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

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 351

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

表　目　次 6

略語と用語の定義 9

1　　臨床試験一覧表 12

2　　個々の試験の概要 22

2.1　PKM12350（参考資料） ー 健康被験者を対象とした 2 種類の 300 mg 製剤（S2*　バイアル、S3*　バイアル）の第 1 相薬物動態試験 22

2.1.1　概要 22

2.1.2　安全性の評価 27

2.1.2.1　死亡及び重篤な有害事象 27

2.2　PKM14161（参考資料） ー 健康被験者を対象とした 2 種類の 300 mg 製剤（S3*　バイアル、S3*　プレフィルドシリンジ）の第 1 相薬物動態試験 29

2.2.1　概要 29

2.2.2　安全性の評価 34

2.2.2.1　死亡及び重篤な有害事象 34

2.3　PKM14271（参考資料） ー 健康被験者を対象とした 2 種類の 200 mg 製剤（S3*　バイアル、S3*　プレフィルドシリンジ）の第 1 相薬物動態試験 35

2.3.1　概要 35

2.3.2　安全性の評価 41

2.3.2.1　死亡及び重篤な有害事象 41

2.4　R668-AS-0907（参考資料） ー 健康被験者を対象とした第 1 相単回静脈内及び皮下投与試験 42

2.4.1　概要 42

2.4.2　安全性の評価 45

2.4.2.1　死亡及び重篤な有害事象 45

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.5 R668-HV-1108（参考資料） ー 健康被験者を対象とした第 1 相単回皮下投与試験（注射速度の評価） 47
2.5.1 概要 47
2.5.2 安全性の評価 51
2.5.2.1 死亡及び重篤な有害事象 51
2.6 TDU12265（評価資料） ー 日本人健康被験者を対象とした第 1 相単回皮下投与試験 （国内治験） 53
2.6.1 概要 53
2.6.2 安全性の評価 61
2.6.2.1 有害事象 61
2.6.2.2 死亡及び重篤な有害事象 62
2.7 R668-AD-0914（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1b 相反復皮下投与試験（75 mg、150 mg、300 mg） 63
2.7.1 概要 63
2.7.2 安全性の評価 69
2.7.2.1 死亡及び重篤な有害事象 69
2.8 R668-AD-1026（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1b 相反復皮下投与試験（150 mg、300 mg）（国際共同治験） 71
2.8.1 概要 71
2.8.2 安全性の評価 76
2.8.2.1 死亡及び重篤な有害事象 76
2.9 R668-AD-1314（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験 （ワクチン接種に対する免疫応答の評価） 78
2.9.1 概要 78
2.9.2 安全性の評価 85
2.9.2.1 死亡及び重篤な有害事象 85
2.10 R668-AD-1307（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験 （バイオマーカープロファイルの評価） 87
2.10.1 概要 87
2.10.2 安全性の評価 93
2.10.2.1 死亡及び重篤な有害事象 93
2.11 R668-AD-1121（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2a 相試験 （外用ステロイド薬との併用療法、国際共同治験） 95

2.11.1 概要 95
2.11.2 安全性の評価 100
2.11.2.1 死亡及び重篤な有害事象 100
2.12 R668-AD-1117（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2a 相試験 （単独療法、国際共同治験） 102
2.12.1 概要 102
2.12.2 安全性の評価 108
2.12.2.1 死亡及び重篤な有害事象 108
2.13 R668-AD-1021（評価資料）ーアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2b 相用量検討試験（単独療法、日本を含む国際共同治験） 112
2.13.1 概要 112
2.13.2 安全性の評価 118
2.13.2.1 有害事象 118
2.13.2.2 死亡及び重篤な有害事象 139
2.13.2.3 個別症例の詳細 146
2.14 R668-AD-1334（評価資料） ーアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相検証的試験 （単独療法、日本を含む国際共同治験［SOLO1］） 147
2.14.1 概要 147
2.14.2 安全性の評価 153
2.14.2.1 有害事象 153
2.14.2.2 死亡及び重篤な有害事象 167
2.14.2.3 個別症例の詳細 172
2.15 R668-AD-1416（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相検証的試験 （単剤療法、国際共同治験［SOLO2］） 174
2.15.1 概要 174
2.15.2 安全性の評価 179
2.15.2.1 死亡及び重篤な有害事象 179
2.16 R668-AD-1224（評価資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相検証的試験 （外用ステロイド薬との併用療法、日本を含む国際共同治験） ー 中間報告 190
2.16.1 概要 190
2.16.2 安全性の評価 197
2.16.2.1 有害事象 197
2.16.2.2 死亡及び重篤な有害事象 222

2.16.2.3 個別症例の詳細 229

2.17 R668-AD-1225（評価資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相非盲検延長／再投与試験（日本を含む国際共同治験） ー 中間報告 230

2.17.1 概要 230

2.17.2 安全性の評価 236

2.17.2.1 有害事象 236

2.17.2.2 死亡及び重篤な有害事象 280

2.17.2.3 個別症例の詳細 296

2.18 ACT11457（参考資料） ー 喘息患者を対象とした前期第 2 相試験 297

2.18.1 概要 297

2.18.2 安全性の評価 304

2.18.2.1 死亡及び重篤な有害事象 304

2.19 DRI12544（参考資料） ー喘息患者を対象とした後期第 2 相用量検討試験（日本を含む国際共同治験） 307

2.19.1 概要 307

2.19.2 安全性の評価 316

2.19.2.1 死亡及び重篤な有害事象 316

2.20 LTS12551（参考資料） ー 喘息患者を対象とした第 2b 相／第 3 相非盲検延長試験 （日本を含む国際共同治験） ー 中間報告 329

2.20.1 概要 329

2.20.2 安全性の評価 333

2.20.2.1 死亡及び重篤な有害事象 333

2.21 ACT12340（参考資料） ー 鼻茸患者を対象とした第 2 相試験（国際共同治験） 341

2.21.1 概要 341

2.21.2 安全性の評価 349

2.21.2.1 死亡及び重篤な有害事象 349

表　目　次

表 1 - 生物薬剤学試験報告書 12
表 2 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 13
表 3 - 臨床薬力学（PD）試験報告書 15
表 4 - 有効性及び安全性試験報告書 16
表 5 - 概要（PKM12350 試験） 22
表 6 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（PKM12350 試験、投与群別） 28
表 7 - 概要（PKM14161 試験） 29
表 8 - 概要（PKM14271 試験） 35
表 9 - 概要（R668-AS-0907 試験） 42
表 10 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AS-0907 試験、投与群別） 46
表 11 - 概要（R668-HV-1108 試験） 47
表 12 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-HV-1108 試験、投与群別） 52
表 13 - 概要（TDU12265 試験） 53
表 14 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した被験者数（%） - 安全性解析対象集団（TDU12265 試験） 61
表 15 - 因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（TDU12265 試験） 62
表 16 - 概要（R668-AD-0914 試験） 63
表 17 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-0914 試験、投与群別） 70
表 18 - 概要（R668-AD-1026 試験） 71
表 19 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1026 試験、投与群別） 77
表 20 - 概要（R668-AD-1314 試験） 78
表 21 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1314 試験、投与群別） 86
表 22 - 概要（R668-AD-1307 試験） 87
表 23 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1307 試験、投与群別） 94
表 24 - 概要（R668-AD-1121 試験） 95
表 25 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1121 試験、投与群別） 101
表 26 - 概要（R668-AD-1117 試験） 102

表 27 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1117 試験、投与群別） 109

表 28 - 概要（R668-AD-1021 試験） 112

表 29 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1021 試験） 119

表 30 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1021 試験） 133

表 31 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1021 試験、投与群別） 140

表 32 - 概要（R668-AD-1334 試験） 147

表 33 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1334 試験） 153

表 34 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1334 試験） 164

表 35 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1334 試験、投与群別） 168

表 36 - 概要（R668-AD-1416 試験） 174

表 37 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1416 試験、投与群別） 180

表 38 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1416 試験、投与群別） 182

表 39 - 概要（R668-AD-1224 試験） 190

表 40 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1224 試験：中間報告） 197

表 41 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1224 試験：中間報告） 217

表 42 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1224 試験：中間報告、投与群別） 223

表 43 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1224 試験：中間報告、投与群別） 224

表 44 - 概要（R668-AD-1225 試験） 230

表 45 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1225 試験：中間報告） 237

表 46 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1225 試験：中間報告） 269

表 47 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1225 試験：中間報告、投与群別） 281

表 48 - 概要（ACT11457 試験） 297

表 49 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT11457 試験、投与群別） 305

表 50 - 概要（DRI12544 試験） 307

表 51 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験、投与群別） 317

表 52 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験、投与群別） 318

表 53 - 概要（LTS12551 試験） 329

表 54 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（LTS12551 試験、投与群別） 334

表 55 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（LTS12551 試験、投与群別） 335

表 56 - 概要（ACT12340 試験） 341

表 57 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT12340 試験、投与群別） 350

略語と用語の定義

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
ACQ-5	Asthma control questionnaire (5-question version)	喘息の管理に関するアンケート（5 項目版）
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AQLQ	Asthma quality of life questionnaire	喘息患者の QOL に関するアンケート
AUC	Area under the serum concentration versus time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the serum concentration versus time curve from time zero to the real time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification	時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
BID	Twice-daily dosing	1 日 2 回投与
BSA	Body surface area	体表面積
S2*	[redacted]	[redacted]
S3*	[redacted]	[redacted]
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	Trough serum concentration	トラフ血清中濃度
CV%	Percent coefficient of variation	%変動係数
DP	Drug product	製剤（DP1 は標準製剤、DP2 は試験製剤を指す）
EASI	Eczema area and severity index	―
EASI-50	50% reduction from baseline in EASI score	EASI スコアがベースラインから 50%以上減少

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
EASI-75	75% reduction from baseline in EASI score	EASI スコアがベースラインから 75%以上減少
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECP	Eosinophil cationic protein	好酸球カチオン性蛋白
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EOS	End-of-study	治験終了時
EQ-5D	European quality of life working group health status measure 5 dimensions	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
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
HEos	High blood eosinophils	好酸球数高値
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による全般評価
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IMP	Investigational medicinal product	治験薬
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
ITT	Intent-to-treat	－
IV	Intravenous	静脈内
LABA	Long-acting beta2-adrenergic agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOAC	Loss of asthma control	－
LOCF	Last observation carry forward	最終観測値延長法
MDI	Metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MI	Multiple imputation	多重代入
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	－

略語又は用語	省略していない表現、又は定義（英語）	省略していない表現、又は定義（日本語）
NPS	Nasal polyp score	鼻茸スコア
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
PCSA	Potentially clinical significant abnormality	臨床的に意味がある異常
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PEF	Peak expiratory flow	ピークフロー
PK	Pharmacokinetic	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
Q2W	Every 2 weeks	隔週 1 回
Q4W	Every 4 weeks	4 週毎に 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
QW	Once weekly	毎週 1 回
REGN668	Dupilumab	デュピルマブ
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SAR231893	Dupilumab	デュピルマブ
SC	Subcutaneous	皮下
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	―
SD	Standard deviation	標準偏差
SE（又は SEM）	Standard error（又は Standard error of the mean）	標準誤差
SNOT-22	22-item sinonasal outcome test	副鼻腔に関する評価質問票
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2z}$	Terminal half-life	最終相の半減期
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCS	Topical corticosteroid	外用ステロイド薬
Tdap	Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis	破傷風・ジフテリア・無菌体百日咳
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下に発現した有害事象
t_{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale	―

1　臨床試験一覧表

表 1 - 生物薬剤学試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計*a/b/c* -性別*b* (M/F) -人種*b* (C/B/A/O) -年齢*b*平均 ± SD（範囲） -投与群*b*	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
PK	PKM12350 [Module 5.3.1.2-1] 参考資料 米国 1 施設	PK、安全性及び忍容性 ランダム化、二重盲検、並行群間	デュピルマブ 300 mg 製剤 (DP2): -150 mg/mL (S3* [redacted]) バイアル -300 mg -皮下 (腹部)	デュピルマブ 300 mg 製剤 (DP1): -150 mg/mL (S2* [redacted]) バイアル -300 mg -皮下 (腹部)	-30/30/30 -22/8 -26/3/-/1 -29.3 ± 7.3 (19-45) -DP1: 15 DP2: 15	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
PK	PKM14161 [Module 5.3.1.2-2] 参考資料 米国 2 施設	PK、安全性及び忍容性 ランダム化、非盲検、並行群間	デュピルマブ 300 mg 製剤 (DP2): -150 mg/mL (S3* [redacted]) プレフィルドシリンジ -300 mg -皮下(腹部)	デュピルマブ 300 mg 製剤 (DP1): -150 mg/mL (S3* [redacted]) バイアル -300 mg -皮下(腹部)	-38/38/38 -16/22 -35/1/-/2 -39.6 ± 14.0 (19-63) -DP1: 19 DP2: 19	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
PK	PKM14271 [Module 5.3.1.2-3] 参考資料 米国 1 施設	PK、安全性及び忍容性 ランダム化、非盲検、並行群間	デュピルマブ 200 mg 製剤 (DP2): -175 mg/mL (S3* [redacted]) プレフィルドシリンジ -200 mg -皮下(腹部)	デュピルマブ 200 mg 製剤 (DP1): -100 mg/mL (S3* [redacted]) バイアル -200 mg -皮下(腹部)	-38/38/38 -23/15 -33/3/1/1 -37.3 ± 13.6 (19-62) -DP1: 19 DP2: 19	健康被験者	単回	完了 完全な報告書

a　ランダム化

b　投与

c　医師による治験薬投与完了

M = 男性、F = 女性、C = 白人、B = 黒人、O = その他、A = アジア人、SD = 標準偏差、

S2*　= [redacted]、S3*　= [redacted]、[redacted] = [redacted]、DP1 = 標準製剤、DP2 = 試験製剤

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 2 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的、試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a/b/c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b]平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
安全性	R668-AS-0907 [Module 5.3.3.1-1] 参考資料 米国 1 施設	安全性及び忍容性、PK、免疫原性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増、単回投与	デュピルマブ: -凍結乾燥粉末: 50 mg/mL（静脈内）又は 150 mg/mL 注射液（皮下） -1.0、3.0、8.0、又は 12.0 mg/kg を 2 時間かけて点滴静注、又は 150 又は 300 mg を皮下注射 -静脈内又は皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -各コホートのデュピルマブ群と同じ投与方法 -静脈内又は皮下	-48/48/47 -29/19 -11/37/0/0 -プラセボ: 35.8 ± 10.14 (22-53), デュピルマブ: 35.5 ± 9.42 (18-51) -プラセボ: 12 (各コホート: 2; 静脈内 8, 皮下 4), デュピルマブ: 36 (静脈内 24 [1.0 mg/kg: 6, 3.0 mg/kg: 6, 8.0 mg/kg: 6, 12.0 mg/kg: 6], 皮下 12 [150 mg: 6, 300 mg: 6])	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
安全性	R668-HV-1108 [Module 5.3.3.1-2] 参考資料 米国 1 施設	安全性及び忍容性、PK、免疫原性 ランダム化、非盲検、並行群間	デュピルマブ（高速注射）: -150 mg/mL 注射液 -300 mg/30 秒 -皮下	デュピルマブ（低速注射）: -150 mg/mL 注射液 -300 mg/10 分シリンジポンプ -皮下	-36/36/32 -12/24 -27/7/-/2 -34.3 ± 10.60 (18-52) -低速注射: 18, 高速注射: 18	健康被験者	単回	完了 完全な報告書
安全性	TDU12265 [Module 5.3.3.1-3] 評価資料 日本 1 施設	安全性及び忍容性、PK、免疫原性、探索的 PD ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増、単回投与	デュピルマブ: -75 mg/mL 又は 150 mg/mL 注射液 -75、150、300、又は 600 mg -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -各コホートのデュピルマブ群と同じ投与方法 -皮下	-32/32/32 -32/0 -0/0/32/0 -27.3 ± 5.1 (20-38) -プラセボ: 8 (各コホート: 2), 75 mg: 6, 150 mg: 6, 300 mg: 6, 600 mg: 6	日本人健康被験者	単回	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的、試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計*a/b/c* -性別*b* (M/F) -人種*b* (C/B/A/O) -年齢*b*平均±SD（範囲） -投与群*b*	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
患者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
安全性	R668-AD-0914 [Module 5.3.3.2-1] 参考資料 米国 11 施設	安全性及び忍容性、PK ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増、反復投与	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -毎週 1 回 75、150、又は 300 mg -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -各コホートのデュピルマブ群と同じ投与方法 -皮下	-30/30/24 -16/14 -17/10/1/2 -38.6 ± 13.47 (18-60) -プラセボ: 6 (各コホート: 2), 75 mg QW: 8, 150 mg QW: 8, 300 mg QW: 8	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	4 週間	完了 完全な報告書
安全性	R668-AD-1026 [Module 5.3.3.2-2] 参考資料 オーストラリア、ドイツ、ニュージーランド 11 施設	安全性及び忍容性、PK ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増、反復投与	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -毎週 1 回 150 又は 300 mg -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -各コホートのデュピルマブ群と同じ投与方法 -皮下	-37/37/25 -23/14 -35/1/-/1 -43.6 ± 15.36 (21-79) -プラセボ QW: 10 (各コホート: 5), 150 mg QW: 14, 300 mg QW: 13	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	4 週間	完了 完全な報告書

a ランダム化

b 投与

c 医師による治験薬投与完了

M = 男性、F = 女性、C = 白人、B = 黒人、O = その他、A = アジア人、SD = 標準偏差、QW = 毎週 1 回、[redacted] = [redacted]

表 3 - 臨床薬力学（PD）試験報告書

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **実施国** **施設数**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤型** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤型** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計*a/b/c*** **-性別*b* (M/F)** **-人種*b* (C/B/A/O)** **-年齢*b*平均 ± SD（範囲）** **-投与群*b***	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書								
ワクチン応答性	R668-AD-1314 [Module 5.3.4.2-1] 参考資料 米国 約 50 施設	ワクチン接種に対する免疫応答（ワクチン応答性）、安全性、有効性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 初回 600 mg + 毎週 1 回 300 mg -皮下 ワクチン: Week 12 に Adacel®（Tdap）0.5 mL を三角筋に筋肉内接種、Menomune®（髄膜炎菌多糖体）0.5 mL を反対側の腕に皮下接種する	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下 ワクチン: Week 12 に Adacel®（Tdap）及び Menomune®（髄膜炎菌多糖体）をデュピルマブ群と同じ用法・用量で接種する	-194/194/181 -95/99 -127/40/23/4 -39.6 ± 13.77 (18-64) -プラセボ: 97, 300 mg QW: 97	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	16 週間	完了 完全な報告書
有効性	R668-AD-1307 [Module 5.3.4.2-2] 参考資料 米国、カナダ 5 施設	有効性、安全性、PK、免疫原性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -100 mg/mL 注射液 -200 mg QW: 初回 400 mg+ 毎週 1 回 200 mg -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同一剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下	-54/54/51 -30/24 -39/6/8/1 -41.3 ± 14.81 (18-82) -プラセボ QW: 27, 200 mg QW: 27	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	16 週間	完了 完全な報告書

a ランダム化

b 投与

c 医師による治験薬投与完了

M = 男性、F = 女性、C = 白人、B = 黒人、O = その他、A = アジア人、SD = 標準偏差、QW = 毎週 1 回、Tdap = 破傷風・ジフテリア・無菌体百日咳

表 4 - 有効性及び安全性試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a/b/c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
安全性	R668-AD-1121 [Module 5.3.5.1-1] 参考資料 ドイツ、ハンガリー、ポーランド 14 施設	安全性、有効性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 毎週 1 回 300 mg -皮下 基本治療: 外用ステロイド薬 1 日 1 回塗布	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下 基本治療: 外用ステロイド薬 1 日 1 回塗布	-31/31/30 -13/18 -30/-/-/1 -36.6 ± 13.01 (19-66) -プラセボ: 10, 300 mg QW: 21	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	4 週間	完了 完全な報告書
有効性	R668-AD-1117 [Module 5.3.5.1-2] 参考資料 チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド 約 25 施設	有効性、安全性及び忍容性、PD ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 毎週 1 回 300 mg -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下	-109/109/65 -58/51 -109/-/-/- -36.5 ± 11.69 (18-67) -プラセボ: 54, 300 mg QW: 55	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	12 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a/b/c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	R668-AD-1021 [Module 5.3.5.1-3] 評価資料 米国、ドイツ、ポーランド、ハンガリー、チェコ、カナダ、日本 91 施設	有効性、安全性、PK、免疫原性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -50、100、又は 150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 初回 600 mg + 毎週 1 回 300 mg、 300 mg Q2W*: 初回 600 mg + 隔週 1 回 300 mg、 200 mg Q2W*: 初回 400 mg + 隔週 1 回 200 mg、 300 mg Q4W*: 初回 600 mg + 4 週毎に 1 回 300 mg、又は 100 mg Q4W*: 初回 400 mg + 4 週毎に 1 回 100 mg *Q2W 又は Q4W の場合、デュピルマブが投与されない週は、プラセボを投与する -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下	-プラセボ: 61/61/53, デュピルマブ併合: 319/318/294 -プラセボ: 40/21, デュピルマブ併合: 194/124 -プラセボ: 40/6/15/0, デュピルマブ併合: 217/27/67/6 -プラセボ: 37.2 ± 13.10 (18-69), デュピルマブ併合: 37.0 ± 12.06 (18-75) -プラセボ: 61, デュピルマブ併合: 318; 300 mg QW: 63, 300 mg Q2W: 64, 200 mg Q2W: 61, 300 mg Q4W: 65, 100 mg Q4W: 65	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	16 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a/b/c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	R668-AD-1334 [Module 5.3.5.1-4] 評価資料 米国、ドイツ、日本、エストニア、スペイン、カナダ、デンマーク、ブルガリア、シンガポール、フィンランド 138 施設	有効性、安全性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 初回 600 mg + 毎週 1 回 300 mg、300 mg Q2W*: 初回 600 mg + 隔週 1 回 300 mg *Q2W の場合、デュピルマブが投与されない週は、プラセボを投与する -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下	-671/669/589 -389/280 -449/46/160/14 -39.5 ± 14.32 (18-85) -プラセボ: 222, デュピルマブ併合: 447; 300 mg QW: 218, 300 mg Q2W: 229	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	16 週間	完了 完全な報告書
有効性	R668-AD-1416 [Module 5.3.5.1-5] 参考資料 米国、カナダ、ポーランド、ドイツ、韓国、フランス、イタリア、英国、リトアニア及び香港 136 施設	有効性、安全性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 初回 600 mg + 毎週 1 回 300 mg、300 mg Q2W*: 初回 600 mg + 隔週 1 回 300 mg *Q2W の場合、デュピルマブを投与されない週は、プラセボを投与する -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下	-708/707/631 -408/299 -489/47/139/32 -37.1 ± 14.17 (18-88) -プラセボ: 234, デュピルマブ併合: 473; 300 mg QW: 237, 300 mg Q2W: 236	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	16 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a/b/c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	R668-AD-1224 [Module 5.3.5.1-6] 評価資料 オーストラリア、カナダ、チェコ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、韓国、ルーマニア、スペイン、英国及び米国 162 施設	有効性（16 週間）、長期有効性及び長期安全性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 初回 600 mg + 毎週 1 回 300 mg、300 mg Q2W*: 初回 600 mg + 隔週 1 回 300 mg *Q2W の場合、デュピルマブを投与されない週は、プラセボを投与する -皮下 基本治療: 保湿剤 1 日 2 回以上塗布、外用ステロイド薬 1 日 1 回塗布	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下 基本治療: 外用ステロイド薬 1 日 2 回塗布	-740/740/496（進行中 101） -446/294 -490/34/201/15 -37.1 ± 13.46 (18-81) -プラセボ: 315, デュピルマブ併合: 425; 300 mg QW: 315, 300 mg Q2W: 110	中等症から重症のアトピー性皮膚炎	52 週間	進行中 中間報告書
非対照試験報告書								
安全性	R668-AD-1225 [Module 5.3.5.2-1] 評価資料 オーストラリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、リトアニア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、シンガポール、スペイン、英国及び米国 316 施設	長期安全性、免疫原性、長期有効性 非盲検、延長投与	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 初回 300 mg 又は 600 mg*+ 毎週 1 回 300 mg *先行する試験の最終投与から本試験の初回投与までの期間が 4 週間を超える患者の場合、600 mg の初回用量を投与する -皮下	ー	-1492/1491/0（進行中 1385） -894/597 -1051/106/300/34 -39.7 ± 13.41 (18-89), -300 mg QW: 1491	先行する試験に参加したアトピー性皮膚炎患者	148 週間～3 年間	進行中 中間報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 評価／参考の区別 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a/b/c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
その他の試験報告書								
有効性	ACT11457 [Module 5.3.5.4-1] 参考資料 米国 28 施設	有効性、安全性及び忍容性、PK ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 毎週 1 回 300 mg -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下	-104/104/80 -52/52 -83/14/4/3 -39.7 ± 13.2 (18-65) -プラセボ: 52, 300 mg QW: 52	中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息（吸入ステロイド薬+長時間作用性 β_2 刺激薬でコントロール不十分／コントロール不良）	12 週間	完了 完全な報告書
有効性	DRI12544 [Module 5.3.5.4-2] 参考資料 アルゼンチン、オーストラリア、チリ、フランス、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、トルコ、ウクライナ、米国 174 施設	有効性、安全性及び忍容性、PK、免疫原性、バイオマーカー 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg Q2W: 初回 600 mg + 隔週 1 回 300 mg、 200 mg Q2W: 初回 400 mg + 隔週 1 回 200 mg、 300 mg Q4W*: 初回 600 mg + 4 週毎に 1 回 300 mg、 200 mg Q4W*: 初回 400 mg + 4 週毎に 1 回 200 mg *Q4W の場合、デュピルマブを投与されない週は、プラセボを投与する -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -初回 + 隔週 1 回 -皮下	-776/769/709 -286/490[a] -607/42/115/12[a] -48.6 ± 13.0 (18-87) [a] -プラセボ: 158, デュピルマブ併合: 611; 300 mg Q2W: 156, 200 mg Q2W: 148, 300 mg Q4W: 157, 200 mg Q4W: 150	中等症から重症のコントロール不良喘息	24 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **評価／参考の区別** **実施国** **施設数**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬：** **-剤型** **-投与方法** **-投与経路**	**対照：** **-剤型** **-投与方法** **-投与経路**	**被験者数** **-合計*a/b/c*** **-性別*b* (M/F)** **-人種*b* (C/B/A/O)** **-年齢*b* 平均±SD（範囲）** **-投与群*b***	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
安全性	LTS12551 [Module 5.3.5.4-3] 参考資料 日本を含む 15 ヵ国 137 施設	長期安全性及び忍容性、長期有効性、PK、免疫原性、バイオマーカー 非盲検、延長投与	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg Q2W: 初回 600 mg + 隔週 1 回 300 mg -皮下	ー	-532/532/0 -204/328 -427/9/88/8 -49.7 ± 12.4 (18-80) -未投与:111, 再投与:421	先行する試験に参加した中等症から重症の喘息患者	最長 96 週間	進行中 中間報告書
有効性	ACT12340 [Module 5.3.5.4-4] 参考資料 米国、ベルギー、スペイン、スウェーデン 14 施設	有効性、安全性及び忍容性、PD、PK、免疫原性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg QW: 初回 600 mg + 毎週 1 回 300 mg -皮下	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -毎週 1 回 -皮下	-60/60/51 -34/26 -59/1/-/- -48.4 ± 9.4 (25-64) -プラセボ: 30, 300 mg QW: 30	両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者	16 週間	完了 完全な報告書

a ランダム化、又は登録（R668-AD-1225、LTS12551）

b 投与

c 医師による治験薬投与完了

M = 男性、F = 女性、C = 白人、B = 黒人、A = アジア人、O = その他、SD = 標準偏差、QW = 毎週 1 回、Q2W = 隔週 1 回、Q4W = 4 週毎に 1 回

2　個々の試験の概要

2.1　PKM12350（参考資料） ー 健康被験者を対象とした 2 種類の 300 mg 製剤（S2*　バイアル、S3*　バイアル）の第 1 相薬物動態試験

[Module 5.3.1.2-1]

2.1.1　概要

表 5 - 概要（PKM12350 試験）

治験実施計画書の識別コード：PKM12350
治験の標題： A randomized, double-blind, parallel group study of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of two different SAR231893 drug products after administration of a single subcutaneous dose to healthy subjects **健康被験者を対象とした 2 種類の SAR231893 製剤の単回皮下投与後の薬物動態、安全性、及び忍容性を検討するランダム化、二重盲検、並行群間試験**
治験責任医師： [redacted], USA
治験実施医療機関：1 施設（米国）
公表文献：該当無し
治験期間： **最初の被験者の組入れ日**：2012 年 2 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：2012 年 7 月 [redacted] 日（最終確認 2012 年 7 月 [redacted] 日）
開発のフェーズ：第 1 相
目的： **主要目的**： • 2 種類の SAR231893（デュピルマブ）製剤について、単回皮下（SC）投与後の薬物動態（PK）プロファイルを特定し、比較する。 **副次目的**： • 2 種類のデュピルマブ製剤について、単回 SC 投与後の安全性及び忍容性を特定し、比較する。
治験方法： **デュピルマブの 2 群並行による単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照無し、単回、SC 投与試験**

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12350

被験者数：

予定：30 名、PK 最終評価を 24 名（各群 12 名）以上とするため

ランダム化：30 名（各群 15 名）

投与：30 名

評価：

薬物動態：28 名
（試験製剤群［[redacted]S3*　］15 名、標準製剤群［[redacted]S2*　］13 名）

安全性：30 名

薬力学：該当無し

診断及び選択基準：18～45 歳の男性及び女性の健康被験者

治験治療

治験薬：デュピルマブ、異なる[redacted]及び製法で作製された 2 種類の製剤。

剤型：

- S3*　製剤：1 バイアル中にデュピルマブ 150 mg/mL を含有する注射液
- S2*　製剤：1 バイアル中にデュピルマブ 150 mg/mL を含有する注射液

投与経路：27 ゲージ 1/2 インチ針を用いて左上腹部に 2 mL を皮下注射する。

用量：デュピルマブ 300 mg を単回投与。

- A 群（試験製剤）：S3*　、150 mg/mL x 2.0 mL
- B 群（標準製剤）：S2*　、150 mg/mL x 2.0 mL

バッチ番号：

- A 群（試験製剤）：[redacted]
- B 群（標準製剤）：[redacted]

投与期間：1 日（単回投与）

観察期間：

約 8～11 週間（投与前 2～21 日のスクリーニング期間、入院 2 日間［Day -1～Day 2；投与は 1 日］、及び投与後 2 ヵ月までの外来追跡来院）

評価基準：

薬物動態：

血清中機能性デュピルマブ濃度より以下の PK パラメータを算出した。

主要：最高血清中濃度（C_{max}）、台形法を用いて算出した時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）、定量下限以上の濃度が得られた最終時点（t_{last}）、及び無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）。

副次：最高血清中濃度到達時間（t_{max}）及び最終相の半減期（$t_{1/2z}$）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12350

安全性：

有害事象（AE）：投与後 2 ヵ月までの治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値の評価（生化学、血液学、尿検査）、バイタルサイン、心電図の自動計測、抗デュピルマブ抗体（陰性又は抗体価）、及び局所忍容性の評価（Visual Analog Scale［VAS；目盛のない 100 mm 線］を用いた注射部位痛を含む、紅斑［注射部位の直径 mm］、及び浮腫［注射部位の直径 mm］）。

特に注目すべき AE は治験実施計画書に記載したとおり規定のモニタリング、記録、及び管理を必要とする科学的及び医学的に関心のある AE（重篤又は非重篤）とした。次の AE を特に注目すべき AE として規定した：過敏症／アナフィラキシー（アナフィラキシー反応又は緊急治療を必要とする急性アレルギー反応）、24 時間を超えて継続する重度の注射部位反応、重度の感染症、全ての寄生虫感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の基準範囲上限（ULN）の 2 倍以上の増加、心拍数で補正した QT 間隔 500 ms 以上、妊娠、症候性の治験薬過量投与。

薬力学：該当無し

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血液検体を Day 1 のデュピルマブ投与前、並びに投与後 12 時間、Day 2、3、4、8、11、15、22、29、36、43、50、及び 57 に採取した。血清中機能性デュピルマブ濃度を定量下限 78 ng/mL のバリデーションされた酵素結合免疫吸着測定法を用いて定量した。

任意の薬理遺伝学用の検体をベースライン（Day 1 投与前）に採取した。

統計手法：

薬物動態：

血清中機能性デュピルマブの PK パラメータについて、投与群別に記述統計量（平均値、幾何平均値、中央値、標準偏差、変動係数、最小値、及び最大値）で要約した。

対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC について、性別及び投与群を固定効果、体重を共変量とした線形固定効果モデルを用い、試験製剤／標準製剤群の比（S3* /S2* ）を評価した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC について、投与群の比の推定値及びその 90%信頼区間を算出した。

安全性：

安全性については個々の値の検討及び記述統計量に基づいて評価した。

全ての AE は国際医薬用語集バージョン 15.0 を用いてコード化し、TEAE の頻度（総数及び割合）をプライマリー器官別大分類、基本語、及び投与群別に分類して作表した。臨床検査データ、バイタルサイン、及び心電図の値について、臨床的に意味がある異常（定義は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付バージョン 2.0 による）並びに臨床検査データの基準範囲外の値にフラグを付し、投与群別に要約した。

抗デュピルマブ抗体の結果を陰性又は陽性のいずれかとして一覧表にした。陽性は確認分析で確認し、その抗体価を測定した。データを投与群、被験者及び来院別に示した。データを抗薬物抗体（ADA）反応が陰性又は陽性の被験者数（総数及び割合）を投与群別に要約した。

疼痛 VAS、紅斑直径、及び浮腫直径は、各規定の時点について投与群別に記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値）を示した。これらの各測定についてはさらに時間平均値（デュピルマブ投与から Day 8 までの評価を含む）及び最高値（投与後評価を使用）を投与群別に要約した。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12350

要約：

集団の特性：

本治験での治験薬の投与を受けた健康被験者集団 30 名の内訳は、男性 22 名（73.3%）及び女性 8 名（26.7%）であった。年齢の範囲は 19～45 歳、体重の範囲は 54.8～94.3 kg であった。

薬物動態の結果：

血清中機能性デュピルマブの PK パラメータの平均値 ± SD（幾何平均値）［変動係数%］

PK parameters	Serum SAR231893	
	S3* **(test)**	S2* **(reference)**
N	15	13
C_{max}	28900 ± 9110	27200 ± 9950
(ng/mL)	(27300) [31.6]	(25300) [36.6]
t_{max}[a]	168.00	168.00
(h)	(72.00 - 240.00)	(48.00 - 240.00)
AUC_{last}	11600000 ± 4890000	12000000 ± 4300000
(ng•h/mL)	(10400000) [42.2]	(11200000) [35.7][c]
AUC	13300000 ± 3910000	12500000 ± 4770000
(ng•h/mL)	(12800000) [29.4][b]	(11600000) [38.2][c]
$t_{1/2z}$	137 ± 46.3	131 ± 47.4
(h)	(129) [33.8][b]	(124) [36.2][c]

[a] Median(Min - Max), [b] N=13 since terminal log-linear phase could not be determined in 2 subjects, [c] N = 11 since 2 subjects discontinued from the study

Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects

投与群比の点推定値及び 90%信頼区間

Comparison	Parameter	Estimate	90% CI
S3* vs. S2*	C_{max}	1.10	(0.89 to 1.35)
	AUC_{last}	0.89	(0.69 to 1.14)
	AUC	1.05	(0.86 to 1.29)

S3* : Group A (test), 150 mg/mL (S3*) x 2.0 mL (300 mg of SAR231893); S2* : Group B (reference), 150 mg/mL (S2*) x 2.0 mL (300 mg of SAR231893)

The estimates are based on the linear fixed effect model with fixed terms for gender, weight, and treatment.

PGM=PRODOPS/SAR231893/PKM12350/CSR/REPORT/PGM/pk_pkm12350.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_formp_k_t_2_i.rtf (18JUL2016 - 10:29)

SAR231893 = dupilumab

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12350

安全性の結果：

TEAE はS3*　（試験製剤）群で 15 名中 12 名（80.0%）に対して S2*　（標準製剤）群で 15 名中 8 名（53.3%）に認められた。投与群間の明らかな不均衡が一部の器官別大分類に限定して見られたが、その多くは他の原因が特定され、治験薬との因果関係が否定された事象によるものと考えられた。

治験中に 4 件の重篤な有害事象（SAE）が 2 名で報告された。

- S3*　製剤投与群の 22 歳男性被験者が「横紋筋融解症」（クレアチンホスホキナーゼ最高 391.8 x ULN）を伴う「ALT 上昇」（ALT 最高 11.4 x ULN）を発現し、いずれも投与後 7 週の規定の臨床検査で発見された。これらの事象は身体的負荷（水泳、腕立て伏せ、懸垂、腹筋運動及び他の持久型運動からなる；被験者は救命士である）及び三頭筋の損傷（非重篤 AE）の後に発現した。被験者は水分補給のため入院した。肝に起因する肝機能検査値上昇は除外され、ALT 上昇（及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、最高 50.5 x ULN）は横紋筋融解症に関連すると判断された。本事象の経過中にクレアチニン及び糸球体機能は基準範囲内に維持されていた。両事象は 3 週間以内に消失した。これら 2 件の SAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が関連無しと判断された。本被験者は ADA も産生し、Day 29（抗体価 = 120）及び最終来院の Day 58（抗体価 = 30）に陽性の抗体価が検出された。
- S3*　製剤投与群の 23 歳男性被験者では投与後 4 日に霧視、発汗、発熱及び頭痛を発現し、その後に舌腫脹（投与後 6 日）並びに咳嗽、胸部うっ血、及び両腓腹の筋痙攣（投与後 7 日以内）を伴う「単純ヘルペスウイルス 2 型感染」を発現した。本事象の経過中に、被験者は救急外来を複数回受診し、ソル・メドロール®（静脈内［IV］投与 3 回）、prednisone（9 日間）、ロセフィン®（IV 投与 1 回）、ジスロマック®（5 日間）、アシクロビル（10 日間）、及びレボフロキサシン（1 日間）を含む複数の治療を受けた。被験者は投与前 3 ヵ月に舌バーベルピアスの穴をあけていた。全ての症状は投与後 19 日に消失した。単純ヘルペスウイルス 2 型（HSV）免疫グロブリン G 抗体価は、投与後 10 日には陰性であり、投与後 7 週の再測定時に陽性となった。本 SAE は治験担当医師及び治験依頼者により治験薬と因果関係が否定できないと判断された。
  投与後 4 週に被験者は左側「ベル麻痺」と診断され、治験担当医師により HSV 感染に起因すると判断された。本事象は prednisone（6 日間）及びアシクロビル（10 日間）で治療された。HSV 感染の急性期に複数のステロイド薬を反復投与したため、本 SAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が関連無しと判断され、HSV 感染が原因の可能性があると考えられた。治験依頼者は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。
  両事象の転帰は治験終了時点で軽快であった。
  本被験者は治験中のいずれの時点にも ADA を産生しなかった。

4 名の被験者が治験中に感染症を発現した。上述した単純ヘルペス感染の他に、軽度の上気道感染、咽頭炎、及び副鼻腔炎（各 1 件）がそれぞれ投与後 54 日、7 日、及び 1 日に見られた。これらの 3 事象は S2*　投与被験者に見られた。

15 件の注射部位反応が 12 名の被験者に発現した：紅斑（8 名に 8 件、各群 4 件）、疼痛（3 件、S3*　に 2 件及び S2*　に 1 件）、小結節（2 件、各群 1 件）、血腫（S2*　に 1 件）、及びそう痒症（S3*　に 1 件）。これらの全ての事象は、重症度が軽度で、注射後 24 時間以内に消失した。

2 件のそう痒症（注射部位以外）（S3*　投与被験者 2 名）及び頭痛 3 件（S3*　投与被験者 1 名及び S2*　投与被験者 2 名）を除き、その他の TEAE は各投与群で 2 名以上に認められなかった。

上述した臨床検査値異常の他に、事前に規定した臨床的に意味がある異常の基準を超える臨床検査値の上昇はなかった。

抗デュピルマブ抗体は、治験を完了した被験者 27 名中 6 名（22.22%）で陽性であった（治験を完了しなかった被験者では ADA は検出されなかった）。ADA 陽性者 6 名のうち、4 名は S3*　投与被験者、2 名は S2*　投与被験者であった。ADA 産生と TEAE の間に関連性は見られなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM12350

特異的局所忍容性の評価：

疼痛 VAS 最高値の平均値は S3*　及び S2*　投与群でそれぞれ（100 mm スケールで）4.4 及び 4.2 mm であり、中央値は両群共に 2.0 mm であった。各群 15 名中 5 名は「疼痛無し」（最高値 0 mm）であった。実測の最大値は S3*　及び S2*　投与群でそれぞれ 17 及び 18 mm であり、全体的に投与後 2 分に見られた（投与後 2 分～12 時間継続）。

紅斑直径最高値の平均値は S3*　及び S2*　投与群でそれぞれ 12.5 及び 10.9 mm であった。各群 15 名中 9 名はいずれの時点でも紅斑は見られなかった。実測最大値は両群共に 40 mm であり、投与後 48 時間に最大値（3 mm）が見られた被験者 1 名を除き、全て投与後 2 分に見られた。

浮腫直径最高値の平均値は S3*　及び S2*　投与群でそれぞれ 1.1 及び 0 mm であった。S3*　及び S2*　投与群のそれぞれ 15 名中 13 名及び 15 名中 15 名は、いずれの時点でも浮腫は見られなかった。実測の最大値は S3*　（試験製剤）及び S2*　（標準製剤）投与群でそれぞれ 15 及び 0 mm であった。

結論：

健康被験者にデュピルマブ 300 mg を単回 SC 投与した後の血清中機能性デュピルマブの曝露量は、S3*（試験製剤）及び S2*　（標準製剤）で同様であった。幾何平均値の投与群比（S3*　／S2*　）及び 90%CI は、C_{max} で 1.10（0.89～1.35）、AUC_{last} で 0.89（0.69～1.14）、及び AUC で 1.05（0.86～1.29）であった。

デュピルマブの忍容性は全体的に良好であった。S3*　投与群の 1 名の被験者が単純ヘルペスウイルス 2 型感染の SAE 後にベル麻痺を発現した。単純ヘルペスウイルス 2 型感染の SAE は治験担当医師及び治験依頼者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。

局所忍容性に臨床的に重要な問題はなく、局所忍容性パラメータ（疼痛、紅斑、及び浮腫）には製剤投与群間に明らかな差は見られなかった。

最もよく見られた TEAE は、注射部位の紅斑（30 名中 8 名）であり、両製剤投与群に同じ発現頻度（各群 15 名中 4 名［26.7%］）で認められた。

結論として、健康被験者にデュピルマブ 300 mg を単回皮下投与した後の試験製剤（S3*　）の PK プロファイル、安全性、及び局所忍容性に標準製剤（S2*　）と比較して臨床的に重要な差は見られなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 15.0

2.1.2　安全性の評価

2.1.2.1　死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

表 6 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（PKM12350 試験、投与群別）

Treatment group = S3* : Group A (test), 150 mg/mL (S3*) x 2.0 mL (300 mg of SAR231893)

Subject ID	Age/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[1]	TEAE ?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted]	22/M	White	Non-JP	横紋筋融解症	20[redacted](51)/ 20[redacted](71)	Y	Y/ Hospitalization	N	N	Recovered	Moderate
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20[redacted](50)/	Y	N/	N	N		Mild
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20[redacted](51)/ 20[redacted](71)	Y	Y/ Other Medically	N	N	Recovered	Mild
[redacted]	23/M	White	Non-JP	単純ヘルペス	20[redacted](5)/	Y	N/	Y	N		Moderate
				単純ヘルペス	20[redacted](16)/	Y	Y/ Other Medically	Y	N	Recovering	Moderate
				第７脳神経麻痺	20[redacted](33)/	Y	N/	N	N		Mild
				第７脳神経麻痺	20[redacted](36)/	Y	Y/ Other Medically	N	N	Recovering	Mild

[1] If Event Date was before Day 1 (Baseline) Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date; If Event Date was on or after Day 1 Date, Study Day= Event Date - Day 1 Date + 1.
TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 15.0) dictionary applied.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/pkm12350_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pkm12350_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

2.2 PKM14161（参考資料） ー 健康被験者を対象とした 2 種類の 300 mg 製剤（S3* バイアル、S3* プレフィルドシリンジ）の第 1 相薬物動態試験

[Module 5.3.1.2-2]

2.2.1 概要

表 7 - 概要（PKM14161 試験）

治験実施計画書の識別コード：PKM14161

治験の標題：

A randomized, open-label, parallel design study of the pharmacokinetics, tolerability and safety of two different dupilumab drug products after administration of single subcutaneous doses

2 種類のデュピルマブ製剤の単回皮下投与後の薬物動態、忍容性、及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験

治験責任医師：

[redacted]

治験実施医療機関：2 施設（米国）

公表文献：該当無し

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

- 2 種類のデュピルマブ製剤について、単回皮下（SC）投与後の薬物動態（PK）プロファイルを特定し、比較する。

副次目的：

- 2 種類のデュピルマブ製剤について、単回 SC 投与後の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

デュピルマブの 2 群並行によるランダム化、非盲検、プラセボ対照無し、単回、SC 投与試験

被験者数：

予定：38 名

ランダム化：38 名

投与：38 名

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM14161

評価：

薬物動態：38 名

安全性：38 名

薬力学：該当無し

診断及び選択基準：18～65 歳の男性及び女性の健康被験者

治験治療

治験薬：デュピルマブ（SAR231893 又は REGN668）（DP1：標準製剤）

剤型：デュピルマブ 150 mg/mL 製剤は、[redacted]、バイアルに充填されている。1 回量として 2 mL（300 mg）を 3 mL 投与用プラスチックシリンジへ抜き取った後に使用する。

投与経路：腹部に SC 注射、朝食前投与。

用量：300 mg 単回 SC 投与

バッチ番号：[redacted]

治験薬：デュピルマブ（DP2：試験製剤）

剤型：デュピルマブ 150 mg/mL 製剤は、[redacted]、1 回量として 2 mL（300 mg）が 2.25 mL 投与用プレフィルドシリンジに充填されている。

投与経路：腹部に SC 注射、朝食前投与。

用量：300 mg 単回 SC 投与

バッチ番号：[redacted]

両製剤は、いずれも[redacted] S3* を用いて製造された。

投与期間：単回投与

観察期間：スクリーニング（1～21 日間）、ベースライン評価及び投与（2 日間）、及び治験終了時（EOS）観察（投与後 8 週目）を含む最長 11 週間

評価基準：

薬物動態：血清中機能性デュピルマブ（遊離型デュピルマブ及びヒトインターロイキン（IL）-4 受容体 α サブユニットとデュピルマブが 1:1 で存在する複合体）濃度よりノンコンパートメント法を用いて以下の PK パラメータを算出した。

最高血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）

安全性：治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値の評価（生化学、血液学、尿検査）、バイタルサイン、体重、口腔体温、身体所見、心電図（ECG）パラメータ、及び抗デュピルマブ抗体（ADA）について、被験者を投与後 8 週までモニターした。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM14161

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

機能性デュピルマブ濃度測定用の血清検体を Day 1 の投与前、デュピルマブ単回 SC 投与後の Day 2、4、8、11、15、22、29、36、43、50、及び 57 に採取した。血清中濃度を酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により定量した。定量下限（LLOQ）は 0.0780 mg/L であった。

抗デュピルマブ抗体用検体の採取時間及び分析方法：

ADA 測定用の血清検体を Day 1 の投与前、並びにデュピルマブ単回 SC 投与後の Day 15、29、及び 57（EOS）に採取した。血清検体の ADA の抗体価を電気化学発光法により測定した。

統計手法：

薬物動態：PK パラメータは、被験者別に一覧表とし、投与群別に要約した（算術平均値、幾何平均値、標準偏差［SD］、標準誤差［SEM］、変動係数［CV%］、最小値［Min］、中央値、最大値［Max］、観察数［N］）。C_{max} 及び AUC_{last} について、300 mg DP1（標準製剤）に対する 300 mg DP2（試験製剤）の幾何平均値比の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を示した。ADA の状態が個々の PK パラメータに及ぼす影響については、散布図で探索的に検討し、必要に応じて、指定された線形モデルに共変量として含めて検討することとした。

安全性：個々のデータの検討に基づき、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG パラメータ並びに ADA の存在について、安全性パラメータを解析した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA バージョン 17.1）を用いてコード化し、器官別大分類、基本語、投与群別に TEAE 発現被験者数（総数及び割合）を要約した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG データについて、臨床的に意味がある異常（PCSA list, BTD-009536 version 3.0, dated [redacted] 20[redacted]）にフラグを付し、投与群別に要約した。ADA 測定で陽性反応を示した被験者数（%）を時点及び投与群別に要約した。

要約：

集団の特性：

本治験での治験薬の投与を受けた健康被験者集団 38 名の内訳は、男性 16 名（42.1%）及び女性 22 名（57.9%）であった。年齢の範囲は 19～63 歳、体重の範囲は 70.6～90.6 kg であった。DP1 及び DP2 の各投与群の体重の平均値（SD）は、それぞれ 80.83（5.49）kg 及び 81.80（5.77）kg であった。

治験実施計画書の識別コード：PKM14161

薬物動態の結果：

血清中機能性デュピルマブの PK パラメータの平均値±SD（幾何平均値）［CV%］

PK parameters	Serum dupilumab	
	300 mg DP2 (test)	300 mg DP1 (reference)
N	19	19
C_{max}	34.8 ± 17.5	34.3 ± 11.6
(mg/L)	(30.8) [50.2]	(32.0) [33.7]
t_{max}[a]	7.00	7.00
(day)	(2.97 - 14.00)	(3.00 - 10.00)
AUC_{last}	587 ± 302	575 ± 235
(mg•day/L)	(507) [51.5]	(516) [40.9]

[a] Median (Min - Max)

投与群比の点推定値及び 90%信頼区間

Comparison	Parameter	Estimate	90% CI
300 mg DP2 vs. 300 mg DP1	C_{max}	0.96	(0.74 to 1.25)
	AUC_{last}	0.98	(0.71 to 1.37)

300 mg DP2: 2 mL of 150 mg/mL dupilumab in solution [redacted] in 2.25-mL prefilled syringe.
300 mg DP1: 2 mL of 150 mg/mL dupilumab in solution with [redacted] in vials, to be extracted into 3-mL plastic syringes.

The estimates are based on the linear fixed effect model with fixed terms for treatment.

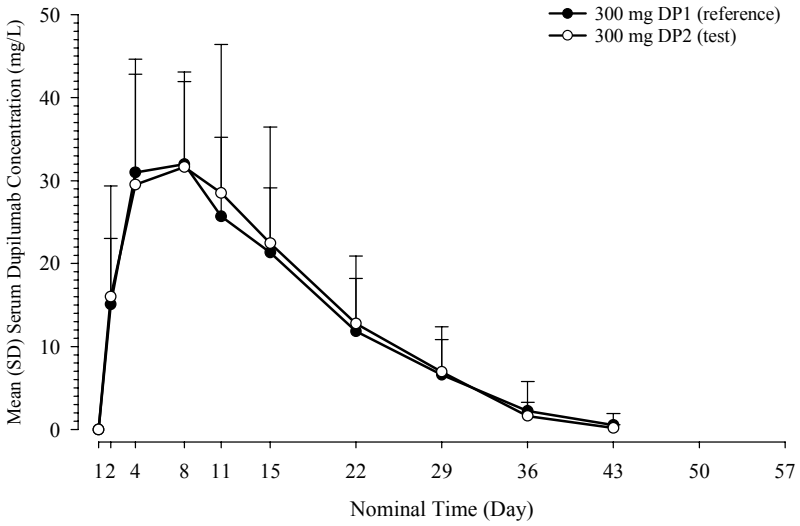
PGM=PRODOPS/SAR231893/PKM14161/CSR/REPORT/PGM/pk_pkm14161.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_formp_k_t_2_i.rtf (23FEB2015 - 14:36)

治験実施計画書の識別コード：PKM14161

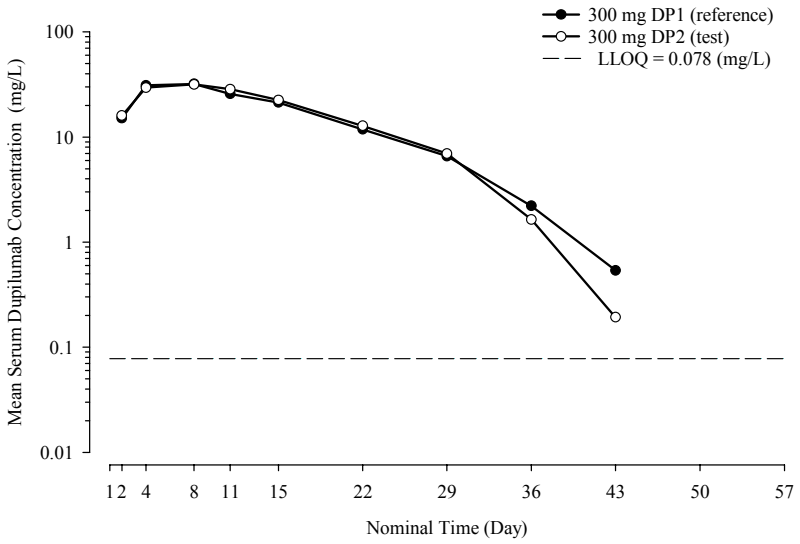
単回 SC 投与後の血清中機能性デュピルマブ濃度の平均値（SD）ー時間プロファイルを下図に示す。

血清中機能性デュピルマブ濃度の平均値（各投与群：19 名）

Cartesian プロット



片対数プロット



治験実施計画書の識別コード：PKM14161

安全性の結果：

治験中に重篤な TEAE 及び治験の中止に至った TEAE の報告はなかった。TEAE は、DP1（標準製剤）群の被験者 19 名中 7 名（36.8%）及び DP2（試験製剤）群の被験者 19 名中 4 名（21.1%）に認められた。重度の TEAE は、Day 50 の自動車事故に関連する裂傷及び脊椎骨折の 2 件であった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が関連無しと判断された。最もよく見られた TEAE は、注射部位反応（DP1 群 3 名、DP2 群 1 名）で、基本語別では注射部位浮腫（3 名）及び注射部位疼痛（1 名）であった。その他のよく見られた TEAE は、頭痛（DP1 群 1 名、DP2 群 2 名）、口腔咽頭痛（DP1 群 2 名）、及び上気道感染（DP1 群及び DP2 群各 1 名）であった。上記以外の TEAE は、いずれも各 1 名に認められた。ほとんどの TEAE は、特に全ての注射部位反応では、重症度が軽度であった。

バイタルサイン、臨床検査、及び ECG パラメータに PCSA が僅かに見られたが、臨床的に重要と判断されたものはなかった。

合計 19 名の被験者（DP1 群 8 名、DP2 群 11 名）がいずれかの時点で 1 回以上の ADA 陽性を示した。これらの被験者のうち、3 名（DP1 群 1 名、DP2 群 2 名）はベースライン時点で低抗体価（30 又は 60）の陽性であった。治験薬投与下の反応は、1 回以上の ADA 陽性を示した DP1 群の全被験者と DP2 群の被験者 11 名中 9 名に認められた。中程度抗体価（1000～10000）は、治験中に 4 名の被験者に認められた。本治験では、高抗体価（> 10000）の被験者は認められなかった。血清中機能性デュピルマブの曝露量は、ADA 陰性被験者と治験薬投与下の ADA 陽性被験者で同様であった。ADA 陽性被験者は、治験中に過敏反応を認めなかった。本治験では、被験者数が限られているため、ADA 陽性と ADA 陰性の被験者間で安全性相関を行うことができなかった。

結論：

デュピルマブ 300 mg の SC 投与後の血清中機能性デュピルマブの曝露量は、DP1（標準製剤）と DP2（試験製剤）で同様であった。幾何平均値の投与群比（DP2／DP1）及び 90%CI は、C_{max} で 0.96（0.74～1.25）及び AUC_{last} で 0.98（0.71～1.37）であった。

デュピルマブは DP1 又は DP2 のいずれの単回 SC 投与後においても安全で忍容性も良好であった。最もよく見られた TEAE は注射部位反応であった。ほとんどの TEAE は重症度が軽度であった。バイタルサイン、臨床検査及び ECG パラメータに臨床的に重要と判断された異常はなかった。全体として被験者の 50%がいずれかの時点で 1 回以上の ADA 陽性を示し、その陽性反応はほとんどが治験薬投与下に認められたものであった。機能性デュピルマブの曝露量は、ADA 陰性被験者と治験薬投与下の ADA 陽性被験者で同様であった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 17.1

2.2.2 安全性の評価

2.2.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例及び重篤な TEAE の報告はなかった。

2.3 PKM14271（参考資料） ー 健康被験者を対象とした 2 種類の 200 mg 製剤（S3* バイアル、S3* プレフィルドシリンジ）の第 1 相薬物動態試験

[Module 5.3.1.2-3]

2.3.1 概要

表 8 - 概要（PKM14271 試験）

治験実施計画書の識別コード：PKM14271
治験の標題： A randomized, open-label, parallel design study of the pharmacokinetics, tolerability and safety of two different dupilumab 200 mg drug products after administration of single subcutaneous doses 2 種類のデュピルマブ 200 mg 製剤の単回皮下投与後の薬物動態、忍容性、及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関：1 施設（米国）
公表文献：該当無し
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ：第 1 相
目的： 主要目的： • 2 種類のデュピルマブ 200 mg 製剤について、単回皮下（SC）投与後の薬物動態（PK）プロファイルを特定し、比較する。 副次目的： • 2 種類のデュピルマブ 200 mg 製剤について、単回 SC 投与後の安全性及び忍容性を評価する。
治験方法： デュピルマブの 2 群並行によるランダム化、非盲検、プラセボ対照無し、単回、SC 投与試験
被験者数： 予定：38 名 ランダム化：38 名 投与：38 名

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM14271

評価：

薬物動態：38 名

安全性：38 名

薬力学：該当無し

診断及び選択基準：18～65 歳の男性及び女性の健康被験者

治験治療

治験薬：デュピルマブ（SAR231893 又は REGN668）（DP1：標準製剤）

剤型：デュピルマブ 100 mg/mL 製剤は、[redacted]、バイアルに充填されている。1 回量として 2 mL（200 mg）を 3 mL 投与用プラスチックシリンジへ抜き取った後に使用する。

投与経路：腹部に SC 注射、朝食前投与。

用量：200 mg 単回 SC 投与

バッチ番号：[redacted]

治験薬：デュピルマブ（DP2：試験製剤）

剤型：デュピルマブ 175 mg/mL 製剤は、[redacted]、1 回量として 1.14 mL（200 mg）が 1 mL（公称容量）投与用プレフィルドシリンジに充填されている。

投与経路：腹部に SC 注射、朝食前投与。

用量：200 mg 単回 SC 投与

バッチ番号：[redacted]

両製剤は、いずれも[redacted] S3* を用いて製造された。

投与期間：単回投与

観察期間：スクリーニング（1～21 日間）、ベースライン評価及び投与（2 日間）、及び治験終了時（EOS）観察（投与後 8 週目）を含む最長 11 週間

評価基準：

薬物動態：血清中機能性デュピルマブ（少なくとも一つの抗原結合部位に抗原が結合していないデュピルマブ）濃度よりノンコンパートメント法を用いて以下の PK パラメータを算出した。

最高血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）

安全性：治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値の評価（生化学、血液学、尿検査）、バイタルサイン、体重、口腔体温、身体所見、心電図（ECG）パラメータ、及び抗デュピルマブ抗体（ADA）について、被験者を投与後 8 週目までモニターした。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：PKM14271

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

機能性デュピルマブ濃度測定用の血清検体を Day 1 の投与前、並びにデュピルマブ単回 SC 投与後の Day 2、4、8、11、15、22、29、36、43、50、及び 57 に採取した。血清中濃度を酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により定量した。定量下限（LLOQ）は 0.0780 mg/L であった。

抗デュピルマブ抗体用検体の採取時間及び分析方法：

ADA 測定用の血清検体を Day 1 の投与前、デュピルマブ単回 SC 投与後の Day 15、29、及び 57（EOS）に採取した。血清検体の ADA の抗体価を電気化学発光法により測定した。

統計手法：

薬物動態：PK パラメータは、被験者別に一覧表とし、投与群別に要約した（算術平均値、幾何平均値、標準偏差［SD］、標準誤差［SEM］、変動係数［CV%］、最小値［Min］、中央値、最大値［Max］、観察数［N］）。C_{max} 及び AUC_{last} について、200 mg DP1（標準製剤）に対する 200 mg DP2（試験製剤）の幾何平均値比の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を示した。ADA の状態が C_{max} 及び AUC_{last} に及ぼす影響については、指定された線形モデルに因子として含めて探索的に検討することとした。

安全性：個々のデータの検討に基づき、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG パラメータ並びに ADA の存在について、安全性パラメータを解析した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA バージョン 17.1）を用いてコード化し、器官別大分類、基本語、投与群別に TEAE 発現被験者数（総数及び割合）を要約した。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG データについて、臨床的に意味がある異常（PCSA、BTD-009536 version 3.0, dated [redacted] 20[redacted]）にフラグを付し、投与群別に要約した。ADA 陽性反応のある被験者について、投与群及び時点別に抗体価の記述統計量を N、平均値、SD、SEM、min、max、及び中央値で示した。また、ADA 陽性反応に関する抗体価カテゴリー別被験者数（%）を投与群及び時点別に示した。

要約：

集団の特性：

本治験での治験薬の投与を受けた健康被験者集団 38 名の内訳は、男性 23 名（60.5%）及び女性 15 名（39.5%）であった。年齢の範囲は 19～62 歳、体重の範囲は 70.2～89.1 kg であった。DP1 及び DP2 の各投与群の体重の平均値（SD）は、それぞれ 80.95（5.61）kg 及び 79.57（6.52）kg であった。

治験実施計画書の識別コード：PKM14271

薬物動態の結果：

血清中機能性デュピルマブの PK パラメータの平均値±SD（幾何平均値）［CV%］

PK parameters	Serum dupilumab	
	200 mg DP2 (test)	200 mg DP1 (reference)
N	19	19
C_{max}	23.2 ± 7.82	22.8 ± 8.92
(mg/L)	(21.8) [33.7]	(21.2) [39.2]
t_{max}[a]	3.14	3.00
(day)	(2.92 - 9.99)	(1.00 - 7.16)
AUC_{last}	339 ± 128	323 ± 132
(mg•day/L)	(313) [37.7]	(295) [41.0]

[a] Median (Min - Max)

投与群比の点推定値及び 90%信頼区間

Comparison	Parameter	Estimate	90% CI
200 mg DP2 vs. 200 mg DP1	C_{max}	1.03	(0.83 to 1.27)
	AUC_{last}	1.06	(0.83 to 1.35)

200 mg DP2 (test): 1.14 mL of 175 mg/mL dupilumab in solution with [redacted] in 1 mL prefilled syringe
200 mg DP1 (reference): 2 mL of 100 mg/mL dupilumab in solution with [redacted] in 5 mL vials, to be extracted into 3 mL plastic syringe

The estimates are based on the linear fixed effect model with fixed terms for treatment.

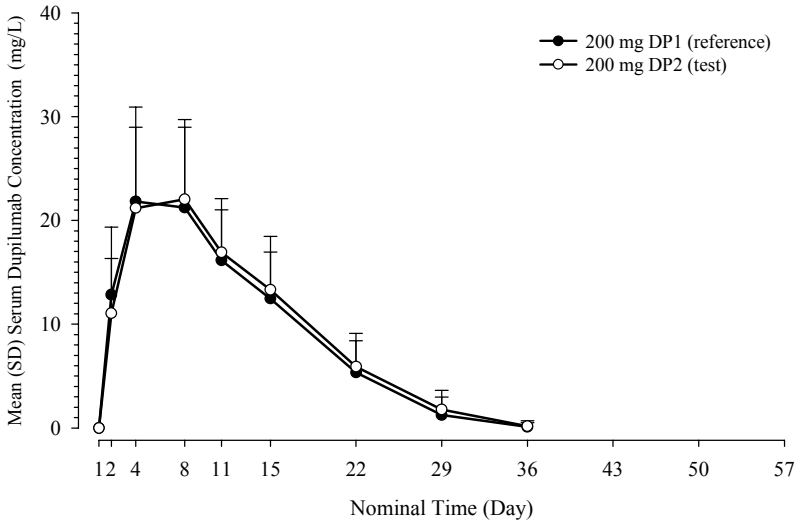
PGM=PRODOPS/SAR231893/PKM14271/CSR/REPORT/PGM/pk_pkm14271.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_formp_k_t_2_i.rtf (07MAY2015 - 9:29)

治験実施計画書の識別コード：PKM14271

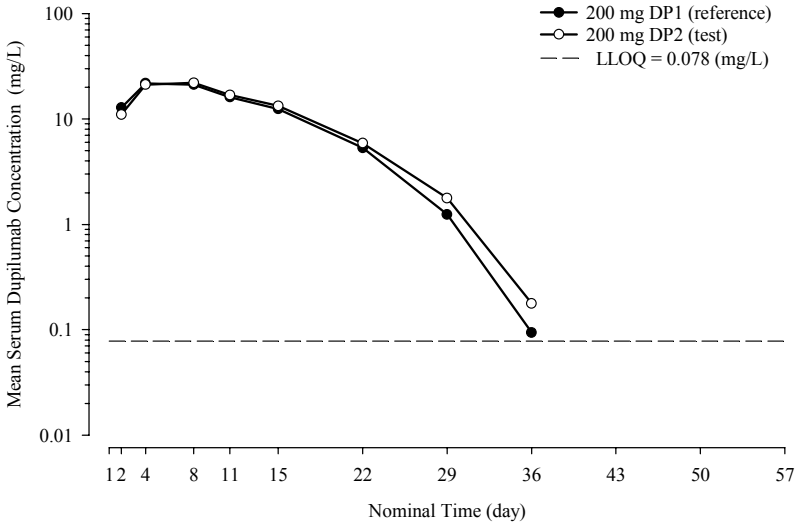
単回 SC 投与後の血清中機能性デュピルマブ濃度の平均値（SD）ー時間プロファイルを下図に示す。

血清中機能性デュピルマブ濃度の平均値（各投与群：19 名）

Cartesian プロット



片対数プロット



治験実施計画書の識別コード：PKM14271

安全性の結果：

TEAE は、DP1（標準製剤）群で 19 名中 10 名（52.6%）、DP2（試験製剤）群で 19 名中 17 名（89.5%）に認められた。最もよく見られた TEAE は注射部位反応（DP1 群 3 名、DP2 群 8 名）で、事象（低位語）別では注射部位浮腫（DP1 群 3 名、DP2 群 4 名）、注射部位斑状出血（DP2 群 3 名）、注射部位紅斑（DP1 群 1 名、DP2 群 2 名）、及び注射部位痂皮（DP2 群 1 名）であった。注射部位反応は DP1 群（15.8%）に比べて DP2 群（42.1%）の被験者により多く認められた。その他によく見られた TEAE は、ウイルス性上気道感染（DP1 群及び DP2 群各 3 名）、上気道感染（DP1 群 2 名、DP2 群 3 名）、浮動性めまい（DP1 群及び DP2 群各 1 名）、及び接触性皮膚炎（DP1 群及び DP2 群各 1 名）であった。上記以外の TEAE は、いずれも各 1 名に認められた。ほとんどの TEAE は、特に全ての注射部位反応では、重症度が軽度であった。

バイタルサイン、臨床検査、及び ECG パラメータに PCSA が僅かに見られたが、臨床的に重要と判断されたものはなかった。

合計 15 名の被験者（DP1 群 10 名、DP2 群 5 名）がいずれかの時点で 1 回以上の ADA 陽性を示した。その内訳は、治験薬投与下の反応が DP1 群 9 名及び DP2 群 4 名、既存の免疫原性が被験者 2 名であった。高抗体価（>10000）は、DP1 群の 1 名の被験者の試験終了時（EOS）に認められた。中程度抗体価（1000～10000）は、治験中に 3 名の被験者に認められた。高抗体価又は中程度抗体価が認められた被験者は、いずれもベースライン時点で陽性反応を示さず、注射部位反応を認めなかった。血清中機能性デュピルマブの曝露量は、ADA 陰性被験者と ADA 陽性被験者で同様であった。1 名の ADA 陽性被験者に過敏症反応（厳密には鼻詰まり・鼻汁の症状）が認められたが、この事象は環境アレルギーとの関連が指摘されており、治験薬との関連はなく、重症度も軽度であった。その他にアレルギー性の有害事象は認められず、治験薬投与下の ADA 陽性被験者に有害事象の特異的なパターンは同定されなかった。ADA の状態と注射部位反応との関連を示唆するデータはなかった。ADA で報告される臨床上問題となる異常は見られなかった。

結論：

デュピルマブ 200 mg の SC 投与後の血清中機能性デュピルマブの曝露量は、DP1（標準製剤）と DP2（試験製剤）で同様であった。幾何平均値の投与群比（DP2／DP1）及び 90%CI は、C_{max} で 1.03（0.83～1.27）、AUC_{last} で 1.06（0.83～1.35）であった。

デュピルマブの 1 回 200 mg 用量は DP1 又は DP2 のいずれの単回 SC 投与後においても安全であり、本治験でのデュピルマブの安全性プロファイルは第 1 相試験を含む他の臨床試験で観察されたプロファイルと一致するものであった。最もよく見られた TEAE は注射部位反応であり、ほとんどの TEAE は重症度が軽度であった。バイタルサイン、臨床検査、及び ECG パラメータに臨床的に重要と判断された異常は認められなかった。全体として治験薬投与下の ADA 反応は DP1 群の被験者 19 名中 9 名及び DP2 群の被験者 19 名中 4 名に認められた。機能性デュピルマブの曝露量は、ADA 陰性被験者と治験薬投与下の ADA 陽性被験者で同様であった。ADA との関連があると判断される TEAE は認められず、特に ADA に関連するアレルギー反応はなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 17.1

2.3.2 安全性の評価

2.3.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例及び重篤な TEAE の報告はなかった。

2.4 R668-AS-0907（参考資料） ー 健康被験者を対象とした第 1 相単回静脈内及び皮下投与試験

[Module 5.3.3.1-1]

2.4.1 概要

表 9 - 概要（R668-AS-0907 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AS-0907
治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Intravenously and Subcutaneously Administered REGN668 in Healthy Volunteers 健康被験者を対象とした REGN668 静脈内投与及び皮下投与の安全性及び忍容性を検討する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増単回投与試験
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関：1 施設（米国）
公表文献：該当無し
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2009 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2010 年 7 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 1 相
目的： 主要目的： 健康被験者における REGN668（デュピルマブ）静脈内（IV）及び皮下（SC）単回漸増投与時の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • デュピルマブ単回 IV 及び SC 投与時の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 • デュピルマブ単回 IV 及び SC 投与時の免疫原性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：R668-AS-0907

治験方法：

本治験は、健康被験者におけるデュピルマブ IV 及び SC 投与時の安全性及び忍容性を検討する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次、単回用量漸増試験であった。

IV 投与では四つの逐次用量漸増コホート（1.0、3.0、8.0、及び 12.0 mg/kg）を計画し、SC 投与では二つの逐次用量漸増コホート（150 及び 300 mg）を計画した。各コホートは 8 名の被験者で構成され（コホートの追加がない場合）、6 名はデュピルマブ投与にランダム化され、2 名はプラセボ投与にランダム化された。安全性を最大限に確保するため、IV コホート 1（1.0 mg/kg）の最初の 3 名の被験者には 24 時間以上の間隔で投与し、残りの 5 名の被験者にはその 5～7 日後に投与した。その後のコホートでは、8 名の被験者のうち 3 名には Day 1 に投与し、残りの 5 名の被験者にはその 5～7 日後に投与した。SC コホート 1（150 mg）の 8 名全ての被験者は同日に投与可能とし、その次の SC コホート（300 mg）の 8 名全ての被験者は同日に投与可能とした。SC コホートでの投与は IV コホートでの投与が完了した後に行われることとした。

被験者数：

予定：48 名

ランダム化：48 名

投与：48 名

評価：

安全性：48 名

薬物動態：48 名

診断及び選択基準：本治験の適格被験者は 18～65 歳で重要な健康上の問題のない健康な男女とした。

治験治療

治験薬：

被験薬－用量／投与経路／投与スケジュール：

- デュピルマブ IV 1.0 mg/kg、1 回
- デュピルマブ IV 3.0 mg/kg、1 回
- デュピルマブ IV 8.0 mg/kg、1 回
- デュピルマブ IV 12.0 mg/kg、1 回
- デュピルマブ SC 150 mg、1 回
- デュピルマブ SC 300 mg、1 回

IV 点滴を 2 時間かけて実施した。

対照薬：デュピルマブに対応するプラセボは、タンパク質の添加を除きデュピルマブと同じ剤型で提供された。

プラセボ－投与経路／投与スケジュール：

プラセボ群にランダム化された被験者は、2 時間かけて投与する IV 点滴注射又は SC 注射のいずれかでプラセボを 1 回投与された。

治験実施計画書の識別コード：R668-AS-0907

評価項目：

主要：

本治験の主要評価項目は、デュピルマブ又はプラセボを投与された被験者において Day 1 の治験薬投与から Day 85/Visit 11 の治験完了までに報告された、治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度とした。

副次：

副次評価項目は、以下のとおりとした。

- 経時的な血清中デュピルマブ濃度
- 経時的な抗デュピルマブ抗体の有無

手順及び評価：

デュピルマブの安全性及び忍容性は、Day 1 から Day 85 までの TEAE 発現頻度を評価することにより、並びに詳細な問診、精密な身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）、及び臨床検査により評価した。

PK 解析及び抗デュピルマブ抗体価解析用の血液検体を事前に規定した時点に採取した。

統計手法：

本治験では検出力の算出を不要とした。被験者数は一般的な単回投与の初回ヒト対象試験と同様の設定とした。

本治験の変数は安全性及び PK であり、統計的仮説検定を計画しなかった。

安全性及び忍容性（TEAE、臨床検査評価、バイタルサイン及び心電図）並びに PK データについて、投与群別に要約した。

抗デュピルマブ抗体の規定の時点別の要約及び被験者別の一覧表を作成した。

要約：

集団の特性：

合計 48 名の被験者が本治験に組み入れられ、ランダム化され（プラセボ群 12 名及びデュピルマブの各用量群にそれぞれ 6 名）、全ての被験者が投与を受けた。47 名の被験者が治験を完了し、1 名（3.0 mg/kg 群）が追跡不能であった。

安全性の結果：

デュピルマブは全体的に忍容性に優れ、安全性プロファイルも良好であった。

- 全体的な有害事象（AE）プロファイルは健康人集団の特性を示した。全体で被験者の 55%未満が 1 件以上の TEAE を発現した。最もよく見られたものは血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加、血圧上昇、鼻咽頭炎、及び歯痛であった。ほとんどの被験者で TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。重度と判断された TEAE 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事象はなかった。
- 治験中、1 名に 3 件の重篤な有害事象（SAE）が報告されたが、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。AE による治験の中止及び死亡は報告されなかった。
- 臨床的に意義のある臨床検査の結果（血液生化学検査、血液学的検査、又は尿検査）は治験中に報告されなかった。検査パラメータのいずれにおいてもベースラインからの変化の平均値／中央値に傾向は見られなかった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AS-0907

- 治験を通して体温又は脈拍のベースラインからの変化の平均値又は中央値に意義のある傾向は見られなかった。身体所見結果、ECG 又はバイタルサインに臨床的に意義のある異常は見られなかった。

薬物動態の結果：

非線形動態が見られた。8 及び 12 mg/kg IV 投与で機能性デュピルマブ濃度が約 30 mg/L を超えたとき、標的が介在する消失経路の飽和が見られた。抗薬物抗体（ADA）陽性が 9 名の被験者に見られた。ADA による機能性デュピルマブ濃度の急速な及び持続的な低下は見られず、ADA は PK に大きな影響を及ぼさないことが示された。

報告書（改訂版 1）の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

有害事象名：MedDRA ver. 13.1

2.4.2 安全性の評価

2.4.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 10 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AS-0907 試験、投与群別）

Cohort / Treatment group = Cohort 3 / REGN668 IV 8.0 mg/kg

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome [3]	AE Toxi.Grade/ Severity
[redacted]	32/M	Black or african american	Non-JP	皮膚裂傷	20[redacted](40)/ 20[redacted](56)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	1	Grade 3 - Severe/Severe
				顎の骨折	20[redacted](40)/ 20[redacted](56)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	1	Grade 3 - Severe/Severe
				顔面骨骨折	20[redacted](40)/ 20[redacted](56)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	1	Grade 3 - Severe/Severe

[1] Age was collected at screening visit.

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

[3]Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovered/Resolved with Sequelae, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovering/Resolving, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

TEAE: Treatment emergent adverse event.

Source:
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad0907_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad0907_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.5 R668-HV-1108（参考資料） ー 健康被験者を対象とした第 1 相単回皮下投与試験（注射速度の評価）

[Module 5.3.3.1-2]

2.5.1 概要

表 11 - 概要（R668-HV-1108 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-HV-1108
治験の標題： An Open-Label, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose Study to Assess the Effect of Injection Rate on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers **健康被験者を対象とした REGN668 皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態、及び免疫原性に対する注射速度の影響を評価する非盲検、ランダム化、並行群間、単回投与試験**
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関：1 施設（米国）
公表文献：該当無し
治験期間： **最初の被験者の組入れ日**：2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **最後の被験者の完了日**：2012 年 2 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 1 相
目的： **主要目的**： 被験者に REGN668（デュピルマブ）300 mg/2 mL を二つの異なる速度で単回皮下（SC）投与したときの相対的な安全性及び忍容性を評価する。 **副次目的**： • 被験者にデュピルマブ 300 mg/2 mL を二つの異なる速度で単回 SC 投与したときの相対的な薬物動態（PK）プロファイルを評価する。 • 被験者にデュピルマブ 300 mg/2 mL を二つの異なる速度で単回 SC 投与したときの相対的な免疫原性を評価する。
治験方法： 本治験は、Day -14～Day -2 のスクリーニング期間、Day -1 の評価及び指導のための入院、Day 1 の治験薬投与（入院）、Day 2 の退院、Day 4～Day 57 の間の外来観察期間、及び Day 64 の治験最終来院からなる。各被験者の合計予定治験期間／観察期間は Day 1 の投与後 9 週間であった。

治験実施計画書の識別コード：R668-HV-1108

Day -1

Day -1 の入院後、被験者は 2 投与群のうちの 1 投与群にランダム化された。治験担当者は被験者に Visual analog scale（VAS）の使用を指導し、注射手順を説明した。さらに、実施医療機関で研修を受けた担当者は、予行演習として模擬注射を実施した。点滴針（27 ゲージ、6 mm 針）を被験者の左上前腹部に挿入し、抜去前に約 10 秒間穿刺部位に固定した。模擬注射では、実施中を通して点滴器具をシリンジポンプに接続したが、ポンプを作動させず、治験薬も注入しなかった。全ての被験者は模擬注射手順の次の時点で、疼痛／不快感を評価した。

- 即時：針挿入後 10 秒以内及び抜去直後に疼痛／不快感を VAS で評価する。
- 全般評価（GA）：針抜去後 1 分に手順全体を通して経験した想起される疼痛／不快感を VAS で評価する。
- 比較評価（CA）：GA（針抜去後 1 分）後、直ちに疼痛／不快感を蚊咬傷、蜂刺傷、インフルエンザの予防接種のようなよく見られる経験と比較する。

Day 1 及び Day 2

Day 1 に高速及び低速注射群の全ての被験者は左上前腹部に治験薬を投与され、針の挿入前、針の挿入後、注射開始後、及び針の抜去後に疼痛／不快感の即時 VAS 評価を完了した。残存する疼痛／不快感も針を抜去した後 5 分から 8 時間に被験者が VAS を用いて評価した。GA では VAS を用いて針の抜去後 1 分に想起される疼痛／不快感を評価し、その直後の CA では注射経験を蚊咬傷、蜂刺傷、インフルエンザの予防接種のようなよく見られる経験と比較した。

注射部位反応の発現、程度、及び重症度の情報を全ての被験者でモニタリングした。客観的評価には標準的尺度を用いた注入部位硬結並びに注射部位紅斑及び浮腫の程度（最大直径 mm）を含めた。主観的評価は VAS を用いた注射部位そう痒感（かゆみ）及び圧痛からなる。全ての注射部位評価は注射完了後 1、2、4 及び 8 時間並びに治験終了までの追跡来院時又は注射部位の全ての評価項目が連続する 2 回の評価で正常となるまで実施した。

観察期間及び治験終了時

被験者は Day 4、Day 8、Day 11、Day 15、Day 22、Day 29、Day 36、Day 43、Day 50、Day 57、及び Day 64（治験最終来院、又は該当する場合は早期中止）に安全性評価のために実施医療機関を受診した。規定の時点付近に治験評価を実施するために、許容される医療機関来院日を Day 8、Day 11、及び Day 15 は+/-1 日、Day 22 から Day 64 までは+/-2 日とした。

被験者数：

予定：36 名

ランダム化：36 名

投与：36 名

評価：

安全性：36 名

薬物動態：36 名

診断及び選択基準：被験者は 18～55 歳で重要な健康上の問題がない者とした。

治験実施計画書の識別コード：R668-HV-1108

治験治療

治験薬：デュピルマブ

用量／投与経路／投与スケジュール：

全ての被験者は、Day -1 に次の 2 群のうちのいずれか 1 群にランダム化された後、Day 1 にデュピルマブ 300 mg を 2 mL の用量で左上前腹部に SC 投与された。

- 高速注射：被験者は 30 秒かけて手動の SC 注射で治験薬を投与された。
- 低速注射：被験者は 2 mL を 10 分で投与するようプログラムされたシリンジポンプに接続した SC 点滴で治験薬を投与された。

治験薬以外：

基本治療：無し

評価項目：

主要：

本治験の主要評価項目は、以下のとおりとした。

- Day 64（治験終了時）までの治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度及び重症度
- Day 64 までの注射部位反応の発現頻度、程度、重症度、及び期間
- 注射手順に関連する全般的な疼痛／不快感（GA）
- 針の挿入時、治験薬注射中、及び針の抜去時の個々の疼痛／不快感
- 経時的な残存する疼痛／不快感：治験薬投与後 5 分、10 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間及び 8 時間、並びにその後の来院時の疼痛／不快感の有無

副次：

副次評価項目は、以下のとおりとした。

- Day 64 までの機能性デュピルマブ濃度
- Day 64 までの機能性デュピルマブの次の PK パラメータについて、ノンコンパートメント法を用いて算出した。
  - AUC_{all}：時間 0 から最終時点までの曲線下面積（AUC）
  - C_{max}：最高血清中濃度
  - C_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点の濃度
  - t_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点
  - t_{max}：C_{max} 到達時間
- Day 29 及び Day 64 の抗デュピルマブ抗体の状態（陽性又は陰性）及び抗体価を含む以下の変数
  - いずれかの時点で陽性
  - 投与前に存在する免疫反応
  - 治験薬投与下に発現した
    a. 持続的な陽性
    b. 一時的な陽性
  - 抗体価
  - 抗体価カテゴリー
    a. 低抗体価（< 1000）

治験実施計画書の識別コード：R668-HV-1108

b. 中程度抗体価（1000～10000）
c. 高抗体価（> 10000）

手順及び評価：

デュピルマブの安全性及び忍容性について、TEAE、VAS スコア、注射部位反応、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、及び臨床検査評価を用いて評価した。

血液検体を Day 1 から規定の時点で PK 解析及び抗デュピルマブ抗体のために採取した。

統計手法：

本治験の被験者数は経験から設定された。主要評価項目に関する正式な被験者数又は検出力の算出を行わなかった。本治験は安全性変数の解析において統計的に有意な群間差を検出するための試験ではないが、各群 18 名の被験者では、0 から 100 mm の VAS で測定した疼痛スコアの平均値及び中央値において臨床的に意義があると考えられる 20 mm の差を示すための検出力は 80%であった。

本治験の変数は安全性及び薬物動態であり、統計的仮説を設定しなかった。

人口統計学、ベースライン特性、及び安全性変数について、安全性解析対象集団（SAF）に基づいて投与群別に記述的に要約した。連続変数については、次の記述統計量を含めた：算出に用いた被験者数（N）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、及び最大値。

要約：

集団の特性：

合計 36 名の被験者が本治験に組み入れられ、18 名が高速注射群に、18 名が低速注射群にランダム化された。全体では 32 名の被験者が治験を完了した。治験を中止した 4 名の被験者のうち、有害事象（AE）により中止した被験者はいなかった。

安全性の結果：

- 全体として、被験者の 72.2%が 1 件以上の TEAE を発現し、主な事象は注射部位反応であった。注射部位反応は低速注射群の方が高い頻度で見られた。注射部位反応を除き、TEAE は両群に同様に分布した。
  しかしながら、積極的に収集した注射部位反応の各項目（例：紅斑、硬結、圧痛等）のデータでは、注射部位反応は高速及び低速注射群に相対的に同様の頻度で発現した。客観的注射部位反応（紅斑及び硬結）は、低速注射群においてより高い頻度で見られ、主観的注射部位反応（圧痛及びそう痒症）は高速注射群においてより高い頻度で見られた。全ての注射部位反応は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、軽度に分類された。
- 低速注射群の 1 名の被験者が同時に 3 件の重篤な有害事象（SAE；自殺企図、故意の自傷行為、及びアルコール中毒）を発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係が関連無しと判断された。
- 経時的な臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。
- VAS スコア（0～100 mm）を用いた注射部位疼痛及び不快感は、Day 1 での即時、残存、及び全般疼痛の評価において 2 群間で同様であった。高速注射群及び低速注射群の最大疼痛 VAS スコアの平均値±標準偏差／中央値は、それぞれ注射開始後 15 秒時 13.8 ± 9.85 mm / 12 mm 及び
  8.9 ± 16.32 mm / 3 mm、注射開始後 30 秒時 11.4 ± 11.09 mm / 8 mm 及び 11.5 ± 14.52 mm / 3 mm であった。残存する疼痛の VAS スコアは、最大疼痛 VAS スコア後に速やかに低下し、針抜去後約 10 分で注射前のレベルに回復した（高速注射群 2.3 ± 2.11 mm / 2 mm 及び低速注射群
  0.9 ± 1.29 mm / 0 mm）。想起される疼痛及び不快感に関する全般評価 VAS スコア（針の抜去後 1 分）は、両群共にそれぞれの群で記録された最大疼痛及び不快感よりも低かった。全般評価時点での VAS

治験実施計画書の識別コード：R668-HV-1108

スコアの平均値／中央値は低速注射群に比べ高速注射群で僅かに高かったが、この差に臨床的な意味はなかった。

薬物動態及び免疫原性の結果：

C_{max}及びAUC_{last}は群間で同様で、デュピルマブへの曝露には明らかな差は見られなかった。抗薬物抗体（ADA）反応の陽性化には二つの注射速度間で明らかな差は見られなかった。高速注射群では被験者の 7/18 名（38.9%）は持続的 ADA が陽性であり、低速注射群では 6/18 名（33.3%［持続的 27.8%及び一時的 5.56%］）で陽性であった。全体的に、検討した被験者の多くで ADA の存在は、デュピルマブ薬物濃度又はデュピルマブへの曝露期間のいずれにも大きな影響を及ぼさなかった。全体としてこれらのデータから、本治験で、抗デュピルマブ抗体の存在は曝露量に対して最小限の影響しか及ぼさず、注射速度による差は見られなかった。

薬物送達データ：

治験薬の全体的な漏出による消失量及び治験薬の消失率は両群で小さく、低速注射群で治験薬の消失が僅かに高かった。

結論：本治験の結果、二つの注射方法の間に明らかな差は見られなかった。

報告書（改訂版 1）の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 13.0

2.5.2 安全性の評価

2.5.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 12 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-HV-1108 試験、投与群別）

Treatment group = REGN668 300 mg/2 mL Slow Injection

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	CTCAE Grade [3]
[redacted]	28/F	White	Non-JP	自殺企図	[redacted](6)/ [redacted](6)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	Not Relate	Not applicable	Recovered/ Resolved	Severe
				故意の自傷行為	[redacted](6)/ [redacted](14)	Y	Y/ Life Threatening	Not Relate	Not applicable	Recovered/ Resolved	Severe
				アルコール中毒	[redacted](6)/ [redacted](7)	Y	Y/ Other Medically	Not Relate	Not applicable	Recovered/ Resolved	Severe

[1] Age was collected at screening visit.

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

[3] CTCAE Grade: see National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03

TEAE: Treatment emergent adverse event.

Source:

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1108_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1108_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:51)

2.6 TDU12265（評価資料） ー 日本人健康被験者を対象とした第 1 相単回皮下投与試験（国内治験）

[Module 5.3.3.1-3]

2.6.1 概要

表 13 - 概要（TDU12265 試験）

治験実施計画書の識別コード：TDU12265
治験の標題： A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of ascending single subcutaneous doses of SAR231893/REGN668 in healthy Japanese adult male subjects 日本人健康成人男性における SAR231893 用量漸増単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関：1 施設（[redacted]）
公表文献：該当無し
治験期間： 最初の被験者の組入れ日：2012 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了日：2012 年 10 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 1 相
目的： 主要目的： 日本人健康成人男性被験者を対象に SAR231893（デュピルマブ）を漸増単回皮下（SC）投与した後の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： 日本人健康成人男性被験者を対象に漸増単回 SC 投与した後の以下のパラメータを評価する。 • デュピルマブの薬物動態（PK） • デュピルマブの免疫原性 • デュピルマブの薬力学（PD）の探索的解析
治験方法：単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増単回 SC 投与試験

治験実施計画書の識別コード：TDU12265

被験者数：

予定：32 名

ランダム化：32 名

投与：32 名

評価：

薬力学：32 名

安全性：32 名

薬物動態：24 名（プラセボ群 8 名を除く）

診断及び選択基準：20～45 歳の日本人健康成人男性被験者

治験治療

治験薬：[redacted] から作製したデュピルマブ液剤（S3* ）又は対応するプラセボ

剤型：

- 1 バイアル中にデュピルマブ 75 mg/mL を含有する注射液
- 1 バイアル中にデュピルマブ 150 mg/mL を含有する注射液
- 識別不能なバイアル中にプラセボを含有する注射液

各バイアルには 2 mL を投与できる注射液が充填されている。

投与経路：腹部に SC 注射

用量：

75 mg、150 mg、300 mg、及び 600 mg を Day 1 に漸増単回投与する（75 mg 及び 150 mg は 1 ヵ所に注射；300 mg は 2 ヵ所に注射；600 mg は 4 ヵ所に注射）

バッチ番号：

- 75 mg/mL：[redacted]
- 150 mg/mL：[redacted]
- プラセボ：[redacted]

投与期間：単回 SC 投与

観察期間：

各被験者約 11 週間（スクリーニング期間：投与前 2～21 日、入院：5 日間［Day -1～Day 4、投与は 1 日］、及び外来追跡来院：投与後 57 日まで）

評価基準：

安全性：

有害事象（AE）、身体所見、臨床検査評価（血液学、生化学、凝固、尿検査）、バイタルサイン（臥位及び立位の血圧及び心拍数、体温）、12 誘導心電図（ECG）、及び抗デュピルマブ抗体

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード：TDU12265

薬物動態：

ノンコンパートメント解析を用いて以下の血清中機能性デュピルマブの PK パラメータを算出した。

最高実測血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、用量で補正した C_{max}（C_{max}/Dose）、台形法を用いて算出した時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）（mg*day/L）、用量で補正した AUC_{last}（AUC_{last}/Dose）、無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、見かけの定常状態の分布容積（Vss/F）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、平均滞留時間（MRT）、及び最終相の半減期（$t_{1/2z}$）

薬力学：

総免疫グロブリン E（IgE）並びに胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC；CCL17）に対するデュピルマブの薬力学的効果

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

採取：

PK 評価のための血液検体を投与前（Day 1）、並びにデュピルマブ投与後 Day 1、2、4、8、11、15、18、22、25、29、36、43、50、及び 57（Day 15～25 は± 1 日、Day 29～57 は± 2 日）に採取した。

分析：

血清中デュピルマブ濃度を定量下限 78 ng/mL（0.078 mg/L）のバリデーションされた酵素結合免疫吸着測定法を用いて定量した。

薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

採取：

PD 評価のための血液検体を Day -1 及び Day 1 の投与前、並びにデュピルマブ投与後 Day 8、15、22、29、43、及び 57（Day 15～22 は± 1 日、Day 29～57 は± 2 日）に採取した。

分析：

バイオマーカーである総 IgE、及び TARC（CCL17）の血清スクリーニングではバリデーションされた測定法を用いて定量した。

統計手法：

安全性：

安全性を個々の値の検討及び記述統計量に基づいて評価した。全ての AE について国際医薬用語集バージョン 15.1 を用いてコード化し、治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の頻度（総数及び割合）をプライマリー器官別大分類、基本語、及び投与群別に分類して作表した。臨床検査データ、バイタルサイン、及び心電図データの臨床的に意味がある異常（PCSA；定義は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付バージョン 2.0 による）並びに臨床検査データの基準範囲外の値にフラグを付し、投与群別に要約した。さらに、バイタルサイン、ECG 及び一部の臨床検査パラメータの測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

治験実施計画書の識別コード：TDU12265

薬物動態：

血清中機能性デュピルマブの薬物動態パラメータについて、記述統計量（平均値、幾何平均値、標準誤差、中央値、標準偏差、変動係数、最小値［Min］、及び最大値［Max］）を用いて用量別に要約した。

C_{max}、AUC_{last}及び AUC の用量比例性は冪モデルを用いて評価した。$t_{1/2z}$の用量効果は線形固定効果モデルで評価した。t_{max}値の分布をヒストグラムプロットで示した。

薬力学：

デュピルマブの PD バイオマーカー（総 IgE 及び TARC：CCL17）については、記述統計量を用いて用量別に要約した。

要約：

集団の特性：

32 名の日本人健康成人男性被験者の体重の範囲は 52.1～78.3 kg（中央値 65.10 kg）であった。

安全性の結果：

デュピルマブの 600 mg までの単回 SC 投与は日本人健康被験者では忍容性に優れていた。

治験期間中の重篤な TEAE 又は早期中止の報告はなかった。

投与後 57 日間の観察期間に 32 名の被験者で次の合計 3 件の TEAE が報告された; プラセボ群 8 名中 1 名（インフルエンザ）、デュピルマブ 150 mg 群 6 名中 1 名（インフルエンザ）及び 300 mg 群 6 名中 1 名（起立性低血圧）。

2.0 mL x 4 ヵ所（600 mg）までの用量では局所皮下反応又は注射部位の不快感は見られなかった。

抗デュピルマブ抗体は 32 名中 5 名で陽性であり、抗体価は低かった（75 mg 群 1 名、150 mg 群 2 名、300 mg 群 1 名、600 mg 群 1 名）。抗デュピルマブ抗体は、ベースライン及びプラセボ群では全ての被験者で検出されなかった。TEAE を発現した被験者には抗薬物抗体（ADA）陽性は見られなかった。

デュピルマブ投与群では血液学及び生化学検査値の PCSA はほとんどなく、用量と発現の関連も見られなかった。特に、肝酵素の変化は見られなかった。

バイタルサイン又は ECG の PCSA は僅かに見られたが、用量との関連はなかった。Bazett 式で補正した QT 間隔に延長（>450 ms）が見られた被験者はなく、治験中に 60 ms を超えるベースラインからの変化も見られなかった。

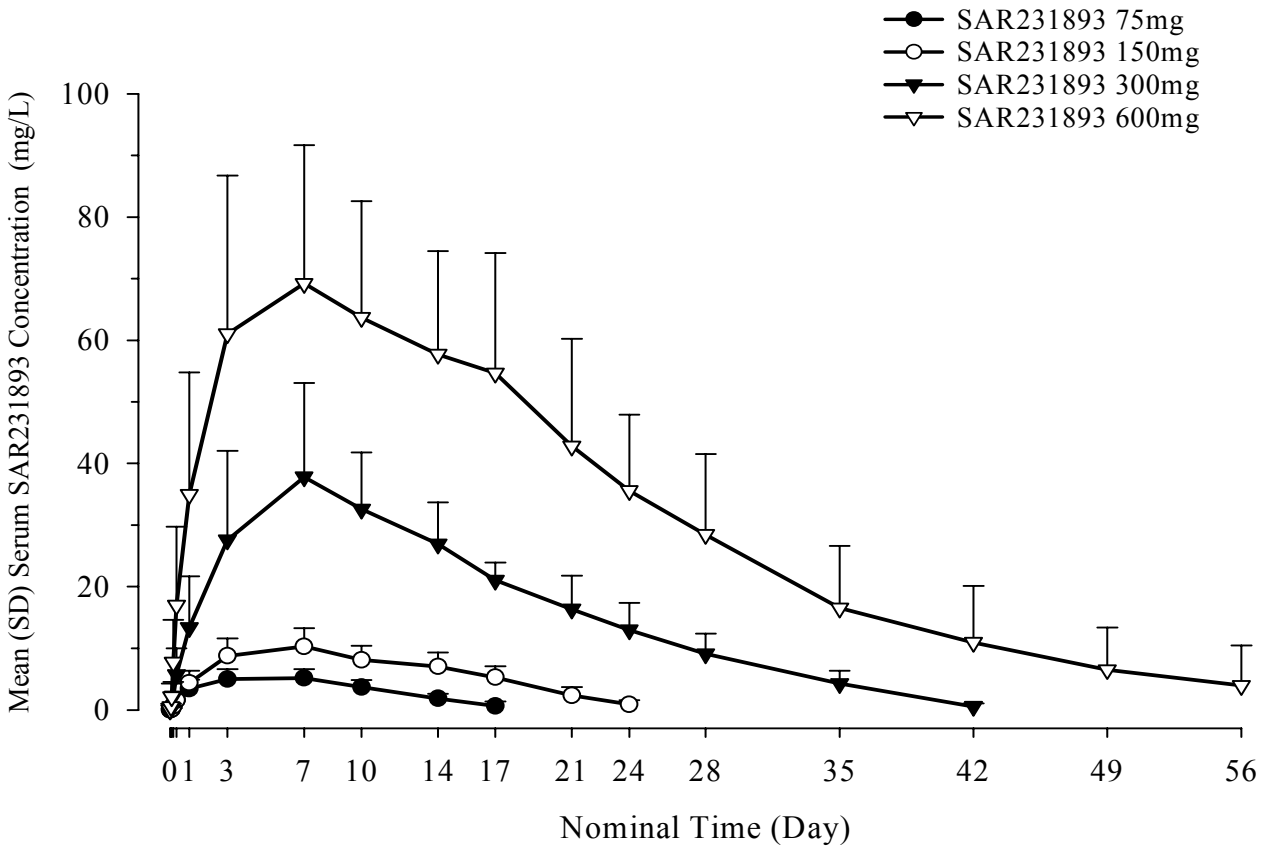
治験実施計画書の識別コード：TDU12265

薬物動態の結果：

単回 SC 投与後の血清中機能性デュピルマブ濃度の平均値（標準偏差）ー時間プロファイルを下図に示す。

血清中機能性デュピルマブ濃度の平均値（各投与群：6 名）

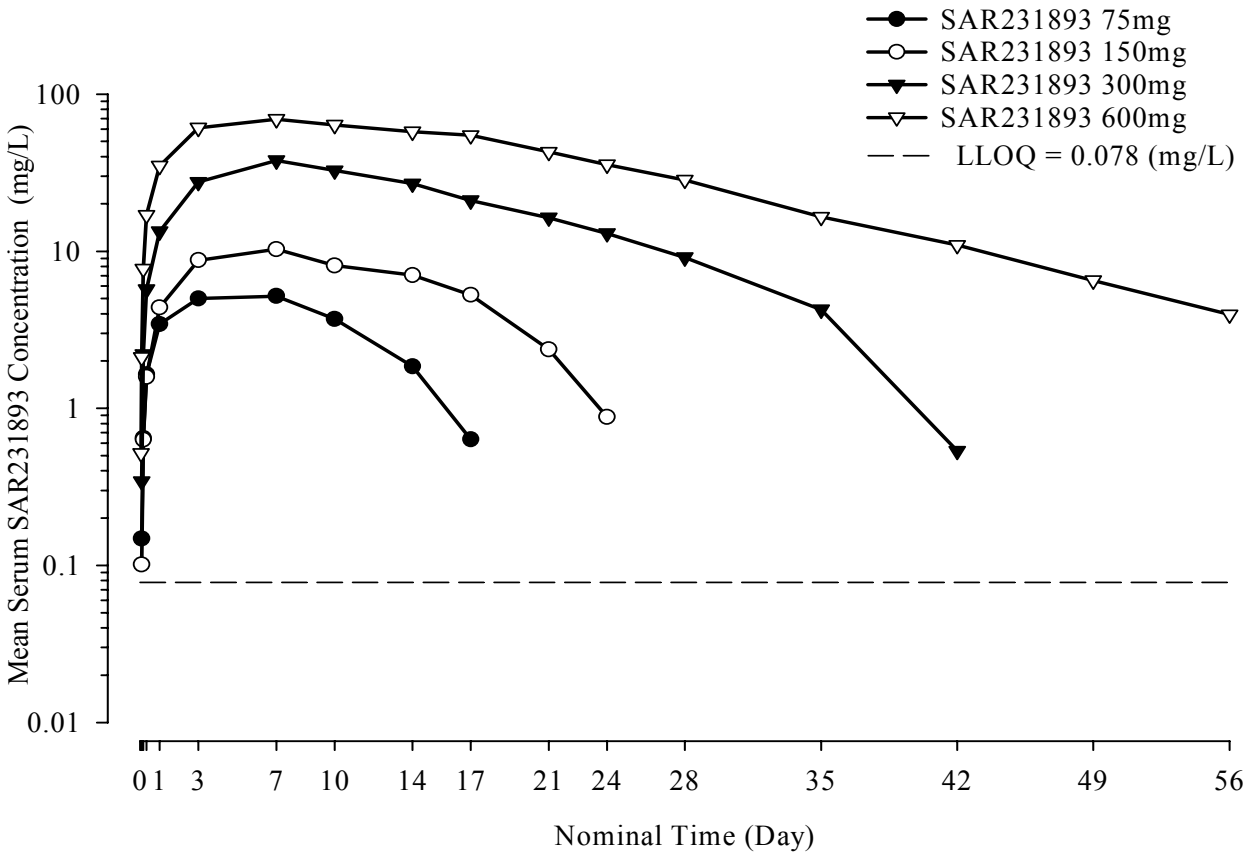
Cartesian プロット



SAR231893 = Dupilumab

治験実施計画書の識別コード：TDU12265

片対数プロット



SAR231893 = Dupilumab

治験実施計画書の識別コード：TDU12265

デュピルマブを投与された全ての被験者について血清中機能性デュピルマブのPKパラメータを下表に要約する。

血清中機能性デュピルマブの PK パラメータの平均値 ± SD（幾何平均値）［CV%］

PK parameters	SAR231893 75mg	SAR231893 150mg	SAR231893 300mg	SAR231893 600mg
N	6	6	6	6
C_{max}	5.33 ± 1.50	10.4 ± 2.95	38.3 ± 15.3	70.1 ± 24.1
(mg/L)	(5.09) [28.2]	(10.1) [28.2]	(36.1) [40.1]	(66.8) [34.4]
t_{max}[a]	7.01	7.01	7.01	7.00
(day)	(3.00 - 7.03)	(3.00 - 7.03)	(6.99 - 10.00)	(3.00 - 7.02)
t_{last}[a]	17.02	24.03	42.00	52.51
(day)	(14.01 - 21.05)	(21.01 - 24.04)	(35.00 - 42.02)	(42.00 - 56.02)
AUC_{last}	59.2 ± 20.8	150 ± 41.3	700 ± 234	1780 ± 699
(mg•day/L)	(55.2) [35.2]	(146) [27.5]	(667) [33.5]	(1680) [39.3]
AUC	72.4 ± 10.6 [b]	155 ± 41.6	709 ± 231	1870 ± 852
(mg•day/L)	(71.9) [14.6]	(151) [26.8]	(677) [32.6]	(1740) [45.5]
V_{ss}/F	7.96 ± 0.673 [b]	10.7 ± 3.04	6.67 ± 2.34	6.60 ± 1.78
(L)	(7.94) [8.5]	(10.3) [28.4]	(6.32) [35.1]	(6.41) [26.9]
CL/F	1.05 ± 0.144 [b]	1.02 ± 0.238	0.464 ± 0.155	0.366 ± 0.126
(L/day)	(1.04) [13.7]	(0.993) [23.4]	(0.443) [33.5]	(0.344) [34.4]
$t_{1/2z}$	2.77 ± 0.567 [b]	3.18 ± 0.805	5.13 ± 1.42	8.77 ± 5.18
(day)	(2.73) [20.5]	(3.11) [25.3]	(4.96) [27.7]	(7.66) [59.1]

[a] Median (Min - Max), [b] N = 4 since terminal log-linear phase could not be determined in 2 subjects

SAR231893 = Dupilumab

デュピルマブの t_{max} の中央値は全ての用量で 7 日であった。最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）の平均値は用量依存的（$p < 0.01$）であり、75～600 mg で 2.77～8.77 日の範囲であった。用量が 75 mg から 600 mg に 8 倍増加することにより、C_{max}、AUC_{last}、及び AUC の幾何平均はそれぞれ 13.1、30.4 及び 24.2 倍増加した。

薬力学の結果：

血清中 IgE 及び TARC 値は投与群内で変動が大きかった。

血清中 IgE（ベースラインからの変化率）では、75 及び 150 mg 単回 SC 投与時には経時的な薬物関連効果は見られなかった。300 及び 600 mg では、投与後に血清中 IgE の減少傾向が見られた。

TARC では投与効果が見られた。75～600 mg 単回 SC 投与ではプラセボと比較して血清中 TARC 濃度の減少が見られた。持続的な減少は用量増加と関連していた。

治験実施計画書の識別コード：TDU12265

結論：

デュピルマブの 600 mg までの単回 SC 投与は本治験の日本人健康男性被験者では安全であり、忍容性に優れていた。治験期間中の重篤な TEAE 又は早期中止の報告はなかった。32 名の被験者では、合計 3 件の TEAE が報告された。4 ヵ所に 2.0 mL（600 mg）までの用量では局所皮下反応又は注射部位の不快感は見られなかった。全体として、報告された TEAE 並びに臨床検査、バイタルサイン、及び ECG 評価には、用量に関係する影響は示唆されなかった。

日本人健康成人男性にデュピルマブを単回 SC 投与したとき、t_{max} の中央値 7 日であり、$t_{1/2z}$ の平均値は用量依存的で、75～600 mg で 2.77～8.77 日の範囲であった。

血清中機能性デュピルマブ曝露量の平均値は用量比例性を上回って増加し、用量が 75 mg から 600 mg に 8 倍増加することにより、C_{max}、AUC_{last}、及び AUC の幾何平均はそれぞれ 13.1、30.4 及び 24.2 倍増加した。

薬力学的効果が見られた。血清中 TARC 濃度はデュピルマブ投与後に減少した。用量の増加と関連して、より持続的な減少が見られた。

ADA は 32 名中 5 名で検出され、抗体価は低かった。抗デュピルマブ抗体はベースライン及びプラセボ群では全ての被験者で検出されなかった。TEAE を発現した被験者には ADA 陽性は見られなかった。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

有害事象名：MedDRA ver. 15.1

2.6.2 安全性の評価

2.6.2.1 有害事象

表 14 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した被験者数（%）
- 安全性解析対象集団（TDU12265 試験）

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	Placebo (N=8)	SAR231893 75 mg (N=6)	 150 mg (N=6)	 300 mg (N=6)	 600 mg (N=6)
Any class	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
Infections and infestations	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	0
Influenza	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	0
Vascular disorders	0	0	0	1 (16.7%)	0
Orthostatic hypotension	0	0	0	1 (16.7%)	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System-organ class, PT: Preferred term

MedDRA 15.1

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in SAR231893 600 mg group.

An adverse event is considered as treatment-emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the planned end-of-study visit (included).

PGM=PRODOPS/SAR231893/TDU12265/CSR/REPORT/PGM/ae_iaeteae_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iaeteae_s_t_i.rtf (16NOV2012 - 11:52)

SAR231893 = Dupilumab ；Infections and infestations = 感染症および寄生虫症；Influenza = インフルエンザ、
Vascular disorders = 血管障害、Orthostatic hypotension = 起立性低血圧

Source: SAR231893 - TDU12265 Clinical Study Report [redacted]20[redacted]
Table 11 - Number (%) of subjects with TEAE(s) by Primary SOC and PT - safety population

表 15 - 因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（TDU12265 試験）

Subject: [redacted]

Demography: Male / 22 years / 172.5 cm / 74.8 kg / 25.1 kg/m^2 / Asian/Oriental

IMP / non IMP: SAR231893 300 mg D1: 20[redacted]09:40

Complete treatment period per protocol : Yes
End of study visit : 20[redacted]

Preferred term / System organ class: Orthostatic hypotension / Vascular disorders **(Form number=60100)**

AE diagnosis	: ORTHOSTATIC HYPOTENSION		
AE classification	: Treatment emergent AE (for SAR231893 300 mg)	Intensity	: Mild
Seriousness criteria	: No	Treatment discont. due to AE	: na
Onset (time to onset)	: 20[redacted]13:35 (D1 + 03:55)	Corrective treatment/therapy	: No
Outcome	: Recovered		
Recovery	: 20[redacted]17:34	Symptomatic overdose of IMP	: No
Duration	: 03:59	AESI	: No
Relationship to IMP	: Yes		

MedDRA 15.1
na = not applicable
AESI = Adverse event of special interest
Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to the planned end-of-study visit (included).
PGM=DEVOPS/SAR231893/TDU12265/CSR/REPORT/PGM/se_zeall_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/se_zeall_s_1_allae_x.rtf (14NOV2012 - 17:09)

SAR231893 = Dupilumab ；Vascular disorders = 血管障害；Orthostatic hypotension = 起立性低血圧
Source: SAR231893 - TDU12265 Clinical Study Report [redacted]20[redacted], 16.2.7.3 Listing of all adverse events

2.6.2.2 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例及び重篤な TEAE の報告はなかった。

2.7 R668-AD-0914（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1b 相反復皮下投与試験（75 mg、150 mg、300 mg）

[Module 5.3.3.2-1]

2.7.1 概要

表 16 - 概要（R668-AD-0914 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-0914

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients with Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis

中等症から重症の外因性アトピー性皮膚炎患者を対象とした REGN668 皮下投与の安全性及び薬物動態を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増反復投与試験

治験調整医師：

Lisa A. Beck, MD, Professor of Dermatology, University of Rochester Medical Center, NY, USA

治験実施医療機関：**米国の約 15 施設で計画され、米国の 11 施設で患者を組み入れた。**

公表文献：

L Beck, D Thaçi, J Hamilton, H Ren, R Rocklin, J Ming, et al. Systemic treatment of patients with severe atopic dermatitis (AD) with an anti IL-4Rα mAb (REGN668/SAR231893) results in rapid and sustained improvements in disease signs and symptoms. Abstract presented at: International Investigative Dermatology Meeting 2013.

J Hamilton, M Suárez-Fariñas, A Kostic, J Ming, N Dhingra, A Radin, et al. Blocking IL-4Rα signaling with REGN668/SAR231893 rapidly suppresses major pathogenic pathways in severe atopic dermatitis. Abstract presented at: International Investigative Dermatology Meeting 2013.

Eric Simpson, Diamant Thaci, Lisa Beck, Neil Graham, Allen Radin. Treatment of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with REGN668/SAR231893 (IL-4Rα mAb): analysis of pooled phase 1b studies shows significant improvement in skin disease and pruritus. Abstract presented at: American Academy of Dermatology Meeting 2013.

Eric Simpson, Diamant Thaçi, Lisa Beck, Ross Rocklin, Gianluca Pirozzi, Haobo Ren, et al. Treatment of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab (IL-4Rα mAb): significant improvement in skin disease and pruritus. Abstract presented at: British Society for Allergy and Clinical Immunology Meeting 2013.

Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2010 年 12 月 [redacted] 日

最後の患者の完了日：2012 年 7 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：**第 1b 相**

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-0914

目的：

主要目的：

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象に REGN668（デュピルマブ）を複数用量で皮下（SC）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

中等症から重症の AD 患者を対象にデュピルマブを複数用量で SC 投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。

探索的目的：

- 本患者集団を対象にデュピルマブを複数用量で SC 投与したときの臨床的有効性を評価する。
- バイオマーカーに対するデュピルマブの薬力学（PD）的効果を評価する。
- デュピルマブに対する反応の予測因子としてのベースラインのバイオマーカーの有用性を評価する。
- デュピルマブに対する反応の予測因子としてのアトピー疾患歴の有用性を評価する。

治験方法：

本治験は、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た、第 1b 相、12 週間、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、複数漸増用量試験である。本治験は、スクリーニング期間（Day 1／ベースライン来院前約 3～14 日）から開始し、その後に 4 週間の治験薬投与期間、及び 7 週間の追跡観察期間（最終治験薬注射後 8 週で終了）を設定した。

文書同意を得た後、患者は Day 1／ベースライン来院前約 3～14 日の初回スクリーニング来院時に治験の適格性を評価された。適格性の基準に適合した患者は、Day 1／ベースライン評価を実施され、（各逐次用量コホート内で）デュピルマブ又はプラセボに 4 : 1 の割り付け比でランダム化された後、治験薬（75 mg、150 mg、300 mg、又はプラセボのいずれか）を投与された。

治験薬投与期間中、患者は毎週投与による治験薬注射を Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15、及び Day 22 に合計 4 回受けた。治験実施計画書改訂版 1 では、初回注射後 6 時間（Day 1／ベースライン）及び残りの 3 回の注射後 3 時間（Day 8、15、及び 22）は患者を厳密にモニターすることとした。実施医療機関の担当者は、各注射後約 24 時間（Day 2、9、16、及び 23）に患者へ電話で連絡し、保湿剤／保護剤、併用薬の使用及び処置、並びに有害事象（AE）の有無、その後に胃腸、神経学的、及び肺症状についてより直接的に質問することにより情報を収集した。2 件のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）上昇のため、追跡電話連絡時の筋骨格系症状（例：筋力低下、筋肉痛、筋肉刺激感等）の質問が改訂版 4 で追加された。PK 血液検体は各治験薬注射前（Day 1、8、15、及び 22）、初回注射後 3 日（Day 4）、最終注射後 3 日（Day 25）、及び治験薬投与期間終了時（Day 29）に採取された。抗体用の検体は Day 1 及び Day 29 に採取された。治験薬投与期間は Day 22 の最終治験薬投与後約 1 週間の Day 29 に終了した。

7 週間の追跡観察期間中、患者は PK 血液検体及び追跡評価のために治験終了（Day 85／Week 12）又は早期中止まで毎週来院した。治験中に採取される最終の抗薬物抗体（ADA）用の検体は Day 85／Week 12 とした。

安全性評価にはバイタルサイン、心電図（ECG）、身体所見、臨床検査、及び AE のモニタリングを含めた。探索的有効性評価には医師による全般評価（IGA）、そう痒数値評価スケール（NRS）、Eczema Area and Severity Index（EASI）、5-D そう痒スケール（治験実施計画書改訂版 1 で追加）、及び体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合を含めた。デュピルマブの PD 効果は、全ての患者で治験来院日ごとに探索的バイオマーカーのための血液検体を採取し、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、エオタキシン 3、及び総免疫グロブリン E（IgE）を用いて評価された。ファディアトープ™（サーモフィッシャーサイエンティ

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-0914

フィック株式会社、ウプサラ、スウェーデン）が一般的な吸入抗原に対する特異的 IgE を検出するために用いられ、スクリーニング時、Day 1／ベースライン、及び Day 29 に実施された。

患者数：

予定：30 名

ランダム化：30 名

投与：30 名

評価：

有効性／薬力学：30 名

安全性：30 名

薬物動態：30 名

診断及び選択基準：対象集団は中等症から重症の AD の成人患者とした。

治験治療

投与群は以下のとおりとした：

- コホート 1：デュピルマブ 75 mg 又はプラセボ SC
- コホート 2：デュピルマブ 150 mg 又はプラセボ SC
- コホート 3：デュピルマブ 300 mg 又はプラセボ SC

治験薬：

被験薬－用量／投与経路／投与スケジュール：

デュピルマブ（75 mg、150 mg、又は 300 mg）は、Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15 及び Day 22 に単回 SC 注射で合計 4 回投与された。

プラセボ－投与経路／投与スケジュール：

デュピルマブに対応するプラセボは、タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤型で提供された。プラセボは、Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15 及び Day 22 に単回 SC 注射で投与された。

治験薬以外：

基本治療－用量／投与経路／投与スケジュール：

患者は、添加剤を含まない基本的な保湿剤を Day 1／ベースライン来院前 7 日間以上及び治験参加中を通して 1 日 2 回一定用量で塗布した。

評価項目：

主要：

本治験の主要評価項目は、Day 1／ベースラインから Day 85／Week 12 までの治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度とした。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-0914

副次：

副次評価項目は、Day 85／Week 12 までのデュピルマブの PK 特性とした。機能性デュピルマブの PK パラメータは以下のとおりとした。

- C_{trough}：トラフ血清中濃度
- C_{max}：最高血清中濃度
- C_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点の濃度
- t_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点

抗デュピルマブ抗体の変数には以下の状態（陽性又は陰性）及び抗体価を含めた。

- いずれかの時点で陽性
- 投与前に存在する免疫反応
- 治験薬投与下に発現した
  ・持続的な陽性
  ・一時的な陽性
- 抗体価
- 抗体価カテゴリー
  ・低抗体価（抗体価 < 1000）
  ・中程度抗体価（1000 ≤ 抗体価 ≤ 10000）
  ・高抗体価（抗体価 > 10000）

探索的：

探索的評価項目には以下の項目を含めた。

- Day 29／Week 4 及び各治験来院時までに IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合
- BSA に占める AD 病変の割合、EASI、及び 5-D そう痒スケールの Day 1／ベースラインから各治験来院時までの改善率
- そう痒 NRS のベースラインから各週までの変化量
- 血中好酸球、TARC、エオタキシン 3、及び総 IgE の Day 29／Week 4 までの PD 反応
- ベースラインの好酸球、TARC、エオタキシン 3、ファディアトープの結果、及び総 IgE と Day 29／Week 4 までの反応との関連性
- アトピー疾患歴（例：喘息及びアレルギー性鼻炎）と Day 29／Week 4 までの反応との関連性

手順及び評価：

本患者集団でのデュピルマブ 75 mg、150 mg、及び 300 mg の安全性は、Day 1／ベースラインから Day 85（治験終了時）までの特に注目すべき AE を含む AE の発現頻度及び重症度の評価、並びに詳細な病歴、身体所見、バイタルサイン、ECG、及び臨床検査により評価した。併用薬及び処置は Day 1／ベースラインから Day 85（治験終了時）まで収集した。

PK 解析用の血液検体を Day 1／ベースラインに開始される各来院時に採取した。抗デュピルマブ抗体価解析用の血液検体を Day 1／ベースライン、Day 29、及び Day 85（治験終了時）に採取した。

デュピルマブの PD 効果は全ての患者で治験来院日ごとに探索的バイオマーカー用の血液検体を採取し、TARC、エオタキシン 3、及び総 IgE を用いて評価した。ファディアトープ™（サーモフィッシャーサイエ

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-0914

ンティフィック株式会社、ウプサラ、スウェーデン）が一般的な吸入抗原に対する特異的 IgE を検出するために用いられ、スクリーニング時、Day 1／ベースライン、及び Day 29 に実施された。

統計手法：

安全性解析対象集団（SAF）には、いずれかの治験薬を投与された全ての患者を含めた。安全性及び探索的有効性データはこの安全性集団を用いてランダム化されたとおりではなく受けた投与に基づき（as treated）解析した。

PK 解析対象集団には、いずれかの治験薬を投与され（SAF）、薬物濃度の血清検体分析のある全ての投与患者を含めた。血清検体のデュピルマブ濃度を投与前（ベースライン）及び治験薬投与後の少なくとも一つの評価可能な血清検体で解析した。

抗デュピルマブ抗体解析対象集団には、いずれかの治験薬を投与され（SAF）、初回デュピルマブ投与後の抗体解析に利用可能で評価可能な血液検体が一つ以上ある全ての投与患者を含めた。

バイオマーカー解析対象集団（BAS）には、いずれかの治験薬を投与され、Day 29／Week 4 までのバイオマーカー評価がある全ての患者を含めた。

連続変数では次の記述統計量を含めた：算出に用いた患者数（N）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、及び最大値。

カテゴリー又は順序データでは、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

安全性及び探索的有効性変数の要約は投与群別及び全体で作成した。三つの用量コホートのプラセボ患者は 1 群として併合した。

要約：

集団の特性：

スクリーニングされた 90 名のうち、30 名が本治験に組み入れられ、プラセボ群に 6 名、デュピルマブの各用量群（75 mg、150 mg、又は 300 mg）にそれぞれ 8 名がランダム化された。ランダム化された全ての患者は治験薬を 1 回以上投与された。患者の多く（80%［24/30 名］）は治験を完了した。合計 6 名が治験を中止し、その多く（66.7%［4/6 名］）はデュピルマブ 75 mg 群であった。最もよく見られた中止理由は治験薬に対する反応不十分であり、デュピルマブ 75 mg 群 2 名及び 300 mg 群 1 名（全て投与後の安全性追跡観察期間中）であった。AE により中止した患者はいなかった。

デュピルマブの各用量群とプラセボ群の間のベースライン特性に差が見られた。すなわち、デュピルマブの各用量群と比較してプラセボ群は重症度の低い AD を有する若年の患者集団であった：

- ベースラインの EASI、IGA、5-D そう痒、そう痒 NRS スコア、及び BSA に占める AD 病変の割合の平均値は、いずれもプラセボ群に比べてデュピルマブの各用量群で高かった。
  ・EASI（0～72）：デュピルマブの各用量群 25.6～36.9 に対してプラセボ群 18.1
  ・IGA スコア（0～5）：デュピルマブの各用量群 3.8～4.1 に対してプラセボ群 3.2
  ・5-D そう痒スケール（0～25）：デュピルマブの各用量群 19.3～21.5 に対してプラセボ群 15.5
  ・そう痒 NRS スコア（0～10）：デュピルマブの各用量群 6.0～7.0 に対してプラセボ群 5.8
  ・BSA に占める AD 病変の割合：デュピルマブの各用量群 46.9～64.4 に対してプラセボ群 31.6
- 患者年齢の範囲はデュピルマブ併合群 21～60 歳に対してプラセボ群 18～28 歳であった。
- プラセボ群が若年患者集団であったこと（上述）を反映し、AD の平均罹病期間はデュピルマブ併合群（範囲 4～58 年）と比較してプラセボ群（範囲 9～27 年）で短かった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-0914

安全性の結果：

中等症から重症の AD の成人患者に対するデュピルマブ反復 SC 投与（75 mg、150 mg、又は 300 mg）は、忍容性に優れ、安全性プロファイルは良好であった。

- ほとんどの患者（全体、83.3%［25/30 名］）は治験中に 1 件以上の TEAE を発現した。TEAE を発現した患者の割合は投与群間に散発的に分布し、治験薬又は用量関連性を示す明らかな傾向は見られなかった。重篤な感染症又は日和見感染は報告されなかった。
- デュピルマブ群の合計 2 名にグレード 3（重度）以上の重症度の TEAE が発現した。本治験で報告された全ての他の TEAE はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）に分類された。
- 本治験の 1 名のみ（デュピルマブ 150 mg 群）が CPK 上昇の重篤な TEAE を発現し、治験依頼者及び米国食品医薬品局（FDA）により治験薬との因果関係は Unlikely と評価された。治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。AEにより治験を中止した患者及び治験薬の投与を中止した患者はいなかった。
- 治験を通して、血液学的検査、血液生化学検査、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検査の臨床的に重要な検査異常値（PCSV）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。

薬物動態の結果：

デュピルマブ（75 mg、150 mg、又は 300 mg）SC 投与後、デュピルマブの 3 群全てで用量増加に伴う持続的な C_{trough} 値の増加が見られた。これらの所見は本治験で 4 週間の治験薬投与期間中に定常状態に達しなかったことを示している。

- ADA 陽性は用量に反比例して発現し、ADA の発現頻度はデュピルマブの用量増加に伴って減少した。最高用量（300 mg）群で ADA 陽性の患者はいなかった。抗デュピルマブ抗体は、150 mg 群の 4 名の患者に低抗体価（<1000）又は中程度抗体価（1000～10000）が検出され、75 mg 群の 6 名に ADA の低抗体価、中程度抗体価又は高抗体価（>10000）が検出された。75 mg 群の 1 名に認められた ADA 高抗体価の存在により、全身薬物濃度に対する影響（急な低下）が見られた。75 mg 群及び 150 mg 群の低い又は中程度の抗体価の存在により、全身薬物濃度に対する意義のある影響は見られなかった。ADA 陰性の被験者と ADA 低抗体価／中程度抗体価の被験者の血清中デュピルマブ濃度-時間プロファイルが重なっていること、及び本治験の患者数が少なかったことを併せて考えると、全身濃度に対する低い又は中程度の ADA 抗体価の影響について結論に至ることはできなかった。

探索的有効性の結果：

本治験は患者数が少なく、疾患活動性（IGA、BSA に占める AD 病変の割合、EASI、5-D そう痒、及びそう痒 NRS）の探索的有効性評価項目のいずれも仮説検定のための検出力は十分ではなかった。しかしながら、疾患活動性の探索的有効性評価項目の改善がデュピルマブの各用量群で Day 29／Week 4（治験薬投与期間終了時）までに見られ、最大の改善はデュピルマブ 300 mg 群に見られた。

- Day 29／Week 4 に 2 名（デュピルマブ 150 mg 群 1 名及びプラセボ群 1 名）が IGA スコア 0 又は 1 であった。Day 57／Week 8 から治験終了時まで、IGA スコア 0 又は 1 の患者数はいずれの投与群でも 0～2 名の範囲であった。明らかな傾向は見られなかった。
- BSA に占める AD 病変の割合では、Day 85／Week 12 を除き治験を通してのベースラインからの変化率の平均値の最大の差はデュピルマブ 300 mg 群に見られ、ベースラインからの最大の減少（平均値［SD］）は Day 36／Week 5（-49.8%［28.51］）及び Day 43／Week 6（-51.0%［27.60］）であった。
- 全ての投与群でベースライン後に平均 EASI スコアの減少が見られた。平均 EASI スコアの最大の減少はデュピルマブ群に見られ、Day 29／Week 4 及び Day 36／Week 5 で最も顕著であった。
- 全ての投与群でベースライン後に平均 5-D そう痒スコアの減少が見られた。平均 5-D そう痒スコアの

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-0914

最大の減少（改善を示す）は全ての時点でデュピルマブ300 mg群に見られ（最終観測値延長法[LOCF]）、平均 5-D そう痒スコアの最大の減少率（平均値［SD］）は Day 29／Week 4（実測値の変化率：-46.9［9.99］）であった。

- 治験を通して全ての投与群で週平均そう痒 NRS スコアはベースライン値より低値を維持した。投与期間後、Day 29／Week 4 から Day 43／Week 6 まで、デュピルマブ 300 mg 群は週平均そう痒 NRS スコアの平均値が最大の減少率を示した。

探索的バイオマーカー評価：

好酸球、TARC、エオタキシン 3、及び総 IgE に対するデュピルマブの PD 効果の評価では、デュピルマブ群の特に 150 mg 群及び 300 mg 群で投与効果を示した。しかしながら、患者数が少なかったため結論に至ることはできなかった。

- Day 29／Week 4 において、好酸球数（n=30）は他の群よりデュピルマブ 300 mg 群の方が低かった。血清中 TARC 濃度（n=28）は 75 mg 群又はプラセボ群より 150 mg 群及び 300 mg 群の方がベースラインから減少した。TARC 抑制の程度及び期間はプラセボ群及びデュピルマブの低用量群と比較してデュピルマブ 300 mg 群の方がより長かった。エオタキシン 3 濃度（n=19）はプラセボ群と比較してデュピルマブの 3 つの用量群の方が減少したが、患者の 63.3%のみがスクリーニング及び／又はベースライン来院時に分析の定量下限（LLOQ）を上回る濃度の血清中エオタキシン 3 の結果を有していた。血清中総 IgE 値（n=30）は全ての群でベースラインから Day 29／Week 4 に減少したが、見られた抑制の程度はデュピルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群で大きかった。
- ベースラインの好酸球、TARC、エオタキシン 3、及び総 IgE の濃度は、Day 29／Week 4 の治療反応性（5-D そう痒スコア、EASI スコア）と関連しなかった。結論に至るにはより大きなデータセットが必要である。
- 全体的に、アトピー疾患と関連する疾患の既往歴は AD に対するデュピルマブの治療反応性の予測因子ではないと考えられるが、結論に至るにはより大きなデータセットが必要である。

報告書（改訂版 1）の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 14.0

2.7.2 安全性の評価

2.7.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 17 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-0914 試験、投与群別）

Treatment group = REGN668 150 mg SC

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	CTCAE Grade [3]
[redacted]	31/M	Black or african american	Non-JP	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted](29)/ [redacted](71)	Y	Y/ Life Threatening	Related	Not applicable	Recovered/ Resolved	4

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

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

[3]CTCAE Grade: see National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03

TEAE: Treatment emergent adverse event.

Source:
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad0914_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad0914_ae_serious_s_l_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.8 R668-AD-1026（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1b 相反復皮下投与試験（150 mg、300 mg）（国際共同治験）

[Module 5.3.3.2-2]

2.8.1 概要

表 18 - 概要（R668-AD-1026 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1026
治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis **中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした REGN668 皮下投与の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増反復投与試験**
治験調整医師： Diamant Thaci, Dr. Med.
治験実施医療機関：11 施設（欧州及びアジアパシフィック地域）
公表文献： Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.
治験期間：2011 年 7 月 [redacted] 日～2012 年 3 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 1b 相
目的： **主要目的**： **中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象に REGN668（デュピルマブ）を反復皮下（SC）投与した後の安全性及び忍容性を評価する。** **副次目的**： **中等症から重症の AD 患者を対象にデュピルマブを反復 SC 投与した後の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。**
治験方法： **本治験は、中等症から重症の AD 患者を対象にデュピルマブを SC 投与した後の安全性及び PK プロファイルを評価することを目的とした、12 週間、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、逐次漸増、反復投与試験である。** **二つの逐次漸増投与コホート（デュピルマブ 150 mg 及び 300 mg）を計画した。各コホート内で、Day 1／ベースライン時に約 16 名がデュピルマブ投与又はプラセボ投与のいずれかに 3:1 の割り付け比でランダム化された。各コホート内で、全ての患者は患者間の待機期間なく同時に組み入れられた。安全性を最大限に確保するため、安全性モニタリングチーム（SMT）及び独立データモニタリング委員会（IDMC）によ**

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1026

るデュピルマブ 150 mg コホートの安全性データ検討で、安全性シグナルが特定されず、治験の投与中断の規定に合致しないことが確認された後にのみ、治験依頼者はデュピルマブ 300 mg コホートへの増量を開始できることとした。

本治験は、スクリーニング期間（Day -14～Day -3）、4 週間の治験薬投与期間、及び 8 週間の追跡観察期間で構成された。

患者数：

予定：32 名

ランダム化：37 名

投与：37 名

評価：

有効性：37 名

安全性：37 名

薬物動態及び抗薬物抗体：37 名

診断及び選択基準：治験集団は、中等症から重症の AD を有する 18 歳以上の成人とした。

治験治療

治験薬：

被験薬－用量／投与経路／投与スケジュール：

- デュピルマブ 150 mg は、Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15、及び Day 22 に実施医療機関で単回 SC 注射で投与された。
- デュピルマブ 300 mg は、Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15、及び Day 22 に実施医療機関で単回 SC 注射で投与された。

プラセボ－投与経路／投与スケジュール：

デュピルマブに対応するプラセボは、タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤型で提供された。プラセボは、Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15、及び Day 22 に実施医療機関で単回 SC 注射で投与された。

治験薬以外：

基本治療－用量／投与経路／投与スケジュール：

患者は、治験期間を通して 1 日 2 回皮膚の患部に添加剤を含まない基本的な保湿剤を一定用量で塗布することとした。

評価項目：

主要：

本治験の主要評価項目は、治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）のベースラインから Week 12 までの発現頻度とした。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1026

副次：

副次評価項目は、以下のとおりとした：

Week 4 評価及び Week 12 までの期間評価

- C_{max}：最高血清中濃度
- t_{max}：C_{max} 到達時間
- $AUC_{0\text{-}tau}$：時間 0 から次の投与時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

Week 12 評価

- C_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点の濃度
- t_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点

手順及び評価：

本集団におけるデュピルマブの安全性は、Day 1 から Day 85 までの有害事象（AE）の発現頻度を評価することにより、並びに詳細な問診、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）、及び臨床検査により検討した。治験依頼者は安全性データを盲検下で継続的に検討した。

併用薬及び処置を Day 1 から Day 85（治験終了時）まで収集した。

PK 解析用の血液検体をベースライン（Day 1）時から治験来院ごとに採取した。抗デュピルマブ抗体価解析用の血液検体を規定の時点に採取した。探索的バイオマーカー解析用の血清及びリボ核酸（RNA）用の全血を研究用検体として採取した。

統計手法：

安全性解析対象集団（SAF）には、治験薬を投与された全てのランダム化された患者を含め、ランダム化されたとおりではなく投与された群（as treated）に基づくこととした。安全性及び有効性データは SAF を用いて解析した。

PK 解析対象集団には、デュピルマブのいずれかの用量又はプラセボを投与され（SAF）、Day 1／ベースラインの薬物濃度を分析した血清検体があり、最初のデュピルマブ投与後の評価可能な血清検体が一つ以上ある全ての投与患者を含めた。

抗デュピルマブ抗体解析対象集団には、デュピルマブのいずれかの用量又はプラセボを投与され（SAF）、Day 1／ベースラインの抗デュピルマブ抗体（ADA）を分析した血清検体及び一つ以上の最初のデュピルマブ投与後の抗体測定用の評価可能な血液検体もある全ての投与患者を含めた。

バイオマーカー解析対象集団（BAS）には、治験薬を投与され、Day 29／Week 4 までの全てのバイオマーカー評価がある全ての患者を含めた。

連続変数の記述統計量には、算出に含めた患者数（N）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、及び最大値を含める。

カテゴリー又は順序データについては、各カテゴリーの頻度及び割合を示す。

安全性及び探索的有効性変数の要約は全体及び投与量別に作成した。両用量コホートのプラセボ患者は併合した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1026

要約：

集団の特性：

合計 46 名がスクリーニングされ、そのうち 37 名がランダム化され、治験に組み入れられた（150 mg 群 14 名、300 mg 群 13 名、及びプラセボ群 10 名）。多くの患者（67.6%［25/37 名］）は治験を完了し、その内訳はプラセボ群 40.0%（4/10 名）に対してデュピルマブ 300 mg 群 84.6%（11/13 名）及び 150 mg 群 71.4%（10/14 名）であった。

安全性の結果：

中等症から重症の AD の成人患者に対するデュピルマブの皮下投与は、忍容性に優れ、安全性プロファイルは良好であった。

- デュピルマブ群（150 mg 及び 300 mg）のみに見られた器官別大分類（SOC）「一般・全身障害および投与部位の状態」（主に注射部位反応）、SOC「胃腸障害」（すなわち、悪心、腹痛、下腹部痛、下痢、及び埋伏歯）、及び SOC「神経系障害」（軽度の頭痛及び緊張性頭痛）を除き、全体的に、TEAE は投与群間で同様であった。重篤な感染症又は日和見感染は報告されなかった。
- 用量依存的な AE の増加は見られなかった。
- 重度の TEAE（グレード 3）はなかった。全ての TEAE の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）に分類された。
- 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 TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ併合群（40.7%［11/27 名］）とプラセボ群（40.0%［4/10 名］）で同様であった。デュピルマブ 150 mg 群では患者の 14.3%（2/14 名）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、かつ治験担当医師により重症度がグレード 2（中等度）に分類された脱毛症を発現した。
- 治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。デュピルマブ投与群の患者では重篤で治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現又は AE による中止はなかった。
- 治験を通して、いずれの投与群でも血液学的検査、血液生化学検査、又は尿検査値のベースラインからの変化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。

薬物動態の結果：

デュピルマブ 150 mg 又は 300 mg を毎週 1 回 4 週間皮下投与したとき、デュピルマブ 150 mg 及び 300 mg の両群で逐次投与ごとにトラフ血清中濃度（C_{trough}）値は増加し、投与期間中には定常状態に達しないことが示された。

- ADA 陽性反応は用量に反比例して見られ、デュピルマブ 300 mg 群で頻度が低く ADA の低抗体価（<1000）のみが検出された。デュピルマブ 150 mg コホートでは、低抗体価又は中程度抗体価が検出された。さらに、300 mg 投与量では全ての ADA 発現は一時的に見られ、150 mg 投与量では全ての ADA の発現が持続的に見られた。
- デュピルマブ 150 mg 群では、ADA の存在（5/14 名）の全身薬物濃度への影響が見られた。デュピルマブ 300 mg 群では、ADA の薬物濃度への明らかな影響は見られなかった（2/13 名）。

探索的バイオマーカー評価：

好酸球、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、エオタキシン 3 及び総免疫グロブリン E（IgE）に対するデュピルマブの薬力学効果の可能性の評価では、デュピルマブ 150 mg 及び 300 mg 投与の両方で全体的な投与効果が示された。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1026

- 末梢血好酸球数減少に対する全体的な投与効果は、デュピルマブ 300 mg 投与患者で投与経過を通して見られた。
- Day 29／Week 4 ではプラセボ群の 22.7%に対して 79.9%（デュピルマブ 150 mg 群）及び 70.9%（デュピルマブ 300 mg 群）の TARC 減少が見られた。Day 85／Week 12 では、血清中 TARC 濃度の変化率は投与群間で同様であった。
- Day 29／Week 4 では、デュピルマブ 150 mg 群（プラセボ比較）及び 300 mg 群（変化率の中央値）の両方で血清中総 IgE 値の低下が見られた。総 IgE 値は Day 85／Week 12 まで減少し続け、中央値のベースラインからの変化はデュピルマブ 150 mg群及び300 mg群でそれぞれ-16.8%及び-23.9%であった。

有効性の結果：

デュピルマブ 150 mg 又は 300 mg の週 1 回 4 週間投与は、患者数が少なかったにもかかわらず、疾患活動性（体表面積［BSA］に占める AD 病変の割合、Eczema Area and Severity Index［EASI］、及び SCORing Atopic Dermatitis［SCORAD］）及びそう痒の複数の探索的評価項目で臨床的に意義のある改善を示した。

- 治験薬投与期間終了時（Day 29／Week 4）において、AD 病変がほぼ消失し医師による全般評価（IGA）が 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群と比較した場合、デュピルマブ投与群で好ましい傾向が見られた。
- BSAに占めるAD病変の割合のベースラインからの減少率は、治験薬の3回目の投与（Day 15／Week 2）後にデュピルマブの両投与群でより大きく、最大の差（平均値）は、デュピルマブ 150 mg 群では Day 36／Week 5、デュピルマブ 300 mg 群では Day 85／Week 12 に見られた。Day 36／Week 5 の後からはベースラインからの変化率の平均値の減少が緩徐になった。
- EASI スコア減少率（改善を示す）の平均値はデュピルマブ投与群のそれぞれ（特にデュピルマブ 300 mg 群）でプラセボ群と比較して大きかった。
- 全ての投与群で、SCORAD スコアの平均値は経時的に減少した。減少率の平均値はデュピルマブ投与群のそれぞれ（特にデュピルマブ 300 mg 群）でプラセボ群と比較して大きかった。
- 5-D そう痒スコアの平均値は、デュピルマブ投与群でプラセボ群と比較して全ての評価時点で大きな改善を示した。最大の減少率の平均値（SD）は、デュピルマブ 300 mg 群では Day 29／Week 4（変化率：-37.1［26.40］）、並びにデュピルマブ 150 mg 群及びプラセボ群では Day 43／Week 6（変化率：それぞれ-31.1［23.69］及び-5.4［31.63］）で見られた。
- 治験中、そう痒数値評価スケール（NRS）スコアの平均値（SD）は、プラセボ群ではベースライン値付近を維持し、デュピルマブ投与群では Day 50／Week 7 まで減少した（変化率：デュピルマブ 150 mg 群-34.6［41.74］及び 300 mg 群-46.6［38.95］）。治験終了時までに、デュピルマブ投与群の NRS スコアの平均値はベースライン値より低い値を維持した。

報告書（改訂版 1）の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 14.0

2.8.2 安全性の評価

2.8.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 19 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1026 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	CTCAE Grade [3]
[redacted]	57/F	White	Non-JP	菌状息肉症	[redacted](60)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Related	Not applicable	Not recovered/not resolved	2

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

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

[3] CTCAE Grade: see National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v4.03

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 14.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1026_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1026_ae_serious_s_l_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.9 R668-AD-1314（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（ワクチン接種に対する免疫応答の評価）

[Module 5.3.4.2-1]

2.9.1 概要

表 20 - 概要（R668-AD-1314 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1314
治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab デュピルマブを投与している中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたワクチン応答性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], [redacted]
治験実施医療機関：約 50 施設（米国）
公表文献：該当無し
治験期間：2014 年 8 月 [redacted] 日～2015 年 9 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 2 相
目的： **主要目的**： デュピルマブ 300 mg を毎週 1 回皮下（SC）投与している中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の患者を対象に T 細胞依存性ワクチン応答性を評価する。 **副次目的**： • 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 患者を対象に T 細胞非依存性ワクチン応答性を評価する。 • 中等症から重症の AD の患者を対象にデュピルマブの SC 投与とワクチンの接種を併用したときの安全性を評価する。 • 中等症から重症の AD の患者を対象にデュピルマブの有効性を評価する。
治験方法： 本治験は、デュピルマブを SC 投与した中等症から重症の AD の成人患者における沈降破傷風トキソイドを含む Adacel®（破傷風・ジフテリア・無菌体百日咳［Tdap］）及び Menomune®（髄膜炎菌多糖体）ワクチン接種に対する免疫応答性を評価することを目的とした 32 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。 本治験はスクリーニング期間、治験薬投与期間、及び追跡調査期間で構成した。適格性基準に適合した患者に Day 1／ベースラインの評価を行うとともに、デュピルマブを初回用量 600 mg で Day 1 に SC 投与し引き続き Day 8（Week 1）から 300 mg を毎週 1 回 SC 投与する群と、プラセボを Day 1 から毎週 1 回 SC

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1314

投与する群のどちらかに 1:1 の比率でランダム化した。実施医療機関の治験担当者は Day 1 の初回投与時に、患者／介護者に治験薬投与時の準備及び注射手技の訓練を行うとともに、初回投与時に必要な治験薬の投与 2 回のうち 1 回目を行った。2 回目の治験薬の投与は、治験担当者の監督下で患者／介護者が行った。

治験薬投与期間（Day 1～Week 16）中、患者の評価は毎週行い、そのほとんどは実施医療機関への来院下で行ったが、一部は実施スケジュールに従って電話連絡のみでも可能とした。Week 1～4、並びに Week 8 及び Week 12 に予定された来院時には実施医療機関の治験担当者の監督下で患者（又は介護者）が治験薬を投与し、実施スケジュール上来院が不要であった週（Week 5、6、7、9、10、11、13、14 及び 15）には、患者（又は介護者）が治験薬の在宅投与を行った。実施医療機関の治験担当者からの治験薬の投与を希望した患者には、全ての治験薬の投与を実施医療機関で受けられることとした。患者は、実施医療機関外での治験薬の投与に関する規定の遵守状況を在宅投与日誌に記録した。また、治験薬の注射に要した時間（注射針の皮下挿入から注射完了までの時間）、及び注射速度と関連する疼痛の程度を、治験薬投与時の疼痛評価フォーム（Study Drug Administration Pain Assessment Form）に記録した。

Week 12 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。妊娠可能な女性では接種前に尿妊娠検査を行い、陽性の患者には接種を行わず、治験薬の投与も中止した。ワクチン応答性は接種の 4 週間後に評価した（抗破傷風免疫グロブリン G［IgG］の抗体価、及び髄膜炎菌の血清型に対する血清中殺菌性抗体［SBA］の抗体価）。

治験薬投与期間は Week 16（Week 15 に治験薬の投与を終了した 1 週間後）までとした。治験薬投与期間を終了した後、患者の追跡調査を 16 週間行い、追跡調査を目的とした来院を Week 16 の後 Week 32 まで 4 週間毎に行うこととした。本治験の終了時来院は Week 32 とし、治験薬投与期間を終了（Week 16）した患者は、本治験の Week 20 の来院後、又は本治験の終了（Week 32）の評価後にデュピルマブの非盲検延長試験（R668-AD-1225 試験）に移行できることとした。治験薬の投与を中止した患者も、Week 16 までに必要な全ての来院、及び追跡調査を目的とした 1 回の来院を完了した場合は、非盲検延長試験に移行できることとした。非盲検延長試験に移行しなかった患者に対しては追跡調査を 16 週間（Week 32 まで）行い、Week 16 までに治験薬の投与を中止した患者に対しては、最終来院時に本治験の終了時（Week 32）の項目を評価した。

本治験を通じて、安全性、臨床検査及び臨床的有効性を実施スケジュールで規定した来院時に評価した。患者は AD の外用薬及び低用量のステロイド薬（prednisone 換算 10 mg 以下）を治験中に随時投与可能とし、治験責任医師の裁量で治験薬投与を継続可能とした。

患者数：

予定：200 名

ランダム化：194 名

投与：194 名

評価：

有効性／薬力学：免疫応答性解析対象集団 182 名、最大の解析対象集団 194 名

安全性：194 名

薬物動態：194 名

診断及び選択基準：

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 の成人患者（有効と考えられる外用薬の投与が推奨できない患者を含む）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1314

治験治療

治験薬：

デュピルマブ

剤型：デュピルマブ（150 mg/mL）2.5 mL を充填した 5 mL バイアルで、デュピルマブ 300 mg/2.0 mL が投与可能である。

投与経路：SC

用法・用量：Day 1に初回用量600 mgとして2回分投与し、引き続きDay 8（Week 1）からDay 106（Week 15）まで 300 mg 毎週 1 回（QW）投与した。

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

プラセボ

剤型：デュピルマブと同じ剤型でタンパク質（有効成分である抗インターロイキン-4 受容体 α サブユニット［IL-4Rα］モノクローナル抗体）を含有しない製剤

投与経路：SC

用法・用量：デュピルマブと同様のスケジュールで投与した。

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

治験薬以外：

ワクチン：

Adacel®（Tdap）ワクチン及び Menomune®ワクチン

Adacel®（Tdap）及び Menomune®（各 0.5 mL）をそれぞれ Week 12 に患者に接種した。Adacel®（Tdap）は三角筋に IM 接種し、Menomune®は別の腕に SC 接種した。

バッチ番号：Adacel®：[redacted]、Menomune®：[redacted]

投与期間：16 週間

観察期間：治験薬投与期間 16 週間、追跡調査期間 16 週間

評価項目：

主要評価項目：

本試験の主要評価項目は、Week 16（接種 4 週間後）時の破傷風トキソイド（Adacel®［Tdap］ワクチン）に対する応答が陽性である患者の割合とした。陽性化については、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者では、接種前のベースライン時と比べて抗体価が 4 倍以上増加した場合、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者では、抗体価が 0.2 IU/mL 以上となった場合とした。

副次評価項目：

ワクチンに関する副次評価項目

- Week 16 時の破傷風トキソイドに対する応答が陽性である患者の割合とした。陽性化については、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者では、接種前のベースライン時と比べて抗体価が 2 倍以上増加した場合、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者では、抗体価が 0.2 IU/mL 以上となった場合とした。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1314

- Menomune®に対するワクチン応答性：髄膜炎菌の血清型 C に対する SBA の抗体価が 8 以上となった患者の割合

有効性の副次評価項目

- Week 16 時点で医師による全般評価（IGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった患者の割合
- Week 16 時点で Eczema Area and Severity Index（EASI）-50（EASI スコアがベースラインから 50%以上減少）を達成した患者の割合
- Week 16 時点で EASI-75（EASI スコアがベースラインから 75%以上減少）を達成した患者の割合
- そう痒の程度（数値評価スケール［NRS］）の最高値のベースラインからの Week 16 への変化量（NRS の最高値については、治験総括報告書（CSR）における考察の項で「ピーク値」として示した。）
- ベースラインから Week 16 への体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合の変化量
- ベースラインから Week 16 への全般症状スコア（GISS）の紅斑の変化量
- ベースラインから Week 16 への GISS の浸潤／丘疹の変化量
- ベースラインから Week 16 への GISS の擦過傷の変化量
- ベースラインから Week 16 への GISS の苔癬化の変化量
- ベースラインから Week 16 への患者自身による湿疹評価（POEM）スコアの変化量

統計手法：

2 群間の正式な仮説検定は行わなかった。

ワクチンに関する評価項目の解析

ワクチンに関する項目は、免疫応答性解析対象集団（IRS）を用いて検討した。免疫応答性に関する 2 群間の差は記述統計量で評価した。

主要評価項目は、IRS の患者をランダム化に用いた層別因子（AD が中等症［IGA=3］／重症［IGA=4］）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。また、90%信頼区間（CI）を算出した。

IRS の患者で Week 16 のデータが欠測であった、又は Week 16 より前に中止した場合は、Non-responder として扱った。

主要評価項目では、ベースラインの層別因子（AD が中等症／重症）、ベースラインの体重（全体の中央値未満／以上）、年齢（65 歳未満／以上）、性別、及び人種の部分集団解析を行った。

AD に対する有効性の副次評価項目の解析

AD に対する有効性の副次評価項目は、最大の解析対象集団（FAS）で検討し、全項目でデュピルマブ 300 mg QW 群とプラセボ群を比較した。

カテゴリー変数は、主要評価項目と同様に、ランダム化に用いた層別因子（AD が中等症／重症）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法で解析した。

本治験を中止した患者は、中止時より後の有効性の副次評価で Non-responder として扱った。

有効性に対する救済治療の影響を考慮するため、救済治療を行った患者は 2 値変数の有効性評価項目で救済治療を使用した時点から Non-responder として取り扱った。

Week 16 のデータが欠測であった患者は、Non-responder として扱った。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1314

有効性の連続変数（各変数のスコアの変化量及び変化率）に対しては、mixed-effect model repeated measures（MMRM）法を用いて解析した。モデルには、投与群、ランダム化時の層別因子、来院、ベースライン値、投与群×来院の交互作用、ベースライン×来院の交互作用を共変量として含めた。救済治療が行われた場合や本治験の中止に至った場合は、その後の有効性データを欠測値として扱った。

患者内誤差のモデル化には unstructured な相関行列を使用した。Kenward-Roger の近似で分母に関する自由度を推定した。ベースライン値で調整した Week 16 を含む各時点の調整平均の推定値、標準誤差（SE）、及び 90%CI を MMRM 法で算出した。モデルにおいて、適切な時点で群間比較を行った。

安全性の解析

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団（SAF）で検討し、記述統計量を算出した。

薬物動態及び抗薬物抗体の解析

薬物動態（PK）データは PK 解析対象集団、抗薬物抗体（ADA）データは ADA 解析対象集団で検討した。PK 及び ADA データの解析は記述的に行った。

要約：

集団の特性：

全体で 243 名の患者にスクリーニングを行い、うち 194 名を本治験に組み入れ、ランダム化した（デュピルマブ 300 mg QW 群、プラセボ QW 群のそれぞれに 97 名）。患者の多く（91.8%［178/194 名］）が本治験を完了した。治験薬投与期間中（Week 16 以前）に、本治験を中止した患者は全体で 13 名（6.7%［13/194 名］）、治験薬の投与を中止した患者は全体で 12 名（6.2%［12/194 名］）であり、2 群間でこれらの割合に差はなかった。治験薬の投与を中止した理由の主なものは、「有害事象（AE）」（2.6%［5/194 名］）であり、いずれもデュピルマブ 300 mg QW 群で中止理由として報告された。「効果不十分」で治験薬の投与を中止した患者は 2 名であり、どちらもプラセボ群であった。

人口統計学的特性及びベースラインの AD の程度及び重症度に関する疾患特性は、デュピルマブ 300 mg QW 群の患者とプラセボ群の患者で類似していた。ヒスパニック系やラテン系以外が多く（85.2%［155/182 名］）、白人が過半数（64.3%［117/182 名］）を占め、年齢の平均値（標準偏差［SD］）は 39.6（13.77）歳であった。性別構成、並びに身長、体重及び体格指数（BMI）の平均値は 2 群間で類似していた。ベースラインにおける AD の評価の平均値は、いずれも中等症から重症の AD のものと一貫していた。BSA に占める AD 病変の割合の平均値は各群で 45%を上回っていた。患者自身による疾患の状態に関する全般評価は、両群で多くの患者が「良くない／poor（1）」又は「ふつう／fair（2）」であった（デュピルマブ 300 mg QW 群の約 77%、プラセボ群の約 81%）。

有効性の結果：

ワクチンに関する項目の結果

Adacel®接種によるワクチン応答の Week 16 時点の陽性化（抗破傷風 IgG の抗体価がベースラインのワクチン接種前と比べ 4 倍以上増加）は両群で見られ、本治験の主要目的を達成した。Week 16 時点の破傷風トキソイド（Adacel®）に対するワクチン応答の陽性化率は、デュピルマブ 300 mg QW 群（83.3%［75/90 名］）とプラセボ群（83.7%［77/92 名］）で同様であった（2 群の差の 90%CI：-9.41～8.69%）。

また、副次評価項目として、Adacel®接種による Week 16 時点のワクチン応答を、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者で抗体価の接種前と比べて 2 倍以上の増加が見られた、又はワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者で抗体価の 0.2 IU/mL 以上の値が見られた場合を陽性化として検討したところ、その陽性化率はデュピルマブ 300 mg QW 群（95.6%［86/90 名］）とプラセボ群（94.6%［87/92 名］）で同様であった（2 群の差の 90%CI：-4.29～6.27%）。

Menomune®ワクチンへの応答性を、Week 16 時点で髄膜炎菌の血清型 C に対する SBA の抗体価が 8 以上

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1314

となった場合を陽性化として検討した。Menomune®接種によるワクチン応答の Week 16 時点の陽性化も両群で同様に見られ、陽性化率はデュピルマブ群で 86.7%（78/90 名）、プラセボ群で 87.0%（80/92 名）で同様であった（2 群の差の 90%CI：-8.54～7.96%）。

AD に対する有効性の結果

有効性の評価で、デュピルマブは一貫して AD の症状の重症度をプラセボより抑制することが示された。有効性の評価で得られた重要な知見は次の通りであった。

- Week 16 時点で IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった患者の割合は、デュピルマブ 300 mg QW 群（44.3%［43/97 名］）でプラセボ群（10.3%［10/97 名］）より高かった（p<0.0001）。また、Week 16 時点で IGA スコアが 2 点以上減少した患者の割合も、デュピルマブ 300 mg QW 群（57.7%［56/97 名］）でプラセボ群（12.4%［12/97 名］）より高かった（p<0.0001）。
- Week 16 時点で EASI-50 を達成した患者、及び EASI-75 を達成した患者の割合は、どちらもデュピルマブ 300 mg QW 群でプラセボ群より高かった（EASI-50：デュピルマブ群で 72.2%［70/97 名］、プラセボ群で 32.0%［31/97 名］、EASI-75：デュピルマブ群で 53.6%［52/97 名］、プラセボ群で 19.6%［19/97 名］、共に p<0.0001）。
- Week 16 時点でそう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均は、ベースラインと比べ、デュピルマブ 300 mg QW 群でプラセボ群より減少し、調整平均の差（SE）は-2.13（0.371）であった（90%CI：-2.74～-1.51、p<0.0001）。
- Week 16 時点での AD 病変部位の BSA の平均値は、デュピルマブ 300 mg QW 群の患者で 15.6（20.18）、プラセボ群で 34.8（27.39）であり、ベースラインから Week 16 への変化量の平均値（SD）はデュピルマブ 300 mg QW 群で-30.9（20.20）、プラセボ群で-11.6（21.01）であった。2 群間の調整平均の差（SE）は-18.0（2.91）であった（90%CI：-22.9～-13.2、p<0.0001）。
- Week 16 時点で GISS の各評価項目（紅斑、浸潤／丘疹、擦過傷、苔癬化）のスコアは、ベースラインと比べ、いずれもデュピルマブ 300 mg QW 群でプラセボ群より減少した（p<0.0001）。
- Week 16 時点でのベースラインからの POEM スコアの変化量の平均値（SD）は、デュピルマブ 300 mg QW 群で-13.7（7.19）であり、プラセボ群で-4.8（7.27）であった。2 群間の調整平均の差（SE）は-8.5（1.00）であった（90%CI：-10.2～-6.9、p<0.0001）。

以上の主要解析結果を裏付けるため感度分析を行った結果、いずれにおいても差が見られ、有効性の全評価項目でデュピルマブ 300 mg QW 投与の妥当性が示された。

安全性の結果：

本試験全体で、中等症から重症の AD の患者に対するデュピルマブ 300 mg の QW 投与は、全般的に安全であり、忍容性は良好であった。安全性の評価で得られた重要な知見は次の通りであった。

- 治験薬投与下に発現した AE（TEAE）の全体の発現率は、デュピルマブ 300 mg QW 群（55.7%［54/97 名］）でプラセボ群（61.9%［60/97 名］）と同程度であった。発現した TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であり、重度の TEAE は 3 名（デュピルマブ 300 mg QW 群：2 名［2.1%］、プラセボ群：1 名［1.0%］）に発現した。
- 本治験で死亡した患者はいなかった。重篤な TEAE はデュピルマブ 300 mg QW 群で 3 名（3.1%［3/97 名］）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。うち 1 名（[redacted]、38 歳女性）に、重篤な TEAE である血清病様反応が発現し、治験薬の投与を中止するとともに、当事象が予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）としてフラグを付す事象に該当したため、Regeneron 社の Pharmacovigilance and Risk Management 担当が緊急的に盲検性を解除した。治験責任医師は本事象を、中等度、治験薬との因果関係が否定できないと判定した。本事象は発現から 21 日後に回復が見られた。他の 2 名（[redacted]

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1314

及び [redacted]）には、国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）で良性、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）に分類される重篤な TEAE が発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

- 治験薬の投与中止に至った TEAE はデュピルマブ 300 mg QW 群で 5 名（5.2%［5/97 名］）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。うち 2 名（[redacted] 及び [redacted]）は、前述の重篤な TEAE で治験薬の投与を中止した。他の 3 名で治験薬の投与中止に至った TEAE は非重篤であり、中等度の事象であった。
- デュピルマブ 300 mg QW 群の 1 名（[redacted]、25 歳）は、終了時の妊娠検査が陽性であり、その後自然流産に至った。治験責任医師は自然流産を AE とし、治験薬との因果関係を否定した。
- 本治験全体で、生化学検査及び血液学検査の各来院時の平均値及び中央値の多くは、ベースラインと概ね同様の値、又はベースラインからの軽微な変化が不規則に見られた程度であった。バイタルサイン、並びに 12 誘導心電図（ECG）所見及び身体所見の臨床的に重要な変化や群間の差異は見られなかった。

薬物動態の結果：

デュピルマブを初回用量 600 mg、引き続き 300 mg の用量で QW SC 投与したときの PK プロファイルは、過去に PK を検討した試験（R668-AD-1021）で得られたプロファイルと同様であった。機能性デュピルマブの血清中濃度は Week 4 以降 Week 16 まで増加した（Week 16 の血清中濃度：179 mg/L）。血清中濃度推移から、Week 16 の血清中濃度は定常状態に近い値を示したと考えられた。デュピルマブの投与終了後、機能性デュピルマブの血清中濃度は Week 28 までに定量下限（LLOQ）未満まで低下した。

ADA も過去に実施した試験（R668-AD-1021）におけるデュピルマブ 300 mg QW 群と全体的に同様の結果であった。デュピルマブ 300 mg QW 群の患者、及びプラセボ群の患者で共に 3.1%（3/97 名）が治験薬の投与開始前に ADA 陽性を示した。プラセボ群の 2.1%（2/97 名）に治験治療下での ADA の持続的な発現が見られたが、デュピルマブ群では見られなかった。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。

結論：

本治験の結果、中等症から重症の AD 成人患者においてデュピルマブ 300 mg の QW 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® ［髄膜炎菌］）に対する免疫応答に影響を及ぼさないことが示された。

副次評価項目のいずれにおいても、デュピルマブ 300 mg を QW 投与したときの結果はプラセボを投与した結果より優れていた。主要解析の結果は、感度分析の全てで裏付けられ、副次有効性評価項目のいずれにおいてもデュピルマブ 300 mg の QW 投与の妥当性を示す数値的な差が示された。

本治験で対象とした中等症から重症の AD の成人患者にデュピルマブ 300 mg を 16 週間 QW 投与したときの安全性パラメータを評価したところ、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。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 18.0

2.9.2安全性の評価

2.9.2.1　死亡及び重篤な有害事象

治験中に死亡例の報告はなかった。

表 21 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1314 試験、投与群別）

Treatment group = Dupilumab 300 mg QW

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted] (38,F,B)	Non-JP	血清病様反応	[redacted] (15)/ [redacted] (36)	Y	Y/ Other Medically	Related	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (44,F,W)	Non-JP	扁平上皮癌	[redacted] (73)/ [redacted] (146)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (57,M,B)	Non-JP	菌状息肉症第４期	[redacted] (49)/ (.)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved	Severe
[redacted] (25,F,B)	Non-JP	自然流産	[redacted] (177)/ [redacted] (177)		Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1314_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1314_ae_serious_s_l_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.10　R668-AD-1307（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2 相試験（バイオマーカープロファイルの評価）

[Module 5.3.4.2-2]

2.10.1 概要

表 22 - 概要（R668-AD-1307 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1307
治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration, and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis **中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としてデュピルマブの有効性、安全性、血清中濃度、及びバイオマーカープロファイルを検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験**
治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], [redacted], [redacted]
治験実施医療機関：5 施設（米国 4 施設及びカナダ 1 施設）
公表文献：該当無し
治験期間：2013 年 12 月 [redacted] 日～2015 年 1 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 2 相
目的： **主要目的**： **中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象にデュピルマブの有効性をプラセボと比較検討する。** **副次目的**： • **中等症から重症の AD の成人患者を対象にデュピルマブの安全性をプラセボと比較検討する。** • **中等症から重症の AD の成人患者を対象に機能性デュピルマブの血清中濃度を経時的に検討する。** • **中等症から重症の AD の成人患者にデュピルマブを投与したときの抗薬物抗体（ADA）の免疫応答をプラセボと比較検討する。** **探索的目的**： • **表皮過形成へのデュピルマブの効果を検討する。** • **バイオマーカーに対するデュピルマブの薬力学（PD）的効果を経時的に検討する。** • **胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、並びに Eczema area and severity index（EASI）への効果の予測値を検討する。**

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1307

治験方法：

本治験は 32 週間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、4 週間のスクリーニング期間、16 週間の治験薬投与期間、及び 16 週間の追跡調査期間で構成する。

本治験の対象は、外用薬で AD を十分にコントロールできない、又は外用薬の投与が医療上推奨できない中等症から重症の AD の成人患者を対象とした。本治験には 18 歳以上で罹病期間が 3 年以上の慢性化した AD の患者のうち、EASI スコアがスクリーニング時に 12 以上かつベースライン時に 16 以上であり、スクリーニング及びベースライン時に医師による全般評価（IGA）スコアが 3 以上かつ体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合が 10%以上である患者を組み入れた。ベースラインの 4 週間前以降に AD に対するステロイド薬の全身投与、免疫抑制薬／免疫調節薬の投与、又は光線療法を受けた患者、及びベースラインの 1 週間前以降に外用ステロイド薬、タクロリムス、及び／又はピメクロリムスの投与を受けた患者は不適格とした。

適格性基準に適合した患者を、デュピルマブを初回用量 400 mg（200 mg の 2 回投与）で Day 1 に皮下（SC）投与し、引き続き 200 mg を 15 週間（Week 1 から Week 15）連続で毎週 1 回（QW）投与する群と、プラセボを Day 1 に投与し、引き続き 15 週間（Week 1 から Week 15）連続で QW 投与する群のどちらかに 1:1 の比率でランダム化した。治験薬の投与開始後、5 回目の投与が終了した時点で、以降の治験薬の投与のいくつかを実施医療機関以外で行うか、実施医療機関での投与を継続するかを患者が選択できることとした。

特定の来院時には、有効性及び安全性の評価を行うとともに、血液検体を採取し、機能性デュピルマブの薬物動態（PK）、ADA 及びバイオマーカーを測定した。そう痒の評価、及び生活の質（QOL）質問票でのアンケート調査も本治験の終了時まで規定した来院時に行った。遺伝薬理学的検討を目的とした任意のサブ試験に参加した患者からはデオキシリボ核酸（DNA）及びリボ核酸（RNA）の分析を目的とした検体を採取した。

本治験中の患者に対して、治験責任医師の裁量で AD の救済治療を行えることとした。16 週間の治験薬投与期間中に救済治療を行った患者には、治験薬の投与を直ちに中止し、規定した評価スケジュールに従い評価を継続することを要請した。

本治験に組み入れられ、追跡調査期間の終了時（Week 32）までの評価を完了した患者は、非盲検延長試験に参加できることとした。治験薬の投与を中止した患者であっても、本治験で治験薬を 4 週間以上投与し、4 週間以上の追跡調査に予定された来院時及び中止時の評価の全てを完了するとともに、中止時に IGA スコアが 4 で、BSA に占める AD 病変の割合が 30%を上回り、かつ非盲検延長試験の適格性基準に適合する場合は非盲検延長試験に参加できることとした。

患者数：

予定：50 名

ランダム化：54 名

投与：54 名

評価：

有効性／薬力学：54 名

安全性：54 名

薬物動態：54 名

診断及び選択基準：中等症から重症の AD の成人患者

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1307

治験治療

治験薬：

デュピルマブ

剤型：デュピルマブ（100 mg/mL）2.5 mL を充填した 5 mL バイアルで、デュピルマブ 200 mg/2.0 mL が投与可能である。

投与経路：SC

用法・用量：Day 1 に初回用量 400 mg を投与し、引き続き毎週 200 mg を投与した（計 16 回投与）。

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

プラセボ

剤型：デュピルマブと同じ剤型でタンパク質を含有しない製剤

投与経路：SC

用法・用量：デュピルマブと同様のスケジュールで投与した。

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

治験薬以外：

基本治療：

皮膚軟化剤（保湿剤）は一定の用量で併用した。

用法・用量：ベースライン来院の前後 7 日間（Day -7～Day 8）は 1 日 2 回の使用とした。

投与期間：16 週間

観察期間：治験薬投与期間 16 週間、追跡調査期間 16 週間

評価項目：

主要評価項目：

ベースラインから Week 16 への EASI スコアの変化率

副次評価項目：

- Week 16 時点で IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった患者の割合
- Week 16 時点で IGA スコアが 2 点以上減少した患者の割合
- そう痒スコア（数値評価スケール［NRS］及び 4 カテゴリースケール）のベースラインからの変化量及び変化率
- ベースラインから Week 16 への EASI スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 への SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアの変化量及び変化率
- Week 16 時点で EASI-50、EASI-75 又は EASI-90（EASI スコアがベースラインから 50%、75%又は 90%以上減少）を達成した患者の割合
- Week 16 時点で SCORAD-50、SCORAD-75 又は SCORAD-90（SCORAD スコアがベースラインから 50%、75%又は 90%以上減少）を達成した患者の割合

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1307

- ベースラインからの患者自身による湿疹評価（POEM）スコアの変化量及び変化率
- ベースラインからの全般症状スコア（GISS）の各評価項目（紅斑、浸潤／丘疹、擦過傷、苔癬化）の変化
- ベースラインからの GISS 累積スコアの変化
- ベースラインから Week 32 までの治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現率
- ベースラインから Week 32 までのデュピルマブの血清中濃度推移

手順及び評価：

有効性は、EASI、AD の重症度の IGA、そう痒 NRS、そう痒カテゴリースケール（PCS）、SCORAD、POEM、及び GISS で評価した。

有効性を探索的に検討するため、BSA に占める AD 病変の割合、患者報告アウトカム質問票（5 項目そう痒スケール、皮膚の状態に関するアンケート［DLQI］、そう痒 QOL、欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目［EQ-5D］、病院における不安と抑うつに関する質問票［HADS］、患者自身による疾患の状態に関する全般評価、患者自身による治療効果に関する全般評価）、並びに職場や学校の病欠日数も評価した。

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

機能性デュピルマブ濃度及び ADA 測定用の血清検体を実施スケジュールで規定した各時点で採取した。

研究用検体及び探索的バイオマーカー分析用検体を実施スケジュールで規定された各時点で採取し、血清中のインターロイキン（IL）-4、IL-13、TARC、ペリオスチン、肺及び活性化制御ケモカイン（PARC）、好中球数、好酸球カチオン性蛋白（ECP）、免疫グロブリン E（IgE）総量、抗原特異的な IgE、免疫グロブリン A（IgA）、免疫グロブリン G（IgG）総量、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、免疫グロブリン M（IgM）、高感度 C-反応性蛋白（hs-CRP）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）、抗核抗体（ANA）を検討するとともに、皮膚微生物叢（黄色ブドウ球菌の存在度及び細菌叢全般のコロニー形成）を検討した。皮膚保護機能の検査として、経表皮水分蒸散量（TEWL）及び角質層の水分（SCH）を実施スケジュールで規定した各時点で測定した。パンチ生検で患者から採取した皮膚組織で、表皮厚及びケラチン 16 の発現状況を組織学的に検討した。

統計手法：

有効性の解析は、ランダム化し、治験薬を 1 回以上投与した全ての患者の集団（最大の解析対象集団［FAS］）を対象に実施した。ベースラインの特性、治験薬の投与の遵守状況、病歴、並びに臨床的安全性及びバイオマーカーの全評価項目の解析は、ランダム化し、治験薬のいずれかを投与した全ての患者の集団（安全性解析対象集団［SAF］、投与された群［as treated］に基づく集団）を対象に実施した。PK の解析は、治験薬の投与開始後の機能性デュピルマブの濃度データが 1 つ以上ある全ての患者の集団（PK 解析対象集団［PKAS］）を対象に実施した。ADA の解析は、治験薬の投与開始後の ADA のデータが 1 つ以上ある全ての患者の集団（ADA 解析対象集団［ADAS］）を対象に実施した。

<u>有効性の解析</u>

有効性の主要評価項目は、投与群、ランダム化に用いた層別因子（AD が中等症［IGA=3］／重症［IGA=4］）、及び関連するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。救済治療の開始、又は本治験の中止後以降のデータは欠測値として取り扱った。脱落や欠測値は、主に最終観測値延長法（LOCF）で補完した後で ANCOVA を行った。検定時の有意水準には両側 5%を用いた。

有効性の主要評価項目に対しては、Mixed-effect model repeated measures（MMRM）法での感度分析を行うとともに、観察症例での感度分析も行った。MMRM 法では、投与群、ベースラインの層別因子、来院、

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1307

ベースライン値、投与群×来院の交互作用、ベースライン×来院の交互作用を共変量としてモデルに含めた。観察症例での感度分析では、ANCOVA モデルを用いたが、欠測値の補完を行わなかった。

有効性の連続変数の解析にも、LOCF で補完した ANCOVA、並びに MMRM 法及び観察症例での感度分析を用いた。カテゴリー変数は、ランダム化に用いた層別因子（AD が中等症［IGA=3］／重症［IGA=4］）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定で解析した。救済治療薬の使用以降のデータは欠測値として取り扱い、カテゴリー変数の欠測値は治療不成功とした。有効性の副次評価項目の検定時の有意水準にはいずれも両側 5%を用い、多重性は考慮しなかった。

有効性の探索的評価項目の解析は、副次評価項目の解析と同様に行った。また、各来院時の EASI のベースラインからの変化量及び変化率に対する、ベースラインの TARC と IgE との Pearson と Spearman の相関関係の予測値を p 値とともに算出した。

安全性の解析

安全性データは記述統計量で要約した。

PK 及び ADA の解析

PK 及び ADA のデータは記述統計量で検討した。

要約：

集団の特性：

本治験では、66 名の患者にスクリーニングを行い、うち 54 名（81.8%）をランダム化し、デュピルマブ 200 mg 又はプラセボを QW 投与した。内訳はデュピルマブ群 27 名、プラセボ群 27 名であった。人口統計学的因子、ベースラインの疾患特性、病歴、及び前治療薬の使用状況は、デュピルマブ群とプラセボ群で全般的に一致していた。

両群の患者の多く（デュピルマブ群 26/27 名［96.3%］、プラセボ群 25/27 名［92.6%］）が本治験を Week 16 まで継続した。治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ群よりプラセボ群で高かった。中止理由として最も多かったものは「効果不十分」であり、デュピルマブ群では「効果不十分」で中止した患者はいなかった（0 名）が、プラセボ群では 11/27 名（40.7%）が「効果不十分」で中止した。

有効性の結果：

有効性の評価で、デュピルマブは一貫して AD の症状及び徴候の重症度をプラセボより抑制するとともに、患者の QOL をプラセボより改善することが示された。

デュピルマブ群のベースラインから Week 16 への EASI スコアの減少率は、プラセボ群より統計的に有意に高く（デュピルマブ群：-75.6 ± 28.2%、プラセボ群：-7.3 ± 59.3%；P<0.0001）、本治験での主要評価項目を達成した。

AD の重症度や徴候を評価した副次評価項目及び探索的評価項目である、AD の重症度の IGA、そう痒 NRS、PCS、5-D そう痒スコア、SCORAD スコア、GISS の総スコア及び各評価項目（紅斑、浸潤／丘疹、擦過傷、苔癬化）、並びに BSA に占める AD 病変の割合のいずれにおいても、デュピルマブの有効性は一貫してプラセボより高かった。

QOL の評価は AD の重症度や徴候での改善が反映された結果であり、特に患者アンケートの集計で改善が見られた。デュピルマブの投与による患者での効果はプラセボより高く、患者自身による疾患の状態に関する全般評価、患者自身による治療効果に関する全般評価、DLQI、POEM、EQ-5D、及びそう痒 QOL など、多くのアンケート結果で QOL の改善が見られた。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1307

バイオマーカーの結果：

血清中のバイオマーカーの測定結果、並びに皮膚微生物叢及び皮膚保護機能の検討結果から、デュピルマブの投与で AD の病因における分子レベルのメカニズムが改善することが示唆された。

デュピルマブの作用機序から予想されるように、デュピルマブが IL-4 の受容体の α サブユニットを阻害することで、IL-4 の血清中濃度が上昇するとともに、IL-13 の血清中濃度が一過性に上昇した。アレルギー性の炎症や AD の重症度のバイオマーカーである TARC、ペリオスチン、PARC、IgE 総量、抗原特異的な IgE の血清中濃度は、デュピルマブ群でプラセボ群より低下した。

デュピルマブの投与で AD と関連する皮膚の特性に変化が見られた。デュピルマブ群の患者では、プラセボ群の患者と比べ、皮膚の黄色ブドウ球菌の存在度が低下するとともに、細菌叢全般のコロニー形成が少なく、AD のない健康な皮膚の特性と近かった。デュピルマブ群の患者では、プラセボ群の患者と比べ、表皮厚及びケラチン 16 の減少が見られ、AD 患者の皮膚の特徴の一つである表皮過形成が減少した。

自己免疫活性に及ぼす影響を、抗 2 本鎖デオキシリボ核酸（dsDNA）抗体、抗 TPO 及び ANA の測定結果から検討したところ、デュピルマブ群での結果は一様に低く、自己免疫活性の上昇は見られないことが示された。

安全性の結果：

本治験で得られた安全性データを評価したところ、中等症から重症の AD の成人患者に対するデュピルマブ 200 mg の 16 週間毎週 SC 投与は全般的に安全であり、良好な忍容性を示した。デュピルマブを投与した患者での安全性プロファイルはプラセボを投与した患者のものと類似し、これらは共に AD の患者集団でのものと同様であった。

治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判定した TEAE が発現した患者の割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同様であった。一方で、高位語（HLT）での集計で、TEAE が発現した患者数は全体的にデュピルマブ群でプラセボ群より多く、注射部位反応のうち、治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判定した事象はデュピルマブ群で 5/27 名［18.5%］に、プラセボ群で 1/27 名［3.7%］に発現した。デュピルマブ群で発現したこれらの注射部位反応は、いずれも非重篤で、軽度又は中等度であった。重篤な TEAE はデュピルマブ群では発現せず、プラセボ群で 3 件発現した。本治験では TEAE で死亡に至った患者はいなかった。器官別大分類（SOC）において両群で発現率の最も高かった事象は、感染症および寄生虫症であった（デュピルマブ群：17/27 名［63.0%］、プラセボ群：13/27 名［48.1%］）。SOC 感染症および寄生虫症に分類される各事象のうち、発現した患者の割合が高かった鼻咽頭炎（デュピルマブ群：3/27 名［11.1%］、プラセボ群：5/27 名［18.5%］）、上気道感染（両群：4/27 名［14.8%］）及びウイルス性上気道感染（デュピルマブ群：3/27 名［11.1%］、プラセボ群：2/27 名［7.4%］）では、発現した患者の割合に 2 群間の大きな違いはなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合、及び本治験の中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同様であった。

本治験を通じて、血液学検査及び尿検査では、ベースラインからの平均値又は中央値の変化に臨床的意義のある傾向は見られなかった。生化学検査では、ベースライン後 Week 16 までデュピルマブ群で乳酸脱水素酵素（LDH）がプラセボ群より減少したが、LDH 以外の項目では本治験を通じて臨床的意義のあるベースラインからの平均値又は中央値の変化は見られなかった。LDH は AD の病勢や重症度と相関することが報告されており、本治験で得られた所見はこの報告と一致するものであった。LDH のベースラインからの減少はデュピルマブの投与で AD の重症度が改善したことと関連する可能性がある。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1307

薬物動態の結果：

デュピルマブを初回用量 400 mg、引き続き 200 mg の用量で QW SC 投与したときの PK プロファイルは、これまでに PK を検討した試験で得られたプロファイルと同様であった。デュピルマブの血清中濃度は約 Week 12 で定常状態に達し、投与終了（Week 16）後、16 週間の追跡調査期間中に定量限界未満まで低下した。

抗薬物抗体の結果：

ADA の発現率は、過去に実施した試験（R668-AD-1021）での発現率と全体的に同様であった。デュピルマブ群の 5/27 名（18.5%）及びプラセボ群の 1/27 名（3.7%）に治験治療下で ADA が持続的に発現した。機能性デュピルマブの血清中濃度に対する ADA の影響は限定的であり、ADA が陽性であった個々の患者における機能性デュピルマブの血清中濃度の多くは、陰性であった患者での濃度の範囲内であった。

結論：

本治験はランダム化プラセボ対照の第 2 相試験であり、中等症から重症の AD の成人患者にデュピルマブを SC 投与した結果、デュピルマブの安全性が示されるとともに、AD の症状及び徴候を抑制したこと及び QOL が改善したことからその有効性が裏付けられた。

本治験の主要目的は、中等症から重症の AD の患者におけるデュピルマブの有効性をプラセボと比較することであったが、主要評価項目でデュピルマブが AD の徴候や QOL をプラセボより改善し、副次評価項目及び探索的評価項目を視覚的に検討した結果でも全体的に同様であった。

安全性パラメータを検討したところ、中等症から重症の AD の患者にデュピルマブ 200 mg を最長 16 週間毎週 SC 投与したときの安全性プロファイルは容認できるものであり、全体的にプラセボと同様であったことから、デュピルマブのリスク・ベネフィットの特性は極めて望ましいものと考えられた。

デュピルマブを初回用量 400 mg、引き続き 200 mg の用量で QW SC 投与したときの PK プロファイルは、過去に実施した試験でのプロファイルと同様であった。ADA の発現率も過去に実施した試験での発現率と同様であり、機能性デュピルマブの血清中濃度に対する ADA の影響は限定的であった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 16.0

2.10.2 安全性の評価

2.10.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 23 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1307 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo QW

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted] (79,F,W)	Non-JP	冠動脈狭窄	20[redacted](50)/ 20[redacted](54)	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (43,F,B)	Non-JP	筋骨格系胸痛	20[redacted](85)/ 20[redacted](86)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (55,M,W)	Non-JP	胆嚢炎	20[redacted](28)/ 20[redacted](44)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/resolved	Severe

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1307_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1307_ae_serious_s_l_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.11　R668-AD-1121（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2a 相試験（外用ステロイド薬との併用療法、国際共同治験）

[Module 5.3.5.1-1]

2.11.1 概要

表 24 - 概要（R668-AD-1121 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1121
治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of REGN668 Administered Concomitantly with Topical Corticosteroids to Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした REGN668 の外用ステロイド薬との併用投与時の安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
治験責任医師： Diamant Thaci, Dr Med, Dept of Dermatology and Venereology, Goethe-University Frankflut/Main, Germany
治験実施医療機関：欧州 15 施設で開始し、14 施設で患者を組み入れた。
公表文献： Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.
治験期間：2012 年 7 月 30 日～2012 年 12 月 20 日
開発のフェーズ：第 2a 相
目的： 主要目的： 中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象に外用ステロイド薬との併用による REGN668（デュピルマブ）の反復皮下（SC）投与の安全性を評価する。 探索的目的： 中等症から重症の AD の成人患者を対象に外用ステロイド薬との併用によるデュピルマブの反復 SC 投与の有効性を検討する。
治験方法： 本治験は、中等症から重症の AD 患者を対象にデュピルマブを外用ステロイド薬と併用投与したときの安全性を評価することを目的とした、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である。患者は 4 週間連続して SC 注射を行うデュピルマブ 300 mg 又はプラセボの週 1 回投与に 2:1 の割り付け比でランダム化された。 同意した患者は最初のスクリーニング来院時（Day -21 及び Day -1 の間に実施）に治験の適格性を評価された。適格患者は添加剤を含まない基本的な保湿剤を Day 1／ベースライン来院前に 1 日 2 回 7 日間以上塗布し、治験を通してその使用を継続することとした（ただし、外用ステロイド薬を塗布した日には、そ

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1121

の塗布部位には保湿剤を 1 日 1 回塗布することとした）。

Day 1／ベースライン来院時に、患者は Day 1／ベースライン評価及びランダム化が行われた後、デュピルマブ 300 mg 又はプラセボの単回 SC 注射を受けた。患者はまた強力な外用ステロイド薬（ヒドロコルチゾンの 50～100 倍の力価）を非盲検下で併用投与する毎日治療（最長 28 日間）を受けた。患者は、顔面、屈曲部位の屈側、及び外陰部の AD 病変部位を治療するために low potency 以下の外用ステロイド薬又は外用カルシニューリン阻害薬等の他の外用薬の使用も許可された。患者は外用薬を 1 日 1 回夕に塗布し、最長 28 日間コントロールに達するまで全ての AD 患部にこれらの塗布を継続した。コントロールに達した後 Day 28 まで、活動性病変がない AD が発現しやすい部位（すなわち、病変が消失した部位）への外用ステロイド薬塗布は毎週 2 日までを限度とした。Day 28 後、消失しなかった AD 病変への外用投与は必要に応じて治験担当医師の判断で継続可能とした。

本治験はスクリーニング期間（Day -21～Day -1）、4 週間の治験薬投与期間、及び 7 週間の追跡観察期間で構成された。

患者数：

予定：30 名

ランダム化：31 名

投与：31 名

評価：

有効性：31 名

安全性：31 名

薬物動態／抗薬物抗体：31 名／30 名

診断及び選択基準：

治験集団は、強力な外用ステロイド薬治療の適応となる慢性の中等症から重症の AD を有する 18 歳以上の成人とした。

治験治療

両投与群の患者は、強力な外用ステロイド薬を最長 28 日間（Day 29／Week 4）非盲検で併用投与した。投与群は以下のとおりとした。

- デュピルマブ 300 mg = デュピルマブ 300 mg + 外用ステロイド薬
- プラセボ = プラセボ + 外用ステロイド薬

治験薬：

被験薬－用量／投与経路／投与スケジュール：

デュピルマブ 300 mg は、Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15、及び Day 22 に実施医療機関で、単回 SC 注射で投与された。

プラセボ－用量／投与経路／投与スケジュール：

デュピルマブに対応するプラセボは、タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤型で提供された。プラセボは、Day 1／ベースライン、Day 8、Day 15、及び Day 22 に実施医療機関で、単回 SC 注射で投与された。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1121

治験薬以外：

基本治療－用量／投与経路／投与スケジュール：

Day 1／ベースライン来院時から、患者は強力な外用ステロイド薬（ヒドロコルチゾンの 50～100 倍の力価）を非盲検下で 1 日 1 回夕に塗布し、最長 28 日間コントロールが得られるまで全ての AD 患部にこれらの塗布を継続することとした。コントロールが得られた後 Day 28 まで、活動性病変がない AD が発現しやすい部位（すなわち、病変が消失した部位）への外用ステロイド薬塗布は毎週 2 日を限度とした。Day 28 後、消失しなかった AD 病変への外用投与は必要に応じて治験担当医師の判断で継続可能とした。

患者は、顔面、屈側、及び外陰部の AD 病変部位を治療するために low potency 以下の外用ステロイド薬又は外用カルシニューリン阻害薬等の他の外用薬の使用も許可された。

評価項目：

主要：

本治験の主要評価項目は、有害事象（AE）の発現頻度及び重症度とした。

探索的：

探索的有効性評価項目は、以下のとおりとした。

- Eczema area and severity index（EASI）スコアが Day 1／ベースラインから Day 29 及びベースライン後の各治験来院までに 50%以上減少したかどうかの 2 値反応変数
- 医師による全般評価（IGA）スコアが Day 29 及びベースライン後の各治験来院時に 1 以下（消失又はほぼ消失）に達した患者の割合
- IGA スコアが 2 点以上減少した患者の割合
- IGA スコアが 1 以下になるまでの時間
- EASI スコアが 50%以上減少するまでの時間
- IGA、EASI、そう痒数値評価スケール（NRS）、SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアの Day 1／ベースラインから Day 29 及びベースライン後の各治験来院までの変化量及び変化率
- Day 29 時点及び観察期間の終了時（［最終来院日–治験薬初回投与日］+ 1 とした）までの、再発無しに IGA スコアが 1 以下に達した患者の割合

手順及び評価：

本患者集団におけるデュピルマブ 300 mg の安全性は、スクリーニング来院から Day 78（治験終了時）までの特に注目すべき AE を含む AE の発現頻度及び重症度の評価、並びに詳細な病歴、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）、及び臨床検査により評価した。併用薬及び処置をスクリーニング来院から Day 78（治験終了時）まで収集した。

探索的有効性評価項目を評価するために、IGA、EASI、そう痒 NRS、及び SCORAD スコアを治験来院ごとに収集した。

薬物動態（PK）解析用の血液検体を Day 1／ベースラインから治験来院ごとに採取した。抗デュピルマブ抗体価解析用の血液検体を規定の時点に採取した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1121

統計手法：

安全性解析対象集団（SAF）には、いずれかの治験薬を投与された全てのランダム化された患者を含め、投与された群に基づくこととした（as treated）。治験薬のコンプライアンス／投与及び全ての臨床安全性変数については SAF を用いて解析した。

最大の解析対象集団（FAS）には、治験薬を 1 回以上投与されており、ベースライン後の評価が 1 回以上ある全てのランダム化された患者を含め、割り付けられた群に基づくこととした（as randomized）。全ての有効性解析は FAS に基づくこととした。

PK 解析対象集団には、被験薬又はプラセボのいずれかを投与されており、統計解析のために利用可能な PK 血液検体が 1 つ以上ある全ての投与患者を含めた。PK 評価項目については PK 解析対象集団を用いて解析した。

抗デュピルマブ抗体解析対象集団には、被験薬又はプラセボのいずれかを投与されており、統計解析のために利用可能な抗体評価用の血液検体も 1 つ以上ある全ての投与患者を含めた。

連続変数の記述統計量には、算出に含めた患者数（N）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、及び最大値を含めた。

カテゴリー又は順序データについては、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

安全性及び探索的有効性変数の要約は、投与群（デュピルマブ 300 mg 及びプラセボ）別で作成した。

要約：

集団の特性：

スクリーニングされた 38 名のうち、31 名が本治験に組み入れられ、ランダム化された。内訳はデュピルマブ 300 mg 群 21 名、プラセボ群 10 名であった。全ての患者は治験を完了した。プラセボ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は意識消失の AE のため治験薬の投与を中止した。

安全性の結果：

中等症から重症の AD の成人患者に対する外用ステロイド薬との併用によるデュピルマブ 300 mg の反復 SC 投与は、忍容性に優れ、安全性プロファイルも良好であった。

- 全体的に、治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg 群では患者の 57.1%（12/21 名）、プラセボ群では患者の 70.0%（7/10 名）であり、大きな差はなかった。両投与群で、最もよく見られた TEAE は全般的に感冒に関連する症状であった。これらの最もよく見られた TEAE には、鼻咽頭炎、頭痛、及び口腔咽頭痛が含まれた。重篤な又は日和見感染は報告されなかった。デュピルマブ 300 mg 及び外用ステロイド薬の有害な相互作用を示唆する皮膚の AE はなかった。
- デュピルマブ 300 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は治験中に細菌性気管支炎の重度 AE を発現した。本 AE 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は関連無しと判断されており、薬剤治療により消失した。本治験で報告された他の全ての AE は重症度が軽度又は中等度に分類された。
- 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 TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群 40.0%（4/10 名）に対してデュピルマブ 300 mg 群 28.6%（6/21 名）であった。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 は、デュピルマブ 300 mg 群では頭痛 9.5%（2/21 名）であった。他の全ての治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、各投与群で 0 名又は 1 名に見られた。治験担当医師により重度に分類された事象はなく、重篤な事象もなかった。
- 治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。デュピルマブ 300 mg 群の患者では、治験薬との因果関係

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1121

が否定できない重篤な TEAE の発現又は AE による中止はなかった。プラセボ群の 1 名（被験者番号[redacted]）は重症度が軽度の意識消失にコード化された重篤な TEAE を発現した。本事象は治験担当医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係は関連無しと判断された。患者はプラセボを合計 2 回注射された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 1 回、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 1 回）。この重篤な TEAE は Day 1／ベースラインの 23 日後（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、非重篤の意識消失により患者が治験薬の投与を中止した後に発現した。

- 治験を通して、血液学的検査、血液生化学検査、又は尿検査値のベースラインからの変化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。

探索的有効性の結果：

外用ステロイド薬との併用によるデュピルマブ 300 mg 投与は、患者数が少なかったにもかかわらず、疾患活動性の複数の探索的評価項目（IGA、EASI、そう痒 NRS、及び SCORAD スコア）で臨床的に意義のある改善を示した。さらに、デュピルマブ 300 mg と外用ステロイド薬で治療した患者は、外用ステロイド薬単独（プラセボと外用ステロイド薬）投与の患者と比較して、外用ステロイド薬の使用量が約 50%少なかったが、臨床的結果は優れていた。

- 全体的に、IGA、EASI、そう痒 NRS、及び SCORAD スコアのベースラインからの減少量及び減少率（改善を示す）の平均値は、ほぼ全ての時点でプラセボ群と比較してデュピルマブ 300 mg 群の方が大きかった。
- 治験薬投与期間終了時（Day 29／Week 4）に IGA スコアが 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群と比較した場合、デュピルマブ 300 mg 群で好ましい傾向が見られた。デュピルマブ 300 mg 群では患者の 52.4%（11/21 名）、プラセボ群では 30.0%（3/10 名）が IGA スコア 0（消失）又は 1（ほぼ消失）に達した。デュピルマブ 300 mg 群で IGA スコアが 0 又は 1 の患者の割合は、Day 36／Week 5 までに 61.9%（13/21 名）まで増加し、Day 78（治験終了時）までに 42.9%（9/21 名）へやや減少した。
- Day 22／Week 3 にデュピルマブ 300 mg 群の患者の 38.1%（8/21 名）が IGA スコアの 2 点以上減少に達し（プラセボ群の 20.0%［2/10 名］に対して）、その後も著明な改善が見られた。治験薬投与期間終了時（Day 29／Week 4）には、プラセボ群の患者の 30.0%（3/10 名）に対して、デュピルマブ 300 mg 群の患者の 61.9%（13/21 名）が IGA スコアの 2 点以上減少を達成した。
- EASI スコアの 50%以上減少に最初に達するまでの時間の中央値は、デュピルマブ 300 mg 群では 15 日、プラセボ群では 39.5 日と推定された。EASI スコアの 50%以上減少に最初に達するまでの時間の中央値の 2 投与群間の差は約 25 日であった。
- IGA スコアが 1 以下に最初に達するまでの時間の中央値は、デュピルマブ 300 mg 群では 29 日、プラセボ群では 78 日を超えると推定された。IGA スコアが 1 以下に最初に達するまでの時間の中央値の 2 投与群間の差は約 49 日であった。
- Day 22／Week 3 以降の各時点で IGA スコアが 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群よりデュピルマブ 300 mg 群の方が高かった。
- 治験薬投与期間終了時（Day 29／Week 4）での再発無しに IGA スコアが 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群（30.0%［3/10 名］）と比較してデュピルマブ 300 mg 群（47.6%［10/21 名］）で高かった。再発無しに IGA スコアが 0 又は 1 に達した患者の最大の割合は、デュピルマブ 300 mg 群では Day 36／Week 5（57.1%［12/21 名］）に見られた。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1121

薬物動態の結果：

投与後の期間の機能性デュピルマブ濃度-時間プロファイルは、標的介在性クリアランスが関与すると思われる所見を示した。4 投与間隔にわたるトラフ血清中濃度（C_{trough}）値の継続的な増加は、本治験の投与期間中に定常状態に達していなかったことを示している。

抗デュピルマブ抗体は、プラセボ患者又は投与前の検体のいずれからも検出されなかった。デュピルマブ 300 mg 群の合計 3 名は 1 時点以上で抗薬物抗体（ADA）陽性を示した。全ての ADA 抗体価は低抗体価に分類され、治験薬投与下に認められた。いずれかの結果で ADA 陽性を示した全ての患者において、個々の全身濃度の大幅な又は急激な低下は見られなかった。個々の患者の濃度-時間プロファイルについて ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で比較した結果、低抗体価の ADA は機能性デュピルマブの全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

結論：

デュピルマブ 300 mg と強力な外用ステロイド薬の併用を評価した本治験での安全性及び探索的有効性の良好なプロファイルは、中等症から重症の AD 患者を対象として併用投与するこれらの薬剤のさらなる使用及び試験を支持するものであった。さらに、これらの結果は、本患者集団においてデュピルマブ 300 mg が強力な外用ステロイド薬の使用量を減らす可能性があることも示している。

報告書（改訂版 1）の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

有害事象名：MedDRA ver. 15.0

2.11.2 安全性の評価

2.11.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 25 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1121 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted]	66/M	White	Non-JP	意識消失	[redacted](23)/ [redacted](30)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Mild

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

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

TEAE: Treatment emergent adverse event. MedDRA (Version 15.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1121_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1121_ae_serious_s_1_j_i.rtf (23JUN2016 - 9:30)

2.12 R668-AD-1117（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2a 相試験（単独療法、国際共同治験）

[Module 5.3.5.1-2]

2.12.1 概要

表 26 - 概要（R668-AD-1117 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1117
治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose Study of the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Subcutaneously-Administered REGN668 in Adult Patients with Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis **中等症から重症の外因性アトピー性皮膚炎の成人患者を対象とした REGN668 皮下投与の有効性、安全性、忍容性、及び薬力学を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験**
治験責任医師： Diamant Thaci, Dr Med, Dept of Dermatology and Venereology, Goethe-University Frankflut/Main, Germany
治験実施医療機関：約 25 施設（欧州）
公表文献： Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2012 年 4 月 [redacted] 日 **最後の患者の完了日**：2013 年 6 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 2a 相
目的： **主要目的**： **中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象に REGN668（デュピルマブ）反復皮下（SC）投与の臨床的有効性を評価する。** **副次目的**： • **本患者集団を対象にデュピルマブ反復 SC 投与の安全性及び忍容性を評価する。** • **本患者集団を対象にデュピルマブ反復 SC 投与の薬力学を評価する。** • **AD の皮膚重症度、皮膚バリア機能測定、及びそう痒に関する質問と探索的なバイオマーカー解析との関係を評価する。** **探索的目的**： • **Quality of Life Index for Atopic Dermatitis（QoLIAD）スコアと探索的なバイオマーカー解析との関係を**

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1117

評価する。

- 循環好酸球数、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、及び総免疫グロブリン E（IgE）の薬力学的応答を評価する。
- ベースライン好酸球数、TARC、ファディアトープ®の結果、及び総 IgE と臨床反応との関連を評価する。

治験方法：

本治験は、中等症から重症の AD 患者を対象にデュピルマブ SC 投与の有効性、安全性及び忍容性、並びに薬力学を評価することを目的とした、28 週間、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、プルーフオブコンセプト試験である。約 100 名の患者がデュピルマブ 300 mg 又はプラセボの SC 投与に 1:1 の割り付け比でランダム化されることが計画された。

本治験は、2 週間のスクリーニング期間、12 週間の治験薬投与期間、及び治験薬投与終了時来院以降の 16 週間の追跡観察期間で構成された。

文書同意を得た後、患者は Day 1／ベースライン来院の約 2 週間前の初回スクリーニング来院時に治験の適格性を評価された。適格性の基準に適合した患者は、Day 1／ベースライン評価及びランダム化の後、デュピルマブ 300 mg 又はプラセボの SC 投与を受けた。治験薬投与期間中、患者は実施医療機関に毎週 1 回来院し、治験薬の投与を受けることとされた。患者は、実施医療機関で毎回治験薬の投与後 2 時間厳密にモニターされた。安全性及び有効性の評価、薬物動態及び抗薬物（デュピルマブ）抗体（ADA）解析並びに探索的なバイオマーカー解析用の血液検体の採取は、各項目のスケジュールに規定されたとおりに実施された。

患者数：

予定：100 名

ランダム化：109 名

投与：109 名

評価：

有効性：109 名

安全性：109 名

薬物動態／抗薬物抗体：109 名／109 名

診断及び選択基準：中等症から重症の AD の成人患者

治験治療

治験薬：

被験薬ー用量／投与経路／投与スケジュール：

デュピルマブ 300 mg は SC 投与とし、週 1 回、12 週間（合計 12 回）投与した。

プラセボー投与経路／投与スケジュール：

プラセボは、タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤型で提供された。デュピルマブと同じ投与経路及びスケジュールで投与した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1117

治験薬以外：

基本治療－用量／投与経路／投与スケジュール：

患者は、ベースライン来院時の少なくとも 7 日前から治験参加期間を通して、添加剤を含まない基本的な保湿剤を 1 日 2 回一定用量で塗布することとした。

評価項目：

主要：

Eczema area and severity index（EASI）スコアのベースラインから Week 12 までの変化率

副次：

有効性評価項目

- Week 12 時点の医師による全般評価（IGA）スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合
- EASI スコアがベースラインから Week 12 までに 50%以上改善を達成した患者の割合（EASI-50 の達成［EASI スコアの 50%以上改善］は、皮膚科医により判断される臨床的意義のある改善の指標である）
- EASI スコアのベースラインから Week 12 までの変化量
- IGA スコアのベースラインから Week 12 までの変化量（又は変化率）
- 体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合、SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコア、そう痒数値評価スケール（NRS）、及び 5 項目そう痒スケールのベースラインから Week 12 までの変化量

安全性評価項目

- 治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）のベースラインから Week 28 までの発現頻度

手順及び評価：

有効性は、EASI、AD 重症度に関する IGA、そう痒 NRS、SCORAD、BSA に占める AD 病変の割合、5 項目そう痒スケール、QoLIAD、及び AD 病変部位の写真で評価した。

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

機能性デュピルマブ濃度及び ADA 測定用の血清検体を項目ごとに規定されたスケジュールの各時点で採取した。研究用検体及び探索的バイオマーカー解析用の検体を項目ごとに規定されたスケジュールの各時点で採取した。任意の皮膚パンチ生検は、患者がその参加を選択した場合に実施することとした。

統計手法：

有効性解析：

有効性解析は、最大の解析対象集団（FAS）に基づくのものとした。

有効性に関する全ての連続変数について、投与群及びベースライン IgE 値の層（スクリーニング時：<150 kU/L、対≥150 kU/L）を固定効果、ベースライン EASI スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。投与群間の差及び信頼区間（CI）を ANCOVA の枠組みで推定した。

レスポンダー（Week 12 時点の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合及び EASI スコアがベースラインから Week 12 までに 50%以上改善を達成した患者の割合）について、カテゴリー解析を実施した。デュピルマブ 300 mg とプラセボとの群間比較は、ベースライン IgE 値の層を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定で行った。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1117

Mixed-effect model repeated measure（MMRM）法を用いて、主要有効性変数に関する感度分析を実施した。このモデルでは、投与群、ベースライン IgE 値の層、選択された来院時点、及び投与群と来院時点の交互作用を固定効果、ベースライン EASI スコアを共変量とした。名目来院時点に関する要因は 3 水準（Week 4、Week 8、及び Week 12）とした。患者内誤差のモデル化には unstructured な相関行列を使用した。Kenward-Roger の近似で分母に関する自由度を推定した。投与群ごとの Week 12 時点の調整平均の推定値を、デュピルマブ 300 mg とプラセボ間の推定値の差、並びに対応する標準誤差（SE）及び関連する 95%CI と共に示した。

欠測値は、最終観測値延長法（LOCF）で補完した。救済治療の使用以降並びに治験薬の投与を中止した患者の早期終了来院以降の有効性データは欠測として扱った。

全てのランダム化された患者の 12 週間データが利用可能になった時点で実施された主要有効性解析に加え、1 回の非盲検下での中間解析が計画され、実施された。第 1 種の過誤（α、有意水準）に関する全体の確率を規定した 0.05 に保つため、Bonferroni 補正した Haybittle-Peto 法を α 消費関数として選択し、主要有効性評価項目に関する有意水準を中間解析で 0.001、最終解析で 0.049 に設定した。

安全性解析：

安全性解析は、安全性解析対象集団（SAF）に基づくのものとした。安全性データは記述統計量を用いて示した。

薬物動態及び抗薬物抗体データの解析：

薬物動態（PK）データは PK 解析対象集団、ADA データは ADA 解析対象集団で解析した。PK 及び ADA データは記述的に解析した。

要約：

集団の特性：

合計 153 名の患者がスクリーニングされ、そのうち 109 名が本治験に組み入れられ、ランダム化された（デュピルマブ群 55 名、プラセボ群 54 名）。ランダム化された患者の内訳を以下に示す。

	Placebo N=54	Dupilumab N=55	Total N=109
Randomized and treated as randomized	54	55	109
Completed the study	24 (44.4%)	41 (74.5%)	65 (59.6%)
Discontinued from the study	30 (55.6%)	14 (25.5%)	44 (40.4%)
Primary reason for discontinuation from study			
AE	3 (5.6%)	1 (1.8%)	4 (3.7%)
Decision by the investigator/sponsor	2 (3.7%)	1 (1.8%)	3 (2.8%)
Inadequate response to study treatment	23 (42.6%)	7 (12.7%)	30 (27.5%)
Lost to follow-up	2 (3.7%)	0	2 (1.8%)
Other[1]	0	2 (3.6%)	2 (1.8%)
Request by patient for reasons other than intolerable AE	0	3 (5.5%)	3 (2.8%)

[1] The “other” reasons for the 2 patients were worsening of AD and worsening of atopic eczema.

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1117

有効性の結果：

有効性に関する結果の概要を以下に示す。

	Placebo N=54	Dupilumab N=55
Primary Endpoint		
Mean percentage change in EASI from baseline at week12	-23.3%	-74.0%*
Secondary endpoints		
IGA 0 or 1 responder rate at week 12	7.4%	40.0%*
EASI 50 responder rate at week 12	35.2%	85.5%*
Mean change in EASI from baseline to week 12	-6.4	-19.9*
Mean change in IGA score from baseline to week 12	-0.6	-1.9*
Mean percent change in IGA score from baseline to week 12	-14.7%	-49.5%*
Mean change in AD affected BSA (%) from baseline to week 12	-9.0	-27.4*
Mean change in SCORAD from baseline to week 12	-9.8	-35.0*
Mean change in Pruritus NRS from baseline to week 12	-0.9	-3.5*
Mean change in 5-D Pruritus from baseline to week 12	-1.9	-7.4*
Exploratory Endpoints		
Mean change in QoLIAD from baseline to week 12	-1.1	-6.8*
Proportion of patients with IGA reduction ≥2 from baseline to week 12	30.8%	74.5%**
Proportion of patients with IGA reduction ≥3 from baseline to week 12	15.4%	29.8%***

Results were based on LOCF analysis.
*P-values for treatment group comparison <0.0001
**P-value for treatment group comparison = 0.0003
***P-value for treatment group comparison = 0.1799

本治験において、デュピルマブ 300 mg の週 1 回 12 週間 SC 投与は、プラセボに比べて、EASI の変化率、IGA 0 又は 1 を達成した患者の割合、EASI-50 を達成した患者の割合、EASI の変化量、IGA の変化量、BSA に占める AD 病変の割合の変化量、SCORAD の変化量、そう痒 NRS の変化量、並びに 5 項目そう痒スケールの変化量の各評価項目で AD の重症度が一貫して有意に低下し、QoLIAD で評価される生活の質（QOL）が改善したことが示された。

安全性の結果：

安全性は、プラセボの投与を 1 回以上受けた 54 名の結果との比較により、デュピルマブの投与を 1 回以上受けた 55 名で評価した。全体として、デュピルマブ 300 mg の週 1 回 12 週間 SC 投与は、本治験での中等症から重症の AD 患者において忍容性が良好であり、プラセボ投与を受けた患者の結果よりも好ましい安全性プロファイルを示した。安全性に関する重要な結果を以下に要約する。

- デュピルマブの投与を受けた患者では 1 名（1.8%）に治験薬との因果関係が関連無しと判断された 1 件の重篤な TEAE（暴行に起因する顔面骨骨折）が報告されたのに対し、プラセボ投与を受けた患者では 7 名（13.0%）に 12 件の重篤な TEAE が報告され、そのうち 4 件（AD の悪化が 2 件、皮膚細菌感染及び腎機能不全の増悪が各 1 件）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事象であった。
- TEAE の全体的な発現頻度は、デュピルマブ群（78.2%）とプラセボ群（81.5%）で同程度であった。デュピルマブの投与を受けた患者に最もよく見られた TEAE は、鼻咽頭炎（40.0%、対プラセボ群 18.5%、以下同順）、頭痛（16.4%、対 13.0%）、及び結膜炎（12.7%、対 3.7%）であった。
- 重度の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボの投与を受けた患者（16.7%）に比べてデュピルマブの投与を受けた患者（7.3%）で低かった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1117

- 治験薬の投与を中止し、本治験からの脱落に至った TEAE の発現頻度は、プラセボ群で 7 名（13.0%）に 10 件に対して、デュピルマブ群では 1 名（1.8%）に 1 件（暴行に起因する顔面骨骨折）と低かった。治験薬の投与中断に至った TEAE は、プラセボ群で 4 名に 4 件が報告されたが、デュピルマブ群では報告されなかった。
- バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見、及び身体所見では、両投与群間に臨床的意義のある変化や差は見られなかった。
- 臨床検査（乳酸脱水素酵素［LDH］を除く）の結果では、両投与群間に臨床的意義のある変化や差は見られなかった。デュピルマブ群では血清 LDH のベースラインからの変化量の平均値が低下傾向を示した。

薬物動態の結果：

機能性デュピルマブのトラフ濃度ー時間プロファイルは、明らかな標的介在性クリアランスを示した。また、デュピルマブ 300 mg の週 1 回 12 週間投与後にトラフ濃度の平均値が定常状態へ近づいているというエビデンスが得られた。

抗デュピルマブ抗体の結果：

抗デュピルマブ抗体は、プラセボ群のいずれの患者においても検出されなかった。デュピルマブの投与を受けた患者 55 名中 4 名に治験薬投与下の ADA 反応が認められた。4 名中 3 名は一過性の低抗体価に、1 名は持続性の高抗体価に分類された。高抗体価は機能性デュピルマブの全身濃度を低下させる影響を認めたが、低抗体価は全て一過性で機能性デュピルマブの全身曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

薬力学及びバイオマーカーの結果：

デュピルマブの投与を受けた患者において、血清 TARC、血清総 IgE、及び LDH の各変化量の低下傾向が見られた。これらのバイオマーカーは AD の疾患活動性及び重症度と関連があることが文献で報告されている。血清 TARC 及び血清総 IgE の低下は、インターロイキン-4 受容体 α サブユニットの遮断により 2 型ヘルパーT 細胞による炎症が抑制されたことに起因する可能性が高い。本治験で観察されたこれらのバイオマーカー並びに LDH の抑制は、デュピルマブの投与後に AD の疾患活動性及び重症度が低下した結果と考えられる。

結論：

本プルーフオブコンセプト試験において、中等症から重症の AD 患者に対するデュピルマブ 300 mg の週 1 回 12 週間 SC 投与は AD の重症度を低下させ、そう痒及び QOL を改善し、早ければ投与開始後 7 日目の初回評価時点で効果の発現が見られるという、明確なエビデンスを示した。

デュピルマブ 300 mg の週 1 回 12 週間投与は、本患者集団において忍容性が良好で、プラセボに比べて好ましい安全性プロファイルを示した。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 14.0

2.12.2 安全性の評価

2.12.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 27 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1117 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo QW

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted] (32,F,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](39)/ 20[redacted](46)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
		ヘルペス性状湿疹	20[redacted](39)/ 20[redacted](46)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (44,M,W)	Non-JP	狭心症	20[redacted](58)/ 20[redacted](61)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (67,M,W)	Non-JP	皮膚細菌感染	20[redacted](80)/ 20[redacted](88)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (30,M,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](40)/ 20[redacted](51)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Mild
[redacted] (52,F,W)	Non-JP	喘息クリーゼ	20[redacted](62)/ 20[redacted](68)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/resolved	Severe
		肺障害	20[redacted](77)/ 20[redacted](90)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (64,F,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](64)/ 20[redacted](79)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (59,M,W)	Non-JP	腎不全	20[redacted](47)/ 20[redacted](57)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
		アトピー性皮膚炎	20[redacted](47)/ 20[redacted](62)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Not applicable	Recovered/resolved	Severe

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
		蜂巣炎	20[redacted](49)/ 20[redacted](62)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
		アトピー性皮膚炎	20[redacted](77)/ 20[redacted](91)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1117_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1117_ae_serious_s_l_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

Treatment group = Dupilumab 300 mg QW

Patient (Age[1],Sex,Race[2])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[3]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted] (22,M,W)	Non-JP	顔面骨骨折	20[redacted](62)/ 20[redacted](64)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1117_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1117_ae_serious_s_1_j_i.rtf (04AUG2016 - 12:43)

2.13　R668-AD-1021（評価資料）　ーアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2b 相用量検討試験（単独療法、日本を含む国際共同治験）

[Module 5.3.5.1-3]

2.13.1 概要

表 28 - 概要（R668-AD-1021 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1021
治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis **中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブ（REGN668）投与の有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカープロファイルを検討するランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量検討試験**
治験責任医師： Diamant Thaçi, MD
治験実施医療機関：91 施設（米国、ドイツ、ポーランド、ハンガリー、チェコ、カナダ、日本）
公表文献：Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):40-52.
治験期間： **最初の患者の組入れ日**：2013 年 5 月 15 日 **最後の患者の完了日**：2014 年 9 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 2b 相
目的： **主要目的**： **中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象にデュピルマブの複数用法・用量の有効性をプラセボと比較して評価する。** **副次目的**： • **中等症から重症の AD の成人患者を対象にデュピルマブの複数用法・用量の安全性をプラセボと比較して評価する。** • **中等症から重症の AD の成人患者を対象にデュピルマブの複数用法・用量の薬物動態（PK）を評価する。** • **中等症から重症の AD の成人患者を対象にデュピルマブの複数用法・用量間で免疫反応の発現可能性を評価し、プラセボと比較する。**

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1021

治験方法：

本治験は、中等症から重症の AD の成人患者を対象として、デュピルマブの毎週投与による用量反応プロファイルを評価することを目的とした、32 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。適格性の基準に適合した患者は、毎週投与を受ける 6 用法・用量群（実薬：5、プラセボ：1）のうちの一つに 1:1:1:1:1:1 の割り付け比でランダム化された。ランダム化は疾患の重症度（中等症 AD／重症 AD）ごと及び地域（日本／その他の地域）ごとに層別化された。

本治験は、スクリーニング期間、治験薬投与期間、及び追跡観察期間で構成された。文書同意を得た後、患者はスクリーニング来院時に治験の適格性を評価された。適格性の基準に適合した患者は、Day 1／ベースライン評価及びランダム化の後、Day 1 から Week 15（Day 106）まで治験薬の週 1 回注射を受けた。最初の 5 回の週 1 回注射は実施医療機関で行われ、患者は注射後 1 時間以上厳密にモニターされた。実施医療機関外で注射を行うことを希望した患者（及び／又は介護者）は、Day 1（ベースライン）、Day 8（Week 1）、Day 15（Week 2）、Day 22（Week 3）、及び Day 29（Week 4）に治験薬の自己注射に関するトレーニングを受けた。自己注射に移行した場合は、以降の電話連絡のみで支障のない一部の治験来院時に、治験薬を実施医療機関外で投与することが許可された。

治験薬投与期間中、患者は毎週 1 回評価を受け、その多くは実施医療機関の来院を通して行われたが、一部は電話連絡のみを必要とした。安全性、臨床検査、及び臨床効果に関する評価は、規定された実施医療機関の来院時に行われた。治験薬投与期間の最終時点は治験薬最終投与から 1 週間後の Week 16 とし、この時点で主要評価項目の評価を行った。追跡観察の来院は Week 18 から Week 32 まで隔週 1 回（Q2W）で行われた。治験最終来院は Week 32 とした。

生化学検査及び血液学的検査、並びに薬物濃度及び抗薬物抗体（ADA）用の検体については、治験中の特定の時点で収集した。デオキシリボ核酸（DNA）分析用の 1 検体及びリボ核酸（RNA）分析用の複数の検体は、追加の遺伝子サブ試験への参加に同意した患者から収集された。

AD の救済治療（例えば、薬物治療及び／又は光線療法）は、治験担当医師の判断に基づき、医学的に必要な場合（例えば、耐え難い AD 症状のコントロールのため）に許可された。救済治療を必要とした患者は、治験薬の投与を中止し、治験の評価をスケジュールに従って継続することが求められた。

治験薬投与期間（Week 16 まで）及び追跡観察期間（Week 18 から Week 32）に予定されていた評価を完了した患者は、非盲検下でデュピルマブの投与を受ける継続投与試験に引き続き参加できる資格を有した。総括報告書の中で概略を示した事前に規定した基準に合致した場合、患者は非盲検の継続投与試験に参加するために追跡観察期間を短縮する（すなわち、Week 20 以降の時点で本治験を早期に終了する）ことができることとした。

患者数：

予定：240 名

ランダム化：380 名

投与：379 名

評価：

有効性：379 名

安全性：379 名

薬物動態：379 名

抗薬物抗体：379 名

診断及び選択基準：中等症から重症の AD の成人患者

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1021

治験治療

治験薬：

被験薬（デュピルマブ）－投与経路／用量／投与スケジュール：

皮下（SC）／100 mg を 4 週毎に 1 回（Q4W）／300 mg Q4W／200 mg Q2W／300 mg Q2W／300 mg を毎週 1 回（QW）

全ての患者は、Day 1 に 2 回の注射（デュピルマブの初回用量：100 mg Q4W 群及び 200 mg Q2W 群は各 400 mg、300 mg QW 群、300 mg Q2W 群、及び 300 mg Q4W 群は各 600 mg）を受けた後、Day 8（Week 1）から Day 106（Week 15）まで毎週 1 回注射を受けた。Q2W 又は Q4W 投与の用法・用量群に割り当てられた患者は、デュピルマブが投与されない週に同容量のプラセボが投与された。

プラセボ－投与経路／投与スケジュール：

プラセボは、タンパク質を含有しないデュピルマブと同じ剤型で提供された。SC／QW。

治験薬以外：

基本治療－用量／投与経路／投与スケジュール：

患者は、ベースライン来院の少なくとも 7 日前から 7 日後まで（Day -7～Day 8）、局所軟化剤（保湿剤）を 1 日 2 回一定用量で塗布することとした。

評価項目：

主要：

Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインから Week 16 までの変化率

副次：

- Week 16 時点の医師による全般評価（IGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほとんど消失）を達成した患者の割合
- IGA スコアがベースラインから Week 16 までに 2 点以上減少した患者の割合
- そう痒スコア（数値評価スケール［NRS］、4 カテゴリースケール）のベースラインからの変化量及び変化率
- EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化量
- SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアのベースラインから Week 16 までの変化量及び変化率
- Week 16 時点の EASI-50、EASI-75、及び EASI-90（EASI スコアのベースラインからの 50%、75%、及び 90%減少）を達成した患者の割合
- Week 16 時点の SCORAD-50、SCORAD-75、及び SCORAD-90（SCORAD スコアのベースラインからの 50%、75%、及び 90%減少）を達成した患者の割合
- 患者自身による湿疹評価（POEM）スコアのベースラインから Week 16 までの変化量及び変化率
- 全般症状スコア（GISS）の各評価項目（紅斑、浸潤／丘疹、擦過傷、苔癬化）のベースラインから Week 16 までの変化量
- GISS 累積スコアのベースラインから Week 16 までの変化量
- 治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）のベースラインから Week 32 までの発現頻度

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1021

手順及び評価：

有効性の評価は、EASI、AD 重症度に関する IGA、そう痒 NRS、そう痒カテゴリースケール、SCORAD、POEM、及び GISS で構成した。

探索的な有効性を目的とした評価には、AD 病変の体表面積（BSA）、患者報告アウトカム質問票（5-D そう痒スケール、皮膚の状態に関するアンケート［DLQI］、そう痒生活の質［QOL］、欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目（EQ-5D）、病院における不安と抑うつに関する質問票［HADS］、患者自身による疾患の状態に関する全般評価、患者自身による治療効果に関する全般評価）、職場や学校の病欠日数の評価を含めた。

安全性の評価は、有害事象（AE）、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）、及び臨床検査で構成した。

機能性デュピルマブ濃度及び ADA 測定用の血清検体を実施スケジュールで規定された各時点で採取した。

研究用検体及び探索的バイオマーカー分析用検体を実施スケジュールで規定された各時点で採取した。

統計手法：

有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施した。全ての有効性変数に関する解析は、プラセボ投与群とデュピルマブの各用量群との対比較で行った。

有効性の主要解析

主要有効性変数は、投与群及びランダム化に用いられた層別因子（中等症／重症、日本／その他の地域）を固定効果、適切なベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

欠測値は、最終観測値延長法（LOCF）で補完した。救済治療薬の使用又は患者が治験を中止した時点以降の有効性データは欠測値として取り扱った。治験薬投与の中止以降も試験を継続した患者の有効性データは解析に含めた。

統計的検定は、有意水準 4.9%で両側検定とした（中間解析の実施のため 0.05 から調整された）。主要評価項目は、階層的検定手順を用いて、多重性の調整を行った。階層的検定手順は、事前に規定した順序（最高用量から最低用量）で行われる逐次検定であり、ある用量に関する帰無仮説が棄却された場合に限り検定を逐次的に継続した。プラセボ群との対比較の順序は 300 mg QW 群、300 mg Q2W 群、200 mg Q2W 群、300 mg Q4W 群、100 mg Q4W 群の順とした。

主要有効性変数の感度分析は、mixed-effect model repeated measure（MMRM）法で行った。本モデルには、投与群、ベースラインの層別因子、来院、及び投与群×来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン×来院の交互作用を共変量として含めた。

主要有効性変数に関する部分集団解析は、次の因子別で行った：ベースラインの層別因子（中等症と重症 AD、日本と他の地域）、ベースラインの体重（全体の中央値未満、全体の中央値以上）、年齢、性別、及び人種。

有効性の副次解析

有効性の連続変数（種々のスコアの変化量及び変化率）は、主要解析に用いた方法（LOCF-ANCOVA、MMRM、及び observed-case 解析）で解析した。

カテゴリー変数は、ランダム化に用いられた層別因子（中等症［IGA=3］／重症［IGA=4］AD）及び地域（日本／その他の地域）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

カテゴリー変数の欠測値は、LOCF で補完、若しくは治療不成功として定義した。

副次有効性評価項目に関する全ての検定は、多重性の調整を行わず、有意水準 4.9%で両側検定とした。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1021

安全性解析

安全性の解析は、安全性解析対象集団（SAF）に基づいた。安全性データは、記述統計量を用いて解析した。

PK 及び ADA データ解析

PK データは PK 解析対象集団で解析し、ADA データは ADA 解析対象集団で解析した。PK 及び ADA データは記述的に解析した。

要約：

集団の特性：

本治験では、合計 452 名の患者がスクリーニングされ、そのうち 380 名が組み入れられ、ランダム化された（100 mg Q4W 群及び 300 mg Q4W 群各 65 名、200 mg Q2W 群 62 名、300 mg Q2W 群 64 名、300 mg QW 群 63 名、プラセボ QW 群 61 名）。

治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ併合群（16.3%［52/319 名］）に比べプラセボ群（26.2%［16/61 名］）で高かった。治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブの用法・用量群間で明らかな用量反応を認めず、300 mg QW 群で最も低かった（7.9%）。最もよく見られた治験薬投与の中止理由は「効果不十分」で、デュピルマブ併合群（7.2%［23/319 名］）に比べプラセボ群（21.3%［13/61 名］）で割合が高かった。「効果不十分」の頻度は、デュピルマブの用法・用量群間で逆向きの用量反応を示し、その範囲は最も低い用量群（100 mg Q4W）で 15.4%（10/65 名）から最も高い用量群（300 mg QW）で 1.6%（1/63 名）であった。

治験（Week 32 まで）を完了した患者の割合は、プラセボ群（68.9%［42/61 名］）とデュピルマブ併合群（73.7%［235/319 名］）で同程度であった。治験を完了した患者の割合は、デュピルマブの用法・用量群間で一様でなく、その範囲は 200 mg Q2W 群で 54.8%（34/62 名）から 300 mg Q4W 群で 84.6%（55/65 名）であった。最もよく見られた治験の中止理由は「その他」で、その中には Week 20 以降に非盲検試験へ移行した患者、同意を撤回した患者、及び転居が含まれていた。「効果不十分」は、デュピルマブ併合群（4.4%［14/319 名］）に比べプラセボ群（14.8%［9/61 名］）で割合が高かった。

人口統計学的特性及びベースライン時の AD の程度及び重症度に関する疾患特性は、投与群間で全般的に一致していた。本治験での日本人患者の割合は 15.3%（58/380 名）であった。日本からの患者の割合は、プラセボ群（13.1%［8/61 名］）とデュピルマブ併合群（15.7%［50/318 名］）で類似しており、デュピルマブの用法・用量群間で均衡していた。

有効性の結果：

本治験は、デュピルマブの全ての用法・用量がプラセボに比べて AD 重症度スコアを改善することを示した。有効性の主要解析の結果は、デュピルマブの EASI スコアのベースラインから Week16 までの減少率が用量依存的で統計的に有意なものであることを示した。プラセボに対する調整平均の差は、-26.8%（100 mg Q4W）、-45.4%（300 mg Q4W）、-47.4%（200 mg Q2W）、-50.1%（300 mg Q2W）、及び-55.7%（300 mg QW）であった。また、デュピルマブの全ての用法・用量で EASI スコアの改善が投与開始から 1 週間後の早期に見られた。

有効性の主要解析の結果は有効性の副次解析の結果からも裏付けられており、全ての副次評価項目においてデュピルマブに好ましい数値的な差が示された。そう痒、SCORAD、POEM、GISS の各スコアのベースラインから Week 16 までの変化量及び変化率、Week 16 時点の IGA が 0 又は 1 を達成した患者の割合、IGA スコアが 2 点以上減少した患者の割合、並びに EASI 及び SCORAD の各スコアの 50%、75%、90%減少を達成した患者の割合で改善が見られた。これらの副次評価項目における改善は、早い場合、投与開始から 1 週間後に見られた。また、探索的な有効性解析の結果においても、デュピルマブに好ましい数値的な差が示されており、BSA スコア及び患者報告アウトカム（DLQI、そう痒 QOL、HADS、患者自身によ

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1021

る疾患の状態に関する全般評価、及び患者自身による治療効果に関する全般評価を含む）の改善が見られた。

効果指標の多くはデュピルマブの全ての用法・用量で速やかな改善を示し、投与開始後 4 週間の反応の大きさは類似していた。これは初回用量の効果によるものと考えられる。

疾患の重症度スコア及び患者報告アウトカムに関する最大の改善は、概して最高用量を投与した二つの群（300 mg Q2W 及び 300 mg QW）で見られた。最低用量（100 mg Q4W）群でのこれらのスコア改善は、より高い用量群に見られたほど頑健なものではなかったことから、100 mg Q4W は至適用量を下回る用法・用量と判断される。

安全性の結果：

中等症から重症の AD 患者を対象とした本治験において、デュピルマブは全体的に良好な忍容性を示し、全ての用法・用量の安全性プロファイルはプラセボ投与を受けた患者のものに比べて好ましいものであった。死亡例の報告はなかった。

重篤な TEAE は 16 名の患者に報告された。重篤な TEAE が認められた患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブの各用法・用量群で同程度であった。最も多く報告された重篤な TEAE は、AD の悪化で、全体で 6 名（プラセボ群で 1 名、100 mg Q4W 群で 4 名、及び 300 mg Q2W 群で 1 名）に認められた。AD の悪化に関連している重篤な TEAE は、いずれも薬剤治療により治験中に消失した。その他の重篤な TEAE は、治験中に 10 種類の器官別大分類（SOC）において各事象 1 名のみに発現し、いずれも治験終了時までに消失した。200 mg Q2W 群の 1 名にアナフィラキシーショックが認められた。本事象は重症度が重度で薬剤治療により消失した。本事象の治験薬との因果関係は治験担当医師により否定された。100 mg Q4W 群の 1 名に喘息の悪化に関連している重篤な TEAE が認められ、本事象の治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象は重症度が中等度で薬剤治療により消失した。

治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった。最もよく見られた治験薬の投与中止に至った TEAE は、AD の悪化に関連している事象で、各投与群に同程度の割合で認められた（各投与群 7.7%以下）。

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。最もよく見られた TEAE は鼻咽頭炎で、本事象はプラセボ群（26.2%）とデュピルマブ併合群（28.0%）に同程度の割合で認められており、デュピルマブの用法・用量群間でも同程度の割合であった。

ヘルペスウイルス感染は、プラセボ投与を受けた患者（1.6%）に比べてデュピルマブ投与を受けた患者（8.2%）に高い発現頻度で認められた。全てのヘルペス感染は重症度が軽度から中等度で、その大多数は限局性の口腔ヘルペスであった。しかしながら、その発現頻度はデュピルマブの最低用量で最も高く、最高用量で最も低く、直接的な用量反応関係は認められなかった。今日までに、インターロイキン（IL）-4 又は IL-13 シグナルの阻害が原発性皮膚ヘルペス感染又は再燃のリスク因子として関与するという報告はない。ヘルペス感染は、先行するデュピルマブの臨床試験において安全性シグナルとして現われていない。

重度の TEAE が認められた患者の割合は、プラセボ群（14.8%）で最も高く、300 mg QW 群（3.2%）で最も低かった。いずれの投与群においても 2 名以上に認められた重度の TEAE は、AD の悪化のみであった。重度の AD が認められた患者の割合は、プラセボ群（6.6%）と 100 mg Q4W 群（7.7%）で最も高かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた患者の割合は、プラセボ群とデュピルマブ併合群で同程度であった。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 は鼻咽頭炎で、本事象が認められた患者の割合は各投与群で同程度であった（各投与群 6.3%以下）。

生化学及び血液学的検査値の平均値及び中央値において、各来院時点での値はベースライン値と概ね一致していたが、一部の項目ではベースラインからの軽微な不規則変動を示した。乳酸脱水素酵素（LDH）値の経時的な低下がデュピルマブの各用法・用量群に見られた。LDH の濃度と AD の重症度との相関関係は文献で報告されている。アルカリホスファターゼの平均値において、中程度の低下がデュピルマブの投与

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1021

を受けた患者に見られており、これは用量依存的な反応を示唆する傾向であった。最大の低下は300 mg QW群に見られた。この群ではベースライン値が約75 IU/Lで、Week 16で約7 IU減少（10%未満の低下）したが、その後の値は投与後観察期間中にはベースライン値への回復傾向にあった。アルカリホスファターゼ増加は広範囲の湿疹やその他の炎症性皮膚疾患のある患者に報告されており、値の低下は治療及び臨床的な改善と関連付けられている。

バイタルサイン、12誘導ECG、及び身体所見では、投与群間に臨床的に意味のある変化や差は見られなかった。

薬物動態の結果：

全体として、検討した5群の全ての用法・用量の範囲において、機能性デュピルマブの曝露量は用量比例性を超える増加を示した。モノクローナル抗体の特徴をよく示し、機能性デュピルマブの全身濃度は体重と相関していた。

ADAの結果：

ADAの発現は、投与量及び初回用量と逆の関係を示し、投与間隔と正の関係を示した。ADAのLOCF解析では、100 mg Q4W群で23.1%、300 mg Q4W群で13.8%、200 mg Q2W群で14.8%、300 mg Q2W群で10.9%、及び300 mg QW群で6.35%の患者がADA陽性であった。本治験を通してADA陽性反応の発現によるデュピルマブの薬力学（PD）的効果に対する影響は見られなかった（EASIのベースラインからの変化率により検討した通り）。

結論：

本用量検討試験では、プルーフオブコンセプト試験であるR668-AD-1117の試験結果を確認した。検討した5群の全ての用法・用量において、プラセボに比べて良好な安全性プロファイルが示された。さらに、100 mg Q4Wの用法・用量の有効性は至適用量を下回るものであったが、5群の全ての用法・用量は効果を有することが確認された。有効性データからは、最も高い用量（300 mg QW）で数値的に優れている用量反応の傾向が示唆された。しかしながら、最高用量の二つの用法・用量（300 mg QWと300 mg Q2W）間の有効性及び安全性結果の差は比較的に小さなものであったことから、第3相検証的試験で両用法・用量についての詳細な検討を行うことが必要と考えられる。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 16.0

2.13.2 安全性の評価

2.13.2.1 有害事象

表 29 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1021 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
Any class	49 (80.3%)	53 (81.5%)	56 (86.2%)	46 (75.4%)	50 (78.1%)	53 (84.1%)	258 (81.1%)
感染症および寄生虫症	36 (59.0%)	41 (63.1%)	41 (63.1%)	30 (49.2%)	36 (56.3%)	40 (63.5%)	188 (59.1%)
鼻咽頭炎	16 (26.2%)	20 (30.8%)	21 (32.3%)	16 (26.2%)	16 (25.0%)	16 (25.4%)	89 (28.0%)
上気道感染	11 (18.0%)	5 (7.7%)	5 (7.7%)	2 (3.3%)	6 (9.4%)	5 (7.9%)	23 (7.2%)
尿路感染	2 (3.3%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	6 (9.8%)	3 (4.7%)	0	14 (4.4%)
口腔ヘルペス	0	5 (7.7%)	3 (4.6%)	2 (3.3%)	3 (4.7%)	0	13 (4.1%)
単純ヘルペス	0	5 (7.7%)	1 (1.5%)	3 (4.9%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	12 (3.8%)
結膜炎	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	6 (9.5%)	10 (3.1%)
皮膚感染	0	3 (4.6%)	1 (1.5%)	2 (3.3%)	2 (3.1%)	0	8 (2.5%)
気管支炎	2 (3.3%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	7 (2.2%)
毛包炎	3 (4.9%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	3 (4.8%)	7 (2.2%)
胃腸炎	2 (3.3%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	7 (2.2%)
膿痂疹	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (3.3%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	7 (2.2%)
インフルエンザ	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	6 (1.9%)
細菌性結膜炎	0	0	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	5 (1.6%)
膀胱炎	2 (3.3%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	5 (1.6%)
ウイルス性胃腸炎	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	4 (1.3%)
咽頭炎	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	4 (1.3%)
副鼻腔炎	0	1 (1.5%)	0	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	4 (1.3%)
皮膚細菌感染	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0	0	4 (1.3%)
ウイルス性上気道感染	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)	4 (1.3%)
細菌性気管支炎	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (0.9%)
下気道感染	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (0.9%)
鼻炎	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
ウイルス感染	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)
蜂巣炎	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
感染性皮膚炎	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
膿痂疹性湿疹	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (0.6%)
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (0.6%)
せつ	3 (4.9%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
消化管感染	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
麦粒腫	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
歯髄炎	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (0.6%)
扁桃炎	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (0.6%)
外陰腟真菌感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
膿瘍	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
四肢膿瘍	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
細菌性腟症	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
細菌尿	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
感染性湿疹	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
精巣上体炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
丹毒	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
眼感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
細菌性眼感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚真菌感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
ウイルス性消化管感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
手足口病	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
帯状疱疹	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
細菌性角膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
肺感染	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
中耳炎	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
爪囲炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
扁桃周囲膿瘍	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
術後創感染	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
膿尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
気道感染	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
ブドウ球菌感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
重複感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
頭部白癬	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
歯膿瘍	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
腟感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
ウイルス性気管支炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
水疱性膿痂疹	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
外耳炎	2 (3.3%)	0	0	0	0	0	0
処置後感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
歯感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	17 (27.9%)	22 (33.8%)	16 (24.6%)	14 (23.0%)	24 (37.5%)	15 (23.8%)	91 (28.6%)
アトピー性皮膚炎	11 (18.0%)	14 (21.5%)	10 (15.4%)	8 (13.1%)	14 (21.9%)	8 (12.7%)	54 (17.0%)
そう痒症	3 (4.9%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	11 (3.5%)
蕁麻疹	0	4 (6.2%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	6 (1.9%)
ざ瘡	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	3 (4.7%)	0	5 (1.6%)
脱毛症	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	3 (0.9%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	3 (4.8%)	3 (0.9%)
湿疹	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	3 (0.9%)
接触性皮膚炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
皮膚疼痛	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
円形脱毛症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
水疱	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
びまん性脱毛症	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
異汗性湿疹	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
紅斑	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
多汗症	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
寝汗	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
脂肪織炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
斑状皮疹	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
丘疹性皮疹	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
酒さ	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚臭異常	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
皮膚熱感	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
物理的蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
尋常性白斑	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
コリン性蕁麻疹	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	6 (9.8%)	11 (16.9%)	10 (15.4%)	10 (16.4%)	8 (12.5%)	12 (19.0%)	51 (16.0%)
頭痛	2 (3.3%)	7 (10.8%)	5 (7.7%)	9 (14.8%)	5 (7.8%)	8 (12.7%)	34 (10.7%)
浮動性めまい	3 (4.9%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (0.9%)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
片頭痛	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
失神	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
運動失調	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
手根管症候群	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
頚腕症候群	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
注意力障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
異常感覚	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
味覚異常	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
顔面不全麻痺	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
錯感覚	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
失神寸前の状態	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
感覚消失	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
傾眠	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
振戦	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
神経痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	9 (14.8%)	12 (18.5%)	7 (10.8%)	8 (13.1%)	7 (10.9%)	9 (14.3%)	43 (13.5%)
下痢	2 (3.3%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	3 (4.9%)	3 (4.7%)	1 (1.6%)	11 (3.5%)
悪心	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	8 (2.5%)
上腹部痛	1 (1.6%)	4 (6.2%)	0	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	7 (2.2%)
嘔吐	3 (4.9%)	0	0	4 (6.6%)	0	1 (1.6%)	5 (1.6%)
消化不良	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	4 (1.3%)
腹痛	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)
腹部不快感	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (0.6%)
齲歯	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
痔核	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
腹部膨満	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
肛門脱	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
便秘	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
横隔膜ヘルニア	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
口内乾燥	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
放屁	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
食中毒	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
胃炎	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
消化管刺激症状	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
血便排泄	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
歯の発育障害	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
歯痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
クローン病	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (11.5%)	9 (13.8%)	11 (16.9%)	8 (13.1%)	5 (7.8%)	9 (14.3%)	42 (13.2%)
疲労	3 (4.9%)	0	4 (6.2%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	8 (2.5%)
注射部位紅斑	0	0	3 (4.6%)	0	3 (4.7%)	2 (3.2%)	8 (2.5%)
悪寒	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	0	3 (0.9%)
注射部位疼痛	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (3.3%)	0	0	3 (0.9%)
注射部位腫脹	0	1 (1.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (0.9%)
注射部位蕁麻疹	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)
発熱	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	0	3 (0.9%)
胸痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (0.6%)
注射部位漏出	0	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.6%)
注射部位血腫	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
医療機器関連損傷	0	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.6%)
倦怠感	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
胸部不快感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位硬結	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位炎症	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
注射部位刺激感	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位結節	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
注射部位浮腫	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
注射部位熱感	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
温度変化不耐症	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
口渇	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (11.5%)	9 (13.8%)	4 (6.2%)	9 (14.8%)	8 (12.5%)	9 (14.3%)	39 (12.3%)
咳嗽	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (3.3%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)	11 (3.5%)
口腔咽頭痛	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	2 (3.3%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	9 (2.8%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
喘息	2 (3.3%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	7 (2.2%)
鼻閉	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	4 (1.3%)
アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
発声障害	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
鼻出血	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
呼吸困難	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
呼吸不全	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	2 (3.3%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
鼻漏	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
上気道うっ血	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
喘鳴	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	5 (8.2%)	6 (9.2%)	12 (18.5%)	8 (13.1%)	3 (4.7%)	8 (12.7%)	37 (11.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.3%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	9 (2.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	0	2 (3.2%)	5 (1.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	5 (1.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.9%)	0	0	5 (1.6%)
血中トリグリセリド増加	0	0	4 (6.2%)	0	1 (1.6%)	0	5 (1.6%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.5%)	2 (3.3%)	0	0	3 (0.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	3 (0.9%)
体重減少	0	0	2 (3.1%)	0	0	0	2 (0.6%)
体重増加	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター検査陽性	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
ヒスタミン濃度増加	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
筋酵素上昇	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
尿中白血球陽性	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (9.8%)	8 (12.3%)	5 (7.7%)	6 (9.8%)	10 (15.6%)	8 (12.7%)	37 (11.6%)
関節痛	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.6%)	4 (6.3%)	1 (1.6%)	11 (3.5%)
背部痛	5 (8.2%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.2%)	9 (2.8%)
滑液包炎	0	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	5 (1.6%)
四肢痛	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	4 (1.3%)
筋痙縮	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (0.9%)
鼠径部痛	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
腱炎	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
関節炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
骨痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
側腹部痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
成長痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
関節硬直	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
関節腫脹	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
筋緊張	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
頚部痛	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
脊椎痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
開口障害	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
骨壊死	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (3.3%)	6 (9.2%)	5 (7.7%)	8 (13.1%)	4 (6.3%)	9 (14.3%)	32 (10.1%)
アレルギー性結膜炎	2 (3.3%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	6 (9.8%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	15 (4.7%)
眼瞼炎	0	0	0	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	4 (1.3%)
白内障	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	3 (0.9%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (0.6%)
眼の炎症	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
眼部腫脹	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
アレルギー性角膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
アトピー性角結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
眼瞼外反	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
眼のアレルギー	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
光視症	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
霧視	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	5 (8.2%)	3 (4.6%)	4 (6.2%)	4 (6.6%)	5 (7.8%)	2 (3.2%)	18 (5.7%)
リンパ節症	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	7 (2.2%)
好酸球増加症	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (4.7%)	0	6 (1.9%)
貧血	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (0.6%)
白血球増加症	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
好中球増加症	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
白血球減少症	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
リンパ球減少症	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
好中球減少症	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (8.2%)	2 (3.1%)	5 (7.7%)	5 (8.2%)	2 (3.1%)	4 (6.3%)	18 (5.7%)
靱帯捻挫	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	5 (1.6%)
処置による疼痛	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	0	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)
挫傷	2 (3.3%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (0.6%)
骨亀裂	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
頭部損傷	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
角膜損傷	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
関節脱臼	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
関節損傷	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
裂傷	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
靱帯損傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
四肢損傷	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
半月板損傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
軟部組織損傷	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
刺創	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
サンバーン	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
動物咬傷	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (1.6%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	11 (3.5%)
不眠症	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	4 (1.3%)
怒り	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
不安	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
不安障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
燃え尽き症候群	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
うつ病	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
易刺激性	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
自殺念慮	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
免疫系障害	2 (3.3%)	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (4.7%)	3 (4.8%)	9 (2.8%)
季節性アレルギー	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	3 (4.8%)	5 (1.6%)
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
食物アレルギー	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
過敏症	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	3 (4.9%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	0	3 (4.7%)	2 (3.2%)	9 (2.8%)
高脂血症	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
高尿酸血症	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
食欲減退	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
食欲亢進	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
鉄欠乏	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
ビタミンD欠乏	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
痛風	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	3 (4.7%)	1 (1.6%)	7 (2.2%)
蛋白尿	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	4 (1.3%)
間質性膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
血尿	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
ケトン尿	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎結石症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 100 mg Q4W (N=65)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=65)	Dupilumab 200 mg Q2W (N=61)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=64)	Dupilumab 300 mg QW (N=63)	Dupilumab Combined (N=318)
生殖系および乳房障害	1 (1.6%)	0	6 (9.2%)	0	0	1 (1.6%)	7 (2.2%)
月経困難症	0	0	3 (4.6%)	0	0	1 (1.6%)	4 (1.3%)
乳房腫大	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
乳房腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
乳房圧痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
月経過多	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
不規則月経	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
無月経	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (3.3%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	6 (1.9%)
高血圧	2 (3.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (0.9%)
ほてり	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.6%)
血栓性静脈炎	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
心臓障害	0	0	0	2 (3.3%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	5 (1.6%)
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (0.6%)
頻脈	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.6%)
心室内伝導障害	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)
耳痛	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.6%)
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
内分泌障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
発育性股関節形成不全	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
人工流産	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (20JUN2016 - 1:23)

表 30 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%） - 安全性解析対象集団（R668-AD-1021 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
Any class	15 (24.6%)	22 (33.8%)	16 (24.6%)	16 (26.2%)	19 (29.7%)	24 (38.1%)	97 (30.5%)
感染症および寄生虫症	6 (9.8%)	6 (9.2%)	7 (10.8%)	5 (8.2%)	5 (7.8%)	8 (12.7%)	31 (9.7%)
鼻咽頭炎	1 (1.6%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	3 (4.9%)	2 (3.1%)	4 (6.3%)	15 (4.7%)
口腔ヘルペス	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	5 (1.6%)
気管支炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (0.6%)
尿路感染	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	2 (0.6%)
膿瘍	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
細菌性気管支炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
毛包炎	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
膿痂疹	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
中耳炎	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚感染	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
上気道感染	1 (1.6%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
水疱性膿痂疹	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.3%)	6 (9.2%)	6 (9.2%)	5 (8.2%)	3 (4.7%)	6 (9.5%)	26 (8.2%)
注射部位紅斑	0	0	3 (4.6%)	0	3 (4.7%)	2 (3.2%)	8 (2.5%)
疲労	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0	0	3 (0.9%)
注射部位疼痛	0	1 (1.5%)	0	2 (3.3%)	0	0	3 (0.9%)
注射部位腫脹	0	1 (1.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (0.9%)
注射部位蕁麻疹	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)
注射部位漏出	0	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.6%)
注射部位血腫	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
悪寒	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位硬結	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位炎症	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
注射部位刺激感	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
注射部位結節	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
注射部位浮腫	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
注射部位熱感	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
発熱	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
温度変化不耐症	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.6%)	9 (13.8%)	2 (3.1%)	5 (8.2%)	5 (7.8%)	4 (6.3%)	25 (7.9%)
アトピー性皮膚炎	4 (6.6%)	5 (7.7%)	2 (3.1%)	2 (3.3%)	5 (7.8%)	1 (1.6%)	15 (4.7%)
そう痒症	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	3 (0.9%)
皮膚疼痛	0	2 (3.1%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
脱毛症	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
びまん性脱毛症	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
湿疹	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
紅斑	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
多汗症	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
斑状皮疹	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
丘疹性皮疹	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚臭異常	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
皮膚熱感	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	4 (6.2%)	1 (1.5%)	3 (4.9%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	13 (4.1%)
頭痛	0	2 (3.1%)	0	3 (4.9%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	8 (2.5%)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
異常感覚	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
味覚異常	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
顔面不全麻痺	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
錯感覚	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	4 (6.3%)	10 (3.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
体重増加	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3%)	3 (4.6%)	0	2 (3.3%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	8 (2.5%)
鼻閉	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	4 (1.3%)
咳嗽	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (0.6%)
喘息	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	4 (6.6%)	0	3 (4.6%)	0	3 (4.7%)	0	6 (1.9%)
好酸球増加症	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.3%)
リンパ球減少症	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
好中球減少症	2 (3.3%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
貧血	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)	5 (1.6%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
眼の炎症	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
眼瞼外反	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
光視症	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸障害	0	3 (4.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	5 (1.6%)
上腹部痛	0	2 (3.1%)	0	0	0	0	2 (0.6%)
悪心	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (0.6%)
口内乾燥	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
消化不良	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
嘔吐	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3%)	1 (1.5%)	0	0	4 (6.3%)	0	5 (1.6%)
鼡径部痛	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.6%)
関節痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
背部痛	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
関節硬直	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
筋痙縮	1 (1.6%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
四肢痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
心室内伝導障害	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.3%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
不眠症	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
ケトン尿	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
血管障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
ほてり	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=61)	Dupilumab 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)
耳および迷路障害	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_relation_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_socpt_relation_s_t_j_i.rtf (20JUN2016 - 1:20)

2.13.2.2 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 31 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1021 試験、投与群別）

Treatment group: Placebo QW

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type[3]	Related to IMP	Action Taken with IMP[4]	Out come [5]	Severity
[redacted]	45/M	White	Non-JP	骨壊死	[redacted](47)/ [redacted](151)	Y	Y/3	NR	4	1	Severe
[redacted]	19/F	Black or african american	Non-JP	人工流産	[redacted](224)/ [redacted](225)	Y	Y/6	NR	6	1	Mild
[redacted]	43/M	White	Non-JP	発育性股関節形成不全	[redacted](140)/ [redacted](149)	Y	Y/3	NR	6	1	Severe
[redacted]	49/M	White	Non-JP	アトピー性皮膚炎	[redacted](22)/ [redacted](32)	Y	Y/3	NR	3	1	Severe

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

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

[3]Serious AE Type: 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.

[4]Action Taken w. IMP: 1 = Unsure, 2= Dose Reduced, 3 = Dose Withdrawn Permanently, 4 = Dose Not Changed, 5 = Not Known, 6 = Not Applicable

[5]Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovered/Resolved with Sequelae, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovering/Resolving, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1021_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_serious_s_l_j_i.rtf (22JUN2016 - 8:47)

Treatment group: Dupilumab 100 mg Q4W

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type[3]	Related to IMP	Action Taken with IMP[4]	Out come [5]	Severity
[redacted]	22/M	White	Non-JP	アトピー性皮膚炎	[redacted](72)/ [redacted](79)	Y	Y/3	R	3	1	Severe
[redacted]	27/M	White	Non-JP	アトピー性皮膚炎	[redacted](31)/ [redacted](42)	Y	Y/3	R	3	1	Severe
[redacted]	42/F	White	Non-JP	アトピー性皮膚炎	[redacted](125)/ [redacted](136)	Y	Y/3	NR	3	1	Severe
				蜂巣炎	[redacted](156)/ [redacted](163)	Y	Y/3	NR	6	1	Severe
[redacted]	25/F	White	Non-JP	喘息	[redacted](80)/ [redacted](85)	Y	Y/3	R	3	1	Moderate
[redacted]	33/M	White	Non-JP	アトピー性皮膚炎	[redacted](117)/ [redacted](124)	Y	Y/3	R	6	1	Severe
				アトピー性皮膚炎	[redacted](133)/ [redacted](157)	Y	Y/3	NR	6	1	Severe

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

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

[3]Serious AE Type: 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.

[4]Action Taken w. IMP: 1 = Unsure, 2= Dose Reduced, 3 = Dose Withdrawn Permanently, 4 = Dose Not Changed, 5 = Not Known, 6 = Not Applicable

[5]Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovered/Resolved with Sequelae, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovering/Resolving, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1021_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_serious_s_1_j_i.rtf (22JUN2016 - 8:47)

Treatment group: Dupilumab 300 mg Q4W

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type[3]	Related to IMP	Action Taken with IMP[4]	Out come [5]	Severity
[redacted]	48/M	Black or african american	Non-JP	扁桃周囲膿瘍	[redacted](117)/ [redacted](129)	Y	Y/3	NR	6	1	Severe
[redacted]	43/F	Black or african american	Non-JP	自殺念慮	[redacted](178)/ [redacted](184)	Y	Y/3	NR	6	1	Severe
[redacted]	44/M	White	Non-JP	剥脱性皮膚炎	[redacted](118)/ [redacted](121)	Y	Y/3	NR	6	1	Moderate

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

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

[3]Serious AE Type: 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.

[4]Action Taken w. IMP: 1 = Unsure, 2= Dose Reduced, 3 = Dose Withdrawn Permanently, 4 = Dose Not Changed, 5 = Not Known, 6 = Not Applicable

[5]Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovered/Resolved with Sequelae, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovering/Resolving, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1021_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_serious_s_l_j_i.rtf (22JUN2016 - 8:47)

Treatment group: Dupilumab 200 mg Q2W

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type[3]	Related to IMP	Action Taken with IMP[4]	Out come [5]	Severity
[redacted]	19/F	White	Non-JP	アナフィラキシーショック	[redacted](21)/ [redacted](22)	Y	Y/2	NR	4	1	Severe
				呼吸不全	[redacted](21)/ [redacted](23)	Y	Y/2	NR	4	1	Severe
				頻脈	[redacted](21)/ [redacted](22)	Y	Y/6	NR	4	1	Moderate

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

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

[3]Serious AE Type: 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.

[4]Action Taken w. IMP: 1 = Unsure, 2= Dose Reduced, 3 = Dose Withdrawn Permanently, 4 = Dose Not Changed, 5 = Not Known, 6 = Not Applicable

[5]Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovered/Resolved with Sequelae, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovering/Resolving, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1021_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_serious_s_1_j_i.rtf (22JUN2016 - 8:47)

Treatment group: Dupilumab 300 mg Q2W

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type[3]	Related to IMP	Action Taken with IMP[4]	Out come [5]	Severity
[redacted]	46/M	White	Non-JP	失神	[redacted](58)/ [redacted](58)	Y	Y/6	NR	4	1	Mild
[redacted]	30/M	White	Non-JP	アトピー性皮膚炎	[redacted](31)/ [redacted](35)	Y	Y/3	NR	3	1	Moderate

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

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

[3]Serious AE Type: 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.

[4]Action Taken w. IMP: 1 = Unsure, 2= Dose Reduced, 3 = Dose Withdrawn Permanently, 4 = Dose Not Changed, 5 = Not Known, 6 = Not Applicable

[5]Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovered/Resolved with Sequelae, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovering/Resolving, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1021_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_serious_s_1_j_i.rtf (22JUN2016 - 8:47)

Treatment group: Dupilumab 300 mg QW

Subject ID	Age[1]/ Gender	Race	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type[3]	Related to IMP	Action Taken with IMP[4]	Out come [5]	Severity
[redacted]	19/M	White	Non-JP	ウイルス感染	[redacted](17)/ [redacted](22)	Y	Y/3	NR	4	1	Moderate

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

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

[3]Serious AE Type: 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.

[4]Action Taken w. IMP: 1 = Unsure, 2= Dose Reduced, 3 = Dose Withdrawn Permanently, 4 = Dose Not Changed, 5 = Not Known, 6 = Not Applicable

[5]Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovered/Resolved with Sequelae, 3 = Not Recovered/Not Resolved, 4 = Recovering/Resolving, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1021_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1021_ae_serious_s_1_j_i.rtf (22JUN2016 - 8:47)

2.13.2.3 個別症例の詳細

- 重篤な TEAE

重篤な TEAE は、全集団ではプラセボ群で 61 名中 4 名（6.6%）、デュピルマブ併合群で 318 名中 12 名（3.8%）に認められた（100 mg Q4W 群 5 名、300 mg Q4W 群 3 名、200 mg Q2W 群 1 名、300 mg Q2W 群 2 名、及び 300 mg QW 群 1 名）。日本人集団ではいずれの投与群でも認められなかった。

個別症例の詳細を、[Module 5.3.5.1-3: R668-AD-1021 試験 CSR 10 項 Patient Narratives]に示した。

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

2.14　R668-AD-1334（評価資料）　ーアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 3 相検証的試験（単独療法、日本を含む国際共同治験［SOLO1］）

[Module 5.3.5.1-4]

2.14.1 概要

表 32 - 概要（R668-AD-1334 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1334
治験の標題： A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis 中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討する第 3 相検証的試験
治験責任医師又は治験調整医師：Lisa Beck
治験実施医療機関：138 施設（10 ヵ国：米国、ドイツ、日本、エストニア、スペイン、カナダ、デンマーク、ブルガリア、シンガポール、フィンランド）
公表文献：該当無し
治験期間：2014 年 10 月 [redacted] 日～2016 年 2 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 3 相
目的： 主要目的： 中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者におけるデュピルマブ単独療法の有効性をプラセボ投与と比較して示す。 副次目的： 中等症から重症の AD の成人患者におけるデュピルマブ単独療法の安全性をプラセボ投与と比較して評価する。
治験方法： 本治験は、中等症から重症の AD を有し、AD の外用薬の投与で効果不十分であった、又は忍容性が見られなかったことが記録されている成人患者におけるデュピルマブの単独療法の有効性及び安全性を検証するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。 本治験は 16 週間の治験薬投与期間、及び 12 週間の追跡調査期間で構成した。本治験全体の期間は、本治験を完了した患者は 28 週間であり、16 週間の治験薬投与期間後に維持療法試験（適格な場合）又は延長試験に移行した患者は 16 週間であった。維持療法試験に移行しなかった患者では追跡調査期間を 4～12 週間とし、4 週間後以降は疾患の重症度によって延長試験に移行することができた。 16 週間の治験薬投与期間中、患者を毎週来院（一部は電話での対応可）させ、規定した実施スケジュールに従い、安全性の臨床検査、デュピルマブの血清中濃度及び抗薬物抗体（ADA）用の検体の採取、並びに

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1334

臨床的な評価を行った。

患者数：

予定：600 名

ランダム化：671 名

投与：669 名

評価：

有効性／薬力学：最大の解析対象集団（FAS）：671 名、治験実施計画書適合集団（PPS）：646 名／671 名

安全性：669 名

薬物動態：656 名

診断及び選択基準：中等症から重症の AD の成人患者

治験治療

治験薬：

デュピルマブ

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

投与経路：皮下（SC）

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

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

プラセボ

剤型：デュピルマブと同じ剤型でタンパク質を含有しない製剤

投与経路：SC

用法・用量：デュピルマブと同様のスケジュールで投与した。

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

治験薬以外：

基本治療：

保湿剤（皮膚軟化剤）

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

投与期間：16 週間

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

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1334

評価項目：

主要評価項目：

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

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

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

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

主要な副次評価項目：

主要な副次評価項目は次のとおりとした。

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

手順及び評価：

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

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

統計手法：

有効性の解析

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

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

有効性の副次評価項目の 2 値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1334

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

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

安全性の解析

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

要約：

集団の特性：

全体で 917 名の患者にスクリーニングを行い、うち 671 名を本治験に組み入れ、ランダム化した（デュピルマブ 300 mg Q2W 群に 224 名、QW 群に 223 名、プラセボ群に 224 名）。

671 名中 553 名は、維持療法試験（246/671 名）又は非盲検延長試験（307/671 名）に移行した。本治験全体で 118 名が他試験に移行せず、うち 43 名（6.4%）は本治験（Week 28 まで）を完了し、75 名（11.2%）は本治験を中止した。治験を中止した患者の割合は、デュピルマブ併合群（8.9%）よりプラセボ群（15.6%）で高く、本治験の中止理由で多かったものは「患者の申し出」（5.5%、デュピルマブ群よりプラセボ群で高い割合）、及び「AE」（1.6%、デュピルマブ群とプラセボ群で同様の割合）であった。

治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（7.1%）、及び QW 群（11.7%）よりプラセボ群（17.9%）で高かった。治験薬の投与中止理由で多かったものは「AE」（3.3%）、「効果不十分」（2.7%）、及び「その他」（5.8%）であり、これらはいずれもデュピルマブ群よりプラセボ群で割合が高かった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1334

有効性の結果：

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

	Placebo N=224	Dupilumab 300 mg Q2W N=224	Dupilumab 300 mg QW N=223
Primary/Co-primary Endpoints			
Proportion of patients with IGA 0 or 1 and a reduction from baseline of ≥2 points at week 16	10.3%	37.9%*	37.2%*
Proportion of patients with EASI-75 at week 16	14.7%	51.3%*	52.5%*
Key Secondary Endpoints			
Proportion of patients with improvement (reduction ≥4 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 16	12.3%	40.8%*	40.3%*
Proportion of patients with improvement (reduction ≥3 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 16	17.2%	46.8%*	51.7%*
Least squares mean percent change from baseline to week 16 in weekly average of peak daily pruritus NRS	-26.1%	-51.0%*	-48.9%*
Proportion of patients with improvement (reduction ≥4 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 4	6.1%	16.0%**	23.4%*
Proportion of patients with improvement (reduction ≥4 points) of weekly average of peak daily pruritus NRS from baseline to week 2	3.3%	9.4%***	9.5%****

Results were based on patient considered non-responder after rescue treatment use analysis. Least squares means were based on MI method with censoring after rescue treatment use.
*P-values for comparison <0.0001
**P-value for comparison =0.0012
***P-value for comparison =0.0097
****P-value for comparison =0.0094

安全性の結果：

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

- 感染症全般、及び特に注目すべき AE と規定した感染症では、プラセボと比較してデュピルマブでの増加は見られなかった。デュピルマブの投与に起因する過敏症、アナフィラキシー様反応は見られなかった。デュピルマブと関連する注射部位反応（ISR）の発現頻度はプラセボと比較して増加し、タンパク質を含有するバイオ医薬品の SC 注射と一貫していた。重要な所見として、ISR で重度の、又は重篤な事象は発現せず、ISR で中止した患者はいなかった。
- 本治験中に死亡した患者はいなかった。
- 治験中に治験薬投与下に発現した重篤な有害事象を 1 件以上発現した患者の割合は全体的に低く、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者（3.1%）、及び QW 群の患者（0.9%）では、プラセボ群の患者（5.4%）より数値的に低かった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1334

- 本治験中の治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現した AE（TEAE）を 1 件以上発現した患者の割合は全体的に低かったが、デュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者（1.7%）、QW 群の患者（1.8%）では、プラセボ群（0.9%）より数値的に高かった。
- 治験中に TEAE を 1 件以上発現した患者の割合に群間で大きな違いはなかったが、デュピルマブ 300 mg Q2W 群（74.7%）、及び QW 群（69.3%）でプラセボ群（66.7%）より数値的には高かった。発現した割合が最も高かった TEAE はアトピー性皮膚炎（増悪又は悪化）であり、その割合はデュピルマブ 300 mg Q2W 群の患者（15.7%）、及び QW 群の患者（9.6%）でプラセボ群（30.6%）より低かった。
- 治験中の結膜炎の発現率はデュピルマブ群でプラセボ群より高く（デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 4.8%、QW 群で 3.2%、プラセボ群で 1.4%）、アレルギー性結膜炎の発現率も同様（デュピルマブ 300 mg Q2W 群で 5.2%、QW 群で 3.7%、プラセボ群で 1.4%）であった。これらの事象のうち、アレルギー性結膜炎を発現した 1 名が治験薬の投与を中止したが、残りの患者は中止に至らなかった。結膜炎を発現した 1 名及びアレルギー性結膜炎を発現した 3 名の重症度は重度と判定されたが、結膜炎を発現した残りの 21 名及びアレルギー性結膜炎を発現した残りの 24 名は軽度又は中等度と判定された。
- 各来院時の生化学検査及び血液学検査の平均値及び中央値は、ベースラインと概ね同様の値、又はベースラインからの軽微な変化が不規則に見られた程度であった。デュピルマブ群では、乳酸脱水素酵素においてベースライン後の経時的な減少が見られたが、ベースラインで高値であったが治験中に正常値となった患者の割合はデュピルマブ群でプラセボ群より高かった。
- デュプルマブ投与患者では一過性の好酸球数の増加が見られたが、好酸球数の増加に伴う臨床上の変化は見られなかった。

結論：

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

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

有害事象名：MedDRA ver. 18.0

2.14.2 安全性の評価

2.14.2.1 有害事象

表 33 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE を発現した患者数（%）
- 安全性解析対象集団（R668-AD-1334 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
Any class	148 (66.7%)	171 (74.7%)	151 (69.3%)	322 (72.0%)
感染症および寄生虫症	73 (32.9%)	85 (37.1%)	76 (34.9%)	161 (36.0%)
鼻咽頭炎	22 (9.9%)	27 (11.8%)	26 (11.9%)	53 (11.9%)
上気道感染	7 (3.2%)	7 (3.1%)	12 (5.5%)	19 (4.3%)
結膜炎	3 (1.4%)	11 (4.8%)	7 (3.2%)	18 (4.0%)
口腔ヘルペス	4 (1.8%)	9 (3.9%)	4 (1.8%)	13 (2.9%)
単純ヘルペス	3 (1.4%)	8 (3.5%)	2 (0.9%)	10 (2.2%)
細菌性結膜炎	1 (0.5%)	2 (0.9%)	4 (1.8%)	6 (1.3%)
毛包炎	5 (2.3%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	5 (1.1%)
胃腸炎	0	4 (1.7%)	1 (0.5%)	5 (1.1%)
膀胱炎	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (0.9%)
膿痂疹	5 (2.3%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (0.9%)
インフルエンザ	1 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (0.9%)
副鼻腔炎	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
気管支炎	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
ヘルペス性状湿疹	2 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
眼感染	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
せつ	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
咽頭炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
皮膚感染	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
細菌尿	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
蜂巣炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
ウイルス性結膜炎	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
伝染性軟属腫	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
中耳炎	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
尿路感染	5 (2.3%)	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
汗腺膿瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
無症候性細菌尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
細菌感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性敗血症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
耳感染	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膿痂疹性湿疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼瞼感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
麦粒腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
腎感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
乳腺炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
外耳炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
真菌性外耳炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
気道感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻炎	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
唾液腺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌性膿痂疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
癜風	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
創傷感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
医療機器関連感染	1 (0.5%)	0	0	0
丹毒	1 (0.5%)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.9%)	0	0	0
消化管感染	1 (0.5%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	0	0
敗血症	1 (0.5%)	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.5%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
足部白癬	2 (0.9%)	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (9.0%)	41 (17.9%)	50 (22.9%)	91 (20.4%)
注射部位反応	13 (5.9%)	19 (8.3%)	41 (18.8%)	60 (13.4%)
疲労	2 (0.9%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)	7 (1.6%)
発熱	2 (0.9%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
注射部位紅斑	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	5 (1.1%)
末梢性浮腫	1 (0.5%)	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (0.9%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	3 (1.3%)	0	3 (0.7%)
倦怠感	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
無力症	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
胸部不快感	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
注射部位疼痛	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
悪寒	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
顔面浮腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
異常感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
熱感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
炎症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位炎症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
末梢腫脹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位内出血	1 (0.5%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	80 (36.0%)	53 (23.1%)	34 (15.6%)	87 (19.5%)
アトピー性皮膚炎	68 (30.6%)	36 (15.7%)	21 (9.6%)	57 (12.8%)
ざ瘡	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
発疹	1 (0.5%)	4 (1.7%)	0	4 (0.9%)
接触性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
蕁麻疹	4 (1.8%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
脱毛症	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
間擦疹	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
皮膚病変	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
日光角化症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
円形脱毛症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
びまん性脱毛症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
紅斑	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
環状紅斑	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
過角化	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
斑	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
汗疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪肥厚	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
そう痒症	5 (2.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
乾癬	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
中隔性脂肪組織炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚びらん	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
日光皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
中毒性皮疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
多汗症	1 (0.5%)	0	0	0
嵌入爪	1 (0.5%)	0	0	0
爪壊死	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚硬結	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	21 (9.5%)	30 (13.1%)	13 (6.0%)	43 (9.6%)
頭痛	13 (5.9%)	21 (9.2%)	11 (5.0%)	32 (7.2%)
浮動性めまい	4 (1.8%)	3 (1.3%)	0	3 (0.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
感覚鈍麻	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
片頭痛	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
錯感覚	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
健忘	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
知覚過敏	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
灼熱感	1 (0.5%)	0	0	0
意識消失	1 (0.5%)	0	0	0
神経圧迫	1 (0.5%)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.5%)	0	0	0
失神	1 (0.5%)	0	0	0
眼障害	6 (2.7%)	18 (7.9%)	21 (9.6%)	39 (8.7%)
アレルギー性結膜炎	3 (1.4%)	12 (5.2%)	8 (3.7%)	20 (4.5%)
眼刺激	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
角膜炎	0	0	3 (1.4%)	3 (0.7%)
白内障	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
眼乾燥	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
眼充血	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
結膜充血	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼脂	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼の炎症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼の異物感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
円錐角膜	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
流涙増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
羞明	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
硝子体混濁	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
霧視	1 (0.5%)	0	0	0
胃腸障害	9 (4.1%)	22 (9.6%)	16 (7.3%)	38 (8.5%)
下痢	4 (1.8%)	8 (3.5%)	7 (3.2%)	15 (3.4%)
悪心	1 (0.5%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)	7 (1.6%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
上腹部痛	0	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
腹痛	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
嘔吐	0	3 (1.3%)	0	3 (0.7%)
鼠径ヘルニア	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
下腹部痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アフタ性口内炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口唇炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
便秘	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
齲歯	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
消化不良	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口唇乾燥	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
唾液腺腫大	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯痛	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肛門ポリープ	1 (0.5%)	0	0	0
排便障害	1 (0.5%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0
消化器痛	1 (0.5%)	0	0	0
痔核	1 (0.5%)	0	0	0
嚥下痛	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (5.9%)	19 (8.3%)	17 (7.8%)	36 (8.1%)
関節痛	3 (1.4%)	6 (2.6%)	1 (0.5%)	7 (1.6%)
背部痛	4 (1.8%)	2 (0.9%)	5 (2.3%)	7 (1.6%)
筋肉痛	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
四肢痛	2 (0.9%)	4 (1.7%)	0	4 (0.9%)
外骨腫	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
変形性関節症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
横紋筋融解症	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
シェーグレン症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
関節炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋膜炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
関節硬直	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
関節腫脹	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
筋骨格痛	2 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
骨粗鬆症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
関節周囲炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
足底筋膜炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
腱鞘炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
滑液包炎	1 (0.5%)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.5%)	0	0	0
頚部痛	1 (0.5%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5%)	0	0	0
後天性脊椎癒合	1 (0.5%)	0	0	0
滑液嚢腫	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.5%)	15 (6.6%)	16 (7.3%)	31 (6.9%)
喘息	2 (0.9%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
咳嗽	2 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	6 (1.3%)
口腔咽頭痛	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	5 (1.1%)
アレルギー性鼻炎	3 (1.4%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	5 (1.1%)
鼻漏	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (0.9%)
鼻閉	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
呼吸困難	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
湿性咳嗽	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
くしゃみ	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
咽喉刺激感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
上気道咳症候群	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
鼻出血	1 (0.5%)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0
臨床検査	10 (4.5%)	13 (5.7%)	12 (5.5%)	25 (5.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.8%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)	7 (1.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
好酸球数増加	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血中尿酸増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尿中血陽性	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尿中結晶陽性	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
真菌検査陽性	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼圧上昇	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
好中球数減少	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血小板数減少	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尿沈渣陽性	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
体重減少	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌検査	1 (0.5%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.5%)	0	0	0
診断的吸引	1 (0.5%)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (5.4%)	7 (3.1%)	10 (4.6%)	17 (3.8%)
節足動物咬傷	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
注射に伴う反応	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
裂傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
靭帯捻挫	2 (0.9%)	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
肉離れ	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
滑液包損傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鎖骨骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
転倒	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
熱射病	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
角膜損傷	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
関節損傷	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
四肢損傷	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
処置による頭痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
処置による疼痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
肋骨骨折	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
交通事故	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
サンバーン	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
熱傷	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
動物咬傷	1 (0.5%)	0	0	0
歯牙破折	1 (0.5%)	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.5%)	0	0	0
創傷	1 (0.5%)	0	0	0
血管障害	4 (1.8%)	6 (2.6%)	7 (3.2%)	13 (2.9%)
高血圧	2 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	6 (1.3%)
起立性低血圧	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
拡張期高血圧	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
低血圧	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
リンパ浮腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
大動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (3.2%)	6 (2.6%)	5 (2.3%)	11 (2.5%)
リンパ節症	3 (1.4%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	7 (1.6%)
好酸球増加症	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
リンパ球増加症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
脾腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
貧血	1 (0.5%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	0	0	0
リンパ節炎	1 (0.5%)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.5%)	0	0	0
精神障害	7 (3.2%)	5 (2.2%)	3 (1.4%)	8 (1.8%)
不安	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
うつ病	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
睡眠障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
睡眠慣性	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不眠症	2 (0.9%)	0	0	0
自殺念慮	2 (0.9%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5%)	1 (0.4%)	6 (2.8%)	7 (1.6%)
血尿	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
急性腎不全	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
白血球尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
腎結石症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
蛋白尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
尿異常	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
頻尿	1 (0.5%)	0	0	0
免疫系障害	2 (0.9%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
過敏症	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
季節性アレルギー	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
食物アレルギー	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
動物アレルギー	1 (0.5%)	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.5%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)	6 (1.3%)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
乳房腫瘤	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乳房圧痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
月経困難症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
月経過多	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不正子宮出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
卵巣嚢胞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	3 (1.4%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
狭心症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
右脚ブロック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
心筋梗塞	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
動悸	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
頻脈	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
冠動脈疾患	1 (0.5%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.4%)	4 (1.7%)	0	4 (0.9%)
脂肪腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
化膿性肉芽腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
甲状腺新生物	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
基底細胞癌	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚乳頭腫	3 (1.4%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
耳痛	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
回転性めまい	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
耳垢栓塞	1 (0.5%)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (3.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
食欲減退	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
痛風	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高血糖	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
脱水	2 (0.9%)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.5%)	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.5%)	0	0	0
高脂血症	1 (0.5%)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.5%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外科および内科処置	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
四肢手術	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
抜歯	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
内分泌障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1334_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1334_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (28JUL2016 - 7:53)

表 34 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係が否定できない TEAE を発現した患者数（%）
- 安全性解析対象集団（R668-AD-1334 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
Any class	42 (18.9%)	67 (29.3%)	68 (31.2%)	135 (30.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (7.2%)	28 (12.2%)	40 (18.3%)	68 (15.2%)
注射部位反応	13 (5.9%)	17 (7.4%)	37 (17.0%)	54 (12.1%)
注射部位紅斑	1 (0.5%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	5 (1.1%)
発熱	0	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
疲労	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
無力症	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
注射部位疼痛	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
倦怠感	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
胸部不快感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顔面浮腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
異常感	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
熱感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位炎症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位内出血	1 (0.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	14 (6.3%)	19 (8.3%)	14 (6.4%)	33 (7.4%)
結膜炎	1 (0.5%)	3 (1.3%)	4 (1.8%)	7 (1.6%)
上気道感染	2 (0.9%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)	7 (1.6%)
単純ヘルペス	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
鼻咽頭炎	2 (0.9%)	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
ヘルペス性状湿疹	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
膿痂疹	1 (0.5%)	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
伝染性軟属腫	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
細菌感染	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気管支炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
膀胱炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膿痂疹性湿疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
眼瞼感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
インフルエンザ	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔ヘルペス	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
唾液腺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性膿痂疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
癜風	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0
乳腺炎	1 (0.5%)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	0	0
敗血症	1 (0.5%)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (3.6%)	12 (5.2%)	11 (5.0%)	23 (5.1%)
アトピー性皮膚炎	6 (2.7%)	9 (3.9%)	5 (2.3%)	14 (3.1%)
蕁麻疹	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
ざ瘡	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
円形脱毛症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
環状紅斑	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
過角化	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
間擦疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
乾癬	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	6 (2.7%)	10 (4.4%)	3 (1.4%)	13 (2.9%)
頭痛	3 (1.4%)	7 (3.1%)	3 (1.4%)	10 (2.2%)
浮動性めまい	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
知覚過敏	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
錯感覚	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
灼熱感	1 (0.5%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
眼障害	0	4 (1.7%)	6 (2.8%)	10 (2.2%)
アレルギー性結膜炎	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
眼刺激	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
眼瞼炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
白内障	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼の炎症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
流涙増加	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.5%)	3 (1.3%)	5 (2.3%)	8 (1.8%)
下痢	0	1 (0.4%)	3 (1.4%)	4 (0.9%)
悪心	1 (0.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
口唇乾燥	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (2.2%)	2 (0.9%)	7 (1.6%)
関節痛	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
筋肉痛	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
シェーグレン症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
横紋筋融解症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.4%)	4 (1.7%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
咳嗽	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
口腔咽頭痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
鼻漏	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
咽喉刺激感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
間質性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0
鼻閉	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
リンパ節症	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
好酸球増加症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
注射に伴う反応	0	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
処置による頭痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
処置による疼痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo QW (N=222)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=229)	Dupilumab 300 mg QW (N=218)	Dupilumab Combined (N=447)
臨床検査	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
好酸球数増加	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
急性腎不全	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血尿	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血管障害	0	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
高血圧	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
狭心症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神障害	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不安	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
睡眠障害	1 (0.5%)	0	0	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Events

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1334_ae_socpt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ad1334_ae_socpt_relation_s_t_j_i.rtf (28JUL2016 - 7:51)

2.14.2.2 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 35 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（R668-AD-1334 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo QW

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted] (49,M,W)	Non-JP	自殺念慮	20[redacted](13)/ 20[redacted](15)	Y	Y/ Life Threatening	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
		アトピー性皮膚炎	20[redacted](13)/ 20[redacted](25)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (52,F,W)	Non-JP	うつ病	20[redacted](99)/ 20[redacted](141)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (53,F,W)	Non-JP	高血糖	20[redacted](90)/ 20[redacted](95)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (19,F,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](-1)/ Ongoing		Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovering/resolving	Severe
[redacted] (39,F,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](23)/ 20[redacted](27)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (46,M,W)	Non-JP	椎間板突出	20[redacted](93)/ 20[redacted](141)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (22,F,W)	Non-JP	乳腺炎	20[redacted](15)/ 20[redacted](86)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Drug interrupted	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (57,M,A)	JP	細菌性尿路感染	20[redacted](6)/ 20[redacted](15)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (33,M,A)	JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](6)/ 20[redacted](11)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (25,F,W)	Non-JP	自殺念慮	20[redacted](43)/ 20[redacted](51)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (51,M,W)	Non-JP	大動脈狭窄	20[redacted](10)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Moderate

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
		冠動脈疾患	20[redacted](49)/ Ongoing	Y	Y/ Other Medically	Not relate	Dose not changed	Not recovered/not resolved	Moderate
[redacted] (39,F,W)	Non-JP	貧血	20[redacted](82)/ 20[redacted](92)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug interrupted	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (75,M,W)	Non-JP	非小細胞肺癌	20[redacted](-3)/ Ongoing		Y/ Other Medically	Not relate	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved	Severe
[redacted] (19,M,A)	Non-JP	敗血症	20[redacted](189)/ (.)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Not applicable	Recovered/resolved with sequelae	Severe
		医療機器関連感染	20[redacted](190)/ (.)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Not applicable	Recovered/resolved	Severe
		ブドウ球菌感染	20[redacted](190)/ (.)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Not applicable	Recovered/resolved with sequelae	Severe

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1334_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1334_ae_serious_s_l_j_i.rtf (29JUL2016 - 4:24)

Treatment group = Dupilumab 300 mg Q2W

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted] (49,M,W)	Non-JP	四肢手術	20[redacted](79)/ 20[redacted](80)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Mild
[redacted] (33,M,W)	Non-JP	汗腺膿瘍	20[redacted](10)/ 20[redacted](53)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (37,M,W)	Non-JP	脂肪腫	20[redacted](92)/ 20[redacted](107)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Other (DOSE INTERRUPTED)	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (43,M,A)	JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](8)/ Ongoing	Y	Y/ Hospitalization	Related	Drug interrupted	Recovering/resolving	Severe
[redacted] (20,M,W)	Non-JP	アトピー性皮膚炎	20[redacted](22)/ 20[redacted](27)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (79,M,W)	Non-JP	鎖骨骨折	20[redacted](1)/ 20[redacted](74)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Moderate
		裂傷	20[redacted](1)/ 20[redacted](74)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Moderate
[redacted] (46,M,W)	Non-JP	急性心筋梗塞	20[redacted](57)/ 20[redacted](58)	Y	Y/ Hospitalization	Related	Drug withdrawn	Recovered/resolved	Severe

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1334_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1334_ae_serious_s_1_j_i.rtf (29JUL2016 - 4:24)

Treatment group = Dupilumab 300 mg QW

Patient (Age,Sex,Race[1])	JP or Non-JP	Preferred Term	Start Date/ Stop Date[2]	TEAE?	SAE?/ Type	Related to IMP	Action Taken with IMP	Outcome	Severity
[redacted] (52,F,W)	Non-JP	心筋梗塞	20[redacted](96)/ 20[redacted](144)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe
[redacted] (56,F,W)	Non-JP	腎感染	20[redacted](58)/ 20[redacted](118)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe
		腎結石症	20[redacted](58)/ 20[redacted](118)	Y	Y/ Hospitalization	Not relate	Dose not changed	Recovered/resolved	Severe

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/ad1334_ae_serious_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ad1334_ae_serious_s_1_j_i.rtf (29JUL2016 - 4:24)

2.14.2.3 個別症例の詳細

- 重篤な TEAE

重篤な TEAE は、デュピルマブ併合群で 447 名中 9 名（2.0%、300 mg Q2W 群 7 名、QW 群 2 名）に、プラセボ群で 222 名中 12 名（5.4%）に発現した。

個別症例の詳細を、[Module 5.3.5.1-4: R668-AD-1334 試験 CSR 14 項 Patient Narratives]に示した。

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

被験者番号：[redacted]

人種／性別／年齢：アジア人／男性／43 歳

投与群：デュピルマブ 300 mg Q2W 群

有害事象名（MedDRA/J ver.18.0 基本語）：アトピー性皮膚炎

報告者の用語：AGGRAVATION OF ATOPIC DERMATITIS（WORSENING OF ATOPIC DERMATITIS）

治験薬との因果関係（治験担当医師判定）：関連有り

経過、治験担当医師及び治験依頼者の見解：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、プレドニゾロンのウォッシュアウトを開始し、スクリーニング時の検査を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルのウォッシュアウトを開始した。

20[redacted]年 7 月 29 日に、治験薬の投与（SC）を開始した。当該事象が発現する直前の治験薬の投与日は[redacted]年 7 月 29 日（Day 1）であった。当該事象が発現した時点で Q2W 投与を行うデュピルマブを 300 mg（初回用量）、計 1 回投与していた。

同年* 7 月 30 日（Day 2）に、当該患者に紅斑が発現し、全身に広がった。同年* 8 月 4 日に、患者は実施医療機関に連絡し、下肢の腫脹で困っていることを訴えた。同日に、患者は病院を受診し、体温が 37.2℃ であることが判明した。また、全身に紅斑があること、及び下肢に腫脹があることが確認された。

同年* 8 月 5 日（Day 8）、治験薬の投与開始から 7 日後に、重篤な有害事象である重度のアトピー性皮膚炎の悪化が発現し、入院下でジフロラゾン酢酸エステル、フルオシノニド及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルでの治療を受けた。紅斑はステロイドの投与で徐々に改善し、同年*

8 月 7 日に、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルは、クロベタゾン酪酸エステルに変更された。同年* 8 月 11 日に、紅斑は褐色に変化するとともに、部分的に正常な皮膚の色に回復し、そう痒感も弱まった。

アトピー性皮膚炎は持続していたが、同年* 8 月 11 日に患者は退院した。

治験薬の投与は、同年* 7 月 29 日（Day 1）以降、一時的に休薬していたが、同年* 8 月 19 日（Day 22）に再開し、以降の治験薬の投与を完了した。本叙述の作成時点で事象は軽快であった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 2.0)

治験責任医師はアトピー性皮膚炎について、治験薬との因果関係が否定できないと判定するとともに、治験の実施手順とも因果関係が否定できないと判定した。治験責任医師は、当該事象が治験薬の投与開始以降に発現したため、治験薬と恐らく関連性があること、及びステロイドの投与中止が紅皮症の悪化に影響を及ぼす可能性があるため､治験の実施手順と因果関係が否定できないことも示した。治験責任医師は、当該事象が発現したその他の原因として、基礎疾患／合併症を挙げた。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：当該事象は、治験薬の投与を開始した翌日に発現したため、因果関係を否定しない。アトピー性皮膚炎の悪化はウォッシュアウト期間の後に発現したため、治験の実施手順と関連があると考える。