



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（鼻茸）

Total number of pages: 113

目 次

2.5 臨床に関する概括評価（鼻茸）	1
表 目 次	6
図 目 次	7
略号と用語の定義	8
1 製品開発の根拠	10
1.1 予定する効能又は効果	10
1.2 背景及び根拠	10
1.2.1 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎－疾患背景	11
1.2.1.1 病態生理.....	11
1.2.1.2 臨床像	12
1.2.1.3 現行のガイドライン及び治療状況.....	14
1.2.1.4 医療上の必要性.....	15
1.2.2 薬理学的分類及び作用機序.....	16
1.2.2.1 臨床開発計画	17
1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯	19
2 生物薬剤学に関する概括評価	20
3 臨床薬理に関する概括評価	21
3.1 薬物動態.....	21
3.1.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因	21
3.2 薬力学	22
3.3 薬物動態／薬力学関係.....	23
3.4 免疫原性.....	24
3.5 薬物動態及び薬力学に関する要約及び結論	25

4	有効性の概括評価	26
4.1	緒言.....	26
4.2	試験デザイン及び方法.....	26
4.2.1	対象集団の選択.....	26
4.2.2	試験薬の投与方法.....	26
4.2.3	対照薬及び追加治療の選択.....	27
4.2.4	有効性の評価及びパラメータ.....	27
4.2.5	統計手法.....	29
4.3	全地域への臨床試験プログラムの適用可能性.....	32
4.4	有効性の結果.....	32
4.4.1	試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性.....	33
4.4.2	主要評価項目及び主な副次評価項目の要約.....	36
4.4.3	有効性評価項目.....	43
4.4.3.1	主要評価項目.....	43
4.4.3.2	多重性を調整した主な副次評価項目.....	47
4.4.3.3	その他の副次評価項目.....	62
4.4.4	併存疾患を有する患者及び他の関連する部分集団における有効性.....	63
4.4.4.1	人口統計学的特性.....	63
4.4.4.2	喘息合併患者.....	64
4.4.4.3	NSAID-ERD 合併患者.....	68
4.4.4.4	手術歴.....	68
4.4.5	効果の持続.....	69
4.5	相互作用効果.....	70
4.5.1	薬剤－人口統計学及び疾患.....	70
4.5.1.1	薬剤－人口統計学的特性.....	70
4.5.1.2	薬剤－ベースライン時の疾患特性.....	70
4.5.2	薬剤－抗薬物抗体.....	70
4.6	有効性と用法・用量、投与期間との関連性.....	70
4.7	有効性に関する考察と結論.....	72
5	安全性の概括評価	75

5.1	緒言	75
5.2	安全性評価計画	75
5.2.1	試験対象集団	75
5.2.2	安全性データの解析	76
5.2.2.1	特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ	76
5.3	曝露状況	78
5.4	試験における有害事象	79
5.4.1	24 週の治験薬投与期間の有害事象	79
5.4.2	比較的よく見られる有害事象	79
5.4.3	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	83
5.4.4	重症度別の有害事象	83
5.5	死亡	83
5.6	重篤な有害事象	83
5.7	治験薬の投与中止に至った有害事象	83
5.8	特に注目すべき有害事象	84
5.8.1	アナフィラキシー反応	87
5.8.2	全身性過敏症	87
5.8.3	注射部位反応	88
5.8.4	重篤な又は重度の感染症	88
5.8.5	寄生虫感染	89
5.8.6	日和見感染	89
5.8.7	薬物関連肝障害	89
5.8.8	妊娠及びパートナーの妊娠	89
5.8.9	症候性過量投与	90
5.9	特定有害事象グループ	90
5.9.1	自殺行為	90
5.9.2	鼻出血	90
5.9.3	結膜炎（狭域及び広域）	90
5.9.4	悪性腫瘍	90

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.9.5	好酸球増加症	91
5.9.6	心血管イベント	91
5.10	デュピルマブと関連性のある有害事象	92
5.11	臨床検査値	94
5.12	その他の検査項目	94
5.13	部分集団及び特別な状況下における安全性	94
5.13.1	人口統計学及び疾患	95
5.13.1.1	内因性要因	95
5.13.1.2	外因性要因	95
5.13.2	抗薬物抗体と有害事象の関連	95
5.14	安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性	96
5.15	過量投与	97
5.16	依存性又は薬物乱用	97
5.17	反跳現象	97
5.18	市販後の使用経験	98
5.19	安全性に関する考察及び結論	98
6	ベネフィットとリスクに関する結論	102
6.1	治療の背景	102
6.1.1	疾患又は症状	102
6.1.2	現行の治療	102
6.2	ベネフィット	103
6.3	リスク	105
6.4	ベネフィット・リスク評価	105
7	参考文献	108

表 目 次

表 1 - 本申請に含めた第 2 相及び第 3 相 CRSwNP 患者対象試験の一覧	19
表 2 - CRSwNP 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）	34
表 3 - 主要評価項目及び主な副次評価項目（EFC14280 試験及び EFC14146 試験） - ITT 集団	38
表 4 - 階層検定手順において事前に規定した併合解析 - 併合 ITT 集団	41
表 5 - Week 52 時点の有効性評価項目の要約（EFC14280 試験）	42
表 6 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点のベースラインからの変化量（調整平均）の要約 - 併用 ITT 集団	64
表 7 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点のベースラインからの変化量（調整平均）の要約 - 併合 ITT 集団	68
表 8 - 手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点のベースラインからの変化量（調整平均）の要約 - 併合 ITT 集団	69
表 9 - 24 週間の安全性併合解析に含まれるプラセボ対照データ	75
表 10 - AESI 及び特定 AE グループの検索基準	77
表 11 - AE の概観 - 24 週の併合安全性解析対象集団	79
表 12 - よく見られる AE（1%以上の PT、プライマリーSOC 及び PT 別） - 24 週の併合安全性解析対象集団	80
表 13 - AESI 及び特定 AE グループ（カテゴリー別及び PT 別） - 24 週の併合安全性解析対象集団	84
表 14 - デュピルマブと関連性のある有害事象 - 24 週の併合安全性解析対象集団	93
表 15 - Week 24 及び Week 52 時点での急性副鼻腔炎、副鼻腔炎、鼻茸及び喘息の TEAE 発現頻度：EFC14280 試験 - 安全性解析対象集団	97

目 次

図 1 - Visit ごとの鼻茸スコアのベースラインからの変化量の調整平均(EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで) - 併合 ITT 集団.....	44
図 2 - Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量の累積分布関数 - ITT 集団.....	45
図 3 - Visit ごとの鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量の調整平均(EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで) - 併合 ITT 集団.....	47
図 4 - Visit ごとの副鼻腔混濁度 (LMK スコア) のベースラインからの変化量の調整平均 (EFC14280 試験及び EFC14146 試験) - ITT 集団.....	49
図 5 - デュピルマブ群での副鼻腔規定部位によるベースライン及び Week 24 時点の副鼻腔混濁度 (LMK スコア) (EFC14280 試験及び EFC14146 試験) - ITT 集団.....	51
図 6 - プラセボ群での副鼻腔規定部位によるベースライン及び Week 24 時点の副鼻腔混濁度 (LMK スコア) (EFC14280 試験及び EFC14146 試験) - ITT 集団.....	53
図 7 - Visit ごとの SNOT-22 のベースラインからの変化量の調整平均(EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで) - 併合 ITT 集団.....	58
図 8 - 治験薬投与期間中に初めて SCS 投与又は鼻茸手術を受けるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 併合 ITT 集団.....	59
図 9 - 治験薬投与期間中に初めて SCS が投与されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 併合 ITT 集団.....	60
図 10 - 治験薬投与期間中に初めて副鼻腔手術を受けるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 併合 ITT 集団.....	61
図 11 - 喘息合併患者における Week 24 までの Visit ごとの FEV ₁ のベースラインからの変化量の調整平均 (EFC14280 試験及び EFC14146 試験)	66

略号と用語の定義

ACQ-6:	Asthma Control Questionnaire, 6-question version／喘息の管理に関するアンケート 6 項目
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse events of special interest／特に注目すべき有害事象
CMQ:	Custom MedDRA Query／新たに構築した MedDRA 検索式
CRSsNP:	chronic rhinosinusitis without nasal polyposis／鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyps／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CT:	computerized tomography／コンピューター断層撮影
EGPA:	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis／好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
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
EU:	European Union／欧州連合
FEV ₁ :	forced expiratory volume in one second／1 秒量
HLT:	high-level term／高位語
HRQoL:	healthy related QoL／健康関連の QoL
ICAR:	International Consensus Statement on Allergy and Rhinology
ICS:	inhaled corticosteroids／吸入ステロイド薬
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IL:	interleukin／インターロイキン
IL-4R α :	interleukin-4 receptor alpha subunit／インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ITT:	intent-to-treat
LABA:	long-acting beta2-agonist／長時間作用性 β 2 刺激薬
LLOQ:	lower limit of quantitation／定量下限
LMK:	Lund-Mackay
LTE4:	leukotriene E4／ロイコトリエン E4
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
MI:	multiple imputation／多重代入
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NSAID:	non-steroid anti-inflammatory drug／非ステロイド性抗炎症薬
NSAID-ERD:	non-steroid anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease／非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息
PCSA:	potentially clinically significant abnormality／臨床的に意味がある異常
PD:	pharmacodynamics／薬力学

2.5 臨床に関する概括評価

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

PK:	pharmacokinetics／薬物動態
Pop PK:	population PK／母集団薬物動態
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
qw:	every week／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
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SNOT-22:	22-item sino-nasal outcome test／22 項目の副鼻腔に関する評価質問票
SOC:	system organ class／器官別大分類
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下に発現した有害事象
TSS:	total symptoms score／全症状スコア
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
UPSIT:	University of Pennsylvania smell identification test／ペンシルベニア大学嗅覚識別検査
VAS:	visual analogue scale／ビジュアルアナログスケール

1 製品開発の根拠

1.1 予定する効能又は効果

効能又は効果（案）

鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎（手術あるいは全身性ステロイド薬の必要性を低下させる）

効能又は効果に関連する使用上の注意（案）

本剤は既存の薬物療法や手術ではコントロールが不十分な患者に用いること。

1.2 背景及び根拠

慢性副鼻腔炎は、鼻腔及び副鼻腔の炎症、粘膜浮腫、鼻閉塞及び粘液産生増加を特徴とする多様な疾患であり、鼻閉、嗅覚障害、鼻漏といった症状が12週以上継続する(1)。

最新の医学的コンセンサスによると、慢性副鼻腔炎は鼻茸の有無により2つのフェノタイプに分類される。すなわち、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）と鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎（CRSsNP）である。臨床的に二分化されたCRSwNP及びCRSsNPは分子レベルでも異なり（1.2.1.1項）、CRSsNP患者では多様な炎症反応が認められ、CRSwNP患者ではType 2炎症が優位に認められる(2)(3)。

慢性副鼻腔炎は、2つ以上の副鼻腔炎症状の存在とコンピューター断層撮影（CT）画像での副鼻腔の混濁によって診断する。鼻副鼻腔内視鏡検査で鼻茸が認められると、CRSwNPの診断が確定する。CRSwNPにおいて、鼻茸は浮腫性の炎症性病変であり、通常、両側性で篩骨洞粘膜から生じ、鼻腔内に突出して上気道を閉塞する上顎洞及び蝶形骨洞病変である(4)（1.2.1.2項）。

CRSwNPは、最大で成人集団の4%に認められ、喘息のような他のType 2炎症性疾患を併発することが多い。CRSwNPは、特により重度の患者では、症状が重く生活の質（QoL）が低下していることから、この疾患を診断し、評価し、治療することが臨床的に重要である(5)。喘息はCRSwNP患者によく併発するType 2炎症性疾患であり（CRSwNP患者の40%から67%）(6)、こうした患者では、鼻茸の再発率が高く、ステロイド依存性で、喘息コントロールが不十分であるといったより重度のCRSwNPを呈する（1.2.1.2.1項）。

CRSwNPに対する利用可能な治療法は、鼻用ステロイド薬の長期使用、症状が悪化した場合の全身性ステロイド薬（SCS）の短期使用、薬物療法が奏功しなかった場合の手術に限られる（1.2.1.3項）。これらの治療選択肢には大きな制約があり、この疾患の一部（すなわち鼻腔内の局所炎症）のみを治療していることから、鼻茸を生じさせる根本的な要因である副鼻腔の炎症性疾患を治療することはできない。唯一の全身療法であるSCSは、長期使用に伴う副作用がよく知られているため、間欠的にのみ使用される。その結果、本疾患を引き起こす根本的な炎症反応は既存治療では十分に抑制されず、不十分な治療効果、鼻茸の手術後の高い再発率、全体的な健康関連QoLの低下をもたらす。したがって、本疾患を引き起こすType 2炎症を安全かつ効果的に抑制することのできる治療法が必要とされて

いる。CRSwNP の臨床症状全てを治療し、SCS 及び手術の必要性を最小限にし、併存疾患 (特に喘息) の負荷を低減することのできる治療薬が期待されている (1.2.1.4項)。

デュピルマブ (遺伝子組換え) (以下、デュピルマブ) は、インターロイキン (IL) -4 受容体 α サブユニット (IL-4R α) に特異的に結合することにより、Type 2 炎症の重要な誘発因子であり CRSwNP に特徴的なエフェクター細胞 (例: 肥満細胞、好酸球、マクロファージ、リンパ球、上皮細胞、杯細胞) を動員する IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する (1.2.2項)。過去の研究により、Type 2 炎症メディエーター並びに血液及び組織の好酸球増加が、1) CT 画像のスコアリングで評価された副鼻腔混濁度による副鼻腔疾患の重症度、及び 2) 喘息又は非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息 (NSAID-ERD) といった併存疾患と有意に相関することが示されている(7)。CRSwNP は Type 2 炎症性疾患である喘息と併存することが多く、重症喘息患者 (Global Initiative for Asthma(6)による定義) の約 50% が CRSwNP を有している。デュピルマブは Type 2 炎症性の喘息に対する有効性が証明されており、こうしたデータは、同じ IL-4/IL-13 に介在される炎症によって引き起こされる CRSwNP に対し、デュピルマブを使用することの根拠を強く示唆するものである。

本申請資料に要約した第 3 相試験のデータは、既存治療 (鼻用ステロイド薬、SCS 及び手術) でコントロール不十分な CRSwNP に対する治療薬として、デュピルマブの有効性及び安全性を支持するものである。2つの第 3 相試験では、慢性副鼻腔炎の多様な症状、両側性鼻茸の大きさ、SCS 使用歴又は手術歴 (97.4%の患者)、喘息の合併 (59.1%の患者) に基づき、コントロール不十分と判断されたより重度の CRSwNP 患者を評価した。デュピルマブは、疾患活動性を測定するための全ての主要及び副次有効性評価項目において有効性を示した。さらにこれらのデータから、デュピルマブ投与により SCS の使用及び鼻茸手術の必要性が有意に低下することが示された。

これらの試験では患者の約 60% が喘息を合併しており (多くの患者 [73.8%] が吸入ステロイド薬 [ICS] 及び長時間作用性 β 2 刺激薬 [LABA] を併用投与されていた)、デュピルマブは肺機能 (1 秒量 [FEV₁]) 及び喘息コントロール (喘息の管理に関するアンケート 6 項目 [ACQ-6]) についても統計的に有意で臨床的に意味のある改善を示した。

デュピルマブは、Type 2 炎症性疾患の治療薬として承認されている。すなわち、既存治療で効果不十分な成人アトピー性皮膚炎 (AD) 患者、及び 12 歳以上の気管支喘息患者に対する治療薬として承認されている。したがって、全身性の Type 2 炎症反応を標的としたデュピルマブは、新たな治療薬として複数の Type 2 疾患に対する包括的な治療アプローチをもたらす。

1.2.1 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 - 疾患背景

1.2.1.1 病態生理

CRSwNP は鼻腔及び副鼻腔粘膜の慢性炎症とポリープを特徴とする慢性炎症性疾患であり、臨床経過が 20 年以上続くことも多い(8)。CRSwNP で典型的に認められる多様な炎症反応は副鼻腔に局限する傾向があるが、CRSwNP では Type 2 炎症反応により鼻茸が形成される。このような鼻茸は浮腫性炎症性病変であり、通常は両側性で、主に篩骨洞、上顎洞及び蝶形骨洞粘膜に生じる(4)。鼻茸が大きくな

ると、鼻腔内に突出し鼻腔を閉塞させる。鼻茸は副鼻腔で生じることに加え、画像検査で副鼻腔のほぼ全体に病変が認められることから、慢性副鼻腔炎と鼻茸は切り離すことのできない単一の疾患要素であると考えられる。

嚢胞性線維症、多発血管炎性肉芽腫症及びその他の血管炎疾患や原発性線毛機能不全など、他の全身性疾患で副鼻腔の鼻茸を合併した上気道疾患を認める場合がある。しかし、これらの多様な発症機序を背景とした疾患の場合には、鼻茸は部分的な要素に過ぎない。したがって、これらの疾患の診断を受けた患者は、CRSwNP患者を対象としたデュピルマブの第3相試験から除外した。

これまでの組織学的研究から、CRSwNPは、主要なサイトカインとしてIL-4、IL-5及びIL-13を伴うType 2炎症優位で、鼻茸への好酸球、好塩基球及び肥満細胞による浸潤を特徴とすることが明らかにされている(9)。これらの研究で、CRSwNPでは、上皮バリア機能障害、鼻腔内細菌叢の不均衡、粘液線毛機能不全及び免疫機能不全が複雑に関係し、これらが病理学的特徴である炎症、浮腫、杯細胞過形成、組織リモデリング及び鼻茸形成を引き起こすことが確認されている(10)(11)(12)。CRSwNPは、好酸球増加に伴う2型ヘルパーT細胞(Th2)の分極化、IL-4、IL-5及びIL-13の増加に加え、免疫グロブリンE(IgE)（総IgE、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的IgEなどの特異的IgE）の局所産生亢進を特徴とする。このようなType 2炎症の特徴は、鼻茸だけではなく、副鼻腔の生検組織でも認められる(13)。主にType 2炎症フェノタイプであるCRSwNPとは対照的に、CRSsNPではType 2炎症が認められることもあるが、好中球及びリンパ球浸潤とTh1/Th17の炎症パターンの有意な増加を伴う混合型フェノタイプが多い(14)。

1.2.1.2 臨床像

CRSwNPは、中年期(42～52歳)に発症することが多い(15)(16)(17)(18)(19)。一般集団におけるCRSwNPの推定有病率は、算出方法や地理的な場所により異なる。米国及び欧州における患者質問票による推定有病率は、1.1%～4.4%である(20)(21)(22)(23)。CRSwNPは疾病負荷が大きく、治療後の再発率も高い(18)(24)(25)。また、喘息との合併が多く認められる(16)(25)。男性は女性よりも有病率が高いが、女性では男性と比較して、放射線画像による副鼻腔所見が有意に広範で、SCS使用が多く、副鼻腔手術を繰り返すことが多い(26)。

CRSwNPの臨床診断基準は、最新のInternational Consensus Statement on Allergy and Rhinology (ICAR)(27)で定義されており、2つ以上の副鼻腔炎症状（鼻閉、鼻漏、嗅覚障害、顔面痛／頭痛）、鼻茸の有無（鼻副鼻腔内視鏡）及び副鼻腔の炎症を示す客観的エビデンス（CT画像）である。この診断基準では、実臨床上、CRSwNPが単一疾患であることが強調されている。

鼻閉と鼻漏はいずれも呼吸困難や睡眠障害を伴うため、疲労や日中の傾眠が生じ、情緒や生産性、日常活動を行うことに悪影響が及ぶ(28)(29)。嗅覚障害はCRSwNP患者における最も問題となる症状の1つであり、これは疾患の重症度と関係し(30)、QoLにも大きく影響する。嗅覚障害は、疾患再発の最初の徴候である場合がある。嗅覚障害の根底にある正確なメカニズムは依然として十分に解明されておらず、鼻腔内気流の低下（気導性嗅覚障害）、局所性浮腫による嗅覚神経の圧迫（嗅神経性嗅覚障害）及び粘膜炎症（炎症性嗅覚障害）と関連している可能性がある(31)。局所ステロイド薬や手

術による治療は、CRSwNPを引き起こす副鼻腔及び鼻腔内の炎症を根本的に抑制することはなく、嗅覚障害に関与する複数の要因がこうした治療に対する本疾患の反応性を低下させている可能性がある。

CRSwNP患者でよく見られる合併症は、上気道感染及び中耳炎である（第3相試験の併合データでは、プラセボ群の約30%が上気道感染〔高位語：HLT〕の有害事象〔AE〕を報告）。文献報告では、中耳炎の合併率は最大50%であり(32)、伝音難聴を伴うことが多い（最大80%）(33)。

慢性副鼻腔炎患者では、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の有病率も高い（慢性副鼻腔炎患者での有病率は65%であるのに対し、健康集団では5%～15%）(34)。

その他の稀な又は頻度は低いが重篤なCRSwNPの合併症（解剖学部位別）として、眼窩合併症（視力低下、眼球突出、複視、流涙症）や、極めて稀ではあるが頭蓋内合併症（髄膜炎、精神状態変化、他の神経障害）の報告がある(27)。鼻茸により副鼻腔の流出路が閉塞することもあり、主に前頭篩骨部位に粘液嚢胞形成を引き起こす。CRSwNP患者における粘液嚢胞形成は全体として稀であるものの、手術歴及びアスピリン過敏症はリスク因子となり、年間発症率は手術歴のない患者では0.6%であるが、手術歴を有する患者では2.5%である(35)(36)。

さらに複数の研究により、成人CRSwNP患者の健康関連QoLは一般集団及びCRSsNP患者と比較して有意に低いことが証明されている(37)(38)(39)(40)。具体的には、CRSwNP患者では、体の痛み、社会的機能、一般的な健康の認識といった側面に有意な障害が認められる(41)。

1.2.1.2.1 併存疾患

上述したように、CRSwNPはType2炎症性疾患を併発することが多い。

最も頻度の高いType2炎症による併存疾患は喘息であり、CRSwNP患者の40%から67%が喘息を併発する。より重度のCRSwNP患者では喘息発症率は更に高い(15)(25)(42)(43)(44)。喘息を併発するCRSwNP患者は、CRSwNPの重症度がより高く、鼻茸の再発率及びステロイド依存性が高いという特徴がある(45)。CRSwNPは成人発症喘息（18歳以上で発症）及び遅発性成人発症喘息（40歳以上で発症）と有意に関連している(46)。成人発症喘息患者の約19%から39%の患者が鼻茸を有する(47)(48)(49)。

鼻腔－副鼻腔経路は気道の入口という重要な位置にあることから、気道恒常性において極めて重大な役割を担う。上気道と下気道は解剖学的につながっており、いずれも偽重層気道上皮が並び、自然免疫及び獲得免疫による防御機構を備えている。上気道の閉塞及び炎症を引き起こす鼻腔－副鼻腔の状態によって、感受性の高い人では下気道症状が誘発される場合がある(45)(50)。したがって、喘息患者がCRSwNPを有することは、重症又は難治性喘息のリスク因子であると考えられる(13)(51)(52)(53)(54)。

重症な呼吸器症候群として、喘息、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）／アスピリン過敏症及びCRSwNPからなるSamterの三徴候が有名である(8)(43)(55)(56)。CRSwNP患者におけるNSAID-ERDの有病率は約16%である。これらの患者では三徴候のないCRSwNP患者と比べて副鼻腔手術の割合が2倍以上であり、初回手術時の年齢が低い。また、ステロイド依存性の患者の割合も、これらの患者（13%）では、喘息とCRSwNPを有する患者（4%、 $p<0.01$ ）又は喘息のみを有する患者（1%、 $p<0.001$ ）よりも高い(57)。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

CRSwNPに関連するその他の併存疾患には、アレルギー性鼻炎、AD、慢性閉塞性肺疾患及び胃食道逆流性疾患などがある(58)(59)(60)(61)。

1.2.1.2.2 日本における CRSwNP

日本における CRSwNP の定義及び治療方針は ICAR(27)と同様である。国内 CRSwNP 患者は 20 万人と報告されている(62)。

国内の多施設共同大規模疫学研究 Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) Study によると、CRSwNP は、血中好酸球比率、CT 画像による篩骨洞優位の陰影、合併症の有無等に基づくスコアリング評価により、好酸球性副鼻腔炎又は非好酸球性副鼻腔炎に分類され、好酸球性副鼻腔炎は更に軽症、中等症、重症に分類される(63)。好酸球性副鼻腔炎は厚生労働大臣が定める難病に指定されおり（指定難病 306）、中等症から重症の好酸球性副鼻腔炎患者は約 2 万人と推定される。

本申請において、現在の治療法の中でのデュピルマブの臨床的位置付けとして、好酸球の状態（すなわち、非好酸球性又は好酸球性副鼻腔炎）にかかわらず、既存治療でコントロール不十分な重度、すなわち難治性の成人 CRSwNP 患者に使用されることを目的としている。この目的と一致し、臨床開発プログラムでの試験対象集団は、1.2.2.1項以降に示すとおり、難治性 CRSwNP 患者を選択するように計画された。

1.2.1.3 現行のガイドライン及び治療状況

CRSwNP の疾患管理の目的は、鼻腔及び副鼻腔内の炎症を軽減し鼻茸の大きさを縮小することで、上気道開存性及び鼻呼吸を確立し、嗅覚を回復させ、鼻茸の再発を予防することである。

米国、欧州連合（EU）及びカナダの CRSwNP 治療ガイドライン(27)(42)(50)(64)(65)では、疾患重症度に基づく段階的治療アプローチ、すなわち、あらゆる重症度に対する生理食塩水による鼻洗浄及び外用／局所鼻ステロイド薬、中等度又は重度の重症度に対する経口ステロイド薬の短期投与、内科的治療が成功しなかった場合の手術（ポリープ切除術、内視鏡下鼻副鼻腔手術）を推奨している(50)。

海外では、鼻用ステロイド薬（噴霧薬、点鼻薬及び薬剤溶出ステント）のみが鼻茸に対する治療薬として承認されており、現在、CRSwNP に対する治療薬として承認されたものはない。鼻用ステロイド薬療法により鼻アレルギー症状は改善するが、CRSwNP の症状の多くに対しては効果が認められない。鼻噴霧用ステロイド薬を投与しても、CRSwNP の主症状である嗅覚障害は改善されず、更には味覚障害や嗅覚障害に直接関与している可能性もある(66)。鼻用ステロイド薬は、鼻茸が生じる中鼻道と副鼻腔へは投与量のごく一部しか到達しないと考えられ、副鼻腔疾患に対する改善効果（CT 画像で測定）は限られたものである(67)。局所使用の鼻用ステロイド薬の多くは副作用が全般的に軽度であり、鼻出血、鼻乾燥、鼻刺激感、頭痛及び咳嗽などである。

局所ステロイド薬に比べ SCS は、CRSwNP 患者の鼻茸の大きさの縮小及び鼻症状の軽減に対する効果が高い。SCS の最大治療効果は通常、投与開始後 2 週間で認められるが、治療終了後には効果持続期間は限られる。さらに、SCS 投与を繰り返すことにより臨床的有用性が低下する恐れがある。CRSwNP

対しステロイド薬を長期又は頻繁に使用することは支持されておらず、患者に有害な作用を及ぼすリスクが高まることが報告されている(27)。副腎抑制及び骨量減少（骨減少症、骨粗鬆症）は、経口ステロイド薬の長期使用に伴う最も高頻度かつ重要な AE である(68)。経口ステロイド薬でよく見られるその他の AE は、急性胃蠕動、耐糖能障害、白内障、睡眠障害、気分動揺、体重増加及び感染症である(69)。米国の成人を対象に経口ステロイド薬の短期使用及び関連する有害な影響を評価した人口ベースのコホート研究では、敗血症、静脈血栓塞栓症及び骨折の発現率の上昇が認められた(70)。CRSwNP に対する経口ステロイド薬使用についてエビデンスに基づくリスク分析を行った結果、薬物療法よりも手術を支持する損益分岐点は、経口ステロイド薬が2年に1回超必要になる場合であることが判明している(71)。したがって、ICAR(27)では、CRSwNP の短期管理のみに経口ステロイド薬が推奨されている。CRSwNP の感染性増悪には抗菌薬が有用であるが、ランダム化試験で鼻茸の大きさの縮小効果はほとんど認められなかった(72)。薬物療法が奏効しない又は禁忌の場合、次のステップとして外科療法が行われる。

一般的な外科療法は、内視鏡下鼻副鼻腔手術である。しかし、手術後に症状や鼻茸が再発することも多く、より重度の患者での再発率は60%から78%にも及ぶ(73)。また、この患者集団では手術を複数回行うことも稀ではなく(74)、Type 2 炎症の特徴が顕著な患者（すなわち、好酸球数増加や生検による鼻組織中の IL-5 及び IgE 高値）では手術を複数回必要とする患者が多い(7)(75)。

外科療法では、他の症状が十分に解消した場合でも、嗅覚改善の効果は低い。鼻茸、喘息及びアスピリン過敏症を有する重度の嗅覚障害患者は、術後の嗅覚スコアがより低い(76)。副鼻腔手術の合併症として、鼻の周術期出血、術後感染及び癒着(69)、脳脊髄液漏(50)が文献で報告されており、極めて稀ではあるが出血や眼窩・頭蓋内合併症といった生命を脅かす重大な合併症の報告もある(27)。

要約すると、CRSwNP に対する長期治療薬は鼻用ステロイド薬に限られており、鼻用ステロイド薬は鼻腔内の炎症軽減を目的として用いられるが、副鼻腔への浸透が不十分なため副鼻腔での疾患コントロールには有効ではない。その他の治療法には、SCS の短期使用や鼻茸切除の副鼻腔手術がある。SCS は、長期使用や短期でも頻回使用での安全性プロファイルは好ましいものではなく、使用が制限される。外科療法は、疾患発生部位での根本的な炎症やその結果生じる嗅覚障害などの症状には対処できず、再発率が高い。既存の CRSwNP 治療法を、根本的な Type 2 炎症を標的として長期に抑制し、また、この難治性疾患と併存疾患による負荷のいずれにも対処する包括的なアプローチに移行させる必要がある。

1.2.1.4 医療上の必要性

CRSwNP は症状が重く、その疾病負荷が大きいにもかかわらず、現在利用可能な治療選択肢には大きな制約がある。既存治療（鼻用ステロイド薬の局所使用、SCS の間欠的使用及び手術）では、Type 2 炎症反応のコントロールは不十分である。鼻噴霧用ステロイド薬を投与することで、鼻腔に突出した鼻茸の大きさは縮小するが、CRSwNP の主症状である嗅覚障害は改善されず、更には味覚障害や嗅覚障害に直接関与している可能性もある。鼻用ステロイド薬は、鼻茸が生じる中鼻道と副鼻腔へは投与量のごく一部しか到達しないと考えられ、副鼻腔疾患に対する改善効果（CT 画像で測定）は限られた

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

ものである。鼻用ステロイド薬の限られたベネフィットを考慮すると、既存の治療方法の特徴は、手術を繰り返し、SCSを頻回使用することであり、その結果、重い症状や、嗅覚障害及び味覚障害といった器官制御不全、QoLの低下、大きな経済的負担をもたらす。鼻茸を生じさせる慢性副鼻腔疾患において中心的役割を果たす Type 2 炎症が関連している CRSwNP 患者に対しては、これらの患者に治療選択肢を提供する上での重要なアンメットメディカルニーズが存在する。さらに、現在の治療アプローチには、喘息（併発することが多く、病態生理及び誘因が CRSwNP と共通）といった Type 2 炎症による他の併存疾患による負荷に対して臨床的に意味のある有用性は認められない。再発性の慢性疾患である本疾患と併存疾患による負荷のいずれにも対処し、手術及び SCS の必要性を低減させるために、現在の疾患コントロールの方法を変化させる必要がある。

根底にある Type 2 炎症を抑えることで長期的な疾患コントロールを達成し維持する特異的免疫調節治療は、新たな治療法として注目されている(77)。CRSwNP の Type 2 炎症を標的とする様々な生物学的製剤が、安全性及び有効性を評価するため予備的な第 2 相試験を行っているが、CRSwNP の治療薬として承認された薬剤はない。ヒト化抗 IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブは、プラセボと比べて、アトピー体質の有無によらず CRSwNP 患者の鼻茸の大きさを縮小させ、症状を改善した(78)。ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメポリズマブは、ステロイド治療抵抗性の重度の鼻茸を有する CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験で、鼻茸のスコア、後鼻漏及び鼻閉（ただし鼻漏を除く）をプラセボと比べて低減させた(79)。しかし、これらの薬剤ではいずれも、本申請資料に示すデュピルマブで証明されたような CRSwNP に対する幅広いベネフィットは認められていない。

1.2.2 薬理学的分類及び作用機序

Type 2 炎症は、AD、喘息及び CRSwNP といった複数の疾患で病態生理学的に重要な役割を担う(6)(80)。IL-4 及び IL-13 は、Type 2 炎症反応の誘発及び持続に対し重要なサイトカインであり、多くのアトピー性疾患に関与している。

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 受容体複合体に共通する IL-4R α 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、ヒト免疫グロブリン G4 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 両方のシグナル伝達を阻害する。IL-4/IL-13 は、Type 2 炎症の重要な誘発因子であり、この「Type 2 炎症の中樞経路」を標的とすることで、様々な Type 2 炎症性疾患に対し効果を示す。前述のように、CRSwNP の疾患過程は Type 2 炎症により誘発される。デュピルマブにより IL-4 及び IL-13 を同時に阻害すると、AD 患者及び喘息患者に有意な臨床効果が認められることが明らかにされている。本邦において、デュピルマブは 2018 年 1 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」に対し、2019 年 3 月に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」に対する承認を取得している。米国及び EU などの各国でも中等症から重症の成人 AD 患者に対して承認されており、米国では喘息に対しても承認されている。喘息は、CRSwNP 患者でよく見られる併存疾患である。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

本申請資料で示す第3相試験で、既存の薬物療法や外科療法ではコントロール不十分な CRSwNP 患者に対して、デュピルマブはCRSwNPの複数の評価項目にわたり臨床症状を改善することが示された。デュピルマブ投与により、鼻茸スコア（NPS）の低下、副鼻腔炎症状（鼻閉、嗅覚障害、鼻漏）の改善及びCT画像による副鼻腔所見の消失といった有益な効果が認められた。さらに、喘息を併発した患者の多くで、CRSwNPの評価項目だけではなく、肺機能、喘息コントロール及び患者報告アウトカム（PRO）でも、デュピルマブによる上気道及び下気道の Type 2 炎症の改善が認められた。

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を同時に阻害するヒトモノクローナル抗体であり、AD、喘息及び CRSwNP に対する有意な臨床的有効性が認められている。これらの疾患は併発することが多く、同じ治療によって奏効することから、根底にある発症経路は共通で、IL-4 及び IL-13 サイトカインがこれらのアトピー性疾患の発症制御に中心的役割を担うと示唆される(80)。これら3つのアトピー性疾患全てに対してデュピルマブの有効性及び安全性が認められており、他の治療薬ではこのような結果は示されていない。したがって、デュピルマブは全身性 Type 2 炎症反応を標的とする新規治療薬であり、複数の Type 2 炎症性疾患に対する包括的な治療アプローチを提供する。

1.2.2.1 臨床開発計画

本申請資料に示す臨床データの根拠として使用した試験は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、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、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

デュピルマブの CRSwNP 臨床開発プログラムの概要

デュピルマブは複数の Type 2 炎症性疾患の治療薬として Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。すなわち成人及び思春期の気管支喘息（日本及び米国で承認取得済み、EU 等では審査中）、成人 AD（日本、米国、EU 等で承認取得済み）、小児 AD（海外で治験中）、小児気管支喘息（海外で治験中）、成人 CRSwNP（本申請）及び成人好酸球性食道炎（海外で治験中）である。

CRSwNP 臨床開発プログラムは、第2相試験1試験（ACT12340 試験）及び第3相プラセボ対照試験2試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）で構成されている（表1）。AD 及び喘息の承認申請資料で示したとおり、TDU12265 試験で日本人健康被験者と日本人以外の健康被験者間での薬物動態の類似性が確認されていることから、EFC14280 試験は日本人患者を含む国際共同治験として実施した（AD 及び喘息承認申請資料参照）。

第3相試験では全体として、既存治療でコントロール不十分な CRSwNP 患者に対し既存治療に追加投与したときのデュピルマブの効果を評価した。さらに、EFC14280 試験では日本人部分集団と全体集団における結果の一貫性を検討し（Module 2.7.6 [2.1.2 項]）、母集団薬物動態（Pop PK）解析では、人種はデュピルマブの薬物動態（PK）へ影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった（Module

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

2.7.2 [3.1.6.1.4 項])。したがって、国際共同治験を主体とする臨床データパッケージで得られた全体集団での結果を、日本での承認申請に用いることは可能と考える。

本申請のデータカットオフ時点（20■■年■■月■■日）で、ACT12340 試験及び EFC14146 試験では全ての患者が治験薬投与期間及び後観察期間を完了した。EFC14280 試験では、全ての患者が治験薬投与期間を終了したが、一部の患者は後観察期間中であった。デュピルマブの全臨床プログラム（喘息、AD 及び好酸球性食道炎）で進行中の試験における、予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）（データカットオフ：20■■年■■月■■日）を補助的な安全性情報として含めた。

表 1 - 本申請に含めた第 2 相及び第 3 相 CRSwNP 患者対象試験の一覧

試験番号／申請時の試験状況	主な試験目的	投与期間／後観察期間	ランダム化された患者数／投与された患者数 ^a
第 2 相試験			
ACT12340 完了	両側性鼻茸患者における内視鏡下 NPS について、デュピルマブ 300 mg を毎週 1 回 16 週間皮下投与したときの有効性をプラセボと比較する。 (主要評価項目：Week 16 時点の内視鏡下 NPS のベースラインからの変化量)	16 週間／ 16 週間	60 名／ 60 名(プラセボ:30 名; デュピルマブ 300 mg qw:30 名)
第 3 相試験			
EFC14146 (SINUS-24) 完了	両側性鼻茸患者における鼻閉重症度スコア及び内視鏡下 NPS の減少について、MFNS による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する。 (主要評価項目：①Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量、②Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量、③Week 24 時点の副鼻腔の混濁度 [Lund-Mackay スコア] のベースラインからの変化量 [日本のみ])	24 週間／ 24 週間	276 名／ 275 名(プラセボ: 132 名; デュピルマブ 300 mg q2w: 143 名)
EFC14280 (SINUS-52) 主要解析完了 ^b	両側性鼻茸患者における鼻閉重症度スコア及び内視鏡下 NPS の減少について、MFNS による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する。 (主要評価項目：①Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量、②Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量、③Week 24 時点の副鼻腔の混濁度 [Lund-Mackay スコア] のベースラインからの変化量 [日本のみ])	52 週間／ 12 週間	448 名／ 447 名(プラセボ: 150 名; デュピルマブ 300 mg q2w: 149 名; デュピルマブ 300 mg q2w-4w: 148 名) ^c

MFNS = モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液、NPS = 鼻茸スコア、qw = 毎週 1 回、q2w = 隔週 1 回、q4w = 4 週毎に 1 回

a 本申請のためのデータカットオフ日 (20 年 月 日) までの全てのデータを含む。

b EFC14280 試験の治験薬投与期間は完了しているが 12 週間の後観察期間が継続中である。

c デュピルマブ 300 mg q2w 群 (投与群 A) ではデュピルマブ 300 mg q2w を Week 52 まで投与し、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群 (投与群 B) ではデュピルマブ 300 mg q2w を Week 24 まで投与後 300 mg q4w を Week 52 まで投与した。

1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との 相談 () を 20 年 月に実施した。 について協議し、 にした。また、 とした。 は された。相談記録を Module 1.13.2 に添付した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

CRSwNP（成人）の適応における市販予定のデュピルマブ製剤は 150 mg/mL 濃度の液剤が充填された安全装置付きプレフィルドシリンジであり、300 mg の用量で皮下投与される。300 mg 製剤（150 mg/mL）は、2017年に米国、カナダ及びEUで、2018年に日本で既に承認されている。

承認済みの市販用 drug substance と臨床開発プログラムで使用された drug substance との同等性／同質性を証明するデータは、AD 承認申請時に提出した（AD 承認申請資料 Module 2.7.1 及び Module 3.2.S.2.6）。

3 臨床薬理に関する概括評価

関連する分析法及び結果の記述は、Module 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法、及び Module 2.7.2 臨床薬理試験に示した。

3.1 薬物動態

健康被験者と AD 患者及び喘息患者におけるデュピルマブの PK を、AD 及び喘息を対象とした臨床プログラムでそれぞれ評価した。結果は、AD 承認申請資料及び喘息承認申請資料に示した (Module 2.7.2 臨床薬理試験)。

CRSwNP の臨床プログラムでは、第 2a 相試験 1 試験 (ACT12340 試験) 及び第 3 相試験 2 試験 (EFC14146 試験及び EFC14280 試験) で、デュピルマブ濃度の推移を評価した。Pop PK 解析は、AD 患者及び喘息患者集団を対象とした先行解析を利用し、CRSwNP 患者集団を対象とした第 2/3 試験の併合データを用いて行った。

デュピルマブの PK は、健康被験者、喘息患者、AD 患者、及び CRSwNP 患者集団間で同様であった。

CRSwNP 患者では、デュピルマブの皮下バイオアベイラビリティの推定値は 62.8% (AD 患者及び喘息患者では 61%~64%) とよく吸収され、主に血管内のコンパートメントに分布し (4.91 L)、非線形の標的分子を介した消失を示した。定常状態での最終投与後、血清中濃度が定量下限 (LLOQ) である 0.078 mg/L 未満に低下するまでの時間の中央値は、デュピルマブ 300 mg 隔週 1 回 (q2w) 投与で 12 週間であった (Module 2.7.2 [3.1.3 項])。

Pop PK 解析から、300 mg q2w 投与で定常状態に達するまでの時間の中央値は 16 週間であった。CRSwNP の臨床プログラムでは検討していないが、AD 及び喘息承認申請資料で示したとおり、初回用量として 600 mg を投与した場合はより早く定常状態に達する。CRSwNP 患者を対象とした臨床試験では、Week 24 に 300 mg q2w から 300 mg を 4 週毎に 1 回 (q4w) 投与に切り替えた場合に、切り替え後の 24 週間 (デュピルマブ投与開始後 48 週間) で新たな定常状態に到達した。

3.1.1 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

CRSwNP 患者におけるデュピルマブの PK に影響を及ぼす可能性のある内因性要因について、記述的解析及び Pop PK 解析により評価した。詳細な結果は Module 2.7.2 [3.1.6.1 項] に示しており、以下に要約する。

体重がデュピルマブの PK の主な変動要因であり、一方で年齢、性別、人種/民族、腎機能 (正常から中等度の腎機能障害)、臨床検査パラメータ (アルブミン)、Type 2 炎症マーカー及び疾患マーカーといった他の内因性要因は、デュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。

AD 及び喘息の成人患者集団と同様に、CRSwNP 患者において、PK 共変量による用量調節は必要ないと考えられる。

3.2 薬力学

CRSwNP 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相プログラムを通して、Type 2 炎症バイオマーカー (胸腺及び活性化制御ケモカイン [TARC]、総 IgE、好酸球カチオン性タンパク [ECP]、及びペリオスチン) の血中濃度を疾患活動性/重症度のマーカーとして評価し、デュピルマブの作用機序を検討した。これらのマーカー及びエオタキシン-3 の鼻汁中濃度も評価し、副鼻腔内におけるデュピルマブの作用を同様に検討した。さらに、システイニルロイコトリエン経路の安定した最終産物で、肥満細胞活性化のマーカーであり、CRSwNP 患者及び NSAID-ERD 合併患者の Type 2 炎症に関与する、ロイコトリエン E4 (LTE4) の尿中濃度に対するデュピルマブの作用を探索的に検討した。

デュピルマブ投与患者では、血清中総 IgE 濃度 (IL-4 及び IL-13 を介した B 細胞免疫グロブリンの IgE へのクラススイッチの主要な下流マーカー) のベースラインからの低下が認められた。Week 24 時点 (EFC14146 試験及び EFC14280 試験での低下率の中央値: -56%) 及び Week 52 時点 (EFC14280 試験での低下率の中央値: -71%) のいずれでも低下が認められた。鼻汁中の総 IgE 濃度も、デュピルマブ投与患者で同様に低下した (投与後の唯一の評価時点である Week 24 時点で -29%)。EFC14280 試験により ACT12340 試験で得られた知見が確認され、デュピルマブが IL-4R α シグナル伝達を阻害することにより免疫グロブリンの IgE へのクラススイッチを阻害することが示唆された (Module 2.7.2 [3.2.1.1 項])。EFC14280 試験では、血清中ペリオスチン (IL-4 及び IL-13 により誘導される細胞外タンパクで、組織リモデリングに関与する) 濃度の低下が認められた。プラセボ群と比較してデュピルマブ群 (300 mg q2w 投与) で、Week 24 時点 (低下率の中央値: -31%) 及び Week 52 時点 (低下率の中央値: -41%) でより大きな低下が認められた (Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 12.3])。EFC14280 試験では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群 (300 mg q2w 投与) で血清中 TARC 濃度の持続的な低下が認められた。EFC14280 試験の Week 24 時点で最大に近い抑制が認められ (TARC 濃度の低下率の中央値: 300 mg q2w 群で -41%、300 mg q2w-q4w 群で -38%)、投与終了時まで持続した。デュピルマブ群ではペリオスチン及び総 IgE の血清中濃度が、ベースラインから Week 52 まで持続的に低下した。これらのバイオマーカーでは、Week 52 時点において q2w 群と q2w-q4w 群で同様の影響が認められた。

第 2 相試験 (ACT12340 試験) と同様に、EFC14280 試験で鼻汁中の ECP (好酸球脱顆粒化のマーカー)、エオタキシン-3 (好酸球の化学誘引物質) 及び IgE の低下が認められた。デュピルマブ群における Week 24 時点のベースラインからの低下率の中央値は、ECP が -47%、エオタキシン-3 が -94%、総 IgE が -29% であり、鼻組織におけるデュピルマブの Th2 炎症経路に対する直接的な影響が示された。デュピルマブ投与によるエオタキシン-3 の低下は、デュピルマブが好酸球の産生や骨髄からの好酸球の放出を阻害するのではなく、IL-4 及び IL-13 を介したエオタキシン産生を阻害することにより好酸球の組織への遊走を阻害するという、in vivo 動物試験 (81)(82)に基づく仮説と一致する。

EFC14146 試験では、ベースラインから Week 24 までに、プラセボ群と比較してデュピルマブ投与後の尿中 LTE4 濃度が低下した (低下率の中央値: -43%)。EFC14280 試験では、デュピルマブ投与期間中の尿中 LTE4 濃度は持続的に低下し、一方プラセボ群では明らかな影響は認められなかった。デュピルマブ投与による尿中 LTE4 濃度のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24 時点で約 -44% であり、持続的に低下して Week 52 時点で -50% となり、300 mg q2w-q4w 群と比較して 300 mg q2w

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

群では数値的に僅かに上回る低下が見られた。ベースラインでのエイコサノイド値が高い傾向にある NSAID-ERD 合併患者部分集団と全体集団の両方で、デュピルマブ投与により尿中 LTE4 濃度が低下した。この結果により、デュピルマブが肥満細胞の活性化とロイコトリエンの放出を阻害することが示唆された。

総 IgE、エオタキシン-3（好酸球性炎症のマーカー）及びアラキドン酸代謝マーカーの測定に基づいて、局所、あるいは局所及び全身性の炎症の抑制が認められたことから、全身及び局所の Type 2 炎症性疾患に対するデュピルマブの有意な効果が示唆される。これらの結果は、副鼻腔症状及びポリープ状組織の減少において、全体として同様の改善が認められたことと一致している（4.4.3項）。これは、デュピルマブによる IL-4R α シグナル伝達阻害が、根本的な全身及び局所の Type 2 炎症の抑制を介して臨床的なベネフィットをもたらすことを示唆し、現在 CRSwNP が Type 2 炎症性疾患と考えられていることを裏付けている。

デュピルマブ投与によるこれらの上流及び下流の Type 2 バイオマーカーの顕著な低下は、CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団で同様であり、これら全ての Type 2 疾患において IL-4R α を介した IL-4/IL-13 による Type 2 シグナル伝達がデュピルマブによって効果的に阻害されることを裏付けている。

以上より、AD 患者及び喘息患者を対象とした臨床開発プログラムで認められたとおり、CRSwNP 患者を対象とした臨床試験でも期待されたデュピルマブの薬力学（PD）効果が確認された。

3.3 薬物動態／薬力学関係

曝露－反応関係については、主要有効性評価項目（NPS 及び鼻閉重症度スコア）及び副次有効性評価項目（22 項目の副鼻腔に関する評価質問票 [SNOT-22] 及び嗅覚障害）に関して、記述的に曝露を四分位別に評価した解析及びモデルに基づく解析を実施した（Module 2.7.2 [3.3 項]）。

CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験において、解析の主要評価時点である Week 24 時点で、300 mg q2w 投与により有効性に統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また、継続的な投与が有効性の維持に必要であることが示されている。EFC14146 試験の後観察期間で示されたように、投与終了後にデュピルマブの臨床的ベネフィットは消失した。一方、52 週間投与試験である EFC14280 試験では、Week 24 以降も 300 mg q2w 投与を維持した患者において、多くの有効性評価項目で漸増的なベネフィットが示された。一部の有効性評価項目（NPS 及び副鼻腔の混濁度 [LMK スコア]）で示されたベネフィットは、300 mg q2w-q4w 群と比較して 300 mg q2w 群で数値的に大きかった。q2w 群と q2w-q4w 群の比較から、副鼻腔炎、頭痛、鼻茸、及び喘息といった治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）が、q2w 群と比較して q2w-q4w 群で多く報告された。安全性データは有効性データを支持しており、300 mg q2w と比較して 300 mg q2w-q4w の用法・用量では、Week 52 まで疾患コントロールを十分に行えないことを示唆している。

PK/PD 解析の結果は、CRSwNP 患者の有効性評価と一致した。Week 24 時点での 300 mg q2w 投与による狭い曝露量範囲では、濃度に関連した NPS 及び鼻閉反応の増加は示されなかった。300 mg q2w

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

及び 300 mg q2w-q4w 投与を併合したより広い曝露量範囲では、Week 52 時点において、曝露量が最も低い第 1 四分位範囲での NPS の改善は、その他の 3 つの四分位範囲と比較して数値的に小さかった。Week 52 時点の第 1 四分位範囲の患者の大半（96%）が 300 mg q2w-q4w 投与を受けていたことから、300 mg q2w-q4w 投与と比較して 300 mg q2w 投与でより大きな有効性が得られることが示唆される。Week 52 時点での 300 mg q2w-q4w 投与による曝露量では、Week 52 時点での NPS 反応は最大に達しなかった。これは、Week 52 時点で NPS 反応に関する EC₅₀（1.75 mg/L）を超える定常状態トラフ濃度を維持した患者の割合が、300 mg q2w 投与（97%）と比較して、300 mg q2w-q4w 投与（86%）で低かったことと一致している。さらに、300 mg q4w 投与に変更された後の 300 mg q2w-q4w 群の全ての患者では、標的分子を介した消失の完全な飽和が維持されていなかった可能性がある。52 週間投与終了時の定常状態トラフ濃度は、300 mg q2w 投与（1.8%）と比較して 300 mg q2w-q4w 投与ではより多くの患者（8.7%）で LLOQ（0.078 mg/L）未満であったことは注目に値する。

したがって、これらのデータ全体から、既存治療でコントロール不十分な成人 CRSwNP 患者において、デュピルマブ 300 mg q2w が最適な用法・用量であることが示された。52 週間の投与期間中 300 mg q2w 投与では持続的な改善が示されたが、300 mg q4w 投与では同様の改善効果が示されなかったことから、300 mg q2w を 24 週間投与後 300 mg q4w 投与へ切り替えることは推奨されない。Week 24 時点では最大の投与効果には到達しておらず、Week 52 時点まででも依然として到達していない可能性が示唆される。

3.4 免疫原性

CRSwNP 患者を対象とした臨床開発プログラムでデュピルマブの免疫原性を評価し、その結果を Module 2.7.2 [4 項]に要約した。

全体として、CRSwNP 患者における抗薬物抗体（ADA）の発現頻度及び影響は、AD 患者及び喘息患者集団と同様であった。デュピルマブ 300 mg q2w の 52 週間投与後の CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者の約 5%が ADA 陽性であり、約 2%が持続性反応を示し、約 2%が中和抗体（NAb）陽性であった。52 週間投与のプラセボ群の患者では約 4%が ADA 陽性であり、約 2%が持続性反応を示し、約 1%が NAb 陽性であった。デュピルマブ群とプラセボ群のいずれの患者でも、大部分は低抗体価であった。CRSwNP 患者を対象とした EFC14280 試験で、日本人患者では治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応も治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応も認められなかった（Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。

デュピルマブ群とプラセボ群のいずれの患者でも大部分は低抗体価であり、ADA 陽性反応によるデュピルマブの有効性又は安全性に臨床的に意味のある違いは示されなかった。デュピルマブに対する高抗体価の ADA 陽性反応を示した極少数例で、デュピルマブ濃度の低下が認められた（詳細な結果は Module 2.7.2 [4 項]参照）。

3.5 薬物動態及び薬力学に関する要約及び結論

CRSwNP は Type 2 炎症性疾患である。デュピルマブは全身性治療薬であり、本疾患の典型的な症状を引き起こす根本的な Type 2 炎症を標的とする。

デュピルマブの PK は十分に明らかにされており、健康被験者、喘息患者、AD 患者、及び CRSwNP 患者集団間で同様である。大部分の患者で、臨床推奨用量投与時の定常状態トラフ濃度は、標的の飽和維持に必要な濃度を超えていた。定常状態での最終投与後、血清中濃度が LLOQ である 0.078 mg/L 未満に低下するまでの時間の中央値は、デュピルマブ 300 mg q2w 投与で 12 週間であった。CRSwNP 患者における PD 反応は、中等症から重症の喘息及び AD 患者で見られた反応と一致しており、デュピルマブが Type 2 炎症を広く阻害する可能性が確認された。Type 2 炎症の複数の細胞及び分子マーカーで全身性の効果が認められたことから、デュピルマブ特有の作用機序と、デュピルマブが慢性副鼻腔炎及び鼻茸の両症状を誘発する根本的な Type 2 炎症を標的とできる可能性が裏付けられた。これらのデュピルマブの作用は全ての疾患要素に対して認められた有意な有効性データに反映されており(4 項)、CRSwNP に対してこれまでに検討された他の薬剤では示されていない。有効性データと同様に、PK/PD 解析の結果も 300 mg q2w-q4w 投与と比較して 300 mg q2w 投与の有効性が高いことを示唆している。300 mg q2w-q4w 投与では、投与間隔終了時に標的分子を介した消失が優位となる低い血中薬物濃度となった。

CRSwNP 患者における ADA 反応も、喘息患者及び AD 患者を対象とした臨床開発プログラムの結果と同様であった。いずれのプログラムでも、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応によるデュピルマブの有効性又は安全性に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

全体として、臨床薬理データから、既存治療でコントロール不十分な成人 CRSwNP 患者において、デュピルマブ 300 mg q2w が第 3 相試験での用法・用量及び予定される用法・用量として適切であることが裏付けられた。

4 有効性の概括評価

4.1 緒言

本概括評価では、第3相試験2試験（EFC14280試験及びEFC14146試験）の結果に基づき、CRSwNP患者における有効性の評価及び考察を示す。第2相プルーフ・オブ・コンセプト試験であるACT12340試験の結果は、補足的に示す。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った（Module 2.7.3 [2項]及び[表1]）。

第3相試験は、CRSwNP患者に対して、既存治療（鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療）にデュピルマブを追加投与したときの有効性を、既存治療単独と比較して検証するために計画された。両試験で、CRSwNPの特徴である全ての疾患要素（すなわち、鼻茸、根本的な副鼻腔炎及び副鼻腔炎の全般的症状）を評価した。CRSwNPは実臨床において頻繁な鼻茸再発、SCSの使用や手術を繰り返すことを特徴とする疾患であり、こうしたCRSwNPに対するデュピルマブの効果を評価するために、試験デザインはSCSの使用及び手術による救済治療を治験責任医師の判断で行うことを可能とした。さらに、喘息を合併するCRSwNP患者の部分集団におけるデュピルマブの有効性を、肺機能（FEV₁）及び喘息コントロール（ACQ-6）を含めて評価した。

臨床開発計画の詳細は1.2.2.1項、これらの試験の主なデザインの特徴及び目的はModule 2.7.3 [1.2項]に示した。

4.2 試験デザイン及び方法

以下の項では、主要な試験であるEFC14146試験及びEFC14280試験のデザインの概略を示す。

4.2.1 対象集団の選択

第3相試験の対象集団は、CRSwNPの疾病負荷が高く（NPSで評価）、過去2年間にSCSによる治療又は副鼻腔手術を受け、鼻噴霧用ステロイド薬による治療にもかかわらず、ランダム化前12週間（スクリーニング前8週間）以上の鼻閉症状かつ嗅覚障害又は鼻漏症状が持続している18歳以上の患者で構成された。主な選択基準及び除外基準の要約はModule 2.7.3 [表2]に示した。

ランダム化は、喘息/NSAID-ERDの有無、CRSwNPに対する手術歴の有無及び地域で層別化して行った。全体集団での有効性評価に加え、部分集団での有効性を評価するために、特定の部分集団解析を行った。

4.2.2 治験薬の投与方法

用法・用量の選択の詳細はModule 2.7.2 [1.2.6項]に示した。

第3相試験の用法・用量は、デュピルマブの臨床開発プログラムに含まれる以下の試験データから得られた臨床エビデンス全体に基づき選択された：CRSwNP患者を対象とした第2相試験（ACT12340

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

試験)、中等症から重症の喘息患者を対象とした第 2b 相用量検討試験 (DRI12544 試験)、中等症から重症の AD 患者を対象とした第 2b 相用量検討試験 (R668-AD-1021 試験) 及び第 3 相試験 (R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験)、補足的 PK/PD 解析。

CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験 (ACT12340 試験) では、Day 1 の初回用量 (600 mg) を含む 300 mg 毎週 1 回 (qw) 投与を評価し、16 週間の治験薬投与期間終了時に主要及び副次有効性評価項目において、頑健かつ臨床的及び統計的に有意な投与効果が示された。

CRSwNP 患者を対象とした ACT12340 試験では 300 mg qw の用法・用量のみを評価したが、ACT12340 試験の有効性評価項目の PK/PD 解析、並びに、ACT12340 試験のデータ及び DRI12544 試験の鼻茸を合併する喘息患者の用量検討データを利用した SNOT-22 の曝露反応解析は、全て 300 mg q2w 投与で予測される有意な臨床効果を支持していた。また、AD 臨床開発プログラムの第 3 相試験では、300 mg qw 投与と 300 mg q2w 投与で有効性に差は認められなかった。したがって、喘息、AD 及び CRSwNP 患者を対象とした臨床試験から得られた有効性のデータは、CRSwNP 患者において 300 mg q2w 投与で最適な投与効果を達成する可能性が高いことを示した。

ACT12340 試験では、両側の NPS、鼻閉症状及び嗅覚に対する投与効果は時間経過とともに認められた。治験薬投与終了の Week 16 時点で上記評価項目がプラトーに達しなかったことから、より長い投与期間で更なる効果を得られることが示唆された。したがって、第 3 相試験ではより長い投与期間とし、Week 24 及び Week 52 時点で有効性を評価した。さらに、ACT12340 試験では投与終了後観察期間の 4 ヶ月間にもデュピルマブの持続的な効果が認められたことから、最初の 24 週間の投与期間を 300 mg q2w で投与し、その後投与頻度の低い用法でも完全な投与効果を持続する可能性が示唆された。したがって、EFC14280 試験では、300 mg q2w で 52 週間投与した場合の長期有効性と、最初の 24 週間を導入期間として 300 mg q2w で投与し、その後投与頻度の低い 300 mg q4w で投与したときの有効性の維持を評価した。

4.2.3 対照薬及び追加治療の選択

第 3 相試験では、基礎治療 (鼻噴霧用ステロイド薬の連日投与) にデュピルマブ 300 mg q2w を追加投与したときの有効性及び安全性を、プラセボと比較して検討した。救済治療としての SCS 使用又は副鼻腔手術、若しくは併用療法としてその他の治療薬 (抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬/修飾薬、抗菌薬、生理食塩水) を治験責任医師の判断で使用することを可能とし、実臨床におけるデュピルマブの有効性を評価するだけでなく、治験薬投与期間での SCS 使用及び副鼻腔手術の必要性の低下を評価することを目的とした。

4.2.4 有効性の評価及びパラメータ

CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験における有効性評価では、以下を主要有効性評価項目とした。

- Week 24 時点の両側の内視鏡下鼻茸スコア (NPS) のベースラインからの変化量
標準化されたビデオ記録を盲検下で中央読影して 0~8 のスケールで評価した。NPS では、左

右鼻孔の鼻茸を、ポリープの大きさに基づき評価した（0=ポリープなし、1=小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁の下には達していない、2=中鼻甲介下縁の下に達しているポリープを認める、3=大きなポリープが下鼻甲介下縁に達している又はポリープを中鼻甲介の内側に認める、4=下鼻腔の完全な閉塞を引き起こしている大きなポリープを認める）。左右のスコアの和を合計スコアとした。

- Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量

過去 24 時間の症状重症度の評価を反映するスコアとして、毎日午前中に患者が評価する症状重症度スコアの月平均で示した。Visit 1 以降は治験期間を通して毎日、患者が鼻閉を 0～3 のカテゴリースケールで評価した（0=症状なし、1=軽度の症状、2=中等度の症状、3=重度の症状）。症状は電子日誌に記録した。

以下を、多重性を調整した副次有効性評価項目とした。

- Week 24 時点の CT 画像で評価する副鼻腔混濁度（Lund-Mackay [LMK]）スコアのベースラインからの変化量（日本では主要評価項目）

本評価項目は、日本での申請においては主要評価項目である。CT 画像による混濁度に基づき中央読影により副鼻腔混濁度（LMK スコア）とした（0=異常なし、1=部分混濁、2=全部混濁）。左右の上顎洞、前篩骨洞、後篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞をそれぞれ得点化し、中鼻道自然ルートは「0=閉鎖なし」又は「2=閉鎖」に分類した。左右それぞれの最大スコアは 12、合計最大スコアは 24 である。

- Week 24 時点のペンシルベニア大学嗅覚識別検査（UPSIT）のベースラインからの変化量

UPSIT は米国、カナダ、南米及びヨーロッパで広く用いられている 40 項目の臭気検査（正解スコア範囲 0～40）である。この検査の特に優れた点は、医師は正常な嗅覚を持つ患者（正常嗅覚 [スコア 35～40]）と様々なレベルの嗅覚低下（軽度 [スコア 31～34]、中等度 [スコア 26～30]、重度 [スコア 19～25] 又は無嗅覚 [スコア 0～18]）を識別できることである。

以下の主な患者報告アウトカム（PRO）を、多重性を調整した副次評価項目として評価した。

- Week 24 時点の 28 日間の平均で示す電子日誌における嗅覚障害症状スコア（0～3）のベースラインからの変化量

- Week 24 時点の 28 日間の平均で示す電子日誌における全症状スコア（TSS）（0～9）のベースラインからの変化量

TSS は、0～3 のカテゴリースケール（0=症状なし、1=軽度の症状、2=中等度の症状、3=重度の症状）を用いて、鼻閉、嗅覚障害、鼻漏（別々に測定した前鼻漏/後鼻漏の平均）の合計から算出される複合スコアである。

- Week 24 時点の SNOT-22 のベースラインからの変化量
SNOT-22 は合計スコア 0～110、CRSwNP における検証済みの健康関連の QoL（HRQoL）質問票である。

PRO 評価の要約を Module 2.7.3 [1.2.3 項]に示した。

鼻茸、副鼻腔混濁度及び患者報告による鼻閉重症度（CRSwNP の主要症状）の客観的評価を組み合わせることで、CRSwNP に特徴的な徴候及び症状に対するデュピルマブの有効性の主なエビデンスを示した。

さらに、SCS の使用又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合の低下について、2 試験を併合し、事前に規定し多重性が調整された解析で評価した。

喘息や NSAID-ERD などの上気道及び下気道の併存疾患は、Type 2 炎症の病態生理を CRSwNP と共有し、併存することが多い。さらに、併存した場合はそれぞれの疾患がより重度になることが多い。したがって、喘息を合併する CRSwNP 患者の部分集団における FEV₁ の改善を、併合解析において多重性を調整した主な副次評価項目として評価した。さらに ACQ-6 を、個々の試験及び 2 試験併合において、他の副次評価項目として評価した。患者は、肺活量測定前 6 時間は吸入喘息治療薬を使用しないこととした。

上記の評価項目に加え、ビジュアルアナログスケール（VAS）を用いて、副鼻腔炎の重症度を軽度、中等度、重度で評価し、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] VAS）を用いて健康状態を評価した。

EFC14280 試験では、Week 52 までの長期有効性を、多重性を調整した解析（主要評価項目及び SNOT-22）及び記述的解析（その他の評価項目）を組み合わせることで評価した。

主要評価項目と主な副次評価項目について、事前に計画した追加解析を、副鼻腔の手術歴及び NSAID-ERD の既往歴を有する患者の部分集団で実施した。

詳細は Module 2.7.3 [1.2.3 項]、Module 5.3.5.1 [EFC14280]及び[EFC14146]に示した。

4.2.5 統計手法

解析対象集団

EFC14280 試験及び EFC14146 試験では、有効性評価のための主要解析対象集団を、ランダム化された全ての患者を含む intent-to-treat（ITT）集団とした。解析はランダム化で割り付けられた投与群に基づいて行った。

主要有効性評価項目（NPS、鼻閉重症度スコア）の解析

EFC14280 試験及び EFC14146 試験の主要有効性評価項目は、worst-observation carried forward（WOCF）法及び多重代入（MI）法を合わせた方法を用いて解析した。治験薬投与中止後に集積されたデータをこの解析に含めた。この手法では、鼻茸の手術又は何らかの理由で SCS 投与を受けた患者については、術後（実際の手術日）又は SCS 投与後に集積したデータを欠測値とし、術前又は SCS 投与前に得ら

れたベースライン後の最も悪い値を Week 24 の値に代入した（ベースライン以降の値が全て欠測している患者については、ベースラインの値を代入した）。手術又は SCS 投与による救済治療以外で治験薬投与を中止した患者については、予定された来院を継続するよう促し、投与中止以降に集積された全てのデータを解析に使用した。これらの患者においては、治験薬投与中止後にデータを収集するためのあらゆる努力を尽くしたにもかかわらずデータの欠測が起こる可能性があるため、Week 24 の欠測値の代入に MI 法を用いた。この MI 法には、Week 24 において手術又は SCS 投与による救済治療を受けていない全ての患者が使用された。代入値が補完されたデータについて、主要評価項目の対応するベースラインの値、投与群、喘息/NSAID-ERD の状態、手術歴、及び地域を共変量とした共分散分析を用いて解析した。また、全ての代入値のデータから得られた統計的推論は、Rubin's rule を用いて統合した。

主要有効性評価項目の感度分析

試験を中止した患者の欠測データの取扱い方法は、統計解析計画書（SAP）で事前に規定した。EFC14280 試験及び EFC14146 試験の主要な解析の結論の頑健性は、Mixed-effect model with repeated measures (MMRM)、プラセボの影響を考慮した Pattern mixture modeling (PMM)、Tipping point analyses、As-observed analysis などの感度分析で評価した。何らかの理由で副鼻腔手術又は SCS 投与を受けた患者については、手術又は SCS 投与後のデータを欠測とした。MMRM モデルでは欠測値を補完しなかった。

主な副次有効性評価項目の解析

副鼻腔混濁度（LMK スコア）（日本の申請では、LMK スコアは主要評価項目）、TSS、UPSIT、嗅覚障害、SNOT-22 及び FEV₁ を含む主な副次有効性評価項目は、主要評価項目の主要な解析手法と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で解析した。

その他の副次有効性評価項目の解析

EFC14146 試験及び EFC14280 試験におけるその他の副次有効性評価項目の解析は、Module 2.7.3 [1.2.4.2 項]、Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 8.5.1.3]及び EFC14280 [Section 8.5.1.3]に示した。

2 試験併合における主な副次評価項目の解析

事前に規定し多重性が調整された 2 試験併合解析において、以下の有効性評価項目を評価した。

- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の救済治療（治験薬投与期間中の SCS 又は副鼻腔手術 [実施又は計画] を受けると定義）を必要とした患者の割合及び実施に至るまでの期間
- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の喘息患者における Week 24 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

救済治療（治験薬投与期間中に SCS 又は副鼻腔手術 [実施又は計画] を受けると定義）を必要とした患者の割合を算出し、Cox 比例ハザードモデルを用いて最初のイベントまでの時間を解析した。Cox 比例ハザードモデルは、事象を従属変数とし、試験指標（0：EFC14280 試験、1：EFC14146 試験）、投与群、喘息/NSAID-ERD 層、手術歴層、及び地域（併合された地域）を共変量とした。

Week 24 時点の（喘息患者における）FEV₁ のベースラインからの変化量をデュピルマブ 300 mg q2w とプラセボで比較評価し、主要評価項目の主要な解析手法と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で解析した。この併合解析では、各試験内で多重代入が行われた。すなわち、解析は、2 試験それぞれの主要解析からの補完されたデータセットに基づいて行った。

部分集団解析

部分集団と投与群との交互作用を含む事前に規定した部分集団解析は、主要及び主な副次有効性変数について、Integrated Summary of Efficacy (ISE) の SAP (Module 5.3.5.3 [ISE SAP]) に事前に規定した併合された試験で実施した。

さらに、本邦での申請のために、全体集団と日本人部分集団の主要有効性評価項目（NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア）の結果の一貫性について EFC14280 試験で評価した (Module 2.7.6 [2.1.2 項])。

多重性の調整

試験レベルの多重性の手順を用いて、主要評価項目及び主な副次評価項目の検定における第一種過誤率を調整した。全体を通して α を 0.05 とした。このプロジェクトレベルの階層検定手順では、EFC14280 試験及び EFC14146 試験のそれぞれの試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の検定を最初に行い、それぞれの試験における階層検定手順で全ての評価項目が統計的有意水準 ($p \leq 0.05$) に達した場合にのみ、SCS 又は副鼻腔手術による救済治療を必要とした患者の割合、及び喘息合併患者における Week 24 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量の併合解析を行った。主要及び副次評価項目の階層検定手順は事前に規定していた (Module 2.7.3 [図 2])。

事後解析

Week 24 以降デュピルマブ 300 mg q2w を維持した患者（300 mg q2w 群）と 300 mg q4w に切り替えた患者（300 mg q2w-q4w 群）との比較を更に解析するために、EFC14280 試験の 2 つのデュピルマブ群について、Week 24 以降の評価項目の変化量を解析した。

統計手法の詳細は Module 5.3.5.3 [ISE SAP] に示した。

有効性の併合解析

CRSwNP 患者を対象としたデュピルマブの第 3 相試験における有効性データの併合評価には、EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週間の 300 mg q2w 投与の併合データを用いた。唯一の例外は、

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

救済治療（治験薬投与期間中に SCS 投与又は副鼻腔手術 [実施又は計画] を受けると定義）を必要とした患者の割合の評価項目で、以下の手法を用いた。

デュピルマブ 300 mg q2w 投与のデータは以下を併合した。

- EFC14280 試験の投与群 A（300 mg q2w）における 300 mg q2w 投与期間全体（52 週間）
- EFC14280 試験の投与群 B（300 mg q2w-q4w）における 24 週間の 300 mg q2w 投与期間
- EFC14146 試験の 24 週間の 300 mg q2w 投与期間

プラセボは両試験の最大 52 週間の投与期間全体を併合した。

4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性

本申請資料に含めた CRSwNP 患者対象の第 3 相試験は、世界 25 ヶ国で実施された。デュピルマブの有効性は地域間で類似していたため（Module 2.7.3 [3.2.5.4 項]）、本申請資料の臨床データは全地域で適用可能である。

EFC14280 試験では、非好酸球性又は好酸球性副鼻腔炎にかかわらず、CRSwNP 患者の選択基準として過去 2 年間の SCS 使用歴、SCS に対する忍容性がない、又は鼻茸手術歴のいずれかの条件に該当し、かつ、これまでの既存治療にもかかわらず両側性の大型の鼻茸を有し、複数の副鼻腔症状が持続している患者と設定し、これらの選択基準に合致した日本人患者 49 名が含まれている（1.2.1.2.2 項）。第 3 相試験は主に、より重度の CRSwNP 患者を組み入れており、既存治療（薬物療法又は手術）でコントロール不十分な難治性 CRSwNP 患者とみなされる患者集団であった。

本邦における申請のため、EFC14280 試験における有効性の 3 つの主要有効性評価項目に関する全体集団での結果と日本人部分集団での結果の一貫性について、「国際共同治験に関する基本的な考え方」（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号）の方法 1 に基づき評価した。EFC14280 試験では、体重を除く全ての背景因子は全体集団と日本人部分集団で同様であり、全ての主要有効性評価項目について、全体集団の結果と日本人部分集団の結果に一貫性が証明された（Module 2.7.6 [2.1.2.1 項]及び [2.1.2.2 項]）。また、全体集団及び日本人部分集団間で安全性プロファイルの明らかな差異は認められなかった（Module 2.7.6 [2.1.2.3 項]）。したがって、国際共同治験で得られた全体集団での結果を、日本人患者に適用することは可能と考える。

4.4 有効性の結果

CRSwNP の臨床開発プログラムには、18 歳以上の成人 CRSwNP 患者（724 名）を対象に鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピルマブの有効性及び安全性を評価するための、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同、プラセボ対照試験が 2 試験（EFC14146 試験 [SINUS-24] 及び EFC14280 試験 [SINUS-52]）含まれる。試験の選択基準は、過去 2 年以内の SCS 治療歴（SCS に対し医学的禁忌／忍容性が認められない場合を除く）又は副鼻腔手術歴を有し、鼻噴霧用ステロイド薬による治療にもかかわらず、NPS が最大値 8 に対して 5 以上（各鼻腔スコアは 2 以上）、かつ、スク

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

リーニング時の鼻閉重症度スコア高値（最大値 3 に対して 2 又は 3）及び嗅覚障害や前鼻漏／後鼻漏などの副鼻腔炎のその他副鼻腔炎症状が持続していること（ランダム化前 12 週間以上）などであった。

試験期間中、患者は、治験責任医師の判断により SCS の使用又は副鼻腔手術を受けることが可能であった。EFC14146 試験では、276 名の患者が、デュピルマブ 300 mg q2w（143 名）又はプラセボ q2w（133 名）のいずれかが 24 週間投与されるようにランダム化された。EFC14280 試験では、448 名の患者が、プラセボ（153 名）、デュピルマブ 300 mg q2w を 52 週間（150 名）、又はデュピルマブ 300 mg q2w を Week 24 まで投与後 300 mg q4w を Week 52 まで投与（145 名）のいずれかが投与されるようにランダム化された。

4.4.1 試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性

患者の人口統計学的特性は、個々の試験内の投与群間及び 2 試験間で概して同様であり、重度の CRSwNP 患者を反映していた（Module 2.7.3 [3.1.2 項]）。

2 試験全体で 287 名（39.6%）の女性患者が登録され、患者全体の年齢（平均 ± 標準偏差）は 51.39（± 12.83）歳であり、一般的な CRSwNP 患者集団と同様であった。高齢（65 歳以上）患者は計 124 名（17.1%）がランダム化され、79 名がデュピルマブの投与を受けた。患者の大半は白人（87.8%）であった。体格指数（BMI）が 30 kg/m² 以上であった患者は約 30.9% であった。第 3 相試験は、日本（EFC14280 試験のみ）、ラテンアメリカ、東欧及び西洋諸国を含む代表的な地域で世界的に実施され、人種は白人、アフリカ系（黒人）、アジア人及びその他の人種であった。

ベースライン時点の併合 ITT 集団において、患者は両側性の大きなポリープを有し（平均 NPS：最大値 8 に対して 5.97）、重度の慢性副鼻腔炎の徴候及び症状を有していた。すなわち、平均鼻閉重症度スコア（最大値 3 に対して 2.40）、毎日の平均 TSS スコア（最大値 9 に対して 7.16）、副鼻腔炎の平均 VAS（7.88 [7 を超え 10 以下で重度を示す]）、嗅覚障害の重症度スコアの平均（最大値 3 に対して 2.74）、平均 SNOT-22 合計スコア（50.94 [範囲：8.0～110]）及び UPSIT 嗅覚検査スコア（最大値 40 に対して 13.98 [18 以下は無嗅覚を示す]）であった（表 2）。

CT 画像による副鼻腔混濁度の評価では、ほとんどの患者に広範な副鼻腔所見が認められ、LMK スコアの平均合計スコアは 18.37（最大値 24）であった（Module 2.7.3 [表 22]）。この混濁は、全ての副鼻腔で明らかであり、広範囲の副鼻腔炎を呈していた（図 5 及び図 6）。全ての患者で LMK 合計スコアに基づく副鼻腔の混濁が認められ、EFC14146 試験の患者の 73% 及び EFC14280 試験の患者の 90% で、全ての副鼻腔（左右）に部分混濁以上が認められた。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

表 2 - CRSwNP 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

Parameter	Study EFC14146 (N=276)	Study EFC14280 (N=448)
Mean age (years) (SD)	50.49 (13.39)	51.95 (12.45)
% Male	57.2	62.3
Mean NP duration (years) (SD)	11.11 (9.16)	10.94 (9.63)
Patients with ≥ 1 prior surgery (%)	71.7	58.3
Patients with SCS use in the previous 2 years (%)	64.9	80.1
Mean Bilateral endoscopic NPS, range 0- 8 score ^a (SD)	5.75 (1.28)	6.10 (1.21)
Mean Nasal congestion (SD) range 0- 3 score	2.35 (0.57)	2.43 (0.59)
Mean baseline Lund- Mackay total CT score, range 0- 24 score ^a (SD)	19.03 (4.44)	17.96 (3.76)
Mean Smell test (UPSIT) score, range 0- 40 score ^b (SD)	14.56 (8.48)	13.61 (8.02)
Mean Sense of smell loss (AM), (SD) range 0- 3 score	2.71 (0.54)	2.75 (0.52)
Mean SNOT-22 total score, range 0- 110 score ^a (SD)	49.40 (20.20)	51.86 (20.90)
Mean Rhinosinusitis severity (VAS), cm, 0- 10 cm scale ^a (SD)	7.68 (2.05)	8.00 (2.08)
Mean baseline blood eosinophils (Giga/L) (SD)	0.44 (0.33)	0.43 (0.35)
Mean total IgE IU/mL (SD)	201.37 (281.50)	211.79 (257.38)
Atopic (type 2 inflammatory disease) Medical History		
% Overall	75.4%	82.4%
Patients with Asthma (%)	58.3	59.6
Mean FEV1 (L) (SD)	2.69 (0.96)	2.57 (0.83)
Mean FEV1 percent predicted (%) (SD)	85.30 (20.23)	83.39 (17.72)
Mean ACQ-6 score (SD) ^c	1.62 (1.14)	1.58 (1.09)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

Parameter	Study EFC14146 (N=276)	Study EFC14280 (N=448)
NSAID-ERD (%)	30.4	26.8

a Higher scores indicate greater disease severity;

b Higher scores indicate better status;

c 7-point scale (0=no impairment, 6=maximum impairment);

ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire-6; FEV₁ = Forced expiratory volume in 1 second; NP = nasal polyposis; NPS = nasal polyposis score; NSAID-ERD= asthma/nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; SCS = systemic corticosteroids; SD=standard deviation; SNOT-22 = 22-item sino-nasal outcome test; UPSIT = University of Pennsylvania smell identification test; VAS=visual analog scale

Source: Corresponding appendices, 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280, Appendix 16.2.4 Demographic data, 16.2.4.1.4, 16.2.4.1.10, 16.2.4.3.1, and 16.2.5.5.1.1.

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

併合 ITT 集団の 97.4%が副鼻腔手術歴又は過去 2 年間の SCS 使用歴を有していた。患者の約 2/3（63.4%）が副鼻腔手術歴を有しており、平均手術回数は 1.96 回であった。患者の約 74%が、試験の登録前 2 年以内に SCS 治療を受けており、過去 2 年間に受けた平均 SCS コース数は 1.55 コース、平均 SCS 投与日数は 33.9 日であった（Module 2.7.3 [3.1.2.4.1 項]）。

併合 ITT 集団の 59.1%が喘息、28.2%が NSAID-ERD の既往歴を有していた。喘息合併患者のうち 40.0%は遅発性喘息を有していた。喘息合併患者におけるベースラインの平均 FEV₁ は 2.61 L、ベースラインの FEV₁ の予測値に対する割合は 84.11%であった。ベースラインの平均 ACQ-6 スコアが 1.59 であったことから、全体的に喘息のコントロールは不良であった。この患者集団のほとんど（90.9%）が過去 1 年間に喘息治療薬を使用しており、多くの患者（73.8%）が ICS 及び LABA を併用投与されていた（Module 2.7.3 [3.1.2.4.2 項]）。

ベースラインの Type 2 炎症バイオマーカー（血清総 IgE、血清 TARC、血清ペリオスチン及び好酸球）の平均値は投与群間で同程度であり、範囲は EFC14146 試験と EFC14280 試験で類似していた（Module 2.7.3 [3.1.2.3 項]）。

したがって、患者の疾患特性及びベースライン特性は、目的とする対象集団であるコントロール不十分な CRSwNP 患者集団における広範な副鼻腔疾患を反映したものであった。

4.4.2 主要評価項目及び主な副次評価項目の要約

Week 24 時点の臨床的有効性

全体として、CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験 2 試験及び併合解析で、鼻噴霧用ステロイド薬にデュピルマブを追加投与すると鼻噴霧用ステロイド薬単独投与と比較して、以下の全ての CRSwNP 疾患要素において、頑健かつ臨床的に意味のある統計的に有意な改善が示された。

- 内視鏡下 NPS
- 患者の評価による鼻閉症状
- CT 画像による副鼻腔混濁度（LMK スコア）で評価した副鼻腔疾患（4.4.3.2.1 項）。

さらに、デュピルマブの有効性は解析した全ての副次評価項目でも認められ（4.4.3.2 項）、副鼻腔炎複合スコアである TSS の（鼻閉、嗅覚障害及び鼻漏）の有意な低下、並びに、嗅覚識別検査（UPSIT）、毎日の嗅覚障害及び副鼻腔に関する評価スコア（SNOT-22）に改善が認められた（表 3）。いずれの試験も、事前に規定した階層検定手順は、全ての主な副次有効性評価項目を通して保持された（表 3）。鼻噴霧用ステロイド薬のみを投与されたプラセボ群で、鼻閉重症度スコアにわずかな改善が認められたが、NPS、副鼻腔混濁度及び嗅覚障害／無嗅覚に関する改善は認められなかった。このことは、CRSwNP の特徴である副鼻腔での広範な炎症に対する局所治療の限界を示唆した。

第 3 相試験において、全ての評価項目で最初の評価時点（評価項目により Week 2～8）に改善が認められ（名目上の p 値<0.0001）、改善効果は Week 24 まで持続した。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

さらに、併合ITT集団の喘息合併患者集団におけるデュピルマブ群では、Week 24時点の肺機能（FEV₁）及び喘息コントロール（ACQ-6）の統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。個々の試験の喘息合併患者におけるデュピルマブ群でも、FEV₁（表4）及びACQ-6の改善が認められた（4.4.4.2項）。

併合ITT集団の喘息合併患者集団では、多くの患者（73.8%）がICS及びLABAの基礎治療を受けていたが、プラセボ群では肺機能（FEV₁）の改善は認められず、ACQ-6による評価でも喘息コントロールは不良であった。

Week 52 時点の臨床的有効性（EFC14280 試験）

Week 24からWeek 52までの投与継続により、全ての有効性評価項目が改善し続けた（表3及び表5）。これらの改善は、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれにも認められた。しかしながら、q2w-q4w 群と比べ q2w 群では、Week 24 から Week 52 までの NPS 及び CT 画像による副鼻腔混濁度（LMK スコア）が数値的に優れていた。鼻閉重症度スコア、TSS、嗅覚、UPSIT 及び SNOT-22 合計スコアは、両投与群間で概して類似していた。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の Week 24 時点の結果、並びに、EFC14280 試験の Week 52 時点の結果を表3（試験別）、表4（併合解析）及び表5（EFC14280 試験の投与群別）に示す。

事前に規定し多重性を調整した併合解析において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群は、投与期間中のSCSの使用及び副鼻腔手術の必要性を有意に低下させた。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 3 - 主要評価項目及び主な副次評価項目 (EFC14280 試験及び EFC14146 試験) - ITT 集団

	SINUS -52/EFC14280			SINUS-24/EFC14146		
	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Difference vs. Placebo (p-value) ^a	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)	Difference vs. Placebo (p-value) ^a
Co-Primary Endpoints at week 24						
NPS						
Baseline	5.96	6.18		5.86	5.64	
Mean change from baseline	0.12	-1.72		0.11	-1.88	
LS Mean change from baseline	0.10	-1.71	-1.80 (<.0001)	0.17	-1.89	-2.06 (<.0001)
NC						
Baseline	2.38	2.46		2.45	2.26	
Mean change from baseline	-0.36	-1.28		-0.54	-1.33	
LS Mean change from baseline	-0.38	-1.25	-0.87 (<.0001)	-0.45	-1.34	-0.89 (<.0001)
Key Secondary Endpoints at week 24						
LMK^b						
Baseline	17.65	18.12		19.55	18.55	
Mean change from baseline	0.11	-5.23		-0.57	-7.72	
LS Mean change from baseline	-0.09	-5.21	-5.13 (<.0001)	-0.74	-8.18	-7.44 (<.0001)
TSS						
Baseline	7.08	7.30		7.28	6.82	
Mean change from baseline	-1.03	-3.54		-1.26	-3.69	
LS Mean change from baseline	-1.00	-3.45	-2.44 (<.0001)	-1.17	-3.77	-2.61 (<.0001)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

	SINUS -52/EFC14280			SINUS-24/EFC14146		
	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Difference vs. Placebo (p-value) ^a	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)	Difference vs. Placebo (p-value) ^a
UPSIT						
Baseline	13.78	13.53		14.44	14.68	
Mean change from baseline	-0.21	10.28		0.01	10.65	
LS Mean change from baseline	-0.81	9.71	10.52 (<.0001)	0.70	11.26	10.56 (<.0001)
Loss of smell						
Baseline	2.72	2.77		2.73	2.70	
Mean change from baseline	-0.23	-1.21		-0.23	-1.35	
LS Mean change from baseline	-0.23	-1.21	-0.98 (<.0001)	-0.29	-1.41	-1.12 (<.0001)
SNOT-22						
Baseline	53.48	51.02		50.87	48.00	
Mean change from baseline	-10.94	-27.32		-9.89	-29.10	
LS Mean change from baseline	-10.40	-27.77	-17.36 (<.0001)	-9.31	-30.43	-21.12 (<.0001)
Key Secondary Endpoints at week 52						
NPS						
Number	153	150				
Baseline	5.96	6.07				
Mean change from baseline	0.12	-2.30				
LS Mean change from baseline	0.15	-2.24	-2.40 (<.0001)			
NC						
Number	153	150				
Baseline	2.38	2.48				
Mean change from baseline	-0.34	-1.39				
LS Mean change from baseline	-0.37	-1.35	-0.98 (<.0001)			

2.5 臨床に関する概括評価

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

	SINUS -52/EFC14280			SINUS-24/EFC14146		
	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Difference vs. Placebo (p-value) ^a	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)	Difference vs. Placebo (p-value) ^a
SNOT-22						
Number	153	150				
Baseline	53.48	50.16				
Mean change from baseline	-9.06	-28.66				
LS Mean change from baseline	-8.88	-29.84	-20.96 (<.0001)			

a For EFC14280: Dupilumab 300 mg q2w is pooled Arm A and Arm B for comparisons at Week 24, and Arm A only for comparisons at Week 52. Arm A: 300 mg q2w; Arm B: 300 mg q2w-q4w.

b Secondary multiplicity adjusted endpoint for most countries; co-primary for Japan.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_hierarchical_test_i_t_sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_hierarchical_test_i_t_i_rtf() - 4:26

注：各評価項目のスコアの範囲は、NPS (0~8)、鼻閉重症度スコア (0~3)、LMKスコア (0~24)、TSS (0~9)、嗅覚障害症状スコア (0~3)、SNOT-22合計スコア (0~110、臨床的に重要な最小変化量 [MCID] 8.9) で、スコアが高いほど疾患の重症度が高いことを示す。UPSITスコアの範囲は0~40で、スコアが低いほど嗅覚障害の重症度が高く、18以下は無嗅覚を示す。

表 4 - 階層検定手順において事前に規定した併合解析 - 併合 ITT 集団

Pre-specified pooled analyses	Pooled placebo	Pooled Dupilumab 300mg q2w	Difference vs. Pooled Placebo(p-value) ^a
	(N=286)	(N=438)	
Proportion of patients requiring rescue treatment during the treatment period	0.418	0.125	0.243 (<.0001)
LS Mean change from baseline in FEV1(L) at Week 24 in patients with asthma	-0.07	0.14	0.21 (<.0001)

For EFC14280: Dupilumab 300 mg q2w is pooled Arm A and Arm B for comparisons at Week 24, and Arm A only for comparisons at Week 52. Arm A: 300 mg q2w; Arm B: 300 mg q2w-q4w.

^a For endpoints related to proportion of patients requiring rescue with SCS/NP surgery, the differences are expressed as hazard ratio. For all the other endpoints, the differences are expressed as LS Mean difference.

Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_hierarchical_test_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchical_test_i_t_i.rtf (██████████ - 10:19)

Source: Module 2.7.3 表30

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

表 5 - Week 52 時点の有効性評価項目の要約 (EFC14280 試験)

LS Mean change from baseline	Placebo (N=153)	Dupilumab			
		300mg q2w-q4w (N=145)		300mg q2w (N=150)	
		LS Mean Difference vs. Placebo (p-value)		LS Mean Difference vs. Placebo (p-value)	
At Week 52					
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.15	-2.06	-2.21 (<.0001)	-2.24	-2.40 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.37	-1.48	-1.10 (<.0001)	-1.35	-0.98 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	0.11	-5.60	-5.71 (<.0001)	-6.83	-6.94 (<.0001)
Total symptom score (TSS)	-0.94	-4.16	-3.22 (<.0001)	-3.79	-2.85 (<.0001)
Smell test (UPSIT)	-0.77	9.99	10.76 (<.0001)	9.53	10.30 (<.0001)
Loss of smell	-0.19	-1.49	-1.30 (<.0001)	-1.29	-1.10 (<.0001)
SNOT-22	-8.88	-30.52	-21.65 (<.0001)	-29.84	-20.96 (<.0001)

Note: For the endpoints at Week 52, the Dupilumab 300 mg q2w group is Arm A only, and Dupilumab 300mg q2w-q4w group is Arm B only.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sum_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sum_i_t_x.rtf ([REDACTED] - 14:09)
Source: Module 2.7.3 表13

4.4.3 有効性評価項目

4.4.3.1 主要評価項目

4.4.3.1.1 鼻茸スコア

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の ITT 集団において、デュピルマブは Week 24 時点の内視鏡下 NPS をベースラインから統計的に有意に低下させ、それぞれの試験で類似した有効性を示した。

Week 24 時点の内視鏡下 NPS において、デュピルマブはプラセボと比べ統計的に有意な改善を示した。EFC14146 試験では、Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、 -2.06 （95% CI: $-2.43, -1.69$, p 値 <0.0001 ）であった。NPS の改善は迅速で、実質的な差（名目上の p 値 <0.0001 ）は Week 8（ベースライン後の最初の評価）時点で認められ、Week 24 まで改善し続けた。デュピルマブ投与を終了した Week 24 以降の後観察期間では NPS に対する効果が急速に低下し（図 1）、効果を維持するためには根本的な Type 2 炎症に対する継続的な治療が必要であることが示唆された。

Responder 解析では、Week 24 時点に NPS が 1 以上改善した患者の割合は、プラセボ群（17.3%）に比べデュピルマブ群（65.0%）で高かった（名目上の p 値 <0.0001 ）。同様に、Week 24 時点に NPS が 2 以上低下した患者の割合も、プラセボ群（4.5%）に比べデュピルマブ群（46.2%）で高かった（名目上の p 値 <0.0001 ）（Module 2.7.3 [2.2.1.1 項]）。

同様に EFC14280 試験では、Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、 -1.80 （95% CI: $-2.10, -1.51$, p 値 <0.0001 ）であった。NPS の改善は迅速で、プラセボとの実質的な差は Week 4（ベースライン後の最初の評価）時点で認められ、Week 24 まで改善し続けた。Week 24 時点に NPS が 1 以上改善した患者の割合は、プラセボ群（10.5%）に比べデュピルマブ群（62.0%）で高かった（名目上の p 値 <0.0001 ）。同様に、Week 24 時点に NPS が 2 以上改善した患者の割合も、プラセボ群（0.7%）に比べ、デュピルマブ群（46.1%）で高かった（名目上の p 値 <0.0001 ）（Module 2.7.3 [2.3.1.1 項]）。

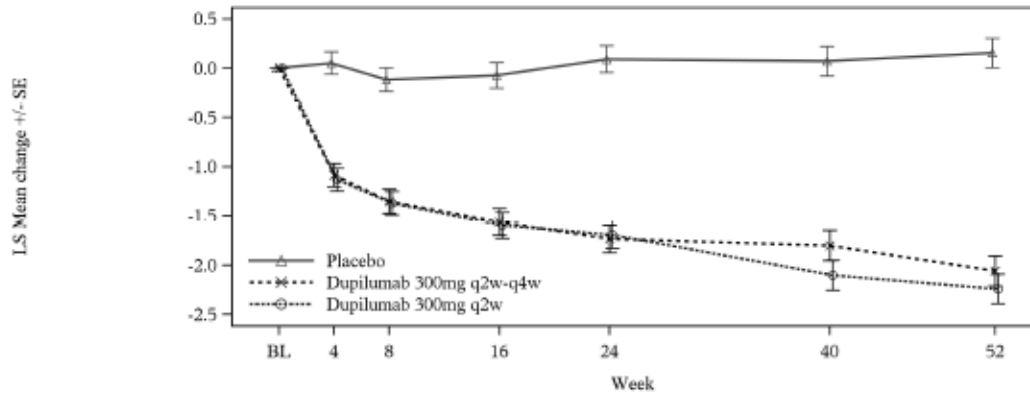
EFC14280 試験では、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、52 週間の投与期間を通して NPS は安定して改善し続けた。Week 52 時点のベースラインからの変化量と Responder の割合において、300 mg q2w-q4w 群と比べ 300 mg q2w 群で数値的に大きな改善を示した（図 1）。

両試験の全体集団における感度分析を行い、結果の頑健性を確認した。感度分析については、主要有効性評価項目の MMRM、プラセボの推移を仮定し欠測値に適応した PMM、何らかの理由で SCS を使用する患者における全てのデータ又は欠測データを考慮した上で行う As-observed 解析及び Tipping point analysis を行った。詳細は Module 2.7.3 [2.2.1.1 項]（EFC14146 試験）及び [2.3.1.1 項]（EFC14280 試験）に示した。

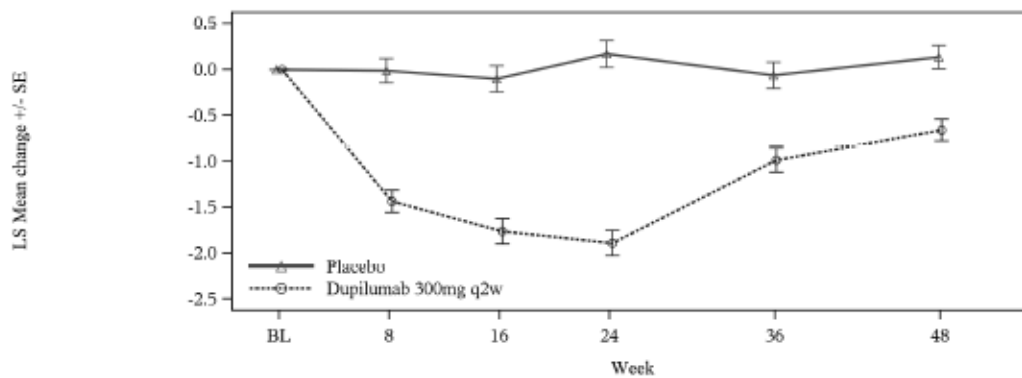
併合 ITT 集団では、Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、 -1.91 （95% CI: $-2.14, -1.68$, 名目上の p 値 <0.0001 ）であった（Module 2.7.3 [表 33]）。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

図 1 - Visit ごとの鼻茸スコアのベースラインからの変化量の調整平均 (EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで) - 併合 ITT 集団



#subjects for EFC14280							
Placebo	152	152	152	152	152	152	152
Dupilumab 300mg q2w-q4w	145	145	145	145	145	145	145
Dupilumab 300mg q2w	149	149	149	149	149	149	149



#subjects for EFC14146						
Placebo	132	132	132	132	132	132
Dupilumab 300mg q2w	143	143	143	143	143	143

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_pers_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nps_pers_i_g_i.rtf (- 10:20)
Source: Module 2.7.3 図 44

4.4.3.1.2 鼻閉重症度スコア

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の ITT 集団において、デュピルマブは Week 24 時点の鼻閉重症度スコアをベースラインから統計的に有意に改善させた。

EFC14146 試験では、Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、 -0.89 (95% CI: $-1.07, -0.71$, p 値 <0.0001) であった。鼻閉の改善 (名目上の p 値 <0.0001 となる差) は、Week 4 (ベースライン後の最初の評価) 時点の月平均スコアで認められた。鼻閉重症度スコアは、Week 24 までプラトーに達することなく安定して改善し続けた。デュピルマブ投与を終

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

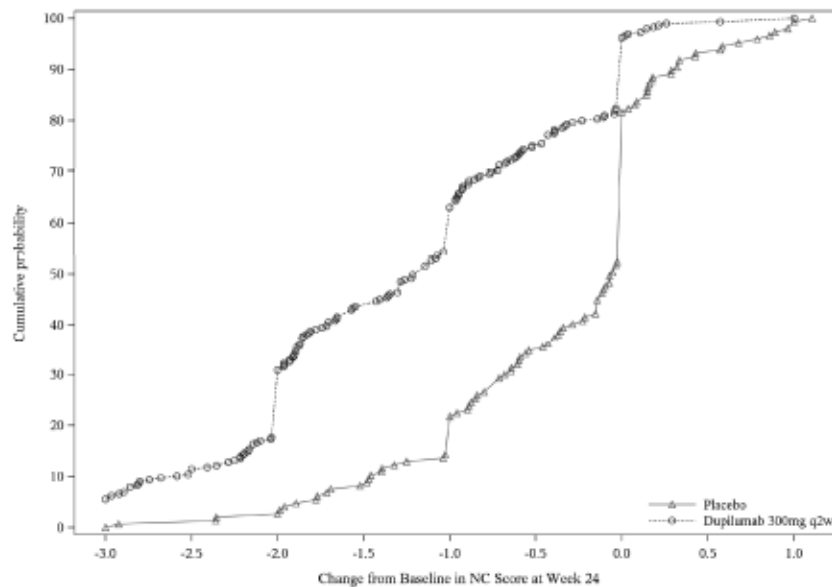
了した Week 24 以降の後観察期間では、反跳効果は認められなかったが、鼻閉重症度スコアの悪化が認められた (図 3)。

EFC14280 試験では、Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、 -0.87 (95% CI: $-1.03, -0.71$, p 値 <0.0001) であった。鼻閉の改善 (名目上の p 値 <0.0001 となる差) は、Week 4 (ベースライン後の最初の評価) 時点の月平均スコアで認められた。300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、52 週間の投与期間を通して鼻閉重症度スコアは安定して改善し続けた (図 3)。鼻閉に対するデュピルマブの効果は、52 週間の投与期間を通して 300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群で同様であった。

両試験のカテゴリ変更の事後解析では、Responder 定義の範囲にわたり、Week 24 時点の Responder 患者の割合はプラセボ群に比べデュピルマブ群で高かった (図 2)。

図 2 - Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量の累積分布関数 - ITT 集団

EFC14280 試験

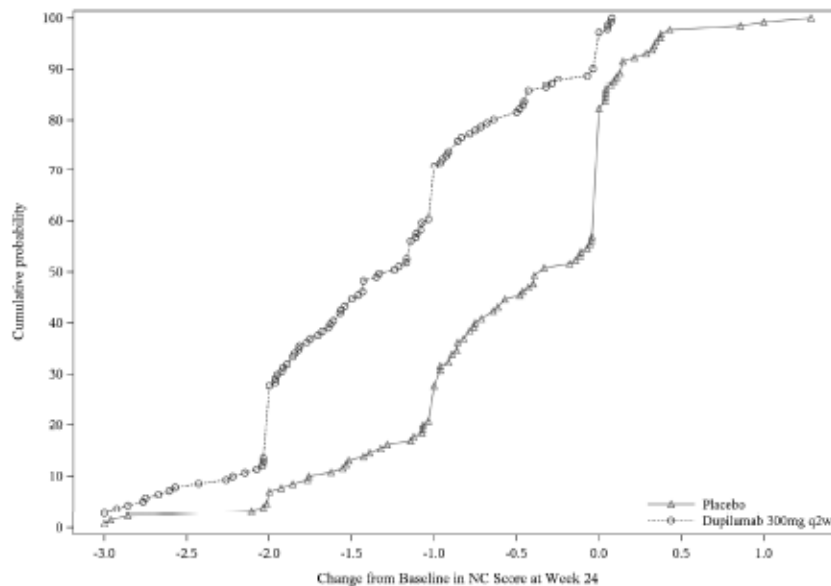


Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A : 300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_cdfplot_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot_nc_wk24_i_g_x.rtf
([REDACTED] - 15:14)

Source: Module 2.7.3 図 9

EFC14146 試験



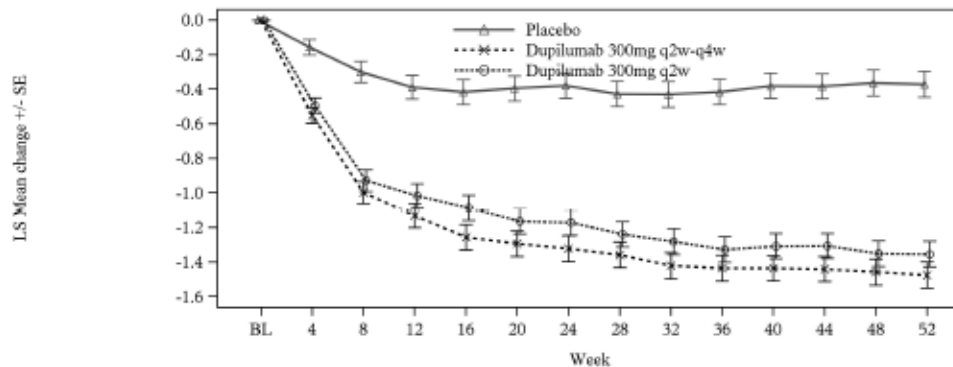
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_cdfplot_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot_nc_wk24_i_g_x.rtf
() - 14:37

Source: Module 2.7.3 図 3

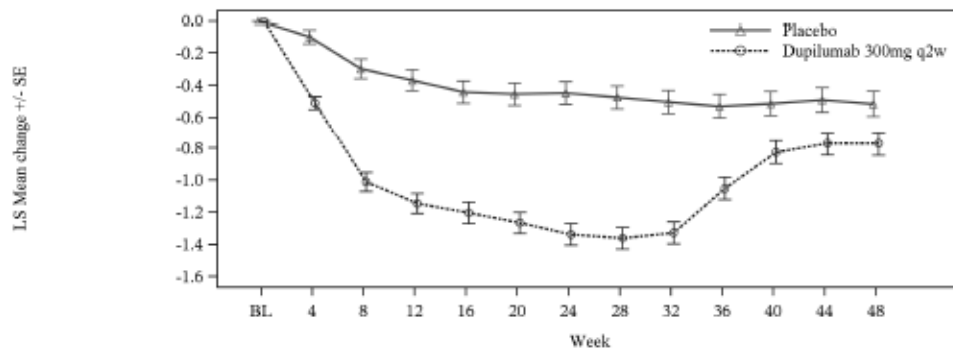
両試験の全体集団における感度分析を行い、結果の頑健性を確認した。感度分析については、主要有効性評価項目の MMRM、プラセボの推移を仮定し欠測値に適応した PMM、何らかの理由で SCS を使用する患者における全てのデータ又は欠測データを考慮した上で行う As-observed 解析及び Tipping point analysis を行った。詳細は Module 2.7.3 [2.2.1.1 項] (EFC14146 試験) 及び [2.3.1.1 項] (EFC14280 試験) に示した。

併合 ITT 集団では、Week 24 時点の鼻閉重症度スコアにおいて、デュピルマブはプラセボと比べ意味のある改善を示した。Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、 -0.88 (95% CI: $-1.00, -0.76$, 名目上の p 値 <0.0001) であった。個々の試験結果と同様に、鼻閉の改善は迅速で、Week 4 時点でプラセボ群との差が認められ、Week 24 までプラトーに達することなく時間とともに改善した (Module 2.7.3 [3.2.1.2 項])。

図 3 - Visit ごとの鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量の調整平均(EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで) - 併合 ITT 集団



#subjects for EFC14280														
Placebo	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153
Dupilumab 300mg q2w-q4w	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
Dupilumab 300mg q2w	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150



#subjects for EFC14146														
Placebo	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133	133
Dupilumab 300mg q2w	143	143	143	143	143	143	143	143	143	143	143	143	143	143

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_pers_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nc_pers_i_g_irtf() - 10:20
Source: Module 2.7.3 図 45

4.4.3.2 多重性を調整した主な副次評価項目

4.4.3.2.1 CT 画像による副鼻腔の混濁度を評価した Lund-Mackay スコア (日本では主要評価項目)

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の ITT 集団において、デュピルマブは Week 24 時点の副鼻腔混濁度を評価した LMK スコアをベースラインから統計的に有意に低下させた。

EFC14146 試験では、Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、-7.44 (95% CI: -8.35, -6.53, p 値<0.0001) であった (Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 10.4.1.1])。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

デュピルマブ投与を終了した Week 24 以降の後観察期間では、反跳効果は認められなかったが、LMK スコアの悪化が認められ、Week 48 時点の変化量の群間差は-1.79 であった（図 4）。

EFC14280 試験では、Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、-5.13（95% CI: -5.80, -4.46、p 値<0.0001）であった。

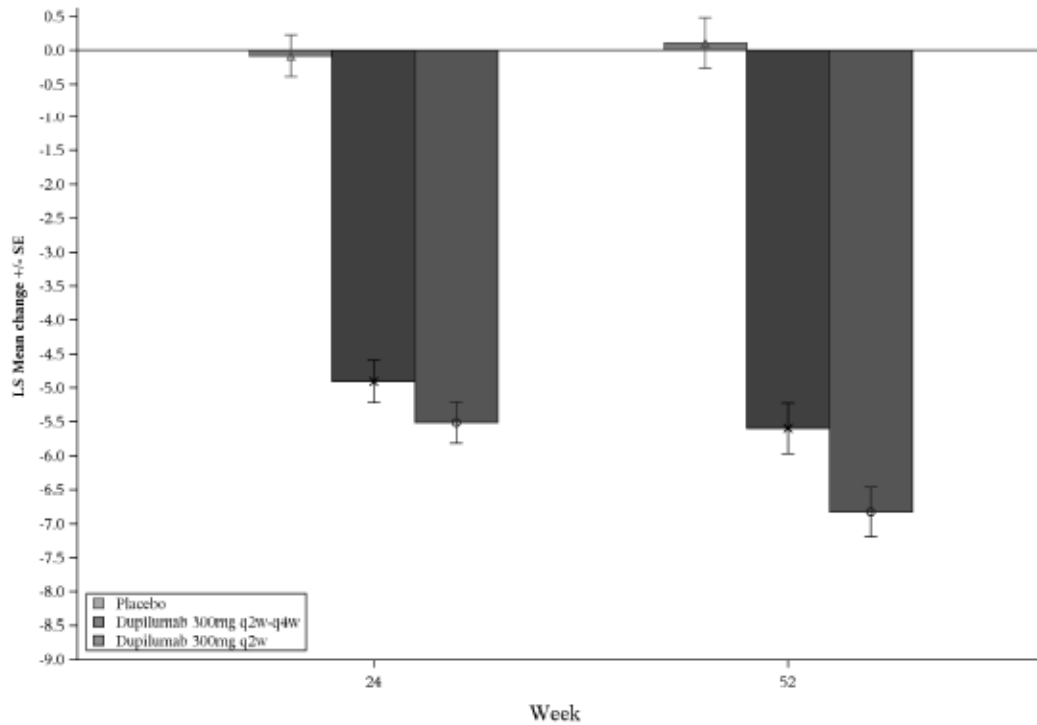
EFC14280 試験では、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、Week 24 から Week 52 までに LMK スコアの改善が認められ、300 mg q2w 群で数値的に大きな改善を示した（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 10.4.1.3]）。EFC14280 試験及び EFC14146 試験の LMK スコアのベースラインからの変化量を図 4に示す。

併合 ITT 集団では個々の試験と同様に、Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、-6.12（95% CI: -6.67, -5.57、名目上の p 値<0.0001）で統計的に有意であった（Module 2.7.3 [3.2.2.1.1 項]）。

デュピルマブ投与は、Week 24 時点の副鼻腔混濁度（LMK スコア）を両側で大きく改善させた。鼻噴霧用ステロイド薬のみを投与されたプラセボ群では、このような改善は認められず、鼻噴霧用ステロイド薬では重度の CRSwNP 患者の副鼻腔疾患に対して意味のある効果をもたらさないことが示された。

図 4 - Visit ごとの副鼻腔混濁度 (LMK スコア) のベースラインからの変化量の調整平均 (EFC14280 試験
 及び EFC14146 試験) - ITT 集団

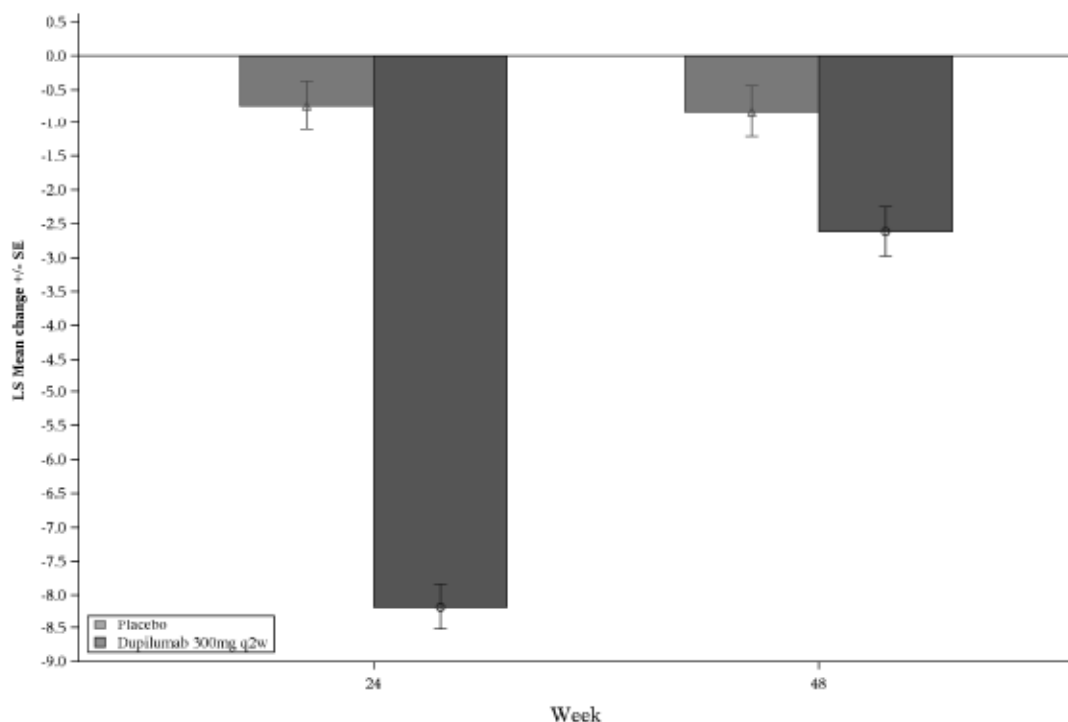
EFC14280 試験



#subjects	Placebo	Dupilumab 300mg q2w-q4w	Dupilumab 300mg q2w
	150	140	149
	150	140	149

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_ancova_all_hist_i_g.sas
 OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_ancova_lmk_all52_i_g_i.rtf (- 2:44)
 Source: Module 2.7.3 図 46

EFC14146 試験（治験薬投与終了及び後観察終了時）



#subjects

Placebo	129	129
Dupilumab 300mg q2w	141	141

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_ancova_all_hist_i_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_ancova_lmk_all48_i_g_i.rtf () - 2:37

Source: Module 2.7.3 図 46

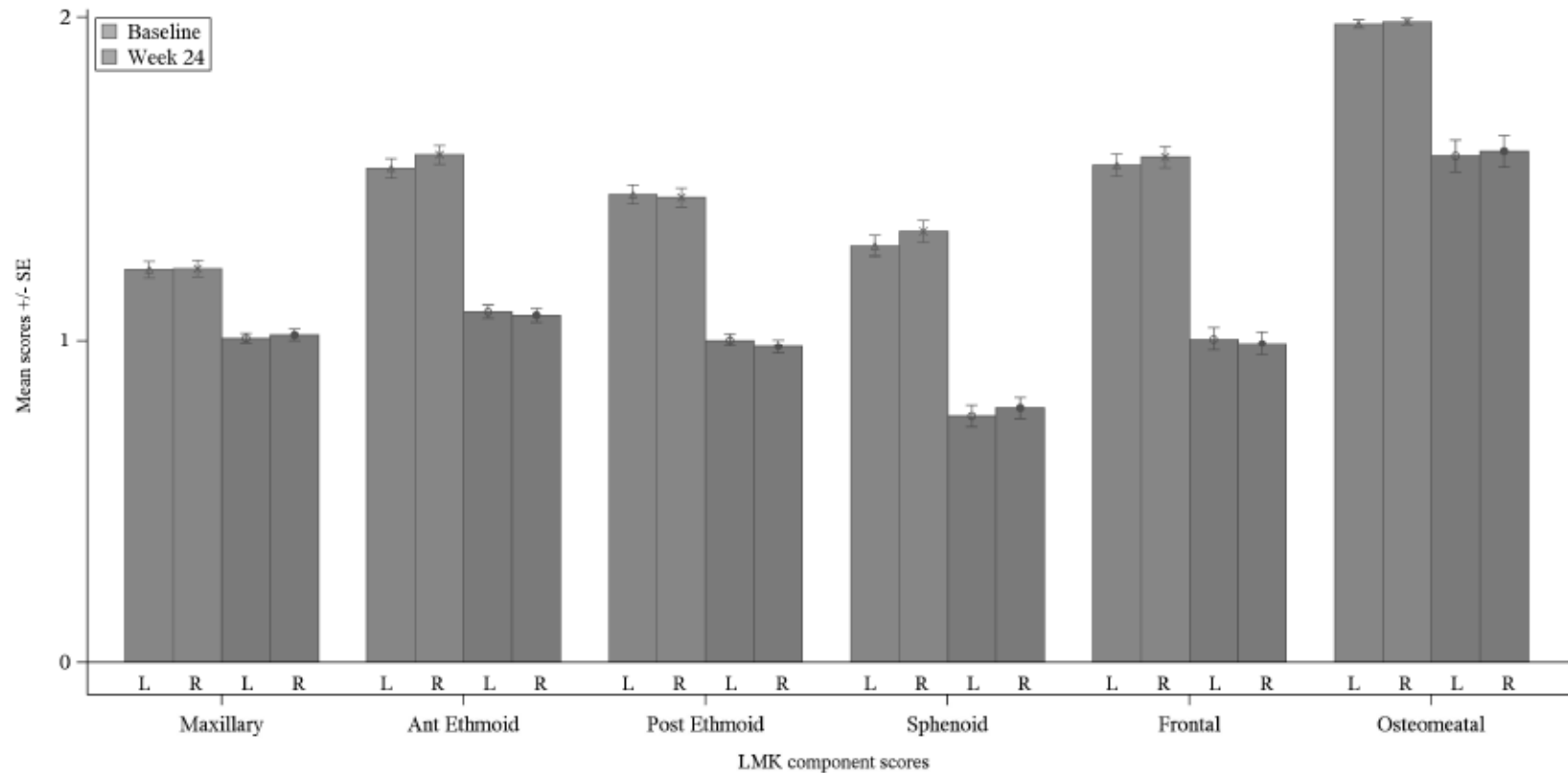
ベースライン時には、中鼻道自然ルートほぼ完全な混濁に加え、全ての洞（前頭洞、上顎洞、前／後篩骨洞及び蝶形骨洞）を含む広範囲の混濁があり、鼻腔及び副鼻腔の炎症が示唆された。この患者集団において全ての洞に認められた広範囲の粘膜疾患を考慮し、個々の洞の混濁に対するデュピルマブ投与の効果を含括的に評価するために事後解析を実施した。

Type 2 炎症に対するデュピルマブの全身的な効果と一致して、デュピルマブはプラセボと比べ、Week 24 時点の副鼻腔混濁度（LMK スコア）において両側の個々の洞全てで大幅な改善を示した。これは、デュピルマブの合計 LMK スコアに対する効果は複数の洞の炎症が軽減されたことで得られたものであり、鼻腔内のポリープの縮小によるのみもたらされたものではないことを示す（図 5）。プラセボ群の患者では、鼻噴霧用ステロイド薬投与にもかかわらず、副鼻腔の混濁度の改善はほとんど又は全く認められなかった。この結果は、鼻噴霧用ステロイド薬の局所投与は副鼻腔への浸透が最小限であることから予想されたことと一致する（図 6）。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

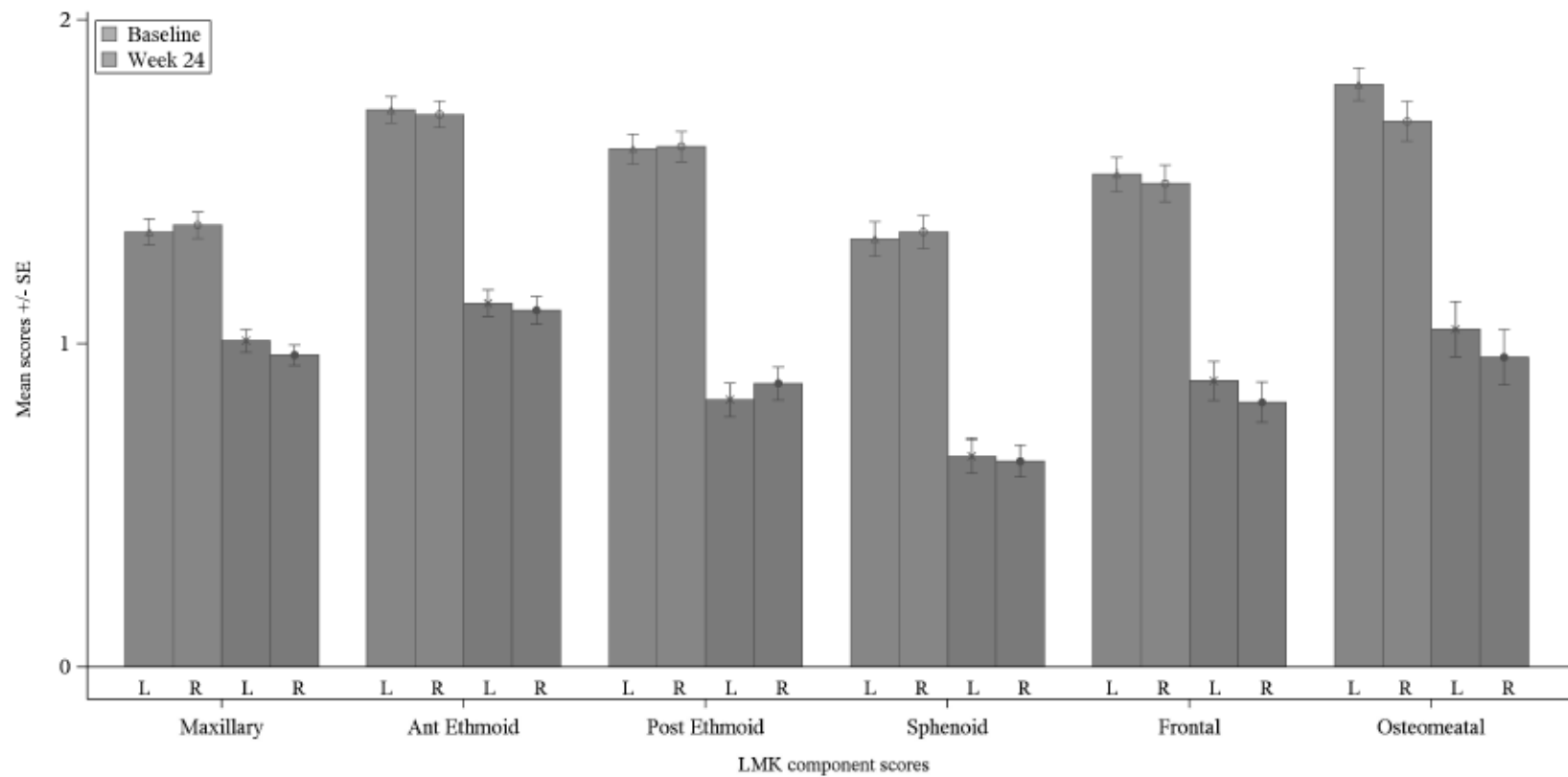
図 5 - デュピルマブ群での副鼻腔規定部位によるベースライン及び Week 24 時点の副鼻腔混濁度（LMK スコア）（EFC14280 試験及び EFC14146 試験） - ITT 集団

EFC14280 試験



Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/p_eff_sum_lmk_all_hist_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_sum_lmk_dup_all_hist_i_g_i.rtf () - 4:24
Source: Module 2.7.3 図 17

2.5 臨床に関する概括評価
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)
 EFC14146 試験



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/EXPLO/PGM/p_eff_sum_lmk_all_hist_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_sum_lmk_dup_all_hist_i_g.irf([REDACTED] - 1:35)

Source: Module 2.7.3 図 17

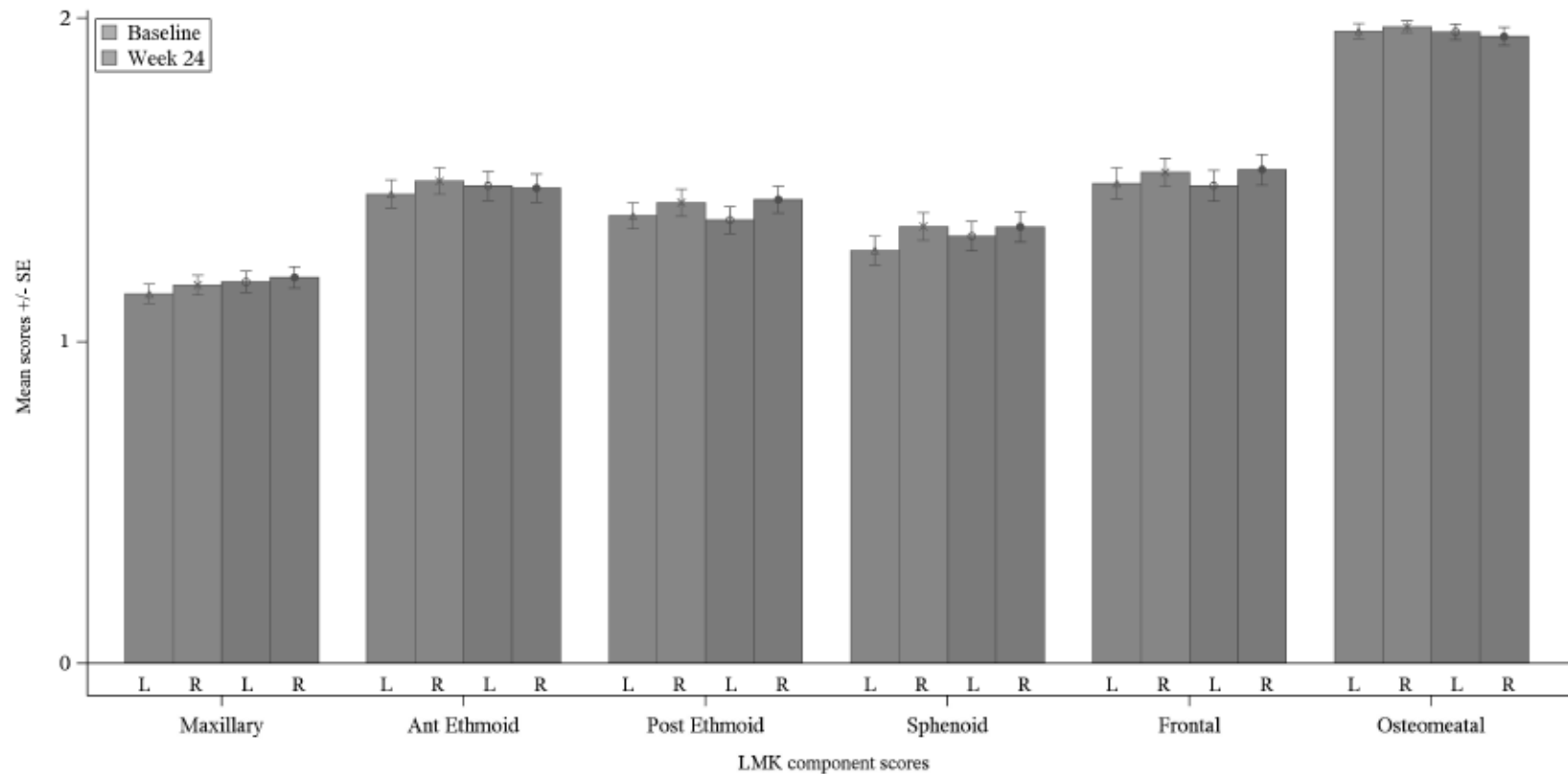
2.5 臨床に関する概括評価

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

図 6 - プラセボ群での副鼻腔規定部位によるベースライン及び Week 24 時点の副鼻腔混濁度 (LMK スコア) (EFC14280 試験及び EFC14146 試験) - ITT 集

団

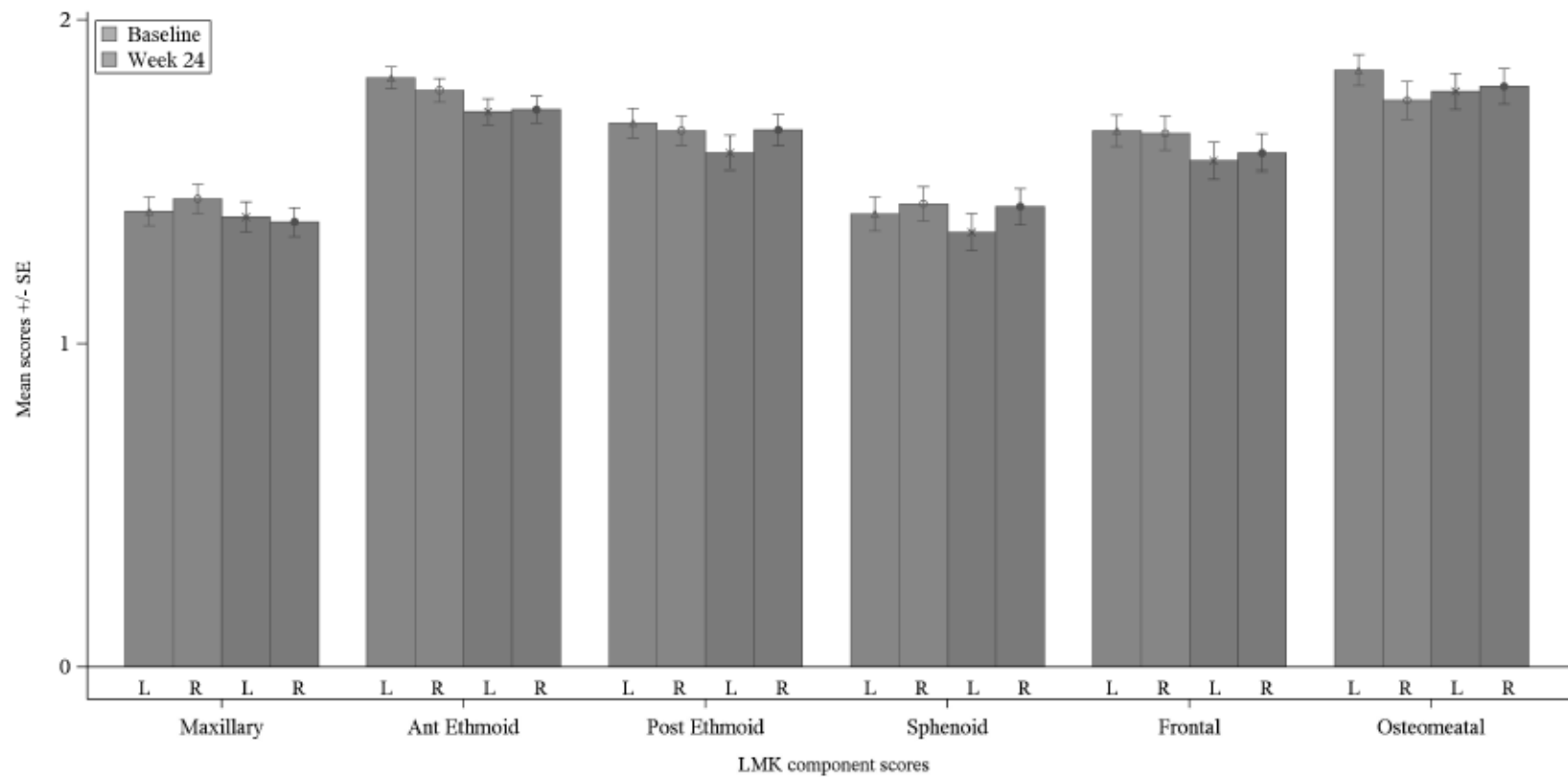
EFC14280 試験



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/p_eff_sum_lmk_all_hist_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_sum_lmk_plb_all_hist_i_g_i.rtf ([REDACTED] - 4:23)

Source: Module 2.7.3 図 18

2.5 臨床に関する概括評価
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)
 EFC14146 試験



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/EXPLO/PGM/p_eff_sum_lmk_all_hist_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_sum_lmk_plb_all_hist_i_g_i.rtf ([REDACTED] - 1:34)

Source: Module 2.7.3 18

4.4.3.2.2 全症状スコア

TSS（範囲：0～9）は、鼻閉、嗅覚障害及び鼻漏（前鼻漏及び後鼻漏）の個々の CRSwNP 症状の重症度に基づき算出される複合スコアである。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の ITT 集団では、デュピルマブは Week 24 時点の CRSwNP 症状の重症度をベースラインから有意に低下させ、TSS を改善させた。

Week 24 時点の TSS のベースラインからの変化量（調整平均）において、EFC14146 試験での群間差は -2.61 (95% CI: -3.04, -2.17, p 値 < 0.0001)、EFC14280 試験での群間差は -2.44 (95% CI: -2.87, -2.02, p 値 < 0.0001) であった。EFC14146 試験では、Week 24 の投与期間終了後に反跳効果は認められなかったが、Week 36 時点から TSS の悪化が認められた。EFC14280 試験では、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、52 週間の投与期間を通して TSS は改善し続けた。TSS に対するデュピルマブの効果は、52 週間の投与期間を通して 300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群で同様であった (Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 10.4.2.2])。

両試験のカテゴリー変更の事後解析では、Responder 定義の範囲にわたり、Week 24 時点の Responder の割合はプラセボ群に比べデュピルマブ群で高かった (Module 2.7.3 [図 4])。

併合 ITT 集団での TSS の結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の TSS のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、-2.52 (95% CI: -2.82, -2.21, 名目上の p 値 < 0.0001) であった。

4.4.3.2.3 嗅覚障害及び UPSIT

嗅覚障害は CRSwNP 患者に顕著で、治療が最も困難な症状である。嗅覚障害は、患者が毎日記録した嗅覚障害の重症度評価及び UPSIT の嗅覚検査を用いて評価した。UPSIT は、治験実施施設で行う 40 項目の臭気検査である。正解の項目数に応じて 0～40 のスコアが与えられ、スコアが低いほど嗅覚障害が重症であることを表す。嗅覚障害のカテゴリーは、無嗅覚 (0～18)、重度の嗅覚障害 (19～25)、中等度の嗅覚障害 (26～30)、軽度の嗅覚障害 (31～34) 及び正常 (35～40) である。

2 試験共に多くの患者がベースライン時に UPSIT スコア 18 以下の無嗅覚であった (EFC14146 試験で 74.3%、EFC14280 試験で 79.4%)。いずれの試験も、デュピルマブは Week 24 時点の UPSIT スコアをプラセボと比べ統計的に有意に改善させた。

Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）において、EFC14146 試験での群間差は 10.56 (95% CI: 8.79, 12.34, p 値 < 0.0001)、EFC14280 試験での群間差は 10.52 (95% CI: 8.98, 12.07, p 値 < 0.0001) であった。

いずれの試験もプラセボ群と比べデュピルマブ群で無嗅覚の大幅な改善が認められた。EFC14280 試験での Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、デュピルマブ群ではベースラインの 79.4% から 30.0% に低下したのに対し、プラセボ群ではほとんど変化しなかった (ベースライン: 76.7%、Week 24: 76.6%)。EFC14146 試験での Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、デュピルマブ群ではベースラインの 74.3% から 23.9% へと低下したのに対し、プラセボ群ではわずかな変化のみであった (ベースライン: 78.2%、

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Week 24 : 77.7%)。鼻噴霧用ステロイド薬のみを投与されたプラセボ群で効果が認められなかったことは、鼻噴霧用ステロイド薬では嗅覚に対する効果がないという既知の知見と一致しているとともに、嗅覚障害の機序がポリープによる鼻閉及び鼻粘膜の炎症だけではなく他の因子が関与していることを示唆するデータとも一致している。

EFC14146 試験では、24 週間の投与終了後の後観察期間に、デュピルマブ群で UPSIT スコアの悪化が認められた。EFC14280 試験では、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、52 週間の投与期間を通して UPSIT スコアは改善し続けた。Week 52 時点の UPSIT スコアは、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群で同様であった。

併合 ITT 集団での UPSIT スコアの結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、10.57（95% CI: 9.40, 11.74、名目上の p 値<0.0001）であった（Module 2.7.3 [3.2.2.3.1 項]）。

嗅覚障害に対する投与効果

EFC14146 試験及び EFC14280 試験で、毎日評価する嗅覚障害の主観的な重症度（スコアは 0～3）において、Week 24 時点でデュピルマブはプラセボ群と比べ統計的に有意な改善を示した。Week 24 時点の毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）において、EFC14146 試験での群間差は-1.12（95% CI: -1.31, -0.93、p 値<0.0001）、EFC14280 試験での群間差は-0.98（95% CI: -1.15, -0.81、p 値<0.0001）であった。

両試験のカテゴリー変更の事後解析では、第 2 相試験及び第 3 相試験のデータセットから経験的に導いた様々な Responder 定義の範囲にわたり、Week 24 時点の Responder の割合はプラセボ群に比べデュピルマブ群で高かった（Module 2.7.3 [図 5]）。

EFC14146 試験では、デュピルマブ群で 24 週間の投与終了後の後観察期間に、患者が毎日評価する嗅覚障害の悪化が認められた。EFC14280 試験では 300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、52 週間の投与期間を通して嗅覚障害は改善し続けた。Week 52 時点の嗅覚障害スコアは、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群で類似していた。

併合 ITT 集団での結果は個々の試験結果と類似しており、Week 24 時点の嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、-1.04（95% CI: -1.17, -0.91、名目上の p 値<0.0001）であった（Module 2.7.3 [3.2.2.4.1 項]）。

4.4.3.2.4 SNOT-22

SNOT-22 は、副鼻腔の状態及び外科療法に適用可能な 22 項目に対し、0～5 のスコアで表す HRQoL の評価尺度である。合計スコアの範囲は 0～110 であり、スコアが高いほど疾患が重度であることを示す。ベースラインの SNOT-22 合計スコアは投与群間で同程度であり、症状が重度であることを示していた。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験で、Week 24 時点の SNOT-22 スコアにおいて、デュピルマブはプラセボと比べ統計的かつ臨床的に意味のある改善（臨床的に重要な最小変化量 [MCID] 8.9 以上）

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

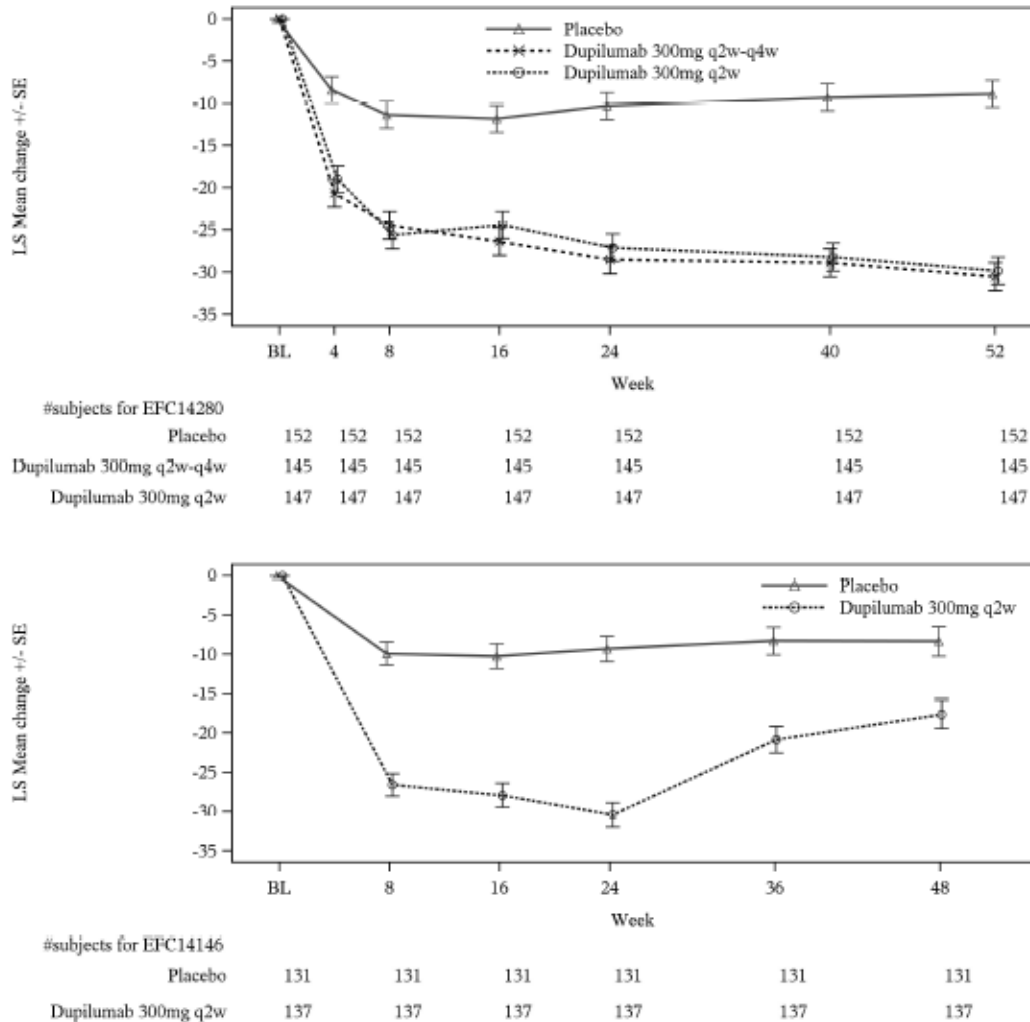
を示した。Week 24時点のSNOT-22スコアのベースラインからの変化量(調整平均)において、EFC14146試験での群間差は-21.12 (95% CI: -25.17, -17.06, p 値<0.0001) 、 EFC14280 試験での群間差は-17.36 (95% CI: -20.87, -13.85, p 値<0.0001) であった (Module 2.7.3 [3.2.2.5 項]) 。

EFC14146 試験では、デュピルマブ群で 24 週間の投与終了後の後観察期間に、Week 36 時点から SNOT-22 スコアが悪化した。EFC14280 試験では、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、52 週間の投与期間を通して SNOT-22 スコアは改善し続けた。Week 52 時点の SNOT-22 スコアは同様であった (図 7及び Module 2.7.3 [2.3.1.3 項]) 。

SNOT-22 の個々の項目「においや味がわかりづらい」「寝つきがわるい」「夜中に目が覚める」「睡眠不足」「寝起きがわるく、朝倦怠感がある」「日ごろ疲労を感じる」「やる気がおきない」といったサブスコアの解析結果は、合計スコアと概ね一致しており、いずれの試験も Week 24 時点でデュピルマブ群とプラセボ群に実質的な差が認められた (それぞれ名目上の p 値<0.0001) 。

併合 ITT 集団での SNOT-22 スコアの結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) の差は、-18.86 (95% CI: -21.52, -16.20, 名目上の p 値<0.0001) であった。このことから、鼻噴霧ステロイド薬単独と比べデュピルマブの投与は、CRSwNP の疾患要素全体を改善することで HRQoL を有意に改善させたことが示された。

図 7 - Visit ごとの SNOT-22 のベースラインからの変化量の調整平均 (EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで) - 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_pers_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_snot22_pers_i_g.irf(- 10:21)

4.4.3.2.5 CRSwNP に対する SCS 投与及び手術の必要性の低下

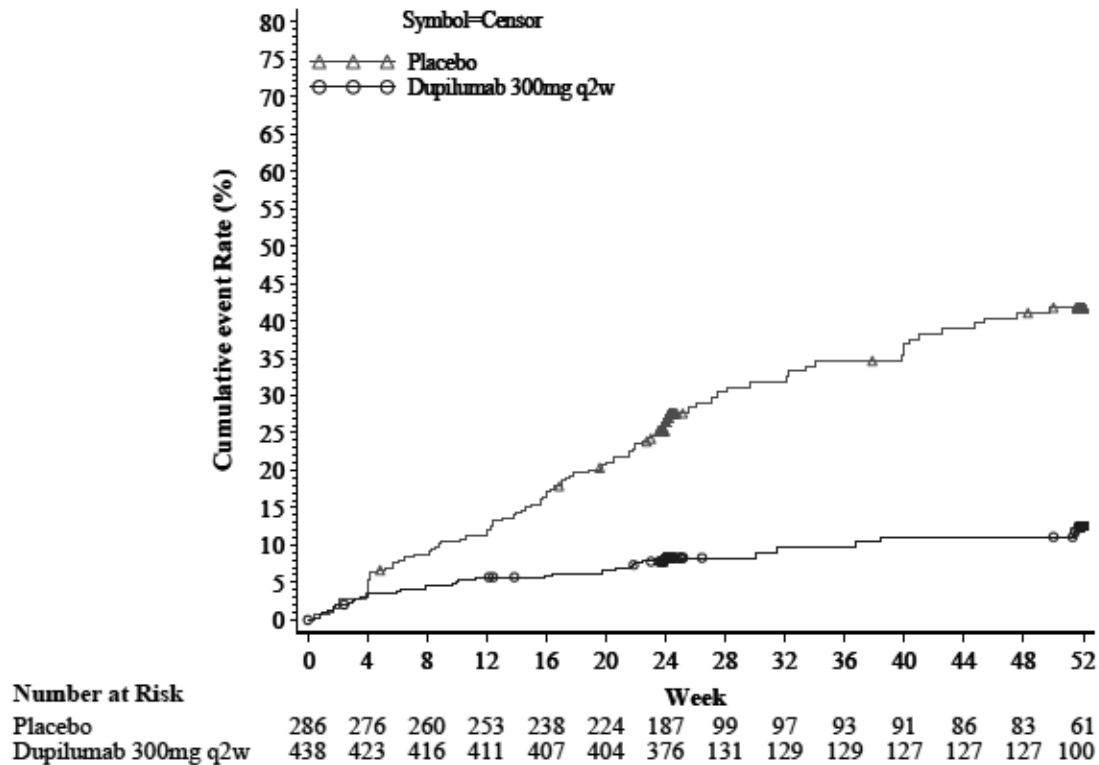
事前に規定し多重性を調整した併合解析では、デュピルマブは、コントロール不十分な成人 CRSwNP 患者における手術及び SCS 投与の必要性を有意に低下させた (図 8)。

併合 ITT 集団において、52 週間の治験薬投与期間中に SCS 又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、プラセボ群 (41.8%) に比べデュピルマブ群 (12.5%) で投与期間を通して有意に低かった (ハザード比: 0.243、95% CI: 0.169, 0.351、p 値<0.0001) (Module 2.7.3 [3.2.3.1 項])。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

この差は Week 8 時点で認められ、デュピルマブ群と比べプラセボ群では、治験薬投与期間を通して SCS 又は副鼻腔手術の必要性が継続して増加した。

図 8-治験薬投与期間中に初めて SCS 投与又は鼻茸手術を受けるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_event_km_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_km_scsnp_i_g_i.rf(- 4:12)
Source: Module 2.7.3 図 22

SCS 投与及び手術に関する併合解析から、両項目に対するデュピルマブの投与効果のエビデンスが示された。

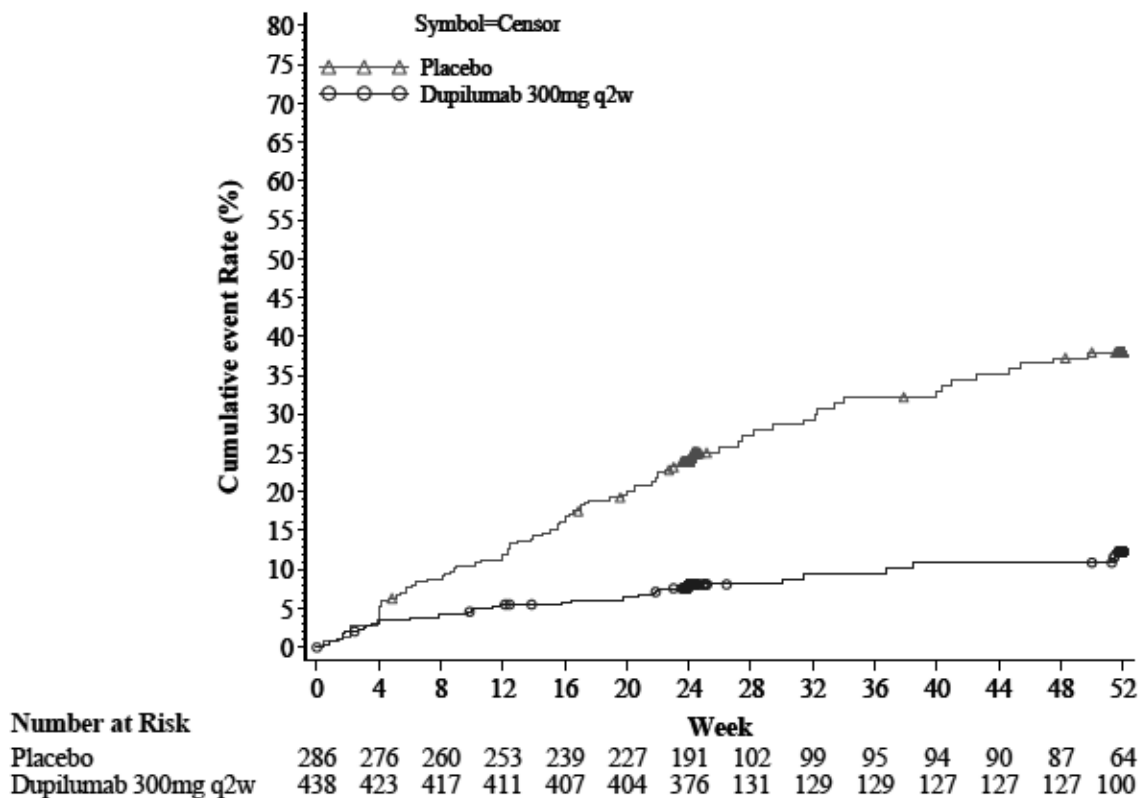
併合 ITT 集団において以下の結果が得られた。

- SCS 投与を必要とした患者の割合は 73.9%低下した (ハザード比: 0.261, 95% CI: 0.179, 0.379)。治験薬投与期間中に SCS 投与を受けた患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、デュピルマブ群では 12.3%に対しプラセボ群では 38.0%であった (名目上の p 値<0.0001) (図 9)。
- 手術を必要とした患者の割合は 82.6%低下した (ハザード比: 0.174, 95% CI: 0.066, 0.462)。治験薬投与期間中に副鼻腔手術を予定した又はを受けた患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、デュピルマブ群では 1.2%に対しプラセボ群では 10.2%であった (名目上の p 値=0.0005) (図 10)。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

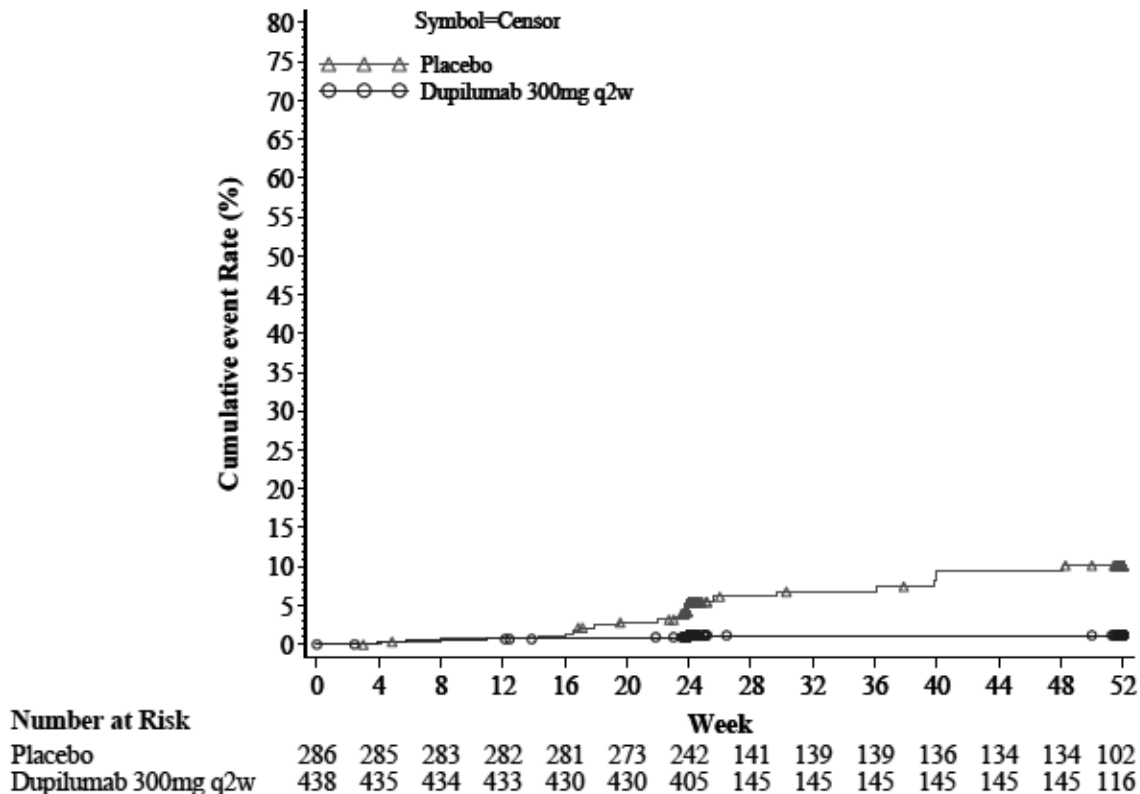
併合解析において、デュピルマブは SCS の有意な減量効果を示した。年間の SCS 総コース数は 75% 減少した。併合 ITT 集団では、調整年換算 SCS 総コース数は、デュピルマブ群では 0.146 コースに対し、プラセボ群では 0.592 コースであった (相対リスク: 0.247, 95% CI: 0.167, 0.365, 名目上の p 値 < 0.0001)。SCS 投与の主な理由は、鼻茸の悪化 (大部分が手術前) 及び喘息増悪であった (Module 2.7.3 [3.2.3.1.1 項])。併合 ITT 集団では、治験薬投与期間中の個々の患者における年換算 SCS 総処方量 (平均 ± 標準偏差) は、プラセボ群 (209.53 ± 497.24 mg) に比べデュピルマブ群 (60.49 ± 531.28 mg) で低かった。また、治験薬投与期間中の個々の患者における年換算 SCS 総処方日数 (平均 ± 標準偏差) も、プラセボ群 (7.16 ± 15.63 日) に比べデュピルマブ群 (2.59 ± 21.11 日) で低かった (Module 2.7.3 [3.2.3.1.4 項])。

図 9 - 治験薬投与期間中に初めて SCS が投与されるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_event_km_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_km_scs_i_g_irtf() - 4:22
 Source: Module 2.7.3 図 23

図 10 - 治験薬投与期間中に初めて副鼻腔手術を受けるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 - 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_event_km_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_event_km_np_i_g_irf() - 4:27
 Source: Module 2.7.3 図 26

個々の試験でも同様の結果が得られた。EFC14146 試験では、24 週間の治験薬投与期間中に SCS 又は副鼻腔手術による救済治療を必要とした患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、プラセボ群 (23.3%) に比べデュピルマブ群 (7.2%) で投与期間を通して有意に低かった (ハザード比: 0.268、95% CI: 0.131, 0.549、名目上の p 値=0.0003)。デュピルマブ群とプラセボ群の差は、Week 8 から治験薬投与終了時まで明らかであった (Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 10.5.1])。EFC14280 試験では、52 週間の治験薬投与期間中に SCS 又は副鼻腔手術による救済治療を必要とした患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、プラセボ群 (44.4%) に比べデュピルマブ群 (13.1%、q2w 群の全 52 週間及び q2w-q4w 群の最初の 24 週間の併合) で低かった (ハザード比: 0.238、95% CI: 0.156, 0.364、名目上の p 値<0.0001)。デュピルマブ群とプラセボ群の差は、Week 4 から治験薬投与終了時まで明らかであった (Module 5.3.5.1 EF14280 [Section 10.5.1])。

4.4.3.3 その他の副次評価項目

4.4.3.3.1 VAS で評価した副鼻腔炎重症度

全般的な疾患重症度を評価するため、「副鼻腔炎の症状はどれくらい煩わしいですか?」という質問に対する回答を、10 cm の VAS 上に示すように患者に求めた。ベースラインでは、デュピルマブ群及びプラセボ群で平均スコアが重度の症状を示す 7 を超えており、重度の副鼻腔炎を有していた。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の ITT 集団では、デュピルマブは VAS で評価した副鼻腔炎重症度を改善させた。Week 24 時点の VAS で評価した副鼻腔炎重症度のベースラインからの変化量 (調整平均) において、EFC14146 試験での群間差は -3.20 (95% CI: -3.79, -2.60、名目上の p 値 < 0.0001)、EFC14280 試験での群間差は -2.93 (95% CI: -3.45, -2.40、名目上の p 値 < 0.0001) であった。

併合 ITT 集団では、デュピルマブは VAS で評価した副鼻腔炎重症度を改善させた。Week 24 時点の VAS で評価した副鼻腔炎重症度のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、-3.05 (95% CI: -3.45, -2.65、名目上の p 値 < 0.0001) であった (Module 2.7.3 [3.2.4.1.1 項])。

両試験で、プラセボ群と比べデュピルマブ群では、Week 24 時点の VAS で評価した副鼻腔炎重症度及び重度 (VAS が 7 超) の患者の割合がベースラインから低下した (VAS が 7 超の患者の割合: EFC14146 試験ではデュピルマブ群 8.2% 及びプラセボ群 45.2%、EFC14280 試験ではデュピルマブ群 16.5% 及びプラセボ群 47.9%)。

Responder 解析として、ベースラインに VAS が 7 超であった重度の副鼻腔炎を有する部分集団 (ITT 集団の約 3/4) において、Week 24 時点に VAS が 7 以下に改善した患者の割合を評価した。ベースラインに VAS が 7 超であった患者のうち、Week 24 時点に VAS が 7 以下に改善した患者の割合は、EFC14146 試験ではプラセボ群 (39.4%) に比べデュピルマブ群 (83.3%) で高かった (名目上の p 値 < 0.0001)。また、EFC14280 試験でもプラセボ群 (39.3%) に比べデュピルマブ群 (75.0%) で高かった (名目上の p 値 < 0.0001)。

4.4.3.3.2 最大鼻吸気流量

最大鼻吸気流量 (NPIF) は、鼻腔の開存性の客観的評価尺度である。基準値は通常 120 L/min 超とされ、NPIF をアウトカム指標として用いる場合は 20 L/min の MCID が推奨される (83)。

第 3 相試験では、ベースラインの NPIF は低く投与群間で同様であり、鼻吸気流量障害を示していた (ベースラインの平均 NPIF は、EFC14280 試験ではプラセボ群 87.47 L/min 及びデュピルマブ群 82.88 L/min、EFC14146 試験ではプラセボ群 83.52 L/min 及びデュピルマブ群 98.59 L/min)。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の ITT 集団では、デュピルマブの投与によりベースラインから臨床的に意味のある NPIF の改善が示され、Week 24 時点に基準値に達した。

Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量 (調整平均) において、EFC14146 試験での群間差は 40.41 L/min (95% CI: 30.42, 50.39、名目上の p 値 < 0.0001)、EFC14280 試験での群間差は 36.63 L/min (95% CI: 28.01, 45.26、名目上の p 値 < 0.0001) であった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

併合 ITT 集団では、デュピルマブの投与により Week 24 時点にベースラインからの NPIF の改善が示された。Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、38.40 L/min（95% CI: 31.91, 44.89、名目上の p 値<0.0001）であった（Module 2.7.3 [3.2.4.2.1 項]）。

デュピルマブ群の平均 NPIF は Week 24 時点で基準値内であったのに対し、プラセボ群では平均 NPIF が低いままであった。NPIF の改善は鼻茸サイズの縮小と関連していた。

4.4.3.3.3 EQ-5D VAS（HRQoL）

欧州 QoL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目（EQ-5D）VAS は、全般的な健康に関する評価尺度であり、副鼻腔炎の臨床的变化に対する感受性を備えているため、患者のアウトカムのモニタリングに使用することが支持されている優れたツールであり、MCID は 8.6 である(84)。

第 3 相試験の併合解析では、ベースラインの EQ-5D VAS はプラセボ群では 64.86、デュピルマブ群では 65.82 であり、成人集団の標準（米国では 80、英国では 82.8）と比べ低かった。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験で、デュピルマブは Week 24 時点の EQ-5D VAS で評価した HRQoL をベースラインから改善させた。

Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量（調整平均）において、EFC14146 試験での群間差は 10.26（95% CI: 6.39, 14.14、名目上の p 値<0.0001）、EFC14280 試験での群間差は 6.92（95% CI: 3.64, 10.19、名目上の p 値<0.0001）であった。

併合 ITT 集団の EQ-5D VAS の結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、8.20（95% CI: 5.70, 10.71、名目上の p 値<0.0001）であった（Module 2.7.3 [3.2.4.3.1 項]）。

4.4.4 併存疾患を有する患者及び他の関連する部分集団における有効性

登録された患者の多くが、喘息、アレルギー性鼻炎及び NSAID-ERD などの Type 2 炎症性疾患を有していた（Module 2.7.3 [3.1.2.4.2 項]）。疫学的、臨床的及び病態生理学的研究から、Type 2 炎症による上気道合併症と喘息は密接に関係しており、併存することが多いと報告されている（1.2.1.1 項）。喘息又は NSAID-ERD の既往歴を有する CRSwNP 患者では、CRSwNP 及び喘息症状を共にコントロールすることは困難である。第 3 相試験では、喘息患者の多くが ICS/LABA を投与されていた。

第 3 相試験では、これらの喘息及び NSAID-ERD 合併患者の部分集団において、デュピルマブは上気道疾患（NPS、鼻閉重症度スコア、CT 画像による副鼻腔混濁度 [LMK スコア]）及び下気道疾患（FEV₁ 及び ACQ-6）の両方のアウトカム指標について、有意かつ臨床的に意味のある改善を示した（4.4.4.2 項及び Module 2.7.3 [3.2.5 項]）。

4.4.4.1 人口統計学的特性

4.5.1.2 項参照。

4.4.4.2 喘息合併患者

喘息の既往歴を有する患者は EFC14146 試験では 58.3%及び EFC14280 試験では 59.6%で、その多くが成人発症喘息又は遅発性喘息であった。これらの患者の多くが ICS 及び LABA を投与されていた。デュピルマブは、CRSwNP のアウトカム指標 (NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア) のみならず喘息にも有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらし、肺機能 (FEV₁) を統計的に有意に改善し、喘息コントロール (ACQ-6) を名目上、有意に改善した (表 6)。喘息合併患者における NPS、鼻閉重症度スコア、副鼻腔混濁度 (LMK スコア) 及び SNOT-22 の全体的な改善の大きさは、試験の全体集団と同様であった。これらの結果は、CRSwNP 及び喘息を合併し治療がより困難な患者において、デュピルマブは上気道疾患と下気道疾患をいずれも治療することが可能であることを示している。多くの喘息患者対象試験で認められる結果とは対照的に、プラセボ群では FEV₁ 及び ACQ-6 の改善が認められなかったことから、併存疾患を有する患者で喘息コントロールを改善するために CRSwNP を治療する必要があり、これは全身性の Type 2 炎症を標的とすることで達成できる可能性が示唆される。

表 6 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点のベースラインからの変化量 (調整平均) の要約 - 併用 ITT 集団

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo	Dupilumab 300mg q2w	Difference vs. Placebo (p-value)
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.14	-1.90	-2.04 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.35	-1.39	-1.04 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.23	-6.66	-6.43 (<.0001)
SNOT-22	-9.19	-30.61	-21.42 (<.0001)
FEV ₁ (L)	-0.07	0.14	0.21 (<.0001)
ACQ-6 Score	-0.02	-0.84	-0.82 (<.0001)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_ancova_sum_as_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_ancova_sum_as_i_t.i.rtf (- 4:27)

Source: Module 2.7.3 表 60

4.4.4.2.1 鼻茸スコア

喘息合併患者での Week 24 時点の NPS の低下は、全体集団での結果と類似していた。喘息合併患者での Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量 (調整平均) において、EFC14146 試験での群間差は -2.16 (95% CI: -2.66, -1.66, 名目上の p 値<0.0001)、EFC14280 試験での群間差は -2.01 (95% CI: -2.40, -1.62, 名目上の p 値<0.0001) であった。

併合 ITT 集団での喘息合併患者の NPS の結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、-2.04 (95% CI: -2.35, -1.74, 名目上の p 値<0.0001) であった (Module 2.7.3 [3.2.5.1 項])。

4.4.4.2.2 鼻閉重症度

喘息合併患者での Week 24 時点の鼻閉重症度スコアの低下は、全体集団での結果と類似していた。喘息合併患者での Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）において、EFC14146 試験での群間差は-1.12（95% CI: -1.35, -0.89、名目上の p 値<0.0001）、EFC14280 試験での群間差は-0.98（95% CI: -1.17, -0.78、名目上の p 値<0.0001）であった。

併合 ITT 集団での喘息合併患者の鼻閉重症度スコアの結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、-1.04（95% CI: -1.19, -0.89、名目上の p 値<0.0001）であった（Module 2.7.3 [3.2.5.1 項]）。

4.4.4.2.3 CT 画像による副鼻腔の混濁度を評価した Lund-Mackay スコア

喘息合併患者での Week 24 時点での LMK スコアの低下は、全体集団での結果と類似していた。喘息合併患者では、Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）において、EFC14146 試験での群間差は-7.82（95% CI: -9.00, -6.65、名目上の p 値<0.0001）、EFC14280 試験での群間差は-5.53（95% CI: -6.42, -4.64、名目上の p 値<0.0001）であった。

併合 ITT 集団での合併喘息患者の LMK スコアの結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、-6.43（95% CI: -7.15, -5.72、名目上の p 値<0.0001）であった（Module 2.7.3 [3.2.5.1 項]）。

4.4.4.2.4 FEV₁

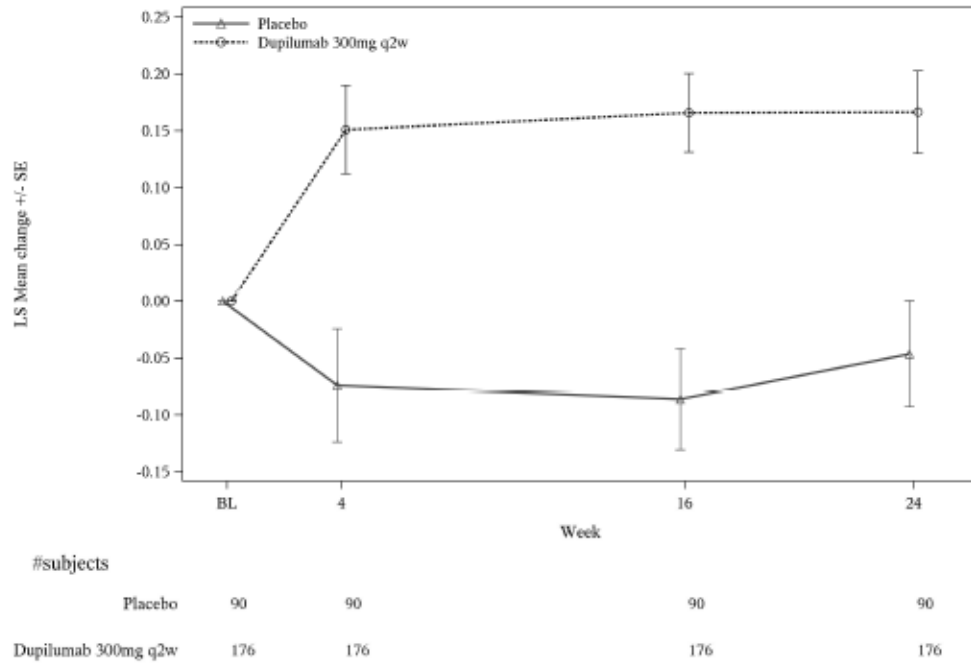
個々の試験の SAP で事前に規定し多重性を調整した併合解析では、併合 ITT 集団での喘息合併患者で、Week 24 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量（調整平均）に臨床的かつ統計的に有意な改善が認められ、群間差は 0.21 L（95% CI: 0.13, 0.29、名目上の p 値<0.0001）であった（Module 2.7.3 [3.2.3.2 項]）。

同様に、個々の試験でも統計的かつ臨床的に有意な FEV₁ の改善が認められた（図 11）。Week 24 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量（調整平均）において、EFC14146 試験での群間差は 0.21 L（95% CI: 0.10, 0.33、名目上の p 値=0.0004）、EFC14280 試験での群間差は 0.21 L（95% CI: 0.11, 0.32、名目上の p 値<0.0001）であった。EFC14146 試験では、Week 24 時点のデュピルマブ投与終了後の後観察期間に FEV₁ の改善は持続しなかった。FEV₁ の改善はベースライン後の最初の評価時点から認められ、EFC14280 試験では Week 4（変化量の群間差 0.22 L、95% CI: 0.11, 0.34、名目上の p 値<0.0001）、EFC14146 試験では Week 8（変化量の群間差 0.12 L、95% CI: 0.00, 0.24、名目上の p 値=0.0420）に認められた。いずれの試験も、プラセボ群では FEV₁ の変化はほとんど認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

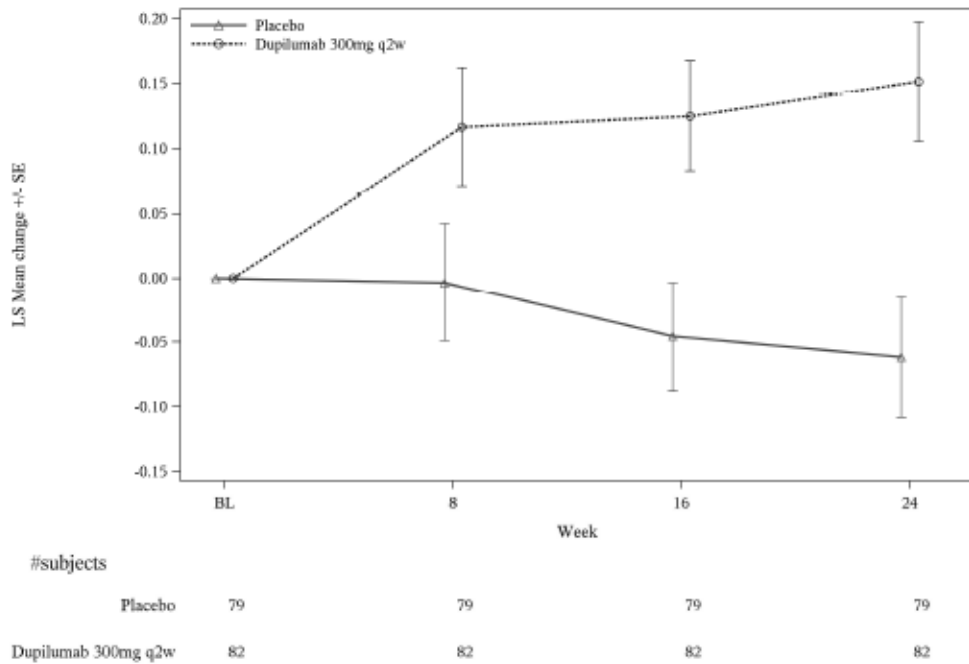
図 11 - 喘息合併患者における Week 24 までの Visit ごとの FEV₁ のベースラインからの変化量の調整平均
 (EFC14280 試験及び EFC14146 試験)

EFC14280 試験



Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.
 PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_fev1_all24_i_g_x.rtf ([REDACTED] - 15:05)
 Source: Module 2.7.3 図 27

EFC14146 試験



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_fevl_all24_i_g_x.rtf ([REDACTED] -19:14)
 Source: Module 2.7.3 図 27

4.4.4.2.5 ACQ-6

EFC14146 試験では、Week 24 時点の ACQ-6 で評価した喘息コントロールにおいて、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。Week 24 時点の ACQ-6 のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、-0.76 (95% CI: -1.00, -0.51, 名目上の p 値<0.0001) であった。さらに、ACQ-6 が 0.5 ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群 (27.8%) に比べデュピルマブ群 (56.1%) で高かった (名目上の p 値=0.0005)。

EFC14280 試験では、Week 24 時点の ACQ-6 で評価した喘息コントロールにおいて、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。Week 24 時点の ACQ-6 のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、-0.87 (95% CI: -1.07, -0.66, 名目上の p 値<0.0001) であった。さらに、Week 24 時点及び Week 52 時点で ACQ-6 が 0.5 ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群 (それぞれ 19.8%及び 14.3%) に比べデュピルマブ群 (それぞれ 52.3% [投与群 A+B] 及び 45.9% [投与群 A]) で高かった (それぞれ名目上の p 値<0.0001)。

併合 ITT 集団での喘息合併患者の ACQ-6 スコアの結果は、個々の試験結果と類似していた。Week 24 時点の ACQ-6 のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、-0.82 (95% CI: -0.98, -0.67, 名目上の p 値<0.0001) であった (Module 2.7.3 [3.2.5.1 項])。

これらの効果は、EFC14280 試験ではベースライン後の最初の評価時点である Week 4、EFC14146 試験では Week 8 から認められた。EFC14280 試験では、ACQ-6 の持続的な改善が Week 52 まで認めら

れた (Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 10.6.2.2.2])。EFC14146 試験では、Week 24 での治験薬投与終了後に ACQ-6 は再び悪化した。いずれの試験もプラセボ群では、ACQ-6 の変化は認められなかった。

4.4.4.3 NSAID-ERD 合併患者

患者が報告した既往歴に基づき、併合 ITT 集団において 724 名中 204 名 (28.2%) が NSAID-ERD を有していた。CRSwNP、喘息及び NSAID 過敏症の三徴候によって定義される呼吸器症候群は、エイコサノイド産生のアップレギュレーション並びに CRSwNP 及び喘息のコントロール不良を特徴とする。第 3 相試験で NSAID-ERD 合併 CRSwNP 患者に対して、デュピルマブの投与により意味のある持続的な改善 (NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT、及び SNOT-22) が認められた (表 7)。

表 7 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点のベースラインからの変化量 (調整平均) の要約 - 併合 ITT 集団

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo	Dupilumab 300mg q2w	Difference vs. Placebo (p-value)
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.16	-1.73	-1.89 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.28	-1.45	-1.17 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.36	-6.69	-6.33 (<.0001)
Smell test (UPSIT)	0.56	10.73	10.17 (<.0001)
SNOT-22	-6.94	-31.30	-24.35 (<.0001)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_ancova_sum_nd_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_ancova_sum_nd_i_t.i.tff(- 4:29)

All p-values are nominal

Source: Module 2.7.3 表 62

探索的評価では、アスピリン誘発性の FEV₁ の低下と関連があると考えられる尿中 LTE4 の低下が示された(85)(86)。

4.4.4.4 手術歴

手術を含む全ての治療選択肢でコントロール不十分な CRSwNP 患者のアンメットニーズは高い。

患者全体で 459 名 (63.4%) が、試験登録前の CRSwNP に対する副鼻腔手術歴を有していた。デュピルマブは、手術歴を有する患者の鼻閉重症度スコア、NPS、及び副鼻腔の混濁度において意味のある有意な改善を示した (表 8)。手術歴を有する患者の部分集団で認められた有効性アウトカム指標の改善の程度は、集団全体で認められたものと同様であった。

表 8 - 手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点のベースラインからの変化量（調整平均）の
要約 - 併合 ITT 集団

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo	Dupilumab 300mg q2w	Difference vs. Placebo (p-value)
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.16	-1.82	-1.99 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.38	-1.36	-0.98 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.05	-6.32	-6.27 (<.0001)
Smell test (UPSIT)	-0.34	10.23	10.57 (<.0001)
SNOT-22	-9.23	-30.12	-20.89 (<.0001)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_ancova_sum_sg_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_ancova_sum_sg_i_t.irtf(- 4:28)

All p-values are nominal

Source: Module 2.7.3 表 63

4.4.5 効果の持続

52 週の長期投与による有効性の持続は、52 週間、二重盲検、プラセボ対照試験である EFC14280 試験で評価した。デュピルマブ 300 mg q2w を 24 週間投与した後に、Week 52 まで q2w を継続して投与又は投与頻度の低い q4w に切り替えて投与した。

EFC14146 試験では、24 週間の治験薬投与終了後の後観察期間に全ての評価項目で投与効果の低下が認められたが、反跳効果は認められなかった。

EFC14280 試験では、Week 24 から Week 52 まで投与を継続することで、全ての有効性評価項目での更なる改善と関連していたことから、継続的に投与することで更なる改善がもたらされることが示唆された。これらの改善は、q2w を維持した患者と、Week 24 時点で q2w から q4w へ切り替えた患者の両方で認められた（300 mg q2w 群とプラセボ群の比較では各評価項目で p 値<0.0001、300 mg q2w-q4w 群とプラセボ群の比較では各評価項目で名目上の p 値<0.0001）。NPS 及び副鼻腔混濁度（LMK スコア）では、Week 24 から Week 52 に認められた改善は、q4w に切り替えた患者に比べ q2w を維持した患者で数値的に大きかった。鼻閉重症度スコア、TSS、嗅覚障害、UPSIT、及び SNOT-22 では、q4w 投与による同様の又は意味のある更なる改善は認められなかった。

各試験の SAP で事前に規定し多重性を調整した併合解析では、デュピルマブは、CRSwNP に対する救済治療（何らかの理由による SCS 治療又は副鼻腔手術）の必要性を低下させた。プラセボ群では、デュピルマブ群と比べ、SCS 投与及び副鼻腔手術の必要性が経時的に増加した（図 9 及び図 10）。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の経時的な有効性データは、CRSwNP に対して臨床的に意味のある投与効果を維持するためには、デュピルマブ投与を継続する必要があることを示している。EFC14146 試験で示されたように、24 週間のデュピルマブ投与後に見られた主要評価項目及び副次評価項目の臨床的に意味のある改善は、投与終了後観察期間の Week 48 時点には消失した。対照的に、EFC14280 試験ではデュピルマブ投与を最長 52 週間継続することで、効果の維持のみならず、主要評価項目及び副次評価項目における更なる改善が認められた。

4.5 相互作用効果

4.5.1 薬剤－人口統計学及び疾患

4.5.1.1 薬剤－人口統計学的特性

EFC14146 試験と EFC14280 試験の併合 ITT 集団で、様々な人口統計学的部分集団での主要評価項目（NPS 及び鼻閉重症度スコア）及び主な副次評価項目（副鼻腔の混濁度 [LMK スコア]）の有効性を評価した。

一般的にデュピルマブは、日本人／日本人以外の部分集団を含む年齢、性別、地域、テリトリー、人種、BMI 及び体重の全ての部分集団で同様の改善をもたらした。

EFC14280 試験では、主要有効性評価項目（NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア）の結果に基づき、日本人集団と全体集団の一貫性が示された（4.3項及び Module 2.7.6 [2.1.2 項]）。日本人集団における、Week 24 時点のベースラインからの変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群の差は、NPS では-2.61、鼻閉重症度スコアでは-1.05、LMK スコアでは-3.98 であった（Module 2.7.6 [2.1.2 項]）。

4.5.1.2 薬剤－ベースライン時の疾患特性

EFC14146 試験と EFC14280 試験の併合 ITT 集団で、主要有効性評価項目の部分集団解析を行った。これらの部分集団には、過去 2 年間の SCS 使用（有／無）、鼻噴霧用ステロイド薬処方量（1 日 1 回／1 日 2 回）、血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満及び 0.3 Giga/L 以上、0.5 Giga/L 未満及び 0.5 Giga/L 以上）、鼻茸手術歴（有／無）、喘息（有／無）、NSAID-ERD（有／無）が含まれた。

一般的に、部分集団での投与効果は、ITT 集団全体での結果と類似していた（Module 2.7.3 [3.2.5.4 項]）。

4.5.2 薬剤－抗薬物抗体

ADA の状態に基づき、主要評価項目（Week 24 時点での NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量）について、臨床効果と ADA の関連を解析した。低抗体価の ADA 陽性反応を示した患者では、NPS 又は鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量で評価したデュピルマブの有効性は、ADA 陰性患者の結果の範囲内であった。血清デュピルマブ濃度が著しく低下した高抗体価の ADA 陽性反応を示した 3 名の患者について、試験期間中に NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの意味のある変化は認められなかった。高抗体価の ADA 陽性反応を示し、デュピルマブ濃度が低かった 3 名の患者のうち 2 名では、鼻茸の TEAE を発現したことから投与効果の明らかな欠如が認められ、このうちの 1 名には喘息増悪も認められた（Module 2.7.3 [3.2.7 項]）。

4.6 有効性と用法・用量、投与期間との関連性

CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の有効性の結果から、鼻噴霧用ステロイド薬でコントロール不十分な成人 CRSwNP 患者において、デュピルマブ 300 mg q2w

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

投与により、Week 24（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52（EFC14280 試験）の両時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアが、プラセボと比べ統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。いずれの試験もデュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の全ての有効性評価項目に対し有意かつ臨床的に意味のある効果が認められた。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験で、デュピルマブ 300 mg q2w の投与は、全ての主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。投与効果の発現は早期に認められ、ベースライン後の最初の評価時点（Week 2 又は Week 4）でプラセボとの差が認められ、Week 52 まで投与継続に伴い更に改善し続けた。EFC14146 試験では、24 週間のデュピルマブ投与終了後の後観察期間に、NPS、鼻閉重症度スコア、副鼻腔混濁度（LMK スコア）、TSS、UPSIT、嗅覚障害及び SNOT-22 合計スコア、並びに肺機能（FEV₁）及び喘息コントロール（ACQ-6）を含む全ての評価項目で、反跳効果は伴わなかったものの、効果の減弱が認められた。これらのデータは、後観察期間に症状が再発したことから明らかのように、CRSwNP（及び併存する喘息）の長期コントロールのために Type 2 炎症の持続的な抑制が必要であることを示している。

EFC14280 試験では、Week 24 から Week 52 までの投与継続により、デュピルマブ 300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群のいずれも、ほとんどの評価項目で Week 52 時点でプラトーに達することなく更なる改善が認められた。Week 24 から Week 52 の間に、q2w から q4w へと切り替えた患者と比べ q2w 投与を維持した患者では、NPS 及び副鼻腔混濁度（LMK スコア）の更なる改善が認められた。このことから、最大の投与効果にはまだ達しておらず、デュピルマブ 300 mg q2w を継続して投与することで患者に更なるベネフィットをもたらす可能性が高くなると考えられる。したがって、いずれの投与方法も Week 52 時点のベースラインからの変化量に有意かつ臨床的に意味のある効果をもたらしたが、24 週間の投与後に q4w に切り替えずに q2w を維持することが支持される。

さらに、一般的に CRSwNP と関連する副鼻腔炎、鼻茸及び喘息の TEAE の発現は、q2w 群と比べ q2w-q4w 群で高かった。このことは、一部の患者で q4w では疾患コントロールが適切でない可能性があることを示唆している（表 15）。

デュピルマブの PK データから、EFC14280 試験の Week 52 時点で定常状態のトラフ濃度が LLOQ（0.078 mg/L）を下回っていた患者が、300 mg q2w（1.8%）と比べ 300 mg q2w-q4w（8.7%）で多かったことが示された（Module 2.7.2 [図 7]）。さらに、NPS の 50%効果濃度（EC₅₀）（1.75 mg/L）を上回る定常状態トラフ濃度を維持した患者の割合は、300 mg q2w（97%）と比べ 300 mg q2w-q4w（86%）で低かった。

以上のことから、既存治療でコントロール不十分な成人 CRSwNP 患者における推奨用法・用量は、デュピルマブ 300 mg q2w である。このことは、この用法・用量を用いた第 3 相試験全体で顕著な有効性が認められたこと、及び Week 52 までプラトーに達することなく改善し続けたことによって裏付けられる。現時点のデータから、300 mg q2w から q4w への切り替えは支持されない。

4.7 有効性に関する考察と結論

Type 2 炎症の重要な誘発因子である IL-4 及び IL-13 を阻害する抗 IL-4R α ヒトモノクローナル抗体であるデュピルマブは、既存治療ではコントロール不十分な成人 CRSwNP 患者において頑健な有効性を示した初めての生物学的製剤である。全体として、鼻噴霧用ステロイド薬を含む既存治療にデュピルマブを追加投与することで鼻茸及び慢性副鼻腔炎の徴候及び症状の改善が認められ、CRSwNP の治療において頑健で意味のある有効性を示した。第 3 相試験 2 試験で、デュピルマブは、NPS で評価した鼻茸のサイズ、副鼻腔炎の主な症状（鼻閉、鼻漏、嗅覚障害、前鼻漏及び後鼻漏）、CT 画像による LMK スコアで評価した副鼻腔の混濁度を有意に低下させた。デュピルマブは、SCS の使用及び副鼻腔手術の必要性を有意に低下させ、また、疾患特異的な HRQoL も改善させた。さらに、デュピルマブは、治療がより困難な集団である喘息及び NSAID-ERD を合併する CRSwNP 患者に対しても、肺機能及び喘息症状の改善に有効性を示した。デュピルマブ 300 mg q2w の投与効果の発現は迅速で、プラセボとの差は最初の評価時点（Week 2～Week 8）に、上気道及び下気道の疾患活動性を測る全ての評価項目で認められた。

第 2 相及び第 3 相試験（ACT12340 試験、EFC14146 試験及び EFC14280 試験）に登録された 784 名の患者は、鼻噴霧用ステロイド薬、SCS 又は手術を含む最大限の既存治療でコントロール不十分な CRSwNP を有する成人集団を反映している。全ての患者は、ベースライン時に大きなポリープ、慢性副鼻腔炎の重い症状、両側性の広範な副鼻腔疾患、重度の嗅覚障害及び非常に低下した HRQoL で示される、重度の CRSwNP を有していた。試験に登録された患者は、利用可能な治療選択肢でコントロール不十分な、慢性的で難治性、かつ再発を繰り返す状態であった。ほとんどの患者（97.4%）は、1 回以上の副鼻腔手術歴又は SCS 使用歴（過去 2 年以内の SCS 使用期間の平均値は 34 日間）を有していた。患者の 60% 近くが併存喘息を有し、その多くが ICS/LABA を投与され、患者の 28% が NSAID-ERD の病歴を有し、これらの患者のほとんどはベースライン時の喘息コントロールは不良であった。

第 3 相試験では、デュピルマブを鼻噴霧用ステロイド薬に追加投与することで、CRSwNP を特徴付ける全ての臨床症状の有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。この広範な改善効果は、鼻茸の大きさが縮小したことのみにならず、副鼻腔での根本的な Type 2 炎症に対するデュピルマブの直接作用によるものである。これは、CT 画像における両側の副鼻腔疾患の顕著な改善（副鼻腔混濁度 [LMK スコア] で評価）、並びに、PRO による慢性副鼻腔炎に特徴的な徴候及び症状（鼻閉、嗅覚障害、鼻漏の全症状の複合スコア及び UPSIT）の改善によって示された。

CRSwNP 患者にとって最も問題となる症状の 1 つは嗅覚障害である。鼻噴霧用ステロイド薬、SCS 及び副鼻腔手術は、嗅覚の回復に意味のある効果をもたらさない。第 3 相試験においてデュピルマブは、Week 24 時点で嗅覚及び味覚を有意に改善し、Week 2 に早くも改善が認められた。ベースラインに無嗅覚（UPSIT スコア: 18 以下）であったデュピルマブ群の患者の約 2/3 の UPSIT スコアが、Week 24 時点で非無嗅覚の範囲（19 超）に改善した。プラセボ群では、ベースラインに無嗅覚であった患者のほぼ全てが無嗅覚のままであった。

ICAR で推奨されている CRSwNP に対する第 1 選択薬は鼻噴霧用ステロイド薬の連日投与であり、その後、症状が悪化した又はコントロール不十分になった場合は SCS の短期投与、薬物治療が奏効し

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

なかった場合は副鼻腔手術が推奨される(27)。鼻噴霧用ステロイド薬は局所へ送達されるため副鼻腔への浸透が不十分であることと一致して、CRSwNPに対してではなく、鼻茸のみが適応となっている。実際、鼻噴霧用ステロイド薬は鼻茸を縮小し、鼻炎症状を改善することが示されているが、慢性副鼻腔炎に対する本質的な効果はない。第3相試験において、鼻噴霧用ステロイド薬を連日投与したプラセボ群では、鼻閉重症度スコア及びTSSのわずかな改善が見られたが、NPS、CT画像による副鼻腔の混濁度を評価したLMKスコア、又は嗅覚障害の変化は認められなかった。さらに、鼻噴霧用ステロイド薬によって嗅覚(UPSIT)が改善しないことは、嗅覚障害は、鼻への局所療法では完全に対処することができない機械的及び感覚神経的要因を含む多因子によるものであるという現在の知見とも一致している。鼻噴霧用ステロイド薬は、CRSwNPに特異的な解剖学的帰結(鼻茸)に対する治療法とみなすことはできるが、副鼻腔炎や症候群全体のその他の側面(嗅覚障害、慢性的な副鼻腔の混濁、鼻閉、及び併存疾患を有する患者におけるコントロール不良の喘息など)に対する治療の選択肢としては不十分である。対照的に、デュピルマブは、鼻茸を縮小させ、鼻炎の症状を改善して嗅覚を回復させたことに加え、両側の全ての副鼻腔の混濁度を有意に低下させた。これらはCRSwNPにおけるType 2炎症の全ての側面であり、本臨床開発プログラムではデュピルマブ群でこれらの改善が示されている。

CRSwNPに対する現在の治療方法は、副鼻腔手術を繰り返し、経口ステロイド薬の頻回使用を特徴とするが、これらはより難治性の状態をもたらす可能性がある。鼻噴霧用ステロイド薬連日投与による基礎治療下でデュピルマブは、鼻茸及び慢性副鼻腔炎の全てのアウトカム指標に持続的な改善を示し、さらに、SCS及び副鼻腔手術の必要性も有意に減少させた。SCSは間欠的な使用であっても、健康に重大な影響を及ぼすことが多くの研究によって明らかにされており、経口ステロイド薬の間欠的な使用によって、敗血症、血栓塞栓症及び骨折のリスクが増加することが示唆されている(70)。第3相試験において、デュピルマブは大幅なステロイド減量効果を示した。デュピルマブは、SCSを必要とした患者の割合をプラセボと比べ73.9%減少させ、年換算総SCSコース数を75%減少させた。さらに、デュピルマブは、副鼻腔手術を必要とした患者の割合を82.6%減少させ、その結果、手術に伴うリスクも低下させた。

重度のCRSwNP患者では、ベースラインのSNOT-22合計スコアが高いことから、HRQoLが低下している。デュピルマブは、SNOT-22で評価するHRQoL及びEQ-5D VASで評価する健康状態を有意に改善した。プラセボ群と比べデュピルマブ群でのSNOT-22の改善は、MCIDである8.9を超えていた。

デュピルマブの効果発現は迅速で、投与開始後の各評価項目の最初の評価時点(Week 2~Week 4)にデュピルマブ群とプラセボ群の差(名目上のp値<0.0001)が認められた。投与開始後早期に認められた効果に続いて、Week 24からWeek 52の間に効果がプラトーに達したUPSITを除き、ほぼ全ての評価項目でプラトーに達することなく、52週間を通して安定して改善し続けた。Week 24からWeek 52に認められたNPS及び副鼻腔混濁(LMKスコア)の改善は、q4w投与に切り替えた患者と比べq2w投与を維持した患者で数値的に大きかった。Week 24からWeek 52の鼻閉重症度スコア、TSS、UPSIT、SNOT-22及び嗅覚障害では、q2w投与を維持した患者と比べq4w投与に切り替えた患者で、同様の結

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

果又は臨床的に意味のない差であった。これらのデータから、300 mg q2w から 300 mg q4w への切り替えは支持されない。

EFC14280 試験の 52 週間投与データ及び EFC14146 試験の後観察期間のデータから、CRSwNP 患者において 24 週間の投与後にも有効性を維持し、更に改善するためには、デュピルマブ 300 mg q2w の長期投与が必要であることが示された。EFC14146 試験では、24 週間のデュピルマブ投与終了後の後観察期間に、反跳効果は伴わなかったものの、全ての評価項目で投与効果の減弱が認められた。対照的に、EFC14280 試験では、Week 24 から Week 52 までのデュピルマブ投与により、特に 300 mg q2w を維持した患者において、全ての主要及び主な副次有効性評価項目で更なる改善が認められた。Week 52 時点の全ての有効性評価項目は、プラセボ群と比べ両投与群で臨床的に意味のある改善を示した (300 mg q2w 群とプラセボ群の比較では各評価項目で p 値<0.0001、300 mg q2w-q4w 群とプラセボ群の比較では各評価項目で名目上の p 値<0.0001)。Week 52 まで持続的な改善効果が認められたことは、デュピルマブの長期投与が CRSwNP の適切な疾患コントロールに必要であることを示唆している。

登録された患者の多くが、喘息、アレルギー性鼻炎及び NSAID-ERD などの Type 2 炎症性疾患を併発していた。疫学的、臨床的及び病態生理学的研究から、上気道 (CRSwNP) 及び下気道 (喘息、NSAID-ERD) の Type 2 炎症性疾患は密接に関係しており、併存することが多いと報告されている。喘息/NSAID-ERD 患者に併存する CRSwNP は、喘息のコントロール不良の一因となることが多い。患者の約 60% がコントロール不良の喘息の既往歴を有し (ベースラインの平均 ACQ-6 スコア: 1.59)、28% が NSAID-ERD の既往歴を有していた。CRSwNP 疾患に対するデュピルマブの有意な治療効果は、全体集団において、また、喘息、NSAID-ERD 及び副鼻腔手術歴などを有する最もコントロールが困難な患者を含む疾病負荷が高い部分集団においても認められた。事前に規定し多重性を調整した併合解析では、喘息合併患者における肺機能 (FEV₁) の有意な改善が示された。また、重度の CRSwNP 及び喘息を合併する患者におけるデュピルマブ投与は、喘息コントロール (ACQ-6) 及び全ての CRSwNP アウトカム指標 (NPS、鼻閉重症度スコア、CT 画像による副鼻腔混濁度 [LMK スコア]) においても、意味のある改善を示した。これらの結果は、デュピルマブは、喘息を合併するコントロール不十分な CRSwNP 患者における肺機能及び喘息コントロールを改善するための追加の維持療法として、重要な臨床上的ベネフィットがあることを示している。

デュピルマブ 300 mg q2w は、併合 ITT 集団における全ての人口統計学的特性及びベースライン特性にわたって、プラセボを上回る概ね類似した有効性を示した。

CRSwNP は、多数な症状を伴う、鼻粘膜及び副鼻腔粘膜の複雑な Type 2 炎症性疾患である。これらの臨床試験は、NPS、鼻閉重症度スコア、副鼻腔の炎症を含む CRSwNP 疾患のあらゆる側面の負荷の軽減、嗅覚機能の回復及び QoL の改善において、デュピルマブの頑健な有効性を示した。デュピルマブは、SCS 及び副鼻腔手術を必要とした患者の割合を有意に低下させた。喘息合併患者では、デュピルマブの投与により肺機能及び喘息コントロールが改善した。したがって、デュピルマブは、既存の治療選択肢とは異なり、CRSwNP の根本にある全身的な病因を標的とし、それによって本疾患の多岐にわたる症状を全体的に治療する。

5 安全性の概括評価

5.1 緒言

本項では、デュピルマブの CRSwNP 臨床開発プログラムに含まれる第 2 相及び第 3 相試験 3 試験 (ACT12340 試験、EFC14146 試験及び EFC14280 試験) から得られた安全性データを示す。AD、喘息、好酸球性食道炎及びアレルギーの各臨床開発プログラムでの進行中の試験については、20 年 月 日から 20 年 月 日までに報告された SUSAR を本申請資料に含めた (Module 2.7.4 [3.4 項])。

臨床安全性データを提供する試験の概要を Module 2.7.4 [2.5 項] に示した。

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 全臨床試験一覧表に示した。

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、免疫原性 (すなわち、ADA) の評価に基づき、デュピルマブの安全性を評価した。

5.2 安全性評価計画

5.2.1 試験対象集団

安全性の総合評価は、CRSwNP 患者を対象としたデュピルマブの第 3 相試験 (EFC14146 試験及び EFC14280 試験) で治験薬を投与された全ての患者の投与後 24 週までのデータを含む安全性プールを用いて行った (表 9)。第 3 相試験の併合安全性データには、モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液による基礎治療下でデュピルマブを投与された CRSwNP 患者 440 名が含まれる。

表 9 - 24 週間の安全性併合解析に含まれるプラセボ対照データ

投与群	EFC14280 (SINUS-52)	EFC14146 (SINUS-24)	24 週の安全性プール	目的
プラセボ	150	132	282	目標適応症におけるプラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w 投与を併合した安全性評価
デュピルマブ 300 mg q2w	297 ^a	143	440	

^a EFC14280 試験の投与群 A (デュピルマブ 300 mg q2w 投与) 及び投与群 B (最初の 24 週間デュピルマブ 300 mg q2w 投与)

EFC14280 試験には Week 24 時点でデュピルマブの投与方法を 300 mg q2w から 300 mg q4w へと切り替えた患者 (投与群 B) が含まれるため、安全性プールには最初の 24 週間のデータのみを含めた。EFC14280 試験の Week 52 までの長期安全性データは Module 2.7.4 [2.5.2.9 項] に要約した。

ACT12340 試験は、限られた患者数（デュピルマブ群として 30 名）でより短期の治験薬投与期間（16 週）による第 2 相プルーフ・オブ・コンセプト試験であり、第 3 相試験では評価していない用法・用量（デュピルマブ 300 mg qw）を用いたため、安全性プールに含めなかった。ACT12340 試験の安全性データは総括報告書及び Module 2.7.4 [2.5.3 項]に要約を示した。

5.2.2 安全性データの解析

非臨床安全性情報は AD 及び喘息の承認申請資料に示した。本申請資料には新たな非臨床試験報告書は含まれていない。CRSwNP では非臨床データに基づく新たな潜在的リスクは特定されていない。デュピルマブのがん原性についての重要性に基づいた評価（weight-of-evidence）をアップデートし、Module 4.2.3.7.7 に Amended Carcinogenicity Risk Assessment として添付した。評価の結論として、IL-4R α の阻害に関連する利用可能な公表文献、相同抗体 REGN1103 及び REGN646 を用いた動物毒性試験データから、デュピルマブはがんリスクを増加させないことが示されており、がん原性評価のための追加の非臨床試験は必要ないと判断している（Module 2.7.4 [1.4 項]及び[10 項]）。

デュピルマブの CRSwNP 臨床開発プログラムでは、デュピルマブの作用機序、CRSwNP の臨床症状、一般的に使用される併用薬の安全性プロファイル、デュピルマブの初期の臨床試験で得られたデータに基づき、患者の安全性モニタリングが計画された。治験実施計画書及び SAP において、AESI 及びその他の特定 AE グループを事前に規定し、モニタリング、文書化、報告、解析及び特定の AE の管理方法に関する要求事項も記載した。

5.2.2.1 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

以下の点を考慮して、AESI を特定した。1) デュピルマブは皮下注射されるモノクローナル抗体である。2) CRSwNP 患者では特有の AE（例、急性副鼻腔炎）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。4) 成人 AD プログラム並びに成人及び思春期の喘息プログラムで得られた安全性所見。潜在的リスクの評価を進めるために、表 10 に定義した AESI 及び特定 AE グループを評価した。AESI 及び特定 AE グループは、あらかじめ規定した検索基準を用いてフラグを付けられ、AESI の一部のカテゴリーは医学的レビューも行われた。利用可能な場合、検索には国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）が使用された。適切な SMQ が利用できない場合は、治験依頼者が定義した検索基準を用いた。一般的及び特異的な AE フォームで収集された全ての AE を検索した。

表 10 - AESI 及び特定 AE 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、及びアルゴリズムの基準に合致した 2 つ以上の基本語の発現 (互いの事象発現は 24 時間以内) に基づきプログラムで特定された患者を含む。後者の場合、アルゴリズムで特定された患者をアナフィラキシー反応であるかを最終決定するために、互いの事象の発現時期及び治験薬の投与時期を考慮して盲検下で医学的レビューを行った。
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、関連する全身性過敏症事象を選択するため、盲検下で医学的レビュー (文書化されたプロセス) を行った。
注射部位反応 (重篤/重度)	HLT = 「注射部位反応」で、重篤なもの又は重症度が重度で 24 時間以上持続したものの
感染症 (重篤/重度)	プライマリーSOC = 「感染症および寄生虫症」で重症度が重篤なもの又は重度のもの
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	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、産褥および周産期の状態」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)
治験薬/非治験薬の症候性過量投与	eCRF「有害事象」の質問「この事象は治験薬の症候性過量投与ですか？」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 グループ	
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」
鼻出血	PT = 「鼻出血」
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	HLT = 「好酸球障害」 又は PT = 「好酸球数増加」

AE = 有害事象、AESI = 特に注目すべき有害事象、eCRF = 電子症例報告書、HLT = 高位語、MedDRA = 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類、SMQ = 標準検索式

CRSwNP プログラムの試験では、独立した心臓専門医による重篤な潜在的心血管イベントのレビューをプロスペクティブに実施した。

さらに、ADA 反応を評価してデュピルマブの免疫原性をモニタリングし、以下の特定の AESI に対する ADA の潜在的影響を評価した。

- アナフィラキシー反応
- 過敏症 (過敏症の SMQ の狭域検索結果を盲検下での医学的レビューにより確認)
- 注射部位反応 (重篤な又は 24 時間以上持続した重度のもの)
- 全ての注射部位反応 (HLT)
- AE
- AE (安全性解析対象集団のいずれかの投与群での発現割合が 5%以上のもの)
- SAE
- 重度の AE
- 治験薬の投与中止に至った AE

5.3 曝露状況

24 週の安全性プール (併合安全性解析対象集団) は EFC14146 試験及び EFC14280 試験の患者 722 名 (プラセボ群 282 名及びデュピルマブ q2w 群 440 名) で構成され、以下の安全性プロファイルの検討は安全性プールに焦点を当てた。これらの患者のうち、デュピルマブ群の 425 名 (96.6%) 及びプラセボ群の 256 名 (90.8%) の患者が 24 週の治験薬投与期間を完了した。全体的な総曝露期間は、EFC14280 試験のデュピルマブ投与群が多いことにより、プラセボ群 (124.76 人年) に比べデュピルマブ群 (198.06 人年) で大きかった (Module 2.7.4 [2.6.3 項])。

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬曝露期間の中央値はデュピルマブ群及びプラセボ群共に 168 日であった。

5.4 試験における有害事象

5.4.1 24 週の治験薬投与期間の有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団での AE の発現割合は、デュピルマブ群 (69.3%) でプラセボ群 (73.8%) に比べ低かった。同様の傾向が、SAE (3.4%、5.7%) 及び治験薬の投与中止に至った AE (2.5%、5.3%) の発現割合でも認められた (表 11)。24 週の併合安全性解析対象集団では、死亡は報告されなかった。

表 11 - AE の概観 - 24 週の併合安全性解析対象集団

n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	208 (73.8%)	305 (69.3%)
Patients with any severe AE	18 (6.4%)	17 (3.9%)
Patients with any SAE	16 (5.7%)	15 (3.4%)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	15 (5.3%)	11 (2.5%)
Patients with any treatment-related AE	46 (16.3%)	88 (20.0%)

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product

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

Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_by24_s_t_i.rtf (- 14:17)

Source: Module 2.7.4 表22

5.4.2 比較的良好に見られる有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団での比較的良好に見られる AE (いずれかの投与群に 1%以上の発現割合で認められた基本語 [PT]) を表 12 に示す。最も高い発現割合であった AE (器官別大分類 [SOC]) は感染症および寄生虫症で、次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。いずれの SOC の発現割合も、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった (Module 2.7.4 [表 24])。3 番目に高かった 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、その発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群で同様であった。

表 12 - よく見られる AE (1%以上の PT、プライマリーSOC 及び PT 別) - 24 週の併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Any class	208 (73.8%)	305 (69.3%)
感染症および寄生虫症	120 (42.6%)	141 (32.0%)
上咽頭炎	41 (14.5%)	55 (12.5%)
上気道感染	14 (5.0%)	13 (3.0%)
気管支炎	9 (3.2%)	10 (2.3%)
咽頭炎	5 (1.8%)	8 (1.8%)
インフルエンザ	4 (1.4%)	7 (1.6%)
急性副鼻腔炎	13 (4.6%)	6 (1.4%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
口腔ヘルペス	2 (0.7%)	6 (1.4%)
副鼻腔炎	12 (4.3%)	5 (1.1%)
尿路感染	5 (1.8%)	4 (0.9%)
胃腸炎	3 (1.1%)	3 (0.7%)
中耳炎	5 (1.8%)	2 (0.5%)
鼻炎	3 (1.1%)	2 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	3 (1.1%)	1 (0.2%)
耳感染	4 (1.4%)	1 (0.2%)
下気道感染	5 (1.8%)	1 (0.2%)
急性中耳炎	3 (1.1%)	1 (0.2%)
気道感染	3 (1.1%)	1 (0.2%)
耳管炎	3 (1.1%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)	8 (1.8%)
好酸球増加症	1 (0.4%)	5 (1.1%)
精神障害	2 (0.7%)	17 (3.9%)
不眠症	0	6 (1.4%)
神経系障害	34 (12.1%)	45 (10.2%)
頭痛	24 (8.5%)	32 (7.3%)
浮動性めまい	3 (1.1%)	3 (0.7%)
血管障害	15 (5.3%)	14 (3.2%)
高血圧	3 (1.1%)	12 (2.7%)
高血圧クリーゼ	4 (1.4%)	0

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	85 (30.1%)	80 (18.2%)
鼻出血	20 (7.1%)	25 (5.7%)
咳嗽	9 (3.2%)	15 (3.4%)
鼻茸	33 (11.7%)	12 (2.7%)
喘息	20 (7.1%)	7 (1.6%)
口腔咽頭痛	3 (1.1%)	6 (1.4%)
鼻漏	2 (0.7%)	6 (1.4%)
鼻閉	4 (1.4%)	3 (0.7%)
鼻閉塞	4 (1.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	37 (13.1%)	59 (13.4%)
胃炎	2 (0.7%)	7 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.7%)	6 (1.4%)
悪心	3 (1.1%)	5 (1.1%)
歯痛	1 (0.4%)	5 (1.1%)
腹痛	3 (1.1%)	4 (0.9%)
齲齒	3 (1.1%)	4 (0.9%)
下痢	4 (1.4%)	4 (0.9%)
嘔吐	5 (1.8%)	4 (0.9%)
上腹部痛	5 (1.8%)	3 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	18 (6.4%)	26 (5.9%)
発疹	3 (1.1%)	4 (0.9%)
紅斑	3 (1.1%)	3 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	26 (9.2%)	53 (12.0%)
関節痛	5 (1.8%)	14 (3.2%)
背部痛	7 (2.5%)	12 (2.7%)
筋肉痛	4 (1.4%)	4 (0.9%)
四肢痛	4 (1.4%)	2 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (17.7%)	84 (19.1%)
注射部位紅斑	22 (7.8%)	28 (6.4%)
注射部位反応	5 (1.8%)	15 (3.4%)
注射部位疼痛	4 (1.4%)	8 (1.8%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)	6 (1.4%)
疲労	4 (1.4%)	5 (1.1%)
注射部位内出血	2 (0.7%)	5 (1.1%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
発熱	3 (1.1%)	5 (1.1%)
末梢性浮腫	3 (1.1%)	2 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	27 (9.6%)	36 (8.2%)
偶発的過量投与	10 (3.5%)	11 (2.5%)
企図的過量投与	3 (1.1%)	0

AE: Adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 21.0

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

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

Only PTs at least 1% in at least one group are presented.

Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_freq1_by24_s_t_j_irf(- 9:09)

Source: Module 2.7.4 表 23

24週の併合安全性解析対象集団において、デュピルマブ群でプラセボ群より1%以上高い発現割合で報告されたAEは、注射部位反応(3.4%、1.8%)、関節痛(3.2%、1.8%)、高血圧(2.7%、1.1%)、不眠症(1.4%、0%)、結膜炎(1.4%、0%)、注射部位腫脹(1.4%、0.4%)であった。注射部位反応及び注射部位腫脹については5.8.3項で、結膜炎については5.9.3項で詳述する。関節痛は、24週の安全性プール及び試験全体を通して、プラセボ群よりデュピルマブ群で高い発現割合であったが、背部痛、筋肉痛、四肢痛については同程度の発現割合か、デュピルマブ群よりプラセボ群で高い発現割合であった。同様に、高血圧(PT)の発現割合はデュピルマブ群で2.7%及びプラセボ群で1.1%であったが、血管障害(SOC)に含まれる全ての高血圧関連のPTを含む高位グループ語(HLGT)の高血圧性血管障害では、発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群で同じであった(いずれも3.2%)。不眠症はデュピルマブ群では1.4%(6名)に認められ、プラセボ群では認められなかったが、ほとんどの事象は軽度であり、不安などの精神障害の合併や不眠症と他のAEとの関連を示すエビデンスはなかった。

プラセボ群でデュピルマブ群より1%以上高い発現割合で報告されたAEは、上咽頭炎、鼻茸、頭痛、注射部位紅斑、喘息、鼻出血、上気道感染、急性副鼻腔炎、副鼻腔炎、偶発的過量投与、中耳炎、下気道感染、上腹部痛、高血圧クリーゼ、耳感染、鼻閉塞、企図的過量投与、耳管炎であった。プラセボ群により高頻度に見られたAEのほとんどは上気道疾患、下気道疾患、耳の障害及び喘息と関連したものであり、これらはコントロール不十分なCRSwNP患者でよく見られる臨床症状及び合併症と一致し、また併存する喘息と関連するものであった。しかし、偶発的過量投与、上腹部痛、高血圧クリーゼ及び企図的過量投与といったその他の事象の発現割合に規則性は認められなかった。

5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団で、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 AE の発現割合は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で高かった（Module 2.7.4 [表 25]）。最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できないと判断された AE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態であった。デュピルマブ群及びプラセボ群で多く報告された PT は、注射部位紅斑及び注射部位反応であった（Module 2.7.4 [3.1.3 項]）。

5.4.4 重症度別の有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団において、いずれの投与群もほとんどの AE は重症度が軽度から中等度であった（Module 2.7.4 [3.1.4 項]）。重度の AE を発現した患者の割合は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった（表 11）。患者全体で最も多く報告された重度の AE は鼻茸であり、プラセボ群で多く発現した。その他の重度の AE（PT）は、ほとんどが 1 投与群での 1 名のみの発現であった。

5.5 死亡

24 週の併合安全性解析対象集団では、死亡は報告されなかった。この併合解析期間外で 2 名の死亡が報告された。1 名はプラセボ群の 76 歳の患者で、EFC14146 試験の後観察期間（治験薬最終投与後 122 日）に急性心筋梗塞（疑い）のため死亡した。もう 1 名は EFC14280 試験のデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群の 78 歳の患者で、治験薬の最終投与後 72 日に自転車事故による外傷性頭蓋内出血のため死亡した。いずれの死亡も治験薬との因果関係を否定された。2 名の死亡に関する詳細は Module 2.7.4 [3.1.5 項]に示した。

5.6 重篤な有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団における SAE の発現頻度は、プラセボ群（5.7%、16 名）に比べデュピルマブ群（3.4%、15 名）で低かった（表 11）。鼻茸（デュピルマブ群 1 名、プラセボ群 2 名）及び喘息（プラセボ群 2 名）を除き、SAE（PT）のほとんどは、デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1 名のみ発現した（Module 2.7.4 [表 26]）。24 週の治験薬投与期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない SAE は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）及び好酸球増加症（各 1 名）であった。これらの SAE は治験責任医師によって重度と判断され、治験薬の投与中止に至った（Module 2.7.4 [3.1.6 項]）。これらの 2 名の詳細を、24 週の併合解析期間外で EGPA の SAE を発現したプラセボ群の 2 名に関する詳細と共に 5.9.5 項に示す（Module 2.7.4 [3.1.6 項]及び[3.1.8.9.5 項]）。2 つの試験全体では、EGPA の発現件数に投与群間の差異は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.8.9.5 項]）。

5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団での治験薬の投与中止に至った AE の発現割合は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった（表 11）。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った AE は、い

れの投与群も鼻茸であった（Module 2.7.4 [表 27]）。その他の治験薬の投与中止に至った AE は患者 1 名ずつに認められ、特定の SOC に偏ることなく様々な PT で幅広く認められた。喘息により投与中止に至った患者はデュピルマブ群及びプラセボ群共に 1 名であった。

24 週の併合安全性解析対象集団で、治験薬の投与中止に至った AE を発現したデュピルマブ群及びプラセボ群の患者の多くは投与後最初の 16 週間以内に発現した（Module 2.7.4 [3.1.7 項]）。

5.8 特に注目すべき有害事象

デュピルマブ投与と関連する可能性について AESI（5.2.2 項参照）を評価した。併合安全性解析対象集団での AESI 発現割合は低く、24 週の治験薬投与期間中、投与群間でほぼ同様であった（表 13 及び Module 2.7.4 [3.1.8 項]）。

AESI 及び特定 AE グループのうち、重篤な又は重度の感染症及び鼻出血は、デュピルマブ群に比べプラセボ群で多く認められた。注射部位反応、結膜炎（新たに構築した MedDRA 検索式 [CMQ] による広域／狭域検索）及び好酸球増加症（HLT の好酸球障害及び PT の好酸球数増加によるグループ）は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で多く認められた。ただし、第 3 相試験の治験実施計画書では、血中好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合、関連する臨床症状を伴わない場合でも、治験責任医師は TEAE として報告することが規定されたことに留意する必要がある。

アナフィラキシー反応、治験薬／非治験薬の症候性過量投与、悪性腫瘍、自殺行為を報告した患者はいなかった。各 AESI 及び特定 AE グループについて以下で考察する。

表 13 - AESI 及び特定 AE グループ（カテゴリー別及び PT 別） - 24 週の併合安全性解析対象集団

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
AESI	11 (3.9%)	12 (2.7%)
Anaphylactic reaction	0	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	5 (1.8%)	5 (1.1%)
皮膚炎	2 (0.7%)	1 (0.2%)
薬物過敏症	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.2%)
剥脱性発疹	0	1 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
発疹	1 (0.4%)	0

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Injection site reaction (serious/severe)	0	1 (0.2%)
注射部位反応	0	1 (0.2%)
Infection (serious/severe)	5 (1.8%)	4 (0.9%)
虫垂炎	0	1 (0.2%)
蜂巣炎	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.2%)
感染性胸水	0	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	1 (0.2%)
丹毒	1 (0.4%)	0
肺炎	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0
扁桃炎	1 (0.4%)	0
創傷感染	1 (0.4%)	0
Parasitic infection	1 (0.4%)	0
トリコモナス外陰腔炎	1 (0.4%)	0
Opportunistic infection	1 (0.4%)	0
トリコモナス外陰腔炎	1 (0.4%)	0
Potential drug-related hepatic disorders	0	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)
Pregnancy	1 (0.4%)	0
妊娠	1 (0.4%)	0
Symptomatic overdose	0	0
Other AE grouping event	56 (19.9%)	93 (21.1%)
Injection site reaction	34 (12.1%)	61 (13.9%)
注射部位紅斑	22 (7.8%)	28 (6.4%)
注射部位反応	5 (1.8%)	15 (3.4%)
注射部位疼痛	4 (1.4%)	8 (1.8%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)	6 (1.4%)
注射部位内出血	2 (0.7%)	5 (1.1%)
注射部位そう痒感	0	3 (0.7%)

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
注射部位発疹	0	3 (0.7%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4%)	3 (0.7%)
注射部位熱感	0	2 (0.5%)
注射部位皮膚炎	0	1 (0.2%)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.2%)
注射部位血腫	2 (0.7%)	1 (0.2%)
注射部位出血	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	1 (0.2%)
注射部位刺激感	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	1 (0.2%)
注射部位浮腫	0	1 (0.2%)
注射部位変色	1 (0.4%)	0
注射部位過敏反応	1 (0.4%)	0
注射部位炎症	1 (0.4%)	0
Malignancy	0	0
Suicidal behavior	0	0
Partner pregnancy	2 (0.7%)	0
パートナーの自然流産	1 (0.4%)	0
パートナーの妊娠	2 (0.7%)	0
Epistaxis/nose bleeding	20 (7.1%)	25 (5.7%)
鼻出血	20 (7.1%)	25 (5.7%)
Conjunctivitis (narrow)	1 (0.4%)	7 (1.6%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0
Conjunctivitis (broad)	1 (0.4%)	12 (2.7%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
眼乾燥	0	2 (0.5%)
眼瞼炎	0	1 (0.2%)
結膜充血	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)
眼脂	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Eosinophilia	1 (0.4%)	6 (1.4%)
好酸球増加症	1 (0.4%)	5 (1.1%)
好酸球数増加	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.2%)

AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term

MEDDRA 21.0

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

Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_iss_sum_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_sum_by24_s_t_j_irf([REDACTED] - 9:09)

Source: Module 2.7.4 表 28

5.8.1 アナフィラキシー反応

24週の併合安全性解析対象集団でアナフィラキシー反応は報告されなかった。

EFC14146試験又はEFC14280試験のいずれの時点においても、アナフィラキシー反応は報告されなかった (Module 2.7.4 [3.1.8.1.2項])。

5.8.2 全身性過敏症

過敏症の可能性のあるAEは、過敏症のSMQの狭域検索用語で特定し、治療を要した事象、若しくは治験薬の投与中止又は中断を要した事象を、医学的レビューにより潜在的な全身性過敏症であることを確認した事象に基づき解析した (Module 2.7.4 [3.1.8.1.3項])。

24週の併合安全性解析対象集団での全身性過敏症 (医学的レビュー済み) の発現頻度は、デュピルマブ群 (1.1%、5名) 及びプラセボ群 (1.8%、5名) で同様であった。皮膚炎 (プラセボ群2名) 以外の過敏症の可能性のある事象 (PT) は、いずれかの投与群で患者1名のみに発現した。

全身性過敏症 (医学的レビュー済み) を発現したデュピルマブ群の5名のうち、3名は皮膚および皮下組織障害 (SOC) の事象 (皮膚炎、剥脱性発疹、斑状皮疹; 全て軽度) が認められた。このうちの1名は、斑状皮疹のため治験薬の投与を中止した。患者1名は、下痢及び顔面皮疹 (重症度は中等度) を伴う薬物過敏症 (PT) を発現し、治験薬の投与の中止に至った。過敏症の狭域SMQにおいて、EGPAのSAEが患者1名に発現し、医学的レビューにより典型的な即時型及び遅延型過敏反応ではなく自己免疫疾患と判断された。本患者の詳細は5.9.5項及びModule 2.7.4 [3.1.8.9.5項]に示す。これらの事象はいずれも薬物関連事象に共通した傾向を示唆するものではなかった。

プラセボ群の5名では、全て皮膚および皮下組織障害 (SOC) の事象 (PTは皮膚炎 [2名]、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、発疹) であった。これらの事象で重度のものはなく、いずれも非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。

5.8.3 注射部位反応

デュピルマブは皮下注射で投与され、全て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。24週の併合安全性解析対象集団において、HLTで特定された注射部位反応の発現割合は、デュピルマブ群（13.9%）及びプラセボ群（12.1%）で同様であった。注射部位反応及び注射部位腫脹は、発現割合が1%以上かつプラセボとの差が1%以上であった。最も多く報告されたPTはデュピルマブ群及びプラセボ群共に注射部位紅斑であった。注射部位反応のうち、重度（24時間以上持続）と判断された事象はデュピルマブ群の1名で認められた。注射部位反応はいずれも非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。

デュピルマブ群では、Week 0に注射部位反応が発現した患者の割合は3.6%であったが、その発現割合はWeek 12で2.1%、Week 24で1.0%に減少した。プラセボ群では、Week 0に注射部位反応が発現した患者の割合は2.8%であったが、その発現割合はWeek 12で2.9%、Week 24で2.0%であり、変化しなかった（Module 2.7.4 [3.1.8.2.1 項]）。

5.8.4 重篤な又は重度の感染症

24週の併合安全性解析対照集団では、重篤な又は重度の感染症の発現割合は、デュピルマブ群で0.9%（4名）及びプラセボ群で1.8%（5名）であり、両投与群で低かった。重篤な又は重度の感染症のPTは全ていずれかの投与群で患者1名のみ認められ、明らかな傾向は観察されなかった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった（Module 2.7.4 [3.1.8.3 項]）。デュピルマブ群の3名に4件の重篤な感染症が発現し、憩室炎、虫垂炎、摂取した魚の骨が原因の食道穿孔による敗血症性ショックを伴う感染性胸水であった。プラセボ群の3名に3件の重篤な感染症が発現し、丹毒、肺炎、創傷感染であった。

デュピルマブの全ての適応症（CRSwNP、AD、喘息）について検討したところ、重篤な又は重度の感染症のAESIの発現割合はデュピルマブ投与患者とプラセボ投与患者で同様であり、重篤な感染症のみの発現割合も投与群間で同様であった（Module 5.3.5.3[Compilation of serious infection data from the dupilumab program]）。

CRSwNP患者対象試験の安全性プールでは、感染症の全体的な発現割合に、プラセボと比べデュピルマブによる増加は観察されなかった。24週の併合安全性解析対象集団での重篤な感染症の発現割合は、デュピルマブ群では0.7%、プラセボ群では1.1%であった（Module 2.7.4 [表 26]）。52週間投与のEFC14280試験では、重篤な感染症の発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群共に1.3%であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 71]）。

AD患者対象試験の主要な安全性プールでは、感染症又は重篤な感染症の全体的な発現割合に、プラセボと比べデュピルマブによる増加は観察されなかった。16週間の単独投与試験の主要な安全性プールでの重篤な感染症の発現割合は、デュピルマブ群では0.5%、プラセボ群では1.0%であった（AD承認申請資料 Module 2.7.4 表 47）。52週間投与のR668-AD-1224試験での重篤な感染症の発現割合は、デュピルマブ群では0.2%、プラセボ群では0.6%であった（AD承認申請資料 Module 2.7.4 表 48）。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

喘息患者対象試験の安全性プールでは、感染症の全体的な発現割合に、プラセボと比べデュピルマブによる増加は観察されなかった。安全性プールでの重篤な感染症の発現割合は、デュピルマブ群では 1.5%、プラセボ群では 1.4%であった（喘息承認申請資料 Module 2.7.4 表 25）。52 週間の EFC13579 試験での重篤な感染症の発現割合は、デュピルマブ群では 1.3%、プラセボ群では 1.4%であった（喘息承認申請資料 Module 5.3.5.1 EFC13579, Table 61）。

5.8.5 寄生虫感染

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、寄生虫感染はデュピルマブ群で報告されなかった。プラセボ群の患者 1 名はトリコモナス外陰膣炎の寄生虫感染を発現し、この事象は治験責任医師により日和見感染とも判断された（Module 2.7.4 [3.1.8.4 項]）。

5.8.6 日和見感染

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、日和見感染はデュピルマブ群で報告されなかった。プラセボ群の患者 1 名はトリコモナス外陰膣炎を発現し、この事象は治験責任医師により日和見感染かつ寄生虫感染と判断された（Module 2.7.4 [3.1.8.5 項]）。

5.8.7 薬物関連肝障害

24 週の治験薬投与期間に、2 名の患者（いずれもデュピルマブ群）に薬物関連肝障害の AESI が発現した。1 名は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（最大で基準範囲上限 [ULN] の 4.70 倍）が認められた。もう 1 名はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも ULN の 3 倍未満）の 2 件の事象が認められた。これらの 2 件の事象は、臨床的に意味がある異常（PCSA）の基準には合致しなかった。いずれの事象も治験薬との関連はなく非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。いずれの患者も治療せずにデュピルマブの投与継続中に回復した（Module 2.7.4 [3.1.8.6 項]）。

5.8.8 妊娠及びパートナーの妊娠

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、デュピルマブ群では妊娠及びパートナーの妊娠は報告されなかった。24 週の併合安全性解析対象集団のプラセボ群で患者 1 名が妊娠を報告した。妊娠のため、治験薬は 3 回目の投与後に中止され、健康児を出産した。24 週の治験薬投与期間にプラセボ群の患者 2 名はパートナーの妊娠を報告し、このうちの 1 名は自然流産に至り、もう 1 名はデータベースロック時点で妊娠を継続中であった（Module 2.7.4 [3.1.8.7 項]）。

5.8.9 症候性過量投与

CRSwNP 患者対象試験では、治験責任医師は症候性過量投与を AE として報告するよう規定されていた。EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、症候性過量投与は報告されなかった（Module 2.7.4 [3.1.8.8 項]）。

5.9 特定有害事象グループ

5.9.1 自殺行為

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、自殺行為は報告されなかった（Module 2.7.4 [3.1.8.9.2 項]）。

5.9.2 鼻出血

鼻出血は、鼻噴霧用ステロイド薬の使用に伴ってよく見られる副作用である。ベースライン時に鼻出血の既往歴を有する患者は全体で 15.5%であり、8.2%の患者は鼻出血の合併症を有していた。24 週の併合安全性解析対象集団での鼻出血の発現割合は、プラセボ群 (7.1%) に比べデュピルマブ群 (5.7%) で低かった。重篤とみなされた事象や治験薬の投与中止に至った事象はなかった（Module 2.7.4 [3.1.8.9.3 項]）。

5.9.3 結膜炎（狭域及び広域）

24 週の併合安全性解析対象集団では、CMQ の広域検索又は狭域検索に基づく結膜炎の発現割合はデュピルマブ群で高かったが（表 13）、AD 患者対象試験で認められた発現割合より低かった（Module 2.7.4 [9 項]）。狭域 CMQ に基づく結膜炎の発現割合は、デュピルマブ群では 1.6%（7 名）、プラセボ群では 0.4%（1 名）であり、デュピルマブ群で最も多く報告された PT は結膜炎（6 名）であった。いずれの事象も非重篤で重度とみなされたものはなく、治験薬の投与中止に至らなかった。これらの 6 名の患者全てが治療によって回復した。24 週の治験薬投与期間中にデュピルマブ群の 1 名が、合併症を伴わない軽度の結膜炎を 2 件発現したが、治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止に至らなかった。

24 週の併合安全性解析対象集団での広域 CMQ に基づく結膜炎の発現割合は、プラセボ群よりデュピルマブ群で高かった。いずれの事象も非重篤で重度とみなされたものはなく、治験薬の投与中止に至らなかった。ベースライン時の病歴として、AD が 6.0%、アレルギー性結膜炎が 11.4%及び喘息が 59.1%の患者で報告されたが、これらの病歴と結膜炎に明らかな関連はなかった（Module 2.7.4 [3.1.8.9.4 項]）。

5.9.4 悪性腫瘍

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、デュピルマブ群では悪性腫瘍は認められなかった。

24 週の併合安全性解析対象集団では、プラセボ群に悪性腫瘍は認められなかった。EFC14146 試験のプラセボ群の患者 1 名（24 週の併合解析期間外）は肛門癌の SAE を発現し、データベースロック時点で未回復であった（Module 2.7.4 [3.1.8.9.1 項]）。

5.9.5 好酸球増加症

AD 及び喘息の開発プログラムにおいて、デュピルマブ投与患者の一部に血中好酸球数の一時的な上昇が認められたため、第 3 相試験の EFC14146 試験及び EFC14280 試験の治験実施計画書では治験薬投与期間中に臨床検査の血中好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合、関連する臨床症状を伴わない場合でも、治験責任医師は TEAE として報告することが規定された。

事前に規定された HLT の好酸球障害（PT の好酸球増加症及び EGPA 含む）及び PT の好酸球数増加を含む好酸球増加症 CMQ として定義された好酸球増加症グループについて解析を行った（表 10）。

24 週の併合安全性解析対象集団では、好酸球増加症（CMQ）の発現頻度は低かったが、プラセボ群（0.4%、1 名）に比べデュピルマブ群（1.4%、6 名）で数値的に高かった（Module 2.7.4 [表 36]）。デュピルマブ群の 2 名の患者で臨床症状を伴う好酸球増加症の TEAE が認められ、これらの患者は経口ステロイド薬の使用を中止した直後であった。これらの 2 名の患者（EGPA 及び好酸球増加症）は重篤かつ重度であり、治験薬の投与中止に至った。

好酸球増加症（CMQ）は更に 5 名（デュピルマブ群 4 名及びプラセボ群 1 名）に認められたが、関連する臨床症状を伴わない臨床検査所見のみであった。これらのうち 4 名（デュピルマブ群 3 名及びプラセボ群 1 名）は、軽度又は中等度と判断され、治療は行われず、治験薬の投与中止に至らなかった。残りのデュピルマブ群の 1 名は、重度で治験薬との関連ありと判断され、一時的な治験薬の投与中断後、本事象から回復し、投与再開後の再発は認められなかった。

第 3 相試験の治験薬投与期間全体で好酸球増加症（CMQ）が認められた患者は 12 名で、EFC14146 試験で 5 名（プラセボ群 2 名 [1.5%]、デュピルマブ群 3 名 [2.1%]）、EFC14280 試験で 7 名（プラセボ群 2 名 [1.3%]、デュピルマブ群 5 名 [1.7%]）であった（Module 2.7.4 [表 37]）。これらの好酸球増加症の発現頻度では、臨床症状を伴うか否かにかかわらず、デュピルマブ群及びプラセボ群間で差異は認められなかった。

24 週の併合安全性解析対象集団では、臨床症状を伴う好酸球増加症が 2 名に認められた。一方、第 3 相試験の治験薬投与期間全体では、臨床症状を伴う好酸球増加症が計 4 名に認められた。全て SAE であり、24 週の併合解析期間に発現したデュピルマブ群の 2 名での好酸球増加症及び EGPA、並びに 24 週の併合解析期間外に発現したプラセボ群の 2 名での EGPA であった。プラセボ群の 1 名は、EGPA 発現の 300 日以上前にデュピルマブを誤って 1 回のみ投与されていた。

好酸球増加症の詳細は、Module 2.7.4 [3.1.8.9.5 項]に示した。

5.9.6 心血管イベント

CRSwNP 患者対象の第 3 相試験における重篤な心血管イベントのデータを入手するため、独立した心臓専門医による特定の SAE のレビューをプロスペクティブに実施した。心臓障害（SOC）、神経系

障害（SOC）、血管障害（SOC）、肺塞栓症（PT）のSAE、理由や発現時期を問わず致命的な転帰に至った全ての事象を、最終評価のための独立した Cardiovascular Classification Process に提出した（Module 2.7.4 [表 38]）。EFC14146 試験及び EFC14280 試験のいずれかの時点（投与前、投与中及び投与後観察期間）で発現した計 10 名（デュピルマブ群 3 名及びプラセボ群 7 名）の SAE がレビューに提出された。いずれの事象も治験責任医師により治験薬と因果関係を否定された（Module 2.7.4 [3.2.1.1 項]）。

プラセボ群の 7 名のうち 4 名が心血管イベントと判定された。報告された PT は急性心筋梗塞（致命的）、末梢動脈閉塞性疾患、失神、大動脈弁狭窄であった。デュピルマブ群では、3 名のうち 1 名が心血管イベントと判定され、報告された PT は急性心筋梗塞（非致命的）であった。Major adverse cardiac event（MACE）に分類された事象は、2 名の心筋梗塞のみであった。

心血管イベントの解析結果から、プラセボと比較してデュピルマブ投与に伴う心血管イベントのリスク増加は示唆されなかった。心血管イベントの詳細は Module 2.7.4 [3.2.1 項] に示した。

5.10 デュピルマブと関連性のある有害事象

デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）は、24 週の併合安全性解析対象集団（722 名）における個々の PT 及び特定 AE グループ（事前に規定した SMQ/CMQ）の解析に基づき、主要な評価を実施した（Module 2.7.4 [2.4.6 項]）。PT の選択基準は、デュピルマブ群での発現割合が 1% 以上で、かつプラセボ群との差が 1% 以上のものとした。そして、プラセボに対するデュピルマブの相対リスクの 95% 信頼区間の下限が 1 を超える PT を ADR とした。これらの ADR は、さらに、致命的な転帰、重篤性及び重症度基準で選択され、続いて治験薬投与への影響（すなわち、投与中止に至ったもの）によって選択された。

いずれの PT も ADR の定量的基準を満たさず、プラセボとの差はないことが示唆された（Module 2.7.4 [図 2]）。同様に、因果関係の医学的判断に基づく ADR の定性的基準を満たす事象は、デュピルマブ群で認められなかった。

これらの基準による CRSwNP の臨床プログラムで特定された新たな ADR はなかった。AD 及び喘息の臨床プログラムでデュピルマブ投与患者に認められた ADR のうち、注射部位反応及び結膜炎は CRSwNP プログラムでも ADR と判断した。CRSwNP プログラムでのこれらの事象の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で差異が認められた。

注射剤に関連した注射部位反応は、疾患特異的な反応ではない可能性がある。したがって、喘息及び AD プログラムで注射部位反応は既に特定された ADR であることから、注射部位反応及び注射部位腫脹（いずれもデュピルマブ群での発現割合 1% 以上かつプラセボ群との差 1% 以上）を CRSwNP プログラムでの ADR として選択した。

これらの ADR の発現割合は、デュピルマブの他の臨床プログラムでの注射部位反応の ADR より低かった。

同様に、結膜炎の PT（デュピルマブ群での発現割合 1% 以上かつプラセボ群との差 1% 以上）を CRSwNP プログラムでの ADR として選択した。全体的な結膜炎（狭域及び広域 CMQ）の発現頻度は、喘息プ

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

プログラムと同様であり（ただし、喘息プログラムではプラセボ群でデュピルマブ群に比べ発現割合が高かった）、ADプログラムより低かった（Module 2.7.4 [表 58]）。いずれの結膜炎も非重篤で重度とみなされたものはなく、治験薬の投与中止に至らなかった。結膜炎はADプログラムで既にADRとして特定されており、他に病因はないことから、結膜炎をCRSwNPプログラムでのADRとして選択した。

24週の併合安全性解析対象集団で好酸球増加症（CMQ）の発現頻度に投与群間の不均衡が認められたが、これは主に、血中好酸球数が3.0 Giga/Lを超えた場合、臨床症状の有無によらずTEAEとして報告することとした治験実施計画書に規定した要件によるものであった。既に前項で述べたとおり、これらの好酸球増加症のAEの多くは症状を伴わず、治験薬の投与中止に至らなかった。24週の併合安全性解析対象集団でデュピルマブ群の患者2名が臨床症状を伴う好酸球増加症を発現したが、2つの第3相試験の治験薬投与期間全体では症状の有無によらずいずれの好酸球増加症のTEAEも、デュピルマブ群及びプラセボ群間で差異は認められなかった。したがって、好酸球増加症のCMQ又はPTはCRSwNPプログラムでのデュピルマブによるADRと判断しなかった。

24週の併合解析期間及び2つの第3相試験の治験薬投与期間全体を通して、CRSwNPプログラムでの過敏症反応に投与群間の不均衡は認められず、また、アナフィラキシー反応又は血清病は報告されなかった。CRSwNP患者に対するデュピルマブ投与は、感染症（細菌、ウイルス、寄生虫、日和見感染）、悪性腫瘍又は肝胆道系障害のリスクの増加と関連していなかった。重篤な心血管イベントは稀であり、CRSwNPプログラムにおいてデュピルマブ投与後とプラセボ投与後での差異は認められなかった。

ヘルペスウイルス感染、好酸球障害／好酸球数増加、肝胆道系障害、心臓障害の発現割合は、喘息及びADプログラムの安全性プールでのデュピルマブ群で認められた発現割合と比べ、同様又は低かった（Module 2.7.4 [表 58]）。

ADR基準を満たす稀な事象はなかった。以上のことから、CRSwNPプログラムでのデュピルマブ投与患者におけるADRを表14に示す。

表 14 - デュピルマブと関連性のある有害事象 - 24週の併合安全性解析対象集団

Adverse Drug Reaction by preferred term	Dupilumab 300 mg q2w	Placebo
	N=440 n (%)	N=282 n (%)
注射部位反応	15 (3.4%)	5 (1.8%)
注射部位腫脹	6 (1.4%)	1 (0.4%)
結膜炎	6 (1.4%)	0 (0%)

Source: Module 2.7.4 表 39

5.11 臨床検査値

臨床検査の評価に関する詳細は Module 2.7.4 [4 項]に示した。

24 週の併合安全性解析対象集団では、血中好酸球数を除く血液学的検査及び血液生化学検査のいずれの検査項目でも、デュピルマブ群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差異又は変化は認められなかった。

24 週の治験薬投与期間での白血球数及び白血球分画に関する PCSA の発現頻度は、好酸球数の増加がデュピルマブ群でプラセボ群より多く認められたことを除き、投与群間で同様であった。両投与群で最も多く報告された PCSA は、好酸球数の増加（0.5 Giga/L 超又は ULN 超 [ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合]）で、プラセボ群に比べデュピルマブ群で発現割合が高かった。

24 週の安全性プール及び個々の試験共に、血中好酸球数のベースラインからの変化量にデュピルマブ群で一時的な増加が認められたが、プラセボ群ではこのような変化は認められなかった。また、血中好酸球数の変化量の平均値はデュピルマブ群で一時的な増加が認められたものの、中央値はデュピルマブ群及びプラセボ群のいずれも 24 週の治験薬投与期間を通して比較的变化が認められなかった。このことから、平均値で認められた血中好酸球数増加は、一部の患者によって引き起こされた可能性が高いと考えられる。CRSwNP 患者対象試験での好酸球増加症に関する詳細は 5.9.5 項に示す。

5.12 その他の検査項目

24 週の併合安全性解析対象集団では、体重増加（5%以上の増加）が認められた以外は、バイタルサイン検査項目（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）でデュピルマブ群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差異又は変化は認められなかった（Module 2.7.4 [5 項]）。最も多く報告された PCSA は体重増加（ベースラインから 5%以上の増加）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。

ベースライン時の平均体重に、投与群間でわずかな差異が認められた（デュピルマブ群 80.33 kg、プラセボ群 81.18 kg）。平均体重は Week 24 時点でいずれの投与群も増加し、デュピルマブ群（81.17 kg）ではプラセボ群（81.72 kg）より平均体重は小さかったものの増加量は大きかった。若干ではあるがデュピルマブ群でプラセボ群を上回る相対的な体重増加が認められたことは、嗅覚と味覚の改善と一時的に関連していたと推測される。

5.13 部分集団及び特別な状況下における安全性

24 週の治験薬投与期間における AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループの部分集団解析を評価し、事前に規定した内因性又は外因性要因別の安全性プロファイルに、臨床的意義のある差異は認められなかった（Module 2.7.4 [7.1 項]及び[7.2 項]）。選択した要因別の結果を以下に示す。

5.13.1 人口統計学及び疾患

5.13.1.1 内因性要因

24 週の治験薬投与期間における AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ（SMQ/CMQ）の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、民族、体重、BMI、ベースライン時の血中好酸球数、鼻茸手術歴（有無）、喘息（有無）、喘息又は NSAID-ERD（有無）、NSAID-ERD（有無）を事前に規定した。

24 週の併合安全性解析対象集団での人口統計学的要因について、プラセボ群に対しデュピルマブ群での AE 発現頻度の増加は認められなかった。人種カテゴリー（「Black/of African descent」及び「その他」）並びに年齢カテゴリーの「75～84 歳（デュピルマブ群 11 名、プラセボ群 7 名）及び「85 歳以上」（プラセボ群 1 名）の患者数が少なく、AE プロファイルに関する意味のある比較はできなかった（Module 2.7.4 [表 54]及び[表 57]）。

24 週の治験薬投与期間において、ベースライン時の血中好酸球数にかかわらず、プラセボ群に対しデュピルマブ群での AE 発現頻度の増加は認められなかった。

24 週の治験薬投与期間に SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI 又は特定 AE グループを発現した患者が少なかった。内因性要因別部分集団解析（ベースライン時の人口統計学的要因、血中好酸球数、疾患特性）で、これらの AE について意味のある解析はできなかった。

5.13.1.2 外因性要因

24 週の治験薬投与期間における AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ（SMQ/CMQ）の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内因性要因の検討と同じ方法で評価した。

- 地域（アジア、ラテンアメリカ、東欧、西洋諸国）
- テリトリー（北米、EU、Rest of World）

24 週の併合安全性解析対象集団での地域及びテリトリーの外因性要因別部分集団において、プラセボ群に対しデュピルマブ群での AE 発現頻度の増加は認められなかった。

5.13.2 抗薬物抗体と有害事象の関連

24 週の治験薬投与期間における AE、よく見られる AE（発現割合が 5%以上）、重度の AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、アナフィラキシー反応、過敏症（医学的レビュー済み）、全ての注射部位反応、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応に焦点を当て、デュピルマブの安全性評価に対する ADA の影響を検討した（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

ADA 解析対象集団及び中和抗体 (NAb) 解析対象集団における ADA 及び NAb の発現頻度の要約は、Module 2.7.2 [4 項] に示した。ADA 陽性患者及び陰性患者における AE 解析については、Module 2.7.4 [6.2 項] に示した。

ADA 陰性患者（693 名）に比べ ADA 陽性患者は少なく（デュピルマブ群 19 名及びプラセボ群 7 名の計 26 名）、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応が AE の発現頻度に及ぼす影響を検討するための解析は限られたものであった。全体的に ADA 陽性患者の割合は、デュピルマブ群（4.3%）及びプラセボ群（2.1%）のいずれも低かった。

少数の ADA 陽性患者における AE の発現頻度は、ADA 陰性患者と比べ明らかな差異はなかった。

24 週の治験薬投与期間でデュピルマブ群の 2 名の ADA 陽性患者において、治験薬の投与中止に至った AE が認められた。そのうち 1 名は、抗シェーグレン症候群関連抗原 A 自己抗体の存在によってループス様症候群（非重篤で、重症度は中等度）と裏付けられたため、治験薬の投与中止に至ったが、ADA は低抗体価で判定不能な反応であった（Day 166 時点で 60）。本事象に対する治療は行われず、治験薬の投与を中止したところ、顔の発疹が顕著に改善したと患者から報告された。本事象は、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された（Module 2.7.4 [6.2.1 項]）。デュピルマブ群のもう 1 名の ADA 陽性患者は、治験薬投与を 1 回のみ受けた後の Day 8 に EGPA と診断され SAE として報告された。

併合 ADA 解析対象集団での 24 週の治験薬投与期間中の AE 発現頻度の比較では、デュピルマブ群及びプラセボ群において、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者間に意味のある差異は示されなかった。CRSwNP の開発プログラムでは、過敏症反応、重度の注射部位反応、その他の安全性所見と ADA 陽性との関連は認められなかった（Module 2.7.4 [6.2.5 項]）。CRSwNP の開発プログラムでは血清病は報告されなかった。

5.14 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

EFC14280 試験での Week 52 時点のデュピルマブの投与方法別に TEAE 発現頻度を見ると、Week 24 時点でデュピルマブ 300 mg q2w から 300 mg q4w に切り替えた患者に比べ 300 mg q2w を維持された患者で、Week 52 時点の発現頻度が高かった PT（いずれかのデュピルマブ群で 5%以上、かつ差が 1%以上）は、上気道感染、鼻出血及び背部痛であった。これらの TEAE 発現頻度は、プラセボ群よりデュピルマブ群で低かった（Module 2.7.4 [2.5.2.9.2 項]）。

一方、デュピルマブ 300 mg q2w を試験期間中維持された患者に比べ Week 24 時点で 300 mg q2w から 300 mg q4w に切り替えた患者で、Week 52 時点の発現頻度が高かった PT は、副鼻腔炎、頭痛、鼻茸、喘息、関節痛、注射部位反応、偶発的過量投与であった（Module 2.7.4 [2.5.2.9.2 項]）。

EFC14280 試験では、52 週間のデュピルマブ投与による忍容性は良好で、安全性プロファイルは Week 24 時点に観察されたものと一致し、全体的にプラセボとも類似していた。安全性の全体的な結果から、新たな又は予期せぬ重大な AE は認められなかった。CRSwNP に関連した TEAE（副鼻腔炎、喘息及び鼻茸）はデュピルマブ群よりプラセボ群に多く認められ、また、デュピルマブを q2w 投与で

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

維持された患者より q4w 投与に切り替えた患者で多く認められた（表 15）。このことから、デュピルマブを q4w 投与に切り替えることで疾患コントロールが不十分になることが示唆される。

表 15 - Week 24 及び Week 52 時点での急性副鼻腔炎、副鼻腔炎、鼻茸及び喘息の TEAE 発現頻度：
EFC14280 試験 - 安全性解析対象集団

Preferred term	Week 24			Week 52		
	Placebo (N=150)	Dupilumab		Placebo (N=150)	Dupilumab	
		300 mg q2w-q4w (N=148)	300 mg q2w (N=149)		300 mg q2w-q4w (N=148)	300 mg q2w (N=149)
急性副鼻腔炎	10 (6.7%)	2 (1.4%)	4 (2.7%)	16 (10.7%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
副鼻腔炎	11 (7.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	17 (11.3%)	13 (8.8%)	8 (5.4%)
鼻茸	16 (10.7%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	25 (16.7%)	15 (10.1%)	8 (5.4%)
喘息	12 (8.0%)	4 (2.7%)	3 (2.0%)	19 (12.7%)	13 (8.8%)	6 (4.0%)

Source: Module 2.7.4 表 7

5.15 過量投与

デュピルマブの臨床開発プログラム（全ての適応症）では、プラセボ対照試験で検討した最高用量の投与方法は、ACT12340 試験での初回用量として 600 mg（Day 1）、その後 300 mg の週 1 回投与であった。この用量の忍容性は良好であり、プラセボ又はその他のデュピルマブの投与方法に比べ、明らかな安全性シグナルは認められなかった。

CRSwNP 臨床開発プログラムでは、症候性過量投与は報告されなかった。

5.16 依存性又は薬物乱用

デュピルマブの臨床試験（AD、喘息及び CRSwNP の適応症）で報告された TEAE 及び市販後データを評価した結果、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する徴候は認められていない。

5.17 反跳現象

EFC14146 試験では、後観察期間の AE の発現頻度は、デュピルマブ群及びプラセボ群で同様であった。デュピルマブ群及びプラセボ群で最も多く報告された後観察期間の AE は、鼻茸及び上咽頭炎であった。全体的な AE 発現頻度は、24 週の治験薬投与期間で認められた頻度に比べ、いずれの投与群も低かった。

2.5 臨床に関する概括評価

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

EFC14280 試験 (後観察期間が進行中) では、後観察期間の AE の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群に比べプラセボ群で高かった (Module 2.7.4 [7.6 項])。全体的な AE 発現頻度は、治験薬投与期間に認められた頻度に比べ低かった。

デュピルマブ投与の中止後に AE 発現頻度の上昇はないと考えられる。これと一致して、デュピルマブ投与の中止直後に有効性評価項目がベースライン値より悪化する反跳現象は観察されなかった。

5.18 市販後の使用経験

米国では、デュピルマブは、抗炎症外用剤による疾患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又は重症の成人 AD 患者の治療薬として、2017 年 3 月に米国食品医薬品局により承認された。その後 2018 年 10 月に、12 歳以上の中等症から重症の喘息患者における追加維持療法薬として承認された。

日本では 2018 年 1 月に AD 及び 2019 年 3 月に気管支喘息を適応症として承認された。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告 (報告期間 20 年 月 日～20 年 月 日) 及び国内市販直後調査 (2018 年 4 月 23 日～2018 年 10 月 22 日) の市販後データから、新たな安全性上の懸念は特定されていない。

5.19 安全性に関する考察及び結論

既存の AD 患者及び喘息患者での安全性データに加え、CRSwNP 患者を対象とした臨床開発プログラムで得られたデータから、重度の成人 CRSwNP 患者に鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピルマブを投与したときの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルも良好であることが示された。

CRSwNP 患者に対するデュピルマブの臨床安全性の要約は、2つの第3相プラセボ対照試験 (EFC14146 試験及び EFC14280 試験) の計 722 名の患者に、デュピルマブ 300 mg q2w を 24 週間投与したときの安全性及び忍容性データに基づくものである。これらの 722 名の患者のうち、440 名はデュピルマブ 300 mg q2w (総曝露期間 198.06 人年) を、282 名はプラセボ (124.76 人年) を投与された。

CRSwNP 臨床開発プログラム (ACT12340 試験、EFC14146 試験、EFC14280 試験) による安全性データベースには、計 470 名のデュピルマブ投与患者が含まれる。そのうちデュピルマブ 300 mg qw を投与された患者は 30 名 (ACT12340 試験)、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された患者は 440 名であった。デュピルマブ 300 mg q2w を投与された患者のうち、292 名は 300 mg q2w のみを投与され

(EFC14146 試験、EFC14280 試験)、148 名は 300 mg q2w を 24 週間投与後、300 mg q4w を投与された (EFC14280 試験)。これらの安全性データベースは、重度の CRSwNP 患者に対する治療薬として、デュピルマブの承認申請のためのベネフィット・リスク評価を十分に裏付けるものである。

24 週の併合安全性解析対象集団において、AE、SAE 又は治験薬の投与中止に至った AE の発現割合はプラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった。プラセボ群におけるこれらのほとんどは CRSwNP の合併症によるものであった。SAE (PT) は、鼻茸を除き、概ね 1 名のみの発現であった。デュピルマブ群の 2 名の SAE は治験薬の投与中止に至り、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

（EGPA 及び好酸球増加症）。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った AE は鼻茸で、プラセボ群でより多く報告された。

CRSwNP 臨床開発プログラムでは 2 名の患者が死亡したが、いずれも治験薬との関連はないと判断され、24 週の併合解析期間後の発現であった。うち 1 名はプラセボ群（急性心筋梗塞の疑い）、もう 1 名はデュピルマブ群（落下による外傷性頭蓋内出血）であった。

24 週の併合安全性解析対象集団で最も発現割合の高かった AE（SOC）は、感染症および寄生虫症、並びに、呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。いずれも発現割合はプラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった。3 番目に発現割合の高かった AE（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、その発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群と同様であった。感染リスクの増加が認められなかったことは、IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害するデュピルマブの生物学的作用と一致しており、デュピルマブは宿主の 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と考えられる。さらにデュピルマブ群はプラセボ群と比べ、上気道感染、急性副鼻腔炎、中耳炎などのコントロール不十分な CRSwNP で発現する事象や、鼻茸（悪化）及び喘息といった呼吸器の事象の発現が少なかった。

デュピルマブ群でこれらの事象が相対的に少なかったことは、コントロール不十分な CRSwNP 患者に対し CRSwNP 疾患コントロールの改善を示した有効性の結果と一致する。

24 週の併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群で多く発現した AE も、プラセボ群で多く発現した AE も認められた。注射部位反応と結膜炎の ADR 以外は、観察された投与群間の差異は偶発的なものであると考えられた。例えば、関節痛及び不眠症の AE 発現頻度はデュピルマブ群が高かったが、これらの事象は ADR の定量的又は定性的基準には合致しなかった。その他の筋骨格系の症状を示す AE は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低いか同程度の発現頻度であった。好酸球増加症の SAE、喘息増悪及び不眠症を伴う重度の関節痛が患者 1 名に認められ、この患者は経口ステロイド薬の減量によりこれらの事象を発現したと考えられた。不眠症もデュピルマブ群で多く報告されたが、ほとんどは軽度で、デュピルマブ投与の継続にもかかわらず回復した。

AESI 及び特定 AE グループは、CRSwNP 臨床開発プログラムで事前に規定された。これらの事象は、デュピルマブの薬理学的特性又は作用機序に基づきデュピルマブの投与に関連すると判断された事象、又は他の臨床開発プログラムで ADR と特定された事象である。

- AESI のうち悪性腫瘍、自殺行為、鼻出血又は肝胆道系障害について、デュピルマブを投与された CRSwNP 患者でのリスクの増加は認められなかった。EFC14146 試験及び EFC14280 試験共に、全身性過敏症（医学的レビュー済み）又はアナフィラキシー反応の増加は認められなかった。
- 注射部位反応（HLT）の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群と同様であった。重篤な注射部位反応はなかった。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群の 1 名に発現した。この事象は治験薬との関連ありと判断されたが、治験薬の投与中止には至らず投与中の再発もなかった。

2.5 臨床に関する概括評価
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

- 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 の解析において、デュピルマブ投与に関連したリスクの増加は認められなかった。AD 患者対象試験で認められた所見とは対照的に、口腔ヘルペスや単純ヘルペスの AE 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。デュピルマブを投与された CRSwNP 患者において、重篤な細菌又はウイルス感染症のリスクの増加は認められなかった。
- 結膜炎は、デュピルマブ投与患者に多く認められた（狭域 CMQ ではデュピルマブ群 1.6% [7 名] 及びプラセボ群 0.4% [1 名]、広域 CMQ ではデュピルマブ群 2.7% [12 名] 及びプラセボ群 0.4% [1 名]）。いずれの結膜炎の AE も非重篤で、重度とみなされたものはなく、治験薬の投与中止に至らなかった。これらの結膜炎の発現頻度がデュピルマブ群で高かった AD 臨床開発プログラムと比較すると、CRSwNP 臨床開発プログラムでは結膜炎の発現頻度は低かった。結膜炎の多くは軽度又は中等度であり、いずれの事象も非重篤で、重度とみなされたものや治験薬の投与中止に至ったものはなく、主に局所治療で完全に消失した。結膜炎の AE が認められた患者でベースライン時に AD の病歴を報告した患者はいなかった。
- デュピルマブの CRSwNP 患者又は喘息患者対象試験の全て、及び AD 患者対象試験の多くで、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者と比べ、平均血中好酸球数のベースラインからの増加が早期に認められた。血中好酸球数は、試験終了時まで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。動物試験において、デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 介在性のエオタキシン（血清エオタキシン濃度の減少から示唆されるように）及び血管-細胞接着分子の産生を阻害することによって組織内への好酸球の移行を阻害するが、好酸球の産生又は骨髄からの浸潤は阻害しないことが示されている。これらの作用の結果、動物試験で血中好酸球数の一時的な増加が認められ、また、デュピルマブの臨床開発プログラムで認められた好酸球数の一時的な増加はこれに基づく所見と考えられている。デュピルマブの臨床プログラムでのバイオマーカー解析結果はこの仮説と一致し、デュピルマブ投与による血中エオタキシン-3 濃度の減少も示されている。CRSwNP 患者対象試験では、好酸球増加症（CMQ）の発現頻度もデュピルマブ群で高く、主に治験実施計画書で規定した好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合の報告要件の影響によるものであった。ほとんど全ての好酸球増加症の AE は症状を伴わないものであった。両試験全体では、臨床症状を伴う好酸球増加症の AE 発現頻度に投与群間の差異は認められなかった。好酸球増加症の SAE が 4 名の患者に認められ、デュピルマブ群の 2 名（EGPA、並びに、関節痛、喘息増悪及び不眠症と関連する好酸球増加症）及びプラセボ群の 2 名（いずれも EGPA）であった。喘息臨床開発プログラムと同様、これらの重篤な症状を伴う患者の多くは、これまで使用していた経口ステロイド薬の減量と関連していた。
- 重篤な心血管イベントの発現頻度について、SOC/PT の解析結果及び独立した盲検下レビューの判定結果に基づき、デュピルマブ群及びプラセボ群間の差異は認められなかった。これらの

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

事象はほとんど認められず、デュピルマブ投与患者での重篤な心血管イベントのリスクの増加は認められなかった。

バイタルサイン及び臨床検査値（好酸球数を除く）において、プラセボ群とデュピルマブ群間に臨床的に意味のある差異又は変化は認められなかった。

デュピルマブは、他の全ての生物学的製剤と同様に免疫原性を生じる可能性がある。全体的に、ADA産生はわずかで、AD及び喘息の臨床開発プログラムでの結果と類似しており、アナフィラキシー反応やその他の安全性所見と関連しなかった。CRSwNPの臨床開発プログラムでは、血清病は報告されなかった。

事前に規定した内因性又は外因性要因別の安全性プロファイルについては、デュピルマブ群及びプラセボ群間で臨床的意義のある差異は認められなかった。AE、SAE、治験薬の投与中止に至ったAEの発現頻度は、全体的に年齢とともに増加した。65歳未満及び65歳以上のいずれの部分集団においても、AE、SAE及び治験薬の投与中止に至ったAEの発現頻度は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった。

全体的に、EFC14280試験の52週間投与によるデュピルマブの安全性プロファイルは、24週の安全性プールで認められたものと同様であった。デュピルマブを最長52週間で長期投与された患者において、新たな安全性の懸念は認められなかった。CRSwNP及びコントロール不良の喘息に関連したTEAE（副鼻腔炎、喘息、鼻茸）は、デュピルマブ投与群よりプラセボ群で多く認められ、デュピルマブ q2w群より q2w-q4w群で多く認められた。この結果から、デュピルマブ q2w-q4w群の疾患コントロールは不十分であった可能性が示唆される。

結論/要約

第3相試験 EFC14146試験及び EFC14280試験、並びに第2相試験 ACT12340試験を含む CRSwNPの臨床開発プログラムでは、重度の成人 CRSwNP患者に対し、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピルマブを投与したときの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルは許容可能であることが示された。CRSwNP臨床開発プログラムでは、他の適応症（AD及び喘息）と比較して、デュピルマブの安全性プロファイルに重大な差異は認められなかった。デュピルマブを投与された CRSwNP患者における新たな安全性シグナルは観察されなかった。24週の併合安全性解析対象集団での結果及び既に認められているデュピルマブのADRに基づき、注射部位反応、注射部位腫脹及び結膜炎が、CRSwNPに対するデュピルマブ投与によるADRとして特定された。CRSwNP患者における1年間の長期投与でも、24週の併合安全性解析対象集団で認められたデュピルマブ 300 mg q2wの良好な安全性プロファイルと同様であることが確認された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

日本における CRSwNP の定義は ICAR と同様であり、CRSwNP の治療方法も国内外で同様である（1.2.1.2.2項）。第3相試験は主に重度の CRSwNP 患者を組み入れており、既存治療（薬物療法又は手術）でコントロール不十分な難治性 CRSwNP 患者とみなされる患者集団であった。第3相試験の1つである EFC14280 試験では、非好酸球性又は好酸球性副鼻腔炎にかかわらず、CRSwNP 患者の選択基準として過去2年間の SCS 使用歴、SCS に対する忍容性がない、又は鼻茸手術歴のいずれかの条件に該当し、かつ、これまでの既存治療にもかかわらず両側性の大型の鼻茸を有し、複数の副鼻腔炎症状が持続している患者と設定し、これらの選択基準に合致した日本人患者 49 名が含まれている。EFC14280 試験で、全ての主要有効性評価項目において全体集団及び日本人部分集団での結果の一貫性が証明され、安全性の結果にこれらの集団間での明らかな差異は認められなかった（Module 2.7.6 [2.1.2 項]）。さらに、Pop PK 解析では、人種はデュピルマブの PK へ影響を及ぼす共変量として特定されなかった（Module 2.7.2 [3.1.6.1.4 項]）。これらの結果から、成人 CRSwNP 患者でのデュピルマブの臨床反応に、民族的要因に関し大きな差異はないと考えられる。

したがって、国際共同試験の成績等に基づくデュピルマブのベネフィット・リスクの良好なプロファイルは、日本人患者にも適用することができる。

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

CRSwNP は慢性副鼻腔炎の Type 2 炎症サブタイプであり、その有病率は最大で成人集団の 4% に及ぶ。CRSwNP は鼻腔及び副鼻腔粘膜全体に影響を及ぼして多様な症状を伴い、喘息などの他の Type 2 炎症性疾患を併発することが多い。特にコントロール不十分な CRSwNP 患者は、症状が重く健康関連 QoL が低下していることから、この疾患を診断し、評価し、治療することが臨床的に重要である(5)（1.2項）。

6.1.2 現行の治療

CRSwNP の既存の治療選択肢は、局所ステロイド薬や SCS の短期使用から様々な副鼻腔手術まで多岐に渡るが、治療後の再発率は高い（1.2項）。これらの治療法では疾患の一部である鼻茸しか治療することができず、疾患過程を促進する根本的な Type 2 炎症に対する治療効果はない。

局所ステロイド薬は、一般的に副鼻腔内の疾患過程をコントロールすることはできず、嗅覚に対する効果もごくわずかである。局所ステロイド薬のこうした限界は、本臨床開発プログラムのプラセボ群の患者で、鼻噴霧用ステロイド薬の連日投与を受けながらも CT 画像での副鼻腔混濁度（LMK スコア）及び UPSIT スコアは、ほとんど又は全く変化が認められなかったことから観察された。SCS は長期使用時の安全性プロファイルが好ましくないため、使用は短期に限られる。また全ての患者がこ

これらの薬物療法に反応するわけではなく、反応が見られたとしてもその多くは持続しない。手術療法も、無嗅覚を引き起こす複雑な疾患過程を促進する根本的な炎症には対処できないため、患者にとって最も問題となる症状である嗅覚障害を改善することはできない。SCS 使用後又は手術後の再発は依然として重大な問題であり、より重い病状、QoL の低下及び経済的負担をもたらす。

喘息は、CRSwNP によく見られる Type 2 炎症の併存疾患（患者の 50% 超）であり、その病態生理と誘因は CRSwNP と共通である。喘息及び CRSwNP を合併する患者は、いずれか一方の疾患を有する患者よりも CRSwNP 及び喘息がそれぞれ重症化する傾向がある。再発性の慢性疾患である本疾患と併存疾患による負荷のいずれにも対処するために、既存の疾患コントロールの方法を転換させることが急務である。既存の治療選択肢の限界を考えると、CRSwNP 患者の鼻腔及び副鼻腔粘膜で生じ、鼻腔に明白な鼻茸を形成させる根本的な Type 2 炎症を標的とした治療アプローチが必要であることは明らかである。慢性かつ再発性の疾患経過は、根本的な Type 2 炎症をコントロールするための長期治療の必要性を示している。

6.2 ベネフィット

デュピルマブの臨床開発プログラムは、既存治療ではコントロール不十分な成人 CRSwNP 患者に、デュピルマブを追加投与して使用することを支持するためにデザインされた。

CRSwNP における薬物療法の目標は、副作用のリスク及び SCS 治療や侵襲性手術に伴う合併症のリスクを回避しながら良好で持続的な症状コントロールを達成し、味覚障害及び嗅覚障害を改善し、将来的な鼻茸再発のリスクを最小限にするとともに、喘息といった併存疾患も良好にコントロールすることである。

デュピルマブは、本疾患に対する現時点までの大規模臨床開発プログラムにおいて、既存治療でコントロール不十分な CRSwNP 患者（年齢 18 歳以上）での有効性が証明された最初の生物学的製剤である。

CRSwNP 臨床開発プログラムの第 3 相試験 2 試験で繰り返し示された頑健なエビデンスから、複数の治療方法（鼻噴霧用ステロイド薬、SCS 又は手術を含む）が奏功しなかった CRSwNP 患者に、デュピルマブを鼻噴霧用ステロイド薬に追加投与したときのベネフィットが裏付けられた。これらの患者において、デュピルマブは CRSwNP の全ての評価項目に迅速で有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。この広範な改善効果は、鼻茸の大きさが縮小されたことのみならず、放射線画像及び症状に関する評価項目で示されたように根本的な慢性副鼻腔炎に対するデュピルマブの直接作用にも起因するものである。

第 3 相試験ではいずれも、鼻噴霧用ステロイド薬単独療法と比べデュピルマブ 300 mg q2w を追加投与することで、以下の結果が得られた。

1. 内視鏡下 NPS で評価した鼻茸の大きさが、ベースライン時の高スコアから有意に低下した。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

2. ベースライン時、多くの患者（約 80%）が広範囲の副鼻腔所見と全ての副鼻腔での両側性の混濁が認められ、こうした患者集団において CT 画像で評価した副鼻腔混濁度（LMK スコア）が有意に低下した。
3. 慢性副鼻腔炎に特徴的な症状（鼻閉、嗅覚障害、鼻漏）の重症度スコア及び副鼻腔アウトカムスコア（SNOT-22、TSS）が、それぞれ有意に低下した。

これらの評価項目で CRSwNP に対するデュピルマブの有効性を評価し、患者に多大なベネフィットをもたらすことが示された。デュピルマブは、嗅覚障害の改善効果がごくわずかな既存治療とは異なり、嗅覚障害の客観的な検査（UPSIT）及び主観的な患者評価の両面から評価した嗅覚障害の大幅な改善をもたらした。UPSIT の改善は、初回の注射から 2 週間以内に観察された。

CRSwNP に対する既存の治療方法の特徴は、手術を繰り返し、経口ステロイド薬を使用することであり、その結果、重い症状や QoL の低下、大きな経済的負担をもたらす。事前に規定し多重性を調整した併合解析で、デュピルマブ投与はプラセボ投与と比べ、SCS の使用及び副鼻腔手術の必要性を有意に低下させた。これらの評価項目を個別に解析した場合でも、デュピルマブにより SCS の使用及び副鼻腔手術の必要性がそれぞれ低下した。

SCS は間欠的な使用であっても、健康に重大な影響を及ぼすことが多くの研究によって明らかにされている。経口ステロイド薬の間欠的な使用によって、敗血症、血栓塞栓症及び骨折のリスクが増加することが示唆されている(70)。鼻噴霧用ステロイド薬の基礎治療下でデュピルマブを投与すると、鼻噴霧用ステロイド薬の単独投与と比べ、鼻茸及び慢性副鼻腔炎の全ての評価項目を持続的に改善し、さらに SCS 使用の必要性を有意に低下させた。併合 ITT 集団において、デュピルマブはプラセボと比較して SCS 使用を要した患者を 73.9%、SCS の年間使用回数を 75%低下させ、個々の患者における年換算 SCS 総処方量の平均値を低下させた。さらに、副鼻腔手術を要した患者の割合を 82.6%低下させた。そのため、デュピルマブの投与によってこれらの手術に伴うあらゆるリスクも低下した。

さらに、デュピルマブの投与により EQ-5D VAS 及び SNOT-22 のいずれも改善し、患者の主観的な健康状態及び健康関連 QoL に対し有意かつ意味のある効果が示された。

副鼻腔手術歴を有する部分集団でデュピルマブ投与による大きなベネフィットが示されたことから、他の全ての治療選択肢でコントロール不十分であった患者でもデュピルマブのベネフィットを得られる。

第 3 相試験では、患者の約 60%が喘息を合併し、その多くが ICS/LABA を投与されていた。これらの試験で、喘息合併患者において、デュピルマブは統計的に有意かつ臨床的に意味のある肺機能(FEV₁)の改善をもたらし、喘息コントロール (ACQ-6) を名目上、有意に改善した。対照的に、喘息の基礎治療薬を投与されていたプラセボ群の患者では、FEV₁及び ACQ-6 の改善はほとんど又は全く認められなかった。多くの喘息患者対象試験では、これらのパラメータはプラセボ群の患者でもある程度は改善するのが通常であるため、本プログラムのプラセボ群での結果は例外的なものであった。第 3 相試験のプラセボ群で FEV₁や ACQ-6 の改善が認められなかったことから、CRSwNP を合併する喘息患

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

者では、喘息のコントロールを改善するためにもコントロール不十分な CRSwNP に対処する必要があると示唆される。さらに、上気道及び下気道感染の発現割合はプラセボ群よりデュピルマブ群で低く、CRSwNP でよく見られる合併症に対するデュピルマブの有益な効果が示された。

このようにデュピルマブは、全身的な Type 2 炎症反応を標的とすることによって、鼻茸及び慢性副鼻腔炎といった上気道の臨床症状全般を治療し、さらに、併発することの多い下気道疾患も改善する CRSwNP の新たな治療方法となりうる。デュピルマブはステロイドの必要性を大きく減らし、手術の必要性も低下させた。

6.3 リスク

重度の CRSwNP 患者において、鼻噴霧用ステロイド薬による既存治療にデュピルマブを追加投与したときの忍容性は概ね良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。

全体的に、AE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE の発現割合は、プラセボ群よりデュピルマブ群で低かった。CRSwNP 臨床開発プログラムでは、新たな ADR や安全性の懸念は認められなかった。

AD 患者や喘息患者でも認められている既存の ADR については、CRSwNP 臨床開発プログラムでも注射部位反応の発現割合がプラセボ群に比べデュピルマブ群でやや高かった。CRSwNP 臨床開発プログラムでは、注射部位反応及び注射部位腫脹の PT を注射部位反応の ADR として選択した。同様に、結膜炎については発現割合が低かったものの、結膜炎の PT の発現割合はプラセボ群に比べデュピルマブ群でやや高かった。これらの結膜炎はいずれも非重篤で治験薬の投与中止に至らなかった。

注目すべき点として、症状を伴う好酸球数の異常及び過敏症に投与群間の差異は認められず、アナフィラキシー反応や血清病の患者は報告されなかった。

CRSwNP 患者に対するデュピルマブ投与では、感染症（細菌、ウイルス、寄生虫又は日和見感染）、悪性腫瘍、自殺行為、鼻出血、肝胆道系障害のリスクの増加は認められなかった。EFC14146 試験及び EFC14280 試験共に、全身性過敏症（医学的レビュー済み）又はアナフィラキシー反応の増加は認められなかった。

喘息合併患者の部分集団における安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

デュピルマブの免疫原性の発現頻度は低く、安全性への影響は認められなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

CRSwNP は、鼻腔及び副鼻腔粘膜の複雑な Type 2 炎症性疾患であり、多様な症状を伴う。コントロール不十分な CRSwNP 患者は、疾病負荷が大きく再発率も高い。また、Type 2 炎症を介した下気道疾患（喘息や NSAID-ERD など）を併発する患者が多く、さらにこれらの疾患はコントロールが困難である。患者の QoL は損なわれ、その結果、経済的影響も重大となっている。既存の治療選択肢は、局所又は全身性ステロイド薬の使用から内視鏡下鼻副鼻腔手術を含む様々な手術まで多岐に渡るが、治

療後の再発率は高い(1.2項)。これらの治療法では疾患の一部である鼻茸しか治療することができず、CRSwNPを引き起こす副鼻腔での根本的な炎症過程を長期的に対処することはできない。

CRSwNPの治療目標は、全身性ステロイド薬療法に伴う副作用のリスクや侵襲性手術のリスクを回避しつつ、良好で持続的な症状コントロールを達成し、将来的な再発リスクを最小限にするとともに、下気道の併存疾患も良好にコントロールすることである。デュピルマブ 300 mg q2w は、Type 2 炎症の主要なメディエーターであるサイトカインの IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達経路を選択的に阻害することによって、18 歳以上の既存治療でコントロール不十分な CRSwNP 患者において、良好な安全性プロファイルとともに、頑健な臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

CRSwNP 臨床開発プログラムでは、NPS の低下、副鼻腔炎の主要症状（鼻閉、嗅覚障害、鼻漏）の改善、全体的な副鼻腔混濁度（CT 画像）の低下において、プラセボや既存治療と比べデュピルマブを追加投与したときのベネフィットが証明された。その結果、CRSwNP の全ての疾患要素に対するデュピルマブの幅広い効果のエビデンスが十分に示された。

既存治療でコントロール不十分な CRSwNP 患者では、全身性ステロイド薬や副鼻腔手術を要する患者の割合が高い。デュピルマブの投与は結果として、臨床的意義のある重要なアウトカムである全身性ステロイド薬及び副鼻腔手術の必要性を、こうした患者集団で大きく低下させた。多くの患者にとって最も問題となる症状である嗅覚障害や味覚障害をほとんど又は全く改善させない手術や全身性ステロイド薬とは異なり、デュピルマブは CRSwNP 患者の嗅覚及び味覚を回復させた。

重要な点は、全体集団に加え、疾病負荷の高い部分集団でもデュピルマブの有効性が証明されたことである。有効性は、喘息又は NSAID-ERD の合併患者、手術歴のある患者といった疾患コントロールが困難な部分集団でも示された。具体的には、喘息を合併した CRSwNP 患者における事前に規定し多重性を調整した併合解析では、デュピルマブが肺機能及び喘息コントロールを改善した一方で、プラセボ群での吸入薬による局所治療では、コントロール不良の喘息をほとんど又は全く改善しなかった。

さらに、上気道及び下気道感染、副鼻腔及び耳の障害の発現割合はプラセボ群に比べデュピルマブ群で低く、CRSwNP でよく見られる合併症に対するデュピルマブの全体的な保護作用が明らかとなった。これらのベネフィットはいずれも、疾患特異的な健康関連 QoL の改善と同時に認められた。

全体的にデュピルマブの効果の発現は迅速で、ベースライン後の最初の評価時点で早くも明らかとなった。Week 24 から Week 52 までの投与継続で更なる改善が認められ、ほとんどの評価項目はプラトーに達しなかった。デュピルマブの投与終了後には疾患の徴候及び症状の再発が観察され、喘息を合併することの多い、再発性の慢性疾患である CRSwNP に対するデュピルマブの長期投与の必要性が示された。

デュピルマブは、高齢の CRSwNP 患者においても、良好なベネフィット・リスクのプロファイルを示した。第 3 相試験でデュピルマブの投与を受けた CRSwNP 患者 440 名のうち、79 名は 65 歳以上、11 名は 75 歳以上であった。この年齢層におけるデュピルマブの有効性と安全性は、試験集団全体で見られたものと同様であった。

2.5 臨床に関する概括評価 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

デュピルマブは、CRSwNP 患者において良好な忍容性ととも持続的な有効性を示した初めての選択的全身性治療薬である。デュピルマブは IL-4 及び IL-13 により惹起される Type 2 炎症を抑制することによって、鼻茸、鼻炎、副鼻腔炎、併存疾患である喘息を含む全ての臨床症状の治療における実質的な有効性が証明され、ベネフィット・リスクのプロファイルも良好であった。CRSwNP 患者の治療において、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピルマブを追加投与したときの忍容性は概ね良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。CRSwNP 臨床開発プログラムでは新たに特定された安全性の懸念はなかった。以上のことから、デュピルマブは、鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎患者に対する治療選択肢に大きな進歩をもたらすものである。

7 参考文献

1. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2015;64(2):121-30.
2. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy.* 2006 Nov;61(11):1280-9.
3. Van Bruaene N, Perez-Novoa CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1435-41, 1441.e1-3. p.10.
4. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess.* 2003;7(17):iii, 1-159. p.166.
5. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jul-Aug;4(4):565-72.
6. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma management and Prevention. 2018 [cited 29 Nov 2018]. Available from: <https://ginasthma.org/2018-ginareport-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>
7. Weibman AR, Huang JH, Stevens WW, Suh LA, Price CPE, Lidder AK, et al. A prospective analysis evaluating tissue biopsy location and its clinical relevance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Nov;7(11):1058-64. Epub 2017 Sep 1.
8. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 20;(11):CD006990. p.20.
9. Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and Its application to precision medicine. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Jul;9(4):299-306.
10. Staikuniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(4):257-65.
11. Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jun;12(3):237-42.
12. Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, Hiramata M, Yamashita Y, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 2011 Oct;38(5):583-8. Epub 2011 Mar 2.
13. Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Stevens WW, Peters AT, Suh LA, et al. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):699-703.e7. Epub 2016 Sep 14.
14. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Dec;136(6):1431-40.

15. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope*. 2013 Jan;123(1):57-63.
16. Fountain CR, Mudd PA, Ramakrishnan VR, Sillau SH, Kingdom TT, Katial RK. Characterization and treatment of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Nov;111(5):337-41. Epub 2013 Aug 20.
17. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay Staging System for Chronic Rhinosinusitis: How Is It Used and What Does It Predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(4):555-61.
18. Hulse KE, Stevens WW, Tran BK, Norton J, Suh L, Kern RC, et al. Sex-Specific Differences in Disease Severity in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. 2014 AAAAI Annual Meeting. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(Suppl):AB169. Abstract 584.
19. Hox V, Callebaut I, Bobic S, Jorissen M, Hellings PW. Nasal Obstruction and Smell Impairment in Nasal Polyp Disease: Correlation between Objective and Subjective Parameters. *Rhinology*. 2010;48(4):426-32.
20. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005 Feb;60(2):233-7.
21. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):717-22.
22. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;131(6):1479-90. Epub 2013 Apr 12.
23. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015 May;70(5):533-9. Epub 2015 Mar 4.
24. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004 Jan-Feb;18(1):15-21.
25. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014 Sep-Oct;28(5):383-7.
26. Stevens WW, Peters AT, Suh L, Norton JE, Kern RC, Conley DB, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun Inflamm Dis*. 2015 Mar;3(1):14-22. Epub 2015 Feb 12.
27. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-S209.
28. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: finding from a large online survey. *Treat Respir Med*. 2005;4(6):439-46.

29. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin.* 2007 Apr;23(4):811-9.
30. Simmen DB, Jones NS. Olfaction and Nasal Polyposis. In: Onerci T, Ferguson B, editors. *Nasal Polyposis.* Berlin, Heidelberg: Springer. 2010;163-73.
31. Rouyar A, Classe M, Gorski R, Bock MD, le-Guern J, Roche S, et al. Type 2/Th2-driven inflammation impairs olfactory sensory neurogenesis in mouse chronic rhinosinusitis model. *Allergy.* 2018 Jul 10 [Epub ahead of print] p.21.
32. Chaudhry S, Ahmad Z, Khan FB, Afzal M. Frequency of otitis media in patients of nasal polypi. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010 Apr-Jun;22(2):83-5.
33. Daval M, Picard H, Bequignon E, Bedbeder P, Coste A, Ayache D, et al. Chronic otitis media with effusion in chronic sinusitis with polyps. *Ear Nose Throat J.* 2018 Aug;97(8):E13-E18.
34. Jiang RS, Liang KL, Hsin CH, Su MC. The impact of chronic rhinosinusitis on sleepdisordered breathing. *Rhinology.* 2016;54(1):75-9.
35. Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucocoeles, nasal polyposis and nasalisation. *Rhinology.* 2004 Dec;42(4):219-24.
36. McFadden EA, Woodson BT, Massaro BM, Toohill RJ. Orbital complications of sinusitis in the aspirin triad syndrome. *Laryngoscope.* 1996 Sep;106(9 Pt 1):1103-7.
37. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Mannent L, Tomassen P, van Zele T, et al. The GALEN sinusitis cohort: impact on quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): 1536. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 70 (2015): 282-83. [Epub ahead of print].
38. Barham HP, Osborn JL, Snidvongs K, Mrad N, Sacks R, Harvey RJ. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015 Jul;5(7):565-72. Epub 2015 May 21.
39. Kumar K, Shah A. Effect of Nasal Polyposis on Nocturnal Sleep Disturbances, Daytime Sleepiness, and Sleep Specific Quality of Life :Disturbances in Patients Presenting with Allergic Rhinitis - Abstract 46. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2014 Nov;113(5)A17.
40. Vaid L, Khanna S, Singh PP. Impact of nasal polyps on quality of life of chronic sinusitis patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Jun;59(2):136-41. Epub 2007 Sep 14.
41. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Jul;104(1):79-84.
42. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. consensus document on nasal polyposis. POLINA project. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21 Suppl 1:1-58.
43. Bachert C, Claeys SE, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010 May;10(3):194-201.
44. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(4):373-7.

45. Wu D, Bleier BS, Wei Y. Progression from nasal polyps to adult-onset asthma: a different process from atopic march?. *Rhinology Online*. 2018 [cited 2018 Nov 05];1:22-9. Available from: <http://doi.org/10.4193/RHINOL/18.006>.
46. Won HK, Kim YC, Kang MG, Park HK, Lee SE, Kim MH, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Apr;120(4):389-94. Epub 2018 Feb 9.
47. De Groot JC, Storm H, Amelink M, de Nijs SB, Eichhorn E, Reitsma BH, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res*. 2016 May 26;2(2). pii: 00100-2015. eCollection 2016 Apr. p.8.
48. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):336-41. Epub 2013 Jun 24.
49. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, Weersink EJ, Bel EH et al. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan; 14(1):104-9.e3.
50. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12.
51. Amelink M, De Nijs SB, De Groot C, Lone-Laktif S, Reinartz SM, Fokkens W, et al. Nasal polyposis identifies an at risk phenotype among patients with adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A3724.
52. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, Julia B, Mullol J. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). *European Respiratory Journal*. 2013 Sep;42(Suppl 57):P3448. Abstract 528.
53. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. a review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1977 Jan;59(1):17-21.
54. Cho SH, Kim DW, Lee SH, Kolliputi N, Hong SJ, Suh L, et al. Age-related increased prevalence of asthma and nasal polyps in chronic rhinosinusitis and its association with altered IL-6 trans-signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015 Nov;53(5):601-6.
55. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Kordek P, Pawliczak R. Nasal polyposis in aspirin-hypersensitive patients with asthma (aspirin triad) and aspirin-tolerant patients. *Allergy & clinical immunology international*. 2003;15(6):246-50.
56. Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013 Dec;123 Suppl 7:S1-11.
57. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul - Aug;5(4):1061-70.e3. Epub 2017 Mar 9.

58. Gelardi M, Iannuzzi L, Tafuri S, Passalacqua G, Quaranta N. Allergic and non-allergic rhinitis: relationship with nasal polyposis, asthma and family history. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014 Feb;34(1):36-41.
59. Olze H, Zuberbier T. Comorbidities between nose and skin allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct;11(5):457-63.
60. Kelemence A, Abadoglu O, Gumus C, Berk S, Epozturk K, Akkurt I. The frequency of chronic rhinosinusitis/nasal polyp in COPD and its effect on the severity of COPD. *COPD.* 2011 Feb;8(1):8-12.
61. Zelenik K, Matoušek P, Formánek M, Urban O, Komínek P. Patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma suffer from significant extraesophageal reflux. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(10):944-9.
62. Japan Intractable Disease Information Center. Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4537>.
63. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):995-1003.
64. Kaplan A. Canadian guidelines for chronic rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician.* 2013 Dec;59(12):1275-81, e528-34.
65. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Dec;116(6 Suppl):S13-S47.
66. Nasonex® (mometasone uroate monohydrate) Nasal Spray 50 mcg [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ. Merck & Co., Inc: 1997. p.17.
67. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 May;115(5):1017-23.
68. Bonfils P, Halimi P, Malinvaud D. Adrenal suppression and osteoporosis after treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 2006 Dec;126(11):1195-200.
69. Dessouky O, Hopkins C. Surgical versus medical interventions in CRS and nasal polyps: comparative evidence between medical and surgical efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Nov;15(11):66. p.9.
70. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017 Apr 12;357:j1415. p.8.
71. Leung RM, Dinnie K, Smith TL. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Nov;4(11):871-6. Epub 2014 Aug 21.
72. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 May;125(5):1069-76.e4.
73. Gan EC, Habib AR, Hathorn I, Javer AR. The efficacy and safety of an office-based polypectomy with a vacuum-powered microdebrider. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013 Nov;3(11):890-5. Epub 2013 Jul 18.

74. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, Kumar N, Robertson A, Farboud A, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK -- data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross sectional study. *BMJ Open*. 2015 Apr 29;5(4):e006680. p.8.
75. Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and non-recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014 May-Jun;28(3):192-8.
76. Szalaniec J, Wróbel A, Stręk P, Kowalczyk M, Bylica E, Przeklasa M, et. al. Smell impairment in chronic rhinosinusitis –evaluation of endoscopic sinus surgery results and review of literature concerning olfactory function predictors. *Otolaryngol Pol*. 2015;69(1):33-44.
77. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective antiinflammatory treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Feb;21(1):23-30.
78. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):110-6.e1. Epub 2012 Sep 27.
79. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov;128(5):989-95.e1-8. Epub 2011 Sep 28.
80. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 May;13(5):425-37. Epub 2017 Mar 15.
81. Jacobsen EA, Ochkur SI, Pero RS, Taranova AG, Protheroe CA, Colbert DC, et al. Allergic pulmonary inflammation in mice is dependent on eosinophil-induced recruitment of effector T cells. *J Exp Med*. 2008 Mar 17;205(3):699-710. Epub 2008 Mar 3.
82. Kelly L, Liu X. Poster 1013: IL-4R alpha antibody inhibits IgE production and airway remodeling in mouse model of house dust mite-induced eosinophilic asthma. *World Allergy Organ J*. 2014 Feb 3;7(Suppl 1):P8.
83. Timperley D, Srubisky A, Stow N, Marcells GN, Harvey RJ. Minimal clinically important differences in nasal peak inspiratory flow. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):37-40.
84. Remenschneider AK, D'Amico L, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, Metson R. The EQ-5D: a new tool for studying clinical outcomes in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 Jan;125(1):7-15. Epub 2014 Jun 10.
85. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E 4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1025-9.
86. Daffern P, Muilenburg D, Hugli TE, Stevenson DD. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):559-64.