



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 2824

目 次

2.7.4 臨床的安全性.....	1
表 目 次.....	8
図 目 次.....	11
略号と用語の定義	12
1 医薬品への曝露.....	15
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	15
1.1.1 背景.....	15
1.1.2 安全性の評価のための臨床プログラムの概要.....	18
1.1.2.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験.....	20
1.1.2.2 デュピルマブの薬物動態・薬力学試験	22
1.1.2.3 その他の患者集団を対象とした臨床試験.....	23
1.1.3 安全性評価計画.....	23
1.1.3.1 第3相試験の試験デザイン	25
1.1.3.2 統合解析方針	25
1.1.3.3 解析計画.....	27
1.1.3.4 安全性評価及び解析の概要.....	29
1.1.4 臨床的安全性の概要の構成.....	36
1.1.5 アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験の記述	37
1.1.5.1 R668-AD-0914 及び R668-AD-1026（第1b相、4週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	38
1.1.5.2 R668-AD-1117（第2a相、12週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	41
1.1.5.3 R668-AD-1121（第2a相、4週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	43
1.1.5.4 R668-AD-1021（第2b相、16週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	45
1.1.5.5 R668-AD-1307（第2相、16週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	48
1.1.5.6 R668-AD-1314（第2相、16週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	50
1.1.5.7 R668-AD-1334（Liberty AD SOLO1）（第3相、16週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	53
1.1.5.8 R668-AD-1416（Liberty AD SOLO2）（第3相、16週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）	57

1.1.5.9	R668-AD-1224（CHRONOS）（第3相、52週間投与、二重盲検、プラセボ対照、TCS併用療法試験）	60
1.1.5.10	R668-AD-1225（第3相、148週間投与、非盲検延長試験）	64
1.1.6	その他の患者集団を対象とした試験の記述	67
1.1.6.1	喘息	67
1.1.6.2	鼻茸	76
1.2	全般的な曝露状況	79
1.2.1	患者の内訳	79
1.2.2	曝露	84
1.3	試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	94
1.3.1	ベースライン時の人口統計学的特性	94
1.3.2	ベースライン時の疾患特性	98
1.3.3	ベースライン時の病歴	101
1.3.4	前治療薬及び治療法並びに併用治療薬及び治療法	106
1.3.4.1	前治療薬及び治療法	106
1.3.4.2	併用治療薬及び併用治療法	107
1.3.4.3	救済治療薬及び治療法	109
2	有害事象	113
2.1	有害事象の解析	113
2.1.1	有害事象の概観	113
2.1.2	比較的良好に見られる有害事象	116
2.1.2.1	試験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）	116
2.1.2.2	TEAEの重症度	138
2.1.2.3	因果関係が否定できないTEAE	144
2.1.3	死亡	148
2.1.4	その他の重篤な有害事象	152
2.1.4.1	試験薬投与下に発現した重篤な有害事象	152
2.1.5	その他の重要な有害事象	160
2.1.5.1	試験薬の投与中止に至ったTEAE	160
2.1.5.2	特に注目すべき有害事象（AESI）	165
2.1.6	器官別又は症候群別有害事象の解析	208
2.1.6.1	感染症および寄生虫症	208
2.1.6.2	皮膚および皮下組織障害	210

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

2.1.6.3	眼障害	211
2.1.6.4	一般・全身障害および投与部位の状態	211
2.1.6.5	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	211
2.1.6.6	その他の器官別大分類	214
2.1.7	デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）	214
2.1.7.1	特に注目すべき有害事象（AESI）の評価	215
2.1.7.2	ADRを特定するための比較的良好に見られる TEAE の検討	216
2.1.7.3	特定されたデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）	223
2.1.8	有害事象に関する総括	225
2.2	個別有害事象の文章による説明	225
3	臨床検査値の評価	227
3.1	血液学的検査	227
3.1.1	ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）	227
3.1.2	個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）	230
3.1.3	臨床的に重要な検査異常値	233
3.2	血液生化学的検査	236
3.2.1	ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）	236
3.2.2	個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）	237
3.2.3	臨床的に重要な検査異常値	240
3.3	尿検査	242
3.3.1	ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）	242
3.3.2	個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）	243
3.3.3	臨床的に重要な検査異常値	243
3.4	臨床検査値の評価に関する総括	244
4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	245
4.1	バイタルサイン	245
4.1.1	ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）	245
4.1.2	臨床的に重要な検査異常値	247
4.2	心電図	247
4.2.1	ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）	247

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.3	身体的所見	248
4.3.1	個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）	248
4.4	免疫原性	248
4.4.1	抗薬物抗体の結果の要約	248
4.4.2	有害事象プロファイルへの抗薬物抗体反応の潜在的な影響	249
4.4.2.1	TEAE の発現頻度への抗薬物抗体反応の影響	249
4.4.2.2	過敏症及びアナフィラキシーへの抗薬物抗体反応の影響	258
4.4.2.3	注射部位反応への抗薬物抗体反応の影響	260
4.4.2.4	治験薬投与下に発現した重篤な有害事象への抗薬物抗体反応の影響	261
4.4.2.5	TEAE の重症度への抗薬物抗体反応の影響	261
4.4.2.6	治験薬の投与中止に至った TEAE への抗薬物抗体反応の影響	262
4.5	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関する総括	264
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	265
5.1	内因性要因	265
5.1.1	内因性要因の部分集団別の TEAE の概観	266
5.1.2	内因性要因の部分集団別の TEAE の発現頻度	268
5.1.2.1	性別の TEAE の発現頻度	268
5.1.2.2	年齢別の TEAE の発現頻度	269
5.1.2.3	人種別の TEAE の発現頻度	270
5.1.2.4	体重別の TEAE の発現頻度	272
5.1.2.5	AD の罹病期間別の TEAE の発現頻度	272
5.1.3	内因性要因の部分集団別の重度の TEAE	274
5.1.4	内因性要因の部分集団別の治験薬投与下に発現した重篤な有害事象	275
5.1.5	内因性要因の部分集団別の治験薬の投与中止に至った TEAE	275
5.1.6	内因性要因の部分集団別の結膜炎	276
5.1.7	内因性要因の部分集団別のヘルペス感染	278
5.1.8	内因性要因に関する総括	279
5.2	外因性要因	279
5.2.1	地域別の TEAE の概観	281
5.2.2	地域別の TEAE の発現頻度	282
5.2.2.1	グローバル申請用の地域別の TEAE の発現頻度	282
5.2.2.2	日本申請用の地域別の TEAE の発現頻度	282

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.2.3	地域別の重度の TEAE	284
5.2.4	地域別の治験薬投与下に発現した重篤な有害事象	284
5.2.5	地域別の治験薬の投与中止に至った TEAE.....	285
5.2.6	外因性要因の部分集団別の結膜炎.....	286
5.2.7	外因性要因の部分集団別のヘルペス感染.....	287
5.2.8	外因性要因の部分集団解析に関する総括	288
5.3	デュピルマブ再投与後の安全性	288
5.4	薬物相互作用	292
5.5	妊娠及び授乳時の使用	294
5.6	過量投与.....	295
5.7	薬物乱用.....	295
5.8	離脱症状及び反跳現象	296
5.9	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	297
6	市販後データ	298
7	その他の患者集団	299
7.1	喘息.....	299
7.1.1	喘息試験の安全性に関する要約	299
7.1.2	喘息試験における予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）	299
7.2	鼻茸.....	300
7.2.1	鼻茸試験の安全性に関する要約	300
7.2.2	鼻茸試験における予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）	300
7.3	好酸球性食道炎.....	300
8	安全性に関する総括	301
	参考文献.....	306
9	付録.....	308
Appendix 1	他の患者集団（喘息、鼻茸、及び好酸球性食道炎）を対象としたデュピルマブの臨床試験の概観.....	309

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Appendix 2	日本申請用の地域（日本、その他の地域）別部分集団解析	313

表 目 次

表 1 - 本概要に収録した臨床試験及び統合解析対象データ	24
表 2 - 治験薬投与下に発現した注目すべき有害事象の検索基準	32
表 3 - 結膜炎事象の検索基準	34
表 4 - 統合安全性解析プール - 投与群	36
表 5 - R668-AD-0914 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	38
表 6 - R668-AD-1026 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	39
表 7 - R668-AD-1117 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	42
表 8 - R668-AD-1121 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	44
表 9 - R668-AD-1021 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	46
表 10 - R668-AD-1307 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	48
表 11 - R668-AD-1314 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	51
表 12 - R668-AD-1334 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	53
表 13 - R668-AD-1416 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	58
表 14 - R668-AD-1224 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	61
表 15 - R668-AD-1225 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	65
表 16 - ACT11457 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	68
表 17 - DRI12544 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	71
表 18 - LTS12551 試験の主な安全性結果の要約 - SAF*	74
表 19 - ACT12340 試験の主な安全性結果の要約 - SAF	78
表 20 - 試験別の患者数 - 主要な安全性プール - 組み入れられた全ての患者	79
表 21 - 試験の中止に至った主たる理由 - 主要な安全性プール - SAF	81
表 22 - 治験薬の投与中止に至った主たる理由 - 主要な安全性プール - SAF	81
表 23 - 患者の内訳 - R668-AD-1224 - ランダム化された患者	83
表 24 - 治験薬投与回数の要約 - 主要な安全性プール - SAF	84
表 25 - 治験薬曝露期間及び試験観察期間の要約 - 主要な安全性プール - SAF	85
表 26 - 治験薬投与回数の要約 - R668-AD-1224 - SAF	87
表 27 - 治験薬曝露期間及び観察期間の要約 - R668-AD-1224 - SAF	87

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 28 - 治験薬投与回数の要約 - 試験期間 - 曝露プール - SAF	90
表 29 - 治験薬曝露期間の要約 - 曝露プール - SAF	92
表 30 - 人口統計学的特性 - 主要な安全性プール - SAF	94
表 31 - 人口統計学的特性 - R668-AD-1224 - FAS	96
表 32 - ベースライン時の疾患特性 - 主要な安全性プール - SAF	98
表 33 - PT 別で 2%以上の頻度で報告された病歴（SOC 及び PT 別） - 主要な安全性プール - SAF	102
表 34 - アトピー性・アレルギー性疾患の病歴 - 主要な安全性プール - SAF	105
表 35 - 16 週間の投与期間中の救済治療薬を使用した患者数（%） - 主要な安全性プール - SAF	109
表 36 - TEAE の概観 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	114
表 37 - TEAE の概観 - 16 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF	115
表 38 - TEAE の概観 - 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF	116
表 39 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた TEAE（SOC 及び PT 別） - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	121
表 40 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた TEAE（SOC 及び PT 別） - 16 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF	125
表 41 - いずれかの投与群に 2%以上の発現頻度で認められた TEAE（SOC 及び PT 別） - 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF	132
表 42 - 重度の TEAE の要約 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	138
表 43 - 重度の TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	140
表 44 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別） - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	145
表 45 - 死亡に至った TEAE（SOC 及び PT 別） - 全試験期間 - 主要な安全性プール（SAF）、R668-AD-1224（SAF）	148
表 46 - 本申請資料に収録したアトピー性皮膚炎を対象とした全ての臨床試験での死亡例の一覧 - SAF	150
表 47 - 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別） - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	153
表 48 - 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別） - 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF	158
表 49 - 治験薬の投与中止に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - 主要な安全性プール - 全試験期間 - SAF	161
表 50 - 治験薬の投与中止に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - R668-AD-1224 - 52 週間の投与期間 - SAF	164
表 51 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約 - 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール	166

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 52 - 治験薬投与下に発現した重篤な AESI の要約 - 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール.....	167
表 53 - 治験薬投与下に発現した ASEI：日和見感染の要約（HLT 及び PT 別） - 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール	170
表 54 - 治験薬投与下に発現した AESI：非経口抗菌薬による治療を要する感染症の要約（HLT 及び PT 別） - 追跡調査期間 - 主要な安全性プール - 追跡調査期間へ移行した患者	171
表 55 - 治験薬投与下に発現した AESI：重度の感染症の要約（HLT 及び PT 別） - 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール	174
表 56 - 治験薬投与下に発現した AESI：治療を要する急性アレルギー反応の要約（HLT 及び PT 別） - 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール	183
表 57 - 治験薬投与下に発現した AESI：自殺行為の要約（HLT 及び PT 別） - 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール	194
表 58 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の PT 別発現頻度 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF... ..	196
表 59 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の要約 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	197
表 60 - 結膜炎（狭域 CMQ）病歴の有無別での結膜炎事象（狭域 CMQ）の発現頻度 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール	199
表 61 - 結膜炎事象（広域 CMQ）の PT 別発現頻度 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF.. ..	201
表 62 - 結膜炎事象（広域 CMQ）の要約 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	202
表 63 - 中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象とした 第 2b 相 DRI12544 試験での結膜炎用語の発現頻度.....	206
表 64 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた感染症および寄生虫症(SOC)の TEAE (SOC、HLT 及び PT 別) - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF	209
表 65 - Cox モデルによるハザード比の 95%CI の下限が 1 以上又は上限が 1 未満であった TEAE - 主要な安全性プール - SAF	218
表 66 - プラセボ対照試験（主要な安全性プール [単独療法]、R668-AD-1224 試験 [TCS 併用療法]）でデュピルマブの投与を受けた患者に発現したデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）	223
表 67 - デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）の一覧（SOC 別）	224
表 68 - 申請資料中の個別有害事象の文章による説明の記載箇所	225
表 69 - 好酸球数のベースラインから Week 16 までのシフト - 主要な安全性プール - SAF.....	231
表 70 - 臨床的に重要な検査異常値（血液学的検査：白血球） - 主要な安全性プール - SAF	234
表 71 - 乳酸脱水素酵素のベースラインから Week 16 までのシフト - 主要な安全性プール - SAF.....	238
表 72 - 治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応の有無別でのいずれかの投与群に 5%以上の発現頻度で認められた TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - 主要な安全性プール - ADA 解析対象集団	251

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 73 - 治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応の有無別でのいずれかの投与群に 10%を超える発現頻度で認められた TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - R668-AD-1224 - ADA 解析対象集団.....	254
表 74 - 治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応の有無別でのデュピルマブ未投与集団又は再投与集団に 2 名以上で報告された TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - R668-AD-1225 - ADA 解析対象集団.....	257
表 75 - 安全性解析に用いられた部分集団（内因性要因） - 主要な安全性プール - SAF.....	266
表 76 - 安全性解析に関する部分集団（外因性要因） - 主要な安全性プール - SAF.....	280
表 77 - 特定患者部分集団での TEAE の要約 - R668-AD-1225 - SAF.....	289
表 78 - いずれかの特定患者部分集団に PT 別で 2%以上の発現頻度で認められた TEAE（SOC 及び PT 別） - R668-AD-1225 - SAF.....	290

図 目 次

図 1 - 成人アトピー性皮膚炎プログラムにおけるデュピルマブの臨床試験.....	18
図 2 - 救済治療薬の初回使用までの時間に関する Kapan-Meier 曲線 - 主要な安全性プール - SAF.....	111
図 3 - 治験薬投与下に発現した AESI：重度の感染症の初回発現までの時間 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF.....	177
図 4 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF.....	198
図 5 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF.....	203
図 6 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の患者別発現状況 - R668-AD-1224 試験.....	204
図 7 - 好酸球数のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - 主要な安全性プール - SAF.....	228
図 8 - 乳酸脱水素酵素のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - 主要な安全性プール - SAF.....	236
図 9 - 薬物性肝障害 - ALT と総ビリルビンの各最高値の組み合わせによる eDISH プロット（閾値：ALT は基準範囲上限の 3 倍、総ビリルビンは基準範囲上限の 2 倍） - 主要な安全性プール - SAF.....	241
図 10 - 体重（kg）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - 補助的な安全性プール - SAF.....	245
図 11 - 収縮期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - 補助的な安全性プール - SAF.....	246

略号と用語の定義

略号又は略語	英語	日本語
AAS	Anti-drug antibody analysis set	抗薬物抗体解析対象集団
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	Adverse drug reaction	デュピルマブと関連性のある有害事象
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
Ciclosporin	Cyclosporine, or Cyclosporine A	シクロスポリン
CMQ	Customized MedDRA query	新たに構築した MedDRA 検索式
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露補正後の発現率
EASI	Eczema Area and Severity Index	-
ECG	Electrocardiogram	心電図
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬剤誘発性肝毒性の評価
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GINA	Global Initiative for Asthma	国際喘息ガイドライン

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

略号又は略語	英語	日本語
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
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	High-level term	高位語
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般評価
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-4Rα	Interleukin-4 receptor alpha subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ISR	Injection site reactions	注射部位反応
IV	Intravenous(ly)	静脈内
K-M	Kaplan-Meier	Kaplan-Meier
LABA	Long-acting beta-2 agonists	長時間作用性 β2 刺激薬
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LTT	Long-term treatment	長期投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
Nab	Neutralizing antibody	中和抗体
NEPY	Number of events per 100 patient-years	100 患者・年当たりの事象数
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OLE	Open-label extension	非盲検延長
PCSV	Potentially clinically significant value	臨床的に重要な検査異常値
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
POEM	Patient Oriented Eczema Measure	患者自身による湿疹評価
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PT	Preferred term	基本語

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

略号又は略語	英語	日本語
QOL	Quality of life	生活の質
Q2W	Every 2 weeks	隔週 1 回
Q4W	Every 4 weeks	4 週毎に 1 回
QW	Once weekly	毎週 1 回
Regeneron	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Regeneron 社
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SC	Subcutaneous(ly)	皮下
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	-
SD	Standard deviation	標準偏差
SI	Standard international	国際標準
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 検索式
SNOT-22	Sinonasal Outcomes test-22	副鼻腔に関する評価質問票
SOC	System organ class	器官別大分類
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	予測できない重篤な副作用の疑い
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	外用ステロイド薬
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下に発現した有害事象
Th1	Type 1 helper T cell	1 型ヘルパーT 細胞
Th2	Type 2 helper T cell	2 型ヘルパーT 細胞
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限

1 医薬品への曝露

1.1 総合的安全性評価計画及び安全性試験の記述

デュピルマブは、Regeneron Pharmaceuticals 社と Sanofi 社が共同で開発している複数のアトピー性疾患に対する治療薬の候補である。本製造販売承認申請は、これらの疾患のうち、医療用医薬品の外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）を有する成人患者の治療を対象としている。デュピルマブは外用療法の有無にかかわらず使用することができる。デュピルマブは、中等症から重症の AD の治療薬として、米国食品医薬品局（FDA）より画期的治療薬（Breakthrough Therapy）の指定を受けている。

1.1.1 背景

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

AD の病態生理は、遺伝及び環境因子の影響を受け、抗原、皮膚バリア欠損及び免疫調節障害の間の複雑な相互作用が関与している（[Gittler 2012]）。免疫調節障害には 2 型ヘルパー T 細胞（Th2）系の顕著な活性化によって誘発される偏向した炎症反応が中心的な役割を果たしている。Th2 炎症経路の開始及び維持には、2 種類のサイトカイン、インターロイキン（IL）-4 及び IL-13 が重要である。

中等症から重症の AD は、十分に認識されていない公衆衛生上の懸念であり、著しい機能障害をもたらす（[Murray 2013]）。中等症の AD の患者、そして特に重症の AD の患者では、臨床症状が著しい睡眠障害、重度の心理的・社会的後遺症、患者の日常機能に大きな負の影響を及ぼす生活の質（QOL）の低下を引き起こし、高い社会経済的コストをもたらす。

皮膚感染は、AD の重要な合併症である。公表データからは AD の患者は細菌感染に罹患しやすいことが示唆されている。AD の患者の 80%以上に黄色ブドウ球菌の皮膚への定着が観察されており（非 AD 患者では 5～30%）、この細菌定着と AD の疾患重症度との相関がよく研究されている（[Breuer 2001]、[Petty 2012]）。この細菌定着は一部の患者の AD を悪化させ、ブドウ球菌皮膚感染の発生率の上昇をもたらすと考えられている。AD の患者に皮膚感染が多いのは、抗菌ペプチドなどの様々な内因性皮膚ペプチドの発現が低下することにより皮膚バリア機能の障害が生じることも原因であると考えられている。AD の患者は広範な単純ヘルペスウイルス感染（ヘルペス性状湿疹）のリスクも高く、患者の外観を損なう、生命を脅かすなどの重大な問題となりうる（[Ellis 2012]）。

IL-4 及び IL-13 のサイトカインは、AD の病態に関連した過剰な Th2 炎症反応における重要な役割を担っている（[Hönzke 2016]）。デュピルマブは完全ヒトモノクローナル抗体であり、1 型及び 2 型の IL-4 受容体並びに IL-13 受容体系のコンポーネントである IL-4 受容体 α サブユニット（IL-4R α ）に非

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

常に特異的かつ強力に結合する。IL-4 受容体及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4R α へ特異的に結合することにより、デュピルマブは IL-4 と IL-13 の両方によるシグナル伝達を遮断する。2 型炎症反応は、蠕虫感染及び寄生虫感染に対する身体の反応に重要であると考えられている ([Fallon 2007])。重要な点として、既に上市されている 1 型ヘルパー T 細胞 (Th1) 及び Th17 サイトカインを阻害するモノクローナル抗体並びに低分子治療薬と異なり、デュピルマブの Th2 サイトカインの阻害に関する作用機序からはデュピルマブが細菌感染、ウイルス感染、又は日和見感染のリスクを上昇させることは予測されない。

中等症から重症の AD の患者が多い中では蠕虫感染及び寄生虫感染の患者はあまり多くは見られないが ([Bach 2002])、Th2 炎症反応は蠕虫感染及び寄生虫感染に対する身体の反応に重要であると考えられているため、デュピルマブの臨床プログラムではこれらの感染リスクが高い患者を除外している。

IL-4R α シグナル伝達経路の阻害とこの阻害が腫瘍発生に関連する可能性についての文献の詳細な調査、及び非臨床試験から得られた該当するデータの解析を含めて、発がん性リスク評価を実施した ([Module 2.6.6 の 5 章])。IL-4R α 阻害による生物学的影響の可能性に関する公表文献の重要性に基づいた評価 (weight of evidence) では、IL-4R α 阻害とがんリスクの増加とのメカニズム及び標的関連の因果関係は裏付けられなかった。反復投与毒性試験データの検討では、デュピルマブの長期投与はがんリスクの増加をもたらすものではないことが示された。特定の非臨床試験 (例：動物がん原性試験) の追加は不要であることを複数の規制当局と合意した。

妊娠における IL-4 の潜在的な役割に関する文献は、一貫性のあるデータではなかった。非臨床安全性プログラムでは、マウス受胎能試験及びカイニクイザル出生前及び出生後の発生に関する試験のいずれにおいてもサロゲート抗 IL-4 α 抗体による重大な作用はなかった。これらのデータについての包括的考察は、[Module 2.4 の 4.2 項]に記載されている。

AD の患者は、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、喘息などの様々なアレルギー性疾患を併発しており、環境抗原に対する免疫グロブリン E (IgE) を介在したアレルギー反応の高いリスクを有する。デュピルマブはタンパク質生物学的製剤である。したがって、生物学的製剤の投与に関連する重要な安全性上の懸念として、急性アレルギー反応、過敏症、免疫原性などのアレルギー反応が挙げられる。1 型過敏症反応において IgE と好酸球は重要なメディエーターである。IL-4 シグナル伝達は、IgE へのアイソタイプクラススイッチに必要とされており、好酸球の遊走に関与する。デュピルマブは完全ヒトモノクローナル抗体であり IL-4 シグナル伝達を遮断することから、デュピルマブに対する過敏症が急性アレルギー反応を引き起こす可能性はある程度軽減されている。しかしながら、デュピルマブの作用機序からは、デュピルマブが 2 型から 4 型の過敏症反応を顕著に低下させることは予測されていない。デュピルマブの免疫原性を抗薬物抗体 (ADA) 反応の測定によりモニターし、過敏症反応を含む安全性への ADA の潜在的な影響を評価した。

デュピルマブは、皮下 (SC) 注射で投与される。このため SC 注射用の他の全ての生物学的製剤と同様に、一部の患者に注射部位反応 (ISR) を引き起こすことが予測される。安全性プログラムの一環

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

として ISR の発現頻度に関するデータを収集し、24 時間を超えて持続する重度の ISR をデュピルマブの臨床プログラムでの特に注目すべき有害事象（AESI）として扱った。

AD 臨床プログラムでは、上述の理論的懸念に基づいて患者の安全を確保するための試験除外基準を設け、臨床試験中にこれらの懸念に関連する事象の発生をモニターした（1.1.3.1項）。

AD が QOL に及ぼす影響はよく研究されている。AD は患者の自尊心、気分、自信並びに関係の確立及び管理の能力に影響を及ぼすことが明らかになっている（[Zuberbier 2006]）。さらに、AD はうつ病、不安、及び自殺念慮の有症率の上昇をもたらす（[Kimata 2006]、[Dieris-Hirche 2009-eng]、[Zachariae 2004]）。AD 領域の中で最も重症の患者では、臨床的なうつ病及び不安の頻度がより高くなる。年齢が 15～49 歳の軽症、中等症、及び重症の AD の患者における自殺念慮の有症率は、それぞれ 0.21%、6%、及び 19.6%である（[Kimata 2006]）。AD の患者では健康被験者と比較して自殺リスクの評価のための Pödingner 尺度による自殺念慮の有症率が著しく高く、「病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）」でのうつ病及び不安のスコアが高い（Dieris-Hirche 2009-eng）。さらに、患者の自己評価による皮膚疾患の重症度、心理的負荷、及び自殺念慮の間の強い相関が研究から明らかになっている。デュピルマブの臨床プログラムでは、自殺行為（自殺念慮、自殺企図、及び自殺既遂）を AESI として扱った。

AD の治療の主要目標は、皮膚の炎症の抑制や症状（特にそう痒）の緩和である。治療はヘルパー T 細胞応答の制御に重点を置いている。AD は主に外用ステロイド薬（TCS）により治療される。しかし、皮膚萎縮、色素沈着異常、及びざ瘡様皮疹のリスク並びに全身吸収に関連するリスクがあるため、TCS（特に high potency 以上の薬剤）の連続的な長期塗布は推奨されない。タクロリムスや pimecrolimus など（特定の国で承認）の外用カルシニューリン阻害薬（TCI）の連続的な短期投与又は断続的な長期投与は概して安全かつ有効であるが（medium potency の TCS と同等の有効性）、皮膚悪性腫瘍及びリンパ腫のリスク上昇の懸念があることから、規制当局は長期安全性に関する警告を添付文書に記載することを要求しており、米国では黒枠警告としての記載が要求されている。治療ガイドラインでは、TCI をセカンドラインの治療として推奨しており、TCI の使用を TCS による治療が不可能な病変部位（顔面、間擦部位、皮膚萎縮部位など）に限定している。軽症の AD の患者の大半では外用薬療法で十分な効果が得られるが、中等症から重症の AD の患者では外用薬の安全な用量によって十分なコントロールが達成できないため、これらの患者は全身療法の候補となる。

全身療法は、外用療法が奏功しない又は推奨されない患者に適応となる。これらの全身療法には、重度の毒性及び副作用（短期使用による緑内障、浮腫、体重増加、血圧上昇、及び気分動揺、長期使用による白内障、血糖値上昇、骨粗鬆症、皮膚の菲薄化、感染のリスク上昇、及び小児の成長への影響など）を伴う全身性ステロイド薬などの非選択的免疫抑制剤も含まれる。液性免疫応答と細胞性免疫応答の両方へ影響を及ぼす強力な免疫抑制剤であるシクロスポリンは、一部の地域では重症の AD の治療薬として承認されている。しかし、シクロスポリンの一般的に認識されている毒性は高血圧、腎機能及び肝機能の低下などであり、その使用によって易感染性の上昇及び癌の免疫監視機構の障害が生じることもある。その他の非選択的免疫抑制剤も適応外で AD に使用されていて様々な結果が得

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

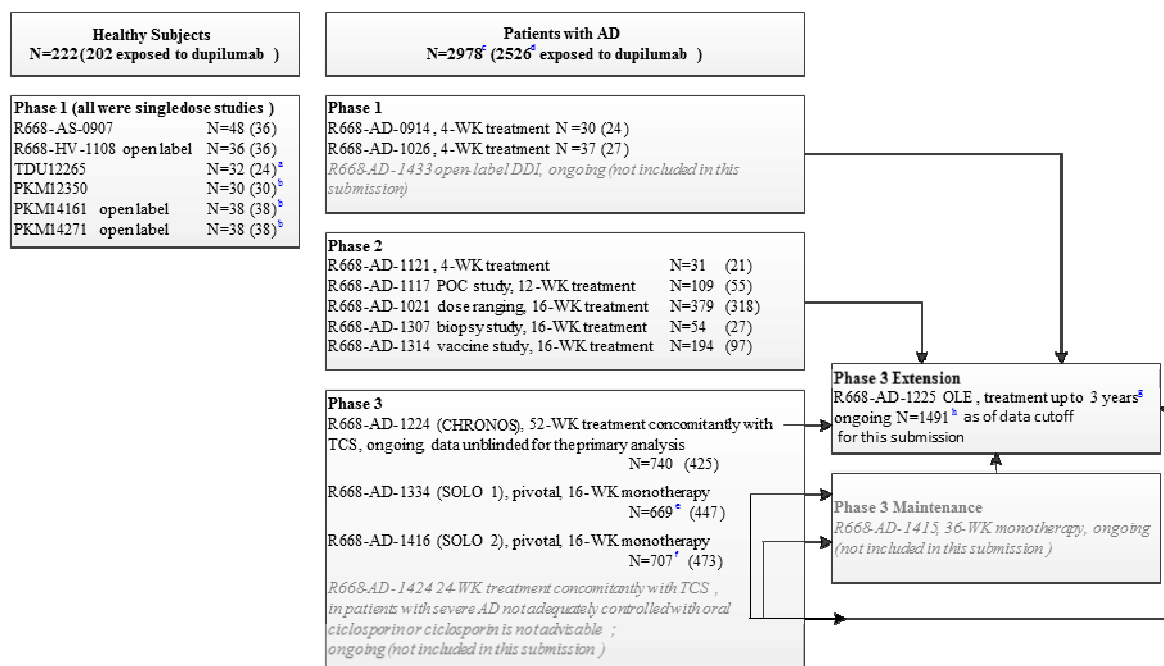
られているが、これらの薬剤では毒性（メトトレキサートによる骨髄抑制及び肝毒性、アザチオプリンによる白血球減少症など）も確認されているため、ADのような生涯にわたる慢性疾患のコントロールは困難である。また、これらの薬剤が引き起こす様々な免疫抑制は、細菌、真菌、ウイルス、及びマイコバクテリアによる重篤な感染の発生のリスク上昇をもたらす。したがって、中等症から重症のADの新たな治療に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

デュピルマブは、IL-4及びIL-13のシグナル伝達活性を阻害することによりTh2炎症経路を選択的に阻害する標的免疫調節薬であり、ADの臨床症状を軽減し、既存の非選択的全身療法で比較的良好に見られる重要な副作用を伴わずに長期的な疾患管理を可能にすることを目的した薬剤である。

1.1.2 安全性の評価のための臨床プログラムの概要

本臨床的安全性の概要では、ADの成人患者を対象とした第1相から第3相の11試験から得られたデータを提示する（図1）。患者の多くでは外用薬との併用投与を行わないデュピルマブによる治療で十分な効果が期待できることから、これらの試験の大半ではデュピルマブ単独療法の評価を行った。

図1 - 成人アトピー性皮膚炎プログラムにおけるデュピルマブの臨床試験



AD = atopic dermatitis; DDI = drug-drug interaction; POC = proof of concept; OLE = open-label extension; TCS = topical corticosteroid; WK = weeks

N = number of randomized and treated patients (ie, the safety analysis set [SAF]). Number in parentheses is the number of patients exposed to dupilumab. Source of data: the analysis set tables of individual CSRs, unless referenced otherwise.

Black arrows represent roll-over of patients into the OLE study R668-AD-1225 or the maintenance study (R668-AD-1415).

All studies, except those specified otherwise, are included in this dossier. All studies, except those specified otherwise, were double blind and placebo controlled. All studies, except those specified as ongoing, were completed.

a. Clinical pharmacokinetic (PK) study conducted in Japanese subjects.

b. Clinical PK comparability studies to evaluate different dupilumab drug products used during development.

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- c. Patients participated in more than one study were counted once; 3 patients participated in 2 prior studies before entering the OLE study ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis, Exposure Pool [Pool 4] Table 1.1.1/1]).
- d. Patients exposed to dupilumab in more than one study were counted once (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis, Exposure Pool [Pool 4] Table 1.1.1/1). The total number includes 577 patients in the placebo group in prior studies as well as 29 patients who were screened but not randomized in the phase 3 monotherapy studies (SOLO 1 R668-AD-1334 or SOLO 2 R668-AD-1416) and were treated with dupilumab in the OLE study.
- e. There were 2 patients randomized to placebo but not treated who were included in the Full Analysis Set (FAS) as randomized, but not in the SAF.
- f. There were 2 patients randomized to placebo who were included in the FAS as randomized, but 1 was not treated (so not included in the SAF) and 1 was treated with dupilumab (so included in the dupilumab group in the SAF).
- g. It is up to 2 years for patients in Great Britain.
- h. Two patients from the ongoing study R668-AD-1433 and 35 patients from the ongoing study R668-AD-1415 rolled over to the OLE study.

本申請の安全性データは、デュピルマブの単独療法、外用薬との併用療法、及び長期投与に関する情報を提供する。デュピルマブ単独療法の安全性プロファイルを提供する主要な試験は、同じデザインで実施された第3相 R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験並びに第2b相 R668-AD-1021 試験である（図1、1.1.5.4項）。これらの単独療法に関する二つの主要な第3相試験の投与群と第2b相試験での主要な第3相試験で検討された投与群（プラセボ群、300 mg 毎週1回 [QW] 群及び300 mg 隔週1回 [Q2W] 群）のデータを併合し、デュピルマブ単独療法の安全性についてより包括的なかつ正確な評価を行った。TCSはADの主要な薬物療法であり、患者の多くが最終的にデュピルマブを外用薬と併用して用いることが予測されることから、デュピルマブと外用薬（TCS、適宜TCIを併用/非併用）との併用療法に関する情報を二つの第3相試験成績を用いて提示した。これらの試験は、デュピルマブとTCSとの併用療法に関するプラセボ対照安全性情報を収集した R668-AD-1224 長期投与（LTT）試験、及び患者がデュピルマブと外用薬との併用を選択できる R668-AD-1225 非盲検延長（OLE）試験である。これらの2試験は長期安全性に関する情報についても提供する。R668-AD-1224 LTT試験は、デュピルマブ+TCS併用療法をプラセボ+TCSと比較した52週間のランダム化対照データを提供する。R668-AD-1225 OLE試験では、先行する第2相及び第3相試験からの患者を組み入れており、これらの試験から継続してデュピルマブを長期投与したときの安全性及び投与中断後にデュピルマブを再投与したときの安全性を評価した。第2相5試験の追加的な安全性データについては1.1.2.1項で述べる。健康被験者を対象とした第1相6試験の安全性データについては1.1.2.2項で簡潔に述べる。

本臨床的安全性の概要でのデュピルマブへ曝露された総被験者数及び総患者数を図1に示した。

コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）（CTD）カットオフ日（20██年██月██日）時点において、AD患者安全性データベースに含まれているデュピルマブへ曝露された患者数は、投与期間が4週間以上の11試験（プラセボ対照試験10試験及びOLE試験1試験）で合計2526名である。

- 1年間（364日間）以上投与された患者数は、739名である（デュピルマブのいずれかの用法・用量での総曝露期間）。うち300 mg QWは645名、300 mg Q2Wは58名である。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- 1.5 年間（546 日間）以上投与された患者数は、309 名である（デュピルマブのいずれかの用法・用量での総曝露期間）。うち 300 mg QW は 91 名である。
- 2 年間（728 日間）以上投与された患者数は、160 名である（デュピルマブのいずれかの用法・用量での総曝露期間）。

この大規模な AD 安全性データベースは、医薬品規制調和国際会議（ICH）の要求事項を十分に満たしており、中等症から重症の AD 患者の治療薬としてデュピルマブを申請するための詳細なベネフィット・リスク評価の裏付けとなるように計画されている。

また、喘息、鼻茸及び好酸球性食道炎の治療におけるデュピルマブの臨床開発が進行している（[1.1.2.3 項](#)）。本概要には、デュピルマブの安全性の補助的なエビデンスとして、これらの患者集団を対象とした試験から関連する安全性データを収録している。

本申請資料に収録した全ての臨床試験の概要は、[\[Module 5.2\]](#)に示した。

1.1.2.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験

本臨床プログラムは、AD の外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない（例えば、不耐、その他の重要な副作用、又は安全性リスク）中等症から重症の AD の成人患者に重点を置いてデュピルマブの安全性を評価する目的で計画された。選択基準及び除外基準の説明は、[\[Module 2.7.3 の 3.1.1 項\]](#)に記載されている。この集団は、皮膚感染、ヘルペス感染、及び睡眠障害などの臨床的に重要な併発疾患のリスクが高い集団である。

単独療法に関する主要な第 3 相試験：

第 3 相プログラムには、AD の外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない中等症から重症の AD の患者を対象に、同じデザインで実施された二つの単独療法による 16 週間の投与期間及び最長 12 週間の追跡調査期間（試験期間：28 週間）の多施設共同プラセボ対照検証的試験（R668-AD-1334 [\[1.1.5.7 項\]](#) 及び R668-AD-1416 [\[1.1.5.8 項\]](#)）が含まれている。これらの第 3 相単独療法試験のデザインは、第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 [\[1.1.5.4 項\]](#)）と同様であり、用法・用量を Day 1 に初回用量として 600 mg の投与（300 mg の 2 回注射）を行う 300 mg Q2W 及び 300 mg QW とし、投与期間を 16 週間としている。これらの二つの単独療法に関する第 3 相検証的試験は完了しており、本申請資料に収録されている。これらの試験は 16 週間の単独療法に関するデュピルマブの安全性情報を提供する。

TCS 併用療法に関する主要な第 3 相試験：

さらに、第 3 相プログラムには、AD の外用療法では症状のコントロールが十分でない中等症から重症の AD の患者を対象に、デュピルマブ 300 mg Q2W 又は 300 mg QW を TCS と併用投与したときの有効性及び安全性を評価する LTT 試験（R668-AD-1224 [\[1.1.5.9 項\]](#)）が含まれている。本試験では、

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

併用薬として標準的な TCS（medium potency）を使用し、その使用期間及び TCS の強さは患者の治療反応に基づいて調整した。また、顔面、間擦部位、及び外陰部などの病変部位への TCI の使用も可とした。本試験の結果は、最長 52 週間の TCS 併用療法に関するデュピルマブの安全性情報を提供する。本概要には、ランダム化された 740 名の全ての患者から得られた安全性データが含まれており、CTD データカットオフ日（20 年 月 日）時点までに得られた全ての利用可能なデータに基づき 16 週間の投与期間及び 52 週間の投与期間別でこれらの安全性データを提示した。また、R668-AD-1224 試験での投与開始後 16 週間までの安全性データ及び主要な安全性プールでの 16 週間の安全性データを用いて、デュピルマブ+TCS 併用療法とデュピルマブ単独療法の安全性プロファイルの比較を行った。

非盲検延長試験：

先行するデュピルマブの第 2 相又は第 3 相試験に参加し、第 3 相維持療法試験（R668-AD-1415）へ参加するための基準を満たさなかった患者には、デュピルマブ 300 mg QW SC 投与の長期安全性を評価する OLE 試験（R668-AD-1225）へ参加する選択肢が提供されている（1.1.5.10 項）。さらに、この試験には、R668-AD-1334 又は R668-AD-1416 試験でスクリーニングされたものの、登録終了によりこれらの試験へ参加できなかった 29 名の患者が組み入れられている。この OLE 試験は、デュピルマブの投与歴のない患者（デュピルマブの先行試験でのプラセボ群の患者）及び様々な期間の投与中断後に投与を再開したデュピルマブの投与歴のある患者でのデュピルマブ単独療法の長期（52 週間以上）安全性情報を提供する。本申請資料には、試験カットオフ日（20 年 月 日）時点までに得られた 1491 名の患者の利用可能な安全性データが収録されている（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 23]）。試験カットオフ日時点において、OLE 試験でのデュピルマブの曝露期間が 365 日間以上であった患者数は 404 名である。

第 2 相試験：

第 2 相 5 試験が実施された。

- R668-AD-1117 試験は、デュピルマブ 300 mg QW 12 週間 SC 投与の評価を目的とした第 2a 相 Proof-of-Concept 試験である（1.1.5.2 項）。
- R668-AD-1021 試験は、第 3 相検証的試験で詳細な評価を行うベネフィット・リスク比が良好な用法・用量の特定を目的として計画された単独療法に関する第 2b 相用量検討試験である（1.1.5.4 項）。第 2b 相試験では、100 mg 4 週毎に 1 回（Q4W）から 300 mg QW までの範囲の 5 種類のデュピルマブの用法・用量を評価した。治験薬投与期間は、全ての用法・用量が定常状態へ到達する又は定常状態へ近づく期間として 16 週間を選択した。全ての患者は、デュピルマブの全身濃度が有効な濃度へ速やかに到達するように、Day 1 に初回用量の投与を受けた。
- R668-AD-1121 試験は、中等症から重症の AD の患者に非盲検下で強力な TCS と併用したときのデュピルマブ 300 mg QW 4 週間 SC 投与の安全性の評価を目的とした試験である（1.1.5.3 項）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- R668-AD-1307 試験は、中等症から重症の AD の成人患者を対象に Th2 介在性疾患メカニズムに関連するバイオマーカーに対するデュピルマブの影響を探索的に評価することを目的とした試験である（1.1.5.5項）。本バイオマーカー試験では、200 mg QW の用法・用量による SC 投与の評価を行った。この用法・用量は、R668-AD-1021 用量検討試験に含まれていないものの、その他の点ではこれらの 2 試験のデザインは同じであるため、臨床用量反応データの補完を目的として設定された。
- R668-AD-1314 試験は、デュピルマブを投与されている中等症から重症の AD の患者を対象にワクチン応答性の評価を目的とした試験である（1.1.5.6項）。

第 1b 相試験：

デュピルマブ 75 mg QW（R668-AD-0914 試験のみ）、150 mg QW 又は 300 mg QW の 4 週間 SC 投与の安全性及び忍容性の評価を目的として、中等症から重症の AD の患者を対象とした第 1b 相 2 試験（R668-AD-0914 及び R668-AD-1026）が実施された（1.1.5.1項）。

本申請資料に収録していない成人患者を対象とした進行中の AD 試験：

AD 臨床プログラムには、本申請資料に収録していない AD の成人患者を対象とした 3 試験が含まれている。

- R668-AD-1415 - 単独療法における維持療法試験。
- R668-AD-1433 - 中等症から重症の AD の成人患者を対象に代表的なシトクロム P450 基質の薬物動態（PK）に対するデュピルマブの影響を評価する非盲検薬物間相互作用試験。
- R668-AD-1424 - 経口シクロスポリンで十分にコントロールできない若しくは忍容性がない又はこの治療薬が医学的に推奨されない重症の AD の成人患者を対象にデュピルマブ投与の有効性、安全性、及び忍容性を評価する第 3 相試験。

これらの 3 試験の安全性データは、試験が終了した後に必要に応じて提供する予定である（これらの 3 試験の詳細は、[Module 2.7.3 の 1.2 項]を参照）。

デュピルマブ AD プログラムに含まれる試験の試験デザインの概観は、[Module 2.7.3 表 2]に示した。個々の試験の記述は、1.1.5項に示した。

1.1.2.2 デュピルマブの薬物動態・薬力学試験

AD の患者を対象とした臨床試験に加えて、健康被験者を対象とした第 1 相 6 試験が実施された。

- 臨床 PK 試験：R668-AS-0907、R668-HV-1108、及び TDU12265（日本人被験者）。
- 臨床 PK 比較試験：PKM12350、PKM14161、及び PKM14271。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

健康被験者を対象とした第1相試験では、12 mg/kg（体重 75 kg の被験者では約 900 mg）用量までの単回静脈内（IV）投与又は 600 mg 用量までの単回 SC 投与は概して忍容性が良好であった

（R668-AS-0907 及び TDU12265）。最大耐量はこの早期の第1相試験で特定されなかった。これらの第1相試験での単回投与の安全性結果はその後実施された AD の患者を対象とした第2相及び第3相試験での安全性結果と一致していたため、これらの第1相試験の安全性データを統合安全性データベースに含めなかった。

これらの個々の試験の記述は、[Module 2.7.2 の 2.2 項]に示した。

1.1.2.3 その他の患者集団を対象とした臨床試験

デュピルマブは、喘息（第3相試験が進行中）、鼻茸、及び好酸球性食道炎の治療における臨床開発も行われている。これらの臨床試験では、喘息に対する吸入ステロイド薬（ICS）＋長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）併用療法、鼻茸に対する鼻噴霧用ステロイド薬による基本治療下での療法、並びに好酸球性食道炎に対する単剤療法についてデュピルマブの評価を実施している。これらの試験でのデュピルマブの用法・用量は、300 mg QW、300 mg Q2W、又は 200 mg Q2W である。各試験の試験デザインの概観は、Appendix 1に示した。

完了した喘息を対象とした試験（ACT11457 及び DRI12544）、完了した鼻茸を対象とした Proof-of-Concept 試験（ACT12340）、並びに本申請の裏付けとして中間治験総括報告書（CSR）が作成された進行中の喘息患者を対象とした非盲検長期試験（LTS12551）については、各試験での安全性結果を AD 集団の安全性結果と比較し、7項に示した。これらの完了した試験の記述（有害事象 [AE]、重篤な有害事象 [SAE]、及び曝露）は、Module 5 に添付した CSR へのリンクと共に 1.1.6 項に示した。

AD を除くその他の適応症を対象に実施されたこれらの試験の安全性結果は、統合安全性データセットに含めず、別途報告する。また、本申請資料には喘息プログラム（EFC13579、EFC13691、LTS12551、PDY14192）及び好酸球性食道炎プログラム（R668-EE-1324）の進行中の試験において予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）のカットオフ日（20██年██月██日）時点までに報告された SUSAR を収録している。

1.1.3 安全性評価計画

本概要に収録した安全性の評価に用いる個々の試験及び統合解析対象データについて、概略を表 1 に示し、その詳細を以下に述べる。安全性プール及び安全性解析対象集団は、16 週間の単独療法及び TCS 併用療法並びに 52 週間の TCS 併用療法でのデュピルマブの安全性の評価を目的として特徴付けられたものである。

統合安全性データベースには、以下の 3 種類の安全性プールを設けた（1.1.3.2 項で詳述する）。

- 主要な安全性プール プラセボ対照試験での 16 週間の単独療法（主要な単独療法 2 試験及び第 2b 相 1 試験の関連投与群 [プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、300 mg QW] を含む）

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- 補助的な安全性プールプラセボ対照試験での 12～16 週間の単独療法（第 2 相及び第 3 相試験を含む）
- 曝露プール AD の成人患者を対象とした全ての試験での曝露

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）については、16 週間の投与期間及び 52 週間の投与期間に関する二つの安全性解析対象集団を設け、各期間別の安全性データを提示する。16 週間の投与期間は主要な安全性プールの 16 週間の投与期間との比較を容易にし、52 週間の投与期間はプラセボ対照を用いた長期安全性の評価に重点を置いたものである。

また、TCS との併用又は非併用でデュピルマブの投与を行う非盲検延長試験（R668-AD-1225）の補助的な長期安全性データについても提示する。

表 1 - 本概要に収録した臨床試験及び統合解析対象データ

Study Number	Status Completed /Ongoing	Link to CSR	Tabular Study Design	Narrative Summary	Data Presentation					
					Data Pool			Study Cut-off	SAE Narrative /Cut-off	Cut-off for Summary of SAEs from Ongoing Studies
					P	S	E			
Atopic Dermatitis										
R668-AD-1334	Completed	X	X	X	X	X	X	NA	NA	NA
R668-AD-1416	Completed	X	X	X	X	X	X	NA	NA	NA
R668-AD-1021	Completed	X	X	X	X	X	X	NA	NA	NA
R668-AD-1117	Completed	X	X	X		X	X	NA	NA	NA
R668-AD-1314	Completed	X	X	X		X	X	NA	NA	NA
R668-AD-1307	Completed	X	X	X		X	X	NA	NA	NA
R668-AD-1224	Ongoing	X	X	X			X	20	20	20
R668-AD-1225	Ongoing	X	X	X			X	20	20	20
R668-AD-0914	Completed	X	X	X			X	NA	NA	NA
R668-AD-1121	Completed	X	X	X			X	NA	NA	NA
R668-AD-1026	Completed	X	X	X			X	NA	NA	NA
Asthma										
ACT11457	Completed	X	X	X		NA		NA	NA	NA
DRI12544	Completed	X	X	X		NA		NA	NA	NA
LTS12551	Ongoing	X	X	X		NA		20	20	20
Nasal Polyposis										
ACT12340	Completed	X	X	X		NA		NA	NA	NA
Eosinophilic Esophagitis										
R668-EE-1324	Ongoing	NA	NA	NA		NA		NA	NA	20
E=Exposure Pool. NA=not applicable. P=Primary Safety Pool. S=Supportive Safety Pool. SAE-serious adverse event										

E=Exposure Pool, NA=not applicable, P=Primary Safety Pool, S=Supportive Safety Pool, SAE-serious adverse event

統合解析の統計解析計画書（SAP）は、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP]に示した。統合解析に含まれる第3相単独療法試験の SAP は、各 CSR（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Appendix 1.9.1 SAP]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Appendix 1.9.1 SAP]）に収録されている。また、本概要でデータを提

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

示した LTT 及び OLE 試験の SAP は、各 CSR ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Appendix 1.9.1 SAP], [Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Appendix 1.9.1 SAP]) に収録されている。

主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及び曝露プールに関する統合解析の結果（表及び図）は、それぞれ[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analyses Pool 2]、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analyses Pool 3]、及び[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analyses Pool 4]に示した。

1.1.3.1 第 3 相試験の試験デザイン

本プログラムでの第 3 相単独療法試験の重要な試験デザインの要素は、対照としてプラセボを用い、用法・用量を 300 mg QW 及び 300 mg Q2W（初回用量 600 mg）とし、投与期間を 16 週間としたことである。対照としてのプラセボの選択は、デュピルマブの有効性及び安全性の最も信頼性の高い評価を行えることから、これらの試験の目的に沿うものである。

本プログラムでの第 3 相試験のそれぞれの選択・除外基準は、中等症から重症の AD の治療を必要とする患者のみを試験に登録し、安全性を損なう又は結果に交絡を生じるような他の疾患又は状態を有する患者を確実に試験から除外できるように設けられた（[Module 2.7.3 の 3.1.1 項]で詳述した）。

標準的な TCS との併用でデュピルマブの投与を行う LTT 試験（R668-AD-1224）のデザインは、患者が TCS 又は TCI のいずれか又は両方を安全に使用できなければならぬ点以外は第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416）と同様である。全身性免疫抑制剤（非経口ステロイド）による救済治療を受けた患者は治験薬の投与を中断し、適切な期間が経過した後に治験薬の投与を再開できることとした。

1.1.3.2 統合解析方針

安全性に関する統合解析は、主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及び曝露プールの 3 種類のプールで構成した（表 1）。最初の二つの安全性プールを用いて、デュピルマブ単独療法についての包括的な評価を行った。また、曝露プールを用いて、AD の患者でのデュピルマブへの全体的な曝露状況についての包括的な評価を行った。

R668-AD-1224 LTT 試験では、デュピルマブを外用薬との併用で投与したときの安全性プロファイルを特徴付けることを目的として解析を行った。この試験は安全性プールに含まれず、曝露プールのみに含まれている。また、R668-AD-1225 OLE 試験についても個別で解析が行われており、曝露プールに含まれている。

併合ストラテジー及び計画した統合解析を記述した統合解析用の統計解析計画書は、第 3 相試験のデータベース固定前に作成した（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP]）。

主要な安全性プール - R668-AD-1021、R668-AD-1334、及び R668-AD-1416 試験（16 週間の単独療法）

主要な安全性プールには、プラセボ対照第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021）及び第 3 相検証的試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416）でプラセボ又はデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の 16 週間投与を受けた全ての患者が含まれている（表 1）。R668-AD-1021 試験については 300 mg Q2W

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

群及び 300 mg QW 群の患者の安全性データが主要な安全性プールに含まれている。主要な安全性プールに関する解析は、300 mg Q2W 及び 300 mg QW のデュピルマブ単独療法について、16 週間の投与期間で実施された試験での安全性の包括的評価を提供する。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 の治験実施計画書は、これらの治験実施計画書の作成時に計画していた安全性データの統合解析を裏付ける試験デザイン、被験者の適格性、及び試験の実施に関して整合が図られている。第 2b 相 R668-AD-1021 用量検討試験については、適格性基準及び試験デザインがベースライン時のそう痒数値評価スケール（NRS）スコア 3 点以上を必要条件としなかった点以外は第 3 相 R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験とほぼ同じであることから（[Module 2.7.3 の 3.1.1 項]）、安全性データの統合解析に用いる主要な安全性プールに組み入れても問題ないと考える。また、安全性評価データ（AE、定義された AESI、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、及び免疫原性）の収集及び解析方法も 3 試験間で同様であった（1.1.3.4 項で詳述する）。

統合解析の結果は、二つのデュピルマブ投与群（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）及びプラセボ群について提示する。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールには、12～16 週間の投与期間で実施されたプラセボ対照第 2 相及び第 3 相試験での 1 ヶ月間当たりの累積総投与量が 300 mg 以上となるデュピルマブの投与（用法・用量：200 mg Q2W、200 mg QW、300 mg Q4W、300 mg Q2W、300 mg QW）を受けた全ての患者が含まれている（表 1）。第 2 相試験の選択基準は、ベースライン時のそう痒 NRS スコア 3 点以上を必要条件としなかった点以外は第 3 相試験とほぼ同じである（[Module 2.7.3 の 3.1.1 項]）。この違いがあるものの、ベースライン時のそう痒スコアは試験間で同程度であった。

補助的な安全性プールに関する統合解析の結果は、デュピルマブ 300 mg 以上／月群及びプラセボ群として提示する。本解析は、1 ヶ月間当たりの累積総投与量が 300 mg 以上となるデュピルマブ単独療法の補助的な安全性評価を提供し、また、異なる用法・用量の患者を組み入れることで患者数がより大規模となるために低頻度の事象をより高感度で検出することが可能である。

主要な安全性プール及び補助的な安全性プールは、AE、臨床検査値、バイタルサイン、ECG データ及び免疫原性の解析並びに部分集団解析に用いた。

曝露プール

曝露プールには、本申請資料に収録した全 11 試験（第 1 相から第 3 相）でのデュピルマブの投与を受けた全ての患者が含まれている（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 1.3.1]）。

R668-AD-1225 OLE 試験へ移行した患者は先行試験とは異なる用法・用量でデュピルマブの投与を受けた可能性があるため、治験薬への曝露状況は投与を受けた全ての用法・用量を含むデュピルマブの曝露量に基づくものとした。曝露プールの解析は、曝露データ（被験者ごとの治験薬投与回数及び

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

治験薬曝露期間）の算出に用いた。重要な点として、このプールにはデュピルマブの 52 週間以上の長期投与を受けた患者（R668-AD-1224 LTT 試験及び R668-AD-1225 OLE 試験）が含まれている。

1.1.3.3 解析計画

安全性解析対象集団

本概要で提示する統合解析（主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及び曝露プール）（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 2.1.3](#)]）及び個々の試験の安全性解析対象集団（SAF）には、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた全ての患者が含まれている。これらの患者は投与された群（as treated）として解析された。

抗薬物抗体解析対象集団

抗薬物抗体解析対象集団（AAS）には、治験薬の投与を受け、かつ治験薬の初回投与後に少なくとも一つの抗薬物抗体（ADA）の結果（「ADA 陰性」又は「ADA 陽性」）が報告された全ての患者が含まれている（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 2.1.4](#)]）。

解析期間

主要な安全性プール及び補助的な安全性プールに関する統合解析では、以下の三つの解析期間を定義した。

- **治験薬投与期間**は、第 3 相及び第 2b 相試験では治験薬投与開始日（Day 1）から Week 16 の試験完了日までの期間、又は R668-AD-1117 試験では Day 1 から Week 12 までの期間と定義する。
- **追跡調査期間**は、投与終了時来院日の翌日から試験終了時までの期間と定義する。投与終了時来院日を利用できない場合は、投与終了時来院日は R668-AD-1117 試験では治験薬の初回投与日から 85 日目として算出し、その他の全ての試験では 113 日目として算出する。
- **全試験期間**は、Day 1 から試験終了時までの期間（投与期間と追跡調査期間を含む）と定義する。

SAF は、治験薬投与期間に関する解析に基づいている。追跡調査期間に関する解析対象集団は、追跡調査期間へ移行し、投与終了時来院日の翌日以降に少なくとも 1 回来院した患者の集団と定義した（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 2.1.3](#)]）。

R668-AD-1224 LTT 試験では、以下のとおり解析期間を定義した。

- 投与中（Week 16 まで）の期間は、Day 1 から Week 16 の試験完了日（Week 16 来院日を利用できない場合は、治験薬の初回投与日から 112 日目）までの期間と定義する。
- 投与中（Week 52 まで）の期間は、Day 1 から Week 52 の試験完了日（Week 52 来院日を利用できない場合は、治験薬の初回投与日から 365 日目）までの期間と定義する。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- 全試験期間は、Day 1 から試験終了時までの期間と定義する。

解析上の来院許容範囲

統合解析で用いた解析上の来院許容範囲アルゴリズムは、R668-AD-1117 試験を除き、個々の試験と同様の方法で定義し、実行した（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 4](#)]）。

補助的な安全性プールに含まれる R668-AD-1117 試験では、計画外の測定、早期中止来院、投与終了時来院、及び試験終了時来院を、統合解析で定義した解析上の来院許容範囲アルゴリズムに従って規定した（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Appendix 7.7](#)]）。

来院時別集計での解析データ（臨床検査値、バイタルサイン、ECG、及び ADA を含む）は、治験実施計画書又は SAP で提示した個々の試験の「治験フローチャート（Schedule of Event）」表に基づいて定義された試験計画来院時ごとに要約を示した。

データ取扱規約

欠測データの取扱いに関する手順は、統合解析の SAP で事前に規定した。統合解析で用いた全てのデータ取扱規約は、個々の試験の SAP で用いた規約と一致している（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 4](#)]）。

曝露の解析

曝露に関する解析は、SAF を対象に実施した。曝露に関する解析の詳細な説明は、統合解析の SAP（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 2.3.4](#)]）に提示している。投与期間及び観察期間は、主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及び曝露プールの投与群並びに部分集団別（主要な安全性プール及び補助的な安全性プール）に要約した。

治験薬への曝露状況、治験薬注射回数、及び観察期間は、個々の投与群及びデュピルマブ併合群別又は用量レベル別で記述的に解析した。治験薬の曝露期間及び観察期間の定義は、個々の試験で用いたものと同じである。

内因性要因及び外因性要因の解析

内因性要因及び外因性要因の部分集団は、症例報告書に記録された重要なベースライン時の要因ごとに定義した。併合データセットは、個々の試験に比べて、部分集団解析を実施するためのより多くの患者のデータを提供する。部分集団解析は、主要な安全性プール及び補助的な安全性プールを対象に実施した（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 2.1.6](#)]）。

解析した安全性に関する部分集団は、次のとおりである：年齢（18 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、民族（ヒスパニック又はラテン、非ヒスパニック又は非ラテン）、人種（白人、黒人・アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）、AD の罹病期間（26 年間未満、26 年間以上）、ベースライン時の体重（70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）、

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

ベースライン時の体格指数（BMI [kg/m²]）（15 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）、グローバル申請用の地域（アジア・太平洋、東欧、北・南アメリカ、西欧）、及び日本申請用の地域（日本、その他の地域）。

部分集団解析では、人口統計学的要因、ベースライン時の疾患特性、及び治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）（全ての TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、皮膚関連 TEAE [ISR、皮膚感染、ヘルペス感染]、重度の TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び特に注目すべき TEAE）の評価を行った。

個々の試験では、統合解析と同じ定義の部分集団を用いた部分集団解析を実施した（第 3 相単独療法試験での部分集団は、それぞれ CSR の[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 SAP Section 5.8]及び[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 SAP Section 5.8]に記載している）。

1.1.3.4 安全性評価及び解析の概要

非臨床安全性評価

非臨床安全性は、ヒトへの長期投与の裏付けを目的として、デュピルマブの AD 適応症及び投与経路（SC 投与）と一貫性がある包括的な安全性試験プログラム（[Module 2.4]を参照）において評価を行った。デュピルマブはヒト IL-4Rα に対する特異度が高いため、サル及びマウスの IL-4Rα に対する特異度が高いサロゲートモノクローナル抗体を非臨床試験に使用した。全般的に、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験では被験物質に関連のある重大な作用は観察されなかった。

CD-1 マウス（受胎能）及びカニクイザル（胚・胎児発生及び出生後の発生）を用いて、IL-4Rα 阻害による潜在的な影響を評価するために生殖発生毒性試験を実施した。CD-1 マウスでは、雄及び／又は雌の交尾及び受胎能のパラメータ（生殖器重量、性周期、卵巣及び子宮のパラメータ、受胎率、妊娠率、着床前／着床後胚損失率など）のいずれにも被験物質関連の変化は観察されなかった。カニクイザルでは、妊娠中にカニクイザル母動物に被験物質関連の有害な作用は観察されず、分娩後 6 ヶ月間の観察期間中に母動物又は出生児に影響は観察されなかった。試験中のいずれの時点においても、評価した発生、行動又は免疫機能のパラメータに関して出生児に有害な作用は認められなかった。これらの非臨床試験結果に基づき、ヒトの生殖パラメータ及び催奇形性に関するリスクは低いと考えられる。

臨床的安全性評価

非臨床試験で得られた結果並びに IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の選択的阻害に関する理論的懸念に基づき、臨床試験で用いた標準的な安全性評価方法はデュピルマブの安全性の包括的評価に適切と判断した。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

安全性は、AE（死亡、その他の SAE、及び AESI を含む）、中止理由、臨床検査値の評価（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、身体的所見、及び心電図に関する情報を収集し、個々の試験で評価を行った。

独立データモニタリング委員会（IDMC）は、治験依頼者及び治験担当医師と独立したメンバーで構成されており、投与群が盲検下にある蓄積された安全性データについて公式なレビューを実施し、患者の安全を監視した。IDMC は、リスク・ベネフィットを評価するために、必要に応じて、治験薬の割り付けコードやその他の必要となるデータへアクセスすることができた。IDMC は、デュピルマブの全ての臨床プログラムに責任を有しており、治験に組み入れられた患者の保護及び安全並びに治験実施中の試験結果の完全性を確保するために治験依頼者に対して臨床試験の実施について適切な助言を提供した。

本概要に記述した AE、SAE、及び AESI は、特に記載のない限り、TEAE である。個々の試験で実施した安全性の評価及び解析は、各 CSR に記載している。一部の安全性評価については、臨床的に重要な検査異常値（PCSV）の基準を事前に規定した（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Appendix 7.4\]](#)を参照）。これらの PCSV は、個々の安全性パラメータの基準範囲からの臨床的に重要な逸脱を特定するために用いた。

統合データベースを用いた全ての安全性変数の解析は、デュピルマブの各用法・用量群とプラセボ群との比較に関するものである。

1.1.3.4.1 有害事象

AE 及び SAE の収集は、同意文書への署名が得られた時点から開始し、それ以降、試験終了時までの各来院時点で行った。

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

TEAE を発現した患者数及び割合は、治験薬投与期間、追跡調査期間及び全試験期間別に要約した（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.3.1\]](#)）。

発現頻度表は、各投与群及びデュピルマブ併合群並びに選択された部分集団に認められた TEAE（TEAE を発現した患者数及び割合）を提示する。同一の患者に同一事象が複数回発現した場合は、その事象は当該患者で一回のみ（必要に応じて、当該事象が発現した最初の用量レベルで）カウントした。割合の算出に用いた分母は、デュピルマブの全ての用法・用量についてそれぞれの投与群の患者数とした。

TEAE が報告された患者数及び割合は、デュピルマブの最高用量に関する SOC 及び PT の頻度の降順並びにデュピルマブの最高用量に関する SOC、HLT、及び PT の頻度の降順でソートし、要約した。

潜在的に異なる曝露時間を考慮し、観察期間に基づいて次の 2 種類の曝露補正解析を実施した：100 患者・年当たりの事象数（NEPY）及び 100 患者・年当たりの 1 件以上の事象を発現した患者数（曝露

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

補正後の発現率 [EAIR])。これらの算出では、16 週間の治験薬投与期間、追跡調査期間、及び全試験期間（これらの両期間から構成される）の曝露で補正を行った。NEPY 及び EAIR の詳細な方法は、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Appendix 7.5]に記載している。曝露で補正した 100 患者・年当たりの 1 件以上の事象を発現した患者数及び 100 患者・年当たりの事象数は、治験薬投与期間、追跡調査期間及び全試験期間別に要約した。

TEAE の要約、TEAE の発現頻度、曝露補正後の発現率（患者・年）、及び高い頻度（PT 別で 1%以上）の TEAE の SOC、HLT、及び PT 別の要約は、それぞれ各投与群及びデュピルマブ併合群について提示した ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.3.1])。これらの要約に基づき、二つの統計的なアプローチを用いてデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）のスクリーニングを行った。

- 16 週間の投与期間中の選択された TEAE（プラセボ群又はデュピルマブ併合群で 9 名以上に発現した TEAE）について、ハザード比（HR）及びその 95%信頼区間（CI）を用いて評価した。
- いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた TEAE のうち、プラセボ群に比べていずれかのデュピルマブ群に 1%以上高い頻度で認められた TEAE について評価した。

次に、特定された TEAE が ADR に相当するか否かを医学的判断に基づいて評価した (2.1.7項)。

主要な安全性プール及び補助的な安全性プールを対象に AESI（後述）又は治験薬の投与中止に至った TEAE の初回発現までの時間を Kaplan-Meier 推定量（K-M 曲線）を用いて評価した。

ハザード比は、主要な安全性プールでは投与群、試験、及びランダム化時の層別因子、補助的な安全性プールでは投与群及び試験を因子として含む Cox モデルを用いて算出した。初回発現までの時間は、「初回発現日－初回投与日＋1」と定義した。事象の発現がなかった患者は 16 週間の投与期間終了時点で打ち切りとした。経時的な累積発現率のグラフを投与群別に示した ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.3.1])。

特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI は、デュピルマブが SC 注射用のタンパク質生物学的製剤であること、AD と関連がある若しくは AD 患者で見られる疾患、又はデュピルマブの薬理学的特性（例えば、IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達の遮断、1.1.1項）に基づき事前に特定された。また、米国 FDA からの要請に応じて、自殺行為（自殺念慮、自殺企図、及び自殺既遂）を AESI に含めた ([Module 2.5 の 1.7 項])。

AESI は、健康被験者を対象とした第 1 相試験及び AD の患者を対象とした第 1b 相試験で最初に定義して解析した。AESI の基準は、臨床プログラムを通じて発展し、第 3 相プログラム並びに主要及び補助的な安全性プールに関する解析で用いた AESI の基準で確立された (表 2)。

統合安全性データベースでの包括的評価を行えるようにするため、AESI は MedDRA PT のグループに基づく特定の検索基準（例えば、MedDRA 標準検索式 [SMQ]、SOC）を用いて特定した (表 2)。選択された検索基準は潜在的な注目すべき事象を特定するものの、AESI に関連しない MedDRA の PT

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

が含まれている可能性があった。そのため、SMQに基づく発現頻度は注目すべき臨床事象の真の発現頻度を正確に反映していない可能性がある。この問題に対処するため、一部の AESI については、臨床的に関連のある事象の真の発現頻度を同定するために R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験のデータベース固定前に治験メディカルモニターが各 HLT に属する関連のある PT について盲検下でのマニュアル判定を実施した。このメディカルレビューの結果は、2.1.5.2 項で述べる。

表 2 - 治験薬投与下に発現した注目すべき有害事象の検索基準

AESI	Search Criteria
Anaphylactic reactions (アナフィラキシー反応)	Narrow SMQ for “anaphylactic reaction (アナフィラキシー反応)”
Acute allergic reactions that require treatment (治療を要する急性アレルギー反応)	Narrow SMQ for “hypersensitivity (過敏症)” TEAE ¹ occurred due to medication taken and recorded on Concomitant Medication CRF page Action taken for AE = “medication”
Severe ISRs that last longer than 24 hours (24 時間を超えて持続する重度の ISR)	-HLT = Injection site reactions (注射部位反応) -Severity = “severe”
Mycosis fungoides or other forms of Cutaneous T-cell lymphoma (菌状糸肉症又はその他の皮膚 T 細胞性リンパ腫の病型)	-HLT = “Mycoses fungoides (菌状糸肉腫)” Includes LLT = Sezary syndrome (セザリー症候群) Includes LLT = Cutaneous T-cell lymphoma (皮膚 T 細胞性リンパ腫) -PT = “Cutaneous T-cell dyscrasia (皮膚 T 細胞性皮膚疾患)”
Any severe infection (重度の感染症)	-SOC = Infections and infestations (感染症および寄生虫症) -Severity = “severe”
Any infection requiring treatment with parenteral antibiotics (非経口用抗菌薬による治療を要する感染症)	-SOC = Infection and infestations (感染症および寄生虫症) -Action taken for AE = “medication” -ConMed: ATC3= “Antiinfectives” during the TEAE course (between start and stop dates), Route = IV, IM
Any infection requiring treatment with oral antibiotic/anti-viral/anti-fungal for longer than 2 weeks (2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症)	-SOC = Infection and infestations (感染症および寄生虫症) -Action taken for AE = “medication” -Check CM: ATC3= “Antiinfectives” during the TEAE course (between start and stop dates), Route = PO and Treatment duration >14 days
Any clinical endoparasitosis (臨床的な内部寄生虫感染)	-HLT = Cestode infections (条虫感染) -HLT = Helminthic infections NEC (蠕虫感染 NEC) -HLT = Nematode infections (線虫感染) -HLT = Trematode infection (吸虫感染)
Any opportunistic infection (日和見感染) ²	The following HLTs plus PTs -HLT = Pneumocystis infection (ニューモシスティス感染) -HLT ³ = Fungal infections NEC (真菌感染 NEC) -HLT ³ = Pseudallescheria infections (シュードアレシエリア感染) -HLT = Herpes viral infections (ヘルペスウイルス感染) -HLT = Paracoccidioides infections (パラコクシジオイデス感染) -HLT = Sporothrix infections (スポロトリックス感染) -Blastomycosis (ブラストミセス症) -Toxoplasmosis (トキソプラズマ症) -Coccidioidomycosis (コクシジオイデス症) -Histoplasmosis (ヒストプラズマ症) -Aspergillus infection (アスペルギルス感染) ³ -Systemic candida (全身性カンジダ) -Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

AESI	Search Criteria
	-HLT = Cryptosporidia infections (クリプトスポリジウム感染) -HLT³ = Trypanosomal infections (トリパノソーマ感染) -HLT³ = Campylobacter infections (カンピロバクター感染) -HLT³ = Shigella infections (シゲラ感染) -HLT³ = Vibrio infections (ビブリオ感染) - Plus the following PTs -Polyomavirus-associated nephropathy (ポリオーマウイルス関連腎症) -BK virus infection (BKウイルス感染) -Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染) -Post transplant lymphoproliferative disorder (移植後リンパ増殖性障害) -Progressive multifocal leukoencephalopathy (進行性多巣性白質脳症) -Bartonellosis (バルトネラ症)³
Suicidal behavior (自殺行為)	- Include the following PTs -Completed suicide (自殺既遂) -Suicidal ideation (自殺念慮) -Suicide attempt (自殺企図) -Depression suicidal (希死念慮を有するうつ病) -Suicidal behaviour (自殺行為)

1. Blinded manual adjudication of relevant PTs under each of HLTs or the SMQs listed above was required by the study medical monitor, before database locks.
 2. The definition of opportunistic infections is referring to the recent consensus guidance for opportunistic infections in the setting of biologic therapy ([Winthrop 2015])
 3. Blinded manual adjudication of relevant PTs will be required by the study medical monitor, before database locks.
- Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.3.1 and Appendix 7.6

AESI として扱う結膜炎事象の事後解析：

第3相試験の結果においてデュピルマブ群での結膜炎及び眼障害（SOC）に含まれる一部の有害事象の発現頻度がプラセボ群に比べて高いことが示されたため、結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の事象を AESI として扱い、事後解析を行うことを決定した。

結膜炎と一致する MedDRA の PT をグループ化し、結膜炎の詳細な評価を行うための解析計画書を作成した ([Module 5.3.5.3-1 Post-Hoc Conjunctivitis Events Analysis Plan])。結膜炎の用語及び結膜炎様事象を表す特定の眼障害の用語は、申請者の眼科医2名と解析担当グループが選択した。結膜炎事象の解析では、結膜炎の用語を表す5種類の用語を包含する狭域の新たに構築した MedDRA 検索式 (CMQ) 及びこれらの用語に結膜炎様事象を加えた16種類の用語を包含する広域の CMQ を用いた (表3)。

表 3 - 結膜炎事象の検索基準

Conjunctivitis	Search Criteria – Based on Selected Preferred Terms (PTs)
Narrow Conjunctivitis CMQ (狭域の結膜炎 CMQ)	-Conjunctivitis (結膜炎) -Conjunctivitis bacterial (細菌性結膜炎) -Conjunctivitis viral (ウイルス性結膜炎) -Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎) -Atopic keratoconjunctivitis (アトピー性角結膜炎)
Broad Conjunctivitis CMQ (広域の結膜炎 CMQ)	-Conjunctivitis (結膜炎) -Conjunctivitis bacterial (細菌性結膜炎) -Conjunctivitis viral (ウイルス性結膜炎) -Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎) -Atopic keratoconjunctivitis (アトピー性角結膜炎) -Eye irritation (眼刺激) -Eye pruritus (眼そう痒症) -Ocular hyperaemia (眼充血) -Lacrimation increased (流涙増加) -Conjunctival hyperaemia (結膜充血) -Eye discharge (眼脂) -Foreign body sensation in eyes (眼の異物感) -Photophobia (羞明) -Dry eye (眼乾燥) -Xerophthalmia (眼球乾燥症) -Blepharitis (眼瞼炎)

Note: MedDRA Version 18.0

Source: Module 5.3.5.3-1 Post-Hoc Conjunctivitis Events Analysis Plan Section 3

以下の安全性プール及び患者集団を対象に結膜炎事象の事後解析を行った。

- 主要な安全性プール（プラセボ群、デュピルマブ 300 mg Q2W 群、及び 300 mg QW 群）
- R668-AD-1224：16 週間の投与期間及び 52 週間の投与期間
- R668-AD-1225：デュピルマブ未投与、再投与、投与中断、及び投与継続の各患者集団

1.1.3.4.2 臨床検査値

解析する臨床検査値パラメータは、[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.3.2](#)]に記載されている。臨床検査データ（血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）を要約した。血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査を含む臨床検査データは国際単位系（SI 単位）に変換し、結果は米国単位及び SI 単位の両方で提示した。臨床検査データの変数の概要は、[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.2](#)]に記載されている。

TCS との併用療法による LTT 試験（R668-AD-1224）及び OLE 試験（R668-AD-1225）の臨床検査データを試験ごとに要約した。全般的に、これら 2 試験での臨床検査データの時期及び収集方法は第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416）と一致していた。

薬物性肝障害

薬物性肝障害の評価には、肝機能検査としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、及びビリルビンを用いた。ALP 値の顕著な上昇を伴わない、治験薬と関連のある総ビリルビン値の上昇（基準範囲上限 [ULN] の 2 倍を超える、付随の有無にかかわらず）と関連付けられる、治験薬と関連のある ALT 値の顕著な上昇（ULN の 3 倍を超える）の発現は、薬物性肝障害シグナルの潜在的な指標と見なされる（Hy の法則）。患者における薬剤誘発性肝毒性の可能性を評価するため、総ビリルビンの最高値に対する ALT の最高値の分布を図示するための統計的ツールである、重篤な薬剤誘発性肝毒性の評価（eDISH）を用いた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.3.3]）。

1.1.3.4.3 バイタルサイン

バイタルサイン変数の投与群別の要約は、来院時別の記述統計量及びベースラインからの変化量、治験薬投与下に発現した PCSV が認められた患者数及び割合、並びにベースライン時の状態（正常／異常）に基づくシフトテーブルと共に提示した。

1.1.3.4.4 心電図

標準的な 12 誘導 ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、補正 QT 間隔、ECG 状態 [正常、臨床的に重要でない異常、臨床的に重要な異常]）は、全ての臨床試験で測定した。

12 誘導 ECG パラメータの投与別の要約は、来院時別の記述統計量及びベースラインからの変化量、治験薬投与下に発現した PCSV が認められた患者数及び割合、並びにベースライン時の状態（正常／異常）に基づくシフトテーブルと共に提示した。

1.1.3.4.5 免疫原性

免疫原性の評価及びモニタリングは、ADA 及び中和抗体（NAb）を検出するためのバリデートされた分析法を用いた ADA 分析により全ての臨床試験で実施した。ADA 及び NAb の測定に用いた方法は [Module 2.7.1 の 2 章]に、デュピルマブの臨床試験での ADA 分析の包括的評価は [Module 2.7.2 の 1.6 項]に記載されている。

ADA 分析で陽性を示した試料は、抗体価に基づいて 3 カテゴリー（低 [$<1,000$]、中程度 [$\geq 1,000 \sim \leq 10,000$]、高 [$>10,000$]）に分類した。第 3 相試験での ADA 分析で陽性を示した試料については、NAb も評価した。

観察された反応は、既存の免疫反応（Pre-existing immunoreactivity）、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（Treatment-emergent positive response）、又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応（Treatment-booster response）に分類した。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、反応の持続性に基づいてさらに持続性反応（Persistent response）、判定不能な反応（Indeterminate response）、又は一過性反応（Transient response）に分類した。持続性反応は、特に高抗体価の場合、臨床的転帰の可能性が高い。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

ADA の結果は、記述統計を用いて ADA 解析対象集団の用量群別に要約した（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 3.3.6](#)]で詳述）。

安全性への抗薬物抗体の影響：

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応と NAb のそれぞれの状態に基づいて安全性に関する相関解析を実施した。治験薬投与下に発現した（持続性反応、一過性反応、又は判定不能な反応）又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団の間で TEAE の発現頻度を比較した。さらに事前に規定した以下の 2 種類の事象について、SMQ の検索基準を用いて安全性データベースを検索し、安全性の評価を行った。

- 過敏症（SMQ：過敏症 [狭域]）
- アナフィラキシー（SMQ：アナフィラキシー [狭域]）

TEAE の期間中に上記の事象を少なくとも 1 件発現した患者数及び割合を、ADA の状態（全ての時点で ADA 陰性、既存の免疫反応、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応、治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応）別、反応の持続性（一過性反応、持続性反応、判定不能な反応）別、NAb の有無（陽性、陰性）別で要約した。

1.1.4 臨床的安全性の概要の構成

中等症から重症の AD の治療におけるデュピルマブの安全性の評価を目的とした第 1b 相、第 2 相、及び第 3 相試験のそれぞれの概要を 1.1.5 項に示す。その他の患者集団（喘息、鼻茸、及び好酸球性食道炎）を対象としたデュピルマブの試験から得られた安全性の結果は、デュピルマブの安全性に関する補足安全性情報を提供するものである。これらの試験の概要を 1.1.6 項に、結果を 7 項に示す。

本概要の結果は、表 4 に示した投与群で提示する。

表 4 - 統合安全性解析プール - 投与群

Primary Safety Pool - Placebo-controlled 16-week monotherapy treatment period	
placebo	placebo QW
300 mg Q2W	dupilumab 300 mg every 2 weeks
300 mg QW	dupilumab 300 mg every week
from studies R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021 (only the 300 mg Q2W and 300 mg QW groups)	
Supportive Safety Pool – Placebo-controlled 12- to 16-week monotherapy treatment period	
placebo	placebo QW
≥300 mg total monthly dose	includes patients receiving 200 mg Q2W, 200 mg QW, 300 mg Q4W, 300 mg Q2W, 300 mg QW
from studies R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021, R668-AD-1117, R668-AD-1307, R668-AD-1314	

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Exposure Pool – patients who received dupilumab in all AD studies	
placebo	placebo QW
75 mg QW	dupilumab 75 mg every week
100 mg Q4W	dupilumab 100 mg every 4 weeks
150 mg QW	dupilumab 150 mg every week
200 mg QW	dupilumab 200 mg every week
200 mg Q2W	dupilumab 200 mg every 2 weeks
300 mg QW	dupilumab 300 mg every week
300 mg Q2W	dupilumab 300 mg every 2 weeks
300 mg Q4W	dupilumab 300 mg every 4 weeks
total	all listed dupilumab groups/dose levels

From studies R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224, R668-AD-1225, R668-AD-1021, R668-AD-1117, R668-AD-1307, R668-AD-1314, R668-AD-0914, R668-AD-1121, R668-AD-1026

Note: Patients who continued into the open-label extension (OLE) study (R668-AD-1225) may have received a different dupilumab dose in the parent study and their extent of dupilumab exposure was based on their overall dupilumab exposure.

2項、3項、及び4項では、主要な安全性プール（16週間の単独療法）及び補助的な安全性プール（12～16週間の単独療法）の統合安全性解析対象集団から得られたデュピルマブ単独療法に関する安全性の結果（TEAE、AESI、臨床検査値、安全性に関する他の観察項目）を述べる。各安全性プールでの結果に続いて、LTT試験（R668-AD-1224）でのデュピルマブ+TCS併用療法（16週間のデータに基づいたTCSとの併用投与）に関する安全性及びデュピルマブの長期安全性（52週間の全投与期間）の結果を述べる。OLE試験（R668-AD-1225）での安全性の結果は、デュピルマブとの併用使用が予測される広い領域の基本治療を念頭に置いており、実際の臨床現場での長期投与に関する情報を提供するものである。R668-AD-1225試験では、患者は最長13週間の投与中断後にデュピルマブの投与を再開することができることとした。これらの患者から得られたデータは、中断治療に関する安全性の補助的なエビデンスとして提示する。ADAの発現頻度と患者の安全性に及ぼすADAの潜在的な影響は4.4項で論じる。観察された安全性の結果に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響を解析した結果は5.1項及び5.2項で提示する。

薬物相互作用（5.4項）、妊娠及び授乳時の使用（5.5項）、過量投与の可能性（5.6項）、薬物乱用の可能性（5.7項）並びに自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害（5.9項）に関しては、統合安全性解析及び個々の試験での安全性の結果から述べる。離脱症状の状況（主要及び補助的な安全性プール並びにR668-AD-1225試験）並びにADの徴候・症状の再燃（R668-AD-1021試験）に関しては、投与後の追跡調査期間での安全性及び有効性の結果から述べる（5.8項）。また、R668-AD-1225 OLE試験でのデュピルマブ再投与後の安全性の結果も提示する（5.3項）。

1.1.5 アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験の記述

特に記載のない限り、ADの患者を対象とした全ての試験での安全性評価は、AE、バイタルサイン、体重、臨床検査値、ECG、身体的所見、及び免疫原性のモニタリングで構成されており、同様に行われた。

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

[\[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914\]](#)[\[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026\]](#)**試験デザイン**

R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 は、中等症から重症の 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 PK プロファイルを評価することを目的として、12 週間（投与期間：4 週間、追跡調査期間：8 週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次用量漸増の類似の試験デザインで実施された第 1b 相試験である。R668-AD-0914 試験ではデュピルマブ 75、150、及び 300 mg の毎週 1 回投与、R668-AD-1026 試験ではデュピルマブ 150 及び 300 mg の毎週 1 回投与を評価した。各試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性の要約は、[\[Module 2.7.3 の 2.1.1 項\]](#)に記載されている。

R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験は類似の試験デザインで実施されたため、以下の項では各試験の安全性結果をまとめて提示する。

曝露

R668-AD-0914 試験では、ほぼ全ての患者は予定された 4 回の治験薬の毎週 1 回投与を完了しており（プラセボ群 100% [6/6 名]、デュピルマブ 75 mg 群 100% [8/8 名]、150 mg 群 75.0% [6/8 名]、及び 300 mg 群 100% [8/8 名]）、治験薬曝露期間の平均値は全ての投与群で同程度であった（約 28 日間；[\[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914 Table 13\]](#)）。

R668-AD-1026 試験では、予定された 4 回の治験薬の毎週 1 回投与を完了した患者の割合は、プラセボ群（60.0% [6/10 名]）に比べてデュピルマブ 150 mg 及び 300 mg の各投与群（それぞれ 85.7% [12/14 名] 及び 100% [13/13 名]）で高かった。治験薬投与回数の平均値（±標準偏差 [SD]）は、プラセボ群で 3.1（±1.20）回に対しデュピルマブ 150 mg 群で 3.6（±0.93）回及び 300 mg 群で 4.0（±0.00）回であった（[\[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026 Table 11\]](#)）。主な中止理由は、「AE 以外の理由による試験中止についての患者からの申し出（効果不十分及び同意撤回）」であった（プラセボ群 2/10 名 [20.0%]、デュピルマブ 150 mg 群 2/14 名 [14.3%]、及び 300 mg 群 0/13 名 [0%]；[\[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026 Table 4\]](#)）。治験薬曝露期間の平均値（±SD）は、プラセボ群（21.7 [±8.07] 日）に比べてデュピルマブ 150 mg 及び 300 mg の各投与群（それぞれ 25.9 [±6.74] 日及び 28.8 [±1.24] 日）で僅かに高かった。

表 5 - R668-AD-0914 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo (N=6)	Dupilumab		
		75 mg QW (N=8)	150 mg QW (N=8)	300 mg QW (N=8)
Patients with at least 1 TEAE	5 (83.3%)	8 (100%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)
Patients with study drug related TEAEs	3 (50.0%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Patients with Adverse Events	Placebo (N=6)	Dupilumab		
		75 mg QW (N=8)	150 mg QW (N=8)	300 mg QW (N=8)
Patients with at least 1 TEAE by severity				
Grade 1 (Mild)	4 (66.7%)	8 (100%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Grade 2 (Moderate)	2 (33.3%)	1 (12.5%)	0	2 (25.0%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0	1 (12.5%)
Grade 4 (Life Threatening)	0	0	1 (12.5%)	0
Grade 5 (Death)	0	0	0	0
Patients with serious TEAEs	0	0	1 (12.5%)	0
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	0	0	0	0
Patients with TEAEs resulting in death	0	0	0	0

A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term was counted only once for that term using the highest grade
Source: Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914 Table 14 and Table 15

表 6 - R668-AD-1026 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo (N=10)	Dupilumab	
		150 mg QW (N=14)	300 mg QW (N=13)
Patients with at least 1 TEAE	9 (90.0%)	12 (85.7%)	12 (92.3%)
Patients with study drug related TEAEs	4 (40.0%)	4 (28.6%)	7 (53.8%)
Patients with at least 1 TEAE by severity			
Grade 1 (Mild)	7 (70.0%)	11 (78.6%)	9 (69.2%)
Grade 2 (Moderate)	6 (60.0%)	8 (57.1%)	7 (53.8%)
Grade 3 (Severe)	0	0	0
Grade 4 (Life Threatening)	0	0	0
Grade 5 (Death)	0	0	0
Patients with serious TEAEs	1 (10.0%)	0	0
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	1 (10.0%)	0	0
Patients with TEAEs resulting in death	0	0	0

A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class was counted only once in that system organ class using the highest grade.

Source: Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026 Table 12

有害事象

R668-AD-0914及びR668-AD-1026の両試験では、ほとんどの患者に1件以上のTEAEが認められた。TEAEを発現した患者の割合は、いずれの試験においてもプラセボ群とデュピルマブの各投与群で同程度であった。

全体として、最もよく見られたTEAEは、健康被験者集団で予測されていた有害事象と概して一致していた。R668-AD-0914試験では、全ての投与群でのTEAEを発現した患者の割合からはデュピルマブとプラセボとの差又はデュピルマブの用量関係を示唆するような明らかな傾向は示されなかった。いずれの投与群においてもPT別の全てのTEAEは2名以下の患者で報告されたものであった([Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914 Table 15])。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

R668-AD-1026試験では、TEAEを発現した患者の割合は概して全ての投与群の間で均衡していたが、一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害、及び神経系障害の各SOCのTEAEについてはデュピルマブの各投与群のみに報告された（[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026 Table 13]）。R668-AD-1026試験で報告されたTEAEの大半は、一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）に含まれる注射部位反応の事象であった。

R668-AD-0914及びR668-AD-1026の両試験において、デュピルマブの各投与群での治験薬との因果関係が否定できないTEAEを発現した患者の割合は、全体的にプラセボ群と同程度であった（表5、表6）。

R668-AD-0914及びR668-AD-1026の両試験で報告されたほぼ全てのTEAEは、重症度が軽度又は中等度であった。R668-AD-0914試験では、1件の治験薬投与下に発現したSAE（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ〔CPK〕増加）がデュピルマブ150 mg QW群の患者1名で報告された。この患者はCPK上昇の既往歴があり、激しい運動に起因したCPK上昇のためにスクリーニング不適格となった。その後、この激しい運動を中止した後に再スクリーニングを受けて本試験へ組み入れられた。この患者は、予定された最後の治験薬注射を受けてから1週間後、5971 U/L（基準範囲：18～198 U/L）のCPK上昇の治験薬投与下に発現したSAEを発現した（[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914 Section 5.4.2]）。尿中ミオグロビン陰性で、血清トロポニン検出不能であった。患者に症状はなく、その他の臨床検査値を含む他の関連のある安全性項目に特に問題は認められなかった。患者に筋障害又は横紋筋融解症を示唆する徴候又は症状はなかった。患者からはこのCPK上昇の事象が発現する前に激しい運動を再開したとの報告があった。その後、CPK値は低下し、当該事象は最終的に消失した。このCPK上昇の大きさは試験を中断させる可能性のあるものであったため、本試験は米国で実施されていたことから、当該TEAEはFDAによりその時点までのデュピルマブ臨床プログラムのCPK上昇に関するデータと共に検討された。治験依頼者とFDAは、当該CPK上昇と治験薬との関連性をUnlikelyと評価し、本試験は継続されるべきとの判断で一致した。R668-AD-1026試験では、1件の治験薬投与下に発現したSAEがプラセボ群の患者1名で報告された。この患者は、2回の治験薬投与を受けた後、皮膚T細胞性リンパ腫の菌状息肉症型と診断された。この患者は、治験薬に対する治療反応が不十分であったため、試験を中止した（[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026 Section 5.3.2]）。菌状息肉症は、治験担当医師により重症度が中等度と判断され、治験薬との因果関係が否定された。

いずれの試験でも死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

R668-AD-0914及びR668-AD-1026の両試験を通して、血液学的検査、血液生化学的検査、又は尿検査値のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査の臨床的に重要な検査異常値には用量相関又は臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

抗薬物抗体の結果

R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 の両試験において、ADA 陽性はデュピルマブの用量に反比例して発現した（[Module 5.3.3.2-1 R668-AD-0914 Table 21]、[Module 5.3.3.2-2 R668-AD-1026 Table 19]）。R668-AD-0914 及び R668-AD-1026 試験での ADA の結果の詳細な要約は、それぞれ [Module 2.7.2 の 2.3.1 項] 及び [Module 2.7.2 の 2.3.2 項] に記載されている。

結論

第 1b 相の両試験の結果、中等症から重症の AD の成人患者においてデュピルマブ 75 mg、150 mg、及び 300 mg の 4 週間毎週 1 回 SC 投与は全般的に安全で忍容性も良好であることが示された。

1.1.5.2 R668-AD-1117（第 2a 相、12 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）

[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117]

試験デザイン

R668-AD-1117 は、中等症から重症の AD の成人患者を対象に毎週 1 回 SC 投与したときのデュピルマブ 300 mg の有効性、安全性、忍容性及び薬力学を評価することを目的として、欧州で実施された第 2a 相、28 週間（投与期間：12 週間、追跡調査期間：16 週間）、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、Proof-of-Concept、並行群間試験である。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性並びに有効性評価の要約は、それぞれ [Module 2.7.3 の 2.1.1 項] 及び [Module 2.7.3 の 2.1.2 項] に記載されている。

曝露

予定された 12 回の毎週 1 回投与を完了した患者の割合は、プラセボ群（37.0%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（54.5%）で高かった。デュピルマブ 300 mg QW 群の患者は、平均（ $\pm$ SD）で 77.8（ $\pm$ 18.63）日間にわたって 10.7（ $\pm$ 2.62）回の投与を受けた。プラセボ群の患者は、平均（ $\pm$ SD）で 58.7（ $\pm$ 26.92）日間にわたって 8.2（ $\pm$ 3.76）回の投与を受けた（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 15]）。

表 7 - R668-AD-1117 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo (N=54)	Dupilumab 300 mg (N=55)
Patients with at least 1 TEAE	44 (81.5%)	43 (78.2%)
Patients with study drug related TEAEs	18 (33.3%)	24 (43.6%)
Patients with at least 1 TEAE by severity		
Grade 1 (Mild)	35 (64.8%)	38 (69.1%)
Grade 2 (Moderate)	24 (44.4%)	21 (38.2%)
Grade 3 (Severe)	9 (16.7%)	4 (7.3%)
Grade 4 (Life Threatening)	0	0
Grade 5 (Death)	0	0
Patients with serious TEAEs	7 (13.0%)	1 (1.8%)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	7 (13.0%)	1 (1.8%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0

Source: Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Tables 40, 42, and 45

有害事象

1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度であった（表 7）。両投与群の TEAE プロファイルは、基礎疾患（AD）、試験薬 SC 投与、又は患者が用いた併用薬と概して一致していた。

TEAE の発現頻度が最も高かった SOC は、感染症および寄生虫症であった（プラセボ群 57.4%、デュピルマブ 300 mg QW 群 56.4%；[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 41]）。両投与群において、この SOC の最もよく見られた TEAE は鼻咽頭炎であり、その発現頻度はプラセボ群（18.5%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（40.0%）で高かった。次に最もよく見られた SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態並びに神経系障害であり、これらの SOC の全体的な発現頻度は、いずれも両投与群で同程度であった。一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）の最もよく見られた TEAE は、疲労及び注射部位反応（HLT）に分類される幾つかの TEAE であった。注射部位反応（HLT）には注射部位硬結、注射部位紅斑、及び注射部位反応などが含まれた。注射部位血腫の 1 件の事象がプラセボ群のみに報告されたことを除き、注射部位反応（HLT）に分類される全ての TEAE はプラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群に高い発現頻度で報告された。

いずれかの投与群に 20%以上の発現頻度で認められたその他の SOC は、眼障害及び臨床検査であった。眼障害（SOC）の TEAE の全体的な発現頻度はプラセボ群（7.4%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（27.3%）で高く、この SOC の最もよく見られた TEAE は結膜炎（プラセボ群 3.7%、デュピルマブ 300 mg QW 群 12.7%）及びアレルギー性結膜炎（プラセボ群 0%、デュピルマブ 300 mg QW 群 9.1%）であった。臨床検査（SOC）の TEAE の全体的な発現頻度はデュピルマブ 300 mg QW 群（7.3%）に比べてプラセボ群（20.4%）で高かった。プラセボ群での臨床検査（SOC）の最もよく見られた TEAE は白血球数増加及び好中球数増加であり、それぞれ患者の 5.6%に報告されたのに対し、デュピルマブ 300 mg 群ではそれぞれ 1.8%又は報告はなかった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

本試験では、治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下に発現した SAE 及び死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見、及び身体的所見に臨床的に意味のある変化又は投与群間の差は認められなかった。臨床検査値の結果において、乳酸脱水素酵素（LDH）を除き、臨床的に意味のある変化又は投与群間の差は認められなかった。血清 LDH のベースラインからの変化量の平均値は、デュピルマブ 300 mg QW 群で軽微な減少傾向を示した（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Figure 43 Post-text Table 6-9]）。

抗薬物抗体の結果

ADA 陽性は、デュピルマブ 300 mg QW 群の 55 名中 4 名の患者で検出され、プラセボ群の患者では検出されなかった（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 55 and Table 57]）。ADA 陽性を示したデュピルマブ 300 mg QW 群の 4 名のうち、1 名は高抗体価の ADA 陽性を伴う持続性反応を示した（[Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Table 56]）。高抗体価の ADA 陽性又は持続性反応と関連のある TEAE 又は治験薬投与下に発現した SAE はなかった。

結論

本 Proof-of-Concept 試験の結果、中等症から重症の AD の成人患者にデュピルマブ 300 mg を 12 週間毎週 1 回 SC 投与したときの忍容性は全般的に良好であることが示された。

1.1.5.3 R668-AD-1121（第 2a 相、4 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）

[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01]

試験デザイン

R668-AD-1121 は、中等症から重症の AD の成人患者を対象に TCS との併用で 4 週間毎週 1 回 SC 投与したときのデュピルマブの安全性を評価することを目的とした、第 2a 相、11 週間（投与期間：4 週間、追跡調査期間：7 週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性の要約は、[Module 2.7.3 の 2.2.1 項]に記載されている。

曝露

R668-AD-1121 試験では、予定された 4 回の毎週 1 回投与を完了した患者の割合は、プラセボ群（60.0% [6/10 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（21/21 名 [100%]）で高かった。治験薬投与回数の平均値（±SD）は、プラセボ群で 3.5（±0.71）回に対しデュピルマブ 300 mg 群で 4.0（±0.00）回であった（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Table 18]）。治験薬曝露期間（平均値 [±SD]）は、プラ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

セボ群（26.4 [±4.38] 日）とデュピルマブ 300 mg QW 群（27.9 [±0.54] 日）で同程度であった（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Table 10]）。

表 8 - R668-AD-1121 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo (N=10)	Dupilumab 300 mg (N=21)
Patients with at least 1 TEAE	7 (70.0%)	12 (57.1%)
Patients with study drug related TEAEs	4 (40.0%)	6 (28.6%)
Patients with at least 1 TEAE by severity		
Grade 1 (Mild)	7 (70.0%)	9 (42.9%)
Grade 2 (Moderate)	3 (30.0%)	4 (19.0%)
Grade 3 (Severe)	0	1 (4.8%)
Grade 4 (Life Threatening)	0	0
Grade 5 (Death)	0	0
Patients with serious TEAEs	1 (10.0%)	0
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study1 (10.0%) drug		0
Patients with TEAEs resulting in death	0	0

A patient who had AEs of different severities was counted in each severity category.

A patient who reported 2 or more TEAEs with the same preferred term was counted only once for that term using the highest severity.

A patient who reported 2 or more TEAEs with different preferred terms within the same system organ class was counted only once in that system organ class using the highest severity.

Source: Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Table 11, Section 5.2.3, Section 5.3.2.1, and Section 5.3.2.2, and Post-text Table 5.5

有害事象

両投与群に最もよく見られた TEAE は、感染症および寄生虫症（SOC）（プラセボ群 30.0%、デュピルマブ 300 mg QW 群 57.1%、以下同順）及び神経系障害（SOC）（それぞれ 20.0%及び 19.0%）の事象であった（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Table 12]）。感染症および寄生虫症（SOC）の最もよく見られた PT は鼻咽頭炎であり、両投与群に同程度の発現頻度で認められた。次によく見られた SOC は、神経系障害（それぞれ 20.0%及び 19.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（それぞれ 10.0%及び 19.0%）、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害（それぞれ 10.0%及び 19.0%）であった。その他によく見られた PT 別の TEAE は頭痛及び口腔咽頭痛であり、これらの事象の発現頻度はいずれも両投与群間で均衡していた。デュピルマブと外用ステロイド薬（1 日 1 回塗布）との有害な相互作用を示唆する皮膚に関する TEAE は認められなかった。

1 件の重度の TEAE（細菌性気管支炎）がデュピルマブ 300 mg QW 群の患者で報告された。この事象は重篤なものではなく、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。その他の全ての TEAE は、重症度が軽度又は中等度であった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群（40.0%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（28.6%）で低かった（表 8）。試験集団全体として、治験薬投与下に発現した SAE は 1 名、治験薬

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

の投与中止に至った TEAE は 1 名に認められた。これらの事象はいずれもプラセボ群の患者で報告されたものであった。

本試験中に死亡した患者はいなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

血液学的検査、血液生化学的検査、又は尿検査値のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に臨床的に意味のある傾向は見られなかった（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Section 5.4]）。

抗薬物抗体の結果

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（持続性反応）がデュピルマブ 300 mg QW 群の患者 1 名で検出された。デュピルマブ 300 mg QW 群の ADA 陽性の持続性反応を示した患者に全身デュピルマブ濃度の大幅な又は急激な低下は認められなかった（[Module 5.3.5.1-1 R668-AD-1121.01 Table 28]）。

結論

本第 2a 相試験の結果、中等症から重症の慢性 AD の成人患者に TCS（1 日 1 回塗布）との併用で 4 週間毎週 1 回 SC 投与したときのデュピルマブ 300 mg の安全性及び忍容性はおおむね裏付けられた。以前の単独療法試験での成績と比較して、TEAE の発現頻度及び発現傾向に臨床的関連のある差はなかった。

1.1.5.4 R668-AD-1021（第 2b 相、16 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）

[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021]

試験デザイン

R668-AD-1021 は、中等症から重症の AD の成人患者を対象に毎週 1 回 SC 投与したときのデュピルマブの複数用法・用量の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価することを目的とした、第 2b 相、32 週間（投与期間：16 週間、追跡調査期間：16 週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性の要約は、[Module 2.7.3 の 2.4.1 項]に記載されている。

曝露

予定された 16 回の毎週 1 回投与を完了した患者の割合は、プラセボ群（59.0% [36/61 名]）に比べてデュピルマブ併合群（69.5% [221/318 名]）で高かった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 37]）。デュピルマブ群の患者は、平均（±SD）で 102.4（±24.70）日間にわたって 14.4（±3.51）回の投与を受けた。プラセボ群の患者は、平均（±SD）で 91.4（±33.94）日間にわたって 12.8（±4.87）回の投与を受けた。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 9 - R668-AD-1021 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

	Dupilumab						
	Placebo QW (N=61)	100 mg Q4W (N=65)	300 mg Q4W (N=65)	200 mg Q2W (N=61)	300 mg Q2W (N=64)	300 mg QW (N=63)	Combined (N=318)
Patients with at least 1 TEAE	49 (80.3%)	53 (81.5%)	56 (86.2%)	46 (75.4%)	50 (78.1%)	53 (84.1%)	258 (81.1%)
Patients with study drug related TEAEs	15 (24.6%)	22 (33.8%)	16 (24.6%)	16 (26.2%)	19 (29.7%)	24 (38.1%)	97 (30.5%)
Patients with at least 1 TEAE by severity							
Grade 1 (Mild)	22 (36.1%)	26 (40.0%)	32 (49.2%)	25 (41.0%)	23 (35.9%)	32 (50.8%)	138 (43.4%)
Grade 2 (Moderate)	18 (29.5%)	21 (32.3%)	18 (27.7%)	18 (29.5%)	22 (34.4%)	19 (30.2%)	98 (30.8%)
Grade 3 (Severe)	9 (14.8%)	6 (9.2%)	6 (9.2%)	3 (4.9%)	5 (7.8%)	2 (3.2%)	22 (6.9%)
Grade 4 (Life Threatening)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Grade 5 (Death)	0	0	0	0	0	0	0
Patients with serious TEAEs	4 (6.6%)	5 (7.7%)	3 (4.6%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	12 (3.8%)
Patients with TEAEs Leading to Drug and Study Discontinuation	3 (4.9%)	10 (15.4%)	3 (4.6%)	3 (4.9%)	4 (6.3%)	1 (1.6%)	21 (6.6%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0	0	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Tables 39, 42, 44, and 45, and Post-text Table 3.1.9

有害事象

デュピルマブの投与量と TEAE の発現頻度の間に関連性は見られなかった。また、デュピルマブの各用法・用量群の間で TEAE の発現頻度に明らかな差のある PT 別の TEAE はなかった。1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった。TEAE を発現した患者の割合が最も高かった上位 2 種類の SOC は、感染症および寄生虫症並びに皮膚および皮下組織障害であった。これらの SOC の TEAE を発現した患者の割合は、いずれもプラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった ([Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 41])。感染症および寄生虫症 (SOC) の最もよく見られた PT は、鼻咽頭炎及び上気道感染であった。鼻咽頭炎は全ての投与群に同程度の発現頻度で報告されたが、上気道感染はデュピルマブ併合群 (7.2% [23/318 名]) に比べてプラセボ群 (18.0% [11/61 名]) に高い発現頻度で報告された。皮膚および皮下組織障害 (SOC) の最もよく見られた TEAE はアトピー性皮膚炎 (増悪) であり、全ての投与群に同程度の発現頻度で報告された。3 番目に高かった神経系障害 (SOC) の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群で 9.8% [6/61 名] 及びデュピルマブ併合群で 16.0% [51/318 名] であった。神経系障害 (SOC) の最もよく見られた PT は頭痛であり、プラセボ群の 3.3% [2/61 名] 及びデュピルマブ併合群の 10.7% (34/318 名) の患者で報告された。デュピルマブの各用法・用量群の間でデュピルマブの投与量と頭痛の発現頻度との関連性は見られなかった。

次に TEAE を発現した患者の割合が高かった SOC は、胃腸障害並びに一般・全身障害および投与部位の状態であった。これらの SOC の TEAE を発現した患者の割合は、いずれもプラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった。デュピルマブの各用法・用量群を通して明らかな傾向は見られなかった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

1 件以上の重度の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ併合群で低かった（表 9）。個々の治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度は、プラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった。また、デュピルマブの投与量と治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度との間に関連性は見られなかった。最もよく見られた治験薬投与下に発現した SAE は AD の悪化であり、これらの全ての事象は試験中に薬物療法により消失した。喘息の悪化と関連する 1 件の治験薬投与下に発現した SAE がデュピルマブ 100 mg Q4W 群の患者で報告され、治験担当医師により治験薬と因果関係が否定できないと判断された。この事象は重症度が中等度であり、薬物療法により消失した。本試験中に死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

個々の生化学及び血液学的臨床検査値の平均値及び中央値は、各来院時点でベースライン値と概して一致していた又はベースラインからの小さい不規則な変動を示した。デュピルマブ群の患者において経時的な LDH 値の減少が見られた。この結果は、デュピルマブ群の患者で観察された有効性結果を考えると（[Module 2.7.3 の 2.4.2 項]）、文献で報告された LDH 濃度と AD の重症度との相関関係と整合するものであった（[Kou 2014]、[Mukai 1990]）。デュピルマブ群の患者においてアルカリホスファターゼの平均値に軽微な用量依存的な減少を示唆する傾向が見られた。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化又は投与群間の差はなかった。

抗薬物抗体の結果

いずれの時点でも ADA 陽性の発現はデュピルマブの投与量及び投与頻度とおおむね反比例していた。ADA 陽性患者における機能性デュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者で見られた濃度の範囲内であった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 7.2]）。

結論

本第 2b 相試験の結果、16 週間の投与期間で評価されたデュピルマブの 100 mg Q4W から 300 mg QW までの全ての 5 用法・用量は、プラセボと比較して全般的に安全性プロファイルが良好であることが示された。

1.1.5.5 R668-AD-1307（第2相、16週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）

[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307]

試験デザイン

R668-AD-1307は、中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象にデュピルマブ SC 投与の安全性及び臨床的有効性の評価並びに Th2 が介在する疾患メカニズムに対するデュピルマブの影響の探索を目的とした、第2相、32週間（投与期間：16週間、追跡調査期間：16週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性、有効性評価、並びに薬物濃度及びバイオマーカー濃度の評価の要約は、それぞれ[Module 2.7.3 の 2.5.1 項]、[Module 2.7.3 の 2.5.2 項]、及び [Module 2.7.2 の 2.3.6 項]に記載されている。

曝露

予定された16回の毎週1回200 mg SC 投与を完了した患者の割合は、プラセボ群（25.9% [7/27名]）に比べてデュピルマブ 200 mg QW 群で高かった（77.8% [21/27名]）（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 65]）。デュピルマブ 200 mg QW 群の患者は、平均（±SD）で101.3（±26.95）日間にわたって14.4（±3.83）回の投与を受けた。プラセボ群の患者は、平均（±SD）で73.8（±37.27）日間にわたって10.4（±5.18）回の投与を受けた。投与終了後の観察期間が211日以上（少なくとも30週間）であった患者の割合は、プラセボ群（48.1% [13/27名]）に比べてデュピルマブ 200 mg QW 群（63.0% [17/27名]）で高かった（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Post-text Table 1.4.2]）。

表 10 - R668-AD-1307 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo QW (N=27)	Dupilumab 200 mg QW (N=27)
Patients with at least 1 TEAE	23 (85.2%)	24 (88.9%)
Patients with study drug related TEAEs	7 (25.9%)	9 (33.3%)
Patients with at least 1 TEAE by severity		
Grade 1 (Mild)	10 (37.0%)	12 (44.4%)
Grade 2 (Moderate)	9 (33.3%)	11 (40.7%)
Grade 3 (Severe)	4 (14.8%)	1 (3.7%)
Grade 4 (Life Threatening)	0	0
Grade 5 (Death)	0	0
Patients with serious TEAEs	3 (11.1%)	0
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	4 (14.8%)	3 (11.1%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0

Source: Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Tables 66 and 68, and Listing 16.2.7.3

有害事象

1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ 200 mg QW 群で同程度であった（表 10）。プラセボ及びデュピルマブ 200 mg QW の両投与群に報告された TEAE のプロファイルは、薬剤の SC 投与を受ける AD 患者集団のものと一致していた。プラセボ及びデュピルマブ 200 mg QW の各投与群で TEAE を発現した患者の割合が高かった上位 3 種類の SOC は、感染症および寄生虫症（プラセボ群 48.1%、デュピルマブ 200 mg QW 群 63.0%、以下同順）、皮膚および皮下組織障害（それぞれ 33.3% 及び 22.2%）、並びに傷害、中毒および処置合併症（それぞれ 18.5% 及び 22.2%）であった。これらの各 SOC の TEAE は、広い範囲の様々な事象の種類が発現しており、プラセボ群とデュピルマブ 200 mg QW 群で均衡していた（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 67]）。感染症および寄生虫症（SOC）において、個々の TEAE の発現頻度はプラセボ群と 200 mg QW 群で概して均衡しており、いずれかの投与群に 10% 以上の発現頻度で報告された TEAE は、鼻咽頭炎（プラセボ群 18.5% [5/27 名]、デュピルマブ 200 mg QW 群 11.1% [3/27 名]）、上気道感染（両投与群共に 14.8% [4/27 名]）、及びウイルス性上気道感染であった。皮膚および皮下組織障害（SOC）のアトピー性皮膚炎もいずれかの投与群に 10% 以上の発現頻度で報告された TEAE であった（両投与群共に 14.8% [4/27 名]）。

重度の TEAE は、プラセボ群の 4 名（14.8%）及びデュピルマブ 200 mg QW 群の 1 名（3.7%）の患者に認められた（表 10）。デュピルマブ 200 mg QW 群の当該患者では 2 件の重度の TEAE が報告されており、1 件は ALT 増加（スクリーニング時の 142 IU/L から 338 IU/L に増加 [基準範囲: 6~43 IU/L]）及び 1 件は AST 増加（スクリーニング時の 67 IU/L から 295 IU/L に増加 [基準範囲: 11~36 IU/L]）で、ビリルビン増加を伴うものではなかった。これらの重度の TEAE は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されており、試験中に消失した。この患者は治験依頼者及び治験担当医師の判断により治験を中止し、ALT 及び AST の異常値の主な原因と考えられたアルコール過剰摂取に対する治療を開始した（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 8.2.3]）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ 200 mg QW 群で同程度であった。治験薬投与下に発現した SAE は、合計 3 名の患者で報告され（冠動脈狭窄、胆嚢炎、及び筋骨格痛が各 1 件）、いずれもプラセボ群の患者で報告されたものであった。

本試験中に死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

デュピルマブ 200 mg QW 群では収縮期血圧（平均値）の低下傾向がベースラインから試験終了時（Week 32）までの期間にわたって見られたが、プラセボ群では収縮期収血圧のベースラインからの変化を示さなかった（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Figure 44]、[R668-AD-1307 Post-text Table 3.4.4.1]）。また、デュピルマブ 200 mg QW 群では体重（平均値 [±SD]）の漸増傾向がベースラインから Week 32 へまでの期間にわたって見られたが（Week 32 で 2.1 [±3.2] kg の増加）、プラセボ群では体重増加を示さなかった（Week 32 で 0.0 [±2.9] kg）（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Figure 45]、R668-AD-1307

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Post-text Table 3.4.4.1)。血液学的検査、血液生化学的検査、又は尿検査値のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に意味のある傾向は見られなかった。

抗薬物抗体の結果

ADA の発現頻度は、先行試験で観察された発現頻度と概して一致していた。ADA の持続性反応がプラセボ群の 1 名（3.7% [1/27 名]）及びデュピルマブ 200 mg QW 群の 5 名（18.5% [5/27 名]）の患者に認められた（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Table 74]）。ほとんどの ADA 陽性患者の機能性デュピルマブ濃度は、ADA 陰性患者の濃度範囲内であった。ADA 陽性を示したデュピルマブ 200 mg QW 群の全ての患者のうち、3 名の患者に治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された注射部位関連 AE が認められた。これらの患者のうち 2 名は最高値が高抗体価（>10,000）に分類される ADA 陽性を示した。また、ISR が ADA 陽性を示さなかった患者に比較的良好に見られた。ADA 陽性患者で報告された ISR に重篤な又は重度のものはなかった（[Module 5.3.4.2-2 R668-AD-1307 Section 9.2]）。

結論

本第 2 相試験の結果、中等症から重症の AD の成人患者にデュピルマブ 200 mg QW を 16 週間 SC 投与したときの安全性及び忍容性が裏付けられた。また、プラセボと比較してデュピルマブの安全性プロファイルは全般的に良好であることが示された。

1.1.5.6 R668-AD-1314（第 2 相、16 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）

[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314]

試験デザイン

R668-AD-1314 は、デュピルマブ 300 mg を毎週 1 回 SC 投与している中等症から重症の AD の成人患者を対象に、沈降破傷風トキソイドを含む Adacel[®]（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性を評価することを目的とした、第 2 相、32 週間（投与期間：16 週間、追跡調査期間：16 週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。Week 12 に患者に Adacel[®]（Tdap ワクチン、筋肉内 [IM]）及び Menomune[®]（SC）を片腕に 1 剤ずつ、AD の病変部位を可能な限り避けて接種した。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性並びに有効性評価の要約は、それぞれ[Module 2.7.3 の 2.6.1 項]及び [Module 2.7.3 の 2.6.2 項]に記載されている。

曝露

治験薬曝露期間の平均値（±SD）（プラセボ群 110.2 [±13.72] 日、デュピルマブ 300 mg QW 群 108.3 [±15.76] 日）及び治験薬投与回数の平均値（±SD）（プラセボ群 15.4 [±2.06] 回、デュピルマブ 300 mg QW

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

群 15.4 [±2.25] 回) は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度であった ([Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 29])。各投与群の患者の 84%以上が予定された 16 回の毎週 1 回投与を完了した。

表 11 - R668-AD-1314 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo QW (N=97)	Dupilumab 300 mg QW (N=97)
Patients with at least 1 TEAE	60 (61.9%)	54 (55.7%)
Patients with study drug related TEAEs	10 (10.3%)	18 (18.6%)
Patients with at least 1 TEAE by severity		
Grade 1 (Mild)	29 (29.9%)	25 (25.8%)
Grade 2 (Moderate)	30 (30.9%)	27 (27.8%)
Grade 3 (Severe)	1 (1.0%)	2 (2.1%)
Grade 4 (Life Threatening)	0	0
Grade 5 (Death)	0	0
Patients with serious TEAEs	0	3 (3.1%)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	0	5 (5.2%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0

Source: Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Tables 30 and 33, Post-text Table 7.3.1

有害事象

Adacel[®]接種によるワクチン応答（抗破傷風 IgG の抗体価がベースラインのワクチン接種前から 4 倍以上増加）及び Menomune[®]接種によるワクチン応答（髄膜炎菌の血清型 C に対する血清中殺菌性抗体 [SBA] の抗体価が 8 以上）の Week 16 時点の陽性化は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群に同様に見られた ([Module 2.7.3 の 2.6.2 項]参照)。

1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度であった。TEAE を発現した患者の割合が最も高かった SOC は感染症および寄生虫症であり、その患者の割合はプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度であった ([Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 31])。感染症および寄生虫症 (SOC) の個々の TEAE の発現頻度は、結膜炎がデュピルマブ 300 mg QW 群の患者でのみ報告された以外は（プラセボ群 0% [0/97 名]、デュピルマブ 300 mg QW 群 8.2% [8/97 名]）、いずれもプラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で概して同程度であった。一般・全身障害および投与部位の状態 (SOC) の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群 (7.2% [7/97 名]) に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群 (16.5% [16/97 名]) で高かった。これは主に注射部位の事象の発現頻度が高かったためであった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群で高かったが、これは前段落で述べたように、主に治験薬と関連性のある注射部位の事象の発現頻度が高かったためであった ([Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Table 32])。

重度の TEAE を発現した患者の割合は各投与群で同程度であり (表 11)、これらの全ての事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ 300 mg QW 群の重度の TEAE を発

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

現した患者のうち 1 名は、合計 8 回の治験薬の投与を受けた後の Day 49 に菌状息肉症第 4 期（報告者の AE 用語：皮膚 T 細胞性リンパ腫）の重症度が重度の治験薬投与下に発現した SAE を発現した。本事象は Day 50 に治験薬の投与中止及び試験の中止に至り、試験終了時点で転帰は未回復（継続中）である。デュピルマブ 300 mg QW 群の持続中の高血圧歴を有する別の患者は、Day 160 に動悸（報告者の AE 用語：動悸）の重度の事象 1 件を発現した。本 TEAE は重篤と判断されず、1 日後に消失した。プラセボ群の重度の TEAE を発現した患者 1 名は、Day 100 に重度の AD の悪化を発現し、本事象は Day 114 に消失した（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 8.2.3]、[R668-AD-1314 Post-text Table 7.3.3]）。

Adacel[®] ワクチンに関連した ISR はプラセボ群の患者でのみ報告された（3.1%[3/97 名]）。Menomune[®] ワクチンに関連した ISR はいずれの患者でも報告されなかった（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Post-text Tables 7.2.8 and 7.2.9]）。

1 件以上の治験薬投与下に発現した SAE を発現した患者は、デュピルマブ 300 mg QW 群で 3 名であり、プラセボ群ではいなかった（表 11）。3 件の治験薬投与下に発現した SAE のうち 2 件（1 件の扁平上皮癌及び 1 件の菌状息肉症第 4 期はそれぞれ 1 名で報告された）は、治験薬との因果関係が否定された。3 番目の患者は、合計 3 回の治験薬の投与を受けた後の Day 15 に重症度が中等度の血清病様反応の重篤な事象を発現した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、潜在的な SUSAR としてフラグを付す事象に該当したため、治験薬の投与中止とそれに続いて Day 22 に試験の中止に至った（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 8.2.5.2]）。この患者では、ADA 陽性が Day 15 と Day 22 の早期中止来院時点に認められ、抗体価の最高値は Day 22 での 122,880 であった。この血清病様反応の重篤な事象は Day 36（発現から 21 日後）に消失したと報告された。

本試験中に死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

各血液生化学的及び血液学的検査項目の平均値及び中央値は、全般的にベースラインからの変化又は傾向を示さなかった。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。発現した ADA のほとんどで抗体価は低く、機能性デュピルマブの血清中濃度に影響を及ぼしていないと考えられた。

抗薬物抗体の結果

ADA の結果は、過去に実施した R668-AD-1021 用量検討試験における 300 mg QW 群と全体的に同様の結果であった（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 9.2]）。ADA 陽性の持続性反応は、プラセボ群の 2.1%（2/97 名）の患者で見られたが、デュピルマブ 300 mg QW 群の患者では見られなかった。

結論

本第 2 相試験の結果、中等症から重症の AD の成人患者においてデュピルマブ 300 mg SC 投与は T 細胞依存性のワクチン（Adacel[®] [Tdap]）及び T 細胞非依存性のワクチン（Menomune[®]）に対する免

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

疫応答に影響を及ぼさないことが示された。SUSAR と判断された血清病様反応の重篤な事象（治験薬の投与中止後に消失）が 1 名の患者に発現したことを除き、中等症から重症の AD の成人患者にデュピルマブ 300 mg を 16 週間毎週 1 回 SC 投与したときの忍容性は全般的に良好であり、安全性プロファイルは望ましいものであった。

1.1.5.7 R668-AD-1334（Liberty AD SOLO1）（第 3 相、16 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）

[[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334](#)]

試験デザイン

R668-AD-1334 は、中等症から重症の AD の成人患者を対象に 16 週間毎週 1 回又は隔週 1 回 SC 投与したときのデュピルマブ 300 mg の有効性及び安全性を確認することを目的とした、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。試験期間は、試験を完了した患者では 28 週間（投与期間：16 週間、追跡調査期間：12 週間）、又は投与期間終了後に維持療法試験（R668-AD-1415）若しくは OLE 試験（R668-AD-1225）に組み入れられた患者では 16 週間（投与期間：16 週間、追跡調査期間：無し）であった。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性の要約は、[[Module 2.7.3 の 2.7.1 項](#)]に記載されている。

曝露

治験薬投与回数の平均値は、プラセボ群で 14.1 回、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 15.1 回、及び 300 mg QW 群で 14.9 回であった（[[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 50](#)]）。予定された 16 回の週 1 回投与を完了した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 81.2% [186/229 名] 及び 80.3% [175/218 名]）に比べてプラセボ群（73.4% [163/222 名]）で低かった。治験薬曝露期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 107.8 日及び 105.3 日）に比べてプラセボ群（100.9 日）で短かった（[[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 5.2.1/2](#)]）。観察期間の平均値（±SD）は、プラセボ群で 133.3（±34.91）日、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 131.5（±33.04）日、及び 300 mg QW 群で 126.6（±34.46）日であった。

表 12 - R668-AD-1334 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo QW (N=222)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=229)	300 mg QW (N=218)	Combined (N=447)
Patients with at least 1 TEAE	148 (66.7%)	171 (74.7%)	151 (69.3%)	322 (72.0%)
Patients with study drug related TEAEs	42 (18.9%)	67 (29.3%)	68 (31.2%)	135 (30.2%)
Patients with at least 1 TEAE by severity				
Grade 1 (Mild)	64 (28.8%)	91 (39.7%)	88 (40.4%)	179 (40.0%)
Grade 2 (Moderate)	64 (28.8%)	66 (28.8%)	52 (23.9%)	118 (26.4%)
Grade 3 (Severe)	20 (9.0%)	14 (6.1%)	11 (5.0%)	25 (5.6%)

Patients with Adverse Events	Placebo QW (N=222)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=229)	300 mg QW (N=218)	Combined (N=447)
Grade 4 (Life Threatening)	1 (0.5%)	0	0	0
Grade 5 (Death)	0	0	0	0
Patients with serious TEAEs	12 (5.4%)	7 (3.1%)	2 (0.9%)	9 (2.0%)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	2 (0.9%)	4 (1.7%)	4 (1.8%)	8 (1.8%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0	0	0

Source: Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Tables 52 and 57, and Listing 2.7.2

有害事象

全試験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群（66.7%）及びデュピルマブ 300 mg QW 群（69.3%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群（74.7%）で高かった（表 12）。16 週間の投与期間中にいずれかの投与群（プラセボ群又はデュピルマブ併合群）に TEAE を発現した患者の割合が 10%以上で報告された SOC は、感染症および寄生虫症、一般・全身障害および投与部位の状態、並びに皮膚および皮下組織障害であった。感染症および寄生虫症（SOC）並びに一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、いずれもプラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった。皮膚および皮下組織障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群に比べてプラセボ群で高かった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 53]）。比較的良好に見られる TEAE（いずれかの投与群に 2%以上）のうちプラセボ群に比べてデュピルマブの両投与群に 1%以上高い発現頻度で認められた TEAE は、注射部位反応、鼻咽頭炎、アレルギー性結膜炎、結膜炎、及び下痢であった。デュピルマブの両投与群に比べてプラセボ群に 1%以上高い発現頻度で認められた TEAE は、アトピー性皮膚炎（AD の悪化又は再燃の典型的な報告事象）及びそう痒症であった。

全試験期間中に 1 件以上の重度の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で低かった（表 12）。16 週間の投与期間中にいずれかの投与群に 2 名以上の患者で報告された重度の TEAE の PT は、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎であった。アトピー性皮膚炎の発現頻度はプラセボ群（5.9% [13/222 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 2.6% [6/229 名] 及び 0.9% [2/218 名]）で低かった。一方で、アレルギー性結膜炎の発現頻度はプラセボ群（0%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 0.4% [1/229 名] 及び 0.9% [2/218 名]）で高かった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 54]）。

全試験期間中に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群で高かった（表 12）。この投与群間の差は、主に注射部位反応（最もよく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT）がプラセボ群（5.9% [13/222 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

投与群（それぞれ 7.4% [17/229 名] 及び 17.0% [37/218 名]）に高い頻度で認められたためであった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 7.4.1.1/1]）。

全試験期間中に 1 件以上の治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で低かった（表 12）。いずれかの投与群に PT 別で 2 名以上の患者に認められた SAE は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群に低い頻度で報告された。その内訳は、アトピー性皮膚炎（プラセボ群 1.4% [3/222 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0.9% [2/229 名]、及び 300 mg QW 群 0%）及び自殺念慮（プラセボ群 0.9% [2/222 名]、デュピルマブの各投与群共に 0%）であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 8.2.1.1/1]）。追跡調査期間中にプラセボ群の 1 名は予定された投与を完了してから 11 週間後の Day 189 に敗血症、Day 190 に医療機器関連感染の重度の SAE を発現した。この患者は、vancomycin、meropenem、及び tobramycin による治療を開始した。Day 190 に患者の血液からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染（本事象も重度の SAE である）が明らかになった後、患者は oxacillin による治療を受けた。感染が疑われた患者のペースメーカーリードは取り替えられた。その後、これらの 3 件の SAE はいずれも消失した（消失日は不明）（簡潔な叙述：[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 8.2.5.2]参照）。本試験中に死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

各血液生化学的及び血液学的検査項目の平均値及び中央値は、全般的に各来院時点でベースライン値と一致していたか又はベースラインからの小さい不規則な変動を示した。デュピルマブの各投与群では LDH 値の減少が投与期間にわたって見られた。この結果は、文献で報告された LDH 濃度と AD の重症度との相関関係と整合するものであった（Kou 2014、Mukai 1990）。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。

抗薬物抗体の結果

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は、投与頻度と反比例関係であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 9.2.1]）。治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者の割合は、プラセボ群（1.0% [2/209 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 6.8% [15/222 名] 及び 2.9% [6/206 名]）で高かった。ADA 陽性の持続性反応は、デュピルマブの各投与群にそれぞれ 1 名の患者で認められた。NAb はデュピルマブを投与された患者全体の 2% 未満で検出された（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 10.2.1.1/3]）。

デュピルマブを投与された患者において、ADA 陰性患者に比べて ADA 陽性患者に ISR 及びアトピー性皮膚炎が高い頻度で報告されたことを除き、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で TEAE の発現頻度に顕著な差はなかった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 10.2.2.1/1]、[R668-AD-1334 Post-text Table 10.2.2.1/4]）。SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度に関しても ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で異なる傾向は見られなかった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Tables 10.2.2.1/5 and 10.2.2.1/6)）。また、NAb 陽性患者の安全性プロファイルに特徴的な傾向は見られなかった ([Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 10.2.2.4/1])。

結論

本試験の結果、外用薬で AD を十分にコントロールできない中等症から重症の AD の患者に 16 週間の単独療法で投与したときのデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の 2 用法・用量は全般的に安全で忍容性も良好であることを示唆した比較的早期段階の第 2 相試験での結果が裏付けられた。

日本人部分集団の安全性成績

全体集団及び日本人部分集団（試験の実施地域：日本）の全試験期間中に TEAE を発現した患者の要約を、それぞれ表 12 及び[Module 5.3.5.3-4 Others 表 13]に示す。

全試験期間中に治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、全体集団では全体的に低く、プラセボ群 (5.4% [12/222 名]) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 3.1% [7/229 名] 及び 0.9% [2/218 名]) で数値的に低かった。日本人部分集団でも同様の結果 (プラセボ群 5.7% [2/35 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 2.8% [1/36 名]、及び 300 mg QW 群 0% [0/35 名]) であった。全試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、全体集団では全体的に低かったが、プラセボ群 (0.9% [2/222 名]) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 1.7% [4/229 名] 及び 1.8% [4/218 名]) で数値的に高かった。日本人部分集団では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

全体集団と日本人部分集団で TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差異は見られず、安全性成績に一貫性が認められた。

自己投与時の安全性成績

R668-AD-1334 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安全性を検討した。

全体集団 (SAF) のデュピルマブの各投与群で自己投与を行った患者の割合は、300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群でそれぞれ 76.9% (176/229 名) 及び 76.6% (167/218 名) (併合群 76.7% [343/447 名]) であった (表 12、[Module 5.3.5.3-4 Others 表 15])。全試験期間中に治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の自己投与集団でそれぞれ 2.8% 及び 0.6%、全体集団ではそれぞれ 3.1% 及び 0.9% であった。全試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の自己投与集団でそれぞれ 1.1% 及び 1.8%、全体集団ではそれぞれ 1.7% 及び 1.8% であった。注射部位反応を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の自己投与集団でそれぞれ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

9.1%及び 17.4%（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 16]）、全体集団ではそれぞれ 10.0%及び 19.7%であった（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Post-text Table 7.2.3.1/1]）。

日本人部分集団（SAF）のデュピルマブの各投与群で自己投与を行った患者の割合は、300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群でそれぞれ 88.9%（32/36 名）及び 82.9%（29/35 名）（併合群 85.9% [61/71 名]）であった（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 13]、[Module 5.3.5.3-4 Others 表 17]）。全試験期間中に治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の日本人自己投与集団でそれぞれ 3.1%及び 0%、日本人部分集団全体ではそれぞれ 2.8%及び 0%であった。日本人部分集団では全試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者はいなかった。注射部位反応を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の日本人自己投与集団でそれぞれ 12.5%及び 13.8%（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 18]）、日本人部分集団全体ではそれぞれ 11.1%及び 17.1%であった（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 19]）。

全体集団と日本人部分集団において、各集団の全体と自己投与集団で TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差異は見られず、自己投与における特段の安全性上の懸念は認められなかった。

1.1.5.8 R668-AD-1416（Liberty AD SOLO2）（第 3 相、16 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）

[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416]

試験デザイン

R668-AD-1416 は、中等症から重症の AD の成人患者を対象に 16 週間毎週 1 回又は隔週 1 回 SC 投与したときのデュピルマブ 300 mg の有効性及び安全性を確認することを目的とした、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。試験期間は、試験を完了した患者では 28 週間（投与期間：16 週間、追跡調査期間：12 週間）、又は投与期間終了後に維持療法試験（R668-AD-1415）若しくは OLE 試験（R668-AD-1225）に組み入れられた患者では 16 週間（投与期間：16 週間、追跡調査期間：無し）であった。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性の要約は、[Module 2.7.3 の 2.8.1 項]に記載されている。

曝露

治験薬投与回数の平均値は、プラセボ群で 14.1 回、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 15.4 回、及び 300 mg QW 群で 15.2 回であった（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 50]）。予定された 16 回の週 1 回投与を完了した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 84.3% [199/236 名] 及び 85.7% [203/237 名]）に比べてプラセボ群（69.2% [162/234 名]）で低かった。治験薬曝露期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 109.1 日及び 107.4 日）に比べてプラセボ群（100.7 日）で短かった（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 5.2.1/2]）。観察期間の平均値（±SD）は、プラセボ群で 139.1（±30.43）日、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 131.7（±30.63）日、及び 300 mg QW 群で 128.6（±34.13）日であった。

表 13 - R668-AD-1416 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo QW (N=234)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=236)	300 mg QW (N=237)	Combined (N=473)
Patients with at least 1 TEAE	172 (73.5%)	156 (66.1%)	159 (67.1%)	315 (66.6%)
Patients with study drug related TEAEs	49 (20.9%)	65 (27.5%)	66 (27.8%)	131 (27.7%)
Patients with at least 1 TEAE by severity				
Grade 1 (Mild)	58 (24.8%)	79 (33.5%)	75 (31.6%)	154 (32.6%)
Grade 2 (Moderate)	94 (40.2%)	72 (30.5%)	71 (30.0%)	143 (30.2%)
Grade 3 (Severe)	20 (8.5%)	5 (2.1%)	13 (5.5%)	18 (3.8%)
Grade 4 (Life Threatening)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Grade 5 (Death)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Patients with serious TEAEs	16 (6.8%)	6 (2.5%)	9 (3.8%)	15 (3.2%)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	5 (2.1%)	2 (0.8%)	3 (1.3%)	5 (1.1%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)

Source: Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Tables 52 and 58, and Listing 2.7.2

有害事象

全試験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群（73.5%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 66.1%及び 67.1%）で低かった（表 13）。16 週間の投与期間中にいずれかの投与群に TEAE を発現した患者の割合が 10%以上で報告された SOC は、感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害、並びに筋骨格系および結合組織障害であった。感染症および寄生虫症（SOC）並びに皮膚および皮下組織障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、いずれもデュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった。一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）、神経系障害（SOC）、並びに筋骨格系および結合組織障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 53]）。比較的良好に見られる TEAE（いずれかの投与群に 2%以上）のうちプラセボ群に比べてデュピルマブの両投与群に 1%以上高い発現頻度で認められた TEAE は、注射部位反応、頭痛、結膜炎、及び口腔ヘルペスであった。デュピルマブの両投与群に比べてプラセボ群に 1%以上高い発現頻度で認められた TEAE は、アトピー性皮膚炎、うつ病、及び皮膚感染であった。

全試験期間中に 1 件以上の重度の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で低かった（表 13）。いずれかの投与群に 2 名以上の患者で報告された重度の TEAE の PT は、いずれもプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で低かった。その内訳はアトピー性皮膚炎（プラセボ群 5.6% [13/234 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0.4% [1/236 名]、及び 300 mg QW 群 1.7% [4/237 名]）、毛包炎（プラセボ群 0.9% [2/234]、デュピルマブの各投与群共に 0%）、敗血症（プラセボ群 0.9% [2/234 名]、デュピルマブの各投与群共に 0%）、及び急性腎不全（プラセボ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

群 0.9% [2/234 名]、デュピルマブの各投与群共に 0%) であった ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 7.3.1.4/1])。

全試験期間中に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群で高かった (表 13)。この投与群間の差は、主に注射部位反応 (最もよく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT) がプラセボ群 (5.1% [12/234 名]) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 12.3% [29/236 名] 及び 11.4% [27/237 名]) に高い頻度で認められたためであった ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 7.4.1.1/1])。

全試験期間中に 1 件以上の治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で低かった (表 13)。いずれかの投与群に PT 別で 2 名以上の患者に認められた SAE は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群に低い頻度で報告された。その内訳は、アトピー性皮膚炎 (プラセボ群 2.6% [6/234 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0%、及び 300 mg QW 群 0.4% [1/237 名])、敗血症 (プラセボ群 0.9% [2/234 名]、デュピルマブの各投与群共に 0%)、及び急性腎不全 (プラセボ群 0.9% [2/234 名]、デュピルマブの各投与群共に 0%) であった ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 8.2.1.1/1])。

試験中に 2 件の死亡例が報告された。デュピルマブ 300 mg Q2W 群の 1 名 (0.4%) の患者は喘息 (PT: 低酸素性虚血性脳症、喘息、及び呼吸不全) が原因で、デュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名 (0.4%) の患者は自殺 (PT: 自殺既遂) により死亡した ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 8.1.1.1/1])。いずれの死亡例も治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 8.2.5])。

臨床検査及びその他の安全性評価

各血液生化学的及び血液学的検査項目の平均値及び中央値は、全般的に各来院時点でベースライン値と一致していたか又はベースラインからの小さい不規則な変動を示した。デュピルマブの各投与群では LDH 値の減少が投与期間にわたって見られた。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。

抗薬物抗体の結果

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者の割合は、プラセボ群 (1.8% [4/218 名]) 及びデュピルマブ 300 mg QW 群 (2.7% [6/223 名]) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W (8.0% [18/225 名]) で高かった ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 9.2.1])。いずれかの時点で ADA 陽性を示した患者の全ての抗体価は、低抗体価又は中程度の抗体価に分類される抗体価であった。ADA の持続性反応は、デュピルマブの両投与群において認められなかった。

デュピルマブを投与された患者において、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間に TEAE の発現頻度に顕著な差はなかった ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 10.2.2.1/1]、[R668-AD-1416

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Post-text Table 10.2.2.1/4])。SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度に関しても ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で異なる傾向は見られなかった ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Tables 10.2.2.1/5 and 10.2.2.1/6])。また、NAb 陽性患者の安全性プロファイルに特徴的な傾向は見られなかった ([Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Post-text Table 10.2.2.4/1])。

結論

本試験の結果、外用薬で AD を十分にコントロールできない中等症から重症の AD の患者に 16 週間の単独療法で SC 投与したときのデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の 2 用法・用量は全般的に安全で忍容性も良好であることを示唆した比較的早期段階の第 2 相試験での結果が裏付けられた。

1.1.5.9 R668-AD-1224 (CHRONOS) (第 3 相、52 週間投与、二重盲検、プラセボ対照、TCS 併用療法試験)

[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224]

試験デザイン

R668-AD-1224 は、中等症から重症の AD の成人患者を対象に TCS との併用療法で投与したときのデュピルマブの有効性及び安全性を確認することを目的とした、第 3 相、64 週間（投与期間：52 週間、追跡調査期間：12 週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性の要約は、[Module 2.7.3 の 2.9.1 項]に記載されている。

曝露

治験薬投与回数の平均値は、プラセボ+TCS 群で 41.0 回、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 44.4 回、及び 300 mg QW+TCS 群で 46.3 回であった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 81])。予定された 52 回の週 1 回投与を完了した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群 (46.7% [147/315 名]) に比べてプラセボ+TCS 群 (34.0% [107/315 名]) 及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 (39.1% [43/110 名]) で低かった。

治験薬曝露期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 322.4 日及び 330.4 日）に比べてプラセボ+TCS 群 (296.4 日) で短かった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 82])。同様に、観察期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 370.0 日及び 376.1 日）に比べてプラセボ+TCS 群 (355.2 日) で短かった。

表 14 - R668-AD-1224 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
Patients with at least 1 TEAE	268 (85.1%)	100 (90.9%)	273 (86.7%)	373 (87.8%)
Patients with study drug related TEAEs	93 (29.5%)	37 (33.6%)	110 (34.9%)	147 (34.6%)
Patients with at least 1 TEAE by severity				
Grade 1 (Mild)	76 (24.1%)	34 (30.9%)	104 (33.0%)	138 (32.5%)
Grade 2 (Moderate)	162 (51.4%)	56 (50.9%)	150 (47.6%)	206 (48.5%)
Grade 3 (Severe)	30 (9.5%)	10 (9.1%)	19 (6.0%)	29 (6.8%)
Patients with serious TEAEs	20 (6.3%)	4 (3.6%)	10 (3.2%)	14 (3.3%)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	25 (7.9%)	3 (2.7%)	9 (2.9%)	12 (2.8%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 83 and Post-text Table 7.4.1.1/1

有害事象

最初の 16 週間の投与期間中にいずれかの投与群に 1 件以上の TEAE を発現した患者の割合が 20% 以上であった SOC は、感染症および寄生虫症、眼障害、皮膚および皮下組織障害、並びに一般・全身障害および投与部位の状態であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 84]）。感染症および寄生虫症（SOC）の最もよく見られた TEAE（PT）は、鼻咽頭炎及び上気道感染であり、いずれも全ての投与群に同程度の発現頻度で認められた。眼障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で高かった。これは主にアレルギー性結膜炎及び眼瞼炎の発現頻度に投与群間で不均衡があったためであった。一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）の TEAE を発現した患者の割合についても、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で高かった。これは主に ISR の発現頻度に投与群間で不均衡があったためであった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.3.2/1]）。一方で、皮膚および皮下組織障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群で高かった。これは主にアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度の投与群間の差によるものであった。

52 週間の投与期間に関する TEAE のプロファイルは、最初の 16 週間の投与期間で観察されたものと概して同様であった。

全試験期間中に 1 件以上の重度の TEAE を発現した患者の割合は、全ての投与群で同程度であった（表 14）。最初の 16 週間の投与期間中にいずれかの投与群に PT 別で 2 名以上の患者で報告された重度の TEAE は、アトピー性皮膚炎のみであった（プラセボ+TCS 群 1.6% [5/315 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 1.8% [2/110 名]、及び 300 mg QW+TCS 群 0.6% [2/315 名]）（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 86]）。

治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、全ての投与群で同程度であった。また、いずれかの投与群に PT 別で 2 名以上の患者で報告された SAE はなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 8.2.5.2]）。16 週間の投与期間中に SUSAR と判断された 4 件の SAE があった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

その内訳は、プラセボ+TCS 群の各 1 名で報告された肝機能検査異常、軟部組織の炎症、及び蕁麻疹、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 1 名で報告された斑状丘疹状皮疹であった。これら全ての SUSAR は、治験担当医師により治験薬又は治験手順との因果関係が否定できないと判断されており、試験期間中に消失した。

デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 27 歳の女性患者 1 名が試験期間中の Day 288 に自動車事故のため死亡した。本事象は治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 90])。

臨床検査及びその他の安全性評価

各血液生化学的及び血液学的検査項目の平均値及び中央値は、全般的に各来院時点でベースライン値と一致していたか又はベースラインからの小さい不規則な変動を示した。先行するデュピルマブの AD 試験と同様に、デュピルマブの各投与群では LDH 値の減少が投与期間にわたって見られた。好酸球数の一過性増加がデュピルマブの投与を受けた患者に見られたが、これらの増加は臨床的転帰に至るものではなかった。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。

抗薬物抗体の結果

ADA の持続性反応を示した患者の割合は、プラセボ+TCS 群 3.0% (9/305 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 1.9% (2/105 名)、及び 300 mg QW+TCS 群 1.3% (4/308 名) であった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 9.2.1])。治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応は、各投与群にそれぞれ 1 名が認められた。

いずれの投与群においても治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団での TEAE の全体的な発現頻度は、これらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団のものと同程度であった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 107])。また、いずれの投与群においても治験薬投与下に発現したアナフィラキシー (SMQ [狭域]) の事象が認められた患者はいなかった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.2.1/3])。治験薬投与下に発現した ISR の発現頻度は、プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群では治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団で低かった ([Module 5.3.5.1 R668-AD-1224 Post text Table 10.2.2.1/4])。

結論

TCS との併用療法で 52 週間投与したときのデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW は、medium potency 又は high potency の TCS の投与で AD を十分にコントロールできない中等症から重症の AD の患者に実質的なかつ持続性のある臨床的ベネフィットをもたらした。また、デュピルマブの 2 用法・用量の安全性も許容できるものであった。

日本人部分集団の安全性成績

全体集団及び日本人部分集団（試験の実施地域：日本）の全試験期間中に TEAE を発現した患者の要約を、それぞれ表 14 及び[Module 5.3.5.3-4 Others 表 14]に示す。

全試験期間中に治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、全体集団ではプラセボ+TCS 群（6.3% [20/315 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 3.6% [4/110 名] 及び 3.2% [10/315 名]）で数値的に低かった。日本人部分集団でも同様の結果（プラセボ+TCS 群 3.7% [2/54 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 0% [0/16 名]、及び 300 mg QW+TCS 群 0% [0/47 名]）であった。全試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、全体集団ではプラセボ+TCS 群（7.9% [25/315 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 2.7% [3/110 名] 及び 2.9% [9/315 名]）で数値的に低かった。日本人部分集団でも同様の結果（プラセボ+TCS 群 5.6% [3/54 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 0% [0/16 名] 及び 300 mg QW+TCS 群 4.3% [2/47 名]）であった。

全体集団と日本人部分集団で TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差異は見られず、安全性成績に一貫性が認められた。なお、追加提出した最終報告書でも全体集団と日本人部分集団で TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差異は見られなかった（[Module 5.3.5.1-6a R668-AD-1224 Table 51]、[R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.1.1/10a]）。

自己投与時の安全性成績

R668-AD-1224 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安全性を検討した。

全体集団（SAF）のデュピルマブの各投与群で自己投与を行った患者の割合は、300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群でそれぞれ 85.5% (94/110 名) 及び 85.1% (268/315 名)（併合群 85.2% [362/425 名]）であった（表 14、[Module 5.3.5.3-4 Others 表 20]）。全試験期間中に治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群の自己投与集団でそれぞれ 2.1% 及び 3.7%、全体集団ではそれぞれ 3.6% 及び 3.2% であった。全試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群の自己投与集団でそれぞれ 1.1% 及び 3.4%、全体集団ではそれぞれ 2.7% 及び 2.9% であった。注射部位反応を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群の自己投与集団でそれぞれ 19.1% 及び 22.0%（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 21]）、全体集団ではそれぞれ 16.4% 及び 20.0% であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.3.1/1]）。

日本人部分集団（SAF）のデュピルマブの各投与群で自己投与を行った患者の割合は、300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群でそれぞれ 93.8% (15/16 名) 及び 91.5% (43/47 名)（併合群 92.1% [58/63 名]）であった（[Module 5.3.5.3-4 Others 表 14]、[Module 5.3.5.3-4 Others 表 22]）。日本人部分集団では全試験期間中に治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者はいなかった。全試験期間中

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群の日本人自己投与集団でそれぞれ 0%及び 4.7%、日本人部分集団全体ではそれぞれ 0%及び 4.3%であった。注射部位反応を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群の日本人自己投与集団で 0%及び 20.9% ([Module 5.3.5.3-4 Others 表 23])、日本人部分集団全体ではそれぞれ 0%及び 19.1%であった ([Module 5.3.5.3-4 Others 表 24])。

全体集団と日本人部分集団において、各集団の全体と自己投与集団で TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差異は見られず、自己投与における特段の安全性上の懸念は認められなかった。

1.1.5.10 R668-AD-1225（第 3 相、148 週間投与、非盲検延長試験）

[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225]

試験デザイン

R668-AD-1225 は、先行するデュピルマブの対照試験に参加した又は第 3 相試験（R668-AD-1334 又は R668-AD-1416）でスクリーニングを行われたがランダム化の終了によりランダム化を行われなかった中等症から重症の AD の成人患者を対象に、最長 3 年間投与したときのデュピルマブの毎週 1 回 SC 投与の長期安全性及び有効性を評価することを目的とした、第 3 相、168 週間（投与期間：148 週間、追跡調査期間：16 週間）、OLE 試験である。本試験の試験デザイン及び患者の人口統計学的特性の要約は、[Module 2.7.3 の 2.10.1 項]に記載されている。

本試験では、先行試験でのデュピルマブへの曝露状況に基づき、SAF に四つの部分集団を設けた ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 4.3.1])。これらは、デュピルマブ未投与（先行試験でデュピルマブを投与されなかった患者）、再投与（先行試験でのデュピルマブの最終注射から本試験での初回注射までの投与間隔が 13 週間を超えている患者）、投与中断（先行試験でのデュピルマブの最終注射から本試験での初回注射までの投与間隔が 6 週間以上、13 週間以下である患者）、及び投与継続（先行試験でのデュピルマブの最終注射から本試験での初回注射までの投与間隔が 6 週間未満である患者）の各集団である。

本試験の主要安全性評価項目は、試験最終来院までの TEAE の発現頻度及び発現率を評価することであった。本試験では投与間隔が 13 週間を超えた後にデュピルマブを再投与された患者の安全性プロファイルの評価することに重点を置いた。したがって、安全性解析では、四つの部分集団を含む SAF の全体集団を対象とした解析に加えて、デュピルマブ未投与集団と再投与集団の比較に重点を置いた解析も行った。

曝露

主要な解析時点（20 年 月 日のデータカットオフ時点までの全てのデータが含まれている；[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 3.1.2]) において、SAF の全体集団での治験薬投与回数の平均値 (±SD) は 37.5 (±30.27) 回であった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.1])。デュピルマブ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

未投与集団及び再投与集団での治験薬投与回数の平均値（±SD）は、それぞれ 30.8（±24.60）回及び 64.7（±34.03）回であった。SAF の全体集団での治験薬曝露期間の平均値（±SD）は 38.29（±30.686）週であった。治験薬曝露期間の平均値（±SD）は、デュピルマブ未投与集団（31.45 [±24.926] 週）に比べて再投与集団（65.90 [±34.438] 週）で長かった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 23]）。

SAF の全体集団での観察期間の平均値（±SD）は 36.50（±29.915）週であり、観察期間が 24 週間以上であった累積患者数の割合は、全体集団で 50.5%であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 24]）。治験薬曝露期間の結果と同様に、観察期間の平均値（±SD）は、デュピルマブ未投与集団（29.57 [±24.210] 週）に比べて再投与集団（63.93 [±33.066] 週）で長かった。

表 15 - R668-AD-1225 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

	Previously Treated with Dupilumab					Trt Blinded in Parent Study (N = 35)
	Dupilumab Naive (N = 606)	Re-treatment (N = 381)	Interrupted Treatment (N = 409)	Continuous Treatment (N = 60)	Total Exposed (N = 850)	
Patients with at least 1 TEAE	426 (70.3%)	295 (77.4%)	275 (67.2%)	43 (71.7%)	613 (72.1%)	15 (42.9%)
Patients with study drug related TEAEs	165 (27.2%)	115 (30.2%)	104 (25.4%)	20 (33.3%)	239 (28.1%)	4 (11.4%)
Patients with at least 1 TEAE by severity						
Grade 1 (Mild)	204 (33.7%)	110 (28.9%)	127 (31.1%)	21 (35.0%)	258 (30.4%)	6 (17.1%)
Grade 2 (Moderate)	194 (32.0%)	162 (42.5%)	129 (31.5%)	21 (35.0%)	312 (36.7%)	9 (25.7%)
Grade 3 (Severe)	28 (4.6%)	23 (6.0%)	19 (4.6%)	1 (1.7%)	43 (5.1%)	0
Patients with serious TEAEs	25 (4.1%)	28 (7.3%)	19 (4.6%)	1 (1.7%)	48 (5.6%)	1 (2.9%)
Patients with TEAEs leading to permanent study drug discontinuation	6 (1.0%)	11 (2.9%)	9 (2.2%)	0	20 (2.4%)	1 (2.9%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.

Note: Analysis groups were not randomized and not readily comparable.

Source: Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 7.1.1.1/1, 7.3.1.1/1, and 7.4.1.1/1

有害事象

全試験期間中に TEAE は、全体集団で 1491 名中 1054 名（70.7%）に認められた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 27]）。全試験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ未投与集団（70.3% [426/606 名]）に比べて再投与集団（77.4% [295/381 名]）で高かった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 26]）。しかしながら、有害事象の発現率をイベント発現のリスク患者・年数で補正した場合、デュピルマブ未投与集団及び再投与集団での曝露補正後の発現率（EAIR）からは、最もよく見られた SOC である感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害、並びに眼障害について、デュピルマブ再投与集団での TEAE の発現頻度が上昇するリスクは示唆されなかった（[Module 5.3.5.2 R668-AD-1225 Table 28]）。

全試験期間中に 1 件以上の重度の TEAE を発現した患者の割合は、SAF の全体集団で 4.8%であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.2.4.1]）。1 件以上の重度の TEAE を発現した患者の割合は

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

デュピルマブ未投与集団（4.6% [28/606 名]）と再投与集団（6.0% [23/381 名]）で同程度であり、個々の重度の TEAE のほとんどは各 1 名で認められたものであった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.2.4.2]）。重度の TEAE の発現率をリスク患者・年数で補正した場合、再投与集団での重度の TEAE（PT）の発現頻度が上昇するリスクは認められなかった。

治験薬投与の中止に至った TEAE は、SAF の全体集団で 1491 名中 27 名（1.8%）に認められた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 43]）。1 件以上の治験薬投与の中止に至った TEAE を発現した患者の割合はデュピルマブ未投与集団（1.0% [6/606 名]）に比べて再投与集団（2.9% [11/381 名]）で僅かに高かったが、発現率をリスク患者・年数で補正した場合、再投与集団での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度が上昇するリスクは認められなかった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.2.6.3]）。

全試験期間中に治験薬投与下に発現した SAE は、SAF の全体集団で 1491 名中 74 名（5.0%）に認められた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 29]）。1 件以上の治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合はデュピルマブ未投与集団（4.1% [25/606 名]）に比べて再投与集団（7.3% [28/381 名]）で僅かに高かったが、発現率をリスク患者・年数で補正した場合、再投与集団での SAE の発現頻度が上昇するリスクは認められなかった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 31]）。PT 別の SAE のほとんどは、デュピルマブ未投与集団及び再投与集団共に各 1 名で認められたものであった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下に発現した SAE は、全体集団で 7 名に 8 件が認められた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 8.2.1.2/1]）。8 件のうち 6 名で報告された 7 件の事象は SUSAR と判断された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.2.3.1]）。これらの事象は、それぞれ 1 名に 1 件で報告された前立腺癌、てんかん、ホジキン病、血清病、及び腸炎（合計 5 名）、並びに同一の患者 1 名に各 1 件で報告されたヘルペス眼感染及びヘルペス性状湿疹であった。これらの SUSAR についての個別有害事象の文章による説明は、[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14]に提示している。

試験中に死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性の評価

各血液生化学的及び血液学的検査項目の平均値及び中央値は、全般的に各来院時点でベースライン値と一致していたか又はベースラインからの小さい不規則な変動を示した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.3.1]、[R668-AD-1225 Section 8.3.2]）。全体集団において、LDH の平均値、血小板数の平均値、及び好酸球数の平均値の減少が試験期間にわたって見られた。血小板数減少については、主に血小板数がベースライン時に高値から投与後に基準範囲へシフトした患者が高い割合で認められたことに起因していると考えられる。血小板数の平均値は試験期間を通じて基準範囲内であった。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

抗薬物抗体の結果

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は、デュピルマブ未投与集団で 1.0%及び再投与集団で 5.2%であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 9.2.1.2]）。ADA 陽性の持続性反応は、デュピルマブ未投与集団の 0.7%（2/305 名）及び再投与集団の 1.6%（5/308 名）の患者で認められた。NAb 陽性は、デュピルマブ未投与集団では認められなかったが、再投与集団の 25 名の患者に認められた。これらの全ての NAb 陽性は、本試験での Day 1 の治験薬投与前に認められており、投与後の試験期間中に認められなかった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Appendix 5-Clinical Pharmacology Report Section 4.2.3.1 and Table 47]）。

SAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度に ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で異なる傾向は見られなかった。また、NAb 陽性患者の安全性プロファイルについても特徴的な傾向は見られなかった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Sections 9.2.3]、[R668-AD-1225 Post-text Tables 10.2.2.1/5 and 10.2.2.1/6]）。

結論

R668-AD-1225 試験の主要な解析の結果からは、デュピルマブ 300 mg QW の長期投与は全般的に良好であり、デュピルマブを長期投与したときの安全性プロファイルはより短期間投与したときのものと類似していることが示唆された。さらに、デュピルマブの長期投与はベースライン時の疾患活動性や先行試験でのデュピルマブの投与の有無にかかわらず、中等症から重症の AD の患者に実質的なかつ持続性のある臨床的ベネフィットをもたらすことが示唆された。

1.1.6 その他の患者集団を対象とした試験の記述

デュピルマブの全体的な安全性を評価するため、AD 以外の試験患者集団（喘息、鼻茸、及び好酸球性食道炎）でのデュピルマブの安全性所見を使用した。したがって、これらの他の患者集団を対象とした試験の要約は、Module 2.7.4 のみに記載し、Module 2.7.1、2.7.2、又は 2.7.3 に記載されていない。

1.1.6.1 喘息

1.1.6.1.1 ACT11457 試験

[Module 5.3.5.4-1 ACT11457]

試験デザイン

ACT11457 は、ICS+LABA 併用療法でコントロール不十分又はコントロール不良の中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象に毎週 1 回 SC 投与したときのデュピルマブ 300 mg の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした、第 2a 相、20 週間（投与期間：12 週間、追跡調査期間：8 週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。対象集団は、「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき医師により 12 ヶ月以上の持続型喘息と診断されており、気

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

道炎症が好酸球性であると考えられた、喘息が ICS/LABA 併用療法でコントロール不十分又はコントロール不良の 18～65 歳の患者であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Section 8.3]）。本試験は、7～14 日間のスクリーニング／導入期間、12 週間の投与期間、及び 8 週間の追跡調査期間で構成された。12 週間の投与期間は 4 週間の基本治療（ICS/LABA 併用療法）安定期間と 8 週間の基本治療（ICS 単独療法）減量期間の 2 期で構成されており、各期においてデュピルマブを基本治療への追加療法として投与した。基本治療として、最初の 4 週間は ICS/LABA 併用療法を投与し、その後の 8 週間は ICS（単独療法）を減量が完了するまで投与した。有効性の結果についての詳細は、[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Section 10]に記載している。

患者の内訳及び人口統計学的特性

スクリーニングを受けた患者 491 名のうち、104 名（21.2%）がランダム化され、治験薬の投与を受けた（プラセボ群 52 名、デュピルマブ 300 mg QW 群 52 名）。予定された治験薬投与期間を完了しなかった患者の割合は、デュピルマブ 300 mg QW 群（13.5% [7/52 名]）に比べてプラセボ群（32.7% [17/52 名]）で高かった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 5]）。治験薬の投与を中止した主な理由は、効果不十分であった（プラセボ群 21.2% [11/52 名]、デュピルマブ 300 mg QW 群 1.9% [1/52 名]）。

人口統計学的特性及びベースライン時の患者の特性は、両投与群で同様であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 10]）。患者の年齢の平均値は、プラセボ群（41.6 歳）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（37.8 歳）で低かった。人種では白人（全集団で 79.8%）が最も高い割合であった。民族ではヒスパニックの患者の割合がプラセボ群（7.7%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（23.1%）で高かった。

喘息に関するベースライン時の疾患特性は、両投与群で同様であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 11]）。組み入れ基準と一致して、全ての患者はランダム化前に前治療薬を使用しており、使用されたいずれの種類の前治療薬についても両投与群で同様であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 12]）。試験デザインと一致して、全ての患者は試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用した。併用薬のいずれの解剖学的分類についても投与群間で使用された患者数に差は認められなかった。

曝露

治験薬曝露期間の中央値は、各投与群で共に 84.0 日と同じであった。曝露期間が 12 週間以上であった患者の割合は、プラセボ群（57.7% [30/52 名]）とデュピルマブ 300 mg QW 群（63.5% [33/52 名]）で同程度であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 22]）。

表 16 - ACT11457 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

Patients with Adverse Events	Placebo QW (N=52)	Dupilumab 300 mg QW (N=52)
Patients with at least 1 TEAE	40 (76.9%)	42 (80.8%)
Patients with severe TEAEs	6 (11.5%)	3 (5.8%)
Patients with serious TEAEs	3 (5.8%)	1 (1.9%)

Patients with Adverse Events	Placebo QW (N=52)	Dupilumab 300 mg QW (N=52)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	3 (5.8%)	3 (5.8%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0

Source: Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 23, Section 11.2.3, and Section 11.3.3

有害事象

1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度であった（表 16）。TEAE を発現した患者の割合が高かった SOC は、感染症および寄生虫症、一般・全身障害および投与部位の状態、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 24]）。プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群に明らかに高い発現頻度（2 倍以上の差）で認められた TEAE の PT（デュピルマブ 300 mg QW 群で 5%以上）は、鼻咽頭炎（プラセボ群 3.8%、デュピルマブ 300 mg QW 群 13.5%、以下同順）、頭痛（それぞれ 5.8%及び 11.5%）、注射部位反応（それぞれ 0%及び 9.6%）、及び悪心（それぞれ 1.9%及び 7.7%）であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 16.2.7.1.2]）。注射部位反応（HLT）の TEAE（注射部位皮膚炎、紅斑、血腫、炎症、結節、疼痛、そう痒感、発疹、反応、腫脹、及び蕁麻疹を含む）の発現頻度は、プラセボ群（9.6%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（28.8%）で高かった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Table 16.2.7.1.4]）。

重度の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg QW 群に比べてプラセボ群で高かった（表 16）。デュピルマブ 300 mg QW 群の患者 3 名で報告された重度の TEAE は、双極性障害（1 名）、注射部位蕁麻疹及び処置による疼痛（1 名に各 1 件）、並びに脊椎痛（1 名）であった（[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Section 11.2.3]）。

TEAE のほとんどは、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。高い頻度で報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群では注射部位疼痛（3 名）、頭痛（2 名）など、デュピルマブ 300 mg QW 群では注射部位疼痛及び注射部位反応（それぞれ 5 名）、注射部位紅斑及び注射部位発疹（それぞれ 3 名）、蕁麻疹及び注射部位蕁麻疹（それぞれ 2 名）などであった（Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Section 11.2.3）。

治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、プラセボ群（5.8% [3/52 名]）及びデュピルマブ 300 mg QW 群（1.9% [1/52 名]）共に低かった。本試験では死亡に至った TEAE は認められなかった（表 16）。デュピルマブ 300 mg QW 群の患者 1 名は、双極性障害の重篤な事象を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は治験薬との因果関係が否定されており、患者は回復した。

本試験では死亡例の報告はなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価

プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群に高い頻度で認められた血液学的検査項目の PCSV は、ヘモグロビン低値（115 g/L 以下 [男性] 又は 95 g/L 以下 [女性]；プラセボ群 1.9%、デュピルマブ 300 mg QW 群 5.8%、以下同順）及び単球高値（0.7 Giga/L 超；それぞれ 9.6%及び 25.0%）であっ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

た（[[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Tables 27 and 28](#)]）。プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群に高い頻度で認められた血液生化学的検査項目の PCSV は、CPK 高値（ULN の 3 倍超；それぞれ 1.9% 及び 7.7%）、クレアチニンのベースラインからの 30%以上増加（それぞれ 3.8%及び 7.7%）、クレアチニン・クリアランス低値（50 以上 80 mL/min 以下 [軽度の腎機能障害]；それぞれ 7.7%及び 19.2%）、及び尿酸高値（408 µmol/L 超；それぞれ 17.3%及び 26.9%）であった（[[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Section 11.4.3.2, and Tables 29 and 31](#)]）。

抗薬物抗体の結果

デュピルマブ 300 mg QW 群の患者 1 名に治験薬投与下に発現した ADA の持続性反応が認められた。この患者の ADA は Week 10 までに陰性となり、これ以降の試験期間においても陰性が保たれていた（[[Module 5.3.5.4-1 ACT11457 Section 12.3](#)]）。

結論

ICS+LABA 併用療法でコントロール不十分又はコントロール不良の中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象とした本第 2a 相試験では、デュピルマブの 12 週間週 1 回 SC 投与は全般的に安全で忍容性も良好であることが示された。

1.1.6.1.2 DRI12544 試験

[[Module 5.3.5.4-2 DRI12544](#)]

試験デザイン

DRI12544 は、中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を SC 投与したときの安全性及び有効性を評価することを目的とした、第 2b 相、40 週間（投与期間：24 週間、追跡調査期間：16 週間）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験である。対象集団は、「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき 12 ヶ月以上の持続型喘息と医師により診断されており、初回試験来院／Visit 1 の 1 ヶ月以上前から中用量又は高用量の一定用量の ICS/LABA（フルチカゾンプロピオン酸 250 µg 以上 1 日 2 回、又は 1 日量が ICS 等価量）の合剤を投与されていた 18 歳以上の患者であった。本試験は 14～21 日間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間で構成された。患者は、デュピルマブ 300 mg Q2W（初回用量：600 mg）、200 mg Q2W（初回用量：400 mg）、300 mg Q4W（初回用量：600 mg）、200 mg Q4W（初回用量：400 mg）、又はプラセボの投与群に 1：1：1：1：1 の割り付け比でランダム化された。投与期間中、患者は治験薬の隔週 1 回 SC 投与（投与間隔：11 日間以上）を受けた。患者は、ICS/LABA 併用療法（基本治療）に加えて、必要に応じて発作時の治療薬としてサルブタモール（米国一般名：albuterol）又は levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）のヒドロフルオロアルカン加圧式定量噴霧式吸入器の使用を許可されていた。有効性の結果についての詳細は、[[Module 5.3.5.4-1 DRI12544 Section 10](#)]に提示している。

患者の内訳及び人口統計学的特性

スクリーニングを受けた患者 1532 名のうち、776 名（50.7%）がランダム化され、769 名が治験薬の投与を受けた。全体として、709 名（91.4%）の患者が 24 週間の投与期間を完了した。治験薬の投与を中止した主な理由は有害事象であり、プラセボ群の患者の 3.2%、デュピルマブの各投与群の患者の 2.5%～6.4%で報告された（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 8]）。

人口統計学的特性及びベースライン時の患者の特性（ランダム化された集団）は、各投与群で概して同様であった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 9]）。全集団での年齢の平均値は 48.6 歳（範囲：18～87 歳）であった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 13]）。ベースライン時の疾患特性（ランダム化された集団）は、プラセボ群とデュピルマブの各投与群で概して同様であった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 14]）。全ての投与群を通して、喘息に関するベースライン時の疾患特性は同様であった。高用量の ICS/LABA 合剤の前治療があった患者の割合も、全ての投与群で同様であった。アトピー性疾患の病歴を有する患者の割合は、投与群間でよく均衡していた（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 9.5.4 and Table 16]）。患者の大半（全集団で 77.3%）はアトピー性疾患の病歴があり、最も高い頻度で報告された病歴はアレルギー性鼻炎（同 64.7%）であった。

全ての患者は、Visit 1 の 1 ヶ月以上前から投与期間中を通して、中用量又は高用量の一定用量の ICS/LABA 合剤による基本治療を受けた。なお、試験期間中、必要に応じて発作時の治療薬（サルブタモール又は levosalbutamol のヒドロフルオロアルカン加圧式定量噴霧式吸入器）の使用が可であった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 9.5.5]）。

表 17 - DRI12544 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

	Placebo (N=158)	Dupilumab				
		200 mg Q4W (N=150)	300 mg Q4W (N=157)	200 mg Q2W (N=148)	300 mg Q2W (N=156)	Combined (N=611)
Patients with at least 1 TEAE	118 (74.7%)	113 (75.3%)	130 (82.8%)	119 (80.4%)	121 (77.6%)	483 (79.1%)
Patients with serious TEAEs	9 (5.7%)	6 (4.0%)	16 (10.2%)	10 (6.8%)	13 (8.3%)	45 (7.4%)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	5 (3.2%)	7 (4.7%)	10 (6.4%)	6 (4.1%)	4 (2.6%)	27 (4.4%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.3%)

Source: Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 51

曝露

治験薬曝露期間は全ての投与群で同程度であった。治験曝露期間の平均値は、プラセボ群で 162 日に対しデュピルマブの各投与群で 159～162 日であった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 50]）。患者のほとんどは、24 週間の投与期間で予定された合計 13 回（初回用量 [注射回数は 2 回として算出] を含む）の治験薬注射を受けた（プラセボ群 84.8%、デュピルマブの各投与群 76.0%～89.1%）。

有害事象

1 件以上の TEAE を発現した患者の割合はプラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であり、デュピルマブの明らかな用量反応関係は見られなかった。TEAE を発現した患者の割合が高かった SOC は、感染症および寄生虫症（プラセボ群 53.2% [84/158 名]、デュピルマブ併合群 55.5% [339/611 名]、以下同順）、一般・全身障害および投与部位の状態（それぞれ 19.0% [30/158 名] 及び 21.4% [131/611 名]）、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害（それぞれ 15.2% [24/158 名] 及び 19.6% [120/611 名]）であった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 52]）。

高い頻度で報告された高位グループ語（HLGT）及び高位語（HLT）を基に評価された安全性プロファイルは、SOC を基に評価された安全性プロファイルと同様であり、そのほとんどが感染、注射部位反応、頭痛、関節障害、並びに筋骨格系および結合組織障害と関連する事象で構成されていた（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 11.2.3]）。用量反応関係は、注射部位反応（HLT）でのみ見られた。プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群に明らかに高い発現頻度（2%以上の差）で認められた TEAE の PT（デュピルマブ併合群で 5%以上）は、インフルエンザ（プラセボ群 3.2% [5/158 名]、デュピルマブ併合群 6.2% [38/611 名]）及び注射部位紅斑（プラセボ群 7.6% [12/158 名]、デュピルマブ併合群 13.1% [80/611 名]）であった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 53]）。

重度の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった（Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 11.2.3）。デュピルマブ併合群に 2 名（0.3%）以上の患者で報告された重度の TEAE は喘息、胆嚢炎、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位浮腫、及び注射部位炎症であり、プラセボ群に 2 名（1.3%）以上の患者で報告された重度の TEAE は喘息（4 名 [2.5%]）であった。

全体として、プラセボ群の 9 名（5.7%）及びデュピルマブ併合群の 45 名（7.4%）の患者で 1 件以上の治験薬投与下に発現した SAE が報告された（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 54]）。最も高い頻度で報告された SAE は喘息であり、14 名の患者（プラセボ群 4 名 [2.5%]、デュピルマブ併合群 10 名 [1.6%]）で報告された。これらの全ての患者は入院を要する重度の喘息増悪を発現した。自然流産が 3 名の患者で報告された（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 11.3.4.6]）。肺炎、胃腸炎、及び虫垂炎がそれぞれ 2 名の患者で報告された。

本試験では、デュピルマブ 300 mg Q4W 群の 2 名の患者に死亡に至る TEAE が発現した（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 11.3.1]）。このうち 1 名は、高血圧の病歴を有する 43 歳男性患者で、最後の治験薬注射（初回用量として 2 回の注射を含む合計 6 回注射）を受けてから 8 日後に、急性循環不全のため睡眠中に死亡した。他の 1 名は、24 週間の治験薬投与を完了した後の Day 275 に喘息増悪のため入院した 45 歳男性患者である。この患者は、胸水の評価から原発悪性腫瘍が示唆され、重度の遠隔転移を伴う胃癌、重度の両肺のほぼ全体に及ぶ器質化肺炎、及び重度の急性肺性心のため Day 289 に死亡した。2 件の死亡例は、治験担当医師及び治験依頼者の両者により治験薬投与との因果関係が否定された。

臨床検査及びその他の安全性評価

バイタルサイン、臨床検査、又は ECG 検査項目にデュピルマブの投与に関連する臨床的に意味のある変化は概して認められなかった。2名の患者に治験薬の投与中止に至った臨床検査値が認められた。このうち1名は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の 56 歳男性患者で、Day 52 に重症度が重度の過好酸球増加症の重篤な事象を発現した。好酸球数は Day 53 に（ベースライン時の 0.68 G/L から）3.65 G/L へと増加し、Day 58 には 6.38 G/L に達した。患者は入院し、治験薬の投与中止に至り、5 ヶ月以上後に回復した。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。他の1名は、デュピルマブ 300 mg Q4W 群の 65 歳女性患者で、CPK 増加（1960 IU/L [ULN の 11.6 倍]；ベースライン値は 122.0 IU/L）を発現した（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 11.4.2.2.3]）。本事象は重症度が中等度の横紋筋融解症の TEAE として報告され、治験薬の投与中止に至った。患者は 11 日以内に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

抗薬物抗体の結果

低用量又は低頻度で投与したときに治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応及び ADA の持続性反応の発現頻度が高くなるという全般的傾向が見られた（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 59]）。ADA の発現状況ごとに SOC 別の TEAE の発現頻度を比較した結果、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者集団と ADA 陰性患者集団との間に明らかな差は認められなかった。過敏症に関する同様の解析においても治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応と過敏症との関連性は認められなかった。ADA の発現状況にかかわらず、ISR の発現頻度は、デュピルマブ Q4W 投与群に比べてデュピルマブ Q2W 投与群で高かった（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 11.6.2]）。

結論

全体として、本試験では、中等症から重症のコントロール不良の喘息患者において ICS/LABA 併用療法への追加療法として用いたデュピルマブの 200 mg 又は 300 mg の Q2W 投与は概して忍容性が良く、試験期間にわたって安全性プロファイルも良好であることが示された。

1.1.6.1.3 LTS12551 試験

[Module 5.3.5.4-3 LTS12551]

試験デザイン

LTS12551 は、先行するデュピルマブの喘息を対象とした試験に参加していた喘息患者を対象にデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価することを目的とした、第 2b/3 相、112 週間（投与期間：96 週間、追跡調査期間：16 週間）、国際共同、多施設共同、OLE 試験である。対象集団は、先行するデュピルマブの喘息を対象とした試験（すなわち、PDY14192、EFC13579、又は EFC13691）において投与期間を完了した喘息患者、又は DRI12544 試験（1.1.6.1.2 項）において投与期間及び追跡調査期間を

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

完了した喘息患者であった。本試験は、最長 3 週間のスクリーニング期間、最長 96 週間（2 年間）の非盲検投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間で構成された。本試験への組入に適格な患者は、先行試験で用いられた一定用量の ICS/LABA 併用療法への追加療法としてデュピルマブ 300 mg の隔週 1 回 SC 投与を受けた。DRI12544 試験での追跡調査期間を完了した後に本 LTS12551 試験へ組み入れられた患者（プラセボ群の患者も含む）は、Day 1 にデュピルマブの初回用量として 600 mg を投与された。中間解析カットオフ日（20 年 月 日）時点において、LTS12551 試験へ組み入れられた全ての患者は DRI12544 試験から移行した患者であり、本中間解析には他の 3 試験から移行した患者は含まれていない。本中間解析時点において有効性に関する解析は行われていない（[Module 5.3.5.4-3 LTS12511 Section 10]参照）。

中間解析カットオフ日時点において、LTS12551 試験へ組み入れられ、治験薬（デュピルマブ）を投与された患者数は 532 名であった（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 9.1 and Table 1]）。デュピルマブ未投与集団（111 名）及び再投与集団（421 名）は、それぞれ DRI12544 試験でプラセボを投与された患者の 70%（111/158 名）及びデュピルマブを投与された患者の 69%（421/611 名）で構成された。532 名中 27 名（5.1%）の患者は治験薬の投与を中止した。有害事象のため治験薬の投与を中止した患者の割合は、3.0%（16/532 名）であった。治験薬の投与中止後に 11 名（2.1%）の患者は追跡調査期間を完了し、10 名（1.9%）の患者は追跡調査期間中に試験を中止した。最初の 60 週間において、デュピルマブ未投与集団での累積中止率は再投与集団のものに比べて低かった（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Figure 2]）。

人口統計学的特性は、デュピルマブ未投与集団と再投与集団で同様であった（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 11.2 and Table 3]）。全体集団での年齢の平均値は約 50 歳で、患者の 89%は 18 歳以上 65 歳未満であった。年齢、男女比率、人種、及び民族の構成は、デュピルマブ未投与集団と再投与集団の間でよく均衡していた。デュピルマブ未投与集団と再投与集団は、喘息発症年齢の平均値、アトピー性疾患歴（AD、アレルギー性鼻炎など）の割合、及び喫煙量（箱・年）を含めたペースライン時の疾患特性も類似していた。

表 18 - LTS12551 試験の主な安全性結果の要約 - SAF*

	Naive (N=111) PY=104.5	Re-treated (>14 wk) (N=421) PY=401.4	Overall (N=532) PY=506.0
Patients with at least 1 TEAE	77 (69.4%)	313 (74.3%)	390 (73.3%)
Patients with at least 1 serious TEAE	9 (8.1%)	19 (4.5%)	28 (5.3%)
Patients with TEAE leading to permanent discontinuation from study drug	2 (1.8%)	14 (3.3%)	16 (3.0%)
Patients with TEAEs resulting in death	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event

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

Source: Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Table 4

曝露

治験薬の累積曝露期間は、デュピルマブ未投与集団で 103.7 患者・年、再投与集団で 396.0 患者・年であった（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Table 2]）。治験薬の投与期間（平均値 [SD]）は、デュピルマブ未投与集団（341.2 [123.4] 日）と再投与集団（343.6 [122.3] 日）で同程度であった。全体集団では、患者の約 56%が 15～26 回、約 30%が 27～38 回の治験薬注射（初回用量 [注射回数は 2 回として算出] を含む）を受けた。

有害事象

全体集団において、TEAE は 532 名中 390 名（73.3%）に認められた（表 18）。TEAE を発現した患者の割合は、一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）の TEAE が再投与集団（17.6% [74/421 名]）に比べてデュピルマブ未投与集団（31.5% [35/111] 名）に高い頻度で報告されたことを除き、デュピルマブ未投与集団と再投与集団で同程度であった（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Table 5]）。この SOC で報告された MedDRA PT のうち、注射部位紅班、そう痒感、及び疼痛は再投与集団に比べてデュピルマブ未投与集団に約 2 倍の高い頻度で報告された。最もよく見られた TEAE（PT）は、鼻咽頭炎、気管支炎、上気道感染、咽頭炎、インフルエンザ、頭痛、注射部位紅班、注射部位そう痒感、及び注射部位疼痛であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、532 名中 16 名（3.0%）に認められた（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 11.4.3.1 and Table 7]）。デュピルマブ未投与集団の 1.8%（2/111 名）及び再投与集団の 3.3%（14/421 名）の患者が治験薬の投与を中止した。いずれの集団でも 2 名以上の患者で報告された治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

治験薬投与下に発現した SAE は、532 名中 28 名（5.3%）に認められた（Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 11.4.2 and Table 6）。治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、再投与集団（4.5%）に比べてデュピルマブ未投与集団（8.1%）で高かった。2 名以上の患者で報告された治験薬投与下に発現した SAE は、肺炎（デュピルマブ未投与集団 2 名 [1.8%]、再投与集団 3 名 [0.7%]）及び子宮平滑筋腫（再投与集団 2 名 [0.5%]）であった。1 名の患者は、デュピルマブの投与開始から 9 ヶ月後にマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染を発現した。この感染は抗生物質治療に反応した。患者は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性であった。

SAF の全体集団において、患者の 2.8%は 1 件以上の重度の又は重篤な感染症の TEAE を発現した（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 11.4.3.2.3 and Table 9]）。いずれかの集団に 2 名以上で報告された重度の又は重篤な感染症は肺炎のみであり、この事象はデュピルマブ未投与集団の 2 名（1.8%）及び再投与集団の 3 名（0.7%）の患者で報告された。過敏症（SMQ [狭域]）の TEAE は患者の 9.2%（49/532 名）で報告された（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Table 16.2.7.6.13]）。アナフィラキシー反応（SMQ [狭域]）の報告はなかった（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Table 16.2.7.6.4]、[LTS12551 Section 11.4.3.2.2]）。過敏症（SMQ [狭域]）による治験薬の投与中止は、デュピルマブ未投与集団の 1 名（0.9%）及び再投与集団の 4 名（1.0%）の患者で認められた。再投与集団の 1 名は、デュピルマブ投与開始から 6 週

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

間後にアレルギー性肉芽腫性血管炎と診断され、治験薬の投与中止に至った（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 11.4.3.1]）。しかしながら、利用可能な臨床情報は当該疾患に関する米国リウマチ学会の最小限の診断基準に合致しなかった。再投与集団の1名は、デュピルマブ投与開始後に二つの異なる試験来院時で報告された持続的な胃腸症状及び軽度の呼吸困難を発現し、治験薬の投与中止に至った。治験担当医師からは、この患者は塵埃又は煙へ曝露された後に同様の症状が起きると報告された（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 13.1]）。

再投与集団の喫煙歴を有する1名は、遠隔転移を伴う肺癌及び中枢神経系転移のSAEを発現し、死亡に至った。この患者は投与後のTEAE期間中に死亡した（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 11.4.1]）

臨床検査及びその他の安全性の評価

先行試験と同様に、LTS12551試験の患者数名に末梢好酸球数の一過性増加がデュピルマブ投与開始後の最初の4週間の期間中に見られた。SAFの全体集団での好酸球数の平均値は、Week 48までにLTS12551試験のベースライン値に戻った（[Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 11.5.1.1.2.1]）。

結論

長期投与時の安全性を検討する本試験では、本中間解析の時点で平均49週間の治験薬投与期間において、中等症から重症のコントロール不良の喘息患者に対するデュピルマブ 300 mg Q2W SC 投与は一般的に安全であり、忍容性も良好であった。本試験では新たな安全性上の懸念は見られなかった。14週間を超える投与中断後にデュピルマブを再投与された患者の安全性プロファイルは、デュピルマブ未投与患者のものと比べて遜色はなかった。

1.1.6.2 鼻茸

1.1.6.2.1 ACT12340 試験

[Module 5.3.5.4-4 ACT12340]

試験デザイン

ACT12340は、両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者を対象にデュピルマブ 300 mg を週1回16週間SC投与したときの有効性を評価することを目的とした、第2相、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。対象集団は、8週間以上の鼻噴霧用ステロイド薬による前治療にもかかわらず、医師による内視鏡検査で両側性鼻茸と診断された18～65歳の患者であった。本試験は、患者にモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧液の投与を行う4週間のスクリーニング／導入期間、ランダム化された治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）の投与を行う16週間の投与期間、並びにPK、免疫原性、安全性及び有効性の評価を行う投与後の16週間の追跡調査期間で構成された。

患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 60 名の患者がデュピルマブ 300 mg 又はプラセボの週 1 回 SC 投与を行ういずれかの投与群に均等にランダム化され、そのうち 53 名が本試験を完了した。治験薬の投与期間を完了しなかった患者の割合は、デュピルマブ 300 mg QW 群（6.7% [2/30 名]）に比べてプラセボ群（23.3% [7/30 名]）で高かった（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Table 4]）。治験薬の投与を中止した主な理由は、有害事象（プラセボ群 16.7% [5/30 名]、デュピルマブ 300 mg QW 群 6.7% [2/30 名]）及び効果不十分（プラセボ群 6.7% [2/30 名]、デュピルマブ 300 mg QW 群 0%）であった。

全体として見て、評価された全ての人口統計学的特性は投与群間でよく均衡していた。年齢の平均値（ $\pm$ SD）は、プラセボ群 49.3（ $\pm$ 9.1）歳及びデュピルマブ 300 mg QW 群 47.4（ $\pm$ 9.8）歳であった。1 名を除き、全ての患者は白人であった。各投与群の半数を超える患者は男性であった（プラセボ群 53.3%、デュピルマブ 300 mg QW 群 60.0%）。BMI の平均値（ $\pm$ SD）は、プラセボ群 26.81（ $\pm$ 3.91）kg/m² 及びデュピルマブ 300 mg QW 群 28.11（ $\pm$ 4.20）kg/m² であった（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Table 6]）。

アトピー性疾患並びに鼻炎又は副鼻腔炎の病歴は、両投与群で良く一致していた（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Table 7]）。全体として見て、副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコア、両側鼻茸スコア、鼻閉感・鼻閉塞症状スコア、及び嗅覚検査を含む、ベースライン時の疾患特性のほとんどはプラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同様であった（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Table 9]）。ベースライン時点での鼻茸と最初に診断されてからの期間の平均値（ $\pm$ SD）は、デュピルマブ 300 mg QW 群（7.58 [$\pm$ 6.12] 年）に比べてプラセボ群（11.46 [$\pm$ 8.69] 年）で長かった。

ランダム化された患者のほとんど（57/60 名 [95%]）はスクリーニング前の 2 ヶ月間に鼻噴霧用ステロイド薬を使用していた。全ての患者は試験期間中に 1 種類以上の併用薬を使用した。使用頻度が最も高かった併用薬は、基本治療として用いたモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧液（WHO Drug Dictionary の解剖治療化学 [ATC] 分類：副腎皮質ステロイド（POTENT : GROUP3）、「閉塞性気道障害用薬」のグルココルチコイド）であり、これらは全ての患者で使用された（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Section 9.5.4 and Table 10]）。

曝露

治験薬投与期間の平均値は、プラセボ群 96.2 日、デュピルマブ 300 mg QW 群 108.6 日であった。予定された治験薬投与回数である 17 回の治験薬注射を受けた患者の割合は、プラセボ群（56.7%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（76.7%）で高かった（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Section 11.1]、[ACT12340 Post-text Table 16.2.5.1.1]）。

表 19 - ACT12340 試験の主な安全性結果の要約 - SAF

N (%)	Placebo (N=30)	Dupilumab 300 mg QW (N=30)
Patients with at least 1 TEAE	25 (83.3%)	30 (100%)
Patients with at least 1 treatment-emergent SAE	4 (13.3%)	2 (6.7%)
Patients with at least 1 TEAE leading to death	0	0
Patients with at least 1 TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	5 (16.7%)	2 (6.7%)

Source: Module 5.3.5.5-4 ACT12340 Table 40

有害事象

TEAE は、試験期間中にほぼ全ての患者で報告された（プラセボ群 83.3% [25/30 名]、デュピルマブ 300 mg QW 群 100% [30/30 名]）（表 19）。1 件以上の TEAE を発現した患者の割合が高かった上位 3 種類の SOC のうち、投与群間の差が最も大きかった SOC は一般・全身障害および投与部位の状態（プラセボ群 6.7% [2/30 名]、デュピルマブ 300 mg QW 群 43.3% [13/30 名]、以下同順）であり、これは主に注射部位反応によるものであった（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Table 42]）。他の 2 種類の SOC は、感染症および寄生虫症（それぞれ 60.0% [18/30 名] 及び 76.7% [23/30 名]）並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害（それぞれ 33.3% [10/30 名] 及び 50% [15/30 名]）であった。プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群間での感染症および寄生虫症（SOC）の発現頻度の差は、主に鼻咽頭炎（それぞれ 33.3% [10/30 名] 及び 46.7% [14/30 名]）及び上気道感染（それぞれ 0% [0/30 名] 及び 13.3% [4/30 名]）によるものであった。呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）の発現頻度の差は、主に鼻出血及び口腔咽頭痛（各 PT 共にそれぞれ 6.7% [2/30 名] 及び 23.3% [7/30 名]）によるものであった。

ほぼ全ての TEAE は、重症度が軽度又は中等度であり、試験終了時までには消失した。治験薬の投与中止に至った TEAE は合計 7 名の患者に認められ、そのうち 5 名はプラセボ群の患者であった（表 19）。治験薬投与下に発現した SAE は、プラセボ群の 4 名、デュピルマブ 300 mg QW 群の 2 名の患者で報告された（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Section 11.3.2]）。帯状疱疹の重度の感染症（AESI）がデュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名の患者で報告された。本試験では死亡例の報告はなかった（表 19）。

臨床検査及びその他の安全性評価

臨床検査の結果において重篤な又は関連のある血液学的又は生化学的異常の報告はなかった（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Section 11.4]）。バイタルサイン又は ECG 検査項目にプラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群の間で臨床的に意味のある差はなかった。心臓障害がプラセボ群の 1 名及びデュピルマブ 300 mg QW 群の 4 名の患者に認められた。そのうちデュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名の患者は、不整脈の治験薬投与下に発現した SAE のため入院した（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Section 11.5]）。

抗薬物抗体の結果

試験期間中に、プラセボ群の 5 名（16.67%）及デュピルマブ 300 mg QW 群の 4 名（13.33%）の患者は治験薬投与開始後に ADA 陽性であった（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Section 11.5.1.3 and Table 52]）。これらの ADA 陽性患者はいずれも過敏症反応を発現しなかった。全ての ADA 陽性患者は非アレルギー性の局所 ISR（紅斑、疼痛、浮腫、及び注射部位刺痛感）を発現した。患者数が限られるため、本試験では ADA 陽性患者と ADA 陰性患者との間で安全性相関の検討を行わなかった。

結論

本第 2 相試験の結果、両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者においてデュピルマブの週 1 回 16 週間 SC 投与は全般的に安全で忍容性も良好であることが示された。安全性シグナルは検出されず、各安全性評価項目においてもプラセボ群とデュピルマブ群の間で何らかの意味のある差は示されなかった。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 患者の内訳

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

主要な安全性プールでは、3 試験で合計 1567 名の患者がランダム化された。R668-AD-1021 試験（ランダム化された患者：380 名）については、プラセボ群、デュピルマブ 300 mg Q2W 群、又は 300 mg QW 群のいずれかにランダム化された合計 188 名の患者のみを主要な安全性プールに含めた。

R668-AD-1334 試験の 2 名（プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg Q2W 群で各 1 名）及び R668-AD-1416 試験の 1 名（プラセボ群）の合計 3 名の患者は、ランダム化後に治験薬の投与を受けなかった（表 20）。

したがって、主要な安全性プールの SAF の患者数は合計 1564 名である（表 20）。患者の大半（約 88%）は、主要な第 3 相の R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験の患者であった。主要な安全性プールでの SAF の各投与群の患者数は均衡していた。最大の解析対象集団（FAS）と治験実施計画書適合集団（PPS）の患者の内訳は同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 1.1.1/1]）。

表 20 - 試験別の患者数 - 主要な安全性プール - 組み入れられた全ての患者

Study Identifier	Number of Patients Enrolled	Not Randomized	Randomized	Randomized but not treated	Treatment Group	SAF
All Studies ^a	1567	0	1567	3	TOTAL	1564
					Placebo QW	517
					Dupilumab 300 mg Q2W	529
					Dupilumab 300 mg QW	518
R668-AD-1021 ^b	188	0	188	0	TOTAL	188
					Placebo QW	61
					Dupilumab 300 mg Q2W	64
					Dupilumab 300 mg QW	63
R668-AD-1334	671	0	671	2	TOTAL	669
					Placebo QW	222
					Dupilumab 300 mg Q2W	229
					Dupilumab 300 mg QW	218

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Study Identifier	Number of Patients Enrolled	Not Randomized	Randomized	Randomized but not treated	Treatment Group	SAF
R668-AD-1416	708	0	708	1	TOTAL	707
					Placebo QW	234
					Dupilumab 300 mg Q2W	236
					Dupilumab 300 mg QW	237

a. Primary Safety Pool (Pool 2) includes 3 studies: R668-AD-1021, R668-AD-1334, and R668-AD-1416.

b. Only data included from the placebo, 300 mg QW and 300 mg Q2W treatment groups

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 1.1.1/1

これら 3 試験のデザインについては前述したとおり、R668-AD-1021 試験の患者は (1.1.5.4項)、個々の疾患の活動性レベルを考慮せずに OLE 試験 (R668-AD-1225) へ直接移行することができた (表 21)。

R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験の患者は、投与期間の完了後に個々の疾患の活動性レベルに依存して維持療法試験 (R668-AD-1415) 又は OLE 試験 (R668-AD-1225) へ移行することができたため、個々の患者が参加していた試験での追跡調査の期間が異なっている ([Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Figure 2]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Figure 2])。AD に対する救済治療を受けずに Week 16 時点の医師による全般評価 (IGA) スコアが 0 若しくは 1 又は Eczema Area and Severity Index (EASI) -75 を達成した患者は、維持療法試験へ参加する資格を有した ([Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 6.1]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 6.1])。維持療法試験へ参加するための適格基準に適合しなかった患者は、個々の疾患の活動性に基づいて変動する追跡調査期間へ移行し、IGA スコアが 3 以上になった Week 20 時点又は Week 28 のいずれか早い方の時点で OLE 試験へ参加する資格を有した。

主要な安全性プールを構成する第 3 相 2 試験及び第 2b 試験 1 試験で組み入れられかつランダム化された合計 1564 名の患者のうち、1154 名は個々の参加していた試験から他の試験 (OLE 試験 [679/1564 名] 又は維持療法試験 [475/1564 名]) へ移行した (表 21)。410 名は他の試験へ移行しなかった。これらの 410 名のうち、234 名 (15.0%) は個々の参加していた試験を完了しており、176 名 (11.3%) は試験を中止した。

個々の参加していた試験を中止した患者の割合は、デュピルマブ併合群 (9.6% [101/1047 名]) に比べてプラセボ群 (14.5% [75/517 名]) で高かった。個々の参加していた試験を中止した理由のうち、報告頻度が高かった理由は「同意撤回」及び「効果不十分」で、これらの二つの理由はいずれもデュピルマブ群に比べてプラセボ群により高い頻度で報告された。「追跡不能」及び「有害事象」は、いずれもプラセボ群及びデュピルマブ群に同程度の頻度で報告された。その他の理由は、いずれも各投与群の 10 名以下の患者で報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.1.5.1項で論じる。

表 21 - 試験の中止に至った主たる理由 - 主要な安全性プール - SAF

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Transition into another Study, n (%)					
R668-AD-1225 Open Label Extension	324 (62.7)	197 (37.2)	158 (30.5)	355 (33.9)	679 (43.4)
R668-AD-1415 SOLO-CONTINUE Study ^a	53 (10.3)	202 (38.2)	220 (42.5)	422 (40.3)	475 (30.4)
Complete the Study, n (%)					
Yes	65 (12.6)	86 (16.3)	83 (16.0)	169 (16.1)	234 (15.0)
No	75 (14.5)	44 (8.3)	57 (11.0)	101 (9.6)	176 (11.3)
Adverse Event	9 (1.7)	6 (1.1)	8 (1.5)	14 (1.3)	23 (1.5)
Death	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)
Lost to Follow-up	8 (1.5)	7 (1.3)	11 (2.1)	18 (1.7)	26 (1.7)
Lack of Efficacy	12 (2.3)	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (0.6)	18 (1.2)
Physician Decision	4 (0.8)	5 (0.9)	3 (0.6)	8 (0.8)	12 (0.8)
Protocol Deviation	6 (1.2)	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)	13 (0.8)
Withdrawal by Subject	32 (6.2)	15 (2.8)	23 (4.4)	38 (3.6)	70 (4.5)
Other ^b	4 (0.8)	5 (0.9)	3 (0.6)	8 (0.8)	12 (0.8)

Note: The percentage is based on the number of treated patients in each treatment group as denominator.

a. Transition into the R668-AD-1415 maintenance study was based on the patients efficacy response in the parent study.

b. Other reasons were transition into open label study, consent withdrawal, patient completed all visits except 18 and 19 (out of visit window), patient moved, patient had a work conflict, and pregnancy.

Pool 2 (AD-1334, AD-1416, AD-1021)

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 1.1.2/2

治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（7.4% [39/529 名]）及び 300 mg QW 群（9.1% [47/518 名]）に比べてプラセボ群（19.3% [100/517 名]）で高かった（表 22）。治験薬の投与を中止した理由のうち、報告頻度が高かった三つの理由は「その他」（4.4% [69/1564 名]）、「効果不十分」（3.5% [55/1564 名]）、及び「有害事象」（3.1% [48/1564 名]）であった。これら理由はいずれもデュピルマブ群に比べてプラセボ群により高い頻度で報告された。治験薬の投与を中止した理由の「効果不十分」は、プラセボ群の 7.9%（41/517 名）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の 1.1%（6/529 名）、及び 300 mg QW 群の 1.5%（8/518 名）の患者で報告された。治験薬の投与を中止したその他の理由（「治験実施計画書の不遵守」）は、患者集団全体の 2%未満で報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.1.5.1 項で論じる。

表 22 - 治験薬の投与中止に至った主たる理由 - 主要な安全性プール - SAF

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Complete Study Treatment, n (%)					
Yes	417 (80.7)	490 (92.6)	471 (90.9)	961 (91.8)	1378 (88.1)
No	100 (19.3)	39 (7.4)	47 (9.1)	86 (8.2)	186 (11.9)
Adverse Event	26 (5.0)	12 (2.3)	10 (1.9)	22 (2.1)	48 (3.1)
Lack of Efficacy	41 (7.9)	6 (1.1)	8 (1.5)	14 (1.3)	55 (3.5)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Protocol Deviation	3 (0.6)	5 (0.9)	6 (1.2)	11 (1.1)	14 (0.9)
Other ^a	30 (5.8)	16 (3.0)	23 (4.4)	39 (3.7)	69 (4.4)

Note: The percentage is based on the number of treated patients in each treatment group as denominator.

a. Other reasons were consent withdrawal, lost to follow-up, death, decision by investigator, eligible for open label study, investigator's decision, drug temporarily withdrawn, patient moved, patient required rescue, and pregnancy.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 1.1.2/3

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの患者の内訳は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 1.1.2/1]）。

補助的な安全性プールを構成する6試験では、合計2112名の患者がSAFに組み入れられた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 1.1.1/1]）。患者の大半（約65%）は、主要な第3相のR668-AD-1334及びR668-AD-1416試験の患者であった。本プールでの安全性の結果は、プラセボ又は1ヵ月間当たりの累積総投与量が300 mg以上となるデュピルマブの投与を受けた患者について提示する

（R668-AD-1021試験の100 mg Q4W群の患者を除く）。補助的な安全性プールのSAFの患者数はプラセボ群695名及びデュピルマブ300 mg以上/月群1352名である（合計2047名）。

補助的な安全性プールを構成する6試験のSAFに組み入れられかつランダム化された合計2047名の患者のうち、1154名は個々の参加していた試験から他の試験（OLE試験[679/2047名]又は維持療法試験[475/2047名]）へ移行した（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 1.1.2/2]）。

SAFの2047名の患者のうち、596名（29.1%）は個々の参加していた試験を完了し、297名（14.5%）は試験を中止した。個々の参加していた試験を中止した患者の割合は、プラセボ群18.0%（125/695名）及びデュピルマブ300 mg以上/月群12.7%（172/1352名）であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 1.1.2/2）。試験を中止した理由のうち、報告頻度が高かった三つの理由は「同意撤回」（4.3% [88/2047名]）、「効果不十分」（3.0% [62/2047名]）及び「有害事象」（2.0% [40/2047名]）であった。「同意撤回」は、プラセボ群とデュピルマブ300 mg以上/月群に同程度の頻度で報告された。「効果不十分」は、プラセボ群（6.2% [43/695名]）に比べてデュピルマブ300 mg以上/月群（1.4% [19/1352名]）により低い頻度で報告された。「有害事象」は、プラセボ群とデュピルマブ300 mg以上/月群に同程度の頻度で報告された。その他の中止理由は、いずれも本プールの患者集団全体の35名以下の患者で報告された（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 1.1.2/2）。

R668-AD-1224試験（デュピルマブ+TCS併用療法）：52週間のデータ

R668-AD-1224試験で組み入れられかつランダム化された患者数は合計740名であった（プラセボ+TCS群315名、デュピルマブ300 mg Q2W+TCS群106名、300 mg Q2W+TCS群319名）（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post text Table 1.1.1/1]）。安全性解析は、データカットオフ（20██年██月██日）の時

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

点までに得られた 740 名の全ての投与患者の全ての利用可能なバリデートされた安全性データについて実施した ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 6.1])。

個々の患者の追跡調査期間は異なっている (表 23)。52 週間の投与期間を完了した後、患者は早くても Week 56 (再燃があった場合) 又は初期設定では 12 週間の追跡調査期間終了の時点で OLE 試験 (R668-AD-1225) へ移行する資格を有した。Week 52 までに治験薬の投与を中止した患者は、OLE 試験へ移行する資格を有する前に Week 56 までの全ての治験来院を完了することを必要とした。全体として、OLE 試験へ移行した患者の割合は各投与群で同程度であったが、Week 52 までの投与期間及び Week 64 の評価を完了した後に OLE 試験へ移行した患者の割合は、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS 群で高かった。

試験を中止した患者の割合は、デュピルマブ+TCS 併合群 (9.9% [42/425 名]) に比べてプラセボ+TCS 群 (16.5% [52/315 名]) で高かった。試験を中止した理由のうち、報告頻度が高かった二つの理由は、「同意撤回」 (5.0% [37/740 名]) 及び「有害事象」 (2.6% [19/740 名]) であった。「同意撤回」は、デュピルマブ+TCS 群に比べてプラセボ+TCS 群により高い頻度で報告された。「有害事象」は、プラセボ+TCS 群とデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群に同程度の頻度で報告されたが、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群ではより低い頻度で報告された。その他の理由は、いずれも各投与群の 2% 未満の患者で報告された。

Week 52 までに治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W +TCS 群 (12.3% [13/106 名]) 及び 300 mg QW +TCS 群 (12.5% [40/319 名]) に比べてプラセボ+TCS 群 (28.6% [90/315 名]) で高かった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Figure 2])。治験薬の投与を中止した理由のうち、報告頻度が高かった三つの理由は、「その他」 (6.4% [47/740 名])、「有害事象」 (4.7% [35/740 名])、及び「治験実施計画書の不遵守」 (4.2% [31/740 名]) であった。「その他」、「有害事象」、及び「効果不十分」による治験薬の投与中止は、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群により高い頻度で報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2.1.5.1 項で論じる。

表 23 - 患者の内訳 - R668-AD-1224 - ランダム化された患者

	Placebo + TCS (N = 315)	Dupilumab + TCS			Total (N = 740)
		300 mg Q2W (N = 106)	300 mg QW (N = 319)	Combined (N = 425)	
Patients who received study drug, n (%)	315 (100%)	106 (100%)	319 (100%)	425 (100%)	740 (100%)
Patients ongoing in the study at time of CTD cutoff, n (%)	152 (48.3%)	55 (51.9%)	180 (56.4%)	235 (55.3%)	387 (52.3%)
Completed week 52 treatment	95 (30.2%)	39 (36.8%)	132 (41.4%)	171 (40.2%)	266 (35.9%)
Did not complete week 52 treatment ^a	17 (5.4%)	0	3 (0.9%)	3 (0.7%)	20 (2.7%)
Completed week 64, n (%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)	7 (0.9%)
Discontinuation prior to week 64, n (%)	52 (16.5%)	9 (8.5%)	33 (10.3%)	42 (9.9%)	94 (12.7%)
Adverse event	10 (3.2%)	1 (0.9%)	8 (2.5%)	9 (2.1%)	19 (2.6%)
Death	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Lack of efficacy	6 (1.9%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)	7 (0.9%)
Lost to follow-up	6 (1.9%)	0	4 (1.3%)	4 (0.9%)	10 (1.4%)
Physician decision	3 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)	9 (1.2%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

	Placebo + TCS (N = 315)	Dupilumab + TCS			Total (N = 740)
		300 mg Q2W (N = 106)	300 mg QW (N = 319)	Combined (N = 425)	
Protocol violation	2 (0.6%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)	7 (0.9%)
Withdrawal by subject	22 (7.0%)	4 (3.8%)	11 (3.4%)	15 (3.5%)	37 (5.0%)
Other ^a	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
Patients who transitioned to OLE study, n (%)	109 (34.6%)	41 (38.7%)	102 (32.0%)	143 (33.6%)	252 (34.1%)
Completed week 52 treatment and completed week 64	28 (8.9%)	16 (15.1%)	51 (16.0%)	67 (15.8%)	95 (12.8%)
Completed week 52 treatment and did not complete week 64	62 (19.7%)	21 (19.8%)	47 (14.7%)	68 (16.0%)	130 (17.6%)
Did not complete week 52 treatment and completed week 64 ^b	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Did not complete week 52 treatment and did not complete week 64 ^b	17 (5.4%)	4 (3.8%)	3 (0.9%)	7 (1.6%)	24 (3.2%)

Abbreviations: OLE, open-label extension; Q2W = every 2 weeks; QW = weekly

Percentages are based on the number of randomized patients in each treatment group as denominator.

^a Other category includes: pregnancy, the convenience of the subject (subject is so busy for the work), the patient resigned from taking study drug and moved abroad, and the patient will leave the country for a period longer than one year.

^b Patients who discontinued study treatment prior to week 52

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 5

1.2.2 曝露

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

治験薬投与回数の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（15.2 回）及び 300 mg QW 群（15.1 回）に比べてプラセボ群（13.9 回）で少なかった（表 24）。

計画された 16 回の毎週 1 回投与を完了した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（80.9% [428/529 名]）及び 300 mg QW 群（82.6% [428/518 名]）に比べてプラセボ群（69.8% [361/517 名]）で低かった（表 24）。同様に、治験薬曝露期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（108.1 日）及び 300 mg QW 群（106.5 日）に比べてプラセボ群（99.7 日）で短かった（表 25）。プラセボ群でのより短い治験薬曝露期間の傾向は、主要な安全性プールを構成する個々の試験においても観察された。

表 24 - 治験薬投与回数の要約 - 主要な安全性プール - SAF

Exposure Characteristics	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Summary of number of study drug dose administered, n(%)				
n	517	529	518	1047
Mean (SD)	13.9 (4.18)	15.2 (2.64)	15.1 (2.97)	15.1 (2.81)
Median	16.0	16.0	16.0	16.0
Q1 : Q3	15.0 : 16.0	16.0 : 16.0	16.0 : 16.0	16.0 : 16.0
Min : Max	1 : 16	1 : 16	1 : 16	1 : 16
Cumulative number of study drug dose administered, n (%)				
≥1	517 (100)	529 (100)	518 (100)	1047 (100)
≥2	511 (98.8)	522 (98.7)	508 (98.1)	1030 (98.4)
≥3	503 (97.3)	520 (98.3)	504 (97.3)	1024 (97.8)
≥4	489 (94.6)	518 (97.9)	501 (96.7)	1019 (97.3)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Exposure Characteristics	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
≥5	473 (91.5)	517 (97.7)	500 (96.5)	1017 (97.1)
≥8	447 (86.5)	509 (96.2)	494 (95.4)	1003 (95.8)
≥12	427 (82.6)	498 (94.1)	483 (93.2)	981 (93.7)
≥16 ^a	361 (69.8)	428 (80.9)	428 (82.6)	856 (81.8)

Note: The loading doses for the same patient were counted as 1.

^a Patients could have completed study treatment, but may not have completed all doses during this treatment period

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 5.2.1/1

表 25 - 治験薬曝露期間及び試験観察期間の要約 - 主要な安全性プール - SAF

Exposure Characteristics	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Summary of treatment duration (days) ^a				
N	517	529	518	1047
Mean (SD)	99.7 (28.78)	108.1 (17.68)	106.5 (20.82)	107.3 (19.30)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Q1 : Q3	111.0 : 112.0	112.0 : 112.0	112.0 : 112.0	112.0 : 112.0
Min : Max	7 : 120	7 : 133	7 : 126	7 : 133
Cumulative treatment duration (days), n (%)				
≥ 7 days	517 (100)	529 (100)	518 (100)	1047 (100)
≥ 14 days	509 (98.5)	522 (98.7)	507 (97.9)	1029 (98.3)
≥ 21 days	499 (96.5)	520 (98.3)	504 (97.3)	1024 (97.8)
≥ 28 days	488 (94.4)	517 (97.7)	501 (96.7)	1018 (97.2)
≥ 35 days	475 (91.9)	516 (97.5)	500 (96.5)	1016 (97.0)
≥ 42 days	471 (91.1)	513 (97.0)	496 (95.8)	1009 (96.4)
≥ 49 days	461 (89.2)	511 (96.6)	496 (95.8)	1007 (96.2)
≥ 56 days	451 (87.2)	511 (96.6)	493 (95.2)	1004 (95.9)
≥ 63 days	445 (86.1)	508 (96.0)	492 (95.0)	1000 (95.5)
≥ 70 days	443 (85.7)	507 (95.8)	490 (94.6)	997 (95.2)
≥ 77 days	438 (84.7)	506 (95.7)	486 (93.8)	992 (94.7)
≥ 84 days	433 (83.8)	504 (95.3)	483 (93.2)	987 (94.3)
≥ 98 days	428 (82.8)	498 (94.1)	474 (91.5)	972 (92.8)
≥ 112 days ^{b,c}	353 (68.3)	407 (76.9)	394 (76.1)	801 (76.5)
Summary of patient observation period (days) ^d				
n	517	529	518	1047
Mean (SD)	143.2 (41.67)	141.2 (41.59)	138.1 (44.45)	139.7 (43.04)
Median	141.0	140.0	131.0	139.0
Q1 : Q3	139.0 : 147.0	113.0 : 150.0	113.0 : 148.0	113.0 : 149.0
Min : Max	1 : 253	1 : 238	1 : 238	1 : 238
Cumulative number of patients with observation period duration during study n(%) ^d				
< 8 days	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (1.2)	10 (1.0)
≥ 8 days	515 (99.6)	525 (99.2)	512 (98.8)	1037 (99.0)
≥ 15 days	511 (98.8)	522 (98.7)	512 (98.8)	1034 (98.8)
≥ 22 days	509 (98.5)	520 (98.3)	508 (98.1)	1028 (98.2)
≥ 29 days	503 (97.3)	518 (97.9)	508 (98.1)	1026 (98.0)
≥ 36 days	499 (96.5)	518 (97.9)	504 (97.3)	1022 (97.6)
≥ 43 days	495 (95.7)	516 (97.5)	502 (96.9)	1018 (97.2)
≥ 50 days	493 (95.4)	515 (97.4)	501 (96.7)	1016 (97.0)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Exposure Characteristics	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
≥ 57 days	489 (94.6)	515 (97.4)	499 (96.3)	1014 (96.8)
≥ 64 days	487 (94.2)	515 (97.4)	498 (96.1)	1013 (96.8)
≥ 71 days	485 (93.8)	515 (97.4)	497 (95.9)	1012 (96.7)
≥ 78 days	484 (93.6)	514 (97.2)	495 (95.6)	1009 (96.4)
≥ 85 days	482 (93.2)	514 (97.2)	492 (95.0)	1006 (96.1)
≥ 99 days	480 (92.8)	513 (97.0)	488 (94.2)	1001 (95.6)
≥ 113 days ^a	468 (90.5)	466 (88.1)	450 (86.9)	916 (87.5)
≥ 127 days	415 (80.3)	305 (57.7)	262 (50.6)	567 (54.2)
≥ 141 days	344 (66.5)	261 (49.3)	228 (44.0)	489 (46.7)
≥ 155 days	118 (22.8)	130 (24.6)	125 (24.1)	255 (24.4)
≥ 169 days	92 (17.8)	118 (22.3)	108 (20.8)	226 (21.6)
≥ 183 days	75 (14.5)	96 (18.1)	96 (18.5)	192 (18.3)
≥ 196 days	70 (13.5)	84 (15.9)	86 (16.6)	170 (16.2)
≥ 211 days	44 (8.5)	53 (10.0)	53 (10.2)	106 (10.1)
≥ 225 days	28 (5.4)	29 (5.5)	36 (6.9)	65 (6.2)

^a Treatment Duration is defined as: treatment duration = date of last study injection - date of first study drug injection + 7

^b The treatment exposure is defined as (Date of last study drug injection - date of first study drug injection) + 7.

^c Some patients who completed week 16 treatment may have come earlier at visit 15 so that those patients duration would not be counted as ≥112 days (ie, 16 week)

^d Patients with observation period during the study: Date of the last visit - date of the first study drug injection + 1

^e Patients who transferred to the maintenance study after 16 weeks would have had 113 days of observation.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 5.2.1/2

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

主要な安全性プールで観察されたプラセボ群でのデュピルマブ群に比べてより短い治験薬曝露期間の傾向は、補助的な安全性プールにおいても観察された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 5.2.1/1 and 5.2.1/2]）。

補助的な安全性プールでの治験薬投与回数の平均値は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群（14.9回）に比べてプラセボ群（13.6回）で少なかった。計画された16回の毎週1回投与を完了した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群（77.5% [1048/1352名]）に比べてプラセボ群（64.7% [450/695名]）で低かった（プラセボ群に対する差は10%超であった）。治験薬曝露期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群（105.5日）に比べてプラセボ群（97.0日）で短かった（プラセボ群に対する差は約8%であった）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS併用療法）：52週間のデータ

CTD データカットオフ日（20██年██月██日）時点において、本試験の一部の患者は Week 52 の治験来院に到達していない。

R668-AD-1224 LTT 試験での治験薬投与回数の平均値は、プラセボ+TCS 群で 41.0 回、デュピルマブ 300 mgQ2W+TCS 群で 44.4 回、300 mgQW+TCS 群で 46.3 回であった（表 26）。

計画された52回の毎週1回投与を完了した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（46.7% [147/315名]）に比べてプラセボ+TCS 群（34.0% [107/315名]）及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（39.1% [43/110名]）で低かった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

治験薬曝露期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（322.4 日）及び 300 mg QW+TCS 群（330.4 日）に比べてプラセボ+TCS 群（296.4 日）で短かった（表 27）。同様に、観察期間の平均値は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（370.0 日）及び 300 mg QW+TCS 群（376.1 日）に比べてプラセボ+TCS 群（355.2 日）で短かった。

表 26 - 治験薬投与回数の要約 - R668-AD-1224 - SAF

Exposure Characteristics	Placebo + TCS (N = 315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N = 110)	300 mg QW (N = 315)	Combined (N = 425)
Summary of number of study drug doses administered, n (%)				
n	315	110	315	425
Mean (SD)	41.0 (15.43)	44.4 (13.47)	46.3 (11.83)	45.8 (12.29)
Q1	35.0	45.0	48.0	47.0
Median	49.0	50.5	51.0	51.0
Q3	52.0	52.0	52.0	52.0
Min:Max	1 : 52	1 : 52	1 : 52	1 : 52
Cumulative number of study drug doses administered, n (%)				
≥1	315 (100%)	110 (100%)	315 (100%)	425 (100%)
≥2	310 (98.4%)	109 (99.1%)	314 (99.7%)	423 (99.5%)
≥3	307 (97.5%)	108 (98.2%)	310 (98.4%)	418 (98.4%)
≥4	305 (96.8%)	107 (97.3%)	308 (97.8%)	415 (97.6%)
≥5	304 (96.5%)	106 (96.4%)	306 (97.1%)	412 (96.9%)
≥8	296 (94.0%)	104 (94.5%)	302 (95.9%)	406 (95.5%)
≥12	289 (91.7%)	103 (93.6%)	301 (95.6%)	404 (95.1%)
≥16	278 (88.3%)	101 (91.8%)	297 (94.3%)	398 (93.6%)
≥20	267 (84.8%)	99 (90.0%)	294 (93.3%)	393 (92.5%)
≥24	259 (82.2%)	97 (88.2%)	292 (92.7%)	389 (91.5%)
≥28	251 (79.7%)	96 (87.3%)	288 (91.4%)	384 (90.4%)
≥32	242 (76.8%)	95 (86.4%)	286 (90.8%)	381 (89.6%)
≥36	235 (74.6%)	94 (85.5%)	283 (89.8%)	377 (88.7%)
≥40	226 (71.7%)	92 (83.6%)	278 (88.3%)	370 (87.1%)
≥44	208 (66.0%)	84 (76.4%)	265 (84.1%)	349 (82.1%)
≥48	177 (56.2%)	76 (69.1%)	242 (76.8%)	318 (74.8%)
≥52 ^a	107 (34.0%)	43 (39.1%)	147 (46.7%)	190 (44.7%)

Note: The loading doses for the same patient were counted as 1.

^a At the time of the CTD Data cut-off date (2020), not all patients in the study had reached week 52 of the study.

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 81

表 27 - 治験薬曝露期間及び観察期間の要約 - R668-AD-1224 - SAF

Exposure Characteristics	Placebo + TCS (N = 315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N = 110)	300 mg QW (N = 315)	Combined (N = 425)
Summary of treatment duration (days) ^a				
n	315	110	315	425
Mean (SD)	296.4 (108.14)	322.4 (93.59)	330.4 (82.79)	328.4 (85.67)
Q1	273.0	343.0	355.0	355.0
Median	363.0	364.0	364.0	364.0
Q3	364.0	364.0	364.0	364.0
Min:Max	7 : 370	7 : 378	7 : 371	7 : 378

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Exposure Characteristics	Placebo + TCS (N = 315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N = 110)	300 mg QW (N = 315)	Combined (N = 425)
Cumulative treatment duration (Days), n(%)				
< 4 weeks	10 (3.2%)	3 (2.7%)	9 (2.9%)	12 (2.8%)
≥ 4 weeks	305 (96.8%)	107 (97.3%)	306 (97.1%)	413 (97.2%)
≥ 8 weeks	297 (94.3%)	105 (95.5%)	303 (96.2%)	408 (96.0%)
≥ 12 weeks	291 (92.4%)	103 (93.6%)	299 (94.9%)	402 (94.6%)
≥ 16 weeks	282 (89.5%)	103 (93.6%)	297 (94.3%)	400 (94.1%)
≥ 20 weeks	270 (85.7%)	99 (90.0%)	294 (93.3%)	393 (92.5%)
≥ 24 weeks	262 (83.2%)	98 (89.1%)	292 (92.7%)	390 (91.8%)
≥ 28 weeks	255 (81.0%)	98 (89.1%)	290 (92.1%)	388 (91.3%)
≥ 32 weeks	248 (78.7%)	96 (87.3%)	287 (91.1%)	383 (90.1%)
≥ 36 weeks	240 (76.2%)	95 (86.4%)	283 (89.8%)	378 (88.9%)
≥ 40 weeks	233 (74.0%)	94 (85.5%)	280 (88.9%)	374 (88.0%)
≥ 44 weeks	222 (70.5%)	91 (82.7%)	270 (85.7%)	361 (84.9%)
≥ 48 weeks	195 (61.9%)	86 (78.2%)	249 (79.0%)	335 (78.8%)
≥ 52 weeks ^b	140 (44.4%)	58 (52.7%)	196 (62.2%)	254 (59.8%)
Summary of patient observation period during the study (days) ^c				
n	315	110	315	425
Mean (SD)	355.2 (103.52)	370.0 (100.74)	376.1 (91.76)	374.5 (94.08)
Q1	329.0	370.0	370.0	370.0
Median	393.0	396.0	399.0	399.0
Q3	413.0	427.0	428.0	428.0
Min:Max	15 : 471	14 : 454	2 : 493	2 : 493
Cumulative number of patients with observation period duration the study, n (%)				
< 8 Days	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
≥ 8 Days	315 (100%)	110 (100%)	314 (99.7%)	424 (99.8%)
≥ 15 Days	315 (100%)	109 (99.1%)	312 (99.0%)	421 (99.1%)
≥ 22 Days	311 (98.7%)	109 (99.1%)	310 (98.4%)	419 (98.6%)
≥ 29 Days	310 (98.4%)	109 (99.1%)	310 (98.4%)	419 (98.6%)
≥ 36 Days	310 (98.4%)	109 (99.1%)	308 (97.8%)	417 (98.1%)
≥ 43 Days	309 (98.1%)	108 (98.2%)	308 (97.8%)	416 (97.9%)
≥ 50 Days	308 (97.8%)	106 (96.4%)	307 (97.5%)	413 (97.2%)
≥ 57 Days	307 (97.5%)	105 (95.5%)	306 (97.1%)	411 (96.7%)
≥ 64 Days	304 (96.5%)	105 (95.5%)	304 (96.5%)	409 (96.2%)
≥ 71 Days	304 (96.5%)	105 (95.5%)	303 (96.2%)	408 (96.0%)
≥ 78 Days	302 (95.9%)	104 (94.5%)	303 (96.2%)	407 (95.8%)
≥ 85 Days	301 (95.6%)	104 (94.5%)	302 (95.9%)	406 (95.5%)
≥ 99 Days	296 (94.0%)	104 (94.5%)	301 (95.6%)	405 (95.3%)
≥ 113 Days	292 (92.7%)	103 (93.6%)	300 (95.2%)	403 (94.8%)
≥ 141 Days	288 (91.4%)	102 (92.7%)	299 (94.9%)	401 (94.4%)
≥ 169 Days	287 (91.1%)	101 (91.8%)	297 (94.3%)	398 (93.6%)
≥ 197 Days	283 (89.8%)	101 (91.8%)	296 (94.0%)	397 (93.4%)
≥ 225 Days	279 (88.6%)	101 (91.8%)	295 (93.7%)	396 (93.2%)
≥ 253 Days	275 (87.3%)	100 (90.9%)	293 (93.0%)	393 (92.5%)
≥ 281 Days	268 (85.1%)	98 (89.1%)	290 (92.1%)	388 (91.3%)
≥ 309 Days	251 (79.7%)	94 (85.5%)	277 (87.9%)	371 (87.3%)
≥ 337 Days	232 (73.7%)	88 (80.0%)	256 (81.3%)	344 (80.9%)
≥ 365 Days	222 (70.5%)	83 (75.5%)	241 (76.5%)	324 (76.2%)
≥ 393 Days	165 (52.4%)	71 (64.5%)	198 (62.9%)	269 (63.3%)
≥ 421 Days	62 (19.7%)	32 (29.1%)	90 (28.6%)	122 (28.7%)
≥ 449 Days ^b	19 (6.0%)	15 (13.6%)	43 (13.7%)	58 (13.6%)

^a Treatment duration = date of last study injection - date of first study drug injection + 7.

^b At the time of the CTD Data cut-off date (■ ■ ■ 20■), not all patients in the study had reached week 52 of the study.

^c Observation period = date of the last visit - date of the first study drug injection + 1.

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 82

曝露プール - 第1相から第3相試験

プラセボ群での治験薬投与回数の平均値（21.7回）は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（20.2回）と同程度であったが、300 mg QW 群（35.7回）に比べて少なかった（表 28）。これは曝露プールにはプラセボ又はデュピルマブ 300 mg Q2W 群を設けていない OLE 試験のデータが含まれているためであった。個々の試験の結果から見た場合、計画された全ての投与を受けた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群に比べてプラセボ群で低かった。

デュピルマブへ曝露された患者数（全デュピルマブ用量群）は合計 2526 名であり、そのうち 739 名の患者はデュピルマブを 364 日間以上投与された（表 29）。用量別でのデュピルマブを 364 日間以上投与された患者数は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 58 名、300 mg QW 群で 645 名であった。

治験薬曝露期間の平均値は、プラセボ群（155.9 日）及びデュピルマブ 300 mg Q2W 群（145.0 日）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（254.5 日）で長かった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 28 - 治験薬投与回数の要約 - 試験期間 - 曝露プール - SAF

Exposure Characteristics	Placebo QW	Dupilumab								Total ^d
		75 mg QW	100 mg Q4W	150 mg QW	200 mg Q2W	200 mg QW	300 mg Q4W	300 mg Q2W	300 mg QW	
Number of patients ^{a,b}	1035	8	65	22	61	336	65	639	2097	2526
Summary of number of study drug doses administered per patient, n(%)										
n	1035	8	65	22	61	336	65	639	2097	2526
Mean (SD)	21.7 (15.85)	4.0 (0.00)	13.6 (4.22)	3.6 (0.91)	13.7 (4.38)	18.3 (7.61)	14.9 (2.48)	20.2 (12.62)	35.7 (23.54)	38.3 (29.26)
Median	16.0	4.0	16.0	4.0	16.0	17.0	16.0	16.0	29.0	31.0
Q1 : Q3	15.0 : 24.0	4.0 : 4.0	12.0 : 16.0	4.0 : 4.0	15.0 : 16.0	12.0 : 24.0	15.0 : 16.0	16.0 : 16.0	16.0 : 52.0	16.0 : 52.0
Min : Max	1 : 52	4 : 4	1 : 16	1 : 4	1 : 16	1 : 52	4 : 16	1 : 52	1 : 95	1 : 131
Number of study drug doses administered ^c per patient, n(%)										
1	12 (1.2)	0	1 (1.5)	1 (4.5)	1 (1.6)	1 (0.3)	0	8 (1.3)	30 (1.4)	36 (1.4)
2	19 (1.8)	0	0	3 (13.6)	2 (3.3)	4 (1.2)	0	3 (0.5)	26 (1.2)	32 (1.3)
3	25 (2.4)	0	2 (3.1)	0	0	4 (1.2)	0	3 (0.5)	22 (1.0)	22 (0.9)
4	41 (4.0)	8 (100)	2 (3.1)	18 (81.8)	2 (3.3)	3 (0.9)	1 (1.5)	2 (0.3)	44 (2.1)	60 (2.4)
5	21 (2.0)	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	6 (0.9)	23 (1.1)	20 (0.8)
6	19 (1.8)	0	1 (1.5)	0	2 (3.3)	0	1 (1.5)	2 (0.3)	12 (0.6)	11 (0.4)
7	14 (1.4)	0	1 (1.5)	0	2 (3.3)	4 (1.2)	0	2 (0.3)	8 (0.4)	11 (0.4)
8	9 (0.9)	0	3 (4.6)	0	3 (4.9)	19 (5.7)	2 (3.1)	4 (0.6)	14 (0.7)	14 (0.6)
9	8 (0.8)	0	2 (3.1)	0	0	1 (0.3)	0	0	16 (0.8)	14 (0.6)
10	11 (1.1)	0	0	0	0	3 (0.9)	1 (1.5)	4 (0.6)	22 (1.0)	21 (0.8)
11	14 (1.4)	0	1 (1.5)	0	0	6 (1.8)	0	4 (0.6)	19 (0.9)	17 (0.7)
12	37 (3.6)	0	3 (4.6)	0	0	42 (12.5)	1 (1.5)	6 (0.9)	41 (2.0)	40 (1.6)
13	7 (0.7)	0	0	0	1 (1.6)	6 (1.8)	2 (3.1)	7 (1.1)	28 (1.3)	26 (1.0)
14	14 (1.4)	0	3 (4.6)	0	2 (3.3)	3 (0.9)	5 (7.7)	16 (2.5)	26 (1.2)	29 (1.1)
15	56 (5.4)	0	3 (4.6)	0	6 (9.8)	8 (2.4)	6 (9.2)	43 (6.7)	32 (1.5)	44 (1.7)
16	454 (43.9)	0	42 (64.6)	0	40 (65.6)	61 (18.2)	46 (70.8)	429 (67.1)	246 (11.7)	460 (18.2)
≥17 ^d	274 (26.5)	0	0	0	0	170 (50.6)	0	100 (15.6)	1488 (71.0)	1669 (66.1)
Number of study drug doses administered cumulative, n(%)										
≥1	1035 (100)	8 (100)	65 (100)	22 (100)	61 (100)	336 (100)	65 (100)	639 (100)	2097 (100)	2526 (100)
≥2	1023 (98.8)	8 (100)	64 (98.5)	21 (95.5)	60 (98.4)	335 (99.7)	65 (100)	631 (98.7)	2067 (98.6)	2490 (98.6)
≥3	1004 (97.0)	8 (100)	64 (98.5)	18 (81.8)	58 (95.1)	331 (98.5)	65 (100)	628 (98.3)	2041 (97.3)	2458 (97.3)
≥4	979 (94.6)	8 (100)	62 (95.4)	18 (81.8)	58 (95.1)	327 (97.3)	65 (100)	625 (97.8)	2019 (96.3)	2436 (96.4)
≥5	938 (90.6)	0	60 (92.3)	0	56 (91.8)	324 (96.4)	64 (98.5)	623 (97.5)	1975 (94.2)	2376 (94.1)
≥8	884 (85.4)	0	57 (87.7)	0	52 (85.2)	319 (94.9)	63 (96.9)	613 (95.9)	1932 (92.1)	2334 (92.4)
≥12	842 (81.4)	0	51 (78.5)	0	49 (80.3)	290 (86.3)	60 (92.3)	601 (94.1)	1861 (88.7)	2268 (89.8)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Exposure Characteristics	Placebo QW	Dupilumab								Total ^d
		75 mg QW	100 mg Q4W	150 mg QW	200 mg Q2W	200 mg QW	300 mg Q4W	300 mg Q2W	300 mg QW	
≥16	728 (70.3)	0	42 (64.6)	0	40 (65.6)	231 (68.8)	46 (70.8)	529 (82.8)	1734 (82.7)	2129 (84.3)
≥17	274 (26.5)	0	0	0	0	170 (50.6)	0	100 (15.6)	1488 (71.0)	1669 (66.1)
≥52	107 (10.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	43 (6.7)	602 (28.7)	679 (26.9)
≥64 ^d	0	0	0	0	0	0	0	0	356 (17.0)	389 (15.4)

^a Pool 4: included a total of 11 studies: R668-AD-0914, R668-AD-1026, R668-AD-1121, R668-AD-1117, R668-AD-1021, R668-AD-1307, R668-AD-1314, R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224, R668-AD-1225

^b A patient may be represented in more than 1 column due to participation in the parent study and then the open-label extension study.

^c Patients received at least 1 dupilumab dose in 1 of the studies in pool 4 will be included in this column and counted only once. The duration of treatment exposure to dupilumab dose for a patient who entered study R668-AD-1225 OLE was calculated as the sum of duration of treatment exposure to dupilumab in the parent study plus duration of treatment exposure to dupilumab in the open label extension study.

^d At the time of the CTD Data cut-off date (■■■■ 20■■), not all patients in the study had reached week 52 of the R668-AD-1224 LTT.

Note: The loading doses for the same patient were counted as 1.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 4 Table 5.2.1/1

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 29 - 治験薬曝露期間の要約 - 曝露プール - SAF

Exposure Characteristics	Placebo QW	Dupilumab								All Dupilumab Combined ^c
		75 mg QW	100 mg Q4W	150 mg QW	200 mg Q2W	200 mg QW	300 mg Q4W	300 mg Q2W	300 mg QW	
Number of subjects ^a	1035	8	65	22	61	336	65	639	2097	2526
Summary of treatment duration (Days) ^b										
n	1035	8	65	22	61	336	65	639	2097	2526
Mean (SD)	155.9 (113.71)	28.5 (0.76)	96.2 (29.47)	26.2 (5.92)	97.4 (31.23)	130.7 (53.70)	106.2 (17.45)	145.0 (91.17)	254.5 (166.85)	273.2 (207.84)
Median	112.0	28.0	112.0	28.0	112.0	126.0	112.0	112.0	209.0	226.0
Q1 : Q3	111.0 : 179.0	28.0 : 29.0	98.0 : 112.0	28.0 : 28.0	111.0 : 112.0	88.0 : 168.0	111.0 : 112.0	112.0 : 113.0	113.0 : 365.0	112.0 : 364.0
Min : Max	7 : 370	28 : 30	7 : 114	7 : 31	7 : 116	14 : 364	28 : 120	7 : 378	7 : 668	7 : 921
Summary of treatment duration (Days) ^b cumulative, n(%)										
≥ 7 days	1035 (100)	8 (100)	65 (100)	22 (100)	61 (100)	336 (100)	65 (100)	639 (100)	2097 (100)	2526 (100)
≥ 14 days	1020 (98.6)	8 (100)	64 (98.5)	21 (95.5)	59 (96.7)	336 (100)	65 (100)	630 (98.6)	2065 (98.5)	2486 (98.4)
≥ 21 days	1000 (96.6)	8 (100)	64 (98.5)	19 (86.4)	58 (95.1)	330 (98.2)	65 (100)	627 (98.1)	2037 (97.1)	2454 (97.1)
≥ 28 days	975 (94.2)	8 (100)	62 (95.4)	18 (81.8)	57 (93.4)	327 (97.3)	65 (100)	624 (97.7)	2014 (96.0)	2429 (96.2)
≥ 35 days	935 (90.3)	0	59 (90.8)	0	56 (91.8)	324 (96.4)	64 (98.5)	623 (97.5)	1970 (93.9)	2373 (93.9)
≥ 42 days	920 (88.9)	0	59 (90.8)	0	55 (90.2)	323 (96.1)	63 (96.9)	619 (96.9)	1951 (93.0)	2355 (93.2)
≥ 49 days	903 (87.2)	0	58 (89.2)	0	54 (88.5)	323 (96.1)	63 (96.9)	616 (96.4)	1942 (92.6)	2346 (92.9)
≥ 56 days	888 (85.8)	0	58 (89.2)	0	52 (85.2)	317 (94.3)	63 (96.9)	616 (96.4)	1936 (92.3)	2340 (92.6)
≥ 63 days	877 (84.7)	0	54 (83.1)	0	49 (80.3)	299 (89.0)	61 (93.8)	612 (95.8)	1919 (91.5)	2319 (91.8)
≥ 70 days	871 (84.2)	0	52 (80.0)	0	49 (80.3)	299 (89.0)	61 (93.8)	611 (95.6)	1903 (90.7)	2307 (91.3)
≥ 77 days	864 (83.5)	0	51 (78.5)	0	49 (80.3)	297 (88.4)	60 (92.3)	609 (95.3)	1888 (90.0)	2294 (90.8)
≥ 84 days	853 (82.4)	0	51 (78.5)	0	49 (80.3)	283 (84.2)	60 (92.3)	607 (95.0)	1868 (89.1)	2277 (90.1)
≥ 98 days	819 (79.1)	0	49 (75.4)	0	49 (80.3)	242 (72.0)	58 (89.2)	601 (94.1)	1804 (86.0)	2218 (87.8)
≥ 112 days	729 (70.4)	0	35 (53.8)	0	41 (67.2)	228 (67.9)	43 (66.2)	510 (79.8)	1747 (83.3)	2126 (84.2)
≥ 126 days	274 (26.5)	0	0	0	0	171 (50.9)	0	102 (16.0)	1477 (70.4)	1657 (65.6)
≥ 140 days	271 (26.2)	0	0	0	0	158 (47.0)	0	99 (15.5)	1390 (66.3)	1591 (63.0)
≥ 154 days	264 (25.5)	0	0	0	0	100 (29.8)	0	98 (15.3)	1266 (60.4)	1500 (59.4)
≥ 168 days	262 (25.3)	0	0	0	0	93 (27.7)	0	98 (15.3)	1196 (57.0)	1449 (57.4)
≥ 182 days	258 (24.9)	0	0	0	0	55 (16.4)	0	98 (15.3)	1143 (54.5)	1406 (55.7)
≥ 196 days	255 (24.6)	0	0	0	0	48 (14.3)	0	98 (15.3)	1093 (52.1)	1358 (53.8)
≥ 224 days	248 (24.0)	0	0	0	0	22 (6.5)	0	96 (15.0)	1016 (48.5)	1280 (50.7)
≥ 252 days	240 (23.2)	0	0	0	0	9 (2.7)	0	95 (14.9)	922 (44.0)	1148 (45.4)
≥ 280 days	233 (22.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	94 (14.7)	844 (40.2)	1009 (39.9)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Exposure Characteristics	Placebo QW	Dupilumab								All Dupilumab Combined ^c
		75 mg QW	100 mg Q4W	150 mg QW	200 mg Q2W	200 mg QW	300 mg Q4W	300 mg Q2W	300 mg QW	
≥ 308 days	222 (21.4)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	91 (14.2)	783 (37.3)	929 (36.8)
≥ 336 days	195 (18.8)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	86 (13.5)	727 (34.7)	847 (33.5)
≥ 364 days	140 (13.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	58 (9.1)	645 (30.8)	739 (29.3)
≥ 546 days	0	0	0	0	0	0	0	0	91 (4.3)	309 (12.2)
≥ 728 days ^d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160 (6.3)

^a Pool 4 including a total of 11 studies: R668-AD-0914, R668-AD-1026, R668-AD-1121, R668-AD-1117, R668-AD-1021, R668-AD-1307, R668-AD-1314, R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224, R668-AD-1225.

^b Treatment duration is calculated as sum of treatment duration in each individual studies with the following algorithm: treatment duration = date of last study drug injection - date of first study drug injection + 7

^c Patients received at least 1 dupilumab dose in 1 of the studies in pool 4 will be included in this column and counted only once. The duration of treatment exposure to dupilumab dose for a patient who entered study R668-AD-1225 OLE was calculated as the sum of duration of treatment exposure to dupilumab in the parent study plus duration of treatment exposure to dupilumab in the open label extension study.

^d At the time of the CTD Data cut-off date (■ ■ ■ 20■ ■), not all patients in the study had reached week 52 of the R668-AD-1224 LTT.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 4 Table 5.2.2/1

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 ベースライン時の人口統計学的特性

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

全体として、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は各投与群で同様であった（表 30）。

全集団において、患者の大多数は非ヒスパニック又は非ラテン（94.2%）であった。年齢の平均値（±SD）は 38.2（±14.03）歳であった。人種別では白人が 67.9%と最も多く、アジア人は 21.9%、黒人・アフリカ系アメリカ人は 7.1%であった。性別は、男性 58.9%、女性 41.1%であった。体重の平均値（±SD）は 77.19（±18.73）kg、身長は 170.35（±10.06）cm、BMI は 26.50（±5.80）kg/m²であり、各投与群の体重、身長、及び BMI の間に意味のある差はなかった。

患者が組み入れられた地域は、北・南アメリカ（米国及びカナダのみ）45.7%、西欧 25.4%、アジア・太平洋地域 14.8%、及び東欧 14.0%であった。国別では、米国が最も高い割合（33.7%）であった。

表 30 - 人口統計学的特性 - 主要な安全性プール - SAF

	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	Dupilumab 300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	Total (N=1564)
Age (years) descriptive					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	38.2 (13.94)	38.5 (14.11)	37.9 (14.06)	38.2 (14.08)	38.2 (14.03)
Median	36.0	36.0	36.0	36.0	36.0
Q1 : Q3	26.0 : 49.0	27.0 : 48.0	26.0 : 48.0	27.0 : 48.0	26.0 : 48.0
Min : Max	18 : 84	18 : 88	18 : 87	18 : 88	18 : 88
Age group (years), n (%)					
18-<40	289 (55.9)	300 (56.7)	298 (57.5)	598 (57.1)	887 (56.7)
40-<65	209 (40.4)	201 (38.0)	199 (38.4)	400 (38.2)	609 (38.9)
≥65	19 (3.7)	28 (5.3)	21 (4.1)	49 (4.7)	68 (4.3)
≥65 - <75	14 (2.7)	19 (3.6)	16 (3.1)	35 (3.3)	49 (3.1)
≥75 - <85	5 (1.0)	7 (1.3)	4 (0.8)	11 (1.1)	16 (1.0)
≥85	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.2)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	486 (94.0)	501 (94.7)	487 (94.0)	988 (94.4)	1474 (94.2)
Hispanic or Latino	21 (4.1)	16 (3.0)	22 (4.2)	38 (3.6)	59 (3.8)
Not reported/missing	10 (1.9)	12 (2.3)	9 (1.7)	21 (2.0)	31 (2.0)
Race, n (%)					
White	341 (66.0)	365 (69.0)	356 (68.7)	721 (68.9)	1062 (67.9)
Black or African American	40 (7.7)	32 (6.0)	39 (7.5)	71 (6.8)	111 (7.1)
Asian	120 (23.2)	114 (21.6)	108 (20.8)	222 (21.2)	342 (21.9)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.3)
Other	8 (1.5)	10 (1.9)	8 (1.5)	18 (1.7)	26 (1.7)
Not Reported	7 (1.4)	6 (1.1)	4 (0.8)	10 (1.0)	17 (1.1)
Sex, n (%)					
Male	289 (55.9)	314 (59.4)	318 (61.4)	632 (60.4)	921 (58.9)
Female	228 (44.1)	215 (40.6)	200 (38.6)	415 (39.6)	643 (41.1)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Height (cm) descriptive					
n	517	528	517	1045	1562
Mean (SD)	169.40 (9.741)	170.36 (10.491)	171.30 (9.853)	170.83 (10.186)	170.35 (10.061)
Median	169.00	170.00	172.00	170.80	170.10
Q1 : Q3	162.60 : 176.00	162.55 : 177.90	164.00 : 178.00	163.00 : 178.00	163.00 : 177.80
Min : Max	137.5 : 201.0	139.0 : 224.7	148.0 : 200.7	139.0 : 224.7	137.5 : 224.7
Weight (kg) descriptive					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	76.51 (19.020)	77.45 (18.451)	77.60 (18.753)	77.52 (18.592)	77.19 (18.734)
Median	74.40	75.10	75.30	75.20	75.00
Q1 : Q3	63.00 : 86.80	64.00 : 89.00	64.00 : 87.50	64.00 : 88.80	63.80 : 87.95
Min : Max	38.9 : 162.3	41.0 : 175.4	42.3 : 157.5	41.0 : 175.4	38.9 : 175.4
Weight group, n (%)					
<70 kg	207 (40.0)	202 (38.2)	185 (35.7)	387 (37.0)	594 (38.0)
≥70 - <100 kg	254 (49.1)	263 (49.7)	269 (51.9)	532 (50.8)	786 (50.3)
≥100 kg	56 (10.8)	64 (12.1)	64 (12.4)	128 (12.2)	184 (11.8)
BMI (kg/m²) descriptive					
n	517	528	517	1045	1562
Mean (SD)	26.58 (5.982)	26.54 (5.469)	26.38 (5.946)	26.46 (5.708)	26.50 (5.798)
Median	25.25	25.47	25.39	25.43	25.39
Q1 : Q3	22.32 : 29.55	22.62 : 29.23	22.19 : 29.03	22.46 : 29.19	22.44 : 29.30
Min : Max	15.7 : 58.1	16.3 : 57.3	16.3 : 57.1	16.3 : 57.3	15.7 : 58.1
Region, n (%)					
Americas	238 (46.0)	246 (46.5)	231 (44.6)	477 (45.6)	715 (45.7)
Asia Pacific	76 (14.7)	80 (15.1)	76 (14.7)	156 (14.9)	232 (14.8)
Eastern Europe	71 (13.7)	73 (13.8)	75 (14.5)	148 (14.1)	219 (14.0)
Western Europe	132 (25.5)	130 (24.6)	136 (26.3)	266 (25.4)	398 (25.4)
Country, n (%)					
United States	169 (32.7)	184 (34.8)	174 (33.6)	358 (34.2)	527 (33.7)
Germany	84 (16.2)	80 (15.1)	86 (16.6)	166 (15.9)	250 (16.0)
Canada	69 (13.3)	62 (11.7)	57 (11.0)	119 (11.4)	188 (12.0)
Japan	43 (8.3)	46 (8.7)	44 (8.5)	90 (8.6)	133 (8.5)
Poland	38 (7.4)	38 (7.2)	41 (7.9)	79 (7.5)	117 (7.5)
Republic of Korea	26 (5.0)	27 (5.1)	27 (5.2)	54 (5.2)	80 (5.1)
Estonia	18 (3.5)	17 (3.2)	19 (3.7)	36 (3.4)	54 (3.5)
Spain	16 (3.1)	16 (3.0)	17 (3.3)	33 (3.2)	49 (3.1)
France	11 (2.1)	9 (1.7)	11 (2.1)	20 (1.9)	31 (2.0)
Italy	8 (1.5)	11 (2.1)	7 (1.4)	18 (1.7)	26 (1.7)
United Kingdom	6 (1.2)	6 (1.1)	7 (1.4)	13 (1.2)	19 (1.2)
Bulgaria	5 (1.0)	5 (0.9)	5 (1.0)	10 (1.0)	15 (1.0)
Denmark	5 (1.0)	5 (0.9)	5 (1.0)	10 (1.0)	15 (1.0)
Lithuania	5 (1.0)	6 (1.1)	6 (1.2)	12 (1.1)	17 (1.1)
Singapore	5 (1.0)	6 (1.1)	3 (0.6)	9 (0.9)	14 (0.9)
Hungary	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)	10 (0.6)
Finland	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	8 (0.5)
Hong Kong	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.3)
Czech Republic	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	6 (0.4)

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.1.1/1

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

全体として、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は各投与群で同様であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 4.1.1/1](#)]）。全集団において、患者の大多数は非ヒスパニック又は非ラテン（93.6%）であった。年齢の平均値（ $\pm$ SD）は 38.2（ $\pm$ 13.86）歳であった。人種別では白人が 69.4%と最も多く、アジア人は 19.5%、黒人・アフリカ系アメリカ人は 8.3%であった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

R668-AD-1224 試験での人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた。

全体として、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は各投与群で同様であった（[表 31](#)）。

全集団において、年齢の平均値（ $\pm$ SD）は 37.1（ $\pm$ 13.46）歳であった。人種別では白人が 66.2%、アジア人が 27.2%と多く、黒人・アフリカ系アメリカ人は 4.6%であった。性別は、男性 60.3%、女性 39.7%であった。体重の平均値（ $\pm$ SD）は 74.5（ $\pm$ 18.06）kg、身長は 170.1（ $\pm$ 9.74）cm、BMI は 25.7（ $\pm$ 5.46）kg/m²であり、各投与群の体重、身長、及び BMI の間に意味のある差はなかった。

患者が組み入れられた地域は、北・南アメリカ 34.3%、東欧 26.4%、アジア・太平洋地域 25.5%、及び西欧 13.8%であった。国別では、ポーランドが最も高い割合（19.5%）であった。南アメリカでの患者の組入れはなかった。

FAS の全ての患者は SAF の患者と同じであるため、両解析対象集団のベースライン時の特性は同様であった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/2](#)]）。

表 31 - 人口統計学的特性 - R668-AD-1224 - FAS

	Placebo + TCS (N = 315)	Dupilumab + TCS			Total (N = 740)
		300 mg Q2W (N = 106)	300 mg QW (N = 319)	Combined (N = 425)	
Age (years) descriptive					
n	315	106	319	425	740
Mean (SD)	36.6 (13.01)	39.6 (13.98)	36.9 (13.67)	37.6 (13.79)	37.1 (13.46)
Q1	25.0	28.0	26.0	26.0	26.0
Median	34.0	40.5	34.0	35.0	35.0
Q3	45.0	49.0	45.0	47.0	46.0
Min:Max	18 : 76	18 : 73	18 : 81	18 : 81	18 : 81
Age group (years), n (%)					
≥18- <40 years	189 (60.0%)	52 (49.1%)	193 (60.5%)	245 (57.6%)	434 (58.6%)
≥40-<65 years	117 (37.1%)	49 (46.2%)	113 (35.4%)	162 (38.1%)	279 (37.7%)
≥65 years	9 (2.9%)	5 (4.7%)	13 (4.1%)	18 (4.2%)	27 (3.6%)
Ethnicity n (%)					
Not Hispanic or Latino	299 (94.9%)	103 (97.2%)	309 (96.9%)	412 (96.9%)	711 (96.1%)
Hispanic or Latino	10 (3.2%)	2 (1.9%)	5 (1.6%)	7 (1.6%)	17 (2.3%)
Not reported/missing	6 (1.9%)	1 (0.9%)	5 (1.6%)	6 (1.4%)	12 (1.6%)
Race n (%)					
White	208 (66.0%)	74 (69.8%)	208 (65.2%)	282 (66.4%)	490 (66.2%)
Black or African American	19 (6.0%)	2 (1.9%)	13 (4.1%)	15 (3.5%)	34 (4.6%)
Asian	83 (26.3%)	29 (27.4%)	89 (27.9%)	118 (27.8%)	201 (27.2%)
Other	5 (1.6%)	1 (0.9%)	9 (2.8%)	10 (2.4%)	15 (2.0%)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

	Placebo + TCS (N = 315)	Dupilumab + TCS			Total (N = 740)
		300 mg Q2W (N = 106)	300 mg QW (N = 319)	Combined (N = 425)	
Sex n (%)					
Male	193 (61.3%)	62 (58.5%)	191 (59.9%)	253 (59.5%)	446 (60.3%)
Female	122 (38.7%)	44 (41.5%)	128 (40.1%)	172 (40.5%)	294 (39.7%)
Height (cm) descriptive					
n	315	106	319	425	740
Mean (SD)	170.2 (9.97)	169.1 (10.30)	170.2 (9.32)	169.9 (9.58)	170.1 (9.74)
Q1	162.5	160.2	163.0	162.6	162.5
Median	170.3	169.8	170.2	170.1	170.2
Q3	177.8	176.0	177.0	177.0	177.1
Min:Max	142 : 195	147 : 196	149 : 198	147 : 198	142 : 198
Weight (kg) descriptive					
n	315	106	319	425	740
Mean (SD)	75.0 (18.61)	73.1 (17.73)	74.4 (17.63)	74.1 (17.64)	74.5 (18.06)
Q1	62.0	59.8	61.9	61.6	61.8
Median	73.1	71.4	71.0	71.3	71.6
Q3	85.0	83.5	84.5	83.8	84.4
Min:Max	42 : 150	43 : 162	43 : 160	43 : 162	42 : 162
Weight group, n (%)					
<70 kg	141 (44.8%)	49 (46.2%)	147 (46.1%)	196 (46.1%)	337 (45.5%)
≥70-<100 kg	147 (46.7%)	51 (48.1%)	140 (43.9%)	191 (44.9%)	338 (45.7%)
≥100 kg	27 (8.6%)	6 (5.7%)	32 (10.0%)	38 (8.9%)	65 (8.8%)
BMI (kg/m ²) descriptive					
n	315	106	319	425	740
Mean (SD)	25.8 (5.69)	25.5 (5.80)	25.6 (5.12)	25.6 (5.29)	25.7 (5.46)
Q1	21.9	21.6	21.7	21.7	21.7
Median	24.5	24.1	24.7	24.5	24.5
Q3	28.0	27.5	28.3	28.2	28.0
Min:Max	17 : 52	17 : 50	17 : 45	17 : 50	17 : 52
Region n (%)					
North and South America	108 (34.3%)	36 (34.0%)	110 (34.5%)	146 (34.4%)	254 (34.3%)
Asia Pacific	81 (25.7%)	27 (25.5%)	81 (25.4%)	108 (25.4%)	189 (25.5%)
Eastern Europe	83 (26.3%)	29 (27.4%)	83 (26.0%)	112 (26.4%)	195 (26.4%)
Western Europe	43 (13.7%)	14 (13.2%)	45 (14.1%)	59 (13.9%)	102 (13.8%)
Country n (%)					
Australia	18 (5.7%)	6 (5.7%)	17 (5.3%)	23 (5.4%)	41 (5.5%)
Canada	47 (14.9%)	17 (16.0%)	51 (16.0%)	68 (16.0%)	115 (15.5%)
Czech Republic	7 (2.2%)	7 (6.6%)	6 (1.9%)	13 (3.1%)	20 (2.7%)
Hungary	11 (3.5%)	5 (4.7%)	11 (3.4%)	16 (3.8%)	27 (3.6%)
Italy	5 (1.6%)	1 (0.9%)	7 (2.2%)	8 (1.9%)	13 (1.8%)
Japan	54 (17.1%)	16 (15.1%)	47 (14.7%)	63 (14.8%)	117 (15.8%)
Netherlands	17 (5.4%)	7 (6.6%)	19 (6.0%)	26 (6.1%)	43 (5.8%)
New Zealand	1 (0.3%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)	4 (0.9%)	5 (0.7%)
Poland	63 (20.0%)	17 (16.0%)	64 (20.1%)	81 (19.1%)	144 (19.5%)
Republic of Korea	8 (2.5%)	4 (3.8%)	14 (4.4%)	18 (4.2%)	26 (3.5%)
Romania	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
Spain	4 (1.3%)	2 (1.9%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)	10 (1.4%)
United Kingdom	17 (5.4%)	4 (3.8%)	15 (4.7%)	19 (4.5%)	36 (4.9%)
United States	61 (19.4%)	19 (17.9%)	59 (18.5%)	78 (18.4%)	139 (18.8%)

Abbreviation: BMI, body mass index; SD, standard deviation

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/1

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 試験での人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

SAF の全体集団において、患者の多くは、人種別では白人（70.5%）、性別では男性（60.0%）、民族では非ヒスパニック又は非ラテン（94.5%）であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 6.5.1]）。年齢の平均値（ $\pm$ SD）は 39.7（ $\pm$ 13.41）歳であった。体重の平均値は 77.97 kg、身長は 170.60 cm、BMI は 26.71 kg/m²であった。

1.3.2 ベースライン時の疾患特性

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

全体として、ベースライン時の疾患特性は AD の程度及び重症度に関してプラセボ群とデュピルマブ群で同様であった。

プラセボ群とデュピルマブ群の大半（53%以上）の患者は 5 歳以前に AD と診断されており、規定した各年齢範囲内で AD と診断された患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ群の間で概して均衡していた（表 32）。

慢性 AD の罹病期間の平均値（ $\pm$ SD）は、プラセボ群（28.9 [$\pm$ 14.35] 年）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（28.1 [$\pm$ 15.25] 年）、及び 300 mg QW 群（27.7 [$\pm$ 15.15] 年）で同程度であった。

EASI スコアの平均値（ $\pm$ SD）は、プラセボ群で 34.0（ $\pm$ 14.29）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 32.4（ $\pm$ 13.49）、300 mg QW 群で 32.3（ $\pm$ 13.07）であった。IGA スコアの平均値（ $\pm$ SD）は、全ての投与群で 3.5（ $\pm$ 0.50）であり、スコアが 3 及び 4 の患者は各投与群で均等に分布していた。そう痒 NRS の日内最高値の週平均の平均値（ $\pm$ SD）は、プラセボ群で 7.3（ $\pm$ 1.82）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 7.3（ $\pm$ 1.81）、300 mg QW 群で 7.2（ $\pm$ 1.92）であった。

SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）、患者自身による湿疹評価（POEM）、全般症状スコア（GISS）、及び HADS の各スコアの平均値は、各投与群で同程度であった。

全ての AD に関する評価項目のベースライン値の平均値は、中等症から重症度の AD と整合するものであった。各投与群の患者の大半は、疾患の状態に関する患者による全般評価が「Poor」（35%超）又は「Fair」（27%超）であった。疾患の状態を「Very good」又は「Excellent」と評価した患者の割合は、いずれの投与群においてもそれぞれ 4%未満及び 1.5%未満であった。

主要な安全性プールでの 1564 名の患者のうち、1536 名（98.2%）は TCS 治療に対し十分に応答しなかった患者であった。28 名（1.8%）は TCS 治療に対し十分に応答しなかった患者でないものの、重大な皮膚萎縮（12 名）、過敏反応（8 名）、全身性作用（7 名）、又はその他（6 名）の既往があった。

表 32 - ベースライン時の疾患特性 - 主要な安全性プール - SAF

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Chronic Atopic Dermatitis Diagnosis Age, n (%)					
Before the age of 5 years	284 (54.9)	284 (53.7)	276 (53.3)	560 (53.5)	844 (54.0)
Between age 5 and 9 years	76 (14.7)	69 (13.0)	76 (14.7)	145 (13.8)	221 (14.1)
Between age 10 and 19 years	69 (13.3)	71 (13.4)	69 (13.3)	140 (13.4)	209 (13.4)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Between age 20 and 29 years	30 (5.8)	40 (7.6)	30 (5.8)	70 (6.7)	100 (6.4)
Between age 30 and 39 years	21 (4.1)	24 (4.5)	24 (4.6)	48 (4.6)	69 (4.4)
Age 40 years and above	34 (6.6)	38 (7.2)	39 (7.5)	77 (7.4)	111 (7.1)
Unsure	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)	10 (0.6)
Duration of Atopic Dermatitis (years)					
n	514	526	514	1040	1554
Mean (SD)	28.9 (14.35)	28.1 (15.25)	27.7 (15.15)	27.9 (15.19)	28.3 (14.92)
Median	27.0	26.0	26.0	26.0	26.0
Q1 : Q3	19.0 : 39.0	17.0 : 39.0	17.0 : 39.0	17.0 : 39.0	18.0 : 39.0
Min : Max	3 : 71	3 : 84	2 : 86	2 : 86	2 : 86
Duration of Atopic Dermatitis (years), n (%)					
<26 years	238 (46.0)	255 (48.2)	250 (48.3)	505 (48.2)	743 (47.5)
>=26 years	276 (53.4)	271 (51.2)	264 (51.0)	535 (51.1)	811 (51.9)
Missing	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)	10 (0.6)
EASI Total Score					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	34.0 (14.29)	32.4 (13.49)	32.3 (13.07)	32.3 (13.28)	32.9 (13.64)
Median	31.2	29.7	29.4	29.4	29.9
Q1 : Q3	22.2 : 42.6	20.9 : 41.0	21.8 : 40.8	21.2 : 41.0	21.6 : 41.6
Min : Max	15 : 72	11 : 72	9 : 72	9 : 72	9 : 72
IGA Score					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q1 : Q3	3.0 : 4.0	3.0 : 4.0	3.0 : 4.0	3.0 : 4.0	3.0 : 4.0
Min : Max	3 : 4	3 : 4	3 : 4	3 : 4	3 : 4
Number n(%) of patients with IGA Score					
3	263 (50.9)	275 (52.0)	271 (52.3)	546 (52.1)	809 (51.7)
4	254 (49.1)	254 (48.0)	247 (47.7)	501 (47.9)	755 (48.3)
Peak Weekly Averaged Pruritus NRS^a					
n	513	527	514	1041	1554
Mean (SD)	7.3 (1.82)	7.3 (1.81)	7.2 (1.92)	7.3 (1.86)	7.3 (1.85)
Median	7.7	7.6	7.6	7.6	7.6
Q1 : Q3	6.2 : 8.7	6.1 : 8.7	6.2 : 8.7	6.1 : 8.7	6.2 : 8.7
Min : Max	1 : 10	0 : 10	1 : 10	0 : 10	0 : 10
Number n(%) of patients with Peak Weekly Averaged Pruritus NRS					
≥3	500 (96.7)	519 (98.1)	498 (96.1)	1017 (97.1)	1517 (97.0)
≥4	484 (93.6)	499 (94.3)	481 (92.9)	980 (93.6)	1464 (93.6)
BSA of Atopic Dermatitis					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	55.4 (23.27)	53.4 (22.59)	53.5 (22.14)	53.4 (22.36)	54.1 (22.68)
Median	54.5	51.0	52.0	52.0	53.0
Q1 : Q3	35.0 : 74.5	36.0 : 71.0	36.0 : 69.5	36.0 : 70.7	35.8 : 72.0
Min : Max	11 : 100	10 : 100	12 : 100	10 : 100	10 : 100
Global Individual Signs Score Total Score					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	9.1 (1.80)	9.0 (1.78)	8.9 (1.72)	9.0 (1.75)	9.0 (1.77)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Q1 : Q3	8.0 : 10.0	8.0 : 10.0	8.0 : 10.0	8.0 : 10.0	8.0 : 10.0
Min : Max	4 : 12	3 : 12	4 : 12	3 : 12	3 : 12
Baseline SCORing Atopic Dermatitis Total Score					
n	515	525	515	1040	1555
Mean (SD)	68.6 (14.33)	67.1 (13.60)	67.3 (13.20)	67.2 (13.40)	67.7 (13.73)
Median	67.7	66.6	66.5	66.5	66.8
Q1 : Q3	58.3 : 77.8	56.7 : 76.7	57.6 : 76.6	57.1 : 76.7	57.5 : 77.2
Min : Max	26 : 103	29 : 102	35 : 102	29 : 102	26 : 103

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

	Dupilumab				
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	Total (N=1564)
Patient Oriented Eczema Measure Score					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	20.6 (5.84)	20.4 (6.01)	20.6 (5.91)	20.5 (5.96)	20.5 (5.92)
Median	22.0	21.0	21.0	21.0	21.0
Q1 : Q3	16.0 : 25.0	17.0 : 25.0	17.0 : 26.0	17.0 : 25.0	17.0 : 25.0
Min : Max	0 : 28	1 : 28	2 : 28	1 : 28	0 : 28
DLQI Score					
n	517	529	518	1047	1564
Mean (SD)	14.9 (7.34)	14.6 (7.26)	15.1 (7.49)	14.8 (7.38)	14.9 (7.36)
Median	14.0	14.0	14.5	14.0	14.0
Q1 : Q3	9.0 : 20.0	9.0 : 20.0	9.0 : 21.0	9.0 : 21.0	9.0 : 21.0
Min : Max	0 : 30	0 : 30	1 : 30	0 : 30	0 : 30
EQ-5D VAS					
n	515	529	517	1046	1561
Mean (SD)	56.2 (24.44)	56.1 (23.40)	55.0 (24.00)	55.6 (23.69)	55.8 (23.94)
Median	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
Q1 : Q3	40.0 : 75.0	40.0 : 74.0	37.0 : 75.0	39.0 : 75.0	39.0 : 75.0
Min : Max	0 : 100	0 : 100	0 : 100	0 : 100	0 : 100
Hospital Anxiety and Depression Scale Total Score					
n	491	504	490	994	1485
Mean (SD)	13.1 (8.23)	13.1 (7.48)	13.5 (8.05)	13.3 (7.76)	13.2 (7.92)
Median	12.0	13.0	13.0	13.0	12.0
Q1 : Q3	7.0 : 18.0	7.0 : 19.0	7.0 : 19.0	7.0 : 19.0	7.0 : 19.0
Min : Max	0 : 38	0 : 38	0 : 41	0 : 41	0 : 41
Hospital Anxiety and Depression Scale Depression Score					
n	491	504	490	994	1485
Mean (SD)	5.7 (4.52)	5.8 (4.09)	6.2 (4.61)	6.0 (4.36)	5.9 (4.41)
Median	5.0	5.5	5.0	5.0	5.0
Q1 : Q3	2.0 : 9.0	2.0 : 9.0	2.0 : 9.0	2.0 : 9.0	2.0 : 9.0
Min : Max	0 : 20	0 : 19	0 : 20	0 : 20	0 : 20
Patient Global Assessment of Disease Status					
Poor (Scale = 1)	220 (42.6)	187 (35.3)	192 (37.1)	379 (36.2)	599 (38.3)
Fair (Scale = 2)	141 (27.3)	173 (32.7)	159 (30.7)	332 (31.7)	473 (30.2)
Good (Scale = 3)	77 (14.9)	85 (16.1)	82 (15.8)	167 (16.0)	244 (15.6)
Very good (Scale = 4)	15 (2.9)	19 (3.6)	16 (3.1)	35 (3.3)	50 (3.2)
Excellent (Scale = 5)	3 (0.6)	1 (0.2)	6 (1.2)	7 (0.7)	10 (0.6)
Missing	61 (11.8)	64 (12.1)	63 (12.2)	127 (12.1)	188 (12.0)
Inadequate response to TCS treatment					
Yes	507 (98.1)	520 (98.3)	509 (98.3)	1029 (98.3)	1536 (98.2)
No	10 (1.9)	9 (1.7)	9 (1.7)	18 (1.7)	28 (1.8)
Significant skin atrophy	6 (1.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (0.6)	12 (0.8)
Hypersensitivity reactions	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)	8 (0.5)
Systemic effects	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	7 (0.4)
Other	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)	6 (0.4)

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; BSA, body surface area; EASI, Eczema Area and Severity Index; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerical Rating Scale.

^a Weekly average obtained in the 7-day period prior to the baseline visit.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.2.1/1

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでのベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡しており、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 4.2.1/1])。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

全体として、ベースライン時の疾患特性は、AD の程度及び重症度に関してプラセボ群とデュピルマブ 300 mg 以上/月群で同様であった。EASI スコアの平均値 ($\pm$ SD) は、プラセボ群で 33.4 ($\pm$ 14.20)、デュピルマブ 300 mg 以上/月群で 31.9 ($\pm$ 13.38) であった。IGA スコアの平均値 ($\pm$ SD) は、全ての投与群で 3.5 ($\pm$ 0.52) であり、スコアが 3 及び 4 の患者は各投与群で均等に分布していた。ピーク時そう痒 NRS の週平均の平均値 ($\pm$ SD) は、プラセボ群で 7.4 $\pm$ 1.88、デュピルマブ 300 mg 以上/月群で 7.3 ($\pm$ 1.91) であった。

全ての AD に関する評価項目のベースライン値の平均値は、中等症から重症度の AD と整合するものであった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験でのベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡しており、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.2.1/1](#)]）。

全体として、ベースライン時の疾患特性は、AD の程度及び重症度に関してプラセボ+TCS 群とデュピルマブ+TCS 群で同様であった。

EASI スコアの平均値 ($\pm$ SD) は、プラセボ+TCS 群で 32.6 ($\pm$ 12.93)、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 33.6 ($\pm$ 13.30)、300 mg QW+TCS 群で 32.1 ($\pm$ 12.76) であった。IGA スコアの平均値 ($\pm$ SD) は、全ての投与群で 3.5 ($\pm$ 0.50) であり、スコアが 3 及び 4 の患者は各投与群で均等に分布していた。そう痒 NRS の日内最高値の週平均の平均値 ($\pm$ SD) は、プラセボ群で 7.3 ($\pm$ 1.84)、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 7.4 ($\pm$ 1.66)、300 mg QW+TCS 群で 7.1 ($\pm$ 1.90) であった。患者の大半（65% 超）は、そう痒 NRS の日内最高値のベースライン値が 7 以上であった。

全ての AD に関する評価項目のベースライン値の平均値は、中等症から重症度の AD と整合するものであった。

全集団において、患者の 52.8% (391/740 名) は、AD に対する全身性治療を受けていた（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.5/2](#)]）。その内訳は、全身性ステロイド薬（34.2% [253/740 名]）及び全身性非ステロイド性免疫抑制剤（33.6% [249/740 名]）であった。全身性ステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制による前治療の使用頻度は、プラセボ+TCS 群（それぞれ 37.5% 及び 35.2%）及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（それぞれ 37.3% 及び 40.9%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（それぞれ 29.8% 及び 29.5%）で低かった。

1.3.3 ベースライン時の病歴

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

病歴は個々の試験で一般的な質問票を用いて評価し、特定のアトピー性疾患の病歴については特定のアトピー性疾患の病歴を引き出すことを目的とした質問票を用いて収集した。これらの二つの質問票は収集方法が異なるため、両質問票から得られる結果の間に相違が生じる可能性がある。この質問

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

票から得られる結果は、病歴に関する一般的な質問票から得られる結果と異なり、多くの場合にはアトピー性・アレルギー性の併発疾患がより高い頻度となる。

患者の大多数は、一般的な質問票で報告された少なくとも一つの病歴を有していた（表 33）。全体として、病歴は主要な安全性プールの各投与群で同様であった。最もよく見られた病歴（20%超）は、アトピー性皮膚炎（96%超）、喘息（40%超）、及びアレルギー性鼻炎（26%超）であった。これらの疾患は、いずれも AD 患者での典型的な併発疾患として認識されているものである。アトピー性疾患の病歴については、別の質問票で報告された結果も提示する（後述を参照）。

いずれかの投与群に 20%を超える頻度で報告された病歴（SOC）は、「皮膚および皮下組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」、「眼障害」、及び「精神障害」であった。これらの SOC の病歴を有する患者の割合は、いずれもプラセボ群とデュピルマブ群で同程度であった。これらの SOC 及び関連 PT の病歴は、一般の AD 患者集団と整合するものであった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.3.1/1]）。

いずれかの投与群に 2%以上の頻度で報告された病歴（PT）には、一般の AD 患者集団での典型的な併発疾患として認識される PT が含まれた。これらの PT は、AD 患者で比較的良好に見られる疾患を反映したものである。これらの PT の病歴を有する患者の割合は、いずれもプラセボ群とデュピルマブ群で概して同程度であった。

表 33 - PT 別で 2%以上の頻度で報告された病歴（SOC 及び PT 別） - 主要な安全性プール - SAF

System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Patients with at least 1 Medical History Finding	516 (99.8%)	529 (100%)	518 (100%)	1047 (100%)	1563 (>99.9%)
皮膚および皮下組織障害	511 (98.8%)	525 (99.2%)	511 (98.6%)	1036 (98.9%)	1547 (98.9%)
アトピー性皮膚炎 ^a	504 (97.5%)	515 (97.4%)	500 (96.5%)	1015 (96.9%)	1519 (97.1%)
蕁麻疹	25 (4.8%)	29 (5.5%)	35 (6.8%)	64 (6.1%)	89 (5.7%)
ざ瘡	6 (1.2%)	4 (0.8%)	12 (2.3%)	16 (1.5%)	22 (1.4%)
接触性皮膚炎	6 (1.2%)	3 (0.6%)	11 (2.1%)	14 (1.3%)	20 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	281 (54.4%)	316 (59.7%)	296 (57.1%)	612 (58.5%)	893 (57.1%)
喘息	210 (40.6%)	245 (46.3%)	218 (42.1%)	463 (44.2%)	673 (43.0%)
アレルギー性鼻炎	135 (26.1%)	141 (26.7%)	143 (27.6%)	284 (27.1%)	419 (26.8%)
鼻茸	10 (1.9%)	6 (1.1%)	14 (2.7%)	20 (1.9%)	30 (1.9%)
免疫系障害	235 (45.5%)	252 (47.6%)	250 (48.3%)	502 (47.9%)	737 (47.1%)
食物アレルギー	95 (18.4%)	95 (18.0%)	112 (21.6%)	207 (19.8%)	302 (19.3%)
季節性アレルギー	94 (18.2%)	102 (19.3%)	102 (19.7%)	204 (19.5%)	298 (19.1%)
動物アレルギー	61 (11.8%)	58 (11.0%)	65 (12.5%)	123 (11.7%)	184 (11.8%)
家塵アレルギー	49 (9.5%)	54 (10.2%)	62 (12.0%)	116 (11.1%)	165 (10.5%)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Tem	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)				
薬物過敏症	32 (6.2%)	46 (8.7%)		49 (9.5%)	95 (9.1%)	127 (8.1%)
複合アレルギー	31 (6.0%)	32 (6.0%)		20 (3.9%)	52 (5.0%)	83 (5.3%)
植物アレルギー	23 (4.4%)	31 (5.9%)		26 (5.0%)	57 (5.4%)	80 (5.1%)
過敏症	21 (4.1%)	15 (2.8%)		18 (3.5%)	33 (3.2%)	54 (3.5%)
真菌アレルギー	18 (3.5%)	16 (3.0%)		19 (3.7%)	35 (3.3%)	53 (3.4%)
ゴム過敏症	7 (1.4%)	6 (1.1%)		12 (2.3%)	18 (1.7%)	25 (1.6%)
金属アレルギー	3 (0.6%)	6 (1.1%)		11 (2.1%)	17 (1.6%)	20 (1.3%)
感染症および寄生虫症	142 (27.5%)	142 (26.8%)		134 (25.9%)	276 (26.4%)	418 (26.7%)
口腔ヘルペス	14 (2.7%)	23 (4.3%)		19 (3.7%)	42 (4.0%)	56 (3.6%)
副鼻腔炎	15 (2.9%)	8 (1.5%)		11 (2.1%)	19 (1.8%)	34 (2.2%)
慢性副鼻腔炎	6 (1.2%)	15 (2.8%)		9 (1.7%)	24 (2.3%)	30 (1.9%)
鼻炎	12 (2.3%)	6 (1.1%)		11 (2.1%)	17 (1.6%)	29 (1.9%)
単純ヘルペス	9 (1.7%)	8 (1.5%)		11 (2.1%)	19 (1.8%)	28 (1.8%)
帯状疱疹	12 (2.3%)	5 (0.9%)		9 (1.7%)	14 (1.3%)	26 (1.7%)
ヘルペス性状湿疹	8 (1.5%)	11 (2.1%)		6 (1.2%)	17 (1.6%)	25 (1.6%)
結膜炎	7 (1.4%)	11 (2.1%)		5 (1.0%)	16 (1.5%)	23 (1.5%)
眼障害	122 (23.6%)	119 (22.5%)		124 (23.9%)	243 (23.2%)	365 (23.3%)
アレルギー性結膜炎	69 (13.3%)	71 (13.4%)		84 (16.2%)	155 (14.8%)	224 (14.3%)
白内障	24 (4.6%)	17 (3.2%)		17 (3.3%)	34 (3.2%)	58 (3.7%)
精神障害	90 (17.4%)	107 (20.2%)		94 (18.1%)	201 (19.2%)	291 (18.6%)
うつ病	57 (11.0%)	58 (11.0%)		49 (9.5%)	107 (10.2%)	164 (10.5%)
不安	29 (5.6%)	35 (6.6%)		31 (6.0%)	66 (6.3%)	95 (6.1%)
不眠症	26 (5.0%)	36 (6.8%)		32 (6.2%)	68 (6.5%)	94 (6.0%)
血管障害	73 (14.1%)	99 (18.7%)		90 (17.4%)	189 (18.1%)	262 (16.8%)
高血圧	70 (13.5%)	91 (17.2%)		79 (15.3%)	170 (16.2%)	240 (15.3%)
外科および内科処置	81 (15.7%)	76 (14.4%)		81 (15.6%)	157 (15.0%)	238 (15.2%)
子宮摘出	8 (1.5%)	12 (2.3%)		10 (1.9%)	22 (2.1%)	30 (1.9%)
筋骨格系および結合組織障 害	64 (12.4%)	79 (14.9%)		78 (15.1%)	157 (15.0%)	221 (14.1%)
背部痛	10 (1.9%)	20 (3.8%)		15 (2.9%)	35 (3.3%)	45 (2.9%)
変形性関節症	7 (1.4%)	12 (2.3%)		16 (3.1%)	28 (2.7%)	35 (2.2%)
関節痛	7 (1.4%)	12 (2.3%)		9 (1.7%)	21 (2.0%)	28 (1.8%)
胃腸障害	77 (14.9%)	76 (14.4%)		64 (12.4%)	140 (13.4%)	217 (13.9%)
胃食道逆流性疾患	24 (4.6%)	39 (7.4%)		29 (5.6%)	68 (6.5%)	92 (5.9%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

System Organ Class Preferred Tem	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
代謝および栄養障害	67 (13.0%)	68 (12.9%)	66 (12.7%)	134 (12.8%)	201 (12.9%)
高コレステロール血症	19 (3.7%)	17 (3.2%)	14 (2.7%)	31 (3.0%)	50 (3.2%)
高脂血症	13 (2.5%)	14 (2.6%)	20 (3.9%)	34 (3.2%)	47 (3.0%)
肥満	11 (2.1%)	8 (1.5%)	13 (2.5%)	21 (2.0%)	32 (2.0%)
2型糖尿病	13 (2.5%)	7 (1.3%)	9 (1.7%)	16 (1.5%)	29 (1.9%)
神経系障害	50 (9.7%)	60 (11.3%)	60 (11.6%)	120 (11.5%)	170 (10.9%)
片頭痛	22 (4.3%)	24 (4.5%)	17 (3.3%)	41 (3.9%)	63 (4.0%)
頭痛	10 (1.9%)	15 (2.8%)	15 (2.9%)	30 (2.9%)	40 (2.6%)
内分泌障害	23 (4.4%)	21 (4.0%)	37 (7.1%)	58 (5.5%)	81 (5.2%)
甲状腺機能低下症	15 (2.9%)	15 (2.8%)	21 (4.1%)	36 (3.4%)	51 (3.3%)
血液およびリンパ系障害	18 (3.5%)	24 (4.5%)	21 (4.1%)	45 (4.3%)	63 (4.0%)
貧血	7 (1.4%)	11 (2.1%)	6 (1.2%)	17 (1.6%)	24 (1.5%)
社会環境	25 (4.8%)	18 (3.4%)	20 (3.9%)	38 (3.6%)	63 (4.0%)
閉経後	11 (2.1%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)	26 (1.7%)

^a Some patients did not report medical history for AD. These patients had EASI scores greater than 16.2 and IGA scores greater than 3 [Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Listing 4.3.1/1].

Primary Safety Pool (pool 2): R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021.

MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_dem_medhist_socpt_2p_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_dem_medhist_socpt_2p_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:54)

特定アトピー性疾患質問票に基づくアトピー性・アレルギー性疾患の家族歴及び現病歴を有する患者の割合は、いずれも高く（全集団でそれぞれ 63.7%及び 99.8%）、各投与群で同程度であった（表 34）。AD 以外で最もよく見られたアトピー性・アレルギー性疾患（全集団で 20%超）の現病歴（併発疾患）は、その他のアレルギー（62.1%）、アレルギー性鼻炎（49.0%）、喘息（39.6%）、食物アレルギー（37.3%）、及びアレルギー性結膜炎（23.1%）であった。これらの疾患の報告があった患者の割合は、いずれも各投与群で同程度であった。

現在寛解しているアトピー性・アレルギー性疾患の既往歴を有する患者の割合は低く（いずれの投与群も 18%未満）、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で低かった。

最もよく見られたアトピー性・アレルギー性疾患（全集団で 20%超）の家族歴は、AD（41.8%）、喘息（26.9%）、アレルギー性鼻炎（24.4%）、及びその他のアレルギー（21.2%）であった。これらの疾患の報告があった患者の割合は、いずれも各投与群で同程度であった。

表 34 - アトピー性・アレルギー性疾患の病歴 - 主要な安全性プール - SAF

Categories Reported Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Number (%) of Patients with family history of Atopic/Allergic Conditions	334 (64.6)	347 (65.6)	316 (61.0)	663 (63.3)	997 (63.7)
Atopic dermatitis	213 (41.2)	235 (44.4)	205 (39.6)	440 (42.0)	653 (41.8)
Asthma	149 (28.8)	141 (26.7)	131 (25.3)	272 (26.0)	421 (26.9)
Allergic rhinitis	138 (26.7)	115 (21.7)	128 (24.7)	243 (23.2)	381 (24.4)
Other allergies	105 (20.3)	112 (21.2)	115 (22.2)	227 (21.7)	332 (21.2)
Food allergy	87 (16.8)	87 (16.4)	62 (12.0)	149 (14.2)	236 (15.1)
Allergic conjunctivitis (keratoconjunctivitis)	66 (12.8)	51 (9.6)	61 (11.8)	112 (10.7)	178 (11.4)
Hives	53 (10.3)	49 (9.3)	30 (5.8)	79 (7.5)	132 (8.4)
Chronic rhinosinusitis	22 (4.3)	24 (4.5)	23 (4.4)	47 (4.5)	69 (4.4)
Nasal polyps	12 (2.3)	10 (1.9)	14 (2.7)	24 (2.3)	36 (2.3)
Eosinophilic esophagitis	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	10 (0.6)
Number (%) of Patients with currently resolved of Atopic/Allergic Conditions	89 (17.2)	74 (14.0)	84 (16.2)	158 (15.1)	247 (15.8)
Asthma	41 (7.9)	37 (7.0)	38 (7.3)	75 (7.2)	116 (7.4)
Hives	16 (3.1)	17 (3.2)	15 (2.9)	32 (3.1)	48 (3.1)
Nasal polyps	13 (2.5)	10 (1.9)	19 (3.7)	29 (2.8)	42 (2.7)
Allergic rhinitis	11 (2.1)	4 (0.8)	10 (1.9)	14 (1.3)	25 (1.6)
Allergic conjunctivitis	9 (1.7)	3 (0.6)	6 (1.2)	9 (0.9)	18 (1.2)
Food allergy	5 (1.0)	6 (1.1)	7 (1.4)	13 (1.2)	18 (1.2)
Other allergies	11 (2.1)	5 (0.9)	2 (0.4)	7 (0.7)	18 (1.2)
Chronic rhinosinusitis	6 (1.2)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.5)	11 (0.7)
Atopic keratoconjunctivitis	2 (0.4)	2 (0.4)	6 (1.2)	8 (0.8)	10 (0.6)
Atopic dermatitis ^a	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.3)
Eosinophilic esophagitis	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
Allergic conjunctivitis (keratoconjunctivitis)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
Number (%) of Patients with Current History of Atopic/Allergic Conditions	516 (99.8)	528 (99.8)	517 (99.8)	1045 (99.8)	1561 (99.8)
Atopic dermatitis ^a	515 (99.6)	528 (99.8)	517 (99.8)	1045 (99.8)	1560 (99.7)
Other allergies	315 (60.9)	329 (62.2)	327 (63.1)	656 (62.7)	971 (62.1)
Allergic rhinitis	245 (47.4)	260 (49.1)	262 (50.6)	522 (49.9)	767 (49.0)
Asthma	194 (37.5)	224 (42.3)	202 (39.0)	426 (40.7)	620 (39.6)
Food allergy	194 (37.5)	196 (37.1)	194 (37.5)	390 (37.2)	584 (37.3)
Allergic conjunctivitis	119 (23.0)	123 (23.3)	120 (23.2)	243 (23.2)	362 (23.1)
Hives	63 (12.2)	78 (14.7)	75 (14.5)	153 (14.6)	216 (13.8)
Chronic rhinosinusitis	28 (5.4)	29 (5.5)	34 (6.6)	63 (6.0)	91 (5.8)
Atopic keratoconjunctivitis	16 (3.1)	21 (4.0)	23 (4.4)	44 (4.2)	60 (3.8)
Allergic conjunctivitis (keratoconjunctivitis)	14 (2.7)	15 (2.8)	16 (3.1)	31 (3.0)	45 (2.9)
Nasal polyps	10 (1.9)	12 (2.3)	12 (2.3)	24 (2.3)	34 (2.2)
Eosinophilic esophagitis	3 (0.6)	5 (0.9)	0	5 (0.5)	8 (0.5)

^a The patients that indicated resolved AD or no current history medical history for AD had EASI scores greater than 20.1 and IGA scores greater than 3 [Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Listing 4.3.1/2].

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.3.1/2

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

主要な安全性プールと同様に、補助的な安全性プールでの病歴は個々の試験で一般的な質問票を用いて評価し、特定のアトピー性疾患の病歴については特定のアトピー性疾患の病歴を引き出すことを目的とした質問票を用いて収集した。補助的な安全性プールでの病歴は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg 以上/月群の間で差異は見られず、主要な安全性プールで観察されたものと一致していた。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

主要な安全性プールと同様に、R668-AD-1224 試験での病歴は個々の試験で一般的な質問票を用いて評価し、特定のアトピー性疾患の病歴については特定のアトピー性疾患の病歴を引き出すことを目的とした質問票を用いて収集した（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 6.5.3]）。R668-AD-1224 試験での病歴及び特定アトピー性疾患の病歴は、プラセボ+TCS 群とデュピルマブ+TCS 群の間で差異は見られず、主要な安全性プールで観察されたものと一致していた。

AD 以外で最もよく見られたアトピー性・アレルギー疾患（全集団で 20%以上）の現病歴（併存疾患）は、その他のアレルギー（64.7%）、アレルギー性鼻炎（42.8%）、喘息（39.3%）、食物アレルギー（33.4%）、及びアレルギー性結膜炎（23.2%）であった。これらの疾患の報告があった患者の割合は、いずれも各投与群で同程度であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 12]）。

1.3.4 前治療薬及び治療法並びに併用治療薬及び治療法**1.3.4.1 前治療薬及び治療法****主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）**

全集団の患者の大多数（99%[1548/1564 名]）は、少なくとも一つの前治療薬を使用していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.1.1]）。使用頻度が高かった前治療薬（ATC 分類の therapeutic class）（いずれかの投与群に 50%以上）は、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」、「皮下軟化薬と保護薬」、及び「全身用抗ヒスタミン薬」であった。「全身用ステロイド薬」の使用頻度は、プラセボ群で 31.3%（162/517 名）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 30.1%（159/529 名）、及び 300 mg QW 群で 26.8%（139/518 名）であった。

また、シクロスポリンを含む「免疫抑制薬」の使用頻度は、プラセボ群で 23.8%（123/517 名）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 26.1%（138/529 名）、及び 300 mg QW 群で 26.4%（137/518 名）であった。

全集団の患者の 19.5%（305/1564 名）は、シクロスポリンの前治療歴があった。シクロスポリンの前治療歴は、全ての投与群に同程度の患者数で報告された。プラセボ群で 18.2%（94/517 名）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 20.6%（109/529 名）、及び 300 mg QW 群で 19.7%（102/518 名）であった。

これらの治療薬の使用は、アトピー性疾患の患者集団で予測されるものであった。

全集団の患者の 20%未満（17.5%[274/1564 名]）は、少なくとも一つの前治療法を受けていた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.1.3]）。使用頻度が高かった前治療法（PT）（2%超）は、紫外線（B 波）療法（全集団で 8.8% [137/1564 名]）及び光線療法（ソラレン長波長紫外線照射）（同 2.6% [41/1564 名]）であった。これらの前治療法の使用頻度は、プラセボ群とデュピルマブ群で同程度であった。また、これらの治療法の使用は AD 患者集団で予測されるものであった。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの前治療薬及び前治療法は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致しており、本プールを構成する6試験で一貫した結果であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 4.4.1.1]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験での前治療薬及び前治療法は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.1/3]）。

シクロスポリンの使用歴の報告があった患者の割合は、プラセボ+TCS 群とデュピルマブ+TCS 群で同程度であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post text Table 4.4.5/1]）。全集団の患者の 28.0% (207/740 名) はシクロスポリンの使用歴があった。これらの患者の 60.4% (125/207 名) では、シクロスポリンを 12 週間を超える期間使用していた。シクロスポリンの投与中止に関する最もよく挙げられた理由は、いずれの投与群においても「効果不十分」（46.9% [97/207 名]）であった。

1.3.4.2 併用治療薬及び併用治療法**主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）**

試験中に患者の大多数（97.3%）は、少なくとも一つの併用治療薬を使用した（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.2.1]）。試験実施計画書と整合して、患者の大半は併用治療薬として保湿剤（「皮膚軟化薬と保護薬」）を使用していた。その他の使用頻度が高かった併用治療薬（ATC 分類の therapeutic class）（いずれかの投与群に 20%以上）は、「全身用抗ヒスタミン薬」、「閉塞性気道障害薬」、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」、及び「全身用抗菌薬」であった。これらの併用治療薬の使用は、AD 患者集団で予測されるものであった。また、これらの併用治療薬の使用頻度は、プラセボ群とデュピルマブ群で概して同程度であった。「眼科用薬」の使用頻度は、プラセボ群（9.3% [48/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群（19.8% [105/529 名]）及び 300 mg QW 群（19.5% [101/518 名]）で高かった。「全身用副腎皮質ステロイド」の使用頻度は、プラセボ群（13.2% [68/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群（5.5% [29/529 名]）及び 300 mg QW 群（5.0% [26/518 名]）で低かった。

追跡調査期間中に各投与群の追跡調査期間へ移行した患者の 33.5%未満は少なくとも一つの併用治療薬を使用した（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.2.5]）。使用頻度が最も高かった併用治療薬（ATC 分類の therapeutic class）は「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」（プラセボ群 10.3% [43/416 名]、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 11.4% [35/307 名]、300 mg QW 群 13.2% [35/266 名]）であった。「眼科用薬」の使用頻度は、プラセボ群（1.7% [7/416 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群（7.2% [22/307 名]）及び 300 mg QW 群（5.3% [14/266 名]）で高かった。

試験中に各投与群の患者の 11%未満は少なくとも一つの併用治療法を使用した。使用頻度が最も高かった併用治療法は凍結療法（プラセボ群 1.2%、デュピルマブ併合群 0.5%）であった（[Module 5.3.5.3-1

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

[Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.2.6](#)])。16週間の投与期間中に各投与群の患者の10%未満は少なくとも一つの併用治療法を使用し、使用頻度が最も高かった併用治療法は凍結療法（全集団の0.6%）であった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.2.9\]](#)）。いずれかの投与群に6名以上で使用された併用治療法はなかった。追跡調査期間中に各投与群の追跡調査期間へ移行した患者の3%未満は少なくとも一つの併用治療法を使用した。いずれかの投与群に3名以上で使用された併用治療法はなかった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.2.10\]](#)）。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの併用治療薬及び併用治療法の使用は、主要な安全性プールで観察されたものと概して同様の結果であった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52週間データ

R668-AD-1224 試験はプラセボ+TCS 併用療法と比較したデュピルマブ+TCS 療法の評価を目的として実施されたものの、本試験での併用治療薬及び併用治療法の使用は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致する結果であった（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 6.5.4.2\]](#)）。

試験中に全ての患者は少なくとも一つの併用治療薬を使用した（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post text Table 4.4.2/5\]](#)）。本試験はプラセボ+TCS 併用療法と比較したデュピルマブ+TCS 療法の評価を目的として実施されたため、患者の大多数（99.9% [739/740名]）は「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤（ATC分類の therapeutic class）」に分類される外用ステロイド薬を使用した。

52週間の投与期間中の POTENT（GROUP 3）及び VERY POTENT（GROUP IV）の外用ステロイド薬の使用頻度は、いずれもデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（それぞれ 46.4% [51/110名] 及び 6.4% [7/110名]）及び 300 mg QW+TCS 群（それぞれ 54.9% [173/315名] 及び 2.5% [8/315名]）に比べてプラセボ+TCS 群（それぞれ 72.4% [228/315名] 及び 21.6% [68/315名]）で高かった（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post text Table 4.4.2/3\]](#)）。

全ての患者は、ランダム化前の少なくとも連続7日間及び治験中（64週間）継続して保湿剤を1日2回塗布することを必要とされた。試験中に使用頻度が高かった併用治療薬（ATC分類の therapeutic class）（いずれかの投与群に50%以上）は、基本治療として使用する TCS の他では、「皮下軟化薬と保護薬」（全集団で 65.9%）及び「全身用抗ヒスタミン薬」（同 65.0%）であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.2/5](#)）。

投与期間中に使用頻度が高かった併用治療薬（ATC分類の therapeutic class）（25%超）は、TCS 及び「皮下軟化薬と保護薬」の他では、「全身用抗ヒスタミン薬」（全集団で 55.9%）、「閉塞性気道障害用薬」（同 31.5%）、「全身用抗菌薬」（同 30.5%）、「眼科用薬」（同 30.4%）及び「鎮痛薬」（同 25.5%）であった。これらの治療薬の使用は、AD患者集団で予測されるものであった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.2/3](#)）。併用治療薬の使用頻度は、「眼科用薬」を除き、プラセボ+TCS 群とデュピルマブ+TCS 群で概して同程度であった。「眼科用薬」の使用頻度は、プラセボ+TCS 群（21.3%

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

[67/315 名]) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 (35.5% [39/110 名]) 及び 300 mg QW+TCS 群 (37.8% [119/315 名]) で高かった (Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.2/3) 。

1.3.4.3 救済治療薬及び治療法

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験 (16 週間の単独療法)

主要な安全性プールを構成する試験では、AD 治療のための TCS、TCI、又は全身性免疫抑制薬のいずれかの使用を救済治療と見なした。16 週間の投与期間中に少なくとも一つの救済治療薬を受けた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 (18.5%) 及び 300 mg QW 群 (20.7%) に比べてプラセボ群 (49.9%) で高かった (表 35) 。

使用頻度が最も高かった救済治療薬 (ATC 分類の therapeutic class) は、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」に分類される外用ステロイド薬であり、その使用頻度はデュピルマブ 300 mg Q2W 群 (16.6%) 及び 300 mg QW 群 (17.6%) に比べてプラセボ群 (45.1%) で高かった。

その他の救済治療薬は「その他の皮膚科用製剤」、「全身用副腎皮質ステロイド」、及び「免疫抑制薬」であり、これらの救済治療薬の使用頻度はいずれもデュピルマブ群に比べてプラセボ群で高かった。

表 35 - 16 週間の投与期間中の救済治療薬を使用した患者数 (%) - 主要な安全性プール - SAF

Therapeutic Class Chemical Class	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Patients with at least 1 rescue medication	258 (49.9)	98 (18.5)	107 (20.7)	205 (19.6)	463 (29.6)
Corticosteroids, dermatological preparations	233 (45.1)	88 (16.6)	91 (17.6)	179 (17.1)	412 (26.3)
Corticosteroids, potent (group III)	158 (30.6)	55 (10.4)	52 (10.0)	107 (10.2)	265 (16.9)
Corticosteroids, moderately potent (group II)	113 (21.9)	42 (7.9)	44 (8.5)	86 (8.2)	199 (12.7)
Corticosteroids, very potent (group IV)	46 (8.9)	8 (1.5)	11 (2.1)	19 (1.8)	65 (4.2)
Corticosteroids, weak (group I)	17 (3.3)	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)	34 (2.2)
Corticosteroids, potent, combinations with antibiotics	12 (2.3)	3 (0.6)	8 (1.5)	11 (1.1)	23 (1.5)
Corticosteroids, potent, combinations with antiseptics	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.2)
Corticosteroids, weak, combinations with antibiotics	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
Corticosteroids, moderately potent, combinations with antiseptics	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	2 (0.1)
Corticosteroids, moderately potent, combinations with antibiotics	1 (0.2)	0	0	0	1 (<0.1)
Corticosteroids, moderately potent, other combinations	1 (0.2)	0	0	0	1 (<0.1)
Corticosteroids, potent, other combinations	1 (0.2)	0	0	0	1 (<0.1)
Corticosteroids, weak, combinations with antiseptics	1 (0.2)	0	0	0	1 (<0.1)
Other dermatological preparations	45 (8.7)	13 (2.5)	29 (5.6)	42 (4.0)	87 (5.6)
Agents for dermatitis, excluding corticosteroids	45 (8.7)	13 (2.5)	29 (5.6)	42 (4.0)	87 (5.6)
Corticosteroids for systemic use	53 (10.3)	12 (2.3)	10 (1.9)	22 (2.1)	75 (4.8)
Glucocorticoids	53 (10.3)	12 (2.3)	10 (1.9)	22 (2.1)	75 (4.8)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Therapeutic Class Chemical Class	Placebo QW (N=517)	Dupilumab			Total (N=1564)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)	
Immunosuppressants	26 (5.0)	4 (0.8)	4 (0.8)	8 (0.8)	34 (2.2)
Calcineurin inhibitors	21 (4.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)	27 (1.7)
Selective immunosuppressants	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)
Other immunosuppressants	6 (1.2)	0	0	0	6 (0.4)

Rescue medications were coded according to the WHO DRUG March, 2015.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.3.1

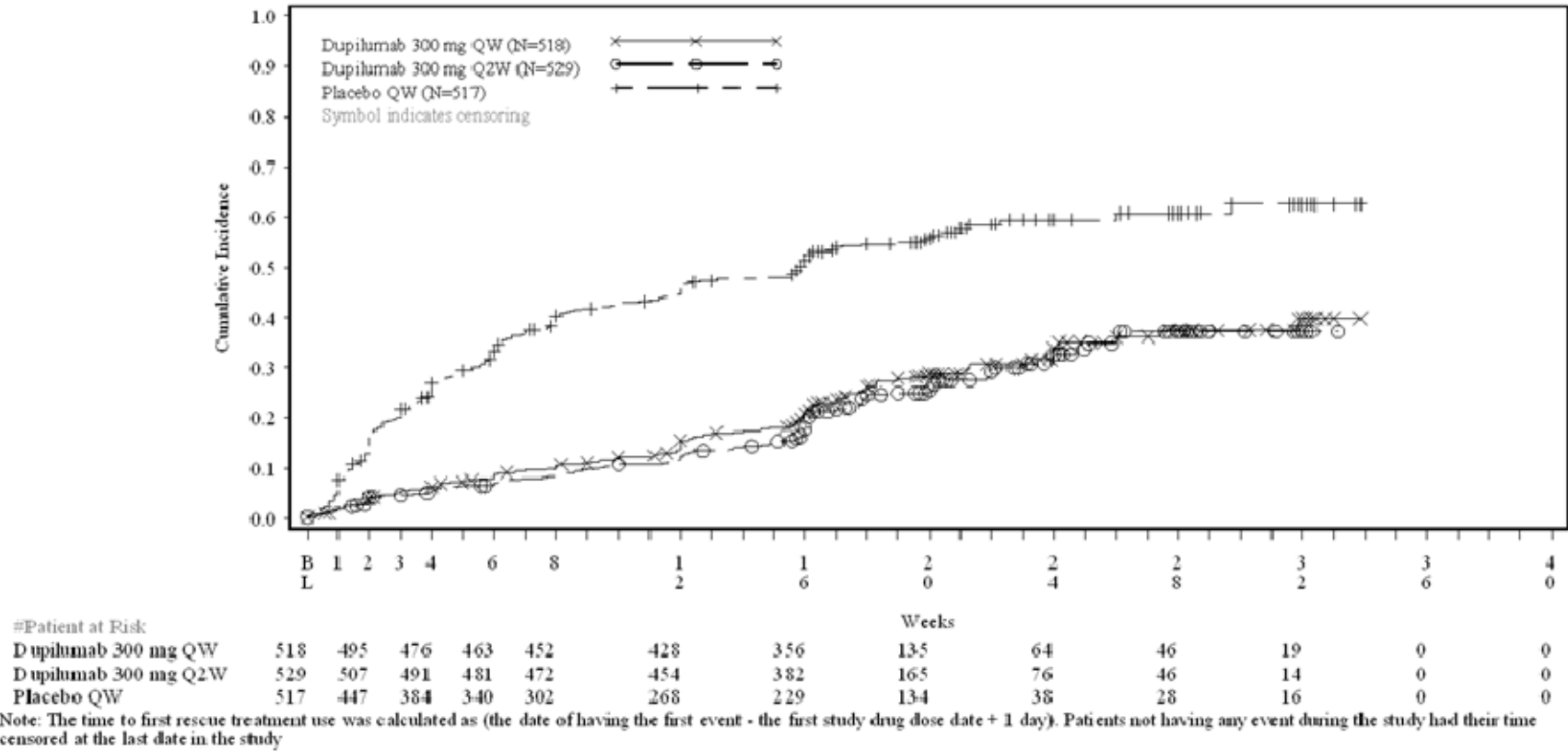
追跡調査期間へ移行した患者のうち追跡調査期間中に少なくとも一つの救済治療薬を受けた患者の割合はプラセボ群（13.5%）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（12.4%）、及び 300 mg QW 群（15.4%）で同程度であったが、追跡調査期間へ移行した患者数はプラセボ群に比べてデュピルマブ群で少なかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.3.2]）。この結果は、デュピルマブ群での臨床的な治療反応が非常に良かった（IGA が 0 若しくは 1 又は EASI-75 を達成した）患者が維持療法試験へ移行したことから予測されるものであった。したがって、デュピルマブ群での臨床的な治療反応が不十分であった患者が追跡調査期間中にプラセボ群と同程度の割合で救済治療薬を受けたものと考えられた。

16 週間の投与期間中に少なくとも一つの救済治療法を受けた患者は、プラセボ群の 1 名（0.2%）であり、デュピルマブ群ではいなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.3.3]）。プラセボ群の当該患者は、光線療法を受けた。追跡調査期間中に救済治療法を受けた患者は、いずれの投与群でもいなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.4.3.4]）。

プラセボ群の患者は、デュピルマブ群の患者に比べてより早い時点でかつ試験期間を通してより高い頻度（約 2～3 倍）で救済治療薬を使用した（図 2）。Week 16 まで投与期間中に救済治療薬を使用した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（18.5%）及び 300 mg QW 群（20.7%）に比べてプラセボ群（49.9%）で高かった（表 35）。

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 2 - 救済治療薬の初回使用までの時間に関する Kapan-Meier 曲線 - 主要な安全性プール - SAF



Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 4.4.3.1

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの救済治療薬の定義は、主要な安全性プールと同じものであった。

補助的な安全性プールでの救済治療薬の使用は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致する結果であった。本プールに含まれる R668-AD-1314 試験では、救済治療薬として 10 mg を超える全身用ステロイド薬の短期使用（最長 14 日間の 1 コースのみ）が許可された（[[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 3.3.3](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

R668-AD-1224 試験での救済治療薬は、AD 治療のための high potency の TCS 及び全身性免疫抑制薬の使用について定義した。本試験では medium potency の TCS は併用薬として使用した。また、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）は、顔面、間擦部位、及び性器などの病変部位への使用を可とした。

Week 16 までの投与期間中に少なくとも一つの救済治療薬を受けた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（10.9% [12/110 名]）及び 300 mg QW+TCS 群（10.8% [34/315 名]）に比べてプラセボ+TCS 群（38.1% [120/315 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.3/1](#)]）。Week 16 までの投与期間中に使用頻度が最も高かった救済治療薬（ATC 分類の therapeutic class）は「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」に分類される外用ステロイド薬であり、その使用頻度はデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（9.1%）及び 300 mg QW+TCS 群（10.5%）に比べてプラセボ+TCS 群（34.6%）で高かった。Week 16 までの投与期間中に使用されたその他の救済治療薬は「全身用副腎皮質ステロイド」及び「免疫抑制薬」であり、これらの使用頻度はいずれもデュピルマブ+TCS 群に比べてプラセボ+TCS 群で高かった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験での 52 週間の投与期間中の救済治療薬の使用は、16 週間の投与期間で観察されたものと概して一致する結果であった。

Week 52 までの投与期間中に少なくとも一つの救済治療薬を受けた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（16.4% [18/110 名]）及び 300 mg QW+TCS 群（17.5% [55/315 名]）に比べてプラセボ+TCS 群（52.1% [164/315 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.3/2](#)]）。Week 52 までの投与期間中に使用頻度が最も高かった救済治療薬（ATC 分類の therapeutic class）は「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」に分類される外用ステロイド薬であり、その使用頻度はデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（14.5%）及び 300 mg QW+TCS 群（16.2%）に比べてプラセボ+TCS 群（47.0%）で高かった。Week 52 までの投与期間中に使用されたその他の救済治療薬は「全身用副腎皮質ステロイド」及び「免疫抑制薬」であり、これらの使用頻度はいずれもデュピルマブ+TCS 群に比べてプラセボ+TCS 群で高かった。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項では、異なる集団から得られた有害事象データの解析結果を提示する。主要な安全性プール及び補助的な安全性プールは、プラセボ対照を用いた短期間（12～16週間）のデュピルマブ単独療法に関する安全性情報を提供する。この併合アプローチは、デュピルマブ単独療法と関連する比較的良好に見られる安全性シグナル及び低い頻度の稀な安全性シグナルの検出を可能とする。TCS 併用集団

（R668-AD-1224）は、プラセボ対照を用いた短期間（16週間のデータ）及び長期間（最長 52 週間の全投与期間）のデュピルマブ+TCS 併用療法に関する安全性情報を提供する。R668-AD-1224 試験での 16 週間の投与期間に関する解析は、デュピルマブ+TCS 併用療法の安全性プロファイルがデュピルマブ単独療法（主要な安全性プール）の安全性プロファイルと同様であるか又は異なっているかについての比較を目的としたものである。OLE 試験は、他の安全性プールを上回る曝露での安全性情報を提供すると共に、投与中断後にデュピルマブを再投与したときの安全性情報についても提供する。

主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間は、個々の試験（R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021）での投与期間終了時以降の追跡調査期間への移行前又は維持療法試験（R668-AD-1415）若しくは OLE 試験（R668-AD-1225）への組入れ前の期間である。プラセボ対照を用いた 16 週間の投与期間を安全性の主要な評価期間として使用することは、患者の追跡調査期間の差に起因して生じる潜在的な交絡的影響を緩和させるものである（1.2.1項、表 21）。また、16 週間の投与期間の使用は、有効性の評価項目に関する解析と同じ期間での安全性結果を提供する。

投与群の間に曝露の差があったため、TEAE の解析では必要に応じて発現頻度（TEAE 発現患者）と曝露補正後の TEAE 発現率（総事象件数に基づく）の両方を含めた。

デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）は、別途2.1.7項で論じる。ADR は申請者が有害事象のうちデュピルマブ製剤との関連性に合理的な可能性があると判断した事象と定義される（2.1.7項で詳細を述べる）。詳細な評価を必要とする潜在的な ADR を特定するため、全ての TEAE の統計的なスクリーニングに加えて、主要及び補助的な安全性プール（プラセボ対照試験の患者集団）並びに TCS 併用療法試験（R668-AD-1224）でのデュピルマブ群に低い頻度で認められた TEAE についてのレビューを行った。

2.1.1 有害事象の概観

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

全体として、TEAE は患者の約 69%に認められた（表 36）。16 週間の投与期間中の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群とプラセボ群で同程度であった。治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、プラセボ群（5.0%）に比べてデュピル

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

マブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 2.5% 及び 2.1%) で低かった (2.1.4.1 項で詳細を述べる)。

重度の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群 (8.3%) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 3.8% 及び 4.1%) で低かった (2.1.2.2 項で詳細を述べる)。

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、いずれの投与群も低く、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群 (それぞれ 1.9% 及び 1.5%) とプラセボ群 (1.9%) で同程度であった (2.1.5.1 項で詳細を述べる)。治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、プラセボ群 (1.4%) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群 (それぞれ 0.8% 及び 0.4%) で低かった。

死亡例は、デュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名 (R668-AD-1416 試験: 被験者番号 [REDACTED] [報告者の AE 用語: 自殺既遂]) に認められた。本死亡例は、治験薬との因果関係が否定された (2.1.3 項で詳細を述べる)。

表 36 - TEAE の概観 - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
Any TEAE	359 (69.4)	366 (69.2)	357 (68.9)	723 (69.1)
Any drug related TEAE ^a	104 (20.1)	146 (27.6)	158 (30.5)	304 (29.0)
Any TEAE causing discontinuation of study drug permanently	10 (1.9)	10 (1.9)	8 (1.5)	18 (1.7)
Maximum intensity for any TEAE, n(%)				
Mild	143 (27.7)	197 (37.2)	191 (36.9)	388 (37.1)
Moderate	173 (33.5)	149 (28.2)	145 (28.0)	294 (28.1)
Severe	43 (8.3)	20 (3.8)	21 (4.1)	41 (3.9)
Any death	0	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
Any TE SAE	26 (5.0)	13 (2.5)	11 (2.1)	24 (2.3)
Any drug related TE SAE	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
Any TE SAE causing Discontinuation of study drug permanently	7 (1.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)

^a Relatedness to study drug as assessed by the investigator

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.2.1/1

追跡調査期間及び全試験期間:

1.2.1 項で述べたとおり、患者の追跡調査期間は、個々の患者の有効性反応及び維持療法試験 (R668-AD-1415) への移行に基づいて異なっている。結果として、追跡調査期間へ移行した患者の割合は、プラセボ群 (80.5% [416/517 名]) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 58.0% [307/529 名] 及び 51.4% [266/518 名]) で低かった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.3.1/1])。

しかしながら、追跡調査期間及び全試験期間中の TEAE の結果は、16 週間の投与期間で観察されたものと一致していた (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.3.1/1, [Pool 2 Table 7.1.1.1/2])。追加の死亡例が、300 mg Q2W 群の 1 名 (R668-AD-1416 試験: 被験者番号 [REDACTED] [報告者の AE 用語: 喘息発作、呼吸不全、無酸素性脳症]) に認められた。本死亡例は、治験薬との因果関係が否定された (2.1.3 項で詳細を述べる)。

補助的な安全性プール- 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの12～16週間の投与期間中のTEAEの結果は、主要な安全性プールで観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.1.2.1/1]）。補助的な安全性プールでは、追加の死亡例の報告はなかった。

追跡調査期間及び全試験期間中のTEAEの結果は、投与期間で観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.1.3.1/1]、[Pool 3 Table 7.1.1.1/1]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16週間データ

全体として、R668-AD-1224 試験での16週間の投与期間中のTEAEの結果は、主要な安全性プールでの16週間の投与期間で観察されたものと一致していた（表37）。Week 16時点での治験薬投与下に発現したSAEが認められた患者の割合は、各投与群で同程度であり、主要な安全性プールでのデュピルマブ群の結果と一致していた。治験薬の投与中止に至ったTEAEを発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ0.9%及び2.5%）に比べてプラセボ+TCS 群（4.8%）で高かった。

表 37 - TEAE の概観 - 16 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF

	Placebo QW + TCS (N=315)	300 mg Q2W + TCS (N=110)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=315)	Combined + TCS (N=425)
Any TEAE	214 (67.9%)	81 (73.6%)	227 (72.1%)	308 (72.5%)
Any TEAE causing discontinuation of study drug permanently	15 (4.8%)	1 (0.9%)	8 (2.5%)	9 (2.1%)
Maximum intensity for any TEAE, n(%)				
Mild	93 (29.5%)	45 (40.9%)	124 (39.4%)	169 (39.8%)
Moderate	110 (34.9%)	32 (29.1%)	94 (29.8%)	126 (29.6%)
Severe	11 (3.5%)	4 (3.6%)	9 (2.9%)	13 (3.1%)
Any death	0	0	0	0
Any TE SAE	6 (1.9%)	3 (2.7%)	4 (1.3%)	7 (1.6%)
Any TE SAE causing Discontinuation of study drug permanently	1 (0.3%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)

Source: Module 5.3.5.3-1 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.2.1/1

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52週間データ

R668-AD-1224 試験での52週間の投与期間中のTEAEの全体的な傾向は、16週間の投与期間で観察されたものと一致していた（表38）。治験薬投与下に発現したSAEが認められた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ3.6%及び2.9%）に比べてプラセボ+TCS 群（5.1%）で高かった。また、治験薬の投与中止に至ったTEAEを発現した患者の割合についてもデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ1.8%及び2.9%）に比べてプラセボ+TCS 群（7.6%）で高かった。R668-AD-1224 試験では、試験中に交通事故による1名の死亡例が報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 14: patient narrative]）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

全試験期間中の TEAE の結果は、投与期間で観察されたものと一致していた（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.1.1/2](#)]）。

表 38 - TEAE の概観 - 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF

	Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab		
		300 mg Q2W + TCS (N=110)	300 mg QW + TCS (N=315)	Combined + TCS (N=425)
Any TEAE	266 (84.4%)	97 (88.2%)	261 (82.9%)	358 (84.2%)
Any TEAE causing discontinuation of study drug permanently	24 (7.6%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)	11 (2.6%)
Maximum intensity for any TEAE, n(%)				
Mild	81 (25.7%)	41 (37.3%)	105 (33.3%)	146 (34.4%)
Moderate	158 (50.2%)	47 (42.7%)	140 (44.4%)	187 (44.0%)
Severe	27 (8.6%)	9 (8.2%)	16 (5.1%)	25 (5.9%)
Any death	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Any TE SAE	16 (5.1%)	4 (3.6%)	9 (2.9%)	13 (3.1%)
Any TE SAE causing Discontinuation of study drug permanently	2 (0.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)

Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.3.1/1

2.1.2 比較的良好に見られる有害事象

本項では、主要及び補助的な安全性プールの投与期間並びに R668-AD-1224 試験の 16 週間の投与期間中に観察されたいずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた比較的良好に見られる TEAE について述べる。また、R668-AD-1224 試験の 52 週間の投与期間中に観察されたいずれかの投与群に 2%以上の発現頻度で認められた比較的良好に見られる TEAE についても述べる。

比較的良好に見られる TEAE の検討後に特定された潜在的な ADR は、[2.1.7](#)項で論じる。

2.1.2.1 治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

全体として、TEAE は 16 週間の投与期間中に患者の約 69%に認められた（[表 39](#)）。16 週間の投与期間中の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 69.2%及び 68.9%）とプラセボ群（69.4%）で同程度であった。デュピルマブの各投与群とプラセボ群の TEAE プロファイルは、概して治験薬の SC 投与を受ける AD 患者集団で予測されていたものであった。

「感染症および寄生虫症（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が最も高かった SOC であった（[表 39](#)）。感染症および寄生虫症（SOC）を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群とプラセボ群で同程度であった。本結果からはデュピルマブの投与が感染症の全体的な発現頻度を上昇させることは示唆されなかった。本 SOC において、報告された TEAE の大半を占める単一の PT 又は PT のグループはなかった。デュピルマブ及びプラセボの両投与群に最もよく見られた PT は、鼻咽頭炎、上気道感染、結膜炎、及び口腔ヘルペスであった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

鼻咽頭炎の発現頻度は、デュピルマブの各投与群とプラセボ群で同程度であった。上気道感染の発現頻度は、プラセボ群（2.9%）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（4.6%）でのみ高かった。

結膜炎の発現頻度は、プラセボ群（0.6%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群（それぞれ 4.0% 及び 3.9%）で高かった。結膜炎の事象は病因が特定されずに感染症および寄生虫症（SOC）にコード化された。結膜炎の事象の微生物学的特性は不明である。

細菌性結膜炎の発現頻度は、プラセボ群（0.4%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群（それぞれ 1.3% 及び 1.5%）で高かった。細菌性結膜炎の事象は、いずれも微生物学的検査で確認されたものではなく、治験担当医師の経験に基づいて診断されたものである。

口腔ヘルペスの発現頻度は、プラセボ群（1.5%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群の各投与群（それぞれ 3.8% 及び 2.5%）で高かった。

結膜炎及びヘルペス感染は、AD 集団での典型的な報告事象である。患者の病歴で提示したとおり、アレルギー性結膜炎の病歴は患者の 14.3% に、口腔ヘルペスの病歴は患者の 3.6% に報告されている（表 33）。さらに特定アトピー性疾患質問票を用いて収集されたアレルギー性結膜炎の現病歴の報告頻度は 23% と高かった（表 34）。プラセボ群とデュピルマブ群の結膜炎の発現頻度の間に注目すべき差があったため、結膜炎 TEAE を追加の AESI として分類した。その詳細は、2.1.5.2 項で述べる。口腔ヘルペスの事象については、2.1.6 項で詳細を述べる。プラセボ投与と比較したデュピルマブ投与による結膜炎及び口腔ヘルペスの発現頻度の上昇は、喘息及び鼻茸プログラムのデータにおいて観察されていない（7 項）。

単純ヘルペスの発現頻度は、いずれの投与群も低く、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度（両群共に 0.8%）であり、300 mg Q2W 群（1.7%）でのみ高かった。

デュピルマブ 300 mg Q2W 群での重度の細菌性結膜炎、結膜炎、及び単純ヘルペス各 1 件を除き（2.1.2.2 項）、報告された上気道感染、結膜炎、口腔ヘルペス、細菌性結膜炎、及び単純ヘルペスの事象は、いずれも重症度が軽度又は中等度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/1]）。結膜炎の 15 件（デュピルマブ 300 mg Q2W 群 7 件、300 mg QW 群 8 件）及び細菌性結膜炎の 1 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（2.1.2.3 項、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1]）。報告された上気道感染、結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、及び単純ヘルペスの事象のうち、重篤な又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.1.1/1]、[Pool 2 Table 8.3.1.1/1]）。

感染症および寄生虫症（SOC）の全体的な発現頻度が各投与群で同程度であることを踏まえると、プラセボ群においてもデュピルマブの各投与群に比べてより高い発現頻度で報告された感染症の事象があった。これらの事象は、毛包炎、気管支炎、尿路感染、膿痂疹、皮膚感染、及び副鼻腔炎である。

「皮膚および皮下組織障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 2 番目に高かった SOC であり、AD 患者集団で予測されていたものであった（表 39）。本 SOC に属する TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で低かった。アトピー性皮膚炎（悪化として報告されたもの）は、全ての投与群において本 SOC に属する事象の大半

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

を占めた唯一の PT であり、報告された全ての事象のうち発現頻度が最も高かった TEAE であった。アトピー性皮膚炎は、デュピルマブの各投与群に比べて 17%～18% 高い頻度でプラセボ群の患者で報告された。本 PT は、発現頻度が最も高かった重度の TEAE（2.1.2.2 項）及び重度の治験薬の投与中止に至った TEAE（2.1.5.1 項）であった。本 PT は、発現頻度が最も高かった治験薬投与下に発現した SAE であり、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い発現頻度で報告された重篤な事象であった（表 47）。そう痒症及び全身性そう痒症の両事象についても、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い発現頻度で報告された。これらの PT は、既出のとおり、疾患の活動性が改善していないことを反映しており、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い発現頻度で報告された。プラセボ群に比べてデュピルマブのいずれかの投与群に差が 1% 未満のより高い発現頻度で報告された事象について述べる。脱毛症は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群でのみ差が 1% 未満のより高い発現頻度で報告された。発疹はプラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群でのみ差が 1% 未満のより高い発現頻度で報告されたが、プラセボ群と 300 mg QW 群の発現頻度は同程度であった（表 39）。脱毛症の 1 件の事象を除き、脱毛症のほとんどの事象（15 件）と発疹の全ての事象（10 件）は、重症度が軽度又は中等度であり、消失した。これらの事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。脱毛症と発疹の一部の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1）。

「一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 3 番目に高かった SOC であり、注射用生物学的製剤で予測されていたものであった。本 SOC に属する TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった。これは、注射部位反応の 1 種類の PT がプラセボ群（5.4% [28/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の各投与群により高い発現頻度（それぞれ 9.6% [51/529 名] 及び 13.9% [72/518 名]）で報告されたためである（表 39）。疲労は、本 SOC の 2 番目に高い発現頻度で報告された有害事象であり、その発現頻度はデュピルマブ 300 mg Q2W 群で高かったものの、プラセボ群と 300 mg QW 群の発現頻度の間に差はなかった。発熱は、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い発現頻度で報告された。注射部位反応及び疲労の全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であり、これらの事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.3.1.2/1, 8.2.1.1/1, and 8.3.1.1/1）。注射部位反応の事象の大半は、治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された（2.1.2.3 項）。

「神経系障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 4 番目に高かった SOC であった。頭痛及び浮動性めまいの 2 種類の PT は、全ての投与群において本 SOC に属する TEAE のうち最も高い発現頻度で報告された事象であった（表 39）。頭痛は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群により高い発現頻度で報告されたが、明らかな用量反応関係はなかった。プラセボ群の重度の頭痛の事象 1 件を除き（2.1.2.2 項）、頭痛の事象の大半は重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/1）。治験担当医師により治験薬と

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

の因果関係が否定できないと判断された頭痛の発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった（表 44）。頭痛の重篤な事象は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の 1 名に認められた（2.1.4.1 項）。報告された頭痛の事象のうち治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.3.1.1/1）。浮動性めまいの発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群に比べてプラセボ群で高かった。

「筋骨格系および結合組織障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 5 番目に高かった SOC であった（表 39）。本 SOC に属する TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった。しかしながら、報告された本 SOC に属する TEAE の大半については、プラセボ群とデュピルマブの各投与群の発現頻度の間に意味のある差は見られなかった。関節痛の発現頻度は、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg QW 群に比べて 300 mg Q2W 群でのみ高かった。四肢痛及び筋肉痛は、いずれもプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg QW 群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群により高い発現頻度で報告されたが、その発現頻度の差は 1%未満であった。関節痛、四肢痛、及び筋肉痛の全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であり、これらの事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.3.1.2/1, 8.2.1.1/1, and 8.3.1.1/1）。デュピルマブ 300 mg Q2W 群（0.6% [3/529 名]）及びプラセボ群（0.2% [1/517 名]）の関節痛の一部の TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。また、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の四肢痛の 1 件の TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1）。背部痛の発現頻度は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度であり、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で低かった。

「胃腸障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 6 番目に高かった SOC であった（表 39）。本 SOC に属する TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった。下痢と悪心の発現頻度に軽微な不均衡が認められた。これらの事象の発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった。下痢と悪心の全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であり、これらの事象のうち重篤と判断されたものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.3.1.2/1 and 8.2.1.1/1）。下痢（プラセボ群 0 名、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0.6%、及び 300 mg QW 群 0.8%）と悪心（プラセボ群 0.2%、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 0.6%、及び 300 mg QW 群 0.8%）の一部の TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（2.1.2.3 項、Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1）。下痢の 1 件の事象（デュピルマブ 300 mg QW 群 0.2%）は、治験薬の投与中止に至った（2.1.5.1 項、表 49）。

「眼障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 7 番目に高かった SOC であった（表 39）。本 SOC に属する TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった。これは、アレルギー性結膜炎の 1 種類の PT がプラセボ群（1.0% [5/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群により高い発現頻度（そ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

れぞれ 3.0% [16/529 名] 及び 2.3% [12/518 名]) で報告されたためである。明らかな用量反応関係はなかった。既出のとおり、アレルギー性結膜炎は患者の病歴において高い頻度で報告されており、特定アトピー性疾患質問票を用いて収集された現病歴では患者の 23%がアレルギー性結膜炎を報告している（表 34）。また、眼瞼炎及び眼乾燥の発現頻度は、いずれもプラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群で高かった。各投与群でのこれらの TEAE を発現した全体的な患者数は少なかった。アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、及び眼乾燥の TEAE の大半は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/1）。重度のアレルギー性結膜炎の 3 件の事象がデュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群で認められた（2.1.2.2項）。アレルギー性結膜炎の TEAE の一部は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1）。アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、及び眼乾燥の TEAE のうち重篤と判断されたものはなく、アレルギー性結膜炎の 1 件の TEAE のみが治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。プラセボ群とデュピルマブの各投与群の眼障害、特に結膜炎の発現頻度の間に注目すべき差があったため、結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の TEAE を追加の AESI として分類した。その詳細は、2.1.5.2項で述べる。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 8 番目に高かった SOC であった。咳嗽及び口腔咽頭痛の TEAE は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群により高い発現頻度で報告された（表 39）。咳嗽及び口腔咽頭痛の全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であり、これらの事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.3.1.2/1, 8.2.1.1/1, and 8.3.1.1/1）。喘息の TEAE は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群に比べてプラセボ群により高い発現頻度で報告された。

「臨床検査（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 9 番目に高かった SOC であった（表 39）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE は、全ての投与群で報告されており、デュピルマブ 300 mg Q2W 群のみにより高い発現頻度で報告された。ほとんどの事象は、重症度が軽度又は中等度であり、プラセボ群の 1 件及びデュピルマブ 300 mg Q2W 群の 2 件の事象は重度と報告された（2.1.2.2 項、表 43）。デュピルマブの各投与群の各 1 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1）。本事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。

「血液およびリンパ系障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 10 番目に高かった SOC であった（表 39）。リンパ節症の TEAE は、本 SOC に属する最もよく見られた PT であり、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い発現頻度で報告された。好酸球増加症は、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg QW 群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群により高い発現頻度で報告された（表 39）。好酸球増加症の事象の大半は重症度が軽度又は中等度であり、デュピルマブ 300 mg Q2W 群での好酸球増加症の 1 件の事象は重度と判断された（2.1.2.2 項、表 43）。好酸球増加症の事象のう

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

ち症候性のものはなかった。好酸球増加症の TEAE のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。好酸球増加症の一部の TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった（2.1.2.3項、表 44）。好酸球に関する血液学的検査の結果は、3.1項で詳細を述べる。

「血管障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 11 番目に高かった SOC であった。高血圧は、全ての投与群で報告されたが、デュピルマブ 300 mg Q2W 群のみにより高い発現頻度で報告された。プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg QW 群との差は 1%未満であった（表 39）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であり、重度の事象は報告されなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/1）。デュピルマブ 300 mg Q2W 群の 1 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1）。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。

「精神障害（SOC）」は、TEAE を発現した患者の割合が 12 番目に高かった SOC であった。不眠症及びうつ病の TEAE は全ての投与群で報告されたが、その発現頻度はプラセボ群で高かった。報告された全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/1）。これらの事象は、中等症から重症の AD の患者で頻繁に報告されている。

表 39 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた TEAE（SOC 及び PT 別）

- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Primary System Organ Class Preferred Tem	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
Any class	359 (69.4%)	366 (69.2%)	357 (68.9%)	723 (69.1%)
感染症および寄生虫症	167 (32.3%)	175 (33.1%)	177 (34.2%)	352 (33.6%)
鼻咽頭炎	52 (10.1%)	55 (10.4%)	58 (11.2%)	113 (10.8%)
上気道感染	15 (2.9%)	18 (3.4%)	24 (4.6%)	42 (4.0%)
結膜炎	3 (0.6%)	21 (4.0%)	20 (3.9%)	41 (3.9%)
口腔ヘルペス	8 (1.5%)	20 (3.8%)	13 (2.5%)	33 (3.2%)
細菌性結膜炎	2 (0.4%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)
単純ヘルペス	4 (0.8%)	9 (1.7%)	4 (0.8%)	13 (1.2%)
毛包炎	10 (1.9%)	4 (0.8%)	8 (1.5%)	12 (1.1%)
気管支炎	6 (1.2%)	5 (0.9%)	4 (0.8%)	9 (0.9%)
尿路感染	9 (1.7%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)	9 (0.9%)
膿痂疹	8 (1.5%)	5 (0.9%)	3 (0.6%)	8 (0.8%)
皮膚感染	7 (1.4%)	5 (0.9%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)
副鼻腔炎	6 (1.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Tem	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
皮膚および皮下組織障害	187 (36.2%)	109 (20.6%)	102 (19.7%)	211 (20.2%)
アトピー性皮膚炎	158 (30.6%)	70 (13.2%)	62 (12.0%)	132 (12.6%)
脱毛症	4 (0.8%)	3 (0.6%)	9 (1.7%)	12 (1.1%)
発疹	2 (0.4%)	6 (1.1%)	2 (0.4%)	8 (0.8%)
そう痒症	10 (1.9%)	1 (0.2%)	6 (1.2%)	7 (0.7%)
全身性そう痒症	6 (1.2%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の 状態	59 (11.4%)	85 (16.1%)	100 (19.3%)	185 (17.7%)
注射部位反応	28 (5.4%)	51 (9.6%)	72 (13.9%)	123 (11.7%)
疲労	7 (1.4%)	12 (2.3%)	9 (1.7%)	21 (2.0%)
注射部位紅斑	2 (0.4%)	6 (1.1%)	7 (1.4%)	13 (1.2%)
発熱	6 (1.2%)	6 (1.1%)	5 (1.0%)	11 (1.1%)
神経系障害	49 (9.5%)	67 (12.7%)	58 (11.2%)	125 (11.9%)
頭痛	26 (5.0%)	45 (8.5%)	41 (7.9%)	86 (8.2%)
浮動性めまい	12 (2.3%)	6 (1.1%)	5 (1.0%)	11 (1.1%)
筋骨格系および結合組織障害	32 (6.2%)	52 (9.8%)	41 (7.9%)	93 (8.9%)
背部痛	12 (2.3%)	9 (1.7%)	12 (2.3%)	21 (2.0%)
関節痛	9 (1.7%)	15 (2.8%)	4 (0.8%)	19 (1.8%)
四肢痛	5 (1.0%)	7 (1.3%)	4 (0.8%)	11 (1.1%)
筋肉痛	2 (0.4%)	6 (1.1%)	3 (0.6%)	9 (0.9%)
胃腸障害	34 (6.6%)	46 (8.7%)	44 (8.5%)	90 (8.6%)
下痢	9 (1.7%)	18 (3.4%)	10 (1.9%)	28 (2.7%)
悪心	5 (1.0%)	10 (1.9%)	11 (2.1%)	21 (2.0%)
眼障害	15 (2.9%)	33 (6.2%)	42 (8.1%)	75 (7.2%)
アレルギー性結膜炎	5 (1.0%)	16 (3.0%)	12 (2.3%)	28 (2.7%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	6 (1.2%)	8 (0.8%)
眼乾燥	0	1 (0.2%)	6 (1.2%)	7 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (6.0%)	37 (7.0%)	33 (6.4%)	70 (6.7%)
咳嗽	4 (0.8%)	10 (1.9%)	7 (1.4%)	17 (1.6%)
口腔咽頭痛	5 (1.0%)	8 (1.5%)	9 (1.7%)	17 (1.6%)
喘息	8 (1.5%)	7 (1.3%)	1 (0.2%)	8 (0.8%)

Primary System Organ Class Preferred Tem	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
臨床検査	21 (4.1%)	28 (5.3%)	23 (4.4%)	51 (4.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (1.7%)	10 (1.9%)	5 (1.0%)	15 (1.4%)
血液およびリンパ系障害	21 (4.1%)	19 (3.6%)	9 (1.7%)	28 (2.7%)
リンパ節症	8 (1.5%)	7 (1.3%)	5 (1.0%)	12 (1.1%)
好酸球増加症	2 (0.4%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)	10 (1.0%)
血管障害	10 (1.9%)	14 (2.6%)	10 (1.9%)	24 (2.3%)
高血圧	6 (1.2%)	9 (1.7%)	5 (1.0%)	14 (1.3%)
精神障害	24 (4.6%)	11 (2.1%)	10 (1.9%)	21 (2.0%)
不眠症	6 (1.2%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	5 (0.5%)
うつ病	7 (1.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)

Pool 2 (AD-1334, AD-1416, AD-1021)

MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_socpt_1p_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_socpt_1p_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:45)

いずれかの投与群に PT 別で 1%以上の発現頻度で認められた比較的良好に見られる TEAE のうち、プラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群により高い頻度で認められた事象は、次のとおりである。これらの TEAE は、デュピルマブ併合群での発現頻度の高いものから順に、注射部位反応、鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染、結膜炎、口腔ヘルペス、下痢、アレルギー性結膜炎、疲労、悪心、関節痛、咳嗽、口腔咽頭痛、細菌性結膜炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高血圧、単純ヘルペス、注射部位紅斑、脱毛症、四肢痛、好酸球増加症、筋肉痛、発疹、眼瞼炎、及び眼乾燥であった（表 39）。ADR を特定するためのこれらの比較的良好に見られる TEAE の評価は、2.1.7項で述べる。

いずれかの投与群に PT 別で 1%以上の発現頻度で認められた比較的良好に見られる TEAE のうち、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い頻度で認められた事象は、次のとおりである（表 39）。これらの事象は、プラセボ群での発現頻度の高いものから順に、アトピー性皮膚炎（主要な安全性プールでの発現頻度が最も高かった TEAE）、浮動性めまい、背部痛、毛包炎、そう痒症、尿路感染、膿痂疹、喘息、リンパ節症、皮膚感染、うつ病、気管支炎、副鼻腔炎、全身性そう痒症、発熱、及び不眠症であった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

TEAE の 100 患者・年当たりの発現率：

16 週間の投与期間中の TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数は、TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.2.5/1]、[Pool 2 Table 7.2.2.2/1]）。

追跡調査期間及び全試験期間：

追跡調査期間及び全試験期間中の TEAE の結果は、16 週間の投与期間中に観察されたものと概して同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.5/1]、[Pool 2 Table 7.2.1.1/1]）。SOC 及び PT 別の TEAE の傾向は、16 週間の投与期間中に観察されたものと概して同じであった。

追跡調査期間中の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群（21.4% [89/416 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 25.4% [78/307 名] 及び 25.6% [68/206 名]）で高かった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.5/1）。追跡調査期間中の TEAE の全体的な発現頻度はデュピルマブの各投与群で高かったが、これはデュピルマブの各投与群ではプラセボ群よりも多くの患者が個々の患者の臨床的な治療反応に基づいて維持療法試験への移行に適合し、追跡調査期間へ移行した患者数がプラセボ群よりも少なかったためと考えられる。

追跡調査期間中にいずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた PT は、鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、背部痛、頭痛、及びアレルギー性結膜炎であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.5/1）。治験薬の投与中断及び疾患コントロールが良好であった患者の維持療法試験への移行と一致して、アトピー性皮膚炎の発現頻度は、プラセボ群（3.6% [15/416 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 5.2% [16/307 名] 及び 4.5% [12/266 名]）で高かった。

16 週間の投与期間中にデュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた PT（結膜炎、口腔ヘルペス、頭痛、及びアレルギー性結膜炎）は、追跡調査期間中により低い頻度で報告された。口腔ヘルペスの PT は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群でのみ認められた（0.7% [2/307 名]）。

追跡調査期間及び全試験期間中の TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数（追跡調査期間：[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.2.6/1]、[Pool 2 Table 7.2.2.3/1]、全試験期間：[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.2.4/1]、[Pool 2 Table 7.2.2.1/1]）は、TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの投与期間、追跡調査期間、及び全試験期間中の比較的良好に見られる TEAE（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1]、[Pool 3 Table 7.2.1.5/1]、[Pool 3 Table 7.2.1.1/1]）は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった。また、SOC 及び PT 別の TEAE の傾向は主要な安全性プールで観察されたものと概して同じであった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

全体として、12～16 週間の投与期間中の TEAE は患者の約 69%に認められた。TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群 (68.9%) とプラセボ群 (69.1%) で同程度であった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1)。

12～16 週間の投与期間中の TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数 ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.2.5/1]、[Pool 3 Table 7.2.2.2/1]) は、TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

16 週間の投与期間中の比較的良好に見られる TEAE は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった (表 40)。全体として、16 週間の投与期間中の TEAE は患者の約 70%に認められた。TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群とプラセボ+TCS 群で同程度であった (表 40)。TEAE の傾向は、眼障害 (SOC) がプラセボ+TCS 群を含む全ての投与群により高い発現頻度で報告されたことを除き、主要な安全性プールで観察されたものと概して同様であった。主要な安全性プールで観察された結果と同様に、眼障害 (SOC) に属する TEAE の発現頻度はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で高く、その大半を占める事象はアレルギー性結膜炎、眼瞼炎、及び眼そう痒症であった。皮膚および皮下組織障害 (SOC) の大半を占めるアトピー性皮膚炎の発現頻度は、いずれの投与群においても主要な安全性プールでの発現頻度よりも低かった。この結果は、併用した TCS の使用による影響を反映したものと考えられる。

16 週間の投与期間中のいずれかの投与群に 2 名以上で報告された重度の事象 (PT) は、アトピー性皮膚炎 (デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 2 名 [1.8%]、300 mg QW+TCS 群で 2 名 [0.6%]、プラセボ+TCS 群で 5 名 [1.6%]) のみであった。

表 40 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた TEAE (SOC 及び PT 別)

- 16 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF

Primary System Organ Class Preferred Tem	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
Any class	214 (67.9%)	81 (73.6%)	227 (72.1%)	308 (72.5%)
感染症および寄生虫症	111 (35.2%)	39 (35.5%)	108 (34.3%)	147 (34.6%)
鼻咽頭炎	33 (10.5%)	15 (13.6%)	37 (11.7%)	52 (12.2%)
上気道感染	20 (6.3%)	7 (6.4%)	21 (6.7%)	28 (6.6%)
口腔ヘルペス	5 (1.6%)	3 (2.7%)	8 (2.5%)	11 (2.6%)
副鼻腔炎	3 (1.0%)	0	10 (3.2%)	10 (2.4%)
ウイルス性上気道感染	4 (1.3%)	2 (1.8%)	7 (2.2%)	9 (2.1%)
細菌性結膜炎	2 (0.6%)	1 (0.9%)	6 (1.9%)	7 (1.6%)
鼻炎	2 (0.6%)	1 (0.9%)	5 (1.6%)	6 (1.4%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Tem	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
単純ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
伝染性軟属腫	1 (0.3%)	0	5 (1.6%)	5 (1.2%)
毛包炎	5 (1.6%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
インフルエンザ	6 (1.9%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
せつ	2 (0.6%)	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
胃腸炎	5 (1.6%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
ヘルペス性状湿疹	4 (1.3%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
皮膚感染	7 (2.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の 状態	32 (10.2%)	20 (18.2%)	65 (20.6%)	85 (20.0%)
注射部位反応	18 (5.7%)	11 (10.0%)	50 (15.9%)	61 (14.4%)
疲労	7 (2.2%)	1 (0.9%)	6 (1.9%)	7 (1.6%)
発熱	4 (1.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
無力症	1 (0.3%)	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	110 (34.9%)	20 (18.2%)	63 (20.0%)	83 (19.5%)
アトピー性皮膚炎	84 (26.7%)	12 (10.9%)	25 (7.9%)	37 (8.7%)
紅斑	2 (0.6%)	1 (0.9%)	6 (1.9%)	7 (1.6%)
ざ瘡	6 (1.9%)	0	6 (1.9%)	6 (1.4%)
接触性皮膚炎	3 (1.0%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
蕁麻疹	8 (2.5%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
そう痒症	4 (1.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
眼障害	19 (6.0%)	23 (20.9%)	59 (18.7%)	82 (19.3%)
アレルギー性結膜炎	10 (3.2%)	7 (6.4%)	22 (7.0%)	29 (6.8%)
眼瞼炎	2 (0.6%)	5 (4.5%)	8 (2.5%)	13 (3.1%)
眼そう痒症	2 (0.6%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)	11 (2.6%)
眼乾燥	1 (0.3%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)	5 (1.2%)
眼刺激	2 (0.6%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)	5 (1.2%)
アレルギー性角膜炎	0	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
眼充血	0	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)
胃腸障害	33 (10.5%)	11 (10.0%)	31 (9.8%)	42 (9.9%)
悪心	7 (2.2%)	2 (1.8%)	6 (1.9%)	8 (1.9%)
下痢	7 (2.2%)	0	5 (1.6%)	5 (1.2%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Tem	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
神経系障害	27 (8.6%)	9 (8.2%)	27 (8.6%)	36 (8.5%)
頭痛	15 (4.8%)	4 (3.6%)	20 (6.3%)	24 (5.6%)
臨床検査	26 (8.3%)	8 (7.3%)	23 (7.3%)	31 (7.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.9%)	1 (0.9%)	8 (2.5%)	9 (2.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.3%)	4 (3.6%)	1 (0.3%)	5 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	2 (1.8%)	2 (0.6%)	4 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (8.6%)	10 (9.1%)	21 (6.7%)	31 (7.3%)
関節痛	8 (2.5%)	2 (1.8%)	4 (1.3%)	6 (1.4%)
四肢痛	0	0	5 (1.6%)	5 (1.2%)
背部痛	6 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
筋痙攣	4 (1.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (10.5%)	8 (7.3%)	22 (7.0%)	30 (7.1%)
咳嗽	5 (1.6%)	2 (1.8%)	6 (1.9%)	8 (1.9%)
口腔咽頭痛	7 (2.2%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)	5 (1.2%)
喘息	11 (3.5%)	3 (2.7%)	0	3 (0.7%)
アレルギー性鼻炎	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	22 (7.0%)	6 (5.5%)	19 (6.0%)	25 (5.9%)
靱帯捻挫	1 (0.3%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)	5 (1.2%)
肉離れ	4 (1.3%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
サンバーン	4 (1.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
免疫系障害	8 (2.5%)	3 (2.7%)	12 (3.8%)	15 (3.5%)
季節性アレルギー	4 (1.3%)	2 (1.8%)	5 (1.6%)	7 (1.6%)
精神障害	7 (2.2%)	5 (4.5%)	4 (1.3%)	9 (2.1%)
不安	1 (0.3%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
血液およびリンパ系障害	5 (1.6%)	4 (3.6%)	3 (1.0%)	7 (1.6%)
貧血	0	2 (1.8%)	0	2 (0.5%)

MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_1p_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_1p_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:34)

感染症および寄生虫症（SOC）：

全体として、感染症および寄生虫症（SOC）を発現した患者の割合は、デュピルマブ+TCS の各投与群とプラセボ+TCS 群で同程度であった（表 40）。鼻咽頭炎及び口腔ヘルペスは、いずれもプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群により高い発現頻度で報告された。上気道感染は、各投与群に同程度の発現頻度で報告された。

副鼻腔炎は、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群のみにより高い発現頻度で報告された。副鼻腔炎の事象は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群では報告されなかった（表 40）。全ての事象は重症度が軽度又は中等度であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.2/1]）。副鼻腔炎の TEAE のうち、重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.1/1]、[R668-AD-1224 Post-text Table 8.3.1.1/1]）。また、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.2/1]）。

主要な安全性プールで観察された結果と異なり、結膜炎は比較的良好に見られる TEAE（いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度）ではなかった。

感染症および寄生虫症（SOC）の全体的な発現頻度が各投与群で同程度であったことを踏まえると、プラセボ+TCS 群においてもデュピルマブ+TCS の各投与群に比べてより高い発現頻度で報告された感染症の事象があった。これらの事象は、毛包炎、インフルエンザ、胃腸炎、ヘルペス性状湿疹、及び皮膚感染であった。

一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）：

主要な安全性プールで観察された結果と同様に、注射部位反応はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群により高い発現頻度で報告され、その発現頻度はデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群に比べて 300 mg QW+TCS 群で高かった（表 40）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.2/1）。重篤と判断されたものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.1/1）。デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 2 名の患者は、本事象の発現により治験薬の投与を中止した（2.1.5.1項）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された注射部位反応の事象は全ての投与群で認められたが、その発現頻度はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で高かった（2.1.2.3項）。

疲労は、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い発現頻度で報告された（表 40）。この結果は、主要な安全性プールではプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い発現頻度で報告されたことと相反するものであった（表 39）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.2/1）。重篤と判断されたものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table Table 8.2.1.1/1）。プラセボ+TCS 群の 1 名の患者は、本事象の発現により治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.3.1.1/1）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された疲労の事象は、プラセボ+TCS 群及びデ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群のみに認められた（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.2/1）。

皮膚および皮下組織障害（SOC）：

主要な安全性プールで観察された結果と同様に、アトピー性皮膚炎は、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群により高い発現頻度で報告された（表 40）。しかしながら、その発現頻度は全ての投与群において主要な安全性プールでの発現頻度よりも低かった。

主要な安全性プールで観察された結果と異なり、蕁麻疹は、比較的よく見られる TEAE として報告され、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群により高い発現頻度で報告された（表 40）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.2/1）。1 件の重篤な事象及び 1 件の治験薬の投与中止に至った事象がプラセボ+TCS 群に認められた（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された蕁麻疹の事象は、プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群のみに認められた（2.1.2.3項）。

眼障害（SOC）：

眼障害（SOC）は、全ての投与群において主要な安全性プールでの発現頻度よりも高い頻度で報告された。特にデュピルマブ+TCS の各投与群ではより高い頻度であった（表 40）。発現頻度が高かった事象は、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、及び眼そう痒症であった。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎の両事象は、主要な安全性プールで既出している。眼そう痒症は、主要な安全性プールにおいて比較的よく見られる TEAE として観察されなかった新たな PT である。

アレルギー性結膜炎のほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であり、重度の事象はプラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の各 1 名に認められた（2.1.2.2項）。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたアレルギー性結膜炎の事象は全ての投与群で認められたが、その発現頻度はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で高かった（2.1.2.3項）。

眼瞼炎の全ての事象は重症度が軽度又は中等度であり、重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.3.1.2/1, 8.2.1.1/1, and 8.3.1.1/1）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された眼瞼炎の事象は全ての投与群で認められたが、その発現頻度はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で高かった（2.1.2.3項）。

眼そう痒症の全ての事象は重症度が軽度又は中等度であり、重篤と判断されたものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.3.1.2/1 and 8.2.1.1/1）。デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 1 件の事象は、治験薬の投与中止に至り（2.1.5.1項）、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

できないと判断された（2.1.2.3項）。その他の投与群では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった。

既出のとおり、結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害については、2.1.5.2項で AESI として詳細を述べる。

胃腸障害（SOC）：

悪心及び下痢は、胃腸障害（SOC）で最もよく見られた TEAE であり、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群により高い発現頻度で報告された（表 40）。この結果は、主要な安全性プールではこれらの事象がプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い発現頻度で報告されたことと相反するものであった。これらの TEAE のうち、重度又は重篤と判断されたものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.3.1.2/1 and 8.2.1.1/1）。また、これらの事象の発現により治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.3.1.1/1）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された悪心及び下痢の事象はプラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群のみに認められたが、その発現頻度はプラセボ+TCS 群で高かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.2/1）。

神経系障害（SOC）：

頭痛は、神経系障害（SOC）で最もよく見られた TEAE であり、プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群により高い発現頻度で報告された（表 40）。この結果は、主要な安全性プールではプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い頻度で報告されたことと相反するものであった。実際に、頭痛の発現頻度はデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で最も低かった。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table Table 7.3.1.2/1）。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された頭痛の事象は全ての投与群で認められており、その発現頻度はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で高かった（2.1.2.3項）。

臨床検査（SOC）：

最初の 16 週間の投与期間中の所見は、主要な安全性プール及び補助的な安全性プールで観察された結果と同様であった。主要な安全性プールで観察された結果と異なり、血中乳酸脱水素酵素増加は比較的によく見られる TEAE として報告された。この事象は全ての投与群で報告された。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群での発現頻度はプラセボ+TCS 群のものよりも高かったが、300 mg QW+TCS 群での発現頻度はプラセボ+TCS 群のものよりも低かった（表 40）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.2/1）。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.1/1 and

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

8.3.1.1/1)。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE はプラセボ群の 2 名に認められた（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.2/1）。LDH 値の増加は AD の患者で知られている。LDH の平均値はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群で経時的に低下する傾向であった（3.2.1項）。

筋骨格系および結合組織障害（SOC）：

関節痛は、比較的良好に見られた TEAE であったが、主要な安全性プールで観察された結果と異なり、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群に比べてプラセボ+TCS 群により高い発現頻度で報告された（表 40）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.2/1）。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.1/1 and 8.3.1.1/1）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群のみに認められたが、その発現頻度はプラセボ+TCS 群で高かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.2/1）。

呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）：

主要な安全性プールで観察された結果と同様に、喘息はプラセボ+TCS 群により高い発現頻度で報告された（表 40）。本事象はデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群で報告されなかった。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であり、重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.3.1.2/1, 8.2.1.1/1, and 8.3.1.1/1）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

全体として、52 週間の投与期間中の TEAE は患者の約 84%に認められた。TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群とプラセボ+TCS 群で同程度であった（表 41）。

52 週間の投与期間中の比較的良好に見られる TEAE の検討では、いずれかの投与群に 2%以上の発現頻度で認められた事象に重点を置いた。52 週間の投与期間中の比較的良好に見られる TEAE の結果は、長期投与で予測されないものではないが、有害事象の報告頻度が高かったことを除き、既出した最初の 16 週間の投与期間で観察された結果（表 39）と概して同様であった。最初の 16 週間の投与期間中に報告されなかった幾つかの追加の TEAE が 52 週間の投与期間中に報告されている。これらの事象について、2%の閾値を用いて表 41 に示す。

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 41 - いずれかの投与群に 2%以上の発現頻度で認められた TEAE（SOC 及び PT 別） - 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)		Dupilumab + TCS					
			300 mg Q2W (N=110)		300 mg QW (N=315)		Combined (N=425)	
	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)
Any class	266 (84.4%)	266/82.8 (321.380)	97 (88.2%)	97/25.3 (383.683)	261 (82.9%)	261/80.8 (322.891)	358 (84.2%)	358/106.1 (337.374)
感染症および寄生虫		182/168.4 (108.080)						
症	182 (57.8%)		63 (57.3%)	63/62.1 (101.503)	166 (52.7%)	166/176.0 (94.331)	229 (53.9%)	229/238.0 (96.201)
鼻咽頭炎	61 (19.4%)	61/246.0 (24.796)	25 (22.7%)	25/85.5 (29.227)	60 (19.0%)	60/253.5 (23.671)	85 (20.0%)	85/339.0 (25.073)
上気道感染	32 (10.2%)	32/260.8 (12.272)	11 (10.0%)	11/92.5 (11.887)	43 (13.7%)	43/265.9 (16.174)	54 (12.7%)	54/358.4 (15.067)
副鼻腔炎	9 (2.9%)	9/276.5 (3.255)	2 (1.8%)	2/100.0 (1.999)	18 (5.7%)	18/280.0 (6.428)	20 (4.7%)	20/380.1 (5.262)
口腔ヘルペス	9 (2.9%)	9/276.1 (3.259)	4 (3.6%)	4/97.6 (4.097)	15 (4.8%)	15/283.2 (5.297)	19 (4.5%)	19/380.8 (4.989)
尿路感染	13 (4.1%)	13/275.0 (4.728)	2 (1.8%)	2/99.6 (2.007)	14 (4.4%)	14/286.3 (4.890)	16 (3.8%)	16/385.9 (4.146)
インフルエンザ	17 (5.4%)	17/272.4 (6.240)	4 (3.6%)	4/98.5 (4.059)	9 (2.9%)	9/288.0 (3.125)	13 (3.1%)	13/386.5 (3.363)
ウイルス性上気道								
感染	9 (2.9%)	9/275.0 (3.273)	3 (2.7%)	3/98.3 (3.053)	9 (2.9%)	9/285.0 (3.158)	12 (2.8%)	12/383.3 (3.131)
細菌性結膜炎	5 (1.6%)	5/278.0 (1.799)	2 (1.8%)	2/99.4 (2.011)	9 (2.9%)	9/285.9 (3.148)	11 (2.6%)	11/385.3 (2.855)
胃腸炎	9 (2.9%)	9/274.5 (3.279)	4 (3.6%)	4/98.8 (4.047)	4 (1.3%)	4/289.6 (1.381)	8 (1.9%)	8/388.4 (2.060)
単純ヘルペス	2 (0.6%)	2/279.6 (0.715)	3 (2.7%)	3/98.9 (3.034)	5 (1.6%)	5/289.0 (1.730)	8 (1.9%)	8/387.9 (2.062)
咽頭炎	8 (2.5%)	8/277.8 (2.880)	3 (2.7%)	3/100.1 (2.998)	5 (1.6%)	5/289.0 (1.730)	8 (1.9%)	8/389.1 (2.056)
鼻炎	4 (1.3%)	4/278.4 (1.437)	1 (0.9%)	1/99.4 (1.006)	7 (2.2%)	7/287.2 (2.437)	8 (1.9%)	8/386.7 (2.069)
毛包炎	7 (2.2%)	7/275.6 (2.540)	2 (1.8%)	2/99.0 (2.019)	4 (1.3%)	4/289.5 (1.381)	6 (1.4%)	6/388.6 (1.544)
膿痂疹	10 (3.2%)	10/276.0 (3.624)	1 (0.9%)	1/100.2 (0.998)	4 (1.3%)	4/289.8 (1.380)	5 (1.2%)	5/390.0 (1.282)
皮膚感染	7 (2.2%)	7/274.3 (2.552)	0	0/100.4 (0.000)	1 (0.3%)	1/291.1 (0.344)	1 (0.2%)	1/391.5 (0.255)
眼障害	46 (14.6%)	46/255.8 (17.985)	34 (30.9%)	34/77.9 (43.629)	102 (32.4%)	102/227.4 (44.853)	136 (32.0%)	136/305.3 (44.541)
アレルギー性結膜								
炎	19 (6.0%)	19/268.9 (7.065)	13 (11.8%)	13/92.7 (14.031)	53 (16.8%)	53/262.4 (20.199)	66 (15.5%)	66/355.0 (18.590)
眼そう痒症	4 (1.3%)	4/277.8 (1.440)	4 (3.6%)	4/98.6 (4.055)	14 (4.4%)	14/282.7 (4.953)	18 (4.2%)	18/381.3 (4.720)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)		Dupilumab + TCS					
			300 mg Q2W (N=110)		300 mg QW (N=315)		Combined (N=425)	
	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)
眼瞼炎	3 (1.0%)	3/278.7 (1.076)	6 (5.5%)	6/96.9 (6.194)	11 (3.5%)	11/284.0 (3.874)	17 (4.0%)	17/380.8 (4.464)
眼乾燥	4 (1.3%)	4/279.0 (1.434)	3 (2.7%)	3/98.1 (3.059)	6 (1.9%)	6/287.9 (2.084)	9 (2.1%)	9/385.9 (2.332)
皮膚および皮下組織 障害	167 (53.0%)	167/173.1 (96.500)	31 (28.2%)	31/81.0 (38.267)	103 (32.7%)	103/224.7 (45.838)	134 (31.5%)	134/305.7 (43.831)
アトピー性皮膚炎	144 (45.7%)	144/196.3 (73.367)	20 (18.2%)	20/88.4 (22.612)	52 (16.5%)	52/260.5 (19.960)	72 (16.9%)	72/349.0 (20.632)
紅斑	3 (1.0%)	3/278.4 (1.078)	1 (0.9%)	1/99.4 (1.006)	11 (3.5%)	11/286.3 (3.842)	12 (2.8%)	12/385.7 (3.111)
ざ瘡	7 (2.2%)	7/274.8 (2.547)	0	0/100.4 (0.000)	7 (2.2%)	7/287.2 (2.437)	7 (1.6%)	7/387.6 (1.806)
そう痒症	8 (2.5%)	8/275.1 (2.908)	1 (0.9%)	1/99.5 (1.005)	5 (1.6%)	5/289.2 (1.729)	6 (1.4%)	6/388.7 (1.544)
蕁麻疹	10 (3.2%)	10/273.5 (3.656)	1 (0.9%)	1/99.5 (1.005)	3 (1.0%)	3/290.0 (1.034)	4 (0.9%)	4/389.5 (1.027)
一般・全身障害およ び投与部位の状態	50 (15.9%)	50/246.1 (20.315)	29 (26.4%)	29/80.0 (36.243)	81 (25.7%)	81/230.1 (35.197)	110 (25.9%)	110/310.2 (35.466)
注射部位反応	24 (7.6%)	24/261.3 (9.185)	16 (14.5%)	16/89.2 (17.942)	60 (19.0%)	60/245.4 (24.446)	76 (17.9%)	76/334.6 (22.713)
疲労	10 (3.2%)	10/274.2 (3.647)	1 (0.9%)	1/99.4 (1.006)	11 (3.5%)	11/285.6 (3.851)	12 (2.8%)	12/385.0 (3.117)
発熱	6 (1.9%)	6/277.6 (2.162)	4 (3.6%)	4/97.9 (4.086)	7 (2.2%)	7/288.7 (2.425)	11 (2.6%)	11/386.5 (2.846)
胃腸障害	58 (18.4%)	58/243.0 (23.863)	15 (13.6%)	15/89.9 (16.685)	51 (16.2%)	51/262.4 (19.439)	66 (15.5%)	66/352.3 (18.736)
下痢	13 (4.1%)	13/272.5 (4.770)	1 (0.9%)	1/99.8 (1.002)	12 (3.8%)	12/284.7 (4.215)	13 (3.1%)	13/384.5 (3.381)
悪心	12 (3.8%)	12/272.1 (4.410)	2 (1.8%)	2/98.9 (2.022)	9 (2.9%)	9/285.9 (3.148)	11 (2.6%)	11/384.8 (2.858)
腹痛	4 (1.3%)	4/278.4 (1.437)	0	0/100.4 (0.000)	7 (2.2%)	7/289.0 (2.422)	7 (1.6%)	7/389.4 (1.798)
歯痛	8 (2.5%)	8/276.0 (2.899)	1 (0.9%)	1/99.6 (1.004)	3 (1.0%)	3/290.0 (1.034)	4 (0.9%)	4/389.6 (1.027)
筋骨格系および結合 組織障害	49 (15.6%)	49/250.4 (19.565)	17 (15.5%)	17/90.6 (18.757)	44 (14.0%)	44/264.6 (16.630)	61 (14.4%)	61/355.2 (17.172)
関節痛	15 (4.8%)	15/270.4 (5.547)	5 (4.5%)	5/97.7 (5.120)	10 (3.2%)	10/286.3 (3.493)	15 (3.5%)	15/384.0 (3.907)
背部痛	11 (3.5%)	11/273.3 (4.025)	2 (1.8%)	2/99.1 (2.017)	6 (1.9%)	6/289.3 (2.074)	8 (1.9%)	8/388.5 (2.059)
四肢痛	2 (0.6%)	2/279.4 (0.716)	0	0/100.4 (0.000)	8 (2.5%)	8/286.9 (2.788)	8 (1.9%)	8/387.3 (2.066)
変形性関節症	3 (1.0%)	3/280.0 (1.071)	3 (2.7%)	3/99.2 (3.023)	2 (0.6%)	2/290.5 (0.689)	5 (1.2%)	5/389.7 (1.283)
筋痙攣	7 (2.2%)	7/276.2 (2.535)	0	0/100.4 (0.000)	1 (0.3%)	1/291.6 (0.343)	1 (0.2%)	1/392.0 (0.255)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)		Dupilumab + TCS					
	300 mg Q2W (N=110)		300 mg QW (N=315)		Combined (N=425)			
	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	53 (16.8%)	53/248.2 (21.354)	13 (11.8%)	13/91.6 (14.196)	45 (14.3%)	45/265.6 (16.944)	58 (13.6%)	58/357.2 (16.239)
咳嗽	8 (2.5%)	8/275.3 (2.906)	3 (2.7%)	3/98.1 (3.059)	10 (3.2%)	10/285.1 (3.507)	13 (3.1%)	13/383.2 (3.392)
口腔咽頭痛	12 (3.8%)	12/273.1 (4.395)	3 (2.7%)	3/98.8 (3.038)	10 (3.2%)	10/287.0 (3.484)	13 (3.1%)	13/385.8 (3.370)
喘息	19 (6.0%)	19/269.1 (7.061)	5 (4.5%)	5/97.1 (5.152)	2 (0.6%)	2/291.1 (0.687)	7 (1.6%)	7/388.2 (1.803)
神経系障害	38 (12.1%)	38/254.4 (14.935)	10 (9.1%)	10/92.6 (10.796)	38 (12.1%)	38/264.5 (14.366)	48 (11.3%)	48/357.1 (13.440)
頭痛	19 (6.0%)	19/266.9 (7.120)	5 (4.5%)	5/96.3 (5.192)	24 (7.6%)	24/273.4 (8.779)	29 (6.8%)	29/369.7 (7.845)
傷害、中毒および処 置合併症	43 (13.7%)	43/252.7 (17.017)	10 (9.1%)	10/94.3 (10.608)	32 (10.2%)	32/271.4 (11.790)	42 (9.9%)	42/365.7 (11.485)
靱帯捻挫	3 (1.0%)	3/279.0 (1.075)	3 (2.7%)	3/98.1 (3.057)	6 (1.9%)	6/288.3 (2.081)	9 (2.1%)	9/386.4 (2.329)
サンバーン	7 (2.2%)	7/275.3 (2.543)	0	0/100.4 (0.000)	2 (0.6%)	2/290.2 (0.689)	2 (0.5%)	2/390.6 (0.512)
臨床検査	37 (11.7%)	37/259.2 (14.273)	12 (10.9%)	12/91.7 (13.085)	30 (9.5%)	30/269.4 (11.136)	42 (9.9%)	42/361.1 (11.631)
血中クレアチンホ スホキナーゼ増 加	9 (2.9%)	9/275.4 (3.268)	3 (2.7%)	3/98.3 (3.052)	11 (3.5%)	11/284.2 (3.870)	14 (3.3%)	14/382.5 (3.660)
血中乳酸脱水素 酵素増加	5 (1.6%)	5/276.4 (1.809)	4 (3.6%)	4/97.1 (4.120)	1 (0.3%)	1/290.9 (0.344)	5 (1.2%)	5/388.0 (1.289)
免疫系障害	12 (3.8%)	12/272.7 (4.401)	5 (4.5%)	5/97.6 (5.121)	19 (6.0%)	19/278.0 (6.835)	24 (5.6%)	24/375.6 (6.389)
季節性アレルギー	6 (1.9%)	6/276.7 (2.169)	2 (1.8%)	2/99.1 (2.017)	9 (2.9%)	9/285.5 (3.153)	11 (2.6%)	11/384.6 (2.860)
精神障害	18 (5.7%)	18/271.3 (6.636)	9 (8.2%)	9/96.9 (9.288)	11 (3.5%)	11/286.5 (3.839)	20 (4.7%)	20/383.4 (5.217)
不安	2 (0.6%)	2/279.7 (0.715)	3 (2.7%)	3/99.0 (3.030)	3 (1.0%)	3/290.6 (1.032)	6 (1.4%)	6/389.6 (1.540)

Note: MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_pyrs_2p_w52_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_pyrs_2p_w52_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:38)

感染症および寄生虫症（SOC）：

細菌性結膜炎は、プラセボ+TCS 群（1.6% [5/315 名]、1.799 名/100 患者・年）又はデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（1.8% [2/110 名]、2.011 名/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（2.9% [9/315 名]、3.148 名/100 患者・年）により高い発現頻度及びより高い EAIR で報告された（表 41）。報告された事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.3/1]、[R668-AD-1224 Post-text Table 8.3.1.1/1]）。デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 1 件の事象が重度と判断された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1]）。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 1 件及び 300 mg QW+TCS 群の 3 件の事象が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.3/1]）。インフルエンザ、膿痂疹、及び皮膚感染は、いずれもデュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群により高い発現頻度及びより高い EAIR で報告された（表 41）。その他の事象についての投与群間の差は小さく、注目すべきものではなかった。

眼障害（SOC）：

眼障害（SOC）の 3 種類の用語（アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、及び眼瞼炎）は、いずれも最初の 16 週間の投与期間においてデュピルマブ+TCS の各投与群により高い発現頻度及びより高い EAIR で報告された。この傾向は 52 週間の投与期間においても継続した（表 41）。これらの 3 種類の用語の発現頻度は、デュピルマブ+TCS の各投与群及びプラセボ+TCS 群共に最初の 16 週間の投与期間に比べて 52 週間の投与期間でより高かった。

アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、及び眼瞼炎の事象のうち、重篤と判断されたものはなかった。アレルギー性結膜炎の 2 件の事象（プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群各 1 件）は重症度が重度と判断された（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1）。デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の眼そう痒症の 1 件の事象は、治験薬の投与中止に至った（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.3.1.2/2]）。アレルギー性結膜炎では、プラセボ+TCS 群の 4 件、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 5 件、及び 300 mg QW+TCS 群の 11 件の事象が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.3/1）。眼そう痒症では、プラセボ+TCS 群の 1 件及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 5 件の事象が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。眼瞼炎では、プラセボ+TCS 群の 1 件、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 4 件、及び 300 mg QW+TCS 群の 4 件の事象が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

眼乾燥は、52 週間の投与期間中に 2%以上の発現頻度で認められた新たな PT である（表 41）。眼乾燥の事象のうち、重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.3/1 and 8.3.1.1/1）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1）。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 2

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

件及び 300 mg QW+TCS 群の 4 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（2.1.2.3項）。

皮膚および皮下組織障害（SOC）：

紅斑は、プラセボ+TCS 群（1.0% [3/315 名]、1.078 名/100 患者・年）又はデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（0.9% [1/110 名]、1.006 名/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（3.5% [11/315 名]、3.842 名/100 患者・年）により高い発現頻度及びより高い EAIR で報告された（表 41）。報告された事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.3/1 and 8.3.1.1/1）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1）。プラセボ+TCS 群の 1 件及びデュピルマブ 300mg QW+TCS 群の 1 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.3/1）。紅斑は AD 病変が消失する際の最終徴候の一つであり、この不均衡はデュピルマブの各投与群での AD の改善を反映したものと考えられる。

ざ瘡及びそう痒症は、デュピルマブ+TCS の各投与群と同様の又はより高い発現頻度でプラセボ+TCS 群に報告された。

一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）：

発熱は、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群に差が 1%超の高い発現頻度で報告された（表 41）。報告された事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.3/1 and 8.3.1.1/1）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1）。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 2 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.3/1）。

胃腸障害（SOC）：

52 週間の投与期間中の投与群間の差は小さく、注目すべきものはなかった。

筋骨格系および結合組織障害（SOC）：

四肢痛は、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群に差が 1%超の高い発現頻度で報告された（表 41）。報告された事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.3/1 and 8.3.1.1/1）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1）。デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 1 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.3/1）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

背部痛及び筋痙攣は、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群に差が 1%超の高い発現頻度で報告された（表 41）。

呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）：

呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）の全体的な発現頻度は、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群で高かった。喘息は、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群により高い発現頻度及びより高い EAIR で報告された（表 41）。その他の事象についての投与群間の差は小さく、注目すべきものではなかった。

傷害、中毒および処置合併症（SOC）：

靱帯捻挫は、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群に差が 1%超の高い発現頻度で報告された（表 41）。サンバーンは、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群に差が 1%超の高い発現頻度で報告された。報告されたこれらの事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.3/1 and 8.3.1.1/1）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1）。デュピルマブ+TCS の各投与群では報告された事象のうち治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.3/1）。

免疫系障害（SOC）：

季節性アレルギーは、プラセボ+TCS 群（1.9% [6/315 名]、2.169 名/100 患者・年）又はデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（1.8% [2/110 名]、2.017 名/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（2.9% [9/315 名]、3.153 名/100 患者・年）に差が 1%超のより高い発現頻度及びより高い EAIR で報告された（表 41）。報告された事象のうち重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.3/1 and 8.3.1.1/1）。全ての事象は、重症度が軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.3/1）。プラセボ+TCS 群の 3 件、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 2 件、及び 300 mg QW+TCS 群の 1 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（2.1.2.3 項）。

精神障害（SOC）：

不安は、プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群に差が 1%超のより高い発現頻度及びより高い EAIR で報告された（表 41）。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群のうつ病及び不安の病歴を有する 1 名の患者は全試験期間中に不安の事象を 4 件発現し、そのうち 2 件の事象は重症度が重度の治験薬投与下に認められた SAE であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 14 [036009003 narrative]]）。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

群の当該患者及びプラセボ+TCS 群の 1 名の患者は、全試験期間中に不安の発現により治験薬の投与を中止した（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.3.1.1/1]）。全試験期間中にプラセボ+TCS 群の 1 件及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 1 件の事象（SAE を発現した患者とは別の患者で報告された事象）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.1.1/1]）。

2.1.2.2 TEAE の重症度

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度の事象であった。16 週間の投与期間中の重度の TEAE を発現した患者の割合は、全体として低く（デュピルマブ併合群で 3.9%）、プラセボ群（8.3% [43/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 3.8% [20/529 名] 及び 4.1% [21/518 名]）で低かった（表 42）。

表 42 - 重度の TEAE の要約
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term Severity	Dupilumab			
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%)	359 (69.4)	366 (69.2)	357 (68.9)	723 (69.1)
Mild	143 (27.7)	197 (37.2)	191 (36.9)	388 (37.1)
Moderate	173 (33.5)	149 (28.2)	145 (28.0)	294 (28.1)
Severe	43 (8.3)	20 (3.8)	21 (4.1)	41 (3.9)

Note: The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported 1 or more events.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/1

いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で報告された重度の TEAE を含む SOC は、皮膚および皮下組織障害（SOC）及び感染症および寄生虫症（SOC）であった。注射部位反応（PT）が含まれる一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）では、重度の TEAE の報告はなかった。

上述のとおり、皮膚および皮下組織障害（SOC）は重度の TEAE を発現した患者の割合が最も高かった SOC であった。SOC 別での重度の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群（5.6% [29/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 1.7% [9/529 名] 及び 1.4% [7/518 名]）で低かった（表 43）。アトピー性皮膚炎（悪化として報告されたもの）の 1 種類の PT が、いずれの投与群においても本 SOC に属する事象の大半を占めていた。アトピー性皮膚炎を除き、いずれの投与群においても 0.5%以上の発現頻度で報告された重度の TEAE はなかった。

感染症および寄生虫症（SOC）は、重度の TEAE を発現した患者の割合が 2 番目に高かった SOC であった。SOC 別の重度の TEAE を発現した患者の割合はプラセボ群（1.7% [9/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg QW 群（0.2% [1/518 名]）で低く、デュピルマブ 300 mg Q2W 群での重度の TEAE

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

を発現した患者の割合（0.9% [5/529名]）はこれらの二つの投与群の間にあった。この結果からは、デュピルマブの投与が重度の感染症の全体的な発現頻度を上昇させることは示唆されなかった。

比較的良好に見られる TEAE のうちデュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた事象（2.1.2.1 項）では、重度と判断された事象を含む PT として結膜炎、細菌性結膜炎、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、及び好酸球増加症があった。

いずれかの投与群に 2 名以上で報告された重度の TEAE（PT）は、以下のとおりであった。

- アレルギー性結膜炎（眼障害[SOC]）：重度のアレルギー性結膜炎は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（0.2% [1/529名]）及び 300 mg QW 群（0.4% [2/518名]）の患者で報告され、プラセボ群の患者では報告されなかった。本事象はデュピルマブの各投与群に最もよく見られた重度の事象の PT であった。これらの事象のうち重篤と判断されたものはなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.1.1/1]）。デュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名の患者（R668-AD-1334 試験：被験者番号 [REDACTED]）に認められた重度の TEAE は、治験薬との因果関係が否定されず、治験薬の投与中止及び治験の早期中止に至った（個別症例の詳細は [Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 11 [REDACTED] narrative] に提示している）。治験薬の投与中止後、この患者は続いて 2 回目の軽度と判断されたアレルギー性結膜炎の TEAE を発現した。これらの二つの TEAE はいずれも消失した。
- アトピー性皮膚炎（AD の悪化又は再燃の典型的な報告事象）：重度のアトピー性皮膚炎の発現頻度は、プラセボ群（5.2% [27/517名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 1.5% [8/529名] 及び 1.0% [5/518名]）で低かった。
- 毛包炎、敗血症、急性腎不全、及び自殺念慮の重度の TEAE は、プラセボ群のみに各 2 名（0.4% [2/517名]）で報告された。

その他の重度の TEAE（各 PT で 1 名に報告されたもの）については、SOC 及び PT 別で明らかな傾向はなかった。

喘息（デュピルマブ 300 mg Q2W 群）及び自殺既遂（デュピルマブ 300 mg QW 群）の重度の TEAE は、主要な安全性プールで観察された 2 名の死亡例である（2.1.3 項で述べる）。これらの死亡例はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

自然流産（デュピルマブ 300 mg QW 群：早期流産として報告されたもの）及び急性心筋梗塞（デュピルマブ 300 mg Q2W 群）の重度の TEAE は、治験薬投与下に発現した SAE と判断された（2.1.4.1 項で述べる）。

表 43 - 重度の TEAE の要約（SOC 及び PT 別）

- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
Any class	43 (8.3%)	20 (3.8%)	21 (4.1%)	41 (3.9%)
感染症および寄生虫症	9 (1.7%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (0.6%)
鼻咽頭炎	1 (0.2%)	0	0	0
結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
単純ヘルペス	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
毛包炎	2 (0.4%)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.2%)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.2%)	0	0	0
扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
汗腺膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
腎感染	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
乳腺炎	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性心内膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症	2 (0.4%)	0	0	0
敗血症性塞栓	1 (0.2%)	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	29 (5.6%)	9 (1.7%)	7 (1.4%)	16 (1.5%)
アトピー性皮膚炎	27 (5.2%)	8 (1.5%)	5 (1.0%)	13 (1.2%)
脱毛症	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
そう痒症	1 (0.2%)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.2%)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
神経系障害	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
頭痛	1 (0.2%)	0	0	0
錯感覚	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
脳血管発作	1 (0.2%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	0	3 (0.6%)	3 (0.3%)
背部痛	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
関節炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
横紋筋融解症	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
骨壊死	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
腹痛	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
眼障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	5 (0.5%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
眼瞼炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
眼充血	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
閉塞隅角緑内障	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
喘息	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
臨床検査	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
好酸球増加症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
好中球減少症	1 (0.2%)	0	0	0
貧血	1 (0.2%)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
自殺既遂	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
精神病性障害	1 (0.2%)	0	0	0
自殺念慮	2 (0.4%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
過敏症	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
食物アレルギー	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
ホジキン病	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
急性腎不全	2 (0.4%)	0	0	0
腎結石症	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	0	0	0
成長障害	1 (0.2%)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.2%)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
心筋梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
頻脈	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
自然流産	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)

Note: The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_socpt_severe_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_socpt_severe_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:53)

追跡調査期間及び全試験期間：

追跡調査期間及び全試験期間中の重度の TEAE の結果（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.3/1](#)]、[[Pool 2 Table 7.3.1.1/1](#)]）は、16 週間の投与期間中に観察された結果と概して同様であった。SOC 及び PT 別の重度の TEAE の傾向は、16 週間の投与期間中に観察された結果と概して同じであった。

重度の TEAE の 100 患者・年当たりの発現率：

16 週間の投与期間中の重度の TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.2.2/2](#)]、[[Pool 2 Table 7.3.2.1/2](#)]）は、重度の TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

投与期間、追跡調査期間、及び全試験期間中の重度の TEAE の結果は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.3.1.2/1]、[Pool 3 Table 7.3.1.3/1]、[Pool 3 Table 7.3.1.1/1]）。SOC 及び PT 別の重度の TEAE の傾向は、2 種類の事象を除き、主要な安全性プールで観察されたものと概して同じであった。

菌状糸肉症第4期及びアナフィラキシーショックの重度の TEAE がデュピルマブ 300 mg 以上/月群に認められた（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.3.1.2/1）。これらの重度の TEAE は、治験薬投与下に発現した SAE として判断されており（2.1.4.1項で述べる）、AESI として検討された（2.1.5.2項参照）。

12～16 週間の投与期間中の重度の TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.3.2.2/2]、[Pool 3 Table 7.3.2.1/2]）は、重度の TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

R668-AD-1224（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

最初の 16 週間の投与期間中の重度の TEAE の結果は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 86]、[R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.2.2/2]）。

16 週間の投与期間中の重度の TEAE を発現した患者の割合は、全体として低く、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（3.6% [4/110 名]、EAIR : 12.391 名/100 患者・年）、300 mg QW+TCS 群（2.9% [9/315 名]、EAIR : 9.568 名/100 患者・年）、及びプラセボ+TCS 群（3.5% [11/315 名]、EAIR : 11.820 名/100 患者・年）で同程度であった。

16 週間の投与期間中のいずれかの投与群に PT 別で 2 名以上で報告された重度の事象は、アトピー性皮膚炎のみであった；デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 2 名（1.8%）[EAIR : 6.148 名/100 患者・年]、300 mg QW+TCS 群 2 名（0.6%）[EAIR : 2.108 名/100 患者・年]、及びプラセボ+TCS 群 5 名（1.6%）[EAIR : 5.319 名/100 患者・年]。

16 週間の投与期間中の重度の TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.2.2/2、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.2.1/2]）は、重度の TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間及び追跡調査期間中の重度の TEAE の結果は、上述した 16 週間の投与期間で観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 87]）。SOC 及び PT 別の TEAE の傾向は概して同じであった。

52 週間の投与期間中の重度の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（8.2% [9/110 名]、EAIR : 9.398 名/100 患者・年）、及びプラセボ+TCS 群（8.6% [27/315 名]、EAIR :

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

10.116 名/100 患者・年）に比べて 300 mg QW+TCS 群（5.1% [16/315 名]、EAIR : 5.643 名/100 患者・年）で低かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 87 and Post-text Table 7.3.2.2/3）。

52 週間の投与期間中のいずれかの投与群に PT 別で 2 名以上で報告された重度の事象は、アトピー性皮膚炎のみであった；デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 4 名（3.6%）、300 mg QW+TCS 群 3 名（1.0%）、及びプラセボ+TCS 群 11 名（3.5%）。

52 週間の投与期間中の重度の TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.2.2/3]、[R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.2.1/3]）は、重度の TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

2.1.2.3 因果関係が否定できない TEAE

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係の判定）を発現した患者の割合は、プラセボ群（20.1% [104/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 27.6% [146/529 名] 及び 30.5% [158/518 名]）で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.2/1]）。

一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合が最も高かった SOC であった（表 44）。本 SOC に属する TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群（6.8% [35/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 12.5% [66/529 名] 及び 15.1% [78/518 名]）で高かった。注射部位反応の 1 種類の PT は、全ての投与群で本 SOC の発現頻度の上昇に最も関与しており、これは注射用生物学的製剤で予測されていたものであった。

感染症および寄生虫症（SOC）は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合が 2 番目に高かった SOC であった。本 SOC に属する TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブの各投与群とプラセボ群で同程度であった。

比較的良好に見られる TEAE のうちプラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群により高い頻度で認められた事象では（2.1.2.1 項）、注射部位反応、頭痛、結膜炎、及び好酸球増加症の一部の事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

治験薬との因果関係が否定できない比較的良好に見られる TEAE（いずれかの投与群に 1% 以上の発現頻度で認められたもの）のうち、プラセボ群に比べていずれかのデュピルマブ投与群により高い頻度で認められた事象（いずれかのデュピルマブ投与群に 1% 以上の高い発現頻度で認められたもの）は、以下のとおりであった。

- **注射部位反応**：注射部位反応の発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高く、デュピルマブ 300 mg QW 群で最も高かった。報告された全ての注射部位反応の大半を治験薬との因果関係が否定できない TEAE が占めていた（表 39）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

- **頭痛**：頭痛の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 2.5% (13/529 名)、300 mg QW 群で 2.5% (13/518 名)、プラセボ群で 1.4% (7/517 名) であった。
- **結膜炎 (感染症および寄生虫症 [SOC])**：結膜炎の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 1.3% (7/529 名)、300 mg QW 群で 1.5% (8/518 名)、プラセボ群で 0% であった。
- **好酸球増加症**：好酸球増加症の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 1.3% (7/529 名)、300 mg QW 群で 0.2% (1/518 名)、プラセボ群で 0.2% (1/517 名) であった。1 件の TEAE (R668-AD-1416 試験：被験者番号 [REDACTED]) は重度と判断されたが、重篤と判断されず、治験薬の投与中止に至らなかった。その他の TEAE のうち重度又は重篤と判断されたものはなく、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE (いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められたもの) のうち、プラセボ群により高い頻度で認められた事象は、以下のとおりであった。

- **アトピー性皮膚炎 (AD の悪化又は再燃の典型的な報告事象)**：アトピー性皮膚炎の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 3.2% (17/529 名)、300 mg QW 群で 1.9% (10/518 名)、プラセボ群で 4.3% (22/517 名) であった。

表 44 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE (SOC 及び PT 別) - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Any class	104 (20.1%)	146 (27.6%)	158 (30.5%)	304 (29.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (6.8%)	66 (12.5%)	78 (15.1%)	144 (13.8%)
注射部位反応	25 (4.8%)	46 (8.7%)	64 (12.4%)	110 (10.5%)
注射部位紅斑	2 (0.4%)	6 (1.1%)	6 (1.2%)	12 (1.1%)
感染症および寄生虫症	33 (6.4%)	38 (7.2%)	40 (7.7%)	78 (7.4%)
鼻咽頭炎	7 (1.4%)	10 (1.9%)	8 (1.5%)	18 (1.7%)
結膜炎	0	7 (1.3%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)
上気道感染	5 (1.0%)	5 (0.9%)	7 (1.4%)	12 (1.1%)
口腔ヘルペス	3 (0.6%)	6 (1.1%)	2 (0.4%)	8 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	28 (5.4%)	23 (4.3%)	28 (5.4%)	51 (4.9%)
アトピー性皮膚炎	22 (4.3%)	17 (3.2%)	10 (1.9%)	27 (2.6%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
神経系障害	13 (2.5%)	19 (3.6%)	21 (4.1%)	40 (3.8%)
頭痛	7 (1.4%)	13 (2.5%)	13 (2.5%)	26 (2.5%)
血液およびリンパ系障害	6 (1.2%)	10 (1.9%)	3 (0.6%)	13 (1.2%)
好酸球増加症	1 (0.2%)	7 (1.3%)	1 (0.2%)	8 (0.8%)

Note: The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_socpt_relation_1p_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_socpt_relation_1p_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:50)

追跡調査期間及び全試験期間：

追跡調査期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 2.6% (8/307 名)、300 mg QW 群で 1.1% (3/266 名)、プラセボ群で 0.7% (3/416 名) であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.1.3/1])。鼻咽頭炎（デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.7% [2/307 名]、300 mg QW 群で 0.8% [2/266 名]）、口腔ヘルペス（デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.7% [2/307 名]）、及びアトピー性皮膚炎（デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.7% [2/307 名]）を除き、いずれの投与群においても 2 名以上で報告された PT はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の 100 患者・年当たりの発現率

16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数 ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.2.2/2]、[Pool 2 Table 7.4.2.1/2]) は、疲労の 100 患者・年当たりの件数を除き、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。疲労の 100 患者・年当たりの件数は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 5 件 [100 患者・年当たり 3.120 件] 及び 5 件 [100 患者・年当たり 3.222 件]）に比べてプラセボ群（18 件 [100 患者・年当たり 11.754 件]）で高かった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.4.2.1/2)。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

投与期間、追跡調査期間、及び全試験期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の結果は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.4.1.2/1]、[Pool 3 Table 7.4.1.3/1]、[Pool 3 Table 7.4.1.1/1])。12～16 週間の投与期間中の治験薬

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群（19.9%）に比べてデュピルマブ 300 mg 以上/月群（28.6%）で高かった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.4.1.2/1）。

デュピルマブ 300 mg/月群に認められた血清病様反応の TEAE は、治験担当医師により治験薬と因果関係が否定できないと判断された（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.4.1.2/1）。本 TEAE は、治験薬投与下に発現した SAE と判断され（2.1.4.1項で述べる）、治験薬の投与中止に至っており（2.1.5.1項参照）、AESI として特定された（2.1.5.2項参照）。

12～16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.4.2.2/2]、[Pool 3 Table 7.4.2.1/2]）は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

R668-AD-1224（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験担当医師による因果関係の判定）の結果は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 88]）。

16 週間の投与期間中の治験薬との因果関係を否定できない TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（25.5% [28/110 名]、EAIR：101.934 名/100 患者・年）と 300 mg QW+TCS 群（27.3% [86/315 名]、EAIR：111.729 名/100 患者・年）で同程度であったが、いずれのデュピルマブ群もプラセボ+TCS 群（21.3% [67/315 名]、EAIR：84.026 名/100 患者・年）に比べて高かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 88、[R668-AD-1224 Post-text Table 7.4.2.2/2]）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合がプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態、眼障害、及び神経系障害であった。これらは主としてそれぞれ ISR、眼瞼炎、及び頭痛の PT の発現頻度の差により生じたものである。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した割合がデュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった SOC は、感染症および寄生虫症並びに皮膚および皮下組織障害であった。これらは主としてそれぞれ鼻咽頭炎及びアトピー性皮膚炎の PT の発現頻度の差により生じたものである。

R668-AD-1224（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の結果は、上述した最初の 16 週間の投与期間で観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 89]）。SOC 及び PT 別の TEAE の傾向は、概して同じであった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

2.1.3 死亡

本申請資料に収録したデュピルマブの AD 試験（データカットオフ日まで）では、全体として合計 3 名の死亡例が報告された（表 45）。この他にデュピルマブの喘息プログラムにおいて第 2 相 DRI12544 試験及び第 2b/3 相 LTS12551 試験で合計 3 名の死亡例が報告された（1.1.6.1.2項、1.1.6.1.3項）。

表 45 - 死亡に至った TEAE（SOC 及び PT 別） - 全試験期間
- 主要な安全性プール（SAF）、R668-AD-1224（SAF）

Primary Safety Pool

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Any class	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
神経系障害	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
低酸素性虚血性脳症 ^a	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
精神障害	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
自殺既遂	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
喘息 ^a	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
呼吸不全 ^a	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)

Primary Safety Pool (Pool 2:AD-1334, AD-1416, AD-1021)

MedDRA Version 18.0

^a One patient experienced these 3 TEAEs

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_socpt_death_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_socpt_death_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:48)

R668-AD-1224

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
Any class	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
交通事故	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_death_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_death_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:23)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

主要な安全性プールでは2名の死亡例の報告があった。これらの死亡例は第3相 R668-AD-1416 試験で報告されたものであり、1名はデュピルマブ 300 mg Q2W 群、他の1名はデュピルマブ 300 mg QW 群の患者であった（表 45、表 46）。3件目の死亡例は第3相 R668-AD-1224 長期投与試験でのデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の患者であった。これらの死亡例について、以下に簡潔に要約する。

- デュピルマブ 300 mg Q2W 群の喘息の病歴を有する 49 歳の女性患者（R668-AD-1416 試験：被験者番号 [REDACTED]）は、Day 105 に治験薬の投与を完了した後、Day 170 に重度の低酸素性虚血性脳症、喘息、及び呼吸不全を発現した。Day 169 に患者は湿疹の経過観察のため主治医の診察を受け、5 日間継続する咳嗽の訴えがあった。患者は自宅でネブライザーを使用していたが、効果がなかった。診察時、患者は咳嗽及び喘鳴があり、QVAR（beclomethasone 吸入剤）及びそう痒に対する Benadryl 注射液の投与を受けた。その翌日（Day 170）、患者は咳嗽を伴う息切れで目覚め、吸入剤を使用した改善を認めなかった。患者は、息をし易くするために立ち上がったとたんに蒼白状態となり、意識を失った。患者は救急隊員が到着する前の 2 分間無呼吸の状態であった。患者の脈拍を 2 回捉えることができなかった。epinephrine を 2 回投与された。患者は一旦脈拍が戻ったものの、救急処置室で心静止となった。患者は救急処置室で挿管・人工呼吸が行われた。患者は、人工呼吸器に抗って痙攣発作を起こし、医学的な昏睡状態となった。Day 189 に患者は死亡した。本事象は治験薬との因果関係が否定された（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 8.2.5]）。
- デュピルマブ 300 mg QW 群の 31 歳の男性患者（R668-AD-1416 試験：被験者番号 [REDACTED]）は、13 回の治験薬注射を受けた後の Day 93 に重度の自殺既遂の TEAE を発現した。患者にはうつ病と自殺念慮の既往歴があったが、患者は治験スクリーニング中にこれらの既往歴を報告していなかった。ベースライン来院時に患者は主として重度の AD に起因するうつ病の既往歴があったことを報告した。また、患者は本治験の組入れ前にうつ病の急性増悪のために入院していたことを報告した。さらに、患者の祖母は以前に自殺していた。患者は Day 93 に企図的過量投与により死亡した。本事象は治験薬との因果関係が否定された（Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 8.2.5）。
- デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 27 歳の女性患者（R668-AD-1224 試験：被験者番号 [REDACTED]）については、治験薬初回投与から 9 ヶ月と 18 日後の Day 288 に自動車事故（交通事故）による死亡の治験薬投与下に発現した SAE が報告された。患者は、職場からの帰宅時、自動車を運転していて重大な自動車事故に遭った。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 8.2.5]）。

これらの3名の死亡例は、治験薬との因果関係が否定された（表 46）。これらの3名の死亡例の文章による説明は、それぞれ[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 14 (patient [REDACTED] narrative)]、

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 14 (patient XXXXXXXXXX narrative)], 及び [Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 14 (patient XXXXXXXXXX narrative)] に提示している。

本申請資料に収録した補助的な安全性プールに含まれるその他の試験 (R668-AD-1334、R668-AD-1021、R668-AD-1117、R668-AD-1314、R668-AD-1307)、第3相 R668-AD-1225 OLE 試験、その他の第2相試験 (R668-AD-1121)、又は第1相試験 (R668-AD-0914、R668-AD-1026) では、死亡例は報告されていない。

表 46 - 本申請資料に収録したアトピー性皮膚炎を対象とした全ての臨床試験での死亡例の一覧 - SAF

Study/ Patient ID	Age ^a / Gender	SOC/PT/VERBATIM TERM	Start day/ Stop day ^b	SAE/ Type ^c	Relationship to study drug	Severity	Pre-existing, increased severity, or new event
Dupilumab 300 mg Q2W							
R668-AD- 1416 XXXXXXXXXX	49/F	神経系障害/ 低酸素性虚血性脳症/Anoxic encephalopathy	170/189	Y/1,2,3	Not related	Severe	New event
		呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 喘息/Asthma attack	170/189	Y/1,2,3	Not related	Severe	Pre-existing increased severity
		呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/Respiratory failure	170/189	Y/1,2,3	Not related	Severe	New event
Dupilumab 300 mg QW							
R668-AD- 1416 XXXXXXXXXX	31/M	精神障害/ 自殺既遂/Suicide	93/93	Y/1	Not related	Severe	New event
R668-AD- 1224 XXXXXXXXXX	27/F	傷害、中毒および処置合併症/ 交通事故/Death due to Car Accident	288/288	Y/1	Not related	Severe	New event

^a Age was calculated as an integer value indicating the number of full years passed since birth.

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

^c 1 = Results in Death, 2 = Life Threatening, 3 = Requires or Prolongs Hospitalization, 4 = Congenital Anomaly or Birth Defect, 5 = Persistent or Significant Disability/Incapacity, 6 = Other Medically Important Event.

Source: Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Listing 2.7.6; Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Listing 2.7.6

喘息プログラムにおいて、中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象にデュピルマブを評価する第2相 DRI12544 用量検討試験で2名の死亡例が報告された (試験の要約は1.1.6.1.2項、結果の概略は7.1項で提示する)。また、先行するデュピルマブの喘息試験に参加した喘息患者を対象にデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する第2b/3相 LTS12551 試験で1名の死亡例が報告された。これらの死亡例について、以下に簡潔に要約する。

- 被験者番号 XXXXXXXXXX (デュピルマブ 300 mg Q4W 群): 高血圧の病歴を有する verapamil 80mg で治療されていた43歳男性患者が、最後の治験薬注射 (初回用量として2回の注射を含む合計6回注射) を受けてから8日後の Day 62 に睡眠中に死亡した。剖検で急性循環不全による死亡と報告された。さらに、冠状動脈内に大型で高密度のアテローム性動脈硬化プラークを伴うアテローム硬化性心疾患による重度の冠状動脈狭窄 (最大 50%)、外傷無し、並びに血液中及び尿中エタノール濃度 (それぞれ 3.2% 及び 3.1%) から重度のアルコール中毒を示す所見が

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

報告された。20 日前の最後の血圧は 143/88 mm Hg、心拍数は 90 bpm で、ECG の結果は基準範囲内であった。本事象は、治験担当医師及び治験依頼者の両者により治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.4-2 DRI12544 narrative [REDACTED]])。

- 被験者番号 [REDACTED] (デュピルマブ 300 mg Q4W 群) : アレルギー性鼻炎、慢性胆嚢炎、慢性膵炎、尿路結石症、脂肪肝疾患、及び自律神経血管ジストニアの病歴を有する 45 歳の男性患者。この患者はデュピルマブ 300 mg Q4W の 24 週間の治験薬投与を完了した。Day 275 に喘息増悪のため入院し、その後状態悪化の詳細な検査のため救急病棟に移された。胸膜穿刺後の胸水及び排液の評価から、原発悪性腫瘍が示唆された。患者は重度の遠隔転移を伴う胃癌、重度の両肺のほぼ全体に及ぶ器質化肺炎、及び重度の急性肺性心のため Day 289 に死亡した。スクリーニング又は投与期間中に癌の可能性を示す患者の訴え又は臨床症状はなかった。剖検で胃小彎領域の浸潤性増殖を伴う膠様癌が確認された。合併所見は肺癌腫症、胸腔内及び腸間膜の大網リンパ節への腫瘍転移、胸膜右側への転移及び両肺のほぼ全体に及ぶ器質化肺炎、急性肺性心、心筋硬化症、並びに肝臓、腎臓、及び脾臓の不均一性のうっ血であった。本事象は、治験担当医師及び治験依頼者の両者により治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.4-2 DRI12544 narrative [REDACTED]])。
- 被験者番号 [REDACTED] : 64 歳の男性患者が、20[REDACTED] 年 11 月 5 日に喘息を対象とした非盲検 LTS12551 試験に参加し、同年* 11 月 19 日に治験薬の初回投与を受けた。患者は先行する喘息を対象とした DRI12544 試験から移行したが、先行試験では同年* 1 月 28 日から同年* 7 月 2 日までデュピルマブ 200 mg Q4W の投与を受けた。患者は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 (日付不明) に喘息と診断され、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 (日付不明) 以降はコントロール不良と判断された。組入れの前年に喘息増悪はなかった。患者は同年* 11 月 19 日にデュピルマブ 600 mg の初回用量、その後デュピルマブ 300 mg Q2W の投与を受けた。基本治療にはブデソニド/ホルモテロールとサルブタモール (米国一般名: albuterol) が含まれた。併用薬には losartan が含まれた。治験薬最終投与から 18 日後の翌年* 5 月 25 日 (Day 188)、多発性脳転移を伴う重篤なかつ重度の右肺上葉の末梢型肺癌 (遠隔転移を伴う肺癌) 及び重篤なかつ重度の脳転移 (中枢神経系転移) が認められた。中枢神経系転移は医学的に重要な事象と判断された。同日、患者は 2 週間継続する頭痛及び浮動性めまい、並びに翌年* 5 月 23 日から継続する左脚と左手の脱力の訴えのため救急処置室へ運ばれた。患者は遠隔転移を伴う肺癌のため神経科病棟へ入院した。患者は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月まで 15 年間、1 日半箱の喫煙者であったと報告された。発癌性物質に曝露されたことはなかった。治験薬の投与は、遠隔転移を伴う肺癌及び中枢神経系転移の事象のため中止され、最終投与は翌年* 5 月 7 日であった。また、患者は両事象のため治験を中止した。治験薬最終投与から 101 日後の翌年* 8 月 16 日 (Day 271)、患者は心肺停止となり、遠隔転移を伴う肺癌及び中枢神経系転移のため死亡した。患者は蘇生処置に反応しなかった。剖検が実施された。最終的な臨床診断は病理組織学的な確認のない右肺上葉の末梢型肺癌 (ステージ: T2N3M1)、脳転移、及びコントロール不良で増悪のない重症持続型の非アトピー型

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

喘息であった。遠隔転移を伴う肺癌の事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、中枢神経系転移の事象は治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.4-3 LTS12551 narrative [REDACTED]])。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験 (16 週間の単独療法)

16 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 2.5% [13/529 名] 及び 2.1% [11/518 名]）に比べてプラセボ群（5.0% [26/517 名]）で高かった（表 47）。

比較的良好に見られる TEAE 及び低い頻度で見られる TEAE のうち、デュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた事象では（2.1.2.1 項参照）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群での頭痛の 1 件の事象のみが重篤と判断された。

いずれかの投与群に 2 名以上で報告された治験薬投与下に発現した SAE の PT は、プラセボ群のみに認められた事象（敗血症、自殺念慮、及び急性腎不全）、又はデュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い頻度で認められた事象（アトピー性皮膚炎）のいずれかであった（表 47）。

その他の治験薬投与下に発現した SAE は、いずれも各投与群で 1 名に認められた。

感染症および寄生虫症 (SOC) において、治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、全体として低く、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった。比較的良好に見られる有害事象の結果と一致して、デュピルマブの投与が重篤な感染症の全体的な発現頻度を上昇させることを示唆する傾向はなかった。

その他の低い頻度で見られた治験薬投与下に発現した SAE（1 名/群）については、SOC 及び PT 別で明らかな傾向はなかった。

自殺念慮及び自殺既遂の治験薬投与下に発現した SAE については、AESI として特定されており、2.1.5.2 項で述べる。

治験薬投与下に発現した SAE についてのより詳細な記述は、個々の治験総括報告書での文章による説明で提示する（2.2 項）。

表 47 - 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別）

- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
Any class	26 (5.0%)	13 (2.5%)	11 (2.1%)	24 (2.3%)
感染症および寄生虫症	5 (1.0%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)	5 (0.5%)
汗腺膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
蜂巣炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
丹毒	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
腎感染	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
細菌性心内膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
乳腺炎	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症	2 (0.4%)	0	0	0
敗血症性塞栓	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (1.7%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
アトピー性皮膚炎	9 (1.7%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
心臓障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
心筋梗塞	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	3 (0.3%)
鎖骨骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
転倒	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
裂傷	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
橈骨骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
脳振盪	1 (0.2%)	0	0	0
靱帯捻挫	1 (0.2%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
神経系障害	1 (0.2%)	3 (0.6%)	0	3 (0.3%)
頭痛	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
くも膜下出血	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
失神	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
脳血管発作	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
腹痛	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
偽性結腸閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
ホジキン病	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
脂肪腫	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
精神障害	6 (1.2%)	0	2 (0.4%)	2 (0.2%)
自殺既遂	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
譫妄	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
錯乱状態	1 (0.2%)	0	0	0
うつ病	1 (0.2%)	0	0	0
精神病性障害	1 (0.2%)	0	0	0
自殺念慮	3 (0.6%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
自然流産	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
腎結石症	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
急性腎不全	2 (0.4%)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
四肢手術	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.4%)	0	0	0
貧血	1 (0.2%)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.2%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
眼障害	1 (0.2%)	0	0	0
閉塞隅角緑内障	1 (0.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (0.4%)	0	0	0
成長障害	1 (0.2%)	0	0	0
高血糖	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.6%)	0	0	0
滑液包炎	1 (0.2%)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.2%)	0	0	0
骨壊死	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害	1 (0.2%)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (0.2%)	0	0	0

Note: The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported 1 or more events.

Pool 2 (AD-1334, AD-1416, AD-1021)

MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_socpt_serious_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_socpt_serious_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:51)

治験薬投与下に発現した SAE の 100 患者・年当たりの発現率：

全試験期間中の治験薬投与下に発現した SAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.2.2/1]、[Pool 2 Table 8.2.2.1/1]）は、SAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった。

16 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE の初回発現までの時間：

16 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE の初回発現までの時間の中央値は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群では 121.0 日（95%CI は算出されず）であり、デュピルマブ 300 mg QW 群又はプラセボ群では算出されなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.3.1/1]）。プラセボ群に対するハザード比（95%CI）は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.442（0.223 - 0.876）、300 mg QW 群で 0.413（0.204 - 0.835）であった。

追跡調査期間及び全試験期間中の治験薬投与下に発現した SAE：

追跡調査期間中に報告された治験薬投与下に発現した SAE は少なかった。追跡調査期間及び全試験期間中の治験薬投与下に発現した SAE の結果は、16 週間の投与期間で観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.1.3/1]、[Pool 2 Table 8.2.1.1/1]）。SOC 及び PT 別の TEAE の傾向は、16 週間の投与期間で観察されたものと概して同じであった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの治験薬投与下に発現した SAE の結果は、主要な安全性プールでの投与期間及び追跡調査期間で観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.2.1.2/1]、[Pool 3 Table 8.2.1.3/1]）。AESI として特定された自殺念慮は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群で報告されており、この追加の事例は 2.1.5.2 項で述べる。治験薬投与下に発現した SAE の種類は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群に認められた菌状息肉症第 4 期、血清病様反応、及びアナフィラキシーショックの 3 例を除き、主要な安全性プールで観察されたものと概して同じであった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.2.1.2/1）。これらの 3 例の SAE について、以下に簡潔に要約する。

- R668-AD-1314 試験でのデュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名（XXXXXXXXXX；38 歳女性）は、血清病様反応の治験薬投与下に発現した SAE を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は SUSAR に該当したため、Regeneron 社の Pharmacovigilance and Risk Management により治験薬の盲検性が緊急的に解除された（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 8.2.5.2]）。患者は、本治験薬投与下に発現した SAE の発現前に、Day1/ベースライン、Day8、及び Day15 で合計 3 回の治験薬の投与を受けた（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 12 [narrative XXXXXXXXXX]）。デュピルマブの投与から 11 日後の 20XXXX 年 10 月 25 日、患者は軽度の蕁麻疹を発現した。次のデュピルマブ投与を受ける前に Tylenol 及び Claritin を投与された。患者は ISR 及び続いて軽度の胸部うつ血を発現した。喘鳴が認められ、サルブタモール（米国一般名：albuterol）を投与された。蕁麻疹は悪化し、患者は股関節及び膝に重度の関節痛を発現した。血清病様反応と診断され、prednisone 及び Benadryl を投与された。患者の症状は改善し、prednisone の投与は漸減された。患者の状態は安定し、血清病様反応は同年* 11 月 18 日までに消失したと報告された。本治験薬投与下に発現した SAE は、治験担当医師により重症度が中等度で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本 TEAE の転帰は発現から 21 日後に回復と報告された。この患者では ADA 陽性が Day 15 及び中止時来院（Day 22）で認められており、ADA 抗体価の最高値は中止時来院（Day 22）で 122880 であった（4.4.1 項参照）。
- R668-AD-1314 試験でのデュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名（XXXXXXXXXX；57 歳男性）は、投与期間中の Day 49 に菌状息肉症第 4 期（報告者の AE 用語：皮膚 T 細胞性リンパ腫 [菌状息肉症第 4 期]）の治験薬投与下に発現した SAE を発現し、治験薬の投与中止及び試験の中止に至った（Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 8.2.5.2）。本治験薬投与下に発現した SAE の発現

前に、患者は合計 8 回の治験薬の投与を受けており、最終投与は Day 50 であった ([Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 12 [narrative [REDACTED]]])。患者に全身の皮膚の色及び質感の変化が現れた。患者は左大腿上部及び左上腹部のパンチ生検を受けた。患者は、寝汗、下肢及び顔面の腫脹、発熱、並びに全身の灼熱感も訴えた。その後、患者は菌状息肉症第 4 期と診断された。本治験薬投与下に発現した SAE は、治験担当医師により重度と判断され、転帰は未回復 (継続中) と報告された。本治験薬投与下に発現した SAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。この患者に関連する病歴の報告はなかった。

- R668-AD-1021 試験でのデュピルマブ 200 mg Q2W 群の 1 名 ([REDACTED]; 19 歳女性) は、キャンディーバーを摂取した後に咽喉、舌、及び口唇の腫脹並びに体部のびまん性蕁麻疹を伴うカシューナッツに対するアナフィラキシーショックの治験薬投与下に発現した SAE を発現した ([Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 6.2.5.4])。患者はカシューナッツ及びピスタチオに対するアレルギー反応の既往歴があった。患者はデュピルマブの初回投与を 20[REDACTED] 年 12 月 10 日及び本事象発現前の最終投与を 同年* 12 月 23 日に受けた。同年* 12 月 30 日 (Day 21)、患者はキャンディーバーを摂取した後にカシューナッツに対するアナフィラキシーショックを発現した。咽喉、舌、及び口唇の腫脹、並びに体部のびまん性蕁麻疹が認められた。救急処置室で患者は epinephrine の反復投与を受けたが、epinephrine に反応しなかった。患者の臨床状態は悪化し、激しい息切れに対して挿管が行われた。患者は集中治療室へ移され、Solu-medrol の静脈内投与を受けた。患者は抜管され、翌年* 1 月 5 日に退院した。本事象は、治験担当医師により重篤及び重度と判断され、治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 10 [narrative [REDACTED]]])。患者は、類似の事象を発現せず、投与期間及び治験を完了した。

R668-AD-1224 (デュピルマブ+TCS 併用療法) : 16 週間データ

最初の 16 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE の結果は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 91], [R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.2.2/2])。

16 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 (2.7% [3/110 名]、EAIR : 9.227 名/100 患者・年) に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群 (1.3% [4/315 名]、EAIR : 4.239 名/100 患者・年) 及びプラセボ+TCS 群 (1.9% [6/315 名]、EAIR : 6.405 名/100 患者・年) で低かった。2 名以上で報告された PT はなかった。感染症および寄生虫症 (SOC) において、1 種類の PT がデュピルマブ 300 mg Q2W 群のみに報告された。

R668-AD-1224 (デュピルマブ+TCS 併用療法) : 52 週間データ

52 週間の投与期間中 (表 48) の治験薬投与下に発現した SAE の結果は、上述した 16 週間の投与期間で観察された結果と概して同様であった。52 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE が認

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

められた患者の割合は、プラセボ+TCS 群（5.1% [16/315 名]、EAIR : 5.856 名/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS（3.6% [4/110 名]、EAIR : 4.048 名/100 患者・年）及び 300 mg QW+TCS（2.9% [9/315 名]、EAIR : 3.119 名/100 患者・年）の各投与群で低かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 92]、[R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.2/3]）。

いずれかの投与群に 2 名以上で報告された治験薬投与下に発現した SAE はなかった。52 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE の傾向は、16 週間の投与期間で観察されたものと同様であり、新たに顕在化した重要な事象はなかった。

表 48 - 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象の要約（SOC 及び PT 別）

- 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
Any class	16 (5.1%)	4 (3.6%)	9 (2.9%)	13 (3.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.3%)	1 (0.9%)	3 (1.0%)	4 (0.9%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
扁平上皮癌	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
舌扁平上皮癌	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
子宮頸部癌	1 (0.3%)	0	0	0
陰茎扁平上皮癌	1 (0.3%)	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
斑状丘疹状皮膚疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.0%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
交通事故	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鎖骨骨折	1 (0.3%)	0	0	0
脳振盪	1 (0.3%)	0	0	0
挫傷	1 (0.3%)	0	0	0
四肢外傷性切断	1 (0.3%)	0	0	0
眼障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
白内障	1 (0.3%)	0	0	0
緑内障	1 (0.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胆石症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
細菌重複感染	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
気管支炎	1 (0.3%)	0	0	0
ヘルペス性状湿疹	1 (0.3%)	0	0	0
肺炎	1 (0.3%)	0	0	0
神経系障害	2 (0.6%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
脳梗塞	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
頸動脈狭窄	1 (0.3%)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
不安	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.3%)	0	0	0
膵炎	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の 状態	1 (0.3%)	0	0	0
軟部組織の炎症	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	1 (0.3%)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	0	0	0
偽関節	1 (0.3%)	0	0	0

Note: Adverse events were coded according to MedDRA version 18.0.

At each level of summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_serious_w52_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_serious_w52_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:24)

R668-AD-1225（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験での治験薬投与下に発現した SAE の結果は、主要な安全性プール及び R668-AD-1224 LTT 試験で観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 29]）。

血清病の 1 件の SAE が報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]）。

- 30 歳の患者（137007 [R668-AD-1334-REDACTED]）は、Day 18（20[REDACTED]年 4 月 3 日）に血清病（血清病）として報告された重症度が中等度の治験薬投与下に発現した SAE を発現した。本事象は入院を要したため重篤とされた。同年* 3 月 31 日、患者は悪寒、発汗、重度の頭痛、並びに手、手首、及び手指の腫脹を伴う関節不快感の症状で具合が悪くなった。患者は最終的に日常生活動作を行うことができなくなった。同年* 4 月 3 日（Day 18）、患者は関節痛、発熱（38.3°C）、及び頻脈を訴え救急処置室を受診し、血清病の診断で入院した。身体的診察では、下肢に軽度浮腫並びに手指、手及び手首の関節に圧痛及び腫脹が認められた。四肢にわずかな斑状発疹が確認された。X 線検査で炎症性関節炎を示す所見はなかった。臨床検査所見には白血球数（WBC）増加 $21.1 \times 10^9/L$ （基準範囲 $4.5 \sim 10 \times 10^9/L$ ）、血沈亢進 87 mm/hr（0～20 mm/hr）及び C-反応性蛋白増加 275.00 mg/dL（3.00 mg/dL 未満）が含まれた。尿検査は軽度異常で赤血球 15～19/高倍率視野（HPF）（0～4）、WBC 10～14/HPF（0～5）、上皮細胞多数（まれ～わずか）、細菌多数（なし～まれ）、及び硝子円柱 8～14/低倍率視野（0～7）であった。患者は vancomycin、cefepime、tramadol hydrochloride、naproxen、omeprazole、prednisone（漸減）、及び Trazodone で治療された。同年* 4 月 6 日（Day 21）に本事象は転帰が回復と判断され、患者は退院した。治験薬の投与は血清病のため中止された。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は、Week 0 でのデュピルマブ 600 mg の初回用量の投与に続いて 300 mg QW の投与を 2 回受けた後、Day 18 で発現し、血清病の SUSAR として報告された。Week 0 において患者は低抗体価の ADA 陽性反応を示した。投与終了時来院までの期間（約 79 日間）において追加の抗体価は測定されなかった。投与終了時来院での抗体価は 15360 であった。患者は R668-AD-1334 試験でプラセボの投与を受けていた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.2.3.1]、[R668-AD-1225 Appendix 7]）。

2.1.5 その他の重要な有害事象**2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った TEAE****主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）**

全試験期間中の治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、全体として低く、各投与群で同程度であった（表 49）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

比較的によく見られる TEAE 及び低い頻度で見られる TEAE のうちデュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた事象では（2.1.2.1項参照）、アレルギー性結膜炎及び下痢の各1件の事象のみが治験薬の投与中止に至った。

いずれかの投与群に2名以上で報告された治験薬の投与中止に至った TEAE があつた SOC は、皮膚および皮下組織障害 (SOC) 並びに精神障害 (SOC) であつた（表 49）。皮膚および皮下組織障害 (SOC) で発現頻度が高かつた PT は、アトピー性皮膚炎（悪化として報告されたもの）であり、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度の発現頻度で治験薬の投与中止に至った。精神障害 (SOC) で発現頻度が高かつた PT は、精神病性障害及び自殺念慮であり、プラセボ群でのみ治験薬の投与中止に至った。

治験薬の投与中止に至ったその他の PT は、いずれも各1名に報告された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数は、治験薬の投与中止に至った TEAE の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であつた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.3.2.2/1]、[Pool 2 Table 8.3.2.1/1]；初回発現までの時間：[Pool 2 Table 8.3.3.1/1]、累積発現率：[Pool 2 Figure 8.3.1.1/2]）。

治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、プラセボ群（1.4%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 0.8%及び 0.4%）で低かつた（表 36）。

表 49 - 治験薬の投与中止に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）

- 主要な安全性プール - 全試験期間 - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
Any class	10 (1.9%)	10 (1.9%)	8 (1.5%)	18 (1.7%)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.0%)	7 (1.3%)	3 (0.6%)	10 (1.0%)
アトピー性皮膚炎	5 (1.0%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)	9 (0.9%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
リンパ球増加症	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
好中球減少症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
感染症および寄生虫症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
膿痂疹性湿疹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
毛包炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
細菌性心内膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症	1 (0.2%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
敗血症性塞栓	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
眼障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
閉塞隅角緑内障	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
下痢	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
鎖骨骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
裂傷	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
ホジキン病	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
神経系障害	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
嗜眠	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
脳血管発作	1 (0.2%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
自然流産	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
免疫系障害	1 (0.2%)	0	0	0
過敏症	1 (0.2%)	0	0	0
精神障害	3 (0.6%)	0	0	0
精神病性障害	1 (0.2%)	0	0	0
自殺念慮	2 (0.4%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
腎および尿路障害	1 (0.2%)	0	0	0
急性腎不全	1 (0.2%)	0	0	0

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported 1 or more events.

Note: MedDRA Version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_socpt_discont_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_socpt_discont_s_t_j_rtf (05AUG2016 - 12:49)

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの治験薬の投与中止に至った TEAE の結果は、主要な安全性プールで観察された結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.3.1.1/1]）。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、全体として低く、デュピルマブ 300 mg 以上/月群（2.4%）とプラセボ群（3.0%）で同程度であった。

R668-AD-1224（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、全体として低く、プラセボ+TCS 群（7.6% [24/315 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 1.8% [2/110 名] 及び 2.9% [9/315 名]）で低かった（表 50）。デュピルマブ投与群で治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合が最も高かった SOC は、眼障害 (SOC) 並びに皮膚および皮下組織障害 (SOC) であった。眼障害 (SOC) のアレルギー性角膜炎、嚢胞様黄斑浮腫、及び眼そう痒症の各 1 件は、いずれもデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群で報告された。皮膚および皮下組織障害 (SOC) を発現した患者の割合は、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群で高かった。これは主としてアトピー性皮膚炎の発現頻度の差によるものであった。治験薬の投与中止に至った注射部位反応は、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 2 名の患者に認められたが、これらは重度の事象ではなかった。感染症および寄生虫症 (SOC) の治験薬の投与中止に至った事象は、いずれもプラセボ+TCS 群に認められた。過敏症を発現したデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 1 名（被験者番号 [REDACTED]）は、治験薬の投与を中止した。プラセボ+TCS 群の 1 名（被験者番号 [REDACTED]）は、全身性エリテマトーデスの AE のために治験薬の投与を中止した（これらの事象の個別症例の詳細は、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 14]で提示している）。

表 50 - 治験薬の投与中止に至った TEAE の要約（SOC 及び PT 別）
- R668-AD-1224 - 52 週間の投与期間 - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
Any class	24 (7.6%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)	11 (2.6%)
眼障害	0	0	3 (1.0%)	3 (0.7%)
アレルギー性角膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼そう痒症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	16 (5.1%)	2 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
アトピー性皮膚炎	14 (4.4%)	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.9%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚しわ	1 (0.3%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の 状態	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
注射部位反応	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
疲労	1 (0.3%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.3%)	0	0	0
疼痛	1 (0.3%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血便排泄	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
免疫系障害	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
過敏症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
舌扁平上皮癌	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門性器疣贅	1 (0.3%)	0	0	0
子宮頸部癌	1 (0.3%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS		
		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)	Combined (N=425)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.0%)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0
伝染性軟属腫	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	1 (0.3%)	0	0	0
体重減少	1 (0.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	0	0	0
全身性エリテマトーデス	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	1 (0.3%)	0	0	0
不安	1 (0.3%)	0	0	0

Note: Adverse events were coded according to MedDRA version 18.0.

At each level of summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_discont_w52_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_discont_w52_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:25)

2.1.5.2 特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI と呼ばれる特定の有害事象は、デュピルマブの安全性プロファイルの関連性を詳細に分析するために体系的に特定されたものである。1.1.3.4.1項で述べたとおり、第3相試験より前に実施された試験では、試験実施時に一部の事象は AESI として特定されていない。

本概要では、主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及び R668-AD-1224 試験（52 週間）から得られた結果を提示する。

これらの AESI は、第3相検証的試験（R668-AD-1334 [SOLO1]、R668-AD-1416 [SOLO2]）の解析後に特定された結膜炎の AESI を除き、デュピルマブの臨床プログラムで事前に特定されたものである。AESI は、デュピルマブが SC 注射用のタンパク質生物学的製剤であること、AD と関連がある若しくは AD 患者で見られる疾患、又はデュピルマブの薬理学的特性及びその作用機序に基づき事前に特定された。

自殺行為（自殺念慮、自殺企図、及び自殺既遂）は、米国 FDA の要請に応じて AESI に含まれた。

下記は、AESI に含まれ、解析された全ての事象の一覧である。

- アナフィラキシー反応

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- 治療を要する急性アレルギー反応
- 菌状息肉症又は皮膚T細胞性皮膚疾患
- 重度の感染症
- 非経口抗菌薬による治療を要する感染症
- 2週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症
- 臨床的な内部寄生虫感染
- 日和見感染
- 24時間を超えて持続する重度のISR
- 自殺行為（自殺念慮、自殺行為、希死念慮を有するうつ病、自殺企図、及び自殺既遂）
- 結膜炎（事後解析）

これらのAESIの基準に該当するAEを特定するため、包括的な評価を行うための特別な検索基準（例えば、MedDRA SMQ、SOC；1.1.3.4.1項参照）を用いた。選択された検索基準は、潜在的な注目すべきAEを特定するものの、AESIと関連のないMedDRAのPTが含まれている可能性があった。この問題に対処するため、一部のAESIについては、関連のあるPTについて盲検下でのマニュアル判定を実施した。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及びR668-AD-1021試験（16週間の単独療法）

16週間の投与期間中のAESIを発現した患者の割合は、全体として低く（各投与群で約4%以下）、プラセボ群（約4%）に比べてデュピルマブ300 mg Q2W群及び300 mg QW群の各投与群（それぞれ約2%及び1%）で低かった（表51）。各AESI分類に該当した事象は、以下の項で述べる。

表 51 - 治験薬投与下に発現したAESIの要約
- 16週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
16-Week Treatment Period^a (SAF)				
Any AESI, n(%) ^b	20 (3.9)	12 (2.3)	5 (1.0)	17 (1.6)
Any opportunistic infection	5 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)
Any severe infection	9 (1.7)	5 (0.9)	1 (0.2)	6 (0.6)
Acute allergic reactions	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
Suicidal behavior	3 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Follow-Up Period ^c (SAF- Patients entered Follow-up)	Placebo QW (N=416)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)	Combined (N=573)
Any AESI, n(%) ^c	3 (0.7)	3 (1.0)	5 (1.9)	8 (1.4)
Any opportunistic infection	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (1.1)	4 (0.7)
Any infection requiring treatment with parenteral antibiotic	0	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.3)
Acute allergic reactions	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Any severe infection	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Suicidal behavior	1 (0.2)	0	0	0

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study.

Note: At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported 1 or more events.

Primary Safety Pool (pool 2; R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.1/2, Table 8.4.3.2/2, Table 8.4.3.1/3, and Table 8.4.3.2/3

16 週間の投与期間中の重篤な AESI を発現した患者の割合は、全体として低く（各投与群で約 1%以下）、プラセボ群（1.2% [6/517 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 0.2% [1/529 名] 及び 0.4% [2/518 名]）で低かった（表 52）。

表 52 - 治験薬投与下に発現した重篤な AESI の要約
- 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール

16-Week Treatment Period ^a (SAF)	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Any AESI, n(%) ^b	6 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
Any severe infection	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Suicidal behavior	3 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
Follow-Up Period ^c (SAF- Patients entered Follow-up)	Placebo QW (N=416)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)	Combined (N=573)
Any AESI, n(%) ^b	2 (0.5)	0	0	0
Any severe infection	1 (0.2)	0	0	0
Suicidal behavior	1 (0.2)	0	0	0

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category.

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

Note: At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported 1 or more events.

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.3/2 and Table 8.4.3.3/3

全試験期間中の AESI 又は重篤な AESI を発現した患者の割合、並びに AESI 及び重篤な AESI のプロフィールは、16 週間の投与期間及び追跡調査期間で観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.1/1]、[Pool 2 Table 8.4.3.2/1]）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

AESI の曝露補正後の 100 患者・年当たりの発現患者数及び件数は、AESI の補正前の発現頻度（発現患者数）と同様の傾向であった（投与期間：[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.5/2\]](#)、[\[Pool 2 Table 8.4.3.4/2\]](#)、追跡調査期間：[\[Pool 2 Table 8.4.3.5/3\]](#)、[\[Pool 2 Table 8.4.3.4/3\]](#)）。

16 週間の投与期間中の AESI の初回発現までの時間の平均値（±SD）は、全ての投与群の間で同程度であった（範囲：プラセボ群で 104.6 [±25.57] 日からデュピルマブ 300 mg Q2W 群で 108.5 [±19.34] 日）。プラセボ群に対するハザード比（95%CI）は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.577 (0.282 - 1.180) 及び 300 mg QW 群で 0.246 (0.092 - 0.655) であった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.6/1 Time to first Occurrence\]](#)）。

AESI の累積発現率は、16 週間の投与期間にわたってプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で低かった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 8.4.3.1/1\]](#)）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの全試験期間、投与期間、及び追跡調査期間の AESI の全体的な結果は、主要な安全性プールでの結果と概して同様であった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 8.4.3.1/1, 8.4.3.1/2, and 8.4.3.1/3\]](#)）。全試験期間中の AESI を発現した患者の割合は、全体として低く（各投与群で 4.3%以下）、プラセボ群（4.3%）に比べてデュピルマブ 300 mg 以上/月群（2.7%）で低かった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.2/1\]](#)）。

補助的な安全性プールで新たに AESI として報告された次の事象は、いずれも重篤な事象であり、[2.1.4.1](#)項で既出している。これらの AESI は、アナフィラキシー反応及び菌状息肉症又は皮膚 T 細胞性皮膚疾患であり、いずれもデュピルマブ 300 mg 以上/月群で報告された。

R668-AD-1224（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

16 週間の投与期間中の全体的な AESI の結果は、主要な安全性プールでの観察された結果と概して同様であった（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 95\]](#)）。16 週間の投与期間中の AESI を発現した患者の割合は、全体として低く（各投与群で 3.2%以下）、プラセボ群（3.2%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 1.8%及び 1.0%）で低かった。

個々の AESI の傾向は、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 1 名に報告された臨床的な内部寄生虫感染を除き、主要な安全性プールで観察されたものと概して同じであった。

R668-AD-1224（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の全体的な AESI の結果は、より長期の投与期間と一致して AESI の全体的な発現頻度がより高かったことを除き、上述した 16 週間の投与期間で観察された結果と概して同様であった（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 97\]](#)）。52 週間の投与期間中の AESI を発現した患者の割合は、プラセボ+TCS 群（7.3%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 3.6%及び 2.5%）で低かった。

個々の AESI の傾向は、16 週間の投与期間で観察されたものと概して同じであった。長期投与時の AESI について、52 週間の投与期間中に新たな安全性シグナルは検出されなかった。

個々の AESI 用語による検討

感染症・日和見感染、非経口抗菌薬による治療を要する感染症、重度の感染症、臨床的な内部寄生虫感染、2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症：

2 型免疫経路の免疫調節として、寄生虫（例えば、蠕虫）感染を注意深く監視した。日和見感染症を含むその他の種類の感染症は、デュピルマブの安全性プロファイルがより十分に理解される前の段階において、その他の生物学的製剤の経験から得られた実証的アプローチに基づき ASEI に含めた。

したがって、デュピルマブの臨床プログラムでは、免疫抑制の既往又はその疑いのある患者、侵襲性の日和見感染の既往がある患者、活動性の内部寄生虫感染と診断された又は内部寄生虫感染の疑いのある若しくはそのリスクが高い患者、ベースライン来院前 2 週間以内に抗菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗原虫薬、又は抗真菌薬による全身治療を要する活動性の慢性又は急性感染症の患者を除外した（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 3.2.2.2]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 3.2.2.2]、[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 3.2.2.2]）。

観察された感染症を包括的に評価するため、感染症に関する AESI を定義し、事前に規定した特定の検索基準（例えば、SMQ）を用いて統合安全性データベースで特定した（表 2 参照）。

日和見感染（AESI）：

主要な安全性プールで特定された日和見感染（AESI）は、ヘルペス性状湿疹及び帯状疱疹が含まれるヘルペスウイルス感染（HLT）のみであった（表 53）。16 週間の投与期間中のこれらの日和見感染（AESI）の発現頻度は、プラセボ群でより高いか（帯状疱疹）、又はデュピルマブの各投与群とプラセボ群で同程度であった（ヘルペス性状湿疹）。ヘルペスウイルス感染（HLT）の全ての事象は、試験終了時までには消失した（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 8.2.5.4]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 8.2.5.4]）。重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.1.1/1]、[Pool 2 Table 8.3.1.1/1]）。ヘルペス感染、特にヘルペス性状湿疹は、AD 患者により高い頻度で起こることが知られている。ヘルペス性状湿疹は、AD 患者の 10%～20%に認められる（[Peng 2007]）。

補助的な安全性プールでの投与期間中の日和見感染（AESI）の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群（6 名、0.4%）に比べてプラセボ群（9 名、1.3%）で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.2/2]）。全試験期間では、日和見感染（AESI）を発現した患者数はプラセボ群 10 名及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群 10 名であり、主要な安全性プール（プラセボ群 6 名、デュピルマブ併合群 8 名）に比べて新たに 6 名（プラセボ群 4 名、デュピルマブ 300 mg 以上/月群 2 名）が追加された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.2/1]、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3 Table 8.4.3.2/1)）。これらの患者に認められた全ての事象は、プラセボ群 1 名で報告された中咽頭カンジダ症の事象を除き、主要な安全性プールで述べたヘルペスウイルス感染 (HLT) と一致していた。

R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の日和見感染 (AESI) の発現頻度は、プラセボ+TCS 群で 3.5%、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群でそれぞれ 1.8% 及び 0.3% であった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 97])。全ての事象は、プラセボ+TCS 群の 1 名に報告されたサイトメガロウイルス感染の事象を除き、主要及び補助的な安全性プールで述べたヘルペスウイルス感染 (HLT) と一致していた。ヘルペス性状湿疹の発現頻度は、プラセボ+TCS 群で高かった (1.9%)。

R668-AD-1225 OLE 試験での日和見感染 (AESI) の発現頻度は、全体集団で 1.7% であり、R668-AD-1224 LTT 試験のデュピルマブ+TCS 群での発現頻度と一致していた ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 32])。日和見感染 (AESI) の全ての事象は、ヘルペスウイルス感染 (HLT) であり、既出した主要な安全性プールで観察された結果と一致していた。また、デュピルマブ未投与集団と再投与集団の間で日和見感染 (AESI) の発現頻度に差はなかった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 33])。

デュピルマブの投与が日和見感染の全体的な発現頻度を上昇させるという兆候はなかった。

表 53 - 治験薬投与下に発現した ASEI：日和見感染の要約 (HLT 及び PT 別)

- 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール

16-Week Treatment Period^a (SAF)

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Dupilumab			
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%) ^b	20 (3.9%)	12 (2.3%)	5 (1.0%)	17 (1.6%)
Any opportunistic infection	5 (1.0%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)
ヘルペスウイルス感染	5 (1.0%)	4 (0.8%)	2 (0.4%)	6 (0.6%)
ヘルペス性状湿疹	3 (0.6%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
帯状疱疹	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category.

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

Note MedDRA Version 18.0

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hltp_aesi_oppinfec_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hltp_aesi_oppinfec_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:27)

Follow-Up Period^c (SAF - Patients Entered Follow Up)

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Placebo QW (N=416)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)	Combined (N=573)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%) ^b	3 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.9%)	8 (1.4%)
Any opportunistic infection	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	4 (0.7%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	4 (0.7%)
ヘルペス性状湿疹	0	1 (0.3%)	2 (0.8%)	3 (0.5%)
帯状疱疹	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category.

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

Note MedDRA Version 18.0

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hlpt_aes_i_oppinfec_fu_sf_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hlpt_aes_i_oppinfec_fu_sf_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:26)

非経口抗菌薬による治療を要する感染症（AESI）：

主要な安全性プールでは、治験担当医師により報告された事象はなかった。治験担当医師による誤りの可能性のある事象についてデータベースで確認した結果、誤りの可能性のある事象がデータベースで2件のみ特定された。これらは結膜炎を発現した患者及び麦粒腫を発現した患者に関する抗菌薬治療であった（表 54）。これらの抗菌薬は、データ取扱規約に基づき静脈内投与として扱われた。内容を精査したところ、これらの抗菌薬は実際には点眼投与の可能性が高く、治験担当医師はこれらを AESI として報告しないように是正された。

表 54 - 治験薬投与下に発現した AESI：非経口抗菌薬による治療を要する感染症の要約（HLT 及び PT 別）
- 追跡調査期間 - 主要な安全性プール - 追跡調査期間へ移行した患者

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Placebo QW (N=416)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)	Combined (N=573)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%) ^a	3 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.9%)	8 (1.4%)

AEI Category	Dupilumab			
	High Level Term Preferred Tem	Placebo QW (N=416)	300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)
Any infection requiring treatment with parenteral antibiotic	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
眼部および眼瞼感染	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
結膜炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
麦粒腫	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

^a Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AEI category.

Note: The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

Note: At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA Version 18.0

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hlpt_aesi_infecwantib_fu_sf_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hlpt_aesi_infecwantib_fu_sf_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:59)

補助的な安全性プールでは、治験担当医師により報告された事象はなく、AEIとして報告された非経口抗菌薬による治療を要する感染症（AEI）はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 8.4.3.2/2 and 8.4.3.2/3]）。治験担当医師による誤りの可能性のある事象についてデータベースで確認した結果、誤りの可能性のある事象が主要な安全性プールに比べて新たに3名のみが追加で特定された。これらは結膜炎を発現した患者に関する抗菌薬治療、結膜炎及びヘルペス眼感染を発現したその他の患者に関する抗菌薬治療、並びに鼻咽頭炎を発現した3番目の患者に関する抗菌薬であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.2/2 and Table 8.4.3.2/3）。これらの抗菌薬は、データ取扱規約に基づき静脈内投与として扱われた。内容を精査したところ、これらの抗菌薬は実際には点眼投与の可能性が高く、治験担当医師はこれらをAEIとして報告しないように是正された。

R668-AD-1224試験では、非経口抗菌薬による治療を要する感染症（AEI）は、52週間の投与期間中に全ての投与群において同程度の発現頻度で報告された。本試験では、プラセボ+TCS群の3名（1.0%）、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS群の1名（0.9%）、300 mg QW+TCS群の4名（1.3%）に報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 97]）。これらの事象のうちいずれかの投与群に2名以上で報告されたものはなかった。プラセボ+TCS群の1件（肺炎）及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS群の1件（細菌重複感染）の事象は、重篤と判断された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 92]）。デュピルマブ 300 mg QW+TCS群では重篤と判断された事象はなかった。

R668-AD-1225試験では、非経口抗菌薬による治療を要する感染症（AEI）は全体集団で6名の患者（0.4%）に報告され、そのうち3名（0.2%）の事象は重篤と判断された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 32]）。2名以上で報告された単一のPTはなかった。3件の重篤な事象は、憩室炎、耳下腺炎、及び感染性皮膚嚢腫であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.2.3.1 and Table 29]）。これら

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

の事象は、いずれも試験中に消失した。治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の文章による説明は、[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14](#)]で提示している。

重度の感染症（AESI）：

主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の重度の感染症（AESI）の発現頻度は、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった（表 55）。これらの事象は、プラセボ群の 9 名（1.7%）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の 5 名（0.9%）、及び 300 mg QW 群の 1 名（0.2%）に報告された。重度の細菌感染 NEC（HLT）は、プラセボ群の 4 名（0.8%）及びデュピルマブ 300 mg Q2W 群の 1 名（0.2%）に報告され、デュピルマブ 300 mg QW 群では報告されなかった。重篤な重度の感染症（AESI）の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 0.2%及び 0.2%）に比べてプラセボ群（0.6%）で高かった（表 52）。プラセボ群の 2 名の患者は、敗血症（敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC [HLT]）を発現した。デュピルマブの各投与群では敗血症を発現した患者はいなかった。

16 週間の投与期間中の重度の感染症（AESI）の発現頻度が高かった 2 種類の PT（いずれかの投与群に 2 名以上）は、プラセボ群のみに認められた。これらは敗血症（重篤と判断された事象）及び毛包炎であった（表 55）。その他の重度の感染症（AESI）は、いずれも 1 名のみ認められた。

16 週間の投与期間中の重度の感染症（AESI）の初回発現までの時間の平均値（±SD）は、全ての投与群で同程度であった（範囲：プラセボ群で 105.9 [±22.87] 日からデュピルマブ 300 mg Q2W 群で 109.4 [±17.05] 日）（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.6/1](#)]）。プラセボ群に対するハザード比（95%CI）は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.535（0.179 - 1.597）及び 300 mg QW 群で 0.110（0.014 - 0.870）であった。Kaplan-Meier 曲線からは、16 週間の投与期間にわたって重度の感染症（AESI）の累積発現率はプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で低いことが示された（図 3）。

追跡調査期間中の重度の感染症（AESI）は 2 名に認められた。プラセボ群の 1 名は医療機器関連感染、敗血症、及びブドウ球菌感染の 3 事象（いずれも重篤）、デュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名は膿痂疹を発現した（表 55、[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.1.3/1](#)]）。

補助的な安全性プールでの投与期間中の重度の感染症（AESI）の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群（8 名、0.6%）に比べてプラセボ群（12 名、1.7%）で高かった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.2/2](#)]）。

R668-AD-1224 LTT 試験では、52 週間の投与期間中の重度の感染症（AESI）の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（0.3%）に比べてプラセボ+TCS 群（1.6%）で高かった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 97](#)]）。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群では重度の感染症（AESI）は報告されなかった。

R668-AD-1225 OLE 試験では、重度の感染症（AESI）の発現頻度は 0.9%であった（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 32](#)]）。重度の感染症（AESI）の傾向は、既出した主要及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 LTT 試験のものと同様であった。

表 55 - 治験薬投与下に発現した AESI：重度の感染症の要約（HLT 及び PT 別）

- 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール

16-Week Treatment Period^a (SAF)

AESI Category High Level Term Preferred Term	Dupilumab			
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%) ^b	20 (3.9%)	12 (2.3%)	5 (1.0%)	17 (1.6%)
Any severe infection	9 (1.7%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	6 (0.6%)
細菌感染 N E C	4 (0.8%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
蜂巣炎	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性心内膜炎	1 (0.2%)	0	0	0
毛包炎	2 (0.4%)	0	0	0
眼部および眼瞼感染	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
単純ヘルペス	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
皮膚組織および軟部組織感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
汗腺膿瘍	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
軟部組織感染	1 (0.2%)	0	0	0
上気道感染	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
鼻咽頭炎	1 (0.2%)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.2%)	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
腎感染	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
乳房感染	1 (0.2%)	0	0	0
乳腺炎	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症、菌血症、ウイルス血 症および真菌血症 N E C	2 (0.4%)	0	0	0
敗血症	2 (0.4%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Dupilumab			
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
敗血症性塞栓	1 (0.2%)	0	0	0

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category.

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA version 18.0

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hlpt_aes_i_sevinfec_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hlpt_aes_i_sevinfec_w16_s_t_j.i.rtf (05AUG2016 - 12:30)

Follow-Up Period^c (SAF - Patients Entered Follow Up)

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Dupilumab			
	Placebo QW (N=416)	300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)	Combined (N=573)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%) ^b	3 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.9%)	8 (1.4%)
Any severe infection	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚組織および軟部組織感染	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
膿瘍疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
感染 NEC	1 (0.2%)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症 NEC	1 (0.2%)	0	0	0
敗血症	1 (0.2%)	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Dupilumab			
	Placebo QW (N=416)	300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)	Combined (N=573)
ブドウ球菌感染	1 (0.2%)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2%)	0	0	0

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category.

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

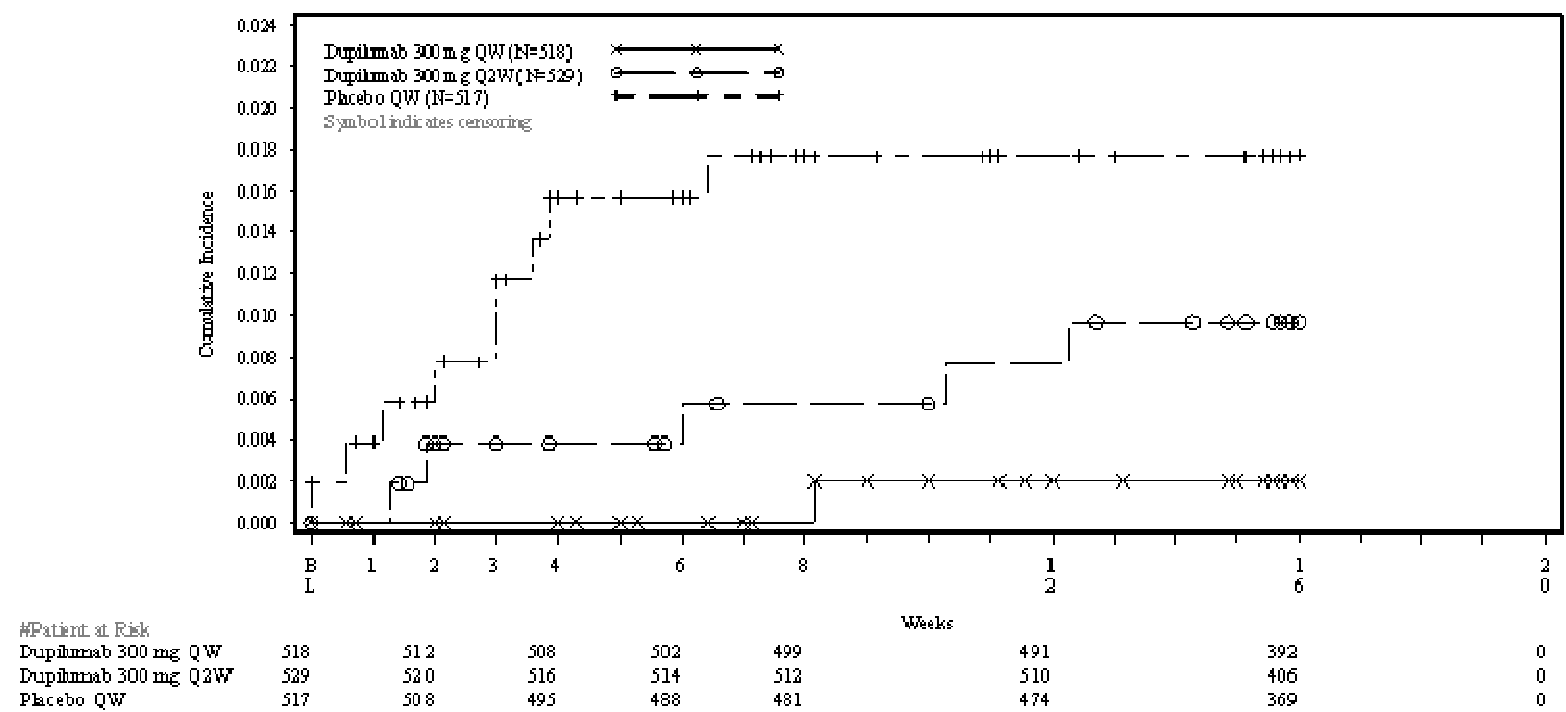
At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA version 18.0

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hltp_aesi_sevinfec_fu_sf_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hltp_aesi_sevinfec_fu_sf_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:28)

図 3 - 試験薬投与下に発現した AESI：重度の感染症の初回発現までの時間
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF



Note: The time to first treatment-emergent AESI Any Severe Infection during the treatment period was calculated as (the date of having the first event – the first study drug dose date + 1 day). Patients not having any event during the treatment period had their time censored at the end date of the treatment period.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 8.4.3.6/1

2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症（AESI）：

2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症（AESI）の基準に該当する TEAE は、主要な安全性プール及び補助的な安全性プールでは認められなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.1/1]、[Pool 3 Table 8.4.3.1/1]）。

R668-AD-1224 LTT 試験では、52 週間の投与期間中の当該 AESI 分類の感染症の発現頻度は、プラセボ+TCS 群で 1.9%、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 0.9%、300 mg QW+TCS 群で 0.6%であり、プラセボ+TCS 群で最も高かった（[Module 5.3.5.2-6 R668-AD-1224 Table 97]）。2 名以上で報告された単一の PT はなかった。皮膚関連感染症では、プラセボ+TCS 群で 4 件（皮膚細菌感染、毛包炎、感染性皮膚炎、及び遊走性紅斑）、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群で 2 件（皮膚細菌感染、及び皮下組織膿瘍）の事象が認められた。その他に、プラセボ群ではヘルペス性状湿疹及び眼帯状疱疹各 1 件が認められた。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群では当該 AESI 分類の副鼻腔炎の事象が 1 件のみ認められた。当該 AESI 分類の感染症のうち重篤な事象はプラセボ+TCS 群の患者で報告されたヘルペス性状湿疹のみであった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 92）。

R668-AD-1225 OLE 試験では、当該 AESI 分類の感染症の発現頻度は 1.0%であり、R668-AD-1224 LTT 試験での結果と一致していた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 32]）。当該 AESI 分類の感染症の傾向は、これまでに述べてきたものと一致していた。

全体として、デュピルマブは、2 週間を超える抗感染症薬による治療を要する感染症の発現頻度の上昇との関連性はなかった。

臨床的な内部寄生虫感染（AESI）：

臨床的な内部寄生虫感染（AESI）の基準に該当する TEAE は、主要な安全性プール及び補助的な安全性プールでは認められなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.1/1]、[Pool 3 Table 8.4.3.1/1]）。R668-AD-1224 LTT 試験において 52 週間の投与期間中に当該 AESI に該当する事象が 300 mg QW+TCS 群の 1 名で報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 97]）。

デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の患者（被験者番号 [REDACTED]）は、試験中に血清学的検査陽性（報告者の AE 用語：糞線虫血清学的検査陽性）の TEAE を発現した（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.4.1.1/1]）。本 TEAE は、治験担当医師により軽度と判断され、治験薬との因果関係が否定されており、治験薬の投与中止に至らなかった。また、本事象は症候性のものではなかった。本 TEAE は、試験終了時までには消失した（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Listing 2.7.5]）。

R668-AD-1225 OLE 試験では、内部寄生虫感染又は蠕虫感染の事象は認められなかった。

悪性腫瘍－菌状息肉症又は皮膚 T 細胞性皮膚疾患（AESI）：

菌状息肉症及びその他の皮膚 T 細胞リンパ腫の病型を有する患者は、病初では慢性 AD と誤診されることがある。このため、これらの悪性腫瘍を AESI として特定した。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

菌状息肉症又は皮膚T細胞性皮膚疾患（AESI）は、主要な安全性プールでは認められなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.2/1]）。

補助的な安全性プールでは、菌状息肉症又は皮膚T細胞性皮膚疾患に該当する1件のAESIがデュピルマブ 300 mg 以上/月群の1名で特定された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.2/1]）。この症例は、2.1.4.1項で既出した。

R668-AD-1224 LTT 試験では、52 週間の投与期間中に菌状息肉症の1件のAESIが1名で報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 97]）。この患者（被験者番号 [REDACTED]）は、プラセボ+TCS 群の患者で、治験薬の投与中止後 124 日目に皮膚T細胞リンパ腫（菌状息肉症）と診断された。本事象は、非重篤で重症度が重度と判断された。AE 報告の時点で、転帰は未回復（継続中）である。治験担当医師は、本事象の治験薬との因果関係は否定できると判断した。本事象の完全な文章による説明は、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 14 [narrative ([REDACTED])]]で提示している。

R668-AD-1225 OLE 試験では、菌状息肉症の1件のAESIが1名で報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 32]）。この患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）は、投与中断集団の 59 歳の患者で、Day 89（20[REDACTED] 年 10 月 19 日）に皮膚T細胞リンパ腫（菌状息肉症）と診断された。同年*

9 月 19 日に患者はリンパ球増加症と一致する所見から皮膚悪性腫瘍を否定するため左大腿後部にパッチ生検を受けた。この結果からは異型リンパ球の浸潤が示唆された。本事象は、重症度が重度の治験薬投与下に発現した SAE であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 8.4.3.3/1]）。同年*

10 月 13 日に再生検で異型苔癬様表皮向性浸潤が示された。免疫組織染色で皮膚T細胞リンパ腫と一致する CD3+、CD4+、並びに CD7、CD25、及び CD30 の減弱が示された。治験薬の投与は本事象のため中止された。AE 報告の時点で本事象の転帰は未回復である。治験担当医師の因果関係判定では、本事象の治験薬との因果関係は否定できると判断されている。本事象の完全な文章による説明は、[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 (patient [REDACTED])]で提示している。

菌状息肉症及びその他の皮膚T細胞リンパ腫の病型を有する患者は、病初では慢性 AD と誤診されることがある。この事実を示す可能性のある菌状息肉症及びその他の皮膚T細胞リンパ腫の病型を有する患者を安全性データベースで特定した。デュピルマブの投与が菌状息肉症又は皮膚T細胞性皮膚疾患の全体的な発現頻度を上昇させるという兆候はなかった。

24 時間を超えて持続する重度の注射部位反応（AESI）：

重度の ISR は、デュピルマブが SC 投与されるモノクローナル抗体であることに基づき、重要な潜在的なリスクとして判断された。

重度の ISR のリスクを包括的に評価するため、24 時間を超えて持続する重度の ISR を AESI として定義し、事前に規定した特定の検索基準（例えば、SMQ）を用いて統合安全性データベースで特定した（表 2 参照）。

24 時間を超えて持続する重度の ISR（AESI）の基準に該当する TEAE は、主要な安全性プール、補助的な安全性プール、又は R668-AD-1224 LTT 試験のいずれにおいても認められなかった（[Module

5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.1/1]、[Module 5.3.5.3-1 Pool 3 Table 8.4.3.1/1]、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 8.4.1.1/1]）。

R668-AD-1225 OLE 試験では、1名の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）が重度のISRを発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 32]）。この患者は、65歳の患者で、右大腿上部（Day 7に受けた注射によるもの）及び左大腿上部（Day 14に受けた注射によるもの）に重度の局所ISRを発現した。両事象はDay 14（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [narrative (REDACTED)]]）。これらの事象は非重篤なAESI及び治験薬の投与中止に至ったTEAEとして判断された。この患者には両大腿部の注射部位周辺に発赤、腫脹、及び熱感が認められた。次回来院日の20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 20）、症状が持続していたため、治験薬の投与は控えられた。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 37）に局所ISRは治療を必要とせず消失したが、それ以前に症状は14日間を超えて持続していた。治験薬の投与はこれらの事象の発現のため中止された（最終投与は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 [Day 14]）。これらの事象は、治験薬の投与中止後に改善又は進行が止まった。右大腿上部及び左大腿上部に発現したAESI及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

治療を要する急性アレルギー反応（AESI）又はアナフィラキシー反応（AESI）：

過敏症（急性アレルギー性反応及びアナフィラキシー反応を含む）のリスクは、モノクローナル抗体治療において報告されている。過敏症反応は、多くのモノクローナル抗体で認められており、とりわけこれらの抗体はヒト化抗体又は非ヒト領域を有するキメラ抗体である（[Cox 2011]）。したがって、急性アレルギー性反応及びアナフィラキシー反応は、デュピルマブが属するモノクローナル抗体治療の分類に基づき、重要な潜在的なリスクとして判断された。さらにアトピー性疾患を有する患者は食物及び環境アレルゲン（薬物を含む）に対するアレルギー反応の発現頻度が高い。しかしながら、完全ヒトモノクローナル抗体であるデュピルマブは、ヒト化抗体又はキメラ抗体に比べて急性アレルギー性反応を起こす可能性は低いと考えられる。加えて、デュピルマブは、2型から4型過敏症反応のリスクを低減する可能性が低いものの、免疫グロブリンアイソタイプをとりわけIgEへクラススイッチし好酸球を遊走する中心的な伝達物質であるIL-4のシグナルを遮断するため、1型過敏症反応のリスクを低減する可能性がある。

過敏症反応のリスクを包括的に評価するため、急性アレルギー性反応及びアナフィラキシー反応をAESIとして定義し、事前に規定した特定の検索基準（例えば、SMQ）を用いて統合安全性データベースで特定した（表2参照）。

治療を要する急性アレルギー反応（AESI）：

主要な安全性プールでは、16週間の投与期間中の治療を要する急性アレルギー反応（AESI）の発現頻度は、プラセボ群で0.6%、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 群でそれぞれ0.6%及び0.2%であった。追跡調査期間中に物理的蕁麻疹の1件の急性アレルギー反応がデュピルマブ 300 mg Q2W 群に認められた（表 56）。

アレルギー反応のほとんどは皮膚に関連するものであった。16週間の投与期間中の発現頻度が高かった急性アレルギー反応（いずれかの投与群に2名以上）は薬物過敏症で、この事象はプラセボ群のみに認められた。その他の全ての急性アレルギー反応は各1名に認められた。

- プラセボ群の患者 [REDACTED] は、Day 19 に Lurasidone に対するアレルギー反応（薬物過敏症）を発現した。Day 23 に本事象は消失した（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [narrative: patient [REDACTED]]]）。本事象は重症度が中等度の非重篤な事象であった。患者は回復し、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与は中断され、その後効果不十分のため中止となった。
- プラセボ群の患者 [REDACTED] は、Bactrim による治療から7日後の Day 34（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に Bactrim に対するアレルギー反応（薬物過敏症）を発現した（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 14 [narrative: patient [REDACTED]]]）。本アレルギー反応の詳細は入手されていないが、重症度は中等度と報告された。治験薬に対する処置はなかった。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できると判断されている。本事象に対する対処治療として外用 triamcinolone を投与された。AE 報告の時点で、転帰は未回復であった。
- プラセボ群の患者 [REDACTED] は、Day 50 にコリン性蕁麻疹の事象を発現した（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Listing 16.2.7.1]）。本事象は、治験担当医師により重症度が軽度の非重篤な事象と判断され、治験薬との因果関係が否定された。本事象の転帰は未回復と報告された。本事象は治験担当医師により AESI として報告されなかったため、結果として個別有害事象の文章による説明は利用できない。
- デュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者 [REDACTED] は、Day 4 に重症度が中等度の非特定の発疹（発疹）を体幹に発現した（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [narrative: patient [REDACTED]]]）。本事象に対する治療として hydroxyzine を投与された。本事象は Day 11 に消失した。患者は予定どおり治験薬を継続した。発疹は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- デュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者 [REDACTED]（[REDACTED]）は、過敏症（報告者の AE 用語：アレルギー反応、詳細不明）の AESI を発現した（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Listing 16.2.7.1]）。患者は Benadryl、epinephrine、Medrol IV、及び経口 prednisone で治療された。本事象は、重症度が中等度の非重篤な事象で、治験薬との因果関係が否定されており、治験中に消失した。本事象は、治験薬の投与中止に至らなかった。本事象は治験担当医師により AESI

として報告されなかったが、前述のとおり事前に規定した検索基準を用いて AESI として特定された。この患者についての個別有害事象の文章による説明は利用できない。

- デュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者 [] は、Day 1 に治験薬の初回用量として 2 回の注射を受けてから約 4 時間後に**中毒性皮疹**と報告された重症度が中等度の TEAE を発現した ([Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [narrative: patient]])。同日、患者は全身性細菌感染（不明）（PT：細菌性敗血症）と報告された非重篤な TEAE も発現した。Day 3 に経口 cefcapene pivoxil hydrochloride 及び外用 betamethasone butyrate propionate による治療が開始された。Day 8 に両事象は消失したと判断された。これらの事象による治験薬の変更はなく、患者は Week 15/Day 106 の最終投与まで治験を継続した。中毒性皮疹の AESI 及び細菌性敗血症の非重篤な有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- デュピルマブ 300 mg QW 群の患者 [] は、アレルギー性皮膚炎と報告された急性アレルギー反応を発現した ([Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [narrative: patient]])。治験薬初回投与から 8 週間後の 20[] 年 [] 月 [] 日 (Day 57)、10 回目の治験薬の投与から約 3 時間後に患者は顔面、頸部及び上半身の体部に腫脹及び紅斑を伴うアレルギー性皮膚炎（アレルギー性皮膚炎）の TEAE を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象の重症度は、当初重度であったが、対処治療により軽度へ改善した。患者は prednisolone IV 及び prednisolone 筋肉内注射で治療された。浮腫及び重度の紅斑は prednisolone 投与後に消失した。治験薬の投与は本事象の発現のため中止され、治験薬の最終投与は 20[] 年 [] 月 [] 日 (Day 57) であった。20[] 年 [] 月 [] 日 (Day 62)、軽度の皮膚炎は消失したと判断された。皮膚炎は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。他の説明できる要因としてネコのふけに対する患者のアレルギーが報告された。
- R668-AD-1021 試験でのデュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者 [] は、追跡調査期間中に**物理的蕁麻疹**の事象を発現した ([Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Listing 16.2.7.1])。本事象は、重症度が中等度の非重篤な事象で、治験薬との因果関係が否定された。本事象は治験担当医師により AESI として報告されなかったが、治験依頼者の検索基準で AESI として特定された。本事象についての詳細な個別有害事象の文章による説明は利用できない。

主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の急性アレルギー性反応（AESI）の初回発現までの時間の平均値（±SD）は、全ての投与群で同程度であった（範囲：プラセボ群で 107.0 [±20.71] 日からデュピルマブ 300 mg Q2W 群で 109.6 [±16.92] 日）。プラセボ群に対するハザード比（95%CI）は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.959（0.194 - 4.756）及び 300 mg QW 群で 0.319（0.033 - 3.066）であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.6/1])。

主要な安全性プールでの急性アレルギー性反応（AESI）の累積発現率は、16 週間の投与期間にわたって全ての投与群で同程度であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 8.4.3.3/1])。

表 56 - 試験薬投与下に発現した AESI：治療を要する急性アレルギー反応の要約（HLT 及び PT 別）
- 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール

16-Week Treatment Period^a (SAF)

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Dupilumab			
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%) ^b	20 (3.9%)	12 (2.3%)	5 (1.0%)	17 (1.6%)
Acute allergic reactions	3 (0.6%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
アレルギー性疾患 N E C	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
過敏症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
皮膚炎および湿疹	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
特定の物質による皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
中毒性皮疹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
発疹および皮疹 N E C	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
発疹	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー	2 (0.4%)	0	0	0
薬物過敏症	2 (0.4%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	0	0	0
コリン性蕁麻疹	1 (0.2%)	0	0	0

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category.

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

Note MedDRA Version 18.0

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hltp_ acutallergic_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hltp_ acutallergic_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:21)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Follow-Up Period^c (SAF - Patients Entered Follow Up)

AESI Category High Level Term Preferred Term	Placebo QW (N=416)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=307)	300 mg QW (N=266)	Combined (N=573)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%) ^b	3 (0.7%)	3 (1.0%)	5 (1.9%)	8 (1.4%)
Acute allergic reactions	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
物理的蕁麻疹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b Number of patients with at least 1 such Event, n (%) for any AESI category.

^c The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

Note MedDRA Version 18.0

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hltp_acuteallergic_fu_sf_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hltp_acuteallergic_fu_sf_t_j.i.rtf (05AUG2016 - 12:20)

補助的な安全性プールでは、12～16週間の投与期間中に主要な安全性プールで認められなかった3件の新たな用語の事象が認められた ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 8.4.3.2/2], [Pool 3 Table 8.4.3.2/3])。これらは、プラセボ群で血管浮腫1件、デュピルマブ 300 mg 以上/月群でアナフィラキシーショック（カシューナッツに対するもの）及び血清病様反応各1件であった。デュピルマブ 300 mg 以上/月群の事象については、2.1.4.1項で既出した。

血管浮腫の1件の事象は、R668-AD-1117試験でのプラセボ群の51歳の患者（被験者番号 [REDACTED]）に認められた ([Module 5.3.5.1-2 R668-AD-1117 Listing 7-7])。報告者のAE用語は、両眼血管浮腫であった。本事象は重症度が中等度の非重篤な事象であった。患者は抗ヒスタミン薬及びprednisoneによる治療を受け、本事象は消失した。治験薬の投与は中止された。本事象は治験担当医師によりAESIとして報告されなかったが、治験依頼者の検索基準でAESIとして特定された。本事象についての詳細な個別有害事象の文章による説明は利用できない。

補助的な安全性プールでの12～16週間の投与期間中の治療を要する急性アレルギー反応（AESI）の初回発現までの時間の平均値は、主要な安全性プールで観察されたものと同程度であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.6/1 Time to first Occurrence])。

補助的な安全性プールでの治療を要する急性アレルギー性反応（AESI）の累積発現率は、12～16週間の投与期間にわたって全ての投与群で同程度であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Figure 8.4.3.3/1])。

R668-AD-1224 LTT 試験では、52 週間の投与期間中に治療を要する急性アレルギー反応の事象がプラセボ+TCS 群の 1 名 (0.3%) に認められた ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 95])。この患者は、最初の 16 週間の投与期間中に蕁麻疹の重篤な AESI を発現した ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.4.1.2/2])。

- プラセボ+TCS 群の 27 歳女性患者（被験者番号 [REDACTED]）は、治験薬の投与を 1 回受けた後の Day 2 に蕁麻疹の事象を発現した。同日、患者は顔面の左側に発疹を認めた。本事象発現の前日、患者には蕁麻疹があった。患者は過去に同様の発疹を経験したことがなく、発疹について医師の診察を受けず、病院にも行かなかったと報告した。患者は発疹に対して外用ステロイド薬（fluocinolone）及び hydrocortisone を使用した。Day 27 に本事象は消失した。治験薬の投与は、本事象の発現のため Day 1 の投与のみで中止された。治験担当医師によると、本事象は治験薬の投与を中止した後に改善したとのことであった。蕁麻疹は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

R668-AD-1225 OLE 試験では、全試験期間中に治療を要する急性アレルギー反応 (AESI) が 14 名 (0.9% [14/1491 名]) に認められた ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 32])。その内訳は、蕁麻疹 6 件、アナフィラキシー 3 件、過敏症 2 件、注射部位蕁麻疹 2 件、薬物過敏症 1 件、丘疹状蕁麻疹 1 件であった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 8.4.3.2/1])。蕁麻疹とアナフィラキシーは別の事象として同一の患者 1 名に認められた。アナフィラキシーの 3 件の事象は、別途アナフィラキシー反応 (AESI) として述べる。

治療を要する急性アレルギー反応 (AESI) が認められた 14 名のうち、7 名はデュピルマブ未投与集団、3 名は再投与集団、4 名は投与中断集団の患者であった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 8.4.3.2/1])。注射部位蕁麻疹の 2 件の TEAE 及び蕁麻疹の 1 件の TEAE は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の全ての急性アレルギー反応は、治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Listing 2.7.4/1])。再投与集団の 1 名（全体集団で 1%未満）には SAE の基準に該当するアナフィラキシー反応の事象が認められた ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 8.4.3.3/1])。

- 21 歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）は、Day 87（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に軽度の呼吸困難を伴う重症度が中等度の急性全身性蕁麻疹様反応（蕁麻疹）を発現した ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative])。対処治療として prednisolone が投与され、本事象は改善した。治験薬の投与は、本事象の発現のため中止された。患者は 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 88）に回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。蕁麻疹はびまん性で、患者は治験薬に関連すると思われる蕁麻疹の既往歴があった。

- 27歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）で重症度が軽度の蕁麻疹（蕁麻疹）が報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Listing 2.7.4/1]、[Listing 2.5.1/1]）。本事象の詳細は未入手である。蕁麻疹の事象の転帰は試験中に回復と報告されなかった。試験薬の投与は変更されずに継続された。蕁麻疹の事象は、試験担当医師により試験薬との因果関係が否定された。
- 32歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）で16回目の試験薬の投与から7日後のDay 112（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に原因不明の蕁麻疹の悪化（蕁麻疹）が報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。R668-AD-1225試験での試験薬初回投与（SC）は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日であった。本事象は重症度が中等度であった。本事象の対処治療として患者に diphenhydramine hydrochloride を投与され、蕁麻疹は2時間後に軽減した。患者は、再発症状の治療と再発から起こる蕁麻疹の予防についての指示に従って、diphenhydramine hydrochloride 及び loratadine で対処した。本事象による試験薬の変更はなかった。患者は喘息及び乳製品摂取時の蕁麻疹の病歴を有していた。しかし、乳製品に対する過敏症は治まっていたため、患者は乳製品がこの厄介な蕁麻疹の要因であったとは考えなかった。本 AESI は 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 119）に消失した。病歴又は断続的な蕁麻疹を考慮し、蕁麻疹の AESI は試験担当医師により試験薬との因果関係が否定された。
- 29歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）で9回目の試験薬の投与から5日後のDay 62（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に重症度が軽度の蕁麻疹の悪化（蕁麻疹）が報告された（Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Listing 2.7.4/1 and Listing 2.5.1/1）。本事象の詳細は未入手である。蕁麻疹の事象の転帰は試験中に回復と報告されなかった。試験薬の投与は変更されずに継続された。蕁麻疹の事象は、試験担当医師により試験薬との因果関係が否定された。
- 37歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）で15回目の試験薬の投与から7日後のDay 106（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に重症度が中等度の蕁麻疹の再燃（蕁麻疹）が報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]]、Listing 2.5.1/1）。本事象の詳細は未入手である。蕁麻疹の転帰は試験終了時に軽快であった。試験薬の投与は変更されずに継続された。蕁麻疹の事象は、試験担当医師により試験薬との因果関係が否定された。また、患者は軽度のアナフィラキシー反応（ナツ）を発現したが、試験薬との因果関係が否定された（別途後述する）。
- 50歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）で8回目の試験薬の投与から2日後のDay 52（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に重症度が軽度の手、前腕部、前腕における蕁麻疹（蕁麻疹）が報告された（Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Listing 2.7.4/1 及び Listing 2.5.1/1）。本事象の詳細は未入手である。蕁麻疹の転帰は試験終了時に不明であった。試験薬の投与は変更されずに継続された。蕁麻疹の事象は、試験担当医師により試験薬との因果関係が否定された。

- 20歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）で Day 116（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）の17回目の治験薬の投与直後に注射部位反応・蕁麻疹（注射部位蕁麻疹）が報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。R668-AD-1225試験での治験薬初回投与（SC）は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日であった。本事象の対処治療として diflorasone diacetate 及び diphenhydramine hydrochloride を投与された。本事象による治験薬の変更はなかった。本 AESI は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 116）に消失した。患者は治験中の20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 123）に注射部位蕁麻疹の別の事象を発現し、この事象は同日中に消失し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。注射部位蕁麻疹の AESI は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 44歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）が、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 14）に重症度が中等度と判断された注射部位蕁麻疹の非重篤な有害事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。R668-AD-1225試験での治験薬初回投与（SC）は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日であった。本事象発現前の直近の治験薬投与は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 13）であった。その時点で患者は合計3回の治験薬の投与を受けていた。対処治療として diphenhydramine hydrochloride が投与され、本事象による治験薬の変更はなかった。本事象は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 15）に消失した。注射部位蕁麻疹は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 31歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）で Day 210（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に重症度が軽度の丘疹状蕁麻疹（丘疹状蕁麻疹）が報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。R668-AD-1225試験での治験薬初回投与（SC）は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日であった。本事象発現前の直近の治験薬投与は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 206）であった。その時点で患者は合計29回の治験薬の投与を受けていた。対処治療として外用 hydrocortisone acetate を投与され、本事象による治験薬の変更はなかった。本 AESI は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 242）に消失した。丘疹状蕁麻疹の AESI は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- 26歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）が、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 329）に重症度が中等度のアレルギー反応（過敏症）を発現した。本事象発現前の直近の治験薬投与は20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 323）であり、発現日はその6日後であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。本事象の詳述は未入手である。患者はアレルギー性鼻炎及び季節性アレルギーの病歴を有していた。患者は経口 cetirizine hydrochloride で治療された。本事象は同日中に消失した。本事象による治験薬の変更はなかった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- 48歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）が、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 242）に重症度が中等度のアレルギー反応（過敏症）の非重篤な有害事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。R668-AD-1225試験での治験薬初回投与

(SC) は 20 年 月 日であった。本事象発現前の直近の治験薬投与は 20 年 月 日 (Day 232) であった。その時点で患者は合計 33 回の治験薬の投与を受けていた。本事象の対処治療として methylprednisolone sodium succinate IV、Benadryl IV、及び famotidine IV の投与を受けた。20 年 月 日 (Day 246) に本事象は消失した。治験薬の投与は中断されたが 20 年 月 日 (Day 260) に再開された。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

- 24 歳の患者（被験者番号 []）が、治験薬初回投与から 4 ヶ月後の 20 年 月 日 (Day 125) に重症度が中等度のコデインリン酸塩に対するアレルギー反応（薬物過敏症）の非重篤な有害事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [] narrative]）。患者は発疹、丘疹、及び湿疹を示した。患者は経口 methylprednisolone 及び外用 betamethasone valerate で治療された。20 年 月 日 (Day 127) に薬物過敏症は消失した。治験薬の投与は変更されずに継続された。薬物過敏症は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

事前に規定した基準を用いて特定された AESI の他に、事前に規定した基準に該当しない治験担当医師により報告された急性アレルギー反応の追加の AESI があった。これらは食物アレルギーの 2 件の事象であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 35]）。データベースをレビューしたところ、さらに事前に規定した AESI の基準に該当しない（例えば、事象の対処治療としての治療薬がない）全身性アレルギー反応の 1 件の事象が認められた。

- 27 歳の患者（被験者番号 []）が、重症度が中等度と判断されたピーナッツに対する急性アレルギー反応（食物アレルギー）を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [] narrative]）。この患者はピーナッツに対するアレルギーがあることを認識しており、20 年 月 日 (Day 82) にピーナッツバターを含むと考えられる食物を偶然に摂取した後、急性アレルギー反応を発現した。アレルギー反応は、食後 30 分に発現し、顔面及び頸部の腫脹及び発赤、並びに全身のそう痒を特徴としていた。患者は症状に気づいてから 5～10 分以内に epinephrine の自己注射を行い、diphenhydramine hydrochloride を経口摂取した。同日、epinephrine 投与の数時間後に全ての症状が軽快し、本事象は消失したと考えられた。本事象による治験薬投与の変更はなかった。食物アレルギーは、治験担当医師により治験薬又は治験手順との因果関係が否定された。
- 21 歳の患者（被験者番号 []）が、ピーナッツに対するアレルギー反応（食物アレルギー）と報告された重症度が重度の有害事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [] narrative]）。20 年 月 日 (Day 13)、患者はアレルギーがあったピーナッツを偶然に摂取した。患者は自宅に Epi-Pen[®]を所持していたが使用しなかったと報告された。患者は救急処置室を受診し、到着時に軽度の胸部絞扼感、軽度の

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

舌左側の腫脹、並びに極めて軽度の咽喉腫脹及び顔面潮紅があったと報告した。同日、患者は重症度が重度の食物アレルギー（ピーナッツに対するアレルギー反応）で非重篤の有害事象と診断された。救急処置室で患者は対処治療として epinephrine、diphenhydramine hydrochloride、ranitidine、及び methylprednisolone sodium succinate の投与を受けた。救急処置室の退室時に経口 Prednisone の処方箋が与えられた。本事象は同日中に消失した。本事象による治験薬投与の変更はなかった。食物アレルギーの AESI は、治験担当医師により治験薬又は治験手順との因果関係が否定された。他に説明できる要因として患者の基礎疾患・併発疾患、すなわちピーナッツアレルギーの病歴があったと報告された。

- 19 歳の患者（被験者番号 [REDACTED]）が、全身性アレルギー反応（治験薬投与後）（過敏症）と報告された重症度が中等度の有害事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED narrative]]）。R668-AD-1225 試験での治験薬初回投与（SC）は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日であった。本事象発現前の直近の治験薬投与は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 22）であった。その時点で患者は合計 4 回の治験薬投与を受けていた。20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 1）から 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 3）まで、患者は注射後のせつと報告された ISR の非重篤な有害事象を発現した。本事象による治験薬の変更はなかった。20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 23）、患者は治験薬投与後の全身性アレルギー反応と報告された過敏症の非重篤な有害事象を発現した。本事象は同日中に消失したが、治験薬の投与中止に至った。治験薬最終投与は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 22）であった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

デュピルマブの喘息プログラムにおいて、2 件の急性アレルギー反応が認められた。これらは第 2b 相 DRI12544 用量検討試験及び第 2b/3 相 LTS12551 OLE 試験の各 1 件の事象である（試験の要約は 1.1.6.1 項、結果の概略は 7.1 項で提示する）。これらの 2 件の事象について、以下に簡潔に要約する。

- デュピルマブ 300 mg Q4W 群の 54 歳の患者（被験者番号 [REDACTED]）は、治験薬最終投与から 98 日後の 20[REDACTED] 年 6 月 6 日（Day 255）に抗生物質療法（ceftriaxone）に対するアレルギー反応（薬物過敏症）と報告された重症度が重度の治験薬投与下に発現した SAE を発現した（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 15-3-3 [REDACTED narrative]]）。患者は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に治験薬初回投与を受けた。患者は 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月（日付不明）に喘息と診断された。組入れの前年に患者は 2 回の喘息増悪を発現し、いずれも入院を必要としなかった。その他の病歴としてアレルギー性鼻炎及び動脈性高血圧があった。同年* 6 月 7 日、胸部 X 線検査及び腹部超音波検査で心陰影の拡大が認められたが、実質病変はなかった。その他の検査として胸部及び腹部の CT スキャン並びに腹部超音波検査が肺塞栓症を否定するために実施された。薬物過敏症に対して methylprednisolone 及び prednisone を投与された。同年* 6 月 7 日の臨床検査では、血清クレアチニン値 2 mg/dL（基準範囲：0.7～1.20 mg/dL、ベースライン値は未入手）、白血球数 14.75 Giga/L（基準範囲：4.5～10.0 Giga/L、ベースライン値は基準範囲内）、及び血糖値 124 mg/dL

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

(基準範囲: 74~109 mg/dL、ベースライン値は未入手)であった。患者は治験薬の投与を完了しており、治験薬最終投与は同年* 2月28日であった。薬物過敏症は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

- デュピルマブ 300 mg Q2W 群の39歳の女性患者(被験者番号 [REDACTED])は、治験薬最終投与から11日後の20[REDACTED]年7月27日 (Day 292) に重症度が中等度の非重篤なアレルギー性皮膚症 (アレルギー性皮膚炎) を発現した ([Module 5.3.5.4-3 LTS12551 Section 15-3-3 [REDACTED] narrative])。患者は DRI12544 試験からの移行後、LTS12551 試験において20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に治験薬初回投与を受けた。患者は19[REDACTED]年[REDACTED]月(日付不明)に喘息と診断され、20[REDACTED]年[REDACTED]月(日付不明)以降はコントロール不良と判断された。組入れの前年に喘息増悪はなかった。その他の関連する病歴としてAD、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、蕁麻疹、慢性胆嚢炎、胆嚢切除、及び胸部X線上の肺の過膨張があった。基本治療にはサルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステルが含まれた。併用薬にはloratadine、drospirenone、ethinyl estradiol、及びphenylephrine hydrochlorideがあった。治験薬最終投与から42日後の同年* 8月27日 (Day 323)、患者は重症度が中等度の非重篤な発声障害 (発声障害) 及び中等度の非重篤な発疹 (発疹) を発現した。患者は両腕及び腹部に紅斑性皮疹、発声障害、及び倦怠感を伴うそう痒性蕁麻疹を発現した。治験薬の投与は発疹のため中断され、最終投与は同年* 7月16日であった。発声障害の対処治療は実施されず、治験薬に対する処置はなかった。アレルギー性皮膚炎及び発疹の対処治療にはchlorphenamine、prednisone、及びchloropyramineが含まれた。治験薬の投与は再開されず、その後アレルギー性皮膚炎のため中止された。発声障害は同年* 10月30日に消失したと判断された。AE報告の時点で、アレルギー性皮膚炎の転帰は軽快であったが、発疹は未回復(継続中)と判断された。患者は発声障害、アレルギー性皮膚炎、及び発疹のため治験を中止した。発疹の事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、アレルギー性皮膚炎及び発声障害の事象は治験薬との因果関係が否定された。

治療を要するアレルギー反応のほとんどの事象には、これらの反応を引き起こす明らかな原因物質があった。主要な安全性プール並びに R668-AD-1224 LTT 試験及び R668-AD-1225 OLE 試験での蕁麻疹の事象を検討した結果からは、デュピルマブの投与がこれらの事象の発現頻度を上昇させることは示唆されなかった。主要な安全性プールでの蕁麻疹の発現頻度は、プラセボ群で1.0%、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ0.2%及び0.8%であった。R668-AD-1224 LTT 試験での発現頻度は、プラセボ群で3.2%、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ0.9%及び1.0%であった。R668-AD-1225 OLE 試験の全体集団での発現頻度は0.9%であり、対照試験での発現頻度と一致していた。血清病様反応及び血清病を除き、デュピルマブの投与が治療を要する急性アレルギー反応の全体的な発現頻度を上昇させるという兆候はなかった。

アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応（AESI）は、主要な安全性プール及び R668-AD-1224 LTT 試験の 16 週間の投与期間中に認められなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.3.1/2]、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.4.1.1/2]）。

補助的な安全性プールでは、アナフィラキシー反応の 1 件の AESI が全試験期間中にデュピルマブ 300 mg 以上/月群で特定された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.1/1]）。これは R668-AD-1021 試験でのデュピルマブ 200 mg Q2W 群の 1 名（被験者番号 [REDACTED]）に認められたカシューナッツに対するアナフィラキシーショックの事象である。この事象は 2.1.4.1 項で既出した。

R668-AD-1225 OLE 試験では、1 件の重篤な事象を含むアナフィラキシー反応の事象が 3 名に認められた。

- 28 歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）は、治験薬初回投与から 28 週間後の 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 200）に重症度が軽度のくるみに対するアナフィラキシー反応の非重篤な事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]）。患者はクルージング中にくるみが含まれる食物を摂取した。患者はナッツに対するアレルギーの病歴を有していた。患者は蕁麻疹を発現し、嘔吐及び下痢が約 5 時間継続したが、過去のナッツに対するアレルギー反応で見られた喘鳴、息切れ、又はその他の呼吸器症状はなかったと報告した。患者は Epi-Pen[®]の使用を必要とせず、diphenhydramine hydrochloride 及び Prednisone を服用した。同日中に（Day 200）患者は回復した。治験薬の投与は予定どおり継続された。アナフィラキシー反応の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。その他に説明できる要因は基礎疾患・併発疾患であった。
- 37 歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）は、Day 32（20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）に軽度のアナフィラキシー（ナッツ）（アナフィラキシー反応）と報告された重症度が軽度の有害事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]）。R668-AD-1225 試験での治験薬初回投与（SC）は 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日であった。本事象発現前の直近の治験薬投与は 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 27）であった。その時点で患者は合計 5 回の治験薬の投与を受けていた。治療には chlorpheniramine maleate 及び paracetamol が含まれた。20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（Day 32）に本事象は消失した。治験薬の投与は予定どおり継続された。本 AESI は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。患者は食物アレルギーの病歴を有していた。
- 22 歳の患者（被験者番号 [REDACTED] [REDACTED]）は、Day 123（20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）にバナナソイミルクを摂取後、アナフィラキシー反応（アナフィラキシー反応）と報告された重症度が重度の重篤な有害事象を発現した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [REDACTED] narrative]）。患者はバナナソイミルクを摂取してから 30 分後、肘に蕁麻疹を発現した。その後、患者は耳の圧迫感並びに鼻、顔面、及び口唇の浮腫、呼吸困難、胸部の蕁

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

麻疹を発現し、熱感があった。患者はアレルギー (不特定) の病歴を有していた。Bisulepin (抗ヒスタミン薬) 及び methylprednisolone sodium succinate が投与された。同日中に患者は良好な状態で病院を退院した。治験薬に対する処置はなかった。20 年 月 日 (Day 123) に本事象は消失した。アナフィラキシー反応の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験担当医師によるその他に説明できる要因は食物アレルギーであった。患者は継続する複合アレルギーの病歴を有していた。

デュピルマブの喘息プログラムにおいて、第 2b 相 DRI12544 用量検討試験で 1 件のアナフィラキシー反応が認められた (試験の要約は 1.1.6.1 項、結果の概略は 7.1 項で提示する)。この事象について、以下に簡潔に要約する。

- デュピルマブ 300 mg Q2W 群の 25 歳の女性患者 (被験者番号) は、治験薬最終投与から 4 ヶ月後の Day 277 にブドウに対する重度のアナフィラキシー (PT: アナフィラキシー反応) を発現した ([Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 15-3-3 [narrative]])。患者はアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、通年性アレルギー、及び咳嗽の病歴を有していた。本事象は医学的に重要な事象と判断された。患者は、過去にブドウに対するアレルギー反応を起こした経験はなかったが、その他の食物に対してアレルギー反応を起こしたことがあった。患者は epinephrine 及び diphenhydramine hydrochloride 並びに ipratropium bromide/salbutamol sulfate の自己投与を行い、回復した。本事象は、治験担当医師及び治験依頼者の両者により治験薬との因果関係が否定された。

アナフィラキシー反応の全ての事象には、アナフィラキシー反応を引き起こす明らかな原因物質があった。デュピルマブの投与がアナフィラキシー反応の全体的な発現頻度を上昇させるという兆候はなかった。

自殺行為 (自殺念慮、自殺行為、希死念慮を有するうつ病、自殺企図、及び自殺既遂) (AESI) :

主要な安全性プールでは、自殺行為 (AESI) は 16 週間の投与期間中にプラセボ群の 0.6% (3/517 名) 及びデュピルマブ 300 mg QW 群の 0.2% (1/518 名) の患者で報告され、300 mg Q2W 群では報告されなかった (表 57)。自殺既遂の TEAE は主要な安全性プールでのデュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名で報告され、治験薬との因果関係が否定された (詳細は 2.1.3 項で既出した; [Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 14 [narrative]])。R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験において、プラセボ群の合計 3 名の患者が 16 週間の投与期間中に自殺念慮の治験薬投与下に発現した SAE を発現した。これらの 3 名の患者について、以下に述べる。

- 被験者番号 : 49 歳の男性患者は、Day 13 に自殺の熟考 (自殺念慮) と報告された重症度が重度の SAE を発現した。本事象は生命を脅かすものと判断されたため重篤とされた。

自殺念慮の事象と同じ日に患者はうつ病の非重篤な有害事象を発現した。この患者には自殺又はうつ病の既往歴の報告はなかった。治験薬の投与は本事象のため中止された。患者は Day15 に回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できると判断された（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。

- 被験者番号 [REDACTED]：不安とうつ病の病歴を有する 25 歳の女性患者は、Day 43 に自殺念慮（自殺念慮）と報告された重症度が中等度の SAE を発現した。本事象は入院又は入院期間の延長を要するものと判断されたため重篤とされた。治験薬の投与は本事象のため中止された。患者は Day 51 に回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できると判断された（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。
- 被験者番号 [REDACTED]：不安、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、うつ病、及び不眠症の既往歴を有する 24 歳の女性患者は、16 週間の投与期間中に自殺念慮の 1 件の治験薬投与下に発現した SAE（Day 50）、追跡調査期間中に自殺念慮の 2 件の TEAE（非重篤 1 件 [Day 169]、重篤 1 件 [Day 175]）及び自殺企図の 2 件の TEAE（重篤 2 件 [Day 123、Day 186]）を発現した。Day 50（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）に患者は自殺念慮（自殺念慮）と報告された重症度が重度の治験薬投与下に発現した SAE を発現した。本事象は入院又は入院期間の延長を要するものと判断されたため重篤とされた。治験薬の投与は中断された。患者は 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 55）に回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。Day 123（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）、患者は自殺企図（自殺企図）と報告された重症度が重度の治験薬投与下に発現した SAE を発現した。本事象は入院又は入院期間の延長を要するもの及び生命を脅かすものと判断されたため重篤とされた。患者は 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 126）に回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できると判断された。Day 169（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）、患者は自殺念慮（自殺念慮）と報告された重症度が中等度の TEAE を発現した。患者は 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 169）に回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できると判断された。Day 175（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）、患者は自殺念慮（自殺念慮）と報告された重症度が中等度の治験薬投与下に発現した SAE を発現した。本事象は入院又は入院期間の延長を要するものと判断されたため重篤とされた。患者は 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 184）に回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できると判断された。Day 186（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）、患者は自殺企図（自殺企図）と報告された重症度が重度の治験薬投与下に発現した SAE を発現した。本事象は入院又は入院期間の延長を要するもの及び生命を脅かすものと判断されたため重篤とされた。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（Day 195）に患者は回復した。治験担当医師による因果関係判定では、治験薬との因果関係が否定できると判断された（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 14 [REDACTED] narrative]]）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

補助的なプールでは、自殺行為の追加の事象が特定された。

- 被験者番号 [REDACTED] : R668-AD-1021 試験でのデュピルマブ 300 mg Q4W 群の 44 歳の女性患者は、追跡調査期間中の Day 178 (20[REDACTED] 年 5 月 28 日) に自殺念慮の事象を発現した。患者は双極性障害及びアルコール摂取の病歴を有していた。患者は病院を受診し、doxepin を使い果たした、障害給付金が無くなってきた、橋を飛び「超え」たいと述べた。同年* 5 月 29 日、バイタルサインは正常で、身体的診察では苦痛無しであった；患者は、人、場所、及び時間に対して注意を怠らず、正しく認識した。また、脳神経障害無し、反射正常、及び協調正常であった；両眼は左右差無し、正円、及び対光反射有り。患者は抑うつ状態であった。尿検査ではアセトアミノフェン (<3.0；基準範囲は入手していない) 及びサリチル酸 (<5；基準範囲は入手していない) が異常値を示し、カンナビノイドが陽性であった。血液検体でエタノール及び三環系抗うつ薬の値は正常であった。頭部の造影剤を用いていないコンピューター断層撮影で急性頭蓋内病変は認められなかった。治療には Seroquel 及び Tegretol が含まれた。同年* 6 月 3 日、患者は安定した状態で退院し、自殺念慮の事象は消失したと判断された。本事象は、治験担当医師により重度と判断され、治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 10 ([REDACTED] narrative)])。

補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 LTT 試験及び R668-AD-1225 OLE 試験において、自殺行為の追加の事象はなかった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.3.2/1]、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.4.1.1/2]、[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 8.4.3.1/1])。

デュピルマブの投与が自殺行為の全体的な発現頻度を上昇させるという兆候はなかった。

表 57 - 治験薬投与下に発現した AESI：自殺行為の要約（HLT 及び PT 別）

- 16 週間の投与期間及び追跡調査期間 - 主要な安全性プール

16-Week Treatment Period^a (SAF)

AESI Category High Level Term Preferred Tem	Dupilumab			
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
Suicidal behavior	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
自殺および自傷行動	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
自殺既遂	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

AESI Category	Dupilumab			
	Placebo QW	300 mg Q2W	300 mg QW	Combined
	(N=517)	(N=529)	(N=518)	(N=1047)
自殺念慮	3 (0.6%)	0	0	0

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA Version 18.0

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hltp_aesi_suicidal_w16_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hltp_aesi_suicidal_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:32)

Follow-Up Period^b (SAF - Patients Entered Follow Up)

AESI Category	Dupilumab			
	Placebo QW	300 mg Q2W	300 mg QW	Combined
	(N=416)	(N=307)	(N=266)	(N=573)
Number of patients with at least 1 such Event, n (%)	1 (0.2%)	0	0	0
Suicidal behavior	1 (0.2%)	0	0	0
自殺および自傷行動	1 (0.2%)	0	0	0
自殺念慮	1 (0.2%)	0	0	0
自殺企図	1 (0.2%)	0	0	0

^a The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

^b The follow-up period is defined as period starting from the date after the week 16 visit date (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) to end of study

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA Version 18.0

Pool 2 (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1021)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hltp_aesi_suicidal_fu_sf_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hltp_aesi_suicidal_fu_sf_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:31)

デュピルマブの AD 試験における眼障害の事後解析

第3相臨床プログラムの個々の試験（R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1224）では、結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害の TEAE がプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群に高い頻度で認められた。これらの試験では、試験実施中にこれらの眼障害を AESI として特定していなかった。また、1 件の重篤な事象があった。したがって、詳細な評価を行うための個別有害事象の

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

文章による説明の利用可能な情報は限られていた。これらに対処するため、申請者は、本申請のためにこれらの事象を AESI として特定し、事後解析を実施した。申請者は、結膜炎を進行中及び今後の臨床試験の AESI に含めている。

詳細な評価を行うために解析計画書を作成し、結膜炎と一致する MedDRA の PT をグループ化した。結膜炎の用語及び結膜炎様事象と見なすことができる特定の眼障害の用語については、申請者の眼科医 2 名と解析担当グループが選択した。結膜炎事象は、次の二つの方法により定義した。一つはいずれも結膜炎を表す 5 種類の PT の用語を包含する狭域の結膜炎 CMQ で、もう一つは 16 種類の PT を包含する広域の結膜炎 CMQ である（定義は表 3 に提示した）。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

狭域 CMQ：

結膜炎の狭域 CMQ を用いた特定の眼障害の 16 週間の投与期間中の曝露補正前の発現頻度と曝露補正後の発現率は、プラセボ群（2.1%、7.836 件/100 患者・年）に比べてデュピルマブ群（併合群：8.6%、32.652 件/100 患者・年）で高かった（表 58、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.2.3/1]）。投与群別では 300 mg QW 群（7.9%、29.645 件/100 患者・年）に比べて 300 mg Q2W 群（9.3%、35.564 件/100 患者・年）で高く、デュピルマブの各投与群共にプラセボ群よりも高かった。

これらの事象の多くは、結膜炎又はアレルギー性結膜炎と報告されたものであった。結膜炎の事象は、その事象の原因に基づいて特定される用語を用いずに感染症および寄生虫症（SOC）に分類された。細菌性結膜炎及びウイルス性結膜炎の事象が報告されたが、これらの事象の報告時点で情報の収集を必要としていなかったため、これらの事象の微生物学的な確認は利用できない。アトピー性角結膜炎は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で各 1 件報告された。

表 58 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の PT 別発現頻度
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Number of treatment-emergent narrow conjunctivitis CMQ	12	57	46	103
Patients with at least 1 treatment-emergent narrow conjunctivitis CMQ	11 (2.1%)	49 (9.3%)	41 (7.9%)	90 (8.6%)
結膜炎	3 (0.6%)	21 (4.0%)	20 (3.9%)	41 (3.9%)
アレルギー性結膜炎	5 (1.0%)	16 (3.0%)	12 (2.3%)	28 (2.7%)
細菌性結膜炎	2 (0.4%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
アトピー性角結膜炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)

MedDRA version 18.0

Primary Safety Pool (pool 2): R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_pt_nrw_conjunc_w16_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_pt_nrw_conjunc_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:43)

結膜炎の狭域 CMQ において、重篤な事象はなかった（表 59）。これらの事象の多くは重症度が軽度又は中等度と判断されており、重度の事象はプラセボ群で 0 名に対しデュピルマブ 300 mg Q2W 群で 3 名（結膜炎、アレルギー性結膜炎）及び 300 mg QW 群で 2 名（アレルギー性結膜炎、アトピー性角結膜炎）に報告された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.2.2/1]）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、全ての投与群に認められたが、その発現頻度はプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった（表 59）。デュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名がアレルギー性結膜炎の発現のため治験薬の投与を中止した（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.4.2/1]）。

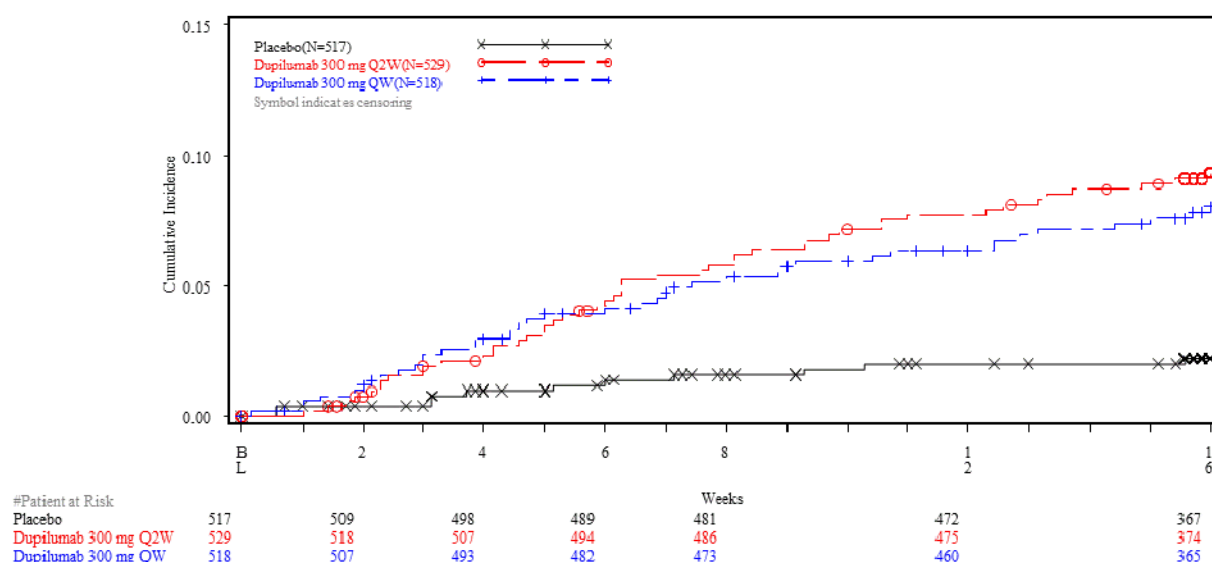
表 59 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の要約
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
Patients with at least 1 treatment-emergent :				
narrow conjunctivitis CMQ	11 (2.1%)	49 (9.3%)	41 (7.9%)	90 (8.6%)
narrow conjunctivitis CMQ related to study drug	1 (0.2%)	11 (2.1%)	12 (2.3%)	23 (2.2%)
serious narrow conjunctivitis CMQ	0	0	0	0
serious narrow conjunctivitis CMQ related to study drug	0	0	0	0
severe narrow conjunctivitis CMQ	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
narrow conjunctivitis CMQ resulting in permanent study drug discontinuation	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.1.1/1

16 週間の投与期間中の結膜炎事象（狭域 CMQ）の初回発現までの時間の平均値は、プラセボ群を含む全ての投与群で同程度であった（約 104 日）。初回発現までの時間の中央値は、デュピルマブの各投与群共に 114 日であり、プラセボ群では算出されなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.2.5/1]）。結膜炎事象（狭域 CMQ）の累積発現率は、16 週間の投与期間にわたってプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった（図 5）。

図 4 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF



Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 7.6.2.1/1

16 週間の投与期間中の結膜炎事象の多くは、転帰が回復又は軽快となった（デュピルマブ併合群：全ての結膜炎事象の 78.6% [81/103 件]）（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.6.1/1]）。転帰の内訳は、回復 65% (67/103 件)、後遺症を残して回復 1% (1/103 件)、軽快 12.6% (13/103 件)、未回復 19.4% (20/103 件)、及び不明 1.9% (2/103 件) であった。

これらの眼障害に対し使用頻度が高かった治療薬は、眼科用薬の副腎皮質ステロイド、抗感染症薬、及び抗アレルギー薬であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.8.1/1]）。

先行試験での結膜炎の発現が維持療法試験又は OLE 試験への患者の組入れを妨げたかどうかを理解するため、解析を実施した（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.4.1/1]）。この解析の結果からは、先行試験で眼障害の事象を発現した患者と発現しなかった患者の間でこれらの試験への患者の組入れ率に差は示されなかった。当該事象を発現した患者の多くは維持療法試験よりも OLE 試験へ移行した。これとは逆に、当該事象を発現しなかった患者は OLE 試験よりも維持療法試験へ移行した。既述のとおり、患者が維持療法試験へ移行するためには投与期間終了来院時で IGA が 0 若しくは 1 又は EASI-75 を達成する必要があった。したがって、この組入れ状況の違いからは、結膜炎を発現した患者は投与期間終了来院時で（おそらく、試験期間中を通して）AD の疾患の活動性が高かつ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

たことが示唆された。これらの所見は、全ての投与群で一貫していた。維持療法試験又は OLE 試験へ移行した患者に認められた眼障害の種類に注目すべき傾向はなかった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の評価からは、眼障害の病歴があった患者と病歴がなかった患者の間で幾つかの相違があることが示唆された。眼障害の病歴があった患者は病歴がなかった患者に比べて年齢が高く（併合群：年齢の中央値は 41.5 歳対 35.0 歳）、AD の罹病期間が長く（同：中央値は 32.5 年対 25.5 年）、ベースライン時の疾患の活動性も高かった（同：EASI 合計スコアの中央値は 35.0 対 28.70）（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.5.1/1 and Table 7.6.5.2/1]）。また、眼障害の病歴があった患者では、過去にシクロスポリンを含む全身性免疫抑制薬をより高い頻度で受けており（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.5.3/1]）、ベースライン時の患者の病歴においても併存するアレルギー疾患（例えば、喘息、鼻ポリープ、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー）がより高い頻度で報告されていた。さらに、これらの TEAE を発現した患者はこれらの TEAE を発現しなかった患者に比べてベースライン時の病歴にこれらの眼障害を有する傾向があった（表 60）。

表 60 - 結膜炎（狭域 CMQ）病歴の有無別での結膜炎事象（狭域 CMQ）の発現頻度
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール

Narrow Conjunctivitis CMQ Medical History=Yes

Preferred Term	Placebo QW (N=77)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=83)	300 mg QW (N=90)	Combined (N=173)
Number of treatment-emergent narrow conjunctivitis CMQ	5	21	20	41
Patients with at least 1 treatment-emergent narrow conjunctivitis CMQ	4 (5.2%)	17 (20.5%)	17 (18.9%)	34 (19.7%)
結膜炎	1 (1.3%)	6 (7.2%)	10 (11.1%)	16 (9.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (1.3%)	8 (9.6%)	5 (5.6%)	13 (7.5%)
細菌性結膜炎	1 (1.3%)	2 (2.4%)	2 (2.2%)	4 (2.3%)
ウイルス性結膜炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
アトピー性角結膜炎	0	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)

MedDRA version 18.0

Primary Safety Pool (pool 2): R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_nrw_conjunc_shift_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_nrw_conjunc_shift_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:41)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Narrow Conjunctivitis CMQ Medical History=No

Preferred Term	Placebo QW (N=440)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=446)	300 mg QW (N=428)	Combined (N=874)
Number of treatment-emergent narrow conjunctivitis CMQ	7	36	26	62
Patients with at least 1 treatment-emergent narrow conjunctivitis CMQ	7 (1.6%)	32 (7.2%)	24 (5.6%)	56 (6.4%)
結膜炎	2 (0.5%)	15 (3.4%)	10 (2.3%)	25 (2.9%)
アレルギー性結膜炎	4 (0.9%)	8 (1.8%)	7 (1.6%)	15 (1.7%)
細菌性結膜炎	1 (0.2%)	5 (1.1%)	6 (1.4%)	11 (1.3%)
ウイルス性結膜炎	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)
アトピー性角結膜炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)

MedDRA version 18.0

Primary Safety Pool (pool 2): R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_nrw_conjunc_shift_w16_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_nrw_conjunc_shift_w16_s_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:41)

主要な安全性プールでは有効性に関する併合解析を計画していなかったため、主要有効性プールのデータ（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416; [Module 2.7.3 の 3.2.1.3 項]）を用いてこれらの眼障害と有効性結果との関連性を検討した。これらの眼障害を発現した患者集団での有効性は、これらの眼障害を発現しなかった患者集団での有効性よりも劣っていた。この有効性反応の違いは、デュピルマブ 300 mg Q2W 群と 300 mg QW 群の結膜炎事象（狭域 CMQ）を発現した患者集団での IGA 反応率の差として現われた（プラセボ群に対する差 [95%CI] は、300 mg Q2W 群と 300 mg QW 群の結膜炎事象 [狭域 CMQ] を発現しなかった患者集団ではそれぞれ 30.3 [23.90, 36.59] 及び 29.0 [22.51, 35.24] であったのに対し、結膜炎事象 [狭域 CMQ] を発現した患者集団ではそれぞれ 1.1 [-33.30, 35.41] 及び 5.2 [-30.25, 39.27] であった）。この有効性反応の違いは、EASI の変化率及び NRS の変化率においても見られた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.14.1/1]、[Pool 2 Table 7.6.14.2/1]、[Pool 2 Table 7.6.14.3/1]）。先に指摘したように、眼障害があった患者ではベースライン時の疾患の活動性が高かったことに留意しておく必要がある（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.7.2/1]、[Pool 2 Table 7.6.10.2/1]）。

広域 CMQ :

広域 CMQ に関する解析での 16 週間の投与期間の結果は狭域 CMQ に関する解析での結果と同様であり、結膜炎事象の発現頻度はプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった（表 61）。

眼瞼炎、眼乾燥、及び眼そう痒症は結膜炎 CMQ の広域検索で観察された追加の事象であり、これらの事象の発現頻度はプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった（表 61）。眼瞼炎、眼乾燥、及び眼そう痒症は、2.1.2 項で述べたとおり、比較的良好に見られる TEAE として特定されている。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

広域CMQに関する解析での各投与群の初回発現までの時間の平均値は狭域CMQに関する解析の結果と同程度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.3.5/1]）。

表 61 - 結膜炎事象（広域 CMQ）の PT 別発現頻度
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Preferred Term	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Combined (N=1047)
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	
Patients with at least 1 treatment-emergent conjunctivitis	14 (2.7%)	60 (11.3%)	57 (11.0%)	117 (11.2%)
結膜炎	3 (0.6%)	21 (4.0%)	20 (3.9%)	41 (3.9%)
アレルギー性結膜炎	5 (1.0%)	16 (3.0%)	12 (2.3%)	28 (2.7%)
細菌性結膜炎	2 (0.4%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	6 (1.2%)	8 (0.8%)
眼乾燥	0	1 (0.2%)	6 (1.2%)	7 (0.7%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.2%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.5%)
眼刺激	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
眼そう痒症	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	5 (0.5%)
眼充血	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	5 (0.5%)
アトピー性角結膜炎	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
流涙増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
結膜充血	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
眼脂	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
眼の異物感	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
羞明	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
眼球乾燥症	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)

MedDRA version 18.0

Primary Safety Pool (pool 2): R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_pt_brd_conjunc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_pt_brd_conjunc_s_t_j_i.rtf (24OCT2016 - 4:35)

結膜炎 CMQ の広域検索では、狭域検索で観察されたものと比較して、追加の治験薬の投与中止に至った結膜炎事象は特定されなかった（表 62）。重度と判断された 2 件の追加の結膜炎事象がデュピルマブ 300 mg QW 群に認められた。広域 CMQ において、重篤な事象はなかった。

表 62 - 結膜炎事象（広域 CMQ）の要約
- 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

		Dupilumab		
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Patients with at least 1 treatment-emergent:				
broad conjunctivitis CMQ	14 (2.7%)	60 (11.3%)	57 (11.0%)	117 (11.2%)
broad conjunctivitis CMQ related to study drug	2 (0.4%)	14 (2.6%)	18 (3.5%)	32 (3.1%)
serious broad conjunctivitis CMQ	0	0	0	0
serious broad conjunctivitis CMQ related to study drug	0	0	0	0
severe broad conjunctivitis CMQ	0	3 (0.6%)	4 (0.8%)	7 (0.7%)
broad conjunctivitis CMQ resulting in permanent study drug discontinuation	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)

Primary Safety Pool (pool 2): R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.6.1.1/3

主要な安全性プールの追跡調査期間

追跡調査期間中に観察された所見は、全ての投与群で当該事象の発現頻度が低かったことを除き、投与期間中に観察されたものと一致していた。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間及び 52 週間データ

狭域 CMQ：

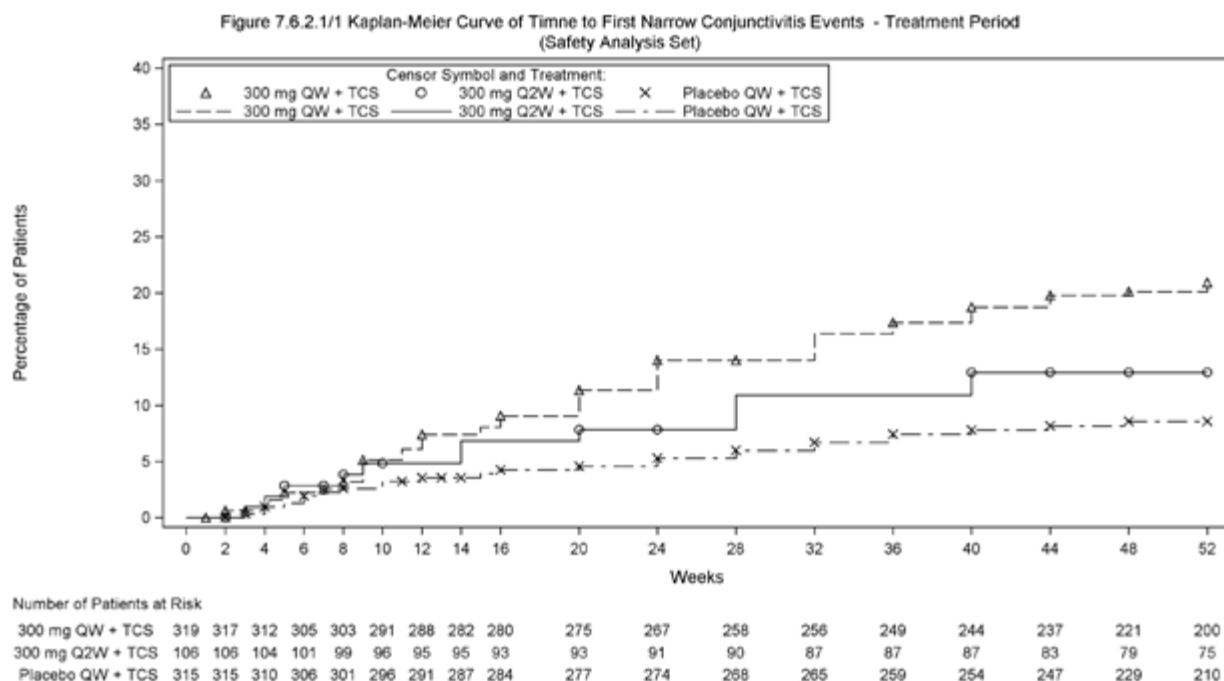
結膜炎事象（狭域 CMQ）の 16 週間及び 52 週間の投与期間中の曝露補正前の各発現頻度は、プラセボ+TCS 群（それぞれ 4.1%及び 7.9%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（それぞれ 7.3%及び 13.6%）及び 300 mg QW+TCS 群（それぞれ 8.6%及び 19.4%）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 99 and Table 100]）。16 週間の投与期間中の NEPY は、プラセボ+TCS 群（13.729 件/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（36.364 件/100 患者・年）及び 300 mg QW+TCS 群（32.645 件/患者・年）で高かった。52 週間の投与期間中の NEPY は、プラセボ+TCS 群（10.341 件/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（22.915 件/100 患者・年）及び 300 mg QW+TCS 群（30.834 件/100 患者・年）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.6.2.3/1 and 7.6.2.3/2]）。狭域 CMQ では、各投与群での結膜炎事象の発現率は投与期間にわたってほぼ一定であった。

52 週間の投与期間中の結膜炎事象（狭域 CMQ）の初回発現までの時間の平均値（±SD）は、プラセボ+TCS 群で 306.8（±103.07）日に対し、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 303.8（±111.84）日及び 300 mg QW+TCS 群で 296.7（±110.60）日であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.2.5/1]）。結膜炎事象（狭域 CMQ）の累積発現率は、52 週間の投与期間にわたってプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった（図 5）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 5 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線
- 52 週間の投与期間 - R668-AD-1224 - SAF



Source: Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 7.6.2.1/1

結膜炎事象（狭域 CMQ）の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。結膜炎 CMQ の狭域検索において、52 週間の投与期間中の重度の結膜炎事象は全体で 3 名（0.4%）に 4 件が報告された。アレルギー性結膜炎を発現した 2 名はプラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群各 1 名、細菌性結膜炎を発現した 1 名はデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の患者であった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.2.2/1](#)]）。

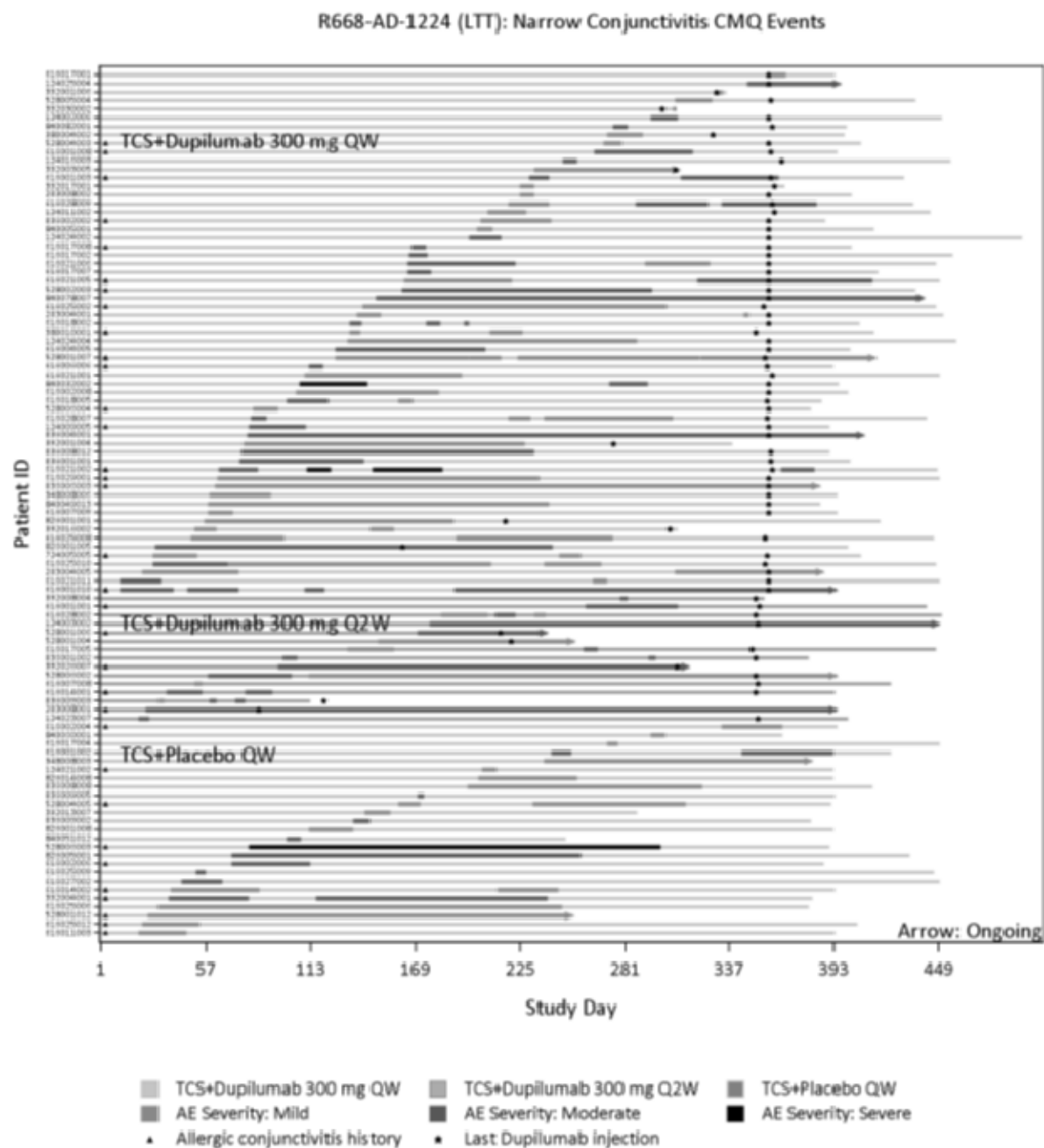
16 週間の投与期間中の結膜炎事象の多くは、転帰が回復又は軽快となった（全ての結膜炎事象の 92.9% [52/56 件]）（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.6.1/2](#)]）。事象の転帰は、回復（87.5% [49/56 件]）、後遺症を残して回復（1.8% [1/56 件]）、軽快（3.6% [2/56 件]）、又は未回復（7.1% [4/56 件]）として評価された。

R668-AD-1224 試験の試験期間中に発現した結膜炎事象（狭域 CMQ）について、患者別発現状況の描写を、[図 6](#) に示す。この図からは、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群ではプラセボ+TCS 群に比べて結膜炎事象がより多く認められたことが示されている。これらの事象の多くは、持続期間は短期間で、重症度は軽度から中等度であり、投与期間中に転帰が回復となった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 6 - 結膜炎事象（狭域 CMQ）の患者別発現状況 - R668-AD-1224 試験



For each patient, the background color represents study duration.

This graph is generated in SAS 9.4

\\TARASPRD02\DATA\Production\Inflammation\L4R_REGN668\R668-AD-ISS-
 ISIE\Post_Hoc\Conjunctivitis\intext\aeconj_SWLine_w52_Pattern.sas (17:01 SAS Win 9.4)

広域 CMQ :

結膜炎事象（広域 CMQ）の 16 週間及び 52 週間の投与期間中の曝露補正前の各発現頻度は、プラセボ+TCS 群（それぞれ 5.4%及び 11.1%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（それぞれ 18.2%及び 24.5%）及び 300 mg QW+TCS 群（それぞれ 15.2%及び 28.6%）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 101 and Table 102]）。16 週間の投与期間中の NEPY は、プラセボ+TCS 群（21.122 件/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（78.790 件/100 患者・年）及び 300 mg QW+TCS 群（65.291 件/患者・年）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.3.3/2]）。52 週間の投与期間中の NEPY は、プラセボ+TCS 群（16.403 件/100 患者・年）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（44.833 件/100 患者・年）及び 300 mg QW+TCS 群（50.704 件/100 患者・年）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.3.3/1]）。広域 CMQ では、各投与群の結膜炎事象の発現率は、投与期間にわたって経時的に低下した。狭域 CMQ のデータを踏まえると、この結果からは狭域 CMQ に含まれていない広域 CMQ で追加された用語は試験中の早期に発現する傾向があることが示唆された。

結膜炎 CMQ の広域検索において、52 週間の投与期間中の重度の結膜炎事象はプラセボ+TCS 群の 2 名（0.6%）及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の 3 名（1.0%）に全体で 6 件が報告された。アレルギー性結膜炎を発現した 2 名はプラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群各 1 名、細菌性結膜炎を発現した 1 名はデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群、並びに眼刺激を発現した 2 名はプラセボ+TCS 群及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群各 1 名の患者であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.3.2/1]）。

結膜炎 CMQ の広域検索用語に含まれる追加の眼障害の事象のうち、Week 16 時点でいずれかの投与群に 1%超の発現頻度で認められた事象は、眼瞼炎、眼そう痒症、眼乾燥、及び眼刺激であり（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.3.1/2]）、Week 52 時点でいずれかの投与群に 1%超の発現頻度で認められた事象にはさらに流涙増加があった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.3.1/1]）。

本試験での 52 週間の投与期間中の結膜炎事象（広域 CMQ）の初回発現までの時間の平均値（ $\pm$ SD）は、主要な安全性プールで観察されたものよりも顕著に延長しており、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 273.6（ $\pm$ 133.11）日及び 300 mg QW+TCS 群で 272.8（ $\pm$ 125.27）日に比べてプラセボ+TCS 群で 300.6（ $\pm$ 107.52）日とより長かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.6.3.5/1]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験での狭域及び広域 CMQ に関する解析の結果は、主要な安全性プールでの解析の結果と概して一致していた。データカットオフ（20 年 月 日）時点において、結膜炎事象は、CMQ の狭域検索では 1491 名中 160 名（10.7%）に 217 件、CMQ の広域検索では 201 名（13.5%）に 289 件が報告された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 7.6.1.1/1 and 7.6.1.1/2]）。これらの事象の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。重度の結膜炎事象は、CMQ の狭域検索では 5

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

名 (0.3%) に 5 件が報告され、結膜炎 4 名及び細菌性結膜炎 1 名であった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.6.2.2/1])。CMQ の広域検索では 7 名 (0.5%) に 7 件が報告され、結膜炎 4 名並びに細菌性結膜炎、眼瞼炎及び眼乾燥各 1 名であった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.6.3.2/1])。多くの結膜炎事象の転帰は、第 1 段階の解析のデータカットオフ時点までに回復と報告された ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.6.6.1/1]、[R668-AD-1225 Post-text Table 7.6.11.1/1])。治験薬の投与中止に至った結膜炎事象（広域 CMQ）は、全体で 4 名 (0.3%) に 5 件（結膜炎 3 件、眼瞼炎及び眼乾燥各 1 件）が報告された ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.6.9.1/1])。

重篤な結膜炎関連事象は、1 名の患者（全体で 0.1%未満）で報告された ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 7.6.1.1/1 and 7.6.1.1/2])。本事象（アトピー性角結膜炎）は重症度が中等度で、治験薬との因果関係が否定された ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 14 [049001 narrative]])。この患者は、角膜血管新生を伴うアトピー性角結膜炎の病歴があり、手術施行（角膜パンプス切除）のため入院した。本事象の転帰は、回復と報告された。治験薬の投与は予定どおり継続された ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Listing 2.7.2/1])。

結膜炎関連事象の曝露補正前の発現頻度では、狭域 CMQ 又は広域 CMQ のいずれにおいてもデュピルマブ未投与集団（それぞれ 12.2%又は 15.2%）と再投与集団（先行試験でデュピルマブへ曝露された患者）（それぞれ 10.8%又は 14.7%）の間で顕著な差はなかった (Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 7.6.1.1/1 and 7.6.1.1/2)。曝露補正後の発現率 (EAIR) では、狭域 CMQ 又は広域 CMQ のいずれにおいてもデュピルマブ再投与集団（それぞれ 9.568 名/100 患者・年又は 13.489 名/100 患者・年）に比べてデュピルマブ未投与集団（それぞれ 24.319 名/100 患者・年又は 30.720 名/100 患者・年）で高かった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 7.6.2.4/1 and 7.6.3.4/1])。しかしながら、R668-AD-1225 OLE 試験では、これらの患者集団はランダム化されていないこと、また異なるベースライン時の疾患の活動性や異なる投与期間を含む患者背景の違いによって交絡が起こる可能性があることについて留意されるべきである。

喘息を対象としたデュピルマブの第 2b 相 DRI12544 試験において、デュピルマブの各投与群に報告された結膜炎及びアレルギー性結膜炎並びに結膜炎に関連するその他の眼障害の事象の発現頻度は、いずれもプラセボ群に比べて高い頻度ではなかった (表 63)。

表 63 - 中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象とした
第 2b 相 DRI12544 試験での結膜炎用語の発現頻度

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=158)	Dupilumab				Combined (N=611)
		200 mg Q4W300 mg Q4W	200 mg Q2W300 mg Q2W			
Patients with at least 1 treatment-emergent adverse event	118 (74.7%)	113 (75.3%)	130 (82.8%)	119 (80.4%)	121 (77.6%)	483 (79.1%)
感染症および寄生虫症	84 (53.2%)	84 (56.0%)	93 (59.2%)	77 (52.0%)	85 (54.5%)	339 (55.5%)
結膜炎	1 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	5 (0.8%)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=158)	Dupilumab				Combined (N=611)
		200 mg Q4W (N=150)	300 mg Q4W (N=157)	200 mg Q2W (N=148)	300 mg Q2W (N=156)	
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	0
アトピー性角結膜炎	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)	2 (1.4%)	6 (3.8%)	12 (2.0%)
眼乾燥	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.3%)
眼そう痒症	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.3%)
眼瞼炎	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	2 (0.3%)

Source: Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Section 15.3.1 Table 2

総括

AESI として特定された結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害は、全ての安全性プール又は AD 臨床プログラムの試験においてプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた。患者の多くはベースライン時に結膜炎事象の病歴があったが、試験中にこれらの有害事象はプラセボの投与を受けた患者に比べてデュピルマブの投与を受けた患者により高い頻度で認められた。これらの事象の多く（主要な安全性プール及び R668-AD-1224 LTT 試験での結膜炎事象 [狭域 CMQ] : それぞれ 94.4%及び 97.4%）は重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ることが少なかった。また、これらの TEAE の多く（それぞれ 78.6%及び 89.4%）は投与期間中に転帰が回復又は軽快となった。眼科用製剤が患者の大半に用いられた。喘息を対象としたデュピルマブの第 2b 相 DRI12544 試験において、デュピルマブの各投与群での結膜炎及びその他の結膜炎に関連する眼障害の事象の発現頻度がプラセボ群に比べて高いものではなかったことに注目すべきである。この結果からは、デュピルマブの投与は AD 患者集団で見られたこれらの事象に関する唯一の原因ではないことが示唆される。この説明としては薬剤－疾患の相互作用が関与した可能性が考えられる。これらの結膜炎 TEAE を発現した患者はこれらの TEAE を発現しなかった患者に比べてベースライン時の病歴としてこれらの眼障害を有する傾向があった。さらに、眼障害があった患者ではベースライン時の疾患の活動性がより高かった。

上述のとおり、結膜炎はその事象の原因に基づいて特定される用語を用いずに感染症および寄生虫症（SOC）に分類された。細菌性結膜炎及びウイルス性結膜炎の事象はいずれも微生物学的検査による確認が行われていないため、これらの結膜炎事象の原因は不明である。アレルギー性結膜炎は 2 番目に最もよく報告された用語であり、これは多くの患者がベースライン時の病歴としてこの疾患を持っていたという事実を反映した結果と考えられる。

ADR の検討で述べたとおり（2.1.7 項）、結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、眼瞼炎、眼そう痒症、及び眼乾燥は比較的良好に見られる ADR として特定されている。

結膜炎事象は、進行中及び今後の臨床試験で AESI として指定される。本申請の提出時点で、結膜炎の AESI が AD の患者で発現し、喘息試験の患者で発現しないのかについての理由は不明である。本申請の提出時点で結膜炎の症例に関するレトロスペクティブな評価が継続されている。

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

デュピルマブの作用機序及び推定される作用との潜在的な関連性並びに試験患者集団での高い発現頻度に基づき、次の MedDRA の SOC に属する有害事象を選択した：感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害、眼障害、一般・全身障害および投与部位の状態、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、筋骨格系および結合組織障害、及び胃腸障害。

2.1.6.1 感染症および寄生虫症

免疫系を調節する薬剤として、デュピルマブが一般的な感染症又はある種の感染症のリスクを上昇させるかどうかについて検討することは重要である。全体として、本結果から、限局性のヘルペス感染（口腔ヘルペス及び単純ヘルペスの PT にコード化されたもの）以外で、デュピルマブの投与を受けた患者に高い発現頻度で認められる感染症又はある種の感染症がないことが示された。ヘルペス皮膚感染は、非 AD 患者に比べて AD 患者で比較的良好に見られるものである。プラセボと比べたデュピルマブの投与を受けた患者でのヘルペス感染の発現頻度の上昇は、喘息又は鼻茸試験で見られず AD プログラムのみで見られたという興味深い結果が得られた。この結果は、ヘルペス感染の発現頻度の上昇は免疫系へのデュピルマブの作用が唯一の原因ではなく疾患との相互作用が反映されたものであることが示唆される。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

感染症および寄生虫症（SOC）は、16 週間の投与期間中に主要な安全性プールで発現頻度が最も高かった SOC であり、その TEAE の全体的な発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W、300 mg QW、及びプラセボの各投与群で均衡していた（表 64）。しかしながら、本 SOC に属する一部の事象ではデュピルマブの各投与群とプラセボ群の間で不均衡が認められており、これらの事象については 2.1.2.1 項で述べた。

口腔ヘルペス及び単純ヘルペスを含むヘルペスウイルス感染（HLT）の発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で僅かに高いことが示された。単純ヘルペスは、皮膚に限局し、全身性疾患とは関連しない非口腔ヘルペスの事象を捉えるために用いられた用語である。

対照的に、ウイルス感染 NEC（HLT）の TEAE の発現頻度は、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった。これらの結果からは、総合的に考えると、デュピルマブの使用はウイルス感染の発現頻度の上昇と関連がないことが裏付けられた。

副鼻腔炎、気管支炎及び尿路感染、並びに皮膚組織および軟部組織感染（HLT）に属する特に膿疱疹及び皮膚感染などの細菌感染の可能性のある事象に関しては、TEAE はデュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群により高い頻度で報告された。これらの結果からは、総合的に考えると、デュピルマブの使用は細菌感染の発現頻度の上昇と関連がないことが裏付けられた。

感染症および寄生虫症（SOC）に属する事象のうち、結膜炎及び細菌性結膜炎の PT を含む眼関連 TEAE は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い頻度で報告された（表 64）。2.1.2.1 項で述べたとおり、これらの事象は感染症よりもアレルギー性結膜炎と一致していた。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 64 - いずれかの投与群に 1%以上の発現頻度で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の TEAE
（SOC、HLT 及び PT 別） - 16 週間の投与期間 - 主要な安全性プール - SAF

Primary System Organ Class High level term Preferred Term	Dupilumab			
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Combined (N=1047)
Number of patients with at least 1 TEAE [n (%)]	359 (69.4%)	366 (69.2%)	357 (68.9%)	723 (69.1%)
感染症および寄生虫症	167 (32.3%)	175 (33.1%)	177 (34.2%)	352 (33.6%)
上気道感染	78 (15.1%)	84 (15.9%)	90 (17.4%)	174 (16.6%)
鼻咽頭炎	52 (10.1%)	55 (10.4%)	58 (11.2%)	113 (10.8%)
上気道感染	15 (2.9%)	18 (3.4%)	24 (4.6%)	42 (4.0%)
副鼻腔炎	6 (1.2%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	4 (0.4%)
ヘルペスウイルス感染	17 (3.3%)	30 (5.7%)	23 (4.4%)	53 (5.1%)
口腔ヘルペス	8 (1.5%)	20 (3.8%)	13 (2.5%)	33 (3.2%)
単純ヘルペス	4 (0.8%)	9 (1.7%)	4 (0.8%)	13 (1.2%)
細菌感染 NEC	24 (4.6%)	19 (3.6%)	29 (5.6%)	48 (4.6%)
細菌性結膜炎	2 (0.4%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	15 (1.4%)
毛包炎	10 (1.9%)	4 (0.8%)	8 (1.5%)	12 (1.1%)
蜂巣炎	5 (1.0%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)
眼部および眼瞼感染	6 (1.2%)	22 (4.2%)	26 (5.0%)	48 (4.6%)
結膜炎	3 (0.6%)	21 (4.0%)	20 (3.9%)	41 (3.9%)
皮膚組織および軟部組織感染	22 (4.3%)	13 (2.5%)	8 (1.5%)	21 (2.0%)
膿痂疹	8 (1.5%)	5 (0.9%)	3 (0.6%)	8 (0.8%)
皮膚感染	7 (1.4%)	5 (0.9%)	2 (0.4%)	7 (0.7%)
尿路感染	10 (1.9%)	10 (1.9%)	7 (1.4%)	17 (1.6%)
尿路感染	9 (1.7%)	7 (1.3%)	2 (0.4%)	9 (0.9%)
ウイルス感染 NEC	13 (2.5%)	9 (1.7%)	6 (1.2%)	15 (1.4%)
ウイルス性胃腸炎	5 (1.0%)	2 (0.4%)	0	2 (0.2%)
下気道および肺感染	6 (1.2%)	6 (1.1%)	5 (1.0%)	11 (1.1%)
気管支炎	6 (1.2%)	5 (0.9%)	4 (0.8%)	9 (0.9%)

Note: The treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.

At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.

MedDRA version 18.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_hlpt_soc_infect_1pd_w16_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_hlpt_soc_infect_1pd_w16_s_t_j_i.rtf (27SEP2016 - 1:43)

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの感染症および寄生虫症（SOC）のTEAEに関する解析の結果は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.6/1]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の感染症および寄生虫症（SOC）の TEAE の全体的な発現頻度は、投与期間がより長いことから予測されていたとおり、主要及び補助的な安全性プールに比べて高かった。感染症は、デュピルマブ+TCS 併合群の 53.9%及びプラセボ+TCS 群の 57.8%の患者で報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/1]）。全試験期間中の重篤な感染症は、デュピルマブ+TCS 併合群の 0.5%及びプラセボ+TCS 群の 1.0%の患者で報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.1/1]）。感染症の傾向は、16 週間の主要な安全性プールで述べたものと同様であった。

結論－感染症および寄生虫症：

感染症は、投与期間が 16 週間までの臨床試験ではデュピルマブの投与を受けた患者の 33.6%、プラセボの投与を受けた患者の 32.3%に報告された。デュピルマブ群に報告された最もよく見られた感染症（併合群で 2%超）には、鼻咽頭炎、上気道感染、及び口腔ヘルペスが含まれた。R668-AD-1224 試験では 52 週間の投与期間中にデュピルマブ+TCS の投与を受けた患者の 53.9%、プラセボ+TCS の投与を受けた患者の 57.8%に報告された。重篤な感染症は、全試験期間中にデュピルマブ+TCS の投与を受けた患者の 0.5%、プラセボ+TCS の投与を受けた患者の 1.0%に報告された。

2.1.6.2 皮膚および皮下組織障害**主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）**

16 週間の投与期間中の皮膚および皮下組織障害（SOC）の TEAE の全体的な発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群に比べてプラセボ群で高かった。最もよく見られた TEAE であるアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 13.2% [70/529 名] 及び 12.0% [62/518 名]）に比べてプラセボ群（30.6% [158/517 名]）により高い頻度で報告された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/1]）。全ての患者の投与期間の合計に基づいて算出された 100 患者・年当たりの TEAE の発現患者数として示される、TEAE の相対的な発現頻度についても、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.2.8/1]）。

16 週間の投与期間中の皮膚および皮下組織障害（SOC）の重度の TEAE（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.5/1]）及び治験薬投与下に発現した SAE（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.2.1.2/1]）の全体的な発現頻度は、いずれも各投与群で 6%未満であり、デュピルマブの

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

各投与群に比べてプラセボ群で高かった。これらの重度のTEAE及び治験薬投与下に発現したSAEは、予想されていたとおり、そのほぼ全ての事象がアトピー性皮膚炎であり、デュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群に高い頻度で報告された。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの12～16週間の投与期間中の皮膚および皮下組織障害（SOC）のTEAEに関する解析の結果は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.6/1](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52週間データ

52週間の投与期間中の皮膚および皮下組織障害（SOC）のTEAEの全体的な発現頻度は、投与期間がより長いことから予測されていたとおり（52週間に対し16週間）、主要な安全性プールで観察されたものよりも高かった。TEAEは、デュピルマブ+TCSの投与を受けた患者の31.5%（134/425名）及びプラセボ+TCSの投与を受けた患者の53.0%（167/315名）に報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/1](#)）。重篤な有害事象は、52週間の投与期間中にデュピルマブ+TCSの投与を受けた患者の0.7%（3/425名）及びプラセボ+TCSの投与を受けた患者の0.6%（2/315名）に報告された（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.3/1](#)]）。有害事象の傾向は、16週間の主要な安全性プールで述べたものと同様であった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/1](#)]、[[R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/1](#)]）。

2.1.6.3 眼障害

結膜炎及び結膜炎に関連する特定の眼障害は、[2.1.5.2](#)項で追加のAESIとして既出した。本SOCに属するその他の有害事象については、種々の投与群に同程度の発現頻度で認められた。

2.1.6.4 一般・全身障害および投与部位の状態

一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）に属するTEAEは、[2.1.2.1](#)項で既出した。

2.1.6.5 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及びR668-AD-1021 試験（16週間の単独療法）

16週間の投与期間中の良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）のTEAEの発現頻度は、全ての投与群で同程度であり、プラセボ群、デュピルマブ300 mg Q2W群、及び300 mg QW群でそれぞれ1.2%、1.3%、及び1.4%であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/1](#)]）。また、曝露補正後の発現率についても全ての投与群で同程度であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.2.8/1](#)]）。最もよく見られたTEAEは、良性病変であった。2名以上で報告された悪性の新生物の事象はなかった。これらの事象のほとんどは、重症度が軽度又

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

は中等度であった。重篤な事象は、2件が報告されており、デュピルマブ 300 mg QW 群の患者で報告されたホジキン病及び 300 mg Q2W 群の患者で報告された脂肪腫の事象であった。

- 26歳の女性患者（被験者番号 [REDACTED]）は、初回で唯一の治験薬の投与から4日後の20[REDACTED]年6月30日に、古典的ホジキンリンパ腫のSAEを発現した（[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 14 [REDACTED] narrative]）。本事象は、重症度が重度の医学的に重要な事象と判断された。同日、患者は胸部に突き刺すような痛みを感じて医師を受診し、胸部X線検査を受けた。胸部X線検査の結果、縦隔のリンパ節腫大が認められた。鎖骨上リンパ節生検で古典的ホジキンリンパ腫が陽性であり、CD30+、CD15+、CD3-、CD20は結節性硬化型ホジキン病を示唆していた。同年* 7月17日、患者に化学療法が開始された。治験薬の投与は本事象の発現のため中止された。治験担当医師の報告では、治験薬の投与中止後に本事象の改善は見られなかった。同年* 8月26日、患者は同意を撤回し、治験実施医療機関に対しその後の接触をしないよう要請した。本AE報告の時点で患者は回復していなかった。翌年* 1月27日、患者と接触し、古典的ホジキンリンパ腫は慢性で安定しているとの報告を受けた。治験薬初回投与から4日後にリンパ腫が診断されたこと及びリンパ腫は急速に進行することがないことから、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- 37歳の男性患者（被験者番号 [REDACTED]）は、治験薬初回投与から13週後のDay 92（20[REDACTED]年10月1日）に重症度が中等度の右胸部の脂肪腫のSAEを発現した（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [REDACTED] narrative]）。本事象は、入院を必要としたため重篤となった。患者は息切れを起こし、肺炎を疑われたが、検査中にX線で腫瘍が認められた。胸部X線（胸部AP、臥位）では疾患を示す特徴は見られなかった。同年* 10月9日、患者は入院して胸腔鏡検査を受け、その際右胸部の脂肪腫が摘除された。同年* 10月12日、組織学的検査で顆粒球の著減を伴う出血性脂肪腫が判明したが、悪性所見はなかった。同年* 10月16日（Day 107）に患者は退院し、本事象は消失した。患者は本事象の発現のため同年* 10月1日から同年* 11月26日まで治験薬の投与を中断した。脂肪腫の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

主要な安全性プールと同様に、TEAEの発現頻度はプラセボ群とデュピルマブ 300 mg 以上/月群で同程度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Post-text Table 7.2.1.6/1]）。重篤な事象は、補助的な安全性プールで更に3件が報告されており、デュピルマブ 300 mg 以上/月群の患者で報告された菌状息肉症及び扁平上皮癌、並びにプラセボ群の患者で報告された表皮内悪性黒色腫であった。菌状息肉症の事象については、2.1.4.1項で既出した。

- デュピルマブ 300 mg QW 群の44歳の女性患者（被験者番号 [REDACTED]）は、重症度が中等度の右前腕の扁平上皮癌のSAEを発現した。患者は複数の扁平上皮癌発現の病歴があった（上

腕 20 年、20 年 月、及び 20 年、右手 20 年 月から 20 年 月、左手の扁平上皮癌）。患者は 20 年 12 月 4 日にデュピルマブの初回投与を受け、20 年 2 月 13 日に本事象前の最終投与を受けた。本事象の発現時点で合計 11 回の投与を受けていた。患者は同年* 4 月 23 日に試験終了時来院のため実施医療機関を受診し、右上腕の痛みを伴う病変について訴えた。患者はこの病変は同年* 2 月 14 日、すなわち治験薬初回投与から 10 週後に発現したと報告した。薄片生検が実施され、重症度が中等度の扁平上皮癌の診断が確定した。治療として掻爬術を伴う電気乾燥療法を実施された。患者は同年* 4 月 28 日に帰宅した。治療した医師はこの治療法により病変が完全に治療したと判断した。扁平上皮癌は同年* 4 月 28 日に消失したと判断された。治験担当医師により本事象は重症度が中等度と判断され、治験薬との因果関係が否定された。

- プラセボ群の 78 歳の女性患者（被験者番号 [REDACTED]）は、Day 118（20 年 月 日）に重症度が重度と報告された表皮内黒色腫（表皮内悪性黒色腫）の治験薬投与下の SAE を発現した。患者は同日生検により確定診断された。本事象は医学的に重要と判断されたため重篤となった。治験薬の投与は 20 年 月 日に開始された。事象発現前の直近の投与日は 20 年 月 日（Day 106）であった。その時点で、患者は合計 16 回のプラセボを投与されており、追跡調査期間中であった。20 年 月 日（Day 128）に小さな黒色腫は完全に除去された。同日、表皮内悪性黒色腫の事象は消失したと判断された。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間及び 52 週間データ

16 週間の投与期間及び 52 週間の投与期間中の本 SOC の TEAE の全体的な発現頻度は、各投与群で同程度であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/1]、[Post-text Table 7.2.1.7/1]）。16 週間の投与期間中の発現頻度はプラセボ+TCS 群、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群でそれぞれ 1.3%、0.9%及び 1.3%であり、52 週間の投与期間中の発現頻度はそれぞれ 3.2%、4.5%、及び 2.2%であった。曝露補正後の発現率についても各投与群で同程度であった。主要及び補助的な安全性プールと同様に、本 SOC で報告された事象のほとんどは良性の新生物の事象であった。皮膚乳頭腫の TEAE の他に、2 名以上で報告された個々の PT はなかった。SAE の発現頻度は各投与群で同程度であった。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

TEAE の全体的な発現頻度は、全体で 2.4%であり、これは R668-AD-1224 LTT 試験での発現頻度と同程度であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.2.1.2/1]）。報告された事象のほとんどは皮膚に関連するものであった。皮膚以外に関連する新生物の事象では、発現頻度の上昇が異なる傾向を示すものはなかった。

結論－良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：

デュピルマブが新生物の全体的な発現頻度を上昇させるという兆候はなかった。本 SOC に属する TEAE の発現頻度はデュピルマブの各投与群とプラセボ群で同程度であり、いずれの悪性の新生物の事象についても発現頻度の上昇は見られなかった。

2.1.6.6 その他の器官別大分類

筋骨格系および結合組織障害（SOC）及び胃腸障害（SOC）のデータを検討した。

これらの SOC に属する TEAE、SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、主要な安全性プール、補助的な安全性プール、R668-AD-1224 LTT 試験（52 週間の TCS 併用療法）、及び R668-AD-1225 OLE 試験でのデュピルマブ又はプラセボの投与を受けた患者で概して同程度であった。注目すべき事象については、ADR の詳細な評価（2.1.7 項）で論じる。

2.1.7 デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）

デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）は、申請者により判断された「薬剤の薬理学的作用の一部として発現した又はその発現が予測できないものであり、薬剤の使用と合理的に関連性のある望ましくない作用」と定義した。この定義には薬剤の使用中に認められた全ての TEAE が含まれるのではなく、事象の発現と薬剤の使用との関連性に合理的な可能性のある TEAE のみが含まれる。

ADR の主要な評価は、主要な安全性プールを対象に行った。潜在的な ADR を特定する際の補足の裏付けとして、より大規模な患者集団である補助的な安全性プールを用いて TEAE の頻度を詳細に評価した。また 52 週間のプラセボ対照 TCS 併用療法試験である第 3 相 R668-AD-1224 LTT 試験についても対象に含めて ADR の評価を行った。R668-AD-1224 試験の評価は、長期投与時又は TCS との併用投与時に発現する可能性のある潜在的な ADR の特定を可能なものとする。

主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及び R668-AD-1224 試験を対象に 16 週間の投与期間中の比較的よく見られる TEAE を評価した。ADR の評価に 16 週間の投与期間を用いることによって、主要な安全性プールの患者の大多数を占める第 3 相の R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験での患者の追跡調査期間の差により生じる潜在的な交絡的影響は抑えられる（1.2.1 項、表 21 参照）。また、16 週間の投与期間を用いることは、有効性評価項目と同じ解析対象期間での安全性の結果を提示することができる。R668-AD-1224 試験を対象に 52 週間の投与期間中の比較的よく見られる TEAE を評価し、デュピルマブの長期投与時に発現する潜在的な ADR についても特定した。

逐次的な方法を用いて ADR の特定を行った。

最初に、AESI の評価で特定された用語を考慮に入れた（2.1.5.2 項参照）。これらの AESI の科学的な及び規制上の根拠は、1.1.1 項で既出した。

次に、比較的よく見られる TEAE について算出された Cox モデルによるハザード比を用いてスクリーニングを行い、プラセボ群に対するハザード比の 95%CI の下限が 1 を上回る TEAE を特定した。また、プラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群に 1%以上高い頻度で認められた TEAE に

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

ついてスクリーニングを行い、潜在的な ADR と見なされる追加の TEAE を特定した。最後に、低い頻度の TEAE（1%未満の頻度）のうちプラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群により高い頻度で認められた事象を考慮に入れた。

2.1.2.1項で述べたとおり、プラセボ群に比べてデュピルマブ群により高い頻度で認められた TEAE に重点を置いたこのアプローチは感度が高いものであるが、プラセボ群で発現頻度が高かった多くの TEAE があるように特異度が高いものではない。したがって、潜在的な ADR の基準に合致する全ての TEAE について、以下の検討事項を用いてデュピルマブとの潜在的な関連性をさらに評価した。

- デュピルマブ群とプラセボ群との発現頻度の差は種々の安全性集団（16 週間の主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及び R668-AD-1224 試験の 52 週間の投与期間）に一貫して認められるものであったか否か
- 用量反応関係があったか否か、又は用量群にわたって一貫性のあるデータであったか否か
- 潜在的な ADR はデュピルマブの作用機序、投与経路、又は分子構造と一致するものであったか否か
- 潜在的な ADR は他の原因又はその他の事項（例えば、蜂刺れ後のアナフィラキシー）で説明されるものであったか否か

2.1.7.1 特に注目すべき有害事象（AESI）の評価

2.1.5.2項で述べたとおり、事前に規定した AESI に関する解析ではデュピルマブ群での発現頻度はプラセボ群と同程度であった。したがって、次の AESI 分類において ADR は特定されなかった：アナフィラキシー反応、治療を要する急性アレルギー反応、菌状息肉症又は皮膚 T 細胞性皮膚疾患、2 週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症、臨床的な内部寄生虫感染、24 時間を超えて持続する重度の ISR、又は自殺行為。

結膜炎 TEAE は、追加の AESI として包括的に解析された（2.1.5.2項）。主要な安全性プール（表 39）、補助的な安全性プール（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.1/1]）、及び R668-AD-1224 LTT 試験（表 40）において、16 週間の投与期間中の眼障害（SOC）の事象はプラセボ群の患者に比べてデュピルマブの投与を受けた患者により高い頻度で報告された。この頻度の上昇に関与した主な事象は、アレルギー性結膜炎、結膜炎、及び細菌性結膜炎の用語であった。重要な点として、眼瞼炎、眼乾燥、及び眼そう痒症を含むこれらの結膜炎事象の大半は、重症度が軽度又は中等度で、重篤と判断されず、概して治療により消失しており、またデュピルマブの投与中止に至らなかった。AESI の事後解析に基づき、結膜炎、細菌性結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥、及び眼そう痒症を ADR と判断した。

2.1.7.2 ADR を特定するための比較的良好に見られる TEAE の検討

Cox モデルによるハザード比及び 95%信頼区間：

主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の比較的良好に見られる TEAE について Cox モデルによるハザード比及びその 95%CI (1.1.3.4.1項で定義) を用いて解析し、比較的良好に見られる TEAE (PT) のうちプラセボ群に対するハザード比の 95%CI の下限が 1 を上回る事象を特定した (表 65)。これらの事象は、結膜炎、アレルギー性結膜炎、注射部位反応、口腔ヘルペス、頭痛、及び好酸球増加症であった。

比較的良好に見られる TEAE (PT) のうちプラセボ群に対するハザード比の 95%CI の上限が 1 未満であった事象は、アトピー性皮膚炎及びそう痒症であった。

結膜炎事象：結膜炎、細菌性結膜炎、及びアレルギー性結膜炎は、追加の AESI の検討に基づき ADR と判断されている (2.1.7.1項)。

注射部位反応：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の注射部位反応の発現頻度は、プラセボ群 (5.4%) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 9.6% 及び 13.9%) で高かった (表 39)。プラセボ群との差は 4.2% から 8.5% の範囲であった。デュピルマブの各投与群での注射部位反応の発現頻度の上昇の傾向は、主要な安全性プールを構成する 3 試験 ([Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 53]、[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 53]、[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 40]) 及び R668-AD-1224 LTT 試験 (表 40、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 84]) で一貫して見られた。また、注射部位反応の発現頻度は、補助的な安全性プールでのデュピルマブ 300 mg 以上/月群でも高く ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1])、R668-AD-1224 試験の 52 週間の投与期間においてもデュピルマブの各投与群で高かった (表 41、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 85])。注射部位紅班についてもプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で一貫して高い頻度で認められた。注射部位紅班は注射部位反応 (HLT) に含まれる PT であることから、注射部位反応は注射部位紅班の用語を適切に捉えると考えられる。広域の HLT 用語である注射部位反応を ADR と判断した。

口腔ヘルペス：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の口腔ヘルペスの発現頻度は、プラセボ群 (1.5%) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群 (それぞれ 3.8% 及び 2.5%) で高かった (表 39)。プラセボ群との差は 1.0% から 1.3% の範囲であった。デュピルマブの各投与群での口腔ヘルペスの発現頻度の上昇の傾向は、主要な安全性プールを構成する 3 試験 (Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 53、Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 53、Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 40) 及び R668-AD-1224 LTT 試験 (表 40、Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Table 84) で一貫して見られた。したがって、口腔ヘルペスを ADR と判断した。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

頭痛：プラセボ群に対するハザード比の 95%CI は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 1 を上回っていた（表 65）。主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の頭痛の発現頻度は、プラセボ群（5.0%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 8.5% 及び 7.9%）で高かった（表 39）。補助的な安全性プールでの頭痛の発現頻度は、プラセボ群（5.3%）に比べてデュピルマブ 300 mg 以上/月群（8.4%）で高かった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。R668-AD-1224 LTT 試験では、16 週間の投与期間中の頭痛の発現頻度は、プラセボ+TCS 群 4.8% 及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群 3.6% に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群で 6.3% と高かった。この傾向は 52 週間の投与期間でも一貫して見られた（表 40、表 41、Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Tables 84 and 85）。主要な安全性プールでは、頭痛の事象の大半は、プラセボ+TCS 群に認められた 1 件の重度の頭痛の事象を除き（2.1.2.2 項）、重症度が軽度又は中等度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/1]）。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 1 名の患者に頭痛の重篤な事象が報告された（2.1.4.1 項で既出）。治験薬の投与中止に至った頭痛の事象はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.3.1.1/1]）。補助的な安全性プールでは追加の頭痛の重篤な事象はなく、LTT 試験でも頭痛の重篤な事象はなかった。頭痛は臨床試験でよく見られる TEAE であり、頭痛とデュピルマブとの関連性を理解できるような機序は明らかになっていない。投与群間の発現頻度の差は小さく、重度の又は重篤な症例も少ないことから、発現頻度の潜在的な差は小さいと考えられる。全ての情報を考慮し、頭痛を ADR と判断しなかった。

好酸球増加症：好酸球増加症は、プラセボ群に対するハザード比の 95%CI の下限がデュピルマブ 300 mg Q2W 群でのみ 1 を上回っており、潜在的な ADR と特定された（表 65）。主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の好酸球増加症の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg QW 群（0.2%）とプラセボ群（0.4%）で同程度であったが、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（1.7%）で高かった（表 39）。好酸球増加症の関連用語である臨床検査（SOC）の好酸球数増加は、プラセボ群の患者での報告はなかったが、デュピルマブの各投与群の患者で報告された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/1]）。両用語を考慮すると、デュピルマブの各投与群での好酸球増加症事象の発現頻度の上昇は、主要な安全性プールを構成する試験で一貫して見られた（Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 53、Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 53、Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 40）。補助的な安全性プールでは、好酸球増加症はデュピルマブ 300 mg 以上/月群（1.0%）及びプラセボ群（0.7%）に同程度の発現頻度で報告された（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。R668-AD-1224 LTT 試験では、好酸球増加症は 52 週間の投与期間中にプラセボ+TCS 群の患者での報告はなかったが、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 1 名（0.9%）及 300 mg QW+TCS 群の 1 名（0.3%）の患者で報告された（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.5/1]）。臨床検査データの評価から、デュピルマブの投与により好酸球増加症が一過性に発現することが示唆された。正確な機序は不明であるが、好酸球増加症を ADR と判断することは妥当であると考えられる。

表 65 - Cox モデルによるハザード比の 95%CI の下限が 1 以上又は上限が 1 未満であった TEAE
- 主要な安全性プール - SAF

Preferred Term	Placebo QW (N=517) n(%)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529) N (%) [HR (95%CI)]	300 mg QW (N=518) N (%) [HR (95%CI)]	Combined (N=1047) N (%) [HR (95%CI)]
Any Event	359 (69.4)	366 (69.2) [0.95 (0.82 - 1.10)]	357 (68.9) [0.94 (0.81 - 1.08)]	723 (69.1) [0.94 (0.83 - 1.07)]
95% CI lower bound ≥1				
結膜炎	3 (0.6)	21 (4.0) [6.84 (2.04 - 22.92)]	20 (3.9) [6.69 (1.99 - 22.52)]	41 (3.9) [6.77 (2.10 - 21.87)]
注射部位反応	28 (5.4)	51 (9.6) [1.83 (1.15 - 2.90)]	72 (13.9) [2.75 (1.77 - 4.25)]	123 (11.7) [2.26 (1.50 - 3.40)]
口腔ヘルペス	8 (1.5)	20 (3.8) [2.61 (1.13 - 6.00)]	13 (2.5) [1.65 (0.68 - 3.98)]	33 (3.2) [2.08 (0.96 - 4.50)]
好酸球増加症	2 (0.4)	9 (1.7) [8.86 (1.12 - 69.93)]	1 (0.2) [1.03 (0.06 - 16.46)]	10 (1.0) [4.92 (0.63 - 38.47)]
アレルギー性結膜炎	5 (1.0)	16 (3.0) [3.05 (1.12 - 8.34)]	12 (2.3) [2.38 (0.84 - 6.75)]	28 (2.7) [2.75 (1.06 - 7.12)]
頭痛	26 (5.0)	45 (8.5) [1.71 (1.06 - 2.78)]	41 (7.9) [1.60 (0.98 - 2.61)]	86 (8.2) [1.66 (1.07 - 2.57)]

95% CI upper bound <1

アトピー性皮膚炎	158 (30.6)	70 (13.2) [0.37 (0.28 - 0.49)]	62 (12.0) [0.33 (0.25 - 0.44)]	132 (12.6) [0.35 (0.28 - 0.44)]
そう痒症	10 (1.9)	1 (0.2) [0.10 (0.01 - 0.74)]	6 (1.2) [0.59 (0.21 - 1.62)]	7 (0.7) [0.34 (0.13 - 0.89)]

Hazard ratio and its 95% CL are from Cox regression model, which includes treatment group as fixed effects, stratified by study identifier and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA = 4).

Note: NC = not computable

MedDRA Version 18.0

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.10/1

プラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群に 1%以上高い頻度で認められた TEAE :

主要な安全性プールにおいて、比較的よく見られる TEAE のうちプラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群により高い頻度（いずれかのデュピルマブの投与群に PT 別で 1%以上高い頻度）で認められた追加の TEAE は、鼻咽頭炎、上気道感染、単純ヘルペス、下痢、眼瞼炎、眼乾燥、悪心、関節痛、及び咳嗽であった（表 39 ; 単純ヘルペスに関しては、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.5.1.1/1]）。

補助的な安全性では、追加の TEAE は特定されなかった。

R668-AD-1224 試験では、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群へのランダム化は 3:1:3 の割り付け比で実施された。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群での TEAE の発現頻度の情報は、他の投与群に比べて割り付けられた患者数が少なかったため精度の高いものではない。したがって、R668-AD-1224 試験での 52 週間の投与期間に関する解析は、いずれかの投与群に 2%以上の発現頻度で認められた TEAE のうちプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群に 1%以上高い頻度で認められた事象に重点を置いた。R668-AD-1224 試験で特定された追加の TEAE は、以下のとおりである（表 41）。これらの追加の TEAE についても検討した結果を述べる。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

副鼻腔炎 - プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群にそれぞれ 2.9%、1.8%、及び 5.7%の発現頻度で報告された。

紅斑 - プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群にそれぞれ 1.0%、0.9%、及び 3.5%の発現頻度で報告された。

四肢痛 - プラセボ+TCS 及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS の各投与群にそれぞれ 0.6%及び 2.5%の発現頻度で報告された。デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群での報告はなかった。

季節性アレルギー - プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群にそれぞれ 1.9%、1.8%、及び 2.9%の発現頻度で報告された。

眼瞼炎：眼瞼炎の発現頻度は、デュピルマブの各投与群で一貫して高かった。主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の発現頻度は、プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW 群の各投与群でそれぞれ 0.2%、0.4%、及び 1.2%であった (表 39)。補助的な安全性プールでの発現頻度は、プラセボ及びデュピルマブ 300 mg 以上/群でそれぞれ 0.1%及び 0.9%であった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1)。R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の発現頻度は、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群でそれぞれ 1.0%、5.5%、及び 3.5%であった (表 41)。各安全性プール及び試験で一貫性、明らかな用量反応、並びに眼瞼炎は結膜炎と関連することがあるという事実が得られていることから、眼瞼炎を ADR と判断した。

眼乾燥：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の眼乾燥の発現頻度は、プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ 0%、0.2%、及び 1.2%であった (表 39)。補助的な安全性プールでの発現頻度は、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 0.3%及び 0.6%であった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1)。R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の発現頻度は、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群でそれぞれ 1.3%、2.7%、及び 1.9%であった (表 41)。結膜炎の TEAE と関連する眼乾燥の事象が 2 名の患者 (R668-AD-1334 試験のデュピルマブ 300 mg QW 群：被験者番号 [REDACTED]、R668-AD-1021 試験のデュピルマブ 300 mg QW 群：被験者番号 [REDACTED]) で認められた。眼乾燥は、各安全性プール及び試験で一貫してデュピルマブの各投与群に高い頻度で報告された。眼乾燥を潜在的な ADR と判断した。

鼻咽頭炎：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群 (10.1%) 又はデュピルマブ 300 mg QW 群 (10.4%) に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群でのみ (11.2%) 高かった (表 39)。しかしながら、鼻咽頭炎の発現頻度が上昇する傾向は、主要な安全性プールを構成する試験で一貫して見られなかった。R668-AD-1416 試験 (16 週間の投与期間) 及び R668-AD-1021 試験 (全試験期間) での鼻咽頭炎の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W (それぞれ 8.5%及び 25.0%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

及び 300 mg QW（それぞれ 8.4% 及び 25.4%）の各投与群に比べてプラセボ群（それぞれ 9.4% 及び 26.2%）で最も高かった（Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 53、Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 40）。補助的な安全性プールでの鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 9.9% 及び 11.8% であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群（19.4%）又はデュピルマブ 300 mg QW 群（19.0%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群（22.7%）でのみ高かった（表 41）。観察された鼻咽頭炎の発現頻度の大きさを考慮すると、投与群間の発現頻度の差は小さいと考えられる。鼻咽頭炎は臨床試験で比較的良好に見られており、投与群間で発現頻度の名目上の不均衡が認められることがある。また鼻咽頭炎の発現頻度は季節性と関連して変動する可能性がある。デュピルマブの各投与群で鼻咽頭炎の発現頻度の上昇が一貫して見られていないこと、また投与群間の発現頻度の差も小さいことを考慮し、鼻咽頭炎を ADR と判断しなかった。

上気道感染：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の上気道感染の発現頻度は、プラセボ群（2.9%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 3.4% 及び 4.6%）で高かった（表 39）。主要な安全性プールを構成する個々の試験での発現頻度は、第 3 相検証的試験ではプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かったが、第 2b 相試験ではデュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった。補助的な安全性プールでの発現頻度は、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 4.5% 及び 4.4% であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の発現頻度は、プラセボ群、デュピルマブ 300 mg Q2W 群、及び 300 mg QW 群でそれぞれ 10.2%、10.0%、及び 13.7% であった（表 41）。上気道感染は臨床試験で比較的良好に見られており、投与群間で発現頻度の名目上の不均衡が認められることがある。また上気道感染の発現頻度は季節性と関連して変動する可能性がある。デュピルマブの各投与群での発現頻度の上昇は LTT 試験で再現されず主要な安全性プールを構成する個々の試験で一貫性のある傾向ではないこと、また投与群間の発現頻度の差も小さいことを考慮し、上気道感染を ADR と判断しなかった。

単純ヘルペス：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の単純ヘルペスの発現頻度は、プラセボ群（0.8%）又はデュピルマブ 300 mg QW 群（0.8%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群（1.7%）でのみ高かった（表 39）。全試験期間中の発現頻度は、プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ 0.8%、1.9%、0.8% であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.5.1.1/1）。主要な安全性プールを構成する個々の試験で一貫性のある傾向はなかった。補助的な安全性プールでの発現頻度は、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 0.7% 及び 1.2% であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。R668-AD-1224 LTT 試験では、16 週間の投与期間中の発現頻度はプラセボ+TCS 群（0.3%）及びデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（0.9%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（1.3%）で高かった（表 40）。52 週間の投与

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

期間中の発現頻度は、プラセボ+TCS 群（0.6%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 2.7%及び 1.6%）で高かった（表 41）。口腔ヘルペスの用語は既に ADR と判断されている。単純ヘルペスは、口周辺に発現したものではなく、その他の皮膚粘膜部位に発現した限局性ヘルペス病変として報告されたものである。また、これらの事象は全身性のヘルペス性状湿疹とは異なる事象で、その多くは重症度が軽度又は中等度であった（表 43）。これらの根拠の総合性を考慮し、単純ヘルペスを ADR と判断した。

関節痛：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の関節痛の発現頻度は、プラセボ群（1.7%）又はデュピルマブ 300 mg QW 群（0.8%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 群で高かった（2.8%）（表 39）。この用量反応と逆向きの傾向は、用量反応関係よりも確率的に得られた結果であることが示唆される。この解釈の裏付けとして、主要な安全性プールを構成する試験で一貫してデュピルマブの各投与群での関節痛の発現頻度が上昇する傾向は見られなかった（Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Table 53、Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Table 53、Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Table 40）。R668-AD-1416 試験での関節痛の発現頻度は、プラセボ（2.6%）、デュピルマブ 300 mg Q2W（2.5%）、及び 300 mg QW（0.8%）の各投与群で同程度であった。補助的な安全性プールでの関節痛の発現頻度は、プラセボ群 1.6%及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群 1.9%であり、意味のある差を示すものではなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の関節痛の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 4.5%及び 3.2%）に比べてプラセボ+TCS 群（4.8%）で高かった（表 41）。一貫性のある傾向でないことから、関節痛を ADR と判断しなかった。

下痢及び悪心：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の下痢及び悪心の各発現頻度は、プラセボ群（それぞれ 1.7%及び 1.0%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W（それぞれ 3.4%及び 1.9%）及び 300 mg QW（それぞれ 1.9%及び 2.1%）の各投与群で高かった（表 39）。補助的な安全性プールのプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での下痢の発現頻度はそれぞれ 1.7%及び 2.5%、悪心の発現頻度はそれぞれ 1.6%及び 1.8%であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。しかしながら、R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の下痢及び悪心の各発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS（それぞれ 0.9%及び 1.8%）及び 300 mg QW+TCS（それぞれ 3.8%及び 2.9%）の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群（それぞれ 4.1%及び 3.8%）で高かった（表 41）。デュピルマブの各投与群での発現頻度の上昇は一貫性のある傾向でないこと、また投与群間の発現頻度の差も小さいことから、下痢及び悪心を ADR と判断しなかった。

咳嗽：主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の咳嗽の発現頻度は、プラセボ群（0.8%）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 1.9%及び 1.4%）で高かった（表 39）。主要な安全性プールを構成する個々の試験で一貫性のある傾向はなく、発現頻度はプラセボ群に比べ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

デュピルマブ 300 mg Q2W でのみ高かった。R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の咳嗽の発現頻度は、プラセボ+TCS (2.5%)、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS (2.7%)、及び 300 mg QW+TCS (3.2%) の各投与群で同程度であった (表 41)。デュピルマブの各投与群での発現頻度の上昇は一貫性のある傾向でないこと、また投与群間の発現頻度の差も小さいことから、咳嗽を ADR と判断しなかった。

副鼻腔炎: R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の副鼻腔炎の発現頻度は、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群でそれぞれ 2.9%、1.8%、及び 5.7% であった (表 41)。プラセボ+TCS 群とデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群との差は 2.8% であった。曝露補正後の発現率では同様の傾向が示された。R668-AD-1224 LTT 試験での患者のベースライン時の喘息、鼻茸、及び副鼻腔炎の病歴は投与群間でほぼ均衡していた。副鼻腔炎の発現頻度は、主要な安全性プールではプラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ 1.2%、0.4%、及び 0.4% (表 39)、補助的な安全性プールではプラセボ群及デュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 1.0% 及び 0.5% であった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1)。各安全性プールとの一貫性のない結果、デュピルマブの投与により感染症の全体的な発現頻度が上昇していないという事実、並びに鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした第 2a 相 ACT12340 試験において副鼻腔の徴候及び症状に対するデュピルマブの確個たる効果を示す成績が得られていることから、副鼻腔炎を ADR と判断しなかった。

紅斑: R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の皮膚及び皮下組織障害 (SOC) に属する紅斑の発現頻度は、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群でそれぞれ 1.0%、0.9%、及び 3.5% であった (表 41)。プラセボ+TCS 群とデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群との差は 2.5% であった。注目すべき点として、紅斑の発現頻度は、主要な安全性プールではプラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ 0%、0.2%、及び 0.4%、補助的な安全性プールではプラセボ群及デュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 0.1% 及び 0.2% であり、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg QW 群で同程度であった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/1 and Pool 3 Table 7.2.1.4/1)。紅斑は、他の病変の消失と同様に通常 AD 病変が消失する際の最終徴候であり、疾患の活動性の改善を表すものであると考えられる。この理由に加えて LTT 試験と各安全性プールで一貫していない結果であることから、紅斑を ADR と判断しなかった。

四肢痛: R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の四肢痛の発現頻度は、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群でそれぞれ 0.6%、0%、及び 2.5% であった (表 41)。四肢痛の発現頻度は、主要な安全性プールではプラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ 1.0%、1.3%、及び 0.8% (表 39)、補助的な安全性プールではプラセボ群及デュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 0.7% 及び 1.0% であった (Module 5.3.5.3-1

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。この有害事象は非特異的な性質であること、主要な安全性プールでの結果に用量反応関係がないこと、及び R668-AD-1224 LTT 試験ではこの事象がデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で報告されていないという事実が得られていることから、四肢痛を ADR と判断しなかった。

季節性アレルギー： R668-AD-1224 LTT 試験での 52 週間の投与期間中の季節性アレルギーの発現頻度は、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群でそれぞれ 1.9%、1.8%、及び 2.9%であった（表 41）。プラセボ+TCS 群とデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群との差は 1.0%であった。曝露補正後の発現率では一貫性のある傾向が示された。季節性アレルギーの発現頻度は、主要な安全性プールではプラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ 0%、0.4%、及び 0.8%、補助的な安全性プールではプラセボ群及デュピルマブ 300 mg 以上/月群でそれぞれ 0.1%及び 0.5%であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/1 and Pool 3 Table 7.2.1.4/1）。投与群間の発現頻度の差は小さいこと、またデュピルマブはアレルギーに対する身体反応を阻害するという事実が得られていることから、デュピルマブが季節性アレルギーと関連する可能性は小さいと考えられる。したがって、季節性アレルギーを ADR と判断しなかった。

臨床的関連を評価した低い頻度で見られる TEAE：

さらに、その他の低い頻度の ADR を特定するため、主要な安全性プール及び R668-AD-1224 LTT 試験での 16 週間の投与期間中の発現頻度が 1%未満であった TEAE を検討した。検討の結果、デュピルマブと潜在的に関連する安全性上の懸念のある重篤な又は稀な事象は示されなかった。

2.1.7.3 特定されたデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）

全ての TEAE の検討により特定された ADR の一覧を表 66 に示す。

表 66 - プラセボ対照試験（主要な安全性プール [単独療法]、R668-AD-1224 試験 [TCS 併用療法]）でデュピルマブの投与を受けた患者に発現したデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）

ADR by Preferred Term	Primary Safety Pool - Week 16			R668-AD-1224 LTT - Week 16		
	Placebo QW (N=517)	Dupilumab		Placebo + TCS (N=315)	Dupilumab + TCS	
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)		300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)
注射部位反応	28 (5.4%)	51 (9.6%)	72 (13.9%)	18 (5.7%)	11 (10.0%)	50 (15.9%)
アレルギー性結膜炎	5 (1.0%)	16 (3.0%)	12 (2.3%)	10 (3.2%)	7 (6.4%)	22 (7.0%)
眼瞼炎	1 (0.2%)	2 (0.4%)	6 (1.2%)	2 (0.6%)	5 (4.5%)	8 (2.5%)
結膜炎	3 (0.6%)	21 (4.0%)	20 (3.9%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	8 (1.5%)	20 (3.8%)	13 (2.5%)	5 (1.6%)	3 (2.7%)	8 (2.5%)
眼そう痒症	1 (0.2%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.6%)	2 (1.8%)	9 (2.9%)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

ADR by Preferred Term	Primary Safety Pool - Week 16			R668-AD-1224 LTT - Week 16		
	Dupilumab			Dupilumab + TCS		
	Placebo QW (N=517)	300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)	Placebo + TCS (N=315)	300 mg Q2W (N=110)	300 mg QW (N=315)
細菌性結膜炎	2 (0.4%)	7 (1.3%)	8 (1.5%)	2 (0.6%)	1 (0.9%)	6 (1.9%)
眼乾燥	0	1 (0.2%)	6 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (1.8%)	3 (1.0%)
単純ヘルペス	4 (0.8%)	9 (1.7%)	4 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.9%)	4 (1.3%)
好酸球増加症	2 (0.4%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)

MedDRA version 18.0

Primary Safety Pool (pool 2): R668-AD-1334, R668-AD-1416, and R668-AD-1021.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ad1224_ae_pt_padr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ad1224_ae_pt_padr_s_t_j_i.rtf (09AUG2016 - 10:24)

プラセボ対照試験での TCS との併用療法で投与したときのデュピルマブの安全性プロファイルは、プラセボ対照単独療法試験でのデュピルマブの安全性プロファイルと同様であり、TCS との併用療法において追加の ADR は特定されなかった。

SOC 別で一覧化した ADR 及びその頻度を表 67 に示す。

表 67 - デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）の一覧（SOC 別）

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
感染症および寄生虫症		結膜炎 (4.0%) 口腔ヘルペス (3.8%) 細菌性結膜炎 (1.9%) 単純ヘルペス ^a (1.7%)			
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症 (1.7%)			
眼障害		アレルギー性結膜炎 (7.0%) 眼そう痒症 (2.9%) 眼瞼炎 (4.5%) 眼乾燥 (1.8%)			
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 (15.9%)				

Note: Adverse drug reaction は、次の規約の頻度別及び器官別大分類別で一覧化した: Very common (10%以上)、Common (1%以上 10%未満)、Uncommon (0.1%以上 1%未満)、Rare (0.01%以上 0.1%未満)、Very rare (0.01%未満); Not known (頻度不明)。

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

Source: 表 39 (Primary Safety Pool), 表 40 (R668-AD-1224 LTT)

2.1.8 有害事象に関する総括

全体として、臨床試験でのデュピルマブの忍容性は良好であった。デュピルマブの二つの用法・用量の安全性プロファイルは、いずれも良好であり、プラセボの投与を受けた患者での安全性プロファイルと概して同様であった。プラセボの投与を受けた患者に比べてデュピルマブの投与を受けた患者により高い頻度で認められた TEAE は、ISR、頭痛、結膜炎、眼瞼炎、及び口腔ヘルペスであった。口腔ヘルペスを除く細菌性、ウイルス性、又は日和見感染症については、プラセボとの比較によるデュピルマブ投与での全体的な発現頻度の上昇はなかった。

デュピルマブと関連するアナフィラキシー反応の報告はなかった。血清病様反応及び血清病が 2 名の患者で報告された。プラセボとの比較によるデュピルマブ投与と関連する ISR の発現頻度の上昇は、生物学的製剤の SC 注射で見られるものと一致していた。ISR の事象のうち、重度の事象は稀であり、重篤な事象はなかった。また、ISR の発現により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。結膜炎及び眼瞼炎は、デュピルマブの投与を受けた患者に比較的好く見られる事象として特定されたため、ADR に分類される。これらの事象は、概して重症度が軽度又は中等度であり、投与制限を受けずに 65% の事象は第 3 相試験の 52 週間の投与期間中に消失した。本 AD 臨床プログラムにおいて 3 名の死亡例が認められたが、これらの死亡例はいずれもデュピルマブと関連するものではなかった。

デュピルマブを TCS との併用療法で 16 週間投与したときの TEAE プロファイルは、単独療法で 16 週間投与したときの TEAE プロファイルと概して同様であった。デュピルマブを単独療法又は TCS との併用療法で投与したときのデュピルマブ 300 mg Q2W と 300 mg QW の安全性プロファイルの間に臨床的に意味のある差はなかった。

デュピルマブを長期投与したときの TEAE プロファイルは、単独療法で 16 週間投与したときの TEAE プロファイルと概して同様であった。また、短期投与又は長期投与したときのデュピルマブ 300 mg Q2W と 300 mg QW の安全性プロファイルの間に臨床的に意味のある差はなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

本臨床的安全性の概要に含まれる全ての臨床試験について、死亡、SAE、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の文章による説明を各治験総括報告で提示する（表 68）。

表 68 - 申請資料中の個別有害事象の文章による説明の記載箇所

Module	Study Number	Patient/Subject Narratives
Atopic Dermatitis		
Module 5.3.3.2-1	R668-AD-0914 CSR	[Section 10 Patient Narratives]
Module 5.3.3.2-2	R668-AD-1026 CSR	[Section 11 Patient Narratives]
Module 5.3.4.2-1	R668-AD-1314 CSR	[Section 12 Patient Narratives]
Module 5.3.4.2-2	R668-AD-1307 CSR	[Section 12 Patient Narratives]
Module 5.3.5.1-1	R668-AD-1121 CSR	[Section 10 Patient Narratives]
Module 5.3.5.1-2	R668-AD-1117 CSR	[Section 10 Patient Narratives]
Module 5.3.5.1-3	R668-AD-1021 CSR	[Section 10 Patient Narratives]

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Module	Study Number	Patient/Subject Narratives
Module 5.3.5.1-4	R668-AD-1334 CSR	[Section 14 Patient Narratives]
Module 5.3.5.1-5	R668-AD-1416 CSR	[Section 14 Patient Narratives]
Module 5.3.5.1-6	R668-AD-1224 CSR	[Section 14 Patient Narratives]
Module 5.3.5.2-1	R668-AD-1225 CSR	[Section 14 Patient Narratives]
Healthy Subjects		
Module 5.3.1.2-1	PKM12350 CSR	[Section 15.3.3 Subject Narratives]
Module 5.3.1.2-2	PKM14161 CSR	[Section 15.3.3 Subject Narratives]
Module 5.3.1.2-3	PKM14271 CSR	[Section 15.3.3 Subject Narratives]
Module 5.3.3.1-1	R668-AS-0907 CSR	[Section 8 Subject Narratives]
Module 5.3.3.1-2	R668-HV-1108 CSR	[Section 10 Subject Narratives]
Module 5.3.3.1-3	TDU12265 CSR	[Section 15.3.2 Subject Narratives]
Other Populations		
Asthma		
Module 5.3.5.4-1	ACT11457CSR	[Section 15.3.3 Patient Narratives]
Module 5.3.5.4-2	DRI12544 CSR	[Section 15.3.3 Patient Narratives]
Module 5.3.5.4-3	LTS12551 CSR	[Section 15.3.3 Patient Narratives]
Nasal Polyps		
Module 5.3.5.4-4	ACT12340 CSR	[Section 15.3.1 Patient Narratives]

3 臨床検査値の評価

本項では、主要な安全性プール（プラセボ対照を用いた 16 週間のデュピルマブ単独療法）、補助的な安全性プール（プラセボ対照を用いた 12～16 週間のデュピルマブ単独療法）、併用療法集団（プラセボ対照を用いた 16 週間のデュピルマブ+TCS 併用療法）、及び LTT 安全性集団（プラセボ対照を用いた 52 週間のデュピルマブ投与及び非盲検による 52 週間のデュピルマブ投与）の四つの異なる集団から得られた臨床検査値の結果を提示する。

1.2.1項で述べたとおり、個々の患者の追跡調査期間は、患者が参加していた先行試験の追跡調査期間に留まっていたか又は投与期間終了時以降に維持療法試験若しくはOLE試験へ移行したか否かによって異なっている。デュピルマブの各投与群での追跡調査期間へ移行した患者の割合はプラセボ群に比べて低かった。したがって、追跡調査期間中に観察されたプラセボ群とデュピルマブの各投与群の間の差は注意して解釈されるべきである。

3.1 血液学的検査

3.1.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

赤血球及び血小板：

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、及び平均赤血球容積（MCV）のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に注目すべき傾向はなかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.1.1/1](#)]）。また、各投与群の赤血球検査項目のベースラインからの変化量の平均値又は中央値の間に著明な差は認められなかった。

デュピルマブの各投与群（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）ではプラセボ群に比べて血小板数の平均値がベースラインから Week 16 に向けてやや大きく減少する傾向が示されており、血小板数のベースラインからの減少はデュピルマブ 300 mg Q2W 群でより大きかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 9.1.1.1/1-Platelets \[\$10^9/L\$ \]](#)]）。血小板数が治験薬投与後に基準範囲下限未満であった患者の割合は、試験中のいずれの時点においても 5%未満であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.2.1/1](#)]）。16 週間の投与期間中の血小板減少症（PT）の TEAE は、プラセボ群の 2 名に報告されたが、デュピルマブの各投与群に報告されなかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/1](#)]）。血小板数減少（PT）の TEAE は、デュピルマブ 300 mg QW 群の 2 名に報告されたが、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及びプラセボ群に報告されなかった。

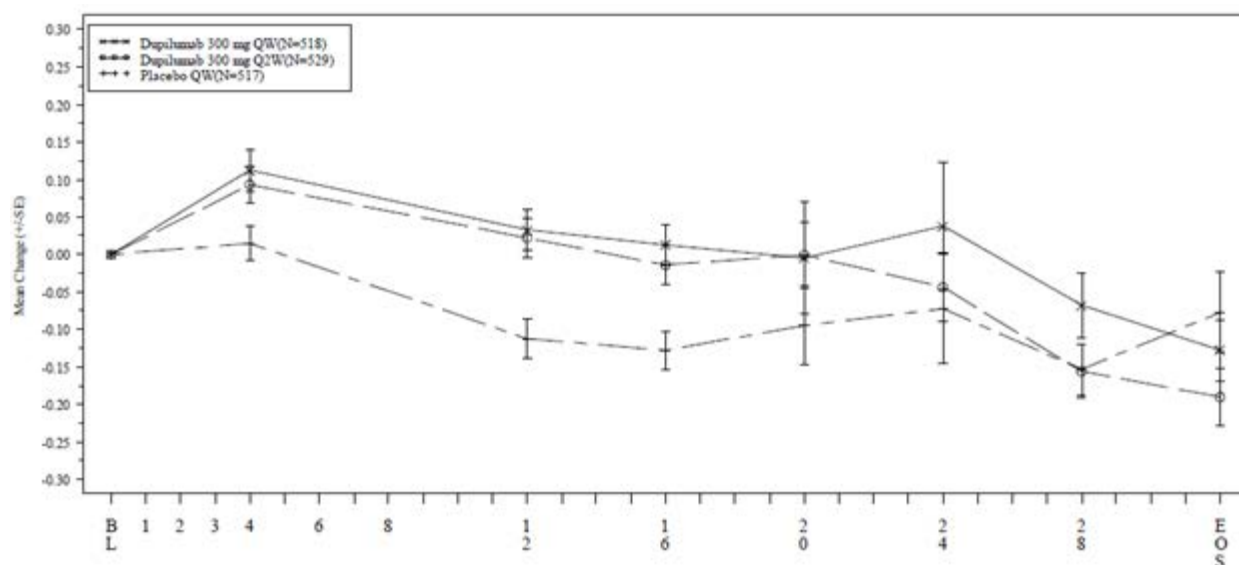
2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

白血球：

デュピルマブの各投与群では、好酸球数のベースラインからの一過性増加が見られたが、Week 16 までにほぼベースライン値へ低下した（図 7）。デュピルマブの各投与群では、Week 16 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において、プラセボ群に比べて好酸球数の平均値がベースラインからやや大きく増加する傾向が示された。各来院時での平均値と SD からはデュピルマブの各投与群とプラセボ群の好酸球数の間に相当な重なりがあることが示唆された。Week 16 時点での好酸球数（単位： 10^9 個/L）の平均値（ $\pm$ SD）は、プラセボ群で 0.484（ $\pm$ 0.4859）に対し、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 0.579（ $\pm$ 0.6663）及び 300 mg QW 群で 0.626（ $\pm$ 0.6862）であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.1.1/2]）。好酸球増加症及び好酸球数増加の事象については、2.1.7項で ADR と判断された好酸球増加症と共に既出した。

図 7 - 好酸球数のベースラインからの変化量（平均値 $\pm$ 標準誤差） - 主要な安全性プール - SAF



Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 9.1.1.1/2-Eosinophils (10^9 /L)

全ての投与群において、好中球数の平均値がベースラインから Week 16 に向けて減少した。各投与群間の差は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。

好塩基球、リンパ球、及び単球のベースラインから Week 16 までの変化量にデュピルマブの各投与群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差はなかった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.1.1/2、[Pool 2 Figure 9.1.1.1/2])。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでのプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群の赤血球及び血小板並びに白血球の各検査項目のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に関する結果は、主要な安全

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

性プールで観察されたものと概して一致していた（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.1.1.1/1](#)], [[Pool 3 Table 9.1.1.1/2](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

16 週間の投与期間中のデュピルマブ+TCS の各投与群（300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS）の血液学的検査項目のベースラインからの変化量の平均値は、主要な安全性及び補助的な安全性プールでのデュピルマブ単独療法試験で観察されたものと概して一致していた。Week 16 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において、デュピルマブ+TCS の各投与群ではプラセボ+TCS 群に比べて血小板数（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Figure 9.1.1.1/1](#)]）及び好中球数（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/2](#)]）の平均値がベースラインからやや大きく減少した。

主要な安全性及び補助的な安全性プールでの結果と異なり、好酸球数のベースラインからの増加は TCS と併用して投与を行うデュピルマブ又はプラセボのいずれの投与群においても認められなかった。一方で、好酸球数のベースラインからの減少は、Week 16 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において全ての投与群に認められ、デュピルマブ+TCS の各投与群に比べてプラセボ+TCS 群でより大きかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/2](#), [[R668-AD-1224 Post-text Figure 9.1.1.1/2](#)]）。

その他の赤血球検査項目（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/1](#)], R668-AD-1224 Post-text Figure 9.1.1.1/1）及び白血球検査項目（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/2](#) and Post-text Figure 9.1.1.1/2）については、ベースラインからの変化量の平均値又は中央値に注目すべき傾向は見られず、各投与群のベースラインからの変化量の間に顕著な差はなかった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験での 52 週間の投与期間を通して見た場合、好酸球数のベースラインからの増加は、Week 52 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において、デュピルマブ+TCS 又はプラセボ+TCS のいずれの投与群においても認められなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/2](#) and Post-text Figure 9.1.1.1/2）。

上述した R668-AD-1224 試験での最初の 16 週間の投与期間で観察された血小板数及び好中球数のベースラインからの傾向は、52 週間の投与期間においても見られた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/1](#) and Post-text Figure 9.1.1.1/1, R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/2 and Post-text Figure 9.1.1.1/2）

その他の赤血球検査項目（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/1](#) and Post-text Figure 9.1.1.1/1）及び白血球検査項目（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.1.1/2](#) and Post-text Figure 9.1.1.1/2）については、ベースラインからの変化量の平均値又は中央値に注目すべき傾向は見られず、各投与群のベースラインからの変化量の間に顕著な差はなかった。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析では、全ての来院ごとの投与前後の評価（最長の追跡調査が行われた患者では少なくとも Week 60 まで）において、各投与群での血小板数、好中球数、及びリンパ球数のベースラインからの変化量の平均値は、主要な安全性及び補助的な安全性プールで観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.1.1.1/1]、[R668-AD-1225 Post-text Table 9.1.1.1/2]）。

3.1.2 個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

赤血球及び血小板：

赤血球検査項目（ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCH、MCHC、MCV、赤血球数）及び血小板数の値がベースライン時に基準範囲内であった患者の大半は、全ての来院（Week 4、12、16、28、及び試験終了時）ごとの投与前後の評価において、投与後も基準範囲内であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.2.1/1]、[Pool 2 Figure 9.1.1.1/1]）。赤血球検査項目及び血小板数の値がベースライン時に基準範囲内から投与後に低値又は高値へシフトした患者の割合は、全ての来院ごとの投与前後の評価において、全ての投与群で投与後も同程度であった。血小板数の値がベースライン時に高値であった患者は全ての投与群で低い割合であり、これらの患者の多くでは血小板数の値が投与期間終了時まで基準範囲内へシフトした。

白血球数：

白血球検査項目（好塩基球、リンパ球、単球、好中球、好酸球、及び白血球）の値がベースライン時に基準範囲内であった患者の多くでは、全ての来院ごと投与前後の評価において、投与後も基準範囲内であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.2.1/2]）。

投与前後の評価において好酸球数の値がベースライン時に基準範囲内から Week 16 に高値へシフトした患者の割合はプラセボ群 7.4%（26/352 名）、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 10.1%（38/376 名）、及び 300 mg QW 群 15.1%（52/352 名）であり、好酸球数の値がベースライン時に基準範囲内から投与後に高値へシフトした患者の割合についてデュピルマブの用量反応関係が注目された。好酸球数の値がベースライン時に高値であった患者の割合は全ての投与群で高かったが、Week 16 までに高値から基準範囲内へシフトした患者の割合はデュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった（表 69）。好酸球増加症及び好酸球数増加の事象については、2.1.7 項で ADR と判断された好酸球増加症と共に既出した。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 69 - 好酸球数のベースラインから Week 16 までのシフト
- 主要な安全性プール - SAF

Treatment	Visit	Evaluation n/N1 (%)	Baseline Status		
			Low	Normal	High
Placebo QW (N=517)	Week 4	Low	0/0	0/367	0/114
		Normal	0/0	328/367 (89.4)	37/114 (32.5)
		High	0/0	39/367 (10.6)	77/114 (67.5)
	Week 12	Low	0/0	0/342	0/106
		Normal	0/0	311/342 (90.9)	58/106 (54.7)
		High	0/0	31/342 (9.1)	48/106 (45.3)
	Week 16	Low	0/0	0/352	0/110
		Normal	0/0	326/352 (92.6)	58/110 (52.7)
		High	0/0	26/352 (7.4)	52/110 (47.3)
Dupilumab 300 mg Q2W (N=529)	Week 4	Low	0/0	0/379	0/118
		Normal	0/0	327/379 (86.3)	34/118 (28.8)
		High	0/0	52/379 (13.7)	84/118 (71.2)
	Week 12	Low	0/0	0/372	0/119
		Normal	0/0	326/372 (87.6)	50/119 (42.0)
		High	0/0	46/372 (12.4)	69/119 (58.0)
	Week 16	Low	0/0	0/376	0/120
		Normal	0/0	338/376 (89.9)	46/120 (38.3)
		High	0/0	38/376 (10.1)	74/120 (61.7)
Dupilumab 300 mg QW (N=518)	Week 4	Low	0/0	0/359	0/126
		Normal	0/0	309/359 (86.1)	41/126 (32.5)
		High	0/0	50/359 (13.9)	85/126 (67.5)
	Week 12	Low	0/0	0/346	0/124
		Normal	0/0	292/346 (84.4)	56/124 (45.2)
		High	0/0	54/346 (15.6)	68/124 (54.8)
	Week 16	Low	0/0	0/345	0/126
		Normal	0/0	293/345 (84.9)	54/126 (42.9)
		High	0/0	52/345 (15.1)	72/126 (57.1)

Percentages are based on the total number of patients with at least one value at the visit in each column as the denominator

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.2.1/2

Week 4 来院時の評価において好中球数の値がベースライン時に基準範囲内から低値へシフトした患者の割合は、プラセボ群（0% [0/446 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群（それぞれ 1.9% [9/472 名] 及び 2.2% [10/456 名]）で高かった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.2.1/2）。好中球数の値がベースライン時に基準範囲内から投与後に低値へシフトした患者の割合は、全ての投与群で Week 16 までに同程度となった。

その他の全ての白血球検査項目（好塩基球、リンパ球、単球、及び白血球）については、ベースライン時に低値、基準範囲内、又は高値から投与後に低値、基準範囲内、又は高値のいずれかへシフト

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

した患者の割合は、全ての投与群で同程度であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.2.1/2）。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

赤血球及び血小板：

プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での全ての赤血球検査項目及び血小板数のベースラインからのシフトに関する結果は、主要な安全性プールで観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.1.2.1/1]）。

白血球：

補助的な安全性プールでの全ての白血球検査項目のベースラインからのシフトに関する結果は、主要な安全性プールで観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.1.2.1/2]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

赤血球及び血小板：

R668-AD-1224 試験のプラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群での全ての赤血球検査項目及び血小板数のベースラインからのシフトに関する結果は、主要な安全性及び補助的な安全性プールでのデュピルマブ単独療法で観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.2.1/1]）。

白血球：

R668-AD-1224 試験のプラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群での最初の16週間の投与期間中の好酸球数及び好中球数のベースラインからのシフトに関する傾向は、主要な安全性及び補助的な安全性プールでのデュピルマブ単独療法で観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.2.1/2]）。

その他の全ての白血球検査項目（好塩基球、リンパ球、単球、及び白血球）については、ベースラインからシフトした患者の割合は全ての投与群で同程度であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.2.1/2）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

赤血球及び血小板：

R668-AD-1224 試験のプラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群での全ての赤血球検査項目及び血小板数のベースラインから Week 52 までのシフトに関する結

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

果は、ベースラインから Week 16 までのシフトに関する結果と同様であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.2.1/1）。

白血球：

R668-AD-1224 試験のプラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群での好酸球数及び好中球数のベースラインから Week 52 までのシフトに関する傾向は、最初の 16 週間について述べたものと同様であった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.2.1/2）。

その他の全ての白血球検査項目（好塩基球、リンパ球、単球、及び白血球）については、ベースラインからシフトした患者の割合は全ての投与群で同程度であった。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

赤血球及び血小板：

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析において、全ての赤血球検査項目及び血小板数のベースラインからのシフトに関する結果は主要な安全性及び補助的な安全性プールでのベースラインから Week 16 までのシフトに関する結果と同様であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.1.2.1/1]）。

白血球：

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析において、好酸球数のベースラインからのシフトについて試験集団間で比較した結果、デュピルマブ未投与集団での好酸球数の値がベースライン時に基準範囲内から投与後に高値へシフトした患者の割合は再投与集団よりも高かった。再投与集団での好酸球数がベースラインからシフトした患者の割合は投与中断集団及び投与継続集団と同程度であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.1.2.1/2]）。

その他の全ての白血球検査項目（好塩基球、リンパ球、単球、好中球、及び白血球）については、ベースラインからシフトした患者の割合はデュピルマブ未投与集団と再投与集団で同程度であった（Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.1.2.1/2）。

3.1.3 臨床的に重要な検査異常値

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

赤血球及び血小板：

赤血球検査項目及び血小板数の臨床的に重要な検査異常値（PCSV）の発現頻度はいずれの投与群も低く、全ての投与群で同程度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.3.1/1]）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

白血球：

PCSV 基準「 0.5×10^9 個/L 超又は ULN 超」に該当する好酸球数増加が認められた患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で僅かに高かった（表 70）。また、PCSV 基準「 1.0×10^9 個/L 未満（黒人）又は 1.5×10^9 個/L 未満（非黒人）」に該当する好中球数低値が認められた患者の割合もプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で僅かに高かった。その他の全ての白血球検査項目については、PCSV の発現頻度は全ての投与群で概して同程度であった。

表 70 - 臨床的に重要な検査異常値（血液学的検査：白血球）

- 主要な安全性プール - SAF

Treatment-emergent PCSV Category	Placebo QW (N=517) n/N1 (%)	Dupilumab		
		300 mg Q2W (N=529) n/N1 (%)	300 mg QW (N=518) n/N1 (%)	Combined (N=1047) n/N1 (%)
Patients with at least one treatment-emergent PCSV	153/509 (30.1)	168/522 (32.2)	167/509 (32.8)	335/1031 (32.5)
Leukocytes ($10^9/L$)				
<2.0 Giga/L and ≥ 2.0 Giga/L at baseline (Black); <3.0 Giga/L and ≥ 3.0 Giga/L at baseline (Non-Black)	0/509 0	0/522	1/509 (0.2)	1/1031 (<0.1)
≥ 16.0 Giga/L and <16 Giga/L at baseline	7/509 (1.4)	9/522 (1.7)	5/509 (1.0)	14/1031 (1.4)
Basophils ($10^9/L$)				
>0.1 Giga/L and ≤ 0.1 Giga/L at baseline	26/508 (5.1)	32/522 (6.1)	26/509 (5.1)	58/1031 (5.6)
Eosinophils ($10^9/L$)				
(>0.5 Giga/L and >ULN) and (≤ 0.5 Giga/L or $\leq$ ULN at baseline)	79/508 (15.6)	95/522 (18.2)	101/509 (19.8)	196/1031 (19.0)
Lymphocytes ($10^9/L$)				
>4.0 Giga/L and ≤ 4.0 Giga/L at baseline	17/508 (3.3)	15/522 (2.9)	19/509 (3.7)	34/1031 (3.3)
Monocytes ($10^9/L$)				
>0.7 Giga/L and ≤ 0.7 Giga/L at baseline	60/508 (11.8)	48/522 (9.2)	37/509 (7.3)	85/1031 (8.2)
Neutrophils ($10^9/L$)				
<1.0 Giga/L and ≥ 1.0 Giga/L at baseline (Black); <1.5 Giga/L and ≥ 1.5 Giga/L at baseline (Non-Black)	6/508 (1.2)	9/522 (1.7)	10/509 (2.0)	19/1031 (1.8)

A patient who had 2 or more treatment-emergent PCSVs in a given PCSV category was counted only once. Patient who had post-baseline PCSV but without baseline value was counted as having treatment emergent PCSV.

Percent (%) is calculated using the number of patients with treatment-emergent PCSVs over the number of evaluable patients (N1) for a given parameter.

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.1.3.1/2

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

赤血球及び血小板：

補助的な安全性プールのプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での赤血球検査項目及び血小板数の PCSV の結果は、主要な安全性プールで観察されたものと同様の結果であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.1.3.1/1]）。

白血球：

補助的な安全性プールのプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での白血球検査項目の PCSV の結果は、主要な安全性プールで観察されたものと同様の結果であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.1.3.1/2](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

赤血球及び血小板：

Week 52 までの赤血球検査項目及び血小板数の PCSV の発現頻度は、プラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群で概して同程度であった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.3.1/1](#)]）。

白血球：

PCSV 基準「 0.5×10^9 個/L 超又は ULN 超」に該当する好酸球数高値が認められた患者の割合は、プラセボ+TCS 群（15.3% [48/314 名]）及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（13.9% [15/108 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（21.0% [65/310 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.1.3.1/2](#)]）。PCSV 基準「 1.0×10^9 個/L 未満（黒人）又は 1.5×10^9 個/L 未満（非黒人）」に該当する好中球数低値が認められた患者の割合は、プラセボ+TCS 群（1.6% [5/314 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群（それぞれ 4.6% [5/108 名] 及び 2.9% [9/310 名]）で高かった。

その他の全ての白血球検査項目については、PCSV の発現頻度は全ての投与群で概して同程度であった。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

赤血球及び血小板：

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析において、赤血球検査項目及び血小板数の PCSV の傾向は主要及び補助的な安全性プールで観察されたものと同様であった（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.1.3.1/1](#)]）。

白血球：

PCSV 基準「 0.5×10^9 個/L 超又は ULN 超」に該当する好酸球数高値が認められた患者の割合は、投与中断集団及び投与継続集団に比べてデュピルマブ未投与集団及び再投与集団で高かった（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.1.3.1/2](#)]）。

3.2 血液生化学的検査

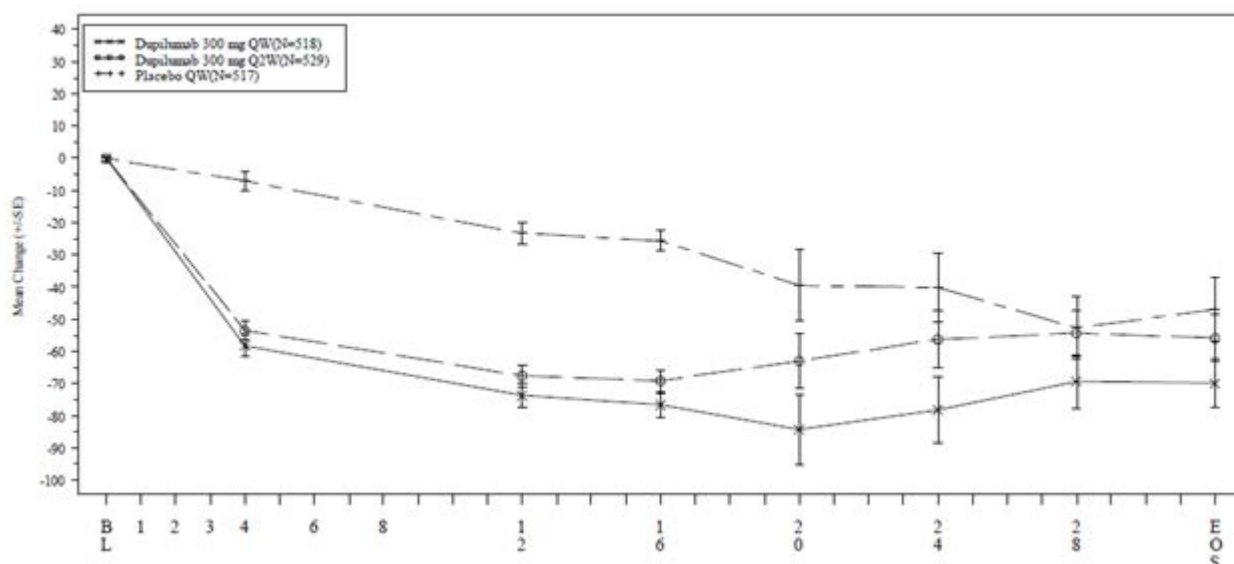
3.2.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

Week 16 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において、乳酸脱水素酵素（LDH）の進行性の低下がプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により大きな変化で見られた（[図 8](#)、[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.1.1/4\]](#)）。この結果は、AD の疾患活動性及び重症度と LDH 値の間の直接的な相関関係について述べた文献報告と整合するものであった（[\[Kou 2014\]](#)、[\[Mukai 1990\]](#)）。Week 16 から試験終了時までの期間では、デュピルマブの各投与群の LDH 値はプラセボ群と同程度の値へ向けて徐々に上昇した。

図 8 - 乳酸脱水素酵素のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）

- 主要な安全性プール - SAF



Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 9.2.1.1/4

評価されたその他の全ての血液生化学検査項目（代謝機能：アルブミン、CPK、グルコース、総蛋白、電解質：Na、K、Cl、Ca、重炭酸塩、腎機能：クレアチニン、血中尿素窒素 [BUN]、尿酸、肝機能：アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]、アスパラギン酸トランスフェラーゼ [AST]、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、脂質：総コレステロール、低比重リポ蛋白 [LDL]、高比重リポ蛋白 [HDL]、トリグリセリド）については、全ての投与群においてベースラインからの変化量の平均値又は中央値に識別できる程度の傾向は見られなかった。また、いずれの投与群間において

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

もベースラインからの変化量の平均値又は中央値に顕著な差はなかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 9.2.1.1/1, 9.2.1.1/2, 9.2.1.1/3, 9.2.1.1/4, and 9.2.1.1/5](#)]）。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールのプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での血液生化学検査項目の全ての結果は、主要な安全性プールで観察されたものと一致していた（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 9.2.1.1/1, 9.2.1.1/2, 9.2.1.1/3, 9.2.1.1/4, and 9.2.1.1/5](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

デュピルマブ+TCS 併用療法の R668-AD-1224 試験での血液生化学検査項目のベースラインから Week 16 までの変化量に関する全ての結果は、主要な安全性及び補助的な安全性プールで観察されたものと一致していた（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 9.2.1.1/1, 9.2.1.1/2, 9.2.1.1/3, 9.2.1.1/4, and 9.2.1.1/5](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験のプラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群での血液生化学検査項目のベースラインから Week 52 までの変化量に関する傾向は、最初の 16 週間の投与期間で観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 9.2.1.1/1, 9.2.1.1/2, 9.2.1.1/3, 9.2.1.1/4, and 9.2.1.1/5](#)）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析において、デュピルマブ未投与集団及び再投与集団では LDH 値の進行性の低下が評価された投与期間にわたって継続して見られた（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.2.1.1/4](#)]）。両投与集団の LDH 値は評価された投与期間にわたって同様に推移した。

評価されたその他の全ての血液化学検査項目については、デュピルマブ未投与集団又は再投与集団においてベースラインからの変化量の平均値又は中央値に注目すべき傾向は見られなかった。また、R668-AD-1225 試験のいずれの部分集団間においてもベースラインからの変化量の平均値又は中央値に顕著な差はなかった（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 9.2.1.1/1, 9.2.1.1/2, 9.2.1.1/3, 9.2.1.1/4, and 9.2.1.1/5](#)]）。

3.2.2 個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

血液生化学検査項目（代謝機能：アルブミン、CPK、グルコース、総蛋白、電解質：Na、K、Cl、Ca、重炭酸塩、腎機能：クレアチニン、BUN、尿酸、肝機能：ALT、AST、アルカリホスファターゼ、LDH、総ビリルビン、脂質：総コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド）の値がベースライン

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

時に基準範囲内であった患者の大半は、全ての来院ごとの投与前後の評価において、投与後も基準範囲内であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 9.2.2.1/1, 9.2.2.1/2, 9.2.2.1/3, 9.2.2.1/4, and 9.2.2.1/5](#)]）。

全ての投与群において、患者の多くは LDH 値がベースライン時に高値を示していた。この結果は、AD の疾患活動性及び重症度と LDH 値の間の直接的な相関関係について述べた文献報告と整合するものであった（Kou 2014、Mukai 1990）。全ての投与群において、LDH 値がベースライン時に高値から投与後に基準範囲内へシフトした患者の割合がベースラインから Week 16 までの期間にわたって徐々に上昇した（表 71）。Week 16 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において、LDH 値が高値から基準範囲内へシフトした患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W 及び 300 mg QW の各投与群で高かった。デュピルマブの両投与群の間で患者の割合に差はなかったことが注目された。

表 71 - 乳酸脱水素酵素のベースラインから Week 16 までのシフト
- 主要な安全性プール - SAF

Treatment	Visit	Evaluation	Baseline Status		
			Low	Normal	High
Placebo QW (N=517)	Week 4	Low	3/6 (50.0)	5/341 (1.5)	0/143
		Normal	3/6 (50.0)	300/341 (88.0)	46/143 (32.2)
		High	0/6	36/341 (10.6)	97/143 (67.8)
	Week 12	Low	3/6 (50.0)	8/316 (2.5)	0/133
		Normal	3/6 (50.0)	287/316 (90.8)	58/133 (43.6)
		High	0/6	21/316 (6.6)	75/133 (56.4)
	Week 16	Low	3/6 (50.0)	8/327 (2.4)	0/138
		Normal	3/6 (50.0)	296/327 (90.5)	65/138 (47.1)
		High	0/6	23/327 (7.0)	73/138 (52.9)
Dupilumab 300 mg Q2W (N=529)	Week 4	Low	3/6 (50.0)	13/360 (3.6)	0/141
		Normal	3/6 (50.0)	339/360 (94.2)	113/141 (80.1)
		High	0/6	8/360 (2.2)	28/141 (19.9)
	Week 12	Low	4/5 (80.0)	14/353 (4.0)	1/140 (0.7)
		Normal	1/5 (20.0)	338/353 (95.8)	124/140 (88.6)
		High	0/5	1/353 (0.3)	15/140 (10.7)
	Week 16	Low	2/6 (33.3)	14/355 (3.9)	0/143
		Normal	4/6 (66.7)	338/355 (95.2)	130/143 (90.9)
		High	0/6	3/355 (0.8)	13/143 (9.1)
Dupilumab 300 mg QW (N=518)	Week 4	Low	4/7 (57.1)	14/347 (4.0)	1/143 (0.7)
		Normal	3/7 (42.9)	326/347 (93.9)	107/143 (74.8)
		High	0/7	7/347 (2.0)	35/143 (24.5)
	Week 12	Low	4/6 (66.7)	22/334 (6.6)	0/138
		Normal	2/6 (33.3)	308/334 (92.2)	122/138 (88.4)
		High	0/6	4/334 (1.2)	16/138 (11.6)
	Week 16	Low	6/6 (100)	24/334 (7.2)	0/141

Treatment	Visit	Evaluation	Baseline Status		
			Low	Normal	High
		Normal	0/6	309/334 (92.5)	129/141 (91.5)
		High	0/6	1/334 (0.3)	12/141 (8.5)

Percentages are based on the total number of patients with at least one value at the visit in each column as the denominator
Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.2.1/4

その他の全ての血液生化学検査項目については、ベースライン時に低値、基準範囲内、又は高値から投与後に低値、基準範囲内、又は高値のいずれかへシフトした患者の割合は、全ての投与群で同程度であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.2.1/4）。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールのプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での血液生化学検査項目のベースラインからのシフトに関する全ての結果は、全ての投与前後の評価において主要な安全性プールで観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.2.2.1/1]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

R668-AD-1224 試験での最初の 16 週間の血液生化学検査項目のベースラインからのシフトに関する傾向は、主要な安全性及び補助的な安全性プールで観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 9.2.2.1/1, 9.2.2.1/2, 9.2.2.1/3, 9.2.2.1/4, and 9.2.2.1/5]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験のプラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群での血液学的検査項目のベースラインから Week 52 までのシフトに関する傾向は、最初の 16 週間の投与期間で観察されたものと一致していた（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 9.2.2.1/1, 9.2.2.1/2, 9.2.2.1/3, 9.2.2.1/4, and 9.2.2.1/5）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析において、主要な安全性及び補助的な安全性プールでの結果と一致して、デュピルマブ未投与集団及び再投与集団での LDH 値がベースライン時に高値であった患者のうち、85%を超える患者では LDH 値が Week 32 までに基準範囲内へシフトした（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.2.2.1/4]）。

その他の全ての血液生化学的検査項目については、R668-AD-1225 試験でのベースラインからシフトした患者の割合は、主要及び補助的な安全性プールで観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 9.2.2.1/1, 9.2.2.1/2, 9.2.2.1/3, 9.2.2.1/4, and 9.2.2.1/5]）。

3.2.3 臨床的に重要な検査異常値

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

代謝機能検査：

代謝機能検査項目（グルコース、アルブミン、クレアチンキナーゼ、C－反応性蛋白）の PCSV 基準に該当する検査異常値が認められた患者の割合は、全ての投与群で同程度であり、個々の PCSV の発現頻度も全ての投与群で均衡していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.3.1/1]）。

電解質検査：

電解質検査項目（Na、K、Cl）の PCSV 基準に該当する検査異常値が認められた患者の割合は、全ての投与群で同程度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.3.1/2]）。

腎機能検査：

腎機能検査項目（クレアチニン、BUN、尿酸）の PCSV 基準に該当する検査異常値が認められた患者の割合は、全ての投与群で同程度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.3.1/3]）。

肝機能検査：

肝機能検査項目（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総 [及び直接] ビリルビン）の PCSV 基準に該当する検査異常値が認められた患者の割合は全ての投与群で同程度であり、個々の PCSV の発現頻度も全ての投与群で均衡していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.3.1/4]）。

eDISH グラフ分析により薬物性肝障害の解析を実施した。eDISH グラフ分析では、Hy の法則として知られており、重篤な肝障害のマーカーとして確立している、ULN の 3 倍を超える ALT 値と ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値の組み合わせによる範囲への個々の患者の到達が治験薬と関連性があるか否かについて評価した。患者の大半では、投与後の ALT 値及び総ビリルビン値が基準範囲内であった。いずれの投与群においても eDISH グラフ分析での Hy の法則の範囲へ到達した患者はいなかった（図 9）。

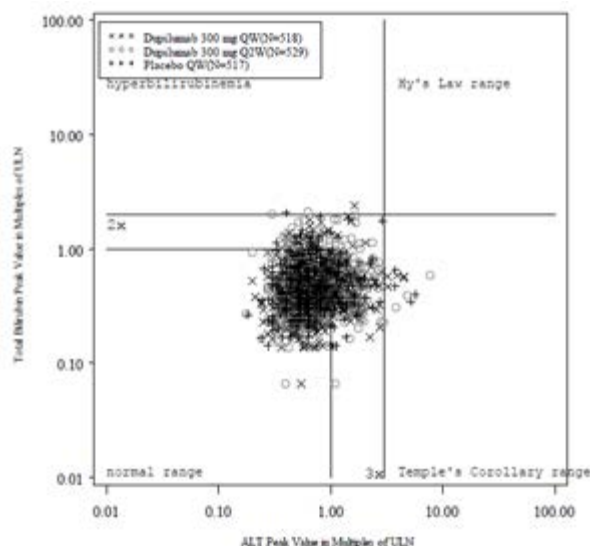
2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 9 - 薬物性肝障害 - ALT と総ビリルビンの各最高値の組み合わせによる eDISH プロット

（閾値：ALT は基準範囲上限の 3 倍、総ビリルビンは基準範囲上限の 2 倍）

- 主要な安全性プール - SAF



Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Figure 9.2.2.1/1

脂質検査：

脂質検査項目（総コレステロール、トリグリセリド）の PCSV 基準に該当する検査異常値が認められた患者の割合は全ての投与群で同程度であり、個々の PCSV の発現頻度も全ての投与群で均衡していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.2.3.1/4]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

主要な安全性プールでの結果と一致して、補助的な安全性プールでの全ての血液生化学検査項目の PCSV の発現頻度は、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg 以上/月群で均衡していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Post-text Tables 9.2.3.1/1, 9.2.3.1/2, 9.2.3.1/3, 9.2.3.1/4, and 9.2.3.1/5]）。eDISH グラフ分析では、補助的な安全性プールのほとんどの患者は投与後の ALT 値及び総ビリルビン値が基準範囲内であった。いずれの投与群においても Hy の法則の範囲へ到達した患者はいなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Figure 9.2.2.1/1]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

ベースラインから Week 52 までの期間において、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 及び 300 mg QW+TCS の各投与群では PCSV 基準「ULN の 3 倍超、10 倍未満」に該当する CPK 高値が認められた患者の割合が若干上昇する傾向が見られた（プラセボ+TCS 群 5.7% [18/314 名] に対し、デュピルマブ+TCS 併合群 8.4% [35/418 名]）（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.2.3.1/1]）。R668-AD-1224

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

試験でのその他の全ての血液生化学検査項目の PCSV の発現頻度は、全ての投与群で均衡していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 9.2.3.1/1, 9.2.3.1/2, 9.2.3.1/3, 9.2.3.1/4, and 9.2.3.1/5]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験において、代謝機能検査項目の PCSV 基準に該当する検査異常値が認められた患者の割合は、全体集団で 29.3% (412/1408 名) であり、デュピルマブ未投与集団で 25.7% (147/571 名)、再投与集団で 42.6% (153/359 名) であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.2.3.1/1]）。最もよく見られた検査異常値は、低血糖の PCSV 基準「3.9 mmol/L 以下又は基準範囲下限未満」に該当するグルコースの検査異常値であり（全体集団で 13.1% [184/1408 名]）、デュピルマブ未投与集団で 11.4% (65/571 名)、再投与集団で 18.7% (67/359 名) であった。低血糖の PCSV が認められた 1 名の患者には低血糖の TEAE が報告されており、この事象は治験薬との因果関係が否定された（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Listings 2.7.1/1]、[R668-AD-1225 Listings 2.8.1/3]）。

3.3 尿検査

3.3.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

尿検査項目（pH、比重）のベースラインからの変化量については、各投与群の間に意味のある差はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.3.1.1/1]、[Pool 2 Figure 9.3.1.1/1]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの結果は、主要な安全性プールで観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.3.1.1/1]、[Pool 3 Figure 9.3.1.1/1]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験での結果は、主要な安全性及び補助的な安全性プールでのデュピルマブ単独療法の投与群で観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.3.1.1/1]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験での結果は、主要な安全性及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 試験で観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.3.1.1/1]）。

3.3.2 個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

全ての投与群（プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW）において、尿検査項目の値がベースライン時に基準範囲内であった患者の多くは Week 16 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において投与後も基準範囲内を継続していた（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.3.2.1/1](#)]）。pH 又は比重のいずれかの値がベースラインからシフトした患者の割合は、全ての投与群で同程度であった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールのプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での尿検査項目のベースラインからのシフトに関する結果は、Week 16 までの全ての来院ごとの投与前後の評価において主要な安全性プールで観察されたものと同様であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.3.2.1/1](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

R668-AD-1224 試験での尿検査項目のベースラインから Week 16 までのシフトに関する結果は、主要及び補助的な安全性プールで観察されたものと一致していた（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.3.2.1/1](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験での 52 週間の投与期間中の尿検査項目のベースラインからのシフトに関する傾向は、最初の 16 週間の投与期間で観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.3.2.1/1](#)）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析での尿検査項目のベースラインからのシフトに関する結果は、主要な安全性及び補助的な安全性プールでのベースラインから Week 16 までの結果と同様であった（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 9.3.2.1/1](#)]）。

3.3.3 臨床的に重要な検査異常値

尿検査項目の PCSV については、主要な安全性プール、補助的な安全性プール、R668-AD-1224 LTT 試験、及び R668-AD-1225 OLE 試験において臨床的に意味のある変化及び各投与群の間に意味のある差は認められなかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 9.3.3.1/1](#)]、[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 9.3.3.1/1](#)]、[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 9.3.3.1/1](#)]、[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post text Table 9.3.3.1/1](#)]）。

3.4 臨床検査値の評価に関する総括

デュピルマブを単独療法で最長16週間投与したときの主要及び補助的な安全性プールでの臨床検査値の結果は、概して注意を引くものではなかった。

単独療法及びTCS併用療法の両方において、デュピルマブの各投与群ではプラセボ群に比べて血小板数及び好中球数の平均値がベースラインからWeek 16に向けてやや大きく減少する傾向を示した。この傾向はWeek 52まで延長した期間においても同様に見られた。これらの二つの血液学的検査項目の変化は、ベースライン時に高値から投与後に基準範囲内へシフトした患者がプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により多く認められたためと考えられる。注目すべき点として、患者の多くは血小板数及び好中球数の値がベースライン時に高値であり、またこれらの患者の多くは投与期間終了時まで基準範囲内へシフトした。血小板減少症及び血小板数減少のTEAEの発現頻度は全体として低く、この血小板数の軽微な減少に伴う何らかの臨床的転帰は見られなかった。好中球数の軽微な減少は、感染症および寄生虫症（SOC）の発現頻度の上昇との関連性はなかった（2.1.2.1項）。

デュピルマブ単独療法において、好酸球数のベースラインからの一時的増加がデュピルマブの各投与群に見られ、その変化量の平均値はWeek 16までの全ての来院ごとの投与前後の評価においてプラセボ群に比べてやや大きかった。この傾向はWeek 52まで延長した期間においても同様に見られた。好酸球数の値がベースライン時に高値であった患者は高い割合であり、デュピルマブの各投与群の患者に比べてプラセボ群のより多くの患者が投与期間終了時まで基準範囲内へシフトした。

LDH値の進行性の低下がプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により大きな変化でベースラインからWeek 16までの期間にわたって見られた。この傾向はWeek 52まで延長した期間においても同様に見られた。この結果と一致して、LDH値がベースライン時に高値から投与後に基準範囲内へシフトした患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった。文献報告（Kou 2014、Mukai 1990）においてADの疾患活動性及び重症度とLDH値の間に直接的な相関関係があることから、プラセボ群と比較してデュピルマブの各投与群でのLDH値のより大きな低下は、ADの重症度の軽減に対するデュピルマブのより高い効果と関連していると考えられる。

eDISH グラフ分析の結果からは、患者に薬物性肝障害が発現したという証拠は示されなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）

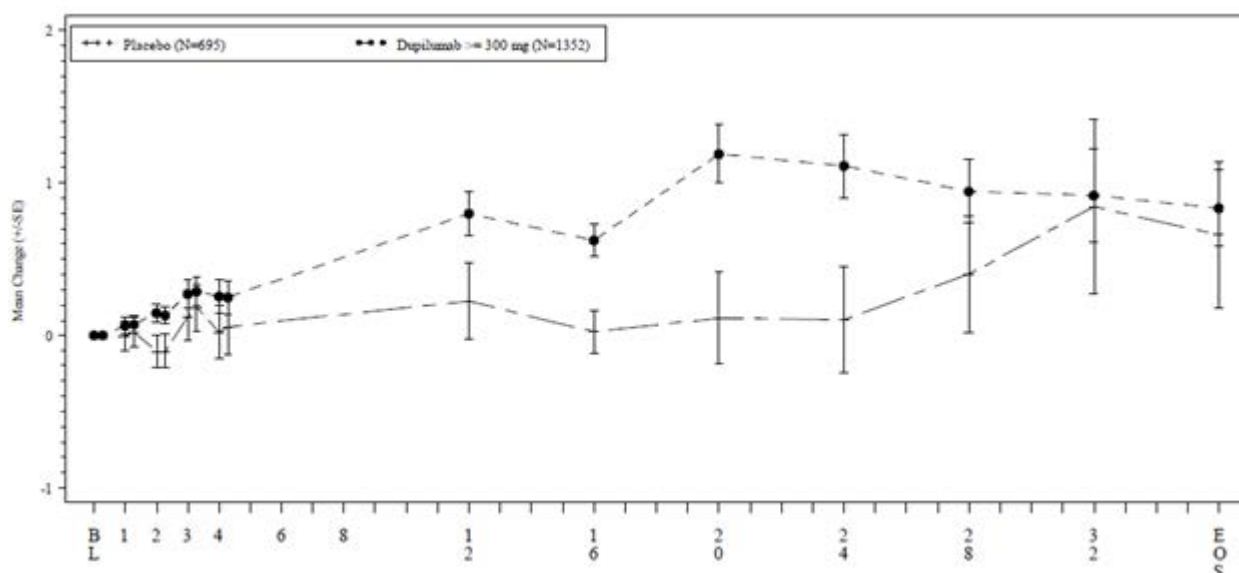
主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW の各投与群の体重、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数（脈拍数）、及び体温のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に注目すべき傾向はなかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 10.1.1/1, 10.1.1/2, 10.1.1/3, 10.1.1/4, 10.1.1/5, and 10.1.1/6](#)]）。また、いずれの投与群の間においてもバイタルサイン検査項目のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に明らかな差はなかった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

デュピルマブ 300 mg 以上/月群では、プラセボ群に比べて体重の平均値及び中央値がベースラインから Week 16 に向けてやや大きく増加する傾向（1 kg 未満の増加）が見られた（[図 10](#)、[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.1.1/1](#)]）。

図 10 - 体重（kg）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）
- 補助的な安全性プール - SAF



Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Figure 10.1.1/1

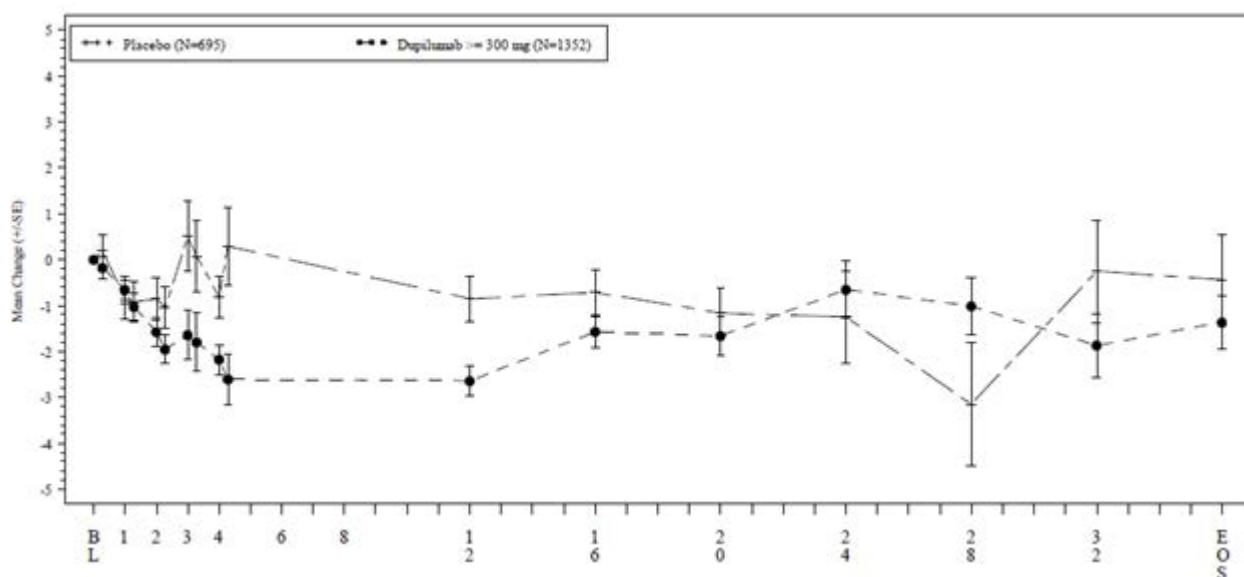
2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

投与開始初期において、デュピルマブ 300 mg 以上/群ではプラセボ群に比べて収縮期血圧がベースラインから Week 4 に向けてやや大きく低下する明らかな傾向が見られた（図 11）。収縮期血圧は、Week 16 までにプラセボ群とデュピルマブ 300 mg 以上/群で同程度になった。

図 11 - 収縮期血圧（mmHg）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）

- 補助的な安全性プール - SAF



Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Figure 10.1.1/2

拡張期血圧、呼吸数、及び心拍数については、プラセボ群とデュピルマブ 300 mg 以上/月群のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に注目すべき傾向はなかった。また、投与群の間でベースラインからの変化量の平均値又は中央値に差はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 10.1.1/3, 10.1.1/4, and 10.1.1/5]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

R668-AD-1224 試験のプラセボ+TCS、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS、及び 300 mg QW+TCS の各投与群での体重及び収縮期血圧のベースラインから Week 16 までの変化量の平均値又は中央値の傾向は、補助的な安全性プールで観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 10.1.1/1 and 10.1.1/2]、[R668-AD-1224 Post-text Figure 10.1.1/1 and 10.1.1/2]）。拡張期血圧、呼吸数、心拍数、及び体温のベースラインから Week 16 までの変化量の平均値及び中央値の傾向は、主要及び補助的な安全性プールで観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 10.1.1/3, 10.1.1/4, 10.1.1/5, and 10.1.1.6]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

R668-AD-1224 試験での体重、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、及び心拍数のベースラインから Week 52 までの変化量の平均値及び中央値の傾向は、ベースラインから Week 16 までの期間で観察されたものと一致していた（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 10.1.1/1, 10.1.1/2, 10.1.1/3, 10.1.1/4, and 10.1.1/5, and Post-text Figure 10.1.1/1 and 10.1.1/2）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験において、デュピルマブ未投与集団及び再投与集団では、補助的な安全性プールでのベースラインから Week 16 までの期間に関する結果と一致して、体重のベースラインから Week 60 までの変化量の平均値及び中央値に軽微な増加が見られた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.1.1/1]）。またデュピルマブ未投与集団及び再投与集団では、Week 60 までの来院ごとの投与前後の評価の多くの時点で、収縮期血圧の低下が見られた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.1.1/2]）。しかしながら、OLE 試験ではプラセボ対照を設けていないため、結論を導き出すことはできなかった。OLE 試験での拡張期血圧、呼吸数、心拍数、及び体温の変化は、主要及び補助的な安全性プールでの結果と概して一致していた（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 10.1.1/3, 10.1.1/4, 10.1.1/5, and 10.1.1/6]）。

4.1.2 臨床的に重要な検査異常値

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、及び体重の PCSV の発現頻度については、主要及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 試験でのプラセボ群とデュピルマブの各投与群との間に意味のある差はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.1.1.1/7]、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.1.1/7]、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 10.1.1/7 and 10.1.1/8]）。

4.2 心電図**4.2.1 ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）**

主要及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 及び R668-AD-1225 試験において、心拍数、QTcB（Bazett 補正）間隔、及び QTcF（Fridericia 補正）間隔のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。また、ベースラインからのシフト及び PCSV の発現頻度についても臨床的に意味のある傾向は見られなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 10.1.2/1, 10.1.2/2, and 10.1.2/4]、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 10.1.2/1, 10.1.2/2, and 10.1.2/4]、[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 10.1.2/1, 10.1.2/2, and 10.1.2/4]、[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 10.1.2/1, 10.1.2/2, and 10.1.2/3]）。

4.3 身体的所見

4.3.1 個々の患者の変化（ベースラインからのシフト）

身体的所見検査項目がベースラインからシフトした患者の割合は、R668-AD-1224 試験での皮膚の所見を除き、各投与群の間で顕著な差はなかった。R668-AD-1224 試験では、皮膚の所見がベースライン時に「臨床的に重要でない異常（abnormal not clinically significant [NCS]）」又は「臨床的に重要な異常（abnormal clinical significant [CS]）」から投与期間中の Week 16 に「正常（normal）」へシフトした患者の割合はプラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS 群で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.1.3/1]）。しかしながら、この傾向は主要及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 試験を通して全てのデュピルマブの投与群で一貫したものではなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.1.3/1]、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.1.3/1]、Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.1.3/1）。

R668-AD-1225 OLE 試験では、主要な解析での身体的所見検査項目のベースラインからのシフトに関する結果は主要な安全性プール及び補助的な安全性プールで観察されたものと概して同様であった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.1.3/1]）。

4.4 免疫原性

4.4.1 抗薬物抗体の結果の要約

全てのモノクローナル抗体と同様に、デュピルマブは ADA 反応を引き起こす可能性がある。このため、デュピルマブの全ての臨床試験では血清試料を採取し、バリデートされた ADA 分析法を用いて免疫原性の評価を行った（[Module 2.7.1 の 2.6.2 項]）。

免疫原性の結果は、ADA 陽性又は ADA 陰性として報告した。ADA 分析法による ADA 陽性反応の結果は、[Module 2.7.2 の 1.6.1 項]で述べたとおり、現行の ADA の定義に従って、既存の免疫反応（Pre-existing immunoreactivity）、治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応（Treatment-booster response）、又は治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（Treatment-emergent positive response）で要約した。さらに治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、持続性反応（Persistent response）、判定不能な反応（Indeterminate response）、又は一過性反応（Transient response）に分類した。第 3 相試験での ADA 陽性を示した試料については中和活性も評価した。

全体として、AD 患者を対象としたデュピルマブの臨床試験（52 週間投与の臨床試験でのデュピルマブ投与患者を含む）において、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者の割合は約 10% 以下であった（[Module 2.7.2 の 4.1 項]）。デュピルマブの免疫原性はデュピルマブの用法・用量とおおむね反比例し、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は全ての臨床試験でデュピルマブの用量増加に伴って低下した。ADA 陽性を示した患者のほとんどは、低抗体価（<1,000）の ADA 陽性であった。患者の数名は中程度の抗体価（≥1,000～≤10,000）の ADA 陽性を示したが、高抗体価（>10,000）の ADA 陽性を示した患者はほとんどいなかった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者のうち持続性反応を示した患者の割合は低かった（主要な安全性プールでの全てのデュピルマブ投与患者の 1%未満）（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.1.1/1]）。また、52 週間投与の R668-AD-1224 試験においても持続性反応を示した患者の割合は全てのデュピルマブ投与患者の 2%未満であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.1.1/1]）。

4.4.2 有害事象プロファイルへの抗薬物抗体反応の潜在的な影響

デュピルマブに対する ADA 反応は安全性プロファイルへ影響を及ぼす可能性があるため、デュピルマブの安全性プロファイルへの ADA 陽性反応の影響について、主要及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）及び R668-AD-1225 OLE 試験で評価した。

治験薬投与下に発現した（持続性反応、判定不能な反応、又は一過性反応）又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団の間で TEAE の発現頻度を比較した（1.1.3.4.5 項）。

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者数は全体として少なかったため、ADA 陽性反応を示した患者集団と ADA 陽性反応を示さなかった患者集団の間で発現頻度に差があった TEAE の臨床的関連性については明確な結論を導き出すことができなかった。2.1.4.1 項で述べたとおり、高抗体価の ADA 陽性を示した 2 名のうち、1 名は血清病様反応（R668-AD-1314 試験：被験者番号 [REDACTED]）、その他の 1 名は血清病（R668-AD-1225 試験：被験者番号 [REDACTED]）を発現した。これらの 2 名の患者では、重要な所見として有害事象と高抗体価の ADA 陽性との間に関連性があった。

4.4.2.1 TEAE の発現頻度への抗薬物抗体反応の影響

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団（n=74）とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団（n=1417）の間に数値的な不均衡があったことから（表 72）、TEAE の発現頻度への ADA 反応の潜在的な影響に関する解析は限定的なものであった。個々の TEAE のうち ADA 陽性患者集団に高い頻度で認められた事象は、鼻咽頭炎及びアトピー性皮膚炎（増悪）の PT 並びに注射部位反応（HLT）にコード化された TEAE であった。しかしながら、アトピー性皮膚炎と注射部位反応はプラセボ群での ADA 陽性を示した患者に高い頻度で認められたことから、ADA 陽性を示した患者に認められたこれらの事象の発現頻度の差はデュピルマブの免疫原性を反映していないことが示唆された。

NAb 陽性を示した患者集団の TEAE の発現頻度を検討した（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.4/1]）。PT 別のアトピー性皮膚炎（増悪）及び注射部位反応の発現頻度は NAb 陰性患者集団に比べて NAb 陽性患者集団で高かった一方、鼻咽頭炎の発現頻度は NAb 陽性患者集団（6.7% [1/15 名]）に比べて NAb 陰性患者集団（13.0% [10/77 名]）で高かった。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

しかしながら、全体として見た場合、NAb 陽性患者集団と NAb 陰性患者集団の間に幾らかの不均衡があったことから、これらの少数の患者から得られた結果に基づき、TEAE への NAb の影響について意味のある結論を導き出すことはできなかった。

表 72 - 治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応の有無別でのいずれかの投与群に 5%以上の発現頻度で認められた TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - 主要な安全性プール - ADA 解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW		300 mg Q2W		Dupilumab 300 mg QW		Combined	
	Treatment-Em ergent or Boosted ADA	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA	Treatment-Em ergent or Boosted ADA	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA	Treatment-Em ergent or Boosted ADA	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA	Treatment-Em ergent or Boosted ADA	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA
	(N=8)	(N=480)	(N=45)	(N=466)	(N=21)	(N=471)	(N=66)	(N=937)
Any class	8 (100%)	346 (72.1%)	34 (75.6%)	335 (71.9%)	18 (85.7%)	329 (69.9%)	52 (78.8%)	664 (70.9%)
感染症および寄生虫症	4 (50.0%)	180 (37.5%)	20 (44.4%)	173 (37.1%)	11 (52.4%)	170 (36.1%)	31 (47.0%)	343 (36.6%)
鼻咽頭炎	0	61 (12.7%)	10 (22.2%)	55 (11.8%)	3 (14.3%)	60 (12.7%)	13 (19.7%)	115 (12.3%)
上気道感染	1 (12.5%)	25 (5.2%)	0	23 (4.9%)	2 (9.5%)	24 (5.1%)	2 (3.0%)	47 (5.0%)
口腔ヘルペス	1 (12.5%)	7 (1.5%)	0	21 (4.5%)	1 (4.8%)	12 (2.5%)	1 (1.5%)	33 (3.5%)
結膜炎	0	4 (0.8%)	2 (4.4%)	21 (4.5%)	2 (9.5%)	19 (4.0%)	4 (6.1%)	40 (4.3%)
膿痂疹性湿疹	1 (12.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	0	5 (0.5%)
皮膚細菌感染	1 (12.5%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (12.5%)	6 (1.3%)	1 (2.2%)	4 (0.9%)	1 (4.8%)	1 (0.2%)	2 (3.0%)	5 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	1 (12.5%)	4 (0.8%)	0	3 (0.6%)	0	2 (0.4%)	0	5 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	5 (62.5%)	182 (37.9%)	12 (26.7%)	116 (24.9%)	6 (28.6%)	103 (21.9%)	18 (27.3%)	219 (23.4%)
アトピー性皮膚炎	4 (50.0%)	154 (32.1%)	8 (17.8%)	76 (16.3%)	5 (23.8%)	63 (13.4%)	13 (19.7%)	139 (14.8%)
脱毛症	1 (12.5%)	3 (0.6%)	0	4 (0.9%)	1 (4.8%)	9 (1.9%)	1 (1.5%)	13 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状 態	2 (25.0%)	55 (11.5%)	11 (24.4%)	75 (16.1%)	6 (28.6%)	91 (19.3%)	17 (25.8%)	166 (17.7%)
注射部位反応	2 (25.0%)	25 (5.2%)	5 (11.1%)	45 (9.7%)	4 (19.0%)	66 (14.0%)	9 (13.6%)	111 (11.8%)
注射部位紅斑	0	2 (0.4%)	3 (6.7%)	3 (0.6%)	0	7 (1.5%)	3 (4.5%)	10 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo QW		300 mg Q2W		Dupilumab 300 mg QW		Combined	
	Treatment-Em ergent or Boosted ADA (N=8)	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA (N=480)	Treatment-Em ergent or Boosted ADA (N=45)	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA (N=466)	Treatment-Em ergent or Boosted ADA (N=21)	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA (N=471)	Treatment-Em ergent or Boosted ADA (N=66)	Neither Treatment-Em ergent nor Boosted ADA (N=937)
神経系障害	0	48 (10.0%)	7 (15.6%)	59 (12.7%)	3 (14.3%)	57 (12.1%)	10 (15.2%)	116 (12.4%)
頭痛	0	25 (5.2%)	4 (8.9%)	40 (8.6%)	1 (4.8%)	39 (8.3%)	5 (7.6%)	79 (8.4%)
筋骨格系および結合組織障害	0	36 (7.5%)	7 (15.6%)	50 (10.7%)	3 (14.3%)	38 (8.1%)	10 (15.2%)	88 (9.4%)
関節痛	0	10 (2.1%)	3 (6.7%)	13 (2.8%)	0	5 (1.1%)	3 (4.5%)	18 (1.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (12.5%)	21 (4.4%)	0	19 (4.1%)	1 (4.8%)	9 (1.9%)	1 (1.5%)	28 (3.0%)
リンパ節炎	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	0

Note: Adverse events were coded according to MedDRA version 18.0.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/p2_ae_socpt_byada_5p_ada_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/p2_ae_socpt_byada_5p_ada_t_j_i.rtf (05AUG2016 - 12:47)

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団の TEAE の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールで観察されたものと一致していた（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.3.2.1/1](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

TEAE の全体的な発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団で同程度であった（[表 73](#)）。ADA 陽性反応を示した患者数が少なかったため、PT 別の個々の TEAE の発現頻度についてはこれらの患者集団の間で識別できる程度の傾向又は差はなかった。

ADA 陽性を示した全ての患者のうち、NAb はプラセボ+TCS 群の 2 名及びデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群の 1 名に認められた（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.2.4/2](#)]）。これらの少数の患者から得られた結果に基づいて、TEAE への NAb の影響について意味のある結論を導き出すことはできなかった。

表 73 - 治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応の有無別でのいずれかの投与群に 10%を超える発現頻度で認められた TEAE の要約（SOC 及び PT 別） - R668-AD-1224 - ADA 解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS		Dupilumab + TCS			
	Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=21)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=284)	300 mg Q2W		300 mg QW	
			Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=7)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=98)	Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=15)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=293)
Any class	19 (90.5%)	241 (84.9%)	6 (85.7%)	90 (91.8%)	15 (100%)	256 (87.4%)
感染症および寄生虫症	14 (66.7%)	168 (59.2%)	5 (71.4%)	58 (59.2%)	9 (60.0%)	164 (56.0%)
鼻咽頭炎	4 (19.0%)	57 (20.1%)	1 (14.3%)	24 (24.5%)	3 (20.0%)	60 (20.5%)
上気道感染	3 (14.3%)	31 (10.9%)	3 (42.9%)	8 (8.2%)	4 (26.7%)	42 (14.3%)
口腔ヘルペス	1 (4.8%)	9 (3.2%)	1 (14.3%)	3 (3.1%)	1 (6.7%)	16 (5.5%)
単純ヘルペス	1 (4.8%)	1 (0.4%)	1 (14.3%)	2 (2.0%)	1 (6.7%)	5 (1.7%)
細菌性膣症	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (0.3%)
尿路感染	1 (4.8%)	13 (4.6%)	1 (14.3%)	1 (1.0%)	0	16 (5.5%)
ウイルス性上気道感染	1 (4.8%)	8 (2.8%)	1 (14.3%)	2 (2.0%)	0	9 (3.1%)
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
膿尿	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (66.7%)	161 (56.7%)	2 (28.6%)	46 (46.9%)	8 (53.3%)	128 (43.7%)
アトピー性皮膚炎	12 (57.1%)	144 (50.7%)	2 (28.6%)	37 (37.8%)	3 (20.0%)	88 (30.0%)
眼障害	1 (4.8%)	45 (15.8%)	2 (28.6%)	31 (31.6%)	8 (53.3%)	96 (32.8%)
アレルギー性結膜炎	1 (4.8%)	18 (6.3%)	2 (28.6%)	11 (11.2%)	4 (26.7%)	50 (17.1%)
眼そう痒症	0	4 (1.4%)	0	4 (4.1%)	3 (20.0%)	11 (3.8%)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS		Dupilumab + TCS			
	Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=21)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=284)	300 mg Q2W		300 mg QW	
			Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=7)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=98)	Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=15)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=293)
角膜びらん	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19.0%)	45 (15.8%)	3 (42.9%)	26 (26.5%)	4 (26.7%)	77 (26.3%)
注射部位反応	0	24 (8.5%)	0	16 (16.3%)	2 (13.3%)	58 (19.8%)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (0.3%)
注射部位血腫	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
注射部位出血	0	0	1 (14.3%)	0	0	0
疲労	2 (9.5%)	6 (2.1%)	0	1 (1.0%)	3 (20.0%)	8 (2.7%)
発熱	0	5 (1.8%)	1 (14.3%)	3 (3.1%)	0	7 (2.4%)
胃腸障害	5 (23.8%)	53 (18.7%)	2 (28.6%)	13 (13.3%)	2 (13.3%)	51 (17.4%)
嘔吐	0	8 (2.8%)	1 (14.3%)	1 (1.0%)	0	4 (1.4%)
口唇炎	0	0	1 (14.3%)	1 (1.0%)	1 (6.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5%)	48 (16.9%)	2 (28.6%)	18 (18.4%)	5 (33.3%)	42 (14.3%)
背部痛	1 (4.8%)	11 (3.9%)	1 (14.3%)	1 (1.0%)	1 (6.7%)	7 (2.4%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.4%)	1 (14.3%)	0	0	0
関節痛	0	15 (5.3%)	0	5 (5.1%)	2 (13.3%)	8 (2.7%)
神経系障害	4 (19.0%)	33 (11.6%)	1 (14.3%)	8 (8.2%)	3 (20.0%)	37 (12.6%)
頭痛	1 (4.8%)	18 (6.3%)	1 (14.3%)	4 (4.1%)	2 (13.3%)	22 (7.5%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (23.8%)	43 (15.1%)	1 (14.3%)	10 (10.2%)	2 (13.3%)	34 (11.6%)
靱帯捻挫	0	4 (1.4%)	1 (14.3%)	2 (2.0%)	0	6 (2.0%)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS		Dupilumab + TCS			
	Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=21)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=284)	300 mg Q2W		300 mg QW	
			Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=7)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=98)	Treatment-Emergent or Boosted ADA (N=15)	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA (N=293)
肉離れ	2 (9.5%)	4 (1.4%)	1 (14.3%)	0	0	2 (0.7%)
臨床検査	3 (14.3%)	34 (12.0%)	1 (14.3%)	11 (11.2%)	1 (6.7%)	30 (10.2%)
血圧上昇	0	0	1 (14.3%)	0	0	1 (0.3%)
免疫系障害	0	12 (4.2%)	0	6 (6.1%)	2 (13.3%)	18 (6.1%)
季節性アレルギー	0	6 (2.1%)	0	3 (3.1%)	2 (13.3%)	8 (2.7%)
代謝および栄養障害	1 (4.8%)	8 (2.8%)	1 (14.3%)	5 (5.1%)	2 (13.3%)	15 (5.1%)
高血糖	0	0	0	1 (1.0%)	2 (13.3%)	0
糖尿病	0	0	1 (14.3%)	1 (1.0%)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	7 (2.5%)	1 (14.3%)	7 (7.1%)	0	7 (2.4%)
血小板減少症	0	2 (0.7%)	1 (14.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	6 (2.1%)	1 (14.3%)	4 (4.1%)	0	4 (1.4%)
蛋白尿	0	1 (0.4%)	1 (14.3%)	1 (1.0%)	0	1 (0.3%)
糖尿	0	0	1 (14.3%)	0	0	0

Note: Adverse events were coded according to MedDRA version 18.0.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1224_ae_socpt_byada_10p_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1224_ae_socpt_byada_10p_s_t_j_i.rtf (27SEP2016 - 1:43)

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

全試験期間中に治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者 24 名中 20 名 (83.3%) に TEAE が認められた ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.2.2.1/1])。部分集団別ではデュピルマブ未投与集団で 4 名中 3 名 (75.0%)、再投与集団で 16 名中 15 名 (93.8%) に TEAE が認められた (表 74)。デュピルマブ未投与集団での治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者数が少なかったため、意味のある結論を導き出すことはできなかった。

ADA 陽性を示した患者のうち、NAb は再投与集団の 25 名に認められ、デュピルマブ未投与集団に認められなかった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Appendix 5 Clinical Pharmacology Report Section 4.2.3.1])。これらの全ての NAb は、R668-AD-1225 試験の Day1 の投与前に認められた ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Appendix 5 Clinical Pharmacology Report Table 22])。再投与集団の 25 名中 22 名 (88.0%) に TEAE が認められた ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.2.2.4/1])。鼻咽頭炎の TEAE が 25 名中 8 名 (32.0%) に認められたが、その他の TEAE を発現した患者数はいずれも 2 名以下であった。

表 74 - 治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応の有無別でのデュピルマブ未投与集団又は再投与集団に 2 名以上で報告された TEAE の要約 (SOC 及び PT 別)

- R668-AD-1225 - ADA 解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term	Dupilumab Naive		Re-treatment	
	Treatment-Emergent or Boosted ADA	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA	Treatment-Emergent or Boosted ADA	Neither Treatment-Emergent nor Boosted ADA
	(N=4)	(N=293)	(N=16)	(N=233)
Any class	3 (75.0%)	229 (78.2%)	15 (93.8%)	200 (85.8%)
感染症および寄生虫症	0	152 (51.9%)	13 (81.3%)	168 (72.1%)
鼻咽頭炎	0	62 (21.2%)	4 (25.0%)	93 (39.9%)
結膜炎	0	17 (5.8%)	3 (18.8%)	19 (8.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	45 (15.4%)	2 (12.5%)	53 (22.7%)
アトピー性皮膚炎	0	22 (7.5%)	2 (12.5%)	20 (8.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	32 (10.9%)	2 (12.5%)	30 (12.9%)
挫傷	0	0	2 (12.5%)	3 (1.3%)

Abbreviations: ADA, anti-drug antibodies

Note: Analysis groups were not randomized and not readily comparable.

Note: Adverse events were coded according to MedDRA version 18.0.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1225_ae_socpt_byada_1p_ada_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1225_ae_socpt_byada_1p_ada_t_j_i.rtf (15AUG2016 - 3:52)

4.4.2.2 過敏症及びアナフィラキシーへの抗薬物抗体反応の影響

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団での過敏症（SMQ [狭域]）の TEAE の全体的な発現頻度は、プラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.1/2]）。また、いずれの過敏症（SMQ [狭域]）の TEAE についても治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団の間で発現頻度に顕著な差はなかった。

デュピルマブ 300 mg QW 群の治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者 1 名（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 14 [redacted] narrative]）にアレルギー性皮膚炎の治験薬の投与中止に至った重度の TEAE が認められた（2.1.5.2 項で既出）。本事象の発現日は、Day 57 であった。この患者は Day 199 に治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した。この ADA 反応は低抗体価の ADA 陽性であり、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の分類は判定不能な反応と判断された（[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Appendix 5 Clinical Pharmacology Report Appendix D]）。

ADA の状態に関わらず、治験薬投与下に発現したアナフィラキシー（SMQ [狭域]）の事象が認められた患者はいなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.1/3]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでは、血清病様反応及びカシューナッツに対するアナフィラキシーショックの 2 件の追加の事象がデュピルマブ 300 mg 以上/月群の治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者 2 名に報告された（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.3.2.1/2]）。これらの両患者については、2.1.4.1 項で既出した。

血清病様反応を発現した患者（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314 Section 12 [narrative [redacted]]]）では、Day 15 で 240 の低抗体価、Day 22 で 122880 の高抗体価の ADA 陽性が認められた（[Module 5.3.4.2-1 R668-AD-1314-CP-01V1 Listing 2]）。血清病様反応の事象の発現日は、Day 15 であった。

カシューナッツに対するアナフィラキシーショックを発現した患者（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Section 10 [narrative [redacted]]]）では、Day 29 から治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（持続性反応）が認められ、ピーク時の抗体価は Day 113 及び Day 169 で 15400 であった（[Module 5.3.5.1-3 R668-AD-1021 Appendix 5 Clinical Pharmacology Report Table 54]）。アナフィラキシーショックの事象の発現日は、Day 21 であった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

過敏症（SMQ [狭域]）の事象を発現した患者の割合は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団で同程度であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.2.1/2]）。治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団での TEAE の全体的な発現頻度は全て

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

の投与群で同程度であった。しかしながら、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者数が少なかったため（範囲：7名から 21 名）、個々の TEAE について投与群間で意味ある比較を行うことができなかった。

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団のいずれにおいても、アナフィラキシー（SMQ [狭域]）の事象を発現した患者はいなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD- 1224-Post-text Table 10.2.2.1/3]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

全体集団において、治験薬投与下に発現した過敏症（SMQ [狭域]）の事象の全体的な発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団（19.6% [142/725 名]）に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団（12.5% [3/24 名]）で低かった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.2.2.1/2]）。過敏症（SMQ [狭域]）の事象は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した再投与集団の 2 名及びデュピルマブ未投与集団の 1 名で報告された。再投与集団の患者では、1 名に注射部位蕁麻疹、他の 1 名に薬物過敏症が報告された。患者 [REDACTED]（[REDACTED]）は、Day 116 で注射部位蕁麻疹を発現し、先行試験（R668-AD-1021）では ADA 陽性の持続性反応（ピーク時の抗体価は Day 113 及び Day 169 で 15400）を示した（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Listing 2.7.1/1]、[R668-AD-1225 Appendix 5 Clinical Pharmacology Report Table 47]）。患者 [REDACTED]（[REDACTED]）は、Day 125 で薬物過敏症（報告者の AE 用語：コデインリン酸塩に対するアレルギー反応）を発現し、先行試験では ADA 陽性を示さなかった。薬物過敏症は、発現から 2 日後（Day 127）に消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ未投与集団の 1 名の患者（[REDACTED] [REDACTED]）は、Day 1、141 及び 309 で低抗体価の ADA 陽性の持続性反応を示した。Day 22 にアレルギー性結膜炎を発現し、本事象の転帰は未回復である。デュピルマブ未投与集団及び再投与集団の治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者で報告されたこれらの過敏症の事象は、いずれも重篤な又は重度の事象ではなかった。

本解析の時点で先行試験での開鍵が行われていなかった患者集団のうち、1 名の患者（[REDACTED] [REDACTED]）（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 12 [narrative [REDACTED]]]）は、本 OLE 試験の Day 18 で重症度が中等度の血清病の SAE を発現し、治験薬の投与中止に至った。この患者については、2.1.4.1 項で既出した。この患者は、先行試験の R668-AD-1334 試験のプラセボ群から移行した患者であったが、本 OLE 試験での主要な解析の時点で盲検下の状態に置かれていたため、本 OLE 試験の TEAE の集計表のデュピルマブ未投与集団の患者に含まれなかった。

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者のうち、アナフィラキシー（SMQ [狭域]）の事象を発現した患者はいなかった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.2.2.1/3]）。ADA 陰性の 2 名（0.3%）の患者で報告されたアナフィラキシー反応については、2.1.5.2 項で既出した。

過敏症及びアナフィラキシーへの抗薬物抗体反応の影響に関する総括：

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者数が少なかったため、過敏症の事象と ADA の状態との関連性を導き出すことができなかった。

4.4.2.3 注射部位反応への抗薬物抗体反応の影響

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

注射部位反応（HLT）の TEAE の発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団（デュピルマブ併合群 13.2% [124/937 名]）に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団（同 21.2% [14/66 名]）で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.1/4]）。これらの事象のほとんどは、注射部位反応の PT にコード化された TEAE であった。しかしながら、注射部位反応（HLT）の TEAE の発現頻度は、プラセボ群とデュピルマブの各投与群の ADA 陽性反応を示した患者集団で同程度であったことから、デュピルマブの免疫原性が要因である可能性は低いと考えられた。治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団で報告された注射部位反応（HLT）に重篤な又は重度の事象はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.1/5]、[Pool 2 Table 10.3.2.1/7]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールにおいて、注射部位反応（HLT）及び注射部位反応（PT）の TEAE の発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団の間に差はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.3.2.1/4]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

注射部位反応（HLT）の TEAE の発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団で低かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.2.1/4]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

注射部位反応（HLT）の TEAE の発現頻度は、デュピルマブ未投与集団及び再投与集団共に治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団で低かった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.2.2.1/4]）。

注射部位反応への抗薬物抗体反応の影響に関する総括：

本解析の結果からは、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応と ISR の発現頻度の上昇との関連性は裏付けられなかった。

4.4.2.4 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象への抗薬物抗体反応の影響

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

治験薬投与下に発現した SAE の全体的な発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団で同程度であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.1/5](#)]）。個々の治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度については、これらの両患者集団の間に顕著な差はなかった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

治験薬投与下に発現した SAE の全体的な発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団で同程度であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.3.2.1/5](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

SAE の発現頻度への治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応の影響はなかった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.2.1/5](#)]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

SAE は治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者に認められなかった（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 10.2.2.1/5](#)]）。

治験薬投与下に発現した SAE への抗薬物抗体反応の影響に関する総括：

本解析の結果からは、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応と治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度の上昇との関連性は裏付けられなかった。

4.4.2.5 TEAE の重症度への抗薬物抗体反応の影響

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

重度の TEAE の全体的な発現頻度は、デュピルマブ併合群において治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団で高かった。しかしながら、重度の TEAE の全体的な発現頻度はプラセボ群においても治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団で高かったこと

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

から、ADA陽性反応と重度のTEAEの発現頻度の上昇との関連性は低いと考えられた（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.1/7](#)]）。

これらの両患者集団で報告された全ての重度のTEAE（PT）のうち、アトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度のみがデュピルマブ併合群の治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強したADA陽性反応を示さなかった患者集団（1.4% [13/937名]）に比べてこれらのADA陽性反応を示した患者集団（4.5% [3/66名]）で高かった。しかしながら、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強したADA陽性反応を示した患者数が少なかったため、アトピー性皮膚炎を含む重度のTEAEへのADAの影響について意味のある解釈を導き出すことができなかった。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

デュピルマブ 300 mg 以上/群において、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強したADA陽性反応を示さなかった患者集団に比べてこれらのADA陽性反応を示した患者集団での重度のTEAEの発現頻度の上昇は見られなかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.3.2.1/7](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群及び 300 mg QW+TCS 群共に治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強したADA陽性反応を示した患者集団とこれらのADA陽性反応を示さなかった患者集団の間で重度のTEAEの全体的な発現頻度に著明な差はなかった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.2.1/7](#)]）。

重度のTEAEへの抗薬物抗体反応の影響に関する総括：

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強したADA陽性反応と重度のTEAEの発現頻度の上昇との間に明らかな関連性はなかった。

4.4.2.6 治験薬の投与中止に至ったTEAEへの抗薬物抗体反応の影響

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

治験薬の投与中止に至ったTEAEの全体的な発現頻度はデュピルマブ併合群で5%未満であり、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強したADA陽性反応を示した患者集団とこれらのADA陽性反応を示さなかった患者集団で同程度であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 10.3.2.1/6](#)]）。ADAの状態の違いにより個々の治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現頻度に顕著な差はなかった。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールにおいて、治験薬の投与中止に至ったTEAEの全体的な発現頻度は、プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群共に治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強したADA

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

陽性反応を示さなかった患者集団（プラセボ群 2.3% [15/651 名]、デュピルマブ 300 mg 以上/月群 1.6% [19/1173 名]）に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団（プラセボ群 13.3% [2/15 名]、デュピルマブ 300 mg 以上/月群 7.4% [10/135 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.3.2.1/6](#)]）。また、治験薬の投与中止に至ったアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度についてもデュピルマブ 300 mg 以上/月群では治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団（0.9% [11/1173 名]）に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団（3.7% [5/135 名]）で高かった。この結果は、デュピルマブ 300 mg 以上/月群でのアトピー性皮膚炎の全体的な発現頻度が治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団（14.8% [20/135 名]）とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団（13.2% [155/1173 名]）で同程度であったことと異なっていた（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 10.3.2.1/1](#)]）。しかしながら、アトピー性皮膚炎（増悪）を発現した患者数が少なかったため、アトピー性皮膚炎を含む治験薬の投与中止に至った TEAE への ADA 反応の影響について意味のある解釈を導き出すことができなかった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

治験薬の投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ 300 mg QW+TCS 群の治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団で 2 名（13.3%）のみに認められ、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群のこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団では認められなかった。プラセボ+TCS 群での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団で 4.8%（1/21 名）、これらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団で 7.7%（22/284 名）であった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 10.2.2.1/6](#)]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

R668-AD-1225 OLE 試験の主要な解析において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、再投与集団の治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者 1 名（6.3%）のみに認められた。この患者は、ヘルペス性状湿疹、アトピー性皮膚炎（増悪）、及び発疹から成る皮膚に関与する多くの TEAE を発現したため治験薬の投与を中止した（[[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post Text Table 10.2.2.1/6](#)]）。

治験薬の投与中止に至った TEAE への抗薬物抗体反応の影響に関する総括：

治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応と治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度の上昇との間に明らかな関連性はなかった。

4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関する総括

デュピルマブ及びプラセボの各投与群の患者のバイタルサイン、身体的所見、及び ECG を評価した結果、概して異常所見は認められず、安全性上の懸念は示されなかった。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者のうち持続性反応を示した患者の割合は低く（主要な安全性プールでの全てのデュピルマブ投与患者の 1%未満）、安全性上の懸念は示されなかった。ADA を発現した患者数が比較的少なかったため、ADA の状態に基づく TEAE の発現頻度の差について結論を導き出すことには限界があった。

ADA 陽性反応は、概してデュピルマブの安全性への作用と関連しなかった。鼻咽頭炎、上気道感染、及びアトピー性皮膚炎（増悪）並びに注射部位反応（HLT）にコード化された ISR の TEAE は、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示さなかった患者集団に比べてこれらの ADA 陽性反応を示した患者集団により高い頻度で認められた。しかしながら、プラセボ群においてもアトピー性皮膚炎及び注射部位反応の TEAE の発現頻度について同様の不均衡が見られたことから、治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団とこれらの ADA 陽性反応を示さなかった患者集団の間の発現頻度の差はデュピルマブの免疫原性を反映したものではないことが示唆された。治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応は、過敏症、アナフィラキシー、治験薬投与下に発現した SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度に対し顕著な影響を及ぼさなかった。重度の TEAE の発現頻度は治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者集団で僅かに高かったが、これらの ADA 陽性反応を示した患者集団のうち重度の TEAE を発現した患者数が少なかったため、重度の TEAE への ADA の影響について意味のある解釈を導き出すことができなかった。

1名のデュピルマブ投与患者で報告された血清病様反応は、高抗体価の ADA 陽性と関連性があった。R668-AD-1225 試験の別の患者に血清病の SUSAR が報告された。この事象は Week 0 でのデュピルマブ 600 mg の初回用量の投与に続いてデュピルマブ 300 mg QW を 2 回投与した後の Day 18 で発現した。この患者は Week 0 での ADA 分析で低抗体価の ADA 陽性を示した。その後の ADA 分析は治験薬投与期間終了時まで（約 79 日間）実施されず、その時点での抗体価は 15360 であった。この患者は先行する R668-AD-1334 試験でプラセボの投与を受けていた。

本安全性の概括評価において、血清病様反応を発現した 1 名と血清病を発現したその他の 1 名の合計 2 名を除き、ADA 陽性反応と安全性への有害な作用との間に明らかな関連性は見られなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

安全性に関する部分集団解析では、内因性要因として年齢、性別、民族、人種、AD の罹病期間、ベースライン時の体重、BMI、及びベースライン時の疾患の重症度を事前に特定した（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 2.16](#)]）。主要な安全性プール及び補助的な安全性プールの統合安全性データセット並びにこれらのプールを構成する個々の試験の安全性データセット（[表 1](#)）において、TEAE、全ての感染症、SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE について内因性要因に関する部分集団解析を行った。

主要な安全性プール（16 週間の単独療法）のデータセットを用いた安全性解析での内因性要因の部分集団について、SAF の投与群別に [表 75](#) に要約した。年齢 65 歳以上、ヒスパニック又はラテン、及び「その他」の人種の部分集団については、意味のある結論を導き出すための十分な患者数ではなかった（部分集団全体の 5%以下）。また、R668-AD-1224 試験での体重 100 kg 以上の部分集団についても十分な患者数でなかった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/3](#)]）。

各部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性については、投与群別に主要な安全性プール（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 4.1.2](#)]、[[Pool 2 Tables 4.2.2](#)]）、補助的な安全性プール（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 4.1.2](#)]、[[Pool 3 Tables 4.2.2](#)]）、及び R668-AD-1224 試験（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 4.1.2](#)]、[[R668-AD-1224 Post-text Tables 4.2.2](#)]）で示した。全般的に、主要及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 試験での各部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、個々の試験の患者集団全体のものと同様であった。

ベースライン時の疾患の重症度及び国を除き、本解析に含まれる試験ではこれらの部分集団に従ってランダム化を行っていないため、部分集団間のばらつきは本解析結果へ影響を与える可能性がある。

主要な安全性プールを構成する一部の試験については、内因性要因に関する部分集団解析の結果をそれぞれの CSR で記載している（[[Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334 Section 11](#)]、[[Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416 Section 11](#)]）。各部分集団について全ての TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び AESI を評価した。主要な安全性プールでの内因性要因に関する部分集団解析の結果を以下の各項で述べる。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 75 - 安全性解析に用いられた部分集団（内因性要因） - 主要な安全性プール - SAF

	Placebo QW (N=517)	Dupilumab	
		300 mg Q2W (N=529)	300 mg QW (N=518)
Age group (years), n (%)			
18-<40	289 (55.9)	300 (56.7)	298 (57.5)
40-<65	209 (40.4)	201 (38.0)	199 (38.4)
≥65	19 (3.7)	28 (5.3)	21 (4.1)
≥65 - <75	14 (2.7)	19 (3.6)	16 (3.1)
≥75 - <85	5 (1.0)	7 (1.3)	4 (0.8)
≥85	0	2 (0.4)	1 (0.2)
Sex, n (%)			
Male	289 (55.9)	314 (59.4)	318 (61.4)
Female	228 (44.1)	215 (40.6)	200 (38.6)
Ethnicity, n (%)			
NOT HISPANIC OR LATINO	486 (94.0)	501 (94.7)	487 (94.0)
HISPANIC OR LATINO	21 (4.1)	16 (3.0)	22 (4.2)
NOT REPORTED/Missing	10 (1.9)	12 (2.3)	9 (1.7)
Race group, n (%)			
WHITE	341 (66.0)	365 (69.0)	356 (68.7)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	40 (7.7)	32 (6.0)	39 (7.5)
ASIAN	120 (23.2)	114 (21.6)	108 (20.8)
OTHER	9 (1.7)	12 (2.3)	11 (2.1)
NOT REPORTED/Missing	7 (1.4)	6 (1.1)	4 (0.8)
Duration of AD, n(%)			
≥26 years	276 (53.4)	271 (51.2)	264 (51.0)
<26 years	238 (46.0)	255 (48.2)	250 (48.3)
Missing	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.8)
BMI (kg/m ²) group, n (%)			
15-<25	250 (48.4)	233 (44.0)	240 (46.3)
25-<30	148 (28.6)	181 (34.2)	163 (31.5)
≥30	119 (23.0)	114 (21.6)	114 (22.0)
Missing	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Weight group, n(%)			
<70 kg	207 (40.0)	202 (38.2)	185 (35.7)
≥70 - <100 kg	254 (49.1)	263 (49.7)	269 (51.9)
≥100 kg	56 (10.8)	64 (12.1)	64 (12.4)

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.1.1/3

5.1.1 内因性要因の部分集団別の TEAE の概観

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

デュピルマブ併合群での 16 週間の投与期間中の TEAE を発現した患者の割合は、性別では男性 (66.5% [420/632 名]) に比べて女性 (73.0% [303/415 名]) の患者集団で高かった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.2.1/2])。年齢層別では 18 歳以上 40 歳未満 (66.7% [399/598 名]) に比べて 40 歳以上 65 歳未満 (74.3% [297/400 名]) の患者集団で最も高かった。65 歳以上の年齢層 (n=49) については、部分集団間で意味のある比較を行うための十分な患者数ではなかった。([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.2.1/3])。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

人種別では、黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団での TEAE 及び重度の TEAE を発現した患者の割合（それぞれ 49.3% [35/71 名] 及び 0%）が白人（それぞれ 72.0% [519/721 名] 及び 4.2% [30/721 名]）及びアジア人（それぞれ 64.4% [143/222 名] 及び 4.1% [9/222 名]）の患者集団に比べて低かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.2.1/4]）。

AD の罹病期間別では、TEAE を発現した患者の割合は 26 年間未満の患者集団（61.8% [312/505 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（76.1% [407/535 名]）で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.2.1/7]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

プラセボ群及びデュピルマブ 300 mg 以上/月群での性別、年齢別、人種別、及び AD の罹病期間別の TEAE を発現した患者の割合の傾向は、主要な安全性プールで観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.1.2.1/2, 7.1.2.1/3, 7.1.2.1/4, and 7.1.2.1/7]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

デュピルマブ+TCS 併合群での 16 週間の投与期間中の TEAE を発現した患者の割合は、人種別では黒人・アフリカ系アメリカ人（73.3% [11/15 名]）又は白人（74.1% [209/282 名]）の患者集団に比べてアジア人（67.8% [80/118 名]）の患者集団で低かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.2.1/4]）。

主要な安全性プールでの結果と一致して、デュピルマブ+TCS 併合群での TEAE を発現した患者の割合は、AD の罹病期間別では 26 年間未満の患者集団（68.0% [136/200 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（76.3% [171/224 名]）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.2.1/7]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間のデータ

52 週間の投与期間の結果では、デュピルマブ+TCS 併合群での TEAE を発現した患者の割合は、内因性要因の全ての部分集団の間で均衡していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.1.3.1/2, 7.1.3.1/3, 7.1.3.1/4, 7.1.3.1/6, 7.1.3.1/7, and 7.1.3.1/8]）。

R668-AD-1225 試験（非盲検延長試験）

内因性要因の全ての部分集団において、再投与集団での TEAE を発現した患者の割合はデュピルマブ未投与集団に比べて高かった（[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Tables 7.1.1.1/2, 7.1.1.1/3, 7.1.1.1/4, 7.1.1.1/6, 7.1.1.1/7, and 7.1.1.1/8]）。

主要な安全性プールでの結果と一致して、デュピルマブ未投与集団及び再投与集団での TEAE を発現した患者の割合は、性別では男性に比べて女性の患者集団（Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.1.1.1/2）、年齢層別では 40 歳未満に比べて 40 歳以上 65 歳未満の患者集団（Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.1.1.1/3）、AD の罹病期間別では 26 年間未満に比べて 26 年間以上の患

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

者集団（Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.1.1.1/8）で高かった。人種別では、TEAE を発現した患者の割合は白人又はアジア人の患者集団に比べて黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団で低かった（Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Post-text Table 7.1.1.1/4）。

5.1.2 内因性要因の部分集団別の TEAE の発現頻度

5.1.2.1 性別の TEAE の発現頻度

男性と女性の患者集団の間で TEAE の発現頻度を比較した。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

16 週間の投与期間中のアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、プラセボ群では女性に比べて男性の患者集団で高かったが（男性 34.6% [100/289 名]、女性 25.4% [58/228 名]）、デュピルマブ併合群では男性と女性の患者集団の間に顕著な差はなかった（男性 13.0% [82/632 名]、女性 12.0% [50/415 名]）（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/2]）。これはデュピルマブ併合群では女性に比べて男性の割合が高かったことに起因している可能性がある（男性約 60%、女性約 40%）（表 30）。注射部位反応の発現頻度は、プラセボ群及びデュピルマブ併合群共に男性に比べて女性の患者集団で高く、その差はデュピルマブ併合群でより顕著であった（男性 7.6% [48/632 名]、女性 18.1% [75/415 名]）。頭痛の発現頻度についても、プラセボ群及びデュピルマブ併合群共に男性に比べて女性の患者集団で高く、その差はデュピルマブ併合群でより大きかった（男性 6.3% [40/632 名]、女性 11.1% [46/415 名]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの男性と女性の患者集団の TEAE の発現頻度に関する解析の結果は、主要な安全性プールで観察されたものと概して一致していた（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.6/2]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

16 週間の投与期間中の鼻咽頭炎の発現頻度は、男性の患者集団でのみプラセボ+TCS 群（8.8% [17/193 名]）に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群（300 mg Q2W+TCS 群 15.9% [10/63 名]、300 mg QW+TCS 群 12.6% [24/190 名]）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/2]）。

主要な安全性プールでの結果と一致して、注射部位反応の発現頻度は、デュピルマブ+TCS 併合群（男性 11.1% [28/253 名]、女性 19.2% [33/172 名]）及びプラセボ+TCS 群（男性 1.0% [2/193 名]、女性 13.1% [16/122 名]）共に女性の患者集団で高かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/2）。

頭痛の発現頻度は、プラセボ+TCS 群では男性（1.0% [2/193 名]）に比べて女性（10.7% [13/122 名]）の患者集団で高かった。デュピルマブ+TCS 併合群での頭痛の発現頻度は男性と女性の患者集

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

団で同程度（約 5%）であったことから、デュピルマブ+TCS 併用療法は男性での頭痛の発現頻度の上昇及び女性での発現頻度の低下と関連していると考えられる（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/2）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

主要な安全性プール及び R668-AD-1224 試験の 16 週間の投与期間での結果と一致して、R668-AD-1224 試験での 52 週間の投与期間中の注射部位反応の発現頻度はデュピルマブ+TCS 併合群及びプラセボ+TCS 群共に男性に比べて女性の患者集団で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/2]）。

16 週間の投与期間での結果と同様に、頭痛の発現頻度は男性の患者集団でのみプラセボ+TCS 群（2.6% [5/193 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg QW+TCS 群（7.1% [18/253 名]）で高かった。対照的に、女性の患者集団での頭痛の発現頻度はプラセボ+TCS 群（11.5% [14/122 名]）に比べてデュピルマブ+TCS 併合群（6.4% [11/172 名]）で低かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/2）。

最初の 16 週間での結果と一致して、鼻咽頭炎の発現頻度は男性の患者集団でのみプラセボ+TCS 群（18.7% [36/193 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群（23.8% [15/63 名]）で顕著に高かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/2）。

眼そう痒症の発現頻度は、デュピルマブ+TCS 併合群（男性 2.4% [6/253 名]、女性 7.0% [12/172 名]）及びプラセボ+TCS 群（男性 0% [0/193 名]、女性 3.3% [4/122 名]）共に男性に比べて女性の患者集団で高かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/2）。

5.1.2.2 年齢別の TEAE の発現頻度

18 歳以上 40 歳未満と 40 歳以上 65 歳未満の年齢層の患者集団の間で TEAE の発現頻度を比較した。65 歳以上の年齢層の患者集団については、他の年齢層の患者集団との意味のある比較を行うための十分な患者数でなかったため、比較を行わなかった。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

プラセボ群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、40 歳以上 65 歳未満（27.3% [57/209 名]）に比べて 18 歳以上 40 歳未満の年齢層の患者集団（33.2% [96/289 名]）で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/3]）。対照的に、デュピルマブ群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、40 歳以上 65 歳未満に比べて 18 歳以上 40 歳未満の年齢層の患者集団で若干低く、この低年齢層の患者集団ではデュピルマブに対する治療反応が良好であったことが示唆された。デュピルマブ群での注射部位反応の発現頻度は、300 mg Q2W 群の各年齢層及び 300 mg QW 群の 18 歳以上 40 歳未満の年齢層の患者集団（発現頻度の範囲：9.5%～11.1%）に比べて、300 mg QW 群の 40 歳以上 65 歳未満の年齢層の患者集団（18.6%）でのみ顕著に高かった。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの18歳以上40歳未満の年齢層と40歳以上65歳未満の年齢層の患者集団のTEAEの発現頻度に関する解析の結果は、主要な安全性プールで述べたものと概して一致していた（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/3\]](#)）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS併用療法）：16週間データ

デュピルマブ+TCS併合群での眼障害（SOC）のTEAEを発現した患者の割合は、18歳以上40歳未満の年齢層（17.6% [43/245名]）に比べて40歳以上65歳未満の年齢層の患者集団（23.5% [38/162名]）で高かった（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/3\]](#)）。これは、主として眼瞼炎及び眼そう痒症が18歳以上40歳未満の年齢層（それぞれ2.0% [5/245名] 及び1.6% [4/245名]）に比べて40歳以上65歳未満の年齢層の患者集団（それぞれ4.9% [8/162名] 及び4.3% [7/162名]）により高い頻度で認められたためである。

注射部位反応（HLT）のTEAEを発現した患者の割合は40歳以上65歳未満の年齢層に比べて18歳以上40歳未満の年齢層の患者集団で高く、この傾向はプラセボ+TCS群（18歳以上40歳未満7.4% [14/189名]、40歳以上65歳未満3.4% [4/117名]）及びデュピルマブ+TCS併合群（18歳以上40歳未満17.1% [42/245名]、40歳以上65歳未満14.2% [23/162名]）の両投与群に見られた（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/3）。

プラセボ+TCS群でのアトピー性皮膚炎（増悪）のTEAEの発現頻度は、18歳以上40歳未満の年齢層（24.9% [47/189名]）に比べて40歳以上65歳未満の年齢層の患者集団（29.9% [35/117名]）で高かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/3）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS併用療法）：52週間データ

18歳以上40歳未満と40歳以上65歳未満の年齢層の患者集団の間で52週間の投与期間中のTEAEを比較した結果は、16週間の投与期間で観察されたものと概して一致していた（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/3\]](#)）。

5.1.2.3 人種別のTEAEの発現頻度

白人、黒人・アフリカ系アメリカ人、及びアジア人の人種間でTEAEの発現頻度を比較した。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及びR668-AD-1021 試験（16週間の単独療法）

プラセボ群及びデュピルマブ併合群での注射部位反応（PT）の発現頻度（以下同順）は、いずれもアジア人（それぞれ1.7% [2/120名] 及び9.5% [21/222名]）に比べて白人（それぞれ7.0% [24/341名] 及び12.5% [90/721名]）の患者集団で高かった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/4\]](#)）。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

対照的に、プラセボ群及びデュピルマブ併合群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度（以下同順）は、いずれも白人（それぞれ 29.9% [102/341 名] 及び 12.2% [88/721 名]）に比べてアジア人の患者集団（それぞれ 40.8% [49/120 名] 及び 16.7% [37/222 名]）で高かった。

主要な安全性プールでの黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団（範囲：32～40 名）は、個々の PT について他の人種の患者集団との意味のある比較を行うための十分な患者数ではなかった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの注射部位反応（PT）及びアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールで述べたものと同様であった。補助的な安全性プールでは、これらの TEAE の発現頻度はいずれも黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団で最も低かった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/4](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

最初の 16 週間の投与期間に関する安全性データの主要な解析において、プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ+TCS 併合群での鼻咽頭炎の発現頻度（以下同順）は、いずれも白人（それぞれ 9.1% [19/208 名] 及び 11.0% [31/282 名]）に比べてアジア人の患者集団（それぞれ 14.5% [12/83 名] 及び 16.1% [19/118 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/4](#)]）。

主要及び補助的な安全性プールでの結果と一致して、プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ+TCS 併合群での注射部位反応（PT）の発現頻度（以下同順）は、いずれもアジア人（それぞれ 3.6% [3/83 名] 及び 12.7% [15/118 名]）に比べて白人の患者集団（それぞれ 6.3% [13/208 名] 及び 14.5% [41/282 名]）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/4](#)）。

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、プラセボ+TCS 群では白人（25.5% [53/208 名]）に比べてアジア人の患者集団（30.1% [25/83 名]）で高かった一方、デュピルマブ+TCS 併合群ではアジア人（2.5% [3/118 名]）に比べて白人の患者集団（11.0% [31/282 名]）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/4](#)）。

口腔ヘルペスの発現頻度は、デュピルマブ+TCS 併合群でのみアジア人（0.8% [1/118 名]）に比べて白人の患者集団（3.5% [10/282 名]）で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/4](#)）。

プラセボ+TCS 群及びデュピルマブ+TCS 併合群でのアレルギー性結膜炎の発現頻度（以下同順）は、いずれもアジア人（それぞれ 0% [0/83 名] 及び 3.4% [4/118 名]）に比べて白人の患者集団（それぞれ 4.8% [10/208 名] 及び 8.5% [24/282 名]）で高かった。

R668-AD-1224 試験での黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団（範囲：2～19 名）は、個々の PT について他の人種の患者集団との意味のある比較を行うための十分な患者数ではなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/4](#)）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の鼻咽頭炎、注射部位反応、アトピー性皮膚炎（増悪）、口腔ヘルペス、及びアレルギー性結膜炎の発現頻度の傾向は、最初の 16 週間の投与期間で述べたものと同様であった（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/4\]](#)）。

5.1.2.4 体重別の TEAE の発現頻度

ベースライン時の体重が 70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、及び 100 kg 以上の体重層の患者集団の間で TEAE の発現頻度を比較した。R668-AD-1224 試験では、100 kg 以上の体重層の患者集団（範囲：6～38 名）については、他の体重層の患者集団との意味のある比較を行うための十分な患者数でなかったため、比較を行わなかった。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

プラセボ群でのアトピー性皮膚炎の発現頻度は、ベースライン時の体重が 70 kg 以上 100 kg 未満（27.2% [69/254 名]）又は 100 kg 以上の体重層（26.8% [15/56 名]）に比べて 70 kg 未満の体重層（35.7% [74/207 名]）の患者集団で高かった。デュピルマブ併合群でのアトピー性皮膚炎の発現頻度は、他の二つの体重層に比べて 70 kg 未満の体重層の患者集団で若干高かった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/6\]](#)）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでのベースライン時の体重が 70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、及び 100 kg 以上の体重層の患者集団間での TEAE の発現頻度を解析した結果は、主要な安全性プールで述べたものと同様であった（[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.6/6\]](#)）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

16 週間の投与期間中のデュピルマブ+TCS 併合群での注射部位反応の発現頻度は、ベースライン時の体重が 70 kg 以上 100 kg 未満（9.4% [18/191 名]）に比べて 70 kg 未満の体重層の患者集団（19.4% [38/196 名]）で高かった（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/6\]](#)）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

ベースライン時の体重が 70 kg 未満と 70 kg 以上 100 kg 未満の患者集団間での 52 週間の投与期間中の TEAE の発現頻度を比較した結果は、16 週間の投与期間で観察されたものと概して一致していた（[\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/6\]](#)）。

5.1.2.5 AD の罹病期間別の TEAE の発現頻度

AD の罹病期間が 26 年間以上と 26 年間未満の患者集団の間で TEAE の発現頻度を比較した。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

感染症および寄生虫症（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、全ての投与群（プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW）で AD の罹病期間が 26 年間未満の患者集団（プラセボ群 26.5% [63/238 名]、デュピルマブ併合群 27.1% [137/505 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（プラセボ群 37.3% [103/276 名]、デュピルマブ併合群 40.2% [215/535 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/7](#)]）。この結果は、主として鼻咽頭炎の発現頻度が AD の罹病期間が 26 年間未満の患者集団（プラセボ群 7.1% [17/238 名]、デュピルマブ併合群 8.5% [43/505 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（プラセボ群 12.7% [35/276 名]、デュピルマブ併合群 13.1% [70/535 名]）で高かったためである。AD の罹病期間の各部分集団での鼻咽頭炎の発現頻度は、いずれもプラセボ群に比べてデュピルマブ併合群で高かった。デュピルマブ併合群での結膜炎の発現頻度は、AD の罹病期間が 26 年間未満の患者集団（2.4% [12/505 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（5.4% [29/535 名]）で高かった。

アトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、全ての投与群で AD の罹病期間が 26 年間未満の患者集団（プラセボ群 29.0% [69/238 名]、デュピルマブ併合群 10.3% [52/505 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（プラセボ群 31.9% [88/276 名]、デュピルマブ併合群 14.8% [79/535 名]）で高かった。デュピルマブ併合群での注射部位反応の発現頻度は、AD の罹病期間が 26 年間未満の患者集団（9.9% [50/505 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（13.6% [73/535 名]）で高かった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの感染症および寄生虫症（SOC）の TEAE、特に鼻咽頭炎及び結膜炎（PT）の発現頻度の傾向、並びにアトピー性皮膚炎（増悪）及び注射部位反応の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールで述べたものと同様であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/7](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

デュピルマブ+TCS 併合群での 16 週間の投与期間中の眼障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、AD の罹病期間が 26 年間未満の患者集団（14.0% [28/200 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（24.1% [54/224 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/7](#)]）。この部分集団間の差は、アレルギー性結膜炎（26 年間未満 5.0% [10/200 名] に対し、26 年間以上 8.5% [19/224 名]）、眼そう痒症（26 年間未満 2.0% [4/200 名] に対し、26 年間以上 3.1% [7/224 名]）、及び眼瞼炎（26 年間未満 2.0% [4/200 名] に対し、26 年間以上 4.0% [9/224 名]）を含む、多くの異なる PT の発現頻度の差によるものである。

主要な安全性プールでの結果と一致して、プラセボ+TCS 群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、AD の罹病期間が 26 年間未満の患者集団（22.0% [33/150 名]）に比べて 26 年間以上の患者集団（30.9% [51/165 名]）で高かった。デュピルマブ+TCS 併合群ではこの部分集団の間で発現頻度に不均衡は見られず、AD の罹病期間が 26 年間未満及び 26 年間以上の各患者集団でのアトピー性皮膚

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

炎（増悪）の発現頻度はいずれもプラセボ+TCS 群に比べて低かった（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/7）。

主要な安全性プールでの結果と一致して、デュピルマブ+TCS 併合群での注射部位反応の発現頻度は AD の罹病期間が 26 年間未満に比べて 26 年間以上の患者集団で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/7]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

AD の罹病期間が 26 年間未満と 26 年間以上の患者集団間での 52 週間の投与期間中の TEAE の発現頻度を比較した結果は、16 週間の投与期間で観察されたものと概して一致していた（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/7]）。

5.1.3 内因性要因の部分集団別の重度の TEAE

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

各投与群での重度の TEAE を発現した患者の割合は、いずれも内因性要因の各部分集団で 10%以下であった。プラセボ群での重度のアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、最も高い体重（100 kg 以上）の層及び最も高い BMI（30 以上）の層の各患者集団ではそれぞれより低い体重（70 kg 未満及び 70 kg 以上 100 kg 未満）の層（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.5/6]）及びより低い BMI（15 以上 25 未満及び 25 以上 30 未満）の層（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.5/10]）の各患者集団に比べて低かった。また、アジア人の患者集団では白人及び黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団に比べて高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.5/4]）。その他の重度の TEAE については、いずれの投与群においても内因性要因の各部分集団の間で重度の TEAE の発現頻度に差はなく、発現頻度に注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.3.1.5/2, 7.3.1.5/3, 7.3.1.5/4, 7.3.1.5/5, 7.3.1.5/6, 7.3.1.5/7, and 7.3.1.5/10]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの重度の TEAE に関する内因性要因の部分集団解析の結果は、主要な安全性プールで述べたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.3.1.5/2, 7.3.1.5/3, 7.3.1.5/4, 7.3.1.5/5, 7.3.1.5/6, 7.3.1.5/7, and 7.3.1.5/10]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の重度の TEAE に関する内因性要因の部分集団解析の結果は、16 週間の投与期間で観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.6/2, 7.3.1.6/3, 7.3.1.6/4, 7.3.1.6/5, 7.3.1.6/6, and 7.3.1.6/7]）。

5.1.4 内因性要因の部分集団別の治験薬投与下に発現した重篤な有害事象

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

各投与群での治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、いずれも内因性要因の多くの部分集団で 6%未満であった。治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者数が少なかったため、いずれの治験薬投与下に発現した SAE についても内因性要因の各部分集団の間で発現頻度に差はなく、発現頻度に注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.2.1.2/2, 8.2.1.2/3, 8.2.1.2/4, 8.2.1.2/5, 8.2.1.2/6, 8.2.1.2/7, and 8.2.1.2/10]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、主要な安全性プールで報告されたものと同様であった。主要な安全性プールと同様に、いずれの治験薬投与下に発現した SAE についても発現頻度に注目すべき傾向はなく、内因性要因の各部分集団の間で発現頻度に識別できる差はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 8.2.1.2/2, 8.2.1.2/3, 8.2.1.2/4, 8.2.1.2/5, 8.2.1.2/6, 8.2.1.2/7, and 8.2.1.2/10]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

各投与群での治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、いずれも内因性要因の多くの部分集団で 6%未満であった。主要な安全性プールと同様に、治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者数が少なかったため、いずれの治験薬投与下に発現した SAE についても内因性要因の各部分集団の間で発現頻度に差はなく、発現頻度に注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.2/2, 8.2.1.2/3, 8.2.1.2/4, 8.2.1.2/5, 8.2.1.2/6, and 8.2.1.2/7]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE に関する内因性要因の部分集団解析の結果は、16 週間の投与期間で観察されたものと同様であった（[Module 5.3.5.1 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.2.1.3/2, 8.2.1.3/3, 8.2.1.3/4, 8.2.1.3/5, 8.2.1.3/6, and 8.2.1.3/7]）。

5.1.5 内因性要因の部分集団別の治験薬の投与中止に至った TEAE

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

各投与群での治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、いずれも内因性要因の多くの部分集団で 3%未満であった。いずれの治験薬の投与中止に至った TEAE についても内因性要因の各部分集団の間で発現頻度に差はなく、発現頻度に注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.3.1.1/2, 8.3.1.1/3, 8.3.1.1/4, 8.3.1.1/5, 8.3.1.1/6, 8.3.1.1/7, and 8.3.1.1/10]）。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、主要な安全性プールで報告されたものと同様であった。いずれの治験薬の投与中止に至った TEAE についても発現頻度が低かったため、内因性要因の各部分集団の間で発現頻度に識別できる差や発現頻度に注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 8.3.1.1/2, 8.3.1.1/3, 8.3.1.1/4, 8.3.1.1/5, 8.3.1.1/6, 8.3.1.1/7, and 8.3.1.1/10]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

各投与群での 52 週間の投与期間中の治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、いずれも内因性要因の各部分集団で 20%未満であった。いずれの治験薬の投与中止に至った TEAE についても内因性要因の各部分集団の間で発現頻度に差はなく、発現頻度に注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 8.3.1.1/2, 8.3.1.1/3, 8.3.1.1/4, 8.3.1.1/5, 8.3.1.1/6, and 8.3.1.1/7]）。

5.1.6 内因性要因の部分集団別の結膜炎

結膜炎を表す PT のうち、結膜炎、アレルギー性結膜炎、及び細菌性結膜炎は、いずれも各投与群に高い発現頻度で報告されている。これらの結膜炎の各事象の発現頻度について、性（男性、女性）別、年齢（18 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満）別、人種（白人、黒人・アフリカ系アメリカ人、アジア人）別、ベースライン時の体重（70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）別、AD の罹病期間（26 年間未満、26 年間以上）別、及び BMI（15 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）別に各部分集団の間で比較した。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

デュピルマブ併合群での 16 週間の投与期間中の結膜炎の発現頻度は、ベースライン時の体重が 70 kg 未満（3.6% [14/387 名]）又は 70 kg 以上 100 kg 未満（3.6% [19/532 名]）の体重層に比べて 100 kg 以上の体重層（6.3% [8/128 名]）の患者集団、AD の罹病期間が 26 年間未満（2.4% [12/505 名]）に比べて 26 年間以上（5.4% [29/535 名]）の患者集団、及び BMI が 25 以上 30 未満（3.5% [12/344 名]）又は 30 以上（3.1% [7/228 名]）の層に比べて 15 以上 25 未満の層（4.7% [22/473 名]）の患者集団で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/6], [Pool 2 Table 7.2.1.6.7], [Pool 2 Table 7.2.1.6/10]）。

アレルギー性結膜炎の発現頻度は、18 歳以上 40 歳未満の年齢層（1.7% [10/598 名]）に比べて 40 歳以上 65 歳未満の年齢層（4.3% [17/400 名]）の患者集団で高く、白人（3.3% [24/721 名]）又はアジア人（1.8% [4/222 名]）の患者集団に比べて黒人・アフリカ系アメリカ人（0% [0/71 名]）の患者集団、ベースライン時の体重が 70 kg 未満（3.6% [14/387 名]）又は 70 kg 以上 100 kg 未満（2.4%

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

[13/532 名]) の体重層に比べて 100 kg 以上の体重層 (0.8% [1/128 名]) の患者集団で低かった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/3], [Pool 2 Table 7.2.1.6/4], Pool 2 Table 7.2.1.6/6)。

細菌性結膜炎の発現頻度は、黒人・アフリカ系アメリカ人 (0% [0/71 名]) 又はアジア人 (0% [0/222 名]) の患者集団に比べて白人 (1.9% [14/721 名]) の患者集団、ベースライン時の体重が 70 kg 未満 (0.8% [3/387 名]) 又は 100 kg 以上 (0% [0/128 名]) の体重層に比べて 70 kg 以上 100 kg 未満の体重層 (2.3% [12/532 名]) の患者集団で高かった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.2.1.6/4 and 7.2.1.6.6)。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験 (12～16 週間の単独療法)

補助的な安全性プールでの結膜炎及びアレルギー性結膜炎の発現頻度の傾向は、評価された全ての内因性要因の部分集団において主要な安全性プールで述べたものと同様であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.2.1.6/2, 7.2.1.6/3, 7.2.1.6/4, 7.2.1.6/6, 7.2.1.6.7, and 7.2.1.6/10])。

補助的な安全性プールでの細菌性結膜炎の発現頻度の傾向は、白人、黒人・アフリカ系アメリカ人、及びアジア人の人種間での比較に関してのみ主要な安全性プールで観察されたものと同様であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.6/4])。

R668-AD-1224 試験 (デュピルマブ+TCS 併用療法) : 16 週間データ

16 週間の投与期間中のアレルギー性結膜炎の発現頻度は、主要な安全性プールのデュピルマブ単独療法を受けた患者全体 (デュピルマブ併合群 : 2.7% [28/1047 名]) に比べて、デュピルマブ+TCS 併用療法を受けた患者全体 (デュピルマブ+TCS 併合群 : 6.8% [29/425 名]) で高かった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/1], [Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6.1])。対照的に、結膜炎の発現頻度は、デュピルマブ+TCS 併用療法を受けた患者全体 (デュピルマブ+TCS 併合群 : 0.2% [1/425 名]) に比べて、主要な安全性プールのデュピルマブ単独療法を受けた患者全体 (デュピルマブ併合群 : 3.9% [41/1047 名]) で高かった。

デュピルマブ+TCS 併合群でのアレルギー性結膜炎の発現頻度は、AD の罹病期間が 26 年間未満 (5.0% [10/200 名]) に比べて 26 年間以上 (8.5% [19/224 名]) の患者集団、アジア人 (3.4% [4/118 名]) に比べて白人 (8.5% [24/282 名]) の患者集団で高かった。R668-AD-1224 試験での黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団は、意味のある比較を行うための患者数が少なかった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/4], [R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6.7])。

細菌性結膜炎の発現頻度は、18 歳以上 40 歳未満の年齢層 (0.4% [1/245 名]) に比べて 40 歳以上 65 歳未満の年齢層 (3.7% [6/162 名]) の患者集団、アジア人 (0% [0/118 名]) に比べて白人 (2.5% [7/282 名]) の患者集団、AD の罹病期間が 26 年間未満 (0.5% [1/200]) に比べて 26 年間以上 (2.7% [6/224 名]) の患者集団で高かった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.2.1.6/3, 7.2.1.6/4, and 7.2.1.6/7])。65 歳上の年齢層及び黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団については、意味のある比較を行うための患者数が少なかったため、部分集団間で比較を行わなかった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

R668-AD-1224 試験での 52 週間の投与期間中の結膜炎の TEAE に関する内因性要因の部分集団解析の結果は、16 週間の投与期間に関する解析の結果と概して同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.2.1.7/2, 7.2.1.7/3, 7.2.1.7/4, 7.2.1.7/6, and 7.2.1.7/7]）。デュピルマブ+TCS 併合群での細菌性結膜炎の発現頻度は、ベースライン時の体重が 70 kg 以上 100 kg 未満の体重層（0.5% [1/191 名]）に比べて 70 kg 未満の体重層（3.1% [6/196 名]）の患者集団で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/6]）。

Week 16 から Week 52 までの投与期間において、アレルギー性結膜炎の発現頻度は Week 16 で 6.8%（29/425 名）から Week 52 で 15.5%（66/425 名）へ上昇したが、結膜炎及び細菌性結膜炎については発現頻度の顕著な上昇は見られなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/1]、[R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7.1]）。

5.1.7 内因性要因の部分集団別のヘルペス感染

ヘルペスウイルス感染（HLT）の発現頻度について、性（男性、女性）別、年齢（18 歳以上 40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満）別、人種（白人、黒人・アフリカ系アメリカ人、アジア人）別、ベースライン時の体重（70 kg 未満、70 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）別、AD の罹病期間（26 年間未満、26 年間以上）別、及び BMI（15 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）別に各部分集団の間で比較した。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

主に口腔ヘルペス、単純ヘルペス、及びヘルペス性状湿疹の PT から成るヘルペスウイルス感染（HLT）の発現頻度は、概してプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高く、デュピルマブ 300 mg QW 群に比べて 300 mg Q2W 群で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.2.3.7/2, 7.2.3.7/3, 7.2.3.7/4, 7.2.3.7/6, 7.2.3.7/7, and 7.2.3.7/10]）。プラセボ及びデュピルマブの各投与群でのヘルペスウイルス感染（HLT）の TEAE の発現頻度は、男性に比べて女性の患者集団、AD の罹病期間が 26 年間未満に比べて 26 年間以上の患者集団で高かった。ヘルペスウイルス感染（HLT）の TEAE の発現頻度は、黒人・アフリカ系アメリカ人に比べて白人又はアジア人の患者集団で高く、白人に比べてアジア人の患者集団で高かった。また、ヘルペスウイルス感染（HLT）の TEAE の発現頻度は、ベースライン時の体重が 70 kg 未満又は 70 kg 以上 100 kg 未満の体重層に比べて 100 kg 以上の体重層の患者集団で低かった。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでのヘルペスウイルス感染（HLT）のTEAEの発現頻度の傾向は、評価された内因性要因の全ての部分集団において主要な安全性プールで述べたものと同様であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.2.3.7/2, 7.2.3.7/3, 7.2.3.7/4, 7.2.3.7/6, 7.2.3.7/7, and 7.2.3.7/10](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16週間データ

口腔ヘルペス及び単純ヘルペス（PT）の各発現頻度は、プラセボ+TCS群に比べてデュピルマブ+TCS併合群で高かった。主要な安全性プールでの結果と一致して、口腔ヘルペス及び単純ヘルペスの各発現頻度は、男性に比べて女性の患者集団、アジア人に比べて白人の患者集団で高かった。R668-AD-1224試験での黒人・アフリカ系アメリカ人の患者集団（範囲：2～19名）は、意味のある比較を行うための患者数が少なかった。ヘルペスウイルス感染（HLT）に属するその他のPTの発現頻度については、いずれも内因性要因の各部分集団の間で識別できる差はなかった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.2.3.7/2, 7.2.3.7/3, 7.2.3.7/4, 7.2.3.7/6, and 7.2.3.7/7](#)]）

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52週間データ

R668-AD-1224試験での52週間の投与期間中のヘルペスウイルス感染（HLT）のTEAEに関する内因性要因の部分集団解析の結果は、16週間の投与期間に関する解析の結果と同様であった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.2.3.8/2, 7.2.3.8/3, 7.2.3.8/4, 7.2.3.8/6, and 7.2.3.8/7](#)]）。

Week 16からWeek 52までの投与期間において、デュピルマブ+TCS併合群での口腔ヘルペス及び単純ヘルペスの各発現頻度は2%未満の軽微な上昇を示した（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.3.7.1](#)]、[[R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.3.8.1](#)]）。

5.1.8 内因性要因に関する総括

主要な安全性プールでの患者集団を対象に年齢、性別、人種、ADの罹病期間、ベースライン時の体重、及びBMIに基づく内因性要因の各部分集団について解析した結果、一部の部分集団の間でTEAEの全体的な発現頻度及び個々のTEAEの発現頻度に幾つかの数値的な差が示された。一部の部分集団の間で見られた発現頻度の差はごく軽微なものであり、その臨床的関連については不明であるが、この解析結果からはいずれの部分集団についても特に何らかの異なった安全性上の懸念は示唆されず、各部分集団での全体的な安全性プロファイルは一貫して中等症から重症のADの試験集団全体での安全性プロファイルを保っていた。

5.2 外因性要因

主要な安全性プールの統合安全性データセット並びにこれらのプールを構成する個々の試験の安全性データセット（[表1](#)）において、TEAE、全ての感染症、SAE、及び治験薬の投与中止に至ったTEAEについて外因性要因に関する部分集団解析を行った。また、デュピルマブ+TCS併用療法のR668-AD-1224

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

試験での16週間及び52週間の各投与期間に関する部分集団解析についても要約する。外因性要因（国・地域）別の安全性結果に関する部分集団解析は事前に規定したものである（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis SAP Section 2.1.6]）。

主要な安全性プールでの外因性要因の各部分集団（グローバル申請用及び日本申請用の地域）の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を投与群別にそれぞれ[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 4.1.2/7 and 4.1.2/8]及び[Pool 2 Tables 4.2.2/7 and 4.2.2/8]に示す。全般的に、主要な安全性プールでの各部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、個々の試験の患者集団全体のものと同様であった（1.3項）。R668-AD-1224試験での投与群別での外因性要因の部分集団（日本申請用の地域：日本、その他の地域）は[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.1/3]に、各部分集団での人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性はそれぞれ[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.1.2/7]及び[Post-text Table 4.2.2/9]に示した。

主要な安全性プールのデータセットを対象とした安全性解析に関する外因性要因の部分集団は、SAFの投与群別に表76に要約した。主要な安全性プールを構成する個々の試験での外因性要因に関する部分集団解析の結果は、個々の試験のCSR（Module 5.3.5.1-4 R668-AD-1334、Module 5.3.5.1-5 R668-AD-1416、及びModule 5.3.5.1-3 R668-AD-1021）に示した。以下の各項では、主要な安全性プールでの外因性要因（グローバル申請用及び日本申請用の地域）に関する部分集団解析の結果について述べる。また、R668-AD-1224試験での日本申請用の地域に関する部分集団解析の結果についても提示する。

本章で提示する日本申請用の地域（日本、その他の地域）別部分集団解析（主要な安全性プール、補助的な安全性プール、及びR668-AD-1224試験）及びR668-AD-1225試験での部分集団解析の結果については、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を用いて有害事象名の読み替えを行った解析帳票をAppendix 2に提示した。また、本申請後のR668-AD-1224試験の最終解析（Full analysis）での部分集団解析の結果をAppendix 2に追加した。

表 76 - 安全性解析に関する部分集団（外因性要因） - 主要な安全性プール - SAF

Safety Subgroup	Placebo	Dupilumab	
		300 mg Q2W	300 mg QW
N	517	529	518
Region for Global Submission, n (%)			
North and South Americas	238 (46.0)	246 (46.5)	231 (44.6)
Asia Pacific	76 (14.7)	80 (15.1)	76 (14.7)
Eastern Europe	71 (13.7)	73 (13.8)	75 (14.5)
Western Europe	132 (25.5)	130 (24.6)	136 (26.3)
Region for Japan Submission, n (%)			
Japan	43 (8.3)	46 (8.7)	44 (8.5)
Rest of World	474 (91.7)	483 (91.3)	474 (91.5)

Source: Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 4.1.1/3

5.2.1 地域別の TEAE の概観

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

グローバル申請用の地域別の部分集団解析において、デュピルマブ併合群での TEAE を発現した患者の割合は、北・南アメリカ及びアジア・太平洋の各地域（それぞれ 64.2% [306/477 名] 及び 64.7% [101/156 名]）に比べて西欧及び東欧の各地域（それぞれ 79.7% [212/266 名] 及び 70.3% [104/148 名]）の患者集団で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.2.1/8]）。

日本申請用の地域別の部分集団解析において、デュピルマブ併合群での日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団の TEAE を発現した患者の割合（76.7% [69/90 名]）は、その他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団（68.3% [654/957 名]）に比べて高かったが、プラセボ群での日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団（81.4% [35/43 名]）と同程度であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.1.2.1/9]）。各投与群の評価対象患者数に日本（範囲：43～90 名）とその他の地域（範囲：474～957 名）の間で数値的な不均衡があったため、主要な安全性プールでの日本とその他の地域間の TEAE の比較は限定的なものである。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

グローバル申請用の地域別及び日本申請用の地域別の各部分集団解析において、補助的な安全性プールのデュピルマブ 300 mg 以上/月群での TEAE を発現した患者の割合の傾向は、主要な安全性プールのデュピルマブ併合群で述べたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.1.2.1/8 and 7.1.2.1/9]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

16 週間の投与期間中のデュピルマブ+TCS 併合群での TEAE を発現した患者の割合は、日本（65.1% [41/63 名]）に比べてその他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団（73.8% [267/362 名]）で高かった。プラセボ+TCS 群での TEAE を発現した患者の割合はこれらの二つの地域の間で差はなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.2.1/8]）。しかしながら、各投与群の評価対象患者数に日本（範囲：16～63 名）とその他の地域（範囲：94～362 名）の間で数値的な不均衡があったため、R668-AD-1224 試験での日本とその他の地域間の TEAE の比較は限定的なものである。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の TEAE を発現した患者の割合を日本とその他の地域間で比較した結果は、16 週間の投与期間に関する解析の結果と同様であった。デュピルマブ+TCS 併合群での TEAE を発現した患者の割合は、日本に比べてその他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団で高かった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.1.3.1/8]）。

5.2.2 地域別の TEAE の発現頻度

5.2.2.1 グローバル申請用の地域別の TEAE の発現頻度

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

デュピルマブ併合群での鼻咽頭炎の発現頻度は、西欧地域の患者集団（23.3% [62/266 名]）で最も高く、東欧地域の患者集団（3.4% [5/148 名]）で最も低かった。各部分集団での鼻咽頭炎の発現頻度は、アジア・太平洋地域においてプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg Q2W 群（それぞれ 7.9% [6/76 名] 及び 7.5% [6/80 名]）に比べてデュピルマブ群 300 mg QW 群（14.5% [11/76 名]）で高かったことを除き、プラセボ群とデュピルマブ群で同程度であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/8](#)]）。

デュピルマブ併合群での注射部位反応の発現頻度は、東欧地域の患者集団（15.5% [23/148 名]）で最も高く、アジア・太平洋地域の患者集団（8.3% [13/156 名]）で最も低かった。

プラセボ群でのアトピー性皮膚炎の発現頻度は、アジア・太平洋地域の患者集団（59.2% [45/76 名]）で最も高く、北・南アメリカ地域の患者集団（14.3% [34/238 名]）で最も低かった。全ての地域において、アトピー性皮膚炎の発現頻度はデュピルマブの用量増加に伴って低下し、デュピルマブ群での各地域間の発現頻度の差は顕著に縮小した。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

グローバル申請用の地域別部分集団解析において、補助的な安全性プールのデュピルマブ 300 mg 以上/月群での鼻咽頭炎、注射部位反応、及びアトピー性皮膚炎の PT 別の TEAE の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールのデュピルマブ併合群で観察されたものと同様であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/8](#)]）。その他の TEAE については、いずれも各部分集団の間で発現頻度の差又は注目すべき傾向は見られなかった。

5.2.2.2 日本申請用の地域別の TEAE の発現頻度

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

日本申請用の地域別部分集団解析において、鼻咽頭炎の発現頻度は、デュピルマブの最高用量である 300 mg QW 群の日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団で最も高い頻度（25.0% [11/44 名]）であり、その他の全ての投与群の日本及びその他の地域の患者集団では約 10%（範囲：9.3%～10.9%）であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/9](#)]）。しかしながら、300 mg QW 群での日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団で報告された鼻咽頭炎の事象は、重症度のほとんどが軽度であり（[[Pool 2 Table 7.3.1.2/9](#)]）、治験薬との因果関係が否定された（[[Pool 2 Table 7.4.1.2/9](#)]）。

プラセボ群でのアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度は、その他の地域（28.3% [134/474 名]）に比べて日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団（55.8% [24/43 名]）で高かった。これは、グローバル申請用の地域別部分集団解析のアジア・太平洋地域での結果と一致していた。日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団ではアトピー性皮膚炎の発現頻度とデュピルマブの用量との間に明

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

らかな逆向きの用量反応関係（300 mg Q2W 群 30.4% [14/46 名]、300 mg QW 群 9.1% [4/44 名]）が示されたが、その他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団ではこの用量反応関係は示されなかった。

デュピルマブ併合群での頭痛の発現頻度は、その他の地域（8.6% [82/957 名]）に比べて日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団（4.4% [4/90 名]）で低かった。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

主要な安全性プールでの結果と一致して、鼻咽頭炎の発現頻度は、その他の地域に比べて日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団で高かった。また、日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団での鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群（9.3% [4/43 名]）に比べてデュピルマブ 300 mg 以上/月群（20.0% [22/110 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/9](#)]）。

日本申請用の地域別部分集団解析において、補助的な安全性プールのデュピルマブ 300 mg 以上/月群でのアトピー性皮膚炎（増悪）及び頭痛の PT にコード化された事象の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールのデュピルマブ併合群で観察されたものと同様であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.4/9、Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.4/9）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

主要な安全性プールでの結果と一致して、鼻咽頭炎の発現頻度は、全ての投与群においてその他の地域に比べて日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団で高かった（デュピルマブ+TCS 併合群：日本 19.0% [12/63 名]、その他の地域 11.0% [40/362 名]、[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/8](#)]）。また、デュピルマブ+TCS 併合群の日本とその他の地域の各患者集団での鼻咽頭炎の発現頻度は、プラセボ群のそれぞれの地域の各患者集団での発現頻度（それぞれ 18.5% [10/54 名] 及び 8.8% [23/261 名]）と同程度であった。

主要な安全性プールでの結果と同様に、日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団ではアトピー性皮膚炎（増悪）の発現頻度とデュピルマブの用量との間に用量反応関係が示されており、デュピルマブ+TCS 併用療法のデュピルマブの用量増加に伴って発現頻度は低下した（デュピルマブ 300 mg Q2W 群 6.3% [1/16 名]、300 mg QW 群 0% [0/47 名]）（Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/8）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の個々の TEAE プロファイルについて日本とその他の地域間で比較した結果は、最初の 16 週間の投与期間で述べたものと同様であった。（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/8](#)]）。

5.2.3 地域別の重度の TEAE

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

アトピー性皮膚炎（増悪）は、グローバル申請用の地域別部分集団解析の全ての地域において最も高い発現頻度で報告された重度の TEAE であり、アジア・太平洋地域の患者集団で報告された唯一の重度の TEAE であった（プラセボ群：アジア・太平洋地域 13.2%、その他の地域 7%以下）（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.5/8]）。この解析結果と一致して、日本申請用の地域別部分集団解析においてもプラセボ群での重度のアトピー性皮膚炎の発現頻度はその他の地域（4.6% [22/474 名]）に比べて日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団（11.6% [5/43 名]）で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.5/9]）。アジア・太平洋地域及び日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団では、いずれもデュピルマブ群での重度のアトピー性皮膚炎の発現頻度はプラセボ群に比べて顕著に低く、デュピルマブの用量増加に伴って発現頻度が低下した。その他の重度の TEAE については、外因性要因の部分集団の間で発現頻度に差又は注目すべき傾向はなかった。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

重度の TEAE についての補助的な安全性プールでのグローバル申請用及び日本申請用の地域別部分集団解析の結果は、主要な安全性プールでの結果と一致していた。グローバル申請用及び日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での重度のアトピー性皮膚炎の発現頻度の傾向は主要な安全性プールで述べたものと同様であった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.3.1.5/8 and 7.3.1.5/9、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.3.1.5/8 and 7.3.1.5/9]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での 16 週間の投与期間中の重度の TEAE を発現した患者の割合は、いずれの投与群も 5%以下であった。また、いずれの重度の TEAE についても日本とその他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団の間で発現頻度に差又は注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.5/8]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の重度の TEAE についての日本申請用の地域別部分集団解析の結果は、16 週間の投与期間に関する解析の結果と同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.3.1.6.8]）。

5.2.4 地域別の治験薬投与下に発現した重篤な有害事象

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

外因性要因（グローバル申請用又は日本申請用の地域）の部分集団での治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、いずれの投与群も 10%未満と低かった。アトピー性皮膚炎は、グローバル申請用の地域別部分集団解析の地域間で発現頻度に差が示された唯一の治験薬投与下に発現した

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

SAE であり、プラセボ群での発現頻度は東欧及び北・南アメリカの各地域（それぞれ 0% [0/71 名] 及び 0% [0/238 名]）に比べてアジア・太平洋及び西欧の各地域（それぞれ 5.3% [4/76 名] 及び 3.8% [5/132 名]）で高かった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.2.1.2/8 and 8.2.1.2/9]）。

補助的な安全性プール - 第 2 相及び第 3 相試験（12～16 週間の単独療法）

主要な安全性プールでの解析の結果と一致して、グローバル申請用又は日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者の割合は、いずれの投与群も 10% 以下であった（[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.2.1.2/8 and 8.2.1.2/9]）。補助的な安全性プールでのグローバル申請用の地域別部分集団解析のプラセボ群に報告された重篤なアトピー性皮膚炎の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールで観察されたものと同様であった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での 16 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE を発現した患者の割合は、いずれの投与群も 5%未満であった。いずれの治験薬投与下に発現した SAE についても日本とその他の地域で組み入れられた患者集団の間で発現頻度に差又は注目すべき傾向はなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.2/8]）。日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者は、デュピルマブ+TCS 併合群のその他の地域では 3 名（0.8%）であり、日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団ではいなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.5/8]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での 52 週間の投与期間中の治験薬投与下に発現した SAE の解析の結果は、16 週間の投与期間に関する解析の結果と同様であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.3/8]）。日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下に発現した SAE が認められた患者は、デュピルマブ+TCS 併合群のその他の地域では 3 名（0.8%）であり、日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団ではいなかった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.2.1.6/8]）。

5.2.5 地域別の治験薬の投与中止に至った TEAE

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

外因性要因（グローバル申請用又は日本申請用の地域）の各部分集団での治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、いずれの投与群も 5%未満であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者数が少なかったため、いずれの治験薬の投与中止に至った TEAE についても外

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

因性要因の各部分集団の間で識別できる発現頻度の差又は傾向はなかった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 8.3.1.1/8 and 8.3.1.1/9](#)]）。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールでの外因性要因（グローバル申請用又は日本申請用の地域）の各部分集団での治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低く、主要な安全性プールでの解析の結果と同程度であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 8.3.1.1/8 and 8.3.1.1/9](#)]）。主要な安全性プールでの解析の結果と同様に、いずれの治験薬の投与中止に至った TEAE についても外因性要因の各部分集団の間で識別できる発現頻度の差又は傾向はなかった。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

日本申請用の地域別部分集団解析の各地域での 52 週間の投与期間中の治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、いずれの投与群も 10%未満であった。プラセボ+TCS 群では治験薬の投与中止に至ったアトピー性皮膚炎（増悪）がその他の地域で組み入れられた患者集団に 5.4%（14/261 名）で報告されたが、日本で組み入れられた患者集団での報告はなかった。いずれの治験薬の投与中止に至った TEAE についても日本とその他の地域の患者集団の間で発現頻度に差又は注目すべき傾向はなかった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 8.3.1.1/8](#)]）。

5.2.6 外因性要因の部分集団別の結膜炎

結膜炎を表す PT のうち、結膜炎、アレルギー性結膜炎、及び細菌性結膜炎はいずれも高い発現頻度で各投与群に報告されている。これらの結膜炎の各事象の発現頻度について、グローバル申請用及び日本申請用の地域別に各部分集団の間で比較した。

主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）

グローバル申請用の地域別部分集団解析のデュピルマブ併合群での結膜炎、アレルギー性結膜炎、及び細菌性結膜炎の発現頻度は、いずれもその他の地域（それぞれ 1.4%～4.5%、1.9%～2.7%、及び 0%～1.4%）に比べて西欧地域の患者集団（それぞれ 6.0%、4.1%、及び 3.8%）で最も高かった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/8](#)]）。

日本申請用の地域別部分集団解析のデュピルマブ併合群での結膜炎の発現頻度は、その他の地域（3.7% [35/957 名]）に比べて日本の実施医療機関で組み入れられた患者集団（6.7% [6/90 名]）で高かった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/9](#)]）。デュピルマブ併合群の日本で組み入れられた患者集団で報告された結膜炎事象の大半は、いずれも重症度が軽度であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.3.1.2/9](#)]）。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

主要な安全性プールでのグローバル申請用の地域別部分集団解析の結果と一致して、デュピルマブ 300 mg 以上/月群での結膜炎、アレルギー性結膜炎、及び細菌性結膜炎の各発現頻度は、いずれも北・南アメリカ、アジア・太平洋、及び東欧の各地域に比べて西欧地域の患者集団で高かった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/8、[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 7.2.1.6/8\]](#))。

補助的な安全性プールでの日本申請用の地域別部分集団解析において、デュピルマブ 300 mg 以上/月群での結膜炎の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールのデュピルマブ併合群で観察されたものと同様であったものの、日本とその他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団間の結膜炎の発現頻度の差はより軽微なものであった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.6/9、[\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.2.1.6/9\]](#))。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

日本申請用の地域別部分集団解析において、デュピルマブ併合群での評価された結膜炎を表す 3 種類の PT の発現頻度は、いずれも日本に比べてその他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団で高く、これらの事象のうちアレルギー性結膜炎が最も高い発現頻度であった (日本 4.8% [3/63 名]、その他の地域 7.2% [26/362 名]) ([\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.6/8\]](#))。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中の結膜炎に関する日本申請用の地域別部分集団解析の結果は、16 週間の投与期間に関する解析の結果と同様であった ([\[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.1.7/8\]](#))。

5.2.7 外因性要因の部分集団別のヘルペス感染**主要な安全性プール - R668-AD-1334、R668-AD-1416、及び R668-AD-1021 試験（16 週間の単独療法）**

グローバル申請用の地域別部分集団解析において、デュピルマブ併合群での主に口腔ヘルペス、単純ヘルペス、及びヘルペス性状湿疹の PT から成るヘルペスウイルス感染 (HLT) の発現頻度は、アジア・太平洋、東欧、及び西欧の各地域（それぞれ 5.1% [8/156 名]、6.8% [10/148 名]、6.4% [17/266 名]）に比べて北・南アメリカ地域の患者集団 (3.8% [18/477 名]) で低かった ([\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.3.7/8\]](#))。各地域でのデュピルマブ併合群に最も高い頻度で報告された PT は、いずれも口腔ヘルペス（範囲：0.6%～5.4%）及び単純ヘルペス（範囲：1.1%～1.4%）であった。

日本申請用の地域別部分集団解析でのヘルペスウイルス感染 (HLT) に属する TEAE (PT) の発現頻度は、いずれも日本とその他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団の間で同程度であった ([\[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.3.7/9\]](#))。

補助的な安全性プール - 第2相及び第3相試験（12～16週間の単独療法）

補助的な安全性プールのグローバル申請用及び日本申請用の地域別部分集団解析でのヘルペスウイルス感染（HLT）に属する TEAE の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールで観察されたものと同様であった（[[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.2.3.7/8 and 7.2.3.7/9](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：16 週間データ

R668-AD-1224 試験において、デュピルマブ+TCS 併合群での 16 週間の投与期間中のヘルペス感染に関連する TEAE（口腔ヘルペス、単純ヘルペス、ヘルペス性状湿疹、帯状疱疹、及びヘルペス眼感染の PT を含む）の各発現頻度は、いずれも 3%未満であった。いずれのヘルペス感染の TEAE についても日本とその他の地域の実施医療機関で組み入れられた患者集団の間で発現頻度に識別できる顕著な差はなかった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.3.7/8](#)]）。

R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）：52 週間データ

52 週間の投与期間中のヘルペス感染に関連する TEAE に関する日本申請用の地域別部分集団解析の結果は、16 週間の投与期間に関する解析の結果と同様であった（[[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 7.2.3.8/8](#)]）。

5.2.8 外因性要因の部分集団解析に関する総括

主要な安全性プールでの患者集団を対象にグローバル申請用及び日本申請用のそれぞれの地理的な地域に基づいて層別された各部分集団の解析の結果は、概して試験集団全体での結果と一致していたが、一部の部分集団の間で主に鼻咽頭炎及びアトピー性皮膚炎の発現頻度に差が示された。一部の部分集団の間で見られた発現頻度の差はごく軽微なものであり、その臨床的関連については不明であるが、いずれの部分集団においても安全性上の懸念は示唆されなかった。

5.3 デュピルマブ再投与後の安全性

R668-AD-1225 試験は、デュピルマブの対照試験に以前参加したことのある、又は第3相試験（R668-AD-1334 試験又は R668-AD-1416 試験）のスクリーニングを受けたもののランダム化が終了したためにランダム化を行うことができなかった、中等症から重症の 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ために実施された、第3相、多施設共同、OLE 試験である。

本試験では、先行試験での患者のデュピルマブ使用経験に基づき、デュピルマブ未投与、再投与、投与中断、及び投与継続から成る四つ患者部分集団を設けた（[1.1.5.10](#)項）。

本試験の主要な安全性評価項目は、治験最終来院時までの TEAE の発現頻度及び発現率の評価とした。本試験では、先行試験での治験薬最終投与から本試験での初回投与までの投与間隔が 13 週間を超えた後にデュピルマブの再投与を受けた患者の安全性プロファイルを評価することに重点を置いた。

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

したがって、安全性の解析はデュピルマブ未投与と再投与の患者部分集団の比較に重点を置いて実施し、その結果を本項で提示する。潜在的な曝露期間の差異を考慮し、EAIR の結果も示した。

R668-AD-1225 試験の安全性結果の要約は、[1.1.5.10](#)項で示した。

表 77 - 特定患者部分集団での TEAE の要約 - R668-AD-1225 - SAF

	Dupilumab Naïve (N = 606)	Dupilumab Naïve (N = 606) nP/PY (nP/100 PY)	Re-treatment (N = 381)	Re-treatment (N = 381) nP/PY (nP/100 PY)
Patients with no TEAEs	180 (29.7%)	N/A	86 (22.6%)	N/A
Patients with at least 1 TEAE	426 (70.3%)	426/129.8 (328.076)	295 (77.4%)	295/143.6 (205.490)
Patients with serious TEAEs	25 (4.1%)	25/332.7 (7.514)	28 (7.3%)	28/448.4 (6.245)
Patients with severe TEAEs	28 (4.6%)	28/330.9 (8.461)	23 (6.0%)	23/453.2 (5.075)
Patients with TEAEs resulting in permanent study drug discontinuation	6 (1.0%)	6/343.0 (1.749)	11 (2.9%)	11/462.7 (2.378)
Patients with TEAEs resulting in death	0	N/A	0	N/A

Abbreviations: N/A, not applicable; nP, number of patients with an event; nP/100 PY, number of patients with at least 1 event per 100 patient-years; PY, patient years; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Note: Analysis groups were not randomized and not readily comparable.

Note: For patients with an event, number of patient years is calculated up to date of the first event; for patients without event, it corresponds to the length of study observation period.

Source: Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 26 and Post-text Tables 7.1.1.1/1, 7.2.2.2/1, 7.3.2.2/1, 8.2.2.2/1, and 8.3.2.2/1

デュピルマブ未投与と再投与の患者部分集団の TEAE プロファイルの比較：

全体として、デュピルマブ未投与集団と再投与集団の TEAE プロファイルは同様であった ([[Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Section 8.2.2.1 and Table 28](#)])。TEAE の発現率を患者年数で補正した場合、デュピルマブの再投与と関連する TEAE の発現リスクの上昇はなかった ([表 78](#))。

デュピルマブ未投与集団及び再投与集団の EAIR からは、最もよく見られた代表的な SOC である感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害、並びに眼障害についてデュピルマブ再投与と関連する TEAE の発現リスクの上昇は示唆されなかった ([Module 5.3.5.2-1 R668-AD-1225 Table 28](#))。次の事象 (PT) については、曝露で補正した場合においてもデュピルマブ未投与集団と再投与集団の間で顕著な差が認められた。注射部位紅斑を含む ISR はデュピルマブ未投与集団により高い頻度で報告された一方、口腔ヘルペスは再投与集団により高い頻度で報告された。結膜炎の事象の発現頻度については、対照試験で観察されたものと一致していると考えられた ([表 78](#))。

デュピルマブ未投与集団と再投与集団の EAIR の比較からは、重篤な有害事象、重度の TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE についてデュピルマブの再投与と関連する発現リスクの上昇は示唆されなかった ([表 77](#))。

表 78 - いずれかの特定患者部分集団に PT 別で 2%以上の発現頻度で認められた TEAE（SOC 及び PT 別）
- R668-AD-1225 - SAF

Primary System Organ Class Preferred Term	Dupilumab Naive (N=606)		Re-treatment (N=381)	
	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)
Any class	426 (70.3%)	426/129.8 (328.076)	295 (77.4%)	295/143.6 (205.490)
感染症および寄生虫症	268 (44.2%)	268/216.4 (123.870)	238 (62.5%)	238/222.6 (106.922)
鼻咽頭炎	106 (17.5%)	106/299.6 (35.386)	126 (33.1%)	126/344.5 (36.576)
上気道感染	55 (9.1%)	55/322.2 (17.068)	38 (10.0%)	38/437.3 (8.690)
結膜炎	30 (5.0%)	30/326.3 (9.193)	26 (6.8%)	26/441.4 (5.890)
口腔ヘルペス	12 (2.0%)	12/337.8 (3.553)	29 (7.6%)	29/441.5 (6.569)
気管支炎	12 (2.0%)	12/337.8 (3.552)	26 (6.8%)	26/445.2 (5.840)
ウイルス性上気道感染	9 (1.5%)	9/337.3 (2.668)	19 (5.0%)	19/453.3 (4.191)
インフルエンザ	11 (1.8%)	11/340.0 (3.235)	16 (4.2%)	16/453.4 (3.529)
鼻炎	12 (2.0%)	12/337.5 (3.555)	10 (2.6%)	10/458.1 (2.183)
単純ヘルペス	5 (0.8%)	5/340.0 (1.471)	10 (2.6%)	10/457.3 (2.187)
副鼻腔炎	11 (1.8%)	11/339.9 (3.237)	11 (2.9%)	11/458.7 (2.398)
細菌性結膜炎	16 (2.6%)	16/337.3 (4.744)	4 (1.0%)	4/464.1 (0.862)
毛包炎	4 (0.7%)	4/342.1 (1.169)	14 (3.7%)	14/455.5 (3.074)
膀胱炎	4 (0.7%)	4/342.8 (1.167)	13 (3.4%)	13/457.4 (2.842)
皮膚および皮下組織障害	88 (14.5%)	88/305.6 (28.792)	72 (18.9%)	72/403.2 (17.857)
アトピー性皮膚炎	42 (6.9%)	42/329.9 (12.732)	26 (6.8%)	26/444.1 (5.854)
ざ瘡	4 (0.7%)	4/343.0 (1.166)	8 (2.1%)	8/457.0 (1.751)
一般・全身障害および投与部位の状態	110 (18.2%)	110/286.8 (38.349)	55 (14.4%)	55/406.6 (13.526)
注射部位反応	44 (7.3%)	44/324.7 (13.551)	9 (2.4%)	9/457.4 (1.968)

Primary System Organ Class Preferred Term	Dupilumab Naive (N=606)		Re-treatment (N=381)	
	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)
注射部位紅斑	20 (3.3%)	20/332.3 (6.018)	9 (2.4%)	9/458.9 (1.961)
疲労	14 (2.3%)	14/333.1 (4.203)	7 (1.8%)	7/458.1 (1.528)
神経系障害	64 (10.6%)	64/313.9 (20.389)	69 (18.1%)	69/397.7 (17.349)
頭痛	40 (6.6%)	40/322.1 (12.419)	42 (11.0%)	42/420.6 (9.987)
眼障害	81 (13.4%)	81/302.4 (26.784)	47 (12.3%)	47/424.2 (11.081)
アレルギー性結膜炎	32 (5.3%)	32/325.0 (9.845)	14 (3.7%)	14/454.8 (3.078)
胃腸障害	60 (9.9%)	60/312.5 (19.201)	65 (17.1%)	65/411.3 (15.805)
下痢	15 (2.5%)	15/335.9 (4.465)	14 (3.7%)	14/453.8 (3.085)
悪心	10 (1.7%)	10/339.4 (2.946)	9 (2.4%)	9/458.2 (1.964)
歯痛	6 (1.0%)	6/339.7 (1.766)	8 (2.1%)	8/459.1 (1.743)
齲蝕	3 (0.5%)	3/341.3 (0.879)	9 (2.4%)	9/459.6 (1.958)
筋骨格系および結合組織障害	53 (8.7%)	53/312.0 (16.987)	53 (13.9%)	53/420.4 (12.606)
背部痛	14 (2.3%)	14/333.7 (4.196)	19 (5.0%)	19/448.1 (4.240)
臨床検査	49 (8.1%)	49/319.6 (15.331)	38 (10.0%)	38/435.3 (8.729)
血中クレアチンホスホキナ ーゼ増加	26 (4.3%)	26/332.4 (7.822)	18 (4.7%)	18/450.7 (3.994)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (7.9%)	48/322.7 (14.874)	38 (10.0%)	38/432.4 (8.788)
咳嗽	16 (2.6%)	16/336.1 (4.761)	11 (2.9%)	11/457.6 (2.404)
血管障害	20 (3.3%)	20/333.5 (5.996)	10 (2.6%)	10/456.9 (2.189)
高血圧	12 (2.0%)	12/337.6 (3.555)	5 (1.3%)	5/461.6 (1.083)

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term	Dupilumab Naive (N=606)		Re-treatment (N=381)	
	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)	n (%)	nP/PY (nP/100 PY)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	9 (1.5%)	9/340.3 (2.645)	16 (4.2%)	16/450.7 (3.550)
皮膚乳頭腫	5 (0.8%)	5/342.5 (1.460)	8 (2.1%)	8/458.5 (1.745)

Abbreviations: nP, number of patients with an event; nP/100 PY, number of patients with at least 1 event per 100 patient year; PY, patient-year; TEAE, treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events were coded according to MedDRA version 18.0.

Note: For patients with event, number of patient years was calculated up to date of the first event; for patients without event, it corresponded to the length of study observation period.

Note: Analysis groups were not randomized and not readily comparable.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/adl225_ae_socpt_pyr_2pd_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/adl225_ae_socpt_pyr_2pd_s_t_j_i.rtf (27SEP2016 - 1:45)

本試験では、デュピルマブ 300 mg QW の長期投与は概して忍容性が良好であり、長期安全性プロファイルはデュピルマブの短期間投与で観察されたものと同様であった。事前に特定された患者部分集団の間で安全性に差異は見られず、デュピルマブの再投与と関連する新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

5.4 薬物相互作用

デュピルマブはモノクローナル抗体であることから、シトクロム P450 酵素、その他の薬物代謝酵素、又は薬物輸送体と直接的に相互に作用することはないと予測される。したがって、この機序を介したデュピルマブと他の薬物との典型的な薬物間相互作用は予測されない。しかしながら、限られた *in vitro* のデータであるが、IL-4 及び IL-13 が一部のシトクロム P450 アイソフォームの発現に影響する（及び潜在的にその活性に影響する）ことが示唆されている（[Christensen 2012]、[Abdel-Razzak 1993]）。よって、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、これらの P450 アイソフォームの発現に間接的に影響する可能性がある。このため、選択されたシトクロム P450 基質の薬物動態へのデュピルマブの影響を検討するため、中等症から重症の AD の成人患者を対象とした非盲検薬物間相互作用試験（R668-AD-1433）がデザインされた。CTD カットオフ日（20██年██月██日）時点で、この試験は進行中である。本試験の結果は必要に応じて次の申請で示す予定である。

デュピルマブの開発プログラムにおいて、治験担当医師は CYP 酵素によって代謝される治療指数（安全域）が狭い薬剤を併用薬として使用した患者をモニターするよう勧告された。薬物間相互作用に関連する有害事象の報告はなかった。

外用ステロイド薬（TCS）又は外用カルシニューリン阻害薬（TCI）との併用：

デュピルマブは、TCS 又は TCI との併用療法で患者に使用されることが予測される。R668-AD-1224 試験においてデュピルマブと局所治療薬（TCS）との併用療法を評価した。本試験で観察された TEAE をレビューした結果、デュピルマブ+TCS 併用療法（表 40）と主要な安全性プールでのデュピルマブ単独療法（表 39）の間で TEAE プロファイルに軽微な差異が示された。R668-AD-1224 試験では主要な安全性プールに比べて眼障害の発現頻度が高く、皮膚障害の発現頻度が低かった。R668-AD-1224 試験により高い頻度で観察されたこれらの TEAE については、2.1.2.1 項で既出した。

R668-AD-1224 試験では、TCI の使用を許可されていたが、52 週間の投与期間中にこれらの薬剤を使用した患者は非常に少なく、その使用頻度は全体で 3.0% (22/740 名) であり、プラセボ+TCS 群で 5.1% (16/315 名)、デュピルマブ 300 mg Q2W+TCS 群で 0.9% (1/110 名)、及び 300 mg QW+TCS 群で 1.6% (5/315 名) であった ([Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Table 4.4.2/3])。したがって、デュピルマブを TCI との併用で投与したときの安全性プロファイルに関する解析は限られている。

主要及び補助的な安全性プールで TCI を使用した患者の TEAE プロファイルに関する解析からは、AD 試験集団の TEAE プロファイルへの TCI 治療による顕著な影響を示すエビデンスは示されなかった。主要な安全性プールで TCI を使用した患者は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 529 名中 25 名、300 mg QW 群で 518 名中 39 名、プラセボ群で 517 名中 61 名であった ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.4.1/1])。TCI を使用した患者のうち TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群 (82.0% [50/61 名]) に比べてデュピルマブ群（デュピルマブ併合群：93.8% [60/64 名]）で高かった。TCI を使用した患者集団でのアトピー性皮膚炎の発現頻度は、TCI が適応となる患者で予測されていたとおり、SAF で観察されたものよりも高かったものの、デュピルマブ群（デュピルマブ併合群：48.4% [31/64 名]）とプラセボ群 (52.5% [32/61 名]) で同程度であった (Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 8.4.4.1/1)。その他の事象に関しては TCI を使用した患者集団での TEAE プロファイルは全試験集団で観察されたものと一致していた。補助的な安全性プールで TCI を使用した患者の TEAE の発現頻度の傾向は、主要な安全性プールで観察されたものと一致していた ([Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Table 8.4.4.1/1])。

不活化ワクチン：

R668-AD-1314 試験において、デュピルマブ 300 mg QW の 16 週間投与を受ける患者を対象に不活化ワクチン接種に対する免疫応答を評価した (1.1.5.6 項)。デュピルマブを 12 週間投与した後、患者は破傷風に対する Tdap ワクチン (T 細胞依存性、Adacel®) 及び髄膜炎菌多糖体ワクチン (T 細胞非依存性、Menomune®) を接種された。接種から 4 週間後の Week 16 時点で免疫応答を評価した。破傷風ワクチン及び髄膜炎菌多糖体ワクチンに対する抗体応答は、いずれのワクチンに対してもデュピルマブの投与を受けた患者とプラセボの投与を受けた患者で同様であった。本試験においてこれらのワクチンとデュピルマブとの間に有害な相互作用は認められなかった。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠における IL-4 の潜在的な役割に関する文献は、一貫性のあるデータではなかった（Module 2.4 の 4.2 項）。サル及びマウス IL-4α に対し高い特異性を有するサロゲートモノクローナル抗体を用いて非臨床生殖毒性評価（マウス受胎能試験及びカイニクイザル拡充型出生前及び出生後の発生に関する毒性試験）を実施した。これらの毒性試験において被験物質と関連する重要な所見は観察されなかった。これらのデータについての包括的考察は、[Module 2.4 の 4.2 項]に記載されている。

全ての臨床試験において、妊婦若しくは授乳中の女性、又は試験期間中に妊娠若しくは授乳を予定している女性は患者の組入れから除外されている。

全ての目標適応症のデュピルマブの臨床試験を包含するファーマコビジランスデータベースで報告された症例の検討において、20 年 月 日のカットオフ日時点で女性患者又は被験者の妊娠が計 32 件報告されている。R668-AD-1021 試験で 3 件、R668-AD-1307 試験で 2 件、R668-AD-1225 試験で 7 件、DRI12544 試験で 6 件、R668-AD-1224 試験で 4 件、R668-AD-1415 試験で 3 件、EFC13579 試験で 2 件、並びに R668-AD-1314 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、LTS12551 試験、及び R668-HV-1108 試験で各 1 件の妊娠があった。妊娠 32 件のうち 23 件は、盲検が解除されている又は非盲検試験でデュピルマブの投与を受けた患者に認められた。これらの妊娠の転帰は、健康な出産が 7 件（出生児 8 名、うち双子が 1 組含まれる）、人工流産（人工妊娠中絶）が 2 件、及び自然流産が 6 件であった。これらの妊娠のうち 5 件は奇形の報告はなく継続している。3 名は追跡不能となった。R668-AD-1416 の AD 試験における自然流産の 1 件では、自然流産のリスクが 2～4 倍上昇することが知られている甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加が認められた。DRI12544 の喘息試験における自然流産の 1 件では、自然流産のリスク上昇が知られている先天性の凝固障害及び不妊症の既往が認められた。

20 年 月 日のカットオフ日時点で、17 件の男性患者の女性パートナーにおける妊娠がファーマコビジランスデータベースで報告されている（R668-AD-1224 試験で 6 件、R668-AD-1225 試験で 5 件、R668-AD-1415 試験で 3 件、並びに ACT11457 試験、DRI12544 試験、及び R668-AD-1334 試験で各 1 件）。これらの妊娠の転帰は、健康な出産が 5 件（出生児 5 名）、人工流産（人工妊娠中絶）が 1 件、及び自然流産が 2 件であった。これらの妊娠のうち 8 件が継続中であり、1 件は追跡不能となった。

臨床試験でのデュピルマブの投与を受けた患者で報告された妊娠数が少なかったため、現行のデータはデュピルマブの曝露と関連する妊娠リスクを通知するには十分なものでないが、現時点で得られている臨床試験データからはデュピルマブが妊娠又は妊娠の転帰に対して有害な作用を有するというエビデンスは示されていない。

ヒト母乳中のデュピルマブの存在、授乳を受けている乳児へのデュピルマブの影響、又は母乳産生へのデュピルマブの影響については、現時点で利用可能な情報はない。免疫グロブリン G4（IgG4）薬剤は授乳中のカイニクイザルの母乳中へ移行することが知られているため（[Breslin 2015]）、ヒト IgG4 モノクローナル抗体であるデュピルマブについても授乳中のヒトの母乳中に検出されることが予測される。母親におけるデュピルマブの臨床的必要性、及び授乳を受けている乳児へのデュピルマブによ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

る又は母親に内在する疾患による有害な作用の可能性と共に、授乳による発達及び健康へのベネフィットを考慮する必要がある。

5.6 過量投与

健康被験者を対象とした First-in-Human 試験 (R668-AS-0907) において体重 75 kg の患者における約 900 mg の投与量に相当する最大 12 mg/kg での単回静脈内投与、又は日本人健康被験者を対象とした TDU12265 試験において最大 600 mg での SC 投与の忍容性は良好であった (1.1.2.2項)。第 2 相試験で評価された反復投与の最大用量は 300 mg QW であり、投与後の Week 12 で平均薬物濃度は定常状態となった ([Module 2.7.2 の 3.1.5 項])。この 300 mg QW の用法・用量は、忍容性が良好であり、プラセボ又はこれよりも低用量となるデュピルマブのその他の用法・用量に比べて明らかな安全性シグナルを示さなかった (R668-AD-1117 試験及び R668-AD-1021 試験)。

本概要で述べたデュピルマブの AD 試験において、治験担当医師は症候性の過量投与の事象を試験内で報告するように指示を受けており、症候性の過量投与の事象の報告はなかった。MedDRA の「過量投与」の用語について補助的な安全性プールのデータベースを検索した結果、デュピルマブの過量投与のある患者は検出されなかった。

5.7 薬物乱用

デュピルマブは IL-4R α に結合する組換え完全ヒトモノクローナル抗体 IgG4p アイソタイプである。1 次配列に基づく分子量が約 147 kDa であることから、デュピルマブが多量に脳血液関門を通過する可能性は低い。一般的に、治療用分子が脂溶性であり、分子量が 400～600 Da 未満でない限り ([Jones 2007]) 脳への到達は限られている。よって、脳脊髄液で認められるデュピルマブの濃度はごく僅かであることが予測されることから、乱用傾向の可能性は限定的である ([Tabrizi 2010])。

モノクローナル抗体から産生される活性代謝物はなく、モノクローナル抗体は特定され管理された原薬の前駆体でもない。モノクローナル抗体は内在性の異化作用によって代謝され、小型ペプチドや個々のアミノ酸に分解されることが一般的に認識されている。これらの小型ペプチドやアミノ酸では、有効な生物学的活性が欠如している。デュピルマブの代謝経路からは中枢神経系の活動へ及ぼす潜在力又は潜在的薬物依存性は示唆されず、乱用の可能性は低い。

デュピルマブの使用と関連する潜在的乱用を特定することを目的として、非臨床毒性試験及び現在までに完了した臨床試験データの評価に加えて、IL-4R シグナル経路の文献レビューを実施した。全体として、動物毒性又は薬理学試験において、デュピルマブの潜在的な依存性及び乱用傾向を示唆するエビデンスは認められなかったことから、薬物乱用傾向を評価するためのデュピルマブ又はサロゲートの試験は実施しなかった ([Module 2.6.6 の 9.2.3 項])。

デュピルマブの作用機序並びに第 1 相及び第 2 相試験の結果で観察されたデュピルマブの TEAE プロファイルを評価した結果、中枢神経系の活動に関するエビデンス又は薬物乱用に関連する徴候は認

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

められなかった。デュピルマブの臨床プログラムでは薬物乱用傾向評価（DALA）試験を必要としないことが FDA と合意されている。

中枢神経系の活動又は薬物探索行動、薬物乱用若しくは薬物依存、若しくは活性化／刺激、鎮静、気分高揚・多幸症のような精神異常作用への潜在力を示唆する可能性のある TEAE の種類について、主要及び補助的な安全性プール（16 週間のデュピルマブ単独療法）並びに R668-AD-1224 LTT 試験（52 週間投与）の臨床的安全性データを包括的にレビューした（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1、Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis and Pool 3 Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1、Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1）。全体として、これらの事象を発現した患者数は少なく、プラセボ群とデュピルマブの各投与群との間に顕著な差は観察されなかった。

報告された TEAE に基づき、中枢神経系の活動へのデュピルマブの影響又はデュピルマブと薬物乱用の徴候との関連は示唆されなかった。

5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状：

デュピルマブ治療からの離脱によるアレルギー性疾患に関連する TEAE へ及ぼす潜在的な影響を評価することを目的として、追跡調査期間中に発現した TEAE を調査した。主要及び補助的な安全性プールの追跡調査期間中に観察された安全性結果からは、離脱症状又は反跳現象を示唆する新たな TEAE は特定されなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1、Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1）。デュピルマブ治療からの離脱とアレルギー性疾患の悪化に関する TEAE との関連を示す兆候は認められなかった。AD 臨床プログラムにおいて、喘息増悪の TEAE を発現した患者が追跡調査期間中（治験薬最終投与後 84 日目）に死亡した（2.1.3 項で既出）。本死亡と治験薬との因果関係は否定されている。他のアトピー性疾患（例えば、喘息）を併発している患者に対し主治医との相談無しに治療の調節をしないよう指導する必要がある。デュピルマブの投与を中止する場合、他のアトピー性疾患への潜在的な影響を考慮すること。

反跳現象：

16 週間の追跡調査期間を完了した十分な患者数を有する第 2b 相 R668-AD-1021 用量検討試験において有効性評価項目に対するデュピルマブの投与中止の影響を評価した。本評価の結果については、[Module 2.7.3 の 5.2 項]で述べている。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デュピルマブ投与後の自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していない。完全ヒトモノクローナル抗体（IgG4p アイソタイプ）は分子量約 147 kDa であることから、デュピルマブが多量に血液脳関門を通過する可能性は低い（[Jones 2007]）。

協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的機能障害（例：意識障害）の可能性のある有害事象の種類について、統合安全性データベースを包括的にレビューした。

主要及び補助的な安全性プール（16週間のデュピルマブ単剤療法）並びに R668-AD-1224 LTT 試験（52週間投与）で報告された TEAE に基づき、デュピルマブによる自動車運転又は機械操作への影響は示唆されなかった（Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1、Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 3 Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1、Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Post-text Tables 7.1.3.1/1, 7.2.1.5/1, and 8.2.1.3/1）。

R668-AD-1224 試験において、自動車事故（交通事故）による死亡例が報告された（2.1.3項で既出）。自動車事故発生当時、患者は車の運転者であった（[Module 5.3.5.1-6 R668-AD-1224 Section 14 [patient narrative]]）。この患者で報告されたその他の TEAE は、高トリグリセリド血症、血小板数減少、白血球増加症、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されている。また、本交通事故の事象と治験薬との因果関係は治験担当医師により否定されている。主要及び補助的な安全性プール並びに R668-AD-1224 LTT 試験において自動車事故に関連するその他の TEAE の報告はなかった。

6 市販後データ

本申請時点でデュピルマブはいずれの国においても市販前承認が得られていない。

7 その他の患者集団

7.1 喘息

7.1.1 喘息試験の安全性に関する要約

本申請時点で喘息治療におけるデュピルマブの開発が行われており、4試験（PDY14192、EFC13579、EFC13691、及び LTS12551）が進行中である（各試験の概観は、Appendix 1を参照）。進行中の LTS12551試験については、20■年■月■日データカットオフ時点での安全性評価に関する CSR（中間報告書）を本申請の添付資料とした（Module 5.3.5.4-3 LTS12551）。本試験の安全性結果の要約は、1.1.6.1.3項に示した。

20■年■月■日 CTDデータカットオフ時点で喘息の成人患者を対象とした ACT11457及び DRI12544の2試験が完了している。これらの完了した2試験の CSR を本申請の添付資料とした（Module 5.3.5.4-1 ACT11457、Module 5.3.5.4-2 DRI12544）。各試験の安全性結果の要約は、それぞれ1.1.6.1.1項及び1.1.6.1.2項に示した。

全体として、喘息患者を対象とした試験での TEAE プロファイルは、結膜炎及びヘルペスウイルス感染（HLT）並びに注射部位反応（HLT）に属する TEAE を除き、AD 患者を対象とした試験で観察されたものと同様であった。AD 患者を対象とした試験での結果と異なり、喘息試験でデュピルマブの投与を受けた患者とプラセボの投与を受けた患者の結膜炎、口腔ヘルペス、及び単純ヘルペスの TEAE の各発現頻度の間に不均衡はなかった。DRI12544試験でデュピルマブの投与を受けた患者とプラセボの投与を受けた患者の注射部位反応（HLT）の発現頻度は、いずれも主要な安全性プールでの AD 試験の患者で観察されたものよりも高かった（DRI12544試験：プラセボ群 13.3% [21/158名]、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 26.9% [42/156名]；主要な安全性プール：プラセボ群 6.8% [35/517名]、デュピルマブ 300 mg Q2W 群 11.3% [60/529名]）（[Module 5.3.5.4-2 DRI12544 Table 53]、[Module 5.3.5.3-1 Integrated Analysis Pool 2 Table 7.2.1.2/1]）。喘息試験の患者での注射部位反応は、概して非重篤な事象であり、重症度が軽度又は中等度の事象であった。

7.1.2 喘息試験における予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）

進行中の喘息試験（EFC13579、EFC13691、LTS12551、及び PDY14192）の 20■年■月■日までの SUSAR のについての個別有害事象の文章による説明は、[Module 5.3.5.3-1 Other ISS Appendices]で提示した。

7.2 鼻茸

7.2.1 鼻茸試験の安全性に関する要約

本申請時点で鼻茸治療におけるデュピルマブの開発が行われている。鼻茸患者を対象に実施され、完了した第2相試験のCSRを本申請の添付資料とした（Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。本試験の安全性結果の要約は、1.1.6.2.1項に示した。

全体として、鼻茸患者を対象に実施された第2相試験での安全性所見は、完了した本鼻茸試験において結膜炎及びヘルペス感染の全体的な発現頻度の上昇が見られなかったことを除き、AD患者において観察されたものと一致していた（[Module 5.3.5.4-4 ACT12340 Table 16.2.7.3.3]）。

7.2.2 鼻茸試験における予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）

鼻茸患者を対象とした試験でのSUSARの報告はなかった。本申請時点で進行中の鼻茸患者を対象とした試験はない。

7.3 好酸球性食道炎

CTDデータカットオフ日（20■■年■■月■■日）時点において、好酸球性食道炎患者を対象としたR668-EE-1324の1試験が進行中である。本試験の20■■年■■月■■日時点でのSUSARについての個別有害事象の文章による説明は、[Module 5.3.5.3-1 Other ISS Appendices]で提示した。

8 安全性に関する総括

本臨床的安全性の概要では、安全性解析用の 3 種類の安全性プールを設け、解析した。

- **主要な安全性プール** プラセボ対照試験での 16 週間の単独療法（主要な単独療法 2 試験及び第 2b 相 1 試験の関連投与群 [プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、300 mg QW] を含む）
- **補助的な安全性プール** プラセボ対照試験での 12～16 週間の単独療法（第 2 相及び第 3 相試験を含む）
- **曝露プール** AD の成人患者を対象とした全ての試験での曝露

また、R668-AD-1224 試験（デュピルマブ+TCS 併用療法）での 16 週間の投与期間及び 52 週間の投与期間に関する二つの安全性解析対象集団を解析した。16 週間の投与期間は主要な安全性プールとの比較を容易にし、52 週間の投与期間はプラセボ対照を用いた長期安全性の評価に重点を置いたものである。

TCS との併用又は非併用でデュピルマブの投与を行う OLE 試験（R668-AD-1225）の補助的な長期安全性データも提示した。

デュピルマブは、喘息、鼻茸、及び好酸球性食道炎の治療における臨床開発も行われている。これらの患者集団を対象とした臨床試験の関連のある安全性データを本申請でのデュピルマブの安全性に関する補足的なエビデンスとして含めた。

特に注目すべき有害事象（AESI）は、幾つかの留意点に基づいて特定された。これらの留意点は、1) デュピルマブは SC 注射用モノクローナル抗体であること、2) AD 患者に特有の有害事象との関連性、又は 3) デュピルマブによる IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の遮断で起こりうる理論上の懸念、及びこれらの全てについてである。これらに加えて、米国 FDA の要求として自殺行為を AESI に含めた。

AD 安全性データベースには、投与期間が 4 週間以上の 11 試験（プラセボ対照試験 10 試験及び OLE 試験 1 試験）で合計 2526 名のデュピルマブへ曝露された患者が含まれている。このデータベースにおいて、デュピルマブを 364 日間以上投与された患者は 739 名であり、そのうち 300 mg Q2W 投与を受けた患者は 58 名、300 mg QW 投与を受けた患者は 645 名である。この大規模な AD 安全性データベースは、ICH の要求事項を十分に満たしており、中等症から重症の AD 患者の治療薬としてデュピルマブを申請するための詳細なベネフィット・リスク評価の裏付けとなるように計画されている。

安全性プールの全ての患者並びに R668-AD-1224 LLT 試験の全ての患者はベースライン時の IGA スコアが 3 以上を必要としていたため、これらの対照試験での EASI スコアの平均値は中等症から重症の AD の患者集団を反映している。特定アトピー性疾患質問票に基づくアレルギー性疾患の現病歴のある患者の割合は高く、アレルギー性結膜炎の現病歴は患者の約 23%で報告された。

デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）を特定するため、逐次的方法を用いた。最初に、AESI の評価で特定された用語を考慮に入れた。次に、比較的よく見られる TEAE について算出された

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Coxモデルによるハザード比を用いてスクリーニングを行い、プラセボ群に対するハザード比の95%CIの下限が1を上回るTEAEを特定した。また、プラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群に1%以上高い頻度で認められたTEAEについてスクリーニングを行い、潜在的なADRと見なされる追加のTEAEを特定した。最後に、低い頻度のTEAE（1%未満の頻度）のうちプラセボ群に比べていずれかのデュピルマブの投与群により高い頻度で認められた事象を考慮に入れた。

単独療法におけるデュピルマブの安全性プロファイル：

主要な安全性プールでの16週間の投与期間中のTEAEを発現した患者の割合は約69%であり、デュピルマブ300 mg Q2W及び300 mg QWの各投与群とプラセボ群で同程度であった。治験薬投与下に発現したSAEが認められた患者の割合は、プラセボ群（5.0%）に比べてデュピルマブ300 mg Q2W及び300 mg QWの各投与群（それぞれ2.5%及び2.1%）で低かった。重度のTEAEを発現した患者の割合もプラセボ群（8.3%）に比べてデュピルマブ300 mg Q2W及び300 mg QWの各投与群（それぞれ3.8%及び4.1%）で低かった。治験薬の投与中止に至ったTEAEを発現した患者の割合はいずれの投与群も低く、デュピルマブ300 mg Q2W及び300 mg QWの各投与群（それぞれ1.9%及び1.5%）とプラセボ群（1.9%）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現したSAEが認められた患者の割合はプラセボ群（1.4%）に比べてデュピルマブ300 mg Q2W及び300 mg QWの各投与群（それぞれ0.8%及び0.4%）で低かった。1名の死亡例（自殺既遂）がデュピルマブ300 mg QW群に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。主要な安全性プールの追跡調査期間中に、喘息を併発している患者での喘息の急性発作に起因する追加の死亡例が認められた。

感染症および寄生虫症（SOC）は、TEAEを発現した患者の割合が最も高かった。全体として、感染症を発現した患者の割合はデュピルマブ300 mg Q2W及び300 mg QWの各投与群とプラセボ群で同程度であり、デュピルマブの投与による感染症の全体的な発現リスクの上昇は示唆されなかった。Th2サイトカイン阻害薬であるデュピルマブで見られたこの所見は、重大な免疫抑制があり、重篤かつ生命を脅かす感染症（細菌性、ウイルス性、及び日和見感染を含む）の発現率を上昇させる、既承認のその他のTh1及びTh17に対する生物学的製剤あるいは低分子の免疫調整薬で報告されている感染症リスクと異なる。

結膜炎は、主要及び補助的な安全性プールにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた。これらの事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり、事象の発現により治験薬の投与中止に至った患者は1352名中2名（0.15%）のみであった。結膜炎事象の大半（約80%）は、投与期間中に転帰が回復又は軽快となった。デュピルマブとの関連性に基づき、結膜炎をADRと判断した。

主要及び補助的な安全性プールでの投与期間中の口腔ヘルペスの発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群で高かった。したがって、口腔ヘルペスをADRと判断した。

MedDRAのPTである単純ヘルペスは、口の周囲に発現せずその他の皮膚部位に発現した限局性ヘルペス病変の事象として特定されたものである。単純ヘルペスの事象にはヘルペス性状湿疹又は全身

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

性ヘルペス病変は含まれておらず、これらの報告は稀でありまたプラセボの投与を受けた患者に比べてデュピルマブの投与を受けた患者により低い頻度で認められた。単純ヘルペスは、主要及び補助的な安全性プールにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群により高い頻度で認められた。主要及び補助的な安全性プールでの所見に一貫性があることから、単純ヘルペスを ADR と判断した。

AD プログラムにおいて特定された結膜炎又はヘルペスの ADR の発現頻度と曝露との間に関連性があるか否かを評価するため、解析を実施した。データは限られているものの、本解析からは曝露量の四分位別集団のいずれにおいても、これらの ADR の発現頻度の上昇は示唆されなかった ([Module 2.7.2 Table 8], [Module 2.7.2 Table 9])。注目に値する点として、喘息又は鼻茸プログラムのデータにおいて結膜炎、口腔ヘルペス、及び単純ヘルペスの発現頻度の上昇は認められなかった。これらの事象は AD に限定した ADR と考える。

眼障害 (SOC) の事象は、主要及び補助的な安全性プールにおいて、16 週間の投与期間中にプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた。この高い頻度の原因となった主な事象は、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、及び眼乾燥であり、一貫してプラセボ群に比べてデュピルマブの各投与群により高い頻度で認められた。重要な点として、これらの事象の大半は重症度が軽度又は中等度で非重篤なものであり、大抵の場合は対処治療により消失し、デュピルマブの投与中止に至らなかったことが挙げられる。デュピルマブ投与との関連性に基づき、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、及び眼乾燥を ADR と判断した。

急性アレルギー性反応の発現頻度は、主要な安全性プールの全ての投与群の間で同程度であり、プラセボ、デュピルマブ 300 mg Q2W、及び 300 mg QW の各投与群でそれぞれ 0.6%、0.6%、及び 0.2% であった。これらの反応の多くは皮膚に関連するものであった。血清病様反応の事象が補助的な安全性プールでのデュピルマブの投与を受けた患者に認められた。この事象は高抗体価の ADA と関連があった。デュピルマブの投与は、デュピルマブ又は添加物に対し過敏症のある患者に禁忌である。これは添付文書に反映される。

アナフィラキシーの事象は主要な安全性プールでの報告はなかったが、補助的な安全性プールにおいてカシューナッツの摂取と関連がある 1 件の事象が報告された。この事象はカシューナッツにアレルギーがあることが判明している患者のデュピルマブの投与開始後 21 日目に認められたものであった。デュピルマブとアナフィラキシー反応との関連性を示す兆候はなかった。

日和見感染を含む感染症 (AESI) の解析からは、デュピルマブ投与による発現リスクの上昇は示されなかった。実際に、ヘルペス性状湿疹の発現頻度はデュピルマブの各投与群に比べてプラセボ群で高かった。感染症 (AESI) の全ての分類において、デュピルマブの各投与群の感染症の発現頻度はプラセボ群と同程度又はより低い頻度のいずれかであった。既述のとおり、Th2 を阻害する本生物学的製剤にとって、この所見は、重篤かつ生命を脅かす感染症（細菌性、ウイルス性、及び日和見感染を含む）の発現率を上昇させる、既承認のその他の生物学的製剤あるいは低分子の免疫調整薬と区別すべき重要な要因である。一方で、Th2 阻害薬は、理論的に蠕虫感染の発現リスクが上昇する可能性がある。デュピルマブの臨床プログラムにおいて症候性の蠕虫感染の事象はなかったが、デュピルマブ

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

の臨床試験プログラムでは活動性の蠕虫感染のある患者を除外していた。作用機序を踏まえて、デュピルマブの投与は活動性の蠕虫感染のある患者で開始されるべきではない。

AD 臨床プログラムにおいて菌状息肉症の報告があったが、デュピルマブとの関連性を示すエビデンスはなかった。菌状息肉症は、組織病理学的証拠に基づいても AD と鑑別することは困難である。デュピルマブ投与による腫瘍性疾患の発現頻度の上昇はなかった。

自殺行為は、AD、特に中等症から重症の疾患において、関連のある併発疾患として稀なものではない。主要な安全性プールにおいてプラセボ群で 3 件及びデュピルマブ 300 mg QW 群で 1 件の事象の報告があった。デュピルマブ群での事象は自殺念慮及びうつ病の病歴のある患者で自殺既遂に至ったものであるが、デュピルマブ投与との因果関係は否定されている。補助的な安全性プールにおいて試験追跡調査期間中の自殺念慮の追加事象がデュピルマブ 300 mg Q4W 群の 1 名に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

合併する喘息の増悪に起因した 2 例目の死亡例が報告されている。本事象は、R668-AD-1416 試験でのデュピルマブの最終投与から 9 週間後（追跡調査期間中）に発現したものである。この事象の経験から、デュピルマブの投与を中止する判断を行う場合には AD の患者に併発する重篤な他のアトピー性疾患の管理の重要性が強調された。申請者は、他のアトピー性疾患（例えば、喘息）を併発している患者に対し主治医との相談無しに治療の調節をしないよう指導する旨を添付文書に提示することとした。また、主治医は、デュピルマブの投与を中止する前に他のアトピー性疾患への潜在的な影響を考慮する必要がある。

SC 投与される他の生物学的製剤と同様に、デュピルマブの投与は ISR との関連性が認められており、その発現頻度は主要及び補助的な安全性プールにおいて一貫してプラセボに比べてより高い頻度であった。これらの各安全性プールにおいて重度の ISR の事象はなかった。デュピルマブの投与との関連性に基づき、ISR を ADR と判断した。

主要な安全性プールでの 16 週間の投与期間中の好酸球増加症の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W（1.7%）群で高く、デュピルマブ 300 mg QW 群（0.2%）とプラセボ群（0.4%）で同程度であった。一方で、補助的な安全性プールでの好酸球増加症の発現頻度は、デュピルマブ群（1.0%）とプラセボ群（0.7%）で同程度であった。臨床検査値の評価から、デュピルマブの投与を受けた患者の少数で一過性の好酸球増加症が見られることが示唆された。発生機序の詳細は不明であるが、好酸球増加症を ADR と判断した。

その他の臨床検査、バイタルサイン、及び ECG 検査項目については、いずれもプラセボ群とデュピルマブの各投与群の間に臨床的に意味のある差又は変化はなかった。

他の全ての生物学的製剤と同様に、デュピルマブは潜在的に免疫原性を有する。治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応のうち持続性反応の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群でそれぞれ 0.8% 及び 0.4% と両投与群で低かった。ADA 産生が見られた患者のほとんどは低抗体価から中程度の抗体価の ADA 陽性であり、中和抗体は認められなかった。低抗体価の ADA 陽性は、安全性上の重要な事象と関連しなかった。しかしながら、既述のとおり、血清病様反応を発現した患者

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

は高抗体価の ADA 陽性を示した。また、高抗体価を示した他の患者（後述）は血清病を発現した。デュピルマブは、デュピルマブ又は添加物に対し過敏症のある患者に禁忌である。患者に全身性過敏症反応が発現した場合、直ちにデュピルマブの投与を中止すべきである。

併用療法におけるデュピルマブの安全性プロファイル：

R668-AD-1224 LTT 試験（データカットオフ時点）での 16 週間の投与期間及び 52 週間の投与期間の結果からは、主要な安全性プールと比較して新たな安全性上の懸念は示されなかった。眼障害（SOC）の TEAE の発現頻度は、主要な安全性プールと比較して全ての投与群で高かった。しかしながら、主要な安全性プールと同様に、これらの TEAE は、プラセボ+TCS 群に比べてデュピルマブ+TCS の各投与群により高い頻度で認められた。眼そう痒症は、デュピルマブ投与と関連性があると本試験で述べた追加の TEAE であり、ADR に含めた。無症候性の糞線虫血清学的検査陽性の 1 件の事象が、この疾病の流行地域に在住していたデュピルマブの投与を受けた患者で報告された。本事象は対処治療により消失し、デュピルマブの投与中止に至らなかった。

R668-AD-1225 OLE 試験では、高抗体価の ADA 陽性を示した患者に発現した血清病の 1 件の事象が報告された。また、本 OLE 試験ではアナフィラキシーの 3 件の事象が報告されており、これらの 3 件の事象はいずれも環境増悪因子により引き起こされたことが明白であり、デュピルマブ投与との因果関係は否定された。R668-AD-1225 OLE 試験において、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

妊娠における IL-4 の潜在的な役割に関する文献は、一貫性のあるデータではなかった。非臨床安全性プログラムでは、マウス受胎能試験及びカイニクイザル出生前及び出生後の発生に関する試験のいずれにおいてもサロゲート抗 IL-4 α 抗体による重大な作用はなかった。これらのデータについての包括的考察は、[\[Module 2.4 の 4.2 項\]](#)に記載されている。

AD 患者を対象とした第 2 相 R668-AD-1314 試験において、デュピルマブを T 細胞依存性及び B 細胞依存性の両ワクチンと併用投与した。デュピルマブはワクチンの免疫原性に影響を及ぼさなかった。生ワクチンと併用投与したときのデュピルマブの評価は行われていない。

総括として、本安全性データからは、デュピルマブは中等症から重症の AD の患者の治療において概して忍容性が良好であり優れた安全性プロファイルを有することが示された。ISR の発現頻度を除いては、デュピルマブ 300 mg Q2W と 300 mg QW の用法・用量の安全性プロファイルに明らかな差は認められず、両用法・用量は単独療法又は TCS との併用療法のいずれにおいても中等症から重症の AD の成人患者の治療に推奨される。52 週間プラセボ対照 R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 OLE 試験での長期投与成績からは、デュピルマブと関連性のある追加の安全性上の懸念は示されなかった。添付文書（案）に記載の情報は、処方者及び患者へのデュピルマブの安全性プロファイルの提供並びに適切な管理に適したものである。

参考文献

- Abdel-Razzak Z et al. Cytokines Down-regulate Expression of Major Cytochrome P-450 Enzymes in Adult Human Hepatocytes in Primary Culture. *Molecular Pharmacology*. 1993; 44:707-715.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19;347(12):911-20.
- Bieber T. Mechanisms of disease: Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358:1483-94.
- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):233-46.
- Breslin, W.J., K.G. Hilbish, J.A. Martin, C.A. Halstead, D.L. Newcomb, and G.J. Chellman. An Enhanced Pre- and Postnatal Development Study in Cynomolgus Monkeys with Tabalumab: A Human IgG4 Monoclonal Antibody. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology*. 2015;104:100-116.
- Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*. 2001 Nov;56(11):1034-41.
- Christensen H et al. Immunological response as a source to variability in drug metabolism and transport. *Frontiers in Pharmacology*. 2012; 3:1-10.
- Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):210-2.
- Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis. *Hautarzt* 2009 Aug;60(8):641-6.
- 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.
- Fallon PG and Mangan NE. Suppression of Th2-type allergic reactions by helminth infection. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7:220-230.
- 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.
- Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, Radbruch M, Mundhenk L, Schäfer-Korting M. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and ss-Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*. 2016 Mar;136(3):631-9.

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res.* 2007 Sep;24(9):1759-71.

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

Kou, K., T. Okawa, Y. Yamaguchi, J. Ono, Y. Inoue, M. Kohno, S. Matsukura, T. Kambara, S. Ohta, K. Izuhara, and M. Aihara. 2014. Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 171:283-291.

Mukai, H., T. Noguchi, K. Kamimura, K. Nishioka, and S. Nishiyama. 1990. Significance of elevated serum LDH (lactate dehydrogenase) activity in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 17:477-481.

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.

Peng, W.M., C. Jenneck, C. Bussmann, M. Bogdanow, J. Hart, D.Y. Leung, T. Bieber, A.M. Eis Hubinger, and N. Novak. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:1261-1263

Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. *AAPS J.* 2010 Mar;12(1):33-43.

Winthrop, K.L., S.A. Novosad, J.W. Baddley, L. Calabrese, T. Chiller, P. Polgreen, F. Bartalesi, M. Lipman, X. Mariette, O. Lortholary, M.E. Weinblatt, M. Saag, and J. Smolen. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015; 74:2107-2116.

Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol* 2004;84(3):205-12.

Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118(1):226-32

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

9 付録

Appendix 1 他の患者集団（喘息、鼻茸、及び好酸球性食道炎）を対象としたデュピルマブの臨床試験の概観

治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 試験の進行状況 報告書の種類	試験対象集団／解析対象集団	安全性の目的	試験デザイン及び期間	治験薬：投与量、投与経路、投与 頻度（ランダム化された患者数）
喘息				
ACT11457 [Module 5.3.5.4-1] 完了 完全な報告書	「国際喘息ガイドライン(GINA)2009」 に基づき医師により 12 ヶ月以上の持 続型喘息と診断されており、気道炎症 が好酸球性であると考えられた、喘息 が ICS/LABA 併用療法でコントロール 不十分又はコントロール不良の 18～ 65 歳の患者 ランダム化された全ての患者 104 名を SAF とした。	中等症持続型から重症持続型 の好酸球性喘息患者を対象に デュピルマブの週 1 回 12 週間 SC 投与の安全性及び忍容性 を評価する。 表 16 に安全性結果の要約を 示す。	4 週間の ICS/LABA 併用療法 による基本治療（安定期間） 及びその後の 8 週間の ICS 単 独療法による基本治療（減量 期間）への追加治療としてデュ ピルマブを投与する、ラン ダム化、二重盲検、プラセボ 対照、並行群間試験 ● 投与期間: 12 週間 ● 追跡調査期間: 8 週間	● デュピルマブ 300 mg SC、 QW (n=52) ● 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）SC、QW (n=52)
DRI12544 [Module 5.3.5.4-2] 完了 完全な報告書	「国際喘息ガイドライン(GINA)2009」 に基づき医師により 12 ヶ月以上前か らコントロール不良の中等症から重症 の喘息と診断された 18 歳以上の患者 ランダム化された 776 名のうち 769 名を SAF とした。	コントロール不良の中等症か ら重症の喘息患者を対象にデュ ピルマブの異なる用法・用 量を以下の事項に関して評価 する。 ● 安全性及び忍容性 ● デュピルマブの全身暴露 量及び ADA 表 17 に安全性結果の要約を 示す。	第 2b 相、国際共同、多施設、 ランダム化、二重盲検、プラ セボ対照、用量探索、並行群 間試験 ● 投与期間: 24 週間 ● 追跡調査期間: 16 週間	● デュピルマブ 300 mg SC、 Q2W (n=156) ● デュピルマブ 300 mg SC、 Q4W (n=157) ● デュピルマブ 200 mg SC、 Q2W (n=148) ● デュピルマブ 200 mg SC、 Q4W (n=150) ● 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）SC、Q2W (n=158)

2.7.4 臨床的安全性
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 試験の進行状況 報告書の種類	試験対象集団／解析対象集団	安全性の目的	試験デザイン及び期間	治験薬：投与量、投与経路、投与 頻度（ランダム化された患者数）
LTS12551 [Module 5.3.5.4-3] 進行中 簡略化された報告書	喘息を対象としたデュピルマブの先行 試験（PDY14192、EFC13579、又は EFC13691 試験）で治験薬投与期間を 完了した、又は DRI12544 試験で治験 薬投与期間及び追跡調査期間を完了 した喘息患者	- 喘息を対象としたデュピルマブの先行試験に参加した喘息患者を対象にデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価する。 - 喘息を対象としたデュピルマブの先行試験に参加した喘息患者を対象に ADA を評価する。 [Module 5.3.5.3-1 Additional ISS Appendices]に報告された SUSAR を提示する。	喘息を対象としたデュピルマブの先行試験に参加した喘息患者を対象にデュピルマブの長期安全性及び忍容性を評価することを目的とした、第 2b ／3 相、国際共同、多施設、 非盲検延長試験 - 投与期間：96 週間（24 ヵ月間） - 追跡調査期間：16 週間	- デュピルマブ 300 mg SC、 Q2W、デュピルマブ未投与集 団（n=111） - デュピルマブ 300 mg SC、 Q2W、デュピルマブ再投与集 団（n=421）
PDY14192 — 進行中 —	「国際喘息ガイドライン(GINA)2015」 に基づき医師により 12 ヶ月以上前か ら喘息と診断された、中用量から高用 量の ICS と LABA との併用療法を受け ている患者	- 持続型喘息患者の気道炎症に対するデュピルマブの効果をプラセボと比較評価する。 - デュピルマブの安全性、 忍容性、及び免疫原性を プラセボと比較評価する。 [Module 5.3.5.3-1 Additional ISS Appendices]に報告された SUSAR を提示する。	最低でも中用量から高用量の ICS と LABA との併用療法を 受けている持続型喘息患者を 対象にデュピルマブの有効性 を評価することを目的とした、 第 2a 相、多施設、探索的、ラ ンダム化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間試験。 - 投与期間：12 週間 - 追跡調査期間：12 週間	- Day 1 に初回用量として 600 mg を投与後、デュピル マブ 300 mg SC、Q2W - 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）SC、Q2W

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 試験の進行状況 報告書の種類	試験対象集団／解析対象集団	安全性の目的	試験デザイン及び期間	治験薬：投与量、投与経路、投与 頻度（ランダム化された患者数）
EFC13579 — 進行中 —	「国際喘息ガイドライン(GINA)2014」に基づき医師により喘息と診断された、中用量から高用量のICSと2剤目又は3剤目の長期管理薬との併用療法を受けている成人及び思春期の患者	- デュピルマブの安全性及び忍容性を評価する。 - デュピルマブの全身曝露量及びADAの発現頻度を評価する。 [Module 5.3.5.3-1 Additional ISS Appendices]に報告されたSUSARを提示する。	中用量から高用量のICSと2剤目（3剤目も可）の長期管理薬との併用療法を受けている持続型喘息患者を対象にデュピルマブの有効性を評価することを目的とした、第3相、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。 - 投与期間：52週間 - 追跡調査期間：12週間	- Day 1に初回用量として600 mgを投与後、デュピルマブ 300 mg SC、Q2W - Day 1に初回用量として400 mgを投与後、デュピルマブ 200 mg SC、Q2W - 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）SC、Q2W
EFC13691 — 進行中 —	「国際喘息ガイドライン(GINA)2014」に基づき医師により重症喘息と診断されており、経口ステロイド薬の規則的な全身投与の記録がある、高用量のICSと2剤目又は3剤目の長期管理薬との併用療法を受けている成人又は思春期の患者	- デュピルマブの安全性及び忍容性を評価する。 - デュピルマブの全身曝露量及び治験薬投与下に発現したADAの発現頻度を評価する。 [Module 5.3.5.3-1 Additional ISS Appendices]に報告されたSUSARを提示する。	ステロイド依存の重症喘息患者を対象とした第3相、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験。患者は外来治療を受け、Week 0に最適化された経口ステロイド投与量（10 mg/日以下、10 mg/日超）及び国で層別化される。 - 投与期間：24週間 - 追跡調査期間：12週間	- Day 1に初回用量として600 mgを投与後、デュピルマブ 300 mg SC、Q2W - 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）SC、Q2W

2.7.4 臨床的安全性

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 試験の進行状況 報告書の種類	試験対象集団／解析対象集団	安全性の目的	試験デザイン及び期間	治験薬：投与量、投与経路、投与 頻度（ランダム化された患者数）
鼻茸				
ACT12340 [Module 5.3.5.4-4] 完了 完全な報告書	8週間以上の鼻噴霧用ステロイド薬による前治療にもかかわらず医師による内視鏡検査で両側性鼻茸と診断された18～65歳の慢性副鼻腔炎患者 ランダム化された全ての患者 60 名を SAF とした。	- 安全性及び忍容性を評価する。 - デュピルマブに対する免疫反応（ADA）を評価する。 表 19 に安全性結果の要約を示す。	第 2 相、Proof-of-Concept、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 群試験 - 投与期間：16 週間 - 追跡調査期間：16 週間	- デュピルマブ 300 mg SC、QW（n=30） - 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）SC、（n=30）
好酸球性食道炎				
R668-EE-1324.03 — 進行中 —	中等症から重症の活動型好酸球性食道炎を有する 18～65 歳の患者	- 症状軽減に対するデュピルマブ反復 SC 投与の臨床的有效性をプラセボと比較評価する。 - デュピルマブ SC 投与の安全性、忍容性、及び免疫原性を評価する。 - 食道の好酸球性炎症に対するデュピルマブの効果を評価する。 [Module 5.3.5.3-1 Additional ISS Appendices]に報告された SUSAR を提示する。	第 2 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 - 投与期間：12 週間 - 追跡調査期間：16 週間	- Day 1 に初回用量として 600 mg を投与後、デュピルマブ 300 mg SC、QW - 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）SC、QW



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

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

2.7.5 参考文献

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

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