サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性（気管支喘息）

Total number of pages: 287

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.4 臨床的安全性（気管支喘息） **1**

表　目　次 **9**

図　目　次 **11**

略語と用語の定義 **13**

1　背景及び概観 **15**

1.1　緒言 15

1.2　公表文献 17

1.3　類薬の安全性情報 17

1.4　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 17

1.5　規制当局との対面助言等の経緯 17

2　医薬品への曝露 **19**

2.1　安全性評価に使用した試験 19

2.1.1　第 2 相及び第 3 相試験 19

2.1.2　安全性データの構成 22

2.2　市販後データ 24

2.3　評価方法 24

2.3.1　安全性評価項目及びその定義 24

2.3.2　併合解析 24

2.3.3　データ解析 26

2.3.3.1　解析対象集団 26

2.3.3.2　一般的な統計手法 26

2.3.3.3　患者の内訳 27

2.3.3.4　人口統計学的及び基準値特性 27

2.3.3.5　前治療薬及び併用薬／併用療法 27

2.3.3.6 曝露状況 27
2.3.3.7 有害事象 27
2.3.3.8 臨床検査値 30
2.3.3.9 バイタルサイン及び心電図 30
2.3.3.10 特別な患者集団及び部分集団における安全性 30
2.3.3.11 薬物動態 31
2.3.3.12 抗薬物抗体 31

2.4 治験薬曝露状況 32
2.4.1 喘息患者を対象とした全ての第 2 相及び第 3 相試験 32
2.4.2 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 35

2.5 試験の記述 39
2.5.1 主要な試験 39
2.5.1.1 DRI12544 試験 39
2.5.1.2 EFC13579 試験（主要解析：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 43
2.5.1.3 EFC13691 試験 49
2.5.2 補助的な試験 52
2.5.2.1 LTS12551 試験（中間解析：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 52
2.5.2.2 ACT11475 試験 57
2.5.2.3 R668-AD-1412 試験 59

2.6 全般的な曝露状況 61
2.6.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 61
2.6.1.1 患者の内訳 61
2.6.1.2 併合試験の解析対象集団 64

2.7 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 64
2.7.1 人口統計学 64
2.7.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 64
2.7.1.2 EFC13691 試験 69
2.7.1.3 LTS12551 試験 69
2.7.2 ベースライン時の疾患特性 69
2.7.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 69
2.7.2.2 EFC13691 試験 79
2.7.2.3 LTS12551 試験 79
2.7.3 ベースライン時の既往歴 80
2.7.3.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 80

2.7.3.2 EFC13691 試験 80
2.7.3.3 LTS12551 試験 80
2.7.4 ベースライン時の併存疾患 81
2.7.4.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 81
2.7.4.2 EFC13691 試験 84
2.7.4.3 LTS12551 試験 84
2.7.5 前治療及び併用薬／併用療法 84
2.7.5.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 84
2.7.5.2 EFC13691 試験 88
2.7.5.3 LTS12551 試験 88
3 有害事象 89
3.1 有害事象の要約 89
3.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 89
3.1.2 EFC13691 試験 90
3.1.3 LTS12551 試験 91
3.2 有害事象の解析 93
3.2.1 比較的よく見られる TEAE 93
3.2.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 93
3.2.1.2 EFC13691 試験 105
3.2.1.3 LTS12551 試験 106
3.2.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 107
3.2.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 107
3.2.2.2 EFC13691 試験 108
3.2.2.3 LTS12551 試験 108
3.2.3 重症度別 TEAE 108
3.2.3.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 108
3.2.3.2 EFC13691 試験 109
3.2.3.3 LTS12551 試験 109
3.2.4 死亡 109
3.2.5 その他の重篤な有害事象 116
3.2.5.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 116
3.2.5.2 EFC13691 試験 118
3.2.5.3 LTS12551 試験 119
3.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 119

3.2.6.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 119
3.2.6.2 EFC13691 試験 126
3.2.6.3 LTS12551 試験 126
3.2.7 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ 127
3.2.7.1 AESI 及び特定 AE の概要 127
3.2.7.2 アナフィラキシー反応／全身性過敏症（AESI） 135
3.2.7.3 注射部位反応 148
3.2.7.4 重篤な又は重度の感染症 157
3.2.7.5 寄生虫感染 162
3.2.7.6 日和見感染 162
3.2.7.7 薬物関連肝障害（AESI） 167
3.2.7.8 妊娠及びパートナーの妊娠 171
3.2.7.9 症候性過量投与 175
3.2.7.10 特定 AE 176
3.3 その他の有害事象 185
3.3.1 好酸球増加症 185
3.3.2 心血管イベント 191
3.4 デュピルマブと関連性のある有害事象 195
3.5 SUSARS 198
3.5.1 喘息患者を対象とした進行中の試験 198
3.5.1.1 EFC13579 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間） 198
3.5.1.2 EFC13691 試験（データカットオフ時点 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 198
3.5.1.3 PDY14192 試験（データカットオフ時点 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 198
3.5.1.4 EFC14153 試験（データカットオフ時点 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 198
3.5.1.5 LTS12551 試験 198
3.5.2 他の適応症患者を対象とした進行中の試験 200
3.5.2.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験 200
3.5.2.2 鼻茸患者を対象とした試験 201
3.5.2.3 好酸球性食道炎患者を対象とした試験 202
3.5.2.4 各適応症全体にわたる SUSAR の要約 202
3.6 個別有害事象の文章による説明 202
4 臨床検査値の評価 204
4.1 血液学的検査 204

4.1.1 赤血球及び血小板 204
4.1.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 204
4.1.1.2 EFC13691 試験 207
4.1.1.3 LTS12551 試験 207
4.1.2 白血球 207
4.1.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 207
4.1.2.2 EFC13691 試験 210
4.1.2.3 LTS12551 試験 210
4.1.3 血中好酸球数に関する特別な評価 210
4.1.3.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 210
4.1.3.2 EFC13691 試験 211
4.1.3.3 LTS12551 試験 212
4.2 血液生化学検査 212
4.2.1 代謝機能検査 212
4.2.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 212
4.2.1.2 EFC13691 試験 216
4.2.1.3 LTS12551 試験 216
4.2.2 電解質検査 217
4.2.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 217
4.2.2.2 EFC13691 試験 219
4.2.2.3 LTS12551 試験 219
4.2.3 腎機能検査 219
4.2.3.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 219
4.2.3.2 EFC13691 試験 223
4.2.3.3 LTS12551 試験 223
4.2.4 肝機能検査 224
4.2.4.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 224
4.2.4.2 EFC13691 試験 228
4.2.4.3 LTS12551 試験 228
4.2.5 肝毒性の評価 229
4.2.5.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 229
5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 230
5.1 バイタルサイン 230
5.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 230

5.1.2 EFC13691 試験 233
5.1.3 LTS12551 試験 233
5.2 心電図 233
5.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 233
5.2.2 EFC13691 試験 235
5.2.3 LTS12551 試験 235
6 免疫原性 236
6.1 抗薬物抗体の発現及び特徴 236
6.2 抗薬物抗体と有害事象の関連 236
6.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験） 237
6.2.1.1 アナフィラキシー反応 243
6.2.1.2 過敏症（医学的レビュー済み） 243
6.2.1.3 注射部位反応 247
6.2.2 EFC13691 試験 253
6.2.3 LTS12551 試験 253
6.2.4 結論 254
7 特別な患者集団及び状況下における安全性 255
7.1 内因性要因 255
7.2 外因性要因 262
7.3 妊娠及び授乳時の使用 262
7.4 過量投与 265
7.5 薬物乱用 265
7.6 離脱症状及び反跳現象 265
7.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 265
8 市販後データ 267
9 その他の患者集団 268
9.1 アトピー性皮膚炎患者における安全性の要約 268

9.2 その他の適応症患者における安全性の要約 269

10 公表文献の安全性データ 270

11 安全性に関する総括 271

12 参 考 文 献 278

13 付録 281

表　目　次

表 1 - 臨床的安全性で評価した第 2 相及び第 3 相喘息患者対象試験の一覧 20
表 2 - 本申請に含まれる喘息患者対象試験のデータカットオフ日及びデータベースロック日の一覧 21
表 3 - 安全性プールに含まれるプラセボ対象試験 25
表 4 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準 29
表 5 - 喘息患者を対象とした完了又は非盲検の第 2 相及び第 3 相試験におけるデュピルマブ曝露状況 33
表 6 - 試験ごとの総曝露期間 – 併合安全性解析対象集団 35
表 7 - 治験薬曝露状況 – 併合安全性解析対象集団 36
表 8 - 治験薬投与のコンプライアンスの要約 - 併合安全性解析対象集団 39
表 9 - DRI12544 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団 41
表 10 - EFC13579 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団 46
表 11 - ACT11457 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団 58
表 12 - R668-AD-1412 試験の有害事象の概観（12 歳以上 18 歳未満の思春期患者）- 安全性解析対象集団 60
表 13 - 患者の内訳 - 併合安全性解析対象集団 62
表 14 - 解析対象集団 – 併合ランダム化集団 64
表 15 - ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性 - 併合安全性解析対象集団 65
表 16 - ベースライン時の疾患特性 - 併合安全性解析対象集団 71
表 17 - ベースライン時の併存疾患 - 併合安全性解析対象集団 82
表 18 - ランダム化時の喘息の長期管理薬 - 併合安全性解析対象集団 85
表 19 - 治験薬投与期間中の有害事象の概観 - 併合安全性解析対象集団 89
表 20 - EFC13691 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団 90
表 21 - LTS12551 試験の有害事象の概観 - 曝露された集団（DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者） 92
表 22 - LTS12551 試験の有害事象の概観 - 曝露された集団（EFC13691 試験から移行した患者） 93
表 23 - よく見られる TEAE（2%以上の PT、SOC 及び PT 別） - 併合安全性解析対象集団 96
表 24 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる TEAE（2%以上の PT）の発現頻度及びプラセボ群に対する各デュピルマブ投与群の相対リスク - 併合安全性解析対象集団 101
表 25 - 治験薬投与下に発現した SAE（0.5%以上の SOC 別）- 併合安全性解析対象集団 117

表 26 - 治験薬の投与中止に至った TEAE（SOC 及び PT 別） - 併合安全性解析対象集団 121
表 27 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別） - 併合安全性解析対象集団 128
表 28 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）：EFC13691 試験 - 安全性解析対象集団 130
表 29 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）：LTS12551 試験 - 曝露された集団（DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者） 132
表 30 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）：LTS12551 試験 - 曝露された集団（EFC13691 試験から移行した患者） 134
表 31 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：アナフィラキシー反応 - 併合安全性解析対象集団 138
表 32 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：過敏症（医学的レビュー済み）- 併合安全性解析対象集団 143
表 33 - 治験薬投与下に発現した注射部位反応（HLT）- 併合安全性解析対象集団 149
表 34 -治験薬投与下に発現した AESI の要約：重篤な又は重度の注射部位反応 - 併合安全性解析対象集団 154
表 35 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：重篤又は重度の感染症 - 併合安全性解析対象集団 158
表 36 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：日和見感染 - 併合安全性解析対象集団 164
表 37 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：薬物関連肝障害 - 併合安全性解析対象集団 169
表 38 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：妊娠 - 併合安全性解析対象集団 173
表 39 - 治験薬投与下に発現した特定 AE の要約：悪性腫瘍 - 併合安全性解析対象集団 177
表 40 - 治験薬投与下に発現した特定 AE の要約：結膜炎（広域） - 併合安全性解析対象集団 181
表 41 - 治験薬投与下に発現した特定 AE の要約：結膜炎（狭域） - 併合安全性解析対象集団 183
表 42 - 判定された心血管複合エンドポイントの曝露補正後の発現頻度 - 併合安全性解析対象集団 193
表 43 - 判定された心血管複合エンドポイントの発現頻度及びリスク差 - 併合安全性解析対象集団 194
表 44 - 発現割合が 3%以上の ADR - 併合安全性解析対象集団 196
表 45 - DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から LTS12551 試験に移行した患者における SUSAR の一覧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間） 199
表 46 - 進行中の AD 患者対象試験における死亡例の一覧 200
表 47 - 進行中の AD 患者対象試験における SUSAR の一覧 200
表 48 - 総括報告書の個別症例の詳細の記載箇所 202
表 49 - 赤血球数及び血小板数に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団 206
表 50 - 白血球数に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団 209
表 51 - 代謝機能検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団 214
表 52 - 電解質検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団 218
表 53 - 腎機能検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団 221

表 54 - 肝機能検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団 227

表 55 - バイタルサインに関する PCSA - 併合安全性解析対象集団 231

表 56 - ADA 反応別の TEAE（5%以上の PT、SOC 及び PT 別） - 併合 ADA 解析対象集団 238

表 57 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：過敏症（医学的レビュー済み）- 併合 ADA 解析対象集団 244

表 58 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：重篤な又は重度の注射部位反応 - 併合 ADA 解析対象集団 248

表 59 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：注射部位反応（ADA 陽性患者） - 併合 ADA 解析対象集団 250

表 60 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：注射部位反応（ADA 陰性患者） - 併合 ADA 解析対象集団 251

表 61 - TEAE の発現頻度及び各デュピルマブ投与群対プラセボ群の相対リスク：人口統計学的要因別部分集団 - 併合安全性解析対象集団 256

表 62 - TEAE の発現頻度及び各デュピルマブ投与群対プラセボ群の相対リスク：ベースライン時の血中好酸球数別部分集団 - 併合安全性解析対象集団 260

表 63 - TEAE の発現頻度及び各デュピルマブ投与群対プラセボ群の相対リスク：ベースライン時の疾患特性別部分集団 - 併合安全性解析対象集団 261

表 64 - 喘息患者を対象とした DRI12554 試験、EFC13579 試験及び LTS12551 試験における妊娠の転帰 262

表 65 - 喘息患者対象試験で発現した自然流産のリスク因子 263

表 66 - AD 患者及び喘息患者の TEAE の比較 269

表 67 - 喘息患者対象試験の死亡例一覧 281

表 68 - 悪性腫瘍の患者一覧 - 併合安全性解析対象集団 282

図　目　次

図 1 - 臨床的安全性データを提供する試験 23

図 2 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる TEAE（2%以上の PT）の相対リスクの Forest plot - プラセボ群に対するデュピルマブ 200 mg q2w 群 – 併合安全性解析対象集団 104

図 3 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる TEAE（2%以上の PT）の相対リスクの Forest plot - プラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群 – 併合安全性解析対象集団 105

図 4 - 治験薬投与期間中の ALT ピーク値に対する総ビリルビンピーク値の散布図 - 併合安全性解析対象集団 284

図 5 -治験薬投与期間中の座位収縮期血圧のベースラインから各 Visit までの変化量（平均値 ± 標準誤差） - 併合安全性解析対象集団 285

図 6 -治験薬投与期間中の座位拡張期血圧のベースラインから各 Visit までの変化量（平均値 ± 標準誤差） - 併合安全性解析対象集団 286

図 7 -治験薬投与期間中の座位心拍数のベースラインから各 Visit までの変化量（平均値 ± 標準誤差） - 併合安全性解析対象集団 287

略語と用語の定義

ACQ:	Asthma Control Questionnaire／喘息の管理に関するアンケート
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibodies／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
ALP:	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQLQ:	Asthma Quality of Life Questionnaire, Standardized Version／喘息患者の QOL に関するアンケート（標準活動版）
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
CMQ:	Custom MedDRA Query／新たに構築した MedDRA 検索式
CPK:	creatine phosphokinase／クレアチンホスホキナーゼ
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CT:	computed tomography／コンピューター断層撮影
DBP:	diastolic blood pressure／拡張期血圧
EU:	European Union／欧州連合
FEV_1:	forced expiratory volume in one second／一秒量
HLGT:	high-level group term／高位グループ語
HLT:	high-level term／高位語
ICH:	International Conference for Harmonisation／医薬品規制調和国際会議
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha subunit／インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ISS:	Integrated Summary of Safety
LABA:	long-acting beta2-adrenergic agonist／長時間作用性 β2 刺激薬
LTRA:	leukotriene receptor antagonist／ロイコトリエン受容体拮抗薬
MACE:	major adverse cardiovascular events
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
OCS:	oral corticosteroid／経口ステロイド薬
PADER:	periodic adverse drug experience report
PCSA:	potentially clinical significant abnormality／臨床的に意味がある異常
PK:	pharmacokinetic／薬物動態
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回

q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
qw:	once weekly／毎週 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SBP:	systolic blood pressure／収縮期血圧
SI:	standard international／国際標準
SOC:	system organ class／器官別大分類
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
TE:	treatment-emergent
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下に発現した有害事象
ULN:	upper limit of normal range／基準範囲上限
WHO-DD:	World Health Organization-Drug Dictionary

1　背景及び概観

1.1　緒言

気管支喘息（以下、喘息）は、浮腫、細胞浸潤及び粘液栓形成を伴う気道炎症、変動性の気道閉塞及び様々な誘因に対する気道過敏性の亢進を特徴とする一般的な慢性呼吸器疾患であり、全世界で約3億3400万人が喘息に罹患している(1)(2)。喘息の典型的な症状としては、喘鳴、胸苦しさ、息切れ及び咳（夜間に出現しやすい）が挙げられる(3)。喘息は、不均一疾患として認識されつつあるが、全ての患者が現行の治療法に同様に反応したり、同じ臨床経過を有したりするわけではない。現行の治療法は、比較的軽症の患者には満足できるものであるが、喘息患者の50%を占める中等症から重症のコントロール不良の患者には不十分である(1)(4)。患者全体の約5%～10%が重症喘息である(5)(6)。重症喘息患者では約25%に致死的な喘息発作がみられる(6)。喘息にかかる費用の35%～50%は喘息増悪によるものであり、入院、救急外来及び予定外の受診が増悪に関連する治療費の大部分を占めている(2)(7)。

繰り返し起こる喘息増悪は、肺組織への永続的な損傷のリスク増加と関連し、肺機能を徐々に低下させると考えられている(8)。喘息患者、特により重症で持続型喘息の患者は、小児期の肺機能の成長障害及び成人期の肺機能の過剰な低下リスクがある(9)。症状の強さとは関係なく、一秒量（FEV_1）の低値は、特にFEV_1の予測値に対する割合が60%未満の場合、喘息増悪及び進行性肺機能低下の強力な予測因子である(10)(11)。FEV_1は、一般的に、肺疾患及び心血管疾患による死亡の強力な予測因子である。喘息そのもの及び喘息薬の使用が、心血管リスクの増加と独立して関連している可能性があることを示す報告がある(12)(13)。また、一般集団から選択された喘息患者の研究から、肺機能の低下した患者で肺が原因となる死亡率の増加が示されている(14)(15)(16)。これらの研究から、喘息管理における正常肺機能の保存の重要性が明らかである。

中等症から重症のコントロール不良の喘息患者にとって、吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性β_2刺激薬（LABA）の配合剤は喘息治療ガイドラインで推奨されている現行の標準治療法であり、さらに追加の長期管理薬（ロイコトリエン受容体拮抗薬［LTRA］、テオフィリンなど）の使用が可能である(3)(17)。しかし、ICSによりコントロール不良な状態が続いている場合には、更なる増量により得られる付加的なベネフィットはわずかなものである(18)。コントロールされていない症状を有する重症患者の多くは、Type 2優位な炎症を有している。こうした患者のための治療選択肢は限られており、しばしば経口ステロイド薬（OCS）の頻繁な使用又は継続使用を必要とする。OCSの慢性使用は、緑内障、白内障、糖尿病、骨粗鬆症、感染症、肥満、虚血性壊死、脳卒中、高血圧、睡眠障害、気分変動及び体重増加のリスクの増加など、よく認識された重大な合併症を引き起こす。ICS治療の長期使用、特に高用量使用もまた有害事象と関連しており、思春期における副腎抑制及び成長遅延が観察されている。成人では、緑内障、白内障及び骨密度低下の発現率増加が報告されている。

デュピルマブ（開発コード：REGN668及びSAR231893）は喘息の新規治療薬として開発中である。デュピルマブは、インターロイキン-4（IL-4）受容体及びインターロイキン-13（IL-13）受容体複合体

に共通する IL-4 受容体 α サブユニット（IL-4Rα）に特異的に結合することにより IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4（IgG4）モノクローナル抗体である。デュピルマブは、1 型受容体を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、2 型受容体を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。IL-4 は、Type 2 サイトカイン産生エフェクター細胞への TH ナイーブ T 細胞の分化、B 細胞の増殖及びアイソタイプクラススイッチング（特に IgE に対する）開始の中心的メディエーターである。IL-13 は、これらの前炎症過程でいくつかの重複性を有するが、杯細胞過形成及び平滑筋収縮性において更なる役割を有する。IL-4 及び IL-13 は、Type 2 優位の免疫応答を維持する。デュピルマブにより IL-4Rα が遮断されると、炎症性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出を含む IL-4 及び IL-13 サイトカイン誘導性反応が阻害される。

デュピルマブは、Type 2 炎症を標的とした選択的免疫調節作用を有するアトピー性皮膚炎（AD）の治療薬として、米国、欧州連合（EU）及び日本で承認されている。また、プルーフオブコンセプト試験において鼻茸及び好酸球性食道炎に対する有効性が示されている(19)。

喘息プログラムは、ACT11457 試験、DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験の計 5 試験の第 2 相及び第 3 相試験で構成されている。このプログラムでは、ステロイド依存性の重症患者を含む中等症から重症のコントロール不良の喘息患者において、デュピルマブ 200 mg 又は 300 mg を 2 週間に 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性を包括的に評価した。これらの投与方法は、デュピルマブを投与された患者で注射部位反応の発現頻度が高かったことを除き、忍容性が良好でプラセボと同様の安全性プロファイルであった。

喘息プログラムでは、デュピルマブの薬理学的特性及び作用機序に基づき、特に注目すべき有害事象を特定した。治療用タンパク質の投与は、急性アレルギー反応及びアナフィラキシー反応、皮下投与による局所部位反応、又は抗薬物抗体の産生を含む全身反応のリスクを伴う。さらに、喘息及びアトピー性疾患患者では、薬剤を始めとする、食品及び環境アレルゲンに対するアレルギー様反応の発現頻度が高い。デュピルマブは完全ヒトモノクローナル抗体であり、ヒト化抗体やキメラ抗体に比べ急性アレルギー反応を引き起こす可能性は低いが、喘息の臨床プログラムにおいて全ての全身性反応を入念にモニターし、記録及び評価した。

IL-4/IL-13 に関する生物学的知見から、デュピルマブがこれらのサイトカインのシグナル伝達を遮断することにより免疫抑制作用を誘導し、宿主の T 細胞又は B 細胞機能を損なうことで細菌又はウイルス感染のリスクを増加させる、又は悪性腫瘍に対する宿主の免疫学的監視を害するといった可能性は低いことが示唆される。喘息試験に登録された患者は、中用量から高用量の ICS を使用しており、喘息のために頻繁に OCS の投与又は長期投与を必要としたため、日和見感染についても厳密に評価した。しかし、蠕虫及び寄生虫に対する身体反応にとって Th2 炎症反応は重要であるため、デュピルマブの臨床プログラムは、これらの感染症のリスクが高い患者を除外した。

まれに、喘息患者が好酸球性肺炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症といった血管炎の臨床的特徴を呈する重篤な全身性の好酸球増加を来すことがあるが、これらの多くは全身性ステロイド療法で治療される。これらの事象は、全てではないが、OCS の減量と関連することが多い。この現象は、フルチ

カゾン、オマリズマブ、モンテルカストなどの喘息に対する抗炎症療法の多くの承認薬で認められている。

本臨床的安全性の概要では、喘息患者を対象としたデュピルマブの第 2/3 相試験から得られた安全性データとして、主要な 2 試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）を併合したデータを主に評価した。さらに、安全性の検討を裏付けるため、追加データとして第 3 相 EFC13691 試験及び非盲検延長試験である LTS12551 試験を提供する。

1.2 公表文献

一般的な文献検索を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間で実施した。主な検索語として、忍容性、安全性、副作用、有害作用、有害事象、毒性、薬物相互作用、胚毒性、胎児毒性、生殖毒性、遺伝毒性、妊娠、授乳、母乳、自然流産、妊娠の有害転帰、悪性腫瘍、腫瘍、癌、新生物、及び過形成の用語を用いた。スクリーニングした薬剤名は、SAR231893、REGN668、デュピルマブ、pitrakinra、AMG317、SAR156597、lebrikizumab、tralokinumab、CAT-354、IL-4 遮断薬、IL-4 拮抗薬、IL-4R 拮抗薬、IL-4 受容体拮抗薬、抗 IL-4、抗 IL-13、抗 IL-4/IL-13、IL-13 遮断薬、IL-13 拮抗薬、IL-13 受容体拮抗薬、IL-13R 拮抗薬、MEDI9314、PRS060、及び RPC4046 とした。

文献検索の結果は10項に示す。

1.3 類薬の安全性情報

成人 AD 患者に対する治療薬として用いられるデュピルマブを除き、IL-4 及び IL-13 を共に阻害する承認薬はない。

1.4 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床安全性情報は AD を適応症とした承認申請資料 Module 2.4 非臨床に関する概括評価に示した。

1.5 規制当局との対面助言等の経緯

デュピルマブは、成人 AD 患者に対する治療薬として米国、カナダ、EU 及び日本で承認されており、他の規制当局でも AD を適応症として審査中である。本申請時点までにデュピルマブは、喘息を適応症とする製造販売承認をいずれの規制当局からも取得していない。

デュピルマブは現在、成人鼻茸（第 3 相）及び成人好酸球性食道炎（第 2 相）に対する治療薬として開発中である。小児 AD（6 歳から 11 歳及び 12 歳から 17 歳）及び小児喘息（6 歳から 11 歳）の第 3 相試験も進行中である。

デュピルマブの喘息プログラム並びに有効性及び安全性の評価に関する併合集計の方針について、各規制当局と協議した。

本申請資料（CTD）に示す臨床データの根拠として使用した試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施した。また、ヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理の

ための標準業務手順書、実施国の法律及び規制も遵守している。臨床試験実施計画書及び改訂版は、該当する場合には、規制当局及び倫理委員会の事前承認が必要とされ、有害事象（AE）は実施地域の規制に従って報告された。

2　医薬品への曝露

2.1　安全性評価に使用した試験

2.1.1　第 2 相及び第 3 相試験

中等症から重症持続型喘息患者（12 歳以上）の治療を目的としたデュピルマブの臨床開発プログラムには、第 2 相プラセボ対照試験 3 試験（ACT11457 試験、DRI12544 試験及び PDY14192 試験）、第 3 相プラセボ対照試験 2 試験（EFC13579 試験及び EFC13691 試験）及び第 3 相非盲検延長試験 1 試験（LTS12551 試験）が含まれる。

上述した試験に加え、コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳から 12 歳未満の小児を対象とした進行中の第 3 相プラセボ対照試験 1 試験（EFC14153 試験）が含まれる。

これら 7 試験のうち 2 試験（ACT11457 試験及び DRI12544 試験）は完了し、2 試験（EFC13579 試験及び EFC13691 試験）は主要解析を完了したが安全性データは継続して収集しており、3 試験（LTS12551 試験、PDY14192 試験及び EFC14153 試験）は進行中である。これらの試験の要約を表 1 に、本申請のためのデータカットオフ日を表 2に示す。

単一群長期安全性試験である LTS12551 試験を除き、全ての試験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。ACT11457 試験、DRI12544 試験及び PDY14192 試験では、基本治療として中用量から高用量の ICS 及び LABA による併用療法を受けている患者を対象とした。ACT11457 試験では基本治療を減量し中止するデザインであった。EFC13579 試験では、基本治療として中用量から高用量の ICS 及び最大 2 種類の長期管理薬による併用療法を受けている患者を対象とした。EFC13691 試験では、高用量の ICS 及び最大 2 種類の長期管理薬による併用療法に加えて、長期的に OCS の投与を必要とする患者（以下、「ステロイド依存性の患者」）を対象とした。進行中の小児対象の EFC14153 試験では、基本治療として、中用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法、高用量 ICS による単独療法、若しくは高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法を受けている患者を対象とした。いずれの試験でも、発作治療薬（サルブタモール／albuterol、levosalbutamol／levalbuterol）の使用は、必要に応じて可能とした。各試験の詳細については、治験実施計画書、統計解析計画書（SAP）、及び治験総括報告書（CSR）に記述した。

上述した喘息患者を対象とした試験のほか、6 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした試験（R668-AD-1412 試験）についても、思春期小児喘息患者（12 歳以上 18 歳未満）における補助的な薬物動態（PK）及び安全性データを提供するため本申請資料に含めた。

表 1 - 臨床的安全性で評価した第 2 相及び第 3 相喘息患者対象試験の一覧

試験番号／申請時の試験状況	試験目的	投与期間／追跡調査期間	ランダム化された患者数／投与された患者数
第 2a 相試験			
ACT11457 完了	中等症から重症持続型の好酸球性喘息患者にデュピルマブを 12 週間毎週 1 回皮下投与したときの喘息増悪発現の減少効果のプラセボとの比較 （主要評価項目：喘息増悪を発現した患者の割合）	12 週間／ 8-12 週間	104 名／104 名 （投与患者数としてプラセボ：52 名、デュピルマブ 300 mg qw：52 名）
PDY14192 (EXPEDITION) 進行中	持続型喘息患者の気道炎症に対するデュピルマブの効果のプラセボとの比較 （主要評価項目：気道上皮基底膜の単位面積あたりの気道粘膜下層炎症細胞数（cells/mm^2）及び気管支粘膜のムチンのベースラインからの変化量）	12 週間／ 12[a]週間	ランダム化された患者数=42 名 （1：1 でプラセボ及びデュピルマブ 300 mg q2w に割付け予定）
第 2b 相試験			
DRI12544 完了	中等症から重症のコントロール不良喘息患者にデュピルマブの異なる用法・用量を投与したときの有効性 （主要評価項目：FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量）	24 週間／ 16 週間	776 名／769 名 （投与患者数としてプラセボ：158 名、デュピルマブ 200 mg q4w：150 名、300 mg q4w：157 名、200 mg q2w：148 名、300 mg q2w：156 名）
第 3 相試験			
EFC13579[b] (QUEST) 進行中 主要解析完了	コントロール不良の持続型喘息患者にデュピルマブを 200 mg q2w 及び 300 mg q2w で投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較 （主要評価項目：52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率、気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインから Week 12 までの変化量）	52 週間／ 12[a]週間	1902 名／1897 名 （投与患者数として、200 mg q2w に対するプラセボ 1.14 mL：313 名、デュピルマブ 200 mg q2w：631 名、デュピルマブ 300 mq q2w 対するプラセボ 2 mL：321 名、デュピルマブ 300 mg q2w：632 名）
EFC13691 (VENTURE) 進行中 主要解析完了	ステロイド依存性の重症喘息患者にデュピルマブを 300 mg q2w で投与したときの維持療法の OCS 使用量の減量に対する有効性及び安全性のプラセボとの比較 （主要評価項目：喘息のコントロール維持下で OCS 用量のベースラインから Week 24 までの減少率）	24 週間／ 12[a]週間	210 名／210 名 （プラセボ：107 名、デュピルマブ 300 mg q2w：103 名）
LTS12551 (TRAVERSE)[c] 非盲検 進行中	デュピルマブの喘息患者を対象とした先行試験（DRI12544、EFC13579、EFC13691、PDY14192 試験）に参加した喘息患者におけるデュピルマブ 300 mg q2w の長期安全性及び忍容性 （主要評価項目：TEAE の発現患者数及び割合と定義される AE 発現頻度）	52-96 週間／ 12-16 週間 20[redacted] 年 [redacted] 月から進行中	登録され投与された患者数 =1844 名（DRI12544 試験又は EFC13579 試験から移行）、137 名（EFC13691 試験から移行） 全ての患者はデュピルマブ 300 mg q2w を投与された

試験番号／申請時の試験状況	試験目的	投与期間／追跡調査期間	ランダム化された患者数／投与された患者数
EFC14153 (VOYAGE) 小児 進行中	コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳から 12 歳未満の小児患者にデュピルマブ（体重に応じて 100 mg q2w 又は 200 mg q2w）を投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較 （主要評価項目：52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率）	52 週間／12[d]週間	ランダム化される予定患者数 =294 名以上 （プラセボ及びデュピルマブの割付け比は 1:2）

FEV_1=1 秒量, q2w=隔週 1 回, q4w=4 週毎に 1 回, OCS=経口ステロイド薬, TEAE=治験薬投与下に発現した有害事象, AE=有害事象

a 引き続き長期延長試験（LTS12551 試験）に登録された患者は投与期間終了後の追跡調査期間には参加しなかった。

b EFC13579 試験のデータベースロックは約 1638 名の患者（当初予定した症例数）が 52 週間の治験薬投与期間を完了する時点に基づき計画された。当初予定した症例数に加えてランダム化された患者については、データベースから 1 年未満で登録されたため、52 週間の治験薬投与期間を完了しなかった。

c DRI12544 試験の 16 週間の追跡調査期間終了後に長期延長試験（LTS12551 試験）に組み入れられた患者には Day 1 にデュピルマブ 600 mg の初回用量を投与した。

d 引き続き 1 年間の長期延長試験に登録された患者は、この試験の追跡調査期間には参加しなかった。

進行中の試験のデータカットオフ日及びデータベースロック日を表 2に示す。

表 2 - 本申請に含まれる喘息患者対象試験のデータカットオフ日及びデータベースロック日の一覧

試験	データカットオフ日	データベースロック日
完了した試験／主要解析を完了した試験		
EFC13579 (QUEST) [a]	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 2017
EFC13691 (VENTURE)	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]
LTS12551 (TRAVERSE) (patients from unblinded studies DRI12544, EFC13579 [QUEST] and EFC13691 [VENTURE])	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] (with unblinding of EFC13691 patients only after parent study database lock)
DRI12544 is a completed study with a final CSR	NA	NA
ACT11457 is a completed study with a final CSR	NA	NA
喘息患者を対象とした他の進行中の試験: SUSAR のみ		
EFC13579 (QUEST) [a]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	--
EFC13691 (VENTURE)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	--
PDY14192 (EXPEDITION)	[redacted] 20[redacted]	--
EFC14153 (VOYAGE)	[redacted] 20[redacted]	--
LTS12551 (TRAVERSE) (patients from blinded study PDY14192)	[redacted] 20[redacted]	--

試験	データカットオフ日	データベースロック日
LTS12551 (TRAVERSE) (patients from unblinded studies DRI12544, EFC13579 [QUEST] and EFC13691 [VENTURE])	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	--

NA=該当せず; SUSAR=suspected unexpected serious adverse reaction

a EFC13579 試験は主要解析が完了していることから完了した試験とみなす。データは主要解析後も収集され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の期間に報告された SUSAR のみ含めることとした。

2.1.2 安全性データの構成

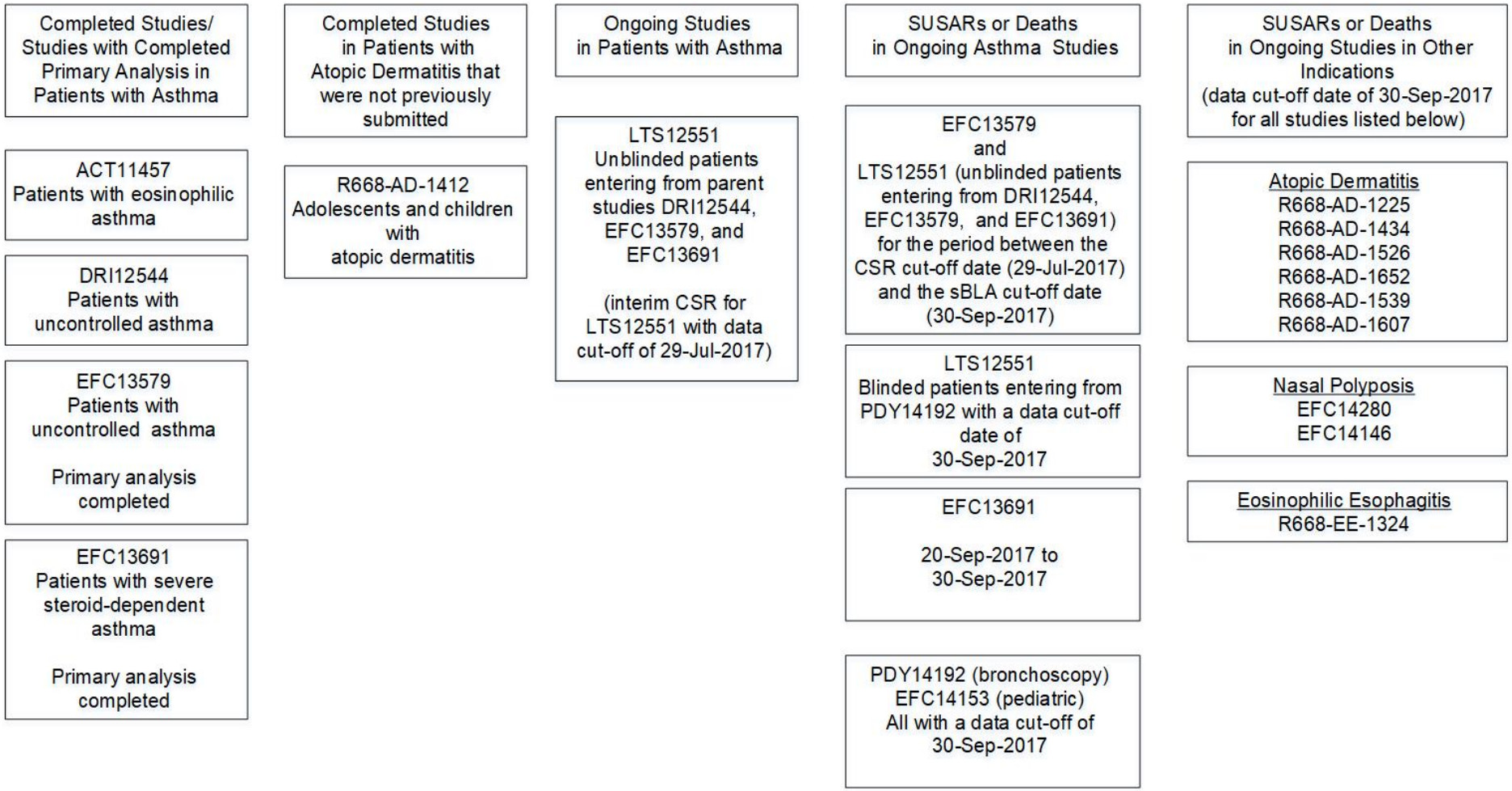
本臨床的安全性の概要では、喘息患者を対象としたデュピルマブの第 2/3 相試験から得られた安全性データとして、主要な 2 試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）を併合したデータを主に評価した。EFC13691 試験は、主要な試験であるがステロイド依存性の喘息患者のみを試験対象集団としたことから、併合解析には含めなかった（2.3.2項参照）。さらに本概要では、デュピルマブの安全性を裏付けるため、併合した安全性データに加えて以下の構成でその他のデータを提供する。

- 主要な試験である DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験、並びに補助的な試験である LTS12551 試験、ACT11475 試験及び R668-AD-1412 試験の要約を、それぞれ2.5.1項及び2.5.1.3項に示す。これらの個々の試験の要約として、患者の内訳、人口統計学的特性、治験薬曝露、及び主要な安全性結果を示す。
- 本概要の主な項では、以下に示す試験の包括的な安全性データ（人口統計学的特性、その他のベースライン特性、AE、臨床検査値の評価、バイタルサイン、心電図、及び免疫原性など）を以下の順で提示する。
  - 主要な試験である DRI12544 試験及び EFC13579 試験を併合した安全性データ（安全性プール）
  - EFC13691 試験（主要な試験）
  - LTS12551 試験（補助的な試験）
- 喘息及びその他の適応症（すなわち、AD、鼻茸及び好酸球性食道炎）を対象として進行中の試験で報告された、予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）又は死亡を3.5項に記載する。
- 以下に示す他の患者集団を対象とした完了した試験の安全性の要約を示す。
  - AD の承認申請資料に示された安全性所見の要約（9.1項）
  - AD 患者における市販後データの要約（直前の periodic adverse drug experience report［PADER］で報告）（8項）

本概要に含まれる臨床的安全性データを収集した全ての試験を図 1に示す。

申請適応症の根拠となる安全性データを提供する全ての第 2/3 相試験の一覧を Module 5.2 全臨床試験一覧に示した。

図 1 - 臨床的安全性データを提供する試験



CSR: clinical study report, SUSAR: suspected unexpected serious adverse reaction

2.2　市販後データ

デュピルマブは喘息患者の治療薬としては市販されていない。

デュピルマブは、抗炎症外用剤による疾患のコントロールが不十分であるか、そのような治療法が望ましくない中等症から重症の AD 患者の治療薬として、2017 年 3 月 28 日に米国食品医薬品局により承認された。米国 AD 患者における市販後調査のデータは、最新の PADER に示した（8項）。

デュピルマブの AD を適応症とした医薬品販売承認申請に対し、EU では 2017 年 9 月 26 日に、日本では 2018 年 1 月 19 日に承認された。承認取得が最近であることから、本概要では EU 及び日本における市販後調査データはない。

2.3　評価方法

本項では、デュピルマブの喘息患者対象第 2/3 相試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）全体を通して実施された統計解析及びデータの併合方針について記載する。安全性データの併合解析及び部分集団解析に関する統計手法、定義及びデータの取扱い規則の完全な詳細について、Integrated Summary of Safety（ISS）に関する SAP に記載した（Module 5.3.5.3 [ISS SAP]）。

併合安全性解析に関するデータ取扱い規則は、別途記載しない限り、EFC13579 試験及び DRI12544 試験の個別の SAP のデータ取扱い規則と同じである（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 16.1.9-sap] 及び Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 16.1.9-sap]）。

2.3.1　安全性評価項目及びその定義

第 2/3 相試験では、AE、重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止に至った AE、特に注目すべき有害事象（AESI）、血液学的検査及び血液生化学検査結果、バイタルサイン、心電図検査の結果、及び免疫原性（抗薬物抗体［ADA］）の結果に基づいて、デュピルマブの安全性を評価した。

臨床的に意味がある異常（PCSA）とは、文献調査に基づいて事前に定義された基準／閾値に従って治験依頼者が医学的に重要と判断した異常値、また、臨床検査、バイタルサイン及び心電図については治験依頼者が定義した異常値と定義した。成人（18 歳以上）及び思春期小児（12 歳以上 18 歳未満）の異常値の基準は SAP（Module 5.3.5.3 [ISS SAP]）に示した。患者のベースライン時の年齢で思春期小児又は成人の基準を決定した。

2.3.2　併合解析

中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象としたデュピルマブ第 2/3 相プログラムで得られた安全性データについては、表 3に示した主要な試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）を併合したデータ（安全性プール）で主に評価した。

表 3 - 安全性プールに含まれるプラセボ対象試験

Studies	Placebo	Dupilumab		
		200 mg q2w	300 mg q2w	Combined
EFC13579	634	631	632	1263
DRI12544[a]	158	148	156	304
All	792	779	788	1567

a Phase 3 selected doses only, ie, 200 mg q2w and 300 mg q2w
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/dis_study_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_study_s_t_i.rtf
([redacted] 10:54)

この安全性プールには、中用量から高用量の ICS 及び追加の長期管理薬でコントロール不十分な中等症から重症の喘息患者集団を対象とした主要なプラセボ対照試験 2 試験を含めた。第 2b 相試験（DRI12544 試験）の結果から、第 3 相プログラムのためにデュピルマブの 2 つの用法・用量（200 mg の隔週 1 回［q2w］投与及び 300 mg の q2w 投与）が選択され、これらのデータは安全性プールに含まれる。しかし、中等症から重症の喘息に対する治療薬としての承認申請に用いられなかった用法・用量（200 mg の 4 週毎に 1 回［q4w］投与及び 300 mg の q4w 投与）のデータは含まれていない。これら 2 つの用法・用量による安全性データは DRI12544 試験の CSR に記述されている。

プルーフオブコンセプト試験である ACT11457 試験は、試験デザインが大きく異なり、基本治療を中止したこと、及び血中好酸球数が 300 cells/μL 又は喀痰中好酸球が 3%以上の患者に限定した異なる対象集団としたことから、安全性プールに含めていない。さらに、投与期間は 12 週間のみで、デュピルマブ 300 mg の週 1 回（qw）投与は喘息患者対象の第 3 相試験では検討されていない。本試験の安全性データは全て ACT11457 試験の CSR に記述されている。

第 3 相 EFC13691 試験は、試験対象集団がステロイド依存性の喘息患者のみから構成されること、及び試験デザインの重要な点として主要評価項目が投与期間中の OCS 使用量の減少率であったことから、安全性プールには含まれていない。本試験の安全性データは全て EFC13691 試験の CSR に記述されている。

LTS12551 試験についても、非盲検、非対照延長試験であることから安全性プールに含まれていない。LTS12551 試験は、本申請のカットオフ時点では 2 つの異なる患者集団から成る。すなわち、1）DRI12554 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から参加した非盲検の試験対象集団であり、LTS12551 試験の中間データベースロック時に先行試験の治験薬が既知であった集団、2）進行中の PDY14192 試験から参加した盲検下の試験対象集団であり、LTS12551 試験の中間データベースロック時に先行試験の治験薬が未知であった集団である。集団 1）の安全性データは全て LTS12551 試験の CSR に含まれているが、集団 2）については SUSAR 又は死亡の事象を提示した。

安全性プールでは、全ての AE は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 20.0 を用いて再コーディングされ、下層語、基本語（PT）、高位語（HLT）、高位グループ語（HLGT）並びにプライマリー及びセカンダリー器官別大分類（SOC）に分類された。

なお、安全性プールの治療薬は全て、World Health Organization-Drug Dictionary（WHO-DD）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日版を用いて再コーディングされた。

2.3.3 データ解析

2.3.3.1 解析対象集団

安全性解析は、曝露の程度にかかわらず、治験薬の投与を受けた全ての患者と定義された**安全性解析対象集団**を用いて実施した。ランダム化で割り付けられた投与群と異なる投与を受けた患者では、実際に投与された群として安全性解析を実施した。

安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を**薬物動態（PK）解析対象集団**とした。患者は、実際に投与された群として解析された。

安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定において欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を**抗薬物抗体（ADA）解析対象集団**とした。

2.3.3.2 一般的な統計手法

ベースライン値は、別途記載しない限り、治験薬の初回投与前に得られた利用可能な最後の値と定義した。

安全性解析のための観察期間は以下のように区別した。

- **スクリーニング期間**：同意取得から治験薬の初回投与までの期間である。
- **Treatment Emergent（TE）期間**：個々の試験で異なり、EFC13579 試験では治験薬の初回投与から最終投与後 98 日までの期間又は LTS12551 試験の投与開始までの期間、DRI12544 試験では治験薬の初回投与から投与後の追跡調査終了時（すなわち、治験薬投与終了後 16 週間［112 日間］）までであった。TE 期間を異なる 2 期間に分割した。
  - 治験薬投与期間 : 先行試験の治験薬の初回投与から最終投与後 14 日又は LTS12551 試験の投与開始のどちらか早い方までの期間
  - 追跡調査期間：EFC13579 試験では治験薬の最終投与後 15 日から最終投与後 98 日又は LTS12551 試験の投与開始までの期間、DRI12544 試験では治験薬の最終投与後 15 日から投与後の追跡調査終了時までの期間
- **投与後観察期間**：TE 期間終了時から患者の試験終了時までの期間である。

試験中の観察期間は最初の同意取得から患者の試験終了時までの期間と定義した。

一般的に、各試験の全 TE 期間についてデータを投与群別に提示した。しかし、安全性プールとした 2 試験の期間が異なる（DRI12544 試験：投与期間 24 週間及び追跡調査期間 16 週間、EFC13579 試

験：投与期間 52 週間及び LTS12551 試験に移行しない患者では追跡調査期間 12 週間）ため、最初の 24 週間のデータに基づいた主要な安全性の要約も示した。これらの 24 週間解析では、TEAE 期間として TE 期間の最初の 24 週間までの期間で置き換えた。24 週間解析の詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

安全性プールの投与群は、プラセボ群、デュピルマブ 200 mg q2w 群、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びデュピルマブ併合群である。データはプラセボ対照試験期間から得られたものである。

2.3.3.3 患者の内訳

安全性プールにおける患者の内訳をカテゴリーごとに表 13に示した。

何らかの理由及び AE による治験薬の投与中止までの時間を、Kaplan-Meier plot を用いて検討した。

2.3.3.4 人口統計学的及び基準値特性

患者の人口統計学的特性、その他のベースライン特性、病歴／手術歴、ベースライン時の疾患特性及び併存疾患の病歴（AD、アレルギー性結膜炎又は鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻茸、好酸球性食道炎、食物アレルギー及び蕁麻疹）について、投与群別に要約した。

2.3.3.5 前治療薬及び併用薬／併用療法

治験実施計画書で規定されたスクリーニング前の期間内及び試験終了までに使用された治療薬は、喘息の長期管理薬及び全身性ステロイド薬も含め、全て記録した。治験薬の初回投与前に中止された前治療薬、治験薬の初回投与時も継続された前治療薬、及び併用薬（継続された前治療薬を含む）に関しては、解剖学的分類又は標準薬剤名に従って投与群別に要約した。治験薬の初回投与から最終投与後＋14 日に使用された併用薬、また、全併用薬投与期間のいずれかの時点で使用された併用薬をそれぞれ示した。

2.3.3.6 曝露状況

治験薬の曝露の程度は、予定外の投与中断に関係なく、最終投与日－初回投与日＋14 日と定義される治験薬曝露期間別に要約した。治験薬曝露期間は、定量的及び 2 週間隔のカテゴリーで記述的に要約した。総曝露期間（単位：人年）も、ベースライン因子別に要約した。

2.3.3.7 有害事象

定義及び一般的規則

2.3.3.2項に示したとおり、スクリーニング期間、TE 期間及び投与後観察期間に発現、悪化又は重篤となった AE を、それぞれ治験薬投与前、治験薬投与下及び治験薬投与後に発現した AE と定義した。AE の発現頻度表は、各投与群で AE を発現した患者数及び割合を提示した。同一の患者に同一事象が複数回発現した場合は、その事象は当該患者で 1 回のみカウントした。一部の AE カテゴリーに関し、

曝露補正後の要約として、100 人年当たりの事象数（すなわち、同じ患者で複数回発現した事象を含め、発現した全ての事象）及び 100 人年当たりの 1 件以上の事象を発現した患者数を提示した。

AE の要約及び解析は主に記述的で、系統的な検定は計画されなかった。一部の AE カテゴリーでは、発現割合のリスクの差又はリスク比に関する 95%信頼区間（CI）を示した。

AE 解析の詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）

AE の要約として、TEAE、SAE（治験薬投与下での発現か否かに関わらず）、治験薬投与下に発現した SAE、重度の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE が認められた患者数及び割合を示した。これらの AE について曝露補正後の要約も示した。

全ての SAE、死亡、投与中止に至った TEAE、AESI 及び治験責任医師から報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加に関連するトリガー因子を有する事象については、治験薬投与中のフラグを付けた一覧表を提示した。

要約には、全ての TEAE、よく見られる TEAE（いずれかの投与群で 2%以上の PT と定義）、因果関係別の TEAE（治験責任医師の判断による）及び最高重症度（軽度、中等度、重度）別の TEAE を記載した。デュピルマブの安全性プロファイルをより特徴づけるために、よく見られる TEAE（2%以上の PT）のうち、いずれかの投与群での発現割合が他群に比べて 1%以上高かった TEAE の発現割合を、プラセボに対するデュピルマブ各投与群の相対リスク（漸近的 95%CI）と共に算出した。また、Forest plot も提示した。さらに、全ての TEAE 及びよく見られる TEAE については、曝露補正後の要約をプライマリーSOC 及び PT 別に提示した。

死亡、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE

試験期間中又はその後のいずれかの時点（収集時）に発現した死亡は全て提示した。死亡に至った AE の患者数及び割合について、試験期間別（投与中、追跡調査期間中、試験後）に要約した。さらに、死亡に至った TEAE の発現頻度及び曝露補正後の要約を、プライマリーSOC 及び PT 別に示した。

SAE の要約には、全ての SAE（曝露補正後も提示）、よく見られる SAE（いずれかの投与群で 1%以上の PT と定義）及び因果関係（治験責任医師の判断による）別の SAE を記載した。

治験薬の投与中止に至った TEAE の要約を提示した。さらに、治験薬の投与中止に至った TEAE の曝露補正後の要約、並びに曝露期間ごとの総数及び割合の要約を示した。

特に注目すべき AE

他の生物学的製剤で認められた潜在的リスク及び作用機序に基づく潜在的リスクの評価を進めるために、表 4に定義した AESI 及び特定有害事象グループ（以下、特定 AE）を評価した。AESI の基準は臨床プログラムを通じて改訂され、最終的な AESI の基準は第 3 相試験で使用されたものである。各

AESI 及び特定 AE について、プラセボに対するデュピルマブ各投与群の相対リスク（95%CI）及びリスクの差（95%CI）を算出し、Forest plot で示した。

十分な発現件数を有する各 AESI 及び特定 AE について、発現の経時推移を明示するための Kaplan-Meier plot を作成した。重篤な又は重度の注射部位反応や結膜炎のような特定の AESI 又は特定 AE について、Swimmer plot を示した。

AESI の詳細については、Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

表 4 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準

AE グループ	基準
AESI	
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書 第 20.0 版）：アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語を含む。多重症状の発現に基づく選択については、症状の発現は互いに 24 時間以内でなければならない
過敏症（医学的レビュー済み）	過敏症の狭域 SMQ（20000214）で、AE 治療／対処療法=「Y」、又は治験薬に対する措置=「治験薬の投与中止」、又は治験薬に対する措置=「治験薬投与中断」のいずれかに該当し、関連する全身性事象を選択するための盲検下での医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行ったもの
注射部位反応（重篤／重度）	HLT =「注射部位反応」で、重篤な状態のもの、若しくは 24 時間以上持続（AE 終了日／時間−AE 開始日／時間）した又はしている重度の状態のもの
感染症（重篤／重度）	プライマリーSOC =「感染症および寄生虫症」で重度又は重篤な状態のもの
寄生虫感染	eCRF Infection Defined as AESI Complementary Form の感染型「寄生性」をチェックされたもの
日和見感染	eCRF Infection Defined as AESI Complementary Form の感染型「日和見」をチェックされたもの
薬物関連肝障害[a]	薬剤に関連する肝障害－狭域 SMQ の包括的検索（20000006）
妊娠	プライマリーSOC「妊娠、産褥および周産期状態」又は PT（妊娠流産、妊娠反応偽陰性、妊娠反応陽性、尿妊娠反応陽性、異所性妊娠中絶）
症候性過量投与[a]	eCRF「有害事象」のページの質問「この事象は治験薬の症候性過量投与ですか」及び／又は「この事象は非治験薬の症候性過量投与ですか」に「はい」と回答
特定 AE	
注射部位反応	HLT =「注射部位反応」
悪性腫瘍	Sub-SMQ（20000091）– 悪性腫瘍又は規定されていない腫瘍
自殺行為	PT（自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図）
パートナーの妊娠	PT（パートナーの妊娠、パートナーの自然流産）
結膜炎（狭域）	PT（結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎）
結膜炎（広域）	PT（結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血）

AE グループ	基準
好酸球増加症[b]	HLT =「好酸球障害」又は PT =「好酸球数増加」

eCRF = 電子症例報告書; SMQ = 標準検索式
a Sanofi 社の標準的な AESI
b 治験実施計画書に従い、治験薬投与中に好酸球数が 3 Giga/L を超えた場合、症状が認められなくても AE として報告された。

2.3.3.8 臨床検査値

臨床検査データ（血液学的検査として赤血球数及び白血球数、血液生化学検査として代謝、電解質、腎機能及び肝機能検査項目）は国際標準（SI）単位に変換して投与群別に要約した。SI 単位と US 単位に、係数 1、10 又は 0.01 以外の差がある場合には、要約及びプロットは両方の単位を用いて提示した。肝機能検査項目のデータは基準範囲上限（ULN）の倍数として示した。

臨床検査項目を治験薬投与期間中の各予定来院時点及び試験終了時点ごとに投与群別に要約した。TEAE 期間中のいずれかの時点で PCSA が 1 件以上発現した患者数及び割合について、項目及び投与群別に、ベースライン値に関わらない要約及びベースライン時の状態のカテゴリーごとに要約を提示した。

さらに、肝毒性及び血中好酸球について特別な評価を行った。

実施した解析の詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

2.3.3.9 バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン検査項目は収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、心拍数、呼吸数、体温及び体重とした。心電図検査項目は心拍数、PR 間隔、QRS 群、QT 間隔及び QTcF とした。

バイタルサイン及び心電図検査項目を、治験薬投与期間中の各予定来院時点及び試験終了時点ごとに投与群別に要約した。TEAE 期間中のいずれかの時点で PCSA が 1 件以上発現した患者数及び割合について、投与群別に、ベースライン値に関わらない要約又はベースライン時の状態のカテゴリーごとに要約を提示した。

更なる詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

2.3.3.10 特別な患者集団及び部分集団における安全性

2.3.3.10.1 内因性及び外因性要因

TEAE、プライマリーSOC 別の TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び AESI／特定 AE の発現頻度に対する患者のベースライン特性の影響を、内因性要因（年齢、性別、人種、体重、体格指数（BMI）、血中好酸球数、喘息の管理に関するアンケート［ACQ-5］及び過去 1 年の喘息増悪の回数）及び外因性要因（地理的地域及びテリトリー［1：北米、EU 及び Rest of World、2：日本及び日本以外］）別に評価した。各投与群における発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブ各投与群の相対リスク（95%CI）を内因性要因ごとに要約した。Forest plot も提示した。

内因性及び外因性要因の詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に記載した。

2.3.3.10.2 過量投与

治験薬及び非治験薬の症候性過量投与（重篤又は非重篤）を以下のように定義した。

- 治験薬の過量投与（偶発的又は意図的）は、治験責任医師により疑われた又は患者が自発的に通知し、q2w 投与の場合は 11 日未満の投与間隔内で予定用量の少なくとも 2 倍を投与された事象と定義される（qw 投与の場合は 5 日未満）。
- 非治験薬の過量投与（偶発的又は意図的）は、治験責任医師により疑われた又は患者が自発的に通知し、予定した投与間隔内で予定用量の少なくとも 2 倍を投与された事象と定義される事象である。

報告は、質問「Is the event a Symptomatic Overdose with IMP?（この事象は治験薬の症候性過量投与ですか）」又は「Is the event a Symptomatic Overdose with NIMP?（この事象は非治験薬の症候性過量投与ですか）」に対する回答を用いた。

2.3.3.10.3 妊娠及び授乳時

妊娠又は授乳中の女性は臨床試験から除外した。女性被験者又は男性被験者の女性パートナーが治験薬投与期間中に妊娠と診断された場合には、直ちに治験依頼者の安全性担当部門に報告することとした。事例を7.3項に示す。

2.3.3.11 薬物動態

PK解析対象集団における血清中デュピルマブ濃度を要約した。詳細な情報についてはModule 5.3.5.3 [ISS SAP]を参照のこと。

2.3.3.12 抗薬物抗体

ADA データの時点ごとの要約は、ベースライン、Week 12、Week 24、投与終了及び試験の最終来院の時点を含めた。他の要約については、全ての時点を検討した。抗体価のカテゴリーは、低抗体価（1000 未満）、中程度の抗体価（1000 以上 10 000 以下）、高抗体価（10 000 超）とした。

いずれかの時点で ADA 陽性を示した患者について、以下の ADA の状態を要約した：既存の免疫反応、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（さらに、持続性、判定不能、又は一過性と分類した）、治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応、ベースライン後のピーク抗体価、解析時点での ADA 抗体価の記述統計量並びに抗体価カテゴリー別の患者数及び割合。

定義及び解析の詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

臨床的安全性への ADA の影響

ADA 陽性反応に対する安全性（過敏症［医学的レビュー済み］、アナフィラキシー反応［AESI］、注射部位反応、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応、TEAE［全体及びいずれかの投与群で 5%以上の発現］、SAE、重度の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE）の解析を実施した。AE の時期と ADA 陽性の発現との間の関連性を確認するために、いずれの相関関係についても個々のデータを検討した。

1 件以上の AE を発現した患者数及び割合を、投与群別及び以下の各項目別に要約した。

- ADA 陽性反応：治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応 + 治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者に対して、治験薬投与下に発現又は増強した ADA 陽性反応のいずれにも該当しない患者との比較分析
- ADA 陽性反応の期間：持続性、一過性又は判定不能
- ADA 陽性反応の種類：既存、治験薬投与下に発現、治験薬投与下に増強

高抗体価又は持続性 ADA 陽性反応を示した患者について、個々の患者の安全性データを評価した。

2.4 治験薬曝露状況

2.4.1 喘息患者を対象とした全ての第 2 相及び第 3 相試験

喘息患者を対象とした完了又は非盲検の第2相及び第3相試験におけるデュピルマブ曝露状況を表 5 に示す。全体で 2649 名の患者がデュピルマブに曝露され、曝露期間別の人数は 6 ヵ月（24 週間）以上で 2136 名、1 年以上で 1553 名、1.5 年以上で 834 名、2 年（96 週間）以上で 531 名であった。大規模な喘息患者の安全性データベースは、ICH で要求される規模上回っており、中等症から重症の喘息患者のための治療薬として、デュピルマブの承認申請のためのベネフィット・リスク評価を裏付けするために計画された。

表 5 - 喘息患者を対象とした完了又は非盲検の第 2 相及び第 3 相試験におけるデュピルマブ曝露状況

		Exposed				
Study	**Dupilumab**	**All**	**>=6 months**	**>=1 year**	**>=1.5 years**	**>=2 years**
EFC13579	200 mg q2w	631	591	510	0	0
	300 mg q2w	632	576	487	0	0
	Total	1263	1167	997	0	0
DRI12544	200 mg q4w	150	129	0	0	0
	300 mg q4w	157	140	0	0	0
	200 mg q2w	148	135	0	0	0
	300 mg q2w	156	149	0	0	0
	Total	611	553	0	0	0
EFC13691	300 mg q2w	103	100	0	0	0
ACT11457	300 mg qw	52	0	0	0	0
LTS12551	300 mg q2w[a]	1981	1067	524	488	437

Study	Dupilumab	Exposed				
		All	>=6 months	>=1 year	>=1.5 years	>=2 years
Total	200 mg q4w	150	129	0	0	0
	300 mg q4w	157	140	0	0	0
	200 mg q2w	779	726	510	0	0
	300 mg q2w[b]	2267	1592	1035	662	473
	300 mg qw	52	0	0	0	0
	Any[c]	2649	2136	1553	834	531

qw=every week, q2w=every 2 weeks, q4w=every 4 weeks
Note: To account for the visit window, >=6 month duration includes patients with exposure of at least 164 days [ie, (24*7)-4] and >=1 year duration includes patients with exposure of at least 361 days (ie, 365-4). For the purposes of this summary, 2 years is considered to be 96 weeks, ie, the original maximum planned treatment duration in the LTS12551 long-term extension study; to account for the visit window, >= 2 years duration includes patient with exposure of at least 665 days [ie, (96*7)-7]. In case a patient dies on treatment, the end of exposure is taken as the death date if it is earlier than the last dose + 14 days
[a]Exposure is for 300 mg q2w in the LTS12551 study only, ie, first dose of IMP in LTS12551 to last dose in LTS12551 + 14 days. Does not include exposure for patients entering LTS12551 from the ongoing, blinded PDY14192 study.
[b]For patients switching to 300 mg q2w in LTS12551, exposure is from first dose of IMP in LTS12551 to last dose in LTS12551 + 14 days. For patients continuing 300 mg q2w in LTS12551, exposure is from first dose of IMP in the placebo-controlled parent study to last dose in LTS12551 + 14 days, except for patients entering from DRI12544 where exposure is the sum of DRI12544 exposure plus LTS12551 exposure given the protocol defined 16 week follow-up period required before entering the extension . Patients in LTS12551 previously treated with 300 mg q2w are only counted once. Does not include exposure from patients entering LTS12551 from the ongoing, blinded PDY14192 study.
[c]Patients are only counted once for total dupilumab exposure duration regardless of dose/regimen. For patients coming from DRI12544, with a protocol defined 16 week follow-up period required before entering LTS12551, exposure is the sum of exposure durations from the two studies (DRI12544 and LTS12551) separately. Does not include exposure from patients entering LTS12551 from the ongoing, blinded PDY14192 study

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/RMP_2017/REPORT/PGM/est_exposure_comp.sas OUT=REPORT/OUTPUT/est_exposure_comp_i.rtf ([redacted]- 19:59)

2.4.2 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

安全性プールに含まれる個々の試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）及び併合安全性解析対象集団全体における治験薬の総曝露期間を表 6に示す。治験薬投与期間は DRI12544 試験では 24 週間及び EFC13579 試験では 52 週間であり、DRI12544 試験に比べて治験薬投与期間が長く患者数も多い EFC13579 試験の総曝露期間が大きかった。

併合安全性解析対象集団（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）における総曝露期間は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 653.6 人年、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 646.0 人年、及びプラセボ群で 661.7 人年であり、3 投与群間で同様であった。

表 6 - 試験ごとの総曝露期間 – 併合安全性解析対象集団

Studies	Placebo	Dupilumab		
		200 mg q2w	300 mg q2w	Combined
EFC13579				
N=exposed	634	631	632	1263
Patient-years	591.7	588.1	576.8	1164.9
DRI12544[a]				
N=exposed	158	148	156	304
Patient-years	69.9	65.5	69.2	134.8
All				
N=exposed	792	779	788	1567
Patient-years	661.7	653.6	646.0	1299.6

a Phase 3 selected doses only, ie, 200 mg q2w and 300 mg q2w
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/cdc_exposure_study_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_study_s_t_i.rtf ([redacted] 10:59)

併合安全性解析対象集団における治験薬曝露期間の中央値は、全ての投与群で363.0 日であった（表 7）。

年齢、性別、性別年齢、人種、地域、テリトリー、体重、BMI、好酸球レベル、ACQ-5、及び過去 1 年の喘息増悪の回数別の部分集団におけるデュピルマブの総曝露期間を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.3.4]に示した。年齢が 18 歳から 64 歳、白人及び女性の患者が多かったことと一致して、治験薬の総曝露期間はこれらの患者の部分集団で大きかった。すなわち、これらの部分集団の総曝露期間は、年齢が 18 歳から 64 歳のカテゴリーでは 530.8 人年（デュピルマブ 300 mg q2w 群）～545.6 人年（プラセボ群）、白人では 524.2 人年（デュピルマブ 200 mg q2w 群）～551.1 人年（プラセボ群）、女性では 401.8 人年（デュピルマブ 300 mg q2w 群）～429.4 人年（プラセボ群）の範囲であった。18 歳未満の患者の総曝露期間は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群ではいずれも 32.1 人年、プラセボ群では 36.5 人年であった。

テリトリー別の総曝露期間の範囲は、北米では 149.3 人年（デュピルマブ 300 mg q2w 群）～157.0 人年（デュピルマブ 200 mg q2w 群）、EU では 81.3 人年（デュピルマブ 300 mg q2w 群）～90.2 人年（プラセボ群）、Rest of World では 409.0 人年（デュピルマブ 200 mg q2w 群）～415.7 人年（プラセ

ボ群）であった。なお、Rest of World にはアルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、コロンビア、チリ、日本、メキシコ、ニュージーランド、ロシア、南アフリカ、韓国、台湾、トルコ、ウクライナが含まれる。

表 7 - 治験薬曝露状況 – 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
	Placebo (N=792)	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Cumulative exposure to treatment (patient years)	661.7	653.6	646.0	1299.6
Duration of study treatment (Day)				
Number	792	779	788	1567
Mean (SD)	305.2 (96.0)	306.4 (97.4)	299.5 (102.3)	302.9 (99.9)
Median	363.0	363.0	363.0	363.0
Min : Max	14 : 444	14 : 395	14 : 405	14 : 405
Duration of study treatment by category [n(%)]				
>0 and <=2 weeks	4 (0.5%)	6 (0.8%)	9 (1.1%)	15 (1.0%)
>2 and <=4 weeks	6 (0.8%)	5 (0.6%)	3 (0.4%)	8 (0.5%)
>4 and <=6 weeks	4 (0.5%)	5 (0.6%)	12 (1.5%)	17 (1.1%)
>6 and <=8 weeks	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.8%)	11 (0.7%)
>8 and <=10 weeks	2 (0.3%)	6 (0.8%)	2 (0.3%)	8 (0.5%)
>10 and <=12 weeks	4 (0.5%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
>12 and <=14 weeks	5 (0.6%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
>14 and <=16 weeks	5 (0.6%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
>16 and <=18 weeks	4 (0.5%)	6 (0.8%)	6 (0.8%)	12 (0.8%)
>18 and <=20 weeks	8 (1.0%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	10 (0.6%)
>20 and <=22 weeks	5 (0.6%)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (0.7%)
>22 and <=24 weeks	99 (12.5%)	100 (12.8%)	110 (14.0%)	210 (13.4%)
>24 and <=26 weeks	53 (6.7%)	39 (5.0%)	45 (5.7%)	84 (5.4%)
>26 and <=28 weeks	4 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
>28 and <=30 weeks	4 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
>30 and <=32 weeks	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
>32 and <=34 weeks	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
>34 and <=36 weeks	4 (0.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
>36 and <=38 weeks	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
>38 and <=40 weeks	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
>40 and <=42 weeks	2 (0.3%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
>42 and <=44 weeks	2 (0.3%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)
>44 and <=46 weeks	2 (0.3%)	4 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.3%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
>46 and <=48 weeks	8 (1.0%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
>48 and <=50 weeks	39 (4.9%)	28 (3.6%)	33 (4.2%)	61 (3.9%)
>50 and <=52 weeks	342 (43.2%)	341 (43.8%)	353 (44.8%)	694 (44.3%)
>52 weeks	177 (22.3%)	192 (24.6%)	158 (20.1%)	350 (22.3%)
Cumulative duration of study treatment by category [n(%)]				
> 0 week	792 (100%)	779 (100%)	788 (100%)	1567 (100%)
> 2 week	788 (99.5%)	773 (99.2%)	779 (98.9%)	1552 (99.0%)
> 4 weeks	782 (98.7%)	768 (98.6%)	776 (98.5%)	1544 (98.5%)
> 6 weeks	778 (98.2%)	763 (97.9%)	764 (97.0%)	1527 (97.4%)
> 8 weeks	777 (98.1%)	758 (97.3%)	758 (96.2%)	1516 (96.7%)
> 10 weeks	775 (97.9%)	752 (96.5%)	756 (95.9%)	1508 (96.2%)
> 12 weeks	771 (97.3%)	751 (96.4%)	752 (95.4%)	1503 (95.9%)
> 14 weeks	766 (96.7%)	748 (96.0%)	748 (94.9%)	1496 (95.5%)
> 16 weeks	761 (96.1%)	744 (95.5%)	743 (94.3%)	1487 (94.9%)
> 18 weeks	757 (95.6%)	738 (94.7%)	737 (93.5%)	1475 (94.1%)
> 20 weeks	749 (94.6%)	733 (94.1%)	732 (92.9%)	1465 (93.5%)
> 22 weeks	744 (93.9%)	727 (93.3%)	727 (92.3%)	1454 (92.8%)
> 24 weeks	645 (81.4%)	627 (80.5%)	617 (78.3%)	1244 (79.4%)
> 26 weeks	592 (74.7%)	588 (75.5%)	572 (72.6%)	1160 (74.0%)
> 28 weeks	588 (74.2%)	586 (75.2%)	570 (72.3%)	1156 (73.8%)
> 30 weeks	584 (73.7%)	583 (74.8%)	568 (72.1%)	1151 (73.5%)
> 32 weeks	581 (73.4%)	581 (74.6%)	565 (71.7%)	1146 (73.1%)
> 34 weeks	581 (73.4%)	579 (74.3%)	564 (71.6%)	1143 (72.9%)
> 36 weeks	577 (72.9%)	577 (74.1%)	562 (71.3%)	1139 (72.7%)
> 38 weeks	575 (72.6%)	576 (73.9%)	559 (70.9%)	1135 (72.4%)
> 40 weeks	572 (72.2%)	574 (73.7%)	559 (70.9%)	1133 (72.3%)
> 42 weeks	570 (72.0%)	571 (73.3%)	555 (70.4%)	1126 (71.9%)
> 44 weeks	568 (71.7%)	567 (72.8%)	550 (69.8%)	1117 (71.3%)
> 46 weeks	566 (71.5%)	563 (72.3%)	549 (69.7%)	1112 (71.0%)
> 48 weeks	558 (70.5%)	561 (72.0%)	544 (69.0%)	1105 (70.5%)
> 50 weeks	519 (65.5%)	533 (68.4%)	511 (64.8%)	1044 (66.6%)
> 52 weeks	177 (22.3%)	192 (24.6%)	158 (20.1%)	350 (22.3%)
Number of injections[a] [n(%)]				
2 injections	4 (0.5%)	6 (0.8%)	9 (1.1%)	15 (1.0%)
3 injections	6 (0.8%)	7 (0.9%)	10 (1.3%)	17 (1.1%)
4 injections	5 (0.6%)	6 (0.8%)	9 (1.1%)	15 (1.0%)
5 injections	1 (0.1%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	8 (0.5%)
6 injections	4 (0.5%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	7 (0.4%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
7 injections	3 (0.4%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	6 (0.4%)
8 injections	5 (0.6%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
9 injections	5 (0.6%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)
10 injections	7 (0.9%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
11 injections	7 (0.9%)	9 (1.2%)	12 (1.5%)	21 (1.3%)
12 injections	14 (1.8%)	11 (1.4%)	8 (1.0%)	19 (1.2%)
13 injections	137 (17.3%)	129 (16.6%)	142 (18.0%)	271 (17.3%)
14 injections	5 (0.6%)	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
15 injections	5 (0.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
16 injections	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
17 injections	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
18 injections	4 (0.5%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
19 injections	3 (0.4%)	6 (0.8%)	4 (0.5%)	10 (0.6%)
20 injections	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
21 injections	6 (0.8%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)
22 injections	6 (0.8%)	6 (0.8%)	5 (0.6%)	11 (0.7%)
23 injections	11 (1.4%)	7 (0.9%)	9 (1.1%)	16 (1.0%)
24 injections	19 (2.4%)	22 (2.8%)	18 (2.3%)	40 (2.6%)
25 injections	46 (5.8%)	29 (3.7%)	39 (4.9%)	68 (4.3%)
26 injections	111 (14.0%)	108 (13.9%)	116 (14.7%)	224 (14.3%)
27 injections	371 (46.8%)	394 (50.6%)	365 (46.3%)	759 (48.4%)

Note: Patients are considered in the treatment group they actually received. The extent of IMP exposure is summarized by the duration of IMP exposure, defined as last dose date - first dose date +14 days, regardless of unplanned intermittent discontinuations.

a Loading dose is counted as 2 injections.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_i.rtf ([redacted]- 10:58)

治験薬投与のコンプライアンス

安全性プールの治験薬投与のコンプライアンスを表 8に示す。投与群間でコンプライアンスの差異は認められず、全ての投与群で治験薬投与のコンプライアンス（平均値）は 98%以上であった。

表 8 - 治験薬投与のコンプライアンスの要約 - 併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Injection compliance (%)				
Number	792	779	788	1567
Mean (SD)	98.43 (3.74)	98.60 (3.53)	98.32 (4.79)	98.46 (4.21)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Q1 : Q3	100.00 : 100.00	100.00 : 100.00	100.00 : 100.00	100.00 : 100.00
Min : Max	66.7 : 100.0	70.4 : 100.0	53.8 : 100.0	53.8 : 100.0
Injection compliance [n(%)]				
< 80%	4 (0.5%)	4 (0.5%)	13 (1.6%)	17 (1.1%)
≥ 80%	788 (99.5%)	775 (99.5%)	775 (98.4%)	1550 (98.9%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/cdc_compliance_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_s_t_i.rtf ([redacted] 10:59)

2.5 試験の記述

2.5.1 主要な試験

DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験を本申請における主要な試験とした（2.1.2項）。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験については、個々の試験結果の要約として、患者の内訳、人口統計学的特性、治験薬の曝露状況及び安全性所見を、それぞれ2.5.1.1項及び2.5.1.2項に示す。全てのデータの詳細は個々の CSR に記述した（Module 5.3.5.1-2 [DRI12544]及び Module 5.3.5.1-3[EFC13579]）。

EFC13691 試験については、患者の内訳、人口統計学的特性及び治験薬の曝露状況に関するデータを2.5.1.3項に示す。有害事象、臨床検査、その他の安全性評価及び免疫原性に関するデータは、安全性プールの結果の下に記述した（各データの該当項への相互参照は2.5.1.3項に示す）。全てのデータの詳細は、CSR に記述した（Module 5.3.5.1-4 [EFC13691]）。

2.5.1.1 DRI12544 試験

試験デザイン

試験デザインは Module 2.7.3 [2.2 項]に示した。

患者の内訳

スクリーニングされた患者 1532 名のうち、776 名（50.7%）がランダム化され（デュピルマブ投与群 618 名及びプラセボ群 158 名）、769 名に投与された。ランダム化され投与された患者 769 名のうち、709 名（91.4%）の患者が 24 週間の治験薬投与期間を完了した。治験薬の投与中止の主な理由は有害事象（32 名：デュピルマブ投与群で 2.5%～6.4%、プラセボ群で 3.2%）であった。さらに、22 名

の患者（デュピルマブ投与群で 1.9%～5.2%及びプラセボ群で 1.9%）が、安全性上の問題ではない「その他の理由」で治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Table 8]）。

人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

ランダム化された集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、各投与群で概して同様であった（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Table 13]）。患者全体の平均年齢は 48.6 歳（範囲：18～87 歳）で、65 歳以上の患者は 74 名（9.5%）であった。患者の 63.1%が女性であった。多くの患者は白人（78.2%）で、アジア人は 14.8%、黒人は 5.4%であった。

ベースライン時の疾患特性は、デュピルマブ投与群及びプラセボ群で同様であった。喘息に関するベースライン時の疾患特性はデュピルマブ投与群及びプラセボ群で類似していた（更なる詳細はModule 5.3.5.1-2 DRI12544 [Section 9.5.2]参照のこと）。

曝露及び安全性所見

治験薬曝露期間は投与群間で同様であり、平均曝露期間はデュピルマブ投与群で 159.2～162.1 日、プラセボ群で 161.7 日であった。多くの患者（76.0%～89.1%）は 24 週間の治験薬投与期間として予定された計 13 回（初回用量を含む）の注射を受けた。

表 9 - DRI12544 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団

		Dupilumab				
n(%)	**Placebo (N=158)**	**200 mg q4w (N=150)**	**300 mg q4w (N=157)**	**200 mg q2w (N=148)**	**300 mg q2w (N=156)**	**Combined (N=611)**
Patients with any TEAE	118 (74.7%)	113 (75.3%)	130 (82.8%)	119 (80.4%)	121 (77.6%)	483 (79.1%)
Patients with any treatment emergent SAE	9 (5.7%)	6 (4.0%)	16 (10.2%)	10 (6.8%)	13 (8.3%)	45 (7.4%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	2 (1.3%)	0	0	2 (0.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	5 (3.2%)	7 (4.7%)	10 (6.4%)	6 (4.1%)	4 (2.6%)	27 (4.4%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/DRI12544/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (26NOV2015 - 7:40)
Source: Module 5.3.5.1-2 DRI12544 Table 51

デュピルマブは、全ての用法・用量で忍容性が良好で、用法・用量と特定の TEAE との明らかな関連は注射部位反応を除き認められなかった。

TEAE を報告した患者の割合は、デュピルマブ併合群で 79.1%（各投与群で 75.3%～82.8%）及びプラセボ群で 74.7%であった（表 9）。多く報告された TEAE は、注射部位反応、気道感染及び関連症状、頭痛及び背部痛であった。

治験薬投与下に SAE を発現した患者は 54 名で、デュピルマブ併合群で 45 名（7.4%）及びプラセボ群で 9 名（5.7%）であった。SAE の PT 別の各事象は、わずかな例外を除き患者 1 名のみに認められ、分布に特定のパターンは認められなかった。多く報告された SAE は喘息で、14 名の患者（デュピルマブ併合群 10 名［1.6%］、プラセボ群 4 名［2.5%］）に発現した。これらの患者は、入院を要する重度の喘息増悪を発現した。

デュピルマブ 300 mg q4w 群の患者 2 名が死亡に至る TEAE を発現した（1 名は急性心血管不全を合併した冠動脈疾患及び重度のアルコール中毒、もう 1 名は遠隔転移を伴う胃癌、両肺のほぼ全体に及ぶ気質化肺炎及び急性肺性心）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は低く、投与群間で同様であった（デュピルマブ投与群で 2.6%～6.4%及びプラセボ群 3.2%）。多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE は、注射部位反応であった（デュピルマブ投与群で 5 名及びプラセボ群で 0 名）。

AESI の中で、治験薬に対するアナフィラキシー反応、若しくは重度又は全身性のアレルギー反応の報告はなかった。デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名にブドウに対するアナフィラキシー反応が認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。患者は治験薬の投与を継続した。

24 時間以上持続した重度の注射部位反応は 3 名の患者で認められ、全てデュピルマブ 300 mg q2w 群の患者であった。いずれの事象も重篤ではなかったが、2 名は治験薬の投与中止に至った。3 名の患者は全て回復した。

重篤な又は重度の感染症を報告した患者は、デュピルマブ併合群では 13 名（2.1%）及びプラセボ群では 2 名（1.3%）であった。喉頭蓋炎を報告したデュピルマブ 200 mg q2w 群の患者 1 名を除きいずれの患者も治験薬の投与中止を必要とせず、全ての患者が回復した。SOC の感染症および寄生虫症における PT で、インフルエンザ（デュピルマブ併合群 6.2%、プラセボ群 3.2%）又は上気道感染（デュピルマブ併合群 13.6%、プラセボ群 17.7%）のように、デュピルマブ併合群及びプラセボ群の間にわずかな差異が認められたが、HLT の上気道感染（デュピルマブ併合群及びプラセボ群いずれも 35.4%）又は HLT の下気道および肺感染（デュピルマブ併合群 10.1%、プラセボ群 10.8%）、若しくは HLGT のウイルス感染症（デュピルマブ併合群 9.7%、プラセボ群 9.5%）では投与群間で差異はなく、報告されたいずれの感染症についても一貫した用量反応性は認められなかった。試験期間中、寄生虫感染は報告されなかった。

妊娠はデュピルマブ併合群の 6 名の患者（200 mg q4w 群 1 名、300 mg q4w 群 1 名、200 mg q2w 群 2 名、300 mg q2w 群 2 名）に認められ、妊娠の結果は選択的妊娠中絶が 1 名、自然流産が 3 名、健康児の出産が 2 名であった。プラセボ群の患者 1 名にパートナーの妊娠が認められた。

AESI として報告された重要な ALT 増加は、デュピルマブ 300 mg q4w 群 1 名、200 mg q2w 群 2 名、300 mg q2w 群 2 名（デュピルマブ併合群として 0.8%）及びプラセボ群 1 名（0.6%）で認められた。ALT 増加は、総ビリルビンの増加と関連していなかった（Hy's Law 基準［ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超］に合致した患者はいなかった）。

試験期間中、デュピルマブを投与された患者で、血中好酸球数の平均値が一時的（Week 4 から Week 12 まで）に増加した。血中好酸球数の増加は用量に関連せず、主にベースライン時の好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の患者で観察された。好酸球増加の PCSA を有する患者数は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。長期間にわたる好酸球増加症の既往歴を有するデュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名に、治験薬投与下に発現した SAE として好酸球増加症が認められ、治験薬の投与中止に至った。

全体として、血液生化学検査項目、バイタルサイン、又は心電図検査項目において、臨床的に意味のある経時的な増加又は低下傾向は認められなかった。

一定用量の ICS/LABA でコントロール不良の中等症から重症の喘息患者において、デュピルマブの 200 mg q4w、300 mg q4w、200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量を追加したときの忍容性は概して良好で、安全性プロファイルも良好であった。

DRI12544 試験の CSR は Module 5.3.5.1-2 [DRI12544]に添付されている。

2.5.1.2 EFC13579 試験（主要解析：データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

患者の内訳、曝露及び安全性解析は、データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの全てのデータを用いた。EFC13579 試験のデータベースロックは、約 1638 名の患者（当初予定した症例数）が 52 週間投与された時点に基づき計画された。当初予定した症例数に追加してランダム化された患者は、データベースロック時点で 52 週間の治験薬投与期間を完了しなかった。

試験デザイン

試験デザインは Module 2.7.3 [2.3 項]に示した。

患者の内訳

全ての患者

患者は、2:2:1:1 の割付け比で、デュピルマブ 200 mg q2w、デュピルマブ 300 mg q2w、プラセボ 1.14 mL q2w、又はプラセボ 2.0 mL q2w にランダム化された。スクリーニングされた患者 4148 名のうち、1902 名がデュピルマブ 2 用量（併合群として 1264 名）及びプラセボ 2 用量（併合群として 638 名）にランダム化され、1897 名（99.7%）が投与された。ランダム化され投与された患者 1897 名のうち、データカットオフ時点で 1434 名（75.6%）が治験薬の投与を完了し、235 名（12.4%）が治験薬投与中（11 ヵ月以上の治験薬投与を完了）で、228 名（12.0%）が治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 7]）。

治験薬の投与中止の主な理由は、有害事象（デュピルマブ併合群 5.3%及びプラセボ併合群 4.5%、主に注射部位反応）及び「その他の理由」（それぞれ 6.1%及び 4.5%）であった。「その他の理由」

に分類された中止理由は治験依頼者によってレビューされ、いずれも安全性上の問題ではないことが確認された。

12 歳以上 18 歳未満の思春期患者

データカットオフ時点でランダム化され投与された思春期患者 107 名のうち、72 名が治験薬の投与を完了し、22 名が治験薬投与中（11 ヵ月以上の治験薬投与を完了）で、13 名が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止の主な理由は、有害事象（4 名）及び「その他の理由」（6 名）であった。

データカットオフ時点で治験薬の投与を完了した 72 名の患者のうち、ほとんどの患者（68 名、94.4%）が非盲検延長試験である LTS12551 試験へ移行した。

人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

全ての患者

ランダム化された集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、各投与群で概して同様であった。全体として、ランダム化された集団の平均年齢は 47.9 歳（範囲：12～84 歳）であった。思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）は 107 名（5.6%）、65 歳以上の患者は 251 名（13.2%）、75 歳以上の患者は 36 名（1.9%）であった。患者の 62.9%が女性であった。多くの患者は白人（82.9%）で、アジア人は 11.7%及び黒人は 4.2%であった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 12]）。

ベースライン時の疾患特性は、デュピルマブ投与群及びプラセボ投与群間で概して同様であった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 13]）。ベースライン時の ICS の用量（1 剤又は 2 剤の長期管理薬との併用）は、患者の約半数（51.5%）は高用量、47.7%は中用量を使用していたが、0.8%は低用量 ICS を使用していた（プロトコール違反であった）。喘息に関するベースライン時の疾患特性は投与群間で同様であった。

ベースライン時の 2 型炎症に関連するバイオマーカーは、投与群間で概して同様であった。

既往歴、前治療薬及び併用薬は、それぞれ Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Section 9.5.4]及び[Section 9.5.5]に記載されている。

12 歳以上 18 歳未満の思春期患者

ランダム化された思春期患者集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、各投与群で概して同様であった。全体として、思春期患者集団の平均年齢は 14.2 歳（範囲：12～17 歳）であった。患者の 35.5%が女性であった。ほとんどの患者は白人（90.7%）で、アジア人は 6.5%及び黒人は 1.9%であった。デュピルマブ併合群及びプラセボ併合群における、ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値はそれぞれ 2.25 L 及び 2.47 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値はそれぞれ 69.49%及び 72.13%、FEV_1 による気道可逆性試験の平均値はそれぞれ 24.94%及び 22.86%であった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Section 15.1]）。

曝露及び安全性所見

治験薬曝露期間は投与群間で同程度であり、平均曝露期間は、デュピルマブ投与群で 333.4～340.4 日、プラセボ投与群で 337.3～344.4 日の範囲であった。 全体として、デュピルマブ併合群の 87.5%の患者及びプラセボ併合群の 88.0%の患者が、データカットオフ時点までに 48 週以上の治験薬投与期間を有していた。デュピルマブの各投与量及び対応するプラセボの割付け比が 2：1 であったことから、デュピルマブの総曝露期間（1164.9 人年）はプラセボの総曝露期間（591.7 人年）の約 2 倍であった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 57]）。

全体として、デュピルマブはいずれの用量も忍容性が良好で、用量と特定の TEAE との関連は注射部位反応を除き認められなかった。

表 10 - EFC13579 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団

	1.14mL/200mg q2w		2mL/300mg q2w		Combined	
	Placebo	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo	Dupilumab
n(%)	(N=313)	(N=631)	(N=321)	(N=632)	(N=634)	(N=1263)
Patients with any TEAE	257 (82.1%)	508 (80.5%)	270 (84.1%)	515 (81.5%)	527 (83.1%)	1023 (81.0%)
Patients with any treatment emergent SAE	26 (8.3%)	49 (7.8%)	27 (8.4%)	55 (8.7%)	53 (8.4%)	104 (8.2%)
Patients with any TEAE leading to death	3 (1.0%)	1 (0.2%)	0	4 (0.6%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	19 (6.1%)	19 (3.0%)	10 (3.1%)	44 (7.0%)	29 (4.6%)	63 (5.0%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13579/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf ([redacted]- 15:44)
Source: Module 5.3.5.1-3 EFC13579 Table 58

TEAE を発現した患者の割合は、以下の例外を除き、投与群間で概して均衡していた（表 10）。対応するプラセボ群に比べてデュピルマブ群でより高い頻度で報告された TEAE（デュピルマブ併合群で 2%以上、かつプラセボ併合群との差が 1%以上の PT）は、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、口腔咽頭痛及び好酸球増加症であった。注射部位紅斑、注射部位浮腫及び注射部位そう痒感は、デュピルマブ 200 mg q2w 群に比べて 300 mg q2w 群で高い発現頻度であった。投与群間で発現頻度に差異が認められたものは SOC の肝胆道系障害であった。これは、主に HLT の胆嚢炎および胆石症が、プラセボ併合群（0 名）に比べてデュピルマブ併合群で 16 名（200 mg q2w 群 1.0%及び 300 mg q2w 群 1.6%）に認められたためであった。

死亡に至る TEAE を発現した患者の割合に投与群間の違いは認められなかった（デュピルマブ併合群 0.4%、プラセボ併合群 0.5%）。全体として、本試験では 9 名の死亡が認められた。9 名中 8 名は TE 期間に死亡し、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 1 名（肺塞栓症）、デュピルマブ群 300 mg q2w 群で 4 名（心肺停止、呼吸抑制に伴う心肺停止、急性心筋梗塞、心室性頻脈及び多臓器機能不全症候群を伴ううっ血性心不全）、プラセボ群の 1 群に 3 名（自殺既遂、甲状腺未分化癌、肺塞栓症）であった。患者 1 名は、出血性壊死性膵炎により治験薬の投与中止から約 6 ヵ月後に死亡した。いずれの死亡も治験薬との関連は否定された。

SAE を発現した患者の割合は、投与群間で概して同様であった（7.8%～8.7%の範囲）。SAE の各事象は、いくつかの例外を除き患者 1 名のみに発現した。最も多く報告された SAE は喘息であった。心臓障害（SOC）の SAE は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 10 名及び 200 mg q2w 群で 4 名の患者に発現したが、プラセボ群では 0 名であり、投与群間で差異が認められた。有害事象のコーディングプロセスによる限界を考慮した上で、この明らかな投与群間の差異に対処するために、治験依頼者は SOC 又は PT についてデータベースの広域検索を行った。その後、安全性データベースの検索により特定された潜在的な心血管イベントを判定するため、心血管イベントの判定に専門知識を有する独立した外部の心臓専門医 3 名により盲検下レビューを行った。この分析結果により、major adverse cardiovascular events（MACE）、MACE＋不安定狭心症による入院、又は心血管死について、デュピルマブ及びプラセボ間での安全性プロファイルの明らかな差異は裏付けられなかった。数値的には、デュピルマブ 300 mg q2w 群の発現割合は 200 mg q2w 群に比べて高かった。しかし、発現数が少なく、また、判定された心血管死の最少件数はプラセボ群ではなくデュピルマブ 200 mg q2w 群で認められたことから、用量との一貫性はなかった。判定プロセスによる結果を含め、喘息プログラム全体の心血管イベント評価の概要は、3.3.2項に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、全ての投与群で低かった。治験薬の投与中止に至った TEAE で最も多く報告された事象は、注射部位紅斑（デュピルマブ併合群 14 名、プラセボ併合群 0 名）であった。

AESI では、SMQ で定義されたアナフィラキシー反応がデュピルマブ併合群の患者 3 名に認められた。1 名のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。他の 2 名は、ハチ刺され及び造影剤の静脈注射に関連していた。過敏症（医学的レビュー済み）は、デュピルマブ併合群及びプラセボ併合群で同

程度の発現割合であった。多く発現した事象は、蕁麻疹、そう痒性皮疹、発疹、過敏症及び薬物過敏症であった。

重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応は 10 名の患者に認められた。全ての患者がデュピルマブ群で、200 mg q2w 群（0.3%）に比べて 300 mg q2w 群（1.3%）で多かった。このうち 1 名は SAE で、4 名は治験薬の投与中止に至った。重篤な又は重度の注射部位反応から全て回復した。

重篤な又は重度の感染症の発現頻度に、デュピルマブ併合群及びプラセボ併合群間で意味のある差異は認められなかった。重篤な又は重度の感染症の SMQ で多く認められた事象は、肺炎及び気管支炎であった。これらの事象の多くは重篤とみなされた。重篤な又は重度の感染症により治験薬の投与中止に至った患者は 4 名で、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 3 名（A 型肝炎、ダニ媒介ウイルス脳炎及び肺炎）及びプラセボ群で 1 名（C 型肝炎）であった。

寄生虫感染は、デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名（ダニ皮膚炎）及び対応するプラセボ群の患者 1 名（ジアルジアによる寄生虫性胃腸炎）に認められた。日和見感染の発現頻度は低く、投与群間で類似していた（デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で各 1 名、対応するプラセボ群で 2 名及び 3 名）。最も多く報告された日和見感染は帯状疱疹であり、いずれも播種性帯状疱疹ではなかった。

本試験では治験実施計画書に従い、治験薬投与期間中に好酸球数が 3 Giga/L を超えた場合は全て AE として報告された。好酸球増加症関連の TEAE の発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で 28 名［4.4%］及び 24 名［3.8%］、対応するプラセボ群で 3 名［1.0%］及び 1 名［0.3%］）。ほとんどの好酸球増加症関連の TEAE は、臨床検査所見のみで関連症状はなかった。多くの事象は重症度が軽度又は中等度で、対処療法や治験薬の投与中断を必要としなかった。好酸球増加症関連の TEAE は他の AE の発現割合の増加と関連しなかった。好酸球性肺炎の患者 2 名（いずれもデュピルマブ 300 mg q2w 群）を含め、好酸球増加症関連の TEAE と関連した臨床症状を発現した患者は 4 名で、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の低下や喘息の悪化は認められなかった。これらの患者は全て、全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、又は試験登録前にステロイドを漸減した。

臨床検査の解析で、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者と比較して、血中好酸球数のベースラインから早期の平均増加量が大きいことが示された。ほとんどの場合、血中好酸球数は治験薬投与期間中にベースライン近くまで低下した。好酸球数が 0.5 Giga/L 以上に増加（ベースラインの状態にかかわらず）した患者の割合は、投与群間で同様であった。好酸球数が 1.5 Giga/L 以上に増加した患者の割合は、デュピルマブ併合群に比べプラセボ併合群で少なかった（デュピルマブ併合群 15.0%、プラセボ併合群 6.3%）。好酸球数が 5 Giga/L 以上となった患者数は少なく、デュピルマブ併合群では 1.2%、プラセボ併合群では 0.3%であった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Section 11.4.1.2.2]）。

潜在的な薬物関連肝障害、悪性腫瘍及び結膜炎の発現割合について、投与群間の差異は観察されなかった。 症候性過量投与を報告した患者は認められず、自殺行為が患者 1 名（プラセボ群）に認められた。

治験薬投与開始後の妊娠は、デュピルマブ併合群で 6 件及びプラセボ併合群で 4 件報告された。デュピルマブ群の患者では、2 件は人工流産、2 件はデータカットオフ時点で妊娠継続中、1 件は健康児の出産、1 件は大動脈二尖弁の先天性異常を伴うターナー症候群を有する児の出産であった。プラセボ群の患者では、1 件は異所性妊娠、1 件はデータカットオフ時点で妊娠継続中、2 件は健康児の出産であった。さらに、治験薬投与開始前に妊娠した 2 名（デュピルマブ 200 mg q2w 群）は、いずれの患者も 2 回目の投与後に妊娠が明らかとなり、治験薬の投与を中止後、健康児を出産した。

全体として、血液生化学検査項目、バイタルサイン又は心電図検査項目のいずれも、臨床的に関連した経時的な増加又は減少傾向は示されなかった（上述した好酸球数を除く）。

思春期患者集団の安全性プロファイルは、成人患者集団に類似していた。最も多く報告された TEAE（SOC）は感染症および寄生虫症で、主にウイルス性上気道感染であった。思春期患者集団では死亡例はなく、SAE を発現した患者及び AE により治験薬の投与中止に至った患者は少なかった。

免疫原性

全体として、より高用量の投与により治験薬投与下に発現した又は持続性の ADA 陽性反応及び中和抗体陽性の発現頻度が低下する傾向が認められた。治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応、高抗体価（10 000 超）の ADA 陽性反応、及び中和抗体陽性の発現頻度は概して低く、プラセボ群と同程度であった。用量にかかわらず、ADA 陽性反応の多くは低抗体価（1000 未満）であった。

ADA 陽性患者の平均デュピルマブ曝露量は、ADA 陰性患者と比べ低い傾向が認められた。これらのデータからは、ADA 陽性反応がデュピルマブの血中濃度に影響を及ぼすのか、又は薬物に対する全身曝露量がより低い患者で ADA をより発現しやすいのかを区別することはできない。デュピルマブ曝露量は、高抗体価の陽性反応を示した患者 8 名で顕著な低下が認められたことを除き、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者及び ADA 陰性患者間で大きく重なっていた。

ADA 陽性患者の注射部位反応の発現頻度は、ADA 陰性患者と比べて高かったが、いずれの事象も非重篤であった。また、24 時間以上持続した重度の注射部位反応を発現した ADA 陽性患者もわずか（4 名）で、すぐに回復した。ADA 反応と、アナフィラキシーや全身性過敏症の事象又はデュピルマブに関連する他の安全性所見との関連は認められなかった。

本試験から、一定用量の ICS/LABA 療法でコントロール不良の中等症から重症持続型喘息患者において、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w による追加療法は、忍容性が良好であった。

2.5.1.3　EFC13691 試験

患者の内訳、曝露及び安全性解析は、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの全てのデータを用いた。全ての患者は Week 24 の治験薬投与終了時の来院を完了したか、Week 24 より前に試験を中止した。

試験デザイン

試験デザインは Module 2.7.3 [2.4 項]に示した。

患者の内訳

スクリーニングされた患者 390 名のうち、210 名（53.8%）がランダム化され投与された（デュピルマブ群 103 名、プラセボ群 107 名）。ランダム化され投与された患者 210 名のうち、データカットオフ時点で 203 名（96.7%）が治験薬の投与を完了し（デュピルマブ群 101 名［98.1%］、プラセボ群 102 名［95.3%］）、デュピルマブ群の 2 名（1.9%）及びプラセボ群の 5 名（4.7%）の患者が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止の理由は、有害事象（5 名：デュピルマブ群 1 名及びプラセボ群 4 名）及び安全性上の問題ではない「その他の理由」（デュピルマブ群及びプラセボ群で各 1 名）であった。したがって、ランダム化され投与された患者 210 名のうち、209 名（99.5%）が 24 週間の治験薬投与期間を完了した（デュピルマブ群 102 名［99.0%］、プラセボ群 107 名［100%］）（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 8]）。

データカットオフ時点で治験薬の投与を完了した 203 名の患者のうち、ほとんどの患者（189 名、93.1%）が非盲検延長試験である LTS12551 試験へ移行した（デュピルマブ群 92/101 名［91.1%］、プラセボ群 97/102 名［95.1%］）。

人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

データを2.7.1.2項（人口統計学的特性）、2.7.2.2項（ベースライン時の疾患特性）、2.7.3.2項（ベースライン時の既往歴）、2.7.4.2項（ベースライン時の併存疾患）、2.7.5.2項（前治療及び併用薬／併用療法）に示す。

曝露及び安全性所見

治験薬曝露期間は投与群間で同程度であり、平均曝露期間は、デュピルマブ群で 166.1 日、プラセボ群で 165.1 日であった。多くの患者（デュピルマブ群 83.5%、プラセボ群 86.9%）は 24 週間の治験薬投与期間として予定された計 13 回（初回用量を含む）の注射を受けた（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 58]）。

本試験では全体として、デュピルマブの忍容性は良好で、安全性プロファイルはプラセボと同様であった。

TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ群で 62.1%及びプラセボ群で 64.5%であった。多く発現した TEAE（PT）は、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎、好酸球増加症及び好酸球数増加であった。

プラセボ群に比べてデュピルマブ群でより高い頻度で報告された TEAE（デュピルマブ群で 5%以上、かつプラセボ群との差が 2%以上の PT）は、好酸球数増加（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 0%）好酸球増加症（デュピルマブ 6.8%、プラセボ群 0.9%）、副鼻腔炎（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 3.7%）の順であった。

本試験では死亡は報告されなかった。全体として、治験薬投与下に SAE を発現した患者は、デュピルマブ群で 9 名（8.7%）及びプラセボ群で 6 名（5.6%）であった。最も多く報告された SAE は喘息で、

患者 6 名（デュピルマブ群 3 名、プラセボ群 3 名）に認められた。これらの事象は、入院を要する重度の喘息増悪であった。好酸球増加症はデュピルマブ群の患者 2 名に認められ、プラセボ群では認められなかった。その他の SAE は全て患者 1 名のみに認められ、投与群間に明らかな違いは見られなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、プラセボ群では 4 名（3.7%）であったのに対し、デュピルマブ群では 1 名（1.0%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE（PT）は全て各 1 名のみに認められた。

AESI において、アナフィラキシー反応、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応、寄生虫感染、日和見感染、妊娠、症候性過量投与又は自殺行為は認められなかった。

以下の AESI の発現頻度に投与群間の差異は認められなかった：過敏症（医学的レビュー済み）（デュピルマブ群 1.9%、プラセボ群 0.9%）、重篤な又は重度の感染症（デュピルマブ群 1.9%、プラセボ群 0.9%）、悪性腫瘍（デュピルマブ群 0%、プラセボ群 0.9%）、潜在的な薬物関連肝障害（デュピルマブ群 1.0%、プラセボ群 3.7%）、広域の結膜炎（デュピルマブ群 1.0%、プラセボ群 1.9%）。

AE データを3.1.2項（AE の要約）、3.2.1.2項（比較的よく見られる TEAE）、3.2.2.2項（治験薬との因果関係が否定できない TEAE）、3.2.3.2項（重症度別 TEAE）、3.2.4項（死亡）、3.2.5.2項（その他の SAE）、3.2.6.2項（治験薬の投与中止に至った AE）、3.2.7.1.2項（AESI 及び特定 AE）、3.5.1.2項（SUSARs）に示す。

本試験では、治験薬投与期間中に好酸球数が 3 Giga/L を超えた場合は全て AE として報告された。好酸球増加症関連の TEAE の発現頻度は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群 14 名［13.6%］、プラセボ群 1 名［0.9%］）。全ての事象は臨床検査所見のみで、臨床検査所見と時間的に関連した症状はなく、直接的に好酸球数の増加に関与した可能性のある関連症状もなかった。好酸球増加症関連の TEAE を発現した患者で、他の AE の発現頻度の増加は認められなかった。デュピルマブ群の患者 2 名で、他の関連する臨床所見のない好酸球増加症が SAE として報告された。プラセボ群の患者 1 名のみが好酸球増加症により治験薬の投与中止に至った。試験期間中に患者が長期 OCS 使用から離脱した状態であったことを勘案すると、デュピルマブ群で OCS をより減量した患者が増加したことで、好酸球数が増加した患者の割合がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かったという結果につながった可能性が考えられた。

臨床検査データを4.1.1.2項及び4.1.2.2項（血液学的検査）、4.2.1.2項（代謝機能検査）、4.2.2.2項（電解質検査）、4.2.3.2項（腎機能検査）、4.2.4.2項（肝機能検査）に示す。

好酸球以外の臨床検査項目、バイタルサイン又は心電図検査項目のいずれも、臨床的に関連した経時的な増加又は減少傾向は示されなかった。

データを5.1.2項（バイタルサイン）及び5.2.2項（心電図）に示す。

ステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブ 300 mg q2w による追加療法は、概して忍容性が良好で安全性プロファイルは許容可能であった。

2.5.2 補助的な試験

2.5.2.1 LTS12551 試験（中間解析：データカットオフ日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

本試験では、DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から移行した患者から得られたデータのみを本概要に含めた。進行中の PDY14192 試験から移行した患者のデータは、試験の盲検性を維持するため含まれていない。

EFC13691 試験から移行した患者は、先行試験のベースライン時により重症で異なる長期管理薬による基本治療を用いていた患者集団（ステロイド依存性の患者集団）であることから、他の先行試験である DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者集団（非ステロイド依存性の患者集団）とは異なる集団と見なした。したがって、全ての解析は 2 つの集団で行い、結果を別に提示した（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 9.3]）。

試験デザイン

試験デザインは Module 2.7.3 [2.5 項]に示した。

患者の内訳

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

LTS12551 試験に登録された患者は計 1847 名であり、その内訳は、DRI12544 試験でランダム化された患者 776 名中 532 名（68.6%）及び EFC13579 試験でランダム化された患者 1902 名中 1315 名（69.1%）であった。登録された患者 1847 名のうち、1844 名がデュピルマブを投与されたが、EFC13579 試験から移行した 3 名の新規登録患者は、データカットオフ時点で LTS12551 試験の治験薬を投与されていなかった。DRI12544 試験から登録された患者 532 名のうち、先行試験でプラセボを投与された患者（プラセボ／デュピルマブ群）は 20.9%（111/532 名）、デュピルマブを投与された患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）は 79.1%（421/532 名）であった。EFC13579 試験から登録された患者 1312 名のうち、先行試験でプラセボを投与された患者（プラセボ／デュピルマブ群）は 33.5%（439/1312 名）、デュピルマブを投与された患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）は 66.5%（873/1312 名）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 9.1]及び[Table 9]）。

本試験に登録された患者 1847 名のうち、68 名（3.7%）が思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）であり、220 名（11.9%）が 65 歳以上の患者であった。

DRI12544 試験から移行した患者は、データカットオフ時点で、446 名（83.8%）が治験薬投与期間を完了し、36 名（6.8%）が治験薬投与中であった。治験薬の投与を中止した患者は 50 名（9.4%）（先行試験での投与群：プラセボ 9/111 名［8.1%］及びデュピルマブ 41/421 名［9.7%］）で、治験薬の投与中止の主な理由は有害事象及び安全性上の問題ではない「その他の理由」であった。

治験薬の投与を中止したか否かにかかわらず、合計 451 名（84.8%）の患者が追跡調査期間を含む試験期間を完了した。治験薬投与期間後に試験を中止した主な理由は有害事象及び安全性上の理由ではない「その他の理由」であった。EFC13579 試験から移行した患者の多く（1272 名、97%）は、デ

ータカットオフ時点で治験薬投与中であり、治験薬投与期間を完了した患者はいなかった。治験薬の投与を中止した患者は 40 名（3.1%）（先行試験での投与群：プラセボ 13/439 名［3.0%］及びデュピルマブ 27/873 名［3.1%］）で、主な理由は有害事象及び安全性上の問題ではない「その他の理由」であった。

EFC13691 試験から移行した患者

EFC13691 試験に参加した患者 210 名のうち、139 名が LTS12551 試験の登録のためスクリーニングを受けた。2 名の患者が誤って登録され、治験薬の投与をせずに試験を中止した。投与された患者 137 名のうち、70 名は先行試験でプラセボを投与され（プラセボ／デュピルマブ群）、67 名は先行試験でデュピルマブを投与された（デュピルマブ／デュピルマブ群）（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 9.1] 及び[Table 11]）。

本試験に登録された患者 137 名のうち、2 名が思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）であり、19 名（13.9%）が 65 歳以上の患者であった。

データカットオフ時点で、治験薬投与期間を完了した患者はおらず、131 名（95.6%）が治験薬投与中であった。治験薬の投与を中止した患者は 6 名（4.4%）（先行試験での投与群：プラセボ 2 名［2.9%］及びデュピルマブ 4 名［6.0%］）で、治験薬の投与中止の主な理由は有害事象（3 名）、安全性上の問題ではない「その他の理由」（2 名）及び有効性の欠如（1 名）であった。データカットオフ時点で 2 名（1.5%）の患者が治験薬の投与中止後の追跡調査期間を完了し、3 名（2.2%）の患者が有害事象（1 名）及び安全性上の問題ではない「その他の理由」により追跡調査期間に中止した。

人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

データを2.7.1.3項（人口統計学的特性）、2.7.2.3項（ベースライン時の疾患特性）、2.7.3.3項（ベースライン時の既往歴）、2.7.4.3項（ベースライン時の併存疾患）、2.7.5.3項（前治療及び併用薬／併用療法）に示す。

曝露及び安全性所見

デュピルマブ 300 mg q2w に曝露された患者は 1981 名（DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者 1844 名、EFC13691 試験から移行した患者 137 名）であり（総曝露期間 1479.4 人年）、52 週間以上曝露された患者は 524 名、96 週間以上曝露された患者は 437 名であった。第 3 相試験で用いられた 2 つの用法・用量のうちの高用量であるデュピルマブ 300 mg q2w による長期投与に関連する安全性プロファイルは、喘息患者を対象としたより短期間での比較対象試験で明らかとなった既知のデュピルマブの安全性プロファイルと一致していた。この長期試験において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与の忍容性は良好で、新たな安全性のシグナルは特定されなかった。AESI（注射部位反応及び過敏症を含む）、好酸球増加症関連の TEAE、心血管イベント及び肝胆道系事象の発現割合は本試験では低く、先行試験よりも低い発現頻度であった。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から登録された患者 1844 名が、本試験でのデュピルマブを投与された。

全体として、デュピルマブに対する総曝露期間は 1426.5 人年であった。DRI12544 試験から登録された患者における平均曝露期間は、先行試験のプラセボ群の患者とデュピルマブ群の患者で同様であった（それぞれ 643.8 日及び 631.1 日）。EFC13579 試験から登録された患者における平均曝露期間は、先行試験のプラセボ群の患者とデュピルマブ群の患者で同様であった（それぞれ 139.0 日及び 140.7 日）。

LTS12551 試験でデュピルマブ 300 mg q2w を投与された全ての患者 1844 名のうち、1050 名（56.9%）が TEAE を発現した。曝露補正後の TEAE の発現患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（238.2 名/100 人年）と比べて LTS12551 試験では低かった（179.2 名/100 人年）。プラセボ／デュピルマブ群及びデュピルマブ／デュピルマブ群間に大きな違いはなく、多く報告された TEAE（PT）はウイルス性上気道感染（12.4%）、気管支炎（7.9%）、上気道感染（7.6%）、注射部位紅斑（6.8%）及び頭痛（5.2%）であった。DRI12544 試験から登録された患者で認められた意味のある差異は、プラセボ／デュピルマブ群の注射部位紅斑の発現割合がデュピルマブ／デュピルマブ群に比べて高かった（22.5%及び 12.6%）。同様に、EFC13579 試験から登録された患者でも、プラセボ／デュピルマブ群の注射部位紅斑の発現割合がデュピルマブ／デュピルマブ群よりも高かった（5.2%及び 2.9%）。DRI12544 試験から登録された患者については、患者は本試験に参加する前に 16 週間の追跡調査期間を完了後に初回用量（2 回の注射）を投与されたことが、EFC13579 試験から移行した患者（通常用量で 1 回の注射）に比べて注射部位反応の発現割合が高いことの一因であると考えられた。

全体として、試験中に治験薬投与下に SAE を発現した患者の割合は 5.1%であった。曝露補正後の SAE の発現患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（9.8 名/100 人年）と比較して、LTS12551 試験では低かった（6.4 名/100 人年）。

患者全体の 0.5%以上に報告された治験薬投与下に発現した SAE（PT）は、喘息及び肺炎（それぞれ 0.6%）であった。本試験開始時に患者は全てデュピルマブ 300 mg q2w に切り替えられ、これらの患者における心臓障害（SOC）の SAE の発現頻度は低かった（3 名、0.2%）。また、心臓障害（SOC）の TEAE 発現頻度は、先行試験の EFC13579 試験のデュピルマブ 300 mg q2w 群で見られた頻度よりも低かった。曝露補正後の心臓障害の SAE を発現した患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（1.4 名/100 人年）と比べて LTS12551 試験（0.2 名/100 人年）では低かった。

本試験では 3 名の患者が死亡に至る TEAE を発現し（遠隔転移を伴う肺癌、胃腺癌、頭蓋脳損傷）、これらの患者は全て DRI12544 試験から登録され、先行試験でデュピルマブ群の患者であった。

LTS12551 試験中に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は 2.1%であった。曝露補正後の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（6.8 名/100 人年）と比べて、LTS12551 試験（2.6 名/100 人年）では低かった。

アナフィラキシー反応は 3 名の患者に認められ、いずれもデュピルマブとの関連は否定された。これらの患者のうち、2 名は誘発物質が明確に同定されデュピルマブ投与を継続した。1 名は治験薬の最終投与から約 3 ヵ月後に呼吸困難及びそう痒症を発現した。過敏症（医学的レビュー済み）は低い頻度で発現し（2.1%）、両先行試験でデュピルマブ群又はプラセボ群であった患者間での違いはなかった。最も高い頻度で見られた事象は蕁麻疹（15 名、0.8%）であった。過敏症のほとんどは軽度又は中等度であり、再投与で再発しなかった。治験薬の投与中止を要した患者はごくわずかであった。

注射部位反応は 165 名（8.9%）の患者に認められた。重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応は認められなかった。曝露補正後の注射部位反応の発現患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（26.3 名/100 人年）と比べ、LTS12551 試験（12.34 名/100 人年）では低かった。注射部位反応の発現頻度は、プラセボ／デュピルマブ群（本試験で新たにデュピルマブを投与）の患者と比べ、デュピルマブ／デュピルマブ群では低かった。先行試験の結果と一致して、全ての注射部位反応は経時的に減少した。2 名の患者が注射部位反応により治験薬の投与中止に至ったが、いずれも ADA 陰性であった。

LTS12551 試験では、治験薬投与下に重篤な又は重度の感染症を発現した患者は 30 名（1.6%）であった。曝露補正後の重篤な又は重度の感染症を発現した患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（3.4 名/100 人年）と比べ、LTS12551 試験（2.0 名/100 人年）では低かった。寄生虫感染は報告されなかった。日和見感染として、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、サルモネラ症及び帯状疱疹の 3 件が報告された。

潜在的な薬物関連肝障害は 15 名（0.8%）の患者に認められた。曝露補正後の潜在的な薬物関連肝障害の発現患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（1.7 名/100 人年）と比べ、LTS12551 試験（0.99 名/100 人年）では低かった。いずれも重症又は重篤とみなされず、また、Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する PCSA を発現した患者はいなかった。

AE データを3.1.3項（AE の要約）、3.2.1.3項（比較的よく見られる TEAE）、3.2.2.3項（治験薬との因果関係が否定できない TEAE）、3.2.3.3項（重症度別 TEAE）、3.2.4項（死亡）、3.2.5.3項（その他の SAE）、3.2.6.3項（治験薬の投与中止に至った AE）、3.2.7.1.3項（AESI 及び特定 AE）、3.5.1.5項（SUSARs）に示す。

本試験では治験実施計画書に従い、治験薬投与期間中に好酸球数が 3 Giga/L を超えた場合は全て AE として報告された。DRI12544 試験から登録された患者では規定された追跡調査期間に治験薬の投与を中断しており、好酸球増加症関連の TEAE の発現割合はプラセボ／デュピルマブ群及びデュピルマブ／デュピルマブ群で同様であった（それぞれ 3.6%及び 3.1%）。EFC13579 試験から登録された患者では追跡調査期間を完了せずに直接本試験に移行しており、好酸球増加症関連の TEAE の発現割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群に比べてプラセボ／デュピルマブ群では高かったが、いずれも概して低かった（0.1%及び 0.9%）。曝露補正後の好酸球増加症関連の TEAE の発現患者数は、併合安全性解析対象集団でのデュピルマブ 300 mg q2w 群（3.6 名/100 人年）と比べ、LTS12551 試験（1.47 名/100

人年）では低かった。好酸球数増加は、治験薬の投与開始後に一時的に観察され、先行試験でプラセボ群であった患者でより多く報告されていることを反映し、本試験での発現頻度は先行試験より概して低かった。治験実施計画書に従い予測されたとおり、好酸球増加症関連の TEAE の多くは、関連症状のない検査所見であった。ほとんどの事象は軽度及び中等度であり、対処療法又は治験薬の投与中止を必要としなかった。2 名の患者は、臨床症状に関連する好酸球増加症を発現した。1 名は、好酸球増加症が記録される前に症状（筋肉痛及び関節痛）が見られ、治験薬の投与中止にもかかわらず持続した。もう 1 名は、鼻茸及び慢性副鼻腔炎の長年にわたる病歴及び慢性のモンテルカスト治療歴を有する患者で、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発現した。患者は本試験に登録される前に進行中の重度の喘息症状を有していたため、ステロイドを漸減されていた。

臨床検査データを4.1.1.3項及び4.1.2.3項（血液学的検査）、4.2.1.3項（代謝機能検査）、4.2.2.3項（電解質検査）、4.2.3.3項（腎機能検査）、4.2.4.3項（肝機能検査）に示す。

治験薬及び非治験薬の症候性過量投与は報告されなかった。

試験中に 3 件の妊娠が報告され、そのうち 2 件は自然流産で、1 件は健康児の出産であった。さらに、パートナーの自然流産 1 件を含め、女性パートナーの妊娠が 2 件報告された。

全体として、悪性腫瘍は 12 名（0.7%）の患者に認められた。観察された悪性腫瘍は、腫瘍型が不均一であった。本試験で観察された解剖学的部位及び腫瘍型は、一般集団でも最も一般的に観察されるものと一致していた。

AESI の発現頻度は、年齢、人種、性別及び民族の部分集団にわたり同様であった。過敏症（医学的レビュー済み）、重篤な又は重度の感染症、好酸球増加症関連の AESI は、先行試験のベースライン時に中用量 ICS を投与されていた患者と比べ、高用量 ICS を投与されていた患者でより多く報告された。

全体的に、血液生化学検査項目、バイタルサイン又は心電図検査項目のいずれも、臨床的に関連した経時的な増加又は減少傾向は示されなかった。

データを5.1.3項（バイタルサイン）及び5.2.3項（心電図）に示す。

先行試験である DRI12544 試験において、デュピルマブ又はプラセボを投与された患者間で、安全性パラメータに大きな差異は認められなかったことから、デュピルマブの再投与は更なる安全性上の問題と関連しないことが示唆された。

デュピルマブの安全性プロファイルは、本試験に参加した 68 名の思春期患者及び患者全体で同様であり、思春期患者での新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

EFC13691 試験から登録された 137 名の患者が、本試験でのデュピルマブを投与された。

全体として、デュピルマブに対する総曝露期間は 52.9 人年であった。平均曝露期間は、先行試験のプラセボ群の患者とデュピルマブ群の患者で同様であった（それぞれ 151.2 日及び 130.2 日）。

EFC13691試験から登録された患者137名のうち58名（42.3%）が試験中にTEAEを発現し、8名（5.8%）が治験薬投与下にSAEを発現した。死亡に至ったTEAEを発現した患者はいなかった。治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は低かった（2.2%）。

多く報告されたTEAE（PTで5%以上の発現割合）は、ウイルス性上気道感染（8.0%）及び気管支炎（5.1%）であった。

アナフィラキシー反応は報告されなかった。過敏症（医学的レビュー済み）は1名の患者に認められた。

注射部位反応は、2名（1.5%）の患者に認められた。重篤な又は24時間以上持続した重度の注射部位反応は報告されず、治験薬の投与中止に至ったものも報告されなかった。

重篤な又は重度の感染症は1名の患者に認められた。寄生虫感染又は日和見感染は報告されなかった。

潜在的な薬物関連肝障害は1名の患者に認められた（重篤なALT上昇）。Hy's Law基準（ALTがULNの3倍超かつ総ビリルビンがULNの2倍超）に合致するPCSAを発現した患者はいなかった。

好酸球増加症関連のTEAEは患者全体で6名（4.4%）に認められ、そのうち5名は先行試験でプラセボを投与され、1名は先行試験でデュピルマブを投与されていた。臨床検査の解析により、先行試験でプラセボ群の患者のみに、Week 0に比べてWeek 4からWeek 12の間に平均血中好酸球数の一時的な増加が認められた。Week 12までにベースラインに近い値に戻り、試験期間を通して減少傾向であった。デュピルマブを継続して投与された患者では、平均血中好酸球数の一時的な増加は認められず、時間経過により段階的な減少が認められた。注目すべきことに、血中好酸球数の中央値は治験薬投与期間を通して変化しなかった。好酸球数が0.5 Giga/Lを超えて（又はULNが0.5 Giga/L以上の場合はULN超）増加したPCSAが患者全体で56名（45.2%）に認められた。好酸球数が5 Giga/L以上の患者はいなかった。

治験薬又は非治験薬による症候性過量投与は報告されなかった。妊娠は報告されなかった。

悪性腫瘍は患者1名（0.7%）に認められた（基底細胞癌）。

AESIの発現頻度は、年齢、人種、性別及び民族の部分集団にわたり同様であった。

全体的に、血液生化学検査項目、バイタルサイン又は心電図検査項目のいずれも、臨床的に関連した経時的な増加又は減少傾向は示されなかった。

2.5.2.2　ACT11475 試験

試験デザイン

試験デザインはModule 2.7.3 [2.1 項]に示した。

患者の内訳

スクリーニングされた患者491名のうち、104名（21.2%）がランダム化され投与された（デュピルマブ300 mg qw群52名、プラセボ群52名）。予定された治験薬投与期間を完了しなかった患者の割

合は、デュピルマブ 300 mg qw 群（13.5%、7/52 名）に比べてプラセボ群（32.7%、17/52 名）で高かった（Module 5.3.5.1-1 ACT11457 [Table 5]）。治験薬の投与中止の主な理由は「効果不十分」で、デュピルマブ群では 1.9%（1/52 名）及びプラセボ群では 21.2%（11/52 名）で報告された。

人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は両投与群で同様であった（Module 5.3.5.1-1 ACT11457 [Table 10]）。患者全体の平均年齢は、39.7 歳（範囲：18～65 歳）であった。性別の割合は両投与群で均等（男性 50%及び女性 50%）であった。多くの患者は白人（79.8%）であり、アジア人は 3.8%、黒人は 13.5%であった。

ベースライン時の疾患特性は、デュピルマブ群及びプラセボ群で同様であった（Module 5.3.5.1-1 ACT11457 [Table 11]）。

曝露及び安全性所見

治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群も 84.0 日であった。総曝露期間は、デュピルマブ群で 11.4 人年及びプラセボ群で 10.6 人年であった（Module 5.3.5.1 ACT11457 [Table 22]）。

TEAE の発現頻度は投与群間で同程度であった（プラセボ群 40 名［76.9%］及びデュピルマブ群 42 名［80.8%］）（表 11）。TEAE は特異的なものは認められず、重症度は概して軽度から中等度であった。ほとんどの TEAE は試験終了までに回復した。

表 11 - ACT11457 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団

n(%)	Placebo QW (N=52)	Dupilumab 300 mg QW (N=52)
Patients with any TEAE	40 (76.9%)	42 (80.8%)
Patients with severe TEAEs	6 (11.5%)	3 (5.8%)
Patients with any treatment emergent SAE	3 (5.8%)	1 (1.9%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (5.8%)	3 (5.8%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious Adverse Event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Source: Module 5.3.5.1-1 ACT11457, Table 23, Section 11.2.3, and Section 11.3.3

デュピルマブ群で 3 名（5.8%）以上の患者に発現し、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で 2 倍以上高い発現割合で認められた TEAE は、鼻咽頭炎（デュピルマブ群 13.5%、プラセボ群 3.8%）、頭痛（デュピルマブ群 11.5%、プラセボ群 5.8%）、注射部位反応（デュピルマブ群 9.6%、プラセボ群 0%）、悪心（デュピルマブ群 7.7%、プラセボ群 1.9%）であった。

本試験で死亡は認められなかった。治験薬投与下に発現した SAE は 4 名の患者に認められ、デュピルマブ群の 1 名に双極性障害、並びにプラセボ群の 3 名に肺炎を伴う喘息、左の気胸を伴う銃創、右の足関節部骨折であった。これらの事象のうち治験薬との因果関係があると判断されたものはなく、試験終了までに足関節部骨折（試験の後半に発現）以外の全ての事象から回復した。

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者は 6 名であった。デュピルマブ群で 3 名（双極性障害、喘鳴を伴う喘息、血管浮腫）及びプラセボ群で 3 名（上気道感染、乾癬、喘息）であった。

以下の PCSA の発現割合は、デュピルマブ群でプラセボ群に比べて高かった：血液学的検査項目では、ヘモグロビンの減少（5.8%及び 1.9%）及び単球の増加（25.0%及び 9.6%）、血液生化学検査項目では、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の増加（7.7%及び 1.9%）、クレアチニンの増加（ベースライン値から 30%以上の増加、7.7%及び 3.8%）、クレアチニン・クリアランスの減少（19.2%及び 7.7%）及び尿酸増加（26.9%及び 17.3%）。

好酸球数のベースラインから治験薬投与期間の最終評価時点までの平均変化率は、デュピルマブ群では 33.03%、プラセボ群では 5.17%の増加であり、プラセボと比べデュピルマブの効果を示した。

2.5.2.3　R668-AD-1412 試験

試験デザイン

R668-AD-1412 試験は、外用療法でコントロール不十分の中等症から重症の AD（12 歳以上 18 歳未満：思春期）又は重症 AD（6 歳以上 12 歳未満：児童期）の小児患者を対象に、デュピルマブを単回及び反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性及び有効性を評価する第 2a 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験である。このデュピルマブの最初の小児試験の主要目的は、小児 AD 患者における安全性及び PK データを得ることであった。患者は、パート A として単回投与され 8 週間休薬したのち、パート B としてデュピルマブの 4 週間の反復投与を受けた。

患者の内訳

思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）40 名が本試験に登録され、2 つの投与群にランダム化された（2 mg/kg 群 20 名、4 mg/kg 群 20 名）。

思春期患者のうち、ほとんどの患者（38/40 名、95.0%）はパート A 及びパート B での治験薬投与を完了した。12 歳以上 18 歳未満の 2 名（5.0%）が治験薬の投与を中止した。

人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

思春期患者では、両用量群の人口統計学的特性は同様であった。思春期患者の平均年齢は 14.5 歳であった。患者の多くは白人（思春期 80.0%）で、55.0%が女性であった（Module 5.3.5.4-1 R668-AD-1412 [Table 11]）。

本試験では、中等症から重症の AD（ベースライン時の IGA スコアが 3 又は 4）を有する 12 歳以上 18 歳未満の思春期患者を登録した。

特定の年齢範囲内で AD と診断された思春期患者の割合は両用量群間でおおむね同様であり、各用量群の患者の多くは 5 歳以前に診断された（Module 5.3.5.4-1 R668-AD-1412 [Table 13]及び[Table 14]）。AD の平均罹病期間も両用量群で同程度であった。

全ての AD 評価のための平均ベースライン値は中等症から重症の AD を裏付けるものであった。全体として、ベースライン時の疾患特性は両用量群で同様であった。

既往歴、前治療薬／治療及び併用薬／治療に関する情報は、Module 5.3.5.4-1 R668-AD-1412 [Section 6.5.3]及び[Section 6.5.4]に示した。

曝露及び安全性所見

思春期患者では、2 名（2 mg/kg 群 1 名、4 mg/kg 群 1 名）を除き全ての患者が予定された 5 回の治験薬の投与を受けた。

全試験期間の TEAE の発現頻度は、4 mg/kg 群が 2 mg/kg 群に比べて高かった（16 名［80.0%］及び 11 名［55.0%］）（表 12）。

表 12 - R668-AD-1412 試験の有害事象の概観（12 歳以上 18 歳未満の思春期患者）- 安全性解析対象集団

	2 mg/kg SC (N=20)	4 mg/kg SC (N=20)	Total (N=40)
Adolescents ≥12 to <18 years of age			
Patients with at least one TEAE	11 (55.0%)	16 (80.0%)	27 (67.5%)
Patients with serious TEAEs	1 (5.0%)	1 (5.0%)	2 (5.0%)
Patients with TEAEs resulting in permanent discontinuation of study drug	0	0	0
Patients with TEAEs leading to death	0	0	0

TEAE= treatment-emergent adverse event, SAE: serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
The safety analysis set included all patients who received any study drug.
Source: Module 5.3.5.4-1 R668-AD-1412 Table 35

全体として、本試験に含めた小児患者において、デュピルマブ 2 mg/kg 及び 4 mg/kg の単回投与及び週 1 回 4 週間の反復投与は、概して忍容性が良好であった。思春期患者及び児童期患者のいずれも、デュピルマブ 4 mg/kg は単回投与後の TEAE の発現頻度が高く、週 1 回反復投与後の TEAE の発現頻度も高かった。しかし、ほとんどの TEAE は重症度が軽度で一過性であり、治験薬との関連を否定された。この小児集団では、デュピルマブの新たな安全性上のシグナルは検出されなかった。単回投与及び反復投与後に多く報告された AE は、鼻咽頭炎及び AD の増悪であった。鼻咽頭炎は、デュピルマブのこれまでの成人対象試験で一般的な AE の 1 つとして報告されている。AD の増悪は、パート A の単回投与とパート B の開始までに 8 週間の休薬期間を設けた試験デザインの結果であった可能性がある。本試験では結膜炎の TEAE の報告はわずかであった。

2.6　全般的な曝露状況

2.6.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

2.6.1.1　患者の内訳

安全性プールに含まれる患者 2359 名中、デュピルマブを投与された患者は 1567 名、プラセボを投与された患者は 792 名であった（表 13）。治験薬投与期間を完了した患者の割合は、全ての投与群で高く、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 80.4%、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 78.4%、プラセボ群で 78.5%であった（データカットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。データカットオフ時点で、一部の患者は EFC13579 試験での治験薬投与を 11 ヵ月以上完了していたが、依然として治験薬の投与中であり、52 週間の治験薬投与期間を完了していなかった（デュピルマブ 200 mg q2w 群 72 名［9.2%］、デュピルマブ 300 mg q2w 群 78 名［9.9%］、プラセボ群 85 名［10.7%］）。

患者の意思で治験薬の投与を中止した患者の割合は全ての投与群で低く、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 7.3%、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 7.1%、プラセボ群で 6.7%であった。

AE により治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（3.5%）及びプラセボ群（4.3%）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 群（6.3%）で高かった。「その他の理由」（安全性上の問題ではない）により治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 5.8%、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 4.8%、プラセボ群で 4.0%であった。

治験薬の投与中止までの時間に対する Kaplan-Meier plot を、中止理由別（何らかの理由及び AE）に Module 5.3.5.3 ISS Appendices [Appendix 1.1.1.4]及び[Appendix 1.1.1.5]に示した。

先行試験の DRI12544 試験及び EFC13579 試験を完了し、非盲検延長試験の LTS12551 試験に登録された患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びプラセボ群で同様であった（それぞれ 70.1%、68.3%及び 69.8%）。

表 13 - 患者の内訳 - 併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Randomized and treated	792 (100%)	779 (100%)	788 (100%)	1567 (100%)
Completed the study treatment period	622 (78.5%)	626 (80.4%)	618 (78.4%)	1244 (79.4%)
Ongoing treatment[a]	85 (10.7%)	72 (9.2%)	78 (9.9%)	150 (9.6%)
Did not complete the study treatment period per protocol	85 (10.7%)	81 (10.4%)	92 (11.7%)	173 (11.0%)
Subject's decision for treatment discontinuation	53 (6.7%)	57 (7.3%)	56 (7.1%)	113 (7.2%)
Main reason for permanent treatment discontinuation				
Adverse event	34 (4.3%)	27 (3.5%)	50 (6.3%)	77 (4.9%)
Lack of efficacy	9 (1.1%)	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.4%)
Poor compliance to protocol	10 (1.3%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	6 (0.4%)
Other reason	32 (4.0%)	45 (5.8%)	38 (4.8%)	83 (5.3%)
Completed study period	628 (79.3%)	619 (79.5%)	620 (78.7%)	1239 (79.1%)
Ongoing in study[a]	114 (14.4%)	112 (14.4%)	111 (14.1%)	223 (14.2%)
Discontinued from follow-up period	50 (6.3%)	48 (6.2%)	57 (7.2%)	105 (6.7%)
Subject’s decision for study discontinuation	39 (4.9%)	38 (4.9%)	44 (5.6%)	82 (5.2%)
Main reason for study discontinuation				
Adverse event	12 (1.5%)	9 (1.2%)	17 (2.2%)	26 (1.7%)
Poor compliance to protocol	4 (0.5%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
Other reason	34 (4.3%)	38 (4.9%)	38 (4.8%)	76 (4.9%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Entered open-label extension study	553 (69.8%)	546 (70.1%)	538 (68.3%)	1084 (69.2%)
Status at last study contact for patients not continuing in open-label extension[b]				
Alive	121 (96.8%)	118 (97.5%)	132 (95.0%)	250 (96.2%)
Dead	3 (2.4%)	1 (0.8%)	5 (3.6%)	6 (2.3%)
Missing	1 (0.8%)	2 (1.7%)	2 (1.4%)	4 (1.5%)

Note: Percentages are calculated using the number of patients treated as denominator.

a The database lock of EFC13579 was planned based on the time when approximately 1638 patients (originally planned sample size) had an opportunity for 52 weeks of treatment. Patients randomized in addition to the originally planned sample size were enrolled less than 1 year before the database lock date and thus did not have an opportunity for 52 weeks of treatment.

b Does not include patients who entered the extension or patients with ongoing treatment/follow-up.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_i.rtf ([redacted] 3:35)

2.6.1.2 併合試験の解析対象集団

各解析対象集団に含まれる患者数を表 14に示す。安全性解析対象集団は、投与量にかかわらず治験薬を投与された全ての患者とした（2359 名）。患者が割り付けられた投与群と異なる薬剤を投与された場合は、実際に投与された薬剤群として、安全性、PK 及び ADA の解析対象集団に含めた。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とした。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定において欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とした。

表 14 - 解析対象集団 – 併合ランダム化集団

		Dupilumab			
	Placebo	200 mg q2w	300 mg q2w	Combined	All
Randomized population	796	781	790	1571	2367
Safety population	792	779	788	1567	2359
PK population	160 (20.2%)	777 (99.7%)	787 (99.9%)	1564 (99.8%)	1724 (73.1%)
ADA population	788 (99.5%)	773 (99.2%)	781 (99.1%)	1554 (99.2%)	2342 (99.3%)

Note: Percents for the PK and ADA populations are calculated using the number of safety patients as denominator. The safety, PK and ADA patients are tabulated according to treatment actually received (as treated).
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/dis_populations_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_populations_r_t_i.rtf ([redacted]- 10:54)

2.7 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.1 人口統計学

2.7.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

併合安全性解析対象集団では、ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性は投与群間で同様であった。患者全体の平均年齢（±標準偏差）は 48.1（±14.9）歳であった。65 歳以上の患者は 12.5%（294/2359 名）であった。全体として、男性 36.6%及び女性 63.4%であった。多くの患者が白人（81.9%）及び非ヒスパニック（75.5%）であった。患者の 4.4%（103/2359 名）は黒人で、39.6%（935/2359 名）は BMI が 30 kg/m^2 以上、15.1%（356/2359 名）は体重が 100 kg 以上であった。患者の分布は、西洋諸国が 37.2%、東欧が 25.3%、ラテンアメリカが 26.4%、アジアが 11.1%であった（表 15）。

表 15 - ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab			
	Placebo (N=792)	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**	**All (N=2359)**
Age (years)					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	48.4 (14.7)	48.5 (15.0)	47.6 (15.0)	48.0 (15.0)	48.1 (14.9)
Median	50.0	50.0	49.0	50.0	50.0
Min : Max	12 : 87	12 : 83	12 : 83	12 : 83	12 : 87
Age group (years) [n (%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
<18	39 (4.9%)	34 (4.4%)	34 (4.3%)	68 (4.3%)	107 (4.5%)
18-64	658 (83.1%)	640 (82.2%)	660 (83.8%)	1300 (83.0%)	1958 (83.0%)
65-74	85 (10.7%)	88 (11.3%)	78 (9.9%)	166 (10.6%)	251 (10.6%)
75-84	9 (1.1%)	17 (2.2%)	16 (2.0%)	33 (2.1%)	42 (1.8%)
≥85	1 (0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Sex [n (%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
Male	274 (34.6%)	298 (38.3%)	292 (37.1%)	590 (37.7%)	864 (36.6%)
Female	518 (65.4%)	481 (61.7%)	496 (62.9%)	977 (62.3%)	1495 (63.4%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Race [n (%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
Caucasian/White	653 (82.4%)	622 (79.8%)	656 (83.2%)	1278 (81.6%)	1931 (81.9%)
Black	35 (4.4%)	42 (5.4%)	26 (3.3%)	68 (4.3%)	103 (4.4%)
Asian/Oriental	91 (11.5%)	103 (13.2%)	101 (12.8%)	204 (13.0%)	295 (12.5%)
American Indian or Alaska Native	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other	12 (1.5%)	10 (1.3%)	5 (0.6%)	15 (1.0%)	27 (1.1%)
Race [n (%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
Caucasian/White	653 (82.4%)	622 (79.8%)	656 (83.2%)	1278 (81.6%)	1931 (81.9%)
Black	35 (4.4%)	42 (5.4%)	26 (3.3%)	68 (4.3%)	103 (4.4%)
Other	104 (13.1%)	115 (14.8%)	106 (13.5%)	221 (14.1%)	325 (13.8%)
Ethnicity [n (%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
Hispanic	190 (24.0%)	201 (25.8%)	187 (23.7%)	388 (24.8%)	578 (24.5%)
Not Hispanic	602 (76.0%)	578 (74.2%)	601 (76.3%)	1179 (75.2%)	1781 (75.5%)
Region[a] [n(%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
Asia	85 (10.7%)	86 (11.0%)	91 (11.5%)	177 (11.3%)	262 (11.1%)
Latin America	208 (26.3%)	206 (26.4%)	209 (26.5%)	415 (26.5%)	623 (26.4%)
East Europe	201 (25.4%)	197 (25.3%)	199 (25.3%)	396 (25.3%)	597 (25.3%)
Western Countries	298 (37.6%)	290 (37.2%)	289 (36.7%)	579 (36.9%)	877 (37.2%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Territory[b] [n(%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
North America	194 (24.5%)	190 (24.4%)	192 (24.4%)	382 (24.4%)	576 (24.4%)
European Union	108 (13.6%)	105 (13.5%)	101 (12.8%)	206 (13.1%)	314 (13.3%)
Rest of World	490 (61.9%)	484 (62.1%)	495 (62.8%)	979 (62.5%)	1469 (62.3%)
Territory [n(%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
Japan	52 (6.6%)	53 (6.8%)	57 (7.2%)	110 (7.0%)	162 (6.9%)
Non-Japan	740 (93.4%)	726 (93.2%)	731 (92.8%)	1457 (93.0%)	2197 (93.1%)
Weight (kg)					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	80.03 (20.38)	79.79 (18.96)	79.52 (20.27)	79.66 (19.62)	79.78 (19.87)
Median	77.00	78.00	77.00	77.00	77.00
Min : Max	30.0 : 227.0	34.0 : 158.0	32.0 : 185.6	32.0 : 185.6	30.0 : 227.0
Weight group (kg) [n (%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
<50	28 (3.5%)	21 (2.7%)	25 (3.2%)	46 (2.9%)	74 (3.1%)
≥50 - <100	638 (80.6%)	648 (83.2%)	643 (81.6%)	1291 (82.4%)	1929 (81.8%)
≥100	126 (15.9%)	110 (14.1%)	120 (15.2%)	230 (14.7%)	356 (15.1%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Body mass index (BMI)(kg/m^2)					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	29.43 (6.98)	29.19 (6.44)	29.11 (6.58)	29.15 (6.50)	29.25 (6.67)
Median	28.39	28.40	28.14	28.28	28.33
Min : Max	15.6 : 74.1	14.0 : 55.2	13.8 : 55.8	13.8 : 55.8	13.8 : 74.1
BMI group (kg/m^2) [n (%)]					
Number	792	779	788	1567	2359
<25	209 (26.4%)	221 (28.4%)	220 (27.9%)	441 (28.1%)	650 (27.6%)
≥25 - <30	262 (33.1%)	246 (31.6%)	266 (33.8%)	512 (32.7%)	774 (32.8%)
≥30	321 (40.5%)	312 (40.1%)	302 (38.3%)	614 (39.2%)	935 (39.6%)

Note: Number = Number of patients assessed. Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.

a Asia: Japan, South Korea and Taiwan; Latin America: Argentina, Brazil, Colombia, Chile and Mexico; Eastern Europe: Hungary, Poland, Russia, Turkey and Ukraine; Western Countries: Australia, Canada, France, Germany, Italy, New Zealand, South Africa, Spain, United Kingdom and USA

b North American: Canada and USA; European Union: France, Germany, Hungary, Italy, Poland, Spain and United Kingdom; Rest of World: Argentina, Australia, Brazil, Colombia, Chile, Japan, Mexico, New Zealand, Russia, South Africa, South Korea, Taiwan, Turkey, and Ukraine

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf ([redacted]- 11:00)

2.7.1.2 EFC13691 試験

ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性は投与群間で同様であった。患者全体の平均年齢は 51.3 歳（範囲：15～77 歳）であった。

思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）は 3 名（1.4%）、65 歳以上の患者は 28 名（13.3%）であった。患者の 60.5%が女性であった。ほとんどの患者は白人（93.8%）で、アジア人は 1.0%、黒人は 2.4%であった。患者の分布は、東欧が 43.3%、西洋諸国が 29.5%、ラテンアメリカが 27.1%であった。患者の 41.4%（87/210 名）は BMI が 30 kg/m^2 以上、14.8%（31/210 名）は体重が 100 kg 以上であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 12]）。

2.7.1.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

先行試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）のベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性は、各先行試験の投与群間で概して同様であり患者全体と類似していた。患者全体の平均年齢は 48.5 歳（範囲：12～84 歳）であった。思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）は 68 名（3.7%）で、全て EFC13579 試験で登録された患者であった。さらに、65 歳以上の患者は 220 名（11.9%）であった。患者の 61.2%が女性であった。多くの患者は白人（83.3%）で、アジア人は 12.5%、黒人は 3.1%であった。患者の分布は、西洋諸国が 31.3%、東欧が 29.7%、ラテンアメリカが 27.2%、アジアが 11.8%であった。 患者の 39.0%（719/1844 名）は BMI が 30 kg/m^2 以上、14.3%（263/1844 名）は体重が 100 kg 以上であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 16]）。

EFC13691 試験から移行した患者

先行試験（EFC13691 試験）のベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性は、先行試験内の投与群間で概して同様であった。患者全体の平均年齢は 51.6 歳（範囲：15～77 歳）であった。思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）は 2 名（1.5%）で、65 歳以上の患者は 19 名（13.9%）であった。患者の 56.2%が女性であった。ほとんどの患者は白人（92.7%）で、黒人は 2.2%であった。患者の分布は、東欧が 49.6%、西洋諸国が 28.5%、ラテンアメリカが 21.9%であった。患者の 43.8%（60/137 名）は BMI が 30 kg/m^2 以上、13.9%（19/137 名）は体重が 100 kg 以上であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 17]）。

2.7.2 ベースライン時の疾患特性

2.7.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

併合安全性解析対象集団では、ベースライン時の疾患特性は投与群間で概して同様であった（表 16）。患者全体の喘息発症時の平均年齢は 27.0 歳であり、約 3 分の 1 の患者（36.5%）は 18 歳前に喘息を発症した。患者の約半数（51.4%）は、ベースライン時に高用量 ICS を使用しており、残りの半数（48.0%）

は中用量ICSを使用していた。多くの患者（82.1%）はアトピー性疾患を併存し、ほとんどの患者（80.2%）は喫煙歴がなかった。過去1年の喘息増悪の平均回数は投与群間で同様で（全体で2.11回）、1196名（50.7%）の患者が過去1年に喘息増悪を1回経験した。さらに、574名の患者（24.3%）が、過去1年に入院又は救急外来の受診に至った喘息増悪を1回経験した。喘息に関するベースライン時の疾患特性は投与群間で同様で、患者全体の気管支拡張薬投与前のFEV_1の平均値は1.78 L、気管支拡張薬投与前のFEV_1の予測値に対する割合の平均値は58.94%、FEV_1による気道可逆性試験の平均値は26.49%、ACQ-5スコア平均値は2.76、喘息患者のQOLに関するアンケート（標準活動版）（AQLQ）の平均概括スコアは4.23であった。サルブタモール／albuterol及びlevosalbutamol／levalbuterolの24時間における吸入回数の平均値は、デュピルマブ投与群及びプラセボ群で同様であった（200 mg q2w群で3.37回、300 mg q2w群で3.16回、プラセボ群で3.06回）。ランダム化時の血中好酸球数が0.15 Giga/L以上であった患者の割合は73.4%、0.3 Giga/L以上であった患者が43.5%であった。ベースライン時のFeNOの平均値は35.62 ppbであった。

ランダム化時に使用していた長期管理薬のICSの1日用量は、中用量又は高用量として分類された。ICS薬剤ごとの用量カテゴリーをModule 5.3.5.3 [ISS SAP]に記載した。

表 16 - ベースライン時の疾患特性 - 併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Background ICS dose level at randomization					
Number	789	773	785	1558	2347
High	413 (52.3%)	391 (50.6%)	403 (51.3%)	794 (51.0%)	1207 (51.4%)
Medium	372 (47.1%)	379 (49.0%)	375 (47.8%)	754 (48.4%)	1126 (48.0%)
Low	4 (0.5%)	3 (0.4%)	7 (0.9%)	10 (0.6%)	14 (0.6%)
Age at onset of asthma (years)					
Number	792	778	786	1564	2356
Mean (SD)	27.2 (18.7)	27.1 (19.0)	26.7 (19.0)	26.9 (19.0)	27.0 (18.9)
Median	28.0	27.0	26.0	27.0	27.0
Min : Max	0 : 71	0 : 77	0 : 78	0 : 78	0 : 78
<18	284 (35.9%)	286 (36.8%)	289 (36.8%)	575 (36.8%)	859 (36.5%)
18 - 40	278 (35.1%)	273 (35.1%)	290 (36.9%)	563 (36.0%)	841 (35.7%)
>40	230 (29.0%)	219 (28.1%)	207 (26.3%)	426 (27.2%)	656 (27.8%)
Time since first diagnosis of asthma (years)					
Number	792	778	787	1565	2357
Mean (SD)	21.15 (15.59)	21.39 (15.62)	20.89 (14.87)	21.14 (15.25)	21.14 (15.36)
Median	17.54	18.08	16.75	17.50	17.50
Min : Max	1.1 : 76.4	1.2 : 71.5	1.1 : 70.3	1.1 : 71.5	1.1 : 76.4
Time since last severe asthma exacerbation[a] (months)					

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	5.40 (2.97)	5.45 (3.01)	5.46 (2.93)	5.45 (2.97)	5.44 (2.97)
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Min : Max	1.0 : 15.0	1.0 : 14.0	1.0 : 13.0	1.0 : 14.0	1.0 : 15.0
Number of severe asthma exacerbations[a] experienced in the past year					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	2.19 (1.90)	2.03 (2.48)	2.11 (1.99)	2.07 (2.24)	2.11 (2.14)
Median	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Min : Max	1.0 : 20.0	1.0 : 50.0	1.0 : 24.0	1.0 : 50.0	1.0 : 50.0
1	372 (47.0%)	425 (54.6%)	399 (50.6%)	824 (52.6%)	1196 (50.7%)
2	219 (27.7%)	189 (24.3%)	201 (25.5%)	390 (24.9%)	609 (25.8%)
3	93 (11.7%)	88 (11.3%)	98 (12.4%)	186 (11.9%)	279 (11.8%)
≥4	108 (13.6%)	77 (9.9%)	90 (11.4%)	167 (10.7%)	275 (11.7%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Number of severe asthma exacerbations[a] requiring hospitalization or urgent medical care experienced in the past year					
Number	791	779	788	1567	2358
Mean (SD)	0.70 (1.37)	0.67 (1.33)	0.69 (1.28)	0.68 (1.31)	0.69 (1.33)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min : Max	0.0 : 12.0	0.0 : 15.0	0.0 : 13.0	0.0 : 15.0	0.0 : 15.0
0	498 (63.0%)	484 (62.1%)	475 (60.3%)	959 (61.2%)	1457 (61.8%)
1	177 (22.4%)	194 (24.9%)	203 (25.8%)	397 (25.3%)	574 (24.3%)
2	67 (8.5%)	52 (6.7%)	56 (7.1%)	108 (6.9%)	175 (7.4%)
3	18 (2.3%)	25 (3.2%)	30 (3.8%)	55 (3.5%)	73 (3.1%)
≥4	31 (3.9%)	24 (3.1%)	24 (3.0%)	48 (3.1%)	79 (3.4%)
Eosinophil level at randomization (Giga/L)					
Number	791	778	788	1566	2357
<0.3	434 (54.9%)	450 (57.8%)	448 (56.9%)	898 (57.3%)	1332 (56.5%)
≥0.3	357 (45.1%)	328 (42.2%)	340 (43.1%)	668 (42.7%)	1025 (43.5%)
Eosinophil level at randomization (Giga/L)					
Number	791	778	788	1566	2357
< 0.15	197 (24.9%)	221 (28.4%)	210 (26.6%)	431 (27.5%)	628 (26.6%)
≥0.15	594 (75.1%)	557 (71.6%)	578 (73.4%)	1135 (72.5%)	1729 (73.4%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Baseline pre-bronchodilator FEV1 (L)					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	1.77 (0.58)	1.79 (0.60)	1.80 (0.59)	1.79 (0.60)	1.78 (0.59)
Median	1.71	1.72	1.75	1.73	1.72
Min : Max	0.5 : 3.7	0.4 : 4.2	0.4 : 3.8	0.4 : 4.2	0.4 : 4.2
Baseline pre-bronchodilator FEV1 percent predicted (%)					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	58.91 (13.03)	58.95 (13.11)	58.96 (12.98)	58.96 (13.04)	58.94 (13.04)
Median	61.00	60.00	61.00	61.00	61.00
Min : Max	13.0 : 90.0	20.0 : 99.0	17.0 : 89.0	17.0 : 99.0	13.0 : 99.0
Baseline post-bronchodilator FEV1 (L)					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	2.15 (0.69)	2.17 (0.72)	2.19 (0.71)	2.18 (0.72)	2.17 (0.71)
Median	2.07	2.07	2.11	2.08	2.07
Min : Max	0.6 : 4.7	0.7 : 5.0	0.4 : 4.9	0.4 : 5.0	0.4 : 5.0
Baseline FEV1 reversibility (%)					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	26.17 (17.53)	27.22 (21.91)	26.09 (22.55)	26.65 (22.23)	26.49 (20.77)
Median	22.16	22.22	20.29	21.00	21.50
Min : Max	-23.7 : 167.7	-37.3 : 147.2	-15.3 : 268.9	-37.3 : 268.9	-37.3 : 268.9

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Baseline FeNO (ppb)					
Number	767	759	766	1525	2292
Mean (SD)	36.94 (33.95)	35.34 (35.26)	34.59 (29.80)	34.96 (32.62)	35.62 (33.08)
Median	27.00	24.00	25.00	24.00	25.00
Min : Max	3.0 : 351.0	3.0 : 387.0	3.0 : 202.0	3.0 : 387.0	3.0 : 387.0
Baseline AM PEF (L/min)					
Number	792	775	788	1563	2355
Mean (SD)	288.37 (112.69)	285.31 (113.55)	295.67 (115.36)	290.53 (114.55)	289.80 (113.91)
Median	276.77	274.14	283.69	279.00	278.40
Min : Max	72.0 : 689.8	65.6 : 674.0	61.9 : 702.0	61.9 : 702.0	61.9 : 702.0
Baseline PM PEF (L/min)					
Number	792	774	787	1561	2353
Mean (SD)	301.36 (113.61)	297.42 (116.55)	308.58 (116.42)	303.05 (116.59)	302.48 (115.57)
Median	288.75	286.54	298.75	292.50	291.00
Min : Max	64.3 : 703.1	66.8 : 747.3	60.8 : 702.2	60.8 : 747.3	60.8 : 747.3
Baseline AM symptom score					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	1.15 (0.82)	1.16 (0.85)	1.15 (0.85)	1.16 (0.85)	1.15 (0.84)
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Min : Max	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Baseline PM symptom score					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	1.27 (0.82)	1.29 (0.85)	1.31 (0.84)	1.30 (0.84)	1.29 (0.84)
Median	1.17	1.17	1.29	1.29	1.29
Min : Max	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0	0.0 : 3.7	0.0 : 4.0	0.0 : 4.0
Baseline number of nocturnal awakenings/night					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	0.50 (0.78)	0.57 (0.98)	0.54 (0.85)	0.56 (0.92)	0.54 (0.87)
Median	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
Min : Max	0.0 : 5.6	0.0 : 10.0	0.0 : 5.9	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0
Baseline ACQ-5 score					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	2.73 (0.76)	2.76 (0.80)	2.78 (0.77)	2.77 (0.79)	2.76 (0.78)
Median	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60
Min : Max	0.6 : 5.8	1.2 : 6.0	0.0 : 5.6	0.0 : 6.0	0.0 : 6.0
Baseline ACQ-7 score[b]					
Number	634	631	632	1263	1897
Mean (SD)	2.85 (0.67)	2.86 (0.71)	2.87 (0.69)	2.87 (0.70)	2.86 (0.69)
Median	2.71	2.71	2.71	2.71	2.71
Min : Max	1.1 : 5.7	1.6 : 6.0	0.4 : 5.3	0.4 : 6.0	0.4 : 6.0

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
With ongoing atopic medical condition[c] [n (%)]					
Number	791	779	787	1566	2357
Yes	655 (82.8%)	629 (80.7%)	652 (82.8%)	1281 (81.8%)	1936 (82.1%)
Baseline AQLQ global score					
Number	767	737	755	1492	2259
Mean (SD)	4.25 (1.04)	4.25 (1.10)	4.20 (1.08)	4.23 (1.09)	4.23 (1.07)
Median	4.22	4.25	4.25	4.25	4.25
Min : Max	1.2 : 6.8	1.0 : 6.8	1.3 : 7.0	1.0 : 7.0	1.0 : 7.0
Baseline number of inhalations of salbutamol/albuterol and levosalbutamol/levabuterol / 24 hours					
Number	792	779	788	1567	2359
Mean (SD)	3.06 (3.62)	3.37 (3.99)	3.16 (3.41)	3.27 (3.71)	3.20 (3.68)
Median	2.14	2.25	2.40	2.33	2.29
Min : Max	0.0 : 30.0	0.0 : 32.6	0.0 : 29.7	0.0 : 32.6	0.0 : 32.6
Smoking history					
Number	792	779	788	1567	2359
Former	158 (19.9%)	156 (20.0%)	152 (19.3%)	308 (19.7%)	466 (19.8%)
Never	634 (80.1%)	623 (80.0%)	636 (80.7%)	1259 (80.3%)	1893 (80.2%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Time since cessation (years)					
Number	158	156	152	308	466
Mean (SD)	15.56 (12.23)	17.59 (13.27)	16.96 (12.34)	17.28 (12.81)	16.70 (12.63)
Median	12.58	15.88	14.50	15.29	14.29
Min : Max	0.6 : 48.6	0.7 : 52.4	0.6 : 49.6	0.6 : 52.4	0.6 : 52.4
Pack-year					
Number	158	156	151	307	465
Mean (SD)	4.09 (3.01)	3.99 (2.79)	4.09 (3.12)	4.04 (2.95)	4.06 (2.97)
Median	3.55	3.25	3.50	3.50	3.50
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0
With hypersensitivity to aspirin or other NSAID[d] [n (%)]					
Number	634	631	632	1263	1897
Yes	49 (7.7%)	53 (8.4%)	69 (10.9%)	122 (9.7%)	171 (9.0%)
Ongoing	47 (7.4%)	52 (8.2%)	66 (10.4%)	118 (9.3%)	165 (8.7%)

ICS: inhaled corticosteroid

a Severe asthma exacerbation prior to study is defined as treatment with 1 or more systemic (oral or parenteral) steroid bursts or more for worsening asthma, hospitalization, or an emergency/urgent medical care visit for worsening asthma.

b EFC13579 only.

c A patient is considered to have atopic medical condition if he/she has any of the following: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis or rhinitis, eosinophilic esophagitis, food allergy, hives; or has baseline total IgE >= 100 IU/mL and at least one aeroantigen specific IgE is positive (>= 0.35 IU/mL) at baseline.

d This data was not prospectively collected on the DRI12544 case report form.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/dem_basdisease_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_s_t_i.rtf ([redacted]- 11:00)

2.7.2.2　EFC13691 試験

ベースライン時の疾患特性はデュピルマブ群及びプラセボ群で概して同様であった。患者全体の喘息発症時の平均年齢は 31.4 歳であり、18 歳以降に喘息を発症した患者は 76.2%であった。多くの患者（71.9%）はアトピー性疾患を併存し、ほとんどの患者（80.5%）は喫煙歴がなかった。過去 1 年の喘息増悪の平均回数は 2.09 回で、111 名（52.9%）の患者が過去 1 年に喘息増悪を 2 回以上経験した。OCS の 1 日投与量の中央値は、Visit 1（すなわち、OCS の用量調節前）時点で 10.0 mg/日で、ベースライン時の最適化された時点でも 10.0 mg/日であった。治験実施計画書に規定したとおり、ベースライン時に OCS の 1 日投与量が 5 mg/日であった患者は、全体の 30%未満であった。喘息特有のベースライン特性は投与群間で同様で、患者全体の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.58 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 52.18%、FEV_1 による気道可逆性試験の平均値は 19.47%、ACQ-5 スコア平均値は 2.50、AQLQ の平均概括スコアは 4.35 であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 13]）。

ベースライン時のバイオマーカーはデュピルマブ群及びプラセボ群で概して同様であり、平均血中好酸球数は 0.37 Giga/L 及び 0.33Giga/L、平均総 IgE は 434.65 IU/mL 及び 426.62 IU/L、FeNO の平均値は 35.55 ppb 及び 39.62 ppb であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 14]）。

2.7.2.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

先行試験（DRI12544 試験又は EFC13579 試験）のベースライン時の疾患特性は、Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 18]に示した。患者全体の喘息発症時の平均年齢は 27.5 歳であり、18 歳前に喘息を発症した患者は 35.3%であった。ベースライン時に高用量 ICS を使用していた患者は 52.7%で、中用量 ICS を使用していた患者は 47.2%であった。多くの患者（81.3%）はアトピー性疾患を併存し、ほとんどの患者（79.9%）は喫煙歴がなかった。過去 1 年の喘息増悪の平均回数は 2.16 回で、915 名（49.6%）の患者が過去 1 年に喘息増悪を 2 回以上経験した。喘息に関するベースライン時の疾患特性は先行試験の投与群間で同様で、患者全体と一致していた。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.80 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 59.05%、FEV_1 による気道可逆性試験の平均値は 26.31%、ACQ-5 スコア平均値は 2.74、AQLQ の平均概括スコアは 4.20 であった。

先行試験のベースライン時のバイオマーカーは Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 20]に示した。患者全体の平均血中好酸球数は 0.36 Giga/L、平均総 IgE は 446.21 IU/mL、FeNO の平均値は 36.49 ppb であった。

EFC13691 試験から移行した患者

先行試験（EFC13691 試験）のベースライン時の疾患特性は、Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 19]に示した。患者全体の喘息発症時の平均年齢は 30.7 歳であり、18 歳前に喘息を発症した患者は 24.1%であった。ほとんどの患者（91.9%）がベースライン時に高用量 ICS を使用しており、中用量 ICS を

使用していた患者は 6.6%、低用量を使用していた患者は 1.5%であった。このステロイド依存性の患者集団におけるベースライン時の OCS の平均投与量は 11.41 mg/日であった。多くの患者（75.2%）はアトピー性疾患を併存し、ほとんどの患者（84.7%）は喫煙歴がなかった。過去 1 年の喘息増悪の平均回数は 1.83 回で、64 名（46.7%）の患者が過去 1 年に喘息増悪を 2 回以上経験した。喘息に関するベースライン時の疾患特性は先行試験の投与群間で同様で、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の平均値は 1.61 L、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 52.61%、FEV_1 による気道可逆性試験の平均値は 16.47%、ACQ-5 スコア平均値は 2.52、AQLQ の平均概括スコアは 4.38 であった。

先行試験のベースライン時のバイオマーカーは Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 21]に示した。患者全体の平均血中好酸球数は 0.37 Giga/L、平均総 IgE は 506.20 IU/mL、FeNO の平均値は 37.82 ppb であった。

2.7.3　ベースライン時の既往歴

2.7.3.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

患者全体で 85.8%の患者が病歴又は手術歴を有していた。10%以上の患者に報告された病歴（PT）は高血圧（28.4%）のみで、投与群間で均衡していた。病歴又は手術歴（喘息及びアトピー性疾患以外）を SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.2.1]に示した。

2.7.3.2　EFC13691 試験

患者全体で多く報告された病歴は、高血圧（34.3%）及び胃食道逆流性疾患（17.1%）であり、投与群間で均衡していた。病歴又は手術歴（喘息及びアトピー性疾患以外）を SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Appendix 16.2.4.3.1]に示した。

2.7.3.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

患者全体で多く報告された病歴は、高血圧（29.3%）及び胃食道逆流性疾患（15.3%）であった。自己報告による病歴の概要を SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 16.2.4.1.3.1]に示した。

EFC13691 試験から移行した患者

患者全体で多く報告された病歴は、高血圧（39.4%）及び胃食道逆流性疾患（12.4%）であった。自己報告による病歴の概要を SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 16.2.4.2.3.1]に示した。

2.7.4　ベースライン時の併存疾患

アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、鼻茸、好酸球性食道炎、食物アレルギー又は蕁麻疹のいずれかの疾患を既往又は合併する場合、併存疾患とした。

2.7.4.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

ベースライン時にアトピー性疾患を併存した患者の割合は、投与群間で均衡していた（表 17）。多くの患者（78.5%）はアトピー性疾患を併存し、アレルギー性鼻炎が最も多く報告された（67.5%）。

表 17 - ベースライン時の併存疾患 - 併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Any comorbidity medical history[a] [n (%)]					
Number	788	778	785	1563	2351
Yes	627 (79.6%)	607 (78.0%)	611 (77.8%)	1218 (77.9%)	1845 (78.5%)
Ongoing condition	614 (77.9%)	589 (75.7%)	605 (77.1%)	1194 (76.4%)	1808 (76.9%)
Atopic dermatitis history [n (%)]					
Number	788	778	784	1562	2350
Yes	99 (12.6%)	82 (10.5%)	83 (10.6%)	165 (10.6%)	264 (11.2%)
Ongoing condition	85 (10.8%)	68 (8.7%)	75 (9.6%)	143 (9.2%)	228 (9.7%)
Allergic conjunctivitis and allergic rhinitis history [n (%)]					
Number	788	778	785	1563	2351
Yes	119 (15.1%)	109 (14.0%)	119 (15.2%)	228 (14.6%)	347 (14.8%)
Ongoing condition[b]	113 (14.3%)	97 (12.5%)	112 (14.3%)	209 (13.4%)	322 (13.7%)
Allergic conjunctivitis history [n (%)]					
Number	788	778	785	1563	2351
Yes	126 (16.0%)	118 (15.2%)	124 (15.8%)	242 (15.5%)	368 (15.7%)
Ongoing condition	121 (15.4%)	104 (13.4%)	117 (14.9%)	221 (14.1%)	342 (14.5%)
Allergic rhinitis history [n (%)]					
Number	788	778	785	1563	2351
Yes	547 (69.4%)	524 (67.4%)	537 (68.4%)	1061 (67.9%)	1608 (68.4%)
Ongoing condition	541 (68.7%)	515 (66.2%)	530 (67.5%)	1045 (66.9%)	1586 (67.5%)
Chronic rhinosinusitis [n (%)]					
Number	788	778	784	1562	2350
Yes	145 (18.4%)	146 (18.8%)	152 (19.4%)	298 (19.1%)	443 (18.9%)
Ongoing condition	135 (17.1%)	131 (16.8%)	140 (17.9%)	271 (17.3%)	406 (17.3%)

	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Nasal polyposis history [n (%)]					
Number	788	778	785	1563	2351
Yes	123 (15.6%)	132 (17.0%)	128 (16.3%)	260 (16.6%)	383 (16.3%)
Ongoing condition	91 (11.5%)	99 (12.7%)	100 (12.7%)	199 (12.7%)	290 (12.3%)
Eosinophilic esophagitis history [n (%)]					
Number	788	778	785	1563	2351
Yes	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)
Ongoing condition	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	4 (0.2%)
Food allergy history [n (%)]					
Number	788	778	785	1563	2351
Yes	83 (10.5%)	66 (8.5%)	65 (8.3%)	131 (8.4%)	214 (9.1%)
Ongoing condition	78 (9.9%)	64 (8.2%)	59 (7.5%)	123 (7.9%)	201 (8.5%)
Hives history [n (%)]					
Number	788	777	785	1562	2350
Yes	64 (8.1%)	46 (5.9%)	58 (7.4%)	104 (6.7%)	168 (7.1%)
Ongoing condition	42 (5.3%)	34 (4.4%)	43 (5.5%)	77 (4.9%)	119 (5.1%)

a A patient will be considered with comorbidity history or ongoing comorbid disease if the patient had or has any of the following diseases: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, eosinophilic esophagitis, food allergy or hives.

b Both allergic conjunctivitis and allergic rhinitis are ongoing.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/dem_medhist_preprint_atopic_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhist_preprint_atopic_s_t_i.rtf ([redacted]- 10:59)

2.7.4.2　EFC13691 試験

ベースライン時にアトピー性疾患を併存した患者の割合は、投与群間で均衡していた。多くの患者（71.9%）はアトピー性疾患を併存し、アレルギー性鼻炎が最も多く報告された（55.7%）。ベースライン時に少なくとも 1 つのアレルゲンに対する血清中特異的 IgE の陽性を示した患者は 89 名（42.6%）であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 15]）。

2.7.4.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

ベースライン時にアトピー性疾患を併存した患者の割合は、各先行試験の投与群間で同様であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551[Table 22]）。多くの患者（81.3%）はアトピー性疾患を併存し、アレルギー性鼻炎が最も多く報告された（65.4%）。ベースライン時に少なくとも 1 つのアレルゲンに対する血清中特異的 IgE の陽性を示した患者は 968 名（53.0%）であった。

EFC13691 試験から移行した患者

ベースライン時にアトピー性疾患を併存した患者の割合は、先行試験の投与群間で同様であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551[Table 23]）。多くの患者（75.2%）はアトピー性疾患を併存し、アレルギー性鼻炎が最も多く報告された（56.9%）。ベースライン時に少なくとも 1 つのアレルゲンに対する血清中特異的 IgE の陽性を示した患者は 63 名（46.0%）であった。

2.7.5　前治療及び併用薬／併用療法

2.7.5.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

前治療薬

全ての投与群で使用頻度が高かった前治療薬は皮膚科用剤及び呼吸器官用剤で、投与群間で明らかな違いは認められなかった。治験薬の初回投与前に中止した薬剤を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.3.1]に示した。

治験薬の初回投与時に継続していた薬剤を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.3.2]に示した。治験薬の初回投与前に使用された喘息の長期管理薬は、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.3.3]に示した。

ランダム化時に使用していた喘息の長期管理薬を表 18に示す。患者全体で多く使用された長期管理薬は、フルチカゾンプロピオン酸エステル（40.8%）、サルメテロール（39.3%）、ホルモテロールフマル酸塩（36.8%）、ブデソニド（26.9%）であった。

表 18 - ランダム化時の喘息の長期管理薬 - 併合安全性解析対象集団

Controller medication type Standardized Medication Name	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Any asthma controller medication at randomization	790 (99.7%)	776 (99.6%)	788 (100%)	1564 (99.8%)	2354 (99.8%)
ICS	790 (99.7%)	776 (99.6%)	788 (100%)	1564 (99.8%)	2354 (99.8%)
FLUTICASONE PROPIONATE	319 (40.3%)	317 (40.7%)	326 (41.4%)	643 (41.0%)	962 (40.8%)
BUDESONIDE	212 (26.8%)	211 (27.1%)	211 (26.8%)	422 (26.9%)	634 (26.9%)
FLUTICASONE PROPIONATE + SALMETEROL	104 (13.1%)	94 (12.1%)	106 (13.5%)	200 (12.8%)	304 (12.9%)
MOMETASONE FUROATE	51 (6.4%)	43 (5.5%)	45 (5.7%)	88 (5.6%)	139 (5.9%)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	41 (5.2%)	53 (6.8%)	35 (4.4%)	88 (5.6%)	129 (5.5%)
BUDESONIDE + FORMOTEROL FUMARATE	42 (5.3%)	45 (5.8%)	41 (5.2%)	86 (5.5%)	128 (5.4%)
CICLESONIDE	25 (3.2%)	14 (1.8%)	16 (2.0%)	30 (1.9%)	55 (2.3%)
FLUTICASONE FUROATE	19 (2.4%)	19 (2.4%)	14 (1.8%)	33 (2.1%)	52 (2.2%)
MOMETASONE FUROATE + FORMOTEROL FUMARATE	9 (1.1%)	6 (0.8%)	7 (0.9%)	13 (0.8%)	22 (0.9%)
UNCODED	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.6%)	9 (0.6%)	10 (0.4%)
BUDESONIDE + FORMOTEROL	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE + FORMOTEROL	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
LABA	772 (97.5%)	765 (98.2%)	778 (98.7%)	1543 (98.5%)	2315 (98.1%)
SALMETEROL	299 (37.8%)	312 (40.1%)	317 (40.2%)	629 (40.1%)	928 (39.3%)
FORMOTEROL FUMARATE	296 (37.4%)	286 (36.7%)	287 (36.4%)	573 (36.6%)	869 (36.8%)

Controller medication type Standardized Medication Name	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
FLUTICASONE PROPIONATE + SALMETEROL	104 (13.1%)	94 (12.1%)	106 (13.5%)	200 (12.8%)	304 (12.9%)
BUDESONIDE + FORMOTEROL FUMARATE	42 (5.3%)	45 (5.8%)	41 (5.2%)	86 (5.5%)	128 (5.4%)
VILANTEROL	19 (2.4%)	19 (2.4%)	14 (1.8%)	33 (2.1%)	52 (2.2%)
MOMETASONE FUROATE + FORMOTEROL FUMARATE	9 (1.1%)	6 (0.8%)	7 (0.9%)	13 (0.8%)	22 (0.9%)
UNCODED	1 (0.1%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	8 (0.5%)	9 (0.4%)
BUDESONIDE + FORMOTEROL	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
INDACATEROL	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE + FORMOTEROL	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
CLENBUTEROL	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
LAMA	66 (8.3%)	45 (5.8%)	42 (5.3%)	87 (5.6%)	153 (6.5%)
TIOTROPIUM BROMIDE	56 (7.1%)	38 (4.9%)	33 (4.2%)	71 (4.5%)	127 (5.4%)
ACLIDINIUM BROMIDE	6 (0.8%)	3 (0.4%)	6 (0.8%)	9 (0.6%)	15 (0.6%)
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)	7 (0.3%)
UNCODED	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	3 (0.1%)
UMECLIDINIUM	1 (0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Anti-leukotrienes	171 (21.6%)	175 (22.5%)	189 (24.0%)	364 (23.2%)	535 (22.7%)
MONTELUKAST SODIUM	157 (19.8%)	163 (20.9%)	178 (22.6%)	341 (21.8%)	498 (21.1%)
PRANLUKAST	11 (1.4%)	7 (0.9%)	7 (0.9%)	14 (0.9%)	25 (1.1%)
UNCODED	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	5 (0.2%)
ZAFIRLUKAST	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)	4 (0.2%)
ZILEUTON	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)	3 (0.1%)

Controller medication type Standardized Medication Name	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	All (N=2359)
Methylanthines	29 (3.7%)	27 (3.5%)	22 (2.8%)	49 (3.1%)	78 (3.3%)
THEOPHYLINE	28 (3.5%)	27 (3.5%)	20 (2.5%)	47 (3.0%)	75 (3.2%)
AMBROXOL ACEFYLLINATE	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
AMINOPHYLLINE	1 (0.1%)	0	0	0	1 (<0.1%)
UNCODED	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Other	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	3 (0.1%)
AMBROXOL ACEFYLLINATE	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
FLUNISOLIDE	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
IPRATROPIUM BROMIDE	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

ICS: Inhaled corticosteroids, LABA: Long-acting beta agonists, LAMA: Long-acting muscarinic antagonists
WHO-DDE 2017 MARCH 1
Note: Standard medication names are sorted by decreasing frequency in the overall treatment group within controller medication type. In case of equal frequency, medications are presented in alphabetical order.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/dem_ctrlmed_rand_std_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_ctrlmed_rand_std_s_t_i.rtf ([redacted] 5:34)

併用薬

継続された前治療薬も含め、治験薬の初回投与から最終投与後 14 日までに使用された全ての併用薬、及び全併用薬期間（EFC13579 試験では治験薬の初回投与から最終投与後 98 日又は LTS12551 試験へ移行するまで、又は DRI12544 試験では治験薬の初回投与から投与後の追跡調査期間の終了時まで）に使用された全ての薬剤を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.4.1]及び[Appendix 1.2.4.2]に示した。全ての投与群で使用頻度の高かった併用薬は皮膚科用剤及び呼吸器官用剤で、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

全併用薬期間に使用された喘息の長期管理薬を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.4.3]に示した。デュピルマブ 200 mg q2w 群、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びプラセボ群で多く使用された長期管理薬は、フルチカゾンプロピオン酸エステル（40.8%、42.3%及び 41.2%）、サルメテロール（40.2%、41.4%及び 38.5%）、ホルモテロールフマル酸塩（36.8%、36.7%及び 37.6%）、ブデソニド（27.3%、27.0%及び 27.5%）であった。

投与後観察期間に投与された薬剤を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.4.4]に示した。

2.7.5.2　EFC13691 試験

全ての患者は、試験登録時に基本治療として一定用量の OCS 及び喘息の長期管理薬による治療を受けており、治験期間を通してこれらの薬物療法を継続した。ランダム化時に使用された ICS 以外の長期管理薬において、投与群間に明らかな差異は認められなかった。ICS の 1 日投与量の中央値は、デュピルマブ群及びプラセボ群共に 1000 µg であった。長期管理薬を 2 剤使用していた患者の割合は 44.0%で、3 剤使用していた患者の割合は 53.6%であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 16]）。

前治療薬及び併用薬を Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 9.5.5]に示した。

2.7.5.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

患者全体で、登録時に高い頻度で使用されていた喘息の長期管理薬（ICS/LABA 又は ICS）は、フルチカゾンプロピオン酸エステル+サルメテロール（53.6%）及びブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩（28.1%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551[Table 24]）。

前治療及び併用薬を Module 5.3.5.2-1 LTS12551[Section 9.4.5]に示した。

EFC13691 試験から移行した患者

患者全体で、登録時に高い頻度で使用されていた喘息の長期管理薬（ICS/LABA 又は ICS）は、フルチカゾンプロピオン酸エステル+サルメテロール（48.9%）及びブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩（25.5%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551[Table 25]）。

前治療及び併用薬を Module 5.3.5.2-1 LTS12551[Section 9.4.5]に示した。

3 有害事象

3.1 有害事象の要約

3.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

治験薬投与期間中に TEAE 又は SAE を発現した患者の割合は、全ての投与群で同様であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低く、デュピルマブ 200 mg q2w 群とプラセボ群は同様であり（それぞれ 3.2%及び 4.3%）、デュピルマブ 300 mg q2w 群は数値的に高かったが（6.1%）、これは主に注射部位反応によるものであった。

安全性プールでは、死亡に至った TEAE を発現した患者は、デュピルマブ投与群で 5 名（200 mg q2w 群 1 名、300 mg q2w 群 4 名）及びプラセボ群で 3 名に認められた（表 19）。いずれの死亡例も治験薬との因果関係を否定された。

有害事象データを3.2.1項（比較的よく見られる TEAE）、3.2.2項（治験薬との因果関係を否定できない TEAE）、3.2.3項（重症度別 TEAE）、3.2.4項（死亡）、3.2.5項（その他の SAE）、3.2.6項（治験薬の投与中止に至った AE）に示す。

表 19 - 治験薬投与期間中の有害事象の概観 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
n(%)	Placebo (N=792)	200 mg q2w (N=779)	300 mg q2w (N=788)	Combined (N=1567)
Patients with any TEAE	645 (81.4%)	627 (80.5%)	636 (80.7%)	1263 (80.6%)
Patients with any SAE (regardless of treatment emergent status)	64 (8.1%)	62 (8.0%)	71 (9.0%)	133 (8.5%)
Patients with any treatment emergent SAE	62 (7.8%)	59 (7.6%)	68 (8.6%)	127 (8.1%)
Patients with any treatment emergent severe AE	55 (6.9%)	53 (6.8%)	74 (9.4%)	127 (8.1%)
Patients with any TEAE leading to death	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	34 (4.3%)	25 (3.2%)	48 (6.1%)	73 (4.7%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf
([redacted] - 10:58)

安全性プールの 24 週間解析

DRI12544 試験及び EFC13579 試験の 24 週間解析による AE の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.1.1]に示した。24 週間データでは曝露期間が短いことから、TEAE の発現頻度は 52 週間データと比べ概して低かった。24 週間の TEAE の発現頻度は全ての投与群で同様で、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 67.0%、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 70.2%、プラセボ群で 66.7%であった。

全体として、24 週間解析による TEAE の種類は、最長 52 週まで曝露された併合安全性解析対象集団で認められた TEAE の種類と一致していた。また、TEAE の発現傾向も類似しており、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群及びプラセボ群（それぞれ 2.4%及び 2.7%）と比較し、デュピルマブ 300 mg q2w 群で数値的に高かった（4.9%）。

AESI の注射部位反応（すなわち HLT の注射部位反応）を発現した患者の割合は、経時的に減少した。デュピルマブ併合群において、注射部位反応を発現した患者は Week 0（初回用量注射後）に 6.4%（100/1567 名）であったが、Week 12 に 3.7%（55/1471 名）、Week 24 に 2.1%（24/1146 名）に減少した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.19.4]）。詳細は3.2.7.3.1.1項に記述した。

主要な試験の安全性データの 24 週間解析に基づき、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

曝露補正後の TEAE の発現患者数及び件数を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.1.2]及び[Appendix 1.9.1.3]にそれぞれ示した。

3.1.2 EFC13691 試験

TEAE を発現した患者の割合は、両投与群で同様であった。治験薬投与下に SAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ群で 8.7%であったのに対し、プラセボ群では 5.6%であった。本試験では死亡は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低く、デュピルマブ群で 1.0%及びプラセボ群で 3.7%であった（表 20）。

重篤な心血管イベントは認められなかった。

表 20 - EFC13691 試験の有害事象の概観 - 安全性解析対象集団

n(%)	Placebo (N=107)	Dupilumab 300mg q2w (N=103)
Patients with any TEAE	69 (64.5%)	64 (62.1%)
Patients with any treatment emergent SAE	6 (5.6%)	9 (8.7%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	4 (3.7%)	1 (1.0%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf
([redacted]- 16:53)
Source: Module 5.3.5.1-4 EFC13691 Table 59

3.1.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

試験期間中に TEAE を発現した患者は全体で 1050 名（56.9%）であり、94 名（5.1%）の患者が治験薬投与下に SAE を発現した。死亡に至った TEAE を発現した患者は 3 名であったが、2 名は治験責任医師により治験薬との因果関係を否定されなかった（3.2.4項）。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低かった（2.1%）（表 21）。

DRI12544 試験から移行した患者のうち試験期間中に TEAE を発現した患者は、デュピルマブ／デュピルマブ群で 369 名（87.6%）及びプラセボ／デュピルマブ群で 88 名（79.3%）であった（表 21）。曝露補正後の TEAE の発現患者数は、プラセボ／デュピルマブ群（121.6 名/100 人年）と比較し、デュピルマブ／デュピルマブ群（161.9 名/100 人年）でわずかに多かった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 40]）。

EFC13579 試験から移行した患者のうち試験期間中に TEAE を発現した患者は、デュピルマブ／デュピルマブ群で 387 名（44.3%）及びプラセボ／デュピルマブ群で 206 名（46.9%）であった（表 21）。曝露補正後の TEAE の発現患者数は、プラセボ／デュピルマブ群の 221.2 名/100 人年と比較し、デュピルマブ／デュピルマブ群では 201.0 名/100 人年であり、デュピルマブの継続投与による AE のリスク増加は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 40]）。

表 21 - LTS12551 試験の有害事象の概観 - 曝露された集団（DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）

	Patients from DRI12544 study		Patients from EFC13579 study		
n(%)	**Placebo/Dupilumab (N=111, PY=217.6)**	**Dupilumab/Dupilumab (N=421, PY=815.8)**	**Placebo/Dupilumab (N=439, PY=162.8)**	**Dupilumab/Dupilumab (N=873, PY=327.1)**	**All (N=1844, PY=1523.2)**
Patients with any TEAE	88 (79.3%)	369 (87.6%)	206 (46.9%)	387 (44.3%)	1050 (56.9%)
Patients with any treatment emergent SAE	14 (12.6%)	42 (10.0%)	9 (2.1%)	29 (3.3%)	94 (5.1%)
Patients with any TEAE leading to death	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.2%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (2.7%)	19 (4.5%)	5 (1.1%)	12 (1.4%)	39 (2.1%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
Note: For the patients from dupilumab arms of DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of DRI12544 to enroll in LTS12551.
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf ([redacted]- 16:07)
Source: Module 5.3.5.2-1 LTS12551 Table 39

EFC13691 試験から移行した患者

EFC13691 試験から移行した患者 137 名のうち、試験期間中に TEAE を発現した患者は全体で 58 名（42.3%）であり、8 名（5.8%）が治験薬投与下に SAE を発現した。死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低かった（2.2%）（表 22）。

TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ／デュピルマブ群（41.8%）及びプラセボ／デュピルマブ群（42.9%）で同様であった（表 22）。曝露補正後の TEAE の発現患者数は、デュピルマブ／デュピルマブ群（186.8/100 人年）及びプラセボ／デュピルマブ群（189.0 名/100 人年）で同様であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 42]）。

表 22 - LTS12551 試験の有害事象の概観 - 曝露された集団（EFC13691 試験から移行した患者）

	Patients from EFC13691 study		
n(%)	Placebo/Dupilumab (N=70, PY=28.2)	Dupilumab/Dupilumab (N=67, PY=23.9)	All (N=137, PY=52.2)
Patients with any TEAE	30 (42.9%)	28 (41.8%)	58 (42.3%)
Patients with any treatment emergent SAE	4 (5.7%)	4 (6.0%)	8 (5.8%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	3 (4.5%)	3 (2.2%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE, PY = total patient-years in the corresponding observational period
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_ven_s_t_i.rtf ([redacted]- 16:08)
Source: Module 5.3.5.2-1 LTS12551 Table 41

3.2 有害事象の解析

3.2.1 比較的よく見られる TEAE

3.2.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群に 2%以上の発現割合で認められた PT）を表 23に示す。TEAE の発現頻度を SOC 別で見ると、いくつかの事象でデュピルマブ投与群及びプラセボ群間で差異が見られた。

最も多くの患者に認められた TEAE（SOC）は感染症および寄生虫症であった。感染症および寄生虫症の TEAE が認められた患者は、プラセボ群（63.4%）と比較し、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で低かった（それぞれ 56.6%及び 58.6%、デュピルマブ併合群で 57.6%）。

2 番目に多くの患者に認められた TEAE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態（主に注射部位反応による）であった。一般・全身障害および投与部位の状態の TEAE が認められた患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（19.9%）及びプラセボ群（14.4%）と比較し、デュピルマブ 300 mg q2w 群（25.1%）で高かった。

併合安全性解析対象集団における SOC の肝胆道系障害の発現頻度は、プラセボ群（4 名、0.5%）に対し、デュピルマブ 200 mg q2w 群（12 名、1.5%）及び 300 mg q2w 群（18 名、2.3%）で数値的な違いが見られた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.4]）。これは EFC13579 試験で肝胆道系障害を発現した患者数に違いが見られたことによるものであった。この SOC の SAE はデュピルマブ併合群で 7 名（デュピルマブ 200 mg q2w 群 2 名及び 300 mg q2w 群 5 名）に発現した。肝胆道系障害を発現したデュピルマブ併合群の患者 30 名のうち、肝損傷を発現した患者はおらず、22 名が胆嚢障害（胆石症、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆管結石、過形成性胆嚢症、胆道疝痛）を発現した。このうち 18 名は女性、15 名は 40 歳超、8 名は高コレステロール又はその他の脂質異常症、16 名は BMI が 28 kg/m^2 超であった。胆石症の病歴が 2 名の女性患者で報告された。治験薬投与期間にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び ALT が正常（ULN の 1.2 倍未満まで）であった患者は 12 名、ULN の 2.5 倍超となった患者は 5 名で、5 名の患者は ULN の 1.2～2.5 倍以内であった。治験薬投与開始後にアルカリホスファターゼ（ALP）が上昇した患者は 5 名で、最大値は ULN の 2.99 倍であった。血清ビリルビンは、ULN の 1.2 倍に上昇した患者 1 名を除き、全て正常であった。対処療法を行わなかった患者は 6 名、治療を受けた患者は 10 名、外科手術を受けた患者は 6 名であった。患者 1 名は急性胆嚢炎のために治験薬の投与を中止した。他の第 3 相試験 2 試験（EFC13691 試験及び LTS12551 試験）では、肝胆道系障害（SOC）の TEAE の発現頻度は、EFC13691 試験で 0 名及び LTS12551 試験で 9 名であった。肝胆道系障害（SOC）の TEAE による死亡はなかった。非盲検延長試験（LTS12551 試験）で、デュピルマブの長期曝露による経時的な肝胆道系障害の TEAE 発現頻度の増加は認められなかった。AD 患者対象試験では、胆石症関連事象のデュピルマブ及びプラセボ間の同様の差異は観察されなかった。関連する臨床検査値における PCSA の傾向は認められなかった。

いずれかの投与群で 5%以上の発現割合で認められた TEAE（PT）を、3 投与群（デュピルマブ 200 mg q2w 群、デュピルマブ 300 mg q2w 群、プラセボ群）の発現割合と共に以下に示す。

- 注射部位紅斑（12.5%、16.8%、5.9%）
- ウイルス性上気道感染（17.2%、16.1%、18.1%）
- 上気道感染（11.7%、12.3%、14.4%）
- 気管支炎（10.8%、11.4%、13.3%）
- 頭痛（8.1%、7.2%、9.0%）
- 注射部位浮腫（3.5%、6.1%、1.0%）
- インフルエンザ（5.4%、6.0%、7.1%）

- 注射部位そう痒感（4.0%、5.5%、1.1%）
- 副鼻腔炎（5.1%、4.1%、8.3%）

上述の TEAE で、プラセボ群に比べデュピルマブ群で発現頻度が高かった TEAE は、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感であった。プラセボ群で発現頻度の高かった TEAE は、ウイルス性上気道感染、上気道感染、気管支炎、頭痛、インフルエンザ及び副鼻腔炎であった。

併合安全性解析対象集団で認められた TEAE を、SOC 及び PT 別、SOC、HLGT、HLT 及び PT 別、並びに PT 別に、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.4]、[Appendix 1.4.1.5]及び[Appendix 1.4.1.6]にそれぞれ示した。

表 23 - よく見られる TEAE（2%以上の PT、SOC 及び PT 別） - 併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Any class	645 (81.4%)	627 (80.5%)	636 (80.7%)	1263 (80.6%)
感染症および寄生虫症	502 (63.4%)	441 (56.6%)	462 (58.6%)	903 (57.6%)
ウイルス性上気道感染	143 (18.1%)	134 (17.2%)	127 (16.1%)	261 (16.7%)
上気道感染	114 (14.4%)	91 (11.7%)	97 (12.3%)	188 (12.0%)
気管支炎	105 (13.3%)	84 (10.8%)	90 (11.4%)	174 (11.1%)
インフルエンザ	56 (7.1%)	42 (5.4%)	47 (6.0%)	89 (5.7%)
胃腸炎	25 (3.2%)	19 (2.4%)	32 (4.1%)	51 (3.3%)
副鼻腔炎	66 (8.3%)	40 (5.1%)	32 (4.1%)	72 (4.6%)
咽頭炎	37 (4.7%)	32 (4.1%)	29 (3.7%)	61 (3.9%)
尿路感染	33 (4.2%)	20 (2.6%)	23 (2.9%)	43 (2.7%)
鼻咽頭炎	13 (1.6%)	15 (1.9%)	19 (2.4%)	34 (2.2%)
気道感染	18 (2.3%)	18 (2.3%)	17 (2.2%)	35 (2.2%)
鼻炎	13 (1.6%)	12 (1.5%)	17 (2.2%)	29 (1.9%)
急性副鼻腔炎	27 (3.4%)	19 (2.4%)	11 (1.4%)	30 (1.9%)
血液およびリンパ系障害	17 (2.1%)	33 (4.2%)	37 (4.7%)	70 (4.5%)
好酸球増加症	2 (0.3%)	21 (2.7%)	18 (2.3%)	39 (2.5%)
神経系障害	118 (14.9%)	98 (12.6%)	97 (12.3%)	195 (12.4%)
頭痛	71 (9.0%)	63 (8.1%)	57 (7.2%)	120 (7.7%)
浮動性めまい	17 (2.1%)	8 (1.0%)	12 (1.5%)	20 (1.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
血管障害	26 (3.3%)	27 (3.5%)	23 (2.9%)	50 (3.2%)
高血圧	12 (1.5%)	18 (2.3%)	10 (1.3%)	28 (1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	129 (16.3%)	125 (16.0%)	123 (15.6%)	248 (15.8%)
咳嗽	24 (3.0%)	22 (2.8%)	24 (3.0%)	46 (2.9%)
口腔咽頭痛	13 (1.6%)	25 (3.2%)	24 (3.0%)	49 (3.1%)
アレルギー性鼻炎	36 (4.5%)	24 (3.1%)	23 (2.9%)	47 (3.0%)
喘息	18 (2.3%)	19 (2.4%)	7 (0.9%)	26 (1.7%)
胃腸障害	117 (14.8%)	116 (14.9%)	115 (14.6%)	231 (14.7%)
下痢	21 (2.7%)	25 (3.2%)	21 (2.7%)	46 (2.9%)
悪心	18 (2.3%)	7 (0.9%)	14 (1.8%)	21 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	124 (15.7%)	114 (14.6%)	131 (16.6%)	245 (15.6%)
背部痛	29 (3.7%)	38 (4.9%)	37 (4.7%)	75 (4.8%)
関節痛	30 (3.8%)	18 (2.3%)	22 (2.8%)	40 (2.6%)
筋肉痛	11 (1.4%)	9 (1.2%)	16 (2.0%)	25 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	114 (14.4%)	155 (19.9%)	198 (25.1%)	353 (22.5%)
注射部位紅斑	47 (5.9%)	97 (12.5%)	132 (16.8%)	229 (14.6%)
注射部位浮腫	8 (1.0%)	27 (3.5%)	48 (6.1%)	75 (4.8%)
注射部位そう痒感	9 (1.1%)	31 (4.0%)	43 (5.5%)	74 (4.7%)
注射部位疼痛	19 (2.4%)	27 (3.5%)	32 (4.1%)	59 (3.8%)
注射部位炎症	1 (0.1%)	10 (1.3%)	17 (2.2%)	27 (1.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
発熱	10 (1.3%)	8 (1.0%)	16 (2.0%)	24 (1.5%)
傷害、中毒および処置合併症	107 (13.5%)	111 (14.2%)	125 (15.9%)	236 (15.1%)
偶発的過量投与	36 (4.5%)	37 (4.7%)	36 (4.6%)	73 (4.7%)
挫傷	16 (2.0%)	17 (2.2%)	22 (2.8%)	39 (2.5%)

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

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

Only PTs at least 2% in at least one group are presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_socpt_freq2_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:46)

併合安全性解析対象集団における曝露補正後の TEAE 発現患者数及び件数を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.8]及び[Appendix 1.4.1.9]に示した。

上述した事象を除き、曝露補正後のよく見られる TEAE（いずれかの投与群に 2%以上の発現）の発現患者数及び件数に差異は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.11]及び[Appendix 1.4.1.12]）。

よく見られる TEAE（2%以上の PT）のうち、投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められた TEAE の発現頻度を、プラセボに対する各デュピルマブ投与群の相対リスク（95%CI）と共に表 24に示す。

TEAE の発現割合がプラセボ群と比べデュピルマブ併合群で高かった（1%以上）PT は、注射部位紅斑（デュピルマブ併合群 14.6%及びプラセボ群 5.9%）、注射部位浮腫（4.8%及び 1.0%）、背部痛（4.8%及び 3.7%）、注射部位そう痒感（4.7%及び 1.1%）、注射部位疼痛（3.8%及び 2.4%）、口腔咽頭痛（3.1%及び 1.6%）、好酸球増加症（2.5%及び 0.3%）、注射部位炎症（1.7%及び 0.1%）であった。

TEAE の発現割合がデュピルマブ併合群と比べプラセボ群で高かった（1%以上）PT は、ウイルス性上気道感染（プラセボ群 18.1%及びデュピルマブ併合群 16.7%）、上気道感染（14.4%及び 12.0%）、気管支炎（13.3%及び 11.1%）、頭痛（9.0%及び 7.7%）、副鼻腔炎（8.3%及び 4.6%）、インフルエンザ（7.1%及び 5.7%）、アレルギー性鼻炎（4.5%及び 3.0%）、尿路感染（4.2%及び 2.7%）、関節痛（3.8%及び 2.6%）、急性副鼻腔炎（3.4%及び 1.9%）、悪心（2.3%及び 1.3%）であった。

- 上述の TEAE のうち、95%CI に基づく（デュピルマブ併合群とプラセボ群の）相対リスクの解析により、デュピルマブ投与と関連する TEAE 発現の相対リスクが高かったものは、注射部位紅斑（相対リスク=2.46、95%CI: 1.82-3.33）、注射部位浮腫（相対リスク=4.74、95%CI: 2.30-9.77）、注射部位そう痒感（相対リスク=4.16、95%CI: 2.09-8.26）、注射部位炎症（相対リスク=13.65、95%CI: 1.86-100.24）、好酸球増加症（相対リスク=9.86、95%CI: 2.39-40.71）及び口腔咽頭痛（相対リスク=1.91、95%CI: 1.04-3.49）であった。デュピルマブ投与と関連する TEAE 発現の相対リスクが低かったものは、副鼻腔炎（相対リスク=0.55、95%CI: 0.40-0.76）及び急性副鼻腔炎（相対リスク=0.56、95%CI: 0.34-0.94）であり、デュピルマブ 300 mg q2w 群ではプラセボ群と比較し、喘息のリスクも低かった（相対リスク=0.39、95%CI: 0.16-0.93）（表 24）。

注射部位反応及び好酸球増加症に関する詳細は表 27（AESI 及び特定 AE）に示す。

全てのよく見られる TEAE（2%以上の PT）のうち、デュピルマブ 200 mg q2w 群とプラセボ群及びデュピルマブ 300 mg q2w 群とプラセボ群を比較したときに、いずれかの投与群での発現割合が他の投与群に比べて 1%以上高かった TEAE の相対リスク（95%CI）の Forest plot を、図 2及び図 3にそれぞれ示す。

安全性プールの 24 週間解析

24 週間解析に基づく、よく見られる TEAE（いずれかの投与群で 2%以上の PT）を発現した患者数及び割合を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.1.7]に示した。24 週間解析で認められたよく見られる TEAE

の発現頻度及び種類は、期間全体で認められた TEAE と一致していた。各試験の最初の 24 週間の TE 期間における新たな安全性シグナルは特定されなかった。

24 週間解析による曝露補正後のよく見られる TEAE（いずれかの投与群に 2%以上の発現）の発現患者数及び件数を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.1.8]及び[Appendix 1.9.1.9]にそれぞれ示した。

TEAE の要約

- 治験薬投与期間全体（DRI12544 試験の 24 週及び EFC13579 試験の 52 週）で TEAE を発現した患者の割合は、全ての投与群で同様であった（範囲：80.5%～81.4%）。
- 感染症を発現した患者の割合は、プラセボ群（63.4%）と比べてデュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で低かったことから（それぞれ 56.6%及び 58.6%）、デュピルマブ投与は感染症の全体的な発現頻度を増加させないことが示唆される。
- 相対リスクの解析に基づき、デュピルマブ投与（併合群）は、注射部位反応（紅斑、浮腫、そう痒感及び炎症）、好酸球増加症及び口腔咽頭痛の発現リスクが高かった。デュピルマブ投与（併合群）は副鼻腔炎及び急性副鼻腔炎の発現リスクが低く、デュピルマブ 300 mg q2w 群では喘息のリスクも低かった。

表 24 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる TEAE（2%以上の PT）の発現頻度及びプラセボ群に対する各デュピルマブ投与群の相対リスク- 併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab			Relative risk ratio (95% CI)		
		200 mg q2w (N=779)	300 mg q2w (N=788)	Combined (N=1567)	dupilumab 200 mg q2w vs placebo	dupilumab 300 mg q2w vs placebo	Combined dupilumab vs placebo
Any Class	645 (81.4%)	627 (80.5%)	636 (80.7%)	1263 (80.6%)	0.99 (0.94-1.04)	0.99 (0.94-1.04)	0.99 (0.95-1.03)
感染症および寄生虫症	502 (63.4%)	441 (56.6%)	462 (58.6%)	903 (57.6%)	0.89 (0.82-0.97)	0.92 (0.85-1.00)	0.91 (0.85-0.97)
ウイルス性上気道感染	143 (18.1%)	134 (17.2%)	127 (16.1%)	261 (16.7%)	0.95 (0.77-1.18)	0.89 (0.72-1.11)	0.92 (0.77-1.11)
上気道感染	114 (14.4%)	91 (11.7%)	97 (12.3%)	188 (12.0%)	0.81 (0.63-1.05)	0.86 (0.66-1.10)	0.83 (0.67-1.03)
気管支炎	105 (13.3%)	84 (10.8%)	90 (11.4%)	174 (11.1%)	0.81 (0.62-1.06)	0.86 (0.66-1.12)	0.84 (0.67-1.05)
インフルエンザ	56 (7.1%)	42 (5.4%)	47 (6.0%)	89 (5.7%)	0.76 (0.52-1.12)	0.84 (0.58-1.23)	0.80 (0.58-1.11)
胃腸炎	25 (3.2%)	19 (2.4%)	32 (4.1%)	51 (3.3%)	0.77 (0.43-1.39)	1.29 (0.77-2.15)	1.03 (0.64-1.65)
副鼻腔炎	66 (8.3%)	40 (5.1%)	32 (4.1%)	72 (4.6%)	0.62 (0.42-0.90)	0.49 (0.32-0.73)	0.55 (0.40-0.76)
尿路感染	33 (4.2%)	20 (2.6%)	23 (2.9%)	43 (2.7%)	0.62 (0.36-1.06)	0.70 (0.42-1.18)	0.66 (0.42-1.03)
急性副鼻腔炎	27 (3.4%)	19 (2.4%)	11 (1.4%)	30 (1.9%)	0.72 (0.40-1.28)	0.41 (0.20-0.82)	0.56 (0.34-0.94)
血液およびリンパ系障害	17 (2.1%)	33 (4.2%)	37 (4.7%)	70 (4.5%)	1.97 (1.11-3.51)	2.19 (1.24-3.85)	2.08 (1.23-3.51)
好酸球増加症	2 (0.3%)	21 (2.7%)	18 (2.3%)	39 (2.5%)	10.68 (2.51-45.37)	9.05 (2.11-38.85)	9.86 (2.39-40.71)
神経系障害	118 (14.9%)	98 (12.6%)	97 (12.3%)	195 (12.4%)	0.84 (0.66-1.08)	0.83 (0.64-1.06)	0.84 (0.68-1.03)
頭痛	71 (9.0%)	63 (8.1%)	57 (7.2%)	120 (7.7%)	0.90 (0.65-1.25)	0.81 (0.58-1.13)	0.85 (0.65-1.13)
浮動性めまい	17 (2.1%)	8 (1.0%)	12 (1.5%)	20 (1.3%)	0.48 (0.21-1.10)	0.71 (0.34-1.48)	0.59 (0.31-1.13)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 200 mg q2w vs placebo	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo	Relative risk ratio (95% CI) Combined dupilumab vs placebo
血管障害	26 (3.3%)	27 (3.5%)	23 (2.9%)	50 (3.2%)	1.06 (0.62-1.79)	0.89 (0.51-1.54)	0.97 (0.61-1.55)
高血圧	12 (1.5%)	18 (2.3%)	10 (1.3%)	28 (1.8%)	1.53 (0.74-3.14)	0.84 (0.36-1.93)	1.18 (0.60-2.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	129 (16.3%)	125 (16.0%)	123 (15.6%)	248 (15.8%)	0.99 (0.79-1.23)	0.96 (0.76-1.20)	0.97 (0.80-1.18)
口腔咽頭痛	13 (1.6%)	25 (3.2%)	24 (3.0%)	49 (3.1%)	1.96 (1.01-3.79)	1.86 (0.95-3.62)	1.91 (1.04-3.49)
アレルギー性鼻炎	36 (4.5%)	24 (3.1%)	23 (2.9%)	47 (3.0%)	0.68 (0.41-1.13)	0.64 (0.38-1.07)	0.66 (0.43-1.01)
喘息	18 (2.3%)	19 (2.4%)	7 (0.9%)	26 (1.7%)	1.07 (0.57-2.03)	0.39 (0.16-0.93)	0.73 (0.40-1.32)
胃腸障害	117 (14.8%)	116 (14.9%)	115 (14.6%)	231 (14.7%)	1.01 (0.80-1.28)	0.99 (0.78-1.25)	1.00 (0.81-1.23)
悪心	18 (2.3%)	7 (0.9%)	14 (1.8%)	21 (1.3%)	0.40 (0.17-0.94)	0.78 (0.39-1.56)	0.59 (0.32-1.10)
筋骨格系および結合組織障害	124 (15.7%)	114 (14.6%)	131 (16.6%)	245 (15.6%)	0.93 (0.74-1.18)	1.06 (0.85-1.33)	1.00 (0.82-1.22)
背部痛	29 (3.7%)	38 (4.9%)	37 (4.7%)	75 (4.8%)	1.33 (0.83-2.14)	1.28 (0.80-2.06)	1.31 (0.86-1.99)
関節痛	30 (3.8%)	18 (2.3%)	22 (2.8%)	40 (2.6%)	0.61 (0.34-1.09)	0.74 (0.43-1.27)	0.67 (0.42-1.07)
一般・全身障害および投与部位の状態	114 (14.4%)	155 (19.9%)	198 (25.1%)	353 (22.5%)	1.38 (1.11-1.72)	1.75 (1.42-2.15)	1.57 (1.29-1.90)
注射部位紅斑	47 (5.9%)	97 (12.5%)	132 (16.8%)	229 (14.6%)	2.10 (1.50-2.93)	2.82 (2.05-3.88)	2.46 (1.82-3.33)
注射部位浮腫	8 (1.0%)	27 (3.5%)	48 (6.1%)	75 (4.8%)	3.43 (1.57-7.51)	6.03 (2.87-12.66)	4.74 (2.30-9.77)
注射部位そう痒感	9 (1.1%)	31 (4.0%)	43 (5.5%)	74 (4.7%)	3.50 (1.68-7.31)	4.80 (2.36-9.78)	4.16 (2.09-8.26)
注射部位疼痛	19 (2.4%)	27 (3.5%)	32 (4.1%)	59 (3.8%)	1.44 (0.81-2.58)	1.69 (0.97-2.96)	1.57 (0.94-2.61)
注射部位炎症	1 (0.1%)	10 (1.3%)	17 (2.2%)	27 (1.7%)	10.17 (1.30-79.23)	17.09 (2.28-128.08)	13.65 (1.86-100.24)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 200 mg q2w vs placebo	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo	Relative risk ratio (95% CI) Combined dupilumab vs placebo
発熱	10 (1.3%)	8 (1.0%)	16 (2.0%)	24 (1.5%)	0.81 (0.32-2.05)	1.61 (0.73-3.52)	1.21 (0.58-2.52)

NC: Not calculated

The asymptotic CIs for the relative risk ratio are provided.

MedDRA 20.0

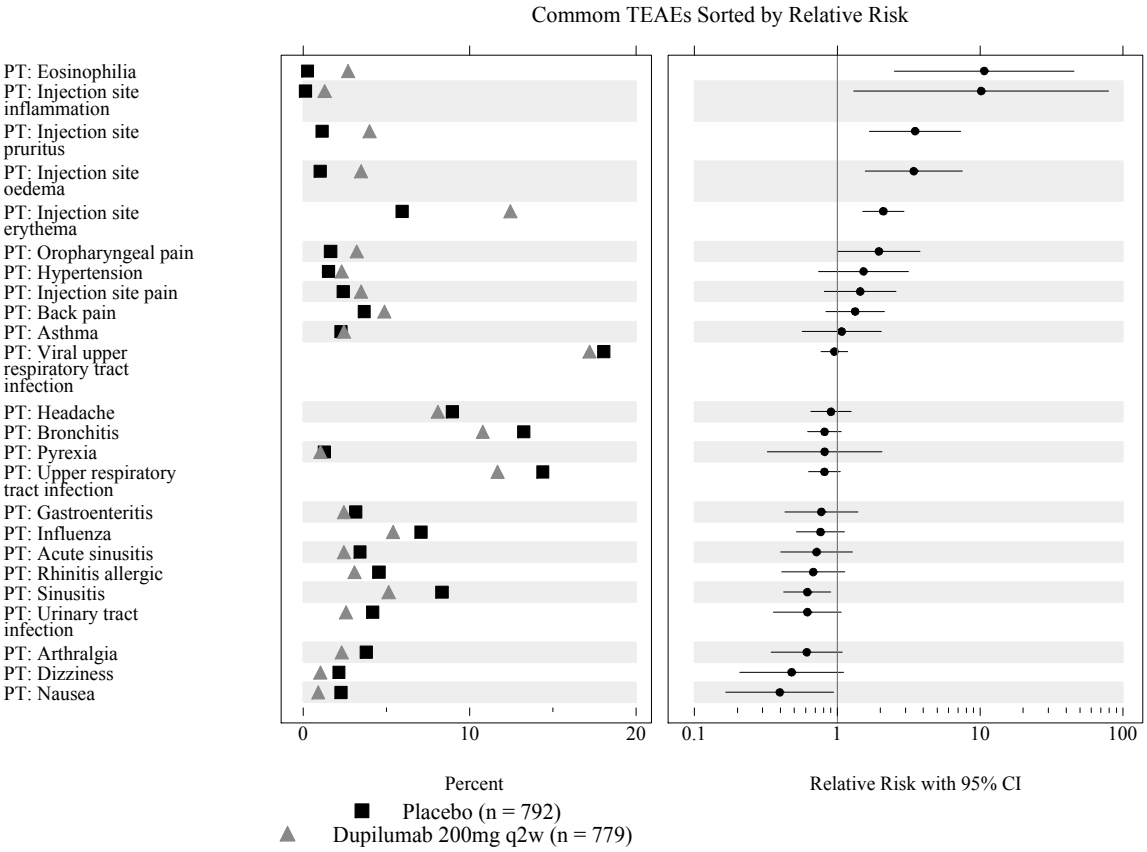
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

Only PTs at least 2% and at least 1% higher in one of the groups compared to any other are presented.

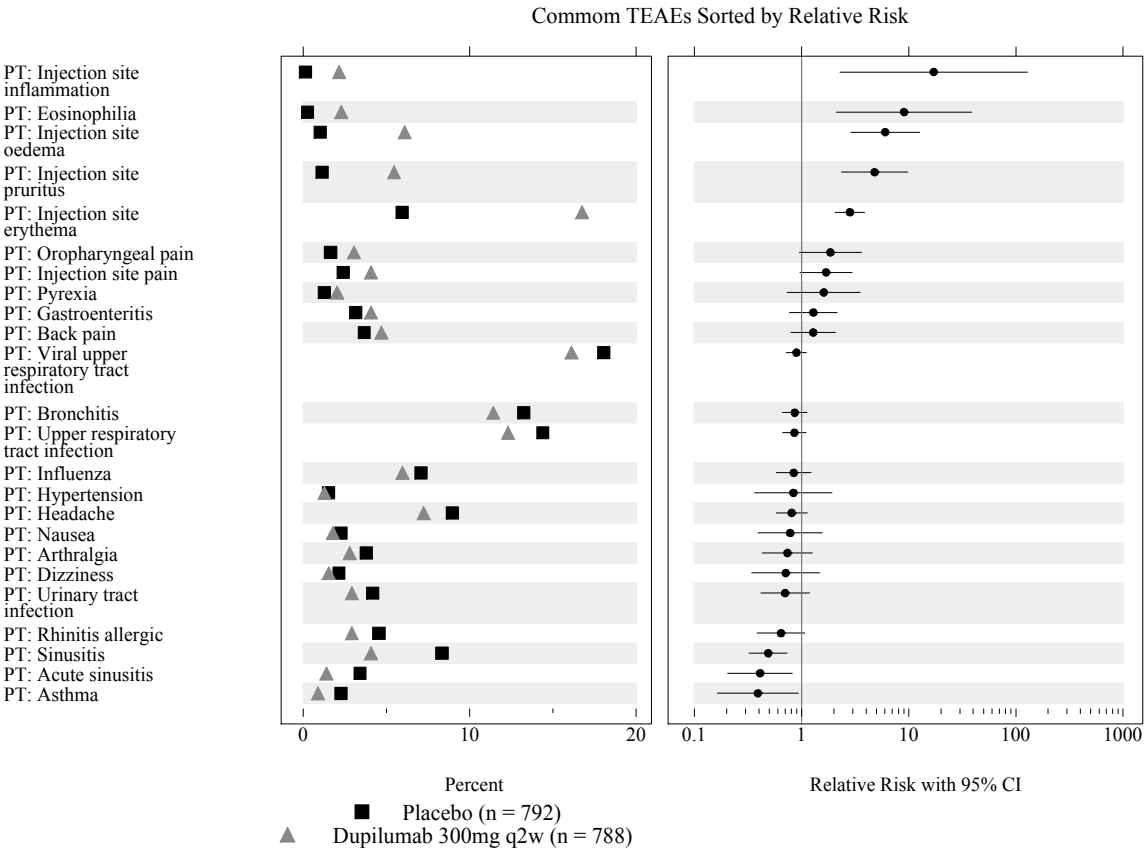
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_socpt_incid_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_socpt_incid_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:46)

図 2 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる TEAE（2%以上の PT）の相対リスクの Forest plot - プラセボ群に対するデュピルマブ 200 mg q2w 群 – 併合安全性解析対象集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/ae_forest_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_forest_200mg_s_g_i.rtf ([redacted]- 10:59)

図 3 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる TEAE（2%以上の PT）の相対リスクの Forest plot - プラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群 – 併合安全性解析対象集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/ae_forest_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_forest_300mg_s_g_i.rtf ([redacted] 11:00)

3.2.1.2 EFC13691 試験

比較的よく見られる TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（デュピルマブ群 40.8%、プラセボ群 42.1%）、筋骨格系および結合組織障害（デュピルマブ群 13.6%、プラセボ群 12.1%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（デュピルマブ群 12.6%、プラセボ群 13.1%）であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 60]）。

投与群間で意味のある差異は、以下の事象を除き認められなかった。プラセボ群に比べてデュピルマブ群で発現割合が高かったものは、血液およびリンパ系障害（デュピルマブ群で 9.7%及びプラセボ群で 0.9%、主にプラセボ群に比べデュピルマブ群で試験期間中に OCS を中止した患者が多く、デュピルマブ群で好酸球増加症の発現割合が増加したことによる）、皮膚および皮下組織障害（デュピル

マブ群で 9.7%及びプラセボ群で 3.7%）及び臨床検査（デュピルマブ群で 10.7%及びプラセボ群で 3.7%であり、主にデュピルマブ群で好酸球数増加の発現割合が増加したことによる）であった。

よく見られる TEAE（いずれかの投与群に 5%以上の発現割合で認められた PT）は、ウイルス性上気道感染（デュピルマブ群 8.7%、プラセボ群 17.8%）、気管支炎（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 5.6%）、副鼻腔炎（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 3.7%）、好酸球増加症（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 0.9%）、好酸球数増加（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 0%）及びインフルエンザ（デュピルマブ群 2.9%、プラセボ群 5.6%）であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 61]）。

プラセボ群と比べデュピルマブ群でより多く報告された（デュピルマブ群で 5%以上、かつプラセボ群との差が 2%以上）3 つの PT は、好酸球数増加（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 0%）、好酸球増加症（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 0.9%）及び副鼻腔炎（デュピルマブ群 6.8%、プラセボ群 3.7%）の順であった。

反対に、プラセボ群と比べデュピルマブ群で報告の少なかった（プラセボ群で 5%以上、かつデュピルマブ群との差が 2%以上）2 つの PT は、ウイルス性上気道感染（プラセボ群 17.8%、デュピルマブ群 8.7%）及びインフルエンザ（プラセボ群 5.6%、デュピルマブ群 2.9%）であった。

3.2.1.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

患者全体で 10%以上に認められた TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（39.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（12.2%）及び筋骨格系および結合組織障害（11.6%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 43]）。

プラセボ／デュピルマブ群及びデュピルマブ／デュピルマブ群間で意味のある差異は、以下の事象を除き認められなかった。一般・全身障害および投与部位の状態は、DRI12544 試験から移行した患者のうちデュピルマブ／デュピルマブ群（23.8%）と比べプラセボ／デュピルマブ群（36.9%）で高い発現頻度であった。これはデュピルマブによる投与を継続した患者と比較し、初めてデュピルマブの投与を開始した患者に注射部位反応の発現割合が増加したためであった。また、投与期間をより延長したことと一致して、EFC13579 試験の患者と比べ DRI12544 試験から移行した患者で TEAE の発現頻度が高かった。

EFC13579 試験から移行した患者において、10%以上の患者に認められた TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症のみであり、プラセボ／デュピルマブ群（28.5%）及びデュピルマブ／デュピルマブ群（27.7%）で特筆すべき差異は認められなかった。

患者全体で多く報告された PT（5%以上）は、ウイルス性上気道感染（12.4%）、気管支炎（7.9%）、上気道感染（7.6%）、注射部位紅斑（6.8%）及び頭痛（5.2%）であった。

DRI12544 試験（治験薬投与期間 24 週）から移行した患者で、注射部位紅斑の発現割合に意味のある群間差が認められ、デュピルマブ／デュピルマブ群と比べプラセボ／デュピルマブ群で高かった（12.6%及び 22.5%）。同様に、EFC13579 試験（治験薬投与期間 52 週）から移行した患者でも、注射部位紅

斑の発現割合がデュピルマブ／デュピルマブ群と比べプラセボ／デュピルマブ群で高かった（2.9%及び 5.2%）。

EFC13691 試験から移行した患者

患者全体で 10%以上に認められた TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症のみであった（24.8%）。デュピルマブ／デュピルマブ群及びプラセボ／デュピルマブ群間で意味のある差異は認められなかった。多く報告された PT（5%以上）は、ウイルス性上気道感染（8.0%）及び気管支炎（5.1%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 45]）。

3.2.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

3.2.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE（治験責任医師による因果関係の判定）を発現した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群では 21.7%（169/779 名）、デュピルマブ 300 mg q2w 群では 24.4%（192/788 名）、プラセボ群では 14.0%（111/792 名）であり、デュピルマブ投与群はプラセボ群と比べて高かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.17]）。

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断された TEAE のうち、多く報告された TEAE（SOC）は一般・全身障害および投与部位の状態であり、プラセボ群の 9.0%（71/792 名）に対して、デュピルマブ 200 mg q2w 群は 15.9%（124/779 名）、デュピルマブ 300 mg q2w 群は 19.7%（155/788 名）であった。

いずれかの投与群で 1%以上の発現割合で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）を、3 投与群（デュピルマブ 200 mg q2w 群、デュピルマブ 300 mg q2w 群、プラセボ群）の発現割合と共に以下に示す。

- 注射部位紅斑（12.2%、16.1%、5.8%）
- 注射部位浮腫（3.5%、5.6%、1.0%）
- 注射部位そう痒感（4.0%、5.3%、1.1%）
- 注射部位疼痛（3.3%、3.8%、2.3%）
- 注射部位炎症（1.3%、2.2%、0.1%）
- 頭痛（0.8%、1.4%、0.4%）
- 好酸球増加症（0.8%、1.1%、0.3%）
- 注射部位蕁麻疹（0.5%、1.1%、0.1%）

発現割合の高かった（1%以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、プラセボ群と比べデュピルマブ群で多く発現したものは、主に注射部位反応であった（上述参照）。プラセボ群では、発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、上述した注射部位反応を除き認められなかった。

3.2.2.2 EFC13691 試験

ほとんどの TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE のうち、多く報告された TEAE（PT）は、注射部位疼痛（デュピルマブ群 3.9%、プラセボ群 0.9%）、好酸球増加症（デュピルマブ群 2.9%、プラセボ群 0%）、注射部位紅斑（デュピルマブ群及びプラセボ群いずれも 1.9%）、注射部位浮腫（デュピルマブ群 1.9%、プラセボ群 0.9%）、頭痛（デュピルマブ群 1.0%、プラセボ群 1.9%）、悪心（デュピルマブ群 1.0%、プラセボ群 1.9%）、そう痒症（デュピルマブ群 1.9%、プラセボ群 0%）及び注射部位内出血（デュピルマブ群 1.9%、プラセボ群 0%）であった。その他全ての治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、患者 1 名でのみ報告された（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 Appendix ae-data [16.2.7.1.11]）。

3.2.2.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

ほとんどの TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE のうち、多く報告された TEAE（2%以上の PT）は、注射部位紅斑（6.8%）、注射部位疼痛（2.3%）及び注射部位そう痒感（2.0%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 Appendix [16.2.7.1.1.38]）。

EFC13691 試験から移行した患者

ほとんどの TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（PT）は、乳腺線維腺腫、好酸球増加症、過敏症、甲状腺炎、頭痛、腱炎、注射部位紅斑、偶発的過量投与及び企図的過量投与であり、各事象で患者 1 名に認められた（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 Appendix [16.2.7.2.1.38]）。

3.2.3 重症度別 TEAE

3.2.3.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

ほとんどの TEAE は、全ての投与群で重症度が軽度から中等度であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.18]）。

重度の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（6.8%、53/779 名）及びプラセボ群（6.9%、55/792 名）と比べ、デュピルマブ 300 mg q2w 群（9.4%、74/788 名）で高かった。デュピルマブ併合群での発現割合は 8.1%であった。

最も多く報告された重度の TEAE は喘息で、患者全体で 25 名に認められた。重度の喘息を発現した患者数は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 10 名（1.3%）、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 5 名（0.6%）及びプラセボ群で 10 名（1.3%）であった。

デュピルマブ併合群で多く報告された重度の TEAE は主に注射部位反応で、デュピルマブ 300 mg q2w 群で発現した。デュピルマブ 300 mg q2w 群における注射部位反応の重度の TEAE（PT）の発現頻度は、注射部位紅斑 10 名（1.3%）、注射部位そう痒感 6 名（0.8%）、注射部位疼痛 6 名（0.8%）、注射部位浮腫 5 名（0.6%）及び注射部位炎症 4 名（0.5%）であった。

デュピルマブ 200 mg q2w 群に発現した重度の TEAE（PT）は、好酸球増加症及び妊娠で各 2 名の患者に認められた。上述の喘息の悪化（10 名）を除き、2 名を超える患者から報告された PT は認められなかった。

プラセボ群の 2 名以上の患者から報告された重度の TEAE（PT）は、喘息（10 名）、頭痛（4 名）、交通事故（3 名）、失神（2 名）、乳癌（2 名）及び肺炎（2 名）であった。

3.2.3.2　EFC13691 試験

ほとんどの TEAE は、重症度が軽度から中等度であった。重度の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ群で 9.7%及びプラセボ群で 4.7%であった。いずれかの投与群で 2 名以上の患者から報告された重度の TEAE は、喘息（デュピルマブ群 2.9%、プラセボ群 1.9%）及び咳嗽（デュピルマブ群 1.9%、プラセボ群 0%）であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 Appendix ae-data [16.2.7.1.12]）。

3.2.3.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

ほとんどの TEAE は、重症度が軽度から中等度であった。重度の TEAE は、全体で 77 名（4.2%）の患者に認められた。患者全体の 0.5%以上の発現割合で認められた重度の TEAE は、喘息（0.5%）のみであった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 Appendix [16.2.7.1.1.39]）。

EFC13691 試験から移行した患者

ほとんどの TEAE は、重症度が軽度から中等度であった。重度の TEAE は、5 名（3.6%）の患者に認められた（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 Appendix [16.2.7.2.1.39]）。

3.2.4　死亡

デュピルマブの喘息患者対象試験では、全体で計 15 名の死亡が報告された。13 名は治験薬投与期間中に死亡し、そのうち 1 名は TE 期間中に AE を発現し治験薬の最終投与から約 77 日後に死亡した。

1名は投与後観察期間に死亡し、1名はスクリーニング期間（治験薬の投与前）に死亡した。詳細を以下に示す。

併合安全性解析対象集団

死亡した患者の割合は、デュピルマブ併合群（0.3%、5名）及びプラセボ群（0.4%、3名）で同様であった（表19）。

併合安全性解析対象集団では、8名の患者が死亡に至るTEAEを発現し、デュピルマブ200 mg q2w群で1名（0.1%）、デュピルマブ300 mg q2w群では4名（0.5%）、プラセボ群では3名（0.4%）であった。これらの患者のうち1名（被験者番号[redacted]）は、TE期間にAEを発現し治験薬の最終投与から約77日後に死亡した。さらにデュピルマブ300 mg q2w群の1名の患者は、投与後観察期間に死亡に至るAEを発現した。

併合安全性解析対象集団で発現した死亡に至ったTEAE及び投与後観察期間のAEの詳述を投与群ごとに以下に示す。

デュピルマブ200 mg q2w群

- チリの76歳女性患者（被験者番号:[redacted]）:Day 311に肺塞栓症を発現し、Day 354に死亡に至った。高血圧、変形性関節症及び閉経の病歴を有していた。Day 223、患者は尿路感染のSAEを発現した。患者は入院し、抗生物質（セフトリアキソン、シプロフロキサシン）による治療を受けた。治験薬の最終投与日はDay 288であった。Day 311、患者は喘息クリーゼ及び洞性頻脈により入院した。フェノテロール臭化水素酸塩／イプラトロピウム臭化物の連続ネブライザー、酸素ネブライザー、フロセミド、ヒドロコルチゾン及びエノキサパリンナトリウムによる治療が施された。（カットオフ日後に提供された情報によると）コンピューター断層撮影（CT）により肺血栓塞栓症、心拡大、中等度の左胸水及び左後方下部の無気肺が認められた。治療として胸腔穿刺が実施され、4 mLの混濁した胸水を除去した（胸水の生化学検査及び報告書は提供されなかった）。D-ダイマーは20 µg/mL超であった。最終的に肺塞栓症と診断され、エノキサパリンナトリウム皮下投与及び経口アセノクマロールによる治療が開始された。Day 320、患者は尿路感染のSAEにより再度入院した。尿培養により、100 000コロニー数（CFU）/mLを超える基質拡張型ラクタマーゼ産生*Klebsiella pneumoniae*が検出された。患者は、バンコマイシン塩酸塩及びイミペネム／シラスタチンの静脈内投与を受けた。Day 354、患者は院内にて肺塞栓症を発現し、大量の胸水及び肺転移（疑い）により引き起こされた急性呼吸不全で死亡した（Day 311に実施されたCTでは肺転移は認められておらず、肺転移［疑い］に関する更なる情報は入手できない）。剖検は行われなかった。肺塞栓症は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

デュピルマブ 300 mg q2w 群

- アルゼンチンの 61 歳女性患者（被験者番号：[redacted]）：Day 124 に心肺停止を発現し死亡した。この閉経後の患者は、高血圧、骨粗鬆症、関節リウマチ及び脊柱後弯症の病歴を有していた。ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 は 0.55 L（予測値に対する割合は 24%）、FVC は 1.1 L（予測値に対する割合は 38%）、気管支拡張薬投与後の FEV_1 は 0.58 L（予測値に対する割合は 26%）、FVC は 1.15 L（予測値に対する割合は 39%）であった。Day 107、T4 から T7 の脊髄損傷及び脊柱管狭窄症、並びに T5 から T6 の椎骨の腐骨を伴う複数の骨粗鬆症性骨折の後遺症による対麻痺により、患者は入院した。神経外科医及び外傷専門外科医の診察を受け、回復の可能性が非常に低く手術には高いリスクがあることから、手術は推奨されなかった。入院前の最後に記録された Day 83 のスパイロメトリー検査による FEV_1 は（ベースライン値の 0.55 L に対し）0.75 L であった。この入院期間中の肺機能検査結果は入手できなかった。治験薬の投与は病的骨折により中断された。治験薬の最終投与日は Day 99 であった。Day 124、患者は入院中に病因不明の心肺停止を発現した。死亡前の数日間に急性の喘息増悪は認められなかった。剖検は行われなかった。心肺停止は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- チリの 70 歳男性患者（被験者番号：[redacted]）：Day 125 に入院を要する呼吸抑制及び心肺停止を発現し、Day 145 に死亡に至った。ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV_1 は 0.73 L（予測値に対する割合は 29%）であった。患者は、アレルギー性鼻炎、動脈性高血圧、精巣セミノーマ及びうつ病の病歴を有していた。Day 113 のスパイロメトリー検査による FEV_1 は 0.83 L であった。Day 122、患者は錯乱状態の後、精神的な妄想を認めた。治験薬の投与は中断された。治験薬の最終投与日は Day 113 であった。Day 125、患者は救急外来での治療を待っている間に呼吸抑制を発現し、病院に搬送され、末梢性チアノーゼを伴う呼吸困難状態であり、酸素飽和度は 90%～93.1%で、呼吸抑制及び錯乱状態であることが判明した。脳波検査で重度のびまん性持続性徐波及び対称性低振幅と一致し、てんかん様変化は記録されなかった。患者は入院し、その後挿管され、人工呼吸器を装着された。臨床検査により呼吸性アシドーシスが示された。患者はミオクロニー発作を起こし始め、ジアゼパム及びフェニトインの静脈内投与を受け、低血圧となったが輸液療法は奏効せず、ノルアドレナリンの点滴が開始された。診断結果は、低酸素性心肺停止及び虚血性脳症であった。心肺停止は、呼吸抑制による重度の低酸素状態の結果であると考えられた。Day 128、デジタル脳波検査は、全般性低振幅の重度のびまん性持続性徐波を示した。Day 140、心エコーにより左室肥大、重度の肺高血圧症及び僧帽弁不全が認められた。胸部及び下肢の造影 CT では、中等度から重度の両側胸水が認められたが、肺血栓塞栓症及び両側下肢の深部静脈血栓症の徴候はなかった。Day 145、集中治療室での治療にもかかわらず、患者はショック状態となり、死亡した。剖検は行われなかった。呼吸抑制及び心肺停止の事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

- メキシコの 65 歳女性患者（被験者番号：[redacted]）：旅行中の Day 159 に突然死亡した。報告によると、患者は過去に症状がなく、事象発現中に医師による治療を受けていなかった。患者は、全身性動脈性高血圧の病歴があり、BMI は 42.4 kg/m^2 であった。スクリーニング来院時の心電図は非特異的 T 波異常を伴う洞調律が示されたが、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。Day 14、Day 28 及び Day 84 のその後の全ての心電図で非特異的 T 波異常を伴う洞調律が認められた。患者のベースラインの FEV_1 は 0.98 L であり、0.89 L から 1.3 L で変動していたが、Day 141 の最後の FEV_1 は 0.8 L であった。患者の電子日誌には死亡前の喘息症状の悪化は報告されていなかった（夜間覚醒：無し、発作治療薬：一定用量、ネブライザー又は経口ステロイド薬の使用：無し）。死因は急性心筋梗塞と報告された。剖検は行われなかった。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- 米国の 59 歳男性患者（被験者番号：[redacted]）：Day 88 にうっ血性心不全を、Day 159 に心室性頻脈を、Day 162 に多臓器機能不全症候群を発現し、入院を要し、Day 165 に死亡に至った。患者は、BMI が 41.81 kg/m^2 であり、肥満、睡眠時無呼吸症候群、リウマチ熱、高血圧、末梢性浮腫、憩室炎及び登録前 6 ヵ月間の胸痛の病歴があった。患者は若年性冠動脈疾患の家族歴があった。登録時の心電図で第一度房室ブロック及び右軸偏位が認められた。登録前の心エコー検査では、非重度のリーク弁があった。Day 88、患者は極度の息切れ、胸部絞扼感及び極度の疲労を発現し、入院した。心電図により洞調律及び右軸偏位が認められ、陳旧性前壁梗塞の可能性があった（発症時期不明）。トロポニンは 0.188 と軽微な異常で、脳性ナトリウム利尿ペプチドは 1600 pg/mL（基準値不明）まで上昇した。心エコー検査では駆出率 40%であった。心臓カテーテル検査では、近位左前下行枝及び左回旋枝の非閉塞性疾患、並びに右冠状動脈の複数の非閉塞性疾患が認められた。患者はうっ血性心不全と診断され、フロセミド、リシノプリル、カルベジロール、ヘパリン、グリセリルトリニトラート及びアセチルサリチル酸による治療を受けた。その結果、治験薬の投与は中止された。Day 99、患者は、胸骨下心窩部の鋭い胸痛を訴え救急外来を受診し、入院した。身体検査では、心拍数は規則的で、心雑音、ギャロップ音及び摩擦音はなく、両下肢に 1～2+の圧痕浮腫があった。トロポニンは 0.149 であった。胸部単純 X 線写真では、心拡大及び右下葉の部分無気肺が認められた。Day 101、患者は退院した。Day 118、患者は重度の急性胆嚢炎の SAE を発現したと報告された。超音波検査により胆石及び胆泥が認められた。患者は入院し、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。同日、うっ血性心不全は重度に悪化した。治験責任医師の見解によると、急性胆嚢炎が非代償性うっ血性心不全の原因であった。Day 129、患者は急性胸痛を発現し、再度入院した。Day 159、患者は心房細動及び心室性頻脈を発現した。同日、患者は冠疾患集中治療室へ移された。12 誘導心電図は異常であり、洞調律、右軸偏位、右脚ブロック、発症時期不明の側壁梗塞、発症時期不明の前壁梗塞の疑い、平低 T 波の非特異的変化、前胸部誘導の QRS 波の低電位を示した。ニトログリセリン、セファレキシン、アミオダロン及びドパミンによる治療を受けた。3 日後、

患者は挿管を要する（低血圧及び頻脈を伴う）多臓器不全及び透析を要する急性腎障害合併症を発現した。重度の徐脈、発作性心房細動及び重度のうっ血性心不全により、一時的な経静脈ペースメーカーの挿入及び心臓除細動が実施されたが、Day 165、患者は死亡した。これらの事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

- ロシアの 64 歳女性患者（被験者番号：[redacted]）：治験薬の投与中止から約 6 ヵ月後に出血性壊死性膵炎及び腹部敗血症を発現し、Day 350（治験薬の最終投与から 7 ヵ月後）に死亡に至った。患者は、動脈性高血圧、閉経及び肥満の病歴があった。Day 115、患者は予定された来院で、臨床検査により ALT が ULN の 23.82 倍（786 IU/L）、ALP が ULN の 2.99 倍（344 IU/L）、AST が ULN の 10.86 倍（391 IU/L）、総ビリルビンが ULN の 0.97 倍（18.3 µmol/L）であった。その後、同日に患者は無力症、腹痛、悪心及び嘔吐を発現し、入院を要した。臨床検査では、総ビリルビン 20.2 µmol/L、直接ビリルビン 2.77 µmol/L、アミラーゼ 45 U（基準値：110 U）、白血球数は 10.4 x 10^9/L 及び血球沈降速度は 30 mm/時間であった。診断的腹腔鏡検査を行い、急性浮腫性膵炎が示された。腹部超音波検査では、胆嚢に胆石と胆泥、肝臓にポリープ（ポリープ症）、膵臓に広範性の変化が認められた。患者は、胆石による急性膵炎（重症度：重度）と診断され、非重篤の急性胆嚢炎を発現した。Day 126、いずれの事象からも回復した。両事象により、治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 128 であった。Day 288、腹部超音波検査により、結石性胆嚢炎、多嚢胞性肝疾患及び慢性膵炎が認められた。Day 310、患者は不特定症状により入院した。Day 328、患者は出血性壊死性膵炎と診断された。報告によると、膵炎の悪化は結石性胆嚢炎が原因である可能性があった。開腹手術、網嚢開窓術、膵臓の腹部形成、肝膿瘍切開、腹腔洗浄及び排液が行われた。Day 330、患者は腹部敗血症を発現した。患者は 4 回の網嚢開窓術、再開腹手術、右腰部開窓術及び新たな開腹手術を受けた。Day 350、患者は病院で死亡した。剖検報告書では、死因は全出血性膵壊死であり、化膿性合併症の段階であったことが示された。死亡の直接的な原因は、重度の進行性の多臓器不全の徴候を伴う腹部敗血症であると報告された。これらの事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

<u>プラセボ群</u>

- プラセボ群（1.14 mL）のアルゼンチンの 43 歳男性患者（被験者番号：[redacted]）：Day 92、自殺既遂した。患者に自殺企図及び自殺念慮の既往歴はなかった。患者は過去に不安を発現し、アルプラゾラム又はクロナゼパムによる治療を受けていたが、事象の数ヵ月前に薬剤は中止されていた。報告によると、患者は最近暴力的な攻撃を受けていた。患者は強盗に襲われ、車を奪われた。患者はまた義理の父親の健康についても心配していた。治験薬の最終投

与日は、Day 83 であった。家族の報告によると、死因は窒息であった。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

- プラセボ群（1.14 mL）の米国の 69 歳男性患者（被験者番号：[redacted]）：Day 109 に甲状腺未分化癌を発現し、Day 204 に死亡に至った。Day 109、患者（治験登録の 5 年超前の甲状腺癌及び甲状腺摘除の病歴あり）は、咽喉痛、右側の急性嚥下痛、水分摂取後の咳嗽を発現したが、その前の数週間にわたって体重が 12 ポンド減少していた。患者はまた、声の質の変化、疲労、難聴、呼吸及び嚥下困難、並びに歯の問題も認めた。喉頭鏡検査では、右の声帯麻痺が認められた。胸部 CT で軟部組織腫瘤及び食道に浸潤して気管の後部にまで及ぶ右上気管支領域のリンパ節腫大を認めた。細針吸引では、異様な細胞質で奇妙な多形核を有する低凝集性腫瘍細胞から成る、有糸分裂活性が活発な未分化癌を示した。この事象により、治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 100 であった。Day 204（治験薬の最終投与日から約 4 ヵ月後）、患者は甲状腺未分化癌により死亡した。甲状腺未分化癌は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- プラセボ群（1.14 mL）の米国の 76 歳女性患者（被験者番号：[redacted]）：Day 179 に肺塞栓症を発現し、同日、死亡に至った。患者は、アレルギー性鼻炎、高血圧、高脂血症、骨粗鬆症、回転性めまい、変形性関節症、子宮全摘、卵巣摘除、人工左膝関節置換術、右手根管修復、下顎前突の顎の手術、不眠症及び不安の病歴があった。Day 177、患者は変形性関節症の治療として右膝関節形成術を受け、術後の経過は良好であった。深部静脈血栓症予防のため、アピキサバン 2.5 mg の 1 日 2 回投与を開始した。Day 179、手術から 2 日後、患者は呼吸をしておらず、心停止状態で発見され、救命救急室にて長期にわたり蘇生術が施され、挿管され、昇圧剤による治療を受け、集中治療室に入院した。患者は深刻なショック状態であり、再び心停止となったが、追加のエピネフリンで迅速に蘇生された。心エコー検査では左心室駆出率が 70%～75%、収縮期の心室中隔平坦化（flattened septum）、右心室圧及び容量過負荷に一致する拡張期、並びに主肺動脈の鞍状血栓の疑いが認められた。患者は肺塞栓症による心停止を発現した。患者の経過は不良で、血圧を維持することができなかった。家族は蘇生を中止することを選択し、生命維持装置の電源が切られた。剖検は行われなかった。肺塞栓症は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

上述の死亡例は全て EFC13579 試験からの報告であり、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。

DRI12544 試験では、デュピルマブ 300 mg q4w 群の患者 2 名が死亡に至る TEAE を発現した。デュピルマブ 300 mg q4w 群は安全性プールには含まれないため、これら 2 名の患者は併合安全性解析対象集団に含まれていない。

- ロシアの 43 歳男性患者（被験者番号：[redacted]）：高血圧の病歴を有し、Day 1 に初回投与を受けた。患者は、Day 54 の予定された最終投与を受けた 8 日後の Day 62 の睡眠中に死亡した。初回用量 600 mg として 300 mg の 2 回同時注射を含め、計 6 回の投与を受けた。死亡は SAE である重度の急性心不全によるものであった。剖検及び追加の臨床検査により、当該患者の死亡は急性心不全を伴う冠動脈疾患によるものと判断された。さらに、当該患者の死亡直後の法医学的化学検査では、血液中及び尿中エタノール濃度がそれぞれ 3.2‰及び 3.1‰であったことから、重度のアルコール中毒が示唆された。急性心不全の事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]）。
- ウクライナの 45 歳男性患者（被験者番号：[redacted]）：Day 1 に初回投与、Day 155 に最終投与を受け、24 週間の治験薬投与を完了した。患者は治験薬の最終投与から約 4 ヵ月後（日付不明）に医師の治療を必要とし、安静時の呼吸困難、38.5℃の発熱、咳嗽及び全身の衰弱を訴えて呼吸器科に入院した。急性の両側性肺炎と診断されるとともに毒性アレルギー性胞隔炎が疑われた。Day 280（治験薬の最終投与から 125 日後）、当該患者は胃小弯部に侵襲性増殖を伴う重度の転移性膠様癌（遠隔転移を伴う胃癌）及び重度の両肺のほぼ全体に及ぶ器質化肺炎の SAE を発現し、入院した。胸水の検査から、原発性悪性腫瘍が示唆された。患者は、重度の遠隔転移を伴う胃癌、重度の両肺のほぼ全体に及ぶ器質化肺炎及び重度の急性肺性心により、Day 289 に死亡した。当該事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]）。

LTS12551 試験

LTS12551 試験ではデュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 3 名が死亡に至る TEAE を発現した。この患者 3 名は全て DRI12544 試験から移行した患者で、先行試験でデュピルマブを投与された。

- 遠隔転移を伴う肺癌（被験者番号：[redacted]）：ロシアの 64 歳男性患者は、以前に DRI12544 試験（デュピルマブ 200 mg q4w 群）に参加し、喫煙歴があった（15 年間、登録の約 6 年前に禁煙した）。診断の 1.5 年前の胸部単純 X 線写真では肺疾患は検出されなかった。LTS12551 試験のデュピルマブの初回投与から 6 ヵ月後に脳転移を伴う肺癌と診断され、その後 3 ヵ月未満に同疾患により死亡した。最終的な臨床診断は末梢型右肺上葉肺癌で、組織学的確認は行われなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]）。
- 胃腺癌（被験者番号：[redacted]）：ウクライナの 62 歳男性患者は、非喫煙者で、以前に DRI12544 試験（デュピルマブ 200 mg q2w 群）に参加し、慢性胃炎の病歴があった。患者は、LTS12551 試験のデュピルマブの初回投与から 1 年 5 ヵ月後に肝転移を伴う胃腺癌と診断され、4 ヵ月後に同疾患により死亡した（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]）。

- 頭蓋脳損傷（被験者番号:[redacted]）：ウクライナの 72 歳男性患者は、以前に DRI12544 試験（デュピルマブ 200 mg q2w 群）に参加し、治験薬投与期間終了後に自動車にはねられ、致死的な頭蓋脳損傷を負った（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]）。

遠隔転移を伴う肺癌及び胃腺癌の事象は、治験責任医師により、治験薬との因果関係を否定されなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.1]）。

スクリーニング期間

被験者番号[redacted]は、EFC13579 試験のランダム化及び治験薬投与前のスクリーニング期間中に突然死亡した。死因は心室細動、低酸素血症性呼吸不全（脈拍なし）及び低カリウム血症であった。

3.2.5 その他の重篤な有害事象

3.2.5.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

治験薬投与下に SAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 7.6%、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 8.6%、プラセボ群で 7.8%であり、投与群間で同程度であった（表 25）。

曝露補正後の SAE の発現患者数も、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 8.5 名/100 人年、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 9.8 名/100 人年、プラセボ群で 8.8 名/100 人年であり、投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.5]）。

最も多く報告された SAE（PT）は喘息であった。喘息の SAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 2.1%（16 名）及びプラセボ群で 2.3%（18 名）と同程度であったが、デュピルマブ 300 mg q2w 群では 0.9%（7 名）と低かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.1]）。

喘息に次いで多く報告された SAE（PT）は、肺炎（デュピルマブ 300 mg q2w 群 5 名、プラセボ群 2 名）、胃腸炎（デュピルマブ 300 mg q2w 群 3 名、プラセボ群 1 名）、妊娠（デュピルマブ 300 mg q2w 群 3 名）であった。プラセボ群で最も多く報告された SAE は、喘息を除くと交通事故及び変形性関節症であった（各事象 3 名）。

表 25 - 治験薬投与下に発現した SAE（0.5%以上の SOC 別）- 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Primary System Organ Class	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Any class	62 (7.8%)	59 (7.6%)	68 (8.6%)	127 (8.1%)
感染症および寄生虫症	11 (1.4%)	6 (0.8%)	18 (2.3%)	24 (1.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (0.9%)	7 (0.9%)	5 (0.6%)	12 (0.8%)
神経系障害	4 (0.5%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.3%)
心臓障害	0	4 (0.5%)	10 (1.3%)	14 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (2.5%)	21 (2.7%)	13 (1.6%)	34 (2.2%)
胃腸障害	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
肝胆道系障害	1 (0.1%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (1.1%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	10 (0.6%)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order

Only SOCs at least 0.5% in at least one group are presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_soc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_soc_sae_freq05_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

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断された SAE の発現割合は、全ての投与群で低く、デュピルマブ併合群で 0.4%（7 名）（200 mg q2w 群 0.1%［1 名］、300 mg q2w 群 0.8%［6 名］）及びプラセボ群で 0.1%（1 名）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.7]）。

治験薬との因果関係が否定できない SAE（PT）は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では、好酸球増加症（2 名）、慢性好酸球性肺炎（1 名）、アナフィラキシー反応（1 名）、湿疹（1 名）、注射部位紅斑（1 名）、注射部位炎症（1 名）、及び注射部位浮腫（1 名）が認められた。デュピルマブ 200 mg q2w 群では大腸炎（1 名）、プラセボ群では好中球減少症（1 名）が認められた。

致死的な転帰となった SAE は3.2.4項に記述した。

心臓障害（SOC）の SAE の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 10 名（1.3%）、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 4 名（0.5%）、プラセボ群で 0 名であり、投与群間で差異が認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.2]）。心臓障害の SAE で特定された投与群間の明らかな差異は EFC13579 試験のみで観察され、潜在的な心血管イベントについてデータベース検索を行い外部専門家による判定を行った。判定結果を3.3.2項に示す。

併合安全性解析対象集団での SAE を発現した全ての患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.2]に示した。

安全性プールの 24 週間解析

各投与群における治験薬投与下に発現した SAE について、期間全体での TEAE の発現割合は 24 週間解析での発現割合よりも高いか、ほぼ 2 倍であり（デュピルマブ 200 mg q2w 群では 7.6%対 3.6%、デュピルマブ 300 mg q2w 群では 8.6%対 4.4%、プラセボ群では 7.8%対 4.4%）、これは曝露期間が長かったためと考えられた。しかし、24 週間解析で認められた SAE の発現割合及び種類は、期間全体で認められたものと一致していた。最初の 24 週間の TE 期間における新たな安全性シグナルは特定されなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.2.1]）。

3.2.5.2　EFC13691 試験

治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度は、デュピルマブ群で 9 名（8.7%）及びプラセボ群で 6 名（5.6%）であった。治験薬投与下に発現した SAE（PT）は、わずかな例外を除いて各事象で患者 1 名のみで報告され、分布に特定のパターン又は投与群間での差異は認められなかった。最も多く報告された SAE は喘息で、患者 6 名（デュピルマブ群 3 名、プラセボ群 3 名）に認められた。これらの事象は入院を要する重度の喘息増悪であった。好酸球増加症はデュピルマブ群の患者 2 名に認められたが、プラセボ群では認められなかった。その他の SAE は全て患者 1 名に認められ、投与群間に明らかな差異は認められなかった。試験期間中に心臓障害（SOC）の SAE は報告されなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 62]）。

3.2.5.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度は、患者全体で 94 名（5.1%）であった。個々の事象の発現頻度は概して低く、明らかな傾向は見られなかった。患者全体の 0.5%以上に報告された治験薬投与下に発現した SAE（PT）は、喘息及び肺炎であった（それぞれ 0.6%）。喘息の事象は、入院又は入院期間の延長を要する重度の喘息増悪であり、1 名のみ入院の必要はなかったが治験責任医師により医学的に重要と判断された（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 47]）。

DRI12544 試験から移行した患者では、プラセボ／デュピルマブ群の 14 名（12.6%）及びデュピルマブ／デュピルマブ群の 42 名（10.0%）の患者が試験期間中に SAE を発現した。先行試験でデュピルマブ群であった患者（0.5%）と比較し、プラセボ群の患者（3.6%）に喘息の発現割合が高い傾向が見られた。

EFC13579 試験から移行した患者では、プラセボ／デュピルマブ群の 9 名（2.1%）及びデュピルマブ／デュピルマブ群の 29 名（3.3%）の患者が試験期間中に SAE を発現した。明らかな投与群間の差異は認められなかった。

重篤な心臓障害イベントの発現頻度は低く、3 名の患者が心房細動の SAE を発現した。

EFC13691 試験から移行した患者

治験薬投与下に発現した SAE の発現頻度は、患者全体で 8 名（5.8%）であったが、プラセボ／デュピルマブ群及びデュピルマブ／デュピルマブ群で同様であった（それぞれ 5.7%及び 6.0%）。個々の事象（PT）は、それぞれ患者 1 名のみに認められた。心臓障害（SOC）の SAE は試験中に報告されなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 49]）。

LTS12551 試験の心血管イベントの詳細は3.3.2項に示す。

3.2.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

3.2.6.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低く、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 3.2%、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 6.1%及びプラセボ群で 4.3%であった（表 26）。

曝露補正後の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現患者数は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 3.5 名/100 人年、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 6.8 名/100 人年及びプラセボ群で 4.7 名/100 人年であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.23]）。

デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で、多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE（PT）は、注射部位紅斑（0.5%［4 名］及び 1.5%［12 名］）、注射部位浮腫（0.1%［1 名］及び 0.9%［7 名］）、注射部位そう痒感（0.3%［2 名］及び 0.9%［7 名］）、注射部位炎症（0%及び 0.6%［5 名］）及び注射部位疼痛（0.1%［1 名］及び 0.6%［5 名］）であり、これらの事象により治験薬の投与を中止したプラセボ群の患者はいなかった。注射部位反応に関する詳細は、3.2.7.3項に示す。

プラセボ群で多く報告され、2 名以上が発現し、デュピルマブ群よりも多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE（PT）は、帯状疱疹（0.4%［3 名］、デュピルマブ両投与群 0%）、乳癌（0.3%［2 名］、デュピルマブ両投与群 0%）及びそう痒性皮疹（0.3%［2 名］、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 0.1%［1 名］）であった。

曝露補正後の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現件数を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.24] に示す。

表 26 - 治験薬の投与中止に至った TEAE（SOC 及び PT 別） - 併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Any class	34 (4.3%)	25 (3.2%)	48 (6.1%)	73 (4.7%)
感染症および寄生虫症	6 (0.8%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Ａ型肝炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
肺炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ダニ媒介ウイルス脳炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
歯膿瘍	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ウイルス性気管支炎	1 (0.1%)	0	0	0
喉頭蓋炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Ｃ型肝炎	1 (0.1%)	0	0	0
帯状疱疹	3 (0.4%)	0	0	0
上気道感染	1 (0.1%)	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）	6 (0.8%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	6 (0.4%)
悪性黒色腫	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
結腸腺癌	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
甲状腺未分化癌	1 (0.1%)	0	0	0
乳癌	2 (0.3%)	0	0	0
腎明細胞癌	1 (0.1%)	0	0	0
結腸癌	1 (0.1%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
血管芽腫	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1%)	0	0	0
直腸腺癌	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
小腸癌	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血液およびリンパ系障害	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
好酸球増加症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
好中球減少症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血小板減少症	1 (0.1%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
過敏症	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
精神障害	2 (0.3%)	0	0	0
不安障害	1 (0.1%)	0	0	0
自殺既遂	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
頭痛	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
片頭痛	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼障害	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
上強膜炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
強膜炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
心臓障害	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
心肺停止	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
血管障害	1 (0.1%)	0	0	0
血栓症	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
慢性好酸球性肺炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
呼吸抑制	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
鼻閉	1 (0.1%)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胃腸障害	1 (0.1%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
急性膵炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
大腸炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
胃軸捻転	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
悪心	1 (0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
中毒性肝炎	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.5%)	4 (0.5%)	0	4 (0.3%)
異汗性湿疹	1 (0.1%)	0	0	0
湿疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
紅斑	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
そう痒性皮疹	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
蕁麻疹	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
筋肉痛	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
骨粗鬆症	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
関節痛	1 (0.1%)	0	0	0
混合性結合組織病	1 (0.1%)	0	0	0
関節リウマチ	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害	1 (0.1%)	0	0	0
水腎症	1 (0.1%)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
妊娠	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1%)	6 (0.8%)	14 (1.8%)	20 (1.3%)
注射部位紅斑	0	4 (0.5%)	12 (1.5%)	16 (1.0%)
注射部位浮腫	0	1 (0.1%)	7 (0.9%)	8 (0.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
注射部位そう痒感	0	2 (0.3%)	7 (0.9%)	9 (0.6%)
注射部位炎症	0	0	5 (0.6%)	5 (0.3%)
注射部位疼痛	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.4%)
無力症	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位知覚低下	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
疲労	1 (0.1%)	0	0	0
限局性浮腫	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
末梢性浮腫	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
臨床検査	3 (0.4%)	6 (0.8%)	4 (0.5%)	10 (0.6%)
好酸球数増加	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
好中球数減少	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
白血球数増加	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1%)	0	0	0
脊髄損傷	1 (0.1%)	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent discontinuation of IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_socpt_discont_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:47)

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現したデュピルマブ群の患者の多くは、投与開始後の最初の 13 週以内に認められ、デュピルマブ 200 mg q2w 群では 60%（15/25 名）、デュピルマブ 300 mg q2w 群では 54.2%（26/48 名）、プラセボ群では 35.3%（12/34 名）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.22]）。

併合安全性解析対象集団での AE による治験薬の投与中止までの時間の Kaplan-Meier plot を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.1.1.5]に示した。

安全性プールの 24 週間解析

上述した（併合安全性解析対象集団での曝露期間別の治験薬の投与中止の発現頻度）とおり、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現したデュピルマブ群の患者の多くは、投与開始後の最初の 13 週以内に認められた。

デュピルマブ群で多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE は、52 週データの TEAE と同じであり、発現頻度も同じであった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.1.14]）。

3.2.6.2　EFC13691 試験

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は低く、デュピルマブ群で 1 名（1.0%）、プラセボ群で 4 名（3.7%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE（PT）の全ての事象は患者 1 名のみに認められ、デュピルマブ群の関節痛、プラセボ群の消化管間質性腫瘍、好酸球増加症、副腎機能不全及び喘息クリーゼであった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 63]）。

3.2.6.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は低かった（2.1%）。治験薬の投与中止に至った TEAE（PT）の多くは患者 1 名のみに認められた。患者 2 名で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、好酸球増加症、好中球減少症、蕁麻疹、注射部位紅斑及び注射部位疼痛であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 51]）。

EFC13691 試験から移行した患者

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は低かった（2.2%）。先行試験でデュピルマブ群の患者 3 名が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現したが、プラセボ群の患者ではいなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE（PT）は、好酸球増加症、過敏症及び腱炎であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 52]）。

3.2.7　特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

喘息プログラムでは、AESI をプロスペクティブに特定した。AESI とは、デュピルマブの薬理学的特性及び作用機序に基づき、デュピルマブ投与と潜在的に関連すると考えられる事象とした。AESI の基準及び特定 AE を表 4に示す。AESI 及び特定 AE に分類された AE を発現した患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.4]に示した。

3.2.7.1　AESI 及び特定 AE の概要

3.2.7.1.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

安全性プールにおける治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）の発現頻度の概要を表 27に示す。全ての投与群で最も発現頻度が高かった AESI 又は特定 AE は注射部位反応であり、プラセボ群（9.0%、71/792 名）と比べ、デュピルマブ 200 mg q2w 群（16.0%、125/779 名）及び 300 mg q2w 群（20.1%、158/788 名）で高かった。

AESI 及び特定 AE の各カテゴリーの詳細を3.2.7.2.1項以降に示す。

曝露補正後の AESI 及び特定 AE の発現患者及び件数を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.2]及び[Appendix 1.4.3.3]にそれぞれ示した。

表 27 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別） - 併合安全性解析対象集団

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Any TE AESI	56 (7.1%)	52 (6.7%)	78 (9.9%)	130 (8.3%)
Anaphylactic reactions	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
Hypersensitivity (medically reviewed)	20 (2.5%)	23 (3.0%)	34 (4.3%)	57 (3.6%)
Injection site reaction (serious/severe)	0	2 (0.3%)	11 (1.4%)	13 (0.8%)
Infection (serious/severe)	13 (1.6%)	8 (1.0%)	24 (3.0%)	32 (2.0%)
Parasitic infection	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Opportunistic infection	6 (0.8%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
Potentially drug-related hepatic disorder	14 (1.8%)	14 (1.8%)	12 (1.5%)	26 (1.7%)
Pregnancy	4 (0.5%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	10 (0.6%)
Symptomatic overdose	0	0	0	0
Any TE Other AE grouping event	103 (13.0%)	160 (20.5%)	201 (25.5%)	361 (23.0%)
Injection site reaction	71 (9.0%)	125 (16.0%)	158 (20.1%)	283 (18.1%)
Malignancy	7 (0.9%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	10 (0.6%)
Suicidal behavior	1 (0.1%)	0	0	0
Partner pregnancy	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Conjunctivitis (narrow)	17 (2.1%)	10 (1.3%)	14 (1.8%)	24 (1.5%)
Conjunctivitis (broad)	24 (3.0%)	12 (1.5%)	21 (2.7%)	33 (2.1%)
Eosinophilia[a]	4 (0.5%)	28 (3.6%)	25 (3.2%)	53 (3.4%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest
MEDDRA 20.0
a As per protocol, on treatment eosinophil counts >3.0 Giga/L were to be reported as AEs, even if they were not associated with symptoms.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TE AESI/other AE grouping event
Note: Table sorted by AESI/other AE grouping category and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group within category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_s_t_i.rtf ([redacted]- 10:59)

安全性プールの 24 週間解析

24 週間解析による全ての AESI 及び特定 AE のカテゴリー別の発現頻度は、期間全体と比べて低かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.3.1]）。

AESI の「注射部位反応（重篤／重度）」及び特定 AE の「注射部位反応」のカテゴリー別の発現頻度は、24 週の投与期間と 52 週の期間全体で同じであった。これは多くの注射部位反応は投与開始後の最初の 24 週に発現していることを示している。デュピルマブ 200 mg q2w 群、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びプラセボ群の発現頻度を以下に示す。

- 注射部位反応（重篤／重度）
  - 24 週（0.3%［2/779 名］、1.4%［11/788 名］及び 0%［0/792 名］）
  - 52 週（0.3%［2/779 名］、1.4%［11/788 名］及び 0%［0/792 名］）
- 注射部位反応（特定 AE）
  - 24 週（15.1%［118/779 名］、19.3%［152/788 名］及び 7.6%［60/792 名］）
  - 52 週（16.0%［125/779 名］、20.1%［158/788 名］及び 9.0%［71/792 名］）

3.2.7.1.2 EFC13691 試験

治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）の発現頻度の概要を表 28に示す。全体として AESI の発現頻度は低く、デュピルマブ群（5 名、4.9%）及びプラセボ群（6 名、5.6%）で同様であった。特定 AE の発現頻度は、プラセボ群（8 名、7.5%）と比べデュピルマブ群（21 名、20.4%）で多かった。この違いは主に好酸球増加症関連の TEAE によるものであり、プラセボ群（1 名、0.9%）と比べデュピルマブ群（14 名、13.6%）で発現頻度が高かった。AESI 及び特定 AE の各カテゴリーの詳細を3.2.7.2.2項以降に示す。

表 28 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）：EFC13691 試験
- 安全性解析対象集団

Category n(%)	Placebo (N=107)	Dupilumab 300mg q2w (N=103)
Any TE AESI	6 (5.6%)	5 (4.9%)
Anaphylactic reaction	0	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	1 (0.9%)	2 (1.9%)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0
Severe or serious infection	1 (0.9%)	2 (1.9%)
Parasitic infection	0	0
Opportunistic infection	0	0
Pregnancy	0	0
Potentially drug-related hepatic disorder	4 (3.7%)	1 (1.0%)
Symptomatic overdose with IMP	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0
Any TE Other AE grouping event	8 (7.5%)	21 (20.4%)
Injection site reaction	4 (3.7%)	9 (8.7%)
Malignancy	1 (0.9%)	0
Suicidal behavior	0	0
Partner pregnancy	0	0
Conjunctivitis (narrow)	1 (0.9%)	1 (1.0%)
Conjunctivitis (broad)	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Eosinophilia[a]	1 (0.9%)	14 (13.6%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product, NIMP: Noninvestigational medicinal product
MEDDRA 20.0

a As per protocol, on treatment eosinophil counts >3.0 Giga/L were to be reported as AEs, even if they were not associated with symptoms.

n (%) = number and percentage of patients with at least one TE AESI/other AE grouping event
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC13691/CSR/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_s_t_i.rtf ([redacted]- 16:44)

3.2.7.1.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）の発現頻度の概要を表 29に示す。特定 AE は、先行試験でデュピルマブ群の患者と比べプラセボ群の患者に多く認められ、この違いは主

に注射部位反応によるものであった。AESI 及び特定 AE の各カテゴリーの詳細を3.2.7.2.3項以降に示す。

EFC13691 試験から移行した患者

治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）の発現頻度の概要を表 30に示す。AESI 又は特定 AE を発現した患者は少なく、多くの事象は先行試験でプラセボ群の患者に認められた。AESI 及び特定 AE の各カテゴリーの詳細を3.2.7.2.3項以降に示す。

表 29 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）：LTS12551 試験
- 曝露された集団（DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）

	Patients from DRI12544 study		Patients from EFC13579 study		
Category n(%)	Placebo/Dupilumab (N=111, PY=217.6)	Dupilumab/Dupilumab (N=421, PY=815.8)	Placebo/Dupilumab (N=439, PY=162.8)	Dupilumab/Dupilumab (N=873, PY=327.1)	All (N=1844, PY=1523.2)
Any TE AESI	13 (11.7%)	45 (10.7%)	8 (1.8%)	22 (2.5%)	88 (4.8%)
Anaphylactic reactions	0	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Hypersensitivity (medically reviewed)	5 (4.5%)	22 (5.2%)	3 (0.7%)	9 (1.0%)	39 (2.1%)
Severe injection site reactions that last longer than 24 hours or serious injection site reactions	0	0	0	0	0
Infection (serious/severe)	8 (7.2%)	12 (2.9%)	2 (0.5%)	8 (0.9%)	30 (1.6%)
Parasitic infections	0	0	0	0	0
Opportunistic infection	1 (0.9%)	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	5 (0.3%)
Potentially drug-related hepatic disorder	1 (0.9%)	7 (1.7%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)	15 (0.8%)
Pregnancy	0	3 (0.7%)	0	0	3 (0.2%)
Symptomatic overdose with IMP	0	0	0	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0	0	0	0
Any TE Other AE grouping event	38 (34.2%)	94 (22.3%)	39 (8.9%)	52 (6.0%)	223 (12.1%)
Injection site reaction	33 (29.7%)	66 (15.7%)	29 (6.6%)	37 (4.2%)	165 (8.9%)

	Patients from DRI12544 study		Patients from EFC13579 study		
Category n(%)	Placebo/Dupilumab (N=111, PY=217.6)	Dupilumab/Dupilumab (N=421, PY=815.8)	Placebo/Dupilumab (N=439, PY=162.8)	Dupilumab/Dupilumab (N=873, PY=327.1)	All (N=1844, PY=1523.2)
Malignancy	0	5 (1.2%)	2 (0.5%)	5 (0.6%)	12 (0.7%)
Suicidal behavior	0	0	0	0	0
Partner pregnancy	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
Conjunctivitis (narrow)	0	9 (2.1%)	4 (0.9%)	10 (1.1%)	23 (1.2%)
Conjunctivitis (broad)	2 (1.8%)	16 (3.8%)	5 (1.1%)	10 (1.1%)	33 (1.8%)
Eosinophilia[a]	4 (3.6%)	13 (3.1%)	4 (0.9%)	1 (0.1%)	22 (1.2%)

MEDDRA 20.0
TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term, n (%) = number and percentage of patients with at least one AESI, PY = total patient-years in the corresponding observational period.
a As per protocol, on treatment eosinophil counts >3.0 Giga/L were to be reported as AEs, even if they were not associated with symptoms.
Note: For the patients from dupilumab arms of DRI12544, there was a gap (>= 16 weeks) between the last dose in DRI12544 and the 1st dose in LTS12551, because the patients needed to complete the 16-week follow-up of DRI12544 to enroll in LTS12551.
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_s_t_i.rtf ([redacted] 16:08)

表 30 - 治験薬投与下に発現した AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）：LTS12551 試験
- 曝露された集団（EFC13691 試験から移行した患者）

	Patients from EFC13691 study		
	Placebo/Dupilumab	Dupilumab/Dupilumab	All
Category n(%)	(N=70, PY=28.2)	(N=67, PY=23.9)	(N=137, PY=52.2)
Any TE AESI	2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
Anaphylactic reactions	0	0	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Severe injection site reactions that last longer than 24 hours or serious injection site reactions	0	0	0
Infection (serious/severe)	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Parasitic infections	0	0	0
Opportunistic infection	0	0	0
Potentially drug-related hepatic disorder	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Pregnancy	0	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0	0
Any TE Other AE grouping event	8 (11.4%)	1 (1.5%)	9 (6.6%)
Injection site reaction	2 (2.9%)	0	2 (1.5%)
Malignancy	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Suicidal behavior	0	0	0
Partner pregnancy	0	0	0
Conjunctivitis (narrow)	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Conjunctivitis (broad)	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Eosinophilia[a]	5 (7.1%)	1 (1.5%)	6 (4.4%)

MEDDRA 20.0
TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term, n (%) = number and percentage of patients with at least one AESI, PY = total patient-years in the corresponding observational period.
a As per protocol, on treatment eosinophil counts >3.0 Giga/L were to be reported as AEs, even if they were not associated with symptoms.
PGM=PRODOPS/SAR231893/LTS12551/IA_2017/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_ven_s_t_i.rtf ([redacted]- 16:10)

3.2.7.2 アナフィラキシー反応／全身性過敏症（AESI）

急性アレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む全身性過敏症並びに局所反応は、モノクローナル抗体療法の潜在的なリスクである。さらに、アトピー性疾患患者では、薬剤を始めとする、食品及び環境アレルゲンに対するアレルギー様反応の発現頻度が高い。デュピルマブは完全ヒトモノクローナル抗体であり、ヒト化抗体やキメラ抗体に比べ急性アレルギー反応を引き起こす可能性は低いが、喘息の臨床プログラムにおいて全ての全身性反応を入念にモニターし、記録及び評価した。

アナフィラキシー反応の事象は、MedDRA 標準検索式（SMQ）手引書で定義されたアルゴリズムに基づいて特定した。具体的には、狭域検索による PT の全てのアナフィラキシー反応が含まれた。それぞれ 24 時間以内に発現した、カテゴリーB（上気道／呼吸器）と C（血管浮腫／蕁麻疹／そう痒症／潮紅）の組合せ、カテゴリーD（心血管性／低血圧）と B の組合せ、又はカテゴリーD と C の組合せも含めた。最大の組合せを用い、1 つの組合せに含まれる症状は 1 事象としてカウントした。

AESI の過敏症の解析は、過敏症の SMQ の狭域検索用語に基づき特定し、医学的レビューで関連する全身性過敏症であることを確認した。治験薬との関連の有無にかかわらず、関連する全身性過敏症を選択した。したがって、食物に対するアナフィラキシー反応は医学的レビューにおいて AESI の全身性過敏症と区分され、患者が試験中にデュピルマブを投与されていた場合、全身性過敏症の発現頻度表でデュピルマブの事象の 1 つとしてカウントされる。皮膚反応（発疹及び皮膚炎）は、注射部位から離れた場所や発現場所が明記されていない場合は、全身性反応と区分した。

3.2.7.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

アナフィラキシー反応

安全性プールでは、治験薬に関連するアナフィラキシー反応は 1 名のみであり、デュピルマブとの因果関係が否定されなかった（表 31）。全体で、アナフィラキシー反応 3 名及びアナフィラキシーショック 1 名が報告され、これらは全て SAE であった。また、SMQ アルゴリズムで特定された 1 名は、治験薬の最終投与から 77 日後に発現した咳嗽及び潮紅の併発症状を呈しており、Sampson の診断基準に基づく医学的レビューを行った結果、アナフィラキシーとはみなされなかった(20)。患者 5 名の経過の要約を以下に示す。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群のオーストラリアの 62 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：患者は、節足動物刺傷アレルギー、後鼻漏、アレルギー性結膜炎、閉塞性睡眠時無呼吸、中等度の両側感音難聴及び糖尿病の病歴があった。Day 2、患者はハチに刺されたことによるアナフィラキシー反応と報告された、重度の SAE を発現した。患者は首をハチに刺された。2、3 分内に、口及び唇が痒くなり始め、身体はチクチクし始めた。直後に、視界がぼやけ始めた。患者はすぐに薬局に行き、そこで薬剤師からアドレナリンを投与され、その後、救急外来に搬送された。報告によると、患者は短時間、意識を失い、腕及び背部に発疹を発現した。患者はアドレナリン筋肉内投与、ロラタジン及びプレドニゾロン経口投与、塩化ナトリウム静脈内投与による治療を受け、同日、回復した。患者の報告によると、患者は

過去にもハチに刺されたことがあり、反応は次第に悪化したとのことであった。治験薬に対して取られた処置はなかった。患者は常に ADA 陰性であった。治験責任医師は、原因はハチに刺されたことであるとし、治験薬との因果関係を否定した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の米国の 25 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び喘息の病歴があった。患者は試験の投与期間を完了し、最終投与日は Day 152 であった。治験薬の最終投与から約 4 ヵ月後の Day 277、患者はブドウに対するアナフィラキシー反応と報告された、重度の SAE を発現した。患者はブドウに対するアナフィラキシー反応を発現したことはなかったが、その他の食物に対するアレルギー反応を過去に発現していた。患者は、エピネフリン及びジフェンヒドラミン塩酸塩、イプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩を自己投与した。Day 280、患者は回復した。事象は治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]）。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の日本の 32 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：キウイフルーツ、メロン、イヌ及びアルテミシア・プリンセプス（ヨモギ）に対するアレルギー並びにレブリキズマブ（抗 IL-13 抗体）投与後に嘔吐、悪心、咳嗽及び胸部絞扼感の症状を伴う迷走神経反射の病歴があった。Day 137、患者は非重篤の AE である胆石症を発現した。Day 144、患者はアナフィラキシー反応と報告された、重度の SAE を発現した。同日、治験薬投与前の患者の血圧は 101/67 mmHg、心拍は 91 回／分であった。患者の報告によると、胆石によると疑われるわずかな右季肋部痛を認めたが、担当医は治験薬の投与は可能であると判断した。患者は左上腕に治験薬を投与された。注射の間、患者は注射部位に重度の疼痛を訴えた。治験薬投与の直後、患者は震え始め、過換気になり始めた。治験薬投与から 10 秒以内に、患者は倒れ、意識を失った。酸素飽和度（SpO_2）は室内空気で 98%～100%であった。当初、患者は迷走神経反応と診断された。しかし、患者は救急外来に搬送された。救急外来に到着後、治験薬の注射から 10 分以内に、患者は喘鳴、潮紅、上半身、顔面及び首の紅斑、浮腫、悪心並びに発汗を発現し、アナフィラキシーと診断された。患者は、エピネフリン筋肉内投与、ファモチジン経口投与、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内投与、ヒドロコルチゾン酢酸エステル局所投与、ロラタジン経口投与による治療を受けた。エピネフリン注射から 5 分以内に、患者は意識清明となり、話ができるようになった。この事象のため、治験薬の投与は中止された。Day 145、患者は回復した。患者は常に ADA 陰性であった。治験責任医師は、アナフィラキシー反応と治験薬との因果関係を関連ありと評価した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- デュピルマブ 200 mg q2w 群のチリの 67 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：アレルギーの病歴はなかった。Day 127、患者は CT に使用されていたヨード含有造影剤の静脈内投与によるアナフィラキシーショックと報告された、重度の SAE を発現した。患者は国外に行く必要があったため、治験責任医師は CT を要請した。ヨード造影剤を使用した CT の実施

から 2、3 分後、患者は呼吸困難、チアノーゼ及び呼吸停止を発現した。低血圧及び皮膚病変は認められなかった。事象は生命を脅かすものであったため、蘇生措置及びその後の入院を要した。患者は、エピネフリン筋肉内投与、ヒドロコルチゾン静脈内投与、酸素、サルブタモール及びプレドニゾンの吸入、クロルフェニラミン静脈内投与による治療を受けた。患者は回復した。保留となっていた転勤により、治験薬の投与は当該事象前に中止されており、治験薬の最終投与日は Day 113 であった。患者は常に ADA 陰性であった。アナフィラキシーショックは、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定され、造影剤の静脈内投与と関連ありと判断された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の米国の 42 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：治験薬の最終投与から 77 日後（Day 234）に軽度の咳嗽及び潮紅を発現した。治験薬の投与中断や治療をすることなく、両事象から回復した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。これらの事象は、PT の咳嗽及び潮紅によりアナフィラキシー反応の SMQ のアルゴリズムに基づき、アナフィラキシーの可能性と特定された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2]）。
  患者は、SMQ のアルゴリズムに基づき、咳嗽及び潮紅の症状を有するアナフィラキシー反応と特定されたが、Sampson の診断基準に基づく医学的レビューの結果、アナフィラキシーとはみなされていない。

表 31 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：アナフィラキシー反応 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Anaphylactic reactions	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
Patients with any SAE	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	0 (<0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.3)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	0 (<0.1)	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.3)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
免疫系障害				
アナフィラキシー反応	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
血管障害				
潮紅	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Anaphylactic reactions	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_anap_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:47)

全身性過敏症

過敏症（医学的レビュー済み）は、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 23 名（3.0%）、300 mg q2w 群の 34 名（4.3%）及びプラセボ群の 20 名（2.5%）に認められた（表 32）。最も多く報告された事象は蕁麻疹で、発現頻度はデュピルマブ 200 mg q2w 群（0.5%、4/779 名）及びプラセボ群（0.6%、5/792 名）で同様であり、デュピルマブ 300 mg q2w 群で高かった（1.3%、10/788）。発疹の発現頻度は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（0.6%、5/779 名）及び 300 mg q2w 群（0.5%、4/788 名）で同様であり、プラセボ群で低かった（0.1%、1/792 名）。多くの過敏症の重症度は軽度又は中等度で、大部分の患者は治験薬の投与中止に至らなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.18.4]）。

デュピルマブ併合群において、結節性紅斑及び血管浮腫の TEAE が各 3 名に認められた（表 32）。結節性紅斑及び血管浮腫のいずれの TEAE も重篤ではなく、治験薬の投与中止には至らず、回復し、治験薬との因果関係は否定された。結節性紅斑及び血管浮腫の TEAE を発現した患者の経過の要約を以下に示す。これらの患者の詳細は、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

結節性紅斑

- デュピルマブ 300 mg q2w 群のアルゼンチンの 31 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：喘息、鼻茸、鼻ポリープ切除及びアレルギー性鼻炎の病歴があった。Day 133 に、患者は特発性結節性紅斑（両脚）と報告された、中等度の非重篤の AE を発現した。患者は、ステロイド全身投与及びロラタジン経口投与による治療を受けた。治験薬に対する処置はなかった。その後の治験薬投与後に結節性紅斑の悪化は認められなかった。患者は回復し、試験を完了し、非盲検延長試験に移行した。結節性紅斑は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群のコロンビアの 62 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：喘息及び胃食道逆流性疾患の病歴があった。Day 37 に、患者は脚の結節性紅斑と報告された、軽度の非重篤の AE を発現した。患者は、パラセタモール及びニメスリド経口投与による治療を受けた。患者は回復し、試験を完了し、非盲検延長試験に移行した。患者はデュピルマブに対する ADA を有していなかった。結節性紅斑は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群のチリの 30 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患及び心筋梗塞の病歴があった。Day 104 に、患者は結節性紅斑（両大腿の前面）と報告された、中等度の非重篤の AE を発現した。患者は、パラセタモール経口投与による治療を受けた。患者は回復し、試験を完了した。患者はデュピルマブに対する ADA を有していなかった。結節性紅斑は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。

血管浮腫

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の韓国の 41 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：喘息、アスピリン、NSAID に対する過敏症、アレルギー性鼻炎及び近視の病歴があった。Day 326 に、患者は非重篤の AE である中等度の排尿困難を報告した。Day 328、直近の治験薬投与から 7 日後、患者は血管浮腫と報告された、中等度の AE を発現した。患者は血管浮腫に対する治療として、クロルフェナミン、臭化シメトロピウム及びシプロフロキサシン静脈内投与、ジクロフェナクナトリウム筋肉内投与、塩化ナトリウム静脈内投与、セフポドキシム及びフェキソフェナジン経口投与を受けた。同日の好酸球及び白血球数に関する臨床検査結果はなかった。事象発現日に最も近い（事象の 8 日後）臨床検査結果は、好酸球数は 0.01 Giga/L（ベースライン値：0.01 Giga/L）及び白血球数は 6 Giga/L であった。治験薬に対する処置はなかった。患者は回復し、試験を完了し、非盲検延長試験に移行した。血管浮腫は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。
- デュピルマブ 200 mg q2w 群のポーランドの 59 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：喘息、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、アスピリンに対する過敏症、蕁麻疹及び慢性蕁麻疹の病歴があった。Day 191 に、患者は原因不明の顔面及び首の慢性蕁麻疹の悪化と報告された、軽度の AE を発現した。患者は、クレマスチンフマル酸塩、ルパタジンフマル酸塩及びメチルプレドニゾロン経口投与、ピメクロリムス局所投与による治療を受けた。治験薬に対する処置はなかった。患者は回復した。Day 264、患者は「蕁麻疹の悪化（顔面及び胸部）－特発性」と報告された、中等度の AE を発現した。クレマスチンフマル酸塩経口投与及びアセポン酸メチルプレドニゾロン局所投与による治療を受けた。治験薬に対する処置はなかった。患者は回復した。Day 328 に、患者は「喉の血管浮腫－サリチル酸コリン投与後のアレルギー性」と報告された、中等度の AE を発現した。患者は、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム静脈内投与による治療を受けた。治験薬に対する処置はなかった。患者は回復し、試験を完了し、非盲検延長試験に移行した。血管浮腫は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。
- デュピルマブ 200 mg q2w 群の米国の 12 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、乾燥症及び断続的な過好酸球増加症の病歴があった。Day 196、患者はイブプロフェン反応によると疑われる唇の血管浮腫と報告された、軽度の AE を発現した。翌日の血中好酸球数は、1.93 Giga/L（Visit 1 は 3.12 Giga/L、ベースライン時は 1.85 Giga/L）であった。患者は、ジフェンヒドラミン経口投与による治療を受けた。治験薬に対する処置はなかった。患者は回復し、試験を完了した。血管浮腫は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。

治験薬の投与中止に至った過敏症の発現頻度は、デュピルマブ群とプラセボ群で同様であった（200 mg q2w 群で 2 名［0.3%］及び 300 mg q2w 群で 3 名［0.4%］、プラセボ群で 2 名［0.3%］）。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群：蕁麻疹（被験者番号 [redacted]）及びそう痒性皮疹（被験者番号 [redacted]）
- デュピルマブ 300 mg q2w 群：アナフィラキシー反応（被験者番号 [redacted]［上述参照］）及び過敏症（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）
- プラセボ群：そう痒性皮疹（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）

多くの患者が治療を要したが、軽度の発疹である AE を発現したプラセボ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）を除き、過敏症を発現した患者は全員、回復又は軽快した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.18.4]及び[Appendix 1.4.5.4]）。

表 32 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：過敏症（医学的レビュー済み）- 併合安全性解析対象集団

Hypersensitivity (medically reviewed)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Patients with any TEAE	20 (2.5%)	23 (3.0%)	34 (4.3%)	57 (3.6%)
Patients with any SAE	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	2 (0.3%)	4 (0.5%)	7 (0.9%)	11 (0.7%)
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	23 (3.1)	26 (3.6)	39 (5.4)	65 (4.5)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	20 (2.7)	23 (3.2)	34 (4.7)	57 (4.0)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
免疫系障害				
アナフィラキシー反応	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
過敏症	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
薬物過敏症	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
造影剤反応	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

Hypersensitivity (medically reviewed)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
眼障害				
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
アレルギー性咽頭炎	1 (0.1%)	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
蕁麻疹	5 (0.6%)	4 (0.5%)	10 (1.3%)	14 (0.9%)
発疹	1 (0.1%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)
そう痒性皮疹	3 (0.4%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
結節性紅斑	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
皮膚炎	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
血管浮腫	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
薬疹	1 (0.1%)	0	0	0
特発性蕁麻疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
全身性皮疹	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
慢性蕁麻疹	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

Hypersensitivity (medically reviewed)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
一般・全身障害および投与部位の状態				
顔面浮腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
臨床検査				
皮膚テスト陽性	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_hyps_s_t_ja_i.rtf ([redacted]- 3:48)

3.2.7.2.2 EFC13691 試験

アナフィラキシー反応

EFC13691 試験では、アナフィラキシー反応は報告されなかった（表 28）。

全身性過敏症

過敏症（医学的レビュー済み）は、発疹がデュピルマブ群の 2 名（1.9%）（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）とプラセボ群の 1 名（1.0%）（被験者番号 [redacted]）に認められた。これらの事象はいずれも SAE とはみなされなかった。全ての事象の重症度は軽度又は中等度であり、過敏症を発現した全ての患者は回復した。患者 3 名の ADA は常に陰性であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.3.4.2]）。

3.2.7.2.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応の SMQ アルゴリズムで特定された事象は、患者全体で 3 名に報告され、うち 1 名は DRI12544 試験でデュピルマブ群であり、2 名は EFC13579 試験でプラセボ群であった。いずれのアナフィラキシー反応も、デュピルマブとの因果関係は否定された。2 名のアナフィラキシー反応は、デュピルマブ以外の既知の誘発物質に関連しており、治験薬の再投与でも発現しなかった。もう 1 名は、治験薬の最終投与から 90 日後に発現した。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった。3 名の患者は全て回復した（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.1]）。

- 先行の DRI12544 試験でデュピルマブ 300 mg q4w 群の米国の 38 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：蕁麻疹、副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、鼻茸及び薬物過敏症（NSAID 及びペニシリン）の病歴があった。直近の治験薬の投与から 12 日後、患者はナプロキセンナトリウムへの曝露後に蕁麻疹と報告されたアナフィラキシー反応を発現した。患者は、ジフェンヒドラミン塩酸塩経口投与による治療を受けた。同日、患者は蕁麻疹から回復し、その後のデュピルマブ投与後、症状の再発は認められなかった。治験責任医師は、治験薬との因果関係を否定した。
- 先行の EFC13579 試験でプラセボ群のカナダの 41 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：重要な病歴として、慢性副鼻腔炎、ナッツに対するアレルギーがあり、過去の皮膚検査では、ヘーゼルナッツ、ウルシ科のカシューナッツ、ブラジルナッツ、ゴマ、クルミ及びペカンに対するアレルギーが示されたが、アーモンドに対しては陰性であった。患者は過去に何度かアナフィラキシー反応を発現しており、直近では 2007 年にインド料理を外食したときに、アナフィラキシー反応を発現した。患者はその際、今回と同じ救急外来で治療を受けた。患者はその前に少なくとも 2 回以上のエピソードがあり（患者の記憶によると、2

年生の頃、1 回はペカンナッツ入りのクッキーを食べたとき、もう 1 回はピーナッツクッキーを食べたとき）、エピソードはもっとあると語った。先行試験におけるベースライン時の患者の IgE 値は高く（1022 IU/mL）、治験薬の 2 回目の投与日である Day 18 に、患者はアナフィラキシー反応を発現した。患者はクッキーを食べてから約 10 分後（治験薬投与から約 2.63 時間後）、体中の発疹及び蕁麻疹を伴うそう痒感及び発赤を発現した。患者はすぐに、ジフェンヒドラミン 100 mg を服用したが、軽減されなかった。患者は顔面が非常にほてり、腫れ始めたことに気付いた。患者は喉の違和感を報告した。患者は最も近い救急外来に行き、アナフィラキシー反応に対する治療を受けた。治験薬の投与部位周辺には蕁麻疹も発疹もなかった。患者は、エピネフリン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、塩化ナトリウムボーラス投与及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療を受けた。患者は回復した。デュピルマブ再投与は症状の再発と関連しなかった。治験責任医師は治験薬との因果関係を否定した。

- 先行の EFC13579 試験でプラセボ群のトルコの 65 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：患者は治験薬の最終投与から 90 日後に息切れ（呼吸困難）及び両耳のかゆみ（そう痒症）を発現した。この事象の病因に関する追加情報は入手されなかった。患者はデスロラタジン経口投与及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル経鼻投与による治療を受けた。ADA は陰性であった。治験責任医師は、治験薬との因果関係を否定した。この患者は、アナフィラキシー反応の SMQ のアルゴリズムによりアナフィラキシー反応を有すると特定されたため、アナフィラキシーグループに含まれた。発現までの時間が長かったことから、真のアナフィラキシー反応を表していない。

全身性過敏症

過敏症（医学的レビュー済み）の発現頻度は、DRI12544 試験から移行したプラセボ／デュピルマブ群（4.5%）とデュピルマブ／デュピルマブ群（5.2%）で同様であり、EFC13579 試験から移行したプラセボ／デュピルマブ群（0.7%）とデュピルマブ／デュピルマブ群（1.0%）で同様であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.1]）。

多くの過敏症の重症度は軽度又は中等度で、3 名のみ重度と報告された。過敏症を発現した多くの患者は回復又は軽快したが、2 名のみデータカットオフ時点で未回復と報告された（デュピルマブ／デュピルマブ群の蕁麻疹［被験者番号 [redacted]］及びデュピルマブ／デュピルマブ群の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症［被験者番号 [redacted]］）。

重篤と判断された過敏症は 3 名に認められ、過敏症（1 名）、アナフィラキシー反応（1 名）、紅斑性皮疹及び小水疱性皮疹（1 名）であった。治験薬の投与中止に至った過敏症は 10 名に認められた。詳細は Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.1]に示した。

EFC13691 試験から移行した患者

アナフィラキシー反応

EFC13691 試験から移行した患者では、アナフィラキシー反応は報告されなかった（表 30）。

全身性過敏症

過敏症（医学的レビュー済み）は 1 名（0.7%）に認められた。

- 先行の EFC13691 試験でデュピルマブ 300 mg q2w 群のメキシコの 15 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：食物アレルギー及びアレルギー性鼻炎の病歴があった。Day 1、患者は過敏症（顔面紅斑、胸部絞扼感、呼吸困難及び頻脈）を発現し、治験薬の投与中止に至ったが、回復した。患者の IgE 値は高かった（先行試験のベースライン時 302 IU/mL 及び Visit 17 で 197 IU/mL）。治験責任医師は治験薬との因果関係を否定しなかった。患者は ADA 陰性であった。

3.2.7.3 注射部位反応

3.2.7.3.1 注射部位反応（HLT）

デュピルマブは皮下注射として投与され、全ての皮下投与の生物学的製剤同様、一部の患者に注射部位反応の発現が予測される。安全性プログラムの一環として注射部位反応の発現頻度に関するデータを収集し、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応は、デュピルマブの臨床プログラムで AESI として扱った。

3.2.7.3.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

HLT で特定された注射部位反応は、プラセボ群（71 名、9.0%）と比べデュピルマブ併合群（283 名、18.1%）で多く報告された。注射部位反応（HLT）は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（125 名、16.0%）と比べ、300 mg q2w 群（158 名、20.1%）で多く認められた（表 33）。注射部位反応（HLT）を発現した患者のうち、多くは軽度（プラセボ群 85.9%［61/71 名］、デュピルマブ 200 mg q2w 群 80.8%［101/125 名］、デュピルマブ 300 mg q2w 群 74.7%［118/158 名］）又は中等度（12.7%［9/71 名］、17.6%［22/125 名］、18.4%［29/158 名］）であり、無治療で回復した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.19.1]）。重篤な又は重度の注射部位反応（HLT）は少なかった（3.2.7.3.2.1項）。

表 33 - 治験薬投与下に発現した注射部位反応（HLT）- 併合安全性解析対象集団

Injection site reaction	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Patients with any TEAE	71 (9.0%)	125 (16.0%)	158 (20.1%)	283 (18.1%)
Patients with any SAE	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	5 (0.6%)	13 (1.6%)	18 (1.1%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	67 (8.5%)	122 (15.7%)	148 (18.8%)	270 (17.2%)
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	207 (28.3)	521 (72.3)	625 (86.8)	1146 (79.5)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	71 (9.7)	125 (17.3)	158 (21.9)	283 (19.6)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位紅斑	47 (5.9%)	97 (12.5%)	132 (16.8%)	229 (14.6%)
注射部位浮腫	8 (1.0%)	27 (3.5%)	48 (6.1%)	75 (4.8%)
注射部位そう痒感	9 (1.1%)	31 (4.0%)	43 (5.5%)	74 (4.7%)
注射部位疼痛	19 (2.4%)	27 (3.5%)	32 (4.1%)	59 (3.8%)
注射部位炎症	1 (0.1%)	10 (1.3%)	17 (2.2%)	27 (1.7%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.1%)	4 (0.5%)	9 (1.1%)	13 (0.8%)

Injection site reaction	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
注射部位出血	10 (1.3%)	6 (0.8%)	7 (0.9%)	13 (0.8%)
注射部位血腫	7 (0.9%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	7 (0.4%)
注射部位硬結	6 (0.8%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
注射部位知覚異常	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
注射部位腫脹	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
注射部位熱感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
注射部位変色	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
注射部位結節	3 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
注射部位反応	1 (0.1%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
注射部位嚢胞	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
注射部位漏出	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位線維症	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
注射部位過敏反応	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位知覚低下	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位斑	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位潰瘍	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位びらん	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位知覚過敏	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位刺激感	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位神経損傷	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

Injection site reaction	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
注射部位痂皮	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_isr_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:49)

治験薬の投与中止に至った注射部位反応（HLT）は少なかった。デュピルマブ 200 mg q2w 群の 5 名（0.6%）及びデュピルマブ 300 mg q2w 群の 13 名（1.6%）が、注射部位反応（HLT）により治験薬の投与を中止し、プラセボ群では認められなかった。注射部位反応（HLT）により治験薬の投与を中止したこれら 18 名の患者のうち、6 名の患者は最初の注射部位反応（HLT）を発現した後に中止していた。

注射部位反応（HLT）を発現した患者の割合は、Week 0（初回用量注射後）で最も高く、その後は経時的に減少していた。デュピルマブ併合群では、6.4%（100/1567 名）の患者が Week 0 に発現したが、Week 12 には 3.7%（55/1471 名）に、Week 24 には 2.1%（24/1146 名）に、Week 40 には 1.1%（12/1117 名）に減少した。Week 0 で発現した患者の割合は、200 mg q2w 群（4.7%）と比較し、300 mg q2w 群（8.0%）で高かったが、Week 8 までの割合に 2 用量群間で明確な違いは認められなかった（300 mg q2w 群で 5.5%及び 200 mg q2w 群で 5.0%）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.19.4]）。

治験薬投与下に発現した注射部位反応（HLT）の発症までの時間の Kaplan-Meier plot を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.19.3]に示した。

3.2.7.3.1.2 EFC13691 試験

注射部位反応（HLT）は、デュピルマブ群で 9 名（8.7%）及びプラセボ群で 4 名（3.7%）に認められた。注射部位反応（HLT）を発現したデュピルマブ群の患者の大部分（77.8%、7/9 名）は 1 回のみの発現であったが、2 名（22.2%、2/9 名）の患者は 2 回発現した。プラセボ群では 1 名（25.0%、1/4 名）の患者が 4 回以上発現した。注射部位反応（HLT）は全ての投与時に発現し、発現時期に明らかな分布パターンはなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 65]）。

3.2.7.3.1.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

注射部位反応（HLT）は、患者全体で 165 名（8.9%）に認められた。注射部位反応（HLT）の TEAE の発現頻度は、DRI12544 試験から移行した患者では、デュピルマブ／デュピルマブ群（15.7%）と比べ、本試験で新たにデュピルマブを投与されたプラセボ／デュピルマブ群で高かった（29.7%）。注射部位反応（HLT）の TEAE の発現頻度は、EFC13579 試験から移行した患者では、デュピルマブ／デュピルマブ群（4.2%）と比べ、本試験で新たにデュピルマブを投与されたプラセボ／デュピルマブ群で高かった（6.6%）（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 56]）。

ほとんどの注射部位反応は、投与後 24 週より前に発現していた。

重篤な注射部位反応は認められなかった。注射部位反応（HLT）により治験薬の投与中止に至った患者は、2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）のみであった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]）。

EFC13691 試験から移行した患者

注射部位反応（HLT）は患者全体で 2 名（1.5%）に認められ、いずれも注射部位紅斑であった。いずれの患者も非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.2.2]）。

3.2.7.3.2 重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応（AESI）

重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応のみを AESI とした。

3.2.7.3.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

併合安全性解析対象集団では、重篤な又は重度の注射部位反応は少なかった（表 34）。重篤な TEAE の注射部位反応を発現した患者は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では 1 名（被験者番号 [redacted]）のみであった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]参照。経過の要約を以下に記載）。重篤な又は重度の注射部位反応を発現した患者は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 2 名（0.3%）及び 300 mg q2w 群で 11 名（1.4%）であったが、プラセボ群ではいなかった。重篤な又は重度の注射部位反応を発現したデュピルマブ 300 mg q2w 群の 11 名のうち、6 名は治験薬の投与中止に至った。2 名は DRI12544 試験で報告され、4 名は EFC13579 試験で報告された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.1]）。

デュピルマブ投与群で報告された全ての注射部位反応は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断され、13 名の患者は全て（後遺症なく）回復した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.18.7]及び [Appendix 1.4.3.18.8]）。

表 34 -治験薬投与下に発現した AESI の要約：重篤な又は重度の注射部位反応 - 併合安全性解析対象集団

Injection site reaction (serious/severe)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Patients with any TEAE	0	2 (0.3%)	11 (1.4%)	13 (0.8%)
Patients with any SAE	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	6 (0.8%)	6 (0.4%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	2 (0.3%)	11 (1.4%)	13 (0.8%)
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	0 (<0.1)	3 (0.4)	15 (2.1)	18 (1.2)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	0 (<0.1)	2 (0.3)	11 (1.5)	13 (0.9)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位紅斑	0	1 (0.1%)	10 (1.3%)	11 (0.7%)
注射部位疼痛	0	0	6 (0.8%)	6 (0.4%)
注射部位そう痒感	0	0	6 (0.8%)	6 (0.4%)
注射部位浮腫	0	0	5 (0.6%)	5 (0.3%)
注射部位炎症	0	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
注射部位変色	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

Injection site reaction (serious/severe)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
注射部位結節	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位潰瘍	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_srea_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:50)

個々の患者の事象について以下に要約する。

SAE で治験薬の投与中止に至った重度の注射部位反応

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 45 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 27、患者は治験薬の 3 回目の投与を受けた。Day 27 の注射の後、患者は注射部位紅斑、注射部位炎症及び注射部位浮腫の症状を伴う、重度の注射部位反応を発現した。報告によると、同日、患者は注射部位反応後の息切れも発現した。右下腹部の注射部位にできた発疹が 6.5 cm まで大きくなったため、Day 32、注射部位反応の事象は重篤とされた。これらの事象のため、治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は、Day 27 であった。Day 34、患者はこれらの事象から回復した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

非重篤で治験薬の投与中止に至った重度の注射部位反応

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 54 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 1、患者は治験薬の初回投与を受けた。Day 16、患者は重度の注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感を発現した。その結果、同日（Day 16）、治験薬の投与は中止された。患者は全ての事象から回復した（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]）。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 66 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 1、患者は治験薬の初回投与を受けた。Day 29、患者は注射部位紅斑、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位疼痛及び注射部位圧痛を発現した。その結果、Day 29 に治験薬の投与は中止された。患者は全ての事象から回復した（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]）。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 59 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 15、患者は治験薬の 2 回目の投与を受けた。Day 15 の注射の後、患者は重度の注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感を発現した。これらの事象により、治験薬の投与は中止された。最終投与日は Day 15 であった。Day 46、患者は全ての事象から回復した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 62 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 16、患者は治験薬の 2 回目の投与を受けた。Day 16 の注射の後、患者は重度の注射部位紅斑及び注射部位そう痒感を発現した。これらの事象により、治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は Day 16 であった。Day 59、患者は事象から回復した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 26 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 12、患者は治験薬の 2 回目の投与を受けた。Day 14、患者は重度の注射部位疼痛を発現した。さらに、Day 16、重度の注射部位疼痛が報告された。これらの事象により、治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は、Day 12 であった。患者は全ての事象から回復した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

3.2.7.3.2.2 EFC13691 試験

EFC13691試験では、重篤な又は24時間以上持続した重度の注射部位反応は報告されなかった（表 28）。

3.2.7.3.2.3 LTS12551 試験

LTS12551試験では、重篤な又は24時間以上持続した重度の注射部位反応は報告されなかった（表 29及び表 30）。

3.2.7.4 重篤な又は重度の感染症

3.2.7.4.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

重篤な又は重度の感染症の発現頻度は、プラセボ群（13名、1.6%）及びデュピルマブ 200 mg q2w群（8名、1.0%）で同様であり、デュピルマブ 300 mg q2w 群でわずかに高かった（24名、3.0%）（表 35）。

ほとんどの重篤な又は重度の感染症（PT）は、各投与群で患者 1 名のみに認められ、明らかな傾向は認められなかった。各投与群内で2名以上の患者に認められた重篤な又は重度の感染症のTEAE（PT）は、肺炎（デュピルマブ 200 mg q2w 群 0%、デュピルマブ 300 mg q2w 群 0.6%［5名］、プラセボ群 0.3%［2名］）、胃腸炎（0%、0.4%［3名］、0.1%［1名］）、気管支炎（0.1%［1名］、0.3%［2名］、0%）であった。

重篤な又は重度の感染症により治験薬の投与を中止した患者は5名であり、デュピルマブ 300 mg q2w群で 3 名（A 型肝炎［被験者番号 [redacted]］、ダニ媒介ウイルス脳炎［被験者番号 [redacted]］及び肺炎［被験者番号 [redacted]］、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]参照）、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 1 名（喉頭蓋炎［被験者番号 [redacted]］、Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]参照）、プラセボ群で1名（C型肝炎［被験者番号 [redacted]］、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]参照）であった。デュピルマブ 300 mg q2w 群の 1 名とプラセボ群の 1 名を除き、全員が回復した。デュピルマブ 300 mg q2w 群の 1 名は、合併症の出血性壊死性膵炎の治療後の腹部敗血症により、死亡した（被験者番号 [redacted]、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]参照）。この患者に関する詳細は3.2.4項に示した。

治験薬投与下に発現した重篤な又は重度の感染症（AESI）に関する詳細は、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.18.11]に示した。重篤な又は重度の感染症（AESI）を発現した患者の一覧を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.4]に示した。

表 35 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：重篤又は重度の感染症 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Infections (severe/serious)	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	13 (1.6%)	8 (1.0%)	24 (3.0%)	32 (2.0%)
Patients with any SAE	12 (1.5%)	6 (0.8%)	19 (2.4%)	25 (1.6%)
Patients with any treatment-emergent SAE	11 (1.4%)	6 (0.8%)	18 (2.3%)	24 (1.5%)
Patients with any AE leading to death	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	13 (1.8)	10 (1.4)	25 (3.5)	35 (2.4)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	13 (1.8)	8 (1.1)	24 (3.3)	32 (2.2)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
感染症および寄生虫症				
肺炎	2 (0.3%)	0	5 (0.6%)	5 (0.3%)
胃腸炎	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
気管支炎	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
膿瘍	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
虫垂炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)

Infections (severe/serious)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
憩室炎	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Ａ型肝炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
爪囲炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
副鼻腔炎	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
ダニ媒介ウイルス脳炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ウイルス血症	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
異型肺炎	1 (0.1%)	0	0	0
カプノサイトファーガ感染	1 (0.1%)	0	0	0
喉頭蓋炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Ｃ型肝炎	1 (0.1%)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.1%)	0	0	0
乳様突起炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
中耳炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.1%)	0	0	0
処置後蜂巣炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
慢性腎盂腎炎	1 (0.1%)	0	0	0
上気道感染	1 (0.1%)	0	0	0

Infections (severe/serious)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
尿路感染	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_inf_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:52)

3.2.7.4.2 EFC13691 試験

重篤な又は重度の感染症は、デュピルマブ群で 2 名（1.9%）及びプラセボ群で 1 名（0.9%）に認められた。デュピルマブ群では、被験者番号 [redacted] の患者は、肺炎、気胸及び乳び胸を発現し、被験者番号 [redacted] の患者は、気道感染（明確化されていない）を発現した。プラセボ群では、被験者番号 [redacted] の患者は、重症度が重度の肺炎（喀痰培養により multisensitive Staphylococcus aureus の増殖を認めた）を発現した（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Appendix 15.3.3]）。全ての事象は SAE とみなされた。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。重症度が中等度であった患者は 1 名で、2 名は重度と報告された。重篤な又は重度の感染症を発現した患者は全員、回復した（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 84]）。

3.2.7.4.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

重篤な又は重度の感染症は、患者全体で 30 名（1.6%）に認められた（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 58]）。最も多く報告された重篤な又は重度の感染症（PT）は、肺炎であった（患者全体で 0.6%、11 名）。気管支炎とインフルエンザはそれぞれ 2 名の患者から報告された。その他の重篤な又は重度の感染症（PT）は、患者 1 名のみに認められた。

重篤な又は重度の感染症の TEAE の発現頻度は、DRI12544 試験から移行した患者ではデュピルマブ／デュピルマブ群（2.9%）と比べ、プラセボ／デュピルマブ群（7.2%）で高かった。これは EFC13579 試験から移行した患者では認められなかった（デュピルマブ／デュピルマブ群 0.9%及びプラセボ／デュピルマブ群 0.5%）。

重篤な又は重度の感染症により治験薬の投与を中止した患者は 4 名（0.2%）で、全ての患者は先行試験でデュピルマブ群であった。PT は、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、眼帯状疱疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、及びウイルス性脳炎であった。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症は、全身性ステロイドによる治療を受けており、感染状態ではなく過敏症の状態である。これは、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の PT は、MedDRA で複数の SOC にコーディングされ、主要な SOC が感染症および寄生虫であることから、このグループに含められたためである。

全ての患者はこれらの事象から回復又は軽快したが、重篤な TEAE のウイルス性脳炎を発現した 1 名のみ、データカットオフ時点で未回復と報告された（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.3]）。

EFC13691 試験から移行した患者

重篤な又は重度の感染症は、患者 1 名（0.7%）に耳感染及び副鼻腔炎が認められた。データカットオフ日の時点で、患者は未回復であった。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.3]）。

3.2.7.5　寄生虫感染

3.2.7.5.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

寄生虫感染は 2 名の患者に認められ、デュピルマブ群で 1 名及びプラセボ群で 1 名であった。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群のブラジルの 43 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 293、患者は中等度のダニ皮膚炎（ヒゼンダニによる疥癬）を発現した。イベルメクチンの経口投与による治療を受けた。治験薬の投与は中断され、最終投与日は Day 280 であったが、Day 322、治験薬の投与は再開された。Day 296、患者は回復した。ダニ皮膚炎は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。
- プラセボ群のアルゼンチンの 15 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 297、患者は軽度の寄生虫性胃腸炎を発現した。便の寄生虫検査は、ランブル鞭毛虫及び blastocystis hominis 陽性であった。患者は、イブプロフェン、メタミゾールナトリウムの経口投与、キシリトールの経鼻投与及びメベンダゾール経口投与による治療を受けた。この事象発現日の好酸球数は入手できなかったが、発現前及び後（Day 283 及び 311）の検査結果は正常範囲内であった。治験薬に対する処置はなく、Day 313、患者は回復した。寄生虫性胃腸炎は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。

これら 2 名の患者の詳細は、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

安全性プールの 24 週間解析

24 週間解析では、寄生虫感染は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.3.7]）。

3.2.7.5.2　EFC13691 試験

EFC13691 試験では、寄生虫感染は報告されなかった（表 28）。

3.2.7.5.3　LTS12551 試験

LTS12551 試験では、寄生虫感染は報告されなかった（表 29及び表 30）。

3.2.7.6　日和見感染

3.2.7.6.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

治験責任医師が症例報告書の感染の種類で「Opportunistic／日和見」にチェックした事象に基づき、AESI の日和見感染の解析を行った。

日和見感染の発現頻度は、プラセボ群（6 名、0.8%）と比べ、デュピルマブ 200 mg q2w 群（1 名、0.1%）及び 300 mg q2w 群（3 名、0.4%）で低かった（表 36）。日和見感染（PT）は、プラセボ群では帯状疱疹 5 名及び水痘帯状疱疹ウイルス感染 1 名、デュピルマブ 200 mg q2w 群では耳下腺炎、デュ

ピルマブ 300 mg q2w 群では肺炎球菌による細菌性肺炎、帯状疱疹及び重度のウイルス血症が各 1 名であった。いずれの帯状疱疹も播種性ではなかった。患者 2 名（いずれもプラセボ群）が帯状疱疹により、治験薬の投与を中止した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

- プラセボ群の 67 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：帯状疱疹（報告者の用語：腰の皮膚分節に限局し、下腹部の皮膚分節に放射状に広がる帯状疱疹）を発現した。重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。患者は回復した。
- プラセボ群の 66 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：帯状疱疹（報告者の用語：手掌、肘から肩にかけて、限局性、3 箇所の皮膚分節の帯状疱疹－右）を発現した。重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと判断された。患者は回復した。

デュピルマブ 300 mg q2w 群の 2 名が重度の日和見感染を発現した（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]）。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 54 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：治験薬の最終投与から 100 日後に SAE の細菌性肺炎を発現した。患者は全身の痛み、呼吸困難及び食欲減退を発現した。2 日後、患者は入院し、事象は重篤となった。当日の胸部単純 X 線写真で、両肺に亜区域性無気肺が見られ、翌日のグラム染色では肺炎球菌が陽性であった。患者は細菌性肺炎と診断され、クラリスロマイシン及びセフトリアキソンナトリウムによる治療を受けた。重症度は重度で、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。患者は回復した。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 54 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：治験薬の最終投与から 153 日後に非重篤のウイルス血症を発現した。重症度は重度であった。患者は発熱を伴うインフルエンザ様症状を発現し、その後、湿性咳嗽、悪心、嘔吐及び水性下痢を発現した。培養は行われなかったが、血液検査（日付不明）に基づき診断された。感染部位は、呼吸器及び消化管と報告された。患者は、ウイルス血症に対し、アモキシシリン水和物、シプロフロキサシン塩酸塩、ロペラミド塩酸塩、塩酸メトクロプラミド及びイトラコナゾールによる治療を受けた。事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。患者は回復した。

表 36 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：日和見感染 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Opportunistic infection	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	6 (0.8%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
Patients with any SAE	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any treatment-emergent SAE	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (0.3%)	0	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	2 (0.3%)	0	0	0
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	6 (0.8)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	6 (0.8)	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.3)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
感染症および寄生虫症				
帯状疱疹	5 (0.6%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
ウイルス血症	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
耳下腺炎	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

Opportunistic infection	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.1%)	0	0	0

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_opp_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:55)

3.2.7.6.2 EFC13691 試験

EFC13691 試験では、日和見感染は報告されなかった（表 28）。

3.2.7.6.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

日和見感染は患者全体で 5 名（0.3%）に認められ、肺炎 2 名、帯状疱疹 1 名、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 1 名及びサルモネラ症 1 名であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.5]）。肺炎 2 名の詳細（経過及び抗生物質による定期的な治療）は、日和見感染への区分を裏付けるものではなかった。日和見感染の患者の経過を以下に要約する（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]）。

- 先行の DRI12544 試験でデュピルマブ 200 mg q4w 群の韓国の 71 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：非重篤の帯状疱疹を発現し、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。Day 19、患者は非重篤の軽度の帯状疱疹（左顔面）を発現した。Day 57、患者は事象から回復した。Day 84、患者は帯状疱疹の新たなエピソード（左頬）を発現した。Day 99、患者は回復した。いずれの事象も、患者はファムシクロビル経口投与による治療を受け、治験薬に対する処置はなかった。これら 2 つの事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- 先行の DRI12544 試験でデュピルマブ 300 mg q4w 群のロシアの 41 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：重篤なマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染を発現した。患者はブデソニド／ホルモテロール 640 µg/day による併用療法を受けていた。先行試験中に行われた胸部単純 X 線写真では、局所性病変の徴候は認められなかった。Day 143 の胸部単純 X 線写真で、変形した気管支血管のマーキング（水疱の可能性が最も高い）の背景上に、壁内のリング状の影が右肺の S2 に認められた。肺根の構造は正常であった。治験薬に対する処置はなかった。喀痰培養はマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）陽性で、Day 298、患者はマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染と診断された。MAC 感染により、治験薬の投与は中止された。胸部 CT により、右肺の S2 の胸膜下領域に空洞病変の徴候、両肺の実質に多発性巣状病変（右肺及び左肺の S1、S2、S3、S6）、左肺の S5 にひも状の線維化領域及び肺気腫が認められた。冠動脈アテローム硬化症も認められた。Day 308、気管支洗浄液で結核菌は陰性であったが、成長の遅い MAC が認められた。エタンブトール、ピラジナミド、イソニアジド及びリファンピシンの経口投与により治療された。患者はカットオフ時点で、この事象から軽快していた。事象は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。
- 先行の DRI12544 試験でプラセボ群のオーストラリアの 32 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：重篤な肺炎を発現した。Day 547、患者は、「右肺底部市中肺炎」と報

告された重度の SAE を発現した。当日、患者は、発熱、湿性咳嗽（茶色の痰）、息切れ及び胸膜炎性胸痛を発現し入院に至った。患者はまた、喘息増悪も発現した。患者は 1 週間の咽頭痛及び鼻汁を呈した。胸部単純 X 線写真は、両肺底部に無気肺を示した。わずかな筋状の陰影が、右肺門周囲に認められ、気管支壁は軽度に肥厚しており炎症性の可能性が高かった。それ以外の肺野の透過性は良好であった。喀痰培養により、肺炎球菌及び黄色ブドウ球菌の活発な増殖並びにインフルエンザ菌の中等度の増殖が認められた。患者は、ドキシサイクリン塩酸塩の経口投与、イプラトロピウム臭化物の吸入、サルブタモールの噴霧投与、プレドニゾロン経口投与、ベンジルペニシリン静脈内投与による治療を受けた。肺炎により、治験薬の投与は中断された。患者は回復し、治験薬の投与は再開された。事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。

- 先行の EFC13579 試験でデュピルマブ 200 mg q2w 群のコロンビアの 57 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：2 型糖尿病を有しており、重篤な肺炎を発現した。Day 54 に、患者は入院に至った「肺炎」と報告された中等度の SAE を発現した。当日、患者は喘鳴と持続性の咳嗽を伴う呼吸困難を発現した。胸部単純 X 線写真により、肺炎の診断が確定した。患者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静脈内投与、サルブタモール吸入、アンピシリン／スルバクタム／スルタミシリン筋肉内投与及びイプラトロピウム臭化物の吸入による治療を受けた。治験薬の投与は中断された。患者は回復し、治験薬の投与は再開された。事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。

EFC13691 試験から移行した患者

EFC13691 試験から移行した患者では、日和見感染は報告されなかった（表 30）。

3.2.7.7　薬物関連肝障害（AESI）

潜在的な薬物関連肝障害の AESI について、包括的な SMQ の狭域検索により特定された事象に基づき解析を行った（表 4）。

3.2.7.7.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

薬物関連肝障害の発現頻度は低く、デュピルマブ群とプラセボ群で同様であった。薬物関連肝障害の SMQ で最も多く報告された事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 11 名（1.4%）、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 7 名（0.9%）、プラセボ群で 13 名（1.6%）であった（表 37）。Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致した患者は、ALT 増加に関するその他の妥当な原因があった。これらの患者及び臨床検査の血液生化学検査項目の PCSA が認められた患者について、4.2.4.1項に示す。

脂肪肝は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 1 名（0.1%）、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 3 名（0.4%）、プラセボ群で 1 名（0.1%）に認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はプラセボ群の 2 名に認められた。その他の薬物関連肝障害（PT）は、患者 1 名のみに認められた。

表 37 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：薬物関連肝障害 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Potentially drug-related hepatic disorder	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	14 (1.8%)	14 (1.8%)	12 (1.5%)	26 (1.7%)
Patients with any SAE	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Patients with any treatment-emergent SAE	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	3 (0.2%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	2 (0.3%)	0	0	0
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	18 (2.5)	15 (2.1)	13 (1.8)	28 (1.9)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	14 (1.9)	14 (1.9)	12 (1.7)	26 (1.8)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
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）				
肝臓血管腫	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
肝胆道系障害				
脂肪肝	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
中毒性肝炎	1 (0.1%)	0	0	0

Potentially drug-related hepatic disorder	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
黄疸	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
非アルコール性脂肪肝	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.6%)	11 (1.4%)	7 (0.9%)	18 (1.1%)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)	0	0	0

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_hdcs_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:57)

3.2.7.7.2 EFC13691 試験

薬物関連肝障害の発現頻度は、デュピルマブ群で 1 名（1.0%）及びプラセボ群で 4 名（3.7%）であった。デュピルマブ群の 1 名及びプラセボ群の 2 名はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現し、プラセボ群の 2 名は脂肪肝を発現した。これらの事象はいずれも重篤又は重度とはみなされず、治験薬の投与中止に至った患者もいなかった。Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する PCSA を発現した患者はいなかった。薬物関連肝障害を発現した患者の多くは回復又は軽快したが、1 名のみ未回復と報告された（プラセボ群の 1 名）（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 85]）。

3.2.7.7.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

薬物関連肝障害は、15 名（0.8%）に認められた。いずれの患者も重篤又は重度とはみなされず、Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する PCSA を発現した患者はいなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.6]）。

EFC13691 試験から移行した患者

薬物関連肝障害は 1 名に認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT の最大値は ULN の 5.35 倍と報告された）であった。この事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定され、患者には別の病因が認められた（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.6]）。

3.2.7.8 妊娠及びパートナーの妊娠

3.2.7.8.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

安全性プールでは、妊娠は患者 16 名に認められた（デュピルマブ 200 mg q2w 群 6 名、デュピルマブ 300 mg q2w 群 6 名、プラセボ群 4 名）。

EFC13579 試験では、この 16 名中 2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted] ［いずれもデュピルマブ 200 mg q2w 群］）は、妊娠の発現日は妊娠の診断日ではなく最終月経日（つまり、それぞれ Day −11 及び Day −24）とするデータの取扱いに基づき、治験薬投与前の妊娠と分類された。しかし、この 2 名は、妊娠中に治験薬の投与を受けたことが明らかとなった。この 2 名の妊娠は、投与前データの取扱いに基づき、表 38に含まれていない。患者の詳細は、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 2 名は自然流産となり（被験者番号 [redacted] 及び [redacted] ）、1 名は人工流産となった（被験者番号

[redacted]）。デュピルマブ 300 mg q2w 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は、人工流産となった。

デュピルマブ 300 mg q2w 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は、ターナー症候群の女児を出産した。

プラセボ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に、異所性妊娠が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、3 名の妊娠が継続中で、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 1 名（被験者番号 [redacted]）、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 1 名（被験者番号 [redacted]）、プラセボ群で 1 名（被験者番号 [redacted]）であった。

健康児の出産により妊娠終了した患者は 5 名で、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 3 名（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]［双生児］）、プラセボ群で 2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）であった。

パートナーの妊娠は 2 名に認められ、プラセボ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）及びデュピルマブ 200 mg q2w 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）であった。

併合安全性解析対象集団で妊娠が認められた患者の一覧を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.4]に示した。

表 38 - 治験薬投与下に発現した AESI の要約：妊娠 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Pregnancy	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	4 (0.5%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	10 (0.6%)
Patients with any SAE	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
Patients with any treatment-emergent SAE	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	0	0	0
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	5 (0.7)	7 (1.0)	6 (0.8)	13 (0.9)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	4 (0.5)	4 (0.6)	6 (0.8)	10 (0.7)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
妊娠、産褥および周産期の状態				
妊娠	3 (0.4%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	10 (0.6%)
自然流産	0	2 (0.3%)	0	2 (0.1%)
切迫流産	1 (0.1%)	0	0	0
異所性妊娠	1 (0.1%)	0	0	0

Pregnancy	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
妊娠嘔吐	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_preg_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 4:00)

3.2.7.8.2 EFC13691 試験

EFC13691 試験では、妊娠は報告されなかった（表 28）。

3.2.7.8.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

妊娠は 3 名に認められ、そのうち 2 名は自然流産（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）、1 名は健康児を出産した（被験者番号 [redacted]）。患者 1 名は、妊娠のため治験薬の投与を中止した（被験者番号 [redacted]）（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.7]）。

さらに、試験中に 2 名の患者で女性パートナーの妊娠が報告された（被験者番号 [redacted]［パートナーの妊娠］及び [redacted]［パートナーの自然流産］）。

EFC13691 試験から移行した患者

EFC13691 試験から移行した患者では、妊娠は報告されなかった（表 30）。

3.2.7.9 症候性過量投与

3.2.7.9.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

治験薬の過量投与（偶発的又は意図的）は、治験責任医師により疑われた又は患者が自発的に通知し、11 日未満の投与間隔内で予定用量の少なくとも 2 倍を投与された事象と定義した。

安全性プールでは、治験薬の症候性過量投与は報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.18.26]）。

3.2.7.9.2 EFC13691 試験

EFC13691 試験では、治験薬の症候性過量投与は報告されなかった（表 28）。

3.2.7.9.3 LTS12551 試験

LTS12551 試験では、治験薬の症候性過量投与は報告されなかった（表 29及び表 30）。

3.2.7.10 特定 AE

3.2.7.10.1 悪性腫瘍

3.2.7.10.1.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

悪性腫瘍の発現頻度は、デュピルマブの両投与群で各 5 名（0.6%）及びプラセボ群で 7 名（0.9%）であり、同様であった。悪性腫瘍は腫瘍型が不均一で、Sub-SMQ の悪性腫瘍又は規定されていない腫瘍の中で多く報告されたものは基底細胞癌であった（デュピルマブ 200 mg q2w 群 2 名［0.3%］、デュピルマブ 300 mg q2w 群 1 名［0.1%］、プラセボ群 1 名［0.1%］）（表 39）。

悪性腫瘍を報告した 17 名の一覧を表 68に示す。

併合安全性解析対象集団では、1 名の患者が悪性腫瘍により死亡した。プラセボ群の 69 歳の男性患者は、治験参加の 5 年超前に乳頭様甲状腺癌の病歴を有していたが、甲状腺未分化癌により死亡した（被験者番号 [redacted]）。詳細は3.2.4項に示す。

表 39 - 治験薬投与下に発現した特定 AE の要約：悪性腫瘍 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Malignancy	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	7 (0.9%)	5 (0.6%)	5 (0.6%)	10 (0.6%)
Patients with any SAE	6 (0.8%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)
Patients with any treatment-emergent SAE	6 (0.8%)	5 (0.6%)	4 (0.5%)	9 (0.6%)
Patients with any AE leading to death	1 (0.1%)	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	1 (0.1%)	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	6 (0.8%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.3%)
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	0	0	0
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	7 (1.0)	6 (0.8)	5 (0.7)	11 (0.8)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	7 (1.0)	5 (0.7)	5 (0.7)	10 (0.7)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
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）				
悪性黒色腫	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
結腸腺癌	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
基底細胞癌	1 (0.1%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
消化管粘膜下腫瘍	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
甲状腺未分化癌	1 (0.1%)	0	0	0

Malignancy	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
乳癌	2 (0.3%)	0	0	0
腎明細胞癌	1 (0.1%)	0	0	0
結腸癌	1 (0.1%)	0	0	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1%)	0	0	0
直腸腺癌	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
小腸癌	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_mali_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 4:02)

3.2.7.10.1.2　EFC13691 試験

悪性腫瘍の発現頻度は、デュピルマブ群で 0 名及びプラセボ群で 1 名（0.9%）であった。プラセボ群の患者は、SAE とされた消化管間質性腫瘍が認められ、治験薬の投与を中止した。データカットオフ時点で、患者は回復していなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 86]）。

3.2.7.10.1.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

悪性腫瘍は、患者全体で 12 名（0.7%）に認められた。DRI12544 試験から移行した患者では、デュピルマブ／デュピルマブ群の 5 名（1.2%）で悪性腫瘍が認められたが、プラセボ／デュピルマブ群では認められなかった。EFC13579 試験から移行した患者では、プラセボ／デュピルマブ群（0.5%）及びデュピルマブ／デュピルマブ群（0.6%）間で、悪性腫瘍の発現頻度に差異は認められなかった（表 29）。

悪性腫瘍の腫瘍型は不均一であった。本試験で観察された腫瘍の解剖学的部位及び種類は、一般集団でも最も一般的に観察されるものと一致していた。

悪性腫瘍は、全て SAE とされた。2 名は死亡した：遠隔転移を伴う肺癌（被験者番号 [redacted]）及び胃腺癌（被験者番号 [redacted]）。詳細は3.2.4項に示す。

全ての悪性腫瘍の詳細は、Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.9]に示した。

EFC13691 試験から移行した患者

悪性腫瘍は、患者全体で 1 名（0.7%）に認められ、基底細胞癌であった。本事象は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、治験薬の投与中止に至らなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 61]）。

3.2.7.10.2 自殺行為

3.2.7.10.2.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

プラセボ群の患者 1 名（43 歳男性）が、自殺既遂で死亡した（被験者番号 [redacted]）。詳細は3.2.4項に示す。

デュピルマブ併合群では、自殺行為は報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.19.9]）。

3.2.7.10.2.2　EFC13691 試験

EFC13691 試験では、自殺行為は報告されなかった（表 28）。

3.2.7.10.2.3　LTS12551 試験

LTS12551 試験では、自殺行為は報告されなかった（表 29及び表 30）。

3.2.7.10.3 結膜炎（狭域及び広域）

デュピルマブの AD 患者対象の第 3 相試験では、結膜炎及び選択された眼関連 TEAE の発現頻度が、プラセボ群に比べデュピルマブ群で高かった（9.1項参照）。そのため、デュピルマブの喘息患者対象試験で結膜炎の AESI を含めた。結膜炎事象は、次の 2 つの方法により定義した。1 つは 5 種類の PT 用語を包含する狭域の新たに構築した MedDRA 検索式（CMQ）、もう 1 つは 16 種類の PT 用語を包含する広域の結膜炎 CMQ である（表 4）。

3.2.7.10.3.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

結膜炎 CMQ の広域検索基準では、結膜炎の発現頻度に投与群間で差異は認められなかった（デュピルマブ 200 mg q2w 群 12 名［1.5%］、デュピルマブ 300 mg q2w 群 21 名［2.7%］、プラセボ群 24 名［3.0%］）（表 40）。

SAE とされた結膜炎はなく、結膜炎により治験薬の投与中止に至った患者もいなかった。

結膜炎 CMQ の狭域検索基準では、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 10 名（1.3%）、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 14 名（1.8%）、プラセボ群で 17 名（2.1%）に結膜炎が報告された（表 41）。

表 40 - 治験薬投与下に発現した特定 AE の要約：結膜炎（広域） - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Conjunctivitis (broad)	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	24 (3.0%)	12 (1.5%)	21 (2.7%)	33 (2.1%)
Patients with any SAE	0	0	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	25 (3.4)	13 (1.8)	24 (3.3)	37 (2.6)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	24 (3.3)	12 (1.7)	21 (2.9)	33 (2.3)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
感染症および寄生虫症				
結膜炎	6 (0.8%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
細菌性結膜炎	1 (0.1%)	0	0	0
眼障害				
アレルギー性結膜炎	9 (1.1%)	6 (0.8%)	8 (1.0%)	14 (0.9%)

Conjunctivitis (broad)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
眼乾燥	3 (0.4%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
眼そう痒症	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
結膜充血	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼刺激	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼の異物感	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
眼充血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
眼瞼炎	1 (0.1%)	0	0	0
流涙増加	1 (0.1%)	0	0	0

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, IMP: Investigational medicinal product
MedDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_con_broa_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 4:04)

表 41 - 治験薬投与下に発現した特定 AE の要約：結膜炎（狭域） - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Conjunctivitis (narrow)	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
Patients with any TEAE	17 (2.1%)	10 (1.3%)	14 (1.8%)	24 (1.5%)
Patients with any SAE	0	0	0	0
Patients with any treatment-emergent SAE	0	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
Patients with any TEAE related to IMP reported by investigator	0	0	0	0
Number of TEAE (Number of TEAE per 100 patient-years)	17 (2.3)	11 (1.5)	16 (2.2)	27 (1.9)
Number of patients with at least one TEAE (Number of patients with at least one TEAE per 100 patient-years)	17 (2.3)	10 (1.4)	14 (1.9)	24 (1.7)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)				
感染症および寄生虫症				
結膜炎	6 (0.8%)	3 (0.4%)	4 (0.5%)	7 (0.4%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
細菌性結膜炎	1 (0.1%)	0	0	0

		Dupilumab		
Conjunctivitis (narrow)	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**
眼障害				
アレルギー性結膜炎	9 (1.1%)	6 (0.8%)	8 (1.0%)	14 (0.9%)

TE: Treatment emergent, TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AE: adverse event, IMP: Investigational medicinal product

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_ae_aesi_con_narr_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 4:07)

3.2.7.10.3.2　EFC13691 試験

結膜炎 CMQ の広域検索基準では、結膜炎の発現頻度は低く、デュピルマブ群で 1 名（1.0%）、プラセボ群で 2 名（1.9%）に認められた。SAE とされた結膜炎はなく、結膜炎により治験薬の投与中止に至った患者もいなかった。結膜炎の重症度は、全て中等度と判断された。1 名（デュピルマブ群）は結膜炎から回復したが、2 名（いずれもプラセボ群）は未回復と報告された。結膜炎 CMQ の狭域検索基準では、結膜炎はデュピルマブ群及びプラセボ群で各 1 名に認められた（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.3.4.12]）。

3.2.7.10.3.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

結膜炎 CMQ の広域又は狭域検索基準では、結膜炎の発現頻度は低く、広域 CMQ では患者全体で 33 名（1.8%）に認められ、狭域 CMQ では 23 名（1.2%）に認められた。結膜炎（狭域 CMQ）を報告した 23 名のうち、4 名は AD を併発症として有していた。DRI12544 試験から移行した患者では、結膜炎（狭域 CMQ）が認められた患者 9 名（2.1%）は、全て先行試験でデュピルマブを投与された患者であった。EFC13579 試験から移行した患者では、プラセボ／デュピルマブ群（0.9%）及びデュピルマブ／デュピルマブ群（1.1%）間で、結膜炎の発現頻度の差異は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.11]）。

SAE とされた結膜炎はなく、結膜炎により治験薬の投与中止に至った患者もいなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

結膜炎 CMQ の広域又は狭域検索基準では、結膜炎 TEAE は、1 名（0.7%）に認められた。これは AD を併発する患者に認められた非重篤の結膜炎で、治験薬の投与中止には至らなかった。また、治験責任医師は治験薬との関連なしと判断した。この患者は結膜炎から回復した（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3.4.11]）。

3.3　その他の有害事象

3.3.1　好酸球増加症

デュピルマブの喘息治療のための全ての試験及び多くの AD 患者対象試験で、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者と比較して、血中好酸球数のベースラインから早期の平均増加量が大きかった。血中好酸球数は、試験終了時までにベースライン近くまで低下した。これらの試験で認められた血中好酸球数の一時的な増加は、現在認識されているデュピルマブの作用機序と一致している（[Module 2.6.2 薬理試験の概要文]）。AD の臨床開発プログラムでは、デュピルマブ投与患者の約 1%で 5 Giga/L を超える一時的な血中好酸球数の増加が認められたが、好酸球数増加による SAE は認められなかった。

喘息患者対象試験の併合安全性解析対象集団では、5 Giga/L 以上の一時的な血中好酸球数増加が認められた患者の割合は、デュピルマブ併合群（1.2%）でプラセボ群（0.4%）より高かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.5]）。OCS を減量した EFC13691 試験では、デュピルマブ群でプラセボ群に比べ OCS がより減量されたが、デュピルマブ群の 2.9%及びプラセボ群の 0.9%の患者が血中好酸球数の 5 Giga/L 以上の増加を認めた（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Appendix 16.2.5.5.1.9]）。一方、長期安全性試験の LTS12551 試験では、デュピルマブ投与患者の 0.2%の患者（DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）が、試験期間中のいずれかの時点で血中好酸球数の 5 Giga/L 以上の増加を認めた（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 16.2.5.5.1.1.9]及び[Appendix 16.2.5.5.2.1.9]）。

併合安全性解析対象集団では、血中好酸球数のベースラインから投与中の最終評価時点までの変化量の平均値（±標準偏差）は、デュピルマブ併合群で 0.011（±0.470）Giga/L であり、プラセボ群では −0.027（±0.313）Giga/L であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.2.1]）。ベースライン時に血中好酸球数が多い患者は、概してベースライン後の増加も大きかった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.5 Giga/L 未満の患者のうち、ベースライン後の投与中のピーク値が 3 Giga/L 以上であった患者は、デュピルマブ併合群では 1.2%であったのに対し、プラセボ群では 0.3%であった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.5 Giga/L 以上の患者のうち、ベースライン後の投与中のピーク値が 3 Giga/L 以上であったのは、デュピルマブ併用群では 13.0%であったのに対し、プラセボ群では 2.8%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.6]）。

OCS を減量した EFC13691 試験では、血中好酸球数のベースラインから投与中の最終評価時点の変化量の平均値（±標準偏差）は、デュピルマブ群では 0.294（±0.664）Giga/L であり、プラセボ群では 0.083（±0.533）Giga/L であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Appendix 16.2.8.1.11]）。ベースライン時の血中好酸球数が 0.5 Giga/L 未満の患者のうち、ベースライン後の投与中のピーク値が 3 Giga/L 以上であった患者は、デュピルマブ群では 8.1%であったのに対し、プラセボ投与群では認められなかった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.5 Giga/L 以上の患者のうち、ベースライン後の投与中のピーク値が 3 Giga/L 以上であったのは、デュピルマブ群では 24.1%であったのに対し、プラセボ群では 4.5%であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Appendix 16.2.5.5.1.9]）。

この血中好酸球数の増加は一過性で、ほとんどが臨床的に関連する AE を伴っていなかった。実際、血中好酸球数が増加した患者では、投与群全体と比較したとき、FEV_1 及び喘息増悪における効果がより大きかった（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Figure 56]）。喘息患者対象試験では、AD の臨床開発プログラムと異なり、少数のデュピルマブ投与患者で好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA、チャーグ・ストラウス症候群としても知られる）や好酸球性肺炎などの臨床症状と関連のある血中好酸球増加が認められた（後述）。

第 3 相試験（EFC13579 試験、EFC13691 試験及び LTS12551 試験）では、ベースライン時の好酸球数が 1.5 Giga/L を超える患者を除外した。これらの試験を開始した時点では、中等症から重症の喘息患者に対する血中好酸球数の増加作用は明らかではなかった。さらに、治験責任医師は好酸球数が

3.0 Giga/L を超えて増加した場合、TEAE として報告することとされた。これにより、好酸球増加が見られた患者を特定し、試験実施中に注意深く観察できるようにした。

さらに、第 3 相試験の SAP では、CMQ に基づき好酸球増加症を解析した（HLT の好酸球障害及び PT の好酸球数増加）。好酸球数が 3 Giga/L を超えた場合は全て TEAE として報告するという治験実施計画書の要件を受け、第 3 相試験での好酸球増加症関連の TEAE の発現頻度は、開発初期の試験より高かった。

併合安全性解析対象集団では、計 57 名の患者に好酸球増加症関連の TEAE が認められ、デュピルマブ併合群で 53 名（3.4%）及びプラセボ群で 4 名（0.5%）であり、デュピルマブ群でプラセボ群より発現頻度が高かった。EFC13691 試験では、計 15 名に好酸球増加症関連の TEAE が認められ、デュピルマブ群で 14 名（13.6%）及びプラセボ群で 1 名（0.9%）であり、デュピルマブ群でプラセボ群より発現頻度が高かった。この試験で報告された好酸球増加症関連の TEAE の発現頻度は、他の喘息患者対象試験で報告された発現頻度より高かったが、これは、ステロイドの漸減が好酸球増加の引き金になることと、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者より大きくステロイドを漸減したことによるものと思われる。LTS12551 試験では、患者全体の 28 名（1.4%）に好酸球増加症関連の TEAE が報告された。この非盲検延長試験での好酸球増加症関連の TEAE の発現割合は、先行試験での発現割合より低く、また、先行試験でプラセボを投与されていた患者で発現頻度が高かった。これらは、好酸球数の増加がデュピルマブ投与開始後に一時的に認められることを反映している。

好酸球増加症関連の TEAE と臨床的な何らかの TEAE との関連性の有無を確認するため、サブグループ解析を実施し、好酸球増加症関連の TEAE が認められた患者が認められなかった患者と比べて、関連症状や TEAE をより発現する傾向にあるか調べた。結果から、関連する TEAE は確認されなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.6.1]）。

稀な TEAE と好酸球増加症関連の TEAE との関連性について更に検討するため、データベース固定後に、以下の基準に合致する好酸球増加症関連の TEAE が認められた患者全てを医学的にレビューし、血中好酸球数増加の臨床検査所見と時間的に関連している臨床症状を評価した。

- 重篤
- 重症度が中等度又は重度
- 治験薬の投与中止に至ったもの
- 好酸球数のピーク値が 5 Giga/L 以上

好酸球増加症関連の TEAE が認められた患者 100 名中 53 名が上記の基準に合致した。更なるレビューにより、血中好酸球数の増加と時間的に関連した中等度から重度の症状（治験責任医師が血中好酸球数の増加と関連すると判断した症状）を有する 7 名が特定された。

- DRI12544 試験（Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]）：被験者番号 [redacted]
- EFC13579 試験（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）：被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- LTS12551 試験（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]）：被験者番号 [redacted] 及び [redacted]

LTS12551 試験では、データカットオフ後にもう 1 名（被験者番号 [redacted]）が特定された。これにより、デュピルマブ投与中に、中等度から重度の症状と臨床的に関連する血中好酸球数増加を併発し、その症状が好酸球増加症に起因した患者は、喘息プログラム全体で計 8 名となった。これらの患者のうち一部では、一般的な筋骨格系事象（筋肉痛、筋炎、関節痛）の発現と関連していたが、対象範囲を拡大した統計解析で、その頻度は好酸球増加症関連の TEAE の有無に関わらず同程度であることが示された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.6.1]）。さらに、FEV_1 の悪化を伴わない好酸球性肺炎と喘息の基礎疾患関連の好酸球性肺炎の患者が 2 名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の患者が 2 名認められた。この後者の 4 名は、試験開始時に既に全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、若しくは、その AE 発現前にステロイドを漸減された。デュピルマブとこれらの基礎的な全身状態との因果関係は確立されていない。これらの患者の詳述は、本項の最後に記載した。

EPGA を含め、好酸球の増加状態が顕在化することは、中等症から重症の喘息に対する承認された治療薬の多くで認められており、添付文書の中でそのような事象の可能性を示す注意喚起が共通に記載されている。フルチカゾン、モンテルカスト、zafirlukast 及びオマリズマブで記載されているように、喘息症状をコントロールし、ステロイドや OCS の長期投与を要する患者数を実質的に減らす新規薬剤では、全身性ステロイド療法を中止又は回避した結果、以前から持っていた病理学的な状態を顕在化することが予想される(21)(22)(23)(24)。この状態は通常 OCS で治療され、免疫抑制剤を追加することもあるが、この状態を治療するためのデュピルマブの有効性を支持するエビデンスはない。デュピルマブの喘息プログラムで特定されたこのような患者は、デュピルマブを中止して OCS による治療を実施することで症状の改善が認められた。

これらの試験で認められた血中好酸球数の一時的な増加は、現在認識されているデュピルマブの作用機序と一致する。デュピルマブは、IL-4Rα 受容体を阻害することにより、組織レベルでのアレルギー性炎症の主要経路を阻害する。その結果、好酸球の末梢血から組織への浸潤が阻害されたことにより、一部の患者で一時的な末梢血中好酸球数の増加が認められたと考えられる。前述したように（Module 2.6.2）、IL-4R 及び IL-4 をヒト化したマウスにチリダニで炎症及び関連気道疾患を誘発させた動物モデルにおいて、デュピルマブによる IL-4Rα 阻害の結果、ケモカイン Ccl11（Eotaxin-1）が減少することにより、肺など標的組織への好酸球の浸潤が直接阻害される。これらのマウスでは、骨髄から好酸球の産生が増加する急性期には、一時的な血中好酸球数増加が認められた（[Module 2.6.2]）。以上の

結果から、IL-4 及び IL-13 活性の阻害により、組織内の好酸球数が減少し、組織内の好酸球の活性が大幅に低下することが示唆される。これらの影響は、臨床試験で認められた Type 2 炎症反応のバイオマーカーに関する効果と一致し、また、最近完了した好酸球性食道炎患者を対象とした第 2 相試験の結果と一致する。この第 2 相試験では、デュピルマブ投与により組織中好酸球が 90%超減少した。

要約すると、好酸球増加症関連の TEAE の発現頻度は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で高かった。ほとんどの患者で、TEAE として報告された好酸球数の増加は、限定的な臨床検査値異常に関連した TEAE であり、治験薬の投与中止などのその他の臨床的な転帰に至らなかった。実際、試験結果から、デュピルマブ投与後に血中好酸球数が最も高くなった患者では、肺機能の改善と喘息増悪の発生率の低下に関して、投与後の反応が大きいことが示された。ヒトにおいてデュピルマブにより気道の好酸球増加を減少させることは組織学的には確立されていないが、好酸球性食道炎患者を対象とした第 2 相試験では、デュピルマブ投与により組織中好酸球が 90%超減少した。デュピルマブが気道の好酸球性炎症を低下させることを示唆する他のエビデンスとして、気道炎症の重要なバイオマーカーである FeNO がデュピルマブ投与患者で明らかに減少し、特に投与中に血中好酸球数が著明に増加した患者コホートで顕著に減少した。この所見は、デュピルマブ投与が好酸球の血中から肺への浸潤を阻害するという動物モデルで認められた所見と一致した。通常、医師は、喘息コントロールの悪化及び肺機能の悪化のバイオマーカーとして血中好酸球の増加を関連づけて観察しているが、デュピルマブの臨床試験では、デュピルマブを投与された中等症から重症の喘息患者の多くで当てはまらず、デュピルマブで引き起こされた血中好酸球数の増加は、概して、喘息コントロールの改善、肺機能の急速な改善、喘息増悪の著明な減少を伴っていた。このような結果に基づき、好酸球増加の状態が顕在化される可能性を添付文書の中で注意喚起する予定である。

好酸球性肺炎又は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の患者の経過の要約を以下に示す。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 56 歳白人男性患者（被験者番号 [redacted]）：組入れ前の過去 1 年に 5 回の喘息増悪を発現し、ステロイドを要した。アレルギー性鼻炎を有し、ベースライン時の好酸球数は 0.66 Giga/L であった。Day 118、慢性好酸球性肺炎と最終的に診断された症状のため入院し、9 日後に治験薬を投与後、治験薬の投与を中止した。初回の抗生剤投与は、効果が得られなかった。気管支肺胞洗浄液に好酸球は認められなかった。再入院後、針生検で得た肺組織の組織学的検査により、慢性好酸球性肺炎の診断を確定した。患者は、治療としてプレドニゾンが投与され、回復した最終的な好酸球数は 0.07 Giga/L であった。

  治験依頼者のコメント：前年に認められた 5 回の喘息増悪について、胸部単純 X 線写真などの詳細な追加情報を要請している。治験依頼者の因果関係の評価は、関連ありである。しかし、患者は前年にステロイドの全身投与のコースを複数受けている。ステロイドの中止により好酸球性肺炎が明らかになった可能性が否定できない。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 52 歳白人女性患者（被験者番号 [redacted]）：継続中の蕁麻疹の病歴を有し、組入れ前の過去 1 年に 2 回の喘息増悪があった。好酸球数はスクリー

ニング時に 1.77 Giga/L、ベースライン時は 1.21 Giga/L であった。Day 105、3.04 Giga/L の好酸球数増加の AE を発現した。続いて、Day 128 に、好酸球数増加に起因する中等度の肺臓炎を発現した。胸部単純 X 線写真では、両肺に浸潤影が認められた。Day 131、好酸球数がピーク値の 4.92 Giga/L となった。好酸球数増加の事象により治験薬の投与は中止され、Day 120 が最終投与日となった。治療としてプレドニゾンが投与された。Day 145 に肺臓炎から回復し、Day 216 に好酸球数増加から回復し、好酸球数は 0.94 Giga/L であった。最終の好酸球数は Day 280 の 0.7 Giga/L であった。治験責任医師による因果関係の評価は、関連ありであった。

治験依頼者のコメント：他の原因も考えられるが、好酸球数増加と肺臓炎の関係は、入手した臨床情報に一致する。

- 先行の DRI12544 試験でデュピルマブ 300 mg q4w 群の 49 歳白人女性患者（被験者番号 [redacted]）：喘息及び鼻茸の病歴を有し、モンテルカスト 10 mg の長期投与を継続中で、スクリーニング時の好酸球数は 0.30 Giga/L であった。先行試験中、重症の喘息症状が継続しており、ステロイドの漸減を繰り返していた。LTS12551 試験参加時、デュピルマブ 300 mg q2w の投与前の好酸球数は 0.5 Giga/L であった。Day 42、咳嗽及び呼吸困難と関連する喘息の悪化を発現し、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャーグ・ストラウス症候群）と診断された。ANCA 検査は陽性であり、血管炎やニューロパチーは認められなかった。好酸球数のピーク値は、Day 103 の 14.7 Giga/L であった。これらの事象に対し、経口フルオコルトロンの漸減レジメンとして 1 日 50～5 mg を投与した。治験薬の投与は中止され、Day 110 が最終投与日となった。Day 110、好酸球数は正常となり（0.05 Giga/L）、Day 238 の投与後の来院まで正常範囲内（0.16 Giga/L）であった。データカットオフ時、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の事象から回復していなかった。

  治験依頼者のコメント：この患者は、長期に渡る鼻茸及び慢性副鼻腔炎の病歴があり、モンテルカストを長期投与していた。非盲検延長試験へ移行前、継続中の重度の喘息症状があり、メチルプレドニゾロンの漸減を繰り返していた。病歴及び臨床所見から、既存の症状が試験期間中に明らかになったことが示唆される。

LTS12551 試験の患者 1 名が、データベース固定後に報告された。詳細を以下に示す。

- 先行の EFC13691 試験でプラセボ群のルーマニアの 45 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：2014 年から喘息を有していた。病歴は、両肺の気管支拡張症（2016 年）及び過去の喫煙歴（14 年間）であった。プレドニゾン 10 mg/日にて EFC13691 試験を開始し、後に、喘息増悪により Day 66～Day 73 に 1 日 20 mg に増量し、その後 1 日 5 mg に漸減し Day 142 から喘息管理のため継続した。EFC13691 試験中、血中好酸球数は正常範囲内であった（スクリーニング時 0.26 Giga/L、Day 196 の投与終了時 0.65 Giga/L）。LTS12551 試験では、Day 196

にデュピルマブ 300 mg q2w の初回投与を行い、その時点の好酸球数は 0.65 Giga/L であった。Visit 4（Day 224）、好酸球数は 1.39 Giga/L（正常範囲：0～0.57 Giga/L）で、臨床症状はなかった。好酸球数は、Day 311 に 0.5 Giga/L と正常範囲に戻ったが、Day 367 に 8.55 Giga/L まで再度上昇した。同日、（左）足の異常感覚が発現し、治験薬の投与を中断した。Day 374、頸部右側方の疼痛及び左足の異常感覚を訴えた。腰椎の磁気共鳴（MRI）、頭部 CT、頚椎及び腰椎の X 線写真、頸胸部の検査を行ったところ、L4～L5 の椎間板ヘルニアに両側の神経根の圧迫が伴っており、また、L4～S1 の椎間板の変性が認められた。Day 381、血液検査の再検査のため、予定外来院を実施した。呼吸器の検査は正常であった。胸部単純 X 線写真を実施したが正常であった。臨床検査では、好酸球数は 3.65 Giga/L であった。Day 390、両手掌及び足底の点状出血性皮疹、強い頭痛、鼻漏、結膜炎が報告された。また、歩行に伴う左足の疼痛の増強及び足底のピリピリ感を訴えた。Day 392、患者は入院した。スパイロメトリーでは FEV_1 予測値に対する割合は 78.7%、検査結果は、赤血球沈降速度（ESR）72 mm/h（正常範囲：2～20 mm/h）、総白血球数 14.07 Giga/L（正常範囲：3～11 Giga/L）、好酸球数 7.53 Giga/L、クレアチニンキナーゼ（CK）274 U/L（正常範囲：26～140 U/L）、CK-MB 29 U/L（正常範囲：0～25 U/L）であり、胸部単純 X 線写真では胸膜及び肺に病変を認めなかった。臨床神経学的検査では、脳神経は正常であり、左足踵を使用した歩行が困難な全身脱力が認められた。単神経炎が疑われた。メチルプレドニゾロン 5 g を 5 日間投与した。MRI では、皮質及び皮質下の病変が複数認められた。血管炎の特徴を伴う多臓器疾患から、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャーグ・ストラウス症候群）と診断された。Day 403 の最終の好酸球数は 0.07 Giga/L であった。最後に連絡を取った時点で、回復傾向であった。試験中に肺機能は改善し、Day 1 の FEV_1 は 1.51 L であったが、最終来院時は 2.08 L であった。

治験依頼者のコメント：OCS を漸減しデュピルマブを開始したところ、先行して好酸球増加症が認められ、好酸球増加症と関連する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発現した。

3.3.2 心血管イベント

EFC13579 試験で SOC 別に SAE をレビューした結果、心臓障害（SOC）の SAE において、デュピルマブ群及びプラセボ群間に明らかな差異が認められた。本試験では心臓障害に関連する SAE が、デュピルマブ 200 mg q2w 群の 4 名（0.6%）及び 300 mg q2w 群の 10 名（1.6%）に認められたが、対応するプラセボ群では 0 名であった。他の喘息患者対象又は AD 患者対象のデュピルマブのいずれの試験も、また、AD の臨床プログラム全体においても、SOC 別の解析による心臓障害 SAE に投与群間の差異は認められていない。

有害事象のコーディングプロセスによる限界を考慮した上で、この明らかな投与群間の差異に対処するために、治験依頼者はプライマリーSOC 又は PT について喘息患者のデータベースの広域検索を行った。その後、安全性データベース検索により特定された事象を判定するため、独立した外部の心

臓専門医 3 名による盲検下レビューを実施した。重篤な心血管イベントの明らかな差異は予期せぬものであったため、判定はデータベース固定後に実施したが、全ての SAE 症例を判定者へ盲検下で提供し、レビュー時は患者が受けていた投与を知らせなかった。解析に向け関連する可能性のある事象を全て特定するため、治験データベースへの問合せを行い、あらゆる死亡の他に、心臓障害 SOC、血管障害 SOC、中枢神経 SOC のいずれかと関連するプライマリーSOC 又は PT ごとに、投与前及び投与中に発現した SAE を原因や発現時期に関わらず収集した。

この問合せにより、心血管系の原因と関連した可能性のある SAE が 35 名に特定された。これらの患者と、前述の EFC13579 試験の 14 名を合わせ、盲検下レビューのために判定者へ提出した。計 49 名中 28 名の患者に、心血管系と判定された事象が計 29 件認められた。以下の複合エンドポイントに基づきこれらの事象の評価を進めた。

- MACE：心血管死、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中
- MACE + 不安定狭心症による入院（緊急血行再建の有無を問わない）
- 心血管死：突然心臓死、心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、心不全（うっ血性心不全）又はその他の心血管死

心血管イベント判定委員会の手順、並びに、盲検化された心臓専門医が患者を知らされる前に行った提案を取り入れた判定エンドポイントの定義の詳細は、「Cardiovascular Adjudication Committee Charter」に示されている。統計解析の詳細は、「Statistical Analysis Plan for Assessment of Adjudicated Cardiovascular Events and Deaths in Asthma Phase 2/3 Clinical Trials」に示されている。これらの資料は、Module 5.3.5.3 [Statistical Technical Document]、[CV adjudication output]及び[CV adjudication charter]として添付した。

治験依頼者は、心血管イベントの解析を実施するにあたり、事象数が少ないこと、並びに、この試験では両用量群の有効性、バイオマーカーの効果及び安全性プロファイルが同様であったことを考慮し、デュピルマブ群 2 群を併合した。したがって、結果の解釈は、デュピルマブ併合群とプラセボ併合群との比較に焦点を当てたものである。

併合安全性解析対象集団では、上述のとおり規定した MACE の発現頻度は同様で、デュピルマブ併合群では 0.3%（5/1567 名、すなわち 0.32%）及びプラセボ群では 0.3%（2/792 名、すなわち 0.25%）であり、リスク差は 0.1%（95%CI：−0.5%, 0.6%）であった（表 43）。曝露補正後の発現頻度は、デュピルマブ併合群で 0.3 名/100 人年及びプラセボ群で 0.3 名/100 人年であった（表 42）。

MACE + 不安定狭心症による入院の発現頻度は、デュピルマブ併合群では 0.4%及びプラセボ群では 0.3%であり、リスク差は 0.1 %（95%CI：−0.4%, 0.7%）であった。曝露補正後の発現頻度は、デュピルマブ併合群では 0.4 名/100 人年及びプラセボ群では 0.3 名/100 人年であった。

心血管死の発現頻度は、デュピルマブ併合群では 0.2%及びプラセボ群では 0.1%であり、リスク差は 0.1%（95%CI：−0.4%, 0.5%）とプラセボ群が良好であった。曝露補正後の発現頻度は、デュピルマブ併合群では 0.2 名/100 人年及びプラセボ群では 0.1 名/100 人年であった。

表 42 - 判定された心血管複合エンドポイントの曝露補正後の発現頻度 - 併合安全性解析対象集団

Adjudicated Composite Endpoint/ Event nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
MACE	2/730.6 (0.3)	1/720.6 (0.1)	4/719.9 (0.6)	5/1440.5 (0.3)
MACE + hospitalization for unstable angina (with or without urgent revascularization)[a]	2/730.6 (0.3)	1/720.6 (0.1)	5/719.4 (0.7)	6/1440.0 (0.4)
Cardiovascular death	1/731.0 (0.1)	0/720.8	3/720.1 (0.4)	3/1440.9 (0.2)
Sudden cardiac death	0/731.0	0/720.8	2/720.2 (0.3)	2/1441.1 (0.1)
Congestive heart failure	0/731.0	0/720.8	1/720.1 (0.1)	1/1440.9 (<0.1)
Pulmonary embolism	1/731.0 (0.1)	0/720.8	0/720.2	0/1441.1
Non-fatal cardiovascular event				
Arrhythmia not associated with ischemia	0/731.0	0/720.8	2/718.9 (0.3)	2/1439.7 (0.1)
Other	2/730.1 (0.3)	2/719.1 (0.3)	2/718.6 (0.3)	4/1437.7 (0.3)
Non-fatal myocardial infarction	0/731.0	1/720.6 (0.1)	1/720.1 (0.1)	2/1440.6 (0.1)
Unstable angina	0/731.0	0/720.8	1/719.8 (0.1)	1/1440.6 (<0.1)
Venous thromboembolic event	0/731.0	0/720.8	1/719.8 (0.1)	1/1440.6 (<0.1)
Stroke	1/730.6 (0.1)	0/720.8	0/720.2	0/1441.1

Studies DRI12544 and EFC13579
MACE: Major Adverse Cardiac Event includes cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke; CHF=congestive heart failure
[a] Hospitalization for unstable angina (with or without urgent revascularization) is defined as an adjudicated event of unstable angina (with or without urgent revascularization) where the event was reported with a seriousness criterion of hospitalization in the clinical database.
nP=number of patients with an event. PY= patient-years. nP/100 PY= number of patients with at least one event per 100 patient-year.
Note: For patients with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for patients without event, patient-years correspond to total duration of exposure in the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017_ADJ/REPORT/PGM/ae_socpt_adj_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_adj_py_dq_s_t_i.rtf ([redacted]- 16:39)

表 43 - 判定された心血管複合エンドポイントの発現頻度及びリスク差 - 併合安全性解析対象集団

Adjudicated composite endpoint	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	Risk Difference (95% CI) Dupilumab 200 mg q2w vs placebo	Risk Difference (95% CI) Dupilumab 300 mg q2w vs placebo	Risk Difference (95% CI) Combined dupilumab vs placebo
MACE	2 (0.3%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)	5 (0.3%)	-0.1% (-0.7% , 0.4%)	0.3% (-0.5% , 1.0%)	0.1% (-0.5% , 0.6%)
MACE + hospitalization for unstable angina (with or without urgent revascularization)[a]	2 (0.3%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	6 (0.4%)	-0.1% (-0.7% , 0.4%)	0.4% (-0.4% , 1.2%)	0.1% (-0.4% , 0.7%)
Cardiovascular death	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)	-0.1% (-0.5% , 0.2%)	0.3% (-0.4% , 0.9%)	0.1% (-0.4% , 0.5%)

MACE: Major Adverse Cardiac Event includes cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke

a Hospitalization for unstable angina (with or without urgent revascularization) is defined as an adjudicated event of unstable angina (with or without urgent revascularization) where the event was reported with a seriousness criterion of hospitalization in the clinical database.

The asymptotic CIs for the relative risk difference are provided.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017_ADJ/REPORT/PGM/ae_aesi_incid_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_incid_dq_s_t_i.rtf ([redacted]- 3:42)

EFC13579 試験では、判定された重篤な心血管イベントの発現頻度、リスク差及び曝露補正後の発現頻度を、Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Table 73]、[Table 74]及び[Table 75]にそれぞれ示した。

LTS12551 試験では、先行試験でデュピルマブ 300 mg、200 mg 又はプラセボを投与された患者が含まれるが、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された患者全体で 1 名（曝露補正後の発現割合 0.1 名/100 人年未満）に MACE が認められた。併合安全性解析対象集団で見られたデュピルマブ 300 mg q2w 群での差異（曝露補正後の発現割合 0.6 名/100 人年）は、他の試験と隔たった所見であることが示唆された。

DRI12544 試験では、デュピルマブ 300 mg q4w 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に MACE（死亡）が 1 件報告された。詳細は3.2.4項に示す。

ACT11457 試験及び EFC13691 試験では、MACE の事象は認められなかった。

要約すると、心血管イベントの広域データベース検索を実施後、独立した心臓専門医 3 名により盲検下での判定を行ったが、MACE、MACE + 不安定狭心症による入院及び心血管死について、デュピルマブ及びプラセボ間での安全性プロファイルの明らかな差異は裏付けられなかった。EFC13579 試験では、数値的には、デュピルマブ 300 mg q2w 群の発現割合は 200 mg q2w 群に比べて高かった。しかし、発現数が少なく、また、判定された心血管死の最少件数はプラセボ群ではなくデュピルマブ 200 mg q2w 群で認められたことから、用量との一貫性はなかった。他の喘息患者対象試験又は AD の臨床プログラムでは、投与群間での差異は認められなかった。LTS12551 試験（全ての患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与）での MACE 発現頻度は、先行試験の EFC13579 試験より低かった。

3.4 デュピルマブと関連性のある有害事象

安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）を対象とし、デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）の主要な評価を実施した。多段階式のプロセスで ADR を選択した。最初に、TEAE（PT）の発現割合がスクリーニング基準に合致する TEAE を選択した。スクリーニング基準は、いずれかのデュピルマブ投与群における発現割合が 2%以上の PT で、かつプラセボ群に比べ発現割合が 1%以上高く、リスク比の 95%CI の下限がプラセボを上回って 1 を超えるものとした。そして、死に至る転帰、重篤性及び重症度の基準で選択し、続いて治験薬投与への影響（投与中止に至ったもの）により、ADR を選択した。

中等症から重症の喘息患者では TEAE 発現頻度が高いことを考慮し、また、同様の患者集団で近年承認された生物製剤と同様に、重要な ADR を特定するため 3%をカット基準とすることは適切であると判断した。

全ての TEAE をレビューし、併合安全性解析対象集団のデュピルマブ併合群で 3%以上の患者に認められた ADR を特定した。ADR の一覧を表 44に示す。全投与群で注射部位紅斑の発現頻度が最も高

く、デュピルマブ 200 mg q2w 群（12.5%）及び 300 mg q2w 群（16.8%）のいずれも、プラセボ群（5.9%）より高かった。

表 44 - 発現割合が 3%以上の ADR - 併合安全性解析対象集団

Adverse Drug Reaction	Dupilumab (Integrated Safety Database)		
	Dupilumab 200 mg q2w N=779 n (%)	Dupilumab 300 mg q2w N= 788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
注射部位紅斑	97 (12.5%)	132 (16.8%)	47 (5.9%)
注射部位浮腫	27 (3.5%)	48 (6.1%)	8 (1.0%)
注射部位そう痒感	31 (4.0%)	43 (5.5%)	9 (1.1%)

Source: Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1.4.1.13

アナフィラキシー反応

安全性プールでは、アナフィラキシー反応（AESI）が 5 名の患者で認められた。そのうち 4 名は治験薬との関連を否定され、3 名は明らかな誘発物質が特定された（3.2.7.2.1項）。残り 1 名は、デュピルマブとの因果関係を否定されなかった。治験依頼者はこの 1 名によりアナフィラキシー反応をデュピルマブの ADR と判断した。

結膜炎、眼瞼炎、眼そう痒症、眼乾燥

これらの事象は、AD プログラムで ADR として特定されたが、喘息プログラムでは投与群間での差異は認められなかった。

ヘルペス関連事象

ヘルペス関連事象は、AD プログラムで ADR として特定されたが、喘息プログラムでは投与群間での差異は認められなかった。

上述の方法で特定された事象に加え、1 つ以上の試験で数値上の投与群間での差異が認められ、臨床的に注目すべき可能性があると考えられた 3 つのカテゴリーの事象についてもレビューした。このカテゴリーとは、好酸球増加症関連の TEAE、心血管イベント、肝胆道系障害である。

好酸球増加症関連の TEAE

好酸球増加症関連の TEAE で認められた投与群間での差異は、複数の理由から ADR として臨床的に関連すると判断しなかった。好酸球増加症関連の TEAE は、ほとんどの場合、一時的な臨床検査値の異常であり、臨床的に関連する AE を伴っていなかった。さらに、好酸球数が増加した患者では、投与群全体と比較したとき、FEV_1 及び喘息増悪の改善における効果がより大きかった。デュピルマブ

による曝露期間がより長い非盲検延長試験（LTS12551 試験）では、好酸球増加症関連の TEAE が経時的に増えることはなかった。喘息患者及び AD 患者を対象とした試験で認められた血中好酸球数の一時的な増加は、現在認識されているデュピルマブの作用機序と一致する。デュピルマブは、IL-4Rα 受容体を阻害することにより、組織レベルでのアレルギー性炎症の主要経路を阻害する。その結果、好酸球の末梢血から組織への浸潤が阻害されたことにより、一部の患者で一時的な末梢血中好酸球数の増加が認められたと考えられる。チリダニで炎症を誘発させたマウスモデルにおいて、デュピルマブによる IL-4Rα 阻害の結果、ケモカイン Ccl11（Eotaxin-1）が減少することにより、肺など標的組織への好酸球の浸潤が直接阻害される。以上の結果から、IL-4 及び IL-13 活性の阻害により、組織内の好酸球数が減少し、組織内の好酸球の活性が大幅に低下することが示唆される（[Module 2.6.2]）。まれに、喘息患者が好酸球性肺炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症といった血管炎の臨床的特徴を呈する重篤な全身性の好酸球増加を来すことがあるが、これらの多くは全身性ステロイド療法で治療される。これらの事象は、全てではないが、OCS の減量と関連することが多い。この現象は、フルチカゾン、オマリズマブ、モンテルカストなどの喘息に対する抗炎症療法の多くの承認薬で認められている。以上を考慮し、好酸球増加症関連の TEAE をデュピルマブの ADR としなかった。

心血管イベント

EFC13579 試験で心臓障害（SOC）の SAE の発現頻度に数値的な投与群間での差異が認められたことから、心血管イベントについてデータベースの広域検索を実施し、その後、独立した心臓専門医 3 名による盲検下での判定を行った。この判定解析から、MACE、MACE + 不安定狭心症による入院及び心血管死について、デュピルマブ及びプラセボ間での安全性プロファイルの明らかな差異は裏付けられなかった。数値的には、デュピルマブ 300 mg q2w 群の発現割合は 200 mg q2w 群に比べて高かった。しかし、発現数が少なく、また、判定された心血管死の最少件数はプラセボ群ではなくデュピルマブ 200 mg q2w 群で認められたことから、用量との一貫性はなかった。デュピルマブによる曝露期間がより長い非盲検延長試験（LTS12551 試験）では、全ての患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したが、心血管イベント（MACE、MACE + 不安定狭心症による入院、心血管死）の発現頻度が経時的に増えることはなかった。その他の喘息患者対象試験において、MACE、MACE + 不安定狭心症による入院、心血管死の投与群間での差異は認められず、また、AD の臨床プログラムで認められた心臓障害（SOC）にも投与群間での差異は認められなかった。したがって、心血管イベントをデュピルマブの ADR としなかった。

肝胆道系障害

EFC13579 試験では、肝胆道系障害（SOC）の TEAE が認められた患者の割合が、プラセボ群よりデュピルマブ投与群で数値的に高かった。喘息又は AD 患者を対象としたその他のプラセボ対照試験では、同様の差異は認められなかった。デュピルマブによる曝露期間がより長い非盲検延長試験

（LTS12551 試験）では、肝胆道系障害が経時的に増えることはなかった。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であり、非重篤であった。関連する臨床検査値に PCSA が認められる傾向はなかった。デュピルマブの臨床プログラムで、肝胆道系障害（SOC）の AE 又は胆石症のリスク増加を示すエビデンスは全体的に認められなかったことから、EFC13579 試験での所見をデュピルマブの ADR を示すものと判断しなかった。

3.5 SUSARS

データカットオフ時点（表 2）に進行中であった試験の SUSAR を以下に示す。

3.5.1 喘息患者を対象とした進行中の試験

3.5.1.1 EFC13579 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に、EFC13579 試験で新たに報告された SUSAR 又は死亡に至った患者はいなかった。既に報告された被験者番号 [redacted]（3.3.1項の詳述参照）について、発現日が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の慢性好酸球性肺炎の SAE が 1 件報告され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入手した追加情報により、この事象を非 AESI から AESI へアップグレードした。

3.5.1.2 EFC13691 試験（データカットオフ時点 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点に、EFC13691 試験で報告された SUSAR 又は死亡に至る患者はいなかった。

3.5.1.3 PDY14192 試験（データカットオフ時点 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点に、PDY14192 試験で報告された SUSAR 又は死亡に至る患者はいなかった。

3.5.1.4 EFC14153 試験（データカットオフ時点 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点に、EFC14153 試験で報告された SUSAR 又は死亡に至る患者はいなかった。

3.5.1.5 LTS12551 試験

3.5.1.5.1 PDY14192 試験から移行した盲検下の患者（データカットオフ時点 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、LTS12551 試験で 1 件の SUSAR が報告された。事象は、PDY14192 試験から移行した盲検下の患者（被験者番号 [redacted]）の自然流産であった。

事象の発現日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。入手した追加情報によると、この患者は事象から回復した。

3.5.1.5.2 DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から移行した非盲検下の患者（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の期間に、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から移行した非盲検の患者に、2 件の新たな SUSAR が報告された。患者は、[redacted]（注射部位反応）及び[redacted]（錯感覚）である。これらの患者は Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3] に示した。

このほか、7 名の患者の追加情報を添付した。この 9 名の患者の一覧を表 45に示す。被験者番号[redacted]の自然流産（双生児の妊娠）は、当初、関連なしとして提出されたが、関連ありに変更された。

これら 9 名の患者の CIOMS を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3]に添付した。

表 45 - DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から LTS12551 試験に移行した患者における SUSAR の一覧（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの期間）

Patient Number	Preferred Term	Event start date	Event outcome
[redacted] (EFC13579 から移行)	注射部位反応	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted] (EFC13691 から移行)	錯感覚	[redacted]-20[redacted]	Recovering/ Resolving
SUSAR の追加情報が得られた患者			
[redacted]	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]-20[redacted]	Fatal
[redacted]	自然流産	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	[redacted]-20[redacted]	Recovering/ Resolving
[redacted]	過敏症（2 件）	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	大腸ポリープ	[redacted] 20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	心房細動	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	回転性めまい	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved

3.5.2 他の適応症患者を対象とした進行中の試験

3.5.2.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験

AD 患者対象の進行中の試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、2 件の死亡が報告された（いずれの事象も治験責任医師によりデュピルマブと関連なしと判断された）（表 46）。

SUSAR は R668-AD-1225 試験で計 30 件が報告され、その他の試験では報告されなかった（表 47）。これらの患者の CIOMS を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3]に示した。

表 46 - 進行中の AD 患者対象試験における死亡例の一覧

Patient Number	Reported Term	Preferred Term	Related to IMP	Event start date
[redacted]	自然原因による死亡	死亡	No	[redacted]20[redacted]
[redacted]	死亡（原因不明）	死亡	No	[redacted]-20[redacted]

表 47 - 進行中の AD 患者対象試験における SUSAR の一覧

Patient Number	Preferred Term	Event start date	Event outcome
[redacted]	てんかん	[redacted]0[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	ホジキン病	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	前立腺癌	[redacted]-20[redacted]	Recovering/ Resolving
[redacted]	腸炎	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	ヘルペス眼感染	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	インフルエンザ	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	血清病	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	角膜びらん （3 件のエピソード）	[redacted]-20 -20 -20	Recovered/ Resolved With Sequelae
[redacted]	卵巣嚢胞	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	片頭痛	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	気管支炎	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	結腸癌	[redacted]20[redacted]	Recovering/ Resolving
[redacted]	播種性帯状疱疹	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved With Sequelae
[redacted]	尿路性敗血症	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved

Patient Number	Preferred Term	Event start date	Event outcome
[redacted]	形質細胞種	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	形質細胞性骨髄腫	[redacted]20[redacted]	Recovering/ Resolving
[redacted]	眼瞼外反	[redacted]20[redacted]	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	薬疹	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	肺感染	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	インフルエンザ	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	肺炎	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	感覚鈍麻	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	乳管内増殖性病変	[redacted]-20[redacted]	Recovering/ Resolving
[redacted]	胃腸炎	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	狭心症	[redacted]-20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	結節性紅斑	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	子宮癌	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved With Sequelae
[redacted]	肺炎	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved
[redacted]	ホジキン病	[redacted]20[redacted]	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	細菌重複感染	[redacted]20[redacted]	Recovered/ Resolved

3.5.2.2 鼻茸患者を対象とした試験

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、鼻茸患者を対象とした進行中の試験で、2件の SUSAR が報告された。

- EFC14280 試験：被験者番号[redacted]（好酸球増加症、転帰は回復、患者は回復した）
- EFC14146 試験：被験者番号[redacted]（ギラン・バレー症候群、事象は回復せず、患者は回復していない）

これらの患者の CIOMS を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3]に示した。

3.5.2.3　好酸球性食道炎患者を対象とした試験

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、酸球性食道炎患者を対象とした進行中の試験（R668-EE-1324 試験）で報告された SUSAR 又は死亡した患者はなかった。

3.5.2.4　各適応症全体にわたる SUSAR の要約

各適応症別の SUSAR のレビューを実施したが、デュピルマブの安全性プロファイルは変更されない。新たな安全性シグナルは認められなかった。

3.6　個別有害事象の文章による説明

全ての完了した第 2 相及び第 3 相試験について、死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、AESI 及び妊娠の個別症例の詳細を各 CSR に示した。

ACT11457 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験及び LTS12551 試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験の患者が移行）の個別症例の詳細は、各試験の CSR に示した。

第 2b 相 DRI12544 試験の個別症例の詳細は、CSR（Module 5.3.5.1-2 DRI12544）に含まれているが、本申請時に追記又は更新した個別症例を Module 5.3.5.3 ISS に示した。

各試験の個別症例の詳細の記載箇所の一覧を表 48に示す。

表 48 - 総括報告書の個別症例の詳細の記載箇所

Module	Study Number	Patient narrative appendices
5.3.5.1	DRI12544	Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] [15.3.3 Patient narratives – Deaths] [15.3.3 Patient narratives – SAE] [15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE] [15.3.3 Patient narratives – AESI] [15.3.3 Patient narratives - AE leading to treatment discontinuation]
5.3.5.3	DRI12544 (additional narratives)	Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2]
5.3.5.1	EFC13579	Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] [15.3.3 Patient narratives – Deaths] [15.3.3 Patient narratives – SAE] [15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE] [15.3.3 Patient narratives – AESI] [15.3.3 Patient narratives - Other significant event]

Module	Study Number	Patient narrative appendices
5.3.5.1	ACT11457	Module 5.3.5.1-1 ACT11457 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] [15.3.3 Patient narratives – SAE] [15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE] [15.3.3 Patient narratives – Other significant AE]
5.3.5.1	EFC13691	Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] [15.3.3 Patient narratives – SAE] [15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE] [15.3.3 Patient narratives – AESI] [15.3.3 Patient narratives - Other significant event]
5.3.5.2	LTS12551	Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] [15.3.3 Patient narratives – Deaths] [15.3.3 Patient narratives – SAE] [15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE] [15.3.3 Patient narratives – AESI] [15.3.3 Patient narratives - Other significant event]

4　臨床検査値の評価

4.1　血液学的検査

4.1.1　赤血球及び血小板

4.1.1.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、血液学的検査項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数及び血小板数）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.1.1]）。

投与期間中のヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数及び血小板数の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.1.2]～[Appendix 1.5.1.1.9]に図示した。

PCSA

赤血球及び血小板に関する PCSA の発現頻度は、投与群間で同様であった（表 49）。

デュピルマブ 200 mg q2w 群の患者 1 名（被験者番号 [redacted]）に、重篤な TEAE の鎌状赤血球貧血（悪化）として報告されたヘモグロビン／ヘマトクリット減少の PCSA が認められた。本事象について以下に要約する。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群の 39 歳黒人女性患者（被験者番号 [redacted]）：患者は、1980 年から鎌状赤血球貧血の病歴を有していた。Day 109 に、「鎌状赤血球貧血の悪化」（鎌状赤血球貧血）と報告された中等度の SAE を発現した。Day 109、左腕へと放散する胸痛が突発し（持続時間は約 5 分）、患者は救急外来を受診した。救急外来到着時、患者は、左二頭筋及び三頭筋に疼痛を訴えたが（疼痛スケール：9/10）、この時点では、胸痛は否定された。また、患者は、過去数週間にわたり浮動性めまい及び月経過多を経験したとも報告した。ベースライン値はヘモグロビンが 89 g/L、ヘマトクリットが 0.31 であった（いずれも正常範囲未満）。ヘモグロビン値及びヘマトクリット値は、Day 86 及び Day 113 に低下した（ヘモグロビン値はそれぞれ 78 g/L 及び 77 g/L に低下、ヘマトクリット値はそれぞれ 0.28 及び 0.26 に低下）。Day 110、経口鉄サプリメントを含む治療が開始された。入院中に行われた心血管検査に基づき、基礎疾患の心臓病が疑わしいと判断された。治験責任医師によると、貧血の原因として最も可能性が高いのは婦人科疾患であった。Day 141、ヘモグロビン及びヘマトクリット値がベースラインレベルに回復し（それぞれ 94 g/L 及び 0.32）、事象から回復した。Day 110、患者は退院した。

治験責任医師は、事象と治験薬の関連はないと判断した。Day 366、治験薬の最終投与が行われた。更なる情報は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

赤血球数及び血小板数の PCSA が認められた患者の一覧を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.6.1]に示した。

表 49 - 赤血球数及び血小板数に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Hemoglobin				
≤ 115 g/L (Male); ≤ 95 g/L (Female) (< 100 g/L Adolescents)	15/790 (1.9%)	19/775 (2.5%)	23/784 (2.9%)	42/1559 (2.7%)
≥ 185 g/L (Male); ≥ 165 g/L (Female) (≥ 200 g/L Adolescents)	9/790 (1.1%)	7/775 (0.9%)	5/784 (0.6%)	12/1559 (0.8%)
Decrease from baseline ≥ 20 g/L	58/789 (7.4%)	73/774 (9.4%)	92/784 (11.7%)	165/1558 (10.6%)
Hematocrit				
≤ 0.37 v/v (Male); ≤ 0.32 v/v (Female) (< 0.32 v/v)	33/790 (4.2%)	38/775 (4.9%)	34/783 (4.3%)	72/1558 (4.6%)
≥ 0.55 v/v (Male); ≥ 0.5 v/v (Female) (> 0.47 v/v)	50/790 (6.3%)	39/775 (5.0%)	36/783 (4.6%)	75/1558 (4.8%)
RBC				
≥ 6 Tera/L	16/789 (2.0%)	26/775 (3.4%)	15/784 (1.9%)	41/1559 (2.6%)
Platelets				
< 100 Giga/L	6/788 (0.8%)	2/774 (0.3%)	9/784 (1.1%)	11/1558 (0.7%)
≥ 700 Giga/L	4/788 (0.5%)	1/774 (0.1%)	1/784 (0.1%)	2/1558 (0.1%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
Note: The adolescent criteria are provided in parentheses.
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within an age and treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_rbc_trt_s_t_i.rtf ([redacted]- 11:55)

4.1.1.2　EFC13691 試験

デュピルマブ群及びプラセボ群では、血液学的検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.1.1]）。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板に関する PCSA の発現頻度は、投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.1.2]）。

赤血球又は血小板の臨床検査値異常と関連する重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者はいなかった。

4.1.1.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

赤血球及び血小板の検査項目で、意味のあるベースラインからの経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.1.1]）。

赤血球及び血小板の PCSA が認められた患者数は全体的に少なく、両先行試験の投与群間で臨床的に意味のある差異は見られなかった。最も多く報告された PCSA は、ヘモグロビンのベースラインから 2 g/dL（6.5%）以上の減少であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 64]）。

赤血球又は血小板に関わる PCSA を重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE とされた患者はいなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

赤血球及び血小板の検査項目に、意味のあるベースラインからの経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.1.1]）。

赤血球及び血小板の PCSA が認められた患者数は全体的に少なく、先行試験の投与群間で臨床的に意味のある差異は見られなかった。最も多く報告された PCSA は、ヘモグロビンのベースラインから 2 g/dL（6.5%）以上の減少であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 65]）。

赤血球又は血小板に関わる PCSA を重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE とされた患者はいなかった。

4.1.2　白血球

4.1.2.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、白血球検査項目（白血球数、好中球、リンパ球、単球及び好塩基球）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.2.1]）。

デュピルマブ群ではプラセボ群と比べ、好酸球数の一過性の増加が認められた。この増加は、Week 4 から Week 24 まで明らかであった。好酸球数の評価は3.3.1項に示す。

PCSA

白血球数及び白血球分画の PCSA が認められた患者の割合は、好酸球を除き投与群間で同様であった。好酸球数増加の PCSA の発現頻度は、デュピルマブ併合群でプラセボ群に比べ高かった（33.7% 及び 27.8%、表 50）。

デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 3 名に好酸球数増加の重篤な TEAE が発現した（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]：好酸球増加症、被験者番号 [redacted]：慢性好酸球性肺炎）。好酸球増加症関連の TEAE の詳細は3.3.1項に示す。

プラセボ群の患者 1 名（被験者番号 [redacted]）に、以下に示す重篤な TEAE の好中球減少症が発現した。

- プラセボ群の 42 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 61、好中球数が 0.81 Giga/L（ベースライン時：3.70 Giga/L）に減少した。同日、好中球減少症として軽度の SAE が報告された。感染の徴候は見られず、好中球減少症の原因を究明するための検査は行われなかった。事象に対する治療は行われなかった。治験薬の投与は中断され、Day 99 に再開された。Day 70、好中球数が 1.78 Giga/L に増加し、患者は回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬の関連があると判断した。更なる情報は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

以下の患者に、白血球の PCSA が認められ、治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE として報告された。なお、好酸球増加症関連の TEAE の詳細は3.3.1項に示す。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群の 2 名（被験者番号 [redacted]：好酸球増加症、被験者番号 [redacted]：好中球減少症）
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 5 名（被験者番号 [redacted]：好酸球増加症、被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]：好酸球数増加、被験者番号 [redacted]：好中球数減少）
- プラセボ群の 2 名（被験者番号 [redacted]：好酸球増加症、被験者番号 [redacted]：好中球減少症）

患者の更なる情報は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

白血球数の PCSA が認められた患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.6.2]に示した。

表 50 - 白血球数に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
WBC				
< 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black) (< 4.5 Giga/L)	23/790 (2.9%)	18/775 (2.3%)	29/784 (3.7%)	47/1559 (3.0%)
≥ 16.0 (> 13.5) Giga/L	20/790 (2.5%)	20/775 (2.6%)	20/784 (2.6%)	40/1559 (2.6%)
Neutrophils				
< 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black) (< 1.2 Giga/L)	64/788 (8.1%)	57/775 (7.4%)	73/784 (9.3%)	130/1559 (8.3%)
> 1 ULN (Adolescents only)	7/39 (17.9%)	7/34 (20.6%)	8/34 (23.5%)	15/68 (22.1%)
Lymphocytes				
< 0.6 Giga/L (Adolescents only)	1/39 (2.6%)	0/34	0/34	0/68
> 4.0 (> 6.0) Giga/L	99/788 (12.6%)	75/775 (9.7%)	65/784 (8.3%)	140/1559 (9.0%)
Monocytes				
> 0.7 Giga/L	209/788 (26.5%)	174/775 (22.5%)	180/784 (23.0%)	354/1559 (22.7%)
Basophils				
> 0.1 Giga/L (Adults only)	127/749 (17.0%)	130/741 (17.5%)	128/750 (17.1%)	258/1491 (17.3%)
Eosinophils				
> 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L)	219/789 (27.8%)	268/775 (34.6%)	257/784 (32.8%)	525/1559 (33.7%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
Note: The adolescent criteria are provided in parentheses.
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within an age and treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_wbc_trt_s_t_i.rtf ([redacted]- 12:30)

4.1.2.2　EFC13691 試験

好酸球以外の白血球検査項目で、意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.1.1]）。好酸球増加症関連の TEAE の詳細は3.3.1項に示す。

4.1.2.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

好酸球数以外の白血球検査項目で、意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.1.1]）。好酸球増加症関連の TEAE の詳細は3.3.1項に示す。

白血球に関わる PCSA で SAE と判断された患者はいなかった。

治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE として報告された白血球に関わる PCSA を認めた患者は 5 名であった：好酸球増加症（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（被験者番号 [redacted]）、及び好中球減少症（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）。各患者の更なる情報は、Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]に示した。

EFC13691 試験から移行した患者

好酸球数以外の白血球検査項目で、意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.1.1]）。好酸球増加症関連の TEAE の詳細は3.3.1項に示す。

白血球に関わる PCSA で SAE と判断された患者はいなかった。

治験薬の投与中止に至った非重篤な TEAE として、1 名の患者に好酸球増加症が発現した（被験者番号 [redacted]）。患者の更なる情報は、Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.3. 4.12]に示した。

4.1.3　血中好酸球数に関する特別な評価

4.1.3.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

3.3.1項で示した好酸球数に関する評価に加え、以下の解析を Module 5.3.5.3 ISS に示した。

- 投与群別の好酸球数のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時的推移をベースライン時の好酸球数が 0.5 Giga/L 未満及び 0.5 Giga/L 以上の患者別に plot（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.1]及び[Appendix 1.5.4.2]）。
- 投与群別のベースライン後の好酸球数ピーク値が、0.5 Giga/L 未満、0.5 Giga/L 以上 1 Giga/L 未満、1 Giga/L 以上 1.5 Giga/L 未満、1.5 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満、3 Giga/L 以上 5 Giga/L 未満、5 Giga/L 以上の患者数及び割合をベースライン時の好酸球数別に要約（ベースライン値に関わらない要約：Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.5]、ベースラインの好酸球数が 0.5 Giga/L 未満、

0.5 Giga/L 以上 1 Giga/L 未満、1 Giga/L 以上 1.5 Giga/L 未満、1.5 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満、3 Giga/L 以上 5 Giga/L 未満、5 Giga/L 以上、欠測別の要約：Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.6]）。

- 増加した好酸球数が正常化（すなわち、0.5 Giga/L 以下又は ULN が 0.5 Giga/L 超の場合は ULN 以下）した患者数及び割合の要約。正常化のカテゴリーは、正常化せず、治験薬の投与中止前に正常化、治験薬の投与中止後に正常化とした。増加した好酸球数のカテゴリーは、0.5 Giga/L 超（又は ULN 超）1 Giga/L 未満、1 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満、3 Giga/L 以上 5 Giga/L 未満、5 Giga/L 以上とした。なお、患者は最大の増加カテゴリーのみに集計された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.7]）。
- 投与群別に治験薬投与期間中の好酸球数最大値の分布を示す Box plot（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.3]）。
- TEAE 期間全体での好酸球数最大値（Giga/L）の Shift plot（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.4]）。

ベースライン時の好酸球数が 0.5 Giga/L 未満の場合、ベースライン後の好酸球数が 1 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満に増加した患者は、デュピルマブ群（148/1213 名、12.2%）の方がプラセボ群（41/612 名、6.7%）より多かった。また、ベースライン後の好酸球数が 3 Giga/L 以上に増加した患者は、デュピルマブ群（14/1213 名、1.2%）の方がプラセボ群（2/612 名、0.3%）より更に多かった。すなわち、好酸球数増加の程度は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも明白であった。この傾向は、ベースラインの好酸球数が別のカテゴリー（0.5 Giga/L 以上 1 Giga/L 未満及び 1 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満）に属する患者でも観察された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.6]）。ベースライン後の好酸球数ピーク値が 1 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満及び 3 Giga/L 以上の患者は、デュピルマブ群（それぞれ 21.3%及び 3.8%）の方がプラセボ群（それぞれ 17.0%及び 0.8%）より多かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.5]、[Appendix 1.5.4.3]及び[Appendix 1.5.4.4]）。治験薬投与下に発現した好酸球数増加は、主にベースラインの好酸球数が 0.5 Giga/L 未満の患者に比べ、0.5 Giga/L 以上の患者で多く観察された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.6]、[Appendix 1.5.4.1]及び[Appendix 1.5.4.2]）。

治験薬投与下に発現したベースラインを上回る好酸球数増加を認めた患者は、3 つのサブセットに分類可能であった。全体的に見ると、大部分の患者で投与中（治験薬の投与中止前）に好酸球数が正常化し、少数の患者で治験薬の投与中止後に好酸球数が正常化し、極めて少数の患者では当該患者の観察期間中に好酸球数が正常化しなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.7]）。

4.1.3.2　EFC13691 試験

3.3.1項で示した好酸球数に関する評価に加え、更なる情報を Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.1.1.1]に示した。

4.1.3.3 LTS12551 試験

3.3.1項で示した好酸球数に関する評価に加え、更なる情報を Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.1.2.2]に示した。

4.2 血液生化学検査

4.2.1 代謝機能検査

4.2.1.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、代謝機能検査項目（グルコース、総コレステロール、総タンパク、アルブミン及びクレアチンキナーゼ）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.3.1]）。

投与期間中の代謝機能検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.3.2]～[Appendix 1.5.1.3.15]に図示した。

PCSA

代謝機能検査項目の PCSA が認められた患者の割合は、投与群間で同様であった（表 51）。

重篤な TEAE として報告された、代謝機能検査項目に関わる臨床検査値異常は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った血中 CPK 増加が、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 3 名及びプラセボ群で 1 名に発現した。全ての患者は 1 名（デュピルマブ 200 mg q2w 群）を除き、データカットオフ時点で回復又は軽快であった。4 名中 3 名の患者はベースライン時に CPK が増加していた。いずれの患者からも、CPK 増加前の運動や激しい労作に関する既往の報告はなかった。これらの患者の経過を以下に要約する。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群のフランスの 56 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：湿疹、胃十二指腸潰瘍、胃食道逆流性疾患、高血圧及び筋痙縮の病歴があった。患者の報告によると、少なくとも月 1 回、アルコール飲料を 2 杯以上摂取していた。Day 7、非重篤の黄疸（「エチル中毒［アルコール中毒］による黄疸」と報告）が発現した。事象発現前の Day 1 に実施した肝機能検査はほぼ正常範囲内であった。黄疸に対し治療は行われなかった。本事象による治験薬に対する処置はなかった。同日、患者は回復した。Day 58、患者に中等度の血中 CPK 増加（CPK 増加の悪化と報告された）が発現した。同日の臨床検査によると、CPK は 656 IU/L（正常範囲：24～207 IU/L、ベースライン値：486 IU/L）であった。Day 59、患者に TEAE の非心臓性胸痛（胸痛の悪化と報告［原因は心臓以外］）が発現した。Day 72、患者に筋痙縮（両脚の筋痙攣エピソードとして報告された［原因不明］）が発現した。Day 310 に TEAE の非心臓性胸痛から回復した。TEAE の筋痙縮からは未回復であった。Day 131 に CPK の最高値の

1154 IU/L が報告された。CPK 増加に対し治療は行われなかった。本事象により治験薬は投与中止され、最終投与日は Day 155 であった。報告時点で、患者は未回復であった。Day 414、最終の CPK 値は正常範囲内（104 IU/L）であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群のウクライナの 42 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：重要な病歴なし。Day 69、血中 CPK 増加（原因不明で臨床症状を伴わない CPK の重大な増加と報告された）の軽度の TEAE が発現した。同日の臨床検査によると、CPK は 1997 IU/L であった（正常範囲：38～174 IU/L、ベースライン値：551 IU/L）。ALT は ULN 2.58 倍（ベースライン値：ULN 1.43 倍）、AST は ULN 1.02 倍（ベースライン値：ULN 0.86 倍）、乳酸脱水素酵素は ULN 1.07 倍、ビリルビンは正常範囲内であった。Day 76 に CPK の最高値の 2292 IU/L が報告された。治療は行われなかった。本事象により治験薬は投与中止され、最終投与日は Day 56 であった。Day 194、CPK は 480 IU/L、ALT は ULN 1.05 倍、AST 及びビリルビンは正常範囲内を示し、患者は回復した。最終の CPK 値は Day 376 の 491 IU/L であった。治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。
- デュピルマブ 200 mg q2w 群の米国の 35 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：アレルギー性鼻炎、AD 及び食物アレルギーの病歴があった。Day 57、TEAE の血中 CPK 増加（CPK 上昇と報告された）が発現し、その値は 3070 IU/L（正常範囲：24～169 IU/L、ベースライン値：62 IU/L）であった。本事象に対し治療は行われなかった。中等度の TEAE の湿疹（Day 49 に発現）及び血中 CPK 増加のため、治験薬は投与中止され、最終投与日は Day 57 であった。Day 85、CPK は正常範囲内を示し、患者は血中 CPK 増加の事象から回復した。治験責任医師により血中 CPK 増加の事象は治験薬との関連ありと判断された。
- プラセボ群の米国の 36 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：重要な病歴なし。Day 277、重度の血中 CPK 増加（原因不明の CPK 増加と報告された）が発現した。同日の臨床検査によると、CPK は 3032 IU/L（正常範囲：24～207 IU/L、ベースライン値：1288 IU/L）であった。Day 281 に CPK の最高値の 12 773 IU/L が報告された。同日、患者は軽度の TEAE として ALT 増加（ULN 3.60 倍）及び AST 増加（ULN 7.37 倍）が発現した。ALP 及び総ビリルビンは正常範囲内であった。事象の発現前及び発現中、患者に症状は見られなかった。治療として生理食塩水（塩化ナトリウム）が静脈内に投与された。本事象により治験薬は投与中止され、最終投与日は Day 277 であった。Day 297、患者は回復したと判断された。Day 450、最終の CPK 値は 1706 IU/L であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

各患者の更なる情報は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。
代謝機能検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.6.3]に示した。

表 51 - 代謝機能検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Glucose				
≤ 3.9 mmol/L and < LLN (< 2.7 mmol/L)	49/788 (6.2%)	40/775 (5.2%)	32/785 (4.1%)	72/1560 (4.6%)
≥ 11.1 (≥ 10) mmol/L (unfasted); ≥ 7 mmol/L (fasted)	131/788 (16.6%)	136/775 (17.5%)	141/785 (18.0%)	277/1560 (17.8%)
Glucose (US unit)				
≤ 70 mg/dL and < LLN (< 50 mg/dL)	49/788 (6.2%)	40/775 (5.2%)	32/785 (4.1%)	72/1560 (4.6%)
≥ 200 (≥ 180) mg/dL (unfasted); ≥ 126 mg/dL (fasted)	131/788 (16.6%)	136/775 (17.5%)	141/785 (18.0%)	277/1560 (17.8%)
Total cholesterol				
≥ 7.74 (≥ 6.2) mmol/L	44/788 (5.6%)	30/775 (3.9%)	48/785 (6.1%)	78/1560 (5.0%)
Total cholesterol (US unit)				
≥ 300 (≥ 240) mg/dL	44/788 (5.6%)	30/775 (3.9%)	48/785 (6.1%)	78/1560 (5.0%)
Creatine Kinase				
> 3 ULN	69/788 (8.8%)	61/775 (7.9%)	79/785 (10.1%)	140/1560 (9.0%)
> 10 ULN	11/788 (1.4%)	10/775 (1.3%)	16/785 (2.0%)	26/1560 (1.7%)
Total protein[a]				
<LLN	32/788 (4.1%)	24/775 (3.1%)	31/785 (3.9%)	55/1560 (3.5%)
>ULN	51/788 (6.5%)	61/775 (7.9%)	54/785 (6.9%)	115/1560 (7.4%)

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Albumin				
≤ 25 g/L	2/788 (0.3%)	1/775 (0.1%)	2/785 (0.3%)	3/1560 (0.2%)

a Out of normal range criteria used since PCSA criteria are not available.

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities

Note: The adolescent criteria are provided in parentheses.

The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within an age and treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.

A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.

For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the TEAE period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_met_trt_s_t_i.rtf ([redacted]- 12:48)

4.2.1.2　EFC13691 試験

デュピルマブ群及びプラセボ群では、代謝機能検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった。

代謝機能検査項目に関するPCSAの発現頻度は、投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 72]）。

代謝機能検査項目の臨床検査値異常と関連する重篤な又は治験薬の投与中止に至ったTEAEを発現した患者はいなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.2.2]）。

4.2.1.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

代謝機能検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.2.1]）。

患者全体で、グルコース減少の PCSA が 83 名（5.0%）に、グルコース増加の PCSA が 240 名（14.6%）に認められた。いずれの先行試験でも投与群間で差異は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 72]）。

患者 1 名（被験者番号 [redacted]）に、糖尿病の SAE として報告されたグルコース増加（13.2 mmol/L）が認められた。この 24 歳の患者は糖尿病の家族歴を有した。更なる情報は Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]に示した。

患者 1 名（被験者番号 [redacted]）に CPK 増加の PCSA が認められ TEAE として報告された。本事象は、治験薬及び非治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。更なる情報は Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]に示した。

EFC13691 試験から移行した患者

代謝機能検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.2.1]）。

患者全体で、グルコース増加の PCSA が 21 名（16.8%）に認められた。先行試験の投与群間で差異は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 73]）。

患者 1 名（被験者番号 [redacted]）にグルコース増加（7.2 mmol/L）の PCSA が Day 29 に見られた。この患者は、Day 1 の治験薬初回投与時に 2 型糖尿病が発現し SAE として報告された。更なる情報は Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Appendix 15.3.3]に示した。

4.2.2　電解質検査

4.2.2.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、電解質検査項目（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.4.1]）。

投与期間中の電解質検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.4.2]～[Appendix 1.5.1.4.9]に示した。

PCSA

電解質検査項目の PCSA が認められた患者の割合は、カリウムを除き投与群間で同様であった。カリウム増加の発現頻度は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（4.3%）及び 300 mg q2w 群（4.8%）に比べ、プラセボ群で高かった（7.0%）（表 52）。

重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE として報告された電解質検査項目の臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.2]及び[Appendix 1.4.5.1]）。

電解質検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.6.4]に示した。

表 52 - 電解質検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Sodium				
≤ 129 mmol/L	3/788 (0.4%)	2/775 (0.3%)	4/785 (0.5%)	6/1560 (0.4%)
≥ 160 (≥ 150) mmol/L	1/788 (0.1%)	1/775 (0.1%)	0/785	1/1560 (<0.1%)
Potassium				
< 3 (≤ 3.5) mmol/L	7/788 (0.9%)	6/775 (0.8%)	5/785 (0.6%)	11/1560 (0.7%)
≥ 5.5 mmol/L	55/788 (7.0%)	33/775 (4.3%)	38/785 (4.8%)	71/1560 (4.6%)
Chloride				
< 80 mmol/L	2/788 (0.3%)	0/775	1/785 (0.1%)	1/1560 (<0.1%)
> 115 mmol/L	0/788	0/775	0/785	0/1560
Bicarbonate				
≤ 16 mmol/L	15/788 (1.9%)	9/775 (1.2%)	17/785 (2.2%)	26/1560 (1.7%)
≥ 30 mmol/L	122/788 (15.5%)	116/775 (15.0%)	114/785 (14.5%)	230/1560 (14.7%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
Note: The adolescent criteria are provided in parentheses.
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within an age and treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_ele_trt_s_t_i.rtf ([redacted] 13:00)

4.2.2.2　EFC13691 試験

デュピルマブ群及びプラセボ群では、電解質検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった。

ナトリウム又はクロールの PCSA はいずれの投与群でも認められなかった。カリウム及び重炭酸塩の PCSA は数件報告されたが、投与群間で意味のある差異は認められなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 71]）。

電解質検査項目の臨床検査値異常と関連する重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者はいなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.2.1]）。

4.2.2.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

電解質検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.1.1]）。

電解質検査項目の PCSA を認めた患者数は全体的に少なく、いずれの先行試験でも投与群間で差異は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 70]）。

電解質検査項目の PCSA で重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE と判断された患者はいなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

電解質検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.1.1]）。

電解質検査項目の PCSA を認めた患者数は全体的に少なく、先行試験の投与群間で差異は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 71]）。

電解質検査項目の PCSA で重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE と判断された患者はいなかった。

4.2.3　腎機能検査

4.2.3.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、腎機能検査項目（クレアチニン、クレアチニン・クリアランス、尿酸、及び血中尿素窒素）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.5.1]）。

投与期間中の腎機能検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.5.2]～[Appendix 1.5.1.5.15]に図示した。

PCSA

腎機能検査項目の PCSA が認められた患者の割合は、投与群間で同様であった（表 53）。

腎機能が極めて低いデュピルマブ群の患者 2 名が PCSA 解析に含まれたが、この 2 名の詳細を以下に示す。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 78 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：良性前立腺肥大症、高血圧及び慢性腎疾患の病歴があった。Visit 1（Day −30）の血清クレアチニン及びクレアチニン・クリアランスは異常を示し、それぞれの値は 141 µmol/L 及び 34 mL/min であった。Day 1 のクレアチニン・クリアランスは 31 mL/min であった。試験中に見られた血清クレアチニン最高値は Day 306 の 186 µmol/L であるが、Day 334 の最終測定値は 159 µmol/L まで低下した。患者は、腎機能低下とは関係のない AE を発現していた。
- デュピルマブ 200 mg q2w 群の 72 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：良性前立腺肥大症、高血圧、腎結石症及び尿道狭窄の病歴があった。Visit 1（Day −35）のクレアチニン及びクレアチニン・クリアランスはそれぞれ 97 µmol/L 及び 84 mL/min であった。Visit 2（Day 1）のクレアチニン・クリアランスは 102 mL/min であった。中央検査機関で測定した血清クレアチニンは、試験期間を通していずれも正常範囲内であった。院内検査で測定した血清クレアチニンは、Day 163 が 123 µmol/L、Day 165 が 130 µmol/L といずれも正常範囲を超えたが、Day 167 には正常範囲の 86 µmol/L に回復した。これらの異常値は処置後蜂巣炎の SAE と関連し、経口セフジニルを投与された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE として報告された腎機能検査項目の臨床検査値異常はなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.2]及び[Appendix 1.4.5.1]）。

腎機能検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.6.5]に示した。

表 53 - 腎機能検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Creatinine				
≥ 150 (≥ 132) umol/L	4/789 (0.5%)	5/775 (0.6%)	6/785 (0.8%)	11/1560 (0.7%)
≥ 30% change from baseline	150/788 (19.0%)	125/775 (16.1%)	116/781 (14.9%)	241/1556 (15.5%)
≥ 100% change from baseline	6/788 (0.8%)	5/775 (0.6%)	7/781 (0.9%)	12/1556 (0.8%)
Creatinine (US unit)				
≥ 1.7 (≥ 1.5) mg/dL	4/789 (0.5%)	5/775 (0.6%)	6/785 (0.8%)	11/1560 (0.7%)
≥ 30% change from baseline	150/788 (19.0%)	125/775 (16.1%)	116/781 (14.9%)	241/1556 (15.5%)
≥ 100% change from baseline	6/788 (0.8%)	5/775 (0.6%)	7/781 (0.9%)	12/1556 (0.8%)
Creatinine clearance				
≥ 60 - < 90 mL/min (mild decrease in GFR)	236/789 (29.9%)	221/775 (28.5%)	212/784 (27.0%)	433/1559 (27.8%)
≥ 30 - < 60 mL/min (moderate decrease in GFR)	28/789 (3.5%)	39/775 (5.0%)	36/784 (4.6%)	75/1559 (4.8%)
≥ 15 - < 30 mL/min (severe decrease in GFR)	0/789	0/775	1/784 (0.1%)	1/1559 (<0.1%)
< 15 mL/min (end stage renal disease)	0/789	1/775 (0.1%)	0/784	1/1559 (<0.1%)
Blood urea nitrogen				
≥ 17 (≥ 7.14) mmol/L	2/789 (0.3%)	3/775 (0.4%)	1/785 (0.1%)	4/1560 (0.3%)
Blood urea nitrogen (US unit)				
≥ 48 (≥ 20) mg/dL	2/789 (0.3%)	3/775 (0.4%)	1/785 (0.1%)	4/1560 (0.3%)

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Uric acid				
< 120 umol/L	7/788 (0.9%)	10/775 (1.3%)	4/785 (0.5%)	14/1560 (0.9%)
> 408 (≥ 476) umol/L	203/788 (25.8%)	214/775 (27.6%)	220/785 (28.0%)	434/1560 (27.8%)
Uric acid (US unit)				
≤ 2 mg/dL	7/788 (0.9%)	10/775 (1.3%)	4/785 (0.5%)	14/1560 (0.9%)
> 7 (≥ 8) mg/dL	203/788 (25.8%)	214/775 (27.6%)	220/785 (28.0%)	434/1560 (27.8%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
Note: The adolescent criteria are provided in parentheses.
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within an age and treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_ren_trt_s_t_i.rtf ([redacted]- 13:24)

4.2.3.2　EFC13691 試験

デュピルマブ群及びプラセボ群では、腎機能検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった。

ベースライン値が正常範囲の患者では、クレアチニンの PCSA（ベースラインからの変化量が 30%以上）及び尿酸の PCSA（408 µmol/L 超）の発現頻度は、プラセボ群でデュピルマブ群より高かった（クレアチニン：プラセボ群 12.1%、デュピルマブ群 6.9%、尿酸：プラセボ群 25.3%、デュピルマブ群 13.2%）。これ以外では、腎機能検査項目に関する PCSA の発現頻度は、投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 73]）。

腎機能検査項目の臨床検査値異常と関連する重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者はいなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.2.3]）。

4.2.3.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

腎機能検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.3.1]）。

患者 1 名にクレアチニン・クリアランスの重度減少（15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）が発現した（被験者番号 [redacted]）（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 74]）。本事象について以下に要約する。

患者 2 名に SAE とされたクレアチニン増加及びクレアチニン・クリアランス減少に関する PCSA が認められた（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]）。

- 急性腎不全（被験者番号 [redacted]）：先行の EFC13579 試験でデュピルマブ 200 mg q2w 群の 56 歳女性患者。Day 30 に、クレアチニン増加（80 µmol/L、ベースライン時：53 µmol/L）及びクレアチニン・クリアランス減少（67 mL/min、ベースライン時：104 mL/min）の PCSA が発現した。Day 358、患者は器質化肺炎を背景とした急性腎不全と診断された。Day 363、クレアチニンは 265 µmol/L に増加し、クレアチニン・クリアランスは 20 mL/min に減少した。患者は両事象から回復し、いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 急性腎盂腎炎（被験者番号 [redacted]）：先行試験の DRI12544 試験でデュピルマブ 200 mg q2w 群の 73 歳男性患者。Day 220、クレアチニン増加（103 µmol/L、ベースライン時：71 µmol/L）及びクレアチニン・クリアランス減少（44 mL/min、ベースライン時：66 mL/min）の PCSA が発現し急性腎盂腎炎と診断された。尿培養の結果は、多剤感受性の大腸菌陽性であった。抗生物質の静脈内投与及び経口投与の後、患者は回復した。本事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

腎機能検査項目の PCSA で治験薬の投与中止に至った TEAE と判断された患者はいなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

腎機能検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.3.1]）。

腎機能検査項目に関する PCSA の発現頻度に投与群間で意味のある差異は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 75]）。

腎機能検査項目の PCSA で重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE と判断された患者はいなかった。

4.2.4 肝機能検査

4.2.4.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、肝機能検査項目（ALT、AST、ALP、総ビリルビン）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.6.1]）。

投与期間中の肝機能検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.6.2]～[Appendix 1.5.1.6. 9]に示した。

PCSA

肝機能検査項目の PCSA が認められた患者の割合は、投与群間で同様であった（表 54）。ALT の PCSA として、患者 1 名に ULN 10 倍超が、患者 2 名に ULN 20 倍超が認められた。これらの患者の詳細を以下に要約する。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群の 23 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 57、ALT 値は ULN 17.64 倍を示した。また、AST 値は ULN 5.83 倍、総ビリルビン及び ALP 値は正常範囲内であった。同日、ALT 増加は、重度の SAE であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加として報告され、治験薬の投与中止に至った。本事象に対し治療は行われなかった。Day 115、ALT 値は正常範囲に戻り（ULN 1.00 倍）、患者は回復した。本事象は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 64 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 115、ALT 値は ULN 23.82 倍を示した。この値は、Day 115 に報告された SAE の急性膵炎（報告者の用語：胆石による急性膵炎）に伴うものであった。Day 126 に SAE から回復した。Day 115 以

降（Day 133～Day 253）に記録された ALT 値はいずれも正常範囲内であった。Day 115 以前の ALT 値は、Day 1 の ALT 高値（ULN 1.73 倍）を除き、いずれも正常であった。なお、本患者は、出血性壊死性膵炎及び腹部敗血症による投与後観察期間（Day 350）の死亡例である。更なる情報については3.2.4項に示す。

- プラセボ群の 53 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 140、ALT 値は ULN 25.30 倍を示した。また、総ビリルビン値は ULN 3.31 倍、AST 値は ULN 18.53 倍、ALP 値は ULN 2.63 倍であった。Day 113 に、SAE の C 型肝炎（報告者の用語：急性 C 型肝炎）が発現し、この時点の ALT 値は ULN 8.63 倍であった。その後の ALT 値は、Day 119 が ULN 12.78 倍、Day 133 が ULN 18.30 倍であった。SAE の C 型肝炎により患者は試験を中止したため、Day 140 以降の臨床検査値はない（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。なお、本患者は Hy's Law 基準にも合致した。

Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する PCSA が認められた患者は 3 名（デュピルマブ 200 mg q2w 群 1 名、プラセボ群 2 名）であった。患者 3 名はいずれも肝機能検査値異常の妥当な原因（肝転移を伴う十二指腸乳頭部癌、肩腱炎の治療に対するデクスケトプロフェン投与、C 型肝炎）があった。これらの患者 3 名について以下に要約する。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群の 69 歳アジア人女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 222、TEAE の ALT 増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が発現した。同日、十二指腸乳頭部癌（小腸癌）と報告された重度の SAE が発現した。十二指腸乳頭部癌は、治験責任医師により ALT 増加の原因と判断された。Day 233 の臨床検査は、ALT 値は ULN 5.68 倍（250 IU/L）、AST 値は ULN 4.06 倍（146 IU/L）、ALP 値は ULN 2.90 倍（334 IU/L）、総ビリルビン値は ULN 4.85 倍（91.3 µmol/L）であった。十二指腸乳頭部癌（小腸癌）の事象により治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は Day 225 であった。治験薬の投与中止後、癌が肝臓に転移した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。
- プラセボ群の 54 歳白人女性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 280、デクスケトプロフェン使用によると思われる ALT 増加として報告された AE が発現した（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）。重症度は軽度であった。患者は、肩腱炎の AE により Day 268 から Day 278 までデクスケトプロフェン 75 mg を連日服用した。事象の発現前及び発現中、患者に症状は見られなかった。Day 280 の肝機能検査によると、ALT 値は ULN 3.82 倍（126 IU/L）、AST 値は ULN 2.72 倍（98 IU/L）、ALP 値は ULN 0.78 倍（90 IU/L）、総ビリルビン値は ULN 1.15 倍（21.5 µmol/L）であった。治療は行われなかった。治験薬に対する処置はなかった。Day 314、肝機能検査項目はいずれも正常範囲内を示し、患者は事象から回復した（Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]）。

- プラセボ群の 53 歳白人男性患者（被験者番号 [redacted]）：SAE の C 型肝炎が発現した。本患者については上述参照のこと。

潜在的な Hy's Law ケースに関する追加解析を4.2.5.1項に示す。

重篤な TEAE と報告された ALT 増加の PCSA は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 1 名（被験者番号 [redacted]）に認められた。本事象により治験薬の投与は中止された（上述参照）。

治験薬の投与中止に至った非重篤の TEAE として報告された ALT 増加の PCSA は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）及びプラセボ群で 1 名（被験者番号 [redacted]）に認められた。更なる情報は Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [Appendix 15.3.3]及び Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

肝機能検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.6.6]に示した。

表 54 - 肝機能検査に関する PCSA - 併合安全性解析対象集団

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
ALT				
> 3 ULN	19/788 (2.4%)	18/775 (2.3%)	19/785 (2.4%)	37/1560 (2.4%)
> 5 ULN	6/788 (0.8%)	4/775 (0.5%)	5/785 (0.6%)	9/1560 (0.6%)
> 10 ULN	1/788 (0.1%)	1/775 (0.1%)	1/785 (0.1%)	2/1560 (0.1%)
> 20 ULN	1/788 (0.1%)	0/775	1/785 (0.1%)	1/1560 (<0.1%)
AST				
> 3 ULN	8/788 (1.0%)	6/775 (0.8%)	14/785 (1.8%)	20/1560 (1.3%)
> 5 ULN	3/788 (0.4%)	1/775 (0.1%)	4/785 (0.5%)	5/1560 (0.3%)
> 10 ULN	1/788 (0.1%)	0/775	2/785 (0.3%)	2/1560 (0.1%)
> 20 ULN	0/788	0/775	0/785	0/1560
Alkaline phosphatase				
> 1.5 ULN	15/788 (1.9%)	20/775 (2.6%)	11/785 (1.4%)	31/1560 (2.0%)
Total bilirubin				
> 1.5 (> 1.3) ULN	11/788 (1.4%)	11/775 (1.4%)	11/785 (1.4%)	22/1560 (1.4%)
> 2 ULN	6/788 (0.8%)	3/775 (0.4%)	3/785 (0.4%)	6/1560 (0.4%)
ALT and total bilirubin				
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	2/788 (0.3%)	1/775 (0.1%)	0/785	1/1560 (<0.1%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
Note: The adolescent criteria are provided in parentheses.
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within an age and treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_liv_trt_s_t_i.rtf ([redacted] 13:38)

4.2.4.2　EFC13691 試験

デュピルマブ群及びプラセボ群では、肝機能検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった。

肝機能検査項目の PCSA は ALT 増加のみ認められ、デュピルマブ群の 2 名（2.0%）及びプラセボ群の 5 名（4.7%）に ALT 値が ULN の 3 倍超に増加した。ベースライン値が正常範囲内で ALT 値が ULN の 5 倍超の PCSA を認めた患者は、プラセボ群の 1 名で、デュピルマブ群では 0 名であった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Table 74]）。

Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する PCSA が認められた患者はいなかった。

肝機能検査項目の臨床検査値異常と関連する重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者はいなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.4.2.4]）。

4.2.4.3　LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

肝機能検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.4.1]）。

肝機能検査項目の PCSA を認めた患者の割合は低かった。最も多く報告された PCSA は、ALT 増加（ULN 3 倍超、0.7%）であった。Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する PCSA が認められた患者はいなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 76]）。

電解質検査項目の PCSA で重篤な TEAE と判断された患者はいなかった。

治験薬の投与中止に至った ALT 増加の PCSA が、患者 1 名（被験者番号 [redacted]）に認められた（ALT 値が ULN 7.88 倍）。更なる情報は Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]に示した。

EFC13691 試験から移行した患者

肝機能検査項目で、試験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.4.2.4.1]）。

肝機能検査項目の PCSA を認めた患者の割合は低かった（プラセボ／デュピルマブ群の 1 名に ALT 及び AST 増加）。Hy's Law 基準に合致する PCSA が認められた患者はいなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Table 77]）。

患者 1 名（被験者番号 [redacted]）に、SAE と判断された ALT 増加の PCSA が認められた。本事象は3.2.7.7.3項に示す。更なる情報は Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 15.3.3]に示した。

4.2.5　肝毒性の評価

4.2.5.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

肝機能検査項目に関する PCSA の要約に加え、Kaplan-Meier plot を用いて、ALT 増加（ULN の 3 倍超）、AST 増加（ULN の 3 倍超）及び総ビリルビン増加（ULN の 2 倍超）の初回発現までの期間を解析し、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.5.1]、[Appendix 1.5.5.2]及び[Appendix 1.5.5.3]に示した。

ALT のピーク値に対する総ビリルビンのピーク値の分布を表す散布図を図 4に示す。このグラフは 4 象限に分割され、垂直線は ALT の ULN の 3 倍、水平線は総ビリルビンの ULN の 2 倍を示す。ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（Hy's Law 基準）が認められた患者は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 1 名、プラセボ群で 2 名であった。4.2.4.1項で述べたとおり、これらの患者は Hy's Law ケースではないことが確認されており、他の原因があった（肝転移を伴う十二指腸乳頭部癌、C 型肝炎、又はデクスケトプロフェン投与に起因）。

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　バイタルサイン

5.1.1　安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、バイタルサイン検査項目（SBP、DBP、心拍数、呼吸数、体重及び体温）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.1.13]）。

座位 SBP 及び座位 DBP（平均値）は、ベースラインから 52 週間の治験薬投与期間までの間にいずれの投与群も低下し、上昇は見られなかった。SBP 及び DBP のベースラインからの変化量（平均値）は、全ての投与群で−2 mmHg 未満であった（図 5及び図 6参照）。心拍数（平均値）はいずれの投与群もベースライン時から減少し、上昇は認められなかった。心拍数のベースラインからの変化量（平均値）は、全ての投与群で−2.5 bpm 未満であった（図 7参照）。

投与期間中のバイタルサイン検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.1.1]～[Appendix 1.6.1.12]に示した。

PCSA

体重を除き、バイタルサイン検査項目の PCSA が認められた患者の割合は、投与群間で同様であった。ベースラインから 5%以上の体重増加（成人のみ）の発現頻度は、プラセボ群（21.6%）に比べ、デュピルマブ群（200 mg q2w 群 24.9%及び 300 mg q2w 群 26.5%）でわずかに高かった（表 55）。

バイタルサイン検査項目の PCSA（ベースライン時の PCSA 有無別）が認められた患者の割合を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.1.15]に示した。

DRI12544 試験の患者 1 名に高血圧の SAE が発現した。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群の 64 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：高血圧の病歴があった。Day 242、重度喘息及び重度高血圧（血圧 218/119 mmHg）の SAE により入院した。この日は、治験薬の最終投与から 88 日後であった。報告によると、高血圧の SAE は、ネブライザー及びステロイドの使用に続発したものであった。高血圧に対し治療は行われなかった。翌日、SAE の喘息増悪及び高血圧は回復し、患者は退院した。SAE の高血圧は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

バイタルサイン検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.3.1]に示した。

表 55 - バイタルサインに関する PCSA - 併合安全性解析対象集団

Vital Signs parameter by PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
≤95 (≤90) mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	40/790 (5.1%)	31/777 (4.0%)	26/786 (3.3%)	57/1563 (3.6%)
≥160 (≥119) mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	44/790 (5.6%)	41/777 (5.3%)	36/786 (4.6%)	77/1563 (4.9%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
≤45 (≤54) mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	14/790 (1.8%)	12/777 (1.5%)	9/786 (1.1%)	21/1563 (1.3%)
≥110 (≥78) mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	17/790 (2.2%)	18/777 (2.3%)	13/786 (1.7%)	31/1563 (2.0%)
Heart Rate (beats/min)				
≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm	10/790 (1.3%)	11/777 (1.4%)	6/786 (0.8%)	17/1563 (1.1%)
≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	6/790 (0.8%)	2/777 (0.3%)	1/786 (0.1%)	3/1563 (0.2%)
Respiratory rate (breaths/min)				
<12 breaths/min	24/790 (3.0%)	35/777 (4.5%)	30/786 (3.8%)	65/1563 (4.2%)
>20 breaths/min	186/790 (23.5%)	160/777 (20.6%)	164/786 (20.9%)	324/1563 (20.7%)
Weight (kg)				
≥ 5% decrease from baseline	164/790 (20.8%)	130/777 (16.7%)	145/786 (18.4%)	275/1563 (17.6%)
≥ 5% increase from baseline (adult only)	162/751 (21.6%)	185/743 (24.9%)	199/752 (26.5%)	384/1495 (25.7%)

Vital Signs parameter by PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)
Temperature (□)				
≥38.0 °C rectal/ear/temporal	7/790 (0.9%)	2/777 (0.3%)	2/786 (0.3%)	4/1563 (0.3%)
≥37.5 °C oral	10/790 (1.3%)	9/777 (1.2%)	8/786 (1.0%)	17/1563 (1.1%)
≥37.2 °C axillary	12/790 (1.5%)	15/777 (1.9%)	14/786 (1.8%)	29/1563 (1.9%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
Note: The adolescent criteria are provided in parentheses.
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within an age and treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the TEAE period.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non-missing) baseline and a post-baseline value during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/osa_vs_pcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_s_t_i.rtf ([redacted] 11:17)

5.1.2 EFC13691 試験

バイタルサイン検査項目で、意味のあるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.5.1]）。バイタルサイン検査項目の PCSA で、重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE と判断された患者はいなかった。

5.1.3 LTS12551 試験

バイタルサイン検査項目で、意味のあるベースラインからの変化（平均値）は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.5.1]）。全体として、バイタルサインの PCSA が認められた患者は少なかった。バイタルサイン検査項目の PCSA で、重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE と判断された患者はいなかった。

5.2 心電図

5.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

記述統計量

安全性プールではいずれの投与群でも、心電図検査項目（心拍数、PR 間隔、QRS 群、QTcF 及び QT 間隔）のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.2.11]）。

投与期間中の心電図検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.2.1]～[Appendix 1.6.2.10]に示した。

PCSA

心電図検査項目の PCSA（ベースライン値に関わらない）が認められた患者の割合は、投与群間で同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.2.12]）。

QTc 間隔延長（Fridericia 補正：QTcF 480 ms 超［男児： 450 ms 超、女児：470 ms 超］）が認められた患者は、プラセボ群では 0 名であったが、デュピルマブ 200 mg q2w 群では 2 名（0.3%）及び 300 mg q2w 群では 1 名（0.1%）であった。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群のチリの 66 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：継続中の QTc 間隔延長、甲状腺機能低下症、パニック発作及びうつ病の病歴あり。ベースライン時に QTc 間隔延長（QTcB 504 ms、QTcF 508 ms）が見られ、試験期間中も QTc 間隔延長は継続した。併用薬は、フルチカゾン、サルメテロール、レボチロキシン、ロサルタン、セルトラリン、クロナゼパム、及びデスロラタジンであった。試験期間中、QT 延長に起因する症状の報告はなかった。患者は試験を完了した。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群の韓国の 21 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）。重要な病歴なし。ベースライン時に QTcB 間隔延長（QTcB 472 ms、QTcF 469 ms）が見られ、試験中も継続した。QTcF 間隔の延長も Day 29（528 ms）及び Day 164（529 ms）に間欠的に認められた。併用薬はブデソニド及びホルモテロールであった。試験中、QT 延長に起因する症状の報告はなかった。患者は試験を完了した。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群のコロンビアの 67 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：高血圧、左室肥大及び高脂血症の病歴あり。ベースライン時に QTc 間隔延長（QTcB 497 ms、QTcF 498 ms）が見られ、QTc 間隔延長は試験中も間欠的に続いた。併用薬はフルチカゾン及びサルメテロールであった。試験中、QT 延長に起因する症状の報告はなかった。患者は試験を完了した。

心電図検査項目の PCSA が認められた患者の割合を、ベースライン時の PCSA の状態別に Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.2.13]に示した。心電図検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.3.2]に示した。

患者 3 名に、付随して報告された SAE に伴う心電図検査項目関連の異常が発現した。各患者の詳細は Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [Appendix 15.3.3]に示した。

- デュピルマブ 200 mg q2w 群の 49 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：高血圧の病歴あり。Day 1 にベースライン時の心拍数が 74 bpm であった。Day 94 に、頻脈性不整脈と報告された重度の SAE が発現した。Day 94、患者は入院し、心拍数は 80 bpm と報告された。同日、心電図検査が施行されたが、心電図の評価は入手できていない。事象に対し治療は行われなかった。Day 96、患者は回復した。治験薬に対する処置はなかった。本事象は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 58 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：狭心症、心房細動、及び心臓アブレーション（NOS）の病歴あり。Day 253、心拍数増加が発現し、報告によると､動悸を経験した際に心房細動も併発した｡患者が既知の持続性心房細動により Day 259 に入院したとき、心房細動の事象は重篤となった。ビソプロロールフマル酸塩及び Floradix Krauterblut で治療された。Day 277、患者は再び頻脈性不整脈が発現し、心電図で持続性心房細動が確認されたため入院した。Day 278、患者は事象から回復し、退院した。治験薬に対する処置はなかった。事象は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。
- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 79 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：高血圧の病歴あり。Day 56、QT 間隔延長が認められ、報告によると 2 回の失神エピソード発現時に第 2

度房室ブロックの SAE が発現した。Day 57、患者は入院した。治療として長期ペースメーカー植込みが行われた。Day 73、患者は回復した。治験薬の投与は中断され、事象の回復後に再開された。本事象は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

5.2.2 EFC13691 試験

デュピルマブ群及びプラセボ群では、心電図検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に明らかな違いは認められなかった。

心電図検査項目の PCSA が認められた患者の割合は、投与群間で同様であった。ベースライン時に正常範囲であった患者のうちプラセボ群の患者 1 名で、QTcF の PCSA（境界型 451～480 ms［男児：431～450 ms、女児：451～470 ms］）が観察された。いずれの投与群にも、QTcF の 480 ms 超延長及び 500 ms 超延長の PCSA が認められた患者はいなかった。また、QTcF のベースラインからの変化量として 60 ms 超延長した患者は認められなかった。重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE として報告された心電図検査項目の異常は認められなかった（Module 5.3.5.1-4 EFC13691 [Section 11.5.2]）。

5.2.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

心電図検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.5.2]）。

SAE に関連した心電図検査項目の PCSA が患者 2 名に認められた。

- 58 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：心房細動の病歴あり。心拍数増加の PCSA が数回認められ、同時に SAE の心房細動悪化のエピソードが見られた。患者は回復し、これらの事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。
- 58 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：PR 間隔延長の PCSA 及び同時に SAE の大動脈拡張症が発現した。患者は事象から回復し、本事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE とされた心電図検査項目の PCSA は認められなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

心電図検査項目のベースラインからの変化量（平均値）に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 11.5.2]）。

重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE とされた心電図検査項目の PCSA は認められなかった。

6 免疫原性

6.1 抗薬物抗体の発現及び特徴

抗デュピルマブ抗体の状態はベースライン時（Day 1）及び予め規定した時点の検体を測定した。ADA解析対象集団は、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後のADA測定において欠測でないADA測定値が1時点以上得られた全ての患者から構成された。ADA反応の分類は2.3.3.12項に示す。

免疫原性のデータ及び解析の詳細についてはModule 2.7.2 [4.1項]に示した。DRI12544試験、EFC13579試験及びEFC13691試験のADA解析対象集団で認められたADA反応の種類及び抗体価カテゴリーに基づくADA発現頻度をModule 2.7.2 [表 15]に示した。ADA発現頻度と累積月間用量との間に逆相関が観察され、用量が増加するとADA発現頻度は低下した。デュピルマブ投与群におけるADA反応の多くは低抗体価であった。高抗体価のADA反応、治験薬投与下で増強したADA反応、持続性ADA反応の各発現頻度は、デュピルマブ投与群もプラセボ群もおおむね同様であった。DRI12544試験、EFC13579試験及びEFC13691試験を併合したADA解析の結果は、安全性プールで観察されたADAの結果と一致した（Module 2.7.2 [表 21]及びModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.2]）。

中和抗体の解析は、第3相試験に限定して実施した（Module 2.7.2 [表 15]）。EFC13759試験において中和抗体陽性に分類された患者の割合は、デュピルマブ300 mg q2w群で2.2%、デュピルマブ200 mg q2w群で4.3%、プラセボ群で1.6%であった。中和抗体陽性患者のうち、ADAの抗体価が高かった（10 000超）のは8名のみであり、うち5名はデュピルマブ200 mg q2w群、3名はデュピルマブ300 mg q2w群であった。OCSを減量したEFC13691試験では、治験薬投与下に発現したADA陽性反応は、デュピルマブ300 mg q2w群で5.0%及びプラセボ群で4.7%であり、EFC13579試験と同様であった。ADA反応の多くは低抗体価であった。また、中和抗体発現頻度も低く、デュピルマブ群の中和抗体陽性は3.0%の患者で認められた。

併合ADA解析対象集団を対象とし、治験薬投与期間全体に認められたADA反応の概要、既存のADA反応が認められた患者におけるベースライン後ピーク抗体価の要約、治験薬投与下に発現したADA反応が認められた患者におけるベースライン後ピーク抗体価の要約、各来院時のADA抗体価並びに抗体価カテゴリー別の患者数及び割合を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.2]に示した。

6.2 抗薬物抗体と有害事象の関連

ADA及び有害事象に関し検討するため、治験薬投与下に発現又は増強したADA陽性反応を示した患者をADA陽性と定義し、ADAが常に陰性を示した患者又は既存の免疫反応を示した患者をADA陰性（治験薬投与下に発現又は増強したADA陽性反応のいずれにも該当しない）と定義した。

MedDRA のプライマリーSOC 及び PT 別の TEAE 解析を、ADA 反応に基づく患者サブグループごとに実施した。また、焦点を絞った解析により、ADA 反応別に、アナフィラキシー、過敏症、及び重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応との関連性を評価した。さらに、高抗体価（10 000 超）を示した患者を対象にこれらの TEAE の発現頻度を評価した。

EFC13579 試験及び EFC13691 試験では中和抗体陽性患者が少なく、TEAE に対する中和抗体の影響を統計学的に評価することは困難であった。しかしながら、症例のマニュアルレビューでは意味のある関連性は確認されなかった。

6.2.1 安全性プール（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）

プライマリーSOC 及び ADA 反応別の TEAE 発現頻度の比較により、注射部位反応の発現頻度に数値的な差異が見られたことを除き、全体として ADA 陽性患者と ADA 陰性患者に意味のある差異は見られなかった。

治験薬投与期間全体において、いずれかの群で発現頻度が 5%以上の TEAE（PT）を、ADA 反応別に表 56に示す。TEAE の発現頻度は、投与群間及び ADA 反応の状態別で大きな差異は見られなかった。表 56に示す全ての TEAE のうち、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者との間で数値的な差が 10%以上であった事象は、注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位疼痛のみであった。しかし、治験薬投与下に ADA 陽性反応を示した患者で TEAE を発現した患者は、いずれの投与群でも少なく、個々の TEAE では更に患者数が少なかった。

表 56 - ADA 反応別の TEAE（5%以上の PT、SOC 及び PT 別） - 併合 ADA 解析対象集団

ADA Response : Treatment-emergent + treatment-boosted ADA

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=36)	Dupilumab 200 mg q2w (N=96)	Dupilumab 300 mg q2w (N=61)	Dupilumab Combined (N=157)
Number of patients with at least one TEAE	29 (80.6%)	81 (84.4%)	52 (85.2%)	133 (84.7%)
感染症および寄生虫症	24 (66.7%)	56 (58.3%)	36 (59.0%)	92 (58.6%)
上気道感染	3 (8.3%)	17 (17.7%)	9 (14.8%)	26 (16.6%)
ウイルス性上気道感染	9 (25.0%)	17 (17.7%)	8 (13.1%)	25 (15.9%)
気管支炎	3 (8.3%)	5 (5.2%)	5 (8.2%)	10 (6.4%)
副鼻腔炎	3 (8.3%)	6 (6.3%)	5 (8.2%)	11 (7.0%)
尿路感染	1 (2.8%)	3 (3.1%)	4 (6.6%)	7 (4.5%)
胃腸炎	2 (5.6%)	2 (2.1%)	3 (4.9%)	5 (3.2%)
インフルエンザ	4 (11.1%)	3 (3.1%)	3 (4.9%)	6 (3.8%)
咽頭炎	5 (13.9%)	1 (1.0%)	2 (3.3%)	3 (1.9%)
鼻炎	2 (5.6%)	2 (2.1%)	1 (1.6%)	3 (1.9%)
急性副鼻腔炎	3 (8.3%)	2 (2.1%)	0	2 (1.3%)
神経系障害	4 (11.1%)	15 (15.6%)	9 (14.8%)	24 (15.3%)
頭痛	2 (5.6%)	6 (6.3%)	4 (6.6%)	10 (6.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=36)	Dupilumab 200 mg q2w (N=96)	Dupilumab 300 mg q2w (N=61)	Dupilumab Combined (N=157)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.1%)	19 (19.8%)	11 (18.0%)	30 (19.1%)
咳嗽	0	1 (1.0%)	4 (6.6%)	5 (3.2%)
喘息	0	6 (6.3%)	1 (1.6%)	7 (4.5%)
アレルギー性鼻炎	3 (8.3%)	3 (3.1%)	0	3 (1.9%)
胃腸障害	5 (13.9%)	14 (14.6%)	13 (21.3%)	27 (17.2%)
下痢	2 (5.6%)	2 (2.1%)	5 (8.2%)	7 (4.5%)
悪心	2 (5.6%)	1 (1.0%)	2 (3.3%)	3 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害	4 (11.1%)	13 (13.5%)	5 (8.2%)	18 (11.5%)
接触皮膚炎	2 (5.6%)	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
そう痒症	2 (5.6%)	2 (2.1%)	0	2 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (13.9%)	15 (15.6%)	13 (21.3%)	28 (17.8%)
背部痛	1 (2.8%)	4 (4.2%)	5 (8.2%)	9 (5.7%)
関節痛	2 (5.6%)	4 (4.2%)	1 (1.6%)	5 (3.2%)
四肢痛	2 (5.6%)	3 (3.1%)	0	3 (1.9%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=36)	Dupilumab 200 mg q2w (N=96)	Dupilumab 300 mg q2w (N=61)	Dupilumab Combined (N=157)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (13.9%)	21 (21.9%)	28 (45.9%)	49 (31.2%)
注射部位紅斑	2 (5.6%)	12 (12.5%)	17 (27.9%)	29 (18.5%)
注射部位そう痒感	0	6 (6.3%)	11 (18.0%)	17 (10.8%)
注射部位浮腫	0	4 (4.2%)	7 (11.5%)	11 (7.0%)
注射部位疼痛	1 (2.8%)	7 (7.3%)	7 (11.5%)	14 (8.9%)
注射部位炎症	0	1 (1.0%)	6 (9.8%)	7 (4.5%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (22.2%)	16 (16.7%)	10 (16.4%)	26 (16.6%)
交通事故	2 (5.6%)	2 (2.1%)	1 (1.6%)	3 (1.9%)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one event
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.
Only PTs at least 5% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_socpt_freq51_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:46)

ADA Response : Neither treatment-emergent nor treatment-boosted ADA

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=752)	Dupilumab 200 mg q2w (N=677)	Dupilumab 300 mg q2w (N=720)	Dupilumab Combined (N=1397)
Number of patients with at least one TEAE	614 (81.6%)	544 (80.4%)	579 (80.4%)	1123 (80.4%)
感染症および寄生虫症	478 (63.6%)	384 (56.7%)	423 (58.8%)	807 (57.8%)
ウイルス性上気道感染	134 (17.8%)	117 (17.3%)	119 (16.5%)	236 (16.9%)
上気道感染	111 (14.8%)	74 (10.9%)	88 (12.2%)	162 (11.6%)
気管支炎	102 (13.6%)	79 (11.7%)	84 (11.7%)	163 (11.7%)
インフルエンザ	52 (6.9%)	39 (5.8%)	43 (6.0%)	82 (5.9%)
副鼻腔炎	63 (8.4%)	34 (5.0%)	27 (3.8%)	61 (4.4%)
神経系障害	114 (15.2%)	83 (12.3%)	87 (12.1%)	170 (12.2%)
頭痛	69 (9.2%)	57 (8.4%)	52 (7.2%)	109 (7.8%)
筋骨格系および結合組織障害	119 (15.8%)	99 (14.6%)	118 (16.4%)	217 (15.5%)
背部痛	28 (3.7%)	34 (5.0%)	32 (4.4%)	66 (4.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (14.5%)	133 (19.6%)	168 (23.3%)	301 (21.5%)
注射部位紅斑	45 (6.0%)	84 (12.4%)	114 (15.8%)	198 (14.2%)
注射部位浮腫	8 (1.1%)	23 (3.4%)	41 (5.7%)	64 (4.6%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=752)	Dupilumab 200 mg q2w (N=677)	Dupilumab 300 mg q2w (N=720)	Dupilumab Combined (N=1397)
傷害、中毒および処置合併症	99 (13.2%)	95 (14.0%)	115 (16.0%)	210 (15.0%)
偶発的過量投与	35 (4.7%)	33 (4.9%)	36 (5.0%)	69 (4.9%)

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

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one event

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

Only PTs at least 5% in at least one group are presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_socpt_freq51_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:46)

重度の TEAE の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では、ADA 陰性患者（8.6%、62/720 名）に比べて ADA 陽性患者（16.4%、10/61 名）で高かった。これは主に重度の注射部位反応によるものであった。デュピルマブ 200 mg q2w 群では、ADA 陽性患者が 7.3%（7/96 名）及び ADA 陰性患者が 6.6%（45/677 名）であった。全体として、これらの重度の TEAE 発現頻度は、プラセボ群（ADA 陽性 8.3%及び ADA 陰性 6.8%）と同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.3.22]）。注射部位反応に関する詳細は3.2.7.3.1.1項に示す。

SAE の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では、ADA 陰性患者（7.9%、57/720 名）に比べて ADA 陽性患者（14.8%、9/61 名）で数値的に高かったが、これは特定の PT が影響を与えた結果ではなかった。しかし、SAE を発現し ADA 陽性反応を示した患者は極めて少なく、明確な関連性を確立することはできなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.3.19]）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では、ADA 陰性患者（5.1%、37/720 名）に比べて ADA 陽性患者（13.1%、8/61 名）で高かった。ADA 陽性患者では 8 名中 4 名が注射部位反応により治験薬の投与を中止した。デュピルマブ 200 mg q2w 群では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は低く、ADA 陽性患者（5.2%、5/96 名）及び ADA 陰性患者（3.0%、20/677 名）間で大きな差異は見られなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.3.25]）。

6.2.1.1 アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応（PT）は患者 3 名（デュピルマブ 200 mg q2w 群 1 名及び 300 mg q2w 群 2 名）に発現し、アナフィラキシーショック（PT）はデュピルマブ 200 mg q2w 群の患者 1 名に発現した。4 名はいずれも ADA 陰性であった。プラセボ群では、アナフィラキシー反応又はアナフィラキシーショックを発現した患者はいなかった。これら 4 名に関する更なる情報は3.2.7.2.1項に示す。安全性プールでは、ADA 反応及びアナフィラキシー反応との間に関連は認められなかった。

6.2.1.2 過敏症（医学的レビュー済み）

過敏症を発現し、治験薬投与下に発現した ADA 反応を示した患者は 10 名であった（表 57）。このうち 8 名は過敏症発現時に ADA 陰性であり、残りの 2 名は低抗体価の ADA 陽性であった。

表 57 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：過敏症（医学的レビュー済み）- 併合 ADA 解析対象集団

ADA Response : Treatment-emergent + treatment-boosted ADA

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=36)	Dupilumab 200 mg q2w (N=96)	Dupilumab 300 mg q2w (N=61)	Dupilumab Combined (N=157)
Number of patients with at least one TE hypersensitivity (medically reviewed) event	1 (2.8%)	5 (5.2%)	5 (8.2%)	10 (6.4%)
過敏症	0	0	2 (3.3%)	2 (1.3%)
蕁麻疹	0	1 (1.0%)	2 (3.3%)	3 (1.9%)
発疹	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
薬物過敏症	1 (2.8%)	0	0	0
全身性皮疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
そう痒性皮疹	0	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one event

Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_aesi_hyps1_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:46)

ADA Response : Neither treatment-emergent nor treatment-boosted ADA

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=752)	Dupilumab 200 mg q2w (N=677)	Dupilumab 300 mg q2w (N=720)	Dupilumab Combined (N=1397)
Number of patients with at least one TE hypersensitivity (medically reviewed) event	19 (2.5%)	18 (2.7%)	29 (4.0%)	47 (3.4%)
蕁麻疹	5 (0.7%)	3 (0.4%)	8 (1.1%)	11 (0.8%)
そう痒性皮疹	3 (0.4%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.4%)
結節性紅斑	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
発疹	1 (0.1%)	5 (0.7%)	3 (0.4%)	8 (0.6%)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
皮膚炎	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
血管浮腫	0	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
薬物過敏症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚テスト陽性	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
アレルギー性咽頭炎	1 (0.1%)	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
気管支痙攣	1 (0.1%)	0	0	0
造影剤反応	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
薬疹	1 (0.1%)	0	0	0

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=752)	Dupilumab 200 mg q2w (N=677)	Dupilumab 300 mg q2w (N=720)	Dupilumab Combined (N=1397)
顔面浮腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
過敏症	3 (0.4%)	0	0	0
特発性蕁麻疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
慢性蕁麻疹	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one event

Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_aesi_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_aesi_hyps1_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:46)

6.2.1.3　注射部位反応

HLT の注射部位反応のデータは3.2.7.3.1項に示す。

デュピルマブ群の ADA 陽性患者では、注射部位反応に関係する PT の発現頻度が ADA 陰性患者よりも高かった。注射部位反応（HLT）を精査した結果、ADA 陽性患者及び ADA 陰性患者間で見られた注射部位反応（HLT）の発現頻度の違いは、300 mg q2w 群が大きく影響しており、200 mg q2w 群ではそのような違いは観察されなかった（表 59及び表 60）。治験薬投与下に ADA 高抗体価を示した安全性プールの患者 10 名のうち、24 時間以上持続した重度の注射部位反応が発現した患者は 1 名のみであった（被験者番号 [redacted]）。重篤な又は重度の注射部位反応の情報は3.2.7.3.2.1項に示す。プラセボ群の ADA 陽性患者は少数であったが、重篤な又は重度の注射部位反応は認められなかった（表 58）。ADA 陽性患者数が少ないため、これらの発現頻度から意味のある結論を引き出すことはできなかった。

表 58 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：重篤な又は重度の注射部位反応 - 併合 ADA 解析対象集団

ADA Response : Treatment-emergent + treatment-boosted ADA

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=36)	Dupilumab 200 mg q2w (N=96)	Dupilumab 300 mg q2w (N=61)	Dupilumab Combined (N=157)
Number of patients with at least one TE injection site reaction (serious/severe)	0	1 (1.0%)	4 (6.6%)	5 (3.2%)
注射部位紅斑	0	0	3 (4.9%)	3 (1.9%)
注射部位そう痒感	0	0	3 (4.9%)	3 (1.9%)
注射部位浮腫	0	0	2 (3.3%)	2 (1.3%)
注射部位変色	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位結節	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位疼痛	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位潰瘍	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位炎症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one event

Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_aesi2_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_aesi_srea1_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

ADA Response : Neither treatment-emergent nor treatment-boosted ADA

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=752)	Dupilumab 200 mg q2w (N=677)	Dupilumab 300 mg q2w (N=720)	Dupilumab Combined (N=1397)
Number of patients with at least one TE injection site reaction (serious/severe)	0	0	7 (1.0%)	7 (0.5%)
注射部位紅斑	0	0	7 (1.0%)	7 (0.5%)
注射部位疼痛	0	0	5 (0.7%)	5 (0.4%)
注射部位炎症	0	0	4 (0.6%)	4 (0.3%)
注射部位浮腫	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
注射部位そう痒感	0	0	3 (0.4%)	3 (0.2%)
注射部位知覚異常	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one event

Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_aesi2_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_aesi_srea1_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

表 59 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：注射部位反応（ADA 陽性患者） - 併合 ADA 解析対象集団

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=36)	Dupilumab 200 mg q2w (N=96)	Dupilumab 300 mg q2w (N=61)	Dupilumab Combined (N=157)
Number of patients with at least one TE injection site reaction	3 (8.3%)	19 (19.8%)	24 (39.3%)	43 (27.4%)
注射部位紅斑	2 (5.6%)	12 (12.5%)	17 (27.9%)	29 (18.5%)
注射部位そう痒感	0	6 (6.3%)	11 (18.0%)	17 (10.8%)
注射部位浮腫	0	4 (4.2%)	7 (11.5%)	11 (7.0%)
注射部位疼痛	1 (2.8%)	7 (7.3%)	7 (11.5%)	14 (8.9%)
注射部位炎症	0	1 (1.0%)	6 (9.8%)	7 (4.5%)
注射部位血腫	0	1 (1.0%)	2 (3.3%)	3 (1.9%)
注射部位知覚異常	0	0	2 (3.3%)	2 (1.3%)
注射部位変色	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位漏出	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位出血	0	2 (2.1%)	1 (1.6%)	3 (1.9%)
注射部位硬結	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位結節	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位腫脹	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位潰瘍	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位熱感	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
注射部位線維症	0	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=36)	Dupilumab 200 mg q2w (N=96)	Dupilumab 300 mg q2w (N=61)	Dupilumab Combined (N=157)
注射部位反応	1 (2.8%)	0	0	0

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term
MedDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one event
Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_isr_pt1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_isr_pt1_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 8:44)

表 60 - ADA 反応別の治験薬投与下に発現した AESI（PT）：注射部位反応（ADA 陰性患者） - 併合 ADA 解析対象集団

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=752)	Dupilumab 200 mg q2w (N=677)	Dupilumab 300 mg q2w (N=720)	Dupilumab Combined (N=1397)
Number of patients with at least one TE injection site reaction	68 (9.0%)	105 (15.5%)	133 (18.5%)	238 (17.0%)
注射部位紅斑	45 (6.0%)	84 (12.4%)	114 (15.8%)	198 (14.2%)
注射部位浮腫	8 (1.1%)	23 (3.4%)	41 (5.7%)	64 (4.6%)
注射部位そう痒感	9 (1.2%)	25 (3.7%)	32 (4.4%)	57 (4.1%)
注射部位疼痛	18 (2.4%)	20 (3.0%)	25 (3.5%)	45 (3.2%)
注射部位炎症	1 (0.1%)	9 (1.3%)	11 (1.5%)	20 (1.4%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.1%)	4 (0.6%)	9 (1.3%)	13 (0.9%)
注射部位出血	10 (1.3%)	4 (0.6%)	6 (0.8%)	10 (0.7%)
注射部位血腫	7 (0.9%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	4 (0.3%)
注射部位硬結	6 (0.8%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=752)	Dupilumab 200 mg q2w (N=677)	Dupilumab 300 mg q2w (N=720)	Dupilumab Combined (N=1397)
注射部位反応	0	4 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)
注射部位腫脹	0	0	2 (0.3%)	2 (0.1%)
注射部位熱感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
注射部位嚢胞	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
注射部位変色	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
注射部位線維症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)
注射部位過敏反応	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位知覚低下	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位斑	0	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位結節	3 (0.4%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位知覚異常	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (<0.1%)
注射部位びらん	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位知覚過敏	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位刺激感	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位神経損傷	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
注射部位痂皮	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

TE: Treatment emergent, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term

MedDRA 20.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one event

Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/iss_pk_ae_isr_pt1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/iss_pk_ae_isr_pt1_s_t_ja_i.rtf ([redacted] 8:44)

6.2.2 EFC13691 試験

本試験ではデュピルマブ群の ADA 陽性患者数（5 名）が少なく、治験薬投与下に発現した ADA 反応と TEAE 発現頻度との関連を解析するには限界があった。高抗体価（10 000 超）を示した患者はこれら 5 名のうち 3 名であった。

ADA 陽性患者 5 名のうち、TEAE を発現したのは 3 名で、いずれも過敏症ではなく、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。

デュピルマブ群で AESI の過敏症が発現した患者 2 名及び注射部位反応が発現したその他の患者 8 名はいずれも ADA 陰性であった。ADA 反応及び有害事象に基づくサブグループ解析結果のレビューから、本試験では、ADA 反応の存在と安全性所見の間に関連は認められなかった。

6.2.3 LTS12551 試験

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

試験期間中に TEAE を発現した患者は、全体で、ADA 陽性患者では 90 名中 69 名（76.7%）及び ADA 陰性患者では 1195 名中 832 名（69.6%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 16.2.5.4.1.1.5.1] 及び[Appendix 16.2.5.4.1.1.5.2]）。ADA 陽性患者で最も多く報告された SOC は全体集団と同様であり、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者間で TEAE の種類に差異は見られなかった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 12.2.2.1]）。

ADA 高抗体価（10 000 超）を示した患者 5 名では TEAE に特定のパターンは見られなかった。5 名のうち 4 名に TEAE が発現したが、重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。これらの 5 名の情報は、Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Section 12.2.2.1]に示した。

過敏症を発現した患者は、ADA 陽性患者では 90 名中 4 名（4.4%）、ADA 陰性患者では 1195 名中 32 名（2.7%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 16.2.5.4.1.1.5.39]及び[Appendix 16.2.5.4.1.1.5.40]）。持続性 ADA 反応と過敏症との間に関連は認められなかった。別の患者 3 名にアナフィラキシー反応が発現した。これらの患者のうち 1 名は、事象発現時に ADA 陰性であったが、その後、低抗体価で一過性の ADA 反応が認められた。残りの患者 2 名は ADA 陰性であった。持続性 ADA 反応又は高抗体価（10 000 超）を示した患者で、アナフィラキシー反応を発現した患者はいなかった。

注射部位反応を発現した患者は、全体で、ADA 陽性患者では 90 名中 10 名（11.1%）、ADA 陰性患者では 1195 名中 136 名（11.4%）であった。注射部位反応を発現した ADA 陽性患者 10 名のうち 6 名で持続性 ADA 反応を示したが、これらのうちで重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

ADA 陽性患者は計 4 名であった。試験期間中に TEAE を発現した患者は、ADA 陽性患者では 4 名中 3 名（75.0%）、ADA 陰性患者では 69 名中 37 名（53.6%）であった（Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [Appendix 16.2.5.4.1.2.5.1]及び[Appendix 16.2.5.4.1.2.5.2]）。ADA 陽性患者 4 名のうち、過敏症又は注射部位反応を発現した患者はいなかった。中和抗体が認められた患者 1 名では、過敏症又は注射部位反応は発現せず、中和抗体陽性と過敏症又は注射部位反応との間には関連はないと考えられた。この患者は TEAE を発現し、ADA の抗体価も高かった（10 000 超）。しかし、TEAE はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

6.2.4 結論

全体的に、治験薬投与下に ADA 陽性を示した患者の割合は、いずれのデュピルマブ投与群でも概して低かった。安全性プールで ADA 高抗体価であった患者の発現頻度は低かった（1%未満）。ADA 高抗体価を示した患者で、重篤な TEAE の報告はなかった。

安全性プールにおいて ADA 反応別に TEAE を比較すると、ADA 陽性患者で ADA 陰性患者に比べ高い発現頻度で認められ、臨床的に関連する事象は注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位疼痛）であった。デュピルマブ 300 mg q2w 群のみで、ADA 陰性患者に比べ ADA 陽性患者で注射部位反応による治験薬の投与中止が認められた。

全体的に、過敏症と ADA 反応との間に明らかな時間的依存性は認められなかった。治験薬と関連ありと判断されたアナフィラキシー反応は 1 件認められたが、この患者は ADA 陽性反応を伴っていなかった。

7　特別な患者集団及び状況下における安全性

7.1　内因性要因

TEAE、SOC 別 TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、並びに AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）の発現頻度について、ベースライン時の患者特性による影響を評価した。内因性要因として、年齢、性別、人種、体重、BMI、ベースライン時の血中好酸球数、ベースライン時の ACQ-5 スコア、過去 1 年の喘息増悪の回数を事前に規定した。各投与群での発現頻度及びデュピルマブ各投与群対プラセボ群の相対リスク（95%CI）を、内因性要因の部分集団のカテゴリー別（例：18 歳未満、18～64 歳、65 歳以上の年齢カテゴリーなど）に要約した。

内因性要因別部分集団解析により、全ての部分集団のカテゴリーで、プラセボ群に対するデュピルマブ各投与群（200 q2w 群及び 300 mg q2w 群）の相対リスクの 95%CI は 1.0 の値を含んでいた。このことから、内因性要因別部分集団における TEAE の発現頻度にデュピルマブ投与による影響は認められなかった（表 61、表 62及び表 63）。

内因性要因別部分集団でのデュピルマブ各投与群及びプラセボ群の TEAE 発現頻度及び相対リスクの Forest plot を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.8.1.1.2]～[Appendix 1.8.1.3.4]に示した。

要約すると、評価した内因性要因（年齢、性別、人種、体重、BMI、ベースライン時の血中好酸球数、ベースライン時の ACQ-5 スコア、過去 1 年の喘息増悪の回数）の部分集団のいずれも、デュピルマブ投与がプラセボ投与よりも TEAE の発現リスクを高めることを示唆するデータは得られなかった。

表 61 - TEAE の発現頻度及び各デュピルマブ投与群対プラセボ群の相対リスク：人口統計学的要因別部分集団 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab			Relative risk ratio (95% CI)		
Subgroups	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**	**dupilumab 200 mg q2w versus placebo**	**dupilumab 300 mg q2w versus placebo**	**Combined dupilumab versus placebo**
Age (years)							
	32/39	24/34	26/34	50/68	0.86	0.93	0.90
< 18	(82.1%)	(70.6%)	(76.5%)	(73.5%)	(0.66 , 1.12)	(0.74 , 1.18)	(0.73 , 1.10)
	534/658	519/640	533/660	1052/1300	1.00	1.00	1.00
18-64	(81.2%)	(81.1%)	(80.8%)	(80.9%)	(0.95 , 1.05)	(0.94 , 1.05)	(0.95 , 1.04)
	79/95	84/105	77/94	161/199	0.96	0.99	0.97
≥ 65	(83.2%)	(80.0%)	(81.9%)	(80.9%)	(0.84 , 1.10)	(0.86 , 1.12)	(0.87 , 1.09)
Age (years)							
	32/39	24/34	26/34	50/68	0.86	0.93	0.90
< 18	(82.1%)	(70.6%)	(76.5%)	(73.5%)	(0.66 , 1.12)	(0.74 , 1.18)	(0.73 , 1.10)
	613/753	603/745	610/754	1213/1499	0.99	0.99	0.99
≥ 18	(81.4%)	(80.9%)	(80.9%)	(80.9%)	(0.95 , 1.04)	(0.95 , 1.04)	(0.95 , 1.04)
Sex							
	217/274	230/298	219/292	449/590	0.97	0.95	0.96
Male	(79.2%)	(77.2%)	(75.0%)	(76.1%)	(0.89 , 1.06)	(0.87 , 1.04)	(0.89 , 1.04)
	428/518	397/481	417/496	814/977	1.00	1.02	1.01
Female	(82.6%)	(82.5%)	(84.1%)	(83.3%)	(0.94 , 1.06)	(0.96 , 1.08)	(0.96 , 1.06)
Race							
	530/653	499/622	529/656	1028/1278	0.99	0.99	0.99
Caucasian/White	(81.2%)	(80.2%)	(80.6%)	(80.4%)	(0.94 , 1.04)	(0.94 , 1.05)	(0.95 , 1.04)

Subgroups	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 200 mg q2w versus placebo	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w versus placebo	Relative risk ratio (95% CI) Combined dupilumab versus placebo
	30/35	36/42	21/26	57/68	1.00	0.94	0.98
Black	(85.7%)	(85.7%)	(80.8%)	(83.8%)	(0.83 , 1.20)	(0.75 , 1.19)	(0.82 , 1.16)
	85/104	92/115	86/106	178/221	0.98	0.99	0.99
Other	(81.7%)	(80.0%)	(81.1%)	(80.5%)	(0.86 , 1.11)	(0.87 , 1.13)	(0.88 , 1.10)
Weight (kg)							
	206/249	196/252	218/272	414/524	0.94	0.97	0.95
< 70	(82.7%)	(77.8%)	(80.1%)	(79.0%)	(0.86 , 1.03)	(0.89 , 1.05)	(0.89 , 1.03)
	262/334	252/314	233/296	485/610	1.02	1.00	1.01
≥ 70 and < 90	(78.4%)	(80.3%)	(78.7%)	(79.5%)	(0.95 , 1.11)	(0.92 , 1.09)	(0.95 , 1.09)
	177/209	179/213	185/220	364/433	0.99	0.99	0.99
≥ 90	(84.7%)	(84.0%)	(84.1%)	(84.1%)	(0.91 , 1.08)	(0.92 , 1.08)	(0.92 , 1.07)
Weight (kg)							
	77/94	74/95	91/109	165/204	0.95	1.02	0.99
< 60	(81.9%)	(77.9%)	(83.5%)	(80.9%)	(0.82 , 1.10)	(0.90 , 1.16)	(0.88 , 1.11)
	568/698	553/684	545/679	1098/1363	0.99	0.99	0.99
≥ 60	(81.4%)	(80.8%)	(80.3%)	(80.6%)	(0.94 , 1.05)	(0.94 , 1.04)	(0.95 , 1.03)
BMI (kg/m^2)							
	171/209	173/221	164/220	337/441	0.96	0.91	0.93
< 25	(81.8%)	(78.3%)	(74.5%)	(76.4%)	(0.87 , 1.05)	(0.82 , 1.01)	(0.86 , 1.01)
	206/262	186/246	216/266	402/512	0.96	1.03	1.00
≥ 25 and < 30	(78.6%)	(75.6%)	(81.2%)	(78.5%)	(0.87 , 1.06)	(0.95 , 1.13)	(0.92 , 1.08)
	268/321	268/312	256/302	524/614	1.03	1.02	1.02
≥ 30	(83.5%)	(85.9%)	(84.8%)	(85.3%)	(0.96 , 1.10)	(0.95 , 1.09)	(0.96 , 1.08)

Subgroups	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 200 mg q2w versus placebo	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w versus placebo	Relative risk ratio (95% CI) Combined dupilumab versus placebo
Region[a]							
	72/85	74/86	78/91	152/177	1.02	1.01	1.01
Asia	(84.7%)	(86.0%)	(85.7%)	(85.9%)	(0.90 , 1.15)	(0.89 , 1.14)	(0.91 , 1.13)
	162/208	162/206	172/209	334/415	1.01	1.06	1.03
Latin America	(77.9%)	(78.6%)	(82.3%)	(80.5%)	(0.91 , 1.12)	(0.96 , 1.16)	(0.95 , 1.13)
	150/201	147/197	140/199	287/396	1.00	0.94	0.97
Eastern Europe	(74.6%)	(74.6%)	(70.4%)	(72.5%)	(0.89 , 1.12)	(0.84 , 1.06)	(0.88 , 1.07)
	261/298	244/290	246/289	490/579	0.96	0.97	0.97
Western Countries	(87.6%)	(84.1%)	(85.1%)	(84.6%)	(0.90 , 1.03)	(0.91 , 1.04)	(0.91 , 1.02)
Territory[b]							
	166/194	158/190	158/192	316/382	0.97	0.96	0.97
North America	(85.6%)	(83.2%)	(82.3%)	(82.7%)	(0.89 , 1.06)	(0.88 , 1.05)	(0.90 , 1.04)
	90/108	83/105	81/101	164/206	0.95	0.96	0.96
European Union	(83.3%)	(79.0%)	(80.2%)	(79.6%)	(0.83 , 1.08)	(0.85 , 1.09)	(0.86 , 1.07)
	389/490	386/484	397/495	783/979	1.00	1.01	1.01
Rest of World	(79.4%)	(79.8%)	(80.2%)	(80.0%)	(0.94 , 1.07)	(0.95 , 1.08)	(0.95 , 1.06)
Territory							
	45/52	44/53	48/57	92/110	0.96	0.97	0.97
Japan	(86.5%)	(83.0%)	(84.2%)	(83.6%)	(0.82 , 1.13)	(0.83 , 1.14)	(0.84 , 1.11)

Subgroups	Placebo (N=792)	Dupilumab 200 mg q2w (N=779)	Dupilumab 300 mg q2w (N=788)	Dupilumab Combined (N=1567)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 200 mg q2w versus placebo	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w versus placebo	Relative risk ratio (95% CI) Combined dupilumab versus placebo
Non-Japan	600/740 (81.1%)	583/726 (80.3%)	588/731 (80.4%)	1171/1457 (80.4%)	0.99 (0.94 , 1.04)	0.99 (0.94 , 1.04)	0.99 (0.95 , 1.03)

The asymptotic CIs for the relative risk ratio are provided.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE out of the number of patients within the treatment group and subgroup level
BMI: Body Mass Index

a Asia: Japan, South Korea and Taiwan; Latin America: Argentina, Brazil, Colombia, Chile and Mexico; Eastern Europe: Hungary, Poland, Russia, Turkey and Ukraine; Western Countries: Australia, Canada, France, Germany, Italy, New Zealand, South Africa, Spain, United Kingdom and USA

b North American: Canada and USA; European Union: France, Germany, Hungary, Italy, Poland, Spain and United Kingdom; Rest of World: Argentina, Australia, Brazil, Colombia, Chile, Japan, Mexico, New Zealand, Russia, South Africa, South Korea, Taiwan, Turkey, and Ukraine

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/sub_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/sub_demo_s_t_i.rtf ([redacted]- 11:21)

表 62 - TEAE の発現頻度及び各デュピルマブ投与群対プラセボ群の相対リスク：ベースライン時の血中好酸球数別部分集団 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab			Relative risk ratio (95% CI)		
Subgroups	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**	**dupilumab 200 mg q2w versus placebo**	**dupilumab 300 mg q2w versus placebo**	**Combined dupilumab versus placebo**
Blood eosinophil level (Giga/L)							
	351/434	363/450	360/448	723/898	1.00	0.99	1.00
< 0.3	(80.9%)	(80.7%)	(80.4%)	(80.5%)	(0.94 , 1.06)	(0.93 , 1.06)	(0.94 , 1.05)
	293/357	263/328	276/340	539/668	0.98	0.99	0.98
≥ 0.3	(82.1%)	(80.2%)	(81.2%)	(80.7%)	(0.91 , 1.05)	(0.92 , 1.06)	(0.92 , 1.05)
Blood eosinophil level (Giga/L)							
	163/197	181/221	163/210	344/431	0.99	0.94	0.96
< 0.15	(82.7%)	(81.9%)	(77.6%)	(79.8%)	(0.91 , 1.08)	(0.85 , 1.03)	(0.89 , 1.04)
	481/594	445/557	473/578	918/1135	0.99	1.01	1.00
≥ 0.15	(81.0%)	(79.9%)	(81.8%)	(80.9%)	(0.93 , 1.04)	(0.96 , 1.07)	(0.95 , 1.05)

The asymptotic CIs for the relative risk ratio are provided.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE out of the number of patients within the treatment group and subgroup level
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/sub_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/sub_eos_s_t_i.rtf ([redacted]- 11:21)

表 63 - TEAE の発現頻度及び各デュピルマブ投与群対プラセボ群の相対リスク：ベースライン時の疾患特性別部分集団 - 併合安全性解析対象集団

		Dupilumab			Relative risk ratio (95% CI)		
Subgroups	**Placebo (N=792)**	**200 mg q2w (N=779)**	**300 mg q2w (N=788)**	**Combined (N=1567)**	**dupilumab 200 mg q2w versus placebo**	**dupilumab 300 mg q2w versus placebo**	**Combined dupilumab versus placebo**
ACQ-5							
	135/172	138/174	134/170	272/344	1.01	1.00	1.01
≤ 2	(78.5%)	(79.3%)	(78.8%)	(79.1%)	(0.91 , 1.13)	(0.90 , 1.12)	(0.92 , 1.11)
	510/620	489/605	502/618	991/1223	0.98	0.99	0.99
> 2	(82.3%)	(80.8%)	(81.2%)	(81.0%)	(0.93 , 1.04)	(0.94 , 1.04)	(0.94 , 1.03)
Number of prior severe asthma exacerbations							
	297/372	331/425	311/399	642/824	0.98	0.98	0.98
≤ 1	(79.8%)	(77.9%)	(77.9%)	(77.9%)	(0.91 , 1.05)	(0.91 , 1.05)	(0.92 , 1.04)
	348/420	296/354	325/389	621/743	1.01	1.01	1.01
> 1	(82.9%)	(83.6%)	(83.5%)	(83.6%)	(0.95 , 1.08)	(0.95 , 1.07)	(0.96 , 1.06)

The asymptotic CIs for the relative risk ratio are provided.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE out of the number of patients within the treatment group and subgroup level
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_2017/REPORT/PGM/sub_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/sub_dise_s_t_i.rtf ([redacted]- 11:21)

7.2 外因性要因

TEAE、SOC 別 TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、並びに AESI 及び特定 AE（カテゴリー別）の発現頻度について、以下の外因性要因による影響を評価した。

- 地理的地域（アジア、ラテンアメリカ、東欧、西洋諸国）
- テリトリー1（北米、EU、Rest of World）
- テリトリー2（日本、日本以外）

地理的地域及び 2 種類のテリトリー別の部分集団解析により、プラセボ群に対するデュピルマブ各投与群（200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群）の相対リスクの 95%CI は 1.0 の値を含んでいた。このことから、これらの外因性要因別部分集団における TEAE 発現頻度にデュピルマブ投与による影響は認められなかった（表 61）。

7.3 妊娠及び授乳時の使用

喘息患者対象試験の DRI12544 試験、EFC13579 試験及び LTS12551 試験では、治験薬を投与された患者の 23 名で妊娠が報告された。EFC13691 試験及び ACT11457 試験では、妊娠は報告されなかった。妊娠した患者 23 名のうち 4 名は、EFC13579 試験のプラセボ群の患者であった。これら 4 名中 2 名の妊娠は健康児の出産、1 名は異所性妊娠、1 名はデータカットオフ時点で妊娠継続中であった。デュピルマブ投与患者の 19 名の妊娠のうち、6 名は DRI12544 試験で、10 名は EFC13579 試験で、3 名は LTS12551 試験で認められた。DRI12544 試験でデュピルマブ投与患者 6 名中 3 名及び LTS12551 試験の 3 名中 2 名は自然流産であった。EFC13579 試験では、自然流産は報告されなかった。EFC13579 試験の女性患者 1 名が、大動脈二尖弁の先天性異常を伴うターナー症候群を有する児を出産した（表 64）。

表 64 - 喘息患者を対象とした DRI12554 試験、EFC13579 試験及び LTS12551 試験における妊娠の転帰

Pregnancy outcome through [redacted] 20[redacted]	**DRI12544**		**EFC13579**		**LTS12551**	**Combined studies**	
	Placebo	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Dupilumab	Placebo	Dupilumab
No. of pregnancies in randomized subjects	0	6	4	10	3	4	19
No. of subjects with unknown pregnancy outcome due to loss to follow up	0	0	0	0	0	0	0
No. of subjects available for pregnancy outcome	0	6	4	10	3	4	19
Elective/Induced abortion	0	1	0	2	0	0	3

Spontaneous abortion	0	3	0	0	2	0	5
Still birth (2nd trimester)	0	0	0	0	0	0	0
Still birth (3rd trimester)	0	0	0	0	0	0	0
Ectopic pregnancy	0	0	1	0	0	1	0
Ongoing pregnancy with no known malformation	0	0	1	3	0	2	3
Ongoing pregnancy with known malformation	0	0	0	0	0	0	0
Delivery - Healthy	0	2 (1 set of twins)	2	4	1	2	7 (1 set of twins)
Delivery - Unhealthy	0	0	0	1*	0	0	1
Proportion of subjects with spontaneous abortion	0%	50%	0	0%	67%	0	26.3%

* Turner's Syndrome infant
No pregnancies were reported in Study EFC13691 or in Study ACT11457.

自然流産が認められた患者の病歴及び産科に関する既往歴の調査により、5 名中 3 名の患者は、デュピルマブとは関係のない他の病因が明らかとなった。これら 3 名の自然流産については、妊娠中断のリスク因子として知られている凝固性亢進状態と関連する遺伝子変異(25)、不妊治療の経験、高齢妊娠(26)、双胎妊娠などが原因であった。リスク因子解析を表 65に要約する。

表 65 - 喘息患者対象試験で発現した自然流産のリスク因子

試験	国	被験者番号	デュピルマブ	年齢	特記
DRI12544	米国	[redacted]	300 mg q4w	26	既往歴： • プロトロンビン遺伝子突然変異（詳細不明） • 第 V 因子ライデン変異 • 不妊治療薬による 3 回の生児出生
DRI12544	米国	[redacted]	200 mg q2w	19	IgA 欠損症
DRI12544	米国	[redacted]	200 mg q2w	20	過去の選択的妊娠中絶
LTS12551	チリ	[redacted]	300 mg q2w	22	SUSAR：双胎妊娠 過去の妊娠歴なし
LTS12551	日本	[redacted]	300 mg q2w	39	7 回の過去の妊娠：6 回の生児出生 漢方薬：ツムラ防風通聖散

IgA=immunoglobulin A

文献調査から、女性喘息患者は妊娠に対する有害な転帰のリスクが高いと示唆された。メタアナリシスにより、妊娠中の女性喘息患者に生まれた新生児で、新生児死亡（リスク比 1.49、95%CI：1.11 - 2.0）及び周産期死亡（リスク比 1.25、95%CI：1.05 - 1.50）のリスクが増加していることが示されたが、死

産のリスクは増加しなかった（リスク比 1.06、95%CI：0.90 - 1.25）。このメタアナリシスでは、年齢と収入の交絡因子について調整を行った試験に限定した場合でも、喘息の母親から生まれた新生児に先天性奇形のリスクがやや増加していることも明らかにされた（オッズ比 1.18、95%CI：1.03 - 1.35）(27)。また、最近カナダで実施された大規模な住民妊婦対象コホート試験で、妊娠中に重度の喘息増悪を発現した患者から生まれた新生児では、奇形のリスクが増加すると推定された（リスク比 1.64、95%CI：1.02 - 2.64）(28)。

女性喘息患者における自然流産のリスクに関する文献データは非常に少ない。妊娠中の女性喘息患者の自然流産のリスクについて検討した公表論文が 2 報のみ存在するが、いずれの研究でも、喘息の女性患者は喘息ではない女性よりも自然流産のリスクが高いことが報告されている(29)(30)。英国の THIN データベースを用いた後ろ向きコホート試験で、喘息の診断コードを有する女性患者は有しない女性患者よりも、自然流産のリスクがやや増加することが示された（オッズ比 1.10、95%CI: 1.06 - 1.13）。自然流産のリスクは喘息重症度と妊娠中に使用された喘息薬のタイプによって異なり、LABA の有無を問わず、妊娠中に喘息薬を投与されなかった女性喘息患者ではリスクが増加しなかったが、1 回以上の吸入ステロイドを処方された患者ではリスクが 24%増加した（オッズ比 1.24、95%CI: 1.17 - 1.32）。母親に 1 回以上の喘息増悪があった場合、自然流産のリスクは 28%増加した（オッズ比 1.28、95%CI：1.15 - 1.43）(30)。

2 つ目のコホート試験では、1992～2002 年にカナダのケベック州で報告された 49 000 名の妊娠女性が対象となった(29)。妊娠中の女性喘息患者は、喘息でない妊娠女性と比べて、自然流産のリスクが 40%増加することを明らかにした（オッズ比 1.41、95%CI：1.33 - 1.49）。喘息重症度に伴う自然流産のリスク増加は認められなかったが、コントロール不良（救急外来訪問、入院、経口ステロイドの短期コースの処方、又は短期作用型 β 遮断薬［SABA］の高用量処方に基づき判断した）の女性喘息患者では、コントロール良好の喘息患者と比べて自然流産のリスクが 26%増加した。

試験の規模の大きさに鑑みると、妊娠中の女性喘息患者は、喘息でない妊娠女性と比べて、妊娠に対する有害な転帰のリスクが高いものと思われる。これは、妊娠中にコントロール不良（吸入ステロイドやその他の喘息薬の投与を受けた）の喘息女性患者に特に当てはまると考えられる。リスク増加が示された転帰としては、低体重／妊娠週数の割に小さい体、早産、自然流産、奇形（ややリスク増）、及び新生児死亡率／周産期死亡率などが挙げられる。文献に報告のある喘息患者の妊娠に限れば、自然流産の発現頻度と先天性奇形 1 名（ターナー症候群の児 1 名）は、既存データに基づく発現頻度の予想範囲内である。

臨床試験でのデュピルマブを投与された患者で報告された妊娠数が少なかったため、現行のデータはデュピルマブの曝露と関連する妊娠リスクを通知するには十分なものでない。しかし、現時点で得られている臨床試験データからはデュピルマブが妊娠又は妊娠の転帰に対して有害な作用を有するというエビデンスは示されていない。

デュピルマブへの曝露に関連した妊娠の影響についてより多くのデータを得るために、デュピルマブを投与された患者と投与されていない患者の妊娠転帰を比較するための妊娠の登録制度を構築する。

ヒト母乳中のデュピルマブの存在、母乳を与えられた乳児へのデュピルマブの影響、又は母乳産生へのデュピルマブの影響については、現時点で利用可能な情報はない。免疫グロブリン G4（IgG4）薬剤は授乳中のカニクイザルの母乳へ移行することが知られているため(31)、ヒト IgG4 モノクローナル抗体であるデュピルマブについても授乳中の患者の母乳中に検出されることが予測される。母親におけるデュピルマブの臨床的必要性、及び母乳を与えられている乳児へのデュピルマブによる又は母親に内在する疾患による有害な作用の可能性とともに、授乳による発達及び健康へのベネフィットを考慮する必要がある。

7.4 過量投与

併合安全性解析対象集団、EFC13691 試験及び LTS12551 で治験薬の症候性過量投与は報告されなかった（3.2.7.9項）。

7.5 薬物乱用

デュピルマブの臨床試験及び市販後データで報告されている TEAE を評価した結果、デュピルマブが中枢神経系の活動に与える影響又は薬物乱用に関連する徴候は認められていない。

7.6 離脱症状及び反跳現象

併合安全性解析対象集団で投与後観察期間に認められた AE を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.4.1] に示した。投与後観察期間の AE 発現頻度は全ての投与群で低く、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 2.7%、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 3.6%、プラセボ群で 2.1%であった。発現割合が 1%以上の AE（PT）は認められなかった。多く報告された投与後観察期間の AE（いずれも発現頻度は低かった）は、上気道ウイルス感染（それぞれ 0.3%、0.9%、0.4%）、気管支炎（いずれの投与群も 0.4%）、及び上気道感染（それぞれ 0.6%、0.4%、0%）であった。

併合安全性解析対象集団と補足的な安全性試験における投与後観察期間の AE をレビューした結果、デュピルマブ投与の中断に関連した反跳現象を示唆する AE は認められず、喘息症状又は肺機能障害がベースライン時以上に悪化することはなかった。

7.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デュピルマブ投与後の自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していない。完全ヒトモノクローナル抗体（IgG4p アイソタイプ）は分子量約 147 kDa であることから、デュピルマブが多量に血液脳関門を通過する可能性は低い。

協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的機能障害（例：意識障害）の可能性のある AE の種類について、併合安全性データベース及び個別の補足的な試験を包括的にレビューした。その結果、デュピルマブによる自動車運転又は機械操作への影響は示唆されなかった。

併合安全性解析対象集団で意識消失の TEAE を認めた患者は 2 名のみであった（デュピルマブ各投与群で 1 名）。失神及び傾眠の TEAE を発現した患者は少なく、デュピルマブ群及びプラセボ群で同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.4]）。

8　市販後データ

デュピルマブは、局所療法では疾患コントロールが不十分な又はその療法が推奨されない中等症又は重症の成人 AD 患者に対する治療薬として、2017 年 3 月 28 日に米国食品医薬品局の承認を受けた。

米国の AD 承認以後、デュピルマブの PADER（季刊）を FDA に 2 回提出した。これらの PADER は、医薬品製造販売業者（MAH）のグローバル医薬品安全性監視・疫学部門が、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の報告期間に入手した安全性データを要約したものである。新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で市販後の死亡が 2 名報告されている。

- AD に対するデュピルマブ初回投与後約 2 ヵ月で最終投与後 48 時間に、転倒による開放創が治癒しないまま肺炎を発現した 79 歳の男性患者で、敗血症性ショックによる死亡が報告されている。この患者は肺炎関連合併症も発現した（詳細不明）。
- アスペルガー障害、頭部傷害及び発作の病歴を有する患者が、デュピルマブ投与開始後 18 日に倦怠感（気分不良）及び動悸（心臓促拍）を主訴として救急外来を受診し、死亡が認められた。患者は救急外来で死亡した。薬剤スクリーニングはメタンフェタミン陽性であった。

9　その他の患者集団

9.1　アトピー性皮膚炎患者における安全性の要約

米国での承認以後 11 000 名以上の患者が DUPIXENT の治療を受けている。

AD 患者における安全性評価は、AD 申請時に、デュピルマブ 300 mg q2w 及び 300 mg qw を 16 週間投与した 3 試験のプラセボ対照試験を併合した主要な安全性プールで行った。AD 患者の主要な安全性プールで認められた安全性プロファイルは、喘息患者の安全性プールで認められたものと同様であり、差異はほとんど認められなかった（表 66）。

AD 患者対象試験（主要な安全性プール）では、結膜炎やヘルペス感染症（ヘルペス性湿疹を除く）に関連する TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった。これらの差異は AD 患者対象試験に特有であり、喘息患者対象試験では認められなかった（表 66）。

喘息患者を対象とした EFC13579 試験では、デュピルマブ群及びプラセボ群間で、心臓障害（SOC）の SAE の発現患者数の差異が認められた（プラセボ群で 0/634 名、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 4/631 名［0.6%］、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 10/632 名［1.6%］）。他の喘息患者又は AD 患者を対象としたプラセボ対照試験では、そのような投与群間での差異は認められていない。喘息患者対象試験で認められた心臓障害に関する考察は、3.3.2項に記述した。

喘息患者及び AD 患者を対象とした全ての試験に共通して、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者と比較して、血中好酸球数のベースラインから早期の平均増加量が大きかった（4.1.2.1項）。この一時的な血中好酸球数の増加は、主に臨床検査所見のみで臨床症状や関連 AE を伴っていなかった。しかし、第 3 相試験（EFC13579 試験、EFC13691 試験及び LTS12551 試験）では、好酸球数が 3.0 Giga/L を超えて増加した場合、血中好酸球数の増加と症状との関連の有無にかかわらず、治験責任医師は TEAE として報告することとされた。これにより、好酸球障害（HLT）及び好酸球数増加（PT）の AE 発現頻度が、AD 患者対象試験よりも喘息患者対象試験で高かった。また、喘息患者対象試験では、ごく少数の患者で血中好酸球数増加と関連した臨床症状を認めたが、AD 患者対象試験では認められなかった。喘息患者対象試験で認められた好酸球増加症に関する考察は、3.3.1項に記述した。

喘息患者を対象とした EFC13579 試験では、肝胆道系障害（SOC）の TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった。他の喘息患者又は AD 患者を対象としたプラセボ対照試験では、そのような投与群間での差異は認められていない。

表 66 - AD 患者及び喘息患者の TEAE の比較

No. of patients with at least 1 TEAE	Atopic Dermatitis Studies[a]			Asthma Studies[b]		
		Dupilumab			Dupilumab	
	Placebo (N=517) n (%)	300 mg q2w (N=529) n (%)	300 mg qw (N=518) n (%)	Placebo (N=792) n (%)	200 mg q2w (N=779) n (%)	300 mg q2w (N=788) n (%)
CMQ: Conjunctivitis – narrow	11 (2.1%)	49 (9.3%)	41 (7.9%)	17 (2.1%)	10 (1.3%)	14 (1.8%)
CMQ: Conjunctivitis - broad	14 (2.7%)	60 (11.3%)	57 (11.0%)	24 (3.0%)	12 (1.5%)	21 (2.7%)
HLT: Herpes viral infections	18 (3.5%)	34 (6.4%)	25 (4.8)	16 (2.0%)	9 (1.2%)	10 (1.3%)
HLT: Eosinophilic disorders	2 (0.4%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	21 (2.7%)	18 (2.3%)
PT: Eosinophil count increased	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (0.3%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)
SOC: Hepatobiliary disorders	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)	12 (1.5%)	18 (2.3%)
SOC: Hepatobiliary disorders (serious adverse events)	0	0	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)
SOC: Cardiac disorders	4 (0.8%)	3 (0.6%)	5 (1.0%)	11 (1.4%)	11 (1.4%)	19 (2.4%)
SOC: Cardiac disorders (serious adverse events)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	4 (0.5%)	10 (1.3%)

a Pooled data: Studies R668-AD-1021 (select doses), R668-AD-1334, and R668-AD-1416 (16 weeks monotherapy) (Primary Safety Pool [pool 2]

b Pooled data: Studies DRI12544 and EFC13579 (pooled safety population 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579)

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

Source for AD: AD Module 2.7.4 表 58 及び表 61, Module 5.3.5.3-1 Integrated Analyses Pool 2, Table 7.2.1.2/1 及び Table 8.2.1.1/1

Source for Asthma: Asthma Module 2.7.4 表 40 及び表 41, Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1.4.1.5 及び Appendix 1.4.2.1

現在進行中の AD 患者対象試験で得られた追加情報については、3.5.2.1項に記述した。

9.2 その他の適応症患者における安全性の要約

デュピルマブのその他の適応症（鼻茸及び好酸球性食道炎）に対する現在進行中の試験では、新たな安全性上の懸念は認められていない。

鼻茸の治療を目的とするデュピルマブの臨床開発が進行中である（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）。これら進行中の鼻茸患者対象試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点までに 2 件の SUSAR が報告されている。詳細な情報については、3.5.2.1項に記述した。

鼻茸患者を対象とする第 2a 相試験（ACT12340 試験）が完了し、安全性結果は AD の承認申請資料に含めた。本試験の安全性所見は、結膜炎及びヘルペス感染の発現頻度の上昇が認められなかったことを除き、AD 患者で認められたものと同様であった（AD の承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

10　公表文献の安全性データ

公表文献から特定された治験薬に関する新たな安全性情報はない。

文献調査により、喘息の他の生物学的製剤療法による心臓に関する安全性情報、並びに喘息の他の生物学的製剤治療に伴う好酸球性多発血管炎性肉芽腫症のリスク因子及び発現頻度の解析が得られた。文献に示された安全性データは、デュピルマブ投与を受けた喘息患者の安全性データと同様で、新たな安全性上の懸念に関する情報は得られなかった。

11　安全性に関する総括

既存の AD 患者での安全性データに加え、喘息患者を対象とした臨床プログラムで得られたデータから、中用量から高用量の ICS 及び長期管理薬による併用療法でコントロール不良の中等症から重症喘息患者及び OCS を必要とする重症喘息患者（成人及び思春期小児）において、デュピルマブの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルも許容可能であることが示された。全般的に、デュピルマブ 300 mg q2w 及び 200 mg q2w の安全性プロファイルについては、用法・用量による重要な差異は認められなかった。特定された ADR は、注射部位反応（プラセボ投与患者に比べデュピルマブ投与患者で発現頻度が高かった）及びアナフィラキシー反応（デュピルマブと関連すると判定された患者 1 名で発現）のみであった。長期投与試験の LTS12551 試験では、全般的な安全性プロファイルはプラセボ対照試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、長期投与でのデュピルマブの使用を裏付けるものである。

喘息患者を対象とした完了した又は非盲検の全ての第 2 相及び第 3 相試験による安全性データベースには、計 2649 名の中等症から重症の喘息患者が含まれている。そのうちデュピルマブを 6 ヵ月以上投与された患者は 2136 名、1 年以上投与された患者は 1553 名、1.5 年以上投与された患者は 834 名、2 年以上投与された患者は 531 名であった。思春期患者は計 107 名が臨床プログラムに含まれた。この大規模な喘息患者の安全性データベースは、ICH で要求される規模を上回っており、中等症から重症の喘息患者のための治療薬として、デュピルマブの承認申請のためのベネフィット・リスク評価を裏付けるために計画された。

本概要では、以下に示す安全性プールを設定し、解析した。

- **安全性プール**（併合安全性解析対象集団）：2 つの主要なプラセボ対照試験（DRI12544 試験及び EFC13579 試験）を併合し、デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量の安全性及び忍容性データに基づき、喘息患者におけるデュピルマブの安全性を評価した。併合安全性解析対象集団は計 2359 名の患者から構成され、うち 779 名はデュピルマブ 200 mg q2w を、788 名はデュピルマブ 300 mg q2w を、792 名はプラセボを投与された。治験薬の総曝露期間は、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 653.6 人年、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 646.0 人年、プラセボ群で 661.7 人年と、3 投与群間で同様であった。

補助的な安全性情報：

- EFC13691 試験：難治性の重症喘息患者を対象とした喘息のコントロール維持に必要な OCS の減量に対するデュピルマブの効果を検討した主要な試験（デュピルマブ群 103 名、プラセボ群 107 名）。総曝露期間は、デュピルマブ群で 46.9 人年、プラセボ群で 48.4 人年であった。

- LTS12551 試験：現在進行中の非対照の継続投与試験。中等症から重症の喘息患者におけるデュピルマブの長期安全性を評価するために、1981 名の安全性情報が収集された。総曝露期間は 1479.4 人年であった。DRI12544 試験から移行した患者の平均曝露期間は、先行試験のプラセボ群及びデュピルマブ群で同様であった（それぞれ 643.8 日及び 631.1 日）。EFC13579 試験から移行した患者の平均曝露期間は、先行試験のプラセボ群及びデュピルマブ群で同様であった（それぞれ 139.0 日及び 140.7 日）。EFC13691 試験から移行した患者の平均曝露期間は、先行試験のプラセボ群及びデュピルマブ群で同様であった（それぞれ 151.2 日及び 130.2 日）。

以下 3 項目を考慮して、AESI を特定した。1）デュピルマブは皮下注射可能なモノクローナル抗体である。2）喘息患者では特定の AE との関連がある。3）デュピルマブは IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害するという理論上の懸念がある。

安全性プールの全ての患者及び長期投与試験の LTS12551 試験の患者は、公表ガイドラインに準拠した基本治療を最大限に施されたにもかかわらずコントロール不良であった中等症から重症の喘息を有する成人及び思春期小児患者を代表した集団である。これらの患者は、喘息増悪のリスクが高く肺機能低下が進行し、日常生活機能の低下により QOL が悪化し、不適切な水準の医療サービスを利用し、全身及び吸入ステロイドの副作用発現や喘息関連死の可能性がある。患者は、ベースライン時のバイオマーカーについて、最低値を設けずに組み入れられた。これらの患者は、中用量から高用量の ICS に加えて、1 種類以上の長期管理薬による基本治療を受けており、ACQ-5 スコアが 1.5 超のコントロール不良の喘息患者で、肺機能低下も認められた（FEV_1 の予測値に対する割合は成人患者で 80%以下、思春期患者で 90%以下）。EFC13691 試験では、OCS を必要とする最も重症の喘息患者が組み入れられた。

安全性プールでの TEAE の発現頻度は、全体的に、プラセボ群及びデュピルマブ群（約 81%）で同様であり、デュピルマブの 2 つの投与量群間でも発現頻度は同様であった。治験薬投与下に SAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（7.6%）、デュピルマブ 300 mg q2w 群（8.6%）及びプラセボ群（7.8%）で同様であった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低く、デュピルマブ 200 mg q2w 群（3.2%）及びプラセボ群（4.3%）で同様であり、デュピルマブ 300 mg q2w 群（6.1%）でわずかに高かった。デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE は、注射部位反応（PT：注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位炎症、注射部位疼痛）であった。安全性プールで死亡に至った TEAE が 8 名に報告されたが、治験薬との関連はなかった。死亡の発現割合は、デュピルマブ併合群（5 名［0.3%］：200 mg q2w 群 1 名及び 300 mg q2w 群 4 名）及びプラセボ群（3 名［0.4%］）で同様であった。また、デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名で、投与後観察期間（治験薬の最終投与後 7 ヵ月）に死亡に至った AE が発現した。

EFC13691 試験では、TEAE 及び治験薬投与下に SAE を発現した患者の割合は、安全性プールで認められたものと同様であった。この試験では死亡は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者は少なく、デュピルマブ群で 1 名（1.0%）、プラセボ群で 4 名（3.7%）であった。

長期投与試験の LTS12551 試験では、全体的な TEAE の発現頻度は低く維持され、新たな安全性上の懸念は認められなかった。好酸球数の一過性増加と注射部位反応（デュピルマブを初めて投与された患者でより高い頻度で認められた）を除いて、先行試験でプラセボを投与された患者（プラセボ／デュピルマブ群）及び先行試験でデュピルマブを投与されデュピルマブ投与を継続した患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）の間で、TEAE の発現頻度に差異はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者は少なかった（2.1%～2.2%）。この試験では、死亡に至った TEAE は 3 名の患者（全て DRI12544 試験から移行した患者で、先行試験でデュピルマブを投与された）に発現した（遠隔転移を伴う肺癌［治験薬との関連あり］、胃腺癌［治験薬との関連あり］、頭蓋脳損傷［治験薬との関連なし］）。

安全性プール及びプラセボ対照試験の EFC13691 試験のいずれも、感染症および寄生虫症（SOC）を発現した患者の割合が高かった。安全性プールでの発現頻度は、プラセボ群（63.4%）に比べ、デュピルマブ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で低かった（それぞれ 56.6%と 58.6%）。EFC13691 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びプラセボ群で同様であった（それぞれ 40.8%と 42.1%）。長期投与試験の LTS12551 試験（デュピルマブ 300 mg q2w 投与のみ）では、患者全体の 39.1%（DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者）及び 24.8%（EFC13691 試験から移行した患者）が感染症および寄生虫症を発現した。感染症の可能性は他の免疫調節薬療法に伴う懸念事項であるが、デュピルマブの投与では、感染症リスクの増加との関連が認められなかった。こうした所見は、デュピルマブの生物学的作用と一致する。すなわちデュピルマブは、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害するため、宿主の T 細胞又は B 細胞機能を損なう免疫抑制作用を誘導する可能性が低い。これは、既承認の Th1 や Th17、その他の生物学的及び低分子免疫調節薬で報告されている感染症リスク（細菌感染、ウイルス感染、及び日和見感染を含めた重篤で生命を脅かす感染症の発現頻度の上昇と関連）とは異なる所見である。

よく見られる TEAE の相対リスクの解析（デュピルマブ併合群及びプラセボ群の比較）で、デュピルマブ投与は、注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位炎症）の TEAE 発現の相対リスクを高めることが示された。ほとんどの注射部位反応は軽度又は中等度で、持続時間は 24 時間未満で、投与中止に至らなかった。重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応は少なかった。注射部位反応（HLT）を発現した患者の割合は、0 週目（初回用量注射後）で最も高く、経時的に減少したが、同様の所見は非盲検延長試験の LTS12551 試験でも報告された。注射部位反応の発現割合は、デュピルマブ 200 mg q2w 群に比べ 300 mg q2w 群で高かった。これは、1 回当たりの薬剤注射量が多かった（300 mg 投与で 2 mL、200 mg 投与で 1.14 mL）ことによると考えられた。

大規模安全性データベースで全般的な安全性プロファイルは被験薬及びプラセボ間で同様であったと結論付けた場合と同じように、デュピルマブの安全性プールにおいてもデュピルマブ群及びプラセボ群間で発現頻度の差異がいくつか認められた。肝胆道系障害（SOC）の TEAE（EFC13579 試験のみ）、心臓障害（SOC）の SAE（EFC13579 試験のみ）及び好酸球増加症（CMQ）（喘息の開発プログラム全体）に数値的な差異が認められたため、臨床的意義及び投与との関連性について検討するために、更に詳細な解析が行われた。喘息の SAE の頻度は、デュピルマブ 200 mg q2w 群（16 名）及びプラセボ群（18 名）と比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 群（7 名）で最少であった。

- 併合安全性解析対象集団で肝胆道系障害（SOC）の TEAE の発現頻度に差異が認められ、デュピルマブ 200 mg q2w 群（12 名、1.5%）及び 300 mg q2w 群（18 名、2.3%）でプラセボ群（4 名、0.5%）よりも多かった。これは EFC13579 試験で胆石症や胆嚢炎関連事象を発現した患者数に違いが見られたことによるものであった。他の喘息患者対象のプラセボ対照試験や AD プログラムでは、このような投与群間での差異は認められていない。デュピルマブの長期曝露（LTS12551 試験）による経時的な肝胆道系障害の発現頻度の増加は認められなかった。これらの事象の多くは軽度又は中等度で、非重篤であった。PCSA 関連の臨床検査値に一定の傾向は認められなかった。したがって、これらのデータは肝胆道系障害を重要なリスクに含める根拠とならない。

- 併合安全性解析対象集団で好酸球増加症関連の TEAE（治験責任医師は、好酸球数が 3 Giga/L を超えて増加した場合は全て TEAE として報告するよう規定された）は、デュピルマブ群（3.4%）でプラセボ群（0.5%）よりも発現割合が高かった。EFC13691 試験では、計 15 名に好酸球増加症関連の TEAE が認められ、デュピルマブ群（14 名、13.6%）でプラセボ群（1 名、0.9%）よりも発現頻度が高かった。この試験で報告された発現頻度は、他の喘息患者対象試験で報告された発現頻度より高かったが、これは、ステロイドの漸減が好酸球増加の引き金になることと、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者より大きくステロイドを漸減したことによるものと思われる。LTS12551 試験では、患者全体で 28 名（1.4%）に好酸球増加症関連の TEAE が報告された。この非盲検延長試験での発現頻度は、先行試験での発現頻度より低く、また、先行試験でプラセボを投与されていた患者で発現頻度が高かった。これらは、好酸球数の増加がデュピルマブ投与開始後に一時的に認められることを反映している。
  ほとんどの患者で、TEAE として報告された好酸球数の増加は、関連症状の TEAE を伴わない限定的な臨床検査値異常であり、治験薬の投与中止などのその他の臨床的な転帰に至らなかった。デュピルマブ投与患者で症状を伴う血中好酸球数増加を示したのは 8 名のみで、そのうち一部の患者で認められた筋骨格系症状は、好酸球増加症を有していない患者でも同様の発現頻度で認められた。4 名の患者は注目すべき事象であり、うち 2 名は FEV_1 の悪化を伴わない好酸球性肺炎と喘息の基礎疾患関連の好酸球性肺炎であり、他の 2 名は好酸球性多発血管炎性肉

芽腫症（チャーグ・ストラウス症候群）であった。これら 4 名の患者では、全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、若しくは、その AE 発現前にステロイドを漸減された。デュピルマブとこれらの基礎的な全身状態との因果関係は確立されていない。通常、医師は、喘息コントロールの悪化及び肺機能の悪化のバイオマーカーとして血中好酸球の増加を関連づけて観察しているが、デュピルマブの臨床試験では、デュピルマブを投与された中等症から重症の喘息患者の多くで当てはまらず、デュピルマブで引き起こされた血中好酸球数の増加は、概して、喘息コントロールの改善、肺機能の急速な改善、喘息増悪の著明な減少を伴っていた。

- EFC13579 試験の SOC 別に SAE をレビューした結果、心臓障害（SOC）の SAE において、デュピルマブ群及びプラセボ群間に明らかな差異が認められた。明らかな投与群間での差異に対処するため、治験依頼者はプライマリーSOC 又は PT について喘息プログラムの全試験のデータベースの広域検索を行った。その後、安全性データベース検索により特定された事象を判定するため、独立した外部の心臓専門医 3 名による盲検下レビューを実施した。その結果、安全性プールにおける MACE の発現頻度は、デュピルマブ併合群では 0.3 名/100 人年（すなわち、0.347 名/100 人年）及びプラセボ群では 0.3 名/100 人年（すなわち、0.274 名/100 人年）で同様であることが示された。リスク差は 0.1%（95%CI：−0.5%, 0.6%）であった。MACE + 不安定狭心症による入院の発現頻度は、デュピルマブ併合群では 0.4 名/100 人年及びプラセボ群では 0.3 名/100 人年であった。心血管死の発現頻度は、デュピルマブ併合群では 0.2 名/100 人年及びプラセボ群では 0.1 名/100 人年であり、リスク差は 0.1%（95%CI：−0.4%, 0.5%）でプラセボの方が良好であった。数値的には、デュピルマブ 300 mg q2w 群の発現頻度は 200 mg q2w 群に比べて高かった。しかし、発現数が少なく、また、判定された心血管死の最少件数はプラセボ群ではなくデュピルマブ 200 mg q2w 群で認められたことから、用量との一貫性はなかった。
  LTS12551 試験での MACE 発現頻度は低く（0.1%未満）、EFC13691 試験では認められなかった。これらの結果から、喘息プログラム全体にわたるデュピルマブに関連した心血管リスクの増加はないことが示唆された。

喘息プログラムでは AESI をプロスペクティブに特定した。AESI とは、デュピルマブの薬理学的性質及び作用機序に基づき、デュピルマブ投与と潜在的に関連すると考えられる事象とした。

- デュピルマブ投与は、AESI の過敏症（医学的レビュー済み）の TEAE 発現リスクの増加と関連しなかった。全身性過敏症はデュピルマブ 200 mg q2w 群の 23 名（3.0%）、300 mg q2w 群の 34 名（4.3%）及びプラセボ群の 20 名（2.5%）に認められ、デュピルマブ群の発現頻度は低く、プラセボ群と同様であった。多く報告された事象は、蕁麻疹、発疹、そう痒性皮疹、過敏症であった。LTS12551 試験では、過敏症の TEAE の発現頻度は、先行試験でデュピルマブを投与

された患者と本試験でデュピルマブを新たに投与された又は再投与された患者間で差異は認められなかった。

- 安全性プールでは、アナフィラキシー反応（AESI）は 5 名に認められた。このうち 4 名は治験薬との関連を否定され、3 名は明らかな誘発物質が特定された。残り 1 名は、デュピルマブとの因果関係を否定されなかった。非盲検延長試験で患者 3 名にアナフィラキシー反応（AESI）が認められたが、デュピルマブに起因するものではなかった（NSAID アレルギー、治験薬の最終投与から 90 日後に発現した事象、食品のナッツに対するアレルギー）。関連を否定された全ての患者でデュピルマブ投与が継続された。
- 重篤な又は重度の感染症、寄生虫感染、日和見感染、ヘルペス感染を含むウイルス感染症の AESI の解析で、デュピルマブ投与に関連したリスク増加は認められなかった。AD 患者対象試験での所見とは対照的に、口腔ヘルペスや単純ヘルペスの TEAE を発現した患者の割合に投与群間で差異は認められなかった。喘息プログラムでデュピルマブを投与された患者に、蠕虫感染の事象はなかった。
- 結膜炎の発現頻度は低く、喘息プログラムにおけるデュピルマブ群及びプラセボ群間で同様であった。このことは、結膜炎の発現頻度がデュピルマブ群で高かった AD プログラムとは対照的な所見である。
- デュピルマブ投与で悪性腫瘍の発現頻度は増加しなかった。

臨床検査（好酸球数を除く）、バイタルサイン及び心電図検査項目に関して、プラセボ群及びデュピルマブ群で、臨床上意味のある差異や変化は認められなかった。

デュピルマブは、全ての生物学的製剤と同様に免疫原性が生じる可能性はあるが、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応及び持続性の ADA 陽性反応は少なく、AD プログラムの結果と同様であった。ADA 陽性を示した患者の多くは低抗体価から中程度の抗体価であり、中和抗体もほとんど認められなかった。過敏症及び注射部位反応を発現した少数の患者を除き、全体的に、ADA 反応はアナフィラキシーやその他の安全性所見と関連しなかった。喘息プログラムでは、血清病は報告されていない。ADA 反応は累積月間投与量と反比例していた。

要約すると、この大規模な喘息患者を対象とした臨床開発プログラムでは、ステロイド依存性の喘息患者を含む中等症から重症喘息の成人及び思春期患者に対し、デュピルマブの投与は、概ね忍容性が高く安全性プロファイルは良好であった。注射部位反応の発現頻度を除き、デュピルマブの 200 mg q2w 投与及び 300 mg q2w 投与の間に安全性プロファイルの明確な違いは認められなかった。思春期患

者の有害事象プロファイルは概ね成人患者と同様であった。非盲検延長試験における長期投与でも、プラセボ対照試験と同様の良好な安全性プロファイルが確認された。

12 参 考 文 献

1. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. Adv. Exp. Med. Biol. 2014;795:17-29
2. globalasthmanetwork.org [Internet]. Auckland, New Zealand: The Global Asthma Report 2014 [cited 2017 Sep 25]. Available from http://www.globalasthmareport.org/.
3. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma management and prevention. 2017 [cited 2017 Oct 10]. Available from: http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/.
4. Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Moorman JE. Assessing asthma severity among children and adults with current asthma. J Asthma. 2014 Aug;51(6):610-7.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73.
6. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2007 Feb;119(2):405-13.
7. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. J Allergy Clin Immunol. 2002 May;109(5 Suppl):S482-9.
8. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. Chest. 2006 Jun;129(6):1478-85.
9. Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. Clin Sci. 2005 Jun;108(6):463-77.
10. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. J Allergy Clin Immunol. 2001 Jan;107(1):61-7.
11. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. Chest. 2007 Oct;132(4):1151-61.
12. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, Holguin F, McClellan WM, Vaccarino LV. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. Am J Cardiol. 2008 May 1;101(9):1247-52.
13. Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH, Taylor AW, Adams RJ. North West Adelaide Cohort Health Study Team. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting beta-2-agonists. J Allergy Clin Immunol 2009;123:124-30.e1.

14. Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Yunginger JW. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. N Engl J Med. 1994 Dec 8;331(23):1537-41.
15. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. Lancet. 1996 May 11;347(9011):1285-9.
16. Huovinen E, Kaprio J, Vesterinen E, Koskenvuo M. Mortality of adults with asthma: a prospective cohort study. Thorax. 1997 Jan;52(1):49-54.
17. National Heart, Lung and Blood Institute Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (NHLB, EPR3) - Full Report - NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2017 Mar 30]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report
18. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jun 7;(6):CD007524. 67 p.
19. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. JAMA. 2016 Feb 2;315(5):469-79.
20. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock A, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.
21. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. JAMA. 1998;279(6):455-7.
22. Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, et al. Asthma therapies and churg-strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2002;109(1):S1-19.
23. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. Chest. 2000 Mar;117(3):708-13.
24. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. Chest. 2009 Aug;136(2):507-18.
25. Nybo Andersen A-M, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
26. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. Allergol Int. 2015 Apr;64(2):175-80.

27. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2013 Jun;120(7):812-22.
28. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemière C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. Thorax. 2015 Jul;70(7):647-52.
29. Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. Hum Reprod. 2013 Apr;28(4):908-15.
30. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007 May 15;175(10):991-7.
31. Breslin WJ, Hilbish KG, Martin JA, Halstead CA, Newcomb DL, Chellman GJ. An enhanced pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys with tabalumab: a human IgG4 monoclonal antibody. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2015 Jun;104(3):100-16.

13　付録

表 67 - 喘息患者対象試験の死亡例一覧

試験	参照先
EFC13579	Module 2.7.6.[表 10]
LTS12551	Module 2.7.6.[表 13]
DRI12544	Module 2.7.6.[表 7]

表 68 - 悪性腫瘍の患者一覧 - 併合安全性解析対象集団

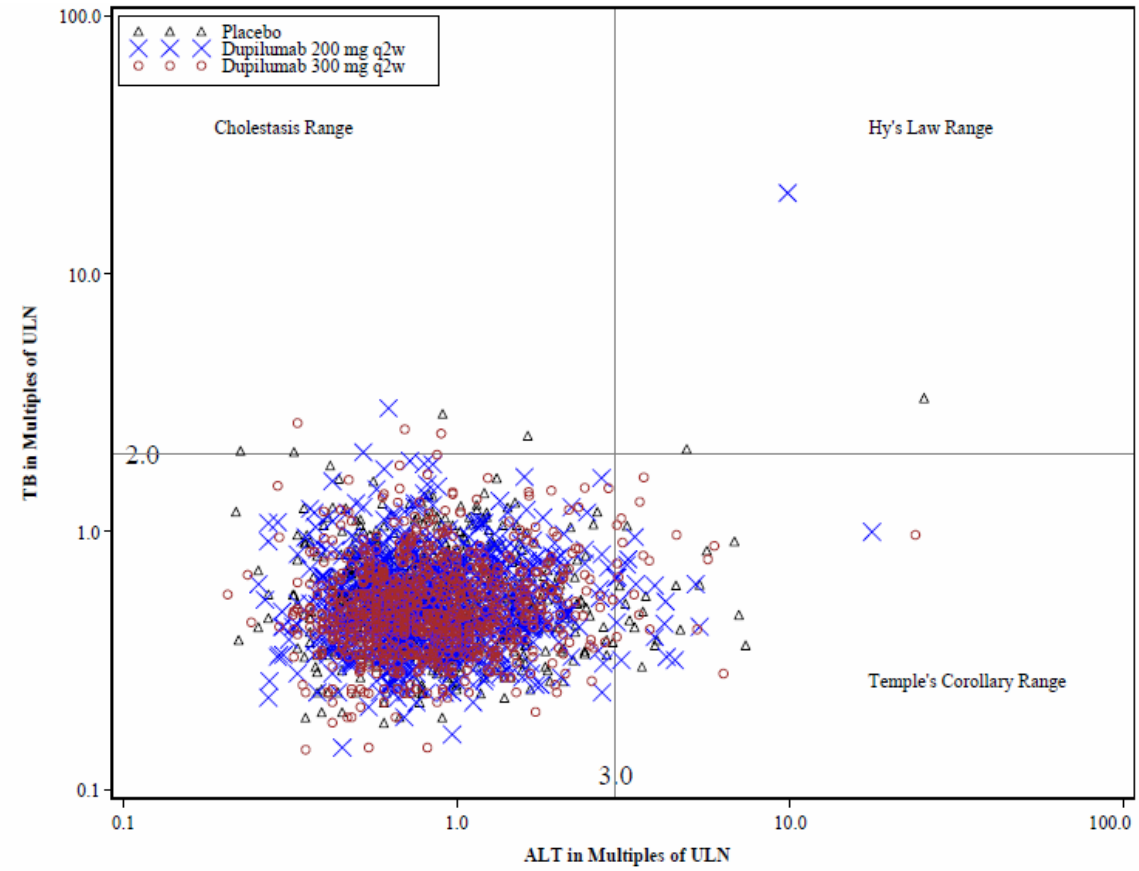
Patient Number (age, sex, race) [country]	Study	Treatment	PT (VT)	AE study day	Related to IMP as per the Inv.	Intensity	SAE / Treatment Discon.	Outcome
[redacted] (48,F,A)	DRI12544	Placebo	Colon cancer (early large intestine carcinoma)	92	No	Sev	Yes/Yes	Recovered
[redacted] (72,F,W)	EFC13579	Placebo	Clear cell renal cell carcinoma (clear cell renal carcinoma on right kidney)	65	No	Sev	Yes/Yes	Recovered
[redacted] (73,F,W)	EFC13579	Placebo	Breast cancer (right breast carcinoma)	243	No	Sev	Yes/Yes	Not recovered
[redacted] (55,F,W)	EFC13579	Placebo	Papillary thyroid cancer (papillary thyroid cancer)	18	No	Mod	No/No	Recovering
			Papillary thyroid cancer (papillary thyroid cancer)	190	No	Sev	Yes/Yes	Recovering
[redacted] (69,M,W)	EFC13579	Placebo	Anaplastic thyroid cancer (anaplastic thyroid cancer)	109	No	Sev	Yes/Yes	Death
[redacted] (59,F,W)	EFC13579	Placebo	Breast cancer (breast cancer)	215	No	Sev	Yes/Yes	Recovered
[redacted] (48,F,W)	EFC13579	Placebo	Basal cell carcinoma (lower right eyelid basal cell carcinoma)	221	No	Mild	No/No	Recovered
[redacted] (58,M,W)	EFC13579	Dupilumab 200 mg q2w	Adenocarcinoma of colon (colon adenocarcinoma)	341	No	Sev	Yes/No	Recovered
[redacted] (69,F,A)	EFC13579	Dupilumab 200 mg q2w	Small intestine carcinoma (duodenum papilla cancer)	222	No	Sev	Yes/Yes	Recovered
			Small intestine carcinoma (duodenum papilla cancer)	249	No	Sev	Yes/No	Recovered
			Metastases to liver (liver metastasis of duodenum papilla cancer)	379	No	Mod	No/No	Not recovered
			Metastases to liver (liver metastasis of duodenum papilla cancer)	395	No	Mod	Yes/No	Not recovered
[redacted] (64,M,A)	EFC13579	Dupilumab 200 mg q2w	Rectal adenocarcinoma (rectal tubular adenocarcinoma)	9	No	Mild	No/No	Recovered
			Rectal adenocarcinoma (rectal tubular adenocarcinoma)	63	No	Mild	Yes/Yes	Recovered

Patient Number (age, sex, race) [country]	Study	Treatment	PT (VT)	AE study day	Related to IMP as per the Inv.	Intensity	SAE / Treatment Discon.	Outcome
[redacted] (51,F,W)	EFC13579	Dupilumab 200 mg q2w	Basal cell carcinoma (left arm nodular basal cell carcinoma)	211	No	Mild	Yes/No	Recovered
			Basal cell carcinoma (left temple nodular basal cell carcinoma)	211	No	Mild	Yes/No	Recovered
[redacted] (61,M,W)	EFC13579	Dupilumab 200 mg q2w	Basal cell carcinoma (basal cell carcinoma [back])	196	No	Mod	Yes/No	Recovered
[redacted] (57,M,W)	EFC13579	Dupilumab 300 mg q2w	Malignant melanoma (malignant melanoma on the back [right side])	258	No	Sev	No/No	Recovered
			Malignant melanoma (malignant melanoma on the back [right side])	274	No	Sev	Yes/No	Recovered
			Malignant melanoma (malignant melanoma on the back [right side])	301	No	Sev	Yes/Yes	Recovered
[redacted] (68,M,W)	EFC13579	Dupilumab 300 mg q2w	Malignant melanoma (malignant melanoma on the left calf)	189	No	Mild	Yes/No	Recovered
			Malignant melanoma (malignant melanoma on the left calf)	210	No	Mod	Yes/Yes	Recovered
[redacted] (51,M,A)	EFC13579	Dupilumab 300 mg q2w	Adenocarcinoma of colon (ascending colon adenocarcinoma)	228	No	Sev	Yes/Yes	Not recovered
[redacted] (64,F,A)	EFC13579	Dupilumab 300 mg q2w	Gastrointestinal submucosal tumour (gastrointestinal submucosal tumor [benign])	242	No	Mild	No/No	Not recovered
[redacted] (45,F,W)	EFC13579	Dupilumab 300 mg q2w	Basal cell carcinoma (basal cell carcinoma [left temple])	119	No	Mild	Yes/No	Recovered

AE = adverse event; Disc. = discontinuation; F = female; IMP – investigational medicinal product; Inv = Investigator; M = male; Mod = moderate; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; Sev = severe; VT = verbatim term

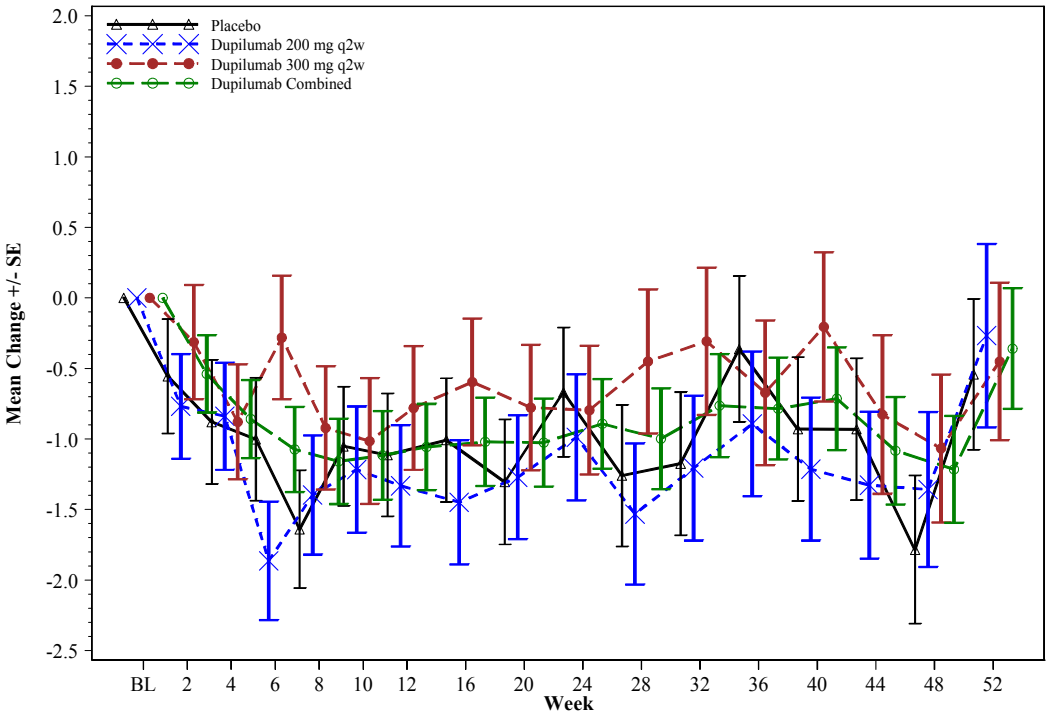
Source: Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1.4.5.4 及び Appendix 1.4.3.19.6

図 4 - 治験薬投与期間中の ALT ピーク値に対する総ビリルビンピーク値の散布図
- 併合安全性解析対象集団



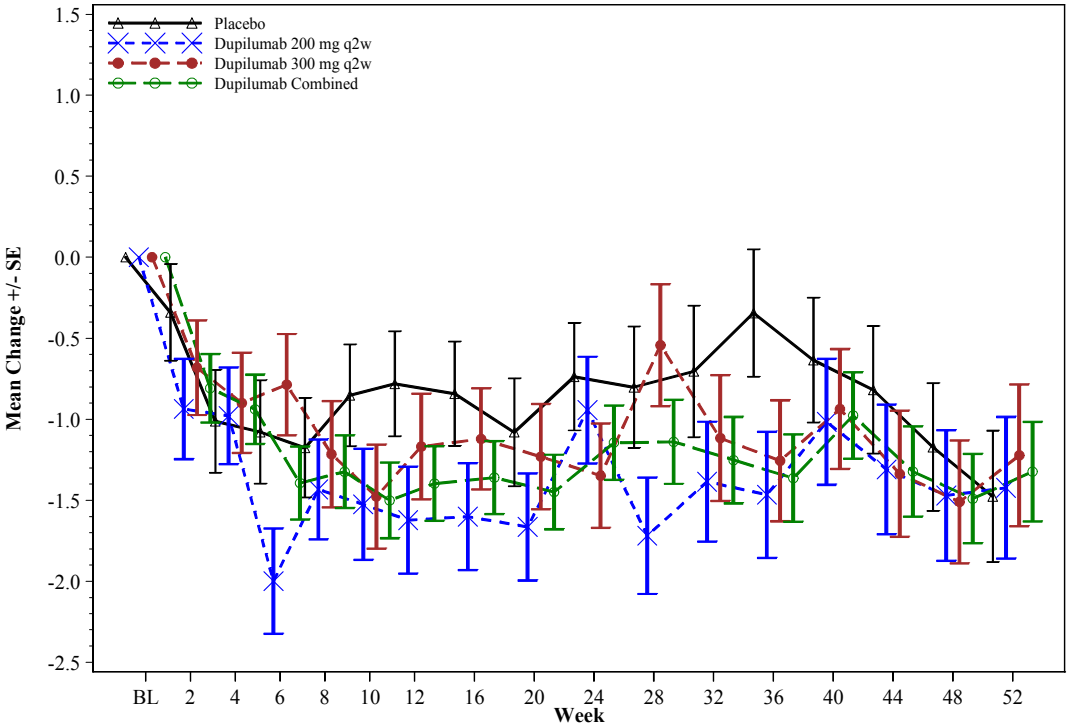
ALT=alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal; TB=total bilirubin
Source: Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1.5.5.4

図 5 -治験薬投与期間中の座位収縮期血圧のベースラインから各 Visit までの変化量（平均値 ± 標準誤差）
- 併合安全性解析対象集団



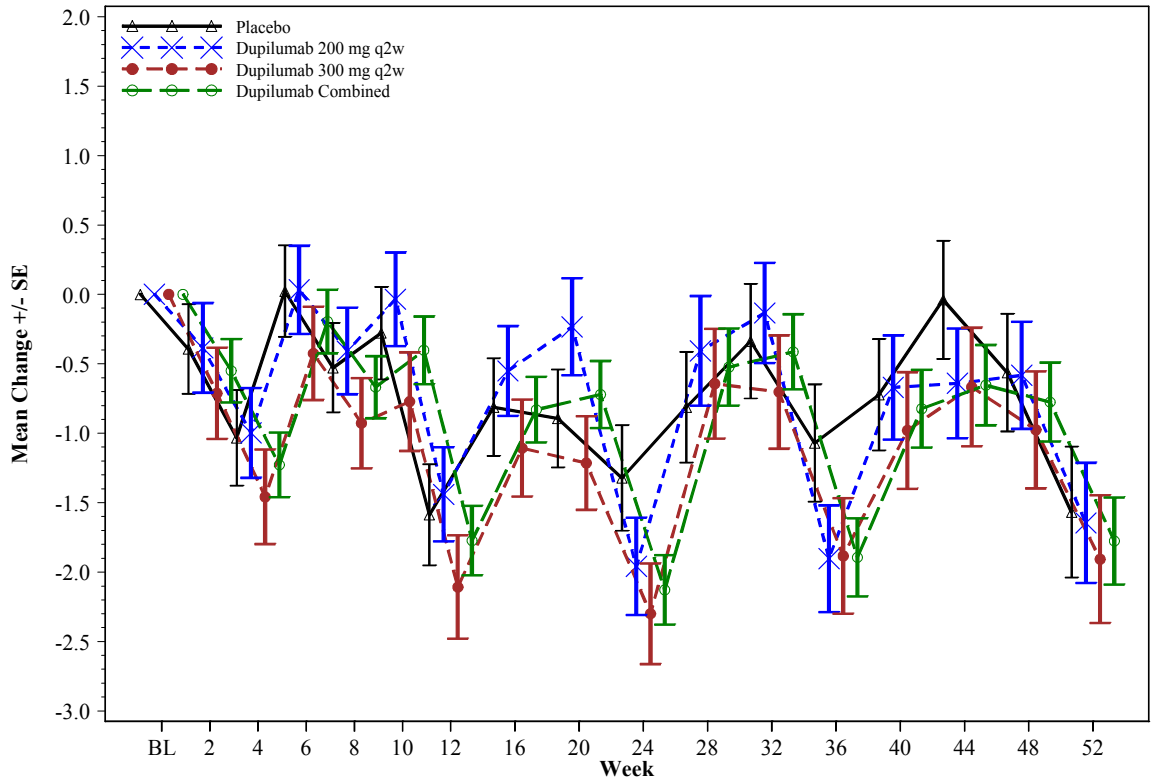
BL=baseline; mmHg=millimeters of mercury; SE=standard error
Source: Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1.6.1.2

図 6 -治験薬投与期間中の座位拡張期血圧のベースラインから各 Visit までの変化量（平均値 ± 標準誤差）
- 併合安全性解析対象集団



BL=baseline; mmHg=millimeters of mercury; Se=standard error
Source: Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1.6.1.4

図 7 -治験薬投与期間中の座位心拍数のベースラインから各 Visit までの変化量（平均値 ± 標準誤差）
- 併合安全性解析対象集団



BL=baseline; bpm=beats per minute; SE=standard error
Source: Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1.6.1.6

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.5 参考文献（気管支喘息）

Total number of pages: 2

(electronic 1.0)

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ（気管支喘息）

Total number of pages: 780

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ（気管支喘息） **1**

表　目　次 **4**

略語と用語の定義 **5**

1　　臨床試験一覧表 **9**

2　　個々の試験の概要 **14**

2.1　R668-AD-1433（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1 相薬物相互作用試験 14

2.1.1　概要 14

2.1.2　安全性の評価 20

2.1.2.1　死亡及び重篤な有害事象 20

2.2　ACT11457（参考資料） ー 喘息患者を対象とした前期第 2 相試験 21

2.2.1　概要 21

2.2.2　安全性の評価 28

2.2.2.1　死亡及び重篤な有害事象 28

2.3　DRI12544（評価資料） 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） 31

2.3.1　概要 31

2.3.2　安全性の評価 40

2.3.2.1　有害事象 40

2.3.2.2　死亡及び重篤な有害事象 41

2.3.2.3　個別症例の詳細 53

2.4　EFC13579（評価資料） ー 喘息患者を対象とした第 3 相検証的試験 （日本を含む国際共同治験） 54

2.4.1　概要 54

2.4.2　安全性の評価 63

2.4.2.1　有害事象 63

2.4.2.2 死亡及び重篤な有害事象 64
2.4.2.3 個別症例の詳細 67

2.5 EFC13691（参考資料） ー ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした第 3 相試験 （国際共同治験） 68

2.5.1 概要 68

2.5.2 安全性の評価 76
2.5.2.1 死亡及び重篤な有害事象 76

2.6 LTS12551（評価資料） ー 喘息患者を対象とした第 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 77

2.6.1 概要 77

2.6.2 安全性の評価 86
2.6.2.1 有害事象 86
2.6.2.2 死亡及び重篤な有害事象 87
2.6.2.3 個別症例の詳細 88

2.7 R668-AD-1412（参考資料） ー 6 歳以上 18 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2a 相試験（国際共同治験） 89

2.7.1 概要 89

2.7.2 安全性の評価 95
2.7.2.1 死亡及び重篤な有害事象 95

3 付録 97

Appendix 1 有害事象 97

Appendix 2 重篤な有害事象 97

表　目　次

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 9
表 2 - 有効性及び安全性試験報告書 10
表 3 - 概要（R668-AD-1433 試験） 14
表 4 - 概要（ACT11457 試験） 21
表 5 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT11457 試験、投与群別） 29
表 6 - 概要（DRI12544 試験） 31
表 7 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験、投与群別） 41
表 8 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験、投与群別） 42
表 9 - 概要（EFC13579 試験） 54
表 10 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC13579 試験、投与群別） 64
表 11 - 概要（EFC13691 試験） 68
表 12 - 概要（LTS12551 試験） 77
表 13 - 死亡例の一覧 - 投与集団（LTS12551 試験、先行試験及び投与群別） 87
表 14 - 概要（R668-AD-1412 試験） 89

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
AQLQ(S)	Asthma quality of life questionnaire - standardized	喘息患者のQOLに関するアンケート標準活動版
AUC	Area under the serum (or plasma) concentration versus time curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した血清（又は血漿）中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the serum (or plasma) 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（又は血漿）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
CEA	Carcinoembryonic antigen	がん胎児性抗原
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum serum (or plasma) concentration	最高血清（又は血漿）中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	Trough serum (or plasma) concentration	トラフ血清（又は血漿）中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DPI	Dry powder inhaler	ドライパウダー吸入器

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	Eczema area and severity index	ー
EASI-50	50% reduction from baseline in EASI score	EASI スコアがベースラインから 50%以上減少
EASI-75	75% reduction from baseline in EASI score	EASI スコアがベースラインから 75%以上減少
EASI-90	90% reduction from baseline in EASI score	EASI スコアがベースラインから 90%以上減少
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
EQ-5D-3L	European quality of life working group health status measure 5 dimensions, 3 levels	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、3 段階
EQ-5D-5L	European quality of life working group health status measure 5 dimensions, 5 levels	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階
$FEF_{25-75\%}$	Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity	最大中間呼気流速
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GINA	Global Initiative for Asthma	国際喘息ガイドライン
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
HLGT	High-level group term	高位グループ語
HLT	High-level term	高位語
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
ITT	Intent-to-treat	ー
LABA	Long-acting beta2-adrenergic agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬

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）
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LOAC	Loss of asthma control	ー
LOCF	Last observation carry forward	最終観測値延長法
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MACE	Major adverse cardiac event	主要心血管イベント
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
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	ー
NPS	Nasal polyp score	鼻茸スコア
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
OLE	Open label extension	非盲検延長
PCSA	Potentially clinical significant abnormality	臨床的に意味がある異常
PCSV	Potentially clinically significant value	臨床的に重要な検査異常値
PEF	Peak expiratory flow	ピークフロー
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
Q1	First quartile	第 1 四分位数
q2w	Every 2 weeks	隔週 1 回
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
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
RQLQ(S)+12	Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, ages 12+	12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の生活の質に関するアンケート標準版
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

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）
SAS	Statistical analysis software	統計解析ソフトウェア
SC	Subcutaneous	皮下
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	―
SD	Standard deviation	標準偏差
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
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCS	Topical corticosteroid	外用ステロイド薬
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 (or plasma) concentration	最高血清（又は血漿）中濃度到達時間
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
YKL-40	Tyrosine-Lysine-Leucine-40	―

1 臨床試験一覧表

表 1 - 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
外因性要因を検討した PK 試験報告書								
PK	[R668-AD-1433] Module 5.3.3.4-1 参考資料 米国 4 施設	PK、安全性及び忍容性 非盲検、単一シーケンス薬物相互作用	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg qw: 初回 600 mg (Day 8) + 毎週 1 回 300 mg -皮下 5 種の CYP 基質カクテル: ミダゾラム 2 mg、カフェイン 100 mg、オメプラゾール 20 mg、ワルファリン 10 mg、及びメトプロロール 100 mg を Day 1 及び 36 に単回経口投与する	ー	-14/14/13 -7/7 -8/4/1/1 -38.3 ± 13.15 (26-61)	中等症から重症の AD	7 週間	完了 完全な報告書

a 登録（R668-AD-1433）

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、CYP = シトクロム P450、PK = 薬物動態、qw = 毎週 1 回、AD = アトピー性皮膚炎

表 2 - 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								
有効性	[ACT11457] Module 5.3.5.1-1 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、並行群間比較	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 5.3.5.1-2 評価資料 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 (15 ヵ国) 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、並行群間比較	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、デュピルマブの投与を行わない隔週の投与日は、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
有効性	[EFC13579] Module 5.3.5.1-3 評価資料 アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、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、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国（22 ヵ国） 331 施設	有効性、安全性及び忍容性、PK、免疫原性 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	デュピルマブ: -150 又は 175 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 -皮下	プラセボ: -デュピルマブ 150 又は 175 mg/mL 注射液のそれぞれに対応する 2 又は 1.14 mL 注射用製剤（タンパク質を含有しない） -初回 + 隔週 1 回 -皮下	-1902/1897/1434 (進行中 235) -705/1197[a] -1577/80/223/22[a] -47.9 ± 15.3 (12-84) [a] -プラセボ併合: 634; 2 mL q2w: 321, 1.14 mL q2w: 313, デュピルマブ併合: 1263; 300 mg q2w: 632, 200 mg q2w: 631	中用量又は高用量の吸入ステロイド薬と 2 剤目（3 剤目も可）の長期管理薬との併用療法を受けている持続型喘息患者	52 週間	進行中 (主要解析は完了) 完全な報告書
有効性	[EFC13691] Module 5.3.5.1-4 参考資料 アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、ハンガリー、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、ウクライナ、米国（17 ヵ国） 68 施設	有効性、安全性及び忍容性、PK、免疫原性 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	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	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	-210/210/203 (進行中 6) -83/127[a] -197/5/2/6[a] -51.3 ± 12.6 (15-77) [a] -プラセボ: 107; 300 mg q2w: 103	ステロイド依存性の重症喘息患者	24 週間	進行中 (主要解析は完了) 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
非対照試験報告書								
安全性	[LTS12551] Module 5.3.5.2-1 評価資料 アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国（26 ヵ国） 330 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 *初回用量は DRI12544 試験から移行した患者に適用される -皮下	ー	DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者: -1847/1844/446 (進行中 1308) -715/1129 -1536/58/230/20 -48.5 ± 15.2 (12-84) -DRI12544 試験から移行した患者: プラセボ/デュピルマブ: 111, デュピルマブ/デュピルマブ: 421; EFC13579 試験から移行した患者:プラセボ/デュピルマブ: 439, デュピルマブ/デュピルマブ: 873 EFC13691 試験から移行した患者: -139/137/0 (進行中 131) -60/77 -127/3/1/6 -51.6 ± 12.9 (15-77) -プラセボ/デュピルマブ: 70, デュピルマブ/デュピルマブ: 67	先行する喘息試験 (DRI12544、PDY14192、EFC13579、又は EFC13691）に参加した喘息患者	48 又は 96 週間	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								
安全性	[R668-AD-1412] Module 5.3.5.4-1 参考資料 カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、英国 25 施設	安全性、PK、免疫原性、探索的有効性 非盲検、用量漸増、逐次コホート	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -用量：用量コホート 1 では 2 mg/kg、用量コホート 2 では 4 mg/kg とする（ただし、各コホートでの総用量は 300 mg を超えないこととする）。 投与方法：Part A（単回投与）の Day 1 に単回投与後、Part B（反復投与期間：4 週間）の Day 1 から Week 3 まで毎週 1 回反復投与する。 -皮下	ー	12 歳以上 18 歳未満（思春期）： -40/40/38 -18/22 -32/1/5/2 -14.5 ± 1.83 (12-17) -2 mg/kg (コホート 1A): 20, 4 mg/kg (コホート 2A): 20 6 歳以上 12 歳未満（児童期）： -38/37/37 -20/17 -35/1/0/1 -8.2 ± 1.79 (6-11) -2 mg/kg (コホート 1B): 18, 4 mg/kg (コホート 2B): 19	中等症から重症の AD（12 歳以上 18 歳未満：思春期）又は 重症 AD（6 歳以上 12 歳未満：児童期）の小児患者	Part A: 単回 Part B: 4 週間	完了 完全な報告書

a ランダム化、又は登録（LTS12551、R668-AD-1412）

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 = アジア人又はアジア・オリエンタル、O = その他、SD = 標準偏差、PK = 薬物動態、qw = 毎週 1 回、q2w = 隔週 1 回、q4w = 4 週毎に 1 回、AD = アトピー性皮膚炎

2 個々の試験の概要

2.1 R668-AD-1433（参考資料） ー アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 1 相薬物相互作用試験

Module 5.3.3.4-1 [R668-AD-1433]

2.1.1 概要

表 3 - 概要（R668-AD-1433 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1433
治験の標題： An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in 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特定のシトクロム P450 基質の薬物動態に対するデュピルマブの影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験
治験責任医師： [redacted], [redacted]
治験実施医療機関：4 施設（米国）
公表文献：該当無し
治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 1 相
目的： 主要目的： 中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の患者を対象にシトクロム P450（CYP）3A、CYP2C19、CYP2C9、CYP1A2、及び CYP2D6 の in vivo 活性に対するデュピルマブ毎週 1 回反復皮下（SC）投与の影響をそれぞれの CYP アイソフォームに特異的な基質であるミダゾラム、オメプラゾール、S-ワルファリン、カフェイン、及びメトプロロールの薬物動態（PK）を評価することにより検討する。 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反復 SC 投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1433

治験方法：

本治験は、中等症から重症の AD 患者を対象に CYP 基質の PK に対するデュピルマブの影響を検討する非盲検、単一シーケンス薬物相互作用（DDI）試験である。

本治験は、スクリーニング期間（Day −35～Day −2）、治験期間 1（Day −1～Day 7）、治験期間 2（Day 8～Day 50）、及び追跡調査期間（Day 51～Day 135［治験終了時］）で構成された。

文書同意を得た後、スクリーニング来院時に患者の治験への適格性を評価した。スクリーニング期間中、患者は実施医療機関の担当者からのCYP酵素を誘導又は阻害する特定の食品及び飲料の摂取に関する指示に従うよう要請された。本治験で評価の対象となる CYP 酵素を誘導又は阻害する全ての薬物、及び AD の全身治療薬もウォッシュアウトされた。治験期間中、保湿剤に加え、必要に応じて外用ステロイド薬（TCS）及び／又は外用カルシニューリン阻害薬（TCI）などの外用薬の使用を可とした。

治験期間 1 で、患者は Day −1 から Day 2 まで実施医療機関に入院した。Day 1 に特定の各 CYP 基質（カクテル；「治験治療」の項を参照）を単回投与された。CYP 基質の PK 評価用血液検体の採取を Day 1 に開始した。患者は Day 2 の退院まで観察された。CYP 基質の PK 評価用血液検体を採取するため Day 3、4、及び 6 に実施医療機関へ来院するよう要請された。

治験期間 2 で、患者はデュピルマブの SC 投与（Day 8 に初回用量 600 mg、その他の日に 300 mg）を受けるため Day 8、15、22、29、36（Day 35 から Day 37 まで実施医療機関に入院）、43、及び 50 に実施医療機関へ来院することとした。Day 36 に CYP 基質の 2 回目の投与を受けた。CYP 基質の PK 評価用血液検体の採取を Day 36 に開始した。患者は CYP 基質測定用の検体を採取するため Day 38、39、及び 41 に実施医療機関へ来院するよう要請された。機能性デュピルマブ測定用の血液検体も治験期間 2 で採取した。

患者数：

予定：約 18 名

登録（組入れ）：14 名

投与：14 名

評価：

有効性：14 名

安全性：14 名

薬物動態：13 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-1433

治験治療

治験薬：

被験薬ー用法／投与経路／投与スケジュール：

Day 8 にデュピルマブの初回用量 600 mg を SC 投与し、引き続き 300 mg を毎週 1 回、合計 6 回 SC 投与した。

治験薬以外の薬剤：

CYP 基質カクテルー用量／投与経路／投与スケジュール：

以下の CYP 基質（カクテル薬剤）を Day 1 及び 36 に単回経口投与した。

- ミダゾラム 2 mg（2 mg/mL シロップ剤、1 mL）
- カフェイン 100 mg（カフェインクエン酸塩 20 mg/mL 経口液、10 mL；カフェインクエン酸塩 200 mg はカフェイン 100 mg に相当する）
- オメプラゾール 20 mg（20 mg 放出遅延型カプセル、1 カプセル）
- ワルファリン 10 mg（5 mg 錠、2 錠）
- メトプロロール 100 mg（100 mg 錠、1 錠）

評価項目：

主要：

主要評価項目は、それぞれの CYP 基質の時間 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漿中濃度ー時間曲線下面積（AUC_{last}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）について、ベースライン時のデュピルマブ投与前（治験期間 1、Day 1）とデュピルマブ毎週 1 回投与開始から 4 週間後（治験期間 2、Day 36）の比とした。

副次：

副次評価項目は、デュピルマブ初回投与日から治験終了時（非盲検延長［OLE］試験に組み入れられた患者はDay 50、OLE試験への参加を辞退した患者はDay 134）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。

その他：

- Week 4（Day 36）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
- Day 35（4 週）及び Day 50（治験薬投与終了時）時点で医師による全般評価（IGA）が 0 又は 1（5 段階評価）を達成した患者の割合
- EASI スコアのベースライン*から Day 35（4 週）及び Day 50（治験薬投与終了時）までの変化率
- 体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合のベースライン*から Day 35（4 週）及び Day 50（治験薬投与終了時）までの変化量

*有効性のベースラインはデュピルマブ初回投与前の直近の測定と定義した。治験実施計画書に従って、全ての有効性評価を Day 8 に実施することとした。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1433

手順及び評価：

有効性の評価指標は、治験期間中の AD 重症度に関する IGA、EASI、及び BSA に占める AD 病変の割合で構成した。

安全性の評価項目は、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抗薬物抗体（ADA）測定用の血清検体並びに CYP 基質濃度測定用の血漿検体を実施スケジュールに規定した時点で採取した。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に規定した時点で採取した。患者は任意の遺伝子サブ試験への参加が選択可能であった。

統計手法：

CYP 基質の薬物動態 - 薬物相互作用の解析：

全ての CYP 基質の測定対象薬物の PK パラメータについて、患者数、幾何平均値、平均値、中央値、標準偏差（SD）、変動係数（CV、適切な場合）、第 1 四分位数（Q1）及び第 3 四分位数（Q3）、最小値及び最大値を含めた記述統計量で要約した。

5 種の CYP 基質の測定対象薬物の PK パラメータについて、対数変換した C_{max} 及び AUC_{last} は投与期間を固定効果（CYP 基質単独、CYP 基質とデュピルマブの併用投与）、患者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。投与の差の点推定値及びその 90%CI をモデル推定値のそれぞれの対比から導出し、逆対数変換して各 CYP 基質の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を得た。

有効性データの解析：

有効性データは記述的に要約した。これには、カテゴリー変数については割合、連続変数についてはベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を含めた。

解析では有効性の連続変数について救済治療以後のデータを欠測として扱った。救済治療の有無にかかわらずデータの要約統計量も示した。

有効性のカテゴリー変数について、欠測値のある患者は Non-responder として扱った。本治験を中止した患者は、中止時以後の時点で Non-responder として扱うこととした。治験期間 2 で救済治療が行われた患者は、救済治療以後の時点で Non-responder として扱うこととした。

有効性データの要約は、安全性解析対象集団に基づいて行った。

安全性データの解析：

安全性データは記述統計量を用いて解析した。

デュピルマブ濃度及び ADA データの解析：

デュピルマブ濃度ー時間データ及び ADA は記述的に解析した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1433

要約：

患者：

本治験では、合計 30 名の患者がスクリーニングされた。スクリーニングされた患者のうち、14 名が 4 施設で組み入れられ、14 名中 13 名が治験を完了した（Day 50 の来院を完了し、OLE 試験に組み入れられた）。

1 名は AE により早期に治験を中止した。27 歳の女性（被験者番号 [redacted]）は、デュピルマブ初回投与（初回用量、Day 8）から 15 日後、デュピルマブ 2 回目の投与（Day 15）から 8 日後、及び CYP 基質カクテルの投与（Day 1）から 22 日後の Day 23 に中等度の全身性炎症反応症候群（報告者の用語：systemic inflammatory response syndrome）の TEAE を発現した。本事象により早期に治験薬の投与中止及び治験中止に至った。

CYP 基質の薬物動態 - 薬物相互作用の解析：

全てのカクテル測定対象薬物について、C_{max} 及び AUC_{last} の実測幾何平均値はいずれもデュピルマブ投与前後で同様であった。各 CYP 基質を単独又はデュピルマブと併用投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比の要約統計量を表 1 に示す。

これらのデータから、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9、CYP1A2 又は CYP2D6 活性に対してインターロイキン-4／インターロイキン-13（IL-4/IL-13）のシグナル伝達による意味のある影響はないことが示された。

表 1 – 各 CYP 基質の測定対象薬物に関する PK の幾何平均値の比の要約統計量 – PK 解析対象集団

		Ratio at Day 36 vs Day 1		
Analyte	**PK Parameter**	**n (All Patients N=13)**	**Geometric Mean Ratio**	**90% CI**
Caffeine	C_{max}	12	1.0516	0.94825 - 1.16619
	AUC_{last}	12	1.1195	0.86690 - 1.44558
Metoprolol	C_{max}	13	1.2152	1.04903 - 1.40774
	AUC_{last}	13	1.2916	1.10338 - 1.51201
Midazolam	C_{max}	13	1.1260	0.93267 - 1.35940
	AUC_{last}	13	0.9813	0.88683 - 1.08591
Omeprazole	C_{max}	13	0.9770	0.83177 - 1.14766
	AUC_{last}	13	0.9963	0.88304 - 1.12405
S-warfarin	C_{max}	13	0.9608	0.83090 - 1.11095
	AUC_{last}	13	0.9028	0.82934 - 0.98280

Note: Following log transformation, the primary PK parameters were analyzed using a linear, mixed-effects model including the term of treatment as a fixed factor and patient as a random factor. A point estimate and the corresponding 90% CI for the LS mean difference were derived from the contrasts of the model estimates and anti-logged to obtain the geometric mean ratio and respective 90% CI.

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1433

有効性：

有効性の結果の概要を表 2 に示す。

表 2 – 有効性の結果の概要

Efficacy Endpoint	SAF			
	Day 22 (N=14)	Day 35 (N=14)	Day 43 (N=14)	Day 50 (N=14)
Percentage change in EASI from baseline, n, mean (SD) % change	13 -47.46 (22.775)	14 -59.26 (37.646)	13 -80.78 (15.076)	13 -87.15 (13.396)
Absolute change in EASI from baseline, n, mean (SD) absolute change	13 -14.21 (9.061)	14 -18.91 (12.553)	13 -24.94 (11.972)	13 -27.09 (12.673)
EASI 50 responder rate (n, %)	7 (50.0%)	11 (78.6%)	13 (92.9%)	13 (92.9%)
EASI 75 responder rate (n, %)	0	6 (42.9%)	10 (71.4%)	11 (78.6%)
EASI 90 responder rate (n, %)	0	1 (7.1%)	5 (35.7%)	7 (50.0%)
IGA 0 or 1 responder rate (n, %)	0	1 (7.1%)	4 (28.6%)	7 (50.0%)
Percent change in AD affected BSA (%) from baseline ,n, mean (SD) % change	13 -25.91 (29.182)	14 -37.40 (52.202)	13 -62.67 (23.553)	13 -74.82 (24.170)
Absolute change in AD affected BSA (%) from baseline, n, mean (SD) absolute change	13 -14.32 (15.699)	14 -20.44 (22.826)	13 -29.99 (21.814)	13 -35.31 (23.318)

Note: Results were based on all observed values. N = number of patients with data.

本治験において、デュピルマブ毎週 1 回 7 週間の投与は、EASI のベースラインからの変化率及び変化量、EASI-50、EASI-75、EASI-90、IGA 0 又は 1 を達成した患者の割合、並びに BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化率及び変化量によって測定された AD 重症度を大きく低下させることが示された。

安全性：

安全性はデュピルマブが 1 回以上投与された患者 14 名全てを対象に評価した。本治験に参加した患者でのデュピルマブの忍容性は概ね良好であった。

重篤で未知かつデュピルマブとの因果関係が否定できないと判断された全身性炎症反応症候群の事象が 1 名（被験者番号 [redacted]）に報告された。本事象により患者は早期に治験を中止した。特筆すべき点として、当該患者と同じ実施医療機関でのスクリーニング時脱落となりデュピルマブを投与されなかった別の患者（被験者番号 [redacted]）からも同一用語（全身性炎症反応症候群）の事象（非 TEAE）が報告されたことが挙げられる。この事象を除いて、本治験では安全性に関する重要な所見はなかった。その他の重篤な有害事象（SAE）又は投与中止に至った AE はなかった。全身性炎症反応症候群の孤発事象を除いて、新たな安全性シグナルは認められなかった。結膜感染、刺激症状および炎症（HLT）、及び注射部位反応（HLT）に含まれる事象は報告されなかった。

血液学的検査、生化学検査、尿検査、及びバイタルサインのデータは他のデュピルマブの試験と一貫しており、新たな傾向又はシグナルは認められなかった。

結論：

評価された全ての CYP 基質の測定対象薬物について、C_{max} 及び AUC_{last} の実測幾何平均値はいずれもデュピルマブ投与前と投与後で同様であった。これらのデータから、本試験で測定対象とした薬物に対してデュピルマブ投与による意味のある影響はなかった。したがって、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9、CYP1A2、及び CYP2D6 活性に対して IL-4/IL-13 のシグナル伝達による意味のある影響はないことが示された。

本治験に参加した患者においてデュピルマブの忍容性は概ね良好で大きな臨床的ベネフィットが得られた。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1433

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

有害事象名：MedDRA ver. 18.0

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。
- 治験薬投与下に発現した SAE は、14 名中 1 名（7.1%）（全身性炎症反応症候群）に認められ、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。
  SAE の一覧を Module 5.3.3.4-1 R668-AD-1433 [Listing 2.7.2/1]に示した。

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

Module 5.3.5.1-1 [ACT11457]

2.2.1 概要

表 4 - 概要（ACT11457 試験）

治験実施計画書の識別コード：ACT11457
治験の標題： A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy, safety, and tolerability of SAR231893/REGN668 administered subcutaneously (SC) once weekly for 12 weeks in patients with persistent moderate to severe eosinophilic asthma who are partially controlled/uncontrolled by inhaled corticosteroid (ICS) plus long-acting beta$_2$ agonist (LABA) therapy 吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）療法でコントロール不十分／コントロール不良の中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象とした SAR231893／REGN668 週 1 回 12 週間皮下（SC）投与の有効性、安全性、及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験調整医師： Coordinating Investigator: Dr Sally Wenzel, University of Pittsburgh
治験実施医療機関：28 施設（米国、1 名以上がランダム化された実施医療機関数）
公表文献： Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013;368(26):2455-66.
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2011 年 3 月 [redacted] 日 最後の患者の完了日：2012 年 10 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 2a 相
目的： 主要目的： 中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象に SAR231893／REGN668（デュピルマブ）週 1 回 12 週間 SC 投与の喘息増悪発現の減少に対する有効性をプラセボと比較検討する。 副次目的： • 中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象にデュピルマブ週 1 回 12 週間 SC 投与の安全性及び忍容性を評価する。 • 中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象にデュピルマブ週 1 回 12 週間 SC 投与後の血清中デュピルマブ濃度を評価する。
治験方法：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

患者数：

予定：最大約 130 名

ランダム化：104 名

投与：104 名

評価：

有効性：104 名

安全性：104 名

診断及び選択基準：

「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき 12 ヵ月以上の持続型喘息と医師に診断された 18～65 歳の患者で、以下の基準に基づいて気道炎症が好酸球性であると考えられ、喘息が ICS/LABA 併用療法でコントロール不十分又はコントロール不良である。

- フルチカゾン／サルメテロール併用療法（ドライパウダー吸入器［DPI］製剤：250／50 µg 1 日 2 回投与［BID］又は 500／50 µg BID、若しくは定量噴霧式吸入器［MDI］製剤：230／42 µg BID 又は 460／42 µg BID）、ブデソニド／ホルモテロール併用療法（160／9 µg BID 又は 320／9 µg BID）、若しくはモメタゾン／ホルモテロール併用療法（200／10 µg BID 又は 400／10 µg BID）のいずれかを一定用量でスクリーニング前 1 ヵ月以上投与している患者。
- スクリーニング期間中の血中好酸球数が 300/µL 以上又は喀痰中好酸球が 3%以上の患者（最初のスクリーニング時の血中好酸球数が 200～299/µL の患者は、300/µL 以上の好酸球基準に合致する可能性があるため追加の血液学的評価が 1 回は許容される）。
- スクリーニング時に Juniper の喘息の管理に関するアンケート（5 項目版）（ACQ-5）スコアが 1.5 以上 3.0 以下の患者。
- スクリーニング期間中（3 回の測定のうち最高値）及びランダム化の日の最初の治験薬投与前（3 回の測定のうち最高値）の 1 秒量（FEV_1）が予測正常値の 50%以上の患者。
- スクリーニング期間中のサルブタモール（米国一般名：albuterol）200 µg～400 µg（2～4 吸入）投与後の FEV_1 に 12%及び 200 mL 以上の可逆性が認められる患者（3 回の測定のうち最高値）、スクリーニング前 12 ヵ月以内に本基準に合致する可逆性試験の記録がある患者、又はスクリーニング前 12 ヵ月以内にメタコリン負荷陽性（PD20 がメタコリン 8 mg 以下）を示す気道過敏性の記録がある患者。
- スクリーニング前 2 年以内に以下の事象のいずれかに該当する喘息増悪が 1 回以上あった患者。
  - 喘息悪化により全身（経口及び／又は非経口）ステロイド薬を 1 回以上投与
  - 喘息悪化による入院又は救急外来受診

治験治療

治験薬：デュピルマブ又は対応するプラセボ

剤型：

デュピルマブ 150 mg/mL SC 用注射液は、5 mL ガラスバイアルで提供された。各バイアルには 1 回 2 mL を投与できる注射液が充填されている。

プラセボは、識別不能な 5 mL ガラスバイアルで提供された。

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

投与経路：SC

用量：

デュピルマブ（300 mg）は、実施医療機関で 12 週間毎週 1 回朝に SC 投与した。

プラセボは、実施医療機関で 12 週間毎週 1 回朝に SC 投与した。

バッチ番号：デュピルマブ：[redacted]、プラセボ：[redacted]

治験薬以外の薬剤：

剤型：

患者は、治験期間中必要に応じて、サルブタモール又は levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）のヒドロフルオロアルカン加圧式 MDI を発作治療薬として投与することができた。基本治療安定期間（最初の 4 週間）はフルチカゾン／サルメテロール併用療法、その後の基本治療減量期間（Week 4 から減量が完了するまで）はフルチカゾン（単独療法）を投与した。本治験組入れ前にブデソニド／ホルモテロール併用療法（160／9 µg BID 又は 320／9 µg BID）若しくはモメタゾン／ホルモテロール併用療法（200／10 µg BID 又は 400／10 µg BID）を投与していた患者では、ランダム化時にフルチカゾン／サルメテロール併用療法に切り替えることとした。

投与経路：

経口吸入（サルブタモール、levosalbutamol、フルチカゾン／サルメテロール併用療法、及びフルチカゾン単独療法）

用量：

サルブタモール又は levosalbutamol：必要に応じて投与。

基本治療安定期間：フルチカゾン／サルメテロール併用療法（DPI 製剤：250／50 µg BID 又は 500／50 µg BID、若しくは MDI 製剤：230／42 µg BID 又は 460／42 µg BID）をランダム化の日から Week 4 まで投与した。

基本治療減量期間：フルチカゾン単独療法（DPI 製剤：250 µg BID 又は 500 µg BID、若しくは MDI 製剤：220 µg BID 又は 440 µg BID）を Week 4 から Week 6、その後は週に約 50%減量し、減量が完了するまで投与した。

バッチ番号：治験依頼者は治験薬以外の薬剤を提供していないため、本項には該当しない。

投与期間：12 週間

観察期間：22 週間

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

以下のいずれかに該当する喘息増悪を発現した患者の割合

- 朝のピークフロー（PEF）が 2 日連続でベースラインから 30%以上減少、又は
- サルブタモール又は levosalbutamol による発作治療を（ベースラインと比較して）2 日連続で 24 時間に 6 吸入以上追加、又は
- 治験担当医師の判断で以下が必要な喘息悪化：
  - 全身（経口及び／又は非経口）ステロイド薬投与、又は
  - ICS の治験中止前の最終用量が 4 倍以上に増加、又は
  - 入院

副次評価項目：

- ランダム化から喘息増悪までの時間
- 朝の PEF が 2 日連続でベースラインから 30%以上減少に加えて、サルブタモール又は levosalbutamol による発作治療を（ベースラインと比較して）2 日連続で 24 時間に 6 吸入以上追加に該当する複合喘息事象を発現した患者の割合
- FEV_1のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- 朝及び夕の PEF のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- ACQ-5 スコアのベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコアのベースラインから Week 12 までの変化量
- 朝及び夕の喘息症状スコア、並びに夜間覚醒のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量
- 症状緩和のためのサルブタモール又は levosalbutamol の吸入数／日のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院までの変化量

安全性：

- 患者により報告された又は治験担当医師により認められた有害事象（AE）
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図（ECG）
- 臨床検査
- 抗薬物抗体（ADA）

薬物動態：

- 血清中デュピルマブ濃度及び薬物動態（PK）パラメータ

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

薬力学：

- 総免疫グロブリン（IgE）、抗原特異的 IgE（ファディアトープ®）、エオタキシン-3、Tyrosine-Lysine-Leucine-40（YKL-40）、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）、がん胎児性抗原（CEA）
- 探索的タンパク質分析用の血清検体
- リボ核酸（RNA）用の全血検体
- ゲノム薬理学デオキシリボ核酸（DNA）検体（任意）
- 誘発喀痰中好酸球及び好中球並びに探索的分析（一部の医療機関で任意の患者）
- 呼気一酸化窒素濃度
- 血中好酸球数

薬物動態／薬力学用検体の採取時期及び分析方法：

血清中機能性デュピルマブ濃度の定量及び血清中抗デュピルマブ抗体の測定用の血液検体を、全ての患者から Day 1、並びに Week 1、4、6、8、10、11 及び 12（又は早期投与中止の場合には可能な限り速やかに）、並びに Week 18 及び Week 20（投与後）に採取し、18 名の患者では、Day 82、92、99、106 及び 113 の最終投与後に追加検体を採取した。

バイオマーカー分析用の血液検体は、スクリーニング時及び Day 1、並びに Week 1、4、8 及び 12（又は早期中止来院時）に採取した。

統計手法：

喘息増悪を発現した患者の割合の主要解析では、デュピルマブ群をプラセボ群と比較するためにロジスティック回帰モデルを用いた。投与群及び層別因子（以前の ICS/LABA 併用療法の用量）をモデルに含めた。主要解析は､ランダム化され､治験薬を1回以上投与された全ての患者を含むmodified intent-to-treat（mITT）集団に基づき実施した。主要解析を確認するために層別カイ二乗検定も実施した。

喘息増悪までの時間は、ログランク検定を用いて解析した。複合喘息事象を発現した患者の割合は、主要評価項目と同様な手法で解析した。これらの項目、及び SNOT-22 を除く副次有効性評価項目では、ベースラインからの変化量を Mixed-effect model with repeated measures（MMRM）法を用いて解析した。ベースラインから Week 12 までの変化量を応答変数とし、投与群、層別因子、来院、投与群－来院の交互作用、ベースライン値、及びベースライン－来院の交互作用の要因（固定効果）をモデルに含めた。ベースラインから Week 12 までの変化量について投与群間で比較するため、mixed-effect model を用いて統計的推定を行った。SNOT-22 のベースラインからの変化量は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

AE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、ECG 及び身体所見を含む安全性変数は、記述統計量を用いて要約した。

要約：

集団の特性：

mITT 集団及び安全性解析対象集団は全てのランダム化された患者 104 名（プラセボ群 52 名及びデュピルマブ群 52 名）であった。24 名の患者は試験を完了せず、24 名中 17 名の患者はプラセボ群であった。これは、一部は、患者が喘息増悪を発現した場合は治験実施計画書では中止することとなっていたためである。人口統計学、ベースライン特性、及び疾患に関連する特性は投与群間で類似していた。デュピルマブ群では平均年齢がやや低く、ヒスパニック系の患者の割合が高かった。

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

有効性の結果：

主要評価項目である治験薬投与期間中の喘息増悪を発現した患者の割合はプラセボ群 44.2%に対しデュピルマブ群 5.8%であり、デュピルマブ群での喘息増悪の相対リスク減少率は約 87%であった。オッズ比は 0.077 であった（p<0.0001）。喘息増悪発現の減少に対するデュピルマブの有効性は検討した特定のサブグループと独立しており、すなわち、投与群と部分集団の間に有意な交互作用は見られなかった。

プラセボ群に対してデュピルマブ群が優る有意な差（多重性調整無し）は、FEV_1（p=0.0009）及び朝の PEF（p=0.0051）で測定した肺機能パラメータ、並びに ACQ-5 症状スコア（p=0.0011）及びサルブタモールの使用（p<0.0001）でも見られた。夕の PEF（p=0.0567）及び夜間覚醒（p=0.0518）では改善傾向が見られた。統計的に有意な改善（多重性調整無し）は SNOT-22 スコアでも見られた（p=0.0027）。

	N	Baseline Mean (SD)	N	Least-Squared Mean Change (SE)	Difference vs Placebo	P value
FEV_1 (L)						
Placebo	52	2.54 (0.66)	36	-0.22 (0.06)		
Dupilumab 300 qw	52	2.47 (0.65)	45	0.05 (0.06)	0.27 (0.11, 0.42)	0.0009
AM PEF (L/min)						
Placebo	52	406.9 (110.7)	36	-20.7 (9.1)		
Dupilumab 300 qw	51	393.0 (101.1)	44	13.9 (8.8)	34.6 (10.6, 58.5)	0.0051
PM PEF (L/min)						
Placebo	51	416.6 (116.8)	35	-18.4 (8.9)		
Dupilumab 300 qw	52	414.6 (102.3)	45	4.3 (8.5)	22.7 (-0.7, 46.0)	0.0567
Albuterol Use (Puffs/Day)						
Placebo	52	2.0 (1.8)	36	0.7 (0.3)		
Dupilumab 300 qw	50	2.2 (2.4)	44	-1.3 (0.3)	-2.0 (-2.9, -1.2)	<.0001
ACQ Score						
Placebo	52	2.08 (0.52)	36	-0.27 (0.16)		
Dupilumab 300 qw	52	2.09 (0.46)	44	-1.00 (0.16)	-0.73 (-1.15, -0.30)	0.0011
Night-time Awakenings (No. of times/night)						
Placebo	52	0.2 (0.5)	36	0.1 (0.1)		
Dupilumab 300 qw	52	0.4 (0.8)	45	-0.2 (0.1)	-0.2 (-0.5, 0.0)	0.0518
SNOT-22 Average Score						
Placebo	52	26.24 (15.62)	51	0.23 (2.15)		
Dupilumab 300 qw	52	30.92 (14.77)	50	-8.26 (2.20)	-8.49 (-13.96, -3.03)	0.0027

300 qw = 300 mg every week

デュピルマブ群内では、LABA 及び ICS を減量していたが、全てのパラメータでベースラインに対して治験期間中に持続的な改善が見られた。

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

安全性の結果：

治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）はプラセボ投与患者の 40 名（76.9%）及びデュピルマブ投与患者の 42 名（80.8%）に同程度で報告された。TEAE は非特異的で、重症度は全体的に軽度から中等度であり、多くは治験終了までに消失した。

デュピルマブ群で 3 名（5.8%）を超える患者に発現し、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して 2 倍以上の発現頻度で認められた TEAE は、鼻咽頭炎（それぞれ 13.5%及び 3.8%）、頭痛（それぞれ 11.5%及び 5.8%）、注射部位反応（それぞれ 9.6%及び 0%）、及び悪心（それぞれ 7.7%及び 1.9%）であった。

死亡例の報告はなかった。治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）は 4 名に報告され、デュピルマブ群で双極性障害 1 名、プラセボ群で肺炎を伴う喘息、左気胸を伴う銃創、及び右足関節部骨折が各 1 名（合計 3 名）であった。これらの SAE のうち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く、右足関節部骨折以外は全て治験終了時までに消失した。

6 名が TEAE により治験を中止した。その内訳は、デュピルマブ群 3 名（双極性障害、喘鳴を伴う喘息、及び血管浮腫）、プラセボ群 3 名（上気道感染、乾癬、及び喘息）であった。

デュピルマブ群でのプラセボ群と比較して高い発現頻度で認められた臨床的に意味がある異常（PCSA）は、血液学的パラメータではヘモグロビン低値（それぞれ 5.8%及び 1.9%）及び単球高値（それぞれ 25.0%及び 9.6%）、生化学パラメータではクレアチンホスホキナーゼ（CPK）高値（それぞれ 7.7%及び 1.9%）、クレアチニン増加（ベースラインから 30%以上増加：それぞれ 7.7%及び 3.8%）、クレアチニン・クリアランス減少（それぞれ 19.2%及び 7.7%）、及び尿酸高値（それぞれ 26.9%及び 17.3%）であった。

血中好酸球数の平均値において、プラセボと比較してデュピルマブの作用が見られた。ベースラインから投与中の最終評価までの血中好酸球数の変化率の平均値はデュピルマブ群で 33.03%、プラセボ群で 5.17%増加した。

薬物動態の結果：

デュピルマブ SC 投与後のトラフ血清中濃度（C_{trough}）値は投与ごとに増加した。12 回投与により血清中濃度はプラトーとなり、定常状態に達した。初回投与後と 12 回投与後の C_{trough} を比較して評価した蓄積は 300 mg 週 1 回投与で 5.88 倍であった。多くの患者では最終 PK 検体採取時点（最終薬物投与後 7～9 週）でも血清中デュピルマブ濃度は定量下限以上であった。デュピルマブ 300 mg 週 1 回 12 週 SC 投与後に得られた濃度から算出された平均半減期（$t_{1/2}$）は約 19 日であり、これは免疫グロブリン G（IgG）の半減期と一貫していることから、標的介在性クリアランスはデュピルマブの主要な消失経路ではないことが示唆された。

デュピルマブ投与患者 52 名のうち治験薬投与下で連続した 2 時点以上で ADA が見られたのは 1 名のみであり、Week 4、6 及び 8 では ADA 陽性で、Week 10 までに ADA 陰性となり、残りの治験期間も陰性を維持していた。全体的に、本患者の血清中機能性デュピルマブ濃度は平均値と比較して低かった。本治験での ADA は低い発現頻度であったため、ADA の状態と PK との関連を確認できなかった。

投与に伴うバイオマーカーの変化に関しては、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して TARC 及びエオタキシン-3 が早期（1 週）に低下し、それ以降も投与中の最終評価時点まで低下が維持された。血中好酸球もデュピルマブ投与に反応し、血中好酸球数の平均値は Week 6 まで相対的な変化を示さなかったが、それ以降は一定の増加を示し、投与中の最終評価時点でベースラインから 33.03%の増加を示した。IgE 濃度は Week 4 に低下し、投与中の最終評価時点で更に低下した。呼気一酸化窒素濃度はデュピルマブ投与に反応し、最初の評価時点である Week 4 で低下し、ICS 減量にもかかわらずそれ以降も低下が維持された。

ベースラインのバイオマーカーの予測値では、ベースライン時の血中好酸球数に関しては治験終了時の FEV_1 との相関が見られなかった。ベースライン時の呼気一酸化窒素濃度が高い患者では、プラセボ投与に比べてデュピルマブ投与で FEV_1 の安定又は改善を示す傾向が強かった。

治験実施計画書の識別コード：ACT11457

結論：

主要評価項目である喘息増悪の発現頻度における約 87%の相対リスク減少率（p<0.0001）、FEV_1 及び朝の PEF により測定した肺機能の改善、ACQ-5 症状スコア、朝及びタの患者報告による喘息症状スコア、並びに発作治療薬使用の減少による喘息症状の改善で示されたとおり喘息コントロールが有意に改善し、他の副次パラメータ（タの PEF 及び夜間覚醒）においても改善傾向が見られ、デュピルマブの有効性の根拠が頑健であることが示された。

デュピルマブは全体的に安全で忍容性に優れており、鼻咽頭炎、頭痛、注射部位反応、及び悪心が、最も頻度が高く、プラセボと比較してデュピルマブ投与患者で発現頻度が高い TEAE として特定された。

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

有害事象名：MedDRA ver. 15.1

2.2.2 安全性の評価

2.2.2.1 死亡及び重篤な有害事象

- 治験中に死亡例の報告はなかった。

表 5 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT11457 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo

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]	52/F	Black	Non-JP	足関節部骨折	20[redacted](136)/	Y	N/	N	N		Severe
				足関節部骨折	20[redacted](140)/	Y	Y/ Other Medically	N	N	Recovering	Severe
[redacted]	22/F	Caucasian/ white	Non-JP	喘息	20[redacted](59)/ 20[redacted](62)	Y	Y/ Hospitalization	N	N	Recovered	Severe
				喘息	20[redacted](80)/	Y	N/	N	N		Severe
				喘息	20[redacted](83)/ 20[redacted](87)	Y	Y/ Hospitalization	N	N	Recovered	Severe
				肺炎	20[redacted](83)/ 20[redacted](87)	Y	Y/ Hospitalization	N	N	Recovered	Mild
[redacted]	42/M	Black	Non-JP	銃創	20[redacted](18)/ 20[redacted](30)	Y	Y/ Hospitalization	N	N	Recovered	Severe
				気胸	20[redacted](18)/ 20[redacted](150)	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	N	N	Recovered	Severe

[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 15.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/act11457_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/act11457_ae_serious_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:30)

Treatment group = SAR231893 300mg Weekly

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]	29/M	Asian/oriental	Non-JP	双極性障害	20[redacted](45)/ 20[redacted](56)	Y	Y/ Hospitalization	N	Y	Recovered	Severe

[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 15.1) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/act11457_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/act11457_ae_serious_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:30)

2.3 DRI12544（評価資料） 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）

Module 5.3.5.1-2 [DRI12544]

2.3.1 概要

表 6 - 概要（DRI12544 試験）

治験実施計画書の識別コード：DRI12544
治験の標題： A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe, uncontrolled asthma 中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象としたデュピルマブのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験
治験責任医師： Sally E. Wenzel, MD, University of Pittsburgh Asthma Institute, 3459 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213, USA
治験実施医療機関：174 施設（15 ヵ国：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）
公表文献：Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016;388(10039):31-44.
治験期間： 最初の患者の組入れ日：2013 年 6 月 [redacted] 日（最初の同意・説明文書への署名日） 最後の患者の完了日：2015 年 4 月 [redacted] 日（最後の患者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 2b 相（用量検討）
目的： 主要目的： 中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を投与したときの有効性を評価する。 副次目的： • 中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を以下の項目に関して評価する。 - 安全性及び忍容性 - デュピルマブの血清中濃度及び抗薬物抗体（ADA） - 患者報告アウトカム • 治療反応性を予測するための参考値としてベースライン時のバイオマーカーを評価する。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

- 治療反応性との関連を予測するための参考値として治験薬投与中のバイオマーカーを評価する。
- 治療反応性を予測するための参考値として遺伝子プロファイルを評価する。

治験方法：

本治験は、中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象にデュピルマブの異なる用法・用量を 24 週間皮下投与により比較することを目的とした、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、並行群間比較試験である。デュピルマブは、吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用性 β_2刺激薬（LABA）の併用療法への追加療法として用いられた。患者は、デュピルマブ 300 mg 隔週 1 回（q2w）（初回用量：600 mg）、200 mg q2w（初回用量：400 mg）、300 mg 4 週毎に 1 回（q4w）（初回用量：600 mg）、200 mg q4w（初回用量：400 mg）、又はプラセボの投与群に 1:1:1:1:1 の割り付け比でランダム化された。ランダム化はベースライン時の血中好酸球数の区分（血中好酸球数高値［HEos］：0.3 Giga/L［300/μL］以上、中程度の血中好酸球数：0.2～0.299 Giga/L［200～299/μL］、血中好酸球数低値：0.2 Giga/L［200/μL］未満）ごと及び国ごとに層別化された。

患者数：

予定：750 名

ランダム化：776 名

投与：769 名

評価：

有効性：Intent-to-treat（ITT）：776 名、HEos ITT：325 名

安全性：769 名、HEos 安全性：321 名

薬物動態：769 名

診断及び選択基準：

「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき、医師によって中等症から重症のコントロール不良喘息との診断を 12 ヵ月以上前から受けており、かつ以下の基準を満たす患者：

- 既存治療として Visit 1 の 1 ヵ月以上前から中用量又は高用量の一定用量の ICS／LABA（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μg 以上 1 日 2 回、又は 1 日量が ICS 等価量）の合剤を投与されている。
- Visit 1 及び Visit 2 の初回治験薬投与前において、1 秒量（FEV_1）が予測正常値の 40～80%である。
- Visit 1 及び Visit 2 において、Juniper の喘息の管理に関するアンケート（ACQ-5）のスコアが 1.5 以上である。
- Visit 1 において、サルブタモール（米国一般名：albuterol）200～400 μg（2～4 吸入）の投与後に FEV_1 の改善率が 12%以上かつ改善量が 200 mL 以上の可逆性が認められる。
- Visit 1 の前 1 年以内に以下のいずれかの事象を経験している患者：
  - 喘息悪化に対してステロイド薬の経口又は非経口による全身投与を 1 回以上受けた。
  - 喘息悪化により入院又は救急外来を受診した。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

治験治療

治験薬：デュピルマブ又は対応するプラセボ

剤型：

デュピルマブ 150 mg/mL（300 mg/2 mL）注射液又は 100 mg/mL（200 mg/2 mL）注射液は、5 mL ガラスバイアルで提供された。各バイアル中には 1 回 2 mL を投与できる注射液が充填されている。

投与経路：皮下（SC）注射

用法・用量：（以下のいずれかの用法・用量に従って、治験薬を隔週 1 回 SC 投与）

- デュピルマブの初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg q2w 投与
- デュピルマブの初回用量 400 mg を投与した後に 200 mg q2w 投与
- デュピルマブの初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg q4w 投与（デュピルマブの投与を行わない隔週の投与日はプラセボを投与する）
- デュピルマブの初回用量 400 mg を投与した後に 200 mg q4w 投与（デュピルマブの投与を行わない隔週の投与日はプラセボを投与する）
- プラセボの初回用量を投与した後、プラセボ q2w 投与

バッチ番号：

デュピルマブ 300 mg/2 mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

デュピルマブ 200 mg/2 mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

デュピルマブに対応するプラセボ：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬以外の薬剤：

基本治療

剤型：ICS／LABA 合剤；モメタゾンフランカルボン酸エステル／ホルモテロール、ブデソニド／ホルモテロール、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール。

投与経路：経口吸入

用法・用量：スクリーニング前に、患者は Visit 1 の 1 ヵ月以上前から中用量又は高用量の ICS／LABA（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μg 以上 1 日 2 回、又は 1 日量が ICS 等価量）の合剤を一定用量で投与している必要があり、ランダム化投与期間を通して ICS／LABA 合剤を用量変更せずに継続投与することとした。

発作治療薬

剤型：サルブタモール又は levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）のヒドロフルオロアルカン加圧式定量噴霧式吸入器（MDI）又はネブライザー吸入液

投与経路：経口吸入

用法・用量：必要に応じて

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

投与期間：24 週間

観察期間：本治験は、スクリーニング期間（14～21 日間）、治験薬投与期間（24 週間）、及び後観察期間（16 週間）の 3 期間から構成されており、総観察期間は約 43 週間とした。

評価基準：

有効性：

主要評価項目：Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量

副次評価項目：

- 治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率
- Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化率（%）
- 治験薬投与期間中の Loss of asthma control（LOAC）の年換算発生率
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の LOAC の初回発生までの期間
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の重度喘息増悪の初回発生までの期間
- 医療資源の利用
- 以下の各項目の Week 12 時点のベースラインからの変化量：
  - 朝及び夕の喘息症状スコア
  - ACQ-5 スコア
  - 喘息患者の QOL に関するアンケート（AQLQ）スコア
  - 朝及び夕のピークフロー（PEF）
  - 症状緩和目的のサルブタモール又は levosalbutamol の 1 日当たりの吸入回数
  - 夜間覚醒
- 以下の各項目の Week 12 及び Week 24 時点のベースラインからの変化量：
  - 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）
  - 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）
  - 欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、3 段階（EQ-5D-3L）

安全性：有害事象（AE）、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）、ADA

薬力学：バイオマーカーは、好酸球数、好酸球カチオン性蛋白（ECP）、エオタキシン-3、総免疫グロブリン E（IgE）、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE、抗原特異的 IgE、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、及びペリオスチンとした。

薬物動態用検体の採取時期及び分析方法：

血清中デュピルマブ濃度について、Visit 2（Day 1）で投与前値、Week 2、4、8、12、16、20、及び 24 でデュピルマブのトラフ濃度、Week 28、32、36、及び 40 で追跡観察期間中の血清中デュピルマブ濃度を測定した。

抗デュピルマブ抗体（ADA）の状態（陰性又は抗体価）については、Visit 2（Day 1）、Week 2、4、8、12、16、20、24、及び 40 に測定した。

血清中デュピルマブ濃度は、定量下限が 0.0780 mg/L のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）で測定された。測定は、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で実施された。

血清中抗デュピルマブ抗体は、バリデートされた電気化学発光法（REGN668-AV-13089-VA-01V1）で測定

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

された。測定は、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で実施された。

薬力学用検体の採取時期及び分析方法：

ヘパリン添加血漿中エオタキシン-3は、バリデートされた酵素免疫測定法（human eotaxin-3 quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。

ECP 及び黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 濃度は、quantitative ImmunoCAP assays（Phadia 社）を用いて測定した。

追加的な抗原特異的 IgE は、実施医療機関の地域に適した空中アレルゲンパネル（ImmunoCAP; Phadia 社）を用いて検出することとした。

総 IgE は、quantitative ImmunoCAP assay を用いて測定した。TARC は、バリデートされた酵素免疫測定法（Human TARC Quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。

ペリオスチンは、初期にはバリデートされた免疫測定法（Human Periostin DuoSet ELISA Development kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。特定の時点からはアトピー性疾患との相関が実証された代替方法である、高感度ペリオスチン（hs-periostin）シノテスト ELISA（シノテスト株式会社、神奈川、日本）もペリオスチンの測定に用いた。

呼気一酸化窒素（FeNO）濃度は、NIOX 測定器（Aerocrine AB 社, Solna, スウェーデン）又は同様の分析器で 50 mL/s の流速を用いて測定し、parts per billion（ppb）単位で報告した。

統計手法：

解析対象集団：主要有効性評価項目に関する解析は、HEos ITT 集団（治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化により割り付けられた投与群の全ての HEos 患者と定義される）を対象とした。有効性解析は、患者がランダム化により割り付けられた投与群に従って実施した。有効性評価項目に関する解析は ITT 集団についても実施し、更に幾つかの有効性評価項目（FEV_1、重度喘息増悪、ACQ-5、及び AQLQ）に関する解析では、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の患者についても実施した。

安全性解析は、安全性解析対象集団（ランダム化され、治験薬を投与された全ての患者と定義される）及び HEos 安全性解析対象集団（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L［300/μL］以上の安全性解析対象集団と定義される）を対象とした。

薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 つの評価可能な血清中濃度データを有する全ての患者で構成されおり、患者が実際に受けた投与群に従って解析した。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ADA 測定法を用いて測定された少なくとも 1 つの投与後の評価可能な ADA 血清検体（陽性又は陰性）を有する全ての患者で構成されており、患者が実際に受けた投与群に従って解析した。

解析：有効性：主要評価項目の解析：主要有効性評価項目は、統計解析ソフトウェア（SAS）の PROC MIXED を用いて Mixed-effect model with repeated measures（MMRM）法により解析した。本モデルでは、ベースラインから Week 12 までの変化量を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースライン時の FEV_1 の値、来院とベースラインの交互作用を要因（固定効果）とした。個々の増悪エピソードに対して、使用された全身性ステロイド薬の投与開始日から投与終了日+30 日までの期間に収集された FEV_1 の値については、全身性ステロイド薬による交絡の影響を減らすため主要な解析から除外した。主要評価項目について投与群間で比較するため、mixed-effect model を用いて統計的推定を行った。プラセボ群に対するデュピルマブの各用法・用量群の比較では、調整平均の差及びその 95%信頼区間（CI）、並びに p 値を示した。

副次評価項目の解析：重度喘息増悪及び LOAC の年換算発生率は、負の 2 項分布回帰モデルを用いて解析

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

した。本モデルでは、対応する観察期間（治験薬投与期間又は治験期間）中に発生したイベント総数を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び治験開始前の喘息増悪の発生回数（Visit 1 前 1 年以内の発生回数）を共変量とした。喘息増悪の初回発生までの期間に関する変数は、Cox 回帰モデルを用いて解析し、初回発生までの期間を応答変数、投与群、ベースライン時の血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び治験開始前の喘息増悪の発生回数を共変量とした。Kaplan-Meier 法を用いて、投与群ごとに Week 12 及び Week 24 時点での喘息増悪のあった患者の割合を算出した。連続変数に関する評価項目のベースラインからの変化量については、MMRM 法並びに主要評価項目の主解析モデルで記載されたものと同じ解析方法を用いて解析した。主要評価項目についてのプラセボ群に対するデュピルマブの複数用法・用量群の検定では、全体の第 1 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を用いた。階層は、300 mg q2w、200 mg q2w、300 mg q4w、及び 200 mg q4w の順とした。各副次評価項目についても同じ手順を適用した。

安全性：安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び心電図パラメータについて、治験薬投与中の期間での臨床的に意味がある異常（PCSA）を発現した患者数を提示した。

要約：

集団の特性：

各投与群の患者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、ITT、HEos ITT、並びにベースライン時の血中好酸球数が中程度の値（0.2～0.299 Giga/L［200～299/μL］）及び低値（0.2 Giga/L［200/μL］未満）の ITT 集団の異なる集団のいずれにおいても、よく均衡していた。

有効性の結果：

HEos ITT 集団では、ICS／LABA 療法との併用において、デュピルマブの 3 つの高用量群はプラセボ群に比べて、Week 12 時点（主要有効性評価項目）で FEV_1 の臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。FEV_1 の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、300 mg q4w 群で 0.17 L（p=0.0212）、200 mg q2w 群で 0.26 L（p=0.0008）、300 mg q2w 群で 0.21 L（p=0.0063）であった。

ITT 集団では、デュピルマブの全ての用法・用量群は、プラセボ群に比べて Week 12 時点で FEV_1 の臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。FEV_1 の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、200 mg q4w 群で 0.10 L（p=0.0304）、300 mg q4w 群で 0.12 L（p=0.0048）、200 mg q2w 群で 0.20 L（p<0.0001）、300 mg q2w 群で 0.16 L（p=0.0002）であった。

ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（200～299/μL）未満の患者の部分集団では、デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与の各用法・用量群は、Week 12 時点でプラセボ群を明らかに上回る FEV_1 の改善を示した（プラセボ群に対する調整平均の差はそれぞれ 0.15 L 及び 0.12 L で、名目上の p 値は<0.05 であった）。

主要有効性評価項目について、全身性ステロイド薬の使用又は欠測データを考慮に入れた ITT 集団で感度分析を実施し、結果の頑健性を確認した。

HEos ITT 集団及び ITT 集団を対象に実施した主要有効性評価項目に関する部分集団解析の結果では、広範な人口統計学的特性及びベースライン時の特性にわたって、デュピルマブ群はプラセボ群に比べて全般的に一貫性のある Week 12 時点での FEV_1 のベースラインからの改善を示した。有効性はアトピーの病歴を有する患者とベースライン時に 2 型ヘルパーT 細胞（Th2）バイオマーカーの上昇を示した患者の部分集団でより良い傾向であった。また、デュピルマブ 300 mg q2w 群でのプラセボ群を上回る高い有効性は、中用量の ICS を受けた患者に比べて高用量の ICS を受けた患者に見られた。

ベースライン時の血中好酸球数（0.3 Giga/L［300/μL］以上［HEos］、0.3 Giga/L［300/μL］未満、全体）で定義される 3 集団全てにおいて、デュピルマブ群でのプラセボ群との比較による Week 12 時点での FEV_1 の改善は Week 24 時点でも保たれていた。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与の各用法・用量群では、3 集団（HEos ITT 集団、ITT 集団、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L［300/μL］未満の ITT 集団）全てにおいて、治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率がプラセボ群に比べて有意に低下し、重度喘息増悪の初回発生までの期間が有意に延長した。300 mg q4w 群では、ベースライン時の血中好酸球数にかかわらず、重度喘息増悪の年換算発生率はプラセボ群を上回る統計的に有意な低下までには至らなかった。

全治験期間中（治験薬投与期間終了後の 16 週間の追跡期間を含む）の重度喘息増悪の年換算発生率は、ITT 集団ではデュピルマブの q2w 投与の各用法・用量群でプラセボ群に比べて有意に低下したが、HEos ITT 集団では有意な差が示されなかった。これらの結果は、投与終了後に治療反応が消失する傾向と一致しており、リバウンド現象によるものではなかった。

デュピルマブの q2w 投与の 2 つの用法・用量は、治験薬投与期間中の LOAC の年換算発生率をプラセボ群に比べて有意に低下させ、LOAC の初回発生までの期間を延長させた。全治験期間中の LOAC の年換算発生率は、ITT 集団ではデュピルマブの q2w 投与の各用法・用量群でプラセボ群に比べて有意に低下したが、HEos ITT 集団では有意な差が示されなかった。これらの結果も投与終了後に治療反応が消失する傾向と一致しており、リバウンド現象によるものではなかった。

ACQ-5 及び AQLQ の結果もデュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与の各用法・用量群の有効性を裏付けるものであったが、q4w 投与の各用法・用量群とプラセボ群との間に有意な差はなかった。

朝及び夕の喘息症状スコアについては、ITT 集団でのデュピルマブの全ての用法・用量群でプラセボ群に比べて有意な改善が見られた。

デュピルマブの q2w 投与の 2 つの用法・用量群は、HADS 合計スコアについても HEos ITT 集団で統計的に有意な改善が見られたが、ITT 集団では 200 mg q2w 群のみが有意な効果を示した。

発作治療薬の使用と夜間覚醒については、デュピルマブのいずれの用法・用量群もプラセボ群に比べて有意な改善を示さなかった。

全体として、デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与は、ICS／LABA 療法との併用において、主要評価項目とほぼ全ての副次評価項目で有意な結果が得られており、中等症から重症のコントロール不良喘息患者での有効性を示した。q2w 投与の用法・用量（200 mg q2w 及び 300 mg q2w）の有効性は 3 集団全てに見られたが、その効果の大きさは HEos ITT 集団でより高かった。q2w 投与の用法・用量は、q4w 投与の用法・用量に比べてより高い有効性を示した。なお、q2w 投与の 2 つの用法・用量の間に有効性に対する明らかな差は見られなかった。

安全性の結果：

治験薬への曝露期間の平均値は、プラセボ群で 162 日に対しデュピルマブの用法・用量群で 159 日から 162 日と各投与群で同様であった。

デュピルマブは全ての用法・用量で忍容性が良好であった。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）について、注射部位反応を除き、特定の事象と用法・用量との明らかな関連は認められなかった。TEAE は、プラセボ群の患者の 74.7%、デュピルマブ併合群の患者の 79.1%（用法・用量群別では 75.3%から 82.8%）に報告された。最もよく見られた TEAE は、注射部位反応、気道感染とその関連症状、頭痛、及び背部痛であった。

少なくとも 1 件の治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）が全体で 54 名の患者に報告された。投与群別では、プラセボ群で 9 名（5.7%）、デュピルマブ併合群で 45 名（7.4%）であった。一部の例外を除き、基本語（PT）別での治験薬投与下に発現した SAE は、各 1 名の患者のみに報告され、その分布に注目すべきパターンは見られなかった。最もよく見られた治験薬投与下に発現した SAE は喘息で、この事象は 14 名の患者（プラセボ群で 4 名［2.5%］に対しデュピルマブ併合群で 10 名［1.6%］）に発現し、入院を要する重度の喘息増悪であった。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

デュピルマブ 300 mg q4w 群の 2 名に死亡に至った TEAE（1 名に冠動脈疾患並びにアルコール中毒を伴う重度の急性心不全、その他の 1 名に遠隔転移を伴う胃癌、両肺のほぼ全体に及ぶ器質化肺炎、及び急性肺性心）が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による治験薬の投与中止は、全体的に低い頻度であり、各投与群で同様であった（治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、プラセボ群で 3.2%に対しデュピルマブの各用法・用量群で 2.6%から 6.4%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、注射部位反応であった（デュピルマブ併合群の 5 名に認められ、プラセボ群では認められなかった）。

特に注目すべき有害事象（AESI）のうち、治験薬に対するアナフィラキシー反応、若しくは重度又は全身性アレルギー反応の報告はなかった。ブドウに対するアナフィラキシーがデュピルマブの 300 mg q2w 群の 1 名に見られたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

24 時間以上持続した重度の注射部位反応が 300 mg q2w 群の 3 名に報告された。これらの事象はいずれも重篤なものでなかったが、2 名は治験薬の投与中止に至った。これら 3 名の患者はいずれも対処治療により回復した。

重篤な又は重度の感染症は、プラセボ群の 2 名（1.3%）に対しデュピルマブ併合群の 13 名（2.1%）に報告された。200 mg q2w 群に報告された喉頭蓋炎の 1 名を除き、治験薬の投与中止に至った事象は認められず、全ての患者は回復した。感染症および寄生虫症（SOC）の PT では、インフルエンザ（プラセボ群 3.2%に対しデュピルマブ併合群 6.2%）又は上気道感染（プラセボ群 17.7%に対しデュピルマブ併合群 13.6%）についてプラセボ群とデュピルマブ併合群の間に僅かな差が見られたが、高位語（HLT）の上気道感染（プラセボ群 35.4%に対しデュピルマブ併合群 35.4%）又は下気道および肺感染（プラセボ群 10.8%に対しデュピルマブ併合群 10.1%）、若しくは高位グループ語（HLGT）のウイルス感染症（プラセボ群 9.5%に対しデュピルマブ併合群 9.7%）に差はなく、報告された感染症のいずれについても一定の用量との関連は見られなかった。治験期間中に寄生虫感染に関する報告はなかった。

重大なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が、プラセボ群の 1 名（0.6%）、300 mg q4w 群の 1 名、200 mg q2w 群の 2 名、300 mg q2w 群の 2 名に報告された（全ての用法・用量のデュピルマブ併合群の 0.8%）。これらのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は総ビリルビンの増加を伴う事象と関連付けられるものではなかった（Hy's Law 基準に合致する可能性のある事象ではなかった）。

6 件の妊娠がデュピルマブ群（200 mg q4w 群の 1 名、300 mg q4w 群の 1 名、200 mg q2w 群の 2 名、300 mg q2w 群の 2 名）に報告され、1 件は人工妊娠中絶に至ったもの、3 件は自然流産に至ったもの、残りの 2 件は健康児の出産に至ったものであった。また、パートナーの妊娠に関する報告がプラセボ群で 1 件報告された。

血中好酸球数の平均値の一過性の増加が Week 4 から Week 12 までの期間で見られたが、中央値には見られなかった。この増加は、用量依存的なものではなく、主としてベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の患者に見られた。好酸球数増加の PCSA を認めた患者の割合はプラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった。デュピルマブ 300 mg q2w 群において、長期にわたる好酸球増加症の複数回の発現のある病歴を有する 1 名に治験薬の投与中止に至った好酸球増加症の重篤な TEAE が報告され、同時に好酸球数増加の PCSA も認められた。

全体として、評価された血液生化学検査パラメータ、バイタルサイン、又は心電図パラメータのいずれも臨床的に関連のある経時的な増加若しくは減少傾向を示さなかった。

ADA 陽性患者に特異的な安全性パターンは見られなかった。

ICS／LABA 併用療法でコントロール不良の中等症から重症の喘息患者において、追加療法として用いたデュピルマブの 200 mg q4w、300 mg q4w、200 mg q2w、及び 300 mg q2w の用法・用量は、概して忍容性が良く安全性プロファイルも良好であった。

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

薬物動態の結果：

Day 1 でのデュピルマブの初回用量による単回投与は、デュピルマブの SC 投与後における全身曝露量の速やかな増加を導いた。q4w 投与の各用法・用量では、次回投与以降の血清中トラフ濃度は Week 12 と Week 16 の間で定常状態に安定化するまで経時的に低下した。Day 1 での初回用量 400 mg の投与に続く 200 mg q2w 投与の用法・用量では、トラフ濃度が初回用量の投与後に定常状態へ到達した後、治験薬投与期間中を通して一定に保たれた。初回用量 600 mg の投与に続く 300 mg q2w 投与の用法・用量では、トラフ濃度が Week 12 までに定常状態へ到達するまで徐々に上昇した。q4w 投与の各用法・用量では、初回用量の投与後 2 週時点で到達したピーク濃度値はその後維持されず、薬物濃度は初回の最高濃度を大きく下回る定常状態へ低下した。

検討した 4 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トラフ曝露量は用量比例性を上回る増加を示した。200 mg から 300 mg への 1.5 倍の用量増加は、それぞれ q2w 投与の各用法・用量では定常状態（Week 12 時点）のトラフ濃度の 2.07 倍（28.3 mg/L から 58.5 mg/L へ）の増加、q4w 投与の各用法・用量では 3.36 倍（4.11 mg/L から 13.8 mg/L へ）の増加を示した。高用量群での非線形性の薬物動態は明らかでなく、高い濃度範囲では標的介在性の消失経路が飽和することと整合するものであった。全ての用法・用量群において、Week 24 の治験薬投与終了時より後、デュピルマブ濃度は経時的に低下し、治験終了時（Week 40）でほぼ定量下限となった。

治験薬投与下の ADA が認められた患者において曝露量が低下する傾向が見られた。曝露量の平均値の低下は中程度のものであり、ADA 陽性患者の個々のデュピルマブの曝露量は概して ADA 陰性患者の曝露量の範囲内であった。

薬力学の結果：

デュピルマブは、血清中 TARC、血漿中エオタキシン-3、血清中総 IgE、並びに FeNO の各濃度の平均値の顕著な低下との関連が見られた。これらの変化は HEos 安全性解析対象集団と全安全性解析対象集団で同様であった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の安全性解析対象集団においても、血清中 TARC、血漿中エオタキシン-3、血清中総 IgE、並びに FeNO 濃度の低下が見られた。

血清中 TARC 及び血漿中エオタキシン-3 濃度の低下は用量依存的であり、そのほぼ最大の応答は Week 4 までに示された。TARC の最大の抑制は、4 群の全ての用法・用量で同程度であったが、q4w 投与の各用法・用量群では持続性のあるものではなかった。

総 IgE の平均値は、デュピルマブの全ての用法・用量群で治験薬投与期間中を通して継続的に低下し、ベースラインからの減少率は Week 24 時点で最大約 50%であり、この効果は q2w 投与の各用法・用量群及び 300 mg q4w 群で治験薬最終投与後 18 週間以上持続した。この結果からは治験薬投与によるアレルギー性表現型免疫グロブリンである IgE とは異なる免疫グロブリンへのクラススイッチが示唆された。対照的に、総 IgG、IgG のサブタイプである IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4、IgM、並びに IgA はプラセボに比べて低下しなかった。デュピルマブは、IgG4 抗体として、市販されている IgG4 体外診断検査と完全な交差反応を示したが、その他のタイプの免疫グロブリンの検査と交差反応を示さなかった。これは主に治験薬投与期間中に観察された血清中 IgG4 濃度の増加により説明される。

FeNO 濃度の平均値は、デュピルマブの全ての用法・用量群で用量依存的に顕著に低下しており、この結果からは肺の炎症が減少したことが示唆された。

さらに、デュピルマブはシノテスト法を用いた測定結果では Week 12 時点でのペリオスチンの顕著な低下との関連が見られており、この低下は用量依存的なものであった。対照的に、R&D System 法により得られたペリオスチン値では、プラセボとの比較により期待されていた低下が見られず、明らかな用量反応性は示されなかった。

血中好酸球数の一過性増加が、特にベースライン時の好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）を超える患者に見られた。この血中好酸球数の一過性増加は、エオタキシン-3 の低下又は血管細胞接着分子 1（VCAM-1）の

治験実施計画書の識別コード：DRI12544

ダウンレギュレーションにより血中から組織への好酸球の遊走が減少した結果と考えられる。一過性の好酸球増加症にはその他の臨床所見との関連は見られなかった。

全体として、薬力学的なバイオマーカーの結果からは、q2w 投与の各用法・用量に比べて q4w 投与の 2 つの用法・用量は作用が小さいこと、200 mg と 300 mg の q2w 投与の用法・用量間には明らかな差異がないことが示された。

結論：

全体として、本治験では、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者での ICS／LABA 併用療法への追加療法として用いたデュピルマブの 200 mg 又は 300 mg の q2w 投与は、HEos ITT 集団及び ITT 集団において、Week 12 及び Week 24 時点での FEV_1 のベースラインからの臨床的に意味のある統計的に有意な改善、重度喘息増悪の年換算発生率の有意な低下、並びに ACQ-5 及び AQLQ の有意な改善を示した。また、デュピルマブの q2w 投与の 2 つの用法・用量は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の患者の部分集団において、FEV_1 及び重度喘息増悪に対する有効性を示したが、ACQ-5 及び AQLQ に対する有意な改善を認めなかった。これらの効果は喘息コントロールのバイオマーカーの改善と関連が見られた。検討した全ての用法・用量において、デュピルマブの投与は治験期間を通して概して忍容性が良く安全性プロファイルも良好であった。q2w 投与の用法・用量は q4w 投与の用法・用量と比べて優れた有効性と同様な安全性プロファイルを示したことから、200 mg q2w 投与と 300 mg q2w 投与が第 3 相プログラムで更なる評価を行う適切な用法・用量と判断された。

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

有害事象名：MedDRA ver. 18.0

2.3.2 安全性の評価

2.3.2.1 有害事象

全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数（%）（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）をAppendix 1に示す。

2.3.2.2 死亡及び重篤な有害事象

表 7 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験、投与群別）

Treatment Group = Dupilumab 300 mg q4w with 600 mg loading dose

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day [c]/ Dur (days)/ AE status [d]	Related to IP	Intensity	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[e] /Outcome[f]
[redacted] (43,M,W)	Non-JP	季節性アレルギー	20[redacted]/ 20[redacted]	7 / 32 / E	N	Moderate	N / Y	/ REC
		急性心不全	20[redacted]/	62 / . / E	N	Severe	Y / N	DEA / FAT
[redacted] (45,M,W)	Non-JP	好中球数増加	20[redacted]/ 20[redacted]	34 / 23 / E	N	Mild	N / N	/ REC
		呼吸困難	20[redacted]/ 20[redacted]	45 / 12 / E	N	Mild	N / N	/ REC
		遠隔転移を伴う胃癌	20[redacted]/	280 / . / E	N	Severe	N / N	HOS / FAT
		器質化肺炎	20[redacted]/	280 / . / E	N	Severe	N / N	HOS / FAT
		急性肺性心	20[redacted]/	285 / . / E	N	Severe	N / N	HOS / FAT

[a] M=Male, F=Female. [b] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other. [c] Relative to first dose date. [d] E=Treatment-emergent.

[e] DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[f] REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA (Version 18.0) dictionary applied.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_death_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_death_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:30)

表 8 - SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験、投与群別）

Treatment group = Placebo q2w with placebo loading dose

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]	54/F	Asian	Non-JP	粉砕骨折	20[redacted](171)/ 20[redacted](273)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Mild
[redacted]	48/F	Asian	JP	結腸癌	20[redacted](92)/ 20[redacted](114)	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	46/F	Asian	JP	大腸ポリープ	20[redacted](128)/ 20[redacted](128)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	62/F	White	Non-JP	帯状疱疹	20[redacted](154)/ 20[redacted](195)	Y	Y/ Other Medically	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	59/F	Black or african american	Non-JP	喘息	20[redacted](19)/ 20[redacted](21)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	41/F	White	Non-JP	喘息	20[redacted](282)/ 20[redacted](304)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](285)/ 20[redacted](304)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	60/M	White	Non-JP	喘息	20[redacted](177)/ 20[redacted](195)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](180)/ 20[redacted](195)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

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]	37/F	Black or african american	Non-JP	喘息	20[redacted](24)/ 20[redacted](34)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](64)/ 20[redacted](82)	Y	Y/ Other Medically	N	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](68)/ 20[redacted](82)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](99)/ 20[redacted](146)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](112)/ 20[redacted](146)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](120)/ 20[redacted](146)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](143)/ 20[redacted](146)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	34/F	White	Non-JP	虫垂炎	20[redacted](107)/ 20[redacted](118)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate

[1] Relative to first dose date

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:31)

Treatment group = Dupilumab 200 mg q4w with 400 mg loading dose

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]	54/M	Asian	JP	上肢骨折	20[redacted](100)/	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Moderate
				関節脱臼	20[redacted](100)/ 20[redacted](345)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	52/F	White	Non-JP	完全房室ブロック	20[redacted](27)/ 20[redacted](97)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
				完全房室ブロック	20[redacted](92)/ 20[redacted](97)	Y	Y/ Life Threatening, Hospitalization	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	57/M	White	Non-JP	皮膚嚢腫	20[redacted](88)/ 20[redacted](100)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	35/F	White	Non-JP	喘息	20[redacted](23)/ 20[redacted](36)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20[redacted](30)/ 20[redacted](36)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	38/F	White	Non-JP	甲状腺の良性新生物	20[redacted](105)/ 20[redacted](213)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				甲状腺の良性新生物	20[redacted](210)/ 20[redacted](213)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	47/M	Black or african american	Non-JP	喘息	20[redacted](31)/ 20[redacted](45)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

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
				喘息	20[redacted](33)/ 20[redacted](45)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe

[1] Relative to first dose date

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:31)

Treatment group = Dupilumab 300 mg q4w with 600 mg loading dose

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]	58/M	White	Non-JP	ボーエン病	20[redacted](136)/ 20[redacted](136)	Y	Y/ Other Medically	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	52/M	White	Non-JP	肺塞栓症	20[redacted](20)/ 20[redacted](33)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	51/F	White	Non-JP	憩室炎	20[redacted](135)/ 20[redacted](161)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	70/F	White	Non-JP	胆汁うっ滞性肝炎	20[redacted](279)/ 20[redacted](305)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	58/F	White	Non-JP	失神	20[redacted](239)/ 20[redacted](242)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				失神	20[redacted](240)/ 20[redacted](242)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	54/M	White	Non-JP	丹毒	20[redacted](253)/ 20[redacted](277)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				丹毒	20[redacted](257)/ 20[redacted](277)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				薬物過敏症	20[redacted](255)/ 20[redacted](265)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	27/F	Asian	JP	喘息	20[redacted](191)/ 20[redacted](209)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

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]	43/M	White	Non-JP	急性心不全	20[redacted](62)/	Y	Y/ Death	N	Drug withdrawn	Fatal	Severe
[redacted]	39/M	White	Non-JP	軟部組織損傷	20[redacted](34)/ 20[redacted](52)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				軟部組織損傷	20[redacted](34)/ 20[redacted](52)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved with sequelae	Severe
[redacted]	55/F	White	Non-JP	骨亀裂	20[redacted](45)/ 20[redacted](90)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Severe
				遠隔転移を伴う乳癌	20[redacted](69)/	Y	Y/ Other Medically	N	Drug withdrawn	Not recovered /not resolved	Severe
[redacted]	57/F	White	Non-JP	喘息	20[redacted](214)/ 20[redacted](234)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20[redacted](217)/ 20[redacted](234)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	51/F	White	Non-JP	肺炎	20[redacted](26)/ 20[redacted](37)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug interrupted	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	45/M	White	Non-JP	遠隔転移を伴う胃癌	20[redacted](280)/	Y	Y/ Death, Hospitalization	N	Not applicable	Fatal	Severe
				器質化肺炎	20[redacted](280)/	Y	Y/ Death, Hospitalization	N	Not applicable	Fatal	Severe

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
				急性肺性心	20[redacted](285)/	Y	Y/ Death, Hospitalization	N	Not applicable	Fatal	Severe
[redacted]	21/F	Black or african american	Non-JP	自殺企図	20[redacted](180)/ 20[redacted](183)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	26/F	White	Non-JP	自然流産	20[redacted](154)/ 20[redacted](154)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	68/M	Asian	Non-JP	良性単クローン性高γグロブリン血症	20[redacted](106)/	Y	N/	N	Dose not changed	Not recovered /not resolved	Mild
				良性単クローン性高γグロブリン血症	20[redacted](185)/	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Not recovered /not resolved	Mild

[1] Relative to first dose date

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:31)

Treatment group = Dupilumab 200 mg q2w with 400 mg loading dose

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]	55/F	White	Non-JP	喘息	20[redacted](149)/ 20[redacted]159)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	39/F	Asian	Non-JP	喘息	20[redacted](125)/ 20[redacted](140)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
				喘息	20[redacted](126)/ 20[redacted](140)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20[redacted](127)/ 20[redacted](140)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	53/F	White	Non-JP	副鼻腔炎	20[redacted](31)/ 20[redacted](32)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	35/F	Asian	JP	喉頭蓋炎	20[redacted](152)/ 20[redacted](156)	Y	N/	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Mild
				喉頭蓋炎	20[redacted](154)/ 20[redacted](156)	Y	Y/ Hospitalization	N	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Mild
[redacted]	47/M	White	Non-JP	喘息	20[redacted](168)/ 20[redacted](172)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	47/M	Black or african american	Non-JP	処置による疼痛	20[redacted](219)/ 20[redacted](221)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	19/F	White	Non-JP	自然流産	20[redacted](222)/ 20[redacted](222)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20[redacted](255)/ 20[redacted](265)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

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]	20/F	Black or african american	Non-JP	自然流産	20[redacted](200)/ 20[redacted](200)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	58/F	White	Non-JP	大腸炎	20[redacted](32)/ 20[redacted](105)	Y	Y/ Hospitalization	Y	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	64/M	White	Non-JP	喘息	20[redacted](240)/ 20[redacted](243)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				喘息	20[redacted](242)/ 20[redacted](243)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				高血圧	20[redacted](242)/ 20[redacted](243)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

[1] Relative to first dose date

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:31)

Treatment group = Dupilumab 300 mg q2w with 600 mg loading dose

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]	63/F	White	Non-JP	胃腸炎	20[redacted](44)/ 20[redacted]57)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	56/M	White	Non-JP	好酸球増加症	20[redacted]52)/ 20[redacted](226)	Y	Y/ Hospitalization	Y	Drug withdrawn	Recovered/ resolved	Severe
				好酸球増加症	20[redacted](53)/ 20[redacted](226)	Y	Y/ Hospitalization	Y	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
				処置による腸管穿孔	20[redacted](108)/ 20[redacted](120)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	37/F	Asian	JP	胃腸炎	20[redacted](239)/ 20[redacted](263)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				胃腸炎	20[redacted](239)/ 20[redacted](263)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	54/M	Asian	Non-JP	細菌性肺炎	20[redacted](255)/ 20[redacted](271)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	46/F	Asian	Non-JP	湿疹	20[redacted](196)/ 20[redacted](281)	Y	Y/ Other Medically	Y	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	59/F	White	Non-JP	子宮脱	20[redacted](231)/ 20[redacted](244)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	61/F	White	Non-JP	肺炎	20[redacted](128)/ 20[redacted](142)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate

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]	60/M	White	Non-JP	虫垂炎	20[redacted](128)/ 20[redacted](132)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
				亜イレウス	20[redacted](237)/ 20[redacted](245)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	44/F	White	Non-JP	喘息	20[redacted](210)/ 20[redacted](217)	Y	N/	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				喘息	20[redacted](211)/ 20[redacted](217)	Y	Y/ Hospitalization	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	31/F	White	Non-JP	妊娠	20[redacted](259)/ 20[redacted](472)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Moderate
				妊娠	20[redacted](272)/ 20[redacted](472)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	25/F	White	Non-JP	アナフィラキシー反応	20[redacted](277)/ 20[redacted](280)	Y	Y/ Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe
[redacted]	30/F	White	Non-JP	血圧上昇	20[redacted](90)/ 20[redacted](91)	Y	Y/ Hospitalization	N	Dose not changed	Recovered/ resolved	Moderate
[redacted]	52/F	White	Non-JP	胆嚢炎	20[redacted](248)/ 20[redacted](249)	Y	Y/ Hospitalization, Other Medically	N	Not applicable	Recovered/ resolved	Severe

[1] Relative to first dose date

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2016_01_JPN/REPORT/PGM/dri12544_ae_serious_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dri12544_ae_serious_s_l_j_i.rtf ([redacted] 9:31)

2.3.2.3 個別症例の詳細

死亡及び SAE について、個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-2 DRI12544 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]に示す。また、本申請において、本試験の CSR に含まれていない追加の個別症例の詳細（Placebo、200 mg q2w、300 mg q2w）を Module 5.3.5.3-1 ISS Appendices [Appendix 2 - Additional narratives]に示す。

- 死亡

死亡に至った TEAE は、全体集団ではデュピルマブ併合群で 611 名中 2 名（0.3%）（デュピルマブ 300 mg q4w 群 2 名：急性心不全 1 名、遠隔転移を伴う胃癌、器質化肺炎及び急性肺性心 1 名）に認められ、いずれも治験担当医師及び治験依頼者の両者により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ 200 mg q4w 群、200 mg q2w 群、300 mg q2w 群、及びプラセボ群では認められなかった。

日本人部分集団では死亡例の報告はなかった。

- 重篤な有害事象

治験薬投与下に発現した SAE は、全体集団ではプラセボ群で 158 名中 9 名（5.7%）、デュピルマブ併合群で 611 名中 45 名（7.4%）に認められた（200 mg q4w 群 6 名、300 mg q4w 群 16 名、200 mg q2w 群 10 名、及び 300 mg q2w 群 13 名）。

日本人部分集団ではプラセボ群 2 名（結腸癌、大腸ポリープ）、デュピルマブ 200 mg q4w 群 1 名（上肢骨折及び関節脱臼）、300 mg q4w 群 1 名（喘息）、200 mg q2w 群 1 名（喉頭蓋炎）、及び 300 mg q2w 群 1 名（胃腸炎）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

2.4 EFC13579（評価資料） ー 喘息患者を対象とした第 3 相検証的試験（日本を含む国際共同治験）

Module 5.3.5.1-3 [EFC13579]

2.4.1 概要

表 9 - 概要（EFC13579 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC13579
治験の標題： A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma 持続型喘息の患者を対象としてデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験調整医師： [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
治験実施医療機関：331 施設（22 ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、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、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国）
公表文献：該当無し
治験期間： 最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験総括報告書のカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 3 相
目的： 主要目的：持続型喘息の患者を対象としてデュピルマブの有効性を評価する。 副次目的： • デュピルマブの安全性及び忍容性を評価する。 • 健康関連の生活の質の評価を含む患者報告アウトカム（PRO）に対するデュピルマブの改善効果を評価する。 • デュピルマブの全身曝露量と抗薬物抗体（ADA）の発現頻度を評価する。
治験方法：持続型喘息の患者を対象として、デュピルマブを 52 週間皮下（SC）投与したときの効果を評価する、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

患者数：

予定：1858 名

ランダム化：1902 名

投与：1897 名

評価：

有効性：1902 名

安全性：1897 名

薬物動態：1262 名

ADA：1881 名

診断及び選択基準：

- 「国際喘息ガイドライン（GINA）2014」に基づき、医師による喘息診断を 12 ヵ月以上前から受けている成人及び思春期の患者
- 既存治療として中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（ICS）（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 以上で 1 日 2 回［又は ICS 等価量］、最高用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル 2000 µg/日［又は ICS 等価量］までとする）を 2 剤目の長期管理薬（長時間作用性 β_2 刺激薬［LABA］、ロイコトリエン受容体拮抗薬［LTRA］など）とともに、Visit 1 の 3 ヵ月以上前から、かつ Visit 1 前 1 ヵ月以上は一定用量で併用投与している。3 剤目の長期管理薬も可とした。
    - 日本用の備考：18 歳以上の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 200 µg 以上、1 日 2 回（又は ICS 等価量）”とし、12～17 歳の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 以上、1 日 2 回（又は ICS 等価量）”とした。
- Visit 1 及び Visit 2（ランダム化前）において、気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）が成人では予測正常値の 80%以下、思春期では予測正常値の 90%以下である。さらに、ランダム化前において、FEV_1 の改善率が 12%以上かつ改善量が 200 mL 以上の可逆性を認める。
- Visit 1 の前 1 年以内に喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある又は喘息悪化に対してステロイド薬（経口又は非経口）の全身投与を 1 回以上受けたことがある。

治験治療

治験薬：デュピルマブ又は対応するプラセボ

剤型：

デュピルマブは 2 mL で 300 mg を注入可能なガラス製プレフィルドシリンジ（150 mg/mL 注射液）又は 1.14 mL で 200 mg を注入可能なガラス製プレフィルドシリンジ（175 mg/mL 注射液）で提供された。

投与経路：SC

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

用法・用量：（以下のいずれかの用法・用量に従って、治験薬を隔週 1 回［q2w］SC 投与）

- デュピルマブの初回用量 400 mg を投与した後に 200 mg（1.14 mL）q2w 投与
- デュピルマブの初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg（2 mL）q2w 投与
- デュピルマブ 200 mg に対応するプラセボの初回用量（1.14 mL x2）を投与した後、プラセボ 1.14 mL q2w 投与
- デュピルマブ 300 mg に対応するプラセボの初回用量（2.0 mL x2）を投与した後、プラセボ 2.0 mL q2w 投与

バッチ番号：

デュピルマブ 200 mg/1.14 mL：[redacted]

デュピルマブ 300 mg/2 mL：[redacted]

プラセボ 1.14 mL：[redacted]

プラセボ 2 mL：[redacted]

治験薬以外の薬剤：

基本治療薬及び発作治療薬は治験依頼者から交付又は提供されなかった。

基本治療

剤型：ICS と他の長期管理薬（LABA、LTRA、長時間作用性抗コリン薬［LAMA］、及びメチルキサンチン類）1 又は 2 剤の併用療法

投与経路：経口吸入又は経口

用法・用量：スクリーニング期間前及び期間中、患者は中用量又は高用量の ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 以上で 1 日 2 回［又は ICS 等価量］、最高用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル 2000 µg/日［又は ICS 等価量］までとする）を 2 剤目及び 3 剤目（必要な場合）の長期管理薬とともに、Visit 1 の 3 ヵ月以上前から使用し、かつ Visit 1 前 1 ヵ月以上は一定用量で併用投与していることとした。治験薬投与期間中、患者は一定用量の ICS 及び他の長期管理薬を継続した。

- 日本用の備考：18 歳以上の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 200 µg 以上、1 日 2 回（又は ICS 等価量）”とし、12～17 歳の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 以上、1 日 2 回（又は ICS 等価量）”とした。

発作治療薬

剤型：サルブタモール（米国一般名：albuterol）又は levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）の定量噴霧式吸入器（MDI）又はネブライザー吸入液

投与経路：経口吸入

用法・用量：必要に応じて

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

投与期間：52 週間

観察期間：本治験は、スクリーニング期間（4±1 週間）、治験薬投与期間（52 週間）、及び後観察期間（12 週間）の 3 期間から構成されており、患者ごとの総観察期間は 67～69 週間とした。

評価基準：

有効性：

主要評価項目（以下の 2 つの項目から成る）：

- 52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率
- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量

副次評価項目：

- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率（重要な副次評価項目）
- ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上、0.15 Giga/L（150/μL）以上、及び 0.3 Giga/L（300/μL）未満、並びにベースライン時の ICS が高用量の各部分集団における 2 つの主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する解析
- Week 24 時点の喘息患者の生活の質（QOL）に関するアンケート標準活動版（AQLQ [S]）のベースラインからの変化量（ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L［300/μL］以上の部分集団）
- Week 24 時点の喘息の管理に関するアンケート（5 項目版）（ACQ-5）のベースラインからの変化量
- 52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の入院又は救急外来の受診に至った重度喘息増悪の年換算発生率
- 52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の loss of asthma control（LOAC）の年換算発生率
- 重度喘息増悪の初回発生までの期間、LOAC の初回発生までの期間
- Week 2、4、8、12、24、36、及び 52 時点の他の肺機能検査（FEV_1 の予測値に対する割合、朝及び夕のピークフロー［PEF］、努力肺活量［FVC］、最大中間呼気流速［$FEF_{25-75\%}$］、気管支拡張薬投与後の FEV_1）のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、36、及び 52 時点の下記の項目のベースラインからの変化量：
  - ACQ スコア（5 及び 7 項目版）
  - 朝及び夕の喘息症状スコア
  - 夜間覚醒
  - 発作治療薬の 1 日当たりの使用噴霧数
- Week 12、24、36、及び 52 時点の下記の項目のベースラインからの変化量：
  - 医療資源の利用
  - 患者報告アウトカム： AQLQ [S]、欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階（EQ-5D-5L）、病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）、副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22：両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎を併発している患者のみを対象）、12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の生活の質に関するアンケート標準版（RQLQ [S]+12：アレルギー性鼻炎を併発している患者のみを対象）

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

安全性：治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン、心電図（ECG）パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査

薬物動態：血清中デュピルマブ濃度及び ADA

薬力学：血中好酸球、呼気一酸化窒素（FeNO）、好酸球カチオン性蛋白（ECP）、エオタキシン-3、免疫グロブリン E（IgE）、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、ペリオスチン、及び乳酸脱水素酵素（LDH）を含むバイオマーカー

薬物動態／薬力学用検体の採取時期及び分析方法：

血清中デュピルマブ濃度：Visit 2（Day 1）で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 2、4、8、12、16、24、36、及び 52 時点でデュピルマブのトラフ濃度、並びに Week 56、60、及び 64 時点で後観察期間中の血清中デュピルマブを測定した。血清中デュピルマブ濃度は、定量下限（LLOQ）が 0.0780 mg/L のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（REGN668-AV-13074-VA-01V1）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

抗デュピルマブ抗体：Visit 2（Day 1）、Week 12、24、52、及び 64 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を測定した。血清中 ADA は、バリデートされた電気化学発光法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

バイオマーカー：Visit 2（Day 1）及び Week 12、24、36、及び 52 時点で ECP、エオタキシン-3、IgE、及び TARC を評価した。Day 1 及び Week 4、12、及び 52 時点でペリオスチン、Day 1 及びその後 Week 64 まで 4 週ごとに血中好酸球数及び LDH、並びに Day 1 及び Week 2、4、8、16、20、24、28、36、48、52、56、60、及び 64 時点で FeNO を測定した。

ヘパリン添加血漿中エオタキシン-3は、バリデートされた酵素免疫測定法（human eotaxin-3 quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。ECP 及び IgE 濃度は、quantitative ImmunoCAP assays を用いて測定した。TARC は、バリデートされた酵素免疫測定法（Human TARC Quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。ペリオスチンは、シノテスト ELISA（シノテスト株式会社、神奈川、日本）を用いて測定した。FeNO は、NIOX 測定器（Aerocrine AB 社、Solna、スウェーデン）用いて測定した。

統計手法：

患者は、デュピルマブ 300 mg q2w（2 mL）、デュピルマブ 200 mg q2w（1.14 mL）、プラセボ 2 mL q2w 及びプラセボ 1.14 mL q2w に 2:2:1:1 の割り付け比でランダム化された。ランダム化は、スクリーニング時の年齢（18 歳未満、18 歳以上）、スクリーニング時の中央検査で測定された血中好酸球数の区分（0.3 Giga/L［300/μL］未満、0.3 Giga/L［300/μL］以上）、ICS 投与量（中用量、高用量）、及び国・地域により層別化された。

有効性評価項目の主たる解析対象集団は、ランダム化された全ての患者と定義した intent-to-treat（ITT）集団とした。有効性の解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて実施し、各デュピルマブ群とそれぞれの対応するプラセボ群の対比較を行った。

当初、約 84 名の思春期の患者を含む少なくとも 1638 名がランダム化される予定であったが、市販用製剤の工程で製造したデュピルマブの追加曝露データを得るため、治験実施計画書改訂版で約 220 名の患者が追加された。本治験の主要な結果は、当初予定したとおり 1638 名のランダム化された患者が 52 週間の治験薬投与期間を完了した又は治験を中止した 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに収集された全てのデータの結果に基づいている。治験実施計画書改訂版で規定したとおり、データカットオフ日までに収集された全てのデータを基にした解析を、本治験での仮説検定のための主要解析とみなした。

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

主要評価項目の解析：

- 重度喘息増悪の年換算発生率を、負の二項回帰モデルを用いて解析した。52 週間の治験薬投与期間中に発生した重度喘息増悪のイベント総数を応答変数として、投与群、年齢、地域（複数国の併合）、ベースライン時の血中好酸球数の区分、ベースライン時の ICS 投与量、及び治験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量としてモデルに含めた。治験薬の投与を中止したが治験を中止していない患者について、Visit 18 までの全ての重度喘息増悪を、患者が投与中であったか否かにかかわらず主要解析に含めた。52 週間の治験薬投与期間終了前に治験を中止した患者について、最後に連絡を取った日までの全ての観察された重度喘息増悪を解析に含めた。対数変換した観察期間をオフセット変数とした。
- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量を、mixed-effect model with repeated measures（MMRM）法を用いて解析した。Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量を応答変数として、投与群、年齢、性別、身長、地域（複数国の併合）、ベースライン時の血中好酸球数の区分、ベースライン時の ICS 投与量、来院、投与群－来院の交互作用、ベースライン時の FEV_1 値、及びベースライン－来院の交互作用を共変量としてモデルに含めることとした。Week 12 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量を投与群間で比較するため、mixed-effect model を用いて統計的推定を行った。Week 12 時点以前に投与を中止した患者についても中止時以降の Week 12 時点までの FEV_1 値を主要解析に含めた。
- デュピルマブの 2 つの用法・用量に関して、2 つの主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の選択された副次評価項目の全体の第一種の過誤を制御するため、階層的検定手順を採用した。
- ベースライン時の血中好酸球数（0.3 Giga/L［300/μL］以上、0.3 Giga/L［300/μL］未満 ; 0.15 Giga/L［150/μL］以上、0.15 Giga/L［150/μL］未満）並びにランダム化時の基本治療の ICS 投与量（中用量、高用量）ごとに部分集団解析を行った。

安全性：安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG パラメータについて、治験薬投与期間中の臨床的に意味がある異常（PCSA）を示した患者数を提示した。

要約：

集団の特性：

合計 1902 名の患者がランダム化された。1897 名の患者がランダム化及び投与された集団に含まれ、これらの患者のうち 12 歳以上 18 歳未満の思春期の患者は 107 名であった。1897 名のランダム化及び投与された患者のうち、データカットオフ時点で治験薬の投与を完了した患者は 1434 名、投与継続中の患者は 235 名、投与中止の患者は 228 名であった。投与継続中の患者 235 名は、いずれも 52 週間の治験薬投与期間のうち 47 週間以上を完了していた。治験薬の投与中止の割合は投与群間で同様であった。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患又は病歴の特性は 4 投与群で同様であった。

有効性の結果：

ITT 集団において、52 週間の重度喘息増悪の年換算発生率の低下及び Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善（ベースラインからの変化量）の両方の主要評価項目が達成された。デュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量は、プラセボと比較して 52 週間の重度喘息増悪の年換算発生率の臨床的に意味のある統計的に有意な低下と Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。Week 52 時点で、デュピルマブはプラセボと比較して ITT 集団における重度喘息増悪リスクを 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 47.7%及び 46.0%低減した（両群いずれも $p<0.0001$）。Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 により測定した肺機能の平均改善量はプラセボ群と比較して 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群で大きく、ITT 集団におけるベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.14 L 及び 0.13 L であった（両群いずれも $p<0.0001$）。気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善は速やかで、早ければ Week 2 時

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

点からプラセボ群に対する有意差が示され、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。さらに、デュピルマブの投与は、$FEF_{25-75\%}$、FVC 並びに朝及び夕の PEF の迅速かつ持続的な改善をもたらした。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の変化率の経時推移（FEV_1 slope）を解析した結果、対応するプラセボ群では対象とした中等症から重症の喘息患者で想定される肺機能の経年変化に相当する気管支拡張薬投与後の FEV_1 の約 40 mL/年の低下が示されたのに対し、デュピルマブの両用法・用量群では一定で維持された。

デュピルマブの作用機序と一致して、投与群ー部分集団の有意な交互作用がベースライン時の血中好酸球数及び FeNO 濃度に認められ、Type 2 炎症レベルの高い患者ほどプラセボと比較したベネフィットが大きいことが示された。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の患者集団では、重度喘息増悪の年換算発生率におけるプラセボ群との相対リスク減少率は 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 65.8%及び 67.4%であった。ベースライン時の FeNO 濃度が高い患者集団においても同程度の効果が認められた。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の患者集団では、重度喘息増悪の年換算発生率の低下は両用法・用量群で統計的に有意ではなかった。これは主にベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の患者集団での結果に起因しており、本治験ではこの患者集団において重度喘息増悪の減少に全体として意味のある効果は認められなかった。対照的に、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上 0.3 Giga/L（300/μL）未満のデュピルマブ投与患者において、重度喘息増悪リスクが 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 35.6%及び 44.3%低減した。投与群ー部分集団の有意な交互作用がベースライン時の血中好酸球数及びFeNO濃度に認められたことから、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満の患者集団を、ベースライン時の FeNO 濃度が 25 ppb 以上と 25 ppb 未満の集団別に部分集団解析（事後解析）を行った。デュピルマブは、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満かつ FeNO 濃度が 25 ppb 未満の患者集団では重度喘息増悪リスクの低減に効果を示さなかったが、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）未満かつ FeNO 濃度が 25 ppb 以上の患者集団では、重度喘息増悪リスクを 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 39.2%及び 36.3%低減した。この結果から、当該患者集団のうち FeNO 濃度が高値の Type 2 炎症を有する患者では、デュピルマブによる治療上のベネフィットを得ることができることが示唆された。

肺機能の改善は、ベースライン時の血中好酸球数増加の有無にかかわらず認められ、ベースライン時の血中好酸球数又は FeNO 濃度のどちらかで示される Type 2 炎症レベルが高い患者で効果が大きかった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上かつベースライン時の FeNO 濃度が 25 ppb 以上のデュピルマブ投与患者において、Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの改善量のプラセボ群との差は、200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.26 L 及び 0.32 L であった。ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）未満の患者集団では、ベースライン時の血中好酸球数の高い患者集団に比べて Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善量は小さかったが、デュピルマブの200 mg q2w群ではWeek 12時点でプラセボ群を0.08 L上回る名目上の有意な改善効果が示され、300 mg q2w 群ではプラセボ群を 0.04 L 上回る数値的な改善が示された。ベースライン時の血中好酸球数が0.15 Giga/L（150/μL）未満の患者集団では、デュピルマブはWeek 12時点でプラセボを0.06 Lから0.09 Lの範囲で上回る気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善を示した。

喘息増悪及び肺機能に対する効果に加えて、デュピルマブの両用法・用量は、喘息のコントロール（ACQ-5）の改善、朝及び夕の喘息症状の軽減、生活の質（AQLQ）の改善、発作治療薬使用の減少を示した。また、デュピルマブの両用法・用量は慢性副鼻腔炎又は鼻茸を併発している患者における SNOT-22 スコアの改善並びにアレルギー性鼻炎を併発している患者における RQLQ スコアの改善に臨床的に意味のある効果を示し、これらの効果も治験薬投与期間終了時まで持続した。

107 名の思春期（12 歳以上 18 歳未満）の患者集団において、デュピルマブは両用法・用量で Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の有意な改善を示し、Week 12 時点のベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 0.36 L 及び 0.27 L であった。重度喘息増悪の年換算発生率の低下は、200 mg q2w 群では ITT 集団と同様であったが、300 mg q2w 群ではプラセボ群との差が認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

最後に、初回用量の使用による潜在的な交絡作用を除いた感度分析の結果、デュピルマブの両用法・用量は重度喘息増悪の減少と肺機能の改善の両方に持続的な効果を示した。本治験の投与早期（最初の 4 週間又は 12 週間）に観察されたデュピルマブの効果は、初回用量による PK 作用が現れなくなる、デュピルマブの血中濃度が定常状態に達した後の投与後期においても十分に維持された。

安全性の結果：

本治験対象患者において、デュピルマブは良好な忍容性を示し、許容可能な安全性プロファイルであった。TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ群で 80.5%及び 81.5%（それぞれ 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群）、対応するプラセボ群で 82.1%及び 84.1%と投与群間で同様であり、デュピルマブの両群間に明らかな差異は認められなかった。最もよく見られた TEAE（器官別大分類［SOC］）は感染症および寄生虫症（主に上気道感染）で、その発現頻度はデュピルマブの両群と対応するプラセボ群で同程度であった。最もよく見られた有害事象は注射部位反応で、用量依存的に発現し、対応するプラセボ群に比べてデュピルマブの各群に高い頻度で認められた。デュピルマブの両群間の発現頻度の差は小さかった（200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 15.2%及び 18.4%）。個々の TEAE の発現頻度は、次の事象を除き、全ての投与群間で概ね同程度であった。注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、口腔咽頭痛、及び好酸球増加症は対応するプラセボ群に比べてデュピルマブ群に高い頻度で認められ、注射部位紅斑、注射部位浮腫、及び注射部位そう痒感の発現頻度は 200 mg q2w 群に比べて 300 mg q2w 群で僅かに高かった。

全体として、TEAE により治験薬の投与を中止した患者の割合は低かった。

治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）が認められた患者の割合は、投与群間で概して同様であり、デュピルマブの 200 mg q2w 群及び 300 mg q2w 群でそれぞれ 7.8%及び 8.7%、対応するプラセボ群でそれぞれ 8.3%及び 8.4%であった。最もよく見られた SAE は喘息で、その発現頻度はプラセボ群に比べてデュピルマブの両群で共に低かった。

本治験では、9 名の死亡が認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。9 名のうち 8 名の死亡は治験薬投与期間中に認められた。死亡の割合はデュピルマブ併合群とプラセボ併合群の間で同様であった（デュピルマブ併合群 0.4%、プラセボ併合群 0.5%）。

全般的に、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者に比べて、投与期間の早期に血中好酸球数の平均値のベースラインからの増加が認められた。患者の多くでは血中好酸球数は治験薬投与継続中にベースライン値付近へ低下した。血中好酸球数の平均値の増加は投与開始から約 8 週間以内に最大となり、200 mg q2w 群に比べて 300 mg q2w 群で高い傾向であった。血中好酸球数の最高値についてもプラセボ投与患者に比べてデュピルマブ投与患者で高かった。治験薬投与期間中の血中好酸球数が 1.5 Giga/L 以上を示した患者の多くは、治験薬投与継続中の 8 週間以内に 1.5 Giga/L 未満に回復した。

好酸球増加症関連の TEAE は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高い頻度で認められた。TEAE として報告された血中好酸球数増加の患者の多くは、投与中止又は関連有害事象などの臨床的帰結を伴わない臨床検査値異常であった。4 名の患者は臨床症状を伴う好酸球増加症を発現し、うち 2 名（300 mg q2w 群）の患者は、気管支拡張薬投与前の FEV_1 の悪化を伴わない又は基礎疾患の喘息による好酸球性肺炎であった。これらの患者では、本治験へ参加する前に既に全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、ステロイドを漸減した。これらの事象は、全てではないが、経口ステロイド薬の減量と関連することが多い。全ての患者は対処治療で回復した。関連する臨床転帰を伴う事象を発現した患者数が限られていることから、これらの背景因子とデュピルマブとの関連は確立していない。

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

心血管系 SOC の SAE の発現頻度にデュピルマブ群とプラセボ群間で差異があった。この明らかな差異を検討するため、SOC 又は基本語（PT）のデータベースの広域検索により特定した心血管イベントを判定する 3 名の独立した外部の心臓専門家による盲検下レビューを行った。この分析の結果では、主要心血管イベント（MACE）、MACE＋不安定狭心症による入院、又は心血管死について、デュピルマブ群とプラセボ群間の顕著な差異は裏付けられなかった。数値的には、デュピルマブの 200 mg q2w 群に比べて 300 mg q2w 群で発現頻度が高かった。しかしながら、患者数が少なく、心血管死の最小件数はプラセボ群ではなくデュピルマブの 200 mg q2w 群で認められたことから、用量との関連は示されなかった。

バイタルサイン及び臨床検査又はECGパラメータにデュピルマブの投与に関連する臨床的に意味のある変化はなかった。

思春期の患者集団での安全性プロファイルは、成人の患者集団と概して同様であった。最もよく見られた TEAE は、感染症および寄生虫症（SOC）で、主にウイルス性上気道感染であった。思春期の患者集団において、死亡は認められなかった。また、SAE は少なく、有害事象により治験薬の投与を中止した患者も少なかった。

薬物動態、免疫原性、及び薬力学の結果：

デュピルマブのSC投与後、トラフ濃度はその後の投与ごとに増加した。定常状態にはWeek 12からWeek 16までに到達したと考えられた。200 mg q2w から 300 mg q2w での定常状態の曝露量の増加は、成人では用量比よりも僅かに大きく、200 mg q2w の用量では全ての患者で標的介在性の消失経路は完全には飽和に達してないことが示唆された。思春期の患者集団でのデュピルマブの曝露量の平均値は、体重の平均値が低かったことに伴い成人の患者集団での曝露量の平均値よりも高かったが、成人の患者集団での 300 mg qw で確立した安全性曝露量の範囲内にあった。

全体として、喘息患者での治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は 2 つのデュピルマブの投与群を通して 5.1%から 9.3%であり、高用量群では持続性反応及び中和抗体（Nab）の発現頻度が低い傾向であった。用量にかかわらず、ADA 陽性反応の多くは低抗体価の ADA 陽性であった。

デュピルマブの曝露量の平均値は、ADA 陰性患者に比べて ADA 陽性患者で低い傾向であった。デュピルマブの曝露量は、高抗体価の ADA 陽性を示した 8 名の患者での顕著な減少を除き、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で広く重なっていた。

血清中デュピルマブ濃度がおおよそ定量下限未満の値を示した高抗体価の ADA 陽性患者を除き、ADA 陽性反応を示した患者では、気管支拡張薬投前の FEV_1 のベースラインからの変化量の指標において、有効性へ及ぼす影響は認められなかった。高抗体価の ADA 陽性を示した 8 名の患者では、Week 12 時点の気管支拡張薬投前の FEV_1 のベースラインからの変化量は−0.13 L から+0.38 L であり、デュピルマブの効果は一貫していなかった。

注射部位反応の発現頻度は ADA 陰性患者に比べて ADA 陽性患者で高かった。ADA 陽性患者で発現した注射部位反応はいずれも重篤な事象ではなく、少数（4 名）の患者では 24 時間以上持続した重度の事象であった。ADA の産生はアナフィラキシー反応や過敏症の発現又はその他の安全性所見とは関連しないと考えられた。

治験実施計画書の識別コード：EFC13579

結論：

コントロール不良の中等症から重症持続型の喘息患者における基本治療への追加療法として用いたデュピルマブの 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の用法・用量は、全試験対象集団において両方の主要評価項目（重度喘息増悪の年換算発生率及び Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 の改善）及び有効性の副次評価項目の多くで、臨床的に意味のある有意な効果を示した。さらに、思春期の患者集団及びベースライン時の重症度の程度が異なる患者集団を含む解析した部分集団の多くで、一貫して有意な効果が見られた。2 つの用法・用量の有効性反応の大きさは、Type 2 炎症バイオマーカー（特にベースライン時の血中好酸球数及び FeNO）の値が高い集団で大きかった。デュピルマブの投与は全般的に良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは許容可能であった。

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

有害事象名：MedDRA ver. 20.0

2.4.2 安全性の評価

2.4.2.1 有害事象

全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数（%）（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）をAppendix 1に示す。

2.4.2.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡例の一覧を表 10 に、SAE の一覧をAppendix 2に示す。

表 10 - 死亡例の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC13579 試験、投与群別）

Treatment Group = 1.14mL/200mg q2w Placebo

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day [c]/ Dur (days)/ AE status [d]	Related to IP	Intensity	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[e] /Outcome[f]
[redacted] (43,M,W)	Non-JP	自殺既遂	20[redacted]/	92 / . / E	N	Severe	Y / N	DEA / FAT
[redacted] (69,M,W)	Non-JP	甲状腺未分化癌	20[redacted]/	109 / . / E	N	Severe	Y / Y	DEA/OTH / FAT
[redacted] (76,F,W)	Non-JP	肺塞栓症	20[redacted]/	179 / . / E	N	Severe	Y / Y	DEA/LIF / FAT

[a] M=Male, F=Female. [b] I=American Indian or Alaska Native, A=Asian, B=Black or African American, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, W=White, O=Other. [c] Relative to first dose date. [d] E=Treatment-emergent.

[e] DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[f] REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA 20.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/efc13579_ae_death_s_l_ja.sas OUT=REPORT/OUTPUT/efc13579_ae_death_s_l_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

Treatment Group = 1.14mL/200mg q2w Dupilumab

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day [c]/ Dur (days)/ AE status [d]	Related to IP	Intensity	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[e] /Outcome[f]
[redacted] (76,F,W)	Non-JP	肺塞栓症	20[redacted]/	311 / . / E	N	Moderate	Y / Y	DEA/HOS / FAT

[a] M=Male, F=Female. [b] I=American Indian or Alaska Native, A=Asian, B=Black or African American, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, W=White, O=Other. [c] Relative to first dose date. [d] E=Treatment-emergent.

[e] DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[f] REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA 20.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/efc13579_ae_death_s_l_ja.sas OUT=REPORT/OUTPUT/efc13579_ae_death_s_l_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

Treatment Group = 2mL/300mg q2w Dupilumab

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day [c]/ Dur (days)/ AE status [d]	Related to IP	Intensity	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[e] /Outcome[f]
[redacted] (61,F,W)	Non-JP	心肺停止	20[redacted]/	124 / . / E	N	Severe	N / N	DEA / FAT
[redacted] (70,M,W)	Non-JP	心肺停止	20[redacted]/	125 / . / E	N	Severe	Y / Y	DEA/LIF/HOS / FAT
		呼吸抑制	20[redacted]/	125 / . / E	N	Severe	Y / Y	DEA/LIF/HOS / FAT
[redacted] (65,F,W)	Non-JP	急性心筋梗塞	20[redacted]/	159 / . / E	N	Severe	Y / N	DEA / FAT
[redacted] (64,F,W)	Non-JP	出血性壊死性膵炎	20[redacted]/	. / . /	N	Severe	N / Y	DEA/HOS / FAT

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day [c]/ Dur (days)/ AE status [d]	Related to IP	Intensity	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[e] /Outcome[f]
		腹部敗血症	20[redacted]/	330 / . /	N	Severe	N /	DEA/OTH / FAT
[redacted] (59,M,W)	Non-JP	うっ血性心不全	20[redacted]/	88 / . / E	N	Moderate	Y / Y	HOS / FAT
		うっ血性心不全	20[redacted]/	118 / . / E	N	Severe	N / Y	DEA/HOS / FAT
		心室性頻脈	20[redacted]/	159 / . /	N	Severe	N / Y	DEA/HOS / FAT
		多臓器機能不全症候群	20[redacted]/	162 / . /	N	Severe	N / N	DEA/HOS / FAT

[a] M=Male, F=Female. [b] I=American Indian or Alaska Native, A=Asian, B=Black or African American, H=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, W=White, O=Other. [c] Relative to first dose date. [d] E=Treatment-emergent.

[e] DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[f] REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA 20.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/efc13579_ae_death_s_l_ja.sas OUT=REPORT/OUTPUT/efc13579_ae_death_s_l_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

2.4.2.3 個別症例の詳細

死亡及び SAE について、個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-3 EFC13579 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]に示す。

- 死亡

死亡に至った TEAE は、全体集団ではデュピルマブ併合群で 1263 名中 5 名（0.4%）（200 mg q2w 群 1 名：肺塞栓症、300 mg q2w 群 4 名：心肺停止 1 名、呼吸抑制及び心肺停止 1 名、急性心筋梗塞 1 名、うっ血性心不全［TEAE］並びに心室性頻脈及び多臓器機能不全症候群［TE 期間後］1 名）及びプラセボ併合群で 634 名中 3 名（0.5%）（1.14 mL q2w 群 3 名：自殺既遂 1 名、甲状腺未分化癌 1 名、肺塞栓症 1 名）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。また、この他に、TE 期間後の死亡に至った有害事象がデュピルマブ 300 mg q2w 群 1 名（出血性壊死性膵炎及び腹部敗血症）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

日本人部分集団では死亡例の報告はなかった。

- 重篤な有害事象

治験薬投与下に発現した SAE は、全体集団ではデュピルマブ併合群で 1263 名中 104 名（8.2%）（200 mg q2w 群：49 名、300 mg q2w 群：55 名）及びプラセボ併合群で 634 名中 53 名（8.4%）（1.14 mL q2w 群：26 名、2 mL q2w 群：27 名）に認められた。

日本人部分集団ではデュピルマブ併合群で 78 名中 10 名（12.8%）（200 mg q2w 群 4 名：喉頭浮腫及び多発性軟骨炎 1 名、小腸癌 1 名、喘息 1 名、直腸腺癌 1 名、300 mg q2w 群 6 名：結腸腺癌 1 名、子宮頚部嚢胞 1 名、妊娠及びうつ病 1 名、転倒、大腿骨骨折及び手首関節骨折 1 名、胃腸炎 1 名、喘息及びアナフィラキシー反応 1 名）及びプラセボ併合群で 36 名中 3 名（8.3%）（1.14 mL q2w 群 1 名：原発性アルドステロン症 1 名、2 mL q2w 群 2 名：変形性関節症及び椎間板突出各 1 名）に認められ、このうち 300 mg q2w 群の 1 名に報告されたアナフィラキシー反応は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5 EFC13691（参考資料）ー ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした第 3 相試験（国際共同治験）

Module 5.3.5.1-4 [EFC13691]

2.5.1 概要

表 11 - 概要（EFC13691 試験）

治験実施計画書の識別コード：EFC13691
治験の標題： A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma ステロイド依存性の重症喘息患者を対象としてデュピルマブ の有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験調整医師： [redacted]
治験実施医療機関：68 施設（17 ヵ国：アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、ハンガリー、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、ウクライナ、米国）
公表文献：該当無し
治験期間： 最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 治験総括報告書のカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発のフェーズ：第 3 相
目的： 主要目的：ステロイド依存性の重症喘息患者を対象として、維持療法として用いられる経口ステロイド薬（OCS）使用量の減量に対するデュピルマブの効果をプラセボと比較して評価する。 副次目的： • デュピルマブの安全性及び忍容性を評価する。 • 患者報告アウトカム（PRO）の改善に対するデュピルマブの効果を評価する。 • デュピルマブの全身曝露量と抗薬物抗体（ADA）の発現頻度を評価する。
治験方法：ステロイド依存性の重症喘息患者を対象として、デュピルマブを 24 週間皮下（SC）投与したときの効果を評価する、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験。

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

患者数：

予定：180 名

ランダム化：210 名

投与：210 名

評価：

有効性：210 名

安全性：210 名

薬物動態：103 名

ADA：208 名

診断及び選択基準：

- 「国際喘息ガイドライン（GINA）2014」に基づき、医師による喘息診断を 12 ヵ月以上前から受けている成人及び思春期（12 歳以上）の患者
- 重症の喘息を有し、Visit 1 の 6 ヵ月以上前から定期的に処方された全身性ステロイド薬による維持治療が十分に記録されており、Visit 1 の前 4 週間は OCS を一定用量で使用している。Visit 1 及びランダム化来院時に prednisone 又はプレドニゾロン 5～35 mg/日（又は等価量）の投与を予定している患者。
- 既存治療として高用量の ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日超［又は等価量］）を 2 剤目の長期管理薬（LABA、LTRA など）とともに、Visit 1 の 3 ヵ月以上前から、かつ Visit 1 の前 1 ヵ月以上は一定用量で併用投与している。
- Visit 1 において、気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV_1）が成人では予測正常値の 80%未満、思春期では予測正常値の 90%以下である。
- 以下のいずれかの喘息のエビデンスがある：
  - ランダム化の前にサルブタモール（米国一般名：albuterol）若しくは levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）200～400 µg（サルブタモール若しくは levosalbutamol の 2～4 吸入又は標準的な臨床診療として認識されている場合はサルブタモール若しくは levosalbutamol の吸入液）投与後の FEV_1 の改善率が 12%以上かつ改善量が 200 mL 以上の可逆性を認める、又は Visit 1 の 12 ヵ月以上前から可逆性が認められたことが記録されている。
  - 気道過敏性（メタコリン：反応誘発濃度［PC20］が 8 mg/mL 未満で陽性）が Visit 1 の 12 ヵ月以上前から記録されている。

治験治療

治験薬：デュピルマブ又は対応するプラセボ

剤型：

デュピルマブは 2 mL で 300 mg を注入可能なガラス製プレフィルドシリンジ（150 mg/mL 注射液）で提供された。

投与経路：SC

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

用法・用量：（以下のいずれかの用法・用量に従って、治験薬を隔週 1 回［q2w］SC 投与）

- デュピルマブの初回用量 600 mg を投与した後に 300 mg q2w 投与
- プラセボの初回用量を投与した後、プラセボ q2w 投与

バッチ番号：

デュピルマブ:[redacted]、C1062628

プラセボ：[redacted]

治験薬以外の薬剤：

治験期間中、患者は OCS の投与を受けた。実施医療機関からの処方箋の交付又は錠剤の実提供により患者へ適切な用量が提供された。基本治療薬及び発作治療薬は治験依頼者から交付又は提供されなかった。

経口ステロイド薬

剤型： prednisone 又はプレドニゾロン

投与経路：経口

用法・用量：スクリーニング期に患者は維持療法として一定用量で投与している OCS を臨床的に同等の用量で prednisone 又はプレドニゾロンへ切り替えた。ACQ-5 の変化量で評価した患者の喘息の状態がコントロールされている場合、OCS を至適用量に到達するまで最長 10 週間にわたって漸減した。4 週間の導入期（Week 0～4）に患者は OCS の至適用量の投与を継続した。減量期（Week 4～20）に OCS 用量を所定のスケジュールに従って漸減することとした。OCS 減量は 4 週間ごとに行い、最後の OCS 減量は Week 20 までに行うこととした。維持期（Week 20～24）に OCS 用量を更に減量することはできなかったが、治験担当医師は患者の喘息のコントロール状態に基づき OCS 用量を維持又は増量することができた。

基本治療

剤型：吸入ステロイド薬（ICS）と他の長期管理薬（LABA、長時間作用性抗コリン薬［LAMA］、抗ロイコトリエン薬及びメチルキサンチン類）1 又は 2 剤の併用療法

投与経路：経口吸入又は経口

用法・用量：スクリーニング期間前及び期間中、患者は高用量 ICS を 2 剤目の長期管理薬（LABA、LTRA、テオフィリンなど）とともに一定用量で併用投与していることとした。3 剤目の喘息の長期管理薬を必要とする患者も本治験に適格と見なされ、Visit 1（スクリーニング開始時）の 3 ヵ月以上前から使用し、かつ Visit 1 前 1 ヵ月以上は一定用量で併用投与していることとした。治験薬投与期間中及び後観察期間中（長期試験へ移行しなかった患者の場合）、患者は長期管理薬を継続投与することとした。

発作治療薬

剤型：サルブタモール（米国一般名：albuterol）又は levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）の定量噴霧式吸入器（MDI）又はネブライザー吸入液

投与経路：経口吸入

用法・用量：必要に応じて

投与期間：24 週間

観察期間：本治験は、スクリーニング期間（最長 10 週間）、治験薬投与期間（24 週間）、及び後観察期間（12 週間）の 3 期間から構成されており、総観察期間は 44～46 週間とした。

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

評価基準：

有効性：

主要有効性評価項目：喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量（症例報告書に記録された治験担当医師が処方した 1 日投与量）のベースラインからの減少率

重要な副次有効性評価項目：

- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの 50%以上減量を達成した患者の割合
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量の 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合

その他の副次有効性評価項目：

- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量の治験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少量

その他の有効性評価項目：

- 重度喘息増悪の年換算発生率
- 重度喘息増悪の初回発生までの期間
- Week 2、4、8、12、16、20、及び 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、16、20、及び 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化率
- Week 2、4、8、12、16、20、及び 24 時点のその他の肺機能測定項目（FEV_1 の予測値に対する割合、朝及びタのピークフロー［PEF］、努力肺活量［FVC］、最大中間呼気流速［$FEF_{25-75\%}$］）のベースラインからの変化量
- Week 12 及び 24 時点の気管支拡張薬投与後の FEV_1 のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、16、20、及び 24 時点の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- Week 12、及び 24 時点の喘息患者の QOL に関するアンケート（AQLQ）スコアのベースラインからの変化量
- 入院又は救急外来の受診を必要とする重度喘息増悪の年換算発生率
- 入院又は救急外来の受診を必要とする重度喘息増悪の初回発生までの期間
- 以下の各項目の Week 12 及び 24 時点のベースラインからの変化量：
    - 両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎の患者を対象とした副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）
    - 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）
    - 欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階（EQ-5D-5L）
- 以下の各項目の Week 2、4、8、12、16、20、及び 24 時点のベースラインからの変化量：
    - 朝及びタの喘息症状スコア及び夜間覚醒（eDiary）
    - 発作治療薬の使用

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

安全性：治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン、心電図（ECG）パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査

薬物動態：血清中デュピルマブ濃度及び ADA

薬力学：FeNO、エオタキシン-3、免疫グロブリン E（IgE）、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、及びペリオスチンを含むバイオマーカー

薬物動態／薬力学用検体の採取時期及び分析方法：

血清中デュピルマブ濃度：Visit 3 時点で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 4、8、12、及び 24 時点でデュピルマブのトラフ濃度、並びに Week 36 時点で後観察期間中の血清中デュピルマブを測定した。血清中デュピルマブ濃度は、定量下限（LLOQ）が 0.0780 mg/L のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（REGN668-AV-13074-VA-01V1）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

抗デュピルマブ抗体：Visit 3、Week 12、24 及び 36 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を測定した。血清中 ADA は、バリデートされた電気化学発光法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

バイオマーカー：Visit 3 並びに Week 4、12、20 及び 24 時点でエオタキシン-3、IgE、ペリオスチン及び TARC を測定した。Visit 1、2 及び 3、並びに Week 2、4、6、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 時点で FeNO を測定した。

ヘパリン添加血漿中エオタキシン-3は、バリデートされた酵素免疫測定法（human eotaxin-3 quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。IgE 濃度は、quantitative ImmunoCAP assays を用いて測定した。TARC は、バリデートされた酵素免疫測定法（Human TARC Quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。ペリオスチンは、シノテスト ELISA（シノテスト株式会社、神奈川、日本）を用いて測定した。FeNO は、NIOX 測定器（Aerocrine AB 社、Solna、スウェーデン）を用いて測定した。

統計手法：

患者は、デュピルマブ 300 mg q2w（2 mL）及び対応するプラセボ q2w に 1:1 の割付け比でランダム化された。ランダム化は、Week 0 時点の OCS 至適用量（10 mg/日以下、10 mg/日超）ごと及び国ごとに層別化された。

有効性評価項目の主たる解析対象集団は、ランダム化された全ての患者と定義した intent-to-treat（ITT）集団とした。有効性の解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて実施した。

主要評価項目の解析：

喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率は以下のように算出した：（ベースライン時の OCS の至適用量－Week 24 時点の OCS の最終用量）／ベースライン時の OCS の至適用量×100%。減少率は共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。本モデルでは、Week 24 時点の OCS 用量の減少率を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数（0.15 Giga/L［150/μL］未満、0.15 Giga/L［150/μL］以上）、ベースライン時の OCS の至適用量、地域（複数国の併合）を共変量として含めた。治験薬の投与を中止したが治験を中止していない患者については、Week 24 時点の off-treatment の OCS 用量を主要解析に用いた。

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

患者が試験から脱落したことによる欠測データは、多重代入法によるパターン混合モデルを用いて補完した。主要解析を裏付けるため、欠測データを処理するその他の補完方法を用いた感度分析、つまり rank ANCOVA モデル、比例オッズモデル、及び治験薬の投与を中止した患者について off-treatment の測定値を除外した on-treatment 解析を実施した。

部分集団解析は、ベースライン時の血中好酸球数（0.3 Giga/L［300/μL］以上、0.3 Giga/L［300/μL］未満；0.15 Giga/L［150/μL］以上、0.15 Giga/L［150/μL］未満）、ベースライン時の FeNO 濃度（25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満、50 ppb 以上）、及び人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性ごとに実施した。

重要な副次評価項目の解析：

Week 24 時点の OCS 減量基準を達成した患者の割合は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、患者が OCS 減量基準を達成したか否かの二値を応答変数とし、投与群、ベースライン時の OCS 至適用量、地域（複数国の併合）、及びベースライン時の血中好酸球数（0.15 Giga/L［150/μL］未満、0.15 Giga/L［150/μL］以上）を共変量として用いた。

欠測データについて、主要有効性評価項目のための主要な欠測データの処理方法から補完されたデータセットを用い、Week 24 時点の補完した減少率から欠測評価項目を有する各患者の二値応答を決定した。重要な副次評価項目の主要解析を裏付けるため、その他の補完方法を用いた感度分析及び治験薬の投与を中止した患者について off-treatment の測定値を除外した解析を実施した。

主要及び重要な副次評価項目について第 1 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を用いた。

安全性：安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG パラメータについて、治験薬投与期間中の臨床的に意味がある異常（PCSA）を示した患者数を提示した。

要約：

集団の特性：

合計 210 名の患者がランダム化された後に治験薬を投与された。ランダム化及び投与された患者 210 名のうち、治験薬の投与を完了した患者は 203 名、及び治験薬の投与を中止した患者は 7 名であった。治験薬の投与中止の割合は投与群間で同様であった。また、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患又は病歴の特性も投与群間で同様であった。

有効性の結果：

本治験において、試験の主要評価項目が達成された。ステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブの投与は統計的に有意な臨床的に意味のあるステロイド減量効果をもたらすことが示された。Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 70.1%及びプラセボ群で 41.9%であった。デュピルマブ群でのプラセボ群との差は統計的に有意であった（p<0.0001）。Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率の中央値は、プラセボ群で 50.0%に対し、デュピルマブ群では 100.0%であった。感度分析で主要解析の結論についての頑健性が確認された。ベースライン時の血中好酸球数又は FeNO 濃度にかかわらず各部分集団で投与効果が認められた。

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

全ての重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目は、階層的検定手順に従って統計的に有意であった。

- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの 50%以上減量を達成した患者の割合は、デュピルマブ群で 80%及びプラセボ群で 50%であった（p<0.0001）。
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量の 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合（重要な副次評価項目）は、デュピルマブ群で 69%及びプラセボ群で 33%であった。デュピルマブ群でのプラセボ群との差は統計的に有意であった（p<0.0001）。
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量の治験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合は、デュピルマブ群で 48%及びプラセボ群で 26%であった。デュピルマブ群でのプラセボ群との差は統計的に有意であった（p=0.0024）。
- 喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合は、デュピルマブ群で 48%及びプラセボ群で 26%であった（p=0.0015）。

デュピルマブ群で OCS 用量が大幅に減少したにもかかわらず、デュピルマブの投与はプラセボと比較して肺機能の有意な改善及び重度喘息増悪の有意な減少をもたらした。これらの効果は、ベースライン時の血中好酸球数が異なる部分集団間でも一貫して認められた。

- プラセボ群との比較でデュピルマブ群では重度喘息増悪の相対リスクが 59.3%低減した（名目上の p 値<0.0001）。
- OCS 用量が有意に減少したにもかかわらず、Week 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの平均改善量は、プラセボ群で変化が見られなかったのに対し、デュピルマブ群では+0.22 L であった（p=0.0007）。
- ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Gigal/L（150/μL）未満又は 0.30 Gigal/L（300/μL）未満の患者集団でも喘息増悪率の意味のある低下と Week 24 時点の FEV_1 の意味のある改善が示され、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上及び 0.3 Giga/L（300/μL）以上並びにベースライン時の FeNO 濃度が 25 ppb 以上 50 ppb 未満及び 50 ppb 以上の患者集団では全体的により大幅な投与効果が見られた。
- さらに、OCS 用量が有意に減少したにもかかわらず、デュピルマブ群ではプラセボ群との比較で $FEF_{25-75\%}$、朝及び夕の PEF、FVC、及び気管支拡張薬投与後の FEV_1 を含む全ての肺機能測定項目のベースラインからの変化量において改善が見られた。

デュピルマブは喘息症状、喘息コントロール及び生活の質における持続的な改善を示した。喘息増悪の減少及び FEV_1 の改善と同様に、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/μL）以上及び 0.3 Giga/L（300/μL）以上並びにベースラインの FeNO 濃度が 25 ppb 以上 50 ppb 未満及び 50 ppb 以上の各部分集団では全体的により大幅な投与効果が見られた。

- デュピルマブ群はプラセボ群と比較して Week 24 時点の ACQ-5 のベースラインからの大幅な減少を示した（デュピルマブ群でのプラセボ群との調整平均の差は−0.47［95% CI：−0.76、−0.18］であった）。
- デュピルマブ群は AQLQ で評価された生活の質の改善を示した（デュピルマブ群でのプラセボ群との調整平均の差は 0.35［95% CI：0.09、0.62］であった）。
- さらに、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して HADS、SNOT-22 及び EQ-VAS の改善が認められた。しかしながら、いずれの群でも EQ-5D-5L の改善が認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

安全性の結果：

本治験において、全体としてデュピルマブは忍容性が良好で、プラセボと同様な安全性プロファイルを示した。

治験薬への曝露は両投与群で同様であり、曝露期間の平均値はプラセボ群 165.1 日に対しデュピルマブ群 166.1 日であった。

TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は、プラセボ群 64.5%に対しデュピルマブ群 62.1%であった。発現頻度が高かった TEAE はウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎、好酸球増加症、及び好酸球数増加であった。

プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高い頻度（デュピルマブ群の 5%以上かつプラセボ群との差が 2%以上）で報告された TEAE は次の 3 種類の事象であった。これら事象は頻度の高いものから順に好酸球数増加（デュピルマブ群：6.8%、プラセボ群：0.0%）、好酸球増加症（デュピルマブ群：6.8%、プラセボ群：0.9%）、及び副鼻腔炎（デュピルマブ群：6.8%、プラセボ群：3.7%）であった。

本治験では死亡例の報告はなかった。プラセボ群の 6 名（5.6%）及びデュピルマブ群の 9 名（8.7%）に少なくとも 1 件の治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）が報告された。最もよく見られた SAE は喘息（増悪）で、この事象は 6 名（デュピルマブ群及びプラセボ群で各 3 名）に報告され、いずれも入院を必要とする重度の喘息増悪であった。好酸球増加症と報告された SAE はデュピルマブ群の 2 名に認められ、プラセボ群では認められなかった。その他の SAE はいずれも各 1 名に報告された事象であり、投与群間に明らかな差はなかった。

有害事象による治験薬の投与中止の割合は全体として低く、プラセボ群 4 名（3.7%）に対しデュピルマブ群 1 名（1.0%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE はいずれも基本語（PT）別で各 1 名に報告された。

AESI のうち、アナフィラキシー反応、重篤又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応、寄生虫感染、日和見感染、妊娠、症候性過量投与又は自殺行為の報告はなかった。

過敏症（デュピルマブ群 1.9%及びプラセボ群 0.9%）、重篤な又は重度の感染症（デュピルマブ群 1.9%及びプラセボ群 0.9%）、悪性腫瘍（デュピルマブ群 0%及びプラセボ群 0.9%）、潜在的な薬剤性肝障害（デュピルマブ群 1.0%及びプラセボ群 3.7%）、及び結膜炎（広域）（デュピルマブ群 1.0%及びプラセボ群 1.9%）の発現頻度に投与群間で大きな差は認められなかった。

治験実施計画書では、血中好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた患者を全て好酸球増加症関連の TEAE（その他の選択された有害事象グループ）として報告することとしていた。好酸球増加症関連の TEAE はプラセボ群（0.9%［1 名］）に比べてデュピルマブ群（13.6%［14 名］）に高い頻度で報告された。これらの全ての事象は臨床検査所見のみで、臨床検査所見と時間的に関連した症状はなく、直接的に好酸球数の増加に関与した可能性のある関連症状もなかった。好酸球増加症関連の TEAE を発現した患者で、他の有害事象の発現頻度の増加はなかった。デュピルマブ群の 2 名に発現した他の関連する臨床所見を伴わない好酸球増加症が SAE として報告された。好酸球増加症による治験薬の投与中止はプラセボ群の 1 名のみに認められた。治験期間中に患者が長期 OCS 使用から離脱した状態であったことを勘案すると、デュピルマブ群で OCS がより減量された患者が増加したことで、好酸球数が増加した患者の割合がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かったという結果につながった可能性が考えられた。

好酸球以外の評価された臨床検査パラメータ、バイタルサイン、又は ECG パラメータのいずれにおいても、観察期間を通して臨床的に意味のある増加又は減少傾向は示されなかった。

要約すると、本試験のステロイド依存性の重症喘息患者集団において、追加療法として用いたデュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量は、概して忍容性が良好で安全性プロファイルは許容できるものであった。

治験実施計画書の識別コード：EFC13691

薬物動態、免疫原性、及び薬力学の結果：

デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量：600 mg）の SC 投与後、血清中デュピルマブ濃度は経時的に増加し、Week 12 と 24 の間で定常状態へ到達したと考えられた。

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群の 5 名（5.0%）及びプラセボ群の 5 名（4.7%）に認められ、高抗体価（10000 超）の ADA 陽性を示した患者はデュピルマブ群の 3 名（3.0%）であった。ADA 抗体価区分別のデュピルマブ濃度に関する解析の結果から、低抗体価又は中程度の抗体価の ADA 陽性がデュピルマブ濃度へ及ぼす影響は認められなかったが、高抗体価の ADA 陽性を示した患者ではデュピルマブ濃度の顕著な低下が認められた。

ADA の状態別の有害事象及び重要な有効性データに関する部分集団解析の結果から、ADA の産生はデュピルマブに関連する安全性所見又は有効性の変化とは関連しないと考えられた。

デュピルマブは、血清中総 IgE、TARC、ペリオスチン、エオタキシン-3、並びに FeNO の各濃度の平均値の顕著な低下との関連が見られた。

結論：

デュピルマブの投与は、ステロイド依存性の重症喘息患者での長期使用される OCS 用量を有意に減少させた。24 週間の治験薬投与期間中にデュピルマブを投与された患者の約 50%は OCS の日常使用を中止することができた。さらに、OCS の 1 日投与量が有意に減少したにもかかわらず、デュピルマブは重度喘息増悪率の顕著な低下を示し、また肺機能、喘息症状、生活の質及び全般的な喘息コントロールの有意な改善を示した。デュピルマブの投与効果は好酸球性及び非好酸球性炎症のいずれの患者においても認められた。本試験のステロイド依存性の重症喘息患者集団において、追加療法として用いたデュピルマブの 300 mg q2w の用法・用量は全般的に良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは許容できるものであった。

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

有害事象名：MedDRA ver. 20.0

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。SAE の一覧をAppendix 2に示す。

2.6　LTS12551（評価資料） ー 喘息患者を対象とした第 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

Module 5.3.5.2-1 [LTS12551]

2.6.1　概要

表 12 - 概要（LTS12551 試験）

治験実施計画書の識別コード：LTS12551
治験の標題： Open-label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study デュピルマブの喘息に関する先行試験に参加した喘息患者を対象としたデュピルマブの長期の安全性及び忍容性を評価する非盲検延長試験
治験調整医師：[redacted]
治験実施医療機関：330 施設（26 ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国）
公表文献：該当無し
治験期間： 最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の同意・説明文書への署名日） 治験総括報告書（中間報告書）のカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（進行中）
開発のフェーズ：第 3 相
目的： 主要目的： デュピルマブの喘息に関する先行試験（DRI12544、PDY14192、EFC13579、又は EFC13691 試験）に参加した喘息患者を対象に、デュピルマブの長期の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： デュピルマブの喘息に関する先行試験に参加した喘息患者を対象に、デュピルマブの長期投与時の有効性を評価する。 デュピルマブの喘息に関する先行試験に参加した喘息患者を対象に、以下の項目を評価する。 • 全身曝露量 • 抗薬物抗体（ADA） • バイオマーカー

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

治験方法：

本治験は、治験薬投与期間を 1 年間（Amendment 04 の承認後に登録した患者の場合）又は 2 年間（Amendment 04 の承認前に登録した患者の場合）としてデュピルマブの 300 mg 隔週 1 回（q2w）皮下（SC）投与を評価する、国際共同、多施設共同、単群、延長試験である。

本治験総括報告書（中間報告書）は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日までに収集したデータの結果に基づいて作成した。進行中の PDY14192 試験の盲検性を維持するため、本中間報告書には先行する DRI12544 試験（完了した試験）並びに EFC13579 試験及び EFC13691 試験（主要解析の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータカットオフ）の 3 試験から移行した患者のデータのみを含めた。

患者：

予定：2206 名

登録（組入れ）：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者：1847 名

EFC13691 試験から移行した患者：139 名

投与：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者：1844 名

EFC13691 試験から移行した患者：137 名

評価：

安全性及び有効性：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者：1844 名

EFC13691 試験から移行した患者：137 名

薬物動態：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者：1592 名

EFC13691 試験から移行した患者：115 名

ADA：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者：1285 名

EFC13691 試験から移行した患者：73 名

診断及び選択基準：

PDY14192 試験、EFC13579 試験又は EFC13691 試験の治験薬投与期間を完了した、若しくは DRI12544 試験の治験薬投与期間及び追跡調査期間を完了した喘息患者のうち、本治験に適格な患者。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

治験治療

治験薬：デュピルマブ

剤型：

- プレフィルドシリンジの使用開始前：デュピルマブ 150 mg/mL（300 mg/2 mL）注射液は、5 mL ガラス製バイアルで提供した。各バイアル中には 1 回 2 mL を投与できる注射液が充填されている。
- プレフィルドシリンジの使用開始以降：デュピルマブ 150 mg/mL（300 mg/2 mL）注射液は、2 mL ガラス製プレフィルドシリンジで提供した。

投与経路：SC

用法・用量：300 mg q2w。DRI12544 試験の追跡調査期間から移行した患者には、本治験の Day 1 に初回用量として 600 mg を投与した。

バッチ番号：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者：[redacted]

EFC13691 試験から移行した患者：[redacted]

治験薬以外の薬剤：

基本治療としての長期管理薬

吸入ステロイド薬（ICS）と 2 剤目の長期管理薬の併用。3 剤目の長期管理薬を必要とする患者では長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）、メチルキサンチン類などの使用を可とした。経口ステロイド薬（OCS）は EFC13691 試験から移行した患者のみに基本治療としての使用を可とした。

発作治療薬

治験期間中は必要に応じて、発作治療薬としてサルブタモール（米国一般名：albuterol）又は levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）のヒドロフルオロアルカン加圧式定量噴霧式吸入器（MDI）を使用できることとした。入手できない場合には、MDI の代わりにサルブタモール又は levosalbutamol のネブライザー吸入液を使用できることとした。

投与期間： Amendment 04 の承認前に登録した患者：2 年間、Amendment 04 の承認後に登録した患者：1 年間。

観察期間：DRI12544 試験から移行した患者には、最長 3 週間のスクリーニング期間を設けた。治験薬投与期間（非盲検）は 1 又は 2 年間、後観察期間は 12 週間とした。総観察期間は Amendment 04 の承認前に登録した患者では 111 週間、Amendment 04 の承認後に登録した患者では 60 週間とした。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

評価基準：

有効性：

- 治験薬投与期間中の重度喘息増悪
- 1 秒量（FEV_1）
- 喘息の管理に関するアンケート（5 項目版）（ACQ-5）
- 喘息患者の生活の質（QOL）に関するアンケート標準活動版（AQLQ [S]）
- 欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、3 段階（EQ-5D-3L）
- 朝及び夕のピークフロー（PEF）
- 朝及び夕の喘息症状スコア
- 症状緩和のためのサルブタモール又は levosalbutamol の 1 日当たりの吸入回数
- 喘息による夜間覚醒
- EFC13691 試験から移行した患者の処方された OCS 投与量

安全性：

主要評価項目は治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度（患者数及び割合）とした。副次評価項目にはバイタルサイン、身体所見、心電図（ECG）、及び臨床検査パラメータを含めた。

薬物動態：

デュピルマブの全身曝露量及び ADA

- 血清中デュピルマブ濃度
- ADA

薬物動態／薬力学用検体の採取時期及び分析方法：

血清中デュピルマブ濃度は、定量下限（LLOQ）が 0.078 mg/L のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

ADA はバリデートされた方法を用いて測定し、ADA 陽性の検体は更に抗中和抗体（NAb）の有無及び現行の ADA 抗体価区分（低抗体価：1000 未満、中程度の抗体価：1000～10000、高抗体価：10000 超）について特徴付けを行った。ADA の分析は、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）で実施した。

統計手法：

解析対象集団：

安全性解析対象集団は、LTS12551 試験で実際に治験薬を 1 回以上又は部分的に投与された全ての患者と定義した投与集団とした。また、投与区分として、先行試験で実際に受けた投与がプラセボ群で、LTS12551 試験でデュピルマブを投与された患者の全体を「プラセボ／デュピルマブ」、先行試験で実際に受けた投与がデュピルマブ群で、LTS12551 試験でデュピルマブを投与された患者の全体を「デュピルマブ／デュピルマブ」とした。

有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団と同じ集団とした。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、LTS12551 試験での治験薬初回投与後に少なくとも 1 つの評価可能な機能性デュピルマブ濃度を有する全ての患者で構成した。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、LTS12551 試験での治験薬初回投与後に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 測定結果を有する全ての投与患者（治験薬の投与量にかかわらない）で構成した。

解析：

本治験での有効性評価項目は全て副次評価項目とした。全ての解析は、観察されたデータに基づいて安全性解析対象集団で記述的に行った。

安全性解析は、観察されたデータに基づいて安全性解析対象集団で記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び ECG パラメータについて、治験薬投与期間中の臨床的に意味がある異常（PCSA）を示した患者数を提示した。

要約：

集団の特性：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

合計 1844 名の患者が LTS12551 試験で登録後に治験薬を投与された。これらの患者のうち、思春期（12 歳以上 18 歳未満）の患者は 68 名（3.7%）、65 歳以上の高齢者の患者は 220 名（11.9%）であった。各先行試験での人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、それぞれの先行試験内でプラセボを投与されていた患者とデュピルマブを投与されていた患者の間で概ね同様であり、全体集団と一貫していた。

EFC13691 試験から移行した患者

合計 137 名の患者が LTS12551 試験で登録後に治験薬を投与された。これらの患者のうち、思春期（12 歳以上 18 歳未満）の患者は 2 名、65 歳以上の高齢者の患者は 19 名（13.9%）であった。先行試験での人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、プラセボを投与されていた患者とデュピルマブを投与されていた患者の間で概ね同様であった。

有効性の結果：

本治験の結果、喘息患者における ICS 及びその他の長期管理薬による基本治療への追加療法として用いたデュピルマブの投与は、長期にわたって効果が持続することが裏付けられた。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

デュピルマブを長期投与された患者において、重度喘息増悪の低い発生率が示された。当該 2 試験から移行した患者 1538 名（83.4%）では、デュピルマブの曝露期間の平均値である 283 日間に重度喘息増悪は発生しなかった。全体での重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は 0.347 であった。投与群（デュピルマブ／デュピルマブ、プラセボ／デュピルマブ）又は先行試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験）にかかわらず重度喘息増悪の発生率は低かった。また、デュピルマブは先行試験でのベースラインと比較して肺機能の持続的な改善を示した。全体での FEV_1 の平均改善量は先行試験でのベースラインと比較して Week 2 時点で+0.30 L であり、FEV_1 の改善は治験期間にわたって持続した。全般的に、FEV_1 の平均改善量についての投与群間の差は小さく、両投与群で一貫した改善が示された。FEV_1 の改善量はベースライン時の血中好酸球数が多い患者ほど大きい傾向であった。朝及びタの PEF を含む他の肺機能パラメータについても効果が認められた。デュピルマブの有益な効果は、朝及びタの喘息症状スコアによる症状の改善、ACQ-5 評価による喘息コントロールの継続的かつ持続的な改善、発作治療薬使用量の減少、AQLQ スコア評価による QOL の継続的かつ持続的な改善を含む複数の項目で見られた。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

デュピルマブの有効性は治験薬投与期間にわたって持続した。

全体集団と同様に、本治験に参加した 68 名の思春期の患者集団において重度喘息増悪の低い発生率と先行試験でのベースラインと比較した肺機能の持続的な改善が見られた。

有効性は、先行試験で患者が受けたデュピルマブ又はプラセボ投与にかかわらず認められた。DRI12544 試験から移行した患者において、投与間隔が空いた後のデュピルマブの再投与は有効性反応の低下と関連しなかった。デュピルマブ／デュピルマブ群とプラセボ／デュピルマブ群の間で有効性に差異は認められなかった。特に重度喘息増悪の年換算発生率、先行試験でのベースラインからの FEV_1 の変化量の平均値、又は ACQ-5 スコアに差はなかった。また、EFC13579 試験から移行した患者において、デュピルマブ／デュピルマブ群とプラセボ／デュピルマブ群の間で有効性に差異は認められなかった。

しかしながら、本治験は、単群非盲検試験であり、有効性評価項目についての検証的な結論を導き出すためにデザインされた試験ではないことに留意する必要がある。

先行試験でのベースライン時の ICS 用量区分別の部分集団解析の結果から、ベースライン時の ICS 用量にかかわらず、全ての患者集団において重度喘息増悪の低い発生率並びに FEV_1、ACQ-5 スコア及び AQLQ の改善に対するデュピルマブの長期投与による一貫した効果が示された。また、先行試験でのベースライン時の血中好酸球数別の部分集団解析の結果から、ベースライン時の血中好酸球数にかかわらず、全ての患者集団において重度喘息増悪の低い発生率並びに FEV_1、ACQ-5 スコア及び AQLQ の改善に対するデュピルマブの長期投与による一貫した効果が認められ、その効果はベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/μL）以上の集団で概して大きかった。

<u>EFC13691 試験から移行した患者</u>

デュピルマブを投与された患者において、重度喘息増悪の低い発生率が示された。EFC13691 試験から移行した患者 122 名（89.1%）では、デュピルマブの曝露期間の平均値である 141 日間に重度喘息増悪は発生しなかった。全体での重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は 0.313 であった。投与群（デュピルマブ／デュピルマブ、プラセボ／デュピルマブ）にかかわらず重度喘息増悪の発生率は低かった。

また、デュピルマブは先行試験でのベースラインと比較して肺機能の持続的な改善を示した。全体での FEV_1 の平均改善量は先行試験でのベースラインと比較して Week 2 時点で+0.21 L であり、FEV_1 の改善は治験期間にわたって持続した（Week 24 時点で+0.34 L）。Week 24 時点での FEV_1 の平均改善量は先行試験でプラセボを投与されていた患者（+0.27 L）に比べてデュピルマブを投与されていた患者（+0.42 L）で高かった。

他の 2 試験から移行した患者での結果と同様に、デュピルマブは OCS 依存性の重症喘息患者に ACQ-5 の継続的かつ持続的な改善をもたらした。

デュピルマブ投与患者での OCS 用量は先行試験でのベースライン用量と比較して減少し、この OCS 用量の減少は観察期間にわたって持続した。先行試験でのベースライン用量と比較した Week 0 時点での OCS 用量の平均減少率（−62.6%）は Week 36 時点（−70.4%）まで持続した。先行試験でのベースライン用量との比較で OCS 用量の 50%以上減少を達成した患者の割合は、Week 0 時点で 70.1%から Week 36 時点で 83.3%であった。全般的に、プラセボ／デュピルマブ群に比べてデュピルマブ／デュピルマブ群でより大きな改善が認められた。

以上のように、OCS 使用量が持続的に減少したか否かにかかわらず、FEV_1 の改善は持続し、重度喘息増悪の低い発生率と良好な喘息コントロールが維持された。先行試験で割り当てられた投与群又はベースライン時の血中好酸球数にかかわらず全ての患者で改善が認められた。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

安全性の結果：

本治験の結果、第 3 相試験で用いられたデュピルマブの 2 つの用法・用量のうち高用量である 300 mg q2w 長期投与の安全性プロファイルは、喘息を対象とした短期（24 週間以下）の比較対照試験でのデュピルマブの安全性プロファイルと一貫していることが裏付けられた。本長期試験において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は忍容性が良好で、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

本非盲検延長（OLE）試験では、合計 1844 名の DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者がデュピルマブの投与を受けた。

デュピルマブへの累積曝露量は、全体で 1426.5 人年であった。曝露期間の平均値は、DRI12544 試験でプラセボを投与されていた患者とデュピルマブを投与されていた患者で同様であった（それぞれ 643.8 日及び 631.1 日）。また、EFC13579 試験でプラセボを投与されていた患者とデュピルマブを投与されていた患者でも同様であった（それぞれ 139.0 日及び 140.7 日）。

全体の 1050 名（56.9%）が TEAE を 1 件以上発現し、先行試験でのプラセボ投与後にデュピルマブを投与された患者（プラセボ／デュピルマブ）と先行試験でのデュピルマブ投与に引き続いてデュピルマブを投与された患者（デュピルマブ／デュピルマブ）の間で明らかな差異は認められなかった。基本語（PT）別で発現頻度が高かった TEAE（全体の 5%以上）はウイルス性上気道感染（12.4%）、気管支炎（7.9%）、上気道感染（7.6%）、注射部位紅斑（6.8%）及び頭痛（5.2%）であった。DRI12544 試験から移行した患者において、注射部位紅斑の発現頻度は、先行試験でデュピルマブを投与されていた患者（12.6%）に比べてプラセボを投与されていた患者（22.5%）で高かった。これは当該先行試験から移行した患者の投与群間で認められた唯一の意味ある差異であった。同様に、EFC13579 試験から移行した患者においても、注射部位紅斑の発現頻度は先行試験でデュピルマブを投与されていた患者（2.9%）に比べてプラセボを投与されていた患者（5.2%）で高かった。注射部位反応の発現頻度は EFC13579 試験から移行した患者に比べて DRI12544 試験から移行した患者で高かった。これは DRI12544 試験から移行した患者では 16 週間の投与間隔が空いた後の本 OLE 試験への移行時に初回用量（2 回注射）の投与を受けたことが要因の一部として考えられた。

全体の 5.1%の患者に少なくとも 1 件の治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）が報告された。0.5%以上の患者に発現した最もよく見られた治験薬投与下に発現した SAE（PT）は、喘息及び肺炎（各 0.6%）であった。心臓障害の器官別大分類（SOC）の SAE を発現した患者の割合は低かった（3 名［0.2%］）。DRI12544 試験から移行した 3 名の患者（いずれも先行試験でのデュピルマブ投与患者）に死亡に至った TEAE（遠隔転移を伴う肺癌及び中枢神経系転移、胃腺癌、又は頭蓋脳損傷）が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は全体の 2.1%と低かった。

アナフィラキシー反応は 3 名に報告され、いずれもデュピルマブ投与との因果関係が否定された。過敏症の発現頻度は低く（2.1%）、全般的に各先行試験でデュピルマブを投与されていた患者とプラセボを投与されていた患者の間で差はなかった。最もよく見られた事象は蕁麻疹であった（15 名［0.8%］）。患者の多くは、軽度又は中等度で、再投与に伴う再発はなく、治験薬の投与中止に至った患者の割合も低かった。

注射部位反応は 165 名（8.9%）に報告され、これらの事象のうち重篤又は 24 時間以上持続した重度の反応はなかった。治験薬の投与中止に至った注射部位反応は 2 名のみに認められ、どちらの患者も ADA 陰性であった。

重篤な又は重度の感染症は 30 名（1.6%）に発現した。寄生虫感染の報告はなかった。日和見感染は 3 名（マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、サルモネラ症、帯状疱疹各 1 名）に報告された。この他に 2 名の肺炎の患者が治験担当医師により日和見感染として分類された。うち 1 名の患者では喀痰培養で Streptococcus pneumoniae、Staphylococcus aureus、及び Haemophilus influenza の増殖が認められ、他の病因不明の 1 名の患者では抗生剤の投与により 8 日以内に回復した。日和見感染の全ての患者は、1

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

名の帯状疱疹を除いて、重篤と判断された事象であった。治験薬の投与中止は 1 名の患者（マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス）であった。全ての患者は回復した（1 名は軽快）。マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス及び帯状疱疹の患者は、治験担当医師により治験薬と因果関係が否定されなかった。

潜在的な薬剤性肝障害は 15 名（0.8%）に報告された。いずれも重度又は重篤とは判断されず、潜在的な Hy's Law 基準（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］が 基準値上限［ULN］の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する PCSA を示した患者はいなかった。

治験実施計画書では、治験薬投与期間中に血中好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた患者を全て好酸球増加症関連の TEAE（その他の選択された有害事象グループ）として報告することとしていた。DRI12544 試験から移行した患者では、好酸球増加症関連の TEAE の発現頻度はプラセボを投与されていた患者（3.6%）とデュピルマブを投与されていた患者（3.1%）で同様であった。EFC13597 試験から移行した患者では、好酸球増加症関連の TEAE の発現頻度は概して低く、デュピルマブを投与されていた患者（0.1%）に比べてプラセボを投与されていた患者（0.9%）で高かった。EFC13691 試験から移行した患者では、好酸球増加症関連の TEAE は全体の 6 名（4.4%）に報告され、うち 5 名は先行試験でプラセボ、1 名はデュピルマブを投与されていた。本試験での発現頻度は先行試験での発現頻度よりも概して低かったが、これは血中好酸球数増加が投与早期に一過性で見られ、先行試験でプラセボを投与されていた患者でより高い頻度で報告されたことを反映した結果であった。治験実施計画書から予測されていたとおり、好酸球増加症関連の TEAE の多くは、関連症状を伴わない臨床検査所見であった。事象の多くは、軽度又は中等度で、対処治療又は投与中止を必要としなかった。2 名の患者は臨床症状を伴う好酸球増加症を発現した。うち 1 名は、好酸球増加症が記録される前に症状（筋肉痛及び関節痛）が見られ、治験薬の投与中止にもかかわらず持続した。もう 1 名は、鼻茸及び慢性副鼻腔炎の長年にわたる病歴及びモンテルカストによる長期治療歴を有する患者で、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発現した。この患者は本 OLE 試験へ参加する前に進行中の重度の喘息症状を有していたため、ステロイドを漸減されていた。

全体として、観察期間を通して血中好酸球数の意味のある変化は認められなかった。DRI12544 試験から移行した患者では、Week 0 と比較した血中好酸球数の平均値の一過性増加が、Week 4 から Week 12 までの期間において、先行試験でプラセボを投与されていた患者のみに見られた。先行試験でデュピルマブを投与され、本治験に登録される前に投与間隔が空いた患者ではその程度は軽微であった。全体として、血中好酸球数の平均値は Week12 までにベースライン値付近まで回復し、それ以降は治験期間を通して減少傾向を示した。EFC13579 試験から移行した患者において、デュピルマブを継続投与された患者では血中好酸球数の平均値の一過性増加が見られず、むしろ血中好酸球数の漸進的な減少が観察期間を通して見られた。なお、血中好酸球数の中央値に変化は見られなかった。0.5 Giga/L を超える又は ULN を超える（ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合）血中好酸球数増加の PCSA は全体の 373 名（22.7%）に報告された。血中好酸球数が 5 Giga/L 以上の一過性増加は 3 名（0.2%）のみに認められた。

治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与の報告はなかった。

治験期間中に妊娠が 3 名に報告され、そのうち 2 名は自然流産に至り、1 名は健康児の出産に至った。さらに、女性パートナーの妊娠が 2 名（うち流産 1 名を含む）に報告された。

悪性腫瘍は全体の 12 名（0.7%）に報告された。観察された悪性腫瘍の腫瘍型は均一でなかった。本治験で観察された解剖学的部位及び腫瘍型は、一般集団で最もよくみられる型と一致していた。

AESI を発現した患者の割合は、年齢、人種、性別、及び民族の各部分集団間で一貫していた。過敏症、重篤な又は重度の感染症及び好酸球増加症の AESI は、先行試験のベースライン時に中用量の ICS 投与を受けていた患者に比べて高用量の ICS 投与を受けていた患者に多く報告された。

全体として、血液生化学的検査パラメータ、バイタルサイン、又は ECG パラメータは、いずれも観察期間を通して臨床的に意味のある増加又は減少傾向を示さなかった。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

先行する DRI12544 試験でデュピルマブを投与されていた患者とプラセボを投与されていた患者の間で安全性パラメータに重要な差異は特定されず、患者へのデュピルマブの再投与は追加的な安全性上の問題を伴わないことが示唆された。

本治験に参加した68名の思春期の患者集団でのデュピルマブの安全性プロファイルは全体集団で観察されたものと同様であり、思春期の患者において新たな安全性シグナルは特定されなかった。

EFC13691 試験から移行した患者

本 OLE 試験において、合計 137 名の EFC13691 試験から移行した患者がデュピルマブの投与を受けた。

デュピルマブへの累積曝露量は、全体で 52.9 人年であった。曝露期間の平均値は、EFC13691 試験でプラセボを投与されていた患者とデュピルマブを投与されていた患者で同様であった（それぞれ 151.2 日及び 130.2 日）。

EFC13691 試験から移行した患者全体 137 名のうち､58 名（42.3%）が TEAE を 1 件以上発現し､8 名（5.8%）に少なくとも 1 件の治験薬投与下に発現した SAE が報告された。死亡に至った TEAE を発現した患者はいなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は低かった（2.2%）。

PT 別で発現頻度が高かった TEAE（5%以上）は、ウイルス性上気道感染（8.0%）及び気管支炎（5.1%）であった。

アナフィラキシー反応の報告はなかった。過敏症は 1 名に報告された。

注射部位反応は 2 名（1.5%）に報告され、いずれの事象も重篤又は 24 時間以上持続した重度の反応ではなく、治験薬の投与中止に至らなかった。

重篤な又は重度の感染症は 1 名に報告された。寄生虫感染又は日和見感染は報告されなかった。

潜在的な薬剤性肝障害は 1 名（重篤な ALT 増加）に報告された。Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致する可能性のある PCSA を発現した患者はいなかった。

上述のとおり、好酸球増加症関連の TEAE（その他の選択された有害事象グループ）は全体の 6 名（4.4%）に報告された。Week 0 と比較した血中好酸球数の平均値の一過性増加が、Week 4 から Week 12 までの期間において､先行試験でプラセボを投与されていた患者のみに見られた｡血中好酸球数の平均値は Week 12 までにベースライン近似値へ回復し、それ以降は治験期間を通して減少傾向を示した。デュピルマブを継続投与された患者では血中好酸球数の平均値の一過性増加が見られず、むしろ血中好酸球数の漸進的な減少が観察期間を通して見られた。なお、血中好酸球数の中央値に変化は見られなかった。0.5 Giga/L を超える又は ULN を超える（ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合）血中好酸球数増加の PCSA は全体の 56 名（45.2%）に報告された。血中好酸球数が 5 Giga/L 以上の患者はいなかった。

治験薬又は治験薬以外の薬剤の症候性過量投与の報告はなかった。妊娠の報告はなかった。

悪性腫瘍は全体の 1 名（0.7%）に報告された（基底細胞癌）。

AESI を発現した患者の割合は、年齢、人種、性別、及び民族の各部分集団間で概して一貫していた。

全体として、血液生化学的検査パラメータ、バイタルサイン、又は ECG パラメータのいずれにおいても観察期間を通して臨床的に意味のある増加又は減少傾向は示されなかった。

薬物動態の結果：

デュピルマブの反復投与後、機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は徐々に増加し、およそ Week 12 から Week 24 で定常状態へ到達した。定常状態のトラフ濃度は DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験から移行した患者で同様であった。定常状態の濃度は投与終了まで一定していた。

治験実施計画書の識別コード：LTS12551

免疫原性の結果：

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 90 名（7.0%）に認められ、持続性反応を示した患者は 33 名（2.6%）であった。先行試験での投与群にかかわらず、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者の多くは低抗体価（1000 未満）の ADA 陽性であった。高抗体価（10000 超）の ADA 陽性を示した患者は 5 名のみであった。ADA 抗体価区分別のデュピルマブ濃度に関する解析の結果から、低抗体価又は中程度の抗体価の ADA がデュピルマブ濃度へ及ぼす影響は認められなかったが、高抗体価の ADA 陽性を示した患者ではデュピルマブ濃度の顕著な低下が認められた。

ADA の状態別の有害事象及び重要な有効性データに関する部分集団解析の結果から、ADA の産生はデュピルマブに関連する安全性所見又は有効性の変化と関連しないと考えられた。

EFC13691 試験から移行した患者

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 4 名（5.5%）に認められ、持続性反応を示した患者はいなかった。高抗体価（10000 超）の ADA 陽性を示した患者は 1 名のみであった。EFC13691 試験から移行した患者での ADA がデュピルマブ濃度へ及ぼす影響は、DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者と同様であった。

結論：本治験において、成人及び思春期の喘息患者に対するデュピルマブ 300 mg q2w の長期投与は全般的に良好な忍容性を示し、デュピルマブの長期投与での安全性プロファイルは短期投与と同様であった。また、デュピルマブの長期投与は、先行するデュピルマブの比較対照試験に参加していた成人及び思春期の喘息患者に実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットをもたらした。

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

有害事象名：MedDRA ver. 20.0

2.6.2 安全性の評価

2.6.2.1 有害事象

先行する DRI12544 試験及び EFC13579 試験（日本を含む国際共同治験）から移行した患者について、全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数（%）（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）を Appendix 1 に示す。

2.6.2.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡例の一覧を表 13 に、SAE の一覧をAppendix 2に示す。

表 13 - 死亡例の一覧 - 投与集団（LTS12551 試験、先行試験及び投与群別）

Treatment group = Dupilumab/Dupilumab/Patient from DRI12544 (Dupilumab 300 mg q2w in LTS12551)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	JP or Non-JP	Preferred term	Start date/ Stop date	Study day [c]/ Dur (days)/ AE status [d]	Related to IP	Intensity	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[e] /Outcome[f]
[redacted] (64,M,W)	Non-JP	遠隔転移を伴う肺癌	20[redacted]/	188 / - / E	Y	Severe	Y / Y	DEA/HOS/OTH / FAT
		中枢神経系転移	20[redacted]/	188 / - / E	N	Severe	Y / Y	DEA/HOS/OTH / FAT
[redacted] (72,M,W)	Non-JP	頭蓋脳損傷	20[redacted]/	726 / - / E	N	Severe	N / Y	DEA / FAT
[redacted] (62,M,W)	Non-JP	胃腺癌	20[redacted]/	528 / - / E	Y	Severe	Y / Y	DEA/LIF/HOS/INC / FAT

[a] M=Male, F=Female. [b] W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, O=Other. [c] Relative to first dose date. [d] E=Treatment-emergent.

[e] DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[f] REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

MedDRA 20.0

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2017_01_JPN/REPORT/PGM/lts12551_ae_death_s_l_ja.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lts12551_ae_death_s_l_ja_i.rtf ([redacted] 3:45)

2.6.2.3 個別症例の詳細

死亡及び SAE について、個別症例の詳細を Module 5.3.5.2-1 LTS12551 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]に示す。

- 死亡

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者において、死亡に至った TEAE は、全体集団では 1844 名中 3 名（0.2%）（DRI12544 試験から移行した患者：デュピルマブ／デュピルマブ群 3 名［遠隔転移を伴う肺癌及び中枢神経系転移 1 名、胃腺癌 1 名、頭蓋脳損傷 1 名］）に認められ、このうち 1 名の遠隔転移を伴う肺癌及び 1 名の胃腺癌は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人部分集団では死亡例の報告はなかった。

EFC13691 試験から移行した患者において、死亡例の報告はなかった。

- 重篤な有害事象

DRI12544 試験及び EFC13579 試験から移行した患者において、治験薬投与下に発現した SAE は、全体集団では 1844 名中 94 名（5.1%）（DRI12544 試験から移行した患者：プラセボ／デュピルマブ群 14 名及びデュピルマブ／デュピルマブ群 42 名、EFC13579 試験から移行した患者：プラセボ／デュピルマブ群 9 名及びデュピルマブ／デュピルマブ群 29 名）に認められた。

日本人部分集団では 150 名中 8 名（5.3%）（DRI12544 試験から移行した患者：プラセボ/デュピルマブ群 1 名［喘息］及びデュピルマブ／デュピルマブ群 5 名［大腸ポリープ 2 名、肺炎及び肺水腫 1 名、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 1 名、自然流産 1 名］、EFC13579 試験から移行した患者：デュピルマブ／デュピルマブ群 2 名［顔面骨骨折及び転倒 1 名、糖尿病 1 名］）に認められた。このうち DRI12544 試験から移行した患者（デュピルマブ／デュピルマブ群）で報告された 1 名のアレルギー性気管支肺アスペルギルス症及び 1 名の大腸ポリープの事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

EFC13691 試験から移行した患者において、治験薬投与下に発現した SAE は 137 名中 8 名（5.8%）（プラセボ／デュピルマブ群 4 名及びデュピルマブ／デュピルマブ群 4 名）に認められた。

2.7　R668-AD-1412（参考資料） ー 6 歳以上 18 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 2a 相試験（国際共同治験）

Module 5.3.5.4-1 [R668-AD-1412]

2.7.1　概要

表 14 - 概要（R668-AD-1412 試験）

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1412
治験の標題： A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 to <18 Years with Atopic Dermatitis 6 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの安全性、薬物動態、免疫原性、及び探索的有効性を評価する第 2a 相試験
治験責任医師： [redacted]
治験実施医療機関： 25 施設（患者のスクリーニング及び組入れは米国以外の施設で実施された）
公表文献：該当無し
治験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 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）（12 歳以上 18 歳未満：思春期）又は重症 AD（6 歳以上 12 歳未満：児童期）の小児患者を対象にデュピルマブの安全性及び薬物動態（PK）を評価する。 副次目的： 中等症から重症の AD（12 歳以上 18 歳未満：思春期）又は重症 AD（6 歳以上 12 歳未満：児童期）の小児患者を対象にデュピルマブの免疫原性及び有効性を探索的に評価する。
治験方法： 本治験は、医療用医薬品の外用療法で症状のコントロールが十分でない中等症から重症の AD（12 歳以上 18 歳未満：思春期）又は重症 AD（6 歳以上 12 歳未満：児童期）の小児患者を対象にデュピルマブの単回及び反復皮下（SC）投与の安全性、忍容性、PK、免疫原性、及び有効性を評価する、第 2a 相、多施設共同、非盲検、用量漸増、逐次コホート試験として実施された。約 72～80 名の患者の組入れが米国以外の約 20 施設で計画された。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1412

患者からアセント文書（必要に応じて）及び患者の両親又は法的保護者から同意文書を得た後、スクリーニング来院時に患者の治験への適格性を評価した（Day −35〜Day −1 に実施）。適格性の基準に適合した患者は、Part A の Day 1 にベースライン評価が実施され、3 つの準頻回 PK 用検体採取スケジュールのうちの 1 つにランダムに割り当てられた。患者は、Part A では Day 1 に治験薬初回投与を受けた後、割り当てられた単回投与時の PK プロファイルを評価するためのスケジュールに従って、8 週間の準頻回 PK 用検体採取が実施された。その後、Part B に進み、4 週間の反復投与期間（治験薬の毎週 1 回、4 回投与）及び 8 週間（又は治験薬の最終投与後 9 週間）の追跡調査が実施された。Part B では反復投与時の PK プロファイルを評価するための少数時点 PK 用検体採取が実施された。

安全性及び臨床検査値の評価、デュピルマブ濃度及びデュピルマブに対する潜在的な抗薬物抗体（ADA）用検体の採取、並びに有効性の評価は、割り当てられたスケジュールに従って治験期間中の規定した時点で実施された。

患者の遺伝子サブ試験への参加は任意であった。DNA 解析用検体は、患者／患者の両親又は法的保護者から任意のサブ試験への登録の合意及び遺伝子サブ試験用の別のアセント文書／同意文書への署名が得られた患者から採取した。

患者数：

予定：72〜80 名

登録（組入れ）：78 名

投与：77 名

評価：

有効性：77 名

安全性：77 名

薬物動態／抗薬物抗体：77 名／77 名

診断及び選択基準：

医療用医薬品の外用療法で症状のコントロールが十分でない中等症から重症の AD（ベースライン時の年齢が 12 歳以上 18 歳未満：思春期）又は重症 AD（ベースライン時の年齢が 6 歳以上 12 歳未満：児童期）の小児患者

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1412

治験治療

治験薬：

被験薬－用法／投与経路／投与スケジュール：

デュピルマブは、以下の用量及び投与スケジュールに従って、治験担当医師又は要件を満たした他の治験担当者が患者に SC 投与した。

- 用量コホート 1：Part A の Day 1 に 2 mg/kg を単回投与後、Part B の Day 1 から Week 3 に毎週 1 回反復投与
- 用量コホート 2：Part A の Day 1 に 4 mg/kg を単回投与後、Part B の Day 1 から Week 3 に毎週 1 回反復投与

評価項目：

主要：

主要目的である 6 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者におけるデュピルマブの PK プロファイルは、以下の PK パラメータにより評価した。薬物動態変数は各患者から得られた血清中デュピルマブ濃度の経時的なデータから算出した。

- C_{max} – 単回投与後のデュピルマブ最高血清中濃度
- C_{trough} – デュピルマブトラフ血清中濃度
- t_{max} – C_{max} 到達時間
- AUC_{last} – 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）
- Time to lower limit of quantitation（LLOQ）– 定量下限未満の濃度に到達するまでの時間

副次：

副次評価項目は、以下のとおりとした：

- 治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度
- Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアのベースラインからの変化率
- SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアのベースラインからの変化率
- そう痒数値評価スケール（NRS）スコアのベースラインからの変化率
- 医師による全般評価（IGA）スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合
- 体表面積（BSA）に占める AD 病変の割合のベースラインからの変化量

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1412

免疫原性は、ADA パラメータ、すなわち ADA の状態（陽性又は陰性）及び抗体価を含む以下の ADA の変数により評価した。

- 全ての時点で ADA 陰性の患者数
- いずれかの時点で ADA 陽性の患者数
- 既存の免疫反応を示した患者数
- 治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応を示した患者数

  持続性反応 - 12 週間を超える間隔で 2 つ以上連続した試料が ADA 陽性（ただし、その期間に ADA 陰性の試料がないこと）であった治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応
  判定不能な反応 - 最終試料のみが ADA 陽性であった治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応
  一過性反応 - 持続性反応又は判定不能な反応のいずれにも分類されない治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応

- 治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者数

手順及び評価：

有効性の評価項目は、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、及び AD 病変部位の写真（特定の実施医療機関）とした。

安全性の評価項目は、有害事象（AE）、身体所見、体重、バイタルサイン、及び臨床検査とした。

機能性デュピルマブ濃度及び ADA 分析用の血清検体を実施スケジュールに規定した時点で採取した。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に規定した時点で採取した。患者は任意の遺伝子サブ試験への参加が選択可能であった。

統計手法：

有効性の解析：

有効性変数は、安全性解析対象集団（SAF）に含まれる全ての患者について年齢群別及び用量別に要約した。有効性の連続変数は、患者数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、及び最大値で要約した。有効性のカテゴリー変数は、患者数及び割合で要約した。連続変数の平均値又はカテゴリー変数の割合を来院別に図示した。

統計的検定は、有意水準 5%で両側検定とした。

安全性の解析：

安全性及び忍容性の要約は SAF に基づいて行った。安全性の解析は、報告された AE、臨床検査値の評価、身体所見、及びバイタルサインに基づくものとした。臨床検査値及びバイタルサインに関する治験薬投与下の臨床的に重要な検査異常値（PCSV）の基準は統計解析計画書の Appendix 10.3 に定義されている。

事象又は異常の調査期間は、治験薬の初回投与から治験終了時までとした。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1412

PK データの解析：

以下の解析を実施した。

- 用量別での各検体採取時点における血清中機能性デュピルマブ濃度の記述統計量
- 規定の時間に対する血清中機能性デュピルマブ濃度（中央値及び平均値［±SD］）プロファイルの図示
- 実際の検体採取時間に対する個々の血清中機能性デュピルマブ濃度プロファイルの図示
- デュピルマブの PK に対する ADA の影響の評価

正式な統計解析は実施しなかった。

ADA データの解析：

ADA の変数は、ADA 解析対象集団で記述統計量を用いて年齢群別及び用量コホート別に要約した。ADA 陽性の発現頻度について、患者数及び割合を試験コホート別に示し、評価した。

要約：

患者：

合計 88 名がスクリーニングされ、そのうち 78 名（88.6%）が組み入れられた。10 名（11.4%）は、選択基準に適合しなかった又は 1 つ以上の除外基準に抵触したためスクリーニング時脱落となった。

本治験では、2 つの用量コホート（2 mg/kg 及び 4 mg/kg）が計画され、各コホートに 2 つの年齢サブセット、すなわち 12 歳以上 18 歳未満（思春期）及び 6 歳以上 12 歳未満（児童期）の患者を組み入れた。

思春期の患者では、合計 40 名が本治験に組み入れられ、2 つの用量コホートのどちらかに割り当てられた（2 mg/kg 群 20 名及び 4 mg/kg 群 20 名）。

思春期の患者のうち、ほとんどの患者（38/40 名［95.0%］）は Part A 及び Part B での治験薬投与を完了した。治験薬の投与中止に至った 12 歳以上 18 歳未満の患者数は、2 名（5.0%）であった。2 mg/kg 用量コホートの 1 名は AE（動物咬傷のため狂犬病ワクチンの接種）の発現後に投与を中止し、4 mg/kg 用量コホートの 1 名は「その他」（患者は治験薬注射に対する恐怖のために同意を撤回）の理由で投与を中止した。

6 歳以上 12 歳未満の患者では、合計 38 名が組み入れられ、2 つの用量コホートのどちらかに割り当てられた（2 mg/kg 群 18 名及び 4 mg/kg 群 20 名）。

組み入れられた 6 歳以上 12 歳未満の患者 38 名のうち、37 名（97.4%）は Part A 及び Part B での治験薬投与を完了した。4 mg/kg 用量コホートの 1 名（2.6%）は、Part A（治験薬投与前）で治験薬注射に対する恐怖のために同意を撤回し、治験を中止した。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1412

有効性の結果：

12 歳以上 18 歳未満（思春期）の患者：

デュピルマブ 2 mg/kg 又は 4 mg/kg の単回投与は、Week 2 時点で患者の疾患活動性を有意かつ速やかに低下させた（EASI スコアのベースラインからの平均変化率は、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の用量でそれぞれ−33.9%及び−50.9%であった）。デュピルマブの毎週 1 回反復投与は、両用量コホートで疾患重症度を更に改善させた（Week 12 時点の EASI スコアのベースラインからの平均変化率は、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の用量でそれぞれ−66.4%及び−69.7%であった）。治験中に評価された複数の評価項目について、2 つの用量コホートで同様の有効性が示され、明らかな用量反応性はないと考えられた。

思春期の患者集団で検討した 2 つの年齢サブグループ（12 歳以上 15 歳未満、15 歳以上 18 歳未満）間で有効性に系統的な差異は見られなかった。これは、曝露量が用量に基づく体重で標準化されたこと、及びこれらのサブグループ間で本疾患の病態生理学が異なることを示すエビデンスが公表文献にないことと一致していた。

6 歳以上 12 歳未満（児童期）の患者：

デュピルマブ 2 mg/kg 又は 4 mg/kg の単回投与は、Week 2 時点で患者の疾患活動性を有意かつ速やかに低下させた（EASI スコアのベースラインからの平均変化率は、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の用量でそれぞれ−36.6%及び−32.6%であった）。デュピルマブの毎週 1 回反復投与は、両用量コホートで疾患重症度を更に改善させた（Week 12 時点の EASI スコアのベースラインからの平均変化率は、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の用量でそれぞれ−76.2%及び−63.4%であった）。有効性は高用量（4 mg/kg）に比べて低用量（2 mg/kg）で数値的に優れていた。しかしながら、各用量コホートで検討した患者数が少なかったため意味のある結論には至らなかった。

検討した 2 つの年齢サブグループ（6 歳以上 9 歳未満、9 歳以上 12 歳未満）間で有効性に系統的な差異は見られなかった。これは、曝露量が用量に基づく体重で標準化されたこと、及びこれらのサブグループ間で本疾患の病態生理学が異なることを示すエビデンスが公表文献にないことと一致していた。

全体として、検討した両用法・用量は小児の両年齢群において大きな臨床的ベネフィットを示した。デュピルマブ 2 mg/kg 及び 4 mg/kg の単回投与は、両年齢群で AD の徴候及び症状を速やかに軽減させた。毎週 1 回反復投与は、いずれの年齢群においても単回投与に比べて改善並びに持続した反応を示した。この臨床反応は、ベースライン時の疾患活動性が高く、本疾患に対する既存治療で効果がなかった患者で見られた。

安全性の結果：

全体として、デュピルマブ 2 mg/kg 及び 4 mg/kg の単回投与及び毎週 1 回 4 週間反復投与は、本治験での小児の両年齢群において概ね安全で忍容性も良好であった。単回投与後の TEAE の発現頻度は、両年齢群において 4 mg/kg の方が高かった。同様に、毎週 1 回反復投与時の TEAE の発現頻度は、両年齢群において 4 mg/kg の方が高かった。しかしながら、ほとんどの AE は重症度が軽度かつ一過性であり、治験薬との因果関係が否定された。本小児集団においてデュピルマブの新たな安全性シグナルは検出されなかった。単回投与及び毎週 1 回反復投与で最もよく見られた AE は、鼻咽頭炎及び AD の増悪であった。鼻咽頭炎は、成人を対象としたデュピルマブの臨床試験でよく見られた AE の 1 つとしてすでに報告されている。AD の増悪の発現は、Part A での単回投与と Part B の開始の間に 8 週間の投与間隔がある治験デザインに起因する可能性がある。本治験ではいずれの年齢群においても結膜炎の AE の報告数は少なかった。

治験実施計画書の識別コード：R668-AD-1412

薬物動態の結果：

血清中機能性デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、標的介在性の薬物の体内動態と一致して濃度依存的な消失を示した。デュピルマブ濃度は概して 4 mg/kg SC 投与で 2 mg/kg SC 投与の 2 倍を超えた。デュピルマブの曝露量は、ばらつきがあるものの 2 mg/kg 及び 4 mg/kg の両用量において、思春期及び児童期の患者間で概ね同様であった。全体として、これらの小児 AD 患者でのデュピルマブの PK プロファイルは中等症から重症の AD の成人患者で見られたものと概ね一貫していた。

ADA データの結果：

いずれかの時点で ADA 陽性反応を示した患者数は 50 名（64.9%）で、そのうち 31 名（合計 77 名のうち 40.3%）は治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の持続性反応に分類された。持続性 ADA の発現頻度は、児童期の患者に比べて思春期の患者、高用量に比べて低用量で高い傾向が見られたが、コホート間で同様であった。治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の多く（39/50 名）は低抗体価に分類された。

高抗体価の ADA 陽性反応を示した 6 名における 2 回目以降の投与後のデュピルマブ濃度は、ADA 陰性反応、若しくは低抗体価又は中程度抗体価の患者のものに比べて著明に低下した。2 回目以降の 2 mg/kg 用量の投与後に高抗体価の ADA 陽性反応の発現頻度が高かったことは、デュピルマブの初回曝露量が比較的低かったこと、初回投与と 2 回目の投与の間に 8 週間の投与間隔があったことの両方に起因する可能性がある。小児 AD 患者でのデュピルマブの免疫原性プロファイルは、進行中の非盲検延長試験、及び計画されている 12 歳以上 18 歳未満（思春期）、6 歳以上 12 歳未満（児童期）並びに 6 ヵ月以上 6 歳未満（就学前児童期）の小児患者を対象とした今後の第 3 相試験で更に評価する予定である。

結論：

本治験の結果は、6 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象にデュピルマブを反復投与したときの最初の臨床成績である。プラセボ又は実薬対照群を設けていない本治験において、デュピルマブの単回投与又は毎週 1 回反復投与は安全であり、また予備的な有効性が示された。全体として、2 mg/kg 及び 4 mg/kg の用法・用量は有効性の評価項目で同様の改善を示したが、2 mg/kg 用量は TEAE の発現がより少なかった。本治験の結果は、成人を対象とした予備的な第 1b 相反復投与試験での結果と異なるものではないことが確認されており、思春期及び 6 歳以上 12 歳未満（児童期）の小児患者での使用についてデュピルマブの更なる開発を支持するものである。小児集団におけるデュピルマブの治療プロファイルについて、今後の第 3 相試験で更に評価する予定である。

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

有害事象名：MedDRA ver. 18.0

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。
- 治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）は、12 歳以上 18 歳未満（思春期）の患者では 2 mg/kg 群（コホート 1A）で 20 名中 1 名（5.0%）（動悸及び感染性皮膚炎）及び 4 mg/kg 群（コホート 2A）で 20 名中 1 名（5.0%）（ブドウ球菌皮膚感染及び感染性皮膚炎）、6 歳以上 12 歳未満（児童期）の患者では 4 mg/kg 群（コホート 2B）で 19 名中 2 名（10.5%）（アト

ピー性皮膚炎 1 名、細菌性関節炎及び感染性皮膚炎 1 名）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

SAE の一覧を Module 5.3.5.4-1 R668-AD-1412 [Listing 16.2.7.3]に示した。

3　付録

Appendix 1　有害事象

Appendix 1-1 全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数（%）（プライマリー SOC、HLGT、HLT、PT 別） - 安全性解析対象集団（DRI12544 試験）

Appendix 1-2 全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数（%）（プライマリー SOC、HLGT、HLT、PT 別） - 安全性解析対象集団（EFC13579 試験）

Appendix 1-3 全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数（%）（プライマリー SOC、HLGT、HLT、PT 別） - 投与集団 - DRI12544 及び EFC13579 試験から移行した患者（LTS12551 試験）

Appendix 2　重篤な有害事象

Appendix 2-1 SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC13579 試験、投与群別）

Appendix 2-2 SAE の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC13691 試験、投与群別）

Appendix 2-3 SAE の一覧 - 投与集団（LTS12551 試験、先行試験及び投与群別）