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

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 180

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 10

1　背景及び概観 12

1.1　緒言 12

1.2　有効性評価に用いた臨床開発プログラムの概観 14

1.3　有効性の評価項目及び解析の概観 18

1.3.1　IGA、EASI、及びそう痒数値評価スケールの最高値 18

1.3.2　他の有効性評価 20

1.3.3　プラセボ対照の第 3 相試験で使用した有効性評価項目の解析 23

1.4　臨床的有効性の概要の構成 24

2　個々の試験結果の要約 25

2.1　R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験（第 1b 相、4 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 29

2.1.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 29

2.1.2　有効性成績 30

2.2　R668-AD-1121 試験（第 2a 相、4 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 31

2.2.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 31

2.2.2　有効性成績 32

2.3　R668-AD-1117 試験（第 2a 相、12 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 33

2.3.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 33

2.3.2　有効性成績 34

2.4　R668-AD-1021 試験（第 2b 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 35

2.4.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 35
2.4.2 有効性成績 36

2.5 R668-AD-1307 試験（第 2 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 38
2.5.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 38
2.5.2 有効性成績 39
2.5.3 探索的バイオマーカーの成績 40

2.6 R668-AD-1314 試験（第 2 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 41
2.6.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 41
2.6.2 ワクチン応答性成績 42
2.6.3 有効性成績 43

2.7 R668-AD-1334 試験：SOLO 1（第 3 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 44
2.7.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 44
2.7.2 有効性成績 45
2.7.3 日本人部分集団の有効性成績 47
2.7.4 自己投与時の有効性成績 50

2.8 R668-AD-1416 試験：SOLO 2（第 3 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 51
2.8.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 51
2.8.2 有効性の成績 52

2.9 R668-AD-1224 試験：CHRONOS （第 3 相、52 週投与、二重盲検、プラセボ対照） 54
2.9.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 54
2.9.2 有効性の成績 56
2.9.3 日本人部分集団の有効性成績 59
2.9.4 自己投与時の有効性成績 61

2.10 R668-AD-1225 試験（第 3 相、148 週投与、非盲検、継続試験） 61
2.10.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学 61
2.10.2 有効性の成績 63

3 全試験を通しての結果の比較と解析 65

3.1 試験対象集団 65
3.1.1 主な選択・除外基準 65

3.1.2 ランダム化 69
3.1.3 患者の内訳 69
3.1.4 患者数及び有効性解析対象集団 72
3.1.5 人口統計学 73
3.1.6 ベースラインの疾患特性 75
3.1.7 他のアトピー／アレルギー疾患の病歴及び AD に対する前治療 77
3.1.8 AD に対する全身性治療薬の使用歴 79
3.1.9 第 3 相試験中の救済治療の使用 80
3.1.10 治療方法の遵守 84
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 85
3.2.1 主要有効性評価項目 89
3.2.1.1 Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（米国及び米国参照国での主要有効性評価項目） 89
3.2.1.2 Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（EU 及び EU 参照国、並びに日本では主要有効性評価項目、US 及び US 参照国では主な副次有効性評価項目として取り扱う） 95
3.2.1.3 評価項目：IGA 及び EASI-75 の要約 101
3.2.2 主な副次有効性評価項目 101
3.2.2.1 ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が改善（4 点以上減少）した患者の割合 101
3.2.2.2 ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が改善（3 点以上減少）した患者の割合 107
3.2.2.3 そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率 111
3.2.2.4 主な副次評価項目：そう痒 NRS の最高値の要約 117
3.2.3 他の副次有効性評価項目 118
3.2.3.1 他の評価項目：そう痒 NRS 118
3.2.3.2 他の評価項目：EASI スコア 119
3.2.3.3 他の評価項目：AD の重症度及び患者報告アウトカム（PRO） 122
3.2.3.4 他の副次有効性評価項目の要約 126
3.3 部分集団における結果の比較 126
3.3.1 部分集団解析：Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合 129
3.3.2 部分集団解析：Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合 135
3.3.3 部分集団解析：ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合 142

3.3.4 部分集団解析：ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合 144
3.3.5 部分集団解析：そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率 144
3.3.6 部分集団解析の要約 150

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 151

4.1 第 3 相試験における評価のために選択された用法・用量 151
4.2 推奨用法・用量を裏付ける有効性データ 151

5 効果の持続、耐薬性 153

5.1 16 週間を超えて投与された患者における効果の持続 153
5.1.1 Week 52 の主な副次有効性評価項目（R668-AD-1224 試験） 153
5.1.1.1 Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合 153
5.1.1.2 Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合 156
5.1.1.3 ベースラインから Week 24 及び Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合 158
5.1.1.4 ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合 161
5.1.2 Week 52 時点の他の副次有効性評価項目（R668-AD-1224 試験） 163
5.1.2.1 ベースラインから Week 52 までの外用 AD 治療薬を使用していない日数の割合（FAS） 163
5.1.2.2 他の評価項目：AD 重症度、患者報告アウトカム 164
5.1.2.3 再燃 166
5.1.2.4 皮膚感染症 167
5.1.3 効果の持続の要約 167

5.2 投与中止後の有効性パラメータの評価 168
5.3 再投与後の有効性パラメータの評価 170

6 結論 175

7 参 考 文 献 176

8 付録 179

表　目　次

表 1 - プラセボ対照の第 3 相試験の主要及び主な副次有効性評価項目の概要 20
表 2 - AD 治療を対象としたデュピルマブの臨床試験の概観 25
表 3 - 探索的有効性評価項目：IGA 及び EASI の要約（R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験、SAF） 30
表 4 - 探索的有効性評価項目の成績（R668-AD-1121 試験、FAS） 32
表 5 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1117 試験、FAS） 34
表 6 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1021 試験、FAS） 37
表 7 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1307 試験、FAS） 39
表 8 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1314 試験、FAS） 43
表 9 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1334 試験、FAS） 47
表 10 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1416 試験、FAS） 53
表 11 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1224 試験、FAS） 58
表 12 - 主な選択／除外基準の一覧（全ての試験） 68
表 13 - 患者の内訳（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、ランダム化された全ての患者） 69
表 14 - 患者の内訳（R668-AD-1224 試験、ランダム化された全ての患者） 71
表 15 - 投与群別の患者数（第 3 相試験、FAS、PPS 及び SAF、ランダム化された全ての患者） 73
表 16 - ベースラインの人口統計学（第 3 相試験、FAS） 74
表 17 - ベースラインの疾患特性（第 3 相試験、FAS） 76
表 18 - 他のアトピー／アレルギー疾患の病歴（第 3 相試験、SAF） 78
表 19 - AD に対する全身性治療薬の使用歴（第 3 相試験、SAF） 80
表 20 - 16 週間の投与期間中に救済治療を受けた累積患者数（%）（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS） 82
表 21 - Week 16 及び Week 52 までに救済治療を受けた累積患者数（%）（R668-AD-1224 試験、FAS） 84
表 22 - 副次評価項目の多重性の調整（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験） 87
表 23 - 副次評価項目の多重性の調整（R668-AD-1224 試験） 88
表 24 - Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 94
表 25 - Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合、及び Week 16 時点で IGA スコアがベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1021 試験、FAS） 94

表 26 - Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 100

表 27 - Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1021 試験、FAS） 100

表 28 - Week 2、Week 4、Week 16 時点でそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 106

表 29 - Week 16 時点でそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 111

表 30 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後のデータを使用せず MI 法で補完） 116

表 31 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）（第 2 相試験、FAS） 116

表 32 - 他の副次評価項目であるそう痒 NRS の日内最高値：（第 3 相試験、FAS） 118

表 33 - 他の副次評価項目：EASI（第 3 相試験、FAS） 120

表 34 - 他の副次有効性評価項目（第 3 相試験、FAS） 123

表 35 - 他の有効性評価項目：Week 16 時点の探索的 POEM、DLQI 及び HADS 解析（第 3 相試験、FAS） 125

表 36 - 有効性解析用部分集団の患者数：Pool 1（FAS） 127

表 37 - 投与群と部分集団の交互作用（Logistical Regression モデル解析）：主要評価項目である Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 129

表 38 - 投与群と部分集団の交互作用（Logistical Regression モデル解析）：Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 136

表 39 - 投与群と部分集団の交互作用（Logistical Regression モデル解析）：ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 143

表 40 - 投与群と部分集団の交互作用（ANCOVA モデル解析）：そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率（Pool 1、FAS、救済治療使用後のデータを使用せず MI 法で補完） 144

表 41 - Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 156

表 42 - Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 158

表 43 - Week 52 時点でそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 161

表 44 - ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 163

表 45 - ベースラインから Week 52 までの TCS/TCI 及び全身性 AD 救済治療薬を使用していない日数の割合（R668-AD-1224 試験、FAS） 164

表 46 - Week 52 時点の他の評価項目 : AD 重症度、患者報告アウトカム（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで） 164

表 47 - Week 52 時点の探索的 POEM、DLQI、HADS の要約（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで） 165

表 48 - Week 52 までの再燃の発現率（R668-AD-1224 試験、FAS） 166

表 49 - ベースラインから Week 52 までの全身療法を必要とする皮膚感染性の TEAE を発現した患者の割合及び発現率（R668-AD-1224 試験、FAS） 167

図　目　次

図 1 - 臨床的有効性の概要に含めたデュピルマブ臨床試験の概観 15

図 2 - 初回の救済治療（外用薬又は全身性治療薬）を実施するまでの時間の Kaplan Meier 曲線（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS） 81

図 3 - 初回の救済治療（外用薬又は全身性治療薬）を実施するまでの時間の Kaplan Meier 曲線（R668-AD-1224 試験、FAS） 83

図 4 - ベースラインから Week 16 までに IGA スコアが 0 又は 1 並びにベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS） 91

図 5 - ベースラインから Week 16 までに IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS） 93

図 6 - ベースラインから Week 16 までに EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS） 97

図 7 - ベースラインから Week 16 までに EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS） 99

図 8 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS） 103

図 9 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS） 105

図 10 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS） 108

図 11 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS） 110

図 12 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（標準誤差［SE］）（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS） 113

図 13 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）（R668-AD-1224 試験、FAS） 115

図 14 - Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合の Forest plot－Pool 1（FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 130

図 15 - Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合の Forest plot（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う） 137

図 16 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均におけるベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）の Forest plot（Pool 1、FAS、救済治療使用後のデータを使用せず MI 法で補完） 145

図 17 - ベースラインから Week 52 までに IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで） 155

図 18 - ベースラインから Week 52 までに EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで） 157

図 19 - ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで） 160

図 20 - ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで） 162

図 21 - そう痒 NRS の日内最高値のベースラインから Week 32 までの変化率の調整平均値（SE）（R668-AD-1021 試験、FAS） 169

図 22 - 各来院時に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF） 171

図 23 - 各来院時点の EASI-75（先行試験のベースライン時点との比較）を達成した患者の割合（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF） 172

図 24 - そう痒 NRS の R668-AD-1225 試験のベースラインからの平均変化率（SE）（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF） 173

図 25 - そう痒 NRS の先行試験のベースラインからの平均変化率（SE）（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF） 174

略号と用語の定義

略号	English	日本語
AAD	American academy of dermatology	米国皮膚科学会
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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
EASI	Eczema area and severity index	ー
EASI-50	≥50% reduction from baseline in EASI score	EASIスコアがベースラインから50%以上減少
EASI-75	≥75% reduction from baseline in EASI score	EASIスコアがベースラインから75%以上減少
EASI-90	≥90% reduction from baseline in EASI score	EASIスコアがベースラインから90%以上減少
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	(United states) Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GISS	Global Individual Signs Score	全般症状スコア
HADS	Hospital anxiety and depression scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般評価
IgE	Immunogloblin E	免疫グロブリンE
IgG	Immunogloblin G	免疫グロブリンG
IL	Interleukin	インターロイキン
LOCF	Last observation carry forward	最終観測値延長法
MI	Multiple imputation	多重代入
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OLE	Open-label extension	非盲検延長
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

略号	English	日本語
PoC	Proof-of-concept	プルーフオブコンセプト
POEM	Patient Oriented Eczema Measure	患者自身による湿疹評価
Pool 1	Also named as the Efficacy Pool	有効性プール
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QOL	Quality of life	生活の質
QW	Once weekly	毎週 1 回
Q2W	Every 2 weeks	隔週 1 回
Q4W	Every 4 weeks	4 週ごとに 1 回
Q8W	Every 8 weeks	8 週ごとに 1 回
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SBA	Serum bactericidal antibody	血清殺菌性抗体
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	ー
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
TARC	Thymus and activation regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	外用ステロイド薬
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下に発現した有害事象
Th2	T-helper type 2	2 型ヘルパーT
5-D	5 dimensions	5 項目

1　背景及び概観

デュピルマブは複数のアトピー疾患の有力な治療薬として Regeneron Pharmaceuticals 社とサノフィ社によって開発されている。本剤の製造販売承認申請書は、医療用医薬品の外用療法では疾患のコントロールが十分でない又はそれらの療法が推奨されない、中等症から重症アトピー性皮膚炎（AD）の成人患者の治療を目的として提出するものである。デュピルマブは外用療法の有無にかかわらず使用することが可能である。デュピルマブは、米国食品医薬品局（FDA）から中等症から重症 AD 治療に関する画期的治療薬（Breakthrough Therapy）に指定されている。

1.1　緒言

AD は、そう痒、皮膚乾燥、並びに紅斑、浸潤／丘疹、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。AD の罹患率は成人で 2～10%と推定される（[Beiber 2008]）。AD は一般に病態生理学的経路が共通である喘息及び他のアトピー／アレルギー疾患と関連している。

AD の病態生理は遺伝及び環境因子による影響を受け、抗原、皮膚バリア欠損、及び免疫調節障害が複雑に関与し、2 型ヘルパーT（Th2）細胞系の著明な活性化により誘発される偏った炎症反応が中心的な役割を果たしている（[Gittler 2012]）。Th2 炎症経路の誘導及び維持には、インターロイキン（IL）-4 及び IL-13 の 2 つのサイトカインが重要である。

中等症から重症の AD は、高度な障害による負担を伴う十分に認識されていない公衆衛生上の問題である（[Murray 2013]）。中等症 AD 患者及び特に重症 AD 患者では、臨床症状は重大な睡眠障害、心理学的及び社会学的に重度な後遺症に至り、患者の日常の生活機能に多大な悪影響を及ぼす生活の質（QOL）の低下を引き起こし、社会経済学的費用の高騰にも繋がっている。

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

中等症から重症 AD は高度、持続性及び衰弱性のかゆみ（そう痒）を特徴とし、そう痒は AD の重要な診断基準の一つとなっている（[Simpson 2016]、[Wahlgren 1999]）。かゆみは、患者の生涯を通して期間及び程度の両方の観点から常に存在する可能性があり、疾患がもたらす患者負担の多くを占める。そう痒は AD 患者の著しい睡眠障害の原因となり日中の眠気や疲労をもたらし、さらに、就労、学業、及び日常生活の生産性を低下させ（[Murota 2010]）、気分にも悪影響を及ぼす（[Sutton 2014]）。

実際、科学的根拠から AD は患者の精神的な健康に深刻な悪影響を及ぼすことが示唆される。AD 患者ではうつ病、不安、及び自殺念慮の発現頻度が増加していることが多くの試験で示されている（[Kimata 2006]、[Dieris-Hirche 2009]、[Zachariae 2004]）。不安及び抑うつ症状は中等症から重症 AD 患者の半数近く（43～46%）に存在し、これらの精神症状の発現頻度は疾患重症度に伴って増加する（[Simpson 2016]、[Wittkowski 2004]、[Zachariae 2004]）。これは目視可能な AD 皮膚病変に関連するものと症状再燃が予測不可能であることの両方による精神的苦悩を反映している可能性がある（[Mizara 2012]）。この精神的負担は更に健康関連の QOL に悪影響を及ぼす場合がある（[Wittkowski 2004]）。実際に、中等症から重症 AD 患者は、乾癬、そう痒症、及び慢性蕁麻疹といった他の皮膚疾患患者と比較して、健康関連の QOL に対してより重度の影響を受けていることが報告されている（[Simpson 2016]、[Lewis 2004]）。AD 患者では欲求不満及び困惑などの様々な心理学的症状が頻繁に見られる。それに応じて、自尊心の低下及び自信の喪失、並びに他者との関係を確立及び管理する能力の低下も多く報告されている（[Zuberbier 2006]）。

AD 治療の主な目標は皮膚炎症を減少すること、及び、特にそう痒といった症状を軽減することである。治療はヘルパーT 細胞の応答をコントロールしようとすることに特化されてきている。AD は外用ステロイド薬（TCS）で主に治療されているが、皮膚萎縮、色素沈着異常、及び座瘡状発疹、並びに全身吸収によるリスクがあるため、特に high potency 以上のランクの薬剤を継続的に長期投与することは推奨されていない。タクロリムスやピメクロリムスなどの外用カルシニューリン阻害薬（TCI）は、持続的な短期治療又は間欠的な長期治療においては一般に安全で有効（medium potency TCS と同程度の有効性）であるが、皮膚がんの懸念やリンパ腫のリスク増加のため、規制当局は該当する添付文書中に長期安全性に関する警告（枠付き警告）を記載するよう要請した。治療ガイドラインでは、TCI は原則として TCS で治療できない「問題となる部位」（例：顔面、外陰部、間擦部位、又は皮膚萎縮部位）に制限されている。軽症 AD 患者の多くは医療用医薬品の外用療法によく反応するが、中等症から重症 AD 患者の多くは外用薬の安全な用量では適切なコントロールに至ることができない。そのため、これらの患者が全身療法の対象となる。

全身療法は外用療法が奏功しない又は外用療法が推奨されない患者を対象に実施される。これらの全身療法は全身性ステロイド薬などの非選択的な免疫抑制薬を含み、重度の毒性及び副作用（例：短期使用に伴う緑内障、浮腫、体重増加、血圧上昇、及び気分動揺；長期使用に伴う白内障、高血糖、骨粗鬆症、皮膚菲薄化、感染のリスク増加、及び小児の成長への影響）と関連している。シクロスポリン及びシクロスポリン A（シクロスポリン）は液性及び細胞性免疫反応に作用する強力な免疫抑制薬であり、一部の地域（米国以外）で重症 AD の治療薬として承認されている。しかしながら、シクロスポリンの毒性としては高血圧、腎及び肝機能障害が一般的に認識されており、更にその使用により易感染性の亢進及びがんの免疫監視機構の低下をも生じる可能性がある。AD 患者において、他の非選択的な免疫抑制薬も適応外及び様々な成績に基づき使用されているが、それらも認知された毒性（例えばメトトレキサートでは骨髄抑制及び肝毒性、アザチオプリンでは白血球減少症など）を有しており、AD の様な慢性かつ生涯にわたる疾患をコントロールすることを困難なものにしている。さ

らに、これらの薬剤による広範な免疫抑制は細菌、真菌、ウイルス、及びマイコバクテリアによる重篤な感染リスクを増大させる。そのため、中等症から重症 AD に対する代替治療については重大かつ満たされていない医療上の必要性がある。

デュピルマブは IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより Th2 経路を選択的に阻害する標的免疫調整薬として、既存の非選択的な免疫抑制全身療法で一般に見られる重要な副作用を伴うことなく、AD の臨床的徴候を軽減し、長期に疾患をコントロールすることを目的とした薬剤である。

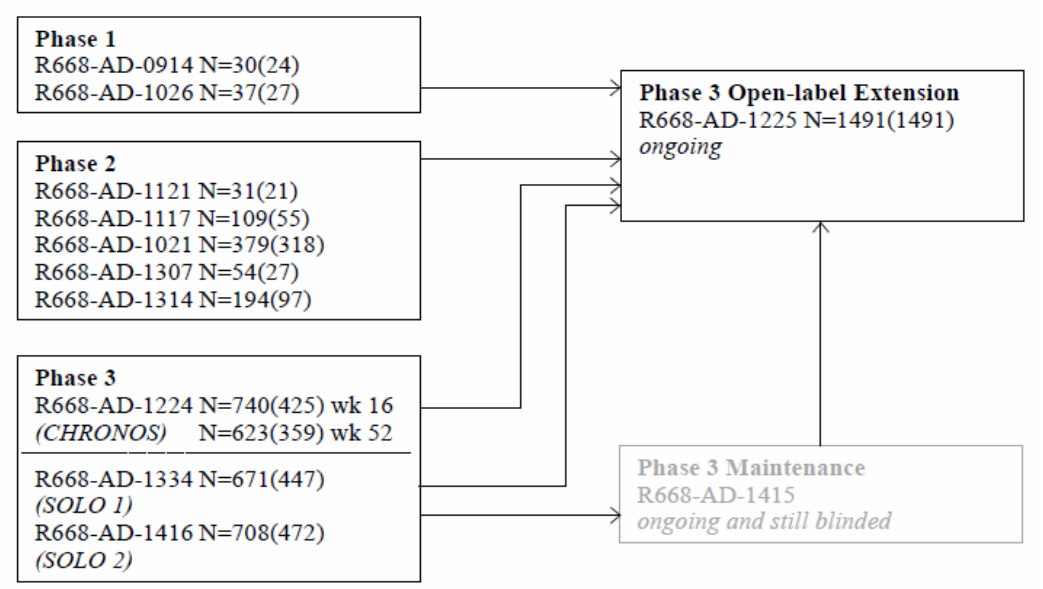
1.2 有効性評価に用いた臨床開発プログラムの概観

本臨床開発プログラムは、安全で有効な治療を現在利用できない中等症から重症 AD 患者を対象にデュピルマブの安全性と有効性を包括的に評価する目的で計画された。患者集団は米国皮膚科学会（AAD）統一診断基準（[Eichenfield 2004]、[Eichenfield 2014]）で定義される成人 AD 患者から構成された。これらの患者は体表面積（BSA）の大部分に中等症から重症の AD 病変が認められ、そう痒を含め重症度が高い AD 症状を有していた。また患者の疾患は医療用医薬品の外用薬で十分にコントロールできていない、若しくは他の外用薬は重大な副作用又は安全性リスクにより推奨されないものであり、全身性 AD 療法の適応となった又は原則的に適応になるであろう患者集団であった。有効性評価には AD 症状の程度及び重症度の測定、QOL に対する AD 疾患症状の影響、並びに不安及び抑うつスコアを含めた（有効性評価項目は1.3項に記載）。

本臨床的有効性の概要では AD 患者を対象に実施した第 1b 相から第 3 相までの 11 試験のデータを示す。これらの試験の大部分では、デュピルマブ単独療法における AD の徴候及び症状の改善効果、及びその程度を検討するために、デュピルマブを TCS などと併用せずに評価した。また、大規模の第 3 相長期投与試験を含む 2 つの試験では、TCS が AD の薬物治療の中心であり、かつ多くの患者が最終的には TCS とデュピルマブを一緒に使用する可能性があることから、外用薬（TCS に必要に応じ TCI を追加）と併用したデュピルマブについても評価した。これらの試験の全てで、デュピルマブ又はプラセボは皮下（SC）注射にて投与された。

本臨床的有効性の概要に含めた、臨床試験の概観を図 1 に示した。

図 1 - 臨床的有効性の概要に含めたデュピルマブ臨床試験の概観



N = the number of patients whose data were included in the efficacy analyses, and number in parentheses represents the number of these patients that were exposed to dupilumab. The total number of patients exposed to dupilumab in the placebo-controlled studies presented in this Summary of Clinical Efficacy was 1913.
Black arrows represent roll-over of patients into the open label extension (OLE) or maintenance studies.
Only patients who achieved an IGA 0 or 1, or EASI-75 after 16 weeks of treatment were eligible to rollover into the maintenance study.
Efficacy data from the maintenance study (R668-AD-1415) are not included in this submission.

AD におけるデュピルマブの有効性は、2 つの第 1b 相試験（R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験）で最初に探索的に検討した。これらは中等症から重症 AD 患者を対象に、用量漸増／連続コホートデザインでプラセボ又はデュピルマブ（75 mg、150 mg、又は 300 mg）を毎週 1 回（QW）4 週間投与し、主に安全性を評価する試験であった。これらの試験でデュピルマブは良好な忍容性を示した。また、有効性に関する検出力が十分な試験ではなかったが、ある程度の臨床的ベネフィットが 4 週間の投与期間後に、特により高用量で明らかとなった（2.1項）。

初期試験で見られた良好な結果を踏まえ、第 2 相プルーフオブコンセプト（PoC）単独療法試験（R668-AD-1117 試験）で、デュピルマブの 1 つの用法・用量（300 mg QW）を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を更に検討した。300 mg QW は第 1 相プログラムで AD 患者に投与した最も高いデュピルマブの用法・用量であり、約 12 週の期間を通して定常状態に達することが期待された。デュピルマブ群は、12 週間の投与後に疾患活動性の全ての他覚的評価項目で臨床的に意味のある改善だけでなく、主にそう痒といった自覚症状の明らかな改善も達成した（2.3項）。

引き続き、検証的第 3 相試験で更に検討するための最適なベネフィット／リスク比を有する用法・用量を特定するために、第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021）が計画された。第 2b 相試験では、100 mg 4 週ごとに 1 回（Q4W）から 300 mg QW までの範囲の 5 つのデュピルマブの用法・用量を検討した。

全ての用法・用量で定常状態又はほぼ定常状態を達成するように 16 週間の投与期間が選択された。血中デュピルマブ濃度を速やかに有効濃度に到達させるために、全ての患者は Day 1 に初回投与（負荷投与）を受けた。複数の有効性評価項目にわたる AD の徴候及び症状において、16 週後にはプラセボ群に比較して、全てのデュピルマブ投与群で明らかな改善が見られた。有効性については用量反応傾向が明らかとなり、最も高い 2 つの用法・用量（300 mg QW 及び 300 mg 隔週 1 回［Q2W］）では、一貫して臨床ベネフィットを示しており、最も低い用量（100 mg Q4W）では最適なものには及ばなかった（2.4項）。ベネフィット／リスク比は良好であり、重要かつ用量依存的な安全性事象は認められなかった。

有効性解析には他の 3 つの第 2 相試験（R668-AD-1121 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1314 試験）を含めた。R668-AD-1121 試験は中等症から重症 AD 患者を対象に、TCS と併用したデュピルマブの安全性及び探索的有効性を評価する目的で計画された（2.2項）。本試験で患者は、標準的な用法・用量による high potentcy TCS をデュピルマブ 300 mg 又はプラセボの QW 投与とともに計 4 週間の投与を受けた。本試験では、デュピルマブと TCS との併用は新たな安全性の懸念がなく、有効性面で相加的な効果を有する可能性が示された。R668-AD-1307 試験は第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）と同様の単独療法試験であり、デュピルマブ（200 mg QW を 16 週間投与）のバイオマーカーへの影響を調査するため、並びに標的組織（皮膚など）中及び血中の両方における細胞及び分子レベルでのデュピルマブの作用機序を更に把握するために計画された（2.5項）。3 つ目の R668-AD-1314 試験は中等症から重症 AD 患者を対象に、デュピルマブ　300 mg QW を 16 週間投与したときの T 細胞依存性及び T 細胞非依存性両方のワクチン応答性への影響を評価する目的で計画された（2.6項）。本試験では有効性解析を副次目的とした。R668-AD-1307 及び R668-AD-1314 試験の両試験では、AD 関連症状の重症度を軽減することにおいて、プラセボと比較してデュピルマブはより有効であった。

第 2 相プログラムで得られたデータ及び第 2b 相用量検討試験で確立された有効性の用量反応関係に基づき、2 つのデュピルマブの用法・用量（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）が、第 3 相試験で更に検討するために選択された。このため、両用法・用量の有効性及び安全性を正式に検証すること、及び高頻度の QW 投与で患者がより大きなベネフィットを示す可能性かあるかどうかといった用法・用量間の違いを評価するために、第 3 相試験は計画された。

第 3 相プログラムは、同様の計画の、検証的、単独療法 2 試験（R668-AD-1334 試験［SOLO 1］及び R668-AD-1416 試験［SOLO 2］）を含み、外用薬では疾患のコントロールが十分でない、若しくは重要な副作用又は安全性リスクにより外用療法が推奨されない中等症から重症 AD 患者を対象に実施した。第 2b 相用量検討試験と同様、第 3 相単独療法試験は、Day 1 に初回用量の投与及び 16 週間の投与期間から構成される試験デザインとした。これらの 2 つの検証的、第 3 相単独療法試験は完了しており、本申請に含めた（2.7項及び2.7.3項）。

また第 3 相プログラムとして、外用薬では疾患のコントロールが十分でない中等症から重症 AD 患者を対象に TCS と併用したデュピルマブの有効性及び安全性を評価する 52 週間投与の長期試験である R668-AD-1224 試験（CHRONOS）も実施した。本試験では、52 週間、標準的な TCS 療法を適応し

た上で、実臨床下での使用を反映しデュピルマブ投与下での TCS 漸減効果を評価する目的で、患者の反応性に応じて TCS 療法の調整を行うこととした。本試験は現在継続中である。ランダム化された全 740 名の Week 16 の主要有効性評価データを本申請に含める（2.9項）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにランダム化され、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 52 週間の治験薬投与期間を完了した 623 名の有効性データも本申請に含めた。あらかじめ規定した仮説検定を行う全ての評価項目の最終解析を本申請に含める。

デュピルマブ第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）に参加した患者は、試験中に見られた反応性に応じて、これらの試験の完了時に 2 つの追跡観察試験に移行することが可能であった。1 つは第 3 相維持療法試験（R668-AD-1415 試験）への参加であり、もう 1 つはデュピルマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検延長（OLE）試験（R668-AD-1225 試験）への参加であった。OLE 試験には R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験でスクリーニングされ組入れ基準を満たしたが、これらの試験の登録進捗によりランダム化できなかった患者、若しくは図 1 中の何らかの先行するデュピルマブ AD 試験に登録された患者が組み入れられた。OLE 試験の結果は、デュピルマブ未投与患者（先行するデュピルマブ試験でプラセボを投与された患者、並びに R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験でスクリーニングされたがランダム化されなかった患者など）、及びデュピルマブが既に投与されていた患者を対象にデュピルマブを 52 週間以上投与したときの有効性情報を提供する。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で利用可能であった 1491 名の患者の有効性データを本申請に含める（2.9.3項）。OLE 試験に組み入れられた時点で、デュピルマブ未投与患者 606 名、既にデュピルマブが投与されていた患者 850 名、及び先行試験の投与群が開鍵されていなかった患者 35 名のデータを結果に含める。

AD の成人患者を対象にデュピルマブの有効性を評価する目的で計画された臨床開発プログラムには、本申請に含まれていない 3 つの付加的な試験も含まれる：

- 単独療法維持試験（R668-AD-1415 試験）：R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（検証的、第 3 相単独療法試験）の投与後 16 週目に、著明な又はとても良好な臨床反応（例えば医師による全般評価［IGA］スコアが 0 又は 1、若しくは Eczema area and severity index［EASI］スコアがベースラインから 75%以上の減少［EASI-75］）を達成した患者は、本維持試験に移行することが可能であった。本試験の目的は、初期治療における高頻度の用法・用量（QW 及び Q2W）で達成した臨床反応が、デュピルマブの低頻度の用法・用量（Q4W 及び 8 週ごとに 1 回［Q8W］）で維持できるかどうかを評価することであった。本試験には、ランダム化治療中止デザインで無治療下での効果の持続を評価できるようにプラセボ群も含めた。本試験の結果は、2 つの異なるデュピルマブの用法・用量（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）について、R668-AD-1224 試験で検討されている長期的な効果の持続の検証になることも期待される。本試験は現時点で継続中であり、今後の薬事申請で必要に応じ結果を示す可能性がある。

- 非盲検薬物相互作用試験（R668-AD-1433 試験）：中等症から重症 AD の成人患者を対象に、選択的チトクロム P-450 の薬物動態へのデュピルマブの影響を検討するための試験である。本試験は現時点で継続中であり、今後の薬事申請で必要に応じ結果を示す可能性がある。
- 第 3 相試験（R668-AD-1424 試験）：経口シクロスポリンでは疾患のコントロールが十分でない又は経口シクロスポリンに対して忍容性が低い、若しくは経口シクロスポリンが医学的に推奨されない重症 AD の成人患者を対象に、デュピルマブの有効性、安全性及び忍容性を検討する試験である。本試験の目的は欧州における市場参入を支持することである。本試験は経口シクロスポリンが AD 治療に対して承認されている国の一部で実施されている。

1.3 有効性の評価項目及び解析の概観

1.3.1 IGA、EASI、及びそう痒数値評価スケールの最高値

AD 治療の目標は皮膚炎症（AD 病変の徴候）を抑制すること、及びそう痒などの自覚症状を改善することである。したがって、臨床開発プログラムを通して IGA、EASI、及びそう痒数値評価スケール（NRS）といった 3 つの評価尺度を主な有効性評価項目として用いた。IGA 及び EASI はともに医師が評価する他覚的な AD 徴候（皮膚病変など）の評価尺度であり、本適応症の薬剤開発において広く検証済のものである。そう痒 NRS はかゆみの重症度を評価するために設計された患者報告アウトカム（PRO）である。これらの有効性パラメータは、他覚的徴候及び自覚症状の両方を考慮し AD 重症度を包括的に記録するため、及び患者の疾患負担に影響を及ぼす主な AD の徴候に対するデュピルマブの効果を評価するために選択された。IGA、EASI、及びそう痒 NRS は BSA とともに、適格性を規定するため、及び疾患重症度が適切なレベル（中等症から重症 AD）である患者の選定を担保するために用いられ、プラセボ対照の第 3 相試験の主要及び主な副次有効性評価項目としても設定された。これらの主な評価項目を以下に記載した。

本臨床開発プログラムで用いた IGA スコアは、全般的 AD 疾患重症度（一度で全身）を評価するための医師が報告する静的な 5 段階の評価手段である。各尺度（0＝消失、1＝ほぼ消失、2＝軽度、3＝中等度、4＝重度）は AD 皮膚病変の全般評価を反映している。プラセボ対照の第 3 相試験で、適格患者はスクリーニング及びベースライン来院時に、IGA スコアが 3 以上であること及び BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上であることが必要とされた。Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合をプラセボ対照の第 3 相試験の主要評価項目とした。Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合を R668-AD-1224 試験の主な副次有効性評価項目とした。

EASI は 0～72 のスコアの複合指数を用いて AD の重症度と程度の両方を体系的に評価する（[Hanifin 2001]）。AD 病変の 4 つの特徴（紅斑、肥厚［硬化、丘疹形成、浮腫］、擦過傷［掻破痕］、及び苔癬化）の重症度は「0＝なし」から「3＝重度」の尺度で評価される。さらに、AD 罹患面積は頭部、体幹、上肢及び下肢それぞれ体表面積に対するパーセントとして評価され、0～6 のスコアに変換され

る。部位ごとのスコア変換は次のとおりである：「0」、「1＝1～9%」、「2＝10～29%」、「3＝30～49%」、「4＝50～69%」、「5＝70～89%」、又は「6＝90～100%」。EASI は Harmonising Outcome Measures for Eczema 専門グループから、他覚的な AD 徴候を評価するための望ましい手段として指定されている（[Chalmers 2014]）。プラセボ対照の第 3 相試験で、適格患者はスクリーニング及びベースライン来院時に EASI スコアが 16 以上であることが必要とされた。Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合を、欧州連合（EU）及び EU 参照国、並びに日本において第 3 相試験の 2 つ目の主要評価項目とし、それ以外の全ての国では主な副次有効性評価項目とした。EASI スコアがベースラインから 50%以上減少していることは、一般的には明確な臨床的ベネフィット（概して「中等度以上の改善」）としてみなされているが、特に外用療法が奏功しない中等症から重症 AD 患者において AD 病変の消失を達成又は消失に匹敵する高いレベルでの改善を反映する目的で、EASI-75 を主な副次有効性評価項目として選択した。この治療困難な患者集団における効果の持続、及びデュピルマブと外用療法との併用継続による治療有用性を確認する目的で、Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合を R668-AD-1224 試験における付加的な主な副次有効性評価項目とした。EASI スコアのベースラインから Week 16（R668-AD-1224 試験では更に Week 52）までの変化率、並びに Week 16 時点で EASI スコアがベースラインから 50%以上減少（EASI-50）又は 90%以上減少（EASI-90）を達成した患者の割合をプラセボ対照の第 3 相試験における他の副次有効性評価項目とした。

そう痒 NRS の最高値は、患者が過去 24 時間における自身のそう痒の程度を報告するために用いた検証済の評価スケールである。患者は最大（ピーク時）のかゆみの重症度を評価するため、次の質問に回答する：「過去 24 時間で最もひどかったときのかゆみの重症度を、0～10 の間の数値（「0＝全くかゆみがない状態」、「10＝想像できる範囲で最もひどいかゆみ」）でお答えください」。申請者は、「The United States Food and Drug Administration（FDA）guidance for industry, FDA Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims」中で概説されている推奨に従い、AD の成人患者におけるそう痒の最高値についての項目の検証及び心理測定的な特性を確立した（[Module 5.3.5.4-5 Patient Reported Outcome (PRO) Dossier]）。プラセボ対照の第 3 相試験で、適格患者はベースライン来院時にそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上であることが必要とされた。ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上改善（減少）及び 3 点以上改善した患者の割合、それぞれをプラセボ対照の第 3 相試験の主な副次有効性評価項目とした。R668-AD-1021 試験の心理測定的な解析（[Module 5.3.5.4-5 Patient Reported Outcome (PRO) Dossier]）により、医師及び患者が報告する外的基準（アンカー）に基づく Responder が推定された。これらの解析から、そう痒 NRS の最高値における Responder の最適な定義は 3～4 点の範囲の改善であることが示唆された。これら 2 つの閾値を、様々な時点における、プラセボ対照の第 3 相試験のあらかじめ規定された評価項目とした。Responder 解析を補完するため及び試験の全体集団でのそう痒に対するデュピルマブの効果を評価するために、そう痒 NRS のベースラインから Week 16 までの変化率も主な副次有効性評価項目とした。また、そう痒症状の減少が発現するまでの時間を評価するために、そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 及び Week 4 までに 4

点以上改善した患者の割合を、プラセボ対照の第 3 相試験の主な副次有効性評価項目とした。プラセボ対照の第3相試験における他の有効性評価項目には、そう痒NRSの最高値のベースラインからWeek 16までの変化量、及びそう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 2 までの変化率を含めた。

プラセボ対照の第 3 相試験の主要及び主な副次有効性評価項目の概要を表 1 に示した。これらの評価項目の統計解析を1.3.3項に記載した。

表 1 - プラセボ対照の第 3 相試験の主要及び主な副次有効性評価項目の概要

主要／2 つの有効性評価項目： R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1224 試験
- Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（米国及び米国参照国での主要評価項目）
- Week 16 時点で EASI-75（ベースラインから 75%以上の改善）を達成した患者の割合（EU 及び EU 参照国、並びに日本[a]では 2 つ目の主要評価項目）
主な副次有効性評価項目： R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1224 試験
- Week 16 時点で EASI-75（ベースラインから 75%以上の改善）を達成した患者の割合（本項目は既に 2 つ目の主要評価項目となっている EU 及び EU 参照国、並びに日本では主な副次有効性評価項目ではない）
- ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合
- ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合
- そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率
- ベースラインから Week 4 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合
- ベースラインから Week 2 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合
その他の主な副次有効性評価項目： R668-AD-1224 試験
- Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合
- Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合
- ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合[b]
- ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合[b]
- ベースラインから Week 24 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合[b]

[a] 日本は R668-AD-1334 及び R668-AD-1224 試験に参加した。
[b] Week 16 以降は週 1 回、直前 24 時間以内をふり返って、そう痒 NRS の最高値を収集した

1.3.2 他の有効性評価

臨床開発プログラムの中で用いた他の AD 重症度の評価尺度は SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）、BSA に占める AD 病変の割合、及び全般症状スコア（GISS）であり、これらのパラメータのベースラインから Week 16 まで（R668-AD-1224 試験では更に Week 52 まで）の変化量又は変化率を、プラセボ対照の第 3 相プログラムにおける他の副次有効性評価項目とした。これらの評価項目を以下に記載した。

- SCORAD は臨床研究及び臨床現場で用いられる検証済の評価手段であり、AD の程度と重症度の評価を標準化するために開発された（[European Task Force on Atopic Dermatitis 1993]）。この評価は、3 つの要素（「A = AD 病変に罹患した体表面積」、「B = 重症度」、及び「C = 自覚症状」）で構成されている。AD 病変面積は区分された各体表面積に対するパーセンテージ

で評価し、全ての面積の合計として報告され、最大スコアは 100%となる（合計 SCORAD の計算式では「A」にあたる）。重症度は AD に特有の 6 つの症状（紅斑、腫脹、滲出液／痂皮、掻破痕、皮膚の肥厚／苔癬化、皮膚の乾燥）を「0＝なし」、「1＝軽度」、「2＝中等度」、又は「3＝重度」の尺度を用い評価され、合計で最大 18 点となる（合計 SCORAD の計算式では「B」にあたる）。自覚症状はそう痒及び不眠について「0＝かゆみ（又は不眠）なし」から「10＝想像できる範囲で最もひどいかゆみ（又は不眠）」までの Visual analogue scale で患者又は家族が記録し、最大スコアは 20 となる（合計 SCORAD の計算式では「C」にあたる）。SCORAD は「A/5＋7B/2＋C」で算出され、最大スコアは 103 となる。

- BSA に占める AD 病変の割合は体の主要部位（頭部、体幹、上肢、及び下肢）ごとに評価し、全ての主要部位を合計したパーセンテージとして報告する。治験責任／分担医師は「9 の法則」を用い BSA に占める AD 病変の割合を評価する。各部位の最大スコアは、「前頭部＝4.5%」、「後頭部＝4.5%」、「体幹前部＝18%」、「背部＝18%」、「各前下肢＝9%」、「各後下肢＝9%」、「各前上肢＝4.5%」、「各後上肢＝4.5%」、及び「陰部＝1%」である。AD 病変は 2 つ以上の部位に広がっている、又は全ての部位に広がっていない場合がある。それらの場合、BSA に占める AD 病変の割合は患者の手のひらが体の 1%に該当するとして測定する。BSA に占める AD 病変の割合の合計は、全病変面積を合算し 0～100%の範囲となる。プラセボ対照の第 3 相試験に組み入れるため、患者はスクリーニング及びベースライン来院時に BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上であることが必要とされた。
- GISS は AD 病変のそれぞれの要素（紅斑、浸潤／丘疹形成、掻破痕、苔癬化）を、EASI 重症度評価基準で用いた 4 段階の尺度（「0＝なし」から「3＝重度」）で、全般的に（すなわち、解剖学的な部位ごとではなく全身について）ランク付けした評価である。

臨床開発プログラムの中で用いた他の PRO は 5 項目（5-D）そう痒スケール、そう痒 NRS の平均、患者自身による湿疹評価（POEM）、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）、及び病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）であった。5-D そう痒スケールは、かゆみを背景とする 5 つの項目（程度、期間、傾向、障害度、及び分布）を評価するために臨床試験で用いた 5 つの質問手段である（[Elman 2010]）。このそう痒評価は第 1 相及び第 2 相試験の一部の試験で用いたが、第 3 相プログラムには含まれなかった。POEM、DLQI、及び HADS 評価は第 2 相用量検討試験で導入された。これらのパラメータのベースラインから Week 16（R668-AD-1224 試験では更に Week 52）までの変化量又は変化率を第 3 相プログラムの他の副次有効性評価項目とした。さらに、これらのパラメータがベースラインから Week 16 までに閾値以上に変化した患者の割合を、R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験における他の有効性評価項目とした。これらの評価項目を以下に記載した。

- POEM は 7 項目からなり、アトピー性の湿疹を有する小児と成人の疾患症状を評価するために臨床現場及び臨床試験で用いられている検証済の質問票である（[Charman 2004]）。患者は 7 項目（乾燥、かゆみ、掻破痕、ひび割れ、睡眠の妨げ、出血、滲出）の質問に対し、過去 1

週間の症状を認めた頻度に基づき 5 段階の尺度（「0＝なし」、「1＝1～2 日」、「2＝3～4 日」、「3＝5～6 日」、及び「4＝毎日」）を用いて回答し、合計スコアは 0～28 となる（[Charman 2004]）。高スコアは悪い症候状態を表しており、「0～2＝消失又はほぼ消失」、「3～7＝軽度の湿疹」、「8～16＝中等度の湿疹」、「17～24＝重度の湿疹」、「25～28＝極度の湿疹」といった POEM スコア範囲が確立されている。

- DLQI は 10 項目からなり、QOL に及ぼす AD の疾患症状と治療の影響を評価するために臨床現場及び臨床試験で用いられている検証済の質問票である（[Badia 1999]）。患者は過去 1 週間の QOL に及ぼす AD の影響に関する 10 項目の質問に対し、4 段階のスコア（「0＝影響は全くなし又は関係なし」、「1＝影響はわずか」、「2＝影響が大きい」、及び「3＝影響が非常に大きい」）で回答する（[Finlay 1994]）。DLQI は各質問のスコアを合計し計算され、スコアの範囲は 0～30 点となり、スコアが高いほど QOL が低いことを示している。一般的な炎症性皮膚疾患では、DLQI スコアの臨床的に重要な変化は 4 点以上とされる（[Basra 2015]）。
- HADS は、精神科以外の医療機関で患者における不安と抑うつを検出するためにデザインされた検証済で広く用いられている質問票である。繰り返し評価することにより、患者の情緒的状態の変化に関する情報を得ることにもなる（[Bjelland 2002]、[Herrmann 1997]、[Zigmond 1983]）。HADS の質問票は前 1 週間の症状を評価する 14 項目（不安に関する 7 項目及び抑うつ症状に関する 7 項目）で構成される。患者は 4 段階のリッカート尺度により各項目に対して回答する。質問票の各項目は「0＝最も良い」から「3＝最も悪い」でスコア化され、不安と抑うつそれぞれのスコアの範囲は 0～21 点となる。高スコアは悪い状態を示している。「HADS-不安」又は「HADS-抑うつ」のサブスケールスコアがそれぞれ 8 以上の場合は、不安又は抑うつの存在を示していると考えられている（[Bjelland 2002]）。

第 2b 相用量検討試験で導入された他の PRO 指標は、過去 24 時間のそう痒症状を評価するために用いられる 4 段階の尺度であるそう痒分類スケールであった。この尺度は AD の臨床試験で用いられ（[Kaufmann 2006]）、5 段階の尺度よりも患者が「平均的」と回答する傾向が低い。この尺度は、「0＝そう痒なし」、「1＝軽度のそう痒（時折わずかなそう痒／掻破痕）」、「2＝中等度のそう痒（睡眠を妨げない程度の継続的又は断続的なそう痒／掻破痕）」、「3＝重度のそう痒（睡眠を妨げる程度の煩わしいそう痒／掻破痕）」でスコア化される。Week 16 時点でそう痒分類スケールを「そう痒なし」、又は「軽度のそう痒」と回答した患者の割合を、プラセボ対照の第 3 相試験における他の有効性評価項目とした。週スコアは毎日のスコアから算出した。

AD の再燃及び皮膚感染性の治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の評価もプラセボ対照の第 3 相試験の有効性指標とした。再燃は AD 治療の増量又は強化を必要とする疾患増悪と定義された。再燃のベースラインから Week 52 までの発現率は、長期投与試験（R668-AD-1224 試験）の他の副次有効性評価項目とした。皮膚感染性の TEAE は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」又は「皮膚および皮下組織障害」に分類された全ての報告された TEAE について盲検下で判定することにより

特定され、データベースロックの前に確定された。皮膚感染性の TEAE（ヘルペス感染症を除く）を有する患者の割合及びそのベースラインから Week 52 までの発現率、並びに全身性治療薬を必要とする皮膚感染性の TEAE（ヘルペス感染症を除く）を有する患者の割合及びそのベースラインから Week 52 までの発現率を、長期投与試験（R668-AD-1224 試験）の他の副次有効性評価項目とした。

1.3.3 プラセボ対照の第 3 相試験で使用した有効性評価項目の解析

再燃及び皮膚感染性の TEAE を除く全ての有効性解析は、最大の解析対象集団（FAS）でランダム化時に割り付けられた投与群に基づき実施し、全てのランダム化した患者を含めた。52 週間の長期試験（R668-AD-1224 試験）では、Week 52 の評価項目は FAS で解析し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにランダム化された患者のみを含めた。補助的な解析として、主要有効性評価項目の解析は治験実施計画書適合集団（PPS）でも実施し、重大な有効性に関する治験実施計画書からの逸脱のために除外された患者を除く FAS の全ての患者を含めた。再燃及び皮膚感染性の TEAE の解析は、有効性の解析の一部としてあらかじめ規定されており、治験薬を投与された全てのランダム化された患者と定義される安全性解析対象集団（SAF）で投与された群に基づき実施した。

主要／2 つの主要有効性評価項目（2 値変数）はランダム化時の層別因子（地域及び疾患重症度）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。2 値変数の副次有効性評価項目は主要有効性評価項目と同じ方法で解析した。連続変数の評価項目は多重代入（MI）法を用いて共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析し、モデルには投与群、ベースライン値及びランダム化時の層別因子を共変量として含めた。再燃及び皮膚感染性の TEAE の発現率は negative binomial regression モデルを用いて解析し、モデルでは、総発現件数を応答変数、投与群及びランダム化時の層別因子を共変量とした。対数変換した観察期間を offset 変数とした。

全ての有効性変数で、統計解析は各デュピルマブの用法・用量とプラセボとの比較に基づいた。第一種の過誤を 0.05 に保つため、各用法・用量内の検定では有意水準を 0.025 とし、各試験の統計解析計画書（SAP）に規定した階層検定手順により複数の評価項目を検定した。

試験を中止した患者、救済治療を使用した患者、又は欠測値のある患者の取り扱い手順は SAP であらかじめ規定した。要約すると、2 値変数の評価項目では、試験を中止した患者は中止後の時点では Non-responder として取り扱った。Week 16（R668-AD-1224 試験では Week 24 又は Week 52）時に欠測値のある患者は Week 16（R668-AD-1224 試験では Week 24 又は Week 52）時に Non-responder として取り扱った。2 値変数の有効性評価項目では、試験中に耐え難い AD 症状のため救済治療を受けたが治験を継続した患者は（治験薬投与を継続したかどうかにかかわらず）救済治療を使用した時点から Non-responder として取り扱い、救済治療を使用開始後に収集したデータは、連続変数の評価項目では欠測として取り扱った。連続変数の評価項目では、欠測データ（欠側の理由によらず）を MI 法により補完した。全ての試験で、有効性成績が欠測データの取り扱い方法により影響を受けないことを確認する目的で、主要及び主な副次評価項目について、あらかじめ規定した感度分析（救済治療使用後の実測データを使用した解析を含む）を実施した。

部分集団解析は、2 つの主要な試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）、並びに TCS と併用したデュピルマブの長期安全性及び有効性試験（R668-AD-1224 試験）の主要及び主な副次評価項目について実施した。解析に用いた部分集団は3.3項に示した。それぞれの主要な試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の部分集団解析に加え、同様の計画の第 3 相単独療法 2 試験を併合したデータセット（有効性プール［Pool 1］）を用い部分集団解析を実施した。本解析では、投与群と部分集団の交互作用の検定を含めた。これらの2つの主要な単独療法試験の実施内容は同一であることから、データを併合することで、部分集団解析をより多くの患者数で実施した。

1.4　臨床的有効性の概要の構成

AD 治療におけるデュピルマブの有効性は、2 つの主要な第 3 相 16 週間単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）及び主要な第 3 相 52 週間 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）の結果から主に支持されている。また、第 1b 相、第 2 相試験、及び OLE 試験（R668-AD-1225 試験）の結果も補助的な科学的根拠となっている。中等症から重症の AD 治療におけるデュピルマブの有効性を評価する目的で計画された第 1b 相、第 2 相試験、及び第 3 相試験結果のそれぞれの概要を2項に示した。全試験を通しての結果の比較を3項に示した。確認を容易にするため、3項における各有効性評価項目（小区分）は、最初に第 3 相単独療法試験の結果を並べて比較し、次に第 3 相 TCS 併用療法試験の該当評価項目の考察を行った。全 3 試験の評価項目の結果を、単独療法と TCS 併用療法の結果を並べて確認できるように 1 つの表中に示した。その次に、比較可能な評価項目データが利用できる場合、12 週間及び 16 週間の第 2 相試験のデータを有効性の補助的な科学的根拠として要約した。部分集団解析の結果を3.3項に示した。

推奨用法・用量を支持する有効性データの概要を4項に示した。

AD 治療におけるデュピルマブの効果の持続は、プラセボ対照の TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）の Week 52 の評価項目の結果から支持されており、Week 52 の各有効性評価項目を5.1項に示した。比較可能な評価項目データが利用できる場合、OLE 試験で 52 週間以上投与された全患者の有効性データを効果の持続に関する補助的な科学的根拠として、その次に示した。

投与中止後の患者の有効性パラメータの評価を5.2項に示した。有効性パラメータは第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）の追跡調査期間を完了した患者から得られた。

先行試験から OLE 試験（R668-AD-1225 試験）への移行中に生じる投与中断期間の後にデュピルマブを再投与された患者における有効性パラメータの概要を5.3項に示した。有効性パラメータの評価は投与中断期間が 13 週を超えた患者の部分集団から得られた。デュピルマブが検出できなくなるまでの時間の中央値は、他の試験において 300 mg Q2W 又は 300 mg QW の定常状態での最終投与後、それぞれ 10 週間又は 13 週間であることが示された。そのため、先行試験でデュピルマブの投与を既に受け、かつ 13 週を超える投与中断期間を有する患者に対しては、この試験における投与の再開は再曝露となる。

2　個々の試験結果の要約

中等症から重症 AD 患者を対象としたデュピルマブの有効性評価のために計画された全ての試験の一覧を表 2 に、各試験の要約を以降の各項に示す。

また、治験実施計画書の改訂版を複数有する試験では、データベースロック前の最終改訂版を反映した試験実施内容のみを本項に示す。各国独自の改訂版を有する試験では、全世界版の治験実施計画書のみを本項には示す。試験デザインに対する全ての改訂版は個々の治験総括報告書（CSR）中に記載されている。

プラセボ対照の第 3 相試験（R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1224 試験）の有効性解析は、治験薬を投与されたかどうかにかかわらず全てのランダム化された患者と定義された FAS で実施した。52 週間投与の長期試験（R668-AD-1224 試験）では、Week 52 の評価項目は FAS で解析し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにランダム化された患者のみを含めた。第 2 相試験では、FAS は治験薬を 1 回以上投与されたランダム化された全ての患者と定義された。第 1b 相試験及び OLE 試験（R668-AD-1225 試験）では、FAS の解析集団は定義されず、全ての有効性解析は SAF で実施した。

第 2 相及びプラセボ対照の第 3 相試験における、選択及び除外基準を3.1.1項に記載した。

表 2 - AD 治療を対象としたデュピルマブの臨床試験の概観

試験 添付資料番号 試験の進行状況	対象集団 解析集団	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	被験薬：投与量、投与経路、投与頻度（ランダム化例数）
第 1b 相				
R668-AD-0914.01 [Module 5.3.3.2-1] 完了	中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された全 30 名を SAF に含めた。	探索的目的は、デュピルマブの複数の SC 用量の臨床効果を評価することであった。 探索的有効性評価項目の結果を表 3 に示した。	ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、用量漸増、反復投与（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：4 週間 • 追跡調査：8 週間	• デュピルマブ 75 mg SC, QW （n=8） • デュピルマブ 150 mg SC, QW （n=8） • デュピルマブ 300 mg SC, QW （n=8） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=6）
R668-AD-1026.01 [Module 5.3.3.2-2] 完了	中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された全 37 名を SAF に含めた。	探索的目的は、デュピルマブの複数の SC 用量の臨床効果を評価することであった。 探索的有効性評価項目の結果を表 3 に示した。	ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、用量漸増、反復投与（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：4 週間 • 追跡調査：8 週間	• デュピルマブ 150 mg SC, QW （n=14） • デュピルマブ 300 mg SC, QW （n=13） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=10）

試験 添付資料番号 試験の進行状況	対象集団 解析集団	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	被験薬：投与量、投与経路、投与頻度（ランダム化例数）
第 2 相				
R668-AD-1121.01 [Module 5.3.5.1-1] 完了	High potency TCS で治療適応となる、慢性の中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された全 31 名を FAS 及び SAF に含めた。	探索的目的は、TCS と併用投与したデュピルマブの反復 SC 投与の臨床効果を評価することであった。 探索的有効性評価項目の結果を表 4 に示した。	ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、反復投与（デュピルマブ +TCS 併用療法） • 投与期間：4 週間 • 追跡調査：7 週間	• デュピルマブ 300 mg SC, QW（n=21） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=10） 併用療法： 全ての患者は、非盲検で high potency TCS との連日併用投与（最大 28 日間）を受ける。
R668-AD-1117 [Module 5.3.5.1-2] 完了	中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された全 109 名を FAS 及び SAF に含めた。	主要目的は、デュピルマブの反復 SC 投与の臨床効果を評価することであった。 主要及び副次有効性評価項目の結果を表 5 に示した。	ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、反復投与（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：12 週間 • 追跡調査：16 週間	• デュピルマブ 300 mg SC, QW（n=55） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=54）
R668-AD-1021 [Module 5.3.5.1-3] 完了	外用薬ではコントロールが十分でない、若しくは外用療法が（副作用又は安全性リスクにより）推奨されない中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された 380 名中、379 名を FAS 及び SAF に含めた。	主要目的は、複数のデュピルマブ用法・用量の有効性をプラセボと比較して評価することであった。 主要及び副次有効性評価項目の結果を表 6 に示した。	ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、用量検討（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：16 週間 • 追跡調査：16 週間（OLE 試験への参加を断った患者対象）	全ての患者は Day 1 に初回用量（全ての 300 mg 群では 600 mg、100 mg 又は 200 mg 群では 400 mg、若しくはプラセボ群ではプラセボ）による投与を受ける。 Q2W 及び Q4W 投与法に割り当てられた患者は、デュピルマブが投与されないときは注入量が一致しているプラセボの週 1 回投与を受ける。 • デュピルマブ 100 mg SC, Q4W（n=65） • デュピルマブ 300 mg SC, Q4W（n=65） • デュピルマブ 200 mg SC, Q2W（n=62） • デュピルマブ 300 mg SC, Q2W（n=64） • デュピルマブ 300 mg SC, QW（n=63） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=61）

試験 添付資料番号 試験の進行状況	対象集団 解析集団	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	被験薬：投与量、投与経路、投与頻度（ランダム化例数）
R668-AD-1307 [Module 5.3.4.2-2] 完了	外用薬ではコントロールが十分でない、若しくは外用療法が（副作用又は安全性リスクにより）医学的に推奨されない中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された全 54 名を FAS 及び SAF に含めた。	主要目的は、デュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。 主要及び副次有効性評価項目の結果を表 7 に示した。	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：16 週間 • 追跡調査：16 週間（OLE 試験への参加を断った患者対象）	患者は Day 1 に初回用量（デュピルマブ 400 mg 又はプラセボ）による投与を受ける。 • デュピルマブ 200 mg SC, QW（n=27） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=27）
R668-AD-1314 [Module 5.3.4.2-1] 完了	有効な外用療法による治療が適応とならない患者を含む、外用薬では疾患のコントロールが十分でない中等症から重症 AD の 18～64 歳の男性又は女性患者。 ランダム化された全 194 名を FAS 及び SAF に含めた。	主要目的は、デュピルマブ 300 mg SC QW 投与を受けている中等症から重症 AD 患者において、ワクチン接種に対する T 細胞依存性免疫応答を評価することであった。副次目的は、ワクチン接種に対する T 細胞非依存性免疫応答及びデュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。 主要及び副次有効性評価項目の結果を 2.6.2項及び表 8 に示した。	破傷風トキソイドを吸着した Adacel®（破傷風・ジフテリア・無菌体百日咳［Tdap］）及び Menomune®（髄膜炎菌多糖体）ワクチン接種に対する免疫応答を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：16 週間 • 追跡調査：16 週間（OLE 試験への参加を断った患者対象）	患者は Day 1 に初回用量（デュピルマブ 600 mg 又はプラセボ）による SC 投与を受ける。 • デュピルマブ 300 mg SC, QW（n=97） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=97） ワクチン： • Adacel®（Tdap） 0.5 ml を Week 12 に筋肉内投与 • Menomune® 0.5 ml を Week 12 に SC 投与
第 3 相				
R668-AD-1334 (SOLO 1) [Module 5.3.5.1-4] 完了	外用薬では疾患のコントロールが十分でない、若しくは外用療法が（忍容性が低い、重大な副作用、又は安全性リスクにより）医学的に推奨されない中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された全 671 名を FAS に、669 名を SAF に含めた。	主要目的は、デュピルマブ単独療法の有効性をプラセボと比較して評価することであった。 主要及び副次有効性評価項目の結果を表 9 に示した。	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：16 週間 • 追跡調査：12 週間	患者は Day 1 に初回用量（デュピルマブ 600 mg 又はプラセボ）による SC 投与を受ける。 Q2W 投与に割り当てられた患者は、デュピルマブが投与されないときは注入量が一致しているプラセボの週 1 回投与を受ける。 • デュピルマブ 300 mg SC, QW（n=223） • デュピルマブ 300 mg SC, Q2W（n=224） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=224）

試験 添付資料番号 試験の進行状況	対象集団 解析集団	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	被験薬：投与量、投与経路、投与頻度（ランダム化例数）
R668-AD-1416 (SOLO 2) [Module 5.3.5.1-5] 完了	外用薬では疾患のコントロールが十分でない、若しくは外用療法が（忍容性が低い、重大な副作用、又は安全性リスクにより）医学的に推奨されない中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された全 708 名を FAS に、707 名を SAF に含めた。	主要目的は、デュピルマブ単独療法の有効性をプラセボと比較して評価することであった。 主要及び副次有効性評価項目の結果を表 10 に示した。	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（デュピルマブ単独療法） • 投与期間：16 週間 • 追跡調査：12 週間	患者は Day 1 に初回用量（デュピルマブ 600 mg 又はプラセボ）による SC 投与を受ける。 Q2W 投与に割り当てられた患者は、デュピルマブが投与されないときは注入量が一致しているプラセボの週 1 回投与を受ける。 • デュピルマブ 300 mg SC, QW（n=239） • デュピルマブ 300 mg SC, Q2W（n=233） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）（n=236）
R668-AD-1224 (CHRONOS) [Module 5.3.5.1-6] 継続中	Medium から High potency TCS では疾患のコントロールが十分でない（必要に応じ TCI を追加）、中等症から重症 AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 ランダム化された 740 名を FAS 及び SAF に含めた。Week 52 の評価項目については、623 名を FAS に含めた（これらの患者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点までにランダム化され、データカットオフ日［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］までに 52 週間の投与を完了していた）。	主要目的は Week 16 までのデュピルマブと TCS の併用療法の有効性を評価することであった。 主要及び副次有効性評価項目の結果を表 11 に示した。仮説検定をあらかじめ規定した全ての評価項目の最終解析結果を本申請に含めた。	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（デュピルマブ+TCS 併用療法） • 投与期間：52 週間 • 追跡調査：12 週間	患者は Day 1 に初回用量（デュピルマブ 600 mg 又はプラセボ）による SC 投与を受ける。 Q2W 投与に割り当てられた患者は、デュピルマブが投与されないときは注入量が一致しているプラセボの週 1 回投与を受ける。 • デュピルマブ 300 mg SC QW + TCS（n=319） • デュピルマブ 300 mg SC Q2W + TCS（n=106） • プラセボ（タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤形）+ TCS（n=315） 併用療法： 全ての患者は Day 1 に標準的な投与方法で Medium potency TCS 治療を開始することが求められる。

試験 添付資料番号 試験の進行状況	対象集団 解析集団	有効性関連の試験目的	試験デザイン及び期間	被験薬：投与量、投与経路、投与頻度（ランダム化例数）
R668-AD-1225 [Module 5.3.5.2-1] 継続中	以前のデュピルマブの臨床試験に参加していた AD の 18 歳以上の男性又は女性患者。 1492 名を組み入れ、1491 名を SAF に含めた。	主要目的は長期安全性を評価することである。副次目的は再投与患者におけるデュピルマブの免疫原性、長期投与に関連する有効性パラメータを観察することである。 主な副次有効性評価項目の結果を2.10.2 項に示した。	多施設共同、OLE 試験 • 投与期間：148 週間（約 3 年）又は製品が市場で使用可能になるまで • 追跡調査：16 週間	患者は Day 1 にデュピルマブ初回用量 600 mg の SC 投与を受け（デュピルマブ 300 mg を投与されていた患者の場合、前試験の最終投与が本試験の初回投与前 4 週未満だった場合は除く）、その後の投与方法はデュピルマブ 300 mg SC QW とした（n=1491）。

2.1 R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験（第 1b 相、4 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.1.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象にデュピルマブ SC 投与の安全性及び薬物動態（PK）プロファイルを評価する、第 1b 相、12 週間、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験であった。両試験における探索的目的は本患者集団におけるデュピルマブの臨床的有効性の評価であった。R668-AD-0914 試験は米国で実施し、デュピルマブの SC 用量である 75 mg QW、150 mg QW、及び 300 mg QW について検討した（[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914.01]）。R668-AD-1026 試験は欧州及びアジア太平洋地域で実施し、デュピルマブの SC 用量である 150 mg QW 及び 300 mg QW について検討した（[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026.01]）。両試験とも、患者がデュピルマブ又はプラセボ QW による合計 4 回の投与を受ける 4 週間の治験薬投与期間、及び 8 週間の追跡観察期間から構成された。探索的有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD（R668-AD-1026 試験のみ）、そう痒 NRS、及び 5-D そう痒スケールを含めた。安全性評価には有害事象（AE）、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

患者の内訳及び人口統計学

R668-AD-0914 試験には合計 30 名の患者が登録され、プラセボ群に 6 名、デュピルマブの各用量群（75 mg、150 mg、及び 300 mg）にそれぞれ 8 名がランダム化された。患者の多くは白人（56.7%）又はアフリカ系アメリカ人／黒人（33.3%）で、年齢の平均（標準偏差［SD］）は 38.6（13.47）歳、及び体格指数（BMI）の平均（SD）は 28.12（8.244）kg/m^2 であった。患者の多く（80%）が試験を完了した。合計 6 名が試験を中止し、その内 4 名がデュピルマブ 75 mg 群であった。最も多く見られた中

止理由は治験薬の効果不十分であり、デュピルマブ 75 mg 群で 2 名及び 300 mg 群で 1 名に見られた（全て投与後の安全性追跡観察期間中）。

R668-AD-1026 試験には 37 名の患者が登録され、プラセボ群に 10 名、デュピルマブ 150 mg 群に 14 名、及び 300 mg 群に 13 名がランダム化された。患者の多くは白人（94.6%）で、年齢の平均（SD）は 43.6（15.36）歳、及び BMI の平均（SD）は 25.02（3.505）kg/m^2 であった。患者の多く（67.6%）が試験を完了し、その内訳はデュピルマブ 300 mg 群で 84.6%、150 mg 群で 71.4%、及びプラセボ群で 40.0%であった。全ての投与群を通して主な中止理由は、AE 以外の理由（「効果不十分」及び「同意撤回」）の患者希望による中止であり、150 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 名が中止した。

これらの試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.1 項] に、PK 及び抗薬物抗体（ADA）データなど臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.1 項] 及び[Module 2.7.2 の 2.3.2 項] に要約した。

2.1.2 有効性成績

探索的な IGA 及び EASI の成績の要約を表 3 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は表 3 の脚注に要約した。両試験の治験薬投与期間中に、デュピルマブ群を通して、疾患活動性に関する大部分の探索的有効性評価項目で改善が見られた。R668-AD-1026 試験では、治験薬投与期間終了時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成している患者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かったが、R668-AD-0914 試験では投与群を通して明確な傾向はなかった（患者数が少ないこと及びデュピルマブ群とプラセボ群間のベースライン特性の違い、並びにデュピルマブ群と比較してプラセボ群では比較的軽度な AD の若年患者集団であった可能性が考えられる）（[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914.01 Section 4.5]）。両試験では、治験薬投与期間を通して EASI スコアの減少率はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で大きく、デュピルマブ 300 mg 群で最大の減少が見られた（表 3 ）。両試験では、治験薬投与期間中の BSA に占める AD 病変の割合、5-D そう痒、及びそう痒 NRS スコアの改善もプラセボ群と比較してデュピルマブ群で見られ、デュピルマブ 300 mg 群で最大の改善が見られた（[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914.01 Section 7.2] [Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026.01 Section 7.2]）。

表 3 - 探索的有効性評価項目：IGA 及び EASI の要約（R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験、SAF）

Endpoint	Study	Placebo	Dupilumab		
			75 mg QW	150 mg QW	300 mg QW
N	R668-AD-0914	6	8	8	8
	R668-AD-1026	10	N/A	14	13
Proportion of patients achieving an IGA score of ≤1 at day 29 (week 4), n (%)	R668-AD-0914	1/6 (16.7%)	0/8	1/8 (12.5%)	0/8
	R668-AD-1026	0/10	N/A	3/14 (21.4%)	2/13 (15.4%)
Mean (SD) percent change in EASI score from baseline to day 29 (week 4)	R668-AD-0914	-37.7% (45.84)	-47.0% (21.93)	-45.3% (34.85)	-66.1% (21.40)
	R668-AD-1026	17.7% (77.29)	N/A	-52.9% (32.83)	-63.1% (29.00)

Categorical variables were analyzed using the Fisher's Exact text. Continuous variables were analyzed by analysis of covariance (ANCOVA), which included treatment as the main factor and baseline values as covariates. Missing values were imputed by the last observation carried forward (LOCF) method in the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914.01 Table 24; Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914.01 Post-text Table 5.3; Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026.01 Table 21; Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026.01 Post-text Table 5.3.

これら 2 試験で見られたデュピルマブの探索的有効性プロファイルは、中等症から重症 AD 患者を対象とするデュピルマブの有効性のさらなる検討を支持するものであった。

2.2 R668-AD-1121 試験（第 2a 相、4 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.2.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1221 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象に TCS との併用によるデュピルマブ SC 投与の安全性及び有効性（探索的）を評価する、第 2a 相、11 週間、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、欧州で実施された（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01]）。対象集団は、強力な TCS により治療されている慢性の中等症から重症 AD の成人患者であった。本試験は、患者がデュピルマブ（300 mg）又はプラセボ QW による合計 4 回の投与を受ける 4 週間の治験薬投与期間、及び 7 週間の追跡調査期間から構成された。プラセボ及びデュピルマブ群の全ての患者は、0.1% メチルプレドニゾロンアセポン酸エステル、0.1% モメタゾンフランカルボン酸エステル、又は 0.1% ベタメサゾン吉草酸エステルなどの強力な TCS（ヒドロコルチゾンの 50～100 倍の力価）による非盲検下での連日併用投与（最長 28 日間）を受けた。患者は、顔面、間擦部、及び外陰部に限局する AD 病変を治療するため low potency 以下の TCS 又は TCI を使用することが可能であった。Day 1／ベースラインから患者は外用薬を 1 日 1 回夕方に使用し、疾患のコントロールが得られるまで最長 28 日間、全ての AD 病変部位に対しこれらの使用を継続した。疾患のコントロールが得られた後は、活動性病変はないが AD が発現しやすい部位（すなわち、病変が消失した部位）に対する TCS の使用は、Day 28 まで毎週 2 日間に制限された。Day 28 以降、残存する AD 病変への外用療法は、治験担当医師の判断で、必要に応じて継続可能とした。探索的有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒 NRS、及び SCORAD を含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

患者の内訳及び人口統計学

合計 31 名の患者が本試験に登録され、ランダム化された（デュピルマブ＋TCS 群に 21 名、プラセボ＋TCS 群に 10 名）。全ての患者が試験を完了した。プラセボ＋TCS 群の 1 名が意識消失の重篤な有害事象により治験薬投与を中止した（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Section 5.3.2.2]）。ベースライン時の人口統計学的特性に投与群間で不均衡はなかった。本試験全体で、患者の多くは白人（96.8%）及び女性（58.1%）であった。年齢の平均（SD）は 36.6（13.01）歳、及び BMI の平均（SD）は 24.83（3.330）kg/m^2 であった。ベースライン時の AD 罹病期間、程度、及び重症度に関する疾患特性は、デュピルマブ＋TCS 群とプラセボ＋TCS 群間で類似していた。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.3 項] に、PK 及び ADA データなど臨床薬理学的成績は [Module 2.7.2 の 2.3.3 項] に要約した。

2.2.2 有効性成績

Week 4 時点（最終投与の 1 週後；治験薬投与期間終了時）の探索的有効性評価項目を表 4 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は表 4 の脚注に要約した。他の探索的評価項目にはベースライン来院以降の各時点の AD 重症度スコアの変化量及び／又は変化率を含めた。患者数が少なかったにもかかわらず、TCS と併用投与したデュピルマブ 300 mg QW は IGA、EASI、そう痒 NRS、及び SCORAD スコアにおける臨床的に意味のある改善を示した（表 4）。IGA、EASI、そう痒 NRS、及び SCORAD スコアにおけるベースラインからの減少量及び減少率（改善を示している）の平均値は、試験で評価したほぼ全ての時点で、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群でより大きなものであった（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Section 6.2]）。

表 4 - 探索的有効性評価項目の成績（R668-AD-1121 試験、FAS）

	Placebo + TCS	**Dupilumab 300 mg QW + TCS**
N	**10**	**21**
Exploratory Endpoints		
Mean (SD) absolute change in IGA from baseline to day 29 (week 4)	-1.0 (1.17)	-1.8 (0.81)
Mean (SD) percent change in IGA from baseline to day 29 (week 4)	-30.6 (39.00)	-52.5 (21.44)
Mean (SD) absolute change in EASI from baseline to day 29 (week 4)	-9.7 (8.42)	-16.9 (8.06)
Mean (SD) percent change in EASI from baseline to day 29 (week 4)	-52.5 (39.53)	-75.6 (13.29)
Mean (SD) absolute change in pruritus NRS from baseline to day 29 (week 4)	-1.6 (2.40)	-4.6 (2.01)
Mean (SD) percent change in pruritus NRS from baseline to day 29 (week 4)	-24.7 (47.30)	-70.7 (21.45)
Mean (SD) absolute change in SCORAD from baseline to day 29 (week 4)	-21.1 (17.99)	-39.9 (15.67)
Mean (SD) percent change in SCORAD from baseline to day 29 (week 4)	-40.0 (33.91)	-59.8 (18.35)
Proportion of patients achieving EASI-50 at day 29 (week 4)	50.0%	100%
Proportion of patients achieving IGA scores of ≤1 at day 29 (week 4)	30.0%	52.4%
Proportion of patients who achieved a reduction in IGA of ≥2 points from baseline to day 29 (week 4)	30.0%	61.9%
Proportion of patients with IGA score ≤1 at day 29 (week 4) who remained relapse-free through the end of the observation period [a]	30.0%	47.6%

[a] observation period = (date of the last visit – date of the first study drug dose) + 1

Note: Changes from baseline at day 29 data are presented in the table; data for endpoints at other post-baseline visits can be found in the Module 5.3.5.1 post-text tables, as noted in the source.

All statistical analyses of efficacy endpoints were exploratory in nature and no multiplicity adjustment was applied. Categorical variables were analyzed using the Fisher's exact test with calculated nominal p-value from comparison between the dupilumab and placebo groups. Continuous variables were analyzed by the analysis of covariance (ANCOVA). Missing values were imputed by the last observation carried forward (LOCF) method in the ANCOVA model.

Source: Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.3.1;Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.1.1; Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.8.1; Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.7.1; Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.2.1; Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.4.1; Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.6.1; Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Post-text Table 6.5.1

デュピルマブ 300 mg QW＋TCS 群の患者は、より少ない TCS 使用量であったにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群の患者と比較してより優れた臨床効果を示した（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Section 4.5.5.1]）。本試験の Day 1（ベースライン）から Day 29／Week 4 までの間の TCS 総投与量の平均（SD）は、プラセボ群で 99.4（152.49）g、デュピルマブ群で 48.7（40.27）g であった。デュピルマブ群の TCS 使用量の平均（SD）はベースライン 1 週後（Day 8／Week 1 に集計）で 14.0（13.13）g

であったのに対し、ベースライン 4 週後（Day 29／Week 4 に集計）では 11.1（14.71）g であり、経時的に減少した。プラセボ群では TCS 使用量の平均は試験期間を通して同じであった。

本試験で見られた良好な安全性及び探索的有効性プロファイルは、中等症から重症 AD 患者を対象に high potency TCS と併用するデュピルマブのさらなる検討を支持するものであった。これらの結果から、本患者集団においてデュピルマブ 300 mg QW が high potency TCS の必要量を減少する可能性があることも示された。

2.3 R668-AD-1117 試験（第 2a 相、12 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.3.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1117 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象にデュピルマブ SC 投与の有効性、安全性及び忍容性、並びに薬力学を評価する、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、PoC 試験であり、欧州で実施された（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117]）。本試験は、患者がデュピルマブ（300 mg QW SC）又はプラセボ QW による合計 12 回の投与を受ける 12 週間の治験薬投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間から構成された。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒 NRS、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、及び 5-D そう痒スケールを含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

患者は耐え難い AD 症状に対する治療のため、試験中に併用禁止薬又は禁止処置であるかどうかにかかわらず救済治療を受けることが可能であった。AD 治療のために使用された薬剤（治験薬以外）及び処置は救済治療として取り扱った。救済治療を受けた患者では治験薬投与を中止した。

患者の内訳及び人口統計学

合計 109 名の患者が本試験に登録され、ランダム化された（デュピルマブ群に 55 名、プラセボ＋TCS 群に 54 名）。試験を完了した患者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（それぞれ 44.4%及び 74.5%）。中止理由の最も多かったものは「治験薬効果不十分」であった（プラセボ群： 42.6%、デュピルマブ群：12.7%）。ベースライン時の人口統計学的特性はデュピルマブ群とプラセボ群間で不均衡はなかった。全ての患者は白人であり、年齢の平均（SD）は 36.5（11.69）歳、体重の平均（SD）は 75.30（17.632）kg、及び BMI の平均（SD）は 25.20（4.768）kg/m^2 であった。IGA スコアの平均（SD）は 3.9（0.68）、EASI スコアの平均（SD）は 29.6（13.59）、及びそう痒 NRS スコアの平均（SD）は 5.9（1.66）であった。ベースライン時の AD 罹病期間、程度、及び重症度に関する疾患特性は、デュピルマブ群とプラセボ群間で類似していた。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.2 項] に、PK 及び ADA データなど臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.4 項] に要約した。

2.3.2 有効性成績

本試験の主要及び副次有効性評価項目を表 5 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は、救済治療を行った患者データの取り扱いを含め、表 5 の脚注に要約した。EASI スコアのベースラインから Week 12 までの減少率の平均値は、最終観測値延長法（LOCF）解析に基づき、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意に大きなものであった（デュピルマブ群：-74.0%、プラセボ群：-23.3%、P<0.0001；表 5）。副次有効性項目（Week 12 時点で IGA スコアが 0 又は 1、若しくは EASI-50 を達成した患者の割合、並びに EASI、IGA、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、そう痒 NRS、及び 5-D そう痒のベースラインから Week 12 までの変化量及び／又は変化率）の解析から、AD 重症度におけるプラセボ群と比較してデュピルマブ群ではより大きな減少が示された（表 5）。EASI 及び IGA 有効性スコアの改善は、投与開始 7 日後（ベースライン後の初回評価時点）という早期に見られ（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Figure 2, Figure 11]）、また投与終了後 4～6 週間にわたり持続した（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Figure 3, Figure 12]）。

本 PoC 試験から、中等症から重症 AD 患者に対するデュピルマブ 300 mg QW の 12 週間 SC 投与が AD の重症度を低下させ、かつそう痒を改善すること、併せて早ければ投与開始 7 日後という初回評価時点で効果を発現することが示された。

表 5 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1117 試験、FAS）

	Placebo	Dupilumab 300 mg QW
N	**54**	**55**
Primary Endpoint		
Mean (SD) percentage change in EASI from baseline at week12	-23.3% (49.26)	-74.0% (26.94)***
Secondary Endpoints		
Proportion of patients achieving IGA 0 or 1 at week 12	7.4%	40.0%
Proportion of patients achieving EASI-50 at week 12	35.2%	85.5%
Mean (SD) change in EASI from baseline to week 12	-6.4 (14.85)	-19.9 (11.52)
Mean (SD) change in IGA score from baseline to week 12	-0.6 (1.07)	-1.9 (0.98)
Mean (SD) percent change in IGA score from baseline to week 12	-14.7% (27.37)	-49.5% (25.94)
Mean (SD) change in BSA involvement with AD from baseline to week 12	-9.0 (21.07)	-27.4 (22.81)
Mean (SD) change in SCORAD from baseline to week 12	-9.8 (20.53)	-35.0 (19.43)
Mean (SD) change in Pruritus NRS from baseline to week 12	-0.9 (2.07)	-3.5 (2.00)
Mean (SD) change in 5-D Pruritus from baseline to week 12	-1.9 (4.28)	-7.4 (4.33)

Primary efficacy endpoint: The primary efficacy variable (EASI) was analyzed using an ANCOVA model, with treatment and baseline immunoglobulin E (IgE) stratum as the fixed effects and baseline EASI score as a covariate. Missing data were imputed by the last observation carried forward (LOCF) approach. The efficacy data were set to missing after rescue medication use and after the early termination visit for patients who prematurely discontinued treatment. ***P-value for treatment group comparison <0.0001.
Secondary efficacy endpoints: Continuous efficacy variables were analyzed using the same method as the primary endpoint analysis. Categorical efficacy variables were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel test, which was stratified by baseline IgE level. Missing values were imputed by LOCF method. The observed efficacy data were set to missing after rescue medication was used. No multiplicity adjustments were applied. All nominal P-values vs. placebo for secondary endpoints were <0.0001.
Source: Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 17; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 18; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 19; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 20; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 21; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 22; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 23; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 24; Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 25

2.4　R668-AD-1021 試験（第 2b 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.4.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1021 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象にデュピルマブ SC 投与の用量反応プロファイルを評価する、第 2b 相、32 週間、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量検討試験であり、欧州、日本、及び北米で実施された（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021]）。本試験は、患者がデュピルマブ（100 mg Q4W、300 mg Q4W、200 mg Q2W、300 mg Q2W、又は 300 mg QW）又はプラセボによる投与を受ける 16 週間の治験薬投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間から構成された。全ての患者は Day 1 に初回用量（全 300 mg 群では 600 mg、100 mg 若しくは 200 mg 群では 400 mg、又はプラセボ群ではプラセボ）による投与を受けた。対象集団は、外用薬では疾患のコントロールが十分ではない、又は外用療法が（副作用又は安全性のリスクにより）推奨されない中等症から重症 AD の成人患者であった。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒スコア（NRS、4 段階のカテゴリースケール及び 5-D そう痒スケール）、SCORAD、POEM、及び GISS を含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

患者は耐え難い AD 症状に対する治療のため、試験中に併用禁止薬又は禁止処置であるかどうかにかかわらず救済治療を受けることが可能であった。AD 治療のために使用された薬剤（治験薬以外）及び処置は救済治療として取り扱った。救済治療を受けた患者では治験薬投与を中止した。

患者の内訳及び人口統計学

合計 380 名の患者が本試験に登録され、ランダム化された（デュピルマブ 100 mg Q4W 群に 65 名、300 mg Q4W 群に 65 名、200 mg Q2W 群に 62 名、300 mg Q2W 群に 64 名、300 mg QW 群に 63 名、プラセボ QW 群に 61 名）。患者の多くは Week 16 までの試験を完了した（プラセボ群で 86.9%、デュピルマブ統合群で 92.2%）。治験薬投与を中止した患者の割合はデュピルマブ統合群（16.3%）に比較してプラセボ群（26.2%）で高かった。治験薬投与を中止した患者の割合は 300 mg QW 群（7.9%）で割合が最も低かったが、デュピルマブ投与群間で用量反応は見られていない。治験薬投与を中止した理由の最も多かったものは「効果不十分」であり、プラセボ群の割合（21.3%）は、デュピルマブ統合群（7.2%）に比較して高かった。「効果不十分」と報告している患者の割合は、最小用量（100 mg Q4W）群の 15.4%から最高用量（300 mg QW）群の 1.6%までの範囲で、逆向きの用量反応を示した。全体として、Week 32 までの試験を完了した患者の割合はプラセボ群（68.9%）とデュピルマブ統合群（73.7%）間で類似していた。試験中止理由の最も多かったものは「その他」であり、Week 20 後に OLE 試験へ移行した患者、同意撤回をした患者、及び転居が含まれていた。「効果不十分」と報告している患者の割合はデュピルマブ統合群（4.4%）に比較してプラセボ群（14.8%）で高かった。

全体として、ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間で類似していた。多くの患者が白人（投与群を通して 60.0～76.9%）又はアジア人（同 18.5～24.6%）で、平均年齢は約 37 歳（同 35.8 ± 14.90 ～

39.4 ± 12.06 歳）、平均体重は約 77 kg（同 73.97 ± 17.894 ～80.59 ± 19.062 kg ）、及び平均 BMI は約 26 kg/m^2（25.42 ± 5.196 ～ 27.34 ± 5.951 kg/m^2）であった。ベースライン時の AD 罹病期間、程度、及び重症度に関する疾患特性はプラセボ群とデュピルマブ統合群間で類似していた。投与群を通して、IGA スコアが 3 及び 4 の患者の割合は約半数ずつであり、EASI スコアの平均（SD）は 29.4（11.48）～33.8（14.52）の範囲、及びそう痒 NRS スコアの最高値の平均（SD）は 6.3（1.83）～7.0（2.31）の範囲であった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Post-text Table1.2.2]）。患者は多くのアトピー疾患を併発していた（3.1.7項参照）。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.4 項] に要約し、PK 及び ADA データなど臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.5 項] に要約した。

2.4.2 有効性成績

本試験の主要及び副次有効性評価項目を表 6 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は、多重性の調整及び救済治療を行った患者のデータの取り扱い詳細を含め、表 6 の脚注に要約した。本試験では、プラセボと比較してデュピルマブの全ての用法・用量で AD 重症度スコアの改善が示された。主要有効性解析の結果から、デュピルマブは用量依存的に、かつ統計的に有意な EASI スコアのベースラインから Week 16 までの減少率を生じることが明らかとなった（表 6 ）。プラセボに対する調整平均値の差は 100 mg Q4W で -26.8%、300 mg Q4W で -45.4%、200 mg Q2W で -47.4%、300 mg Q2W で-50.1%、及び 300 mg QW で -55.7%であった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 17]）。デュピルマブの全ての用法・用量でEASIスコアの改善が投与開始1週後という早期に見られた（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Figure 2]）。

主要有効性解析の結果は、副次有効性解析の結果からも支持された。すなわち多重性を調整するデザインではなかったものの、全ての副次評価項目でデュピルマブにとって好ましい、数値的な統計的有意差が示された。また、そう痒 NRS、SCORAD、POEM、及び GISS スコアのベースラインから Week 16 までの変化量及び／又は変化率、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合、Week 16 時点で IGA スコアがベースラインから 2 点以上減少した患者の割合、並びに Week 16 時点で EASI 及び SCORAD スコアがベースラインから 50%、75%、及び 90%以上減少した患者の割合においても改善が見られた（表 6 ）。これらの副次有効性評価項目の改善は投与開始 1 週後という早期に見られた。

本用量検討試験は PoC 試験である R668-AD-1117 試験の結果を追認した。100 mg Q4W の用法・用量の有効性は最適なものには及ばないが、5 つの用法・用量の全てが有効なものであった。有効性データから、最も高い用量（300 mg QW）が数値的には優れていることが示され、用量反応のパターンが示唆された。

表 6 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1021 試験、FAS）

	Placebo	Dupilumab				
		100 mg Q4W	300 mg Q4W	200 mg Q2W	300 mg Q2W	300 mg QW
N	**61**	**65**	**65**	**61**	**64**	**63**
Primary Endpoint						
LS mean (SE) percent change in EASI from baseline at week 16	-18.1 (5.20)	-44.8*** (4.99)	-63.5*** (4.94)	-65.4*** (5.19)	-68.2*** (5.12)	-73.7*** (5.16)
Secondary Endpoints						
Proportion of patients achieving IGA 0 or 1 at week 16	1.6%	12.3%	21.5%	27.9%	29.7%	33.3%
Proportion of patients achieving IGA score reduction ≥2 at week 16	9.8%	20.0%	35.4%	42.6%	46.9%	50.8%
LS mean (SE) percent change in peak weekly averaged pruritus NRS from baseline at week 16	5.15 (4.771)	-15.67 (4.491)	-32.63 (4.516)	-34.12 (4.721)	-40.06 (4.544)	-46.90 (4.608)
LS mean (SE) percent change in overall weekly averaged pruritus NRS from baseline at week 16,	-4.92 (4.492)	-24.11 (4.226)	-41.40 (4.249)	-43.29 (4.439)	-46.50 (4.277)	-53.20 (4.338)
Number of patients with weekly pruritus categorical scores at week 16:						
0	0	3.1%	7.7%	8.2%	3.1%	12.7%
1	23.0%	18.5%	40.0%	47.5%	53.1%	63.5%
2	21.3%	32.3%	27.7%	14.8%	21.9%	14.3%
3	23.0%	12.3%	6.2%	6.6%	4.7%	1.6%
Missing	32.8%	33.8%	18.5%	23.0%	17.2%	7.9%
Proportion of patients achieving EASI-50 at week 16	29.5%	44.6%	70.8%	62.3%	78.1%	82.5%
Proportion of patients achieving EASI-75 at week 16	11.5%	29.2%	49.2%	55.7%	53.1%	60.3%
Proportion of patients achieving EASI-90 at week 16	3.3%	15.4%	29.2%	31.1%	29.7%	36.5%
LS mean (SE) percent change in SCORAD from baseline at week 16	-13.8 (4.14)	-26.6 (3.98)	-48.8 (3.95)	-46.0 (4.12)	-51.2 (4.05)	-56.9 (4.12)
Proportion of patients achieving SCORAD-50 at week 16	19.7%	26.2%	55.4%	52.5%	59.4%	68.3%
Proportion of patients achieving SCORAD-75 at week 16	3.3%	7.7%	21.5%	16.4%	25.0%	23.8%
Proportion of patients achieving SCORAD-90 at week 16	0	3.1%	3.1%	4.9%	6.3%	6.3%
LS mean (SE) percent change in POEM from baseline at week 16	0.2 (4.61)	-14.2 (4.35)	-46.6 (4.33)	-49.2 (4.54)	-44.0 (4.44)	-57.3 (4.52)
LS mean (SE) changes in GISS cumulative score from baseline at week 16	-1.2 (0.38)	-2.3 (0.37)	-4.3 (0.37)	-3.9 (0.38)	-4.5 (0.37)	-4.6 (0.38)

Primary efficacy endpoint: The primary efficacy variable (EASI) was analyzed using an ANCOVA model with treatment and randomization strata (moderate vs. severe, Japan vs. rest of world), and relevant baseline values as covariates. Values after first rescue medication use were set to missing. Missing values were imputed by LOCF. The statistical tests were 2-sided with a significance level of 4.9% due to performance of an interim analysis. Multiplicity was controlled for the primary endpoint using a hierarchical testing procedure. The hierarchical testing procedure was a sequential test with a prespecified order (from the highest dose to the lowest dose), and the testing continued sequentially as long as the null hypothesis for a given dose was rejected. The comparison order was 300 mg QW, 300 mg Q2W, 200 mg Q2W, 300 mg Q4W and 100 mg Q4W, vs. placebo. ***P-value for comparison to placebo group <0.0001.

Secondary efficacy endpoints: The continuous efficacy variables were analyzed using the same methods as were used for the primary analysis. The categorical variables were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomization strata (moderate [IGA=3] vs. severe [IGA=4] AD) and region (Japan vs. rest of world). All tests of secondary efficacy endpoints were 2-sided tests with a significance level of 4.9% without multiplicity adjustment. All nominal P-values vs. placebo for secondary endpoints were <0.049 for 300 mg Q4W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W and 300 mg QW, except the proportion of patients achieving SCORAD-90. All nominal P-values are provided in the source tables quoted below.

Source: Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 17; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 19; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 20; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 21; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 23; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 25; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 29; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 28; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 30; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 31; Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Post-text Table 2.8.1.1

2.5　R668-AD-1307 試験（第 2 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.5.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1307 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象にデュピルマブ SC 投与の有効性、安全性、血清中機能性デュピルマブ濃度推移、及び免疫原性を評価する、第 2 相、32 週間、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、米国、カナダで実施された（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307]）。本試験の探索目的は次の項目の評価である：1) 皮膚生検により評価された表皮過形成へのデュピルマブの効果、2) 皮膚及び血液バイオマーカーへのデュピルマブの薬力学的効果、及び 3) EASI 反応性への胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）予測値。本試験は、患者がデュピルマブ（200 mg QW）又はプラセボ QW による合計 16 回の投与を受ける 16 週間の治験薬投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間から構成された。対象集団は、外用薬で疾患のコントロールが十分でない、又は外用療法が（副作用又は安全性のリスクにより）医学的に推奨されない中等症から重症 AD の成人患者であった。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒スコア NRS、そう痒カテゴリースケール（4 段階）、SCORAD、POEM、及び GISS を含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

患者は耐え難い AD 症状に対する治療のため、試験中に併用禁止薬又は禁止処置であるかどうかにかかわらず救済治療を受けることが可能であった。AD 治療のために使用された薬剤（治験薬以外）及び処置は救済治療として取り扱った。救済治療を受けた患者では治験薬投与を中止した。

患者の内訳及び人口統計学

合計 54 名の患者が本試験に登録され、ランダム化された（デュピルマブ群に 27 名、プラセボ群に 27 名）。患者の多くは Week 16 までの試験を完了した（プラセボ群で 92.6%、デュピルマブ群で 96.3%）。合計 20 名の患者がこの期間中に治験薬投与を中止しており、その割合はデュピルマブ群（14.8%）に比較して、プラセボ群（59.3%）で高かった。治験薬投与を中止した理由で最も多かったものは「効果不十分」で、プラセボ群で患者の 40.7%から報告されたが、デュピルマブ群ではこの理由による中止例は 1 例もいなかった。治験薬投与を中止した理由で次に多かったものは「有害事象」で、該当患者の割合はプラセボ群（14.8%）とデュピルマブ群（11.1%）で類似していた。全体として、Week 32 までの試験を完了した患者の割合は、プラセボ群（48.1%）に比較してデュピルマブ群（63.0%）で高かった。試験中止理由の最も多く見られたものは「効果不十分」であり、デュピルマブ群（3.7%）に比較してプラセボ群の割合（29.6%）で高かった。

ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間で不均衡はなかった。多くの患者が白人（72.2%）で、年齢の平均（SD）は 41.3（14.81）歳、体重の平均（SD）は 75.73（15.013）kg、及び BMI の平均（SD）は 26.56（5.667）kg/m^2 であった。IGA スコア 3 及び 4 の患者の割合は約半数ずつであり（各

50%）、EASI スコアの平均（SD）は 33.8（14.87）、及びそう痒 NRS の最高値の平均（SD）は 7.3（2.22）であった。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.5 項] に要約し、PK 及び ADA データなど臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.6 項] に要約した。

2.5.2 有効性成績

本試験の主要及び副次有効性評価項目を表 7 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は、救済治療を行った患者のデータの取り扱いを含め、表 7 の脚注に要約した。主要な有効性解析の結果から、EASI スコアのベースラインから Week 16 までの減少率はデュピルマブ 200 mg QW で統計的に有意に高いことが示された（表 7）。プラセボに対する調整平均値の差は−69.4±11.5%であった（p <0.0001; [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 23]）。

主要有効性解析の結果は、副次有効性解析の結果からも支持された。すなわち多重性を調整するデザインではなかったものの、全ての副次評価項目でデュピルマブにとって好ましい、数値的な統計的有意差が示された。また、そう痒 NRS、SCORAD、POEM、GISS スコアのベースラインから Week 16 までの変化量又は変化率、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合、Week 16 時点で IGA スコアがベースラインから 2 点以上減少した患者の割合、並びに Week 16 時点で EASI 及び SCORAD スコアがベースラインから 50%、75%、及び 90%減少した患者の割合においても改善が見られた（表 7）。

表 7 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1307 試験、FAS）

Endpoint	Placebo	Dupilumab 200 mg QW
N	**27**	**27**
Primary Endpoint		
LS mean (SE) percent change in EASI from baseline at week 16	-5.8 (8.16)	-75.2 (8.15)***
Secondary Endpoints		
Proportion of patients achieving IGA 0 (clear) or 1 (almost clear) at week 16	0	37.0%
Proportion of patients achieving IGA score reduction ≥2 at week 16	3.7%	51.9%
LS mean (SE) percent change in peak pruritus NRS from baseline at week 16	-8.36 (8.098)	-56.44 (8.248)
Proportion of patients with weekly Pruritus Categorical Scores at week 16		
0	0	11.1%
1	14.8%	55.6%
2	22.2%	11.1%
3	11.1%	7.4%
Missing	51.9%	14.8%
Proportion of patients achieving EASI-50 at week 16	22.2%	77.8%
Proportion of patients achieving EASI-75 at week 16	14.8%	66.7%
Proportion of patients achieving EASI-90 at week 16	0	33.3%
LS mean (SE) percent change in SCORAD from baseline at week 16	-8.2 (5.41)	-54.8 (5.40)
Proportion of patients achieving SCORAD-50 at week 16	7.4%	55.6%
Proportion of patients achieving SCORAD-75 at week 16	0	11.1%
Proportion of patients achieving SCORAD-90 at week 16	0	7.4%

Endpoint	Placebo	Dupilumab 200 mg QW
LS mean (SE) percent change in POEM from baseline at week 16	-12.1 (6.18)	-58.3 (6.31)
LS mean (SE) change in GISS cumulative score from baseline at week 16	-0.5 (0.46)	-4.2 (0.46)

Primary efficacy endpoint: The primary efficacy variable was analyzed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment and randomization strata (moderate [IGA=3] vs.severe [IGA=4] AD), and relevant baseline values as covariates. The last observation carried forward (LOCF) was the major imputation procedure for dropouts or missing data, followed by implementation of ANCOVA. In the event that a patient required rescue medication and/or discontinued the study, the efficacy data was set to missing after rescue medication was used or after the patient was discontinued from the study. In these cases, all missing values were imputed by the LOCF method. The statistical tests were 2-sided at 5% level.
***P-value for treatment group comparison <0.0001.
Secondary efficacy endpoints: Continuous variables were analyzed using the same analysis method as that of the primary efficacy analysis; Categorical variables were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomization strata (moderate [IGA=3] vs. severe [IGA=4] AD). Missing values in categorical variables were defined as failure. All tests of secondary efficacy endpoints were 2-sided tests at 5% level without multiplicity adjustment. All nominal P-values vs. placebo were <0.05 except for SCORAD-75 and SCORAD-90 endpoints. All nominal P-values are provided in the source tables below.
Source: Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 23; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 27; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 28; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 29; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 32; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 33; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 34; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 35; Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 36

2.5.3 探索的バイオマーカーの成績

血清中及び皮膚バイオマーカーの測定、並びに皮膚細菌叢及び皮膚バリアの評価データから、デュピルマブが AD の病因に関わる分子機構に作用し、症状を改善することが示唆された。

デュピルマブによる IL-4 受容体 α の阻害は、血清中 IL-4 の増加及び IL-13 の一過性の増加と関連しており、このことはデュピルマブの既知の作用機序並びに IL-4 受容体の阻害がリガンドの受容体を介する消失を阻害し、その結果、循環血中の IL-4 及び IL-13 濃度を増加するという想定と一致した。アレルギー性の炎症及び AD 疾患重症度のマーカーである TARC、ペリオスチン、肺及び活性調節型ケモカイン、総免疫グロブリン E（IgE）、並びにアレルゲン特異的 IgE などの血清中濃度は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でより大きな減少を示した（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7.4.3]）。

デュピルマブによる治療は、AD による皮膚の特徴の変化と関連付けられている。プラセボ群の患者と比較してデュピルマブ群の患者の皮膚では、AD 皮膚細菌叢を典型的に支配している黄色ブドウ球菌の個体数が減少していた（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7.4.6]）。AD の代表的な特徴のひとつである表皮の過形成に関しては、組織学的表皮の肥厚及びケラチン 16 発現の減少により評価され、プラセボ群の患者と比較してデュピルマブ群の患者の皮膚でより大きく減少することが示された（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7.4.7]）。

デュピルマブの自己免疫活性への影響は、抗二重鎖 DNA 自己抗体（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7.4.4.9]）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7.4.4.10]）、及び抗核抗体（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7.4.4.11]）の測定を通して評価した。これらのデータは、デュピルマブが本試験における自己免疫活性に重大な影響を与えないことを示した。

全体として、本試験の結果から、中等症から重症 AD 患者で AD に関連した症状の重症度を軽減させる点で、プラセボに比較してデュピルマブ 200 mg QW がより有効であったことが示された。

2.6　R668-AD-1314 試験（第 2 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.6.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1314 試験は、デュピルマブ SC 投与を受けている中等症から重症 AD の成人患者を対象に破傷風トキソイドを吸着した Adacel®（破傷風・ジフテリア・無菌体百日咳［Tdap］）及び Menomune®（髄膜炎菌多糖体）ワクチン接種に対する T 細胞依存性及び T 細胞非依存性免疫応答それぞれを評価する、第 2 相、32 週間、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、米国で実施された（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314]）。本試験は、患者がデュピルマブ（300 mg QW）又はプラセボを QW による合計 16 回の投与を受ける 16 週間の治験薬投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間から構成された。対象集団は、有効な外用療法による治療が適応とならない患者を含む外用薬で疾患のコントロールが十分でない中等症から重症 AD の成人患者であった。患者は Week 12 に Adacel®（Tdap）及び Menomune®ワクチン接種を受けた。免疫応答は免疫グロブリンアイソタイプの測定、並びに抗破傷風免疫グロブリン G（IgG）抗体価及び血清型 C 多糖類抗原に対する血清殺菌性抗体（SBA）価を測定することで評価した。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒 NRS スコア、BSA に占める AD 病変の割合、POEM、及び GISS を含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

試験中に、基本的なスキンケア（洗浄及び入浴）、保湿剤、外用麻酔薬、及び抗ヒスタミン薬（使用期間は不問）などの AD に対する併用薬を投与することは可能であった。Mild から super potency までの様々なクラスの TCS の使用は可能であった。TCI は顔面、頸部、間擦部、外陰部などへの使用に限定された。

本試験では救済治療の使用が可能であった。救済治療は AD 症状の悪化又は他の疾患のコントロールが不十分であり必要となった AD 治療の強度を上げること又は治療の段階を上げることと定義され、high potency 以上の TCS、TCS の投与頻度の増加、ベースライン時に使用していた TCS の再開などを含めた。Day 1 から Week 10 までの間に開始又は終了される高用量の全身性ステロイド薬（プレドニゾン換算 10 mg 超）の一連の投与は最大 14 日間、救済治療として可能であったが、当該期間中は治験薬を一時的に中止しなければならなかった。これらの患者は、全身性ステロイド薬を中止後、その半減期の約 5 倍以上の期間が経過し、かつ患者が特異的な免疫抑制薬に関連した臨床的に意味のある継続中の有害事象を有していない場合に、メディカルモニターとの協議及び合意後、治験薬投与を再開することが可能であった。Week 10 から Week 16 までの間、高用量の全身性ステロイド薬の併用投与は禁止された。光線療法又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬の使用は Week 16 以前は救済治療として認められなかった。禁止されていた救済治療を必要とする患者は、治験薬投与を中止する必要があった。

患者の内訳及び人口統計学

合計 194 名の患者が本試験に登録され、ランダム化された（デュピルマブ群に 97 名、プラセボ群に 97 名）。患者の多くは Week 16 までの試験を完了した（プラセボ群で 94.8%、デュピルマブ群で 91.8%）。合計 12 名の患者がこの期間中に治験薬投与を中止しており、その割合はプラセボ群（5.2%）とデュピルマブ群（7.2%）間で類似していた。治験薬投与を中止した理由で最も多く見られたものは「有害事象」で、デュピルマブ 300 mg QW 群で 5.2%に発生したが、プラセボ群ではこの理由による中止例は 1 例もいなかった。「効果不十分」による治験薬投与中止はプラセボ群の 2.1%の患者から報告されたが、デュピルマブ群ではこの理由による中止例は 1 例もいなかった。全体として、大部分の患者が Week 32 までの治験を完了した（プラセボ群で 93.8%、デュピルマブ群で 89.7%）。

ベースライン時の人口統計学的特性はデュピルマブ 300 mg QW 群及びプラセボ群の患者間で類似していた。全体として、多くの患者が白人（64.3%）であり、年齢の平均（SD）は 39.6（13.77）歳であった。IGA スコア 3 及び 4 の患者の割合はそれぞれ 60.8%及び 39.2%であった。EASI スコアの平均（SD）は 30.14（13.442）、及びそう痒 NRS の最高値の平均（SD）は 7.3（2.19）であった。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.6 項] に要約し、PK 及び ADA データを含む臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.7 項] に要約した。

2.6.2　ワクチン応答性成績

本試験の主要目的は、デュピルマブ 300 mg QW で SC 投与されている中等症から重症 AD 患者を対象にワクチン接種に対する T 細胞依存性免疫応答を評価することであった。主要評価項目については、Adacel® （Tdap）ワクチン接種に対する陽性応答を抗破傷風 IgG 抗体価がベースライン時のワクチン接種前値から 4 倍以上増加（接種前値が 0.1 IU/mL 以上である患者）、又は同抗体価が 0.2 IU/mL 以上（接種前値が 0.1 IU/mL 未満である患者）と定義した。Week 16 時点の破傷風トキソイド（Adacel®ワクチン）接種に対する陽性応答を示した患者の割合は、デュピルマブ群（83.3%）とプラセボ群（83.7%）とで同程度であり、両投与群間の 90%信頼区間は（-9.41%, 8.69%）であった（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7.2]）。本試験の副次評価項目は、Adacel® （Tdap）ワクチン接種に対する陽性応答（抗破傷風 IgG 抗体価がベースライン時のワクチン接種前値から 2 倍以上増加［接種前値が 0.1 IU/mL 以上である患者］、又は同抗体価が 0.2 IU/mL 以上である［接種前値が 0.1 IU/mL 未満である患者］と定義する）を示した患者の割合とした。この評価項目の定義を満たす患者の割合は、デュピルマブ群で 95.6%及びプラセボ群で 94.6%であり、両投与群間の 90%信頼区間は（-4.29%, 6.27%）であった（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7.3]）。

本試験の副次目的には、デュピルマブ 300 mg QW で SC 投与されている中等症から重症 AD 患者を対象にワクチン接種に対する T 細胞非依存性免疫応答の評価を含めた。Menomune®ワクチンに対する陽性応答を血清型 C 多糖類抗原の SBA 価が 8 以上と定義した。この結果は、Menomune®ワクチン接種に対する同様の免疫応答性が両投与群で見られ、SBA 価が 8 以上に達した患者の割合は、デュピルマブ群で 86.7%及びプラセボ群で 87.0%であった。2 つの投与群間の 90%信頼区間は（−8.54%, 7.96%）であった（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7.3]）。

2.6.3 有効性成績

AD 症状の改善に関する副次有効性評価項目を表 8 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は、救済治療を行った患者のデータの取り扱いを含め、表 8 の脚注に要約した。副次有効性解析の結果から、（多重性の調整を行わない）全ての副次評価項目においてデュピルマブにとって好ましい、数値的な統計的有意差が示された。また、そう痒 NRS の最高値、BSA に占める AD 病変の割合、GISS、及び POEM スコアのベースラインから Week 16 までの変化量において、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合、Week 16 時点で IGA スコアがベースラインから 2 点以上減少した患者の割合、並びに Week 16 時点で EASI スコアがベースラインから 50%及び 75%減少した患者の割合においても改善が見られた（表 8 ）。

表 8 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1314 試験、FAS）

Endpoint	Placebo	Dupilumab 300 mg QW
N	**97**	**97**
Secondary endpoints		
Proportion of patients achieving an IGA Score of 0 or 1 at week 16	10.3%	44.3%
Proportion of patients achieving EASI-50 at week 16	32.0%	72.2%
Proportion of patients achieving EASI-75 at week 16	19.6%	53.6%
LS mean (SE) change from baseline in maximum itch intensity (pruritus NRS) at week 16	-2.33 (0.274)	-4.46 (0.256)
LS mean (SE) change from baseline in BSA involvement with AD at week 16	-12.0 (2.15)	-30.0 (2.04)
LS mean (SE) changes from baseline in GISS components from baseline at week 16:		
Erythema	-0.4 (0.08)	-0.9 (0.08)
Infiltration/Papulation	-0.4 (0.08)	-1.1 (0.08)
Excoriations	-0.5 (0.09)	-1.2 (0.08)
Lichenification	-0.4 (0.09)	-1.0 (0.09)
LS mean (SE) change from baseline in POEM from baseline at week 16	-4.8 (0.73)	-13.3 (0.70)

The categorical variables were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by randomization strata (moderate [IGA=3] versus severe [IGA=4] AD). Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with a missing score at week 16 were treated as a non-responder. Continuous efficacy variables were analyzed using a mixed-effect model repeated measure approach. The model included factors (fixed effects) for treatment, randomization strata, visit, baseline value, treatment-by-visit interaction, and baseline-by-visit interaction as covariates. The efficacy data were set to missing after rescue treatment was used or after the patient was discontinued from the study. All nominal P-values vs. placebo were <0.0001 and are provided in the source tables below.
Source: Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 22; Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 24; Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 25; Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 26; Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Post-text Table 6.2.8.1.1; Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 27

本試験の結果は、本治験の対象とした中等症から重症 AD の成人患者において、デュピルマブ 300 mg QW による治療が T 細胞依存性（Adacel® ［Tdap］）及び T 細胞非依存性（Menomune®）ワクチン接種後の免疫応答性に影響を与えないことを示した。また、全ての副次有効性評価項目の結果から、AD に関連する症状の重症度を軽減させる点で、プラセボに比べてデュピルマブ 300 mg QW はより有効であったこと、並びにワクチンとデュピルマブとの併用投与は中等症から重症 AD 患者におけるデュピルマブの有効性に影響を与えないことが示された。

2.7　R668-AD-1334 試験：SOLO 1（第 3 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.7.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1334 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象にデュピルマブ SC 投与の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、欧州、日本、アジア太平洋地域、北米で実施された（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334]）。対象集団は、外用薬で疾患のコントロールが十分でない、又は外用療法が（忍容性が低い、他の重大な副作用、又は安全性リスクにより）医学的に推奨されない中等症から重症 AD の成人患者であった。本試験は、患者がデュピルマブ（300 mg QW 又は 300 mg Q2W）又はプラセボによる投与を受ける 16 週間の治験薬投与期間、及び（維持療法試験又は OLE 試験への参加を希望しない患者では）12 週間の追跡調査期間から構成された。デュピルマブ群にランダム化された全ての患者は Day 1 に初回用量 600 mg の投与を受けた。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒 NRS スコア、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、GISS、DLQI、 POEM、及び HADS を含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

試験中、耐え難い AD 症状に対する治療のため併用禁止薬であるかどうかにかかわらず、患者は救済治療を受けることが可能であった。救済治療が外用薬によるものである場合、患者は治験薬投与を継続しながら救済治療を受けることができた。TCI は救済治療として使用することができたが、顔面、頸部、間擦部、外陰部などへの使用に限定された。可能な場合、治験責任医師は救済治療を外用薬に限定することとし、外用療法を 7 日間以上継続しても患者に十分な反応が見られない場合のみ全身性治療薬へ段階を上げることが求められた。ただし、疾患重症度又は他の健康上の理由により、この段階的な救済治療手法が困難な場合、患者は直接 high potency 以上の TCS 又は全身性治療薬による救済治療を受けることが可能であった。もし救済治療が全身性ステロイド薬又は非ステロイド性全身性免疫抑制薬／免疫調整薬によるものである場合、患者は治験薬投与を一時的に中止された。これらの薬剤による救済治療完了後、治験薬投与を再開することができたが、全身性救済治療薬の最終投与から該当薬の半減期の約 5 倍以上の期間が経過するまで再開は認められなかった。

患者の内訳及び人口統計学

合計 917 名の患者がスクリーニングされ、このうち 671 名が本試験に登録及びランダム化された（プラセボ QW 群に 224 名、デュピルマブ 300 mg Q2W 群に 224 名、及び 300 mg QW 群に 223 名）。プラセボ QW 群にランダム化された 1 名（0.4%）及びデュピルマブ 300 mg Q2W 群にランダム化された 1 名（0.4%）は治験薬投与を受けなかった。

16 週間の治験薬投与期間中に、治験薬投与を完了しなかった患者の割合はデュピルマブ 300 mg Q2W 群（7.1%）及び 300 mg QW 群（11.7%）に比較してプラセボ群（17.9%）で高かった。治験薬投与中

止理由の報告頻度上位 3 つは「有害事象」、「効果不十分」、及び「その他」であり、デュピルマブ群の患者に比較してプラセボ群の患者で多く報告された。

治験薬投与期間終了後、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1、若しくは EASI-75 を達成し、かつ AD の救済治療を受けていない患者は維持療法試験へすぐに移行することが可能であった。これらの患者は Week 16 時に維持療法試験に入り、本試験の追跡調査を実施しなかった。維持療法試験への組み入れを選択しない、又は維持療法試験の適格性基準に合致しない患者は、少なくとも 4 週間（本試験として Week 20 まで）の追跡調査を実施し、その後に患者の疾患活動性に応じて Week 20 から Week 28 の間のいずれかの時期に OLE 試験に参加可能であった。患者の IGA スコアが 3 以上又は Week 28 までの追跡調査を完了した場合に、OLE 試験に参加することが可能であった。本試験でランダム化された患者のうち、合計 82.4%の患者が別の試験に移行し（維持療法試験に 36.7%、OLE 試験に 45.8%）、6.4%は Week 28 までの追跡調査期間を完了し、11.2%は試験を完了しなかった。

試験を中止した患者の割合はデュピルマブ群（8.9%）に比較して、プラセボ群（15.6%）で高かった。試験中止理由の報告頻度上位 2 つは「患者希望による中止」（デュピルマブ群よりもプラセボ群で多く報告）、及び「有害事象」（プラセボ群とデュピルマブ群で同程度の報告）であった。

患者の内訳は[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Figure 2] に要約した。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は投与群間で類似していた。多くの患者が白人（67.1%）又はアジア人（24.0%）で、年齢の平均（SD）は 39.5（14.31）歳であった。全体として、患者の 58.1%は男性であり、41.9%は女性であった。IGA スコア 3 及び 4 の患者の割合は約半数ずつであった（それぞれ 51.6%及び 48.3%）。EASI スコアの平均（SD）は 33.6（14.00）、及びそう痒 NRS の最高値の平均（SD）は 7.3（1.91）であった。患者は多くのアトピー疾患を併発していた（3.1.7項）。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.7 項] に要約し、PK 及び ADA データを含む臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.8 項] に要約した。

2.7.2 有効性成績

本試験の主要及び主な副次有効性評価項目を表 9 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は、救済治療を行った患者のデータの取り扱いを含め、表 9 の脚注に要約した。多重性の調整のため、有意水準を 2 つの用法・用量について分け、各用法・用量内の主要有効性評価項目、並びに主な及び他の副次有効性評価項目の検定では serial gatekeeping 法を用いた。副次有効性評価項目の一覧を階層順で3.2項 表 22 に示した。すなわち、副次評価項目については、前の項目での検定において有意水準 0.025 で統計的に有意であった場合に、次の項目について検定を行った。

本試験では、プラセボと比較してデュピルマブの両用法・用量は AD 評価項目（医師及び患者が報告）において臨床的に意味のある改善を示したことが確認された（表 9 ）。これらの評価項目の結果において、両方の用法・用量は非常に類似していた。16 週間の治験薬投与後、主要／2 つの主要評価項目及び主な副次評価項目である「IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合」及び「EASI-75 を達成した患者の割合」はデュピルマブ群で統計的に有意に高かった（表 9 ）。他の主な副次評価項目では、AD の基本的な症状であるそう痒

において臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善が明らかとなった。これには、そう痒 NRS の最高値がベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合において、プラセボ群に比較してデュピルマブ群で明らかにその割合は高かったことが含まれており、この重要な臨床的ベネフィットは Week 2 という早期に見られ、Week 16 まで継続した。さらに、デュピルマブ投与を受けた患者では、そう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 16 までの変化率において、プラセボ投与と比較して明らかに大きな減少を示した。これらの結果の頑健性は、試験中にデュピルマブ群と比較してプラセボ群はより多くの患者が救済治療を受けているにもかかわらず、救済治療後のデータも含めて全ての実測値を用いた解析を含む複数の感度分析から確認された。

主要及び主な副次有効性解析の結果は、連続変数の解析（EASI、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、GISS、DLQI、POEM、及び HADS スコアのベースラインからの変化量及び／又は変化率）、並びに Responder 解析（EASI-50 及び EASI-90 を達成した患者の割合）において、デュピルマブにとって好ましい臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善を示した他の副次有効性評価項目の結果から支持された。これらの副次有効性評価項目の一部では顕著な改善が投与開始 1 週後という早期に見られた。全ての他の副次有効性評価項目の詳細な結果は[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 7.5] に示した。

主要及び主な副次有効性評価項目の部分集団解析では、デュピルマブの両用法・用量が多くの部分集団で有効性スコアを一貫して改善したことが示された。特筆すべきは、疾患の重症度、体重、又は人種にかかわらず、有効性反応は一貫していたことであった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 11.3]）。

本試験は初期の第 2 相試験の結果を検証するものであり、16 週間単独療法で投与されたデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の用法・用量が、外用薬で疾患のコントロールが十分でない中等症から重症 AD 患者に対して大きな臨床的ベネフィットを与えていたことを示している。本試験では、デュピルマブは幅広い臨床指標（AD 病変の程度及び重症度、かゆみ、並びに他の自覚症状、QOL、及び精神的な健康など）において、プラセボと比較して臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善を示したこと、併せて両方の用法・用量で類似した結果であったことが示された。臨床的反応は広範なものであり、特に Non-responder 部分集団を区別する科学的根拠もなかった。両方の用法・用量は同様の臨床的反応を示した。

表 9 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1334 試験、FAS）

	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**
Primary/Co-Primary Endpoint(s) [a]			
Proportion of patients with both IGA 0 or 1 (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16, n (%)	23 (10.3)	85*** (37.9)	83*** (37.2)
Proportion of patients with EASI-75 (≥75% improvement from baseline) at week 16, n (%)	33 (14.7)	115*** (51.3)	117*** (52.5)
Key Secondary Endpoints (in hierarchical order)			
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 16, n/N1 (%) [b]	26/212 (12.3)	87/213*** (40.8)	81/201*** (40.3)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥3 from baseline to week 16, n/N1 (%) [c]	38/221 (17.2)	103/220*** (46.8)	109/211*** (51.7)
LS mean (SE) percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-26.1 (3.02)	-51.0*** (2.50)	-48.9*** (2.60)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 4, n/N1 (%) [b]	13/212 (6.1)	34/213** (16.0)	47/201*** (23.4)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 2, n/N1 (%) [b]	7/212 (3.3)	20/213* (9.4)	19/201* (9.5)

[a] For the US and US reference market countries, the proportion of patients achieving an IGA score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16 was the primary efficacy endpoint, and the proportion of patients achieving EASI-75 at week 16 was the first key secondary efficacy endpoint. For the EU and EU reference markets, and Japan, the proportion of patients achieving an IGA score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16, and the proportion of patients achieving EASI-75 at week 16 were co-primary efficacy endpoints. A serial gatekeeping procedure was used to control the overall type-1 error rate at 0.05 for the primary and secondary endpoints across the 2 dose regimens. Because statistical significance was reached for the primary/co-primary endpoint(s), hierarchical testing was applied to the secondary endpoints at a 2-sided significance level of 0.025 for the comparison between each dupilumab dose regimen and placebo. Inferential conclusions about a secondary endpoint required statistical significance at the 0.025 level for the prior endpoint.

[b] Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥4 (N1).

[c] Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥3 (N1).

Primary/co-primary efficacy endpoints(s): Analysis was performed using the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by randomization strata (region, disease severity). If a patient withdrew from the study, they were counted as a non-responder for the time points after withdrawal. If rescue treatment was used, the patient was counted as a non-responder from the time the rescue treatment was used. If a patient had a missing value at week 16, they were counted as a non-responder at week 16. ***P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.0001.

Key secondary efficacy endpoints: Categorical endpoints were analyzed using the same method as that of the primary efficacy analysis. The percent change from baseline in weekly average of peak pruritus NRS at week 16 was analyzed using the multiple imputation (MI) method with analysis of covariance (ANCOVA) model. If rescue treatment was used, efficacy data was set to missing from the time the rescue treatment was used, and then imputed by the MI method. ***P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.0001, **P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.001, *P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.01.

Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 14; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 16; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 18; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 20; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 22; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 24; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 26.

2.7.3 日本人部分集団の有効性成績

患者背景データ

全体集団及び日本人部分集団（試験の実施地域：日本）の人口統計学的特性の要約を、[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 4.1.1/1] 及び[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 8.5.1/2]に示した。これらの集団のベースラインの疾患特性の要約を、[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 4.2.1/1] 及び[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 4.2.2/9] に示した。

全体集団及び日本人部分集団のデュピルマブ群の患者背景データを比較したところ、体重グループの割合で大きな違いがみられ、70 kg 未満のグループでは、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の全体集団 37.9%（85/224 名）、日本人部分集団 69.4%（25/36 名）であり、QW 群の全体集団 31.8%（71/223 名）、日本人部分集団 60.0%（21/35 名）であった。また、70 kg 以上 100 kg 未満のグループでは、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の全体集団 54.0%（121/224 名）、日本人部分集団 25.0%（9/36 名）であった。一方、体重の記述統計量では同様の差はみられなかった。

体重の全体集団及び日本人部分集団の差は、国際共同治験で一般的にみられるものであり、遺伝的要因及び環境要因によるものと考えられた。日本人部分集団を体重グループごとに区分すると、患者数が極端に少なくなるグループがあり、日本人部分集団内で更に区分して分析する意義は乏しい。

体重の有効性成績に及ぼす影響は全体集団で検討されている（[Module 2.5 の 4.10 項]、[Module 2.7.2 の 3.3 項]、及び[4.2項]）。体重は曝露量と相関することが知られているが、体重のみでは曝露量、及びさらに重要な反応の差を十分に説明することができなかった。ロジスティック回帰分析では、曝露量は統計的に有意な反応の独立変数であった。しかし、個々の被験者がデュピルマブに反応するかどうかには、他の生物学的因子が曝露量よりも大きな役割を果たしていると考えられている。曝露量について、日本人健康被験者（TDU12265 試験）と日本人以外の健康被験者（R668-AS-0907 試験）でデュピルマブの PK を比較して、明らかな差は認められなかった。この結果と一致して、患者集団を含めた 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（[Module 2.7.2 の 3.1.6.4 項]）。

体重以外に、人種、地域、国、並びにベースラインの疾患特性の代表値（平均値又は中央値）や分布で差がみられた項目もあったが、臨床的に意味のあるものではなく、患者背景データの多くの項目で大きな差はみられなかった。

有効性成績の一貫性

有効性に関する一貫性の評価は、日本での申請における 2 つの主要評価項目（Week 16 時点で IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合、及び Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合）について行った。「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 1 に基づき、プラセボ群とデュピルマブ群での群間差を D、その場合の全体集団での群間差を D_{all}、日本人部分集団（試験の実施地域：日本）における群間差を D_{Japan} とし、日本人症例数の設定に用いた $D_{Japan}/ D_{all} > 0.5$ となるかどうかを検討した。

<u>IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合</u>

Week 16 時点で IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合について、プラセボ群との群間差の点推定値（95%信頼区間）は、デュピルマブ 300 mg QW 群の全体集団では 27.0%（19.47%、34.44%）、日本人部分集団では 25.7%（0.95%、48.23%）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の全体集団では 27.7%（20.18%、35.17%）、日本人部分集団では 16.6%（-6.36%、38.81%）であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.1.1.1/1]、[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334

Post-text Table 6.1.1.2/9]）。したがって、いずれの投与群においても D_{Japan}/D_{all} が 0.5 を上回っており、本有効性評価項目において一貫性が認められたと判断した。

IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、日本人部分集団で本剤 300 mg QW 群と比較して Q2W 群で数値的に低い傾向が認められた。本主要評価項目について、全体集団のプラセボ群と本剤 300 mg Q2W 群又は QW 群との差の 95%信頼区間はいずれも日本人部分集団の 95%信頼区間の範囲内であった。本治験は本剤 300 mg QW 群と Q2W 群を比較する試験ではないために、両群を比較するには日本人部分集団の症例数が少なかった（QW 群 35 名、Q2W 群 36 名）。したがって、日本人部分集団の症例数が少なく、ばらつきが大きかったことが数値的な差の要因の 1 つである可能性が考えられる。

全体集団及び日本人部分集団における IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合の Week 16 までの経時推移の主解析（救済治療使用後は欠測値と取り扱い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った場合）の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 1] に示し、その感度分析（データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った場合）の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 2] に示した。

日本人部分集団は患者数が少なく、患者 1 名の増減による達成率への影響が大きい。そのため、検討した各達成率でばらつきが大きかったが、IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は Week 4 以降でプラセボ群より高く、全体集団の成績と矛盾はなく、感度分析でも同様であった。

EASI-75 を達成した患者の割合

Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合について、プラセボ群との群間差の点推定値（95%信頼区間）は、デュピルマブ 300 mg QW 群の全体集団では 37.7%（29.70%、45.77%）、日本人部分集団では 51.4%（27.98%、70.34%）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の全体集団では 36.6%（28.58%、44.63%）、日本人部分集団では 25.0%（2.16%、46.52%）であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.1.1/1] 、[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.1.2/9] ）。したがって、いずれの投与群においても D_{Japan}/D_{all} が 0.5 を上回っており、本有効性評価項目において一貫性が認められたと判断した。

EASI-75 を達成した患者の割合は、日本人部分集団で本剤 300 mg QW 群と比較して Q2W 群で数値的に低い傾向が認められた。本主要評価項目について、全体集団のプラセボ群と本剤 300 mg Q2W 群又は QW 群との差の 95%信頼区間はいずれも日本人部分集団の 95%信頼区間の範囲内であった。IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合と同様に日本人部分集団の症例数が少なく、ばらつきが大きかったことが数値的な差の要因の 1 つである可能性が考えられる。

全体集団及び日本人部分集団における EASI-75 を達成した患者の割合の Week 16 までの経時推移の主解析の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 3] に示し、その感度分析の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 4] に示した。

日本人部分集団は患者数が少なく、患者1名の増減による達成率への影響が大きい。そのため、検討した各達成率でばらつきが大きかったが、EASI-75を達成した患者の割合はWeek 2以降デュピルマブ群でプラセボ群より高く、全体集団の成績と矛盾はなく、感度分析でも同様であった。

そう痒NRSの日内最高値の週平均のWeek 16までの経時推移

全体集団及び日本人部分集団におけるそう痒NRSの日内最高値の週平均のWeek 16までの経時推移について、救済治療使用後は欠測値と取り扱った場合の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 5]に示し、データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用いた場合の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 6]に示した。そう痒NRSの日内最高値の週平均は、全体集団及び日本人部分集団で、全体的にデュピルマブ群で低かった。

まとめ

患者背景データ及び有効性成績において、本試験の全体集団と日本人部分集団には一貫性が認められたと考える。

2.7.4 自己投与時の有効性成績

本試験の全体集団及び日本人部分集団（試験の実施地域：日本）を対象に、治験薬投与期間中に一度でも自己投与を行った患者集団を自己投与集団として部分集団解析を行い、自己投与時のデュピルマブの有効性を検討した。

全体集団では、デュピルマブ各群の8割程度が自己投与を行った。日本における2つの主要評価項目の1つであるWeek 16時点でIGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上の減少を達成した患者の割合は、デュピルマブ300 mg Q2W群及びQW群の自己投与集団でそれぞれ38.6%及び37.8%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 1]）、全体集団では37.9%及び37.2%であった（表 9）。また、もう1つの主要評価項目であるWeek 16時点でEASI-75を達成した患者の割合は、デュピルマブ300 mg Q2W群及びQW群の自己投与集団でそれぞれ53.2%及び50.0%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 2]）、全体集団では51.3%及び52.5%であった（表 9）。

日本人部分集団では、デュピルマブ各群の9割程度が自己投与を行った。Week 16時点でIGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上の減少を達成した患者の割合は、デュピルマブ300 mg Q2W群及びQW群の日本人自己投与集団でそれぞれ18.8%及び34.5%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 3]）、日本人部分集団全体では19.4%及び28.6%であった（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 4]）。また、Week 16時点でEASI-75を達成した患者の割合は、デュピルマブ300 mg Q2W群及びQW群の日本人自己投与集団でそれぞれ25.0%及び48.3%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 5]）、日本人部分集団全体では25.0%及び51.4%であった（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 6]）。

以上のように、全体集団と同様にデュピルマブを自己投与した患者においても十分な臨床的有効性が得られた。類似する結果が、日本人部分集団でも認められた。

2.8　R668-AD-1416 試験：SOLO 2（第 3 相、16 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.8.1　試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1416 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象にデュピルマブ SC 投与の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、欧州、アジア太平洋地域、及び北米で実施された（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416]）。対象集団は、外用薬で疾患のコントロールが十分でない、又は外用療法が（忍容性が低い、他の重大な副作用、又は安全性リスクにより）医学的に推奨されない中等症から重症 AD の成人患者であった。本試験は、患者がデュピルマブ（300 mg QW 又は 300 mg Q2W）又はプラセボによる投与を受ける 16 週間の治験薬投与期間、及び（維持療法試験又は OLE 試験への参加を拒否する患者では）12 週間の追跡調査期間から構成された。デュピルマブ群にランダム化された全ての患者は Day 1 に初回用量 600 mg の投与を受けた。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒 NRS スコア、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、GISS、DLQI、 POEM、及び HADS を含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

試験中、耐え難い AD 症状に対する治療のため併用禁止薬であるかどうかにかかわらず、患者は救済治療を受けることが可能であった。救済治療が外用薬によるものである場合、患者は治験薬投与を継続しながら救済治療を受けることができた。TCI は救済治療として使用することができたが、顔面、頸部、間擦部、外陰部などへの使用に限定された。可能な場合、治験責任医師は救済治療を外用薬に限定することとし、外用療法を 7 日間以上継続しても患者に十分な反応が見られない場合のみ全身性治療薬へ段階を上げることが求められた。ただし、疾患重症度又は他の健康上の理由により、この段階的な救済治療手法が困難な場合、患者は直接 high potency 以上の TCS 又は全身性治療薬による救済治療を受けることが可能であった。もし救済治療が全身性ステロイド薬又は非ステロイド性全身性免疫抑制薬／免疫調整薬によるものである場合、患者は治験薬投与を一時的に中止された。これらの薬剤による救済治療完了後、治験薬投与を再開することができたが、全身性救済治療薬の最終投与から該当薬の半減期の約 5 倍以上の期間が経過するまで再開は認められなかった。

患者の内訳及び人口統計学

合計 962 名の患者がスクリーニングされ、このうち 708 名が本試験に登録及びランダム化された（プラセボ QW 群に 236 名、デュピルマブ 300 mg Q2W 群に 233 名、及び 300 mg QW 群に 239 名）。プラセボ QW 群にランダム化された 1 名は治験薬投与を受けなかった。

16 週間の治験薬投与期間中に、治験薬投与を完了しなかった患者の割合はデュピルマブ 300 mg Q2W 群（5.6%）及び 300 mg QW 群（7.5%）に比較してプラセボ群（19.5%）で高かった。治験薬投与中止理由の報告頻度上位 3 つは「効果不十分」、「有害事象」、及び「その他」であり、デュピルマブ群に比較してプラセボ群で多く報告された。

治験薬投与期間終了後、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1、若しくは EASI-75 を達成し、かつ AD の救済治療を受けていない患者は維持療法試験へすぐに移行することが可能であった。これらの患者は Week 16 時に維持療法試験に入り、本試験の追跡調査を実施しなかった。維持療法試験への組み入れを選択しない、又は維持療法試験の適格性基準に合致しない患者は、少なくとも 4 週間（本試験として Week 20 まで）の追跡調査を実施し、その後に患者の疾患活動性に応じて Week 20 から Week 28 の間のいずれかの時期に OLE 試験に参加可能であった。患者の IGA スコアが 3 以上又は Week 28 までの追跡調査を完了した場合に、OLE 試験に参加することが可能であった。本試験のランダム化された患者のうち、合計 89.0%の患者が別の試験に移行し（維持療法試験に 32.3%、OLE 試験に 56.6%）、2.3%は Week 28 までの追跡調査期間を完了し、8.8%は試験を完了しなかった。

試験を中止した患者の割合はプラセボ群（9.7%）とデュピルマブ統合群（8.3%）で類似していた。試験中止理由の報告頻度上位 2 つは「患者希望による中止」及び「追跡調査不能」であり、プラセボ群とデュピルマブ群で同程度の報告であった。

患者の内訳は[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Figure 2] に要約した。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は投与群間で類似していた。多くの患者が白人（69.1%）又はアジア人（19.6%）で、年齢の平均（SD）は 37.1（14.17）歳であった。全体として、患者の 57.6%は男性であり、42.4%は女性であった。IGA スコア 3 及び 4 の患者の割合は約半数ずつであった（それぞれ 51.7%及び 48.3%）。EASI スコアの平均（SD）は 32.4（13.39）、及びそう痒 NRS の最高値の平均（SD）は 7.5（1.76）であった。患者は多くのアトピー疾患を併発していた（3.1.7項）。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.8 項] に要約し、PK 及び ADA データを含む臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.9 項] に要約した。

2.8.2　有効性の成績

本試験の主要及び主な副次有効性評価項目を表 10 に示し、有効性評価項目の解析で用いた統計手法は、救済治療を行った患者のデータの取り扱いを含め、表 10 の脚注に要約した。多重性の調整のため、有意水準を 2 つの用法・用量について分け、各用法・用量内の主要有効性評価項目、並びに主な及び他の副次有効性評価項目の検定では serial gatekeeping 法を用いた。副次有効性評価項目の一覧を階層順で3.2項の表 22 に示した。すなわち、副次評価項目については、前の項目での検定において有意水準 0.025 で統計的に有意であった場合に、次の項目について検定を行った。

本試験では、プラセボと比較してデュピルマブの両用法・用量は AD 評価項目（医師及び患者が報告）において臨床的に意味のある改善を示したことが確認された（表 10）。これらの評価項目の結果において、両方の用法・用量は非常に類似していた。16 週間の治験薬投与後、主要／2 つの主要評価項目及び主な副次評価項目である「IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合」及び「EASI-75 を達成した患者の割合」はデュピルマブ群で統計的に有意に高かった（表 10）。他の主な副次評価項目では、AD の基本的な症状であるそう痒において臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善が明らかとなった。これには、そう痒 NRS の最高値がベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合において、プラセボ群に比

較してデュピルマブ群で明らかにその割合は高かったことが含まれており、この重要な臨床的なベネフィットは Week 2 という早期に見られ、Week 16 まで継続した。さらに、デュピルマブ投与を受けた患者では、そう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 16 までの変化率において、プラセボ投与と比較して明らかに大きな減少を示した。これらの結果の頑健性は、試験中にデュピルマブ群と比較してプラセボ群はより多くの患者が救済治療を受けているにもかかわらず、救済治療後のデータも含めて全ての実測値を用いた解析を含む複数の感度分析から確認された。

主要及び主な副次有効性解析の結果は、連続変数の解析（EASI、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、GISS、DLQI、POEM、及び HADS スコアのベースラインからの変化量及び／又は変化率）、並びに Responder 解析（EASI-50 及び EASI-90 を達成した患者の割合）において、デュピルマブにとって好ましい臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善を示した他の副次有効性評価項目の結果から支持された。これらの副次有効性評価項目の一部では顕著な改善が投与開始 1 週後という早期に見られた。全ての他の副次有効性評価項目の詳細な結果は、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 7.5] に示した。

主要及び主な副次有効性評価項目の部分集団解析では、デュピルマブの両用法・用量が多くの部分集団で有効性スコアを一貫して改善したことが示された。特筆すべきは、疾患の重症度、体重又は人種にかかわらず、有効性反応は一貫していたことであった（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 11.3]）。

本試験は R668-AD-1334 試験の所見を再現しており、16 週間単独療法で投与されたデュピルマブ 300mg Q2W 及び 300 mg QW の用法・用量が、外用薬で疾患のコントロールが十分でない中等症から重症 AD 患者に対して大きな臨床的ベネフィットを与えていたことを示している。本試験では、デュピルマブは幅広い臨床指標（AD 病変の程度、重症度、かゆみ、及び他の自覚症状、QOL、及び精神的な健康など）において、プラセボと比較して臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善を示したこと、併せて両方の用法・用量で類似した結果であったことが示された。臨床的反応は広範なものであり、特に Non-responder 部分集団を区別する明確な科学的根拠もなかった。両方の用法・用量は同様の臨床的な反応を示した。

表 10 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1416 試験、FAS）

	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**236**	**233**	**239**
Primary/Co-Primary Endpoint(s) [a]			
Proportion of patients with both IGA 0 or 1 (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16, n (%)	20 (8.5)	84*** (36.1)	87*** (36.4)
Proportion of patients with EASI-75 (≥75% improvement from baseline) at week 16, n (%)	28 (11.9)	103*** (44.2)	115*** (48.1)
Key Secondary Endpoints (in hierarchical order)			
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 16, n/N1 (%) [b]	21/221 (9.5)	81/225*** (36.0)	89/228*** (39.0)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥3 from baseline to week 16, n/N1 (%) [c]	29/226 (12.8)	117/231*** (50.6)	115/234*** (49.1)

	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
LS mean (SE) percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-15.4 (2.98)	-44.3*** (2.28)	-48.3*** (2.35)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 4, n/N1 (%) [b]	14/221 (6.3)	51/225*** (22.7)	63/228*** (27.6)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 2, n/N1 (%) [b]	2/221 (0.9)	24/225*** (10.7)	29/228*** (12.7)

[a] For the US and US reference market countries, the proportion of patients achieving an IGA score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16 was the primary efficacy endpoint, and the proportion of patients achieving EASI-75 at week 16 was the first key secondary efficacy endpoint. For the EU and EU reference markets the proportion of patients achieving an IGA score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16, and the proportion of patients achieving EASI-75 at week 16 were co-primary efficacy endpoints. A serial gatekeeping procedure was used to control the overall type-1 error rate at 0.05 for the primary and secondary endpoints across the 2 dose regimens. Because statistical significance was reached for the primary/co-primary endpoint(s), hierarchical testing was applied to the secondary endpoints at a 2-sided significance level of 0.025 for the comparison between each dupilumab dose regimen and placebo. Inferential conclusions about a secondary endpoint required statistical significance at the 0.025 level for the prior endpoint.

[b] Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥4 (N1).

[c] Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥3 (N1).

Primary/co-primary efficacy endpoints(s): Analysis was performed using the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by randomization strata (region, disease severity). If a patient withdrew from the study, they were counted as a non-responder for the time points after withdrawal. If rescue treatment was used, the patient was counted as a non-responder from the time the rescue treatment was used. If a patient had a missing value at week 16, they were counted as a non-responder at week 16. ***P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.0001.

Key secondary efficacy endpoints: Categorical endpoints were analyzed using the same method as that of the primary efficacy analysis. The percent change from baseline in weekly average of peak pruritus NRS at week 16 was analyzed using the multiple imputation (MI) method with analysis of covariance (ANCOVA) model. If rescue treatment was used, efficacy data was set to missing from the time the rescue treatment was used, and then imputed by the MI method. ***P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.0001.

Source: Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 14; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 16; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 18; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 20; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 22; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 24; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 26.

2.9 R668-AD-1224 試験：CHRONOS （第 3 相、52 週投与、二重盲検、プラセボ対照）

2.9.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1224 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象に TCS と併用したデュピルマブ SC 投与の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、欧州、日本、アジア太平洋地域、及び北米で実施された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224]）。対象集団は、medium から high potency TCS（必要に応じて TCI を追加）で疾患のコントロールが十分でない中等症から重症 AD の成人患者であった。本試験は、患者がデュピルマブ（300 mg QW 又は 300 mg Q2W）又はプラセボによる投与を受ける 52 週間の治験薬投与期間、及び 12 週間の追跡調査期間から構成された。Day 1／ベースラインから、デュピルマブ及びプラセボ群の全ての患者は TCS 治療を標準的な用法・用量（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 3.3.2] に記載）で開始し、52 週間継続又は患者の治療反応性により調整を行った。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒 NRS スコア、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、GISS、POEM、DLQI、HADS、治験薬投与期間中の外用 AD 治療薬を使用していない日数の割合、AD 再燃の発現率、及び皮膚感染性の TEAE の発現率（全身性治療薬を必要とする皮膚感染性の TEAE の発現率を含む）を含めた。安全性評価には有害事象、

身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

Week 2 以降、耐え難い症状をコントロールする必要がある場合、患者は治験責任医師の判断で各地域の既承認 AD 薬による救済治療を受けることが可能であった。Week 2 以降に救済治療が必要な場合、治験責任医師は段階的な方法で救済治療を行うことを推奨され、患者が使用中の薬剤と比較して、より治療強度の高いもの（TCS のクラスを上げる、経口ステロイド薬、全身性非ステロイド性免疫抑制薬、又は光線療法による治療など）を使用することになる。TCI は救済治療薬としては扱わず、顔面、間擦部、外陰部などを治療するために試験中に使用可能としたが、同部位を治療するために TCS と併用しないことに留意することとした。Week 2 以降、患者は治験薬投与を継続しながら TCS による救済治療を受けることができた。全身性非ステロイド性免疫抑制薬、全身性ステロイド薬、又は光線療法による救済治療を受ける場合には、患者は治験薬投与を中止された。非ステロイド性全身性免疫抑制薬又は全身性ステロイド薬による救済治療を受けた患者は、これらの薬剤を中止後半減期の約 5 倍以上経過してから治験薬投与を再開することができたが、全身性救済治療薬の最終投与から半減期の 5 倍以上の期間が経過するまで再開することはできなかった。光線療法による治療を受けた患者は光線療法を完了後 1 ヵ月以上経過してから治験薬を再開することが可能であった。

患者の内訳及び人口統計学

合計 957 名の患者がスクリーニングされ、このうち 740 名が本試験に登録及びランダム化された（プラセボ＋TCS 群に 315 名、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群に 106 名、及び 300 mg QW＋TCS 群に 319 名）。

本試験は継続中である。本解析では、ランダム化された全 740 名の患者の Week 16 の主要評価項目及び Week 2、Week 4、Week 16、及び Week 24 の副次評価項目を含む主解析の結果を示した。Week 52 の有効性評価項目は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにランダム化され、かつ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点でこれらの解析に関して必要なデータが収集及び確認された 623 名についてのみ示した（プラセボ＋TCS 群に 264 名、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群に 89 名、及び 300 mg QW＋TCS 群に 270 名）。仮説検定をあらかじめ規定した全ての評価項目を最終のものとして取り扱う。安全性解析は、データカットオフ時点までの全 740 名について利用可能な検証された全ての安全性データに基づいて実施した。

データカットオフ時点で、101 名は治験薬投与を継続されていた。740 名のうち合計 682 名が 16 週間の治験薬投与を完了していた。治験薬投与継続中の 101 名を除き、496／639 名（77.6%）は 52 週間の治験薬投与を完了しており、143／639 名（22.4%）は治験薬投与を中止していた。治験薬投与を完了していない患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群（14.4% ［13／90 名］）及びデュピルマブ 300 mg QW＋TCS 群（14.6% ［40／274 名］）に比較してプラセボ＋TCS 群（32.7% ［90／275 名］）で高かった。治験薬投与中止理由の報告頻度上位 3 つは「その他」、「有害事象」、及び「治験実施計画書からの逸脱」であった。

治験薬投与期間終了後、患者は異なる期間の追跡調査を受けることになる。治験薬投与を完了した患者は 12 週間の追跡調査期間終了後、OLE 試験に組み入れることが可能であった。12 週間の追跡調査期間中に再燃した患者はより早期（本試験の Week 56 以降）に OLE 試験に参加することが可能であった。早期に治験薬投与を中止した患者は OLE 試験の適格性を有する前に Week 56 までの全ての来院を完了しなければならなかった。全体として、患者の 34.1%（252／740 名）が OLE 試験に移行した（プラセボ＋TCS 群の患者の 34.6%、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群の患者の 38.7%、及び 300 mg QW＋TCS 群の患者の 32.0%）。

Week 64 まで試験を完了しなかった患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群（8.5%［9／106 名］）又は 300 mg QW＋TCS 群（10.3%［33／319 名］）と比較して、プラセボ＋TCS 群（16.5%［52／315 名］）で高かった。試験中止理由の報告頻度上位 2 つは「患者希望による中止」及び「有害事象」であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は投与群間で類似していた。多くの患者が白人（66.2%）又はアジア人（27.2%）で、年齢の平均（SD）は 37.1（13.46）歳であった。全体として、患者の 60.3%は男性であり、39.7%は女性であった。IGA スコア 3 及び 4 の患者の割合は約半数ずつであった（それぞれ 53.1%及び 46.9%）。EASI スコアの平均（SD）は 32.5（12.90）、及びそう痒 NRS の最高値の平均（SD）は 7.3（1.84）であった。患者は多くのアトピー疾患を併発していた（3.1.7項）。

患者の内訳は[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Figure 2] に要約した。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.9 項] に要約し、PK 及び ADA データを含む臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.10 項] に要約した。

2.9.2　有効性の成績

本試験の主要及び主な副次有効性評価項目を表 11 に示した。有効性評価項目の解析で用いた統計手法は、救済治療を行った患者のデータの取り扱いを含め、表 11 の脚注に要約した。多重性の調整のため、主要有効性評価項目、並びに主な及び他の副次有効性評価項目の検定では serial gatekeeping 法を用いた。副次有効性評価項目の一覧を階層順で3.2項 表 23 に示した。有意水準を 2 つの用法・用量について分けるため、副次評価項目については、前の項目での検定において有意水準 0.025 で統計的に有意であった場合に、次の項目について検定を行った。

本試験では、TCS 単独投与と比較して TCS と併用したデュピルマブの両方の用法・用量は、AD 評価項目（医師及び患者が報告）において臨床的に意味のある改善を示したことが確認された（表 11）。

16 週間の投与後、主要／2 つの主要評価項目及び主な副次評価項目である「IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合」及び「EASI-75 を達成した患者の割合」はプラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群で統計的に有意に高かった。Week 16 の他の主な副次評価項目において、デュピルマブ＋TCS 群ではそう痒 NRS の最高値はプラセボ＋TCS 群を上回る、臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善を示した。これには、そう痒 NRS の最高値がベースラインから Week 16 までに 3 点以上減少した患者の割合、及びそう痒 NRS の最高値がベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合が含まれていた。そう痒 NRS

の最高値がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合の増加は、300 mg Q2W＋TCS 群では Week 2（P<0.01）、300 mg QW＋TCS 群では Week 4（P<0.01）という早期に見られた。

本試験のその他の主な副次的評価項目（IGA、EASI-75、及びそう痒 NRS の最高値において、反応基準を満たした患者の割合の増加が Week 52 時点でも維持されていた［全ての評価項目で P<0.0001］）から、AD における持続的の改善に関して、TCS 単独投与と比較してデュピルマブ＋TCS が統計的に有意に優れていることが明らかとなった（表 11）。これらの結果の頑健性は、試験中にデュピルマブ群と比較してプラセボ群はより多くの患者が救済治療を受けているにもかかわらず、救済治療後のデータも含めて全ての実測値を用いた解析を含む複数の感度分析から確認された。

主要及び主な副次有効性解析の結果は、EASI、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD、GISS、DLQI、POEM、及び HADS スコアのベースラインからの変化量及び／又は変化率において、プラセボ＋TCS と比較してデュピルマブ＋TCS にとって好ましい臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善を示している他の副次評価項目の結果から支持された。Week 16 時点で見られたこれらのパラメータの改善は Week 52 時点まで持続していた。さらに、デュピルマブは TCS 単独投与と比較して、52 週間の治験薬投与期間の AD 治療薬を使用していない日数の割合を増加させた。TCS とデュピルマブの併用投与は TCS 単独投与と比較して、AD 再燃及び皮膚感染性の TEAE の頻度を減少させた。全ての他の副次有効性評価項目の詳細な結果は、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 7] に示した。

主要及び主な副次有効性評価項目の部分集団解析では、デュピルマブ＋TCS の両方の用法・用量が多くの部分集団で有効性スコアを一貫して改善したことが示された。特筆すべきは、疾患の重症度、体重又は人種にかかわらず、有効性反応は一貫していたことであった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 11.1]）。

本試験は最大 52 週間 TCS と併用投与されたデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の用法・用量が、medium 又は high potency 以上の外用薬で疾患のコントロールが十分でない中等症から重症 AD 患者に対して大きな臨床的ベネフィットを与えていたことを確認した。本試験では、デュピルマブ＋TCS は幅広い臨床指標（AD 病変の程度、重症度、かゆみ、及び他の AD 自覚症状、QOL など）において、プラセボ＋TCS と比較して臨床的に意味があり、かつ統計的に有意な改善を示したこと、併せて両方の用法・用量で類似した結果であったことが示された。臨床的反応は広範なものであり、特に Non-responder 部分集団を区別する科学的根拠もなかった。

表 11 - 主な有効性評価項目の成績（R668-AD-1224 試験、FAS）

	Placebo + TCS	Dupilumab	
		300 mg Q2W + TCS	300 mg QW + TCS
N for week 2, week 4, week 16 and week 24 endpoints	**315**	**106**	**319**
N for week 52 endpoints	**264**	**89**	**270**
Primary/Co-Primary Endpoint(s) [a]			
Proportion of patients with both IGA 0 or 1 (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16, n (%)	39 (12.4)	41*** (38.7)	125*** (39.2)
Proportion of patients with EASI-75 (≥75% improvement from baseline) at week 16, n (%)	73 (23.2)	73*** (68.9)	204*** (63.9)
Key Secondary Endpoints (in hierarchical order)			
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 16, n/N1 (%) [b]	59/299 (19.7)	60/102*** (58.8)	150/295*** (50.8)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥3 from baseline to week 16, n/N1 (%) [c]	85/306 (27.8)	69/105*** (65.7)	193/309*** (62.5)
Proportion of patients with both IGA 0 or 1 (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at week 52, n (%)	33 (12.5)	32*** (36.0)	108*** (40.0)
Proportion of patients with EASI-75 (≥75% improvement from baseline) at week 52, n (%)	57 (21.6)	58*** (65.2)	173*** (64.1)
LS mean (SE) percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-30.3 (2.36)	-56.6*** (3.95)	-57.1*** (2.11)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 52, n/N1 (%)[b]	32/249 (12.9)	44/86*** (51.2)	97/249*** (39.0)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥3 from baseline to week 52, n/N1 (%) [c]	40/256 (15.6)	49/88*** (55.7)	112/261*** (42.9)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 24, n/N1 (%) [b]	48/299 (16.1)	55/102*** (53.9)	129/295*** (43.7)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 4, n/N1 (%) [b]	49/299 (16.4)	38/102*** (37.3)	80/295* (27.1)
Proportion of patients with improvement (reduction) of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 2, n/N1 (%) [b]	24/299 (8.0)	18/102* (17.6)	40/295 (13.6)

[a] For the US and US reference market countries, the proportion of patients achieving an IGA score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16 was the primary efficacy endpoint, and the proportion of patients achieving EASI-75 at week 16 was the first key secondary efficacy endpoint. For the EU and EU reference markets, and Japan, the proportion of patients achieving an IGA score of 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16, and the proportion of patients achieving EASI-75 at week 16 were co-primary efficacy endpoints. A serial gatekeeping procedure was used to control the overall type-1 error rate at 0.05 for the primary and secondary endpoints across the 2 dose regimens. Because statistical significance was reached for the primary/co-primary endpoint(s), hierarchical testing was applied to the secondary endpoints at a 2-sided significance level of 0.025 for the comparison between each dupilumab dose regimen and placebo. Inferential conclusions about a secondary endpoint required statistical significance at the 0.025 level for the prior endpoint.

[b] Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥4 (N1).

[c] Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥3 (N1).

Primary/co-primary efficacy endpoints(s): Analysis was performed using the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by randomization strata (region, disease severity). If a patient withdrew from the study, they were counted as a non-responder for the time points after withdrawal. If rescue treatment was used, the patient was counted as a non-responder from the time the rescue treatment was used. If a patient had a missing value at week 16, they were counted as a non-responder at week 16. ***P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.0001.

Key secondary efficacy endpoints: Categorical endpoints were analyzed using the same method as that of the primary efficacy analysis (if patients had a missing value at a given week they were counted as a non-responder at that week). The percent change from baseline in weekly average of peak pruritus NRS at week 16 was analyzed using the multiple imputation (MI) method with analysis of covariance (ANCOVA) model. If rescue treatment was used, efficacy data was set to missing from the time the rescue treatment was used, and then imputed by the MI method. ***P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.0001; **P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.001; *P-value for dupilumab versus placebo comparison <0.01.

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 18; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 20; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 33; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 35; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 22; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 26; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 37; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 39; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 41; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 43; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 45; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 47.

2.9.3　日本人部分集団の有効性成績

患者背景データ

全体集団及び日本人部分集団（試験の実施地域：日本）の人口統計学的特性の要約を、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/1] 及び[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.2/7]に示した。これらの集団のベースラインの疾患特性の要約を、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.2.1/1] 及び[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.2.2/9] に示した。

全体集団及び日本人部分集団のデュピルマブ群の患者背景データを比較したところ、体重グループの割合で大きな違いがみられ、70 kg 未満のグループでは、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の全体集団 46.2%（49/106 名）、日本人部分集団 93.8%（15/16 名）であり、QW+TCS 群の全体集団 46.1%（147/319 名）、日本人部分集団 68.1%（32/47 名）であった。また、70 kg 以上 100 kg 未満のグループでは、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の全体集団 48.1%（51/106 名）、日本人部分集団 6.3%（1/16 名）であった。さらに、体重の平均値で同様の差がみられ、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の全体集団 73.1 kg、日本人部分集団 60.1 kg であった。

体重以外に、人種、地域、国、並びにベースラインの疾患特性の代表値（平均値又は中央値）や分布で差がみられた項目もあったが、臨床的に意味のあるものではなく、患者背景データの多くの項目で大きな差はみられなかった。

有効性成績の一貫性

有効性に関する一貫性の評価は、日本での申請における 2 つの主要評価項目（Week 16 時点で IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合、及び Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合）について行った。「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 1 に基づき、プラセボ群とデュピルマブ群での群間差を D、その場合の全体集団での群間差を D_{all}、日本人部分集団（試験の実施地域：日本）における群間差を D_{Japan} とし、日本人症例数の設定に用いた $D_{Japan}/ D_{all} > 0.5$ となるかどうかを検討した。

IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合

Week 16 時点で IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合について、プラセボ+ TCS 群との群間差の点推定値（95%信頼区間）は、デュピルマブ 300 mg QW + TCS 群の全体集団では 26.8%（20.33%、33.28%）、日本人部分集団では 28.2%（8.79%、46.03%）、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群の全体集団では 26.3%（16.34%、36.26%）、日本人部分集団では 15.0%（-13.20%、41.72%）であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.1/1]、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.2/9]）。したがって、いずれの投与群においても D_{Japan}/ D_{all} が 0.5 を上回っており、本有効性評価項目において一貫性が認められたと判断した。

IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、日本人部分集団で本剤 300 mg QW + TCS 群と比較して Q2W + TCS 群で数値的に低い傾向が認められた。全体集団のプラセボ+ TCS 群と本剤 300 mg Q2W + TCS 群又は QW + TCS 群との差の 95%信頼区間は日本人部

分集団の 95%信頼区間の範囲内であった。本治験はプラセボ+ TCS 群、本剤 300 mg Q2W + TCS 群及び QW + TCS 群にランダム化される患者の割合が 3:1:3 であり、本剤 300 mg Q2W + TCS 群の日本人は 16 名と少なかった。推定値のばらつきは症例数が少ないと大きくなる。IGA のような厳しい基準の場合は Responder 率が低くなるため、特に症例数が少ないと、ばらつきはさらに増加する。16 名の場合は Responder が 1 名増加すると Responder 率は約 6.3%増加する。したがって、数値的な差は症例数が少ないためにばらつきが大きくなったことが要因の 1 つである可能性が考えられる。

全体集団及び日本人部分集団における IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合の Week 52 までの経時推移の主解析の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 7] に示し、その感度分析の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 8] に示した。

日本人部分集団は患者数が少なく、検討した各達成率でばらつきが大きかったが、IGA スコア 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は Week 4 以降、デュピルマブ群でプラセボ群より高く、全体集団の成績と矛盾はなく、感度分析でも同様であった。

EASI-75 を達成した患者の割合

Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合について、プラセボ+ TCS 群との群間差の点推定値（95%信頼区間）は、デュピルマブ 300 mg QW + TCS 群の全体集団では 40.8%（33.74%、47.81%）、日本人部分集団では 41.6%（22.63%、58.18%）、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群の全体集団では 45.7%（35.72%、55.66%）、日本人部分集団では 40.3%（12.45%、65.04%）であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.1/1] 、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.2/9]）。したがって、いずれの投与群においても D_{Japan}/D_{all} が 0.5 を上回っており、本有効性評価項目において一貫性が認められたと判断した。

全体集団及び日本人部分集団における EASI-75 を達成した患者の割合の Week 52 までの経時推移の主解析の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 9] に示し、その感度分析の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 10] に示した。

日本人部分集団は患者数が少なく、患者 1 名の増減による達成率への影響が大きい。そのため、検討した各達成率でばらつきが大きかったが、EASI-75 を達成した患者の割合は Week 2 以降デュピルマブ群でプラセボ群より高く、全体集団の成績と矛盾はなく、感度分析でも同様であった。

そう痒 NRS の日内最高値の週平均の Week 52 までの経時推移

全体集団及び日本人部分集団におけるそう痒 NRS の日内最高値の週平均の Week 52 までの経時推移について、救済治療使用後は欠測値と取り扱った場合の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 11] に示し、データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用いた場合の結果を[Module 5.3.5.3-4 Others 図 12] に示す。そう痒 NRS の日内最高値の週平均は、全体集団及び日本人部分集団で、全体的にデュピルマブ群で低かった。

まとめ

患者背景データ及び有効性成績において、本試験の全体集団と日本人部分集団には一貫性が認められたと考える。

2.9.4　自己投与時の有効性成績

本試験の全体集団及び日本人部分集団（試験の実施地域：日本）を対象に、治験薬投与期間中（本試験の Week16 時点の解析では Week16 までの期間中）に一度でも自己投与を行った患者集団を自己投与集団として部分集団解析を行い、自己投与時のデュピルマブの有効性を検討した。

全体集団では、デュピルマブ各群の 8 割程度が自己投与を行った。Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び QW+TCS 群の自己投与集団でそれぞれ 42.9%及び 41.5%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 7]）、全体集団では 38.7%及び 39.2%であった（表 11 ）。また、Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び QW+TCS 群の自己投与集団でそれぞれ 72.6%及び 66.3%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 8] ）、全体集団では 68.9%及び 63.9%であった（表 11 ）。

日本人部分集団では、デュピルマブ各群の 9 割程度が自己投与を行った。Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群及び QW + TCS 群の日本人自己投与集団でそれぞれ 20.0%及び 36.6%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 9]）、日本人部分集団全体では 18.8%及び 31.9%であった（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 10]）。また、Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W + TCS 群及び QW + TCS 群の日本人自己投与集団でそれぞれ 66.7%及び 68.3%であり（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 11]）、日本人部分集団全体では 62.5%及び 63.8%であった（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 12] ）。

以上のように、全体集団と同様にデュピルマブを自己投与した患者においても十分な臨床的有効性が得られた。類似する結果が、日本人部分集団でも認められた。

2.10　R668-AD-1225 試験（第 3 相、148 週投与、非盲検、継続試験）

2.10.1 試験デザイン、患者の内訳及び人口統計学

試験デザイン

R668-AD-1225 試験は、中等症から重症 AD の成人患者を対象にデュピルマブ反復投与の長期安全性及び有効性を評価する、第 3 相、多施設共同、非盲検延長試験であり、欧州、日本、アジア太平洋地域、及び北米で実施された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225]）。対象集団は、以前に実施されたデュピルマブ臨床試験に参加し、かつ第 3 相維持療法試験への参加ができない AD の成人患者であった。さらに、本試験は R668-AD-1334 又は R668-AD-1416 試験でスクリーニングされ、選択基準を満たしていたがランダム化が締め切られ、これらの試験にランダム化できなかった患者も組み入れた。本試験の主要目的は AD の成人患者を対象にデュピルマブの長期安全性を評価することであった。

本試験は、患者がデュピルマブ QW（200 mg QW［当初の治験実施計画書］又は 300 mg QW［治験実施計画書_改訂版 2 以降］）による投与を受ける最大 148 週間（約 3 年）の治験薬投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間から構成された。有効性評価には EASI、AD 重症度の IGA、そう痒 NRS、DLQI、及び POEM を含めた。安全性評価には有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査（血液学検査、生化学検査、及び尿検査）を含め、治験期間を通して評価を実施した。

本試験で、患者は TCI、TCS、及び他の併用可能薬（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 3.3.6.1]）と併用が可能であった。さらに、患者は耐え難い AD 症状の治療のため又は重篤な併発疾患を管理するために、試験中に救済治療を受けることが可能であった。救済治療には全身性ステロイド薬、非ステロイド性の全身性免疫抑制薬、及び光線療法が含まれた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 3.3.2]）。救済治療は併用禁止薬として取り扱われるため、これらの併用禁止薬の投与期間中に加えて該当薬剤の半減期の 5 倍の期間、患者は治験薬投与を中止することになった。

患者の内訳及び人口統計学

合計 1587 名の患者がスクリーニングされ、このうち 1492 名が本試験に登録された。患者の大部分は、多くの期間、300 mg QW による投与を受けた。計 312 名は、本試験の少なくとも一部期間、200 mg QW による投与を受けた。本 OLE 試験に登録された患者のうち、606 名はデュピルマブ未投与患者（先行試験でプラセボ投与を受けていた患者、若しくは R668-AD-1334 又は R668-AD-1416 試験のスクリーニング期間から OLE 試験へ入った患者）、851 名は先行試験で既にデュピルマブに曝露されていた患者、及び 35 名は本申請のための解析時点で先行試験の投与群が開鍵されていなかった患者であった。

先行試験中に既にデュピルマブに曝露された患者について、次の患者部分集団が定義された：

- 再投与患者集団（381 名）：先行試験におけるデュピルマブの最終注射から本試験における初回注射までの投与間隔が 13 週を超えている患者
- 投与中断患者集団（409 名）：先行試験におけるデュピルマブの最終注射から本試験における初回注射までの投与間隔が 6 週以上、13 週以下である患者
- 投与継続患者集団（60 名）：先行試験におけるデュピルマブの最終注射から本試験における初回注射までの投与間隔が 6 週未満である患者

SAF における各先行試験から OLE 試験への登録状況は、[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Figure 2] に図示した。登録された 1 名が治験実施計画書からの逸脱のために治験薬投与を受けておらず、SAF にも含まれなかった。

本試験は継続中である。本申請のための解析には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までの全てのデータを含めた。データカットオフ時点で治験薬投与を完了又は試験を完了した患者はいなかった。合計 1385／1491 名（92.9%）は治験薬投与を継続中であり、106／1491 名（7.1%）は治験薬投与を中止した。治験薬投与中止理由の報告頻度上位 3 つは「その他」（3.6%）、「有害事象」（1.7%）、及び「効果不十分」（1.5%）であった。

本申請のための解析時点で、399／1491 名（26.8%）は Week 52 来院までの治験を完了しており、60／1491 名（4.0%）は Week 100 来院までを完了していた。全体として、1415／1491 名（94.9%）は試験を継続しており、76／1491 名（5.1%）は試験を中止した。頻度上位 3 つの試験中止理由は、「患者希望による中止」、「有害事象」及び「効果不十分」であった。

本試験の安全性成績は[Module 2.7.4 の 1.1.5.10 項] に要約し、PK 及び ADA データなど臨床薬理学的成績は[Module 2.7.2 の 2.3.11 項] に要約した。

2.10.2 有効性の成績

本試験では個々の患者部分集団ごとに解析されたが、本試験の特性上、これらの患者部分集団はランダム化されたものではなく、以前のデュピルマブの曝露状況（過去のデュピルマブ投与への反応性、及び先行試験の最終投与からの時間経過を含む）や本試験のベースラインの疾患活動性のレベルに関連する患者背景の違いにより、交絡していると考えられる。そのため、これらの部分集団データから結論を導く際には注意が必要である。しかしながら、本試験の副次目的の一つは AD 患者に再投与したときのデュピルマブの有効性を評価することであったため、主な有効性の結果は試験の全体集団に併せて 2 つの関連する部分集団についても示した。関連する部分集団の一つは OLE 試験に組み入れられたデュピルマブ未投与患者であり、もう一つはデュピルマブを再投与（先行試験におけるデュピルマブの最終注射から本試験における初回注射までの投与間隔が 13 週を超えている）された集団である。

本試験の主な副次有効性評価項目は以下のとおりである：

- 各来院時に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合
- 各来院時に先行試験のベースライン時点との比較で EASI-75 を達成した患者の割合（EASI スコアが先行試験のベースラインから 75%以上減少）

OLE 試験の全体集団における有効性の結果

本試験のベースライン時点で、患者の 4.6%（68/1491 名）は IGA スコアが 0 又は 1 であった。Week 16 及び Wek 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合は、それぞれ 37.8%（448/1185 名）及び 56.0%（225/402 名）であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 6.1.1.1/1] [Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Figure 3]）。

本試験のベースライン時点で、患者の 18.2%（266/1460 名）が先行試験のベースラインと比較して EASI スコアが 75%以上減少していた。Week 16 及び Wek 52 時点で先行試験のベースライン時点との比較で EASI-75 を達成した患者の割合は、それぞれ 75.0%（875/1166 名）及び 87.1%（350/402 名）であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 6.2.1.1/1] [Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Figure 7]）。

主な副次評価項目の結果は全患者集団における他の副次有効性評価項目からも支持され、経時的な連続変数の解析（先行試験及び本試験の両方でのそう痒 NRS、EASI、DLQI、及び POEM スコアのベースラインからの変化量及び／又は変化率）並びに Responder 解析（あらかじめ規定した評価スコア

［IGA、そう痒 NRS、及び EASI］の減少を達成した患者の割合）において、デュピルマブの長期投与による改善効果が示された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 7.3]）。

デュピルマブ再投与及び未投与患者における有効性の結果

投与間隔が 13 週間を超える（再投与）患者の部分集団における有効性パラメータの評価から、デュピルマブ未投与患者の集団と比較して意味のある差はないことが示された。これらの結果の詳細を5.3項に記載した。

本試験では、デュピルマブのプラセボ対照の臨床試験に以前に参加した中等症から重症 AD 患者に対して、デュピルマブの長期投与による実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットを与えたことが示された。この実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットは患者のベースラインの疾患活動性及び以前のデュピルマブ投与期間の長さに関係なく見られた。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、中等症から重症 AD の治療におけるデュピルマブ単独療法の有効性の裏付けとなる主要な第 3 相試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）の有効性評価項目を項目ごとに並べて比較した。TCS と併用したデュピルマブの有効性の裏付けとなる長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）の Week 16 の評価項目データについても本項で併せて記載した。長期 TCS 併用療法試験における Week 52 の評価項目データは、デュピルマブの長期有効性の主要な裏付けとなるもので、これらの成績は5.1項（効果の持続）に記載した。第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）のプラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及びデュピルマブ 300 mg QW の用法・用量において比較可能な評価項目は、補助的な有効性の科学的根拠として、他の第 2 相試験（R668-AD-1117、R668-AD-1307、及び R668-AD-1314 試験）の関連データとともに、本項に要約した。

患者集団の比較を3.1項に、各試験の有効性成績の比較を3.2項に示した。

本項では、同様の試験デザインである 2 つの主要な第 3 相、プラセボ対照、16 週間、単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）のデータを統合した解析による有効性成績も示した。この併合データセットは「有効性プール（Pool 1）」と定義され、Pool 1 の併合解析はこれらの試験の実施計画書の作成時点で計画された。2 つの試験のデザイン、患者適格性、及び運営が同一であることから、データを併合することで、部分集団解析をより多くの患者数で実施することができる。両試験のデータベースの固定前に、Pool 1 の統合解析用 SAP は作成された。SAP では併合データが部分集団解析のみに使用されることが規定されている。これらの部分集団解析の参考のために、Pool 1 データセット全体に対し実施した有効性解析の結果を[Module 5.3.5.3-2 ise-Integrated Summary of Efficacy_Tables and Figures for ISE-Pool 1 Efficacy_Pool 1 ISE Tables Section 6] に示した。併合データセットに基づく有効性成績は、個々の単独療法試験で得られた有効性成績と一貫していた。投与群と部分集団の交互作用を含む Pool 1 の部分集団解析結果は3.3項に示した。

3.1　試験対象集団

3.1.1　主な選択・除外基準

デュピルマブ臨床開発プログラムの第 2 相及び第 3 相試験それぞれの選択／除外基準は、外用療法で疾患のコントロールが十分でない又はそれらが推奨されない中等症から重症 AD 患者のみを試験に確実に組み入れるために設定された。さらに、有効性及び安全性評価の妨げとなる可能性がある他の併発症又は状態を有する患者は試験から除外された。

2 つの第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）における選択／除外基準は同一であった。選択基準では、18 歳以上の男性及び女性の慢性 AD 患者（罹病期間：3 年以上、AAD 統一診断基準に合致［Eichenfield 2014］）と規定した。ベースラインの AD 重症度スコアの要件は、IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、BSA に占める AD 病変の割合が 10%以上、及びかゆみ重症

度であるそう痒 NRS の最高値の平均値が 3 以上であった。ベースラインの最も強いかゆみに関するそう痒 NRS スコアが 3 以上であることを患者に求める選択基準は、両単独療法試験の改訂版 2 で追加された。この改訂版が適応となる前に、試験の組入れ時のそう痒 NRS スコアが 3 未満である患者の登録はわずかな割合（各試験で全患者集団の 3%未満）であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 4.2.1/1] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 4.2.1/1]）。患者は 、外用薬による治療に対して不十分な反応である、又は（TCS の重要な副作用のために）そのような外用療法の適切な候補ではないと思われる旨が記録された近況（スクリーニング来院の前 6 ヵ月以内）を有していることが求められた。不十分な反応とは、medium から high potency 以上の TCS（必要に応じて TCI を追加）を少なくとも 28 日間（又は製品添付文書で推奨される最長期間［例えば super potency の TCS の場合は 14 日間］のいずれか短い方の期間）、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態（例えば IGA スコアが 0［消失］～2［軽度］）に達しない、及びそれらを維持できないことと定義された。過去 6 ヵ月間に AD に対する全身性治療の記録がある患者も外用療法に対する反応が不十分とみなされ、適切なウォッシュアウト期間後に治験薬の投与を受けることが可能であった。全ての患者は一定用量の外用保湿剤を 1 日 2 回、ベースライン来院時の前 7 日間以上継続し、その後、治験期間を通して塗布することが求められた。

以下の除外基準は、評価可能な試験成績を得るために設定された：

- デュピルマブの臨床試験に以前参加した
- ベースライン来院の前 4 週間以内に免疫抑制／免疫調節薬（例：全身性ステロイド薬、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど）又は光線療法を使用した
- ベースライン来院の前 1 週間以内に TCS 又は TCI による治療を受けた
- スクリーニング期間中にセラミド、ヒアルロン酸、尿素、又はフィラグリン分解物などの添加物を含有する医療用医薬品の保湿剤による AD の治療を開始した
- ベースライン来院の前 4 週間以内に日焼けブース／サロンを定期的に（1 週間に 2 回以上）利用した
- 治験薬投与期間に併用禁止薬又は禁止処置の使用が予定又は予想される
- 試験の評価を妨げる可能性のある皮膚併発症を有する

以下の除外基準は、患者の安全性を担保するために設定された：

- ベースライン来院の前 2 週間以内に全身性の抗生剤、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬又は抗真菌薬による治療を必要とする活動性の慢性又は急性の感染症を有する
- 侵襲性の日和見感染を含む免疫抑制の病歴又はその疑いがある

- 活動性の内部寄生虫感染症と診断された、内部寄生虫感染症が疑われる又はそのリスクが高い
- ヒト免疫不全ウイルス感染の病歴がある
- スクリーニング来院時に B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎コア抗体、又は C 型肝炎抗体が陽性
- 患者の試験参加に不利な影響を及ぼすと治験責任／分担医師が判断する重度の合併症を有する

TCS と併用したデュピルマブの長期試験（R668-AD-1224 試験）の選択／除外基準は、TCS を安全に使用することが可能な患者とするための 2 つの除外基準を除き、単独療法試験と同様であった。これらの除外基準は以下のとおりである：

- 治験責任／分担医師、又は患者の担当医により評価されている外用薬の重要な副作用（治療不耐性、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を有している
- ベースライン来院時に、medium 又は high potency 以上の TCS では安全に治療できない薄い皮膚部位（顔面、頚部、間擦部、外陰部、皮膚萎縮部など）が総病変部位の 30%以上を占める

ベースラインの最も強いかゆみに関するそう痒 NRS スコアが 3 以上であることを患者に求める選択基準は、長期 TCS 併用療法試験の改訂版 3 で追加された。本改訂版が適応となる前に、試験の組入れ時点のそう痒 NRS スコアが 3 未満である患者の登録はわずかな割合（各試験で全患者集団の 3%未満）であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.2.1/1]）。

第 2b 相用量検討試験及び他の第 2 相試験の選択基準は、第 2 相試験の全てでベースラインのそう痒 NRS スコアが 3 以上であることが要求されなかったことを除き、第 3 相試験と大部分は類似していた。そう痒 NRS スコアの規定の違いが、各試験のベースラインのそう痒 NRS スコアに臨床的に意味のある差を生じることはなかった。また、その他の違いもわずかなものであった。

第 2b 相用量検討試験及び他の第 2 相試験の除外基準は、R668-AD-1314 試験を除き、第 3 相試験と大部分は類似していた。患者は TCI との併用の有無に関係なく保湿剤と TCS を使用（継続）又は中止して R668-AD-1314 試験に組み入れることが可能であったが、以下の条件を満たすことが必要であった：

- ベースライン時に外用 AD 薬で治療されていた患者は少なくとも 14 日間、又は添付文書で推奨されている最大期間のいずれか短い期間、一定用量で継続しなければならない。
- ベースライン時に外用 AD 薬で治療されていない患者はベースライン来院時の前 7 日以内それらを使用していないこととする。

R668-AD-1314 試験では、一日総量 10 mg 以下のプレドニゾンを使用中の患者を試験に組み入れること、及び同じ用量で治験期間を通して継続することも可能であった。一日総量 10 mg を超えるプレドニゾン（他のステロイドの場合は等価量）を必要とする患者は本試験から除外された。

選択及び除外基準の主な違いの要約を表 12 に示す。

各試験の選択及び除外基準の全一覧は、本申請文書の個々の CSR を参照[Module 5.3]。

表 12 - 主な選択／除外基準の一覧（全ての試験）

第 3 相 単独療法 R668-AD-1334/ R668-AD-1416	第 3 相 TCS 併用療法 R668-AD-1224	第 2a 相 PoC R668-AD-1117	第 2b 相 用量検討 R668-AD-1021	第 2 相 ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰﾌﾟﾛﾌｧｲﾙ R668-AD-1307	第 2 相 ワクチン応答性 R668-AD-1314
選択基準					
EASI スコア≥16（スクリーニング及びベースライン時）	EASI スコア≥16（スクリーニング及びベースライン時）	EASI スコア≥16（スクリーニング及びベースライン時）	EASI スコア≥12 以上（スクリーニング時）、EASI スコア≥16 以上（ベースライン時）	EASI スコア≥12 以上（スクリーニング時）、EASI スコア≥16 以上（ベースライン時）	EASI スコア≥16（スクリーニング及びベースライン時）
最も強いかゆみ：そう痒 NRS 平均スコア≥3（ベースライン時）	最も強いかゆみ：そう痒 NRS 平均スコア≥3（ベースライン時）	なし	なし	なし	なし
外用薬による治療に対して反応が十分でない、又は外用療法が（TCS の副作用などにより）医学的に推奨されない患者（スクリーニング来院の前 6 ヵ月以内に確認）	外用 AD 薬による十分な期間の外来治療に対して反応が十分でない患者（スクリーニング来院前の 6 ヵ月以内に確認）	TCS 又は TCI の一定用量（1 ヵ月以上）よる AD 治療に対して反応が十分でない患者（スクリーニング来院前の 3 ヵ月以内に確認）	外用薬による治療に対して反応が十分でない、又は外用療法が（副作用や安全性リスクにより）医学的に推奨されない患者（スクリーニング来院の前 6 ヵ月以内に確認）	外用薬による治療に対して反応が十分でない、又は外用療法が（副作用や安全性リスクにより）医学的に推奨されない患者（スクリーニング来院の前 6 ヵ月以内に確認）	外用薬による治療に対して反応が十分でない、又は外用療法が（副作用や安全性リスクにより）医学的に推奨されない患者（スクリーニング来院の前 6 ヵ月以内に確認）
ベースライン来院時の前 7 日間以上、一定量の外用保湿剤を 1 日 2 回塗布	ベースライン来院時の前 7 日間以上、一定量の外用保湿剤を 1 日 2 回塗布	ベースライン来院時の前 7 日間以上、一定量の外用保湿剤を 1 日 2 回塗布	ベースライン来院時の前 7 日間以上、一定量の外用保湿剤を 1 日 2 回塗布	ベースライン来院時の前 7 日間以上、一定量の外用保湿剤を 1 日 2 回塗布	なし
除外基準					
ベースライン来院前 1 週間以内に、TCS 又は TCI による治療を受けた	ベースライン来院前 1 週間以内に、TCS 又は TCI による治療を受けた	ベースライン来院前 1 週間以内に、TCS 又は TCI による治療を受けた	ベースライン来院前 1 週間以内に、TCS 又は TCI による治療を受けた	ベースライン来院前 1 週間以内に、TCS 又は TCI による治療を受けた	なし
ベースライン来院前 4 週間以内に、全身性ステロイド薬による治療を受けた	ベースライン来院前 4 週間以内に、全身性ステロイド薬による治療を受けた	ベースライン来院前 4 週間以内に、全身性ステロイド薬による治療を受けた	ベースライン来院前 4 週間以内に、全身性ステロイド薬による治療を受けた	ベースライン来院前 4 週間以内に、全身性ステロイド薬による治療を受けた	なし

AD：アトピー性皮膚炎； EASI：Eczema area and severity index；TCS：外用ステロイド薬； TCI：外用カルシニューリン阻害薬

3.1.2 ランダム化

第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）、第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）、及び長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）への患者のランダム化は、疾患活動性（IGA スコアが 3 又は 4）及び地域を層別因子として実施した。

R668-AD-1307 及び R668-AD-1314 試験におけるランダム化は、疾患活動性（IGA スコアが 3 又は 4）のみを層別因子として実施した。第 2a 相 PoC 試験（R668-AD-1117 試験）におけるランダム化は IgE 濃度（スクリーニング来院時の IgE 値：<150 kU/L、≥150 kU/L）を層別因子として実施した。

3.1.3 患者の内訳

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

全体として、患者の内訳は R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験の間で類似していた（表 13 ）。

これらの試験にランダム化された患者の多くが 16 週間の治験薬投与を完了した（表 13 ）。治験薬投与中止理由で最も多く報告されたものは「その他」、「有害事象」、及び「効果不十分」であった。「有害事象」又は「効果不十分」により治験薬投与を中止した患者の割合はデュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった。

16 週間の治験薬投与期間後、多くの患者（両試験を通して各投与群の 80%超）が R668-AD-1225 試験又は R668-AD-1415 試験のいずれかに移行した（表 13 ）。本試験に残った患者のほとんどが Week 28 までの追跡観察期間を完了しなかった。試験中止理由で最も多く報告されたものは「患者希望による中止」、「追跡調査不能」及び「有害事象」であった。R668-AD-1334 試験では「患者希望による中止」はデュピルマブ群と比較してプラセボ群で多く報告され、一方、R668-AD-1416 試験では「患者希望による中止」は各投与群の患者においてほぼ同じ割合で報告された。「有害事象」又は「追跡調査不能」により試験を中止した患者の割合は、各試験の投与群を通して同程度であった。

表 13 - 患者の内訳（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、ランダム化された全ての患者）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**
Patients who received study drug, n (%)	223 (99.6%)	223 (99.6%)	223 (100%)	235 (99.6%)	233 (100%)	239 (100%)
Patients randomized but not treated, n (%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0

	R668-AD-1334			R668-AD-1416		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
Patients who completed 16 weeks of study treatment; n (%):						
Yes	184 (82.1%)	208 (92.9%)	197 (88.3%)	190 (80.5%)	220 (94.4%)	221 (92.5%)
No	40 (17.9%)	16 (7.1%)	26 (11.7%)	46 (19.5%)	13 (5.6%)	18 (7.5%)
Adverse event	10 (4.5%)	6 (2.7%)	6 (2.7%)	14 (5.9%)	2 (0.9%)	4 (1.7%)
Lack of efficacy	11 (4.9%)	4 (1.8%)	3 (1.3%)	17 (7.2%)	0	4 (1.7%)
Protocol violation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	5 (2.1%)
Other [a]	18 (8.0%)	5 (2.2%)	16 (7.2%)	12 (5.1%)	8 (3.4%)	5 (2.1%)
Patients who transitioned into another study, n (%):						
Yes	180 (80.4%)	189 (84.4%)	184 (82.5%)	208 (88.1%)	213 (91.4%)	209 (87.4%)
R668-AD-1225	150 (67.0%)	86 (38.4%)	71 (31.8%)	185 (78.4%)	117 (50.2%)	99 (41.4%)
R668-AD-1415	30 (13.4%)	103 (46.0%)	113 (50.7%)	23 (9.7%)	96 (41.2%)	110 (46.0%)
Patients who did not transition into another study, n (%):						
Patients who completed study to week 28	9 (4.0%)	17 (7.6%)	17 (7.6%)	5 (2.1%)	5 (2.1%)	6 (2.5%)
Patients who did not complete study to week 28	35 (15.6%)	18 (8.0%)	22 (9.9%)	23 (9.7%)	15 (6.4%)	24 (10.0%)
Adverse event	3 (1.3%)	3 (1.3%)	5 (2.2%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Death	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Lack of efficacy	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
Lost to follow-up	2 (0.9%)	1 (0.4%)	4 (1.8%)	4 (1.7%)	4 (1.7%)	6 (2.5%)
Physician decision	3 (1.3%)	0	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (0.8%)
Protocol violation	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)
Withdrawal by subject	21 (9.4%)	10 (4.5%)	6 (2.7%)	9 (3.8%)	3 (1.3%)	11 (4.6%)
Other [a]	2 (0.9%)	2 (0.9%)	3 (1.3%)	0	1 (0.4%)	0

Percentages are based on the number of randomized patients.
[a] Other reasons are detailed in the individual Clinical Study Reports.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 4; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 4.

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）のデータカットオフ日時点で、全てのランダム化された患者が Week 16 の来院を完了しているか、又は Week 16 以前に治験を中止していた。第 3 相単独療法試験で見られたように、多くの患者が最初の 16 週間の治験薬投与を完了していた（表 14）。データカットオフ日時点で各投与群の患者の約 13～15%は Week 16 の来院を経過していたが Week 52 の来院には達しておらず、治験薬投与を継続していた。データカットオフ日時点で Week 52 までの治験薬投与を完了した患者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。第 3 相単独療法試験でも見られたように、治験薬投与の中止理由は「その他」、「有害事象」、「治験実施計画書からの逸脱」及び「効果不十分」であった。「有害事象」又は「効果不十分」により治験薬投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった。

52 週間の治験薬投与期間後、患者は再燃を生じた場合、早ければ Week 56 時又は 12 週間の追跡調査期間の終了時（Week 64）に OLE 試験（R668-AD-1225 試験）へ参加することができた。各投与群でほぼ同じ割合（32.0～38.7%）の患者が OLE 試験（R668-AD-1225 試験）に移行した（表 14 ）。

OLE 試験に移行しなかった患者のうち、Week 64 まで治験を完了した患者は非常に少なかった（各投与群 1.3%以下）。試験を完了しなかった患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（8.5%）又は 300 mg QW 群（10.3%）と比較して、プラセボ群（16.5%）で高かった。試験中止理由の報告頻度上位 2 つは「患者希望による中止」及び「有害事象」であった（表 14 ）。残りの患者はデータカットオフ時点で治験を継続していた（治験薬投与中又は追跡調査中のいずれかであった）（表 14 ）。

表 14 - 患者の内訳（R668-AD-1224 試験、ランダム化された全ての患者）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**315**	**106**	**319**
Patients who received study drug, n (%)	315 (100%)	106 (100%)	319 (100%)
Patients who completed study treatment; n (%):			
Completed study treatment to week 16	282 (89.5%)	99 (93.4%)	301 (94.4%)
Treatment ongoing at time of data cut-off for this submission	40 (12.7%)	16 (15.1%)	45 (14.1%)
Completed study treatment to week 52 or discontinued study treatment	275 (87.3%)	90 (84.9%)	274 (85.9%)
Completed study treatment to week 52	185/275 (67.3%)	77/90 (85.6%)	234/274 (85.4%)
Did not complete study treatment to week 52	90/275 (32.7%)	13/90 (14.4%)	40/274 (14.6%)
Adverse event	24/275 (8.7%)	0/90	11/274 (4.0%)
Lack of efficacy	27/275 (9.8%)	3/90 (3.3%)	0/274
Protocol violation	13/275 (4.7%)	4/90 (4.4%)	14/274 (5.1%)
Other [a]	26/275 (9.5%)	6/90 (6.7%)	15/274 (5.5%)
Patients who transitioned into R668-AD-1225, n (%):			
Total	109 (34.6%)	41 (38.7%)	102 (32.0%)
Completed week 52 of treatment, completed study to week 64	28 (8.9%)	16 (15.1%)	51 (16.0%)
Completed week 52 of treatment, did not complete study to week 64	62 (19.7%)	21 (19.8%)	47 (14.7%)
Did not complete week 52 of treatment, completed study to week 64	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Did not complete week 52 of treatment, did not complete study to week 64	17 (5.4%)	4 (3.8%)	3 (0.9%)
Patients who did not transition into R668-AD-1225:			
Patients who completed the study to week 64, n (%)			
Yes	2 (0.6%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)
No (patients who withdrew from study before week 64)	52 (16.5%)	9 (8.5%)	33 (10.3%)
Adverse event	10 (3.2%)	1 (0.9%)	8 (2.5%)
Death	0	0	1 (0.3%)
Lack of efficacy	6 (1.9%)	1 (0.9%)	0
Lost to follow-up	6 (1.9%)	0	4 (1.3%)
Physician decision	3 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
Protocol violation	2 (0.6%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)
Withdrawal by subject	22 (7.0%)	4 (3.8%)	11 (3.4%)
Other [a]	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)
Patients ongoing in the study at the time of data cut-off for this submission, n (%)			
Total	152 (48.3%)	55 (51.9%)	180 (56.4%)
Treatment ongoing	40 (12.7%)	16 (15.1%)	45 (14.1%)
Completed week 52 of treatment	95 (30.2%)	39 (36.8%)	132 (41.4%)
Did not complete week 52 of treatment	17 (5.4%)	0	3 (0.9%)

Percentages are based on the number of randomized patients.
[a] Other reasons are detailed in the Clinical Study Report.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 5; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 6.

第 2 相試験

第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では、61 名の患者がプラセボ群に、64 名が 300 mg Q2W 群に、及び 63 名が 300 mg QW 群にランダム化された。第 3 相単独療法試験と同様に、患者の多くが 16 週間の治験薬投与を完了した（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 6]）。治験薬投与中止理由で最も多く報告されたものは「効果不十分」であり、その頻度はデュピルマブ 300 mg Q2W 群（3.1%）及び 300 mg QW 群（1.6%）と比較してプラセボ群（21.3%）で高かった。

他の第 2 相試験における患者の内訳は CSR を参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 4] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 6] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 6]）。

3.1.4 患者数及び有効性解析対象集団

第 3 相試験

第 3 相試験では、全ての主要有効性評価項目の解析は FAS で実施した。補助的な解析として、主要有効性評価項目（EU 及び EU 参照国、並びに日本では 2 つの主要有効性評価項目）は PPS でも解析を実施した。PPS には、有効性評価に影響を与えると判断された治験実施計画書からの重大な逸脱を有する患者を除く FAS の全ての患者を含めた。

各第 3 相試験の投与群別の FAS、PPS、及び SAF 患者数を表 15 に要約した。各試験では、FAS のほぼ全ての患者（各投与群で 94%超）が PPS に含まれた。有効性に関連した治験実施計画書からの逸脱は個々の CSR に記載した。

表 15 - 投与群別の患者数（第 3 相試験、FAS、PPS 及び SAF、ランダム化された全ての患者）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224[a]		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
FAS	224 (100%)	224 (100%)	223 (100%)	236 (100%)	233 (100%)	239 (100%)	315 (100%)	106 (100%)	319 (100%)
PPS	215 (96.0%)	216 (96.4%)	215 (96.4%)	225 (95.3%)	224 (96.1%)	231 (96.7%)	301 (95.6%)	100 (94.3%)	309 (96.9%)
SAF[b]	222 (99.1%)	229 (102.2%)	218 (97.8%)	234 (99.2%)	236 (101.3%)	237 (99.2%)	315 (100.0%)	110 (103.8%)	315 (98.7%)

Percentages are based on the number of randomized patients.
[a] Data reflect the number of patients in the full analysis set (FAS) and per protocol set (PPS) used for the analysis of week 16 efficacy endpoints in the R668-AD-1224 study.
[b] In R668-AD-1334, 1 patient was randomized to placebo but received dupilumab, and 5 patients were randomized to dupilumab 300 mg QW but received fewer injections than planned. These 6 patients were counted in the dupilumab 300 mg Q2W group for the SAF. In R668-AD-1416, there was 1 patient randomized to placebo but received dupilumab and 2 patients were randomized to dupilumab 300 mg QW but received fewer injections than planned. These 3 patients are counted in dupilumab 300 mg Q2W for the SAF. In R668-AD-1224, 4 patients were randomized to dupilumab 300 mg QW but received fewer injections than planned. These 4 patients are counted in dupilumab 300 mg Q2W for the SAF.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 6; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 6; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 8.

長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）では、623 名の患者が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までにランダム化され、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点までに 52 週間の投与期間を完了しており、これらの患者を Week 52 の評価項目の FAS に含めた（5.1項に記載）。623 名のうち 264 名がプラセボ＋TCS 群（プラセボ＋TCS 群にランダム化された全患者の 83.8%）、89 名がデュピルマブ 300 mg Q2W ＋TCS 群（デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群にランダム化された全患者の 84.0%）、並びに 270 名が 300 mg QW ＋TCS 群（デュピルマブ 300 mg QW＋TCS 群にランダム化された全患者の 84.6%）であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 8]）。

第 2 相試験

第 2 相試験では、全ての有効性解析を FAS で実施した。第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では、主要有効性評価項目も PPS で解析を実施した。第 2 相試験の解析対象集団についての情報は CSR を参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 4] [Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 4] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 6] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 6]）。

3.1.5 人口統計学

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

人口統計学的特性は個々の試験内及び試験間で不均衡は見られなかった（表 16）。両単独療法試験の各投与群では女性よりも男性の割合が高かった。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

人口統計学的特性は長期 TCS 併用療法試験の投与群間で不均衡は見られず、第 3 相単独療法試験における人口統計学的特性と類似していた（表 16）。第 3 相単独療法試験で見られたように、各投与群では女性よりも男性の割合が高かった。

表 16 - ベースラインの人口統計学（第 3 相試験、FAS）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Age (years)									
Mean (SD)	39.5 (13.91)	39.8 (14.68)	39.3 (14.39)	37.4 (14.09)	36.9 (13.96)	37.1 (14.51)	36.6 (13.01)	39.6 (13.98)	36.9 (13.67)
Min-Max	18 : 84	18 : 85	18 : 76	18 : 83	18 : 88	18 : 87	18 : 76	18 : 73	18 : 81
Age group (years), n(%):									
≥18<40	114 (50.9%)	116 (51.8%)	113 (50.7%)	140 (59.3%)	151 (64.8%)	146 (61.1%)	189 (60.0%)	52 (49.1%)	193 (60.5%)
≥40-<65	102 (45.5%)	92 (41.1%)	102 (45.7%)	87 (36.9%)	72 (30.9%)	80 (33.5%)	117 (37.1%)	49 (46.2%)	113 (35.4%)
≥65	8 (3.6%)	16 (7.1%)	8 (3.6%)	9 (3.8%)	10 (4.3%)	13 (5.4%)	9 (2.9%)	5 (4.7%)	13 (4.1%)
Ethnicity: n(%):									
Hispanic or Latino	11 (4.9%)	6 (2.7%)	8 (3.6%)	8 (3.4%)	7 (3.0%)	12 (5.0%)	10 (3.2%)	2 (1.9%)	5 (1.6%)
Not Hispanic or Latino	212 (94.6%)	215 (96.0%)	212 (95.1%)	219 (92.8%)	218 (93.6%)	220 (92.1%)	299 (94.9%)	103 (97.2%)	309 (96.9%)
Not reported/ missing	1 (0.4%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	9 (3.8%)	8 (3.4%)	7 (2.9%)	6 (1.9%)	1 (0.9%)	5 (1.6%)
Race: n(%):									
White	146 (65.2%)	155 (69.2%)	149 (66.8%)	156 (66.1%)	165 (70.8%)	168 (70.3%)	208 (66.0%)	74 (69.8%)	208 (65.2%)
Black or African American	16 (7.1%)	10 (4.5%)	20 (9.0%)	20 (8.5%)	13 (5.6%)	15 (6.3%)	19 (6.0%)	2 (1.9%)	13 (4.1%)
Asian	56 (25.0%)	54 (24.1%)	51 (22.9%)	50 (21.2%)	44 (18.9%)	45 (18.8%)	83 (26.3%)	29 (27.4%)	89 (27.9%)
Other	6 (2.7%)	5 (2.2%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	5 (2.1%)	7 (2.9%)	5 (1.6%)	1 (0.9%)	9 (2.8%)
Not reported/ missing	N/A	N/A	N/A	7 (3.0%)	6 (2.6%)	4 (1.7%)	N/A	N/A	N/A
Sex: n(%)									
Male	118 (52.7%)	130 (58.0%)	142 (63.7%)	132 (55.9%)	137 (58.8%)	139 (58.2%)	193 (61.3%)	62 (58.5%)	191 (59.9%)
Female	106 (47.3%)	94 (42.0%)	81 (36.3%)	104 (44.1%)	96 (41.2%)	100 (41.8%)	122 (38.7%)	44 (41.5%)	128 (40.1%)
Weight (kg):									
Mean (SD)	75.3 (18.36)	76.1 (17.06)	78.5 (18.45)	77.1 (18.14)	77.6 (19.51)	76.8 (19.25)	75.0 (18.61)	73.1 (17.73)	74.4 (17.63)
Min-Max	39 : 160	42 : 139	42 : 157	46 : 148	41 : 175	43 : 158	42 : 150	43 : 162	43 : 160

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
Weight group [a], n(%):									
<70 kg	100 (44.6%)	85 (37.9%)	71 (31.8%)	85 (36.0%)	94 (40.3%)	91 (38.1%)	141 (44.8%)	49 (46.2%)	147 (46.1%)
≥70-<100 kg	101 (45.1%)	121 (54.0%)	123 (55.2%)	125 (53.0%)	104 (44.6%)	121 (50.6%)	147 (46.7%)	51 (48.1%)	140 (43.9%)
≥100 kg	22 (9.8%)	18 (8.0%)	29 (13.0%)	26 (11.0%)	35 (15.0%)	27 (11.3%)	27 (8.6%)	6 (5.7%)	32 (10.0%)
BMI (kg/m^2):									
Mean (SD)	26.4 (5.82)	26.3 (4.82)	26.7 (6.07)	26.6 (5.71)	26.4 (5.82)	26.4 (6.04)	25.8 (5.69)	25.5 (5.80)	25.6 (5.12)
Min-Max	16 : 49	17 : 49	17 : 57	16 : 55	17 : 57	16 : 51	17 : 52	17 : 50	17 : 45
Region, n(%)									
North & South America	95 (42.4%)	95 (42.4%)	96 (43.0%)	116 (49.2%)	114 (48.9%)	116 (48.5%)	108 (34.3%)	36 (34.0%)	110 (34.5%)
Asia Pacific	40 (17.9%)	42 (18.8%)	38 (17.0%)	28 (11.9%)	28 (12.0%)	29 (12.1%)	81 (25.7%)	27 (25.5%)	81 (25.4%)
Western Europe	66 (29.5%)	65 (29.0%)	65 (29.1%)	54 (22.9%)	54 (23.2%)	55 (23.0%)	43 (13.7%)	14 (13.2%)	45 (14.1%)
Eastern Europe	23 (10.3%)	22 (9.8%)	24 (10.8%)	38 (16.1%)	37 (15.9%)	39 (16.3%)	83 (26.3%)	29 (27.4%)	83 (26.0%)

BMI: Body Mass Index
[a] In R668-AD-1334, 1 patient in the placebo group did not have a baseline weight measurement.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 7; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 7; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 9.

第 2 相試験

第2相用量検討試験では、人口統計学的特性はプラセボ群、デュピルマブ 300 mg Q2W 群、及び 300 mg QW 群間で同程度であった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 9]）。ほとんどの患者は白人（3 つの投与群を通して 62.5～69.8%）又はアジア人（3 つの投与群を通して 20.6～24.6%）であった。3 つの投与群間で、患者の平均年齢（SD）は 36.2（10.74）～39.4（12.06）歳、平均体重（SD）は 78.37（18.027）～80.59（19.062）kg であった。性別は投与群間で不均衡は見られず、各群で女性患者より男性患者の方が多かった（3 つの投与群を通して、男性患者の割合は 64.1～68.3%であった）。

他の第2相試験の患者の人口統計学はCSRを参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 4] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 6] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 6]）。

3.1.6 ベースラインの疾患特性

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

ベースラインの疾患特性は個々の試験内及び試験間で不均衡は見られなかった（表 17 ）。患者の AD 罹病期間の平均は約 28 年（最小：2 年、最大：86 年）であった。全ての AD 疾患評価指標に関連する項目のベースライン値の平均は中等症から重症 AD と一貫するものであった。Pool 1 のベースラ

インの疾患特性の併合解析では、IGA スコアが 3（中等度）の患者の割合は 51.6%、IGA スコアが 4（重度）の患者の割合は 48.3%、EASI スコアの平均は 33.0、及びそう痒 NRS の日内最高値の週平均は 7.4 であった（[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Table 4.2.1/1]）。

両試験の患者集団の約 98%が TCS に対して不十分な反応を示した患者であった。両試験の患者集団の約 2%が、顕著な皮膚萎縮、過敏症反応、又は全身性の影響などの理由で TCS に忍容性のない患者であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 7] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 7]）。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

ベースラインの疾患特性は長期 TCS 併用療法試験の投与群間で不均衡は見られず、第 3 相単独療法試験におけるベースラインの疾患特性とも類似していた（表 17）。患者の AD 罹病期間の平均は約 28 年（最小：2 年、最大：66 年）であった。全ての AD 疾患評価指標に関連する項目のベースライン値の平均は中等症から重症 AD と一貫するものであった。特に、全患者集団では IGA スコアが 3（中等度）の患者の割合は 53.1%、IGA スコアが 4（重度）の患者の割合は 46.9%、EASI スコアの平均は 32.5、及びそう痒 NRS の日内最高値の週平均は 7.3 であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 10]）。

表 17 - ベースラインの疾患特性（第 3 相試験、FAS）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Duration of AD (years):									
Mean (SD)	29.5 (14.46)	28.5 (16.12)	27.9 (15.79)	28.2 (14.41)	27.2 (14.24)	27.4 (15.01)	27.5 (14.34)	30.1 (15.53)	27.9 (14.46)
Min : Max	3 : 69	3 : 84	2 : 71	3 : 71	3 : 67	2 : 86	2 : 65	3 : 66	3 : 65
EASI (0 to 72):									
Mean (SD)	34.5 (14.47)	33.0 (13.57)	33.2 (13.98)	33.6 (14.31)	31.8 (13.08)	31.9 (12.70)	32.6 (12.93)	33.6 (13.30)	32.1 (12.76)
Min : Max	16 : 72	16 : 71	16 : 72	16 : 72	12 : 72	9 : 72	16 : 71	14 : 67	1 : 72
Number (n%) of patients with IGA Score [a]:									
3	113 (50.4%)	116 (51.8%)	117 (52.5%)	121 (51.3%)	118 (50.6%)	127 (53.1%)	168 (53.3%)	53 (50.0%)	172 (53.9%)
4	110 (49.1%)	108 (48.2%)	106 (47.5%)	115 (48.7%)	115 (49.4%)	112 (46.9%)	147 (46.7%)	53 (50.0%)	147 (46.1%)
Weekly Average of Peak Daily Pruritus NRS[b] **(0 to 10):**									
Mean (SD)	7.4 (1.77)	7.2 (1.89)	7.2 (2.06)	7.5 (1.85)	7.6 (1.60)	7.5 (1.81)	7.3 (1.84)	7.4 (1.66)	7.1 (1.90)
Min : Max	2 : 10	0 : 10	1 : 10	1 : 10	2 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 10
Number n (%) of patients with Weekly Average of Peak Daily Pruritus NRS[b]:									
≥3	221 (98.7%)	220 (98.2%)	211 (94.6%)	226 (95.8%)	231 (99.1%)	234 (97.9%)	306 (97.1%)	105 (99.1%)	309 (96.9%)
≥4	212 (94.6%)	213 (95.1%)	201 (90.1%)	221 (93.6%)	225 (96.6%)	228 (95.4%)	299 (94.9%)	102 (96.2%)	295 (92.5%)

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
BSA Involvement with AD (0 to 100%):									
Mean (SD)	57.5 (23.38)	54.7 (23.19)	56.1 (22.96)	54.3 (23.06)	52.7 (21.23)	52.2 (21.51)	56.9 (21.69)	59.5 (20.84)	54.1 (21.76)
Min : Max	12 : 100	11 : 100	12 : 100	11 : 100	13 : 100	13 : 100	10 : 100	11 : 100	7 : 100
SCORAD Score (0 to 103):									
Mean (SD)	68.3 (13.96)	66.9 (13.97)	67.5 (13.61)	69.2 (14.91)	67.2 (13.48)	67.5 (13.10)	66.0 (13.53)	69.3 (15.24)	65.9 (13.63)
Min : Max	38 : 101	38 : 102	36 : 101	26 : 103	29 : 101	35 : 102	31 : 102	28 : 97	37 : 103
POEM (0 to 28):									
Mean (SD)	20.3 (5.90)	19.8 (6.37)	20.4 (6.25)	21.0 (5.94)	20.8 (5.49)	20.9 (5.59)	20.0 (5.99)	20.3 (5.68)	20.1 (6.05)
Min : Max	4 : 28	1 : 28	2 : 28	0 : 28	6 : 28	5 : 28	2 : 28	4 : 28	3 : 28
DLQI (0 to 30):									
Mean (SD)	14.8 (7.23)	13.9 (7.37)	14.1 (7.51)	15.4 (7.69)	15.4 (7.07)	16.0 (7.33)	14.7 (7.37)	14.5 (7.31)	14.4 (7.17)
Min : Max	1 : 30	0 : 30	1 : 30	0 : 30	2 : 30	1 : 30	1 : 30	1 : 30	0 : 30
HADS Total Score (0 to 42):									
Mean (SD)	12.6 (8.33)	12.2 (7.26)	12.6 (7.95)	13.7 (8.32)	13.7 (7.52)	14.6 (8.24)	12.6 (8.06)	12.9 (7.73)	12.8 (8.01)
Min : Max	0 : 38	0 : 38	0 : 41	0 : 37	0 : 37	0 : 36	0 : 37	0 : 31	0 : 38

AD: Atopic Dermatitis; BSA, Body Surface Area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerical Rating Scale; POEM, Patient Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.
[a] In R668-AD-1334, 1 patient in the placebo group had a missing baseline IGA score, which was flagged as a protocol deviation.
[b] Weekly average obtained in the 7-day period prior to the baseline visit.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 8; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 8; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 10.

第 2 相試験

ベースラインの疾患特性は第 2 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）におけるプラセボ群、デュピルマブ 300 mg Q2W 群、及びデュピルマブ 300 mg QW 群を通して類似していた（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Post-text Table 1.2.2]）。3 つの投与群を通して、患者の AD 罹病期間の平均（SD）は 27.9（13.29）～30.5（15.80）年、EASI スコアの平均（SD）は 30.1 （11.23）～ 33.8（14.52）、及びそう痒 NRS の日内最高値の週平均（SD）は 6.3（1.83）～ 6.7（2.07）であった。IGA スコアが 3 の患者の割合は 50.8～53.1%であり、IGA スコアが 4 の患者の割合は 46.9～49.2%であった。

他の第 2 相試験のベースラインの疾患特性は、CSR を参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 4] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 6] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 6]）。

3.1.7 他のアトピー／アレルギー疾患の病歴及び AD に対する前治療

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

アトピー及びアレルギー疾患の病歴は個々の試験内及び試験間で不均衡は見られなかった（表 18 ）。試験を通して最も多く報告されたアレルギー性疾患は「その他のアレルギー（医薬品、動物、植物、

かび、イエダニなど）」であった。アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、喘息、及びアレルギー性結膜炎の病歴も試験を通して多く報告された。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

アトピー及びアレルギー疾患の病歴は長期 TCS 併用療法試験の投与群間で不均衡は見られず、第 3 相単独療法試験のアトピー及びアレルギー疾患の病歴とも類似していた（表 18）。最も多く報告されたアレルギー疾患は「その他のアレルギー（医薬品、動物、植物、かび、イエダニなど）」であり、次いでアレルギー性鼻炎及び喘息であった。

表 18 - 他のアトピー／アレルギー疾患の病歴（第 3 相試験、SAF）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**222**	**229**	**218**	**234**	**236**	**237**	**315**	**110**	**315**
Number (%) of Patients with Current History of Atopic/Allergic Conditions:									
Other allergies	132 (59.5%)	136 (59.4%)	130 (59.6%)	148 (63.2%)	154 (65.3%)	161 (67.9%)	200 (63.5%)	68 (61.8%)	211 (67.0%)
Allergic rhinitis	107 (48.2%)	113 (49.3%)	109 (50.0%)	106 (45.3%)	113 (47.9%)	121 (51.1%)	134 (42.5%)	53 (48.2%)	130 (41.3%)
Food allergy	73 (32.9%)	76 (33.2%)	70 (32.1%)	98 (41.9%)	98 (41.5%)	100 (42.2%)	96 (30.5%)	39 (35.5%)	112 (35.6%)
Asthma	73 (32.9%)	94 (41.0%)	80 (36.7%)	94 (40.2%)	105 (44.5%)	96 (40.5%)	130 (41.3%)	45 (40.9%)	116 (36.8%)
Allergic conjunctivitis	59 (26.6%)	59 (25.8%)	55 (25.2%)	60 (25.6%)	64 (27.1%)	65 (27.4%)	68 (21.6%)	31 (28.2%)	73 (23.2%)
Hives	26 (11.7%)	35 (15.3%)	30 (13.8%)	34 (14.5%)	37 (15.7%)	36 (15.2%)	34 (10.8%)	14 (12.7%)	34 (10.8%)
Chronic rhinosinusitis	4 (1.8%)	10 (4.4%)	8 (3.7%)	17 (7.3%)	15 (6.4%)	22 (9.3%)	26 (8.3%)	7 (6.4%)	12 (3.8%)
Atopic kerato-conjunctivitis	10 (4.5%)	11 (4.8%)	10 (4.6%)	6 (2.6%)	10 (4.2%)	13 (5.5%)	N/C	N/C	N/C
Nasal polyps	2 (0.9%)	6 (2.6%)	5 (2.3%)	5 (2.1%)	5 (2.1%)	6 (2.5%)	7 (2.2%)	2 (1.8%)	5 (1.6%)
Eosinophilic esophagitis	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	4 (1.7%)	0	0	1 (0.9%)	0

N/C: Data not collected in the R668-AD-1224 study.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 10; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 10; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 12.

第 2 相試験

第 2b 相用量検索試験（R668-AD-1021 試験）では、アトピー／アレルギー疾患の病歴はプラセボ群、デュピルマブ 300 mg Q2W 群、及びデュピルマブ 300 mg QW 群の患者を通して類似していた（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Post-text Table 1.2.2]）。最も多く報告されたベースライン時に合併しているアトピー／アレルギー疾患は「その他のアレルギー」であり、次いでアレルギー性鼻炎及び喘息であった。

他の第 2 相試験におけるアトピー／アレルギー疾患の病歴は CSR を参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117Section 4] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 6] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 6]）。

3.1.8　AD に対する全身性治療薬の使用歴

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

AD に対する全身性治療薬を以前に使用したことが報告された患者の割合は、単独療法試験を通して同程度であり、各投与群で患者の 46.3～54.7%の範囲であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 4.4.5/2][Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 4.4.5/2]）。AD 治療に使用された全身性治療薬で最も多く報告されたものは、全身性ステロイド薬（投与群を通して 29.8～35.6%）及びシクロスポリン（投与群を通して 27.0～33.8%）であった（表 19）。Pool 1 のデータ併合解析では、AD 治療に非ステロイド性全身性免疫抑制薬を使用した患者の割合は 32.4%であった（[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Table 4.1.1/4]）。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

AD に対する全身性治療薬を以前に受けたことが報告された患者の割合は、長期 TCS 併用療法試験の投与群間で不均衡はなかった（表 19）。第 3 相単独療法試験で見られたように、AD 治療に使用された全身性治療薬で最も多く報告されたものは、全身性ステロイド薬（投与群を通して 29.8～37.5%）及びシクロスポリン（投与群を通して 24.8～33.6%）であった。全患者集団において、AD 治療に非ステロイド性全身性免疫抑制薬を使用したことが報告された患者の割合は 33.6%であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 4.4.5/2]）。

表 19 - AD に対する全身性治療薬の使用歴（第 3 相試験、SAF）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**222**	**229**	**218**	**234**	**236**	**237**	**315**	**110**	**315**
Patients receiving prior systemic corticosteroids	79 (35.6%)	77 (33.6%)	65 (29.8%)	82 (35.0%)	80 (33.9%)	73 (30.8%)	118 (37.5%)	41 (37.3%)	94 (29.8%)
Patients receiving prior systemic ciclosporin	60 (27.0%)	65 (28.4%)	68 (31.2%)	79 (33.8%)	79 (33.5%)	76 (32.1%)	92 (29.2%)	37 (33.6%)	78 (24.8%)
Patients receiving prior systemic azathioprine	12 (5.4%)	15 (6.6%)	11 (5.0%)	7 (3.0%)	9 (3.8%)	8 (3.4%)	26 (8.3%)	8 (7.3%)	24 (7.6%)
Patients receiving prior systemic methotrexate	13 (5.9%)	16 (7.0%)	17 (7.8%)	19 (8.1%)	21 (8.9%)	23 (9.7%)	37 (11.7%)	9 (8.2%)	30 (9.5%)
Patients receiving prior systemic mycophenolate	9 (4.1%)	13 (5.7%)	8 (3.7%)	3 (1.3%)	9 (3.8%)	8 (3.4%)	17 (5.4%)	9 (8.2%)	16 (5.1%)

Source for corticosteroids, azathioprine, methotrexate and mycophenolate:
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 4.4.5/2; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 4.4.5/2, Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.5/2.
Source for ciclosporin:
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 4.4.5/1; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 4.4.5/1; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.5/1.

第 2 相試験

第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では、AD に対する全身性治療薬の使用歴はプラセボ群、デュピルマブ 300 mg Q2W 群、及びデュピルマブ 300 mg QW 群を通して類似していた（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Post-text Table 1.2.2]）。各投与群の患者の多く（54.1～63.5%）で AD 発症時以降に AD に対する全身性治療薬の使用歴が報告されており、最も多く報告された全身性治療薬は全身性ステロイド薬（投与群を通して 39.3～58.7%）及びシクロスポリン（投与群を通して 18.8～27.0%）であった。

他の第 2 相試験における AD の全身性治療薬の使用歴は CSR を参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 4] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 6]）。

なお、R668-AD-1314 試験では AD の全身性治療薬の使用歴は報告されていない。

3.1.9 第 3 相試験中の救済治療の使用

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

単独療法試験では、試験期間中の耐え難い AD 症状の治療のために、患者は併用禁止薬であるかどうかにかかわらず救済治療を受けることが可能であった。

可能な場合、治験責任医師は救済治療を外用 AD 治療薬に限定し、患者が外用薬を 7 日間以上継続しても十分に反応しない場合のみ全身性 AD 治療薬へ段階を上げるよう努めた。疾患重症度又は他の

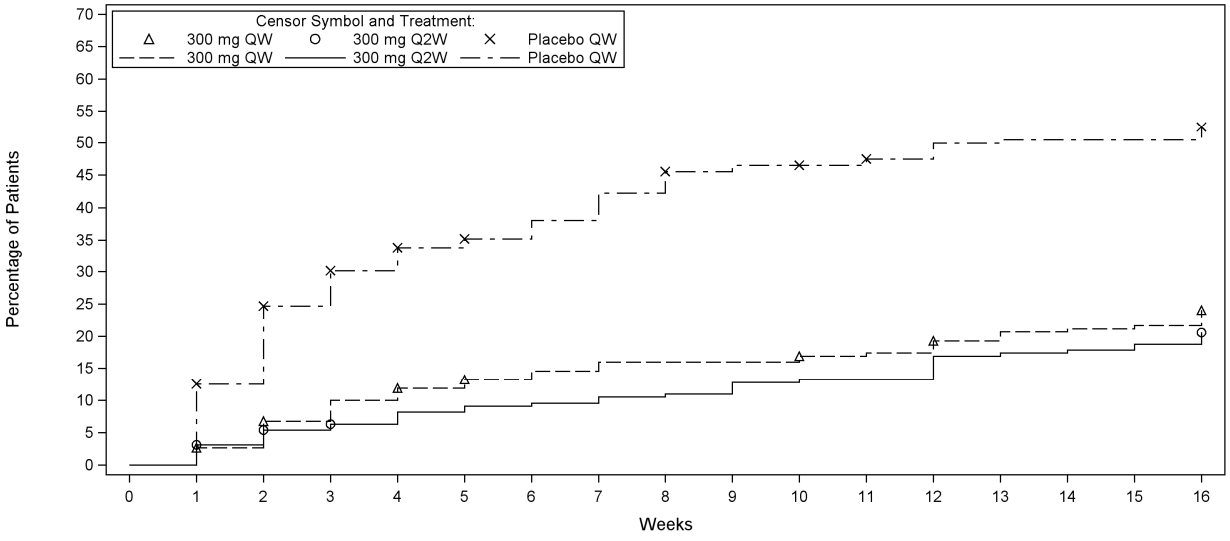
健康上の理由により、この段階的な救済治療手法が許容されない場合、患者は直接 high potency 以上の TCS 又は全身性治療薬による救済治療を受けることが可能であった。

16 週間の治験薬投与期間中に AD の救済治療を必要とした患者の割合は、両単独療法試験においてデュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった（図 2 、表 20 ）。プラセボ群で救済治療を必要とした患者の割合は、R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験でそれぞれ約 51%及び約 52%であり、一方デュピルマブ 300 mg QW 群及び Q2W 群では約 15～23%の範囲にあった。両試験では、デュピルマブ 300 mg Q2W 群において救済治療を必要とした患者の割合は 300 mg QW 群と同程度であった。

両単独療法試験で最も多く使用された救済治療は TCS であった（表 20 ）。外用薬と比較して全身性治療薬による救済治療を受けた患者の割合は低かった。全身性治療薬で救済治療が行われた患者の割合は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった。

図 2 - 初回の救済治療（外用薬又は全身性治療薬）を実施するまでの時間の Kaplan Meier 曲線
（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS）

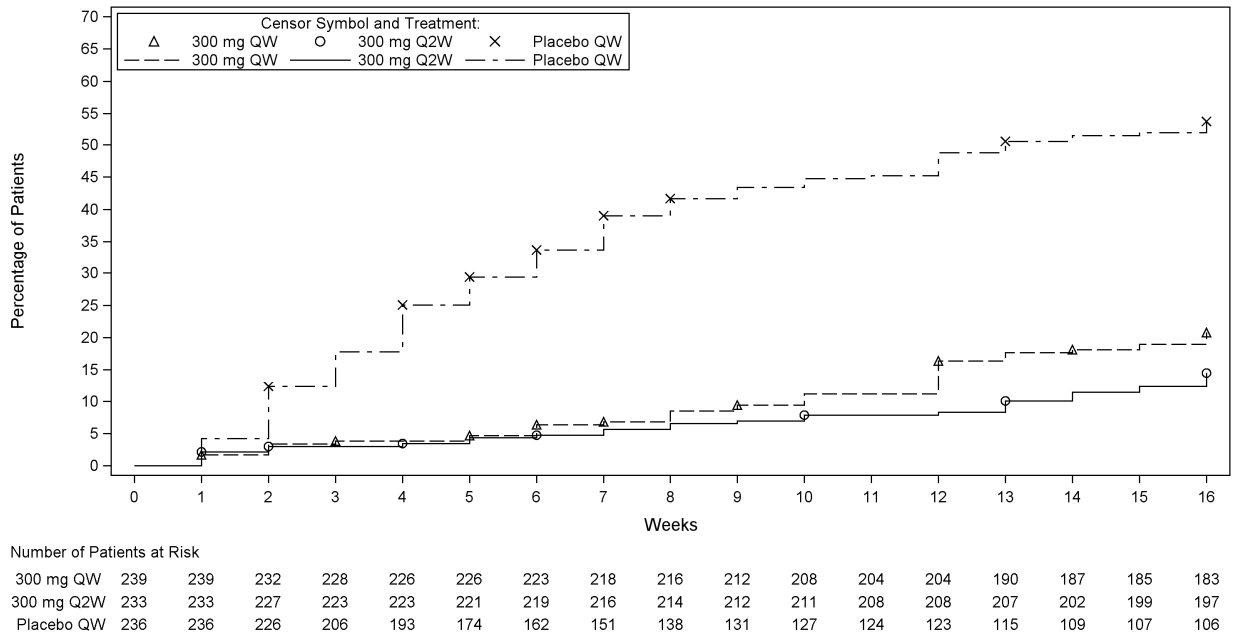
A: R668-AD-1334 試験



Number of Patients at Risk

300 mg QW	223	223	215	203	196	191	187	184	181	181	181	177	176	169	166	165	164
300 mg Q2W	224	224	214	207	203	199	197	196	194	193	189	188	188	180	179	178	176
Placebo QW	224	224	194	165	152	142	138	132	123	113	111	109	106	101	100	100	100

B: R668-AD-1416 試験



Number of Patients at Risk

300 mg QW	239	239	232	228	226	226	223	218	216	212	208	204	204	190	187	185	183
300 mg Q2W	233	233	227	223	223	221	219	216	214	212	211	208	208	207	202	199	197
Placebo QW	236	236	226	206	193	174	162	151	138	131	127	124	123	115	109	107	106

Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Figure 3, Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Figure 3.

表 20 - 16 週間の投与期間中に救済治療を受けた累積患者数（%）（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab	
Therapeutic Class		**300 mg Q2W**	**300 mg QW**		**300 mg Q2W**	**300 mg QW**
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**
Patients with at least 1 rescue medication	115 (51.3%)	47 (21.0%)	52 (23.3%)	123 (52.1%)	35 (15.0%)	49 (20.5%)
Topical medication only						
Corticosteroids, Dermatological Preparations	109 (48.7%)	42 (18.8%)	47 (21.1%)	107 (45.3%)	32 (13.7%)	38 (15.9%)
Other Dermatological Preparations	17 (7.6%)	9 (4.0%)	12 (5.4%)	24 (10.2%)	3 (1.3%)	16 (6.7%)
Systemic medication (+/- topical medications)						
Corticosteroids For Systemic Use	17 (7.6%)	2 (0.9%)	5 (2.2%)	30 (12.7%)	3 (1.3%)	6 (2.5%)
Immunosuppressants	5 (2.2%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	16 (6.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)

Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 11, Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 11.

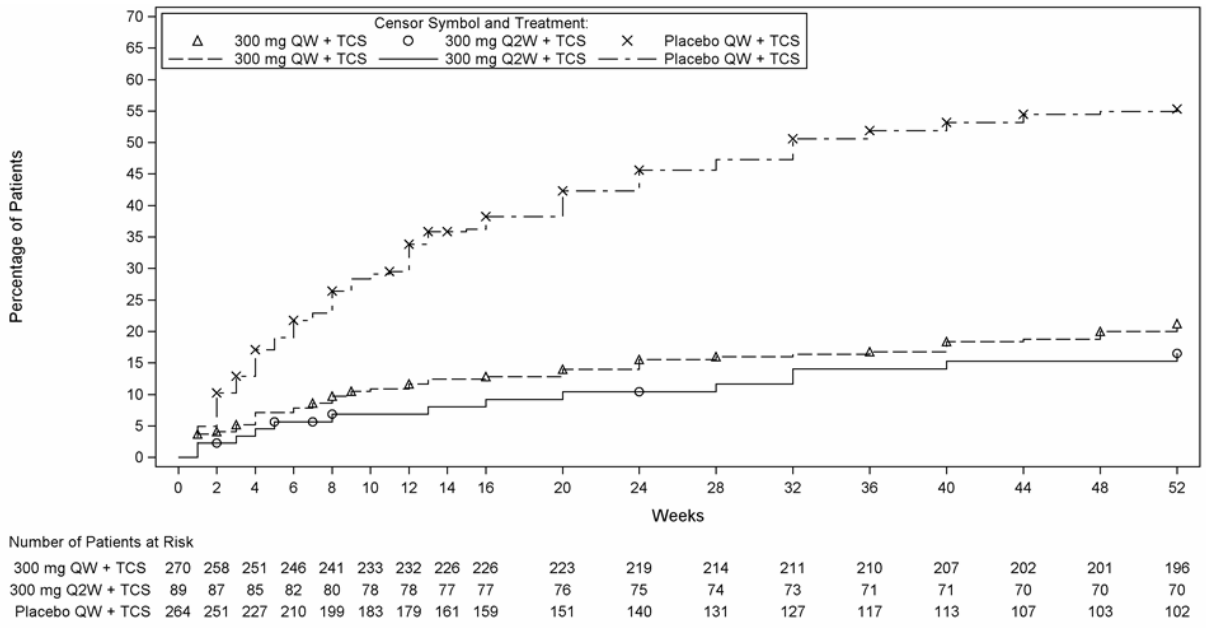
R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

TCS 併用療法試験では、患者は耐え難い AD 症状に対し治験責任医師の判断で各地域の既承認 AD 薬による救済治療を受けることが可能であった。治験責任医師は段階的な方法で救済治療を行うことを推奨され、患者が使用中のものと比較してより治療強度の高いもの（TCS のクラスを上げる、経口ステロイド、全身性非ステロイド性免疫抑制剤、又は光線療法による治療など）を使用することになる。

長期 TCS 併用療法試験で Week 16 までに AD の救済治療を必要とした患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群及び 300 mg QW＋TCS 群と比較して、プラセボ＋TCS 群で高かった（図 3 及び表 21 ）。Week 52 までに AD の救済療法を必要とした患者の割合はプラセボ＋TCS 群で 53.0%まで増加した。一方、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群及び 300 mg QW＋TCS 群における Week 52 までに AD の救済治療を必要とした患者の割合（それぞれ 15.7%及び 20.4%）はプラセボ＋TCS 群と比較して低かった。

試験中に最も多く使用された救済治療は TCS であった（表 21 ）。外用薬と比較して全身性治療薬による救済治療を受けた患者の割合は低かった。全身性治療薬による救済治療を受けた患者の割合は、Week 16 及び Week 52 時点でデュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった。

図 3 - 初回の救済治療（外用薬又は全身性治療薬）を実施するまでの時間の Kaplan Meier 曲線
（R668-AD-1224 試験、FAS）



Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 4.4.1/1

表 21 - Week 16 及び Week 52 までに救済治療を受けた累積患者数（%）（R668-AD-1224 試験、FAS）

Therapeutic Class	Week 16			Week 52		
	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**315**	**106**	**319**	**264**	**89**	**270**
Patients with at least 1 rescue medication	120 (38.1%)	10 (9.4%)	36 (11.3%)	140 (53.0%)	14 (15.7%)	55 (20.4%)
Topical medication only						
Corticosteroids, Dermatological Preparations	109 (34.6%)	9 (8.5%)	34 (10.7%)	125 (47.3%)	13 (14.6%)	50 (18.5%)
Systemic medication (+/- topical rescue medications)						
Corticosteroids For Systemic Use	17 (5.4%)	3 (2.8%)	2 (0.6%)	33 (12.5%)	7 (7.9%)	10 (3.7%)
Immunosuppressants	11 (3.5%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	24 (9.1%)	1 (1.1%)	4 (1.5%)

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.3/11; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.3/12.

第 2 相試験

第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では、耐え難い AD 症状の治療のために、患者は併用禁止薬であるかどうかにかかわらず救済治療を受けることが可能であった。治験薬投与期間終了時までに救済治療を受けた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（15.6%［10/64 名］）及び 300 mg QW 群（11.1%［7/63 名］）と比較してプラセボ群（34.4%［21/61 名］）で高かった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 14]）。

他の第 2 相試験における救済治療については CSR を参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 4] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 6] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 6]）。

3.1.10 治療方法の遵守

第 3 相試験及び第 2 相試験の治験実施計画書で規定した治験薬投与の遵守状況は、以下のとおり算出した。

- 治療遵守（%）＝（曝露期間中の注射回数）／（曝露期間中の予定注射回数）x 100
  なお、各患者における初回用量の投与は 1 回の注射として数えた。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

両単独療法試験における治験薬の用法・用量の治療遵守（%）の平均は高かった（各投与群で 98%超）（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 12] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 12]）。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

R668-AD-1224 試験における治験薬の用法・用量の治療遵守（%）の平均は高かった（初期 16 週間で各投与群 97%超；全体 52 週間で各投与群 96%超）（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 5.1.1/2]）。

第 2 相試験

第 2 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では、治験薬の用法・用量の治療遵守（%）の平均は高かった（各投与群で 97%超）（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021Table 16]）。他の第 2 相試験の治療遵守（%）については各試験の CSR を参照（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 5] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7]）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、2 つの第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）の有効性結果を直接比較した。3.2.1項では、主要／2 つの主要有効性評価項目の結果を比較し、3.2.2項では、試験で規定された主な副次有効性評価項目の結果を比較した。長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）で規定した主要／2 つの主要有効性評価項目及び Week 16 の主な副次有効性評価項目の結果についてもこれらの項で結果を示した。R668-AD-1224 試験の結果は、試験に参加した患者が TCS を併用しているため単独療法試験とは別に記載した。第 2 相試験の結果は、比較可能な評価項目のデータが利用可能な場合、補助的な有効性情報として要約した。

3.2.3項では、R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験で規定した他の副次有効性評価項目における有効性結果の比較を示した。R668-AD-1224 試験で規定した Week 16 の他の副次有効性評価項目のうち、該当するものも本項に示した。第 2 相試験の結果は、比較可能な評価項目のデータが利用可能な場合、補助的な有効性情報として要約した。

各第 3 相試験における主要及び主な副次評価項目の検定では、多重性の調整のため、有意水準を 2 つの用法・用量について分け、serial gatekeeping 法を用いた。主要評価項目（米国及び米国参照国）及び 2 つの主要評価項目（EU 及び EU 参照国、並びに日本）について 3 試験全てで統計的有意差を達成したため、主な及び他の副次評価項目に対して、デュピルマブの各用法・用量とプラセボ間の比較において有意水準を両側 0.025 として、階層検定手順を用いて実施した。単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）の副次評価項目についての階層検定手順で行った検定の結果を表 22 に、長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）の副次評価項目についての階層検定手順で行った検定の結果を表 23 に示した。

単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）では、そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 2 までの変化率までの全ての主な及び他の副次評価項目について階層検定手順に従って有意な差が見られた。両試験では、全身性の治療を必要とする皮膚感染性の TEAE の評価項目において階層的検定手順は終了した。これは、いずれの投与群の患者でも全身性の治療を必要

とする皮膚感染性の TEAE は発現しなかったためである（表 22 ）。結果的に、階層的検定手順において有意でなかった項目より後の副次評価項目については形式的な検定を実施しなかった。

長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）では、そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 4 までに 4 点以上改善（減少）した患者の割合までの全ての主な及び他の副次評価項目について階層検定手順で有意な差が見られた。300 mg QW の用法・用量では、そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 までに 4 点以上改善（減少）した患者の割合の評価項目で階層的検定手順は終了した（表 23 ）。300 mg Q2W 投与では、HADS のベースラインから Week 16 までの変化量の評価項目で階層的検定手順は終了した（表 23 ）。結果的に、階層的検定手順において有意でなかった項目より後の副次評価項目については形式的な検定を実施しなかった。これらの評価項目は以下の項で記載されており、数値としての P 値は記述的目的で示された。

表 22 - 副次評価項目の多重性の調整（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**
Proportion of patients with EASI-75 at week 16 (%)	14.7	51.3***	52.5***	11.9	44.2***	48.1***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 16 (%)	12.3	40.8***	40.3***	9.5	36.0***	39.0***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥3 from baseline to week 16 (%)	17.2	46.8***	51.7***	12.8	50.6***	49.1***
LS Mean Percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-26.1	-51.0***	-48.9***	-15.4	-44.3***	-48.3***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 4 (%)	6.1	16.0*	23.4***	6.3	22.7***	27.6***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 2 (%)	3.3	9.4*	9.5*	0.9	10.7***	12.7***
LS Mean change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-2.03	-3.78***	-3.72***	-1.21	-3.30***	-3.68***
LS Mean Percent change in EASI score from baseline to week 16	-37.6	-72.3***	-72.0***	-30.9	-67.1***	-69.1***
Proportion of patients with EASI-50 at week 16 (%)	24.6	68.8***	61.0***	22.0	65.2***	61.1***
Proportion of patients with EASI-90 at week 16 (%)	7.6	35.7***	33.2***	7.2	30.0***	30.5***
LS Mean Change from baseline to week 16 in percent BSA involvement with AD	-15.44	-33.36***	-34.32***	-12.62	-30.61***	-32.13***
LS Mean Percent change from baseline to week 16 in SCORAD	-29.0	-57.7***	-57.0***	-19.7	-51.1***	-53.5***
LS Mean Change from baseline to week 16 in DLQI	-5.3	-9.3***	-9.0***	-3.6	-9.3***	-9.5***
LS Mean Change from baseline to week 16 in POEM	-5.1	-11.6***	-11.0***	-3.3	-10.2***	-11.3***
LS Mean Change from baseline to week 16 in HADS	-3.0	-5.2**	-5.2**	-0.8	-5.1***	-5.8***
LS Mean Percent change from baseline to week 16 in GISS	-26.4	-53.4***	-52.0***	-17.9	-45.6***	-46.8***
LS Mean Percent change from baseline to week 2 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-3.5	-19.9***	-18.5***	-5.3	-23.1***	-20.3***
Incidence of skin infection TEAEs requiring systemic treatment from baseline to week 16 (%)	0	0	0	0	0	0
Incidence of treatment-emergent serious adverse events from baseline to week 16 (%)	5.0	3.1	0.9	5.6	1.7	3.4
Incidence of TEAEs leading to treatment discontinuation from baseline through week 16 (%)	0.9	1.7	1.8	2.1	0.8	1.3

***P<0.0001; **P<0.001; *P<0.025. Source: 8項参照

表 23 - 副次評価項目の多重性の調整（R668-AD-1224 試験）

	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N (week 2, week 4, week 16, and week 24 endpoints)	**315**	**106**	**319**
N (week 52 endpoints)	**264**	**89**	**270**
Proportion of patients with EASI-75 at week 16 (%)	23.2	68.9***	63.9***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily Pruritus NRS ≥4 from baseline to week 16 (%)	19.7	58.8***	50.8***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily Pruritus NRS ≥3 from baseline to week 16 (%)	27.8	65.7***	62.5***
Proportion of patients with IGA 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 52 (%)	12.5	36.0***	40.0***
Proportion of patients with EASI-75 response at week 52 (%)	21.6	65.2***	64.1***
LS Mean Percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-30.3	-56.6***	-57.1***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 52 (%)	12.9	51.2***	39.0***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily Pruritus NRS ≥3 from baseline to week 52 (%)	15.6	55.7***	42.9***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 24 (%)	16.1	53.9***	43.7***
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 4 (%)	16.4	37.3***	27.1*
Proportion of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus NRS ≥4 from baseline to week 2 (%)	8.0	17.6*	13.6
LS Mean Change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-2.36	-4.17***	-4.27
LS Mean Percent change in EASI score from baseline to week 16	-48.4	-80.5***	-81.5
LS Mean Change from baseline to week 16 in percent BSA involvement with AD	-22.01	-40.39***	-39.58
LS Mean Percent change in SCORAD from baseline to week 16	-36.2	-63.9***	-65.9
LS Mean Change from baseline to week 16 in DLQI	-5.8	-10.0***	-10.7
LS Mean Change from baseline to week 16 in POEM	-5.3	-12.7***	-12.9
LS Mean Change from baseline to week 16 in HADS	-4.0	-4.9	-5.4
LS Mean Percent change from baseline to week 16 in GISS	-33.3	-55.4	-59.3
Proportion of topical AD medication-free days through week 52 (%)	10.5	16.6	22.5
LS Mean Percent change from baseline to week 2 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-19.7	-27.3	-25.7
LS Mean Percent change in EASI score from baseline to week 52	-60.9	-84.9	-87.8
LS Mean Change from baseline to week 52 in percent BSA involvement with AD	-29.41	-43.75	-43.67
LS Mean Percent change in SCORAD from baseline to week 52	-47.3	-69.7	-70.4
LS Mean Percent change from baseline to week 52 in GISS	-40.8	-62.8	-64.4
LS Mean Change from baseline to week 52 in DLQI	-7.2	-11.4	-11.1
LS Mean Change from baseline to week 52 in POEM	-7.0	-14.2	-13.2
LS Mean Change from baseline to week 52 in HADS	-3.8	-5.5	-5.9
Number of events in flares per patient year through week 52	0.77	0.19	0.17
Incidence of serious TEAEs per patient year through week 52	0.081	0.059	0.034
Incidence of TEAEs leading to study drug discontinuation per patient year from baseline through week 52	0.101	0.019	0.033
Proportion of patients with skin infection TEAEs (excluding herpetic infections) from baseline through week 52 (%)	17.8	10.9	8.3

	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
Incidence rate of skin infection TEAEs (excluding herpetic infections) per patient year from baseline through week 52	0.260	0.135	0.089
Proportion of patients with skin infection TEAEs (excluding herpetic infections) requiring systemic treatment from baseline through week 52 (%)	9.5	5.5	3.8
Incidence rate of skin infection TEAEs (excluding herpetic infections) requiring systemic treatment per patient year from baseline through week 52	0.127	0.056	0.034

***P<0.0001; **P<0.001; *P<0.025. Source: 8項参照

3.2.1 主要有効性評価項目

3.2.1.1 Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（米国及び米国参照国での主要有効性評価項目）

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験の両試験では、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群で高かった（図 4 の A：主解析）。両試験の両方の用法・用量において、本基準を満たした患者の割合のプラセボに対する差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表 24）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群における IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合のより大きな増加が両試験で Week 2 時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図 4 ）。

本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ群との差及びその 95%信頼区間は、いずれの試験でも 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 24 ）。

PPS データを用いた補助的な解析は両試験の FAS の結果と類似しており、FAS から導かれたものと同じ結論を支持した（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.1.1.1/2] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.1.1.1/2]）。

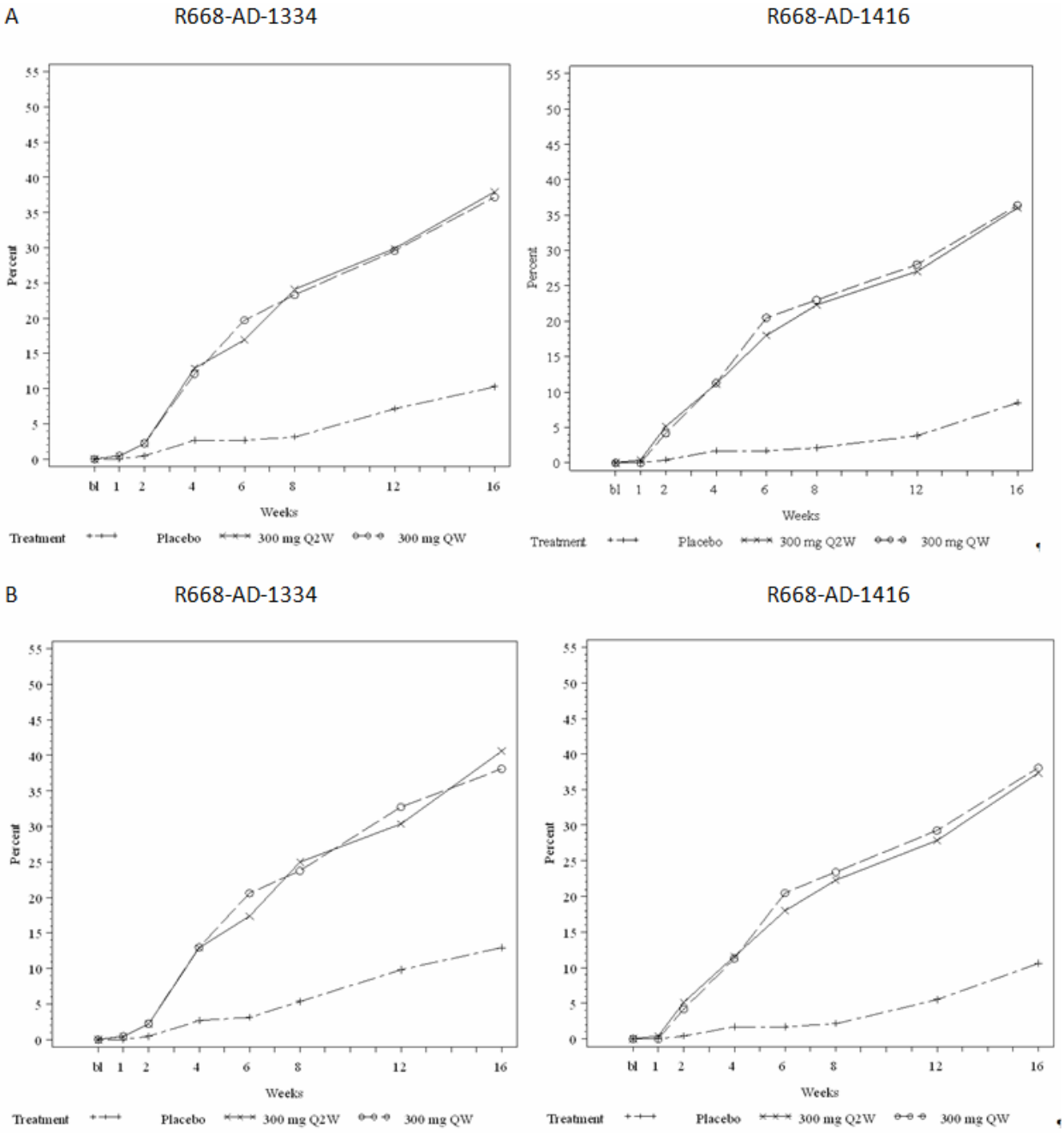
感度分析は主要有効性評価項目の結果が欠測データの取り扱い方法に依存しないことを示した。両試験では、あらかじめ規定した全ての感度分析の結果は主解析の結果と一貫していた。実施した感度分析は以下のとおりである：

- 救済治療使用後の実測データを使用せず LOCF で補完する（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.1.1.1/3] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.1.1.1/3]）。
- データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱う（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.1.1.1/4] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.1.1.1/4]）。

- データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を使用し、欠測値の補完は行わない（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post text Table 6.1.1.1/5] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post text Table 6.1.1.1/5]）。

両単独療法試験で、データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 4 の B に示す。これらの図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ群との差及びその 95%信頼区間は、いずれの試験でも 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.1.1.1/4] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.1.1.1/4]）。

図 4 - ベースラインから Week 16 までに IGA スコアが 0 又は 1 並びにベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS）



R668-AD-1334: Placebo (N=224); dupilumab 300 mg Q2W (N=224); dupilumab 300 mg QW (N=223)
R668-AD-1416: Placebo (N=236); dupilumab 300 mg Q2W (N=233); dupilumab 300 mg QW (N=239)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing IGA score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.1.1/1; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.1.1/3; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.1.1/1; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.1.1/3.

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

Week 16時点でIGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ＋TCS群と比較してデュピルマブ＋TCS群で高かった（図5のA：主解析）。両方の用法・用量において、本基準を満たした患者の割合のプラセボ＋TCSとの差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表24）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ＋TCS群におけるIGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上の減少を達成した患者の割合の増加がWeek 4時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図5のA）。

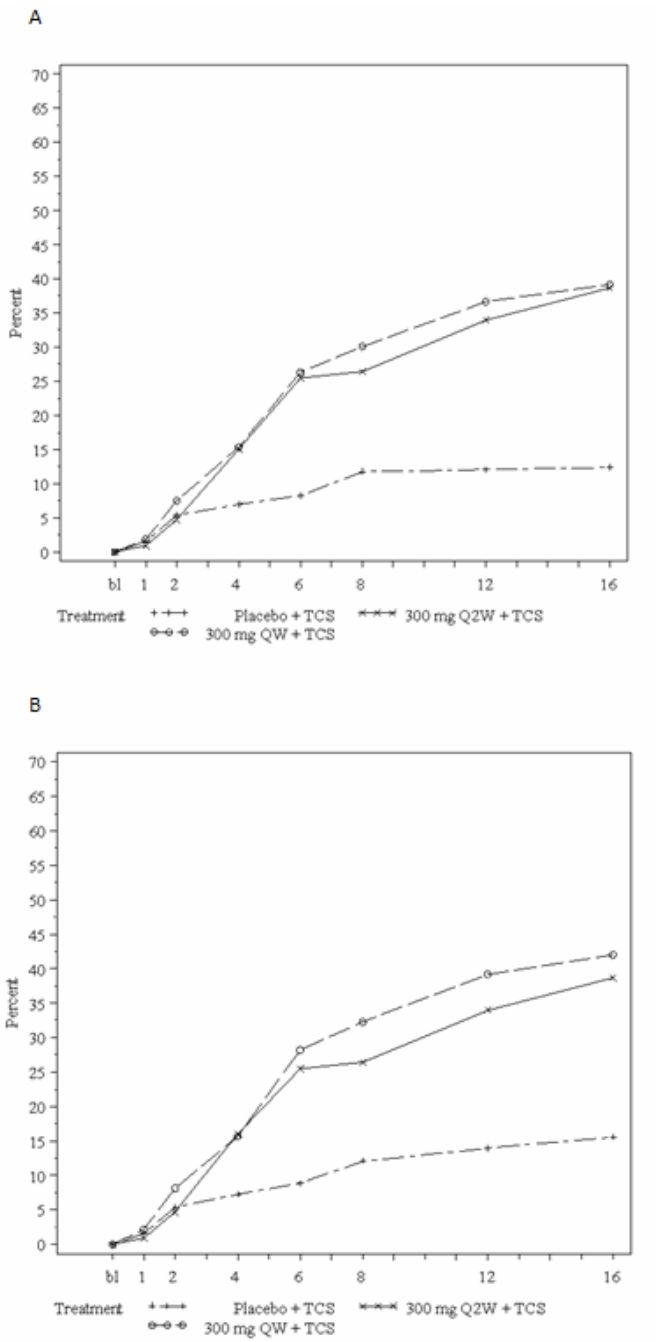
本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS群との差及びその95%信頼区間は、Week 16時点で300 mg QW＋TCSの用法・用量と300 mg Q2W＋TCSの用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表24）。

PPSデータを用いた補助的な解析はFASの結果と類似しており、FASから導かれたものと同じ結論を支持した（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.1/2]）。

感度分析は単独療法試験で記載した方法に準じて実施した。あらかじめ規定した全ての感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.1/4] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.1/5]）。

データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者はNon-responderとして取り扱った結果を、図5のBに示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS群と比較してデュピルマブ＋TCS群ではIGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上の減少を達成した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS群との差及びその95%信頼区間は、300 mg QW＋TCSの用法・用量と300 mg Q2W＋TCSの用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.1.1/4]）。

図 5 - ベースラインから Week 16 までに IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS）



Placebo + TCS (N=315); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing IGA score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.1.1/6; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.1.1/8.

表 24 - Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Number (proportion) of patients	23 (10.3%)	85 (37.9%)	83 (37.2%)	20 (8.5%)	84 (36.1%)	87 (36.4%)	39 (12.4%)	41 (38.7%)	125 (39.2%)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		27.7% (20.18, 35.17)	27.0% (19.47, 34.44)		27.6% (20.46, 34.69)	27.9% (20.87, 34.99)		26.3% (16.34, 36.26)	26.8% (20.33, 33.28)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing IGA scores at week 16 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 14; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 14; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 18.

第 2 相試験

Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、いずれの第 2 相試験でも評価項目ではなかった。しかしながら、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1（5 段階評価）を達成した患者の割合、及び Week 16 時点で IGA スコアがベースラインから 2 点以上減少した患者の割合は別の評価項目として、第 2 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）における有効性評価項目の中に含まれた。第 3 相試験とも一貫し、これらの評価項目を達成した患者の割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群でより高かった（表 25 ）。

表 25 - Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合、及び Week 16 時点で IGA スコアがベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1021 試験、FAS）

	Placebo	300mg Q2W	300 mg QW
N	**61**	**64**	**63**
Proportion of Patients with IGA 0 or 1 at Week 16:			
Proportion of patients	1.6%	29.7%	33.3%
Nominal P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001
Proportion of Patients with a Reduction from Baseline of ≥2 points at Week 16:			
Proportion of patients	9.8%	46.9%	50.8%
Nominal P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001

Nominal p-values provided for descriptive purposes only.
Data for both endpoints were derived from all observed values with censoring after rescue medication use (patients with missing IGA scores were considered non-responders).
Nominal P-values derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline IGA strata.
Source: Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 19; Table 20

同様の結果が第 2a 相 PoC 試験、R668-AD1307 試験、及び R668-AD-1314 試験でも見られた（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 5] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7]）。

3.2.1.2 Week 16 時点で EASI−75 を達成した患者の割合（EU 及び EU 参照国、並びに日本では主要有効性評価項目、US 及び US 参照国では主な副次有効性評価項目として取り扱う）

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験の両試験では、Week 16 時点で EASI−75 を達成した患者の割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群で高かった（図 6の A：主解析）。両試験の両方の用法・用量において、本基準を満たした患者の割合のプラセボに対する差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表 26 ）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群における EASI-75 を達成した患者の割合の増加が両試験で Week 2 時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図 6 ）。両試験では Week 8 という早期にほぼ最大効果に達した。

R668-AD-1416 試験の各投与群で本基準を満たした患者の割合は、R668-AD-1334 試験で該当する投与群と比較して、やや低かった（図 6 、表 26 ）。しかしながら、プラセボ群と比較した差は 2 つの試験を通して該当する投与群間で類似していた（表 26 ）。

本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ群との差及びその 95%信頼区間は、いずれの試験でも 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 26 ）。

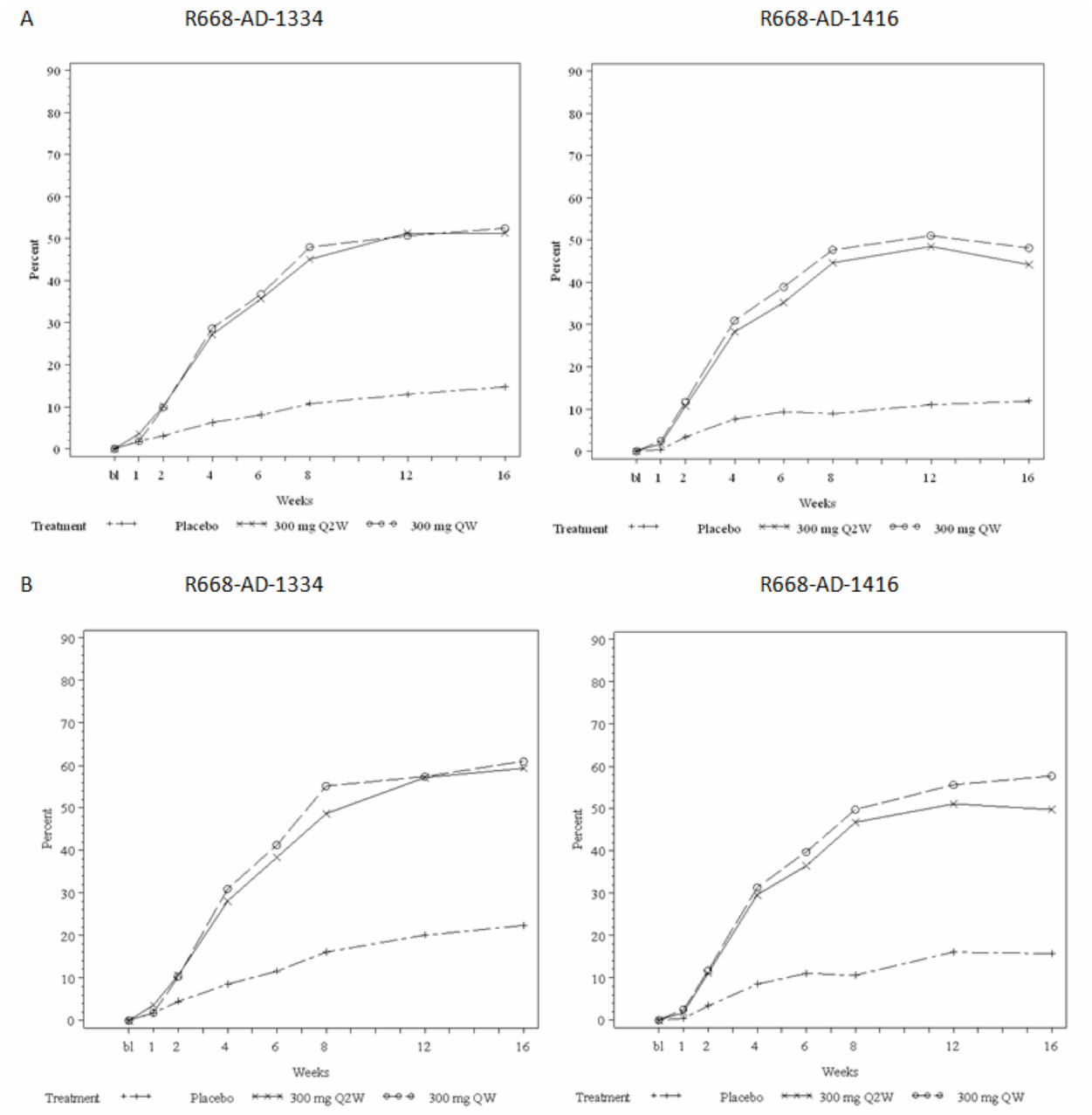
PPS データを用いた補助的な解析は両試験の FAS の結果と類似しており、FAS から導かれたものと同じ結論を支持した（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.1.1/2] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.1.1/2]）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。両試験では、あらかじめ規定した全ての感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.1.1/3] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.1.1/3] [Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.1.1/4] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.1.1/4] [Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.1.1/5] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.1.1/5]）。

両単独療法試験で、データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 6 の B に示す。これらの図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では EASI-75 を達成した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ群との差及びその 95%信頼区間は、いずれの試験でも 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W

の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.1.1/4] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.1.1/4]）。

図 6 - ベースラインから Week 16 までに EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS）



R668-AD-1334: Placebo (N=224); dupilumab 300 mg Q2W (N=224); dupilumab 300 mg QW (N=223)
R668-AD-1416: Placebo (N=236); dupilumab 300 mg Q2W (N=233); dupilumab 300 mg QW (N=239)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing EASI score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.2.1/1; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.2.1/2, Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.2.1/1; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.2.1/2.

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（図 7 の A：主解析）。両方の用法・用量において、本基準を満たした患者の割合のプラセボ＋TCS との差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表 26 ）。

プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群における EASI-75 を達成した患者の割合の増加が Week 2 時点までに明らかに見られ、更にそれ以降の全ての時点においても見られた（図 7 の A ）。

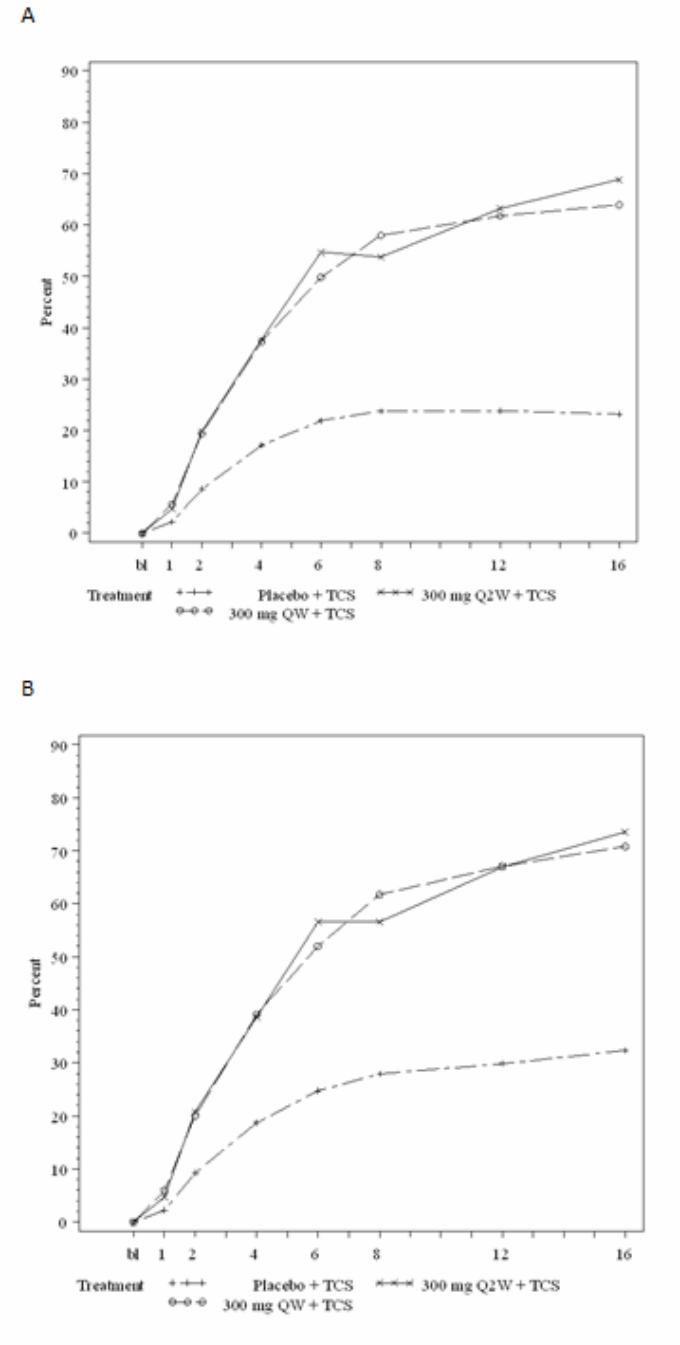
本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS 群との差及びその 95%信頼区間は、Week 16 時点で 300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 26 ）。

PPS データを用いた補助的な解析は FAS の結果と類似しており、FAS から導かれたものと同じ結論を支持した（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.1/2]）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。あらかじめ規定した全ての感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.1/4] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.1/5]）。

データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 7 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群では EASI-75 を達成した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS 群との差及びその 95%信頼区間は、300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.1.1/4]）。

図 7 - ベースラインから Week 16 までに EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS）



Placebo + TCS (N=315); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing EASI score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.2.1/5; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.2.1/6.

各 TCS 併用群で Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、単独療法試験の該当する投与群と比較してわずかに高かった（表 26 ）。さらに、TCS 併用療法試験の対照群との差も単独療法試験より大きかった。

表 26 - Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Number (proportion) of patients	33 (14.7%)	115 (51.3%)	117 (52.5%)	28 (11.9%)	103 (44.2%)	115 (48.1%)	73 (23.2%)	73 (68.9%)	204 (63.9%)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		36.6% (28.58, 44.63)	37.7% (29.70, 45.77)		32.3% (24.75, 39.94)	36.3% (28.69, 43.81)		45.7% (35.72, 55.66)	40.8% (33.74, 47.81)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing EASI scores at week 16 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 16; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 16; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 20.

第 2 相試験

Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、第 2 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）で副次有効性評価項目であった。第 3 相試験とも一貫し、デュピルマブ群における Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合はプラセボ群と比較してより高かった（表 27 ）。

表 27 - Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1021 試験、FAS）

	Placebo	300mg Q2W	300 mg QW
N	**61**	**64**	**63**
Proportion of patients	11.5%	53.1%	60.3%
Nominal P-values vs placebo		<0.0001	<0.0001

Nominal P-values provided for descriptive purposes only.
Data derived from all observed values with censoring after rescue medication use – (patients with missing EASI scores were considered non-responders). Nominal p-values derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline IGA strata.
Source: Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 29

同様の結果がR668-AD1307試験及びR668-AD-1314試験で認められた（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7]。

3.2.1.3　評価項目：IGA 及び EASI-75 の要約

同様の計画の、検証的、単独療法 2 試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）では、デュピルマブ単独療法は AD 皮膚病変の程度及び重症度（医師が報告する IGA 及び EASI 評価）においてプラセボに優る臨床的に意味のある改善を示した。2 つの試験を通して Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、デュピルマブ群で約 36～38%、プラセボ群で約 8～10%であった。また、2 つの試験を通して Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合はデュピルマブ群で約 44～52%、プラセボ群で約 12～15%であった。これらの評価項目の結果は、救済治療使用後のデータも含めて全ての実測値を用いた複数の感度分析からも示されているように、頑健なものであった。疾患活動性の改善は速やかであり、Responder の割合の増加がデュピルマブ投与後 2 週以内に見られ、これらの改善は投与期間中継続した。デュピルマブの両方の用法・用量では有効性が確認され、16 週間の投与期間では 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差は見られなかった。

長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）では、AD 皮膚病変の程度及び重症度（医師が報告する IGA 及び EASI 評価）において TCS と併用したデュピルマブは TCS 単独投与に優る改善を示した。Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合はデュピルマブ＋TCS 群で約 39%、プラセボ＋TCS 群で約 12%であった。また、Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合はデュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群及び 300 mg QW＋TCS 群でそれぞれ約 69%及び 64%であり、プラセボ＋TCS 群で約 23%であった。この様に、デュピルマブの両方の用法・用量は TCS と併用したときに有効であり、16 週間の投与期間では 300 mg QW 及び 300 mg Q2W の用法・用量で見られた結果は類似していた。

3.2.2　主な副次有効性評価項目

3.2.2.1　ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が改善（4 点以上減少）した患者の割合

ベースラインのそう痒 NRS の最高値が 4 点以上の患者のみを対象に、ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の最高値の週平均が改善（4 点以上減少）した患者の割合を FAS で解析した。ベースラインのそう痒 NRS の最高値が 4 点以上の患者の割合は第 3 相試験を通して各投与群で 90.1～96.6%の範囲であった（表 17 ）。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験の両試験では、投与期間終了（Week 16）時点でそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群で高かった（図 8 の A：主解析）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群におけるベースラインから 4 点以上減少した患者の割合のより大きな増加が両試験で Week 2 時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図 8 の A ）。

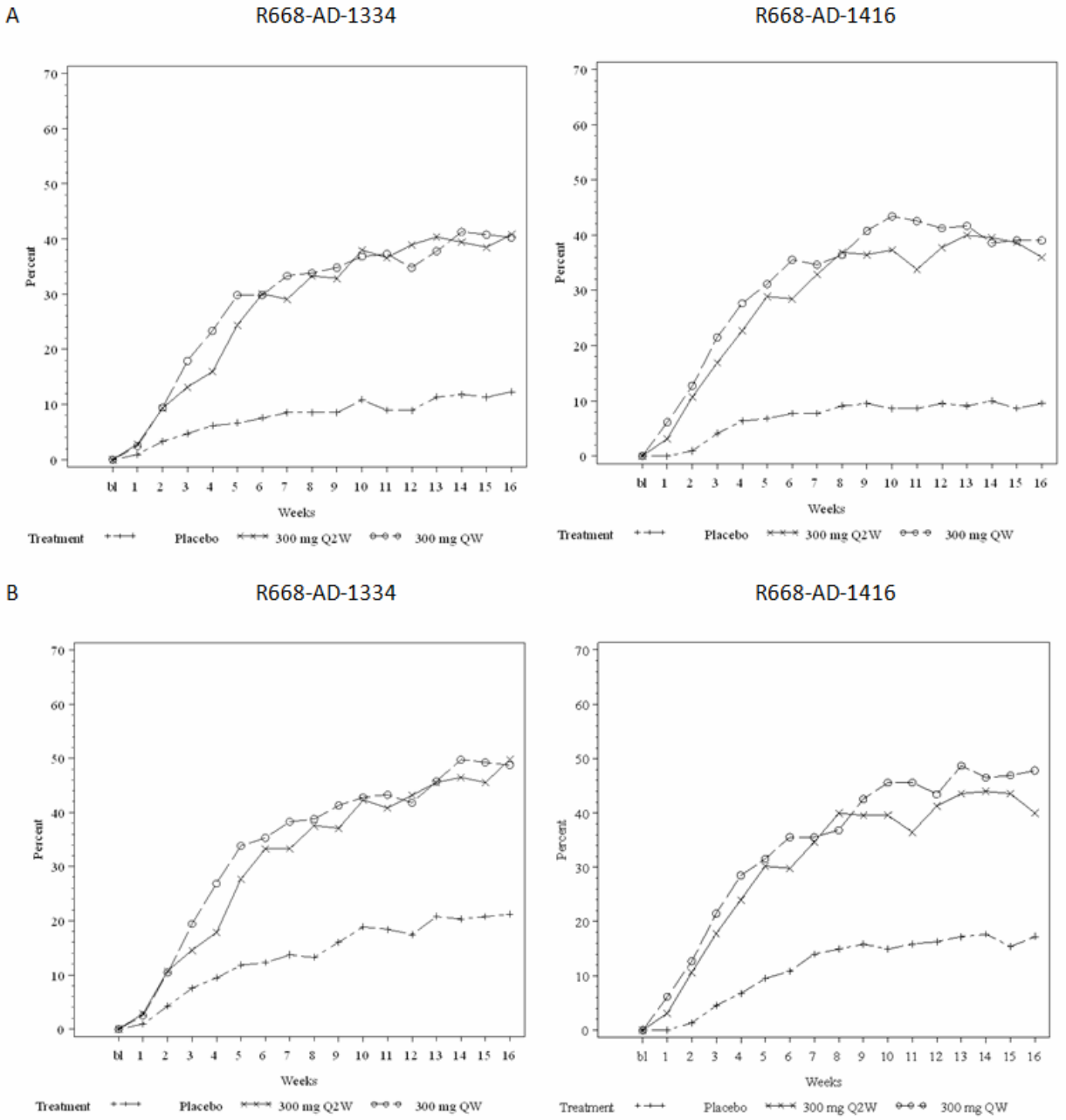
両試験の両方の用法・用量では、ベースラインから 4 点以上減少した患者の割合のプラセボに対する差はWeek 2、Week 4、及びWeek 16時点で臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（表 28 ）。

各投与群における Week 16 時点で本基準を満たした患者の割合及びプラセボとの差は 2 つの用法・用量間で概して同様であり、両試験を通しても同様であった（表 28 ）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。両試験では、感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.5.1/2] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.5.1/2] [Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.5.1/3] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.5.1/3] [Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post text Table 6.2.5.1/4] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post text Table 6.2.5.1/4]）。

両単独療法試験で、データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 8 の B に示す。これらの図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群ではベースラインから 4 点以上減少した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ群との差及びその 95%信頼区間は、いずれの試験でも 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.5.1/3] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.5.1/3]）。

図 8 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS）



R668-AD-1334: Placebo (N=212); dupilumab 300 mg Q2W (N=213); dupilumab 300 mg QW (N=201)
R668-AD-1416: Placebo (N=221); dupilumab 300 mg Q2W (N=225); dupilumab 300 mg QW (N=228)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing NRS score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Analyses were performed for patients with a baseline peak pruritus NRS ≥4.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.3.1/1; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.3.1/2, Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.3.1/1; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.3.1/2.

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

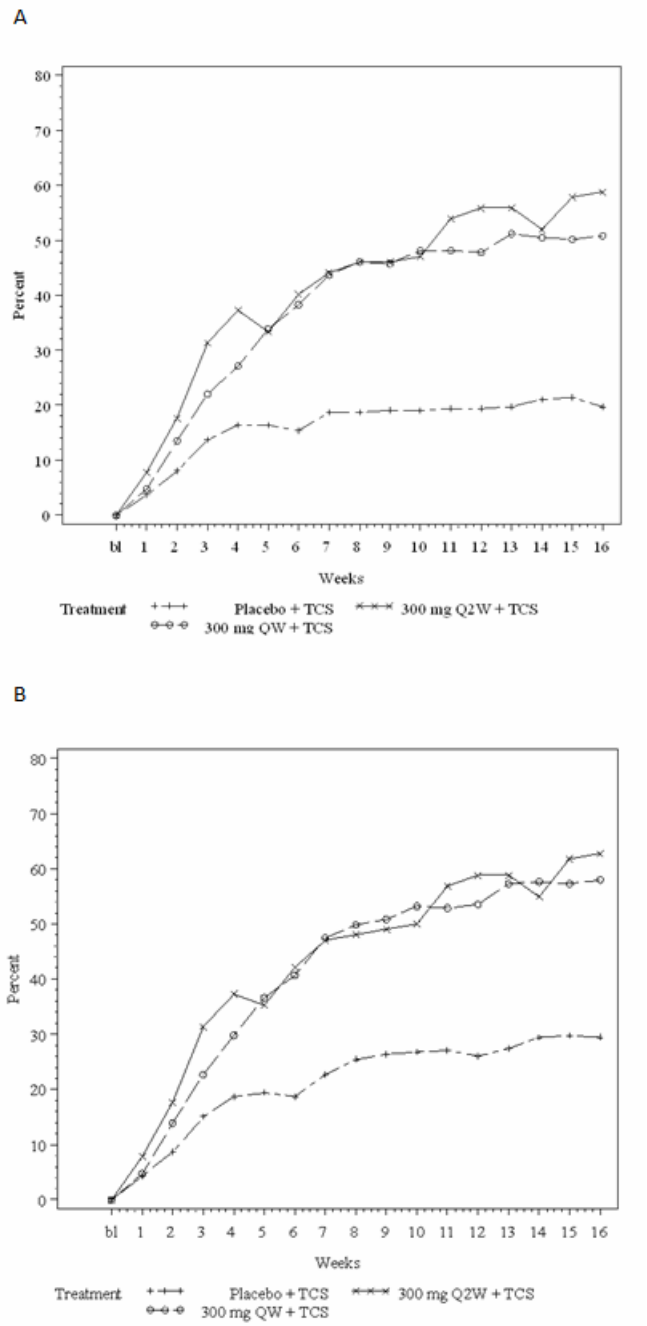
Week 16 時点でそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（図 9 の A：主解析）。プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群におけるそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合の増加が Week 2 時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図 9 の A ）。

両用法・用量において、ベースラインから 4 点以上減少した患者の割合のプラセボ＋TCS との差は Week 4 及び Week 16 時点で臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（表 28 ）。Week 2 時点のベースラインから 4 点以上減少した患者の割合のプラセボ＋TCS との差は、300 mg Q2W＋TCS 投与群で統計的に有意であったが（P=0.0062）、300 mg QW＋TCS 投与群では統計的に有意ではなかった（P=0.0344）。Week 16 時点で本基準を満たした患者の割合に関して、2 つの用法・用量は類似していた（表 28 ）

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。あらかじめ規定した全ての感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.12.1/2] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.12.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.12.1/4]）。

データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 9 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群ではベースラインから 4 点以上減少した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本基準を満たした患者の割合に関して、2 つの用法・用量は類似していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.12.1/3]）。

図 9 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS）



Placebo + TCS (N=299); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=102); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=295)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing NRS score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Analyses were performed for patients with a baseline peak pruritus NRS ≥4.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.1/7; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.1/8.

各 TCS 併用群で Week 16 時点でそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合は、単独療法試験の該当する投与群と比較して高かった（表 28）。対照群との差は単独療法試験よりわずかに大きかった。

表 28 - Week 2、Week 4、Week 16 時点でそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Proportion of Patients Achieving a Reduction ≥4 Points at Week 2									
Proportion of patients, n/N1(%)	7/212 (3.3%)	20/213 (9.4%)	19/201 (9.5%)	2/221 (0.9%)	24/225 (10.7%)	29/228 (12.7%)	24/299 (8.0%)	18/102 (17.6%)	40/295 (13.6%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		6.1% (1.49, 10.68)	6.2% (1.45, 10.86)		9.8% (5.54, 13.98)	11.8% (7.31, 16.32)		9.6% (1.61, 17.63)	5.5% (0.56, 10.51)
P-value vs. placebo		0.0097	0.0094		<0.0001	<0.0001		0.0062	0.0344
Proportion of Patients Achieving a Reduction ≥4 Points at Week 4									
Proportion of patients, n/N1(%)	13/212 (6.1%)	34/213 (16.0%)	47/201 (23.4%)	14/221 (6.3%)	51/225 (22.7%)	63/228 (27.6%)	49/299 (16.4%)	38/102 (37.3%)	80/295 (27.1%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		9.8% (3.95, 15.71)	17.3% (10.57, 23.93)		16.3% (9.99, 22.68)	21.3% (14.66, 27.93)		20.9% (10.59, 31.15)	10.7% (4.15, 17.31)
P-value vs. placebo		0.0012	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	0.0021
Proportion of Patients Achieving a Reduction ≥4 Points at Week 16									
Proportion of patients, n/N1(%)	26/212 (12.3%)	87/213 (40.8%)	81/201 (40.3%)	21/221 (9.5%)	81/225 (36.0%)	89/228 (39.0%)	59/299 (19.7%)	60/102 (58.8%)	150/295 (50.8%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		28.6% (20.64, 36.52)	28.0% (19.94, 36.13)		26.5% (19.13, 33.87)	29.5% (22.11, 36.95)		39.1% (28.53, 49.65)	31.1% (23.84, 38.39)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥4 (N1).
Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing peak NRS scores at week16, week 4 and week 2 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 18; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 24; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 26; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 18; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 24; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 26; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 33; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 45; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 47.

第 2 相試験

ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の最高値が 4 点以上減少した患者の割合を第 2 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）における事後解析として検討した。救済治療後のデータも含めて全ての実測値を用いた解析において、本基準を満たした患者の割合はプラセボ群（8.2%）と比較して、300 mg

Q2W 群（32.8%）及び 300 mg QW 群（42.9%）でより高かった（[Module 5.3.5.3-2 ise-Integrated Summary of Efficacy_Tables and Figures for ISE - Pool 1_Efficacy-R668-AD-1021 Adhoc Table 2.3.8.5]）。

3.2.2.2 ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が改善（3 点以上減少）した患者の割合

ベースラインのそう痒 NRS の最高値が 3 点以上の患者のみを対象に、ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の最高値の週平均が改善（3 点以上減少）した患者の割合を FAS で解析した。ベースラインのそう痒NRSの最高値が3点以上の患者の割合は第3相試験を通して各投与群で94.6～99.1%の範囲であった（表 17 ）。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

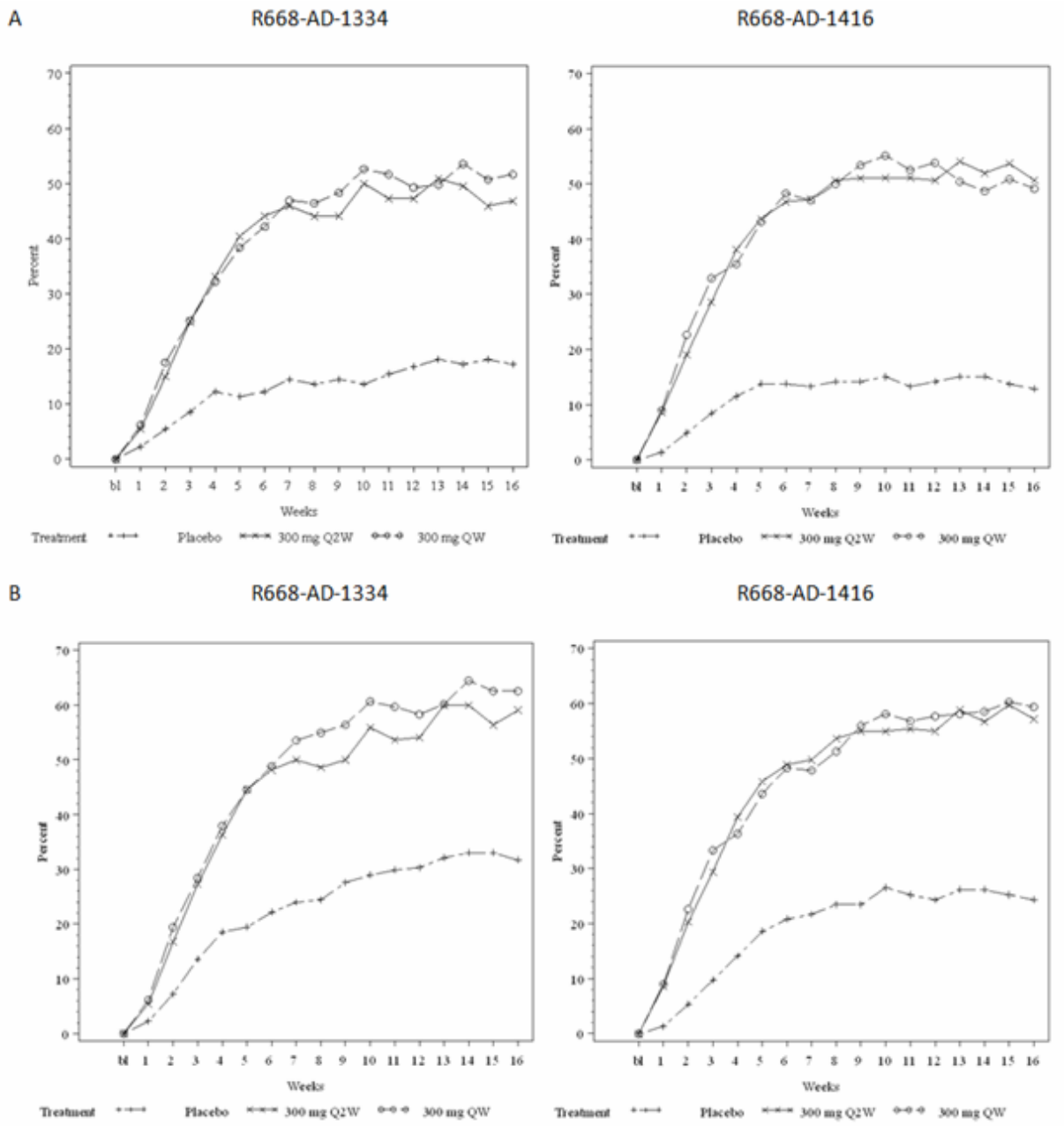
R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験の両試験では、Week 16 時点でそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群で高かった（図 10 の A：主解析）。両試験の 2 つの用法・用量で、本基準を満たした患者の割合のプラセボに対する差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表 29 ）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群におけるそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合についての増加が、R668-AD-1416 試験で Week 1 時点までに、及び R668-AD-1334 試験で Week 2 時点までに見られ、更に両試験でそれ以降の全ての時点でも見られた（図 10 の A ）。両試験では Week 10 という早期にほぼ最大効果に達した。

各投与群の本基準を満たした患者の割合は 2 つの用法・用量間及び 2 つの試験を通して同様であった（表 29 ）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。両試験では、感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.6.1/2]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.6.1/2]、[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.6.1/3]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.6.1/3]、[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.6.1/4]、及び [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.6.1/4]）。

両単独療法試験で、データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 10 の B に示す。これらの図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群ではベースラインから 3 点以上減少した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ群との差及びその 95%信頼区間は、いずれの試験でも 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.6.1/3] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.6.1/3]）。

図 10 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS）



R668-AD-1334: Placebo (N=221); dupilumab 300 mg Q2W (N=220); dupilumab 300 mg QW (N=211)
R668-AD-1416: Placebo (N=226); dupilumab 300 mg Q2W (N=231); dupilumab 300 mg QW (N=234)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing NRS score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Analyses were performed for patients with a baseline peak pruritus NRS ≥3.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.3.2/1; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.3.2/2; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.3.2/1; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.3.2/2.

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

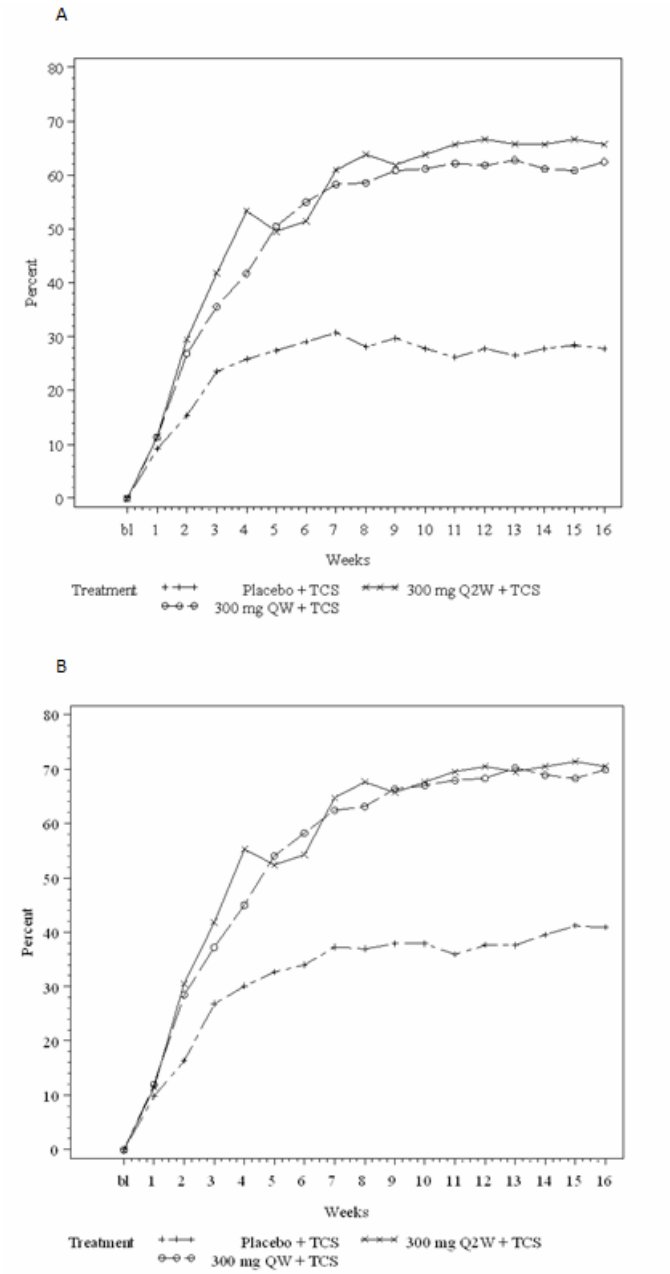
Week 16 時点でそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（図 11 の A：主解析）。両用法・用量において、本基準を満たした患者の割合のプラセボ＋TCS との差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表 29）。プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群におけるそう痒NRSの最高値の週平均がベースラインから3点以上減少した患者の割合の増加が、Week 2 時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図 11 の A）。最大効果には Week 10 という早期に達した。

本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS群との差及びその95%信頼区間は、300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 29）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.16.1/2] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.16.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.16.1/4]）。

データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 11 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群ではベースラインから 3 点以上減少した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS 群との差及びその 95%信頼区間は、300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.16.1/3]）。

図 11 - ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS）



Placebo + TCS (N=306); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=105); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=309)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing NRS score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether data were collected after rescue treatment was use and with patients with missing values counted as non-responders.
Analyses were performed for patients with a baseline peak pruritus NRS ≥3.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.2/5; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.2/6.

各 TCS 併用群で Week 16 時点でそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合は、単独療法試験の該当する投与群と比較して高かった（表 29）。対照群との差は TCS 併用療法試験と単独療法試験とで類似していた。

表 29 - Week 16 時点でそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Proportion of patients, n/N1 (%)	38/221 (17.2%)	103/220 (46.8%)	109/211 (51.7%)	29/226 (12.8%)	117/231 (50.6%)	115/234 (49.1%)	85/306 (27.8%)	69/105 (65.7%)	193/309 (62.5%)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		29.6% (21.36, 37.88)	34.5% (26.08, 42.84)		37.8% (30.03, 45.60)	36.3% (28.56, 44.06)		37.9% (27.56, 48.31)	34.7% (27.31, 42.05)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥3 (N1).
Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing peak NRS scores at week 16 were considered non-responders.
Difference (%) is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 20; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 20; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 35.

第 2 相試験

ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の最高値が 3 点以上減少した患者の割合を第 2 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）における事後解析として検討した。救済治療後のデータも含めて全ての実測値を用いた解析において、本評価項目を達成した患者の割合は、プラセボ群（8.2%）に比較して、300 mg Q2W 群（40.6%）及び 300 mg QW 群（54.0%）でより高かった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 22]）。

3.2.2.3 そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験の両試験では、そう痒 NRS の最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの減少率はプラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群で高かった（図 12 の A：主解析）。両試験の両方の用法・用量において、プラセボに対する調整平均値の差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表 30）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群におけるそう痒 NRS の最高値のベースラインからの大きな減少率が両試験で Week 1 時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図 12 ）。

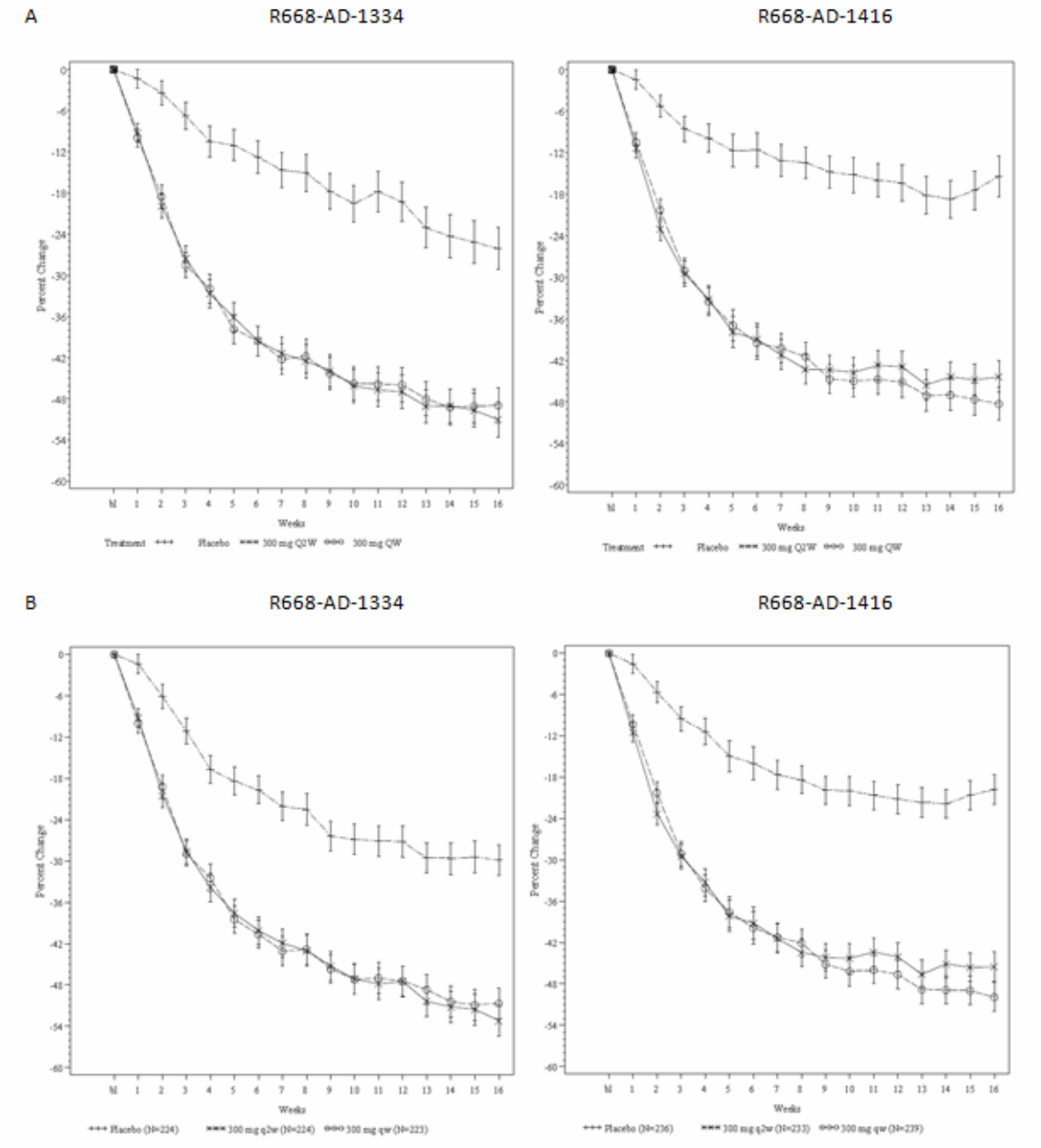
両試験で、ベースラインからの減少率の調整平均値及びプラセボに対する調整平均値の差は 2 つの用法・用量間で同様であった（表 30）。プラセボに対する調整平均値の差は R668-AD-1416 試験よりも、R668-AD-1334 試験で明らかではなく、これは主に R668-AD-1416 試験よりも R668-AD-1334 試験においてプラセボ群ではより大きな反応が見られたことに起因するものである。

両試験では、感度分析の結果は主解析結果と一貫していた。実施した感度分析は以下とおりである：

- データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を使用し、MI 法を用いる ANCOVA モデル（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.9.1/2] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.9.1/2]）。
- 救済治療使用後のデータを使用せず、欠測値の補完は行わない Mixed-effect model with repeated measures モデル（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.9.1/3] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.9.1/3]）。
- 救済治療使用後のデータを使用せず、欠測値については LOCF を用いる ANCOVA モデル（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.9.1/4] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.9.1/4]）。
- 救済治療使用後のデータを使用せず、欠測値については最悪観察値繰越法を用いる ANCOVA モデル（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.9.1/5] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.9.1/5]）
- 救済治療が使用されたかどうかにかかわらず全ての実測値を使用し、欠測値の補完は行わない ANCOVA モデル（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.9.1/6] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.9.1/6]）。

両単独療法試験で、救済治療が使用されたかどうかにかかわらず全ての実測値を用い、更に欠測値の補完を行わない結果を、図 12 の B に示す。これらの図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ群と比較してデュピルマブ群ではそう痒 NRS の最高値のベースラインからの変化率はより大きく減少していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、ベースラインからの変化率の調整平均値は、いずれの試験でも 300 mg QW の用法・用量と 300 mg Q2W の用法・用量で推定された反応の平均値に意味のある差はないことを示唆していた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.2.9.1/6] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.2.9.1/6]）。

図 12 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（標準誤差［SE］）（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験、FAS）



R668-AD-1334: Placebo (N=224); dupilumab 300 mg Q2W (N=224); dupilumab 300 mg QW (N=223)
R668-AD-1416: Placebo (N=236); dupilumab 300 mg Q2W (N=233); dupilumab 300 mg QW (N=239)
A: Primary analysis - MI method with censoring after rescue treatment use.
B: Sensitivity analysis - All observed values regardless of whether rescue treatment was used and with no imputation for missing values.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.3.3/1; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Figure 6.3.3/2; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.3.3/1; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Figure 6.3.3/2.

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

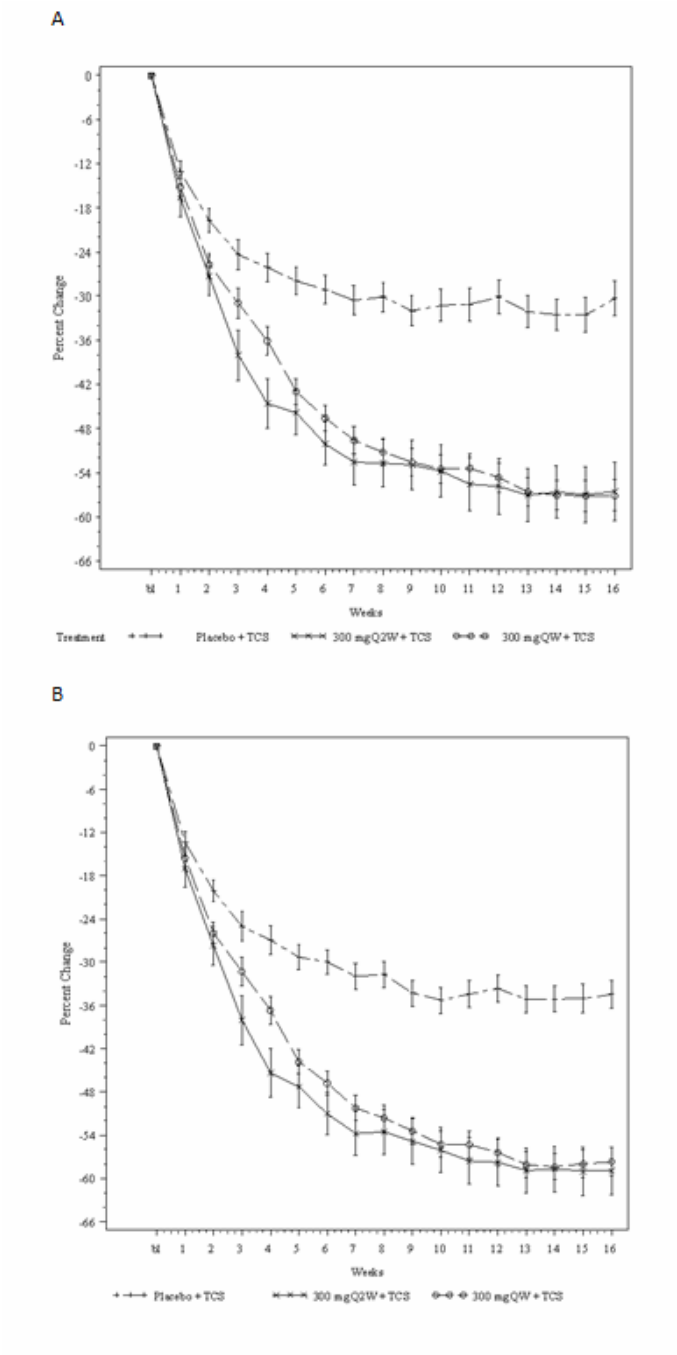
そう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 16 までの減少率は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で大きかった（図 13 の A：主解析）。両用法・用量において、プラセボ＋TCS 群に対する調整平均値の差は臨床的に意味があり、かつ統計的にも有意であった（P<0.0001）（表 30）。プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群におけるそう痒 NRS の最高値のベースラインからの変化率の大きな減少が、Week 2 時点までに見られ、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（図 13 の A）。

ベースラインからの変化率の調整平均値及びプラセボ＋TCS に対する調整平均値の差は 2 つの用法・用量間で同様であった（表 30）。

感度分析を単独療法試験に関する上述のとおり実施した。感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.18.1/2] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.18.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.18.1/4] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.18.1/5] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.18.1/6]）。

救済治療が使用されたかどうかにかかわらず全ての実測値を用い、更に欠測値の補完を行わない結果を、図 13 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群ではそう痒 NRS の最高値のベースラインからの変化率がより大きく減少していることを明確に示している。全ての実測値を用いた解析では、ベースラインからの変化率の調整平均値及びプラセボ＋TCS に対する調整平均値の差は 2 つの用法・用量間で同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.18.1/6]）。

図 13 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）
（R668-AD-1224 試験、FAS）



Placebo + TCS (N=315); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
A: Primary analysis - MI method with censoring after rescue treatment use.
B: Sensitivity analysis - All observed values regardless of whether rescue treatment was used and with no imputation for missing values.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.3/6; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.3/7.

各 TCS 併用群でそう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値は、該当する単独療法試験の投与群と比較して大きかった（表 30）。しかしながら、対照群との調整平均値の差は TCS 併用療法試験と単独療法試験とで類似していた。

表 30 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）
（第 3 相試験、FAS、救済治療使用後のデータを使用せず MI 法で補完）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
LS mean % change (SE)	-26.1% (3.02)	-51.0% (2.50)	-48.9% (2.60)	-15.4% (2.98)	-44.3% (2.28)	-48.3% (2.35)	-30.3% (2.36)	-56.6% (3.95)	-57.1% (2.11)
LS mean difference vs. placebo (95% CI)		-24.9% (-32.26, -17.52)	-22.8% (-30.33, -15.33)		-28.9% (-36.04, -21.83)	-32.8% (-40.20, -25.49)		-26.2% (-35.04, -17.43)	-26.8% (-32.83, -20.73)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (dupilumab vs. placebo) of the LS mean change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, region and baseline IGA strata as fixed factors.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 22; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 22; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 37.

第 2 相試験

そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率は、第 2 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）における副次有効性評価項目であった。第 3 相試験とも一貫し、そう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 16 までの変化率の平均値は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。そう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 16 までの減少の程度は、300 mg Q2W 及び 300 mg QW の用法・用量間で同様であった（表 31）。

表 31 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）
（第 2 相試験、FAS）

	Placebo	300 mg Q2W	300 mg QW
N	**61**	**64**	**63**
LS mean % change (SE)	5.15% (4.771)	-40.06% (4.544)	-46.90% (4.608)
LS mean difference vs. placebo (SE)		-45.21% (6.131)	-52.05% (6.144)
Nominal p-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001

Nominal p-values provided for descriptive purposes only.
P-values were derived from ANCOVA model, which included treatment, baseline value, region, and baseline IGA strata. Values after first rescue medication use were set to missing. Missing values were imputed by LOCF.
Source: Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 21.

同様の結果が R668-AD-1307 試験で見られた（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7]）。

3.2.2.4　主な副次評価項目：そう痒 NRS の最高値の要約

同様の計画の、検証的、単独療法 2 試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）では、デュピルマブ単独療法はそう痒 NRS の最高値（患者が報告するそう痒 NRS スコア）においてプラセボに優る臨床的に意味のある改善を示した。2 つの試験を通してそう痒 NRS がベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合は、デュピルマブ群で約 36～41%、プラセボ群で約 10～12%であった。また、そう痒 NRS がベースラインから Week 2 及び Week 4 までに 4 点以上減少した患者の割合はプラセボ群と比較して、デュピルマブ群で統計的に有意に高く、投与開始 2 週間以内にそう痒 NRS を減少するデュピルマブの速やかな効果発現が明らかとなった。2 つの試験を通して NRS がベースラインから Week 16 までに 3 点以上減少した患者の割合は、デュピルマブ群で約 47～52%、プラセボ群で約 13～17%であった。そう痒 NRS スコアのベースラインから Week 16 までの変化率もプラセボ群（約-15～-26%）に比較して、デュピルマブ群（約-44～-51%）で統計的に有意な好ましい結果であった。この様に、デュピルマブ単独療法における両方の用法・用量は AD 患者のそう痒 NRS を減少させることにおいて有効であり、16 週間の投与期間では 300 mg QW 及び 300 mg Q2W の用法・用量で見られた結果は類似していた。

長期 TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）では、そう痒の最高値（患者が報告するそう痒スコア）において、TCS と併用したデュピルマブは TCS 単独投与に優る改善を示した。NRS がベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群及び 300 mg QW＋TCS 群でそれぞれ約 59%及び 51%であり、プラセボ＋TCS 群で約 20%であった。また、そう痒 NRS がベースラインから Week 2（300 mg Q2W のみ）及び Week 4 までに 4 点以上減少した患者の割合はプラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群で高く、そう痒 NRS を減少させるデュピルマブ＋TCS の速やかな効果発現が TCS 単独投与と比較して明らかとなった。そう痒 NRS がベースラインから Week 16 まで 3 点以上減少した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群及び 300 mg QW＋TCS 群でそれぞれ約 66%及び 62%であり、プラセボ＋TCS 群で約 28%であった。そう痒 NRS スコアのベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値も、プラセボ群（約-30%）に比較して、デュピルマブ群（両用法・用量共に約-57%）で統計的に有意に好ましい結果であった。この様に、デュピルマブの両方の用法・用量は TCS と併用したときにそう痒 NRS を減少させることにおいて有効であり、16 週間の投与期間では 300 mg QW 及び 300 mg Q2W の用法・用量で見られた結果は類似していた。

3.2.3 他の副次有効性評価項目

3.2.3.1 他の評価項目：そう痒 NRS

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

他の副次評価項目であるそう痒 NRS の最高値の評価項目の結果は、主な副次有効性評価項目で示された結果（AD 患者におけるそう痒 NRS の最高値を減少させるという点で、プラセボと比較してデュピルマブ単独療法はより有効であり、併せて投与 2 週間以内にその効果が見られる）を支持していた。このことは両試験において、そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化量がプラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群でより大きいことから明らかとなった（表 32）。両試験の両方の用法・用量において、プラセボに対する調整平均値の差は臨床的に意味があり、統計的に有意であった（P<0.0001）。さらに、両試験において、Week 2 時点のそう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインからの減少率はプラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群で大きなものであった（表 32 ）。両試験の両方の用法・用量のプラセボに対する調整平均値の差は統計的に有意であった（P<0.0001）。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

TCS 併用療法試験で他の副次評価項目であるそう痒 NRS の最高値の評価項目の結果から、そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 まで変化量について、デュピルマブ＋TCS 群では、臨床的に意味のある改善が示された（表 32）。デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS のプラセボ＋TCS に対する調整平均値の差は、階層検定手順により統計的に有意であった。さらに、Week 2 時点のそう痒NRSの日内最高値の週平均のベースラインからの減少率はプラセボ＋TCS群と比較してデュピルマブ＋TCS 群でより大きなものであった。

表 32 - 他の副次評価項目であるそう痒 NRS の日内最高値：（第 3 相試験、FAS）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Absolute Change from Baseline in Weekly Average of Peak Daily Pruritus NRS at Week 16:									
LS mean change (SE)	-2.03 (0.205)	-3.78 (0.161)	-3.72 (0.169)	-1.21 (0.215)	-3.30 (0.162)	-3.68 (0.162)	-2.36 (0.138)	-4.17 (0.207)	-4.27 (0.126)
LS mean difference (95% CI)		-1.75 (-2.236, -1.260)	-1.69 (-2.189, -1.186)		-2.10 (-2.605, -1.587)	-2.47 (-2.982, -1.957)		-1.81 (-2.297, -1.322)	-1.91 (-2.266, -1.550)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	np <0.0001
Percent Change from Baseline in Weekly Average of Peak Daily Pruritus NRS at Week 2:									
LS mean % change (SE)	-3.5% (1.77)	-19.9% (1.73)	-18.5% (1.72)	-5.3% (1.59)	-23.1% (1.59)	-20.3% (1.57)	-19.7% (1.58)	-27.3% (2.67)	-25.7% (1.57)
LS mean		-16.5%	-15.1%		-17.7%	-15.0%		-7.6%	-6.0%

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
difference (95% CI)		(-21.08, -11.90)	(-19.62, -10.50)		(-21.96, -13.53)	(-19.16, -10.78)		(-13.57, -1.56)	(-10.26, -1.73)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		np= 0.0136	np= 0.0059

Change and percent change from baseline in pruritus NRS scores were analyzed using MI method with censoring after rescue treatment use. The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (dupilumab vs. placebo) of the LS mean change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, region and baseline IGA strata as fixed factors.
np: Nominal p-value provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 28; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 38; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 28; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 38; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 49; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 50.

第 2 相試験

そう痒 NRS の最高値の週平均におけるベースラインから治験薬投与期間終了時までの変化量は、第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）の副次有効性評価項目であった。第 3 相試験と同様に、そう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 16 までの変化量はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で大きく減少した。プラセボ群に対する調整平均値（SE）の差は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で-2.70（0.397）及び 300 mg QW 群で-3.12（0.398）であった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Post-text Table 2.3.7.1]）。

同様の結果が第 2a 相 PoC 試験、R668-AD1307 試験、及び R668-AD-1314 試験で見られた（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 5] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7]）。

Week 2 時点のそう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインからの減少率は、第 2b 相試験の評価項目ではなかった。

3.2.3.2 他の評価項目：EASI スコア

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

他の副次評価項目である EASI の解析は主要及び主な副次有効性評価項目の結果（AD の重症度と程度の両者を改善させるという点で、プラセボと比較してデュピルマブ単独療法はより有効であった）を支持した。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験の両試験において、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群では Week 16 時点の EASI スコアのベースラインからの減少率はプラセボ群と比較してより大きいことが示された（表 33）。両試験の両方の用法・用量では、プラセボに対する調整平均値の差は臨床的に意味があり、統計的にも有意であった（P<0.0001）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では EASI スコアのベースラインからのより大きな減少率が、両試験において Week 1 時点で、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Figure 15] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Figure 15]）。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験の両試験において、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群では Week 16 時点で EASI-50 又は EASI-90 を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して高かった（表 33）。両試験の両方の用法・用量では、本評価項目を達成した患者の割合のプラセボに対する差は臨床的に意味があり、統計的にも有意であった（P<0.0001）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では EASI-50 を達成した患者の割合の増加が、両試験において Week 1 時点で、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Figure 16] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Figure 16]）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では EASI-90 を達成した患者の割合の増加が、両試験において Week 4 で、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Figure 17] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Figure 17]）。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

EASI スコアの解析は主要及び主な副次有効性評価項目の結果（AD の重症度と程度の両者を改善させるという点で、TCS 単独投与と比較して TCS と併用したデュピルマブ投与はより有効であった）を支持した。

デュピルマブ＋TCS 群では、Week 16 時点の EASI スコアのベースラインからの減少率はプラセボ＋TCS 群と比較してより大きいことが示された（表 33）。デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群のプラセボ＋TCS に対する調整平均値の差は、階層検定手順により統計的に有意であった。プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群では EASI スコアのベースラインからのより大きな減少率が、両試験において Week 1 時点で、更にそれ以降の全ての時点でも見られた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Figure 7]）。

Week 16 時点の EASI-50 又は EASI-90 を達成した患者の割合は、長期 TCS 併用療法試験において副次評価項目としてはあらかじめ規定されていなかった。しかしながら、解析結果から Week 16 時点で EASI-50 又は EASI-90 を達成した患者の割合がプラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かったことが示された（表 33）。

表 33 - 他の副次評価項目：EASI（第 3 相試験、FAS）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Percent change from baseline in EASI Score at week 16:									
LS mean % change (SE)	-37.6% (3.28)	-72.3% (2.63)	-72.0% (2.56)	-30.9% (2.97)	-67.1% (2.52)	-69.1% (2.49)	-48.4% (3.82)	-80.5% (6.34)	-81.5% (5.78)
LS mean difference (95% CI)		-34.6% (-42.35, -26.88)	-34.4% (-42.17, -26.56)		-36.2% (-43.46, -28.86)	-38.2% (-45.55, -30.88)		-32.1% (-46.37, -17.82)	-33.1% (-46.98, -19.24)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	np <0.0001

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
Proportion of patients with EASI-50 at week 16:									
Number (proportion) of patients	55 (24.6%)	154 (68.8%)	136 (61.0%)	52 (22.0%)	152 (65.2%)	146 (61.1%)	118 (37.5%)	85 (80.2%)	249 (78.1%)
Difference (%) (95% CI)		44.2% (35.91, 52.48)	36.4% (27.90, 44.96)		43.2% (35.12, 51.29)	39.1% (30.92, 47.19)		42.7% (33.45, 52.01)	40.6% (33.58, 47.61)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		np <0.0001	np <0.0001
Proportion of patients with EASI-90 at week 16:									
Number (proportion) of patients	17 (7.6%)	80 (35.7%)	74 (33.2%)	17 (7.2%)	70 (30.0%)	73 (30.5%)	35 (11.1%)	42 (39.6%)	138 (43.3%)
Difference (%) (95% CI)		28.1% (20.96, 35.29)	25.6% (18.51, 32.68)		22.8% (16.09, 29.59)	23.3% (16.63, 30.05)		28.5% (18.57, 38.45)	32.1% (25.70, 38.60)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		np <0.0001	np <0.0001

Percent change from baseline in EASI score was analyzed using MI method with censoring after rescue treatment use. The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (dupilumab vs. placebo) of the LS mean change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, region and baseline IGA strata as fixed factors.
Proportion of patients with EASI-50 and EASI-90: Values after first rescue medication use were set to missing. Patients with missing EASI values at week 16 were considered non-responders. Difference (%) is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation. P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
np: Nominal p-value provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 29; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 30; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 31; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 29; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 30; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 31; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 28; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.3.1/1; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.5.1/1.

第 2 相試験

EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化率は、第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）では主要有効性評価項目であった。この試験は本評価項目に関して統計解析上の十分な検出力を持っていた。第 3 相試験とも一貫し、デュピルマブ群における平均 EASI スコアのベースラインから Week 16 までの減少率の平均値は、プラセボ群と比較して統計的に有意に大きかった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 5]）。デュピルマブ 300 mg QW 群で最も大きな減少を認めた（プラセボ群に対する調整平均値［SE］の差：-55.7%［6.74%］、P<0.0001）（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 17]）。この試験の治験薬投与期間終了時点で EASI-50 を達成した患者の割合は、プラセボ群（29.5%）に比較して、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（78.1%、数値としての P<0.0001）及び 300 mg QW 群（82.5%、数値としての P<0.0001）でより高かった。本試験の治験薬投与期間終了時点で EASI-90 を達成した患者の割合もまた、プラセボ群（3.3%）に比較して、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（29.7%、数値としての P<0.0001）及び 300 mg QW 群（36.5%、数値としての P<0.0001）でより高かった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 29]）。

同様の結果が、第 2a 相 PoC 試験、R668-AD1307 試験、及び R668-AD-1314 試験で見られた（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Section 5] [Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 7] [Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 7]）。

3.2.3.3　他の評価項目：AD の重症度及び患者報告アウトカム（PRO）

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験（単独療法）

他の副次有効性評価項目として AD の重症度評価を追加し、主要及び主な副次有効性評価項目の結果を更に裏付けることとした。両試験の結果から、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、及び GISS から評価した AD 病変の程度及び重症度を改善させるという点で、プラセボと比較してデュピルマブ単独療法はより有効であったことが示された。このことは、Week 16 時点でこれらの評価スコアのベースラインからの減少量又は減少率が、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でより大きいことから明らかとなった（表 34 ）。両試験の両方の用量・用法における Week 16 時点の各評価スコアのベースラインからの変化量又は変化率の調整平均値の差は、プラセボ群と比較して統計的に有意であった（P<0.0001）。

患者が報告する評価も他の副次有効性評価項目とした。これらの評価項目の結果から、主な AD 症状（そう痒、皮膚出血、ひび割れ、滲出、掻破痕など）並びに二次的な AD の症候（POEM、DLQI、及び HADS などで評価される QOL 及び不安／抑うつなどの精神的な健康）を改善させるという点で、プラセボと比較してデュピルマブ単独療法はより有効であったことが示された。このことは、Week 16 時点のこれらの評価スコアのベースラインからの減少量が、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でより大きなものであったことから明らかにされた（表 34 ）。両試験の両方の用量・用法群における Week 16 時点の各評価スコアのベースラインから変化量の調整平均値の差は、プラセボと比較して統計的に有意であった（表 34）。

両試験の両方の用法・用量では、ベースラインから Week 16 までに DLQI 総スコア及び POEM 総スコアの臨床的に意味のある減少（それぞれ 4 点以上減少と定義）を認めたデュピルマブ群の患者の割合は、プラセボ群と比較して高かった（表 35 ）。さらに、ベースライン時に「HADS-不安」又は「HADS-抑うつ」のサブスケールスコアが 8 以上（不安又はうつの可能性を示す）の患者の部分集団において、両試験の両方の用法・用量では、Week 16 時点で「HADS-不安」又は「HADS-抑うつ」のサブスケールスコア が 8 未満となったデュピルマブ群の患者の割合は、プラセボ群と比較して高かった（表 35 ）。

R668-AD-1224 試験（TCS 併用療法）

その他の AD の重症度評価は、主要及び主な副次有効性評価項目の結果（AD 病変部位の程度と重症度の両者を改善させるという点で TCS 単独投与より有効であった）を更に裏付けた。このことは、Week 16 時点の SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、及び GISS のベースラインからの変化量又は変化率が、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群でより大きなものであったことから明らかにされた（表 34 ）。階層検定手順により、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群における SCORAD、

BSA に占める AD 病変の割合、及び GISS のベースラインからの変化量又は変化率の調整平均値の差は、プラセボ＋TCS 群と比較して統計的に有意であった。

患者が報告する評価から、POEM、DLQI などから評価された患者が報告する症状及び QOL を改善させるという点で、TCS 単独投与と比較して TCS と併用したデュピルマブ投与はより有効であったことが示された。このことは、Week 16 時点のこれらの評価スコアのベースラインからの減少量が、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群でより大きなものであったことから明らかにされた（表 34 ）。

階層検定手順によりデュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群における Week 16 時点の POEM 及び DLQI のベースラインからの変化量の調整平均値の差は、プラセボ＋TCS 群と比較して統計的に有意であった（P<0.0001）。

両方の用法・用量のデュピルマブ＋TCS 群は HADS 総スコアのベースラインからの減少を示した（表 34 ）。しかしながら、デュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群におけるベースラインからの変化量の調整平均値はプラセボ＋TCS 群と統計的に有意なものではなく（P=0.1596）、階層的検定手順もこの評価項目で終了した。

ベースラインから Week 16 までに DLQI 総スコア及び POEM 総スコアの臨床的に意味のある減少（それぞれ 4 点以上減少と定義）を認めたデュピルマブ＋TCS 群の患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較して高かった（表 35 ）。さらに、事後解析でベースライン時に「HADS-不安」又は「HADS-抑うつ」のサブスケールスコアが 8 以上（不安又は抑うつのカットオフスコア）の患者の部分集団において、両方の用法・用量では、Week 16 時点で「HADS-不安」又は「HADS-抑うつ」のサブスケールスコアが 8 未満となったデュピルマブ＋TCS 群の患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較して高かった（表 35 ）。

表 34 - 他の副次有効性評価項目（第 3 相試験、FAS）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**224**	**224**	**223**	**236**	**233**	**239**	**315**	**106**	**319**
Percent change from baseline in SCORAD at week 16:									
LS mean % change (SE)	-29.0% (3.21)	-57.7% (2.11)	-57.0% (2.11)	-19.7% (2.52)	-51.1% (2.02)	-53.5% (2.03)	-36.2% (1.66)	-63.9% (2.52)	-65.9% (1.49)
LS mean difference (95% CI)		-28.7% (-35.79, -21.54)	-28.0% (-35.09, -20.87)		-31.4% (-37.36, -25.40)	-33.8% (-39.75, -27.80)		-27.7% (-33.46, -21.90)	-29.7% (-33.88, -25.49)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	np <0.0001
Change from baseline in Percent BSA involvement with AD at week 16:									
LS mean change (SE)	-15.44 (1.883)	-33.36 (1.410)	-34.32 (1.438	-12.62 (1.647)	-30.61 (1.343)	-32.13 (1.343)	-22.01 (1.158)	-40.39 (1.844)	-39.58 (1.065)
LS mean difference		-17.92 (-22.487,	-18.89 (-23.125,		-17.99 (-22.062,	-19.51 (-23.491,		-18.38 (-22.583,	-17.58 (-20.626,

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
(95% CI)		-13.353)	-14.650)		-13.927)	-15.529)		-14.187)	-14.528)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	np <0.0001
Percent change from baseline in GISS cumulative score at week 16:									
LS mean % change (SE)	-26.4% (3.30)	-53.4% (2.38)	-52.0% (2.39)	-17.9% (2.48)	-45.6% (2.10)	-46.8% (2.10)	-33.3% (1.89)	-55.4% (2.69)	-59.3% (1.64)
LS mean difference (95% CI)		-27.0% (-35.04, -18.91)	-25.6% (-33.06, -18.12)		-27.7% (-33.73, -21.70)	-28.9% (-35.03, -22.74)		-22.2% (-28.43, -15.87)	-26.0% (-30.86, -21.14)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		np <0.0001	np <0.0001
Change from baseline in POEM at Week 16:									
LS mean change (SE)	-5.1 (0.67)	-11.6 (0.49)	-11.0 (0.50)	-3.3 (0.55)	-10.2 (0.49)	-11.3 (0.52)	-5.3 (0.41)	-12.7 (0.64)	-12.9 (0.37)
LS mean difference (95% CI)		-6.5 (-8.02, -5.01)	-5.9 (-7.44, -4.32)		-7.0 (-8.36, -5.57)	-8.0 (-9.36, -6.64)		-7.4 (-8.85, -5.93)	-7.6 (-8.70, -6.57)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	np <0.0001
Change from baseline in DLQI at Week 16:									
LS mean change (SE)	-5.3 (0.50)	-9.3 (0.40)	-9.0 (0.40)	-3.6 (0.50)	-9.3 (0.38)	-9.5 (0.39)	-5.8 (0.34)	-10.0 (0.50)	-10.7 (0.31)
LS mean difference (95% CI)		-4.0 (-5.16, -2.80)	-3.7 (-4.87, -2.49)		-5.7 (-6.86, -4.47)	-5.9 (-7.10, -4.72)		-4.2 (-5.31, -3.02)	-4.9 (-5.82, -4.08)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	np <0.0001
Change from baseline in Total HADS at Week 16:									
LS mean change (SE)	-3.0 (0.65)	-5.2 (0.54)	-5.2 (0.51)	-0.8 (0.44)	-5.1 (0.39)	-5.8 (0.38)	-4.0 (0.37)	-4.9 (0.58)	-5.4 (0.35)
LS mean difference (95% CI)		-2.2 (-3.44, -0.95)	-2.2 (-3.46, -1.03)		-4.2 (-5.34, -3.09)	-4.9 (-6.04, -3.81)		-1.0 (-2.27, 0.37)	-1.4 (-2.40, -0.45)
P-value vs. placebo		0.0006	0.0003		<0.0001	<0.0001		0.1596	np= 0.0042

Change and percent change from baseline in efficacy scores were analyzed using MI method with censoring after rescue treatment use. The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (dupilumab vs. placebo) of the LS mean change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, region and baseline IGA strata as fixed factors.
np: Nominal p-values provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 32; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 33; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 34; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 35; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 36; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 37; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 32; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 33; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 34; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 35; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 36; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 37; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 51; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 53; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 55; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 57; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 59; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 61.

表 35 - 他の有効性評価項目：Week 16 時点の探索的 POEM、DLQI 及び HADS 解析（第 3 相試験、FAS）

	R668-AD-1334			R668-AD-1416			R668-AD-1224		
	Placebo	Dupilumab		Placebo	Dupilumab		Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW		300 mg Q2W	300 mg QW
N (patients with DLQI ≥4 at baseline)	213	209	209	225	223	234	300	100	311
Patients achieving DLQI reduction ≥4 from baseline at week 16, n (%)	65 (30.5%)	134 (64.1%)	122 (58.4%)	62 (27.6%)	163 (73.1%)	145 (62.0%)	129 (43.0%)	81 (81.0%)	231 (74.3%)
Difference (%) (95% CI)		33.6% (24.62, 42.57)	27.9% (18.75, 36.96)		45.5% (37.29, 53.78)	34.4% (25.88, 42.94)		38.0% (28.49, 47.51)	31.3% (23.86, 38.69)
Nominal P-value vs. placebo		np <0.0001	np <0.0001		np <0.0001	np <0.0001		np <0.0001	np <0.0001
N (patients with POEM ≥4 at baseline)	223	222	222	234	233	239	312	106	318
Patients achieving POEM reduction ≥4 from baseline at week 16, n (%)	60 (26.9%)	150 (67.6%)	140 (63.1%)	57 (24.4%)	167 (71.7%)	153 (64.0%)	115 (36.9%)	82 (77.4%)	246 (77.4%)
Difference (%) (95% CI)		40.7 (32.19, 49.14)	36.2 (27.54, 44.77)		47.3 (39.33, 55.30)	39.7 (31.46, 47.86)		40.5 (30.90, 50.10)	40.5 (33.44, 47.56)
Nominal P-value vs. placebo		np <0.0001	np <0.0001		np <0.0001	np <0.0001		np <0.0001	np <0.0001
N (patients with HADS-anxiety or HADS-depression ≥8 at baseline)	97	100	102	115	129	136	148	59	154
Patients achieving HADS-anxiety and HADS-depression <8 at week 16, n (%)	12 (12.4%)	41 (41.0%)	37 (36.3%)	7 (6.1%)	51 (39.5%)	56 (41.2%)	39 (26.4%)	28 (47.5%)	73 (47.4%)
Difference (%) (95% CI)		28.6% (16.97, 40.28)	23.9% (12.50, 35.30)		33.4% (23.95, 42.95)	35.1% (25.73, 44.44)		21.1% (6.52, 35.69)	21.1% (10.44, 31.66)
Nominal P-value vs. placebo		np <0.0001	np= 0.0001		np <0.0001	np <0.0001		np= 0.0040	np= 0.0003

Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing DLQI/POEM/HADS scores at week 16 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
Source: Module 5.3.5.3-2 ise-Integrated Summary of Efficacy-Supplemental Patient Reported Outcome (PRO) Table 1, Table 2, Table 3, Table 5, Table 6, Table 7, Table 9, Table 10 and Table 11

第 2 相試験

第 3 相試験とも一貫し、第 2b 相用量検討試験のデータも、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、GISS、POEM、DLQI、及び HADS はベースラインから Week 16 までに、プラセボ群と比較して、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群でより大きな改善を示した（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 5]）。

3.2.3.4 他の副次有効性評価項目の要約

他の副次有効性評価項目を含めることで、異なる観点での治療反応性の評価が可能となった。Week 16 時点のこれらの評価項目の解析から、デュピルマブ単独療法では EASI、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、及び GISS の累積スコアにおいて、プラセボと比較して統計的に有意なベースラインからのより大きな減少が示された。これらの所見はデュピルマブ投与患者において AD の他覚的及び主観的評価における改善の更なる科学的根拠となっている。また、Week 16 時点で EASI-50 を達成した患者は各デュピルマブ投与群で 61%以上と、デュピルマブ単独療法は EASI の Responder 割合を増加させた。さらに、デュピルマブ単独療法では POEM、DLQI 及び HADS において、プラセボと比較して統計的に有意なベースラインからのより大きな減少が示され、この結果は患者が報告する症状、QOL、並びに不安及び抑うつの症状における改善を意味するものである。併せて、これらの結果は主要及び主な副次評価項目における結果を支持し、デュピルマブ単独療法が AD の程度及び臨床的重症度の両者、並びに患者自身の症状の経験値においても臨床的に意味のある改善を生じることも示している。

同様の結果が TCS 単独投与と比較して TCS と併用したときのデュピルマブ投与でも認められた。デュピルマブ＋TCS 群の患者は、プラセボ＋TCS 群の患者と比較して、EASI、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、及び GISS におけるベースラインからのより大きな減少を示した。また、デュピルマブ＋TCS 群の患者はプラセボ＋TCS 群の患者と比較して、POEM、DLQI 及び HADS におけるベースラインからのより大きな減少を示しており、この結果は TCS とデュピルマブとの併用は TCS 単独投与よりも患者が報告する症状、QOL、並びに不安及び抑うつの症状においてより大きな改善を生じることを示している。

3.3 部分集団における結果の比較

主要及び主な副次有効性評価項目の部分集団解析は2つの主要な試験の統合有効性データセット（有効性プール［Pool 1］）で実施した。部分集団解析は、年齢、性別、民族、人種、AD 罹病期間、ベースラインの体重、BMI、地域、ベースラインの疾患重症度、ベースラインの EASI スコア、ベースラインのそう痒 NRS の最高値、ベースラインの BSA に占める AD 病変の割合、ベースラインの SCORAD、全身性免疫抑制薬での治療歴（シクロスポリンでの治療歴、アザチオプリンでの治療歴、メトトレキサートでの治療歴）、喘息の病歴、鼻茸の病歴、アレルギー性鼻炎の病歴、及び食物アレルギーの病歴別に、主要及び主な副次有効性評価項目について計画された。Pool 1 のデータセットにおける有効

性解析の部分集団の患者数を投与群別で表 36 に要約した。有効性解析は ADA 陽性を示した患者でも評価されており、これらの結果は、[Module 2.7.2 の 4.1 項] に記載した。

表 36 - 有効性解析用部分集団の患者数：Pool 1（FAS）

Efficacy Subgroup	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**460**	**457**	**462**
Age; n(%):			
18-<40 years	254 (55.2)	267 (58.4)	259 (56.1)
40-<65 years	189 (41.1)	164 (35.9)	182 (39.4)
≥65 years	17 (3.7)	26 (5.7)	21 (4.5)
Sex; n(%):			
Male	250 (54.3)	267 (58.4)	281 (60.8)
Female	210 (45.7)	190 (41.6)	181 (39.2)
Ethnicity; n(%):			
Not Hispanic or Latino	431 (93.7)	433 (94.7)	432 (93.5)
Hispanic or Latino	19 (4.1)	13 (2.8)	20 (4.3)
Not reported/Missing	10 (2.2)	11 (2.4)	10 (2.2)
Race group; n(%):			
White	302 (65.7)	320 (70.0)	317 (68.6)
Black or African American	36 (7.8)	23 (5.0)	35 (7.6)
Asian	106 (23.0)	98 (21.4)	96 (20.8)
Other	9 (2.0)	10 (2.2)	10 (2.2)
Not reported/Missing	7 (1.5)	6 (1.3)	4 (0.9)
Number of patients with duration of AD; n(%):			
<26 years	214 (46.5)	227 (49.7)	232 (50.2)
≥26 years	241 (52.4)	227 (49.7)	226 (48.9)
Missing	5 (1.1)	3 (0.7)	4 (0.9)
Region for Global Submission; n(%):			
Americas	211 (45.9)	209 (45.7)	212 (45.9)
Asia Pacific	68 (14.8)	70 (15.3)	67 (14.5)
Eastern Europe	61 (13.3)	59 (12.9)	63 (13.6)
Western Europe	120 (26.1)	119 (26.0)	120 (26.0)
Region for Japan Submission; n(%):			
Japan	35 (7.6)	36 (7.9)	35 (7.6)
Rest of World	425 (92.4)	421 (92.1)	427 (92.4)
BMI (kg/m^2); n(%):			
15-<25	223 (48.5)	206 (45.1)	211 (45.7)
25-<30	134 (29.1)	161 (35.2)	146 (31.6)
≥30	102 (22.2)	89 (19.5)	105 (22.7)
Missing	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Weight group; n(%):			
<70 kg	185 (40.2)	179 (39.2)	162 (35.1)
≥70-<100 kg	226 (49.1)	225 (49.2)	244 (52.8)
≥100 kg	48 (10.4)	53 (11.6)	56 (12.1)
Missing	1 (0.2)	0	0
Baseline disease severity; n(%):			
Moderate (IGA = 3)	234 (50.9)	234 (51.2)	244 (52.8)

Efficacy Subgroup	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**460**	**457**	**462**
Severe (IGA = 4)	225 (48.9)	223 (48.8)	218 (47.2)
Missing	1 (0.2)	0	0
AD severity by EASI Score; n(%):			
<20	80 (17.4)	100 (21.9)	86 (18.6)
≥20	379 (82.4)	357 (78.1)	376 (81.4)
<25	151 (32.8)	173 (37.9)	168 (36.4)
≥25	308 (67.0)	284 (62.1)	294 (63.6)
Missing	1 (0.2)	0	0
Peak NRS; n(%):			
Baseline Peak NRS <7	143 (31.1)	153 (33.5)	147 (31.8)
Baseline Peak NRS ≥7	316 (68.7)	303 (66.3)	312 (67.5)
Missing	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)
Baseline BSA involvement with AD; n(%):			
10%-30%	69 (15.0)	62 (13.6)	73 (15.8)
30%-50%	119 (25.9)	156 (34.1)	137 (29.7)
≥50%	271 (58.9)	239 (52.3)	252 (54.5)
Missing	1 (0.2)	0	0
Baseline SCORAD; n(%):			
≤50	45 (9.8)	51 (11.2)	47 (10.2)
>50	411 (89.3)	402 (88.0)	412 (89.2)
Missing	4 (0.9)	4 (0.9)	3 (0.6)
Previous use of ciclosporin for AD; n(%):			
Yes	140 (30.4)	142 (31.1)	145 (31.4)
No	320 (69.6)	315 (68.9)	317 (68.6)
Previous use of methotrexate; n(%):			
Yes	37 (8.0)	39 (8.5)	48 (10.4)
No	423 (92.0)	418 (91.5)	414 (89.6)
Previous use of azathioprine; n(%):			
Yes	23 (5.0)	25 (5.5)	27 (5.8)
No	437 (95.0)	432 (94.5)	435 (94.2)
History of asthma; n(%):			
Yes	205 (44.6)	226 (49.5)	213 (46.1)
No	255 (55.4)	231 (50.5)	249 (53.9)
History of nasal polyps; n(%):			
Yes	18 (3.9)	19 (4.2)	28 (6.1)
No	442 (96.1)	438 (95.8)	434 (93.9)
History of allergic rhinitis; n(%):			
Yes	224 (48.7)	224 (49.0)	244 (52.8)
No	236 (51.3)	233 (51.0)	218 (47.2)
History of food allergies; n(%):			
Yes	174 (37.8)	177 (38.7)	179 (38.7)
No	286 (62.2)	280 (61.3)	283 (61.3)

Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Table 4.1.1/4

Pool 1 の部分集団解析の結果は以下の各章で詳述した。結果は探索的及び記述的な性質のものとして扱われるべきであり、部分集団解析の結果を考える際には、ベースラインの疾患活動性及び地域を

除き、本試験は部分集団を因子としてランダム化されてはいないこと、並びに、それゆえ投与群間のばらつきが結果に影響している可能性があることに注意する必要がある。

個々の試験の部分集団解析の結果は、それぞれのCSRを参照（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 11.3] [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 11.3]）。

3.3.1 部分集団解析：Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合

投与群と部分集団の交互作用の検定結果により示されているように（表 37）、年齢、体重、人種、ベースラインの疾患重症度、及び AD に対する全身性治療薬の使用歴といった評価した全ての部分集団において、デュピルマブは Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合に対する一貫した効果を示した。交互作用（p<0.05）は特定されなかった。特筆すべきは、体重及び BMI のいずれの分類でも、並びに全身性シクロスポリン及び他の全身性免疫抑制薬の使用歴に関係なく、本評価項目において一貫した結果が得られたことである。

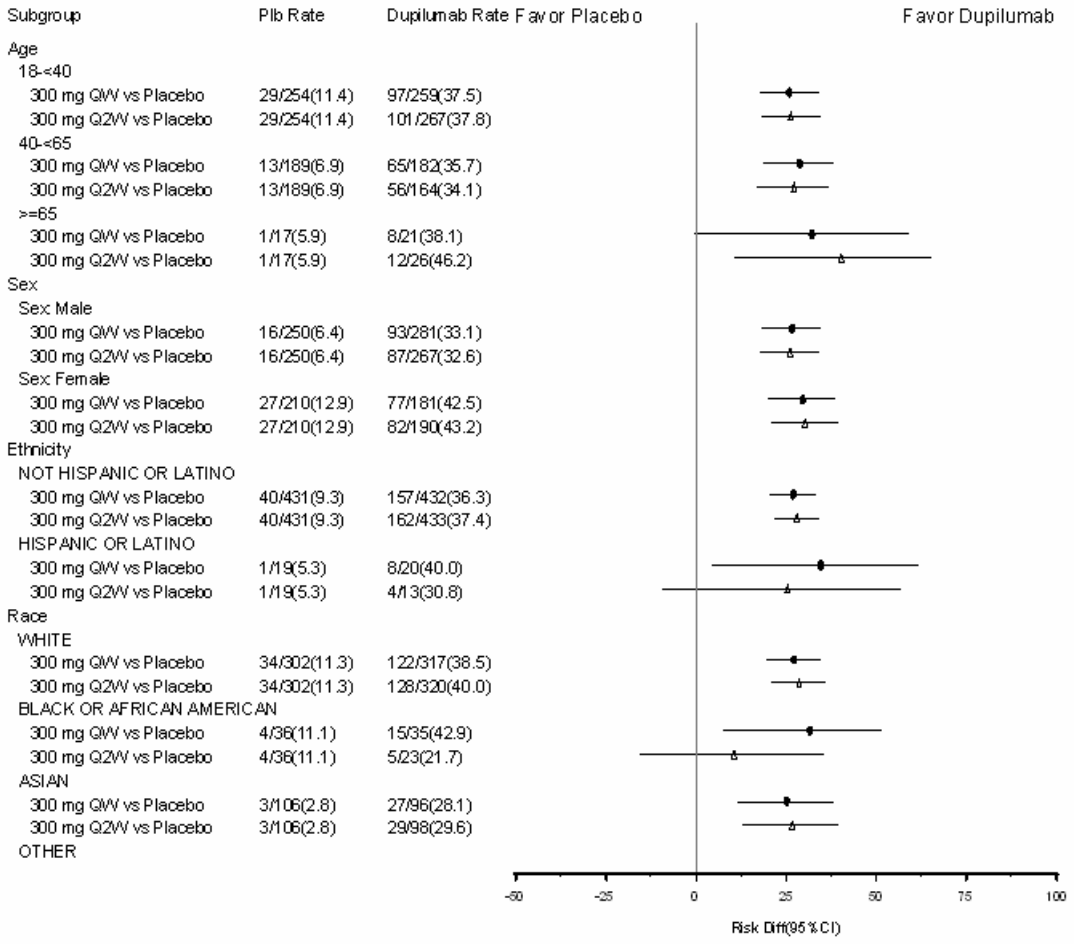
表 37 - 投与群と部分集団の交互作用（Logistical Regression モデル解析）：主要評価項目である Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

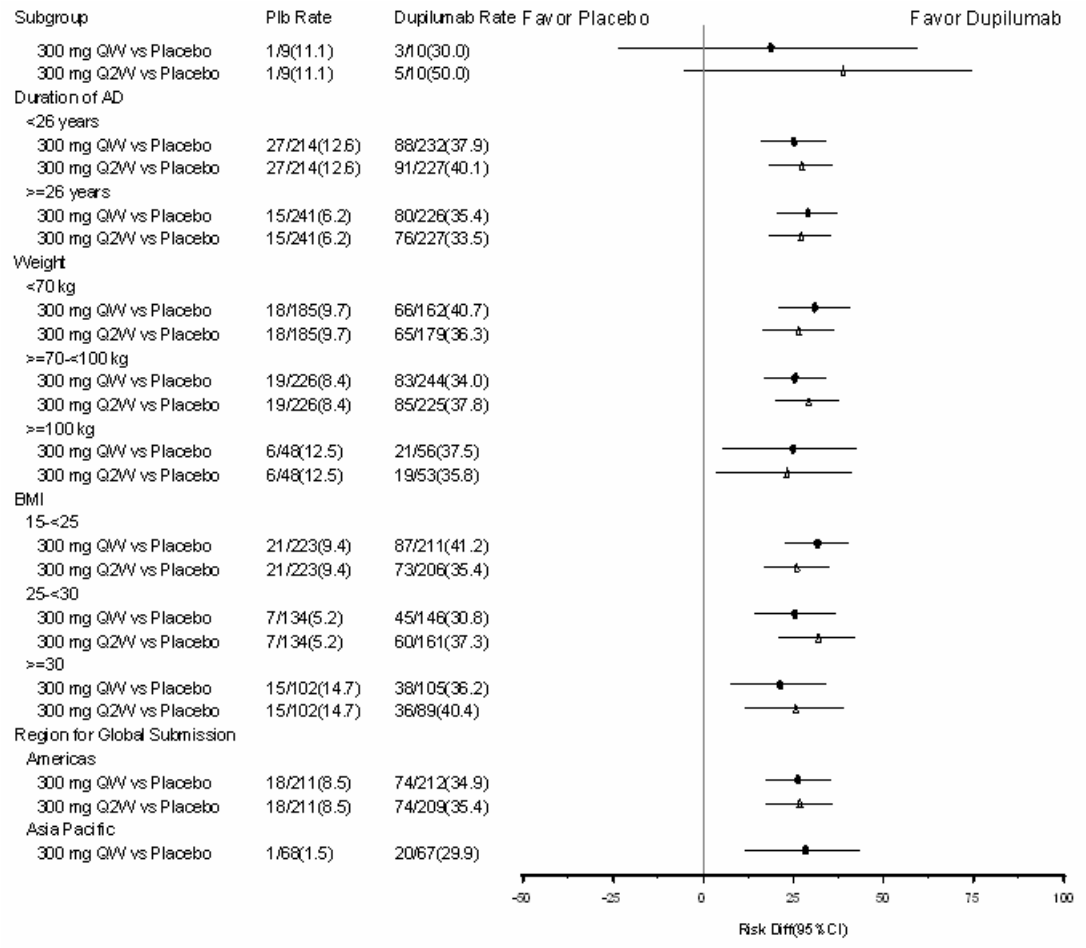
Interaction	p-value
Treatment x Duration for AD (<26 years, ≥ 26 years)	0.1661
Treatment x IGA (IGA = 3 vs. IGA = 4)	0.2177
Treatment x BMI (≥10%-<30%, ≥30%-<50%,≥50%)	0.2278
Treatment x EASI (<25, ≥25)	0.2359
Treatment x SCORAD (≤50, >50)	0.2514
Treatment x History of nasal-polyps (Yes/No)	0.3190
Treatment x History of allergic rhinitis (Yes/No)	0.4510
Treatment x Ethnicity, Hispanic or Latino (No/Yes)	0.4702
Treatment x Race (White, Black, Asian, Other)	0.5378
Treatment x Region (Japan, Rest of World)	0.5425
Treatment x NRS (<7, ≥7)	0.5612
Treatment x Previous use of ciclosporin (Yes/No)	0.5678
Treatment x History of food allergies (Yes/No)	0.5891
Treatment x Age group (≥18-<40; ≥40-<65; ≥65)	0.6326
Treatment x Region (Asia, Eastern Europe, Americas, Western Europe)	0.6718
Treatment x History of asthma (Yes/No)	0.6949
Treatment x Previous use of methotrexate (Yes/No)	0.7261
Treatment x Sex (Male vs. Female)	0.7356
Treatment x EASI (<20, ≥20)	0.8042
Treatment x Weight(<70 kg, ≥70-<100 kg, ≥100 kg)	0.8283
Treatment x Previous use of azathioprine(Yes/No)	0.9347
Treatment x BSA involvement with AD (≥10%-<30%, ≥30%-<50%, ≥50%)	1.0000

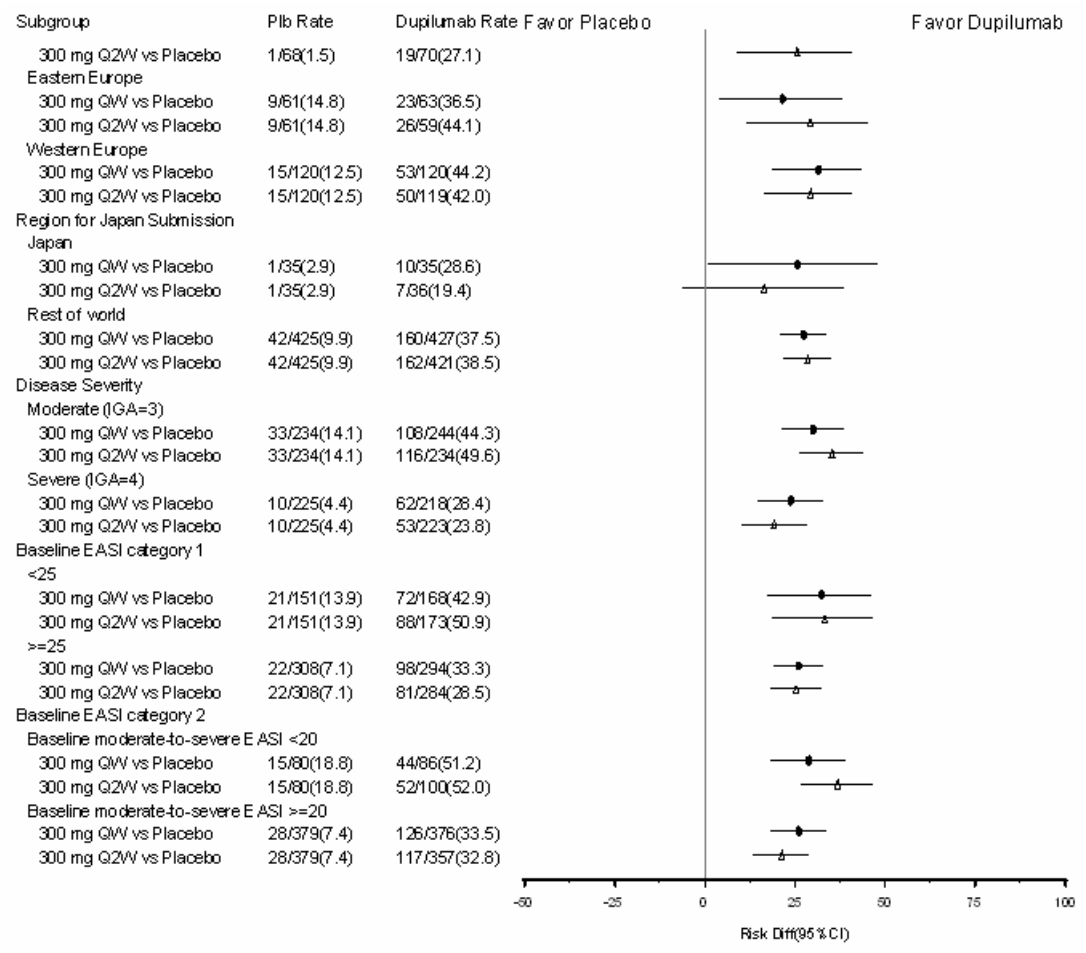
For each subgroup variable, the p-value for the interaction was obtained based on Logistical Regression Model with the following factors: randomization strata: region (except when region is the subgroup variable), randomization strata: IGA (except when IGA is the subgroup variable), treatment, subgroup variable and treatment*subgroup. Study identifier was added as an additional factor for the pooled analysis.
Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Table 6.4.1/1

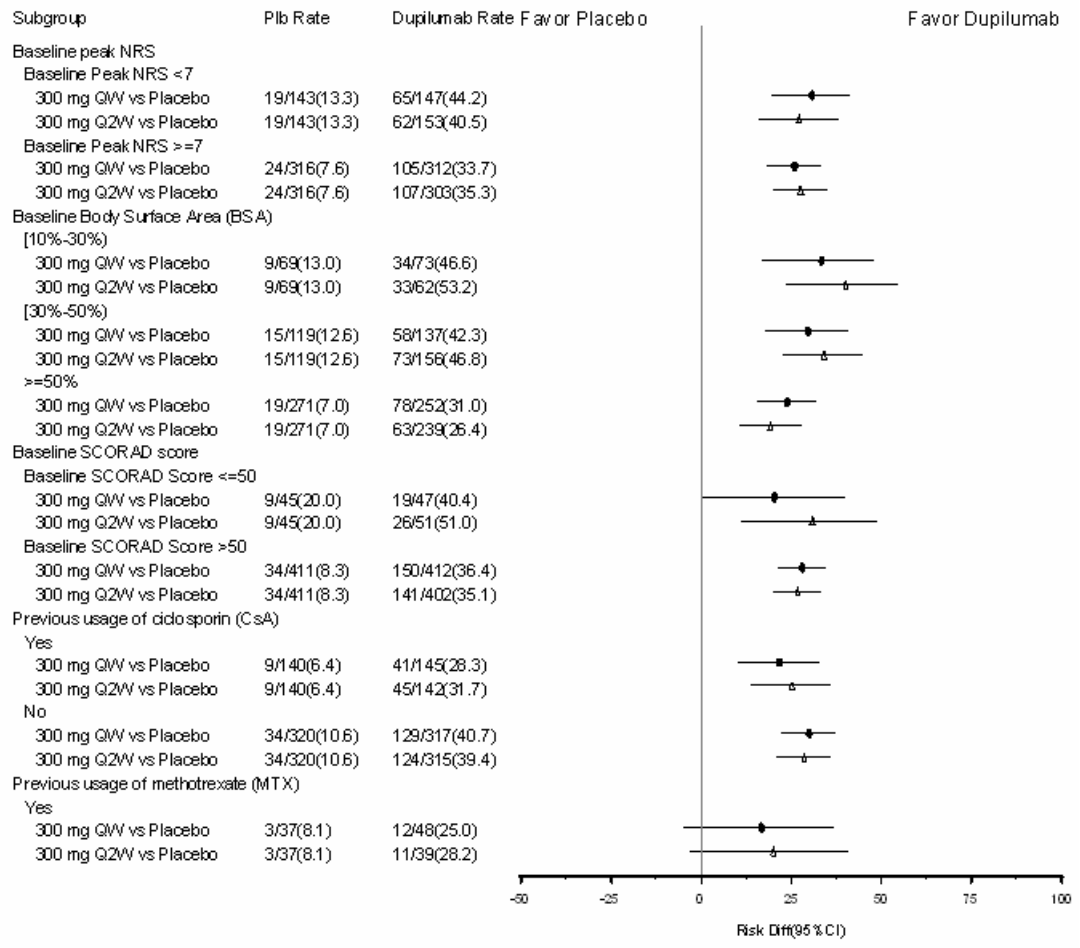
プラセボとのリスク差（プラセボに対する%の差）は一貫して 0 を超えており（図 14）、評価した全ての部分集団において、デュピルマブの両方の用法・用量（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）は、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合を一貫して増加させた。部分集団間で明らかな差は認められなかった。

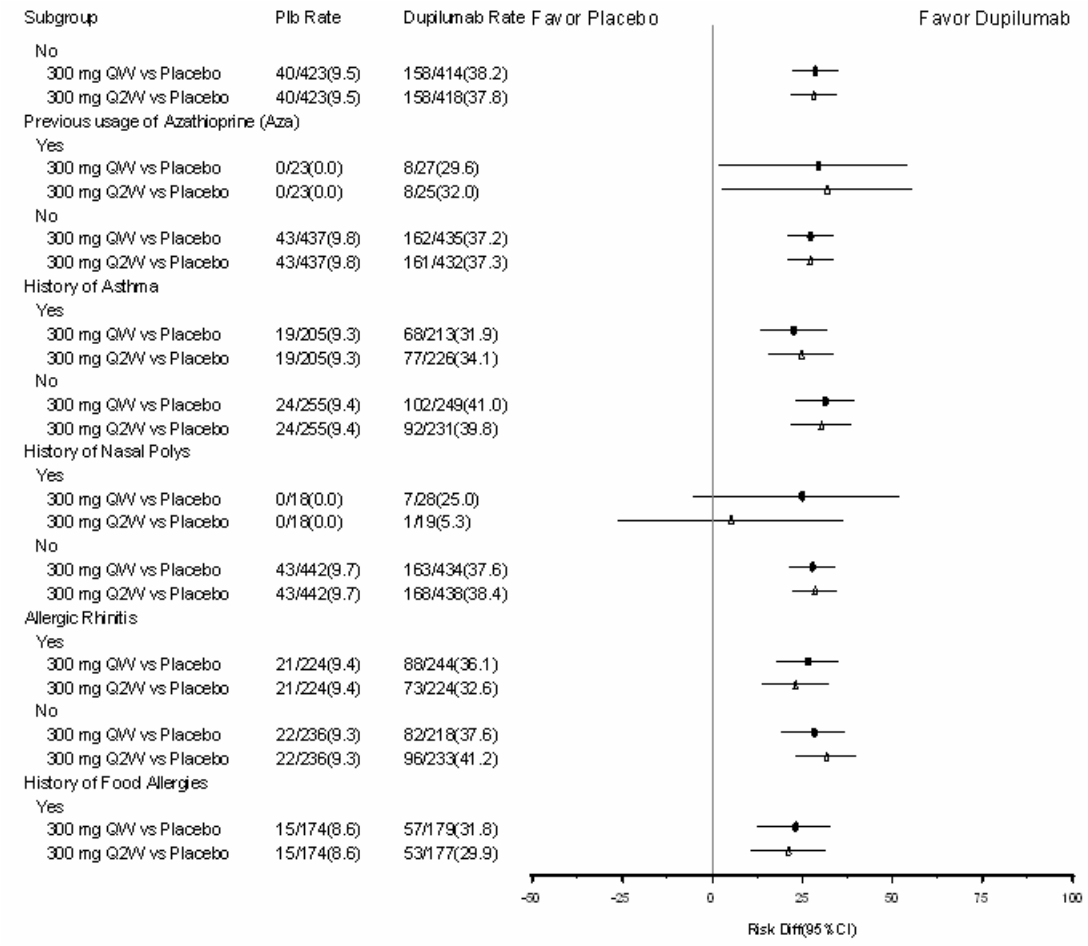
図 14 - Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合の Forest plot－Pool 1（FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

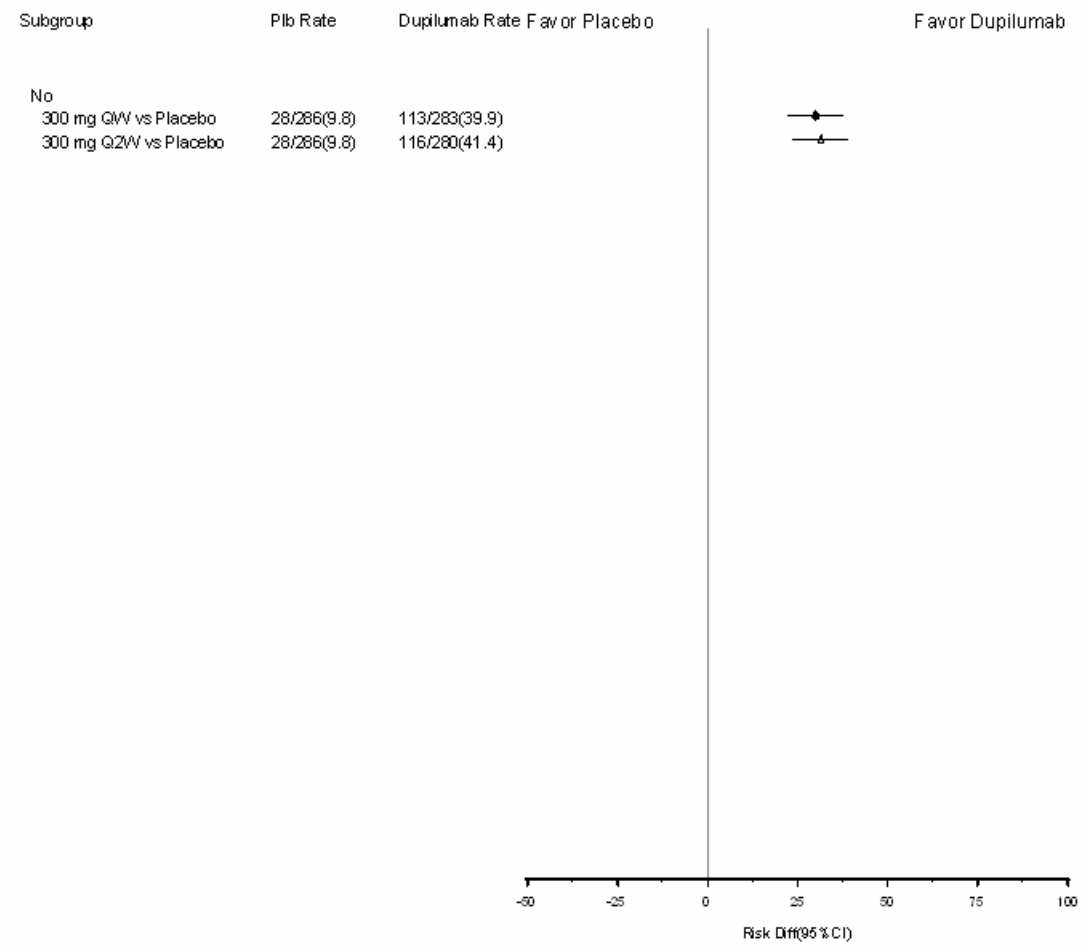



Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
300 mg QW vs Placebo 1/9(11.1) 3/10(30.0)
300 mg Q2W vs Placebo 1/9(11.1) 5/10(50.0)
Duration of AD
<26 years
300 mg QW vs Placebo 27/214(12.6) 88/232(37.9)
300 mg Q2W vs Placebo 27/214(12.6) 91/227(40.1)
>=26 years
300 mg QW vs Placebo 15/241(6.2) 80/226(35.4)
300 mg Q2W vs Placebo 15/241(6.2) 76/227(33.5)
Weight
<70 kg
300 mg QW vs Placebo 18/185(9.7) 66/162(40.7)
300 mg Q2W vs Placebo 18/185(9.7) 65/179(36.3)
>=70-<100 kg
300 mg QW vs Placebo 19/226(8.4) 83/244(34.0)
300 mg Q2W vs Placebo 19/226(8.4) 85/225(37.8)
>=100 kg
300 mg QW vs Placebo 6/48(12.5) 21/56(37.5)
300 mg Q2W vs Placebo 6/48(12.5) 19/53(35.8)
BMI
15-<25
300 mg QW vs Placebo 21/223(9.4) 87/211(41.2)
300 mg Q2W vs Placebo 21/223(9.4) 73/206(35.4)
25-<30
300 mg QW vs Placebo 7/134(5.2) 45/146(30.8)
300 mg Q2W vs Placebo 7/134(5.2) 60/161(37.3)
>=30
300 mg QW vs Placebo 15/102(14.7) 38/105(36.2)
300 mg Q2W vs Placebo 15/102(14.7) 36/89(40.4)
Region for Global Submission
Americas
300 mg QW vs Placebo 18/211(8.5) 74/212(34.9)
300 mg Q2W vs Placebo 18/211(8.5) 74/209(35.4)
Asia Pacific
300 mg QW vs Placebo 1/68(1.5) 20/67(29.9)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95% CI)


Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
300 mg QW vs Placebo 1/68(1.5) 19/70(27.1)
Eastern Europe
300 mg QW vs Placebo 9/61(14.8) 23/63(36.5)
300 mg Q2W vs Placebo 9/61(14.8) 26/59(44.1)
Western Europe
300 mg QW vs Placebo 15/120(12.5) 53/120(44.2)
300 mg Q2W vs Placebo 15/120(12.5) 50/119(42.0)
Region for Japan Submission
Japan
300 mg QW vs Placebo 1/35(2.9) 10/35(28.6)
300 mg Q2W vs Placebo 1/35(2.9) 7/36(19.4)
Rest of world
300 mg QW vs Placebo 42/425(9.9) 160/427(37.5)
300 mg Q2W vs Placebo 42/425(9.9) 162/421(38.5)
Disease Severity
Moderate (IGA=3)
300 mg QW vs Placebo 33/234(14.1) 108/244(44.3)
300 mg Q2W vs Placebo 33/234(14.1) 116/234(49.6)
Severe (IGA=4)
300 mg QW vs Placebo 10/225(4.4) 62/218(28.4)
300 mg Q2W vs Placebo 10/225(4.4) 53/223(23.8)
Baseline EASI category 1
<25
300 mg QW vs Placebo 21/151(13.9) 72/168(42.9)
300 mg Q2W vs Placebo 21/151(13.9) 88/173(50.9)
>=25
300 mg QW vs Placebo 22/308(7.1) 98/294(33.3)
300 mg Q2W vs Placebo 22/308(7.1) 81/284(28.5)
Baseline EASI category 2
Baseline moderate-to-severe EASI <20
300 mg QW vs Placebo 15/80(18.8) 44/86(51.2)
300 mg Q2W vs Placebo 15/80(18.8) 52/100(52.0)
Baseline moderate-to-severe EASI >=20
300 mg QW vs Placebo 28/379(7.4) 126/376(33.5)
300 mg Q2W vs Placebo 28/379(7.4) 117/357(32.8)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95% CI)


Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
Baseline peak NRS
Baseline Peak NRS <7
300 mg QW vs Placebo 19/143(13.3) 65/147(44.2)
300 mg Q2W vs Placebo 19/143(13.3) 62/153(40.5)
Baseline Peak NRS >=7
300 mg QW vs Placebo 24/316(7.6) 105/312(33.7)
300 mg Q2W vs Placebo 24/316(7.6) 107/303(35.3)
Baseline Body Surface Area (BSA)
[10%-30%)
300 mg QW vs Placebo 9/69(13.0) 34/73(46.6)
300 mg Q2W vs Placebo 9/69(13.0) 33/62(53.2)
[30%-50%)
300 mg QW vs Placebo 15/119(12.6) 58/137(42.3)
300 mg Q2W vs Placebo 15/119(12.6) 73/156(46.8)
>=50%
300 mg QW vs Placebo 19/271(7.0) 78/252(31.0)
300 mg Q2W vs Placebo 19/271(7.0) 63/239(26.4)
Baseline SCORAD score
Baseline SCORAD Score <=50
300 mg QW vs Placebo 9/45(20.0) 19/47(40.4)
300 mg Q2W vs Placebo 9/45(20.0) 26/51(51.0)
Baseline SCORAD Score >50
300 mg QW vs Placebo 34/411(8.3) 150/412(36.4)
300 mg Q2W vs Placebo 34/411(8.3) 141/402(35.1)
Previous usage of ciclosporin (CsA)
Yes
300 mg QW vs Placebo 9/140(6.4) 41/145(28.3)
300 mg Q2W vs Placebo 9/140(6.4) 45/142(31.7)
No
300 mg QW vs Placebo 34/320(10.6) 129/317(40.7)
300 mg Q2W vs Placebo 34/320(10.6) 124/315(39.4)
Previous usage of methotrexate (MTX)
Yes
300 mg QW vs Placebo 3/37(8.1) 12/48(25.0)
300 mg Q2W vs Placebo 3/37(8.1) 11/39(28.2)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95% CI)


Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
No
300 mg QW vs Placebo 40/423(9.5) 158/414(38.2)
300 mg Q2W vs Placebo 40/423(9.5) 158/418(37.8)
Previous usage of Azathioprine (Aza)
Yes
300 mg QW vs Placebo 0/23(0.0) 8/27(29.6)
300 mg Q2W vs Placebo 0/23(0.0) 8/25(32.0)
No
300 mg QW vs Placebo 43/437(9.8) 162/435(37.2)
300 mg Q2W vs Placebo 43/437(9.8) 161/432(37.3)
History of Asthma
Yes
300 mg QW vs Placebo 19/205(9.3) 68/213(31.9)
300 mg Q2W vs Placebo 19/205(9.3) 77/226(34.1)
No
300 mg QW vs Placebo 24/255(9.4) 102/249(41.0)
300 mg Q2W vs Placebo 24/255(9.4) 92/231(39.8)
History of Nasal Polys
Yes
300 mg QW vs Placebo 0/18(0.0) 7/28(25.0)
300 mg Q2W vs Placebo 0/18(0.0) 1/19(5.3)
No
300 mg QW vs Placebo 43/442(9.7) 163/434(37.6)
300 mg Q2W vs Placebo 43/442(9.7) 168/438(38.4)
Allergic Rhinitis
Yes
300 mg QW vs Placebo 21/224(9.4) 88/244(36.1)
300 mg Q2W vs Placebo 21/224(9.4) 73/224(32.6)
No
300 mg QW vs Placebo 22/236(9.3) 82/218(37.6)
300 mg Q2W vs Placebo 22/236(9.3) 96/233(41.2)
History of Food Allergies
Yes
300 mg QW vs Placebo 15/174(8.6) 57/179(31.8)
300 mg Q2W vs Placebo 15/174(8.6) 53/177(29.9)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95% CI)



Fisher exact test was used to calculate the risk difference CI.
Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Figure 6.1.1/5

各部分集団における、Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合についての詳細な結果は、[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Section 6.1.1] に示した。

3.3.2　部分集団解析：Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合

投与群と部分集団の交互作用の検定結果により示されているように（表 38）、年齢、体重、人種、ベースラインの疾患重症度、及び AD に対する全身性治療薬の使用歴といった評価した全ての部分集団において、デュピルマブは Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合に対する一貫した効果を示した。交互作用（$p<0.05$）は特定されなかった。特筆すべきは、体重及び BMI のいずれの分類でも、並びに全身性のシクロスポリン及び他の全身性免疫抑制薬の使用歴に関係なく、本評価項目において一貫した結果が得られたことである。

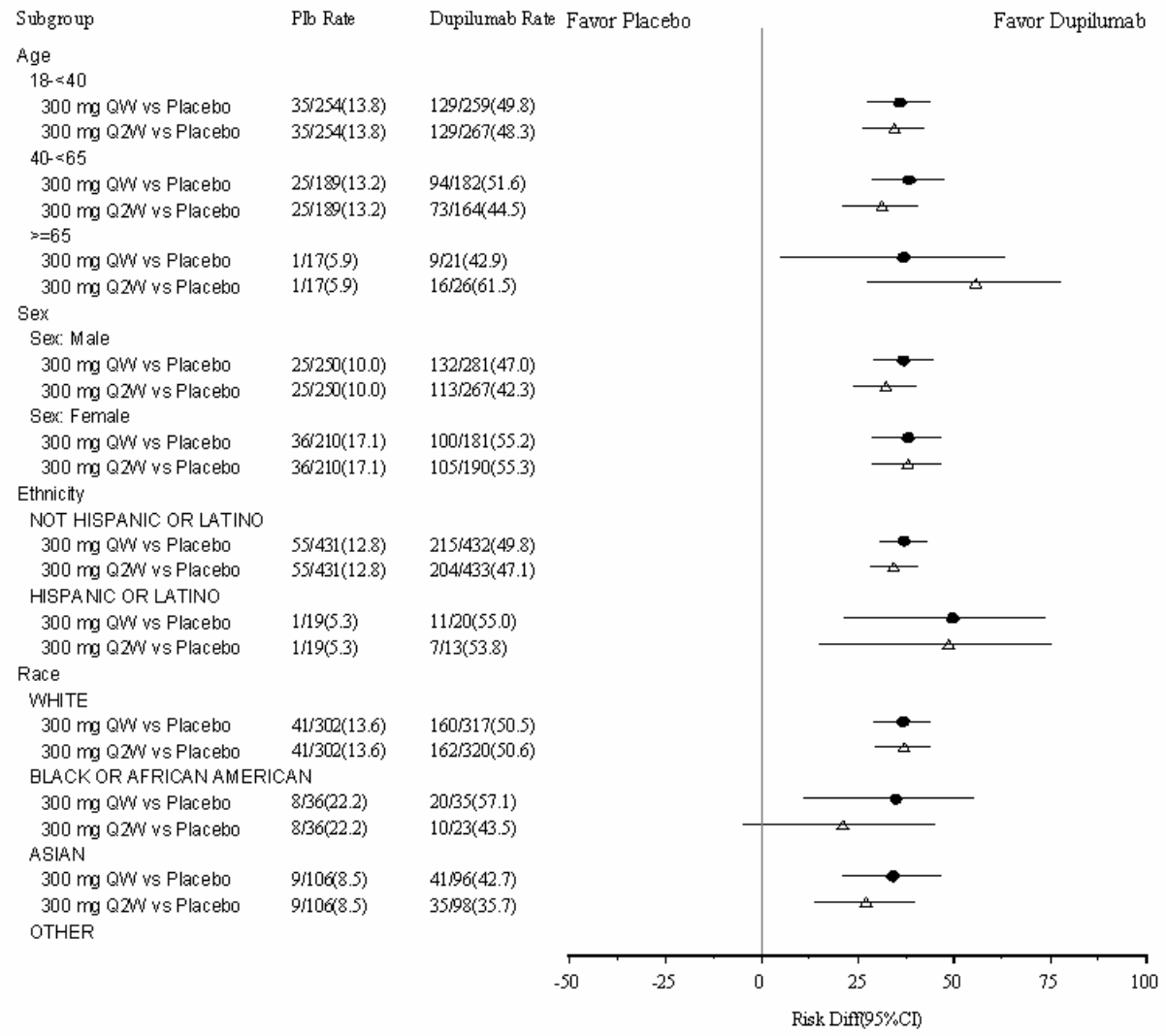
表 38 - 投与群と部分集団の交互作用（Logistical Regression モデル解析）：Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

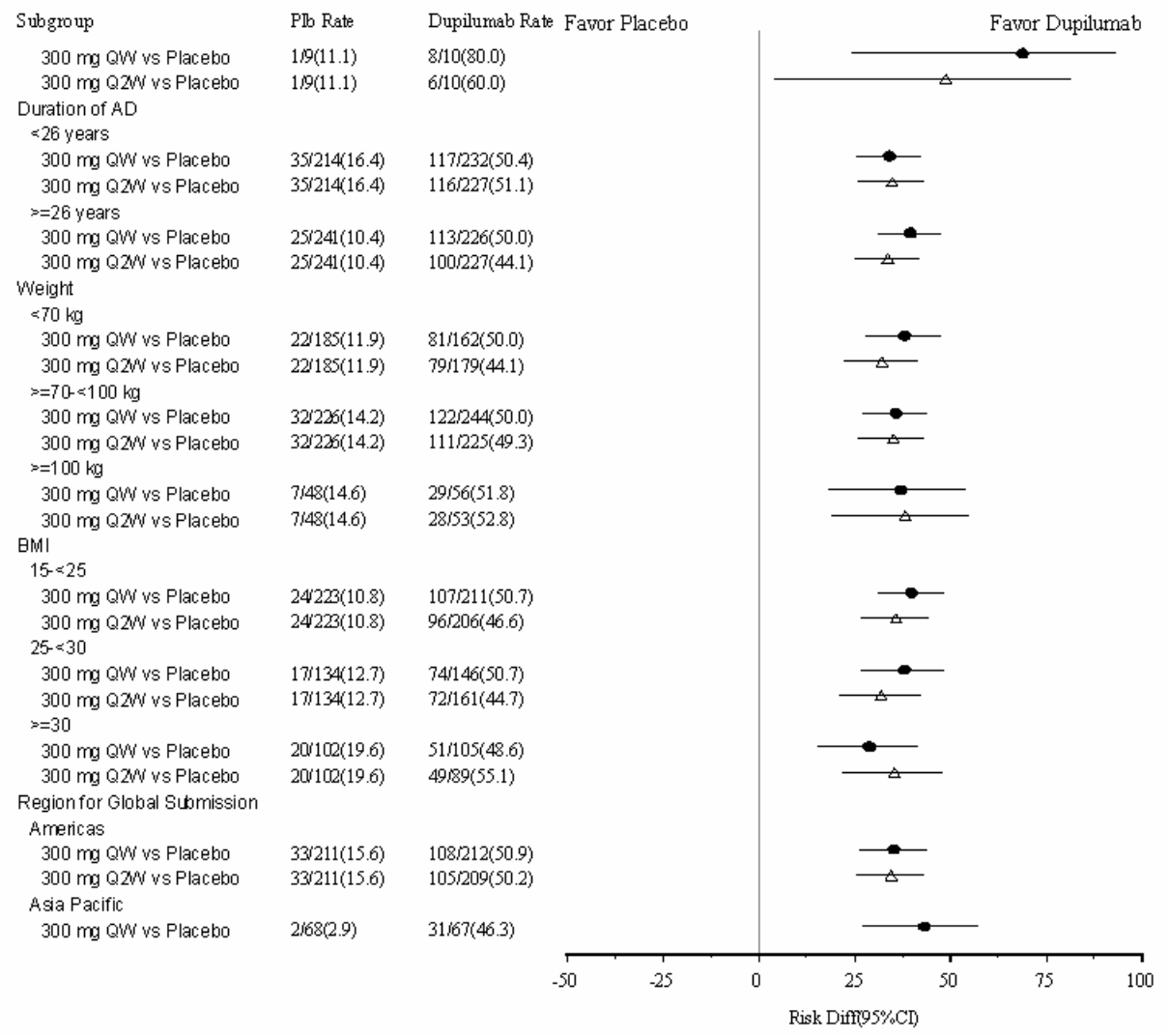
Interaction	**p-value**
Treatment x Region (Japan, Rest of World)	0.1006
Treatment x IGA (IGA = 3 vs. IGA = 4)	0.1635
Treatment x EASI (<20, ≥20)	0.1952
Treatment x Region (Asia, Eastern Europe, Americas, Western Europe)	0.2077
Treatment x Duration for AD (<26 years, ≥ 26 years)	0.2312
Treatment x Ethnicity, Hispanic or Latino (No/Yes)	0.2927
Treatment x History of food allergies (Yes/No)	0.3048
Treatment x History of asthma (Yes/No)	0.3327
Treatment x BMI (≥10%-<30%, ≥30%-<50%,≥50%)	0.3871
Treatment x History of nasal-polyps (Yes/No)	0.3899
Treatment x SCORAD (≤50, >50)	0.4234
Treatment x EASI (<25, ≥25)	0.4435
Treatment x Previous use of azathioprine(Yes/No)	0.4499
Treatment x Age group (≥18-<40; ≥40-<65; ≥65)	0.5052
Treatment x Previous use of methotrexate (Yes/No)	0.6608
Treatment x Previous use of ciclosporin (Yes/No)	0.6886
Treatment x Sex (Male vs. Female)	0.7119
Treatment x Race (White, Black, Asian, Other)	0.8290
Treatment x History of allergic rhinitis (Yes/No)	0.8725
Treatment x Weight(<70 kg, ≥70-<100 kg, ≥100 kg)	0.9424
Treatment x NRS (<7, ≥7)	0.9846
Treatment x BSA involvement with AD (≥10%-<30%, ≥30%-<50%, ≥50%)	1.0000

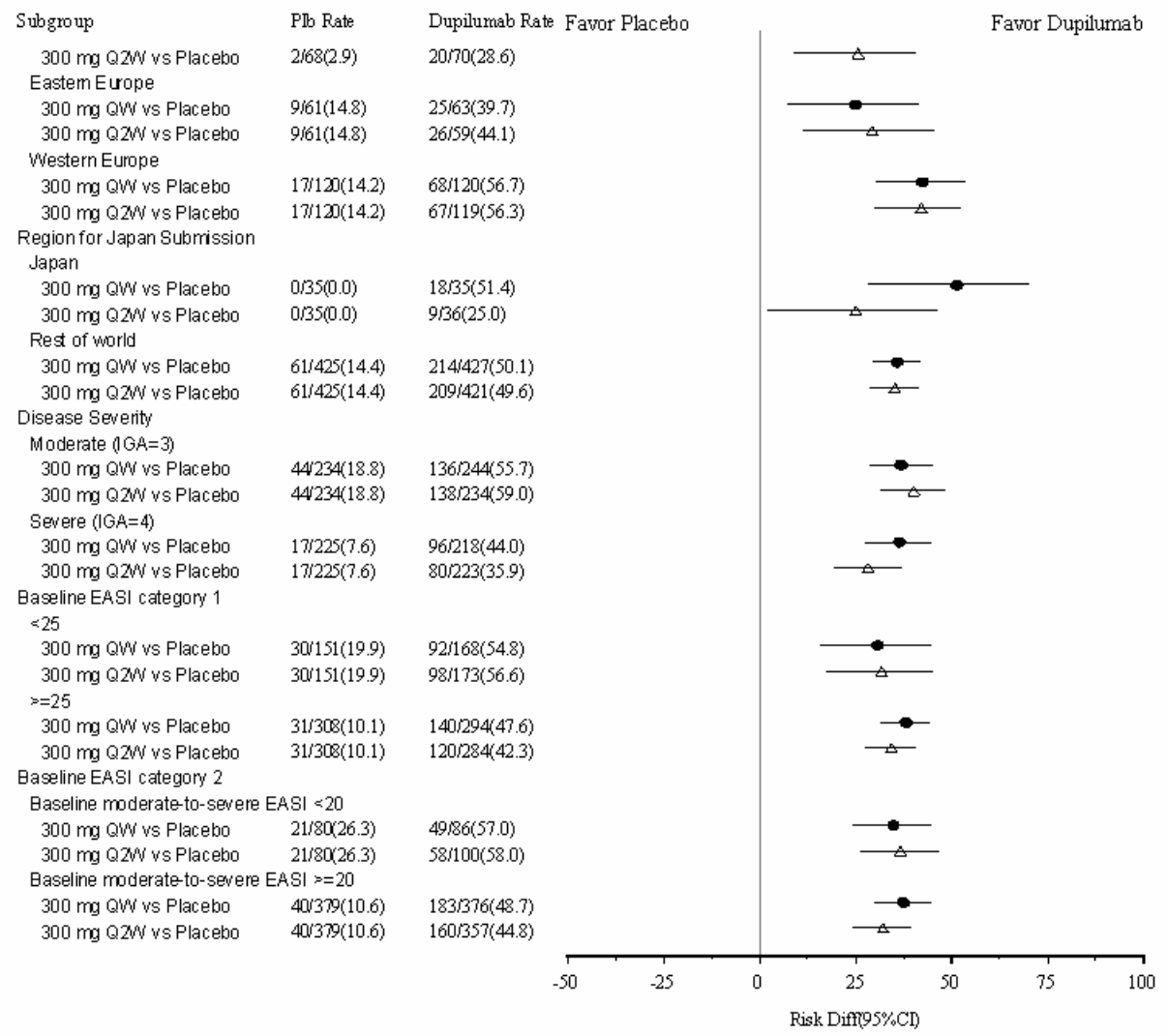
For each subgroup variable, the p-value for the interaction was obtained based on Logistical Regression Model with the following factors: randomization strata: region (except when region is the subgroup variable), randomization strata: IGA (except when IGA is the subgroup variable), treatment, subgroup variable, and treatment*subgroup. Study identifier was added as an additional factor for the pooled analysis.
Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Table 6.4.1/2

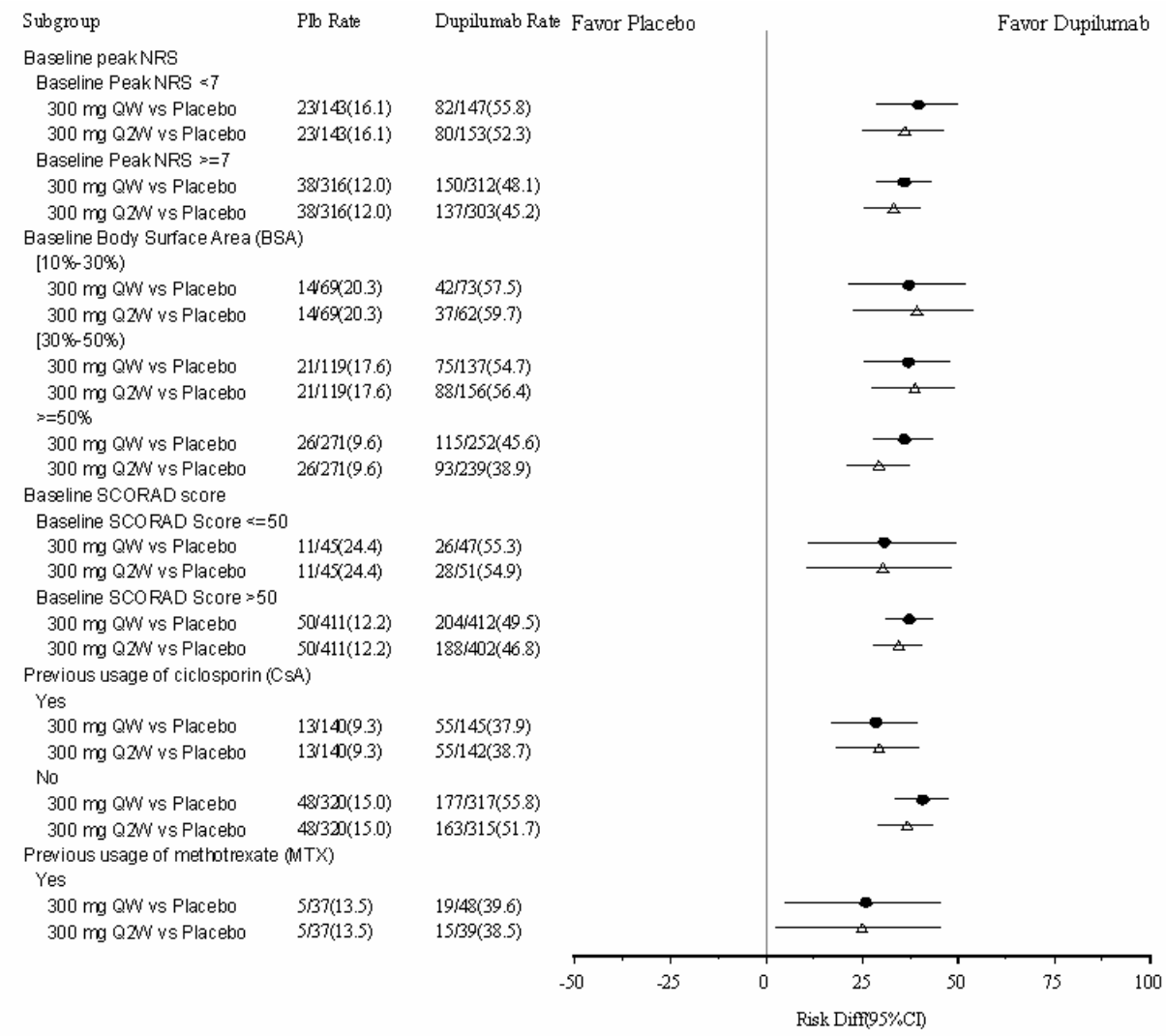
プラセボとのリスク差（プラセボに対する%の差）は一貫して 0 を超えており（図 15）、評価した全ての部分集団において、デュピルマブの両方の用法・用量（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）は、Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合を一貫して増加させた。部分集団間で明らかな差は認められなかった。

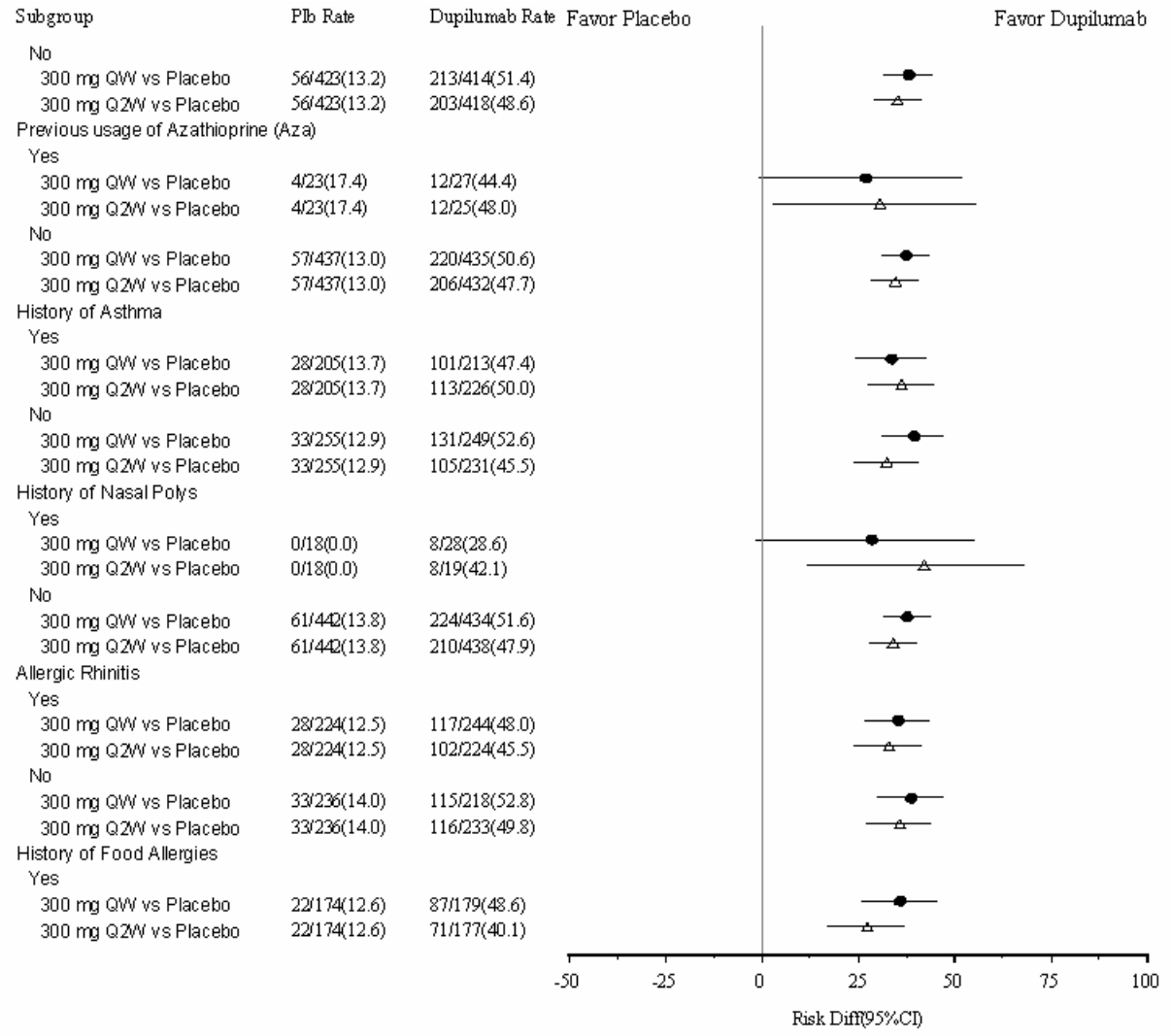
図 15 - Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合の Forest plot（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

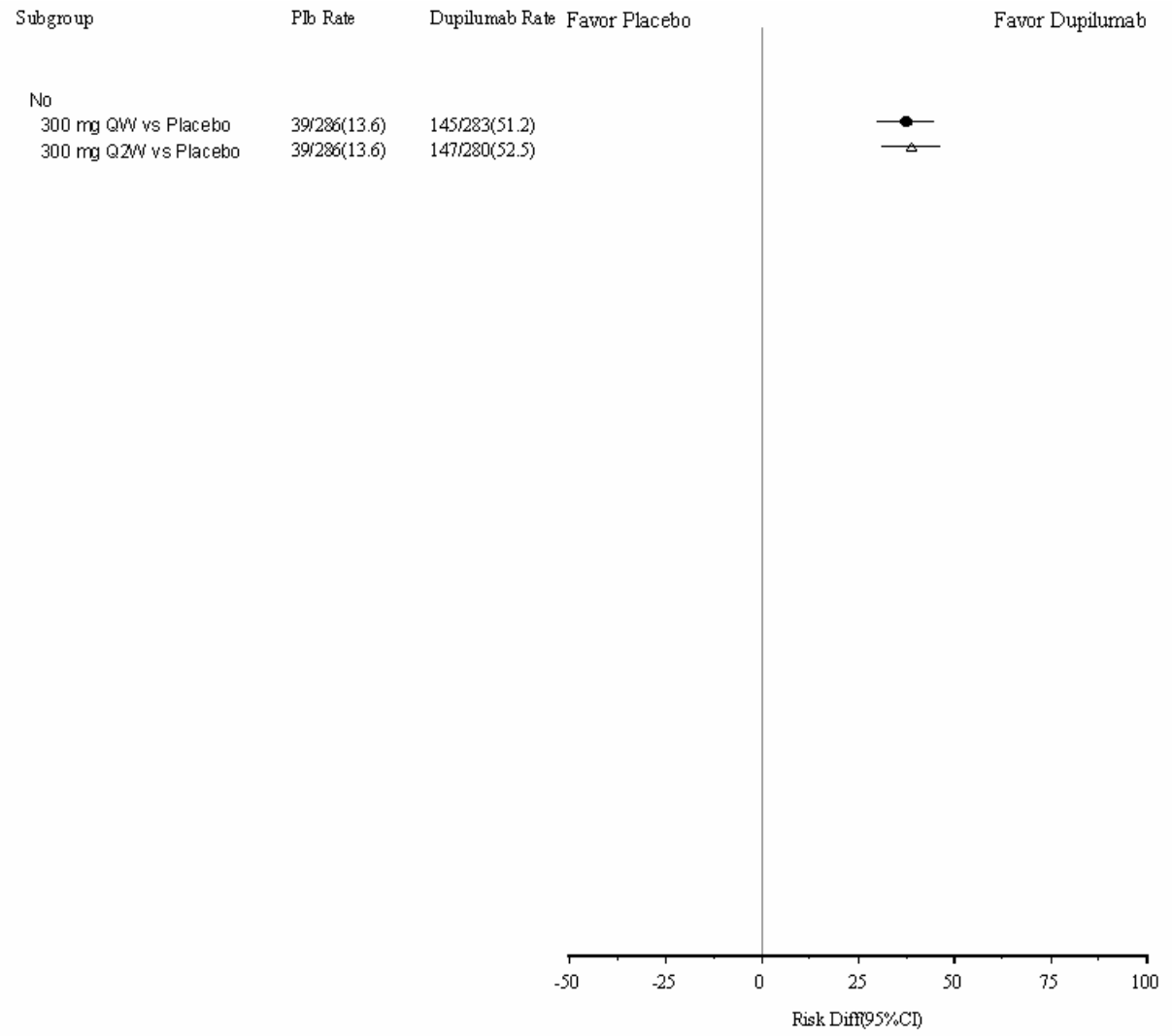



Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
300 mg QW vs Placebo 1/9(11.1) 8/10(80.0)
300 mg Q2W vs Placebo 1/9(11.1) 6/10(60.0)
Duration of AD
<26 years
300 mg QW vs Placebo 35/214(16.4) 117/232(50.4)
300 mg Q2W vs Placebo 35/214(16.4) 116/227(51.1)
>=26 years
300 mg QW vs Placebo 25/241(10.4) 113/226(50.0)
300 mg Q2W vs Placebo 25/241(10.4) 100/227(44.1)
Weight
<70 kg
300 mg QW vs Placebo 22/185(11.9) 81/162(50.0)
300 mg Q2W vs Placebo 22/185(11.9) 79/179(44.1)
>=70-<100 kg
300 mg QW vs Placebo 32/226(14.2) 122/244(50.0)
300 mg Q2W vs Placebo 32/226(14.2) 111/225(49.3)
>=100 kg
300 mg QW vs Placebo 7/48(14.6) 29/56(51.8)
300 mg Q2W vs Placebo 7/48(14.6) 28/53(52.8)
BMI
15-<25
300 mg QW vs Placebo 24/223(10.8) 107/211(50.7)
300 mg Q2W vs Placebo 24/223(10.8) 96/206(46.6)
25-<30
300 mg QW vs Placebo 17/134(12.7) 74/146(50.7)
300 mg Q2W vs Placebo 17/134(12.7) 72/161(44.7)
>=30
300 mg QW vs Placebo 20/102(19.6) 51/105(48.6)
300 mg Q2W vs Placebo 20/102(19.6) 49/89(55.1)
Region for Global Submission
Americas
300 mg QW vs Placebo 33/211(15.6) 108/212(50.9)
300 mg Q2W vs Placebo 33/211(15.6) 105/209(50.2)
Asia Pacific
300 mg QW vs Placebo 2/68(2.9) 31/67(46.3)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95%CI)


Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
300 mg Q2W vs Placebo 2/68(2.9) 20/70(28.6)
Eastern Europe
300 mg QW vs Placebo 9/61(14.8) 25/63(39.7)
300 mg Q2W vs Placebo 9/61(14.8) 26/59(44.1)
Western Europe
300 mg QW vs Placebo 17/120(14.2) 68/120(56.7)
300 mg Q2W vs Placebo 17/120(14.2) 67/119(56.3)
Region for Japan Submission
Japan
300 mg QW vs Placebo 0/35(0.0) 18/35(51.4)
300 mg Q2W vs Placebo 0/35(0.0) 9/36(25.0)
Rest of world
300 mg QW vs Placebo 61/425(14.4) 214/427(50.1)
300 mg Q2W vs Placebo 61/425(14.4) 209/421(49.6)
Disease Severity
Moderate (IGA=3)
300 mg QW vs Placebo 44/234(18.8) 136/244(55.7)
300 mg Q2W vs Placebo 44/234(18.8) 138/234(59.0)
Severe (IGA=4)
300 mg QW vs Placebo 17/225(7.6) 96/218(44.0)
300 mg Q2W vs Placebo 17/225(7.6) 80/223(35.9)
Baseline EASI category 1
<25
300 mg QW vs Placebo 30/151(19.9) 92/168(54.8)
300 mg Q2W vs Placebo 30/151(19.9) 98/173(56.6)
>=25
300 mg QW vs Placebo 31/308(10.1) 140/294(47.6)
300 mg Q2W vs Placebo 31/308(10.1) 120/284(42.3)
Baseline EASI category 2
Baseline moderate-to-severe EASI <20
300 mg QW vs Placebo 21/80(26.3) 49/86(57.0)
300 mg Q2W vs Placebo 21/80(26.3) 58/100(58.0)
Baseline moderate-to-severe EASI >=20
300 mg QW vs Placebo 40/379(10.6) 183/376(48.7)
300 mg Q2W vs Placebo 40/379(10.6) 160/357(44.8)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95%CI)


Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
Baseline peak NRS
Baseline Peak NRS <7
300 mg QW vs Placebo 23/143(16.1) 82/147(55.8)
300 mg Q2W vs Placebo 23/143(16.1) 80/153(52.3)
Baseline Peak NRS >=7
300 mg QW vs Placebo 38/316(12.0) 150/312(48.1)
300 mg Q2W vs Placebo 38/316(12.0) 137/303(45.2)
Baseline Body Surface Area (BSA)
[10%-30%)
300 mg QW vs Placebo 14/69(20.3) 42/73(57.5)
300 mg Q2W vs Placebo 14/69(20.3) 37/62(59.7)
[30%-50%)
300 mg QW vs Placebo 21/119(17.6) 75/137(54.7)
300 mg Q2W vs Placebo 21/119(17.6) 88/156(56.4)
>=50%
300 mg QW vs Placebo 26/271(9.6) 115/252(45.6)
300 mg Q2W vs Placebo 26/271(9.6) 93/239(38.9)
Baseline SCORAD score
Baseline SCORAD Score <=50
300 mg QW vs Placebo 11/45(24.4) 26/47(55.3)
300 mg Q2W vs Placebo 11/45(24.4) 28/51(54.9)
Baseline SCORAD Score >50
300 mg QW vs Placebo 50/411(12.2) 204/412(49.5)
300 mg Q2W vs Placebo 50/411(12.2) 188/402(46.8)
Previous usage of ciclosporin (CsA)
Yes
300 mg QW vs Placebo 13/140(9.3) 55/145(37.9)
300 mg Q2W vs Placebo 13/140(9.3) 55/142(38.7)
No
300 mg QW vs Placebo 48/320(15.0) 177/317(55.8)
300 mg Q2W vs Placebo 48/320(15.0) 163/315(51.7)
Previous usage of methotrexate (MTX)
Yes
300 mg QW vs Placebo 5/37(13.5) 19/48(39.6)
300 mg Q2W vs Placebo 5/37(13.5) 15/39(38.5)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95%CI)


Subgroup
Plb Rate
Dupilumab Rate
Favor Placebo
Favor Dupilumab
No
300 mg QW vs Placebo 56/423(13.2) 213/414(51.4)
300 mg Q2W vs Placebo 56/423(13.2) 203/418(48.6)
Previous usage of Azathioprine (Aza)
Yes
300 mg QW vs Placebo 4/23(17.4) 12/27(44.4)
300 mg Q2W vs Placebo 4/23(17.4) 12/25(48.0)
No
300 mg QW vs Placebo 57/437(13.0) 220/435(50.6)
300 mg Q2W vs Placebo 57/437(13.0) 206/432(47.7)
History of Asthma
Yes
300 mg QW vs Placebo 28/205(13.7) 101/213(47.4)
300 mg Q2W vs Placebo 28/205(13.7) 113/226(50.0)
No
300 mg QW vs Placebo 33/255(12.9) 131/249(52.6)
300 mg Q2W vs Placebo 33/255(12.9) 105/231(45.5)
History of Nasal Polys
Yes
300 mg QW vs Placebo 0/18(0.0) 8/28(28.6)
300 mg Q2W vs Placebo 0/18(0.0) 8/19(42.1)
No
300 mg QW vs Placebo 61/442(13.8) 224/434(51.6)
300 mg Q2W vs Placebo 61/442(13.8) 210/438(47.9)
Allergic Rhinitis
Yes
300 mg QW vs Placebo 28/224(12.5) 117/244(48.0)
300 mg Q2W vs Placebo 28/224(12.5) 102/224(45.5)
No
300 mg QW vs Placebo 33/236(14.0) 115/218(52.8)
300 mg Q2W vs Placebo 33/236(14.0) 116/233(49.8)
History of Food Allergies
Yes
300 mg QW vs Placebo 22/174(12.6) 87/179(48.6)
300 mg Q2W vs Placebo 22/174(12.6) 71/177(40.1)
-50
-25
0
25
50
75
100
Risk Diff(95%CI)



Fisher exact test was used to calculate the risk difference CI.
Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Figure 6.2.1/4

各部分集団における、Week 16時点でEASI-75を達成した患者の割合についての詳細な結果は[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Section 6.2.1] に示した。

3.3.3 部分集団解析：ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合

投与群と部分集団の交互作用の検定結果により示されているように（表 39）、年齢、体重、人種、ベースラインの疾患重症度、及び AD に対する全身性治療薬の使用歴といった評価した全ての部分集団において、デュピルマブはそう痒 NRS の最高値がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合に対する一貫した効果を示した。交互作用（$p<0.05$）は特定されなかった。

表 39 - 投与群と部分集団の交互作用（Logistical Regression モデル解析）：ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合（Pool 1、FAS、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

Interaction	p-value
Treatment x IGA (IGA = 3 vs. IGA = 4)	0.0508
Treatment x EASI (<20, ≥20)	0.0629
Treatment x Region (Asia, Eastern Europe, Americas, Western Europe)	0.2341
Treatment x Duration for AD (<26 years, ≥ 26 years)	0.2611
Treatment x History of allergic rhinitis (Yes/No)	0.2669
Treatment x Race (White, Black, Asian, Other)	0.3008
Treatment x History of food allergies (Yes/No)	0.3303
Treatment x Sex (Male vs. Female)	0.3307
Treatment x EASI (<25, ≥25)	0.4815
Treatment x SCORAD (≤50, >50)	0.4998
Treatment x NRS (<7, ≥7)	0.6291
Treatment x BMI (≥10%-<30%, ≥30%-<50%,≥50%)	0.7773
Treatment x Previous use of ciclosporin (Yes/No)	0.8213
Treatment x History of nasal-polyps (Yes/No)	0.8790
Treatment x History of asthma (Yes/No)	0.9086
Treatment x Previous use of methotrexate (Yes/No)	0.9177
Treatment x Ethnicity, Hispanic or Latino (No/Yes)	0.9243
Treatment x Weight(<70 kg, ≥70-<100 kg, ≥100 kg)	0.9285
Treatment x Age group (≥18-<40; ≥40-<65; ≥65)	0.9543
Treatment x Previous use of azathioprine(Yes/No)	0.9691
Treatment x Region (Japan, Rest of World)	0.9968
Treatment x BSA involvement with AD (≥10%-<30%, ≥30%-<50%, ≥50%)	1.0000

For each subgroup variable, the p-value for the interaction was obtained based on Logistical Regression Model with the following factors: randomization strata: region (except when region is the subgroup variable), randomization strata: IGA (except when IGA is the subgroup variable), treatment, subgroup variable, and treatment*subgroup. Study identifier was added as an additional factor for the pooled analysis.
Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Table 6.4.1/3

プラセボとのリスク差（プラセボに対する%の差）は一貫して 0 を超えており（[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Figure 6.3.1/4] ）、評価した全ての部分集団において、デュピルマブの両方の用法・用量は、そう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合を一貫して増加させた。さらに、そう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから Week 2 及び Week 4 までに 4 点以上減少した患者の割合の部分集団解析結果も、部分集団間で明らかな差はなく一貫したものであった（[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Figure 6.3.1/5] [Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Figure 6.3.1/6]）。

各部分集団における、そう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから Week 2、Week 4、及び Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合についての詳細な結果は、それぞれ[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Section 6.2.8]、[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Section 6.2.7] 、及び[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Section 6.2.5] に示した。

3.3.4 部分集団解析：ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合

プラセボとのリスク差（プラセボに対する%の差）は一貫して 0 を超えており（[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Figure 6.3.2/4]）、評価した全ての部分集団において、デュピルマブの両方の用法・用量は、そう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 3 点以上減少した患者の割合を一貫して増加させた。部分集団間で明らかな差は認められなかった。

各部分集団の詳細な結果は、[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Section 6.2.6] に示した。

3.3.5 部分集団解析：そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率

投与群と部分集団の交互作用の検定結果により示されているように（表 40）、年齢、体重、人種、ベースラインの疾患重症度、及び AD に対する全身性治療薬の使用歴といった評価した全部分集団において、デュピルマブはそう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率において一貫した効果を示した。交互作用（$p<0.05$）は特定されなかった。

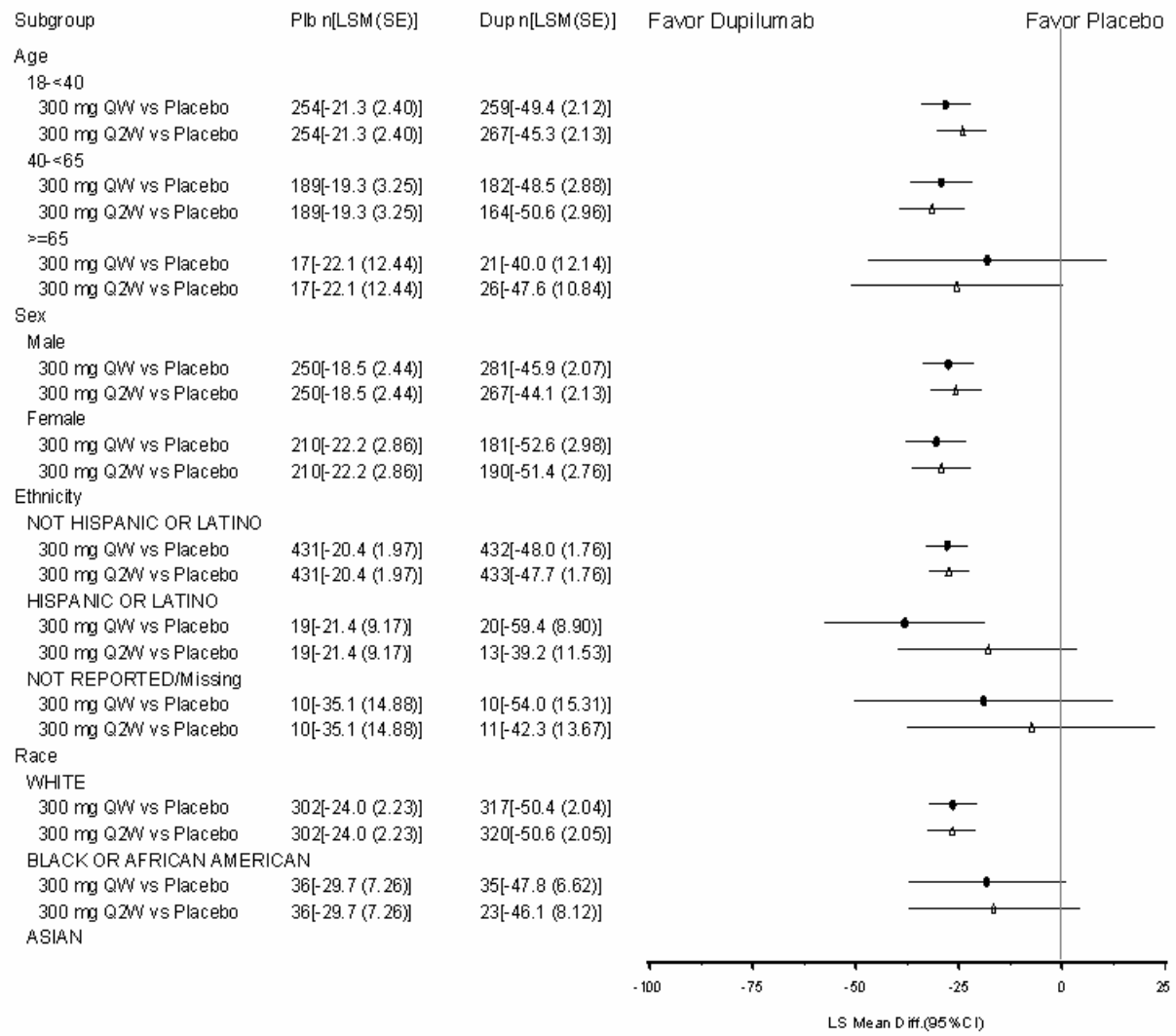
表 40 - 投与群と部分集団の交互作用（ANCOVA モデル解析）：そう痒 NRS の日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率（Pool 1、FAS、救済治療使用後のデータを使用せず MI 法で補完）

Interaction	p-value
Treatment x SCORAD (≤50, >50)	0.1089
Treatment x Duration for AD (<26 years, ≥ 26 years)	0.1091
Treatment x BMI (≥10%-<30%, ≥30%-<50%,≥50%)	0.1265
Treatment x Sex (Male vs. Female)	0.1512
Treatment x Previous use of azathioprine(Yes/No)	0.1621
Treatment x History of food allergies (Yes/No)	0.1718
Treatment x Region (Japan, Rest of World)	0.1943
Treatment x EASI (<25, ≥25)	0.2193
Treatment x EASI (<20, ≥20)	0.2224
Treatment x Previous use of ciclosporin (Yes/No)	0.2805
Treatment x Weight(<70 kg, ≥70-<100 kg, ≥100 kg)	0.3165
Treatment x History of asthma (Yes/No)	0.3519
Treatment x Age group (≥18-<40; ≥40-<65; ≥65)	0.3525
Treatment x Race (White, Black, Asian, Other)	0.3553
Treatment x NRS (<7, ≥7)	0.3572
Treatment x History of allergic rhinitis (Yes/No)	0.3763
Treatment x Region (Asia, Eastern Europe, Americas, Western Europe)	0.3847
Treatment x Previous use of methotrexate (Yes/No)	0.3929
Treatment x IGA (IGA = 3 vs. IGA = 4)	0.3947
Treatment x Ethnicity, Hispanic or Latino (No/Yes)	0.4260
Treatment x BSA involvement with AD (≥10%-<30%, ≥30%-<50%, ≥50%)	0.4605
Treatment x History of nasal-polyps (Yes/No)	0.5861

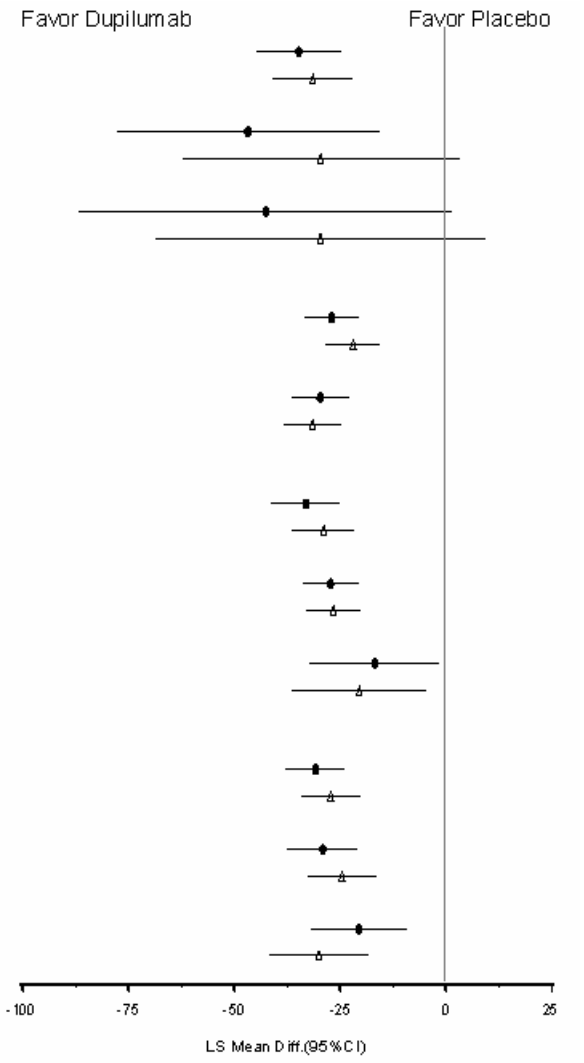
For each subgroup variable, the p-value for the interaction was obtained based on ANCOVA Model with the following factors: randomization strata: region (except when region is the subgroup variable), randomization strata: IGA (except when IGA is the subgroup variable), treatment, subgroup variable, and treatment*subgroup. Study identifier was added as an additional factor for the pooled analysis.
Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Table 6.4.1/6

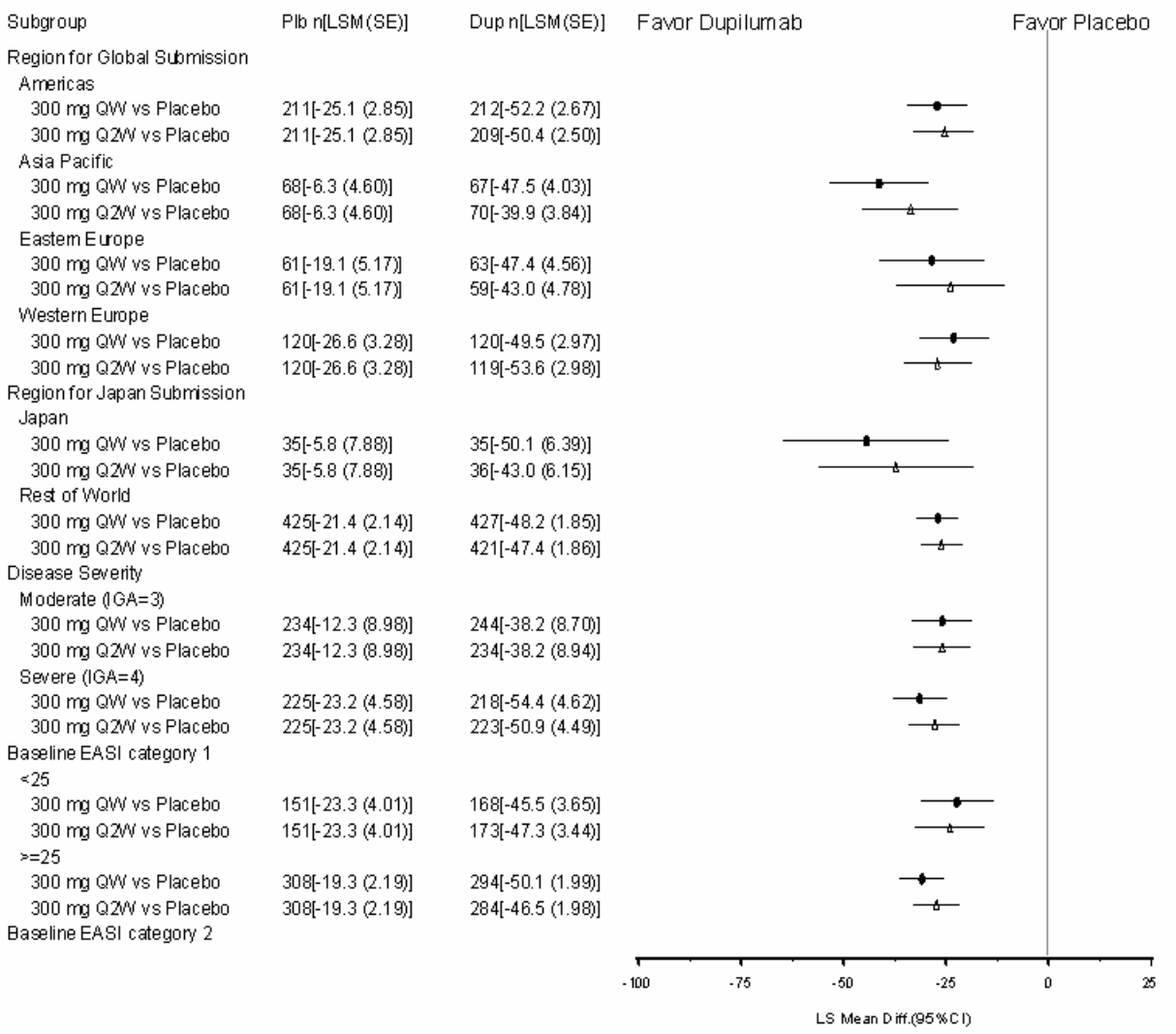
調整平均値の差は一貫して 0 を下回っており（図 16）、評価した全ての部分集団において、デュピルマブの両方の用法・用量は、ベースラインから Week 16 までそう痒 NRS スコアの日内最高値を一貫して減少させた。部分集団間で明らかな差は見られなかった。

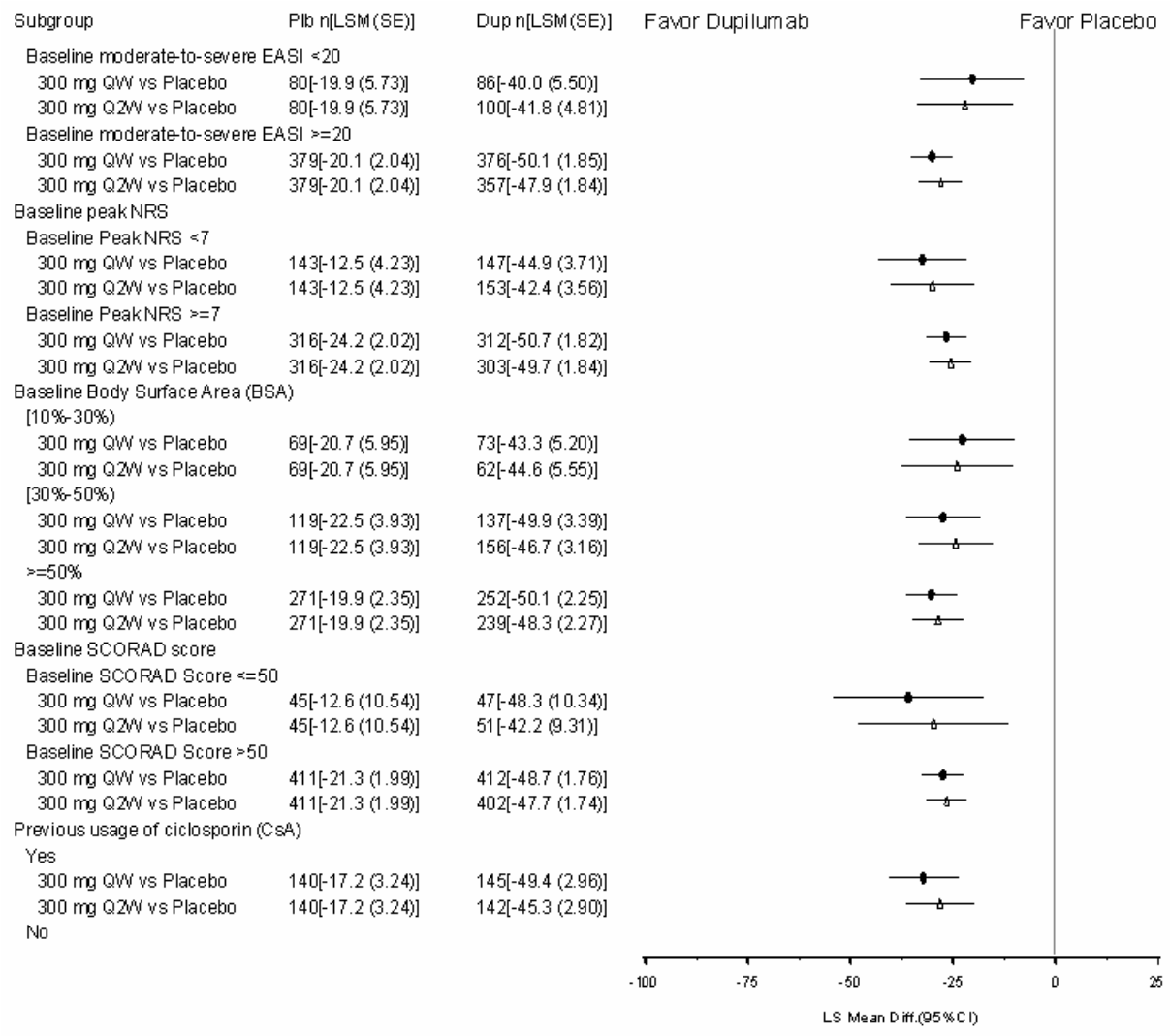
図 16 - そう痒 NRS の日内最高値の週平均におけるベースラインから Week 16 までの変化率の調整平均値（SE）の Forest plot（Pool 1、FAS、救済治療使用後のデータを使用せず MI 法で補完）

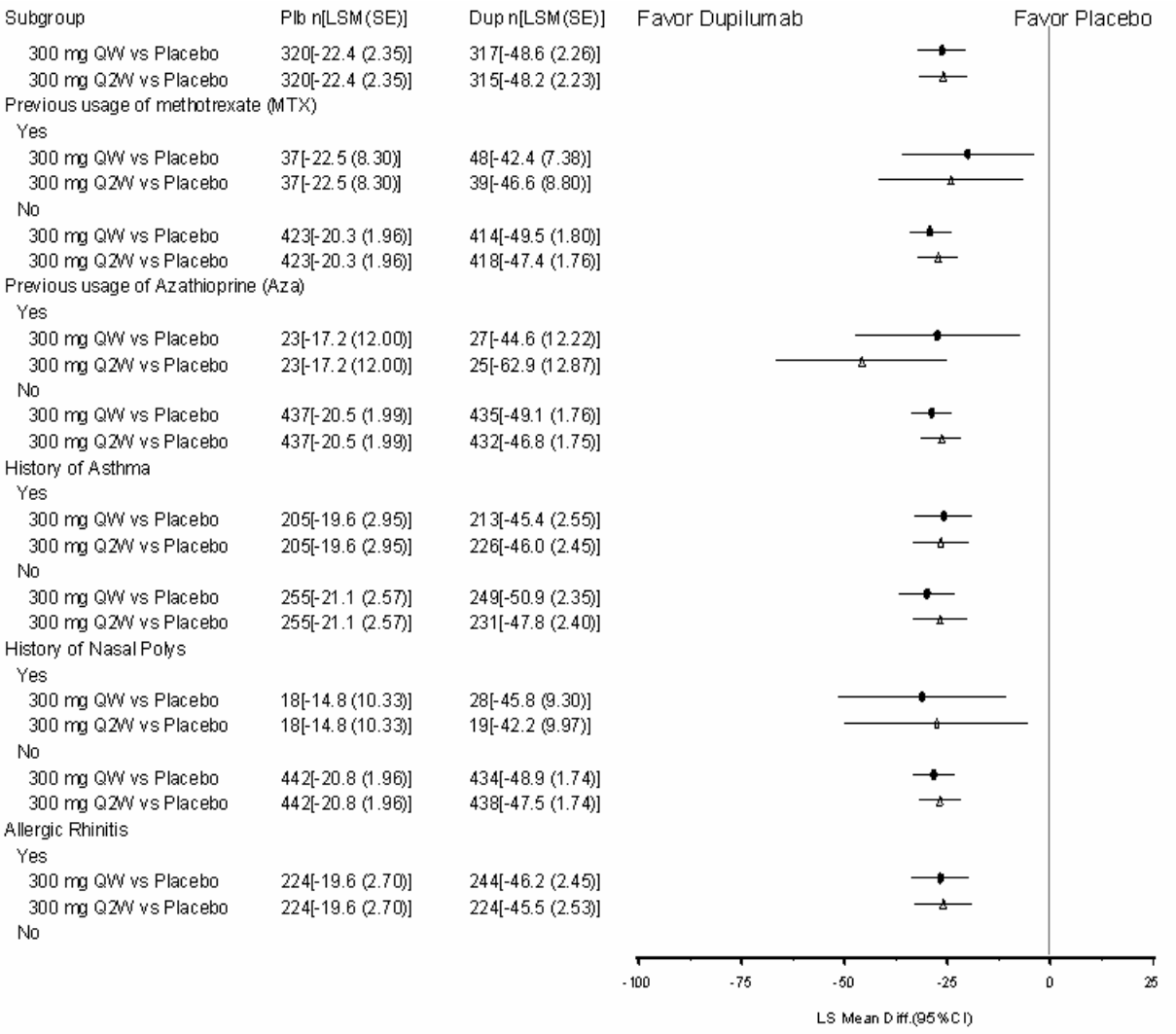


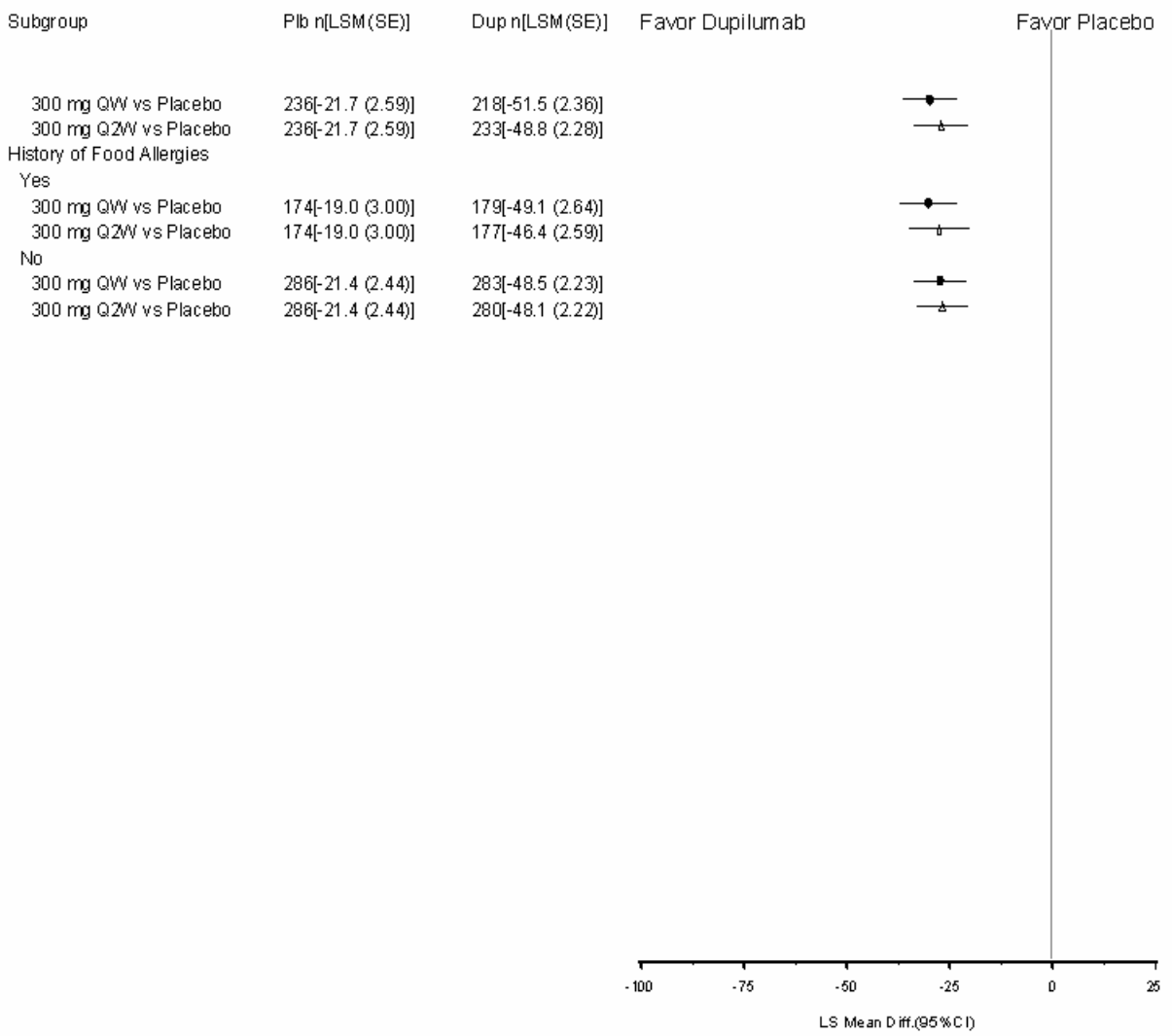
Subgroup	Plb n[LSM(SE)]	Dup n[LSM(SE)]
300 mg QW vs Placebo	106[-18.7 (6.46)]	96[-53.3 (5.93)]
300 mg Q2W vs Placebo	106[-18.7 (6.46)]	98[-50.0 (6.33)]
OTHER		
300 mg QW vs Placebo	9[-6.2 (13.05)]	10[-52.8 (12.94)]
300 mg Q2W vs Placebo	9[-6.2 (13.05)]	10[-35.6 (10.44)]
NOT REPORTED/Missing		
300 mg QW vs Placebo	7[-3.7 (20.34)]	4[-46.1 (17.56)]
300 mg Q2W vs Placebo	7[-3.7 (20.34)]	6[-33.3 (15.98)]
Duration of AD		
<26 years		
300 mg QW vs Placebo	214[-21.2 (2.53)]	232[-48.0 (2.39)]
300 mg Q2W vs Placebo	214[-21.2 (2.53)]	227[-43.0 (2.39)]
>=26 years		
300 mg QW vs Placebo	241[-19.6 (2.79)]	226[-49.2 (2.49)]
300 mg Q2W vs Placebo	241[-19.6 (2.79)]	227[-51.0 (2.39)]
Weight		
<70 kg		
300 mg QW vs Placebo	185[-20.1 (2.95)]	162[-53.1 (2.78)]
300 mg Q2W vs Placebo	185[-20.1 (2.95)]	179[-48.9 (2.52)]
>=70-<100 kg		
300 mg QW vs Placebo	226[-20.5 (2.63)]	244[-47.6 (2.38)]
300 mg Q2W vs Placebo	226[-20.5 (2.63)]	225[-46.9 (2.48)]
>=100 kg		
300 mg QW vs Placebo	48[-22.9 (8.31)]	56[-39.6 (8.23)]
300 mg Q2W vs Placebo	48[-22.9 (8.31)]	53[-43.2 (7.68)]
BMI		
15-<25		
300 mg QW vs Placebo	223[-20.0 (2.67)]	211[-50.7 (2.34)]
300 mg Q2W vs Placebo	223[-20.0 (2.67)]	206[-47.1 (2.32)]
25-<30		
300 mg QW vs Placebo	134[-18.6 (3.33)]	146[-47.6 (2.83)]
300 mg Q2W vs Placebo	134[-18.6 (3.33)]	161[-43.1 (2.80)]
>=30		
300 mg QW vs Placebo	102[-27.2 (5.09)]	105[-47.5 (5.09)]
300 mg Q2W vs Placebo	102[-27.2 (5.09)]	89[-57.1 (5.11)]




Subgroup
Plb n[LSM(SE)]
Dup n[LSM(SE)]
Favor Dupilumab
Favor Placebo
Region for Global Submission
Americas
300 mg QW vs Placebo 211[-25.1 (2.85)] 212[-52.2 (2.67)]
300 mg Q2W vs Placebo 211[-25.1 (2.85)] 209[-50.4 (2.50)]
Asia Pacific
300 mg QW vs Placebo 68[-6.3 (4.60)] 67[-47.5 (4.03)]
300 mg Q2W vs Placebo 68[-6.3 (4.60)] 70[-39.9 (3.84)]
Eastern Europe
300 mg QW vs Placebo 61[-19.1 (5.17)] 63[-47.4 (4.56)]
300 mg Q2W vs Placebo 61[-19.1 (5.17)] 59[-43.0 (4.78)]
Western Europe
300 mg QW vs Placebo 120[-26.6 (3.28)] 120[-49.5 (2.97)]
300 mg Q2W vs Placebo 120[-26.6 (3.28)] 119[-53.6 (2.98)]
Region for Japan Submission
Japan
300 mg QW vs Placebo 35[-5.8 (7.88)] 35[-50.1 (6.39)]
300 mg Q2W vs Placebo 35[-5.8 (7.88)] 36[-43.0 (6.15)]
Rest of World
300 mg QW vs Placebo 425[-21.4 (2.14)] 427[-48.2 (1.85)]
300 mg Q2W vs Placebo 425[-21.4 (2.14)] 421[-47.4 (1.86)]
Disease Severity
Moderate (IGA=3)
300 mg QW vs Placebo 234[-12.3 (8.98)] 244[-38.2 (8.70)]
300 mg Q2W vs Placebo 234[-12.3 (8.98)] 234[-38.2 (8.94)]
Severe (IGA=4)
300 mg QW vs Placebo 225[-23.2 (4.58)] 218[-54.4 (4.62)]
300 mg Q2W vs Placebo 225[-23.2 (4.58)] 223[-50.9 (4.49)]
Baseline EASI category 1
<25
300 mg QW vs Placebo 151[-23.3 (4.01)] 168[-45.5 (3.65)]
300 mg Q2W vs Placebo 151[-23.3 (4.01)] 173[-47.3 (3.44)]
>=25
300 mg QW vs Placebo 308[-19.3 (2.19)] 294[-50.1 (1.99)]
300 mg Q2W vs Placebo 308[-19.3 (2.19)] 284[-46.5 (1.98)]
Baseline EASI category 2
-100
-75
-50
-25
0
25
LS Mean Diff.(95%CI)


Subgroup
Plb n[LSM(SE)]
Dup n[LSM(SE)]
Favor Dupilumab
Favor Placebo
Baseline moderate-to-severe EASI <20
300 mg QW vs Placebo 80[-19.9 (5.73)] 86[-40.0 (5.50)]
300 mg QZW vs Placebo 80[-19.9 (5.73)] 100[-41.8 (4.81)]
Baseline moderate-to-severe EASI >=20
300 mg QW vs Placebo 379[-20.1 (2.04)] 376[-50.1 (1.85)]
300 mg QZW vs Placebo 379[-20.1 (2.04)] 357[-47.9 (1.84)]
Baseline peak NRS
Baseline Peak NRS <7
300 mg QW vs Placebo 143[-12.5 (4.23)] 147[-44.9 (3.71)]
300 mg QZW vs Placebo 143[-12.5 (4.23)] 153[-42.4 (3.56)]
Baseline Peak NRS >=7
300 mg QW vs Placebo 316[-24.2 (2.02)] 312[-50.7 (1.82)]
300 mg QZW vs Placebo 316[-24.2 (2.02)] 303[-49.7 (1.84)]
Baseline Body Surface Area (BSA)
[10%-30%)
300 mg QW vs Placebo 69[-20.7 (5.95)] 73[-43.3 (5.20)]
300 mg QZW vs Placebo 69[-20.7 (5.95)] 62[-44.6 (5.55)]
[30%-50%)
300 mg QW vs Placebo 119[-22.5 (3.93)] 137[-49.9 (3.39)]
300 mg QZW vs Placebo 119[-22.5 (3.93)] 156[-46.7 (3.16)]
>=50%
300 mg QW vs Placebo 271[-19.9 (2.35)] 252[-50.1 (2.25)]
300 mg QZW vs Placebo 271[-19.9 (2.35)] 239[-48.3 (2.27)]
Baseline SCORAD score
Baseline SCORAD Score <=50
300 mg QW vs Placebo 45[-12.6 (10.54)] 47[-48.3 (10.34)]
300 mg QZW vs Placebo 45[-12.6 (10.54)] 51[-42.2 (9.31)]
Baseline SCORAD Score >50
300 mg QW vs Placebo 411[-21.3 (1.99)] 412[-48.7 (1.76)]
300 mg QZW vs Placebo 411[-21.3 (1.99)] 402[-47.7 (1.74)]
Previous usage of ciclosporin (CsA)
Yes
300 mg QW vs Placebo 140[-17.2 (3.24)] 145[-49.4 (2.96)]
300 mg QZW vs Placebo 140[-17.2 (3.24)] 142[-45.3 (2.90)]
No
-100
-75
-50
-25
0
25
LS Mean Diff.(95% CI)


Subgroup
Plb n[LSM(SE)]
Dup n[LSM(SE)]
Favor Dupilumab
Favor Placebo
300 mg QW vs Placebo 320[-22.4 (2.35)] 317[-48.6 (2.26)]
300 mg QZW vs Placebo 320[-22.4 (2.35)] 315[-48.2 (2.23)]
Previous usage of methotrexate (MTX)
Yes
300 mg QW vs Placebo 37[-22.5 (8.30)] 48[-42.4 (7.38)]
300 mg QZW vs Placebo 37[-22.5 (8.30)] 39[-46.6 (8.80)]
No
300 mg QW vs Placebo 423[-20.3 (1.96)] 414[-49.5 (1.80)]
300 mg QZW vs Placebo 423[-20.3 (1.96)] 418[-47.4 (1.76)]
Previous usage of Azathioprine (Aza)
Yes
300 mg QW vs Placebo 23[-17.2 (12.00)] 27[-44.6 (12.22)]
300 mg QZW vs Placebo 23[-17.2 (12.00)] 25[-62.9 (12.87)]
No
300 mg QW vs Placebo 437[-20.5 (1.99)] 435[-49.1 (1.76)]
300 mg QZW vs Placebo 437[-20.5 (1.99)] 432[-46.8 (1.75)]
History of Asthma
Yes
300 mg QW vs Placebo 205[-19.6 (2.95)] 213[-45.4 (2.55)]
300 mg QZW vs Placebo 205[-19.6 (2.95)] 226[-46.0 (2.45)]
No
300 mg QW vs Placebo 255[-21.1 (2.57)] 249[-50.9 (2.35)]
300 mg QZW vs Placebo 255[-21.1 (2.57)] 231[-47.8 (2.40)]
History of Nasal Polys
Yes
300 mg QW vs Placebo 18[-14.8 (10.33)] 28[-45.8 (9.30)]
300 mg QZW vs Placebo 18[-14.8 (10.33)] 19[-42.2 (9.97)]
No
300 mg QW vs Placebo 442[-20.8 (1.96)] 434[-48.9 (1.74)]
300 mg QZW vs Placebo 442[-20.8 (1.96)] 438[-47.5 (1.74)]
Allergic Rhinitis
Yes
300 mg QW vs Placebo 224[-19.6 (2.70)] 244[-46.2 (2.45)]
300 mg QZW vs Placebo 224[-19.6 (2.70)] 224[-45.5 (2.53)]
No
-100
-75
-50
-25
0
25
LS Mean Diff.(95%CI)



Source: Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Figure 6.3.3/4

各部分集団の詳細な結果は、[Module 5.3.5.3-2 Pool 1 Section 6.2.9] に示した。

3.3.6　部分集団解析の要約

幅広い様々な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を含む多数の患者部分集団に対して、主要及び主な副次有効性評価項目の副次集団解析を実施した。試験の全体集団で見られたように、部分集団解析の結果から、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の両方で、年齢、体重、及び疾患重症度、並びにシクロスポリン、メトトレキセート、又はアザチオプリンの使用歴の有無を含む、評価した全ての部分集団で一貫して、AD 病変の程度と重症度を改善することが示された。デュピルマブの両方の用法・用量は Week 16 までにわたってそう痒 NRS も一貫して改善し、併せて Week 2 及び Week 4 のそう痒 NRS の結果で示されているように、多くの患者部分集団間で作用発現時期は類似していた。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　第 3 相試験における評価のために選択された用法・用量

第 3 相臨床プログラムの用法・用量は「初回用量 600 mg を投与し、その後 300 mg QW 又は 300 mg Q2W を投与する」であり、第 2 相臨床プログラムのデータに基づき選択された。この選択は、主に第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）の有効性及び安全性成績に基づくものであった。第 2b 相用量検討試験では、5 つの異なるデュピルマブの用法・用量（300 mg QW、300 mg Q2W、300 mg Q4W、200 mg Q2W、及び 100 mg Q4W）を 16 週間投与して評価し、プラセボを対照として比較した。5 つの用法・用量の全てが有効なものであった（表 6）。有効性データは EASI、IGA、及びそう痒 NRS スコアなどの多くの有効性評価項目で用量反応パターンを示唆しており、Week 16 時点のそれぞれの評価項目の結果は 1 ヵ月あたりの総投与量及び Week 16 時点の血清中機能性デュピルマブ平均濃度と関連していた。つまり、本試験において、300 mg QW 投与が複数の評価項目で一貫して最も有効な用法・用量であることが示され、300 mg Q2W 投与がすぐ後に続くものであった。300 mg QW と 300 mg Q2W との間で有効性及び安全性成績の違いはわずかであった（R668-AD-1021 試験の安全性成績の要約は [Module 2.7.4 の 1.1.5.4 項] 参照）。200 mg Q2W 及び 300 mg Q4W 投与も良好な有効性反応を示したが、多くの有効性評価項目で 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与と比較して数値的には劣っていた（表 6）。100 mg Q4W の用法・用量（1 ヵ月あたりの総投与量：100 mg）の有効性は最適なものには及ばなかった。

300 mg QW 及び 300 mg Q2W の両方の用法・用量は、それらの有効性及び安全性を確認するため、及びこれらの用法・用量間の違いを追加で評価する目的で、第 3 相試験で更に検討する用量として選択された。

デュピルマブ投与を受けるためにランダム化された全ての患者は、Day 1 に初回用量：600 mg の投与を受けた。デュピルマブの初回用量を投与することで速やかに標的飽和濃度に到達することが可能となり、より早期に定常状態に達することで臨床効果発現までの期間も短縮される可能性がある。

4.2　推奨用法・用量を裏付ける有効性データ

第 3 相プログラムの有効性データ全体から、デュピルマブの第 3 相試験での両方の用法・用量（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）で、中等症から重症 AD 患者の他覚所見、自覚症状、精神的な健康及び QOL に対して統計的に有意で、臨床的に意味のある改善が示された。2 つの用法・用量の有効性反応の平均値は単独療法として使用したときと TCS と併用したときで非常に類似していた。これらの試験のプラセボ群の患者は、より救済治療を受ける傾向が強かった（3.1.9項）。感度分析から、救済治療後のデータを含めた場合でもデュピルマブでプラセボ対照を上回る統計的に有意な有効性が示された（図 4、図 5、図 6 及び図 7）。

第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD1416 試験）並びに第 3 相併用療法試験（R668-AD-1224 試験）の患者の有効性反応の解析からも、有効性反応の経過（主要な有効性パラメータ［IGA、EASI、又はそう痒 NRS スコアの最高値］のベースラインからの変化量又は変化率及び／又は Week 16 までの Responder の割合）は、デュピルマブ投与群間で同様であることが示された（3.2.1 項、3.2.2項、及び3.2.3項）。この成績から、300 mg Q2W の用法・用量で得られた臨床的ベネフィットはほとんどの患者で最大又は最大に近いことが示唆される。

52 週間投与試験（R668-AD-1224 試験）では、IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は 300 mg QW+TCS 群で 300 mg Q2W+TCS 群に比較してわずかに高かった（それぞれ 40%及び 36%）。事後解析では Week 52 時点で IGA スコアが 0（消失）を達成した患者の割合は顕著であり（300 mg QW+TCS 群：14.4%、300 mg Q2W+TCS 群：9.0%、 [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-hoc Table 6.1.9.1/2]）、より厳しい基準の有効性の成績から、300 mg QW の用法・用量は一部の患者には更にベネフィットをもたらす可能性があることが示唆された。

曝露-反応解析からも 300 mg QW と 300 mg Q2W の用法・用量間の用量反応性を支持する結果が見られた。PK プロファイルの解析では、2 つの用法・用量間の機能性デュピルマブの全身濃度の重なりが見られたが、濃度の分布が濃度の 25%以下の範囲に入る集団で 300 mg QW 群の患者と比較して 300 mg Q2W 群の患者の割合が高く、濃度が 75%を超える範囲に入る集団で 300 mg Q2W 群の患者と比較して 300 mg QW 群の患者の割合が高いことが示された。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験のデータを併合した曝露-反応解析から、曝露量が 75%を超える範囲に入る患者と比較して、25%以下の範囲に入る患者は全体的に有効性反応がやや低いことが示された（詳細は[Module 2.7.2 の 3.3 項] 参照）。

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

臨床データから、300 mg Q2W の用法・用量により中等症から重症 AD のほとんどの患者が最大の反応に達し、至適な用法・用量であることが示された。用法・用量（案）及び薬剤のリスクベネフィットの詳述は[Module 2.5] に示した。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　16 週間を超えて投与された患者における効果の持続

16 週間を超えて投与したときの効果の持続の科学的根拠は、52 週間、二重盲検、プラセボ対照、TCS 併用療法試験（R668-AD-1224 試験）から得られた。本試験で、患者はプラセボ＋TCS、又はデュピルマブ（300 mg Q2W ないしは 300 mg QW）＋TCS による投与を 52 週間受け、その後、追跡調査を 12 週間実施された。本試験の主な副次有効性評価項目により効果の持続に関する評価が可能となった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までにランダム化され、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに 52 週間の治験薬投与期間を完了した 623 名の有効性データを Week 52 の評価項目解析の FAS に含めた。これらの評価項目には、Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合、Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合、そう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 24 及び Week 52 までに 4 点以上減少した患者の割合、並びにそう痒 NRS の日内最高値の週平均がベースラインから Week 52 までに 3 点以上減少した患者の割合を含めた。これらの主な副次有効性評価項目の結果を5.1.1項に記載する。

効果の持続の評価に関連する他の副次有効性評価項目には、ベースラインから Week 52 までの外用 AD 治療薬を使用していない日数の割合、AD 重症度スコア（EASI、SCORAD、BSA 及び GISS）及び患者報告アウトカム（POEM、DLQI 及び HADS）のベースラインから Week 52 までの変化量、ベースラインから Week 52 までの再燃を発現した患者の割合及び発現率、並びにベースラインから Week 52 までの皮膚感染性の TEAE を発現した患者の割合及び発現率を含めた。再燃及び皮膚感染性の TEAE の解析は、本試験の SAP にあらかじめ規定したとおり、SAF で実施した。これらの他の副次有効性評価項目の結果を5.1.2項に記載する。

効果の持続は 148 週間の OLE 試験（R668-AD-1225 試験）でも評価した。SAF の全患者から得られた主な副次評価項目の利用可能な有効性データを、効果の持続についての補助的な科学的論拠として 5.1.1項に要約した。

5.1.1　Week 52 の主な副次有効性評価項目（R668-AD-1224 試験）

5.1.1.1　Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合

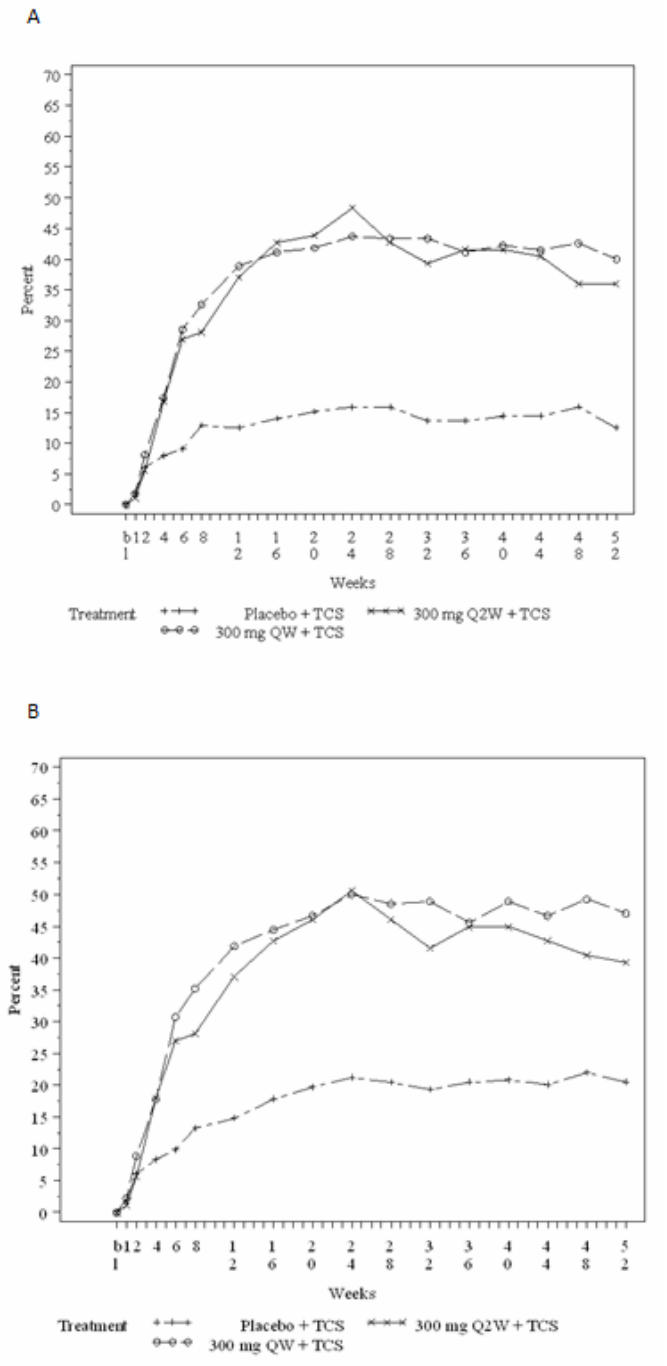
Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（図 17 の A：主解析）。両方の用法・用量で、本基準を満たした患者の割合におけるプラセボ＋TCS 群との差は臨床的に意味があり、かつ統計的に有意なもの（P<0.0001）であった（表 41）。デュピルマブ＋TCS 群では、Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は、Week 16 時

点の結果と類似しており（図 17 の A ）、このことは両方の用法・用量で効果が Week 16 までに最大に達し、Week 52 まで持続していることを示唆している。

本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS群との差及びその95%信頼区間は、Week 52 時点で 300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 41 ）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.2.1/2] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.2.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.1.2.1/4]）。データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 17 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群では IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。

図 17 - ベースラインから Week 52 までに IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで）



Placebo + TCS (N=264); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=89); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=270)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing IGA score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether rescue treatment was used and patients with missing values counted as non-responders.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.1.1/1; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.1.1/3

表 41 - Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**264**	**89**	**270**
Number (proportion) of patients	33 (12.5%)	32 (36.0%)	108 (40.0%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		23.5% (12.72, 34.19)	27.5% (20.42, 34.58)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001

Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing IGA scores at week 52 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 22.

R668-AD-1225 試験データ

各来院時の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合は OLE 試験における主な副次有効性評価項目であった。OLE 試験のベースライン時に、SAF に含まれる患者の 4.6%は IGA スコアが 0 又は 1 であった。Week 16 及び Week 52 時点で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合は、それぞれ 37.8%及び 56%であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 6.1.1.1/1]）。これらのデータは、プラセボ対照試験で認められた頑健で持続的な臨床反応性を更に裏付けるものである。

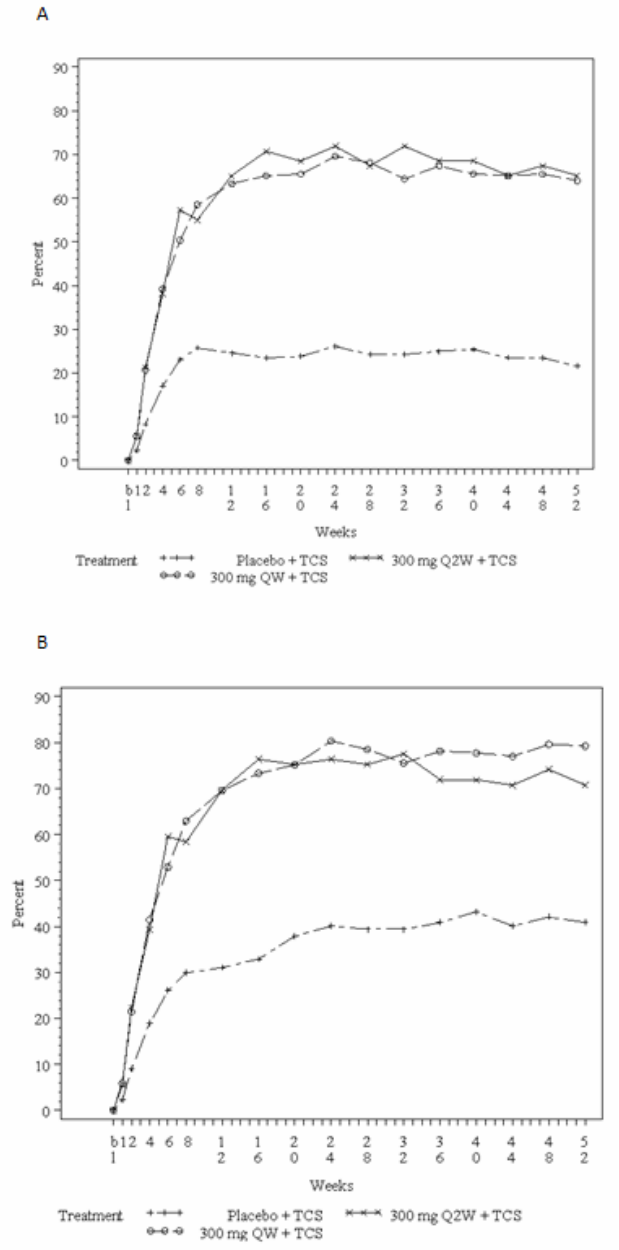
5.1.1.2 Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合

Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（図 18 の A：主解析）。両方の用法・用量で、本基準を満たした患者の割合におけるプラセボ＋TCS との差は臨床的に意味があり、かつ統計的に有意なもの（P<0.0001）であった（表 42）。デュピルマブ＋TCS 群では、Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は Week 16 時点の結果と類似しており（図 18 の A）、このことは両方の用法・用量で効果が Week 16 までに最大に達し、Week 52 まで持続していることを示唆している。

本評価項目を達成した患者の割合におけるプラセボ＋TCS との差及びその 95%信頼区間は、Week 52 時点で 300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 42）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施したが、その結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.2.1/2] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.2.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.2.1/4]）。データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 18 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群では EASI-75 を達成した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。

図 18 - ベースラインから Week 52 までに EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで）



Placebo + TCS (N=264); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=89); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=270)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing EASI score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether rescue treatment was used and patients with missing values counted as non-responders.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.2.1/1; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.2.1/2

表 42 - Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**264**	**89**	**270**
Number (proportion) of patients	57 (21.6%)	58 (65.2%)	173 (64.1%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		43.6% (32.50, 54.65)	42.5% (34.91, 50.06)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001

Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing EASI scores at week 52 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 26

R668-AD-1225 試験データ

各来院時に先行試験のベースライン時点との比較でEASI-75を達成した患者の割合はOLE試験における主な副次有効性評価項目であった。OLE 試験のベースライン時に、SAF に含まれる患者の 18.2%が EASI-75（EASI スコアが先行試験のベースラインから 75%以上減少と定義）を満たしていた。Week 16 及び Week 52 時点で、それぞれ 75%及び 87.1%の患者が先行試験のベースラインと比較して EASI-75 を達成していた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 6.2.1.1/1]）。これらのデータは、プラセボ対照試験で認められた頑健で持続的な臨床反応性を更に裏付けるものである。

5.1.1.3 ベースラインから Week 24 及び Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合

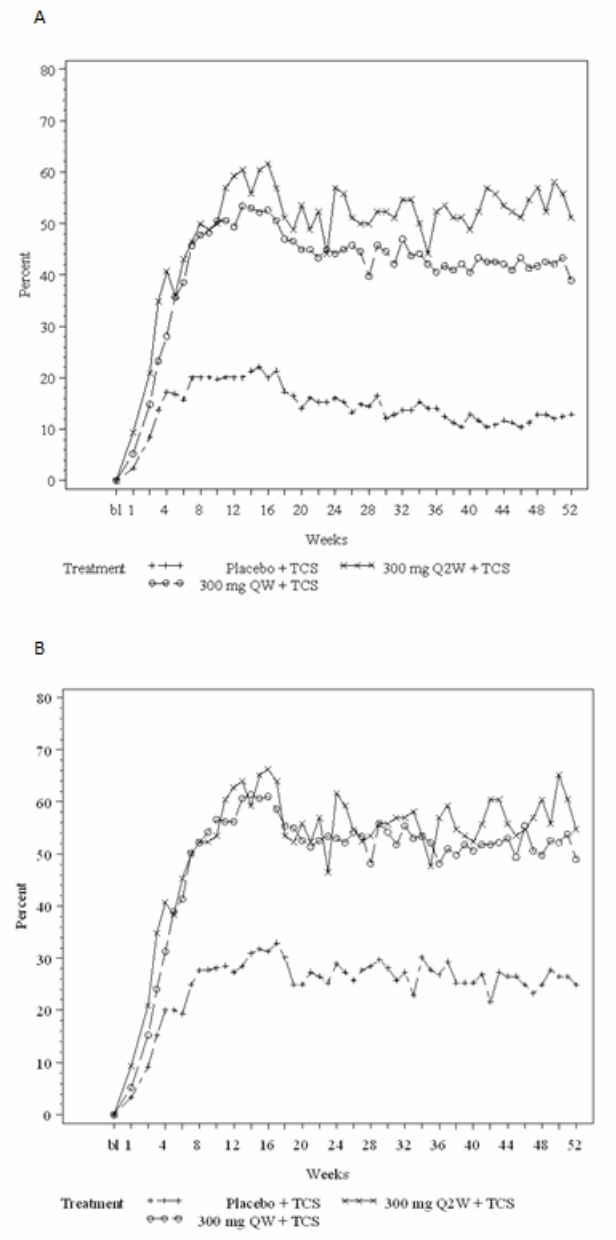
ベースラインから Week 24 及び Week 52 までにそう痒 NRS の最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（図 19 の A：主解析）。両方の用法・用量（300 mg Q2W 又は 300 mg QW）で、本基準を満たした患者の割合におけるプラセボ＋TCS との差は臨床的に意味があり、かつ統計的に有意なもの（P<0.0001）であった（Week 52：表 43；Week 24：[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 43]）。デュピルマブ＋TCS 群では、Week 52 時点でそう痒 NRS の最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合は Week 16 時点の結果と類似しており（図 19 の A）、このことは両方の用法・用量で効果が Week 16 までに最大に達し、Week 52 まで持続していることを示唆している。

該当する 95%信頼区間は、Week 52 時点で 300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 43）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.13.1/2]、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.13.1/3]、及び[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.13.1/4]）。データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱っ

た結果を、図 19 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群ではそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 4 点以上減少した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。

図 19 - ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで）



Placebo + TCS (N=249); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=86); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=249)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing NRS score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether rescue treatment was used and patients with missing values counted as non-responders.
Analyses were performed for patients with a baseline peak pruritus NRS ≥4.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.1/1; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.1/2

表 43 - Week 52 時点でそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**264**	**89**	**270**
Proportion of patients, n/N1 (%)	32/249 (12.9%)	44/86 (51.2%)	97/249 (39.0%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		38.3% (26.96, 49.66)	26.1% (18.76, 33.45)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001

Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥4 (N1).
Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing NRS scores at week 52 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 39.

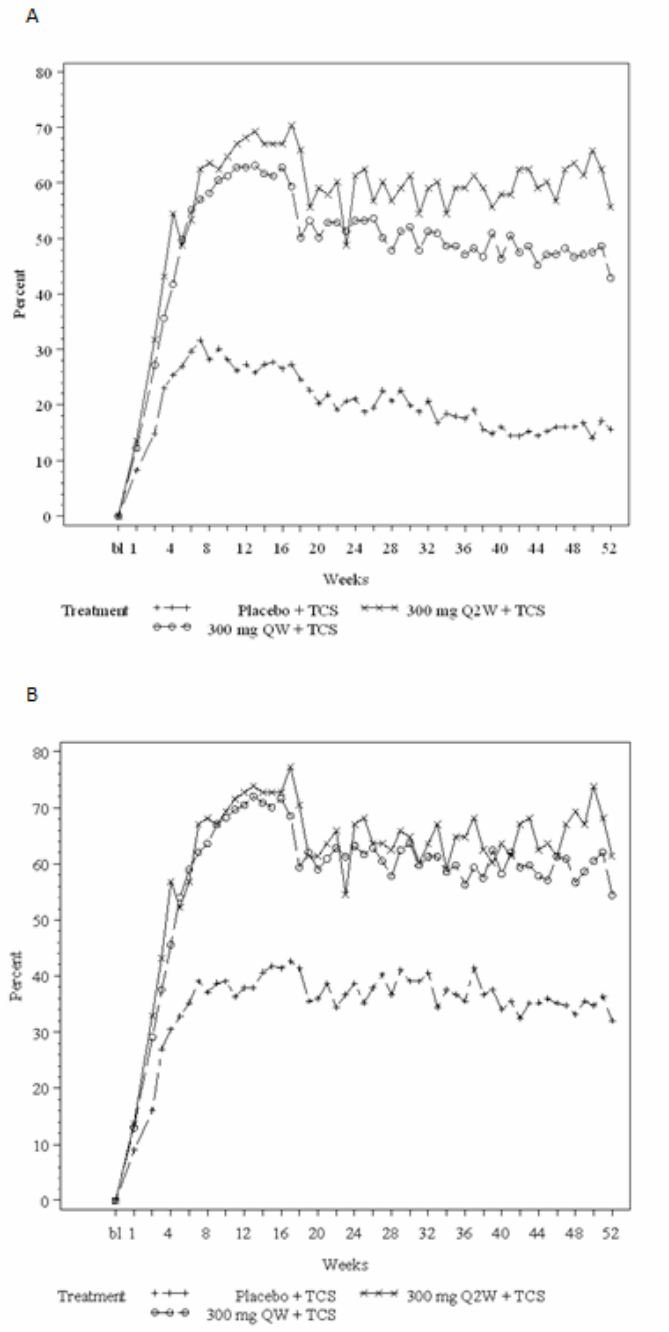
5.1.1.4 ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合

ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（図 20 の A：主解析）。両方の用法・用量で、本基準を満たした患者の割合におけるプラセボ＋TCS との差は臨床的に意味があり、かつ統計的に有意なもの（P<0.0001）であった（表 44 ）。デュピルマブ＋TCS 群の Week 52 時点でそう痒 NRS の最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合は、Week 16 時点の結果と類似しており（図 20 の A）、このことは両方の用法・用量で効果が Week 16 までに最大に達し、Week 52 まで持続していることを示唆している。

該当する 95%信頼区間は、Week 52 時点で 300 mg QW＋TCS の用法・用量と 300 mg Q2W＋TCS の用法・用量で反応した患者の割合に意味のある差はないことを示唆していた（表 44 ）。

感度分析を3.2.1.1項に記載のとおり実施した。感度分析の結果は主解析結果と一貫していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.17.1/2] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.17.1/3] [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.2.17.1/4]）。データの収集が救済治療使用後かどうかにかかわらず全ての実測値を用い、欠測値のある患者は Non-responder として取り扱った結果を、図 20 の B に示す。この図は、治験薬投与期間に救済治療を受けた患者はプラセボ群でデュピルマブ群よりもかなり多いにもかかわらず、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群ではそう痒 NRS の最高値の週平均がベースラインから 3 点以上減少した患者の割合が大きく増加していることを明確に示している。

図 20 - ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで）



Placebo + TCS (N=256); dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=88); dupilumab 300 mg QW + TCS (N=261)
A: Primary analysis - Patient considered non-responder after rescue treatment use. Values after first rescue treatment were set to missing. Patients with missing NRS score at a visit were treated as a non-responder at the visit.
B: Sensitivity analysis - All observed data regardless of whether rescue treatment was used and patients with missing values counted as non-responders.
Analyses were performed for patients with a baseline peak pruritus NRS ≥3.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.2/1; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 6.3.2/2

表 44 - ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 3 点以上減少した患者の割合（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで、救済治療使用後は Non-responder と取り扱う）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**264**	**89**	**270**
Proportion of patients, n/N1 (%)	40/256 (15.6%)	49/88 (55.7%)	112/261 (42.9%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		40.1% (28.76, 51.35)	27.3% (19.81, 34.76)
P-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001

Analysis was performed for patients with baseline peak pruritus NRS ≥3 (N1).
Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing NRS scores at each visit were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 41.

5.1.2 Week 52 時点の他の副次有効性評価項目（R668-AD-1224 試験）

5.1.2.1 ベースラインから Week 52 までの外用 AD 治療薬を使用していない日数の割合（FAS）

ベースラインから Week 52 までの外用 AD 治療薬を使用していない日数の割合は以下のように算出した：

- 外用 AD 治療薬を使用していない日数の割合（%）＝（患者が TCS/TCI 又は全身性救済治療を使用していない日数）÷（患者の観察期間の日数）x 100

52 週間の治験薬投与期間の外用 AD 治療薬を使用していない日数の割合は、プラセボ＋TCS 群の患者と比較してデュピルマブ＋TCS 群の患者で高かった（表 45 ）。したがって、デュピルマブと TCS の併用投与は、TCS 単独投与と比較して、AD 症状をコントロールするために患者が必要とする外用 AD 治療薬の量を減少させた。

表 45 - ベースラインから Week 52 までの TCS/TCI 及び全身性 AD 救済治療薬を使用していない日数の割合（R668-AD-1224 試験、FAS）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**315**	**106**	**319**
Mean (SD)	10.5 (23.68)	16.6 (30.08)	22.5 (33.69)
Q1	0.0	0.0	0.0
Median	0.0	0.0	0.0
Q3	3.0	17.4	42.3
Min : Max	0 : 100	0 : 100	0 : 100
Nominal P-value vs. placebo		np=0.0677	np<0.0001

The proportion of AD medication -free days was calculated as the number of days that a patient used neither topical corticosteroids/ topical calcineurin inhibitors nor systemic rescue therapy, divided by the number of study days.
The P-value is based on the treatment difference (dupilumab group vs. placebo) of the proportion of rescue-free days using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, region and baseline IGA strata as fixed factors.
np: Nominal p-value provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 74.

5.1.2.2 他の評価項目：AD 重症度、患者報告アウトカム

EASI、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、GISS、POEM、DLQI、及び HADS のベースラインから Week 52 までの変化量及び変化率において、プラセボ＋TCS 群に比較して、デュピルマブ＋TCS 群では大きな減少が見られた（表 46）。これら全ての評価項目におけるベースラインからの減少の程度は Week 16 時点で見られたものと類似しており、このことは AD 病変の程度及び重症度、患者が報告する症状、QOL、並びに不安及び抑うつの症状に対する改善が、効果の減弱を認めることなく、治療期間中は維持されていたことを示している。

表 46 - Week 52 時点の他の評価項目：AD 重症度、患者報告アウトカム（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**264**	**89**	**270**
Percent Change from Baseline in EASI Score at Week 52			
LS mean % change from baseline to week 52 (SE)	-60.9% (4.29)	-84.9% (6.73)	-87.8% (6.19)
LS mean difference (95% CI)		-24.0% (-38.85, -9.14)	-26.9% (-41.25, -12.51)
Nominal P-value vs. placebo		np=0.0015	np=0.0003
Percent Change from Baseline in SCORAD at Week 52			
LS mean % change from baseline to week 52 (SE)	-47.3% (2.18)	-69.7% (3.06)	-70.4% (1.72)
LS mean difference (95% CI)		-22.4% (-29.44, -15.31)	-23.1% (-28.32, -17.86)
Nominal P-value vs. placebo		np<0.0001	np<0.0001

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
Change from Baseline in BSA Involvement with AD at Week 52			
LS mean change from baseline to week 52 (SE)	-29.41 (1.443)	-43.75 (1.874)	-43.67 (1.143)
LS mean difference (95% CI)		-14.34 (-18.550, -10.123)	-14.26 (-17.709, -10.817)
Nominal P-value vs. placebo		np<0.0001	np<0.0001
Percent Change from Baseline in GISS Cumulative Score at Week 52			
LS mean % change from baseline to week 52 (SE)	-40.8% (2.72)	-62.8% (3.35)	-64.4% (2.13)
LS mean difference (95% CI)		-21.9% (-29.35, -14.55)	-23.6% (-29.89, -17.22)
Nominal P-value vs. placebo		np<0.0001	np<0.0001
Change from Baseline in POEM at Week 52			
LS mean change from baseline to week 52 (SE)	-7.0 (0.57)	-14.2 (0.78)	-13.2 (0.45)
LS mean difference (95% CI)		-7.2 (-9.02, -5.35)	-6.2 (-7.59, -4.79)
Nominal P-value vs. placebo		np<0.0001	np<0.0001
Change from Baseline in DLQI at Week 52			
LS mean change from baseline to week 52 (SE)	-7.2 (0.40)	-11.4 (0.57)	-11.1 (0.36)
LS mean difference (95% CI)		-4.2 (-5.54, -2.94)	-3.9 (-4.89, -2.99)
Nominal P-value vs. placebo		np<0.0001	np<0.0001
Change from Baseline in HADS at Week 52			
LS mean change from baseline to week 52 (SE)	-3.8 (0.47)	-5.5 (0.71)	-5.9 (0.42)
LS mean difference (95% CI)		-1.7 (-3.28, -0.13)	-2.0 (-3.21, -0.84)
Nominal P-value vs. placebo		np=0.0337	np=0.0008

The CI with P-value is based on treatment difference (dupilumab vs. placebo) of the LS mean change using ANCOVA model with baseline measurement as covariate and the treatment, region and baseline IGA as fixed factors.
np: Nominal p-value provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 30; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 52; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 54; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 56; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 58; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 60; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 62.

事後解析で、ベースラインから Week 52 までに DLQI 及び POEM 総スコアが臨床的に意味のある減少（それぞれ 4 点以上減少と定義）を示した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較して、デュピルマブ＋TCS 群で高かった（表 47）。さらに、ベースライン時に「HADS-不安」又は「HADS-抑うつ」のサブスケールスコアが 8 以上（不安又は抑うつのカットオフスコア）の患者の部分集団において、Week 52 時点で「HADS-不安」又は「HADS-抑うつ」のサブスケールスコアが 8 未満を達成した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で高かった（表 47）。

表 47 - Week 52 時点の探索的 POEM、DLQI、HADS の要約（R668-AD-1224 試験、FAS、Week 52 まで）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N (patients with DLQI ≥4 at baseline)	254	85	264
Patients achieving DLQI reduction ≥4 from baseline at week 52, n (%)	77 (30.3%)	68 (80.0%)	167 (63.3%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		49.7% (39.47, 59.90)	32.9% (24.83, 41.05)
Nominal P-value vs. placebo		np<0.0001	np<0.0001

		Dupilumab + TCS	
N (patients with POEM ≥4 at baseline)	261	89	269
Patients achieving POEM reduction ≥4 from baseline at week 52, n (%)	68 (26.1%)	68 (76.4%)	174 (64.7%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		50.4% (40.05, 60.65)	38.6% (30.82, 46.44)
Nominal P-value vs. placebo		np<0.0001	np<0.0001
N (patients with HADS-anxiety or HADS-depression ≥8 at baseline)	133	53	138
Patients achieving HADS-anxiety and HADS-depression < 8 at Week 52, n (%)	24 (18.0%)	23 (43.4%)	62 (44.9%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		25.4% (10.49, 40.21)	26.9% (16.32, 37.45)
Nominal P-value vs. placebo		np=0.0003	np<0.0001

Values after first rescue medication use were set to missing.
Patients with missing DLQI/POEM/HADS scores at week 52 were considered non-responders.
Difference is dupilumab minus placebo. The confidence interval (CI) was calculated using normal approximation.
P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA=4).
np: Nominal p-value provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.3-2 ise-Integrated Summary of Efficacy-Supplemental Patient Reported Outcome (PRO) Table 4,Table 8 Table 12.

5.1.2.3 再燃

治験薬投与期間の再燃の発現率はプラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で低かった（表 48）。また、52 週間の治験薬投与期間中に再燃を発現した患者の割合はプラセボ＋TCS 群（41.3%）と比較して、デュピルマブ 300 mg QW＋TCS 群（12.7%）及びデュピルマブ 300 mg Q2W＋TCS 群（13.6%）で低かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 6.3.26.1/1]）。

表 48 - Week 52 までの再燃の発現率（R668-AD-1224 試験、FAS）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**315**	**110**	**315**
Total number of flares	216	20	51
Total patient-years followed	280.4	100.4	291.9
Adjusted annualized rate (95% CI)[a]	0.77 (0.633, 0.929)	0.19 (0.119, 0.319)	0.17 (0.126, 0.233)
Relative risk (95% CI)[a]		0.25 (0.150, 0.430)	0.22 (0.157, 0.319)
Nominal P-value vs. placebo[a]		np<0.0001	np<0.0001

[a] Derived using negative binomial model with the total number of events onset starting from first dose date through week 52 visit as the response variable, treatment, region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA = 4) as factors, and log-transformed standardized week 52 treatment duration as an offset variable.
np: Nominal p-value provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 67

5.1.2.4 皮膚感染症

全体として、52 週間の治験薬投与期間に皮膚感染症の発現率及び皮膚感染症を発現した患者の割合は、プラセボ＋TCS 群と比較してデュピルマブ＋TCS 群で低かった。これは皮膚感染性の TEAE（ヘルペス感染症を除く）及び全身療法を必要とした皮膚感染性の TEAE（ヘルペス感染症を除く）にも当てはまるものである（表 49 ）。

表 49 - ベースラインから Week 52 までの全身療法を必要とする皮膚感染性の TEAE を発現した患者の割合及び発現率（R668-AD-1224 試験、FAS）

	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	**315**	**110**	**315**
Proportion of Patients with Skin Infection TEAEs (excluding herpetic infections) from Baseline through Week 52:			
Number of patients, n (%)	56 (17.8%)	12 (10.9%)	26 (8.3%)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		-6.9% (-14.06, 0.33)	-9.5% (-14.73, -4.32)
Nominal P-value vs placebo		np=0.0925	np=0.0004
Incidence of Skin Infection TEAEs (excluding herpetic infections) from Baseline through Week 52:			
Total number of events	80	15	29
Total patient-years followed	280.4	100.4	291.9
Adjusted annualized rate (95% CI)[a]	0.260 (0.1948, 0.3480)	0.135 (0.0749, 0.2447)	0.089 (0.0586, 0.1348)
Relative risk (95% CI)[a]		0.520 (0.2729, 0.9904)	0.341 (0.2096, 0.5560)
Nominal P-value vs. placebo [a]		np=0.0467	np<0.0001
Proportion of Patients with Skin Infection TEAEs (excluding herpetic infections) Requiring Systemic Treatment from Baseline through Week 52:			
Number of patients, n(%)	30 (9.5%)	6 (5.5%)	12 (3.8%)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		-4.1% (-9.41, 1.27)	-5.7% (-9.58, -1.84)
Nominal P-value vs. placebo		np=0.1854	np=0.0041
Incidence of Skin Infection TEAEs (excluding herpetic infections) Requiring Systemic Treatment from Baseline through Week 52:			
Total number of events	44	7	13
Total patient-years followed	280.4	100.4	291.9
Adjusted annualized rate (95% CI)[a]	0.127 (0.0821, 0.1955)	0.056 (0.0226, 0.1366)	0.034 (0.0176, 0.0651)
Relative risk (95% CI)[a]		0.439 (0.1675, 1.1483)	0.267 (0.1287, 0.5556)
Nominal P-value vs. placebo [a]		np=0.0933	np=0.0004

[a] Derived using negative binomial model with the total number of events onset starting from first dose date through week 52 visit as the response variable, treatment, region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA = 4) as factors, and log-transformed standardized week 52 treatment duration as an offset variable.
np: Nominal p-value provided for descriptive purposes only due to the endpoint falling below the break point in the testing hierarchy.
Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 70; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 71; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 72; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 73.

5.1.3 効果の持続の要約

デュピルマブと TCS との併用投与を 16 週間実施後に見られた AD 皮膚病変の程度及び重症度の改善効果は、52 週間と長期に併用投与を継続することにより、効果の減弱をほとんど認めることなく持続した。患者が報告する症状、QOL、及び精神的な健康における改善効果も、併用投与を 52 週間継

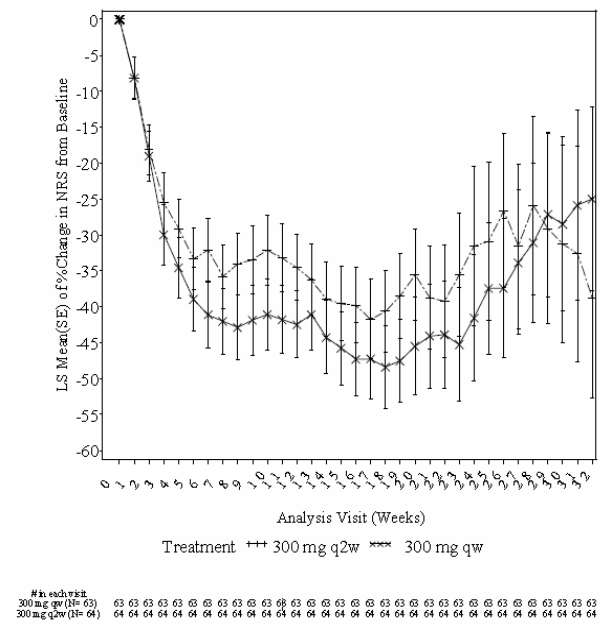
続することで持続した。特筆すべきは、TCS とデュピルマブとの併用投与は TCS 単独投与と比較して、AD 治療薬を使用していない日数の割合を増加させながら有効性評価項目を改善することが示された。最終的には、TCS とデュピルマブとの長期併用投与は TCS 単独投与と比較して、再燃及び皮膚感染症（全身性治療薬を必要とする皮膚感染症）の発現頻度を低下させた。

5.2　投与中止後の有効性パラメータの評価

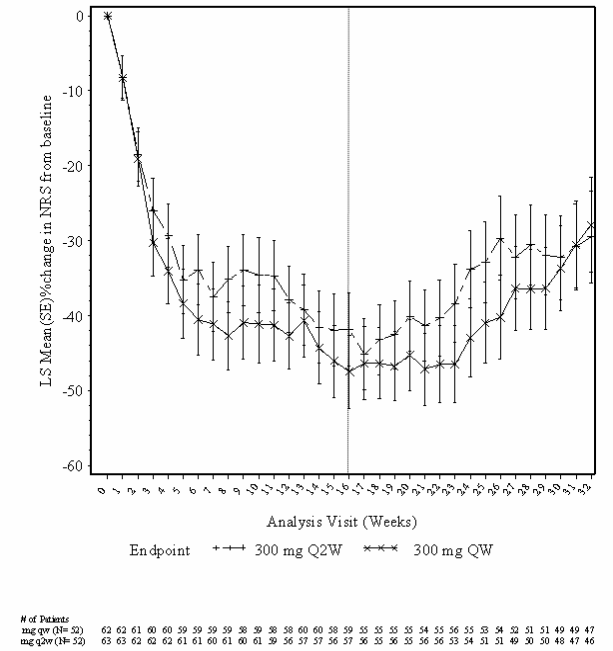
有効性パラメータに対するデュピルマブ投与中止の影響を第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）で評価した。有効性パラメータ（EASI 及びそう痒）は 16 週間の追跡調査期間の患者で評価した。16 週間の単独療法投与期間終了後の 16 週間の追跡調査期間（Week 17～32）では、AD 症状がベースライン方向へ戻る傾向が見られた。この傾向は、そう痒 NRS の最高値のベースラインから Week 32 までの変化率の調整平均値で示された通り、救済治療使用後の実測データを使用しないとき及び全ての実測データを使用したときの両方で明らかであった（図 21）。同様の傾向は EASI スコアといった AD の他覚所見でも見られた（[Module 5.3.5.3-2 ise-Integrated Summary of Efficacy_Tables and Figures for ISE - Pool 1 Efficacy_Pool 1 ISE Study 1021 Adhoc Figures 1]）。これらの所見から、デュピルマブの臨床的ベネフィットを達成及び維持するためには継続治療が必要であることが示された。

図 21 - そう痒 NRS の日内最高値のベースラインから Week 32 までの変化率の調整平均値（SE）
（R668-AD-1021 試験、FAS）

A



B



A: MI method with censoring after rescue treatment use.
B: Observation case regardless of whether rescue treatment was used.
Source: Module 5.3.5.3-2 ise-Integrated Summary of Efficacy_Tables and Figures for ISE - Pool 1 Efficacy_Pool 1 ISE Study 1021 Adhoc Figures 3

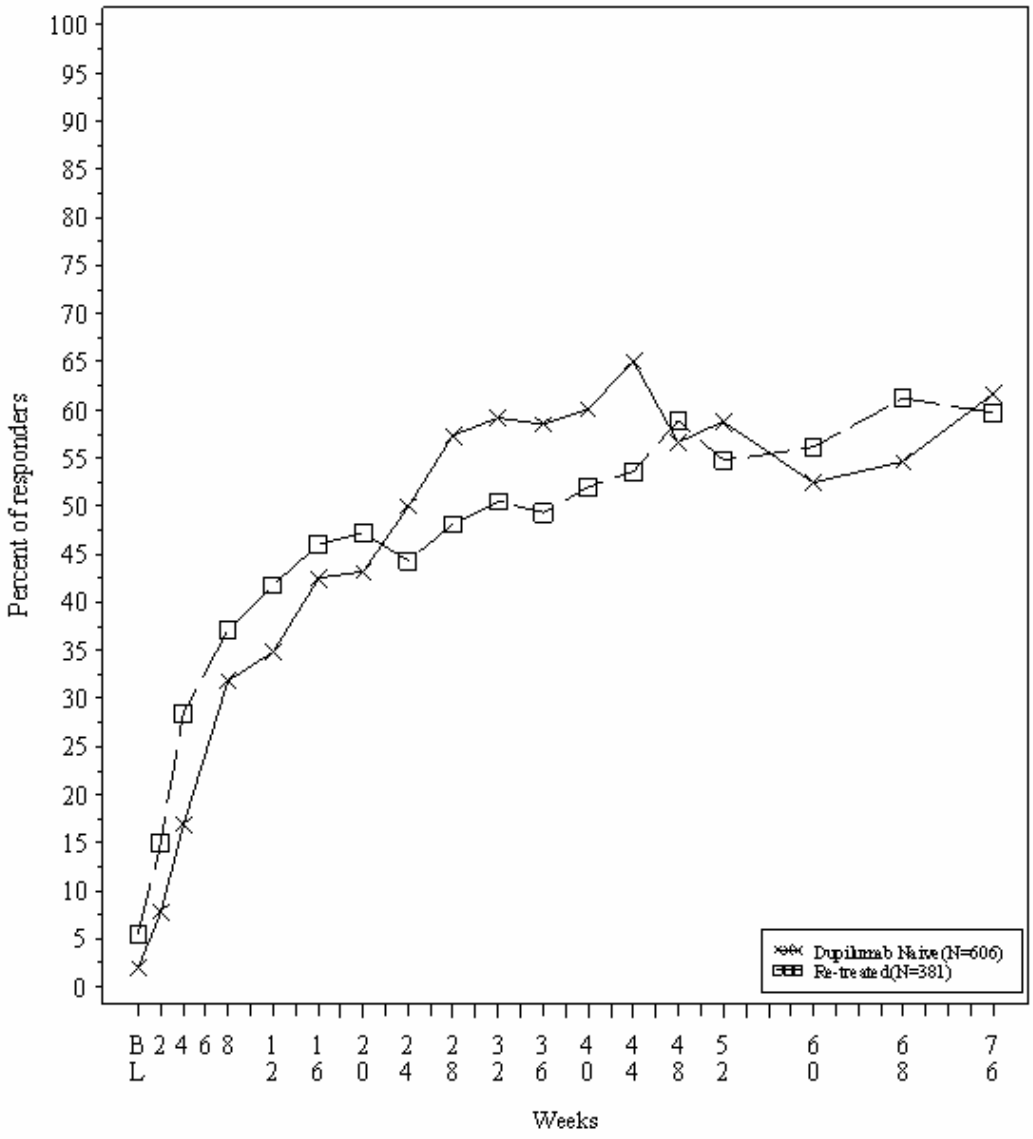
5.3　再投与後の有効性パラメータの評価

有効性パラメータに対するデュピルマブの再投与の影響を OLE 試験（R668-AD-1225 試験）で評価した。先行試験のデュピルマブ最終投与から OLE 試験の初回投与までの間隔が 13 週間を超えていた患者の有効性データを評価した。他の試験では、300 mg Q2W 又は 300 mg QW の定常状態での最終投与後にデュピルマブが検出できなくなるまでの時間の中央値は、それぞれ 10 週間又は 13 週間であった（[Module 2.7.2 の 3.1.3 項]）。そのため、先行試験でデュピルマブの投与を以前受けていた患者に対して、本試験での投与の再開は再曝露となる。これらの患者の有効性データを OLE 試験に組み入れられたデュピルマブ未投与患者の有効性データと比較した。前述のとおり、ランダムに割り付けられていない OLE 試験の患者部分集団の有効性データから結論を導くことにおいては注意が必要である。

有効性データの評価から、デュピルマブを再投与された患者の有効性反応は試験開始時にデュピルマブ未投与患者におけるものと類似していることが示された。試験中の各来院時に、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合はこの 2 つの患者集団間で同様であった（図 22）。先行試験のベースライン時点との比較で EASI-75 を達成した患者の割合はこの 2 つの患者集団間の各来院時で同様であった（図 23）。また、OLE 試験のベースラインから（図 24）又は先行試験のベースラインから（図 25）のそう痒 NRS スコアの平均減少率もこの 2 つの患者集団間の各来院時で同様であった。

本試験では、投与間隔が空いた後のデュピルマブの再投与は有効性反応の減少を伴うことはなかった。

図 22 - 各来院時に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF）

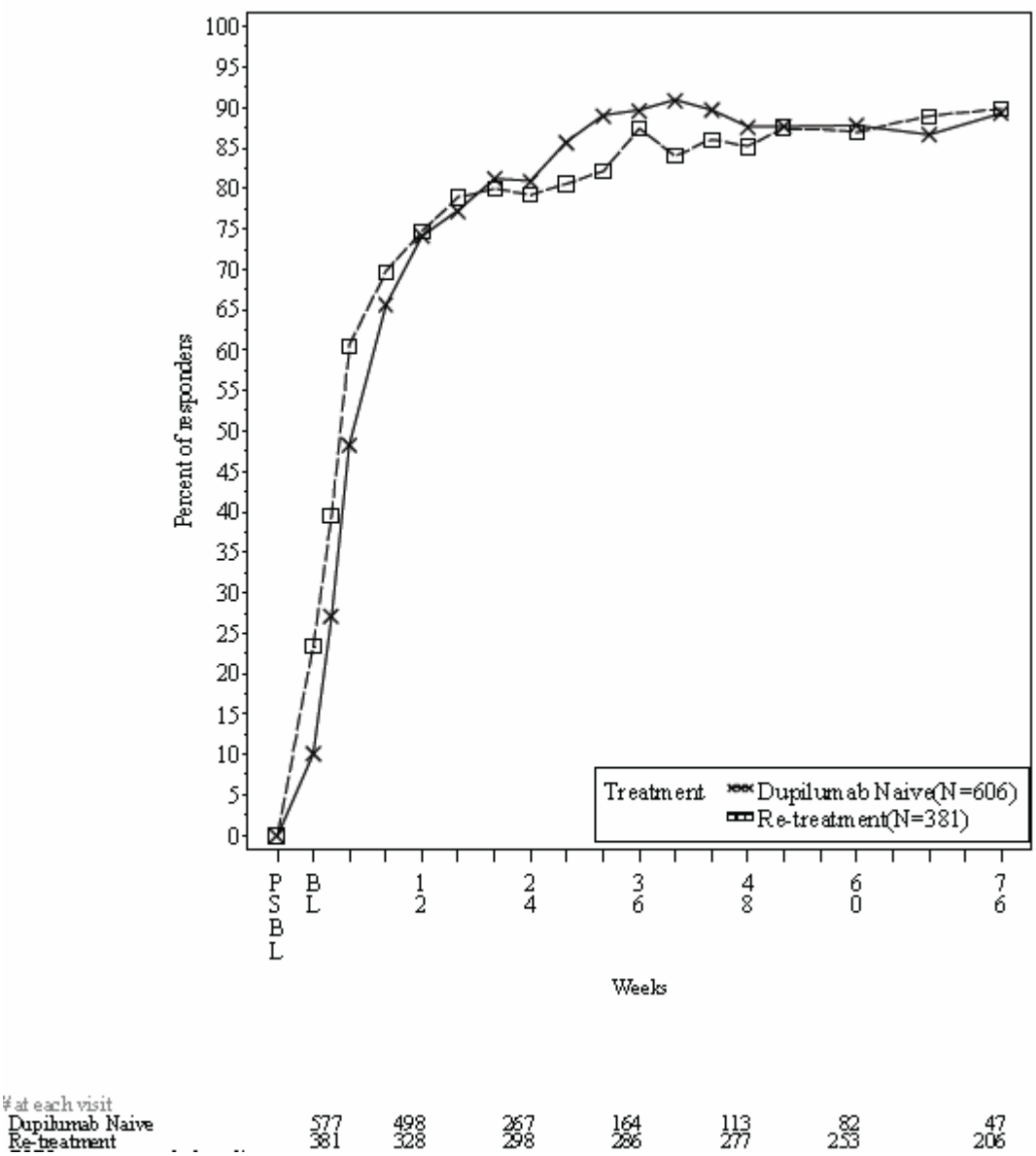


#Pstients at each visit

Dupilumab Naive(N=606)	606	562	549	522	480	368	268	225	191	164	143	126	113	97	82	75	47
Re-treated(N=381)	381	358	347	328	313	309	298	293	291	286	281	280	277	272	253	245	206

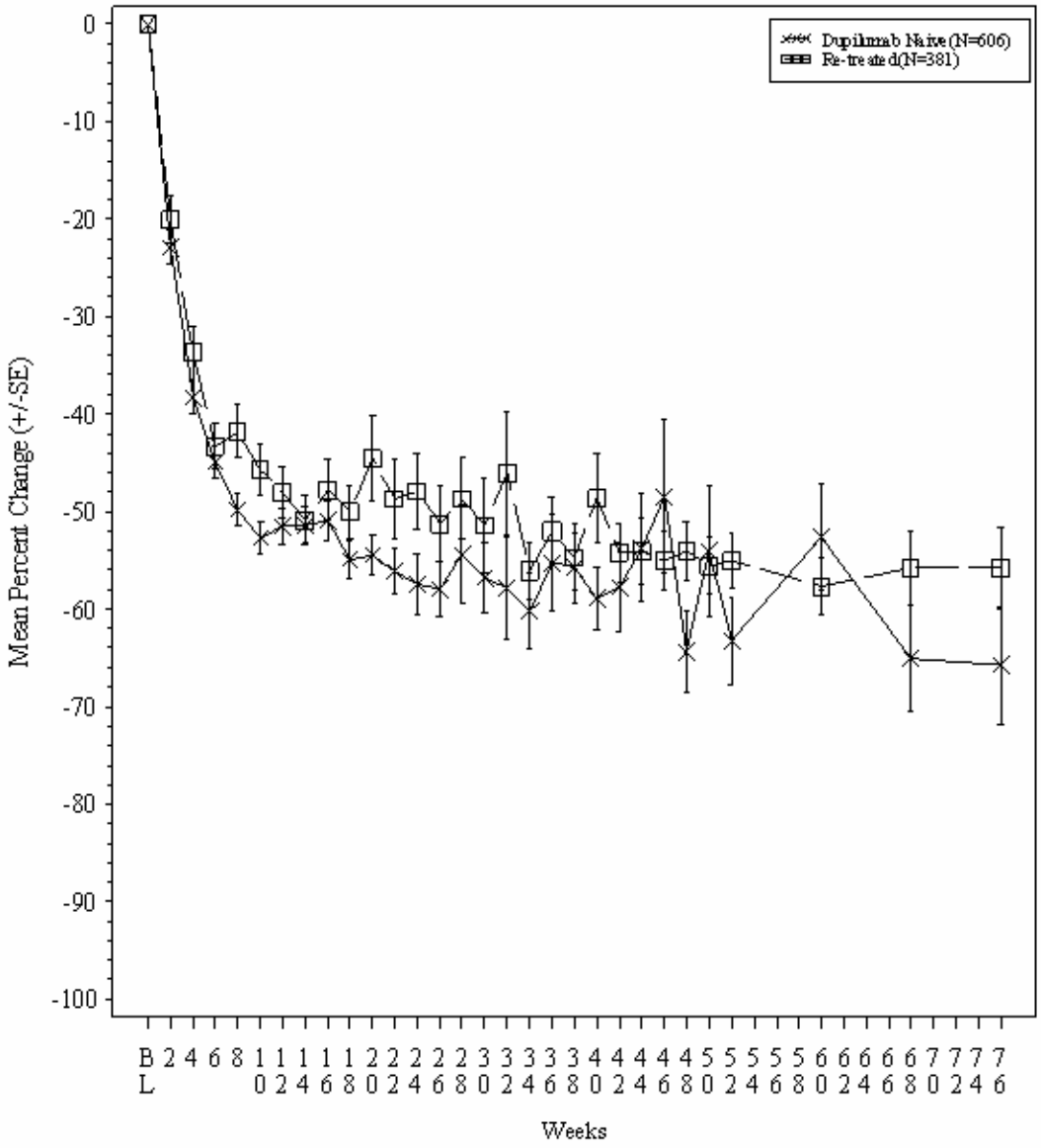
BL: Baseline
Source: Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Figure 6.1.1.1/6

図 23 - 各来院時点の EASI-75（先行試験のベースライン時点との比較）を達成した患者の割合
（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF）



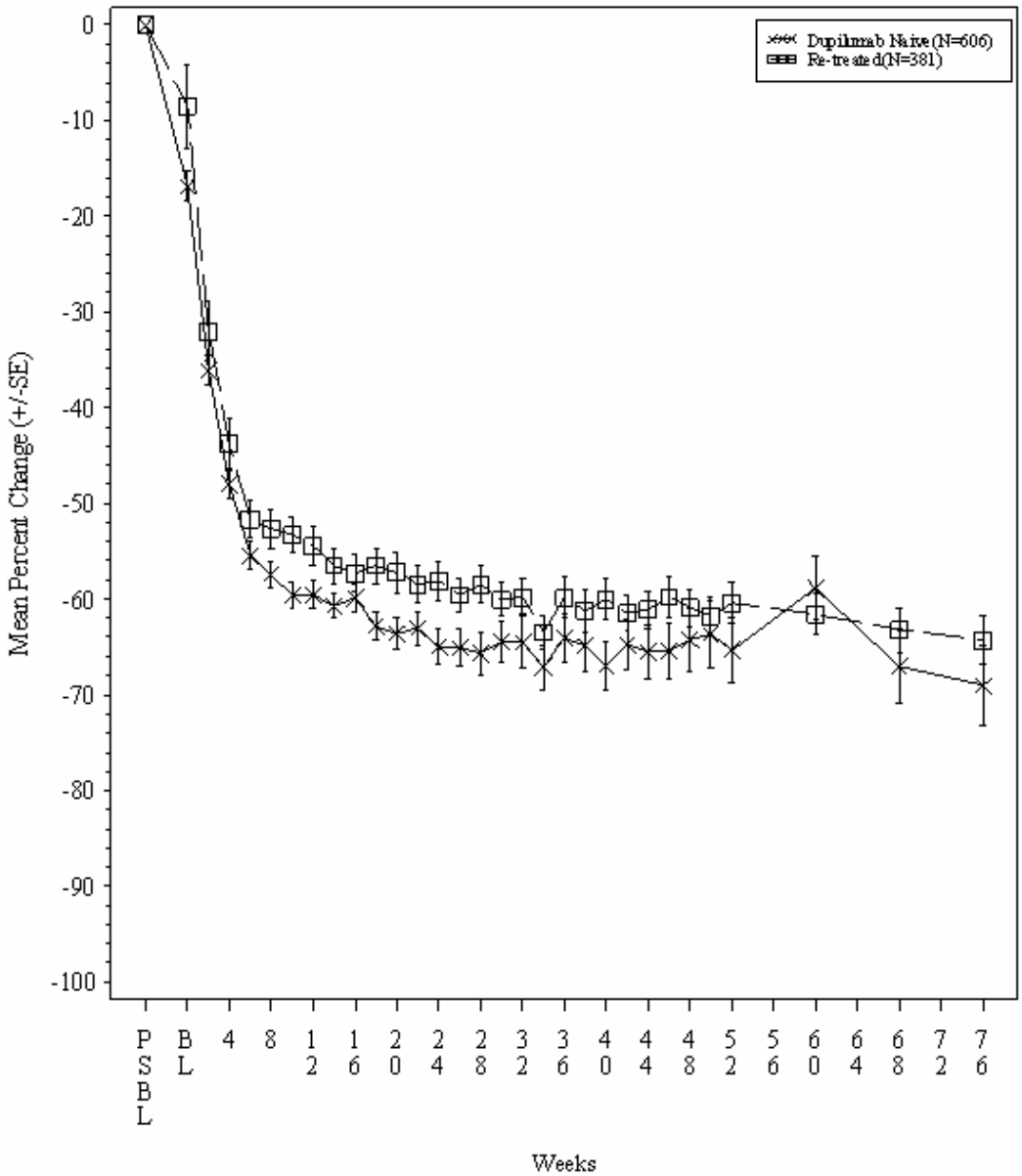
PSBL: Parent study baseline; BL: R668-AD-1225 baseline
Source: Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Figure 6.2.1.1/6

図 24 - そう痒 NRS の R668-AD-1225 試験のベースラインからの平均変化率（SE）（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF）



| # at each visit | | |

図 25 - そう痒 NRS の先行試験のベースラインからの平均変化率（SE）（R668-AD-1225 試験、デュピルマブ未投与患者 vs. 再投与患者、SAF）



# at each visit																				
Dupilumab Naive(N=606)	462	470	413	380	355	276	192	154	136	113	110	89	82	76	66	52	33
Re-treated(N=381)	229	307	277	248	248	233	232	225	224	222	206	197	207	198	187	180	160

PSBL: Parent study baseline; BL: R668-AD-1225 baseline
Source: Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Figure 6.3.1.2/2

6　結論

デュピルマブは、医療用医薬品の外用療法では疾患のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない中等症から重症ADの成人患者の治療において単独療法又はTCSとの併用で使用したとき、有効であることが示された。デュピルマブ単独療法 300 mg Q2W 又は 300 mg QW による治療は一貫して有意に AD 病変の程度及び重症度を消失又は減少させ、そう痒を緩和し、臨床的に関連のある多くの評価項目（IGA が 0 又は 1 かつ ベースラインから 2 点以上減少、EASI-75、EASI-90、EASI-50、そう痒 NRS の最高値の 4 点以上減少、及びそう痒 NRS の最高値の 3 点以上減少など、検証され、よく知られた臨床的に重要な基準を満たす Responder の割合、並びに EASI、そう痒 NRS の最高値、BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD 及び POEM における変化量及び／又は変化率の大きさ）において、プラセボと比較して治療効果の優越性を示した。デュピルマブ単独療法 300 mg Q2W 又は 300 mg QW は QOL も有意に改善し、不安と抑うつスコアも有意に減少させた。

TCS と併用したときのデュピルマブの治療効果は、プラセボ＋TCS と比較して臨床的及び統計的に優越性を示し、TCS と併用した患者ではデュピルマブによる追加のベネフィットがみられた。

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

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

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

人口統計学、疾患、及び治療歴についての因子のいずれの部分集団においても、投与群と部分集団の交互作用は見られなかった。人口統計学、疾患重症度、及び AD の治療歴別の患者部分集団でデュピルマブの投与効果は試験全体集団と一貫していた。

臨床データから、患者が最大反応を獲得する上で助けとなるために、300 mg Q2W の用法・用量では中等症から重症 AD のほとんどの患者が最大の反応に達し、至適用法･用量であることを示された。申請した用法・用量及び薬剤のリスクベネフィットの詳述は[Module 2.5] に示した。

7　参考文献

Badia X, Mascaro JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. Br J Dermatol. 1999; 141:698-702.

Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.

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

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. J. Psychosom. Res. 2002;52:69-77

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011 Jul;242(1):233-46

Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. Allergy. 2001 Nov;56(11):1034-41.

Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, Dohil M, Eichenfield LF, Simpson EL, et al., Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). Br J Dermatol. 2014 Dec;171(6):1318-25

Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol. 2004; 140:1513-9.

Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis. Hautarzt. 2009 Aug;60(8):641-6.

Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergy. 2004 Aug;59 Suppl 78:86-92.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338-51.

Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. Semin Cutan Med Surg. 2012 Sep;31(3 Suppl):S18-S22.

Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. Br J Dermatol. 2010 Mar;162(3):587-93.

European task force on atopic dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index: consensus report of the European task force on atopic dermatitis. Dermatology. 1993;186: 23-31

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-16.

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.

Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2001;10:11-8.

Herrmann C. International experiences with the hospital anxiety and depression scale – a review of validation data and clinical results. J Psychosom Res. 1997;42(1):17-41.

Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, Andersen BL, Luger T, Poulin Y, et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. Allergy. 2006;61:375-81.

Kimata H. Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis. Suicide Life Threat Behav. 2006 Feb;36(1):120-4.

Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc. 2004 Mar;9(2):169-80

Mizara A, Papadopoulos L, McBride SR. Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease. Br J Dermatol. 2012;166:986-93.

Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. Allergol Int. 2010 Dec;59(4):345-54.

Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C et al. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013 Mar 23;381(9871):997-1020.

Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):491-8.

Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues. Med Clin North Am. 2014 Sep;98(5):1123-43.

Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. J Dermatol. 1999 Nov;26(11):770-9.

Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. J Psychosom Res. 2004 Aug;57(2):195-200.

Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. Acta Derm Venereol. 2004;84(3):205-12.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70.

Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Jul;118(1):226-32

8 付録

Source：表 22

Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 16; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 18;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 20; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 22;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 24; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 26;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 28; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 29;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 30; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 31;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 32; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 33;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 34; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 35;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 36; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 37;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 38;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 6.3.24.1/6;
Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 39; Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 40;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 16; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 18;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 20; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 22;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 24; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 26;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 28; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 29;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 30; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 31;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 32; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 33;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 34; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 35;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 36; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 37;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 38;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 6.3.24.1/6;
Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 39; Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 40.

Source：表 23

Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 20; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 33;
Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 35; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 22;
Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 26; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 37;
Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 39; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 41;
Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 43; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 45;
Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 47; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 49;
Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 28; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 51;

Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 53; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 55; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 57; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 59; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 61; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 74; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 50; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 30; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 52; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 54; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 62; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 56; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 58; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 60; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 67; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 68; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 69; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 70; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 71; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 72; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 73.