サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（鼻茸）

Total number of pages: 11

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（鼻茸） **1**

表　目　次 **3**

略号と用語の定義 **4**

1　　背景及び概観 **5**

1.1　　背景 5

1.2　　生物学的分析法の概観 5

2　　個々の試験結果の要約 **6**

2.1　　生物学的分析法 6

2.1.1　　抗薬物抗体 6

2.1.1.1　CRSwNP 患者血清中抗デュピルマブ抗体検出 6

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 **8**

参 考 文 献 **9**

4　　付録 **10**

表　目　次

表 1 -臨床試験で使用した分析法のバリデーション報告書の要約 10
表 2 -臨床試験で実施された Incurred sample reanalysis の要約 11

略号と用語の定義

AD:	Atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	Anti-drug antibody／抗薬物抗体
CRSwNP:	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
ISR:	Incurred sample reanalysis
NAb:	Neutralizing antibody／中和抗体

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブは、病理学的にType 2免疫応答優位である複数の疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals社及びサノフィ社により開発されている。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）を対象とした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相試験2試験（EFC14146及びEFC14280試験）で構成されている。

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（2 mL）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。本製剤は既に承認されており、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、アトピー性皮膚炎（AD）を適応とした初回承認申請（以下、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）。

1.2　生物学的分析法の概観

CRSwNPの臨床開発プログラムでは、AD及び喘息を対象としたこれまでの臨床試験で用いた生物学的分析法と同じ分析法を用いた。本申請で用いた全分析法を表1に示す。CRSwNP患者から採取した検体を分析するために用いた機能性デュピルマブ濃度分析法、抗薬物抗体（ADA）分析法、中和抗体（NAb）分析法を検証した結果、各バリデーションプロトコールに規定したすべての許容基準を満たした。

第2相試験（ACT12340試験）及び第3相試験（EFC14146及びEFC14280試験）で使用した機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074-VA-01V1）の詳細は、AD承認申請資料に記載した。機能性デュピルマブ濃度分析法に対するIncurred sample reanalysis（ISR）を、ACT12340試験で行った。ACT12340試験のISRデータを表2に示す検体分析報告書（Module 5.3.1.4 [ACT12340-BA-01-V2]）に示す。このISRの結果は許容基準を満たしており、CRSwNP患者を対象とした試験集団に対して本分析法により得られたデータが頑健であることが示された。

ACT12340試験では、REGN668-AV-13089-VA-01V1報告書に記載した分析法によってADAを測定した。第3相試験2試験（EFC14146及びEFC14280試験）では、最初のADA分析法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）と改変したADA分析法（REGN668-AV-15153-VA-01V1）との2つの生物学的分析法を組み合わせて臨床検体の分析を行った（喘息承認申請資料Module 2.7.1）。信頼性の高い分析法で患者の血清中ADAを適切に検出するために、ADA分析のためのカットポイントは、米国食品医薬品局（FDA）Draft Guidance 2016 (1)、欧州医薬品庁（EMA）Guideline 2009 (2)、Mire-Sluis 2004 (3)、Shankar 2008 (4)で推奨されている統計的手法に基づいて設定した。

NAb分析は第3相試験でのみ、REGN668-AV-13112-VA-01V2報告書に記載した分析法を用いて実施された（分析法の詳細は喘息承認申請資料Module 2.7.1に記載）。

2　個々の試験結果の要約

2.1　生物学的分析法

2.1.1　抗薬物抗体

2.1.1.1　CRSwNP 患者血清中抗デュピルマブ抗体検出

CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験（ACT12340 試験）では、REGN668-AV-13089-VA-01V1 報告書に記載した分析法を用いて ADA を解析した（表 1）。統計的に定義されたカットポイントは、スクリーニング試験では 1.28、確認試験では 28%、抗体価測定では 1.47 であった。ACT12340 試験で用いた分析法及びカットポイントは、AD 承認申請資料 Module 2.7.1 に記載した。未希釈血清における本分析法のモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は約 6.9 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の drug tolerance limit は、500 ng/mL 陽性対照モノクローナル抗体存在下及びアフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体存在下で、それぞれ約 316 µg/mL 及び 763 µg/mL であった。

REGN668-AV-13089-VA-01V1 分析法のバリデーション報告書は、REGN668-AV-13089-VA-01V2 に更新され（AD 承認申請時に提出）、その後 REGN668-AV-13089-VA-01V3 に更新された（喘息承認申請時に提出）（表 1）。

CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験（EFC14146 及び EFC14280 試験）では、喘息患者を対象とした第 3 相試験と同様に 2 つの生物学的分析法によるアプローチを用いて ADA を測定した。このアプローチでは、最初の ADA 分析法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）と改変した ADA 分析法（REGN668-AV-15153-VA-01V1）を組み合わせて使用した（分析法の詳細は喘息承認申請資料に記載）。多くの CRSwNP 患者のベースライン血清検体で観測されたバックグラウンド値を考慮すると、このアプローチは CRSwNP を対象とした第 3 相試験でも妥当であると考えられた。すなわち、CRSwNP 患者集団でみられたベースラインの高いバックグラウンド値を示した患者割合は、喘息患者集団でみられたものと同様であった。なお、CRSwNP 患者の約 59%が喘息を合併していた。したがって、喘息患者集団に特有のカットポイントを、CRSwNP 患者を対象とした分析にも用いた。

REGN668-AV-13089-VA-01V3 報告書に記載した分析法では、スクリーニング試験のノンパラメトリック変動カットポイント係数を観測データの 95 パーセンタイルに基づいて 1.41 とし、確認試験のカットポイントを偽陽性率 1%に基づいて 37.5%としており、CRSwNP を対象とした第 3 相試験 2 試験でもこれらの値を用いた。これらのカットポイントの設定は REGN668-MX-14119-SR-01V2 報告書に記載されている（喘息承認申請資料 Module 2.7.1）。その後、99 パーセンタイルに基づいてノンパラメトリック抗体価カットポイント係数を 1.62 とし、CRSwNP を対象とした第 3 相試験の分析に用いた。この改変に関する報告書（Module 5.3.1.4 [REGN668-MX-14119-SR-01V3]）は本申請に含めた。未希釈血清における本分析法のモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は約 9.3 ng/mL であった。未希釈

血清における本分析法の drug tolerance limit は、500 ng/mL 陽性対照モノクローナル抗体存在下及びアフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体存在下では、それぞれ約 261 µg/mL 及び 655 µg/mL であった。

REGN668-AV-15153-VA-01V1 報告書に記載した分析法では、スクリーニング試験のノンパラメトリック変動カットポイント係数を観測データの 95 パーセンタイルに基づいて 2.60 とし、確認試験のカットポイントを偽陽性率 1%に基づいて 35%とし、ノンパラメトリック抗体価カットポイントを偽陽性率 1%に基づいて 3.53 としており、CRSwNP を対象とした第 3 相試験 2 試験でもこれらの値を用いた。これらのカットポイントの設定は、REGN668-MX-15154-SR-01V2 報告書に記載した（喘息承認申請資料 Module 2.7.1）。未希釈血清における本分析法のモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は約 54.3 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の drug tolerance limit は、500 ng/mL 陽性対照モノクローナル抗体存在下及びアフィニティー精製ウサギポリクローナル抗体存在下では、それぞれ約 135 µg/mL 及び 318 µg/mL であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

CRSwNP を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラム全体で、バリデートされた分析法を使用して CRSwNP 患者の機能性デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性（ADA 及び NAb）を測定した。機能性デュピルマブ分析法によって血清中の機能性デュピルマブ濃度は正確に定量された。さらに、測定条件下において、機能性デュピルマブの定量に対する本分析法の選択性が確認され、本分析法はヒト血清マトリックス由来による妨害を受けないと考えられた。ADA 評価に採用した生物学的分析アプローチによって、非特異的な既存の免疫反応の存在下でも、治験薬投与下に発現した ADA 反応を特異的に検出できた。

参 考 文 献

1. FDA Draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins Products. April 2016; Revision 1.
2. EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2)
3. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289(1-2):1-16.
4. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008; 48(5):1267-81.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験（鼻茸）

Total number of pages: 83

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験（鼻茸） **1**

表　目　次 **5**

図　目　次 **7**

略号と用語の定義 **9**

1　背景及び概観 **11**

1.1　背景 11

1.2　薬物動態及び薬力学試験の概観 13

1.2.1　緒言 13

1.2.2　薬物動態データ及び解析の概観 18

1.2.2.1　生物学的分析法 18

1.2.2.2　薬物動態解析 18

1.2.2.3　母集団薬物動態解析 18

1.2.3　薬力学バイオマーカー解析 18

1.2.3.1　緒言 18

1.2.3.2　生物学的分析法 19

1.2.3.3　薬力学解析 20

1.2.4　薬物動態／薬力学解析 20

1.2.5　免疫原性及び解析の概観 20

1.2.5.1　抗薬物抗体評価を行った試験及び抗薬物抗体の定義 20

1.2.5.2　生物学的分析法 20

1.2.5.3　免疫原性データ及び解析 21

1.2.6　用法・用量の選択 22

2 個々の試験結果の要約 23

2.1 臨床薬理試験に関連する分析法 23

2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 23

2.3 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者における有効性試験 23

2.4 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 25

2.4.1 POH0668 26

2.4.2 POH0611 27

2.4.3 POH0687 29

3 全試験を通しての結果の比較と解析 32

3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 32

3.1.1 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者における薬物動態パラメータの概要 32

3.1.2 吸収、分布、及び排泄 33

3.1.3 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者及び他疾患患者間のデュピルマブの薬物動態の比較 33

3.1.4 定常状態－累積係数 36

3.1.5 用量比例性 38

3.1.6 薬物動態の変動要因 39

3.1.6.1 内因性要因 42

3.1.6.2 外因性要因 45

3.1.7 CYP 基質の薬物動態へのデュピルマブの影響 45

3.1.8 結論 46

3.2 試験を通しての薬力学的結果の比較 46

3.2.1 バイオマーカー 46

3.2.1.1 血清中総 IgE 、TARC 及びペリオスチン 46

3.2.2 鼻汁中バイオマーカー 49

3.2.3 尿中バイオマーカー：LTE4 50

3.2.4 結論 53

3.3 薬物動態／薬力学の関係 53

3.3.1 第 3 相試験データの記述的四分位解析 54

3.3.1.1 NPS の記述的四分位解析 54

3.3.1.2 鼻閉の記述的四分位解析 56

3.3.1.3 SNOT-22 及び嗅覚障害の記述的四分位解析 57

3.3.2 第 3 相試験データの経験則的 E-R モデリング 57

3.3.2.1 NPS の経験則的モデル 57

3.3.2.2 鼻閉の経験則的モデル 59

3.3.3 有効性評価項目に関する PK/PD 関係の要約 59

3.3.4 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者における推奨用法・用量 60

4 特別な試験 —免疫原性データ及び解析 62

5 全体の結論 68

参 考 文 献 70

6 付録 73

6.1 薬力学 73

6.2 薬物動態 76

表 目 次

表 1 - 本申請に含まれる又は相互参照する臨床試験におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価 15

表 2 - 母集団 PK（POH0611）及び経験則的 PK/PD（POH0687）解析に含まれる CRSwNP 患者を対象とした臨床試験の要約 26

表 3 - Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量：プラセボとの比較による実測値及び PK/PD モデルより予測された投与群間差対 C_{trough}（POH0687） 30

表 4 - Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量：プラセボとの比較による実測値及び PK/PD モデルより予測された投与群間差対 C_{trough}（POH0687） 30

表 5 - Week 24 時点の鼻閉 のベースラインからの変化量：プラセボとの比較による実測値及び PK/PD モデルによる予測値対 C_{trough}（POH0687） 31

表 6 - CRSwNP 患者における定常状態のデュピルマブの平均曝露量（SD）（ACT12340 試験、EFC14146 試験及び EFC14280 試験） 33

表 7 - CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団間における POP PK モデルによる主要な PK パラメータの推定値の比較 35

表 8 - CRSwNP 患者における体重カテゴリー別のデュピルマブの定常状態の平均曝露量（SD）（POH0611） 42

表 9 - CRSwNP 患者を対象とした EFC14146 試験及び EFC14280 試験における年齢カテゴリー別のデュピルマブの定常状態の平均曝露量（SD）（POH0611） 43

表 10 - CRSwNP 患者を対象とした EFC14146 試験及び EFC14280 試験における腎機能カテゴリー別のデュピルマブの定常状態の平均曝露量（SD）（POH0611） 44

表 11 - デュピルマブ 300 mg q2w 投与後 Week 24 時点の実測 C_{trough} の四分位別による NPS のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14146 試験及び EFC14280 試験） 55

表 12 - デュピルマブ 300 mg q2w 及び 300 mg q2w–q4w 投与時の併合データを用いた Week 52 時点の実測 C_{trough} の四分位別による NPS のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14280 試験） 55

表 13 - デュピルマブ 300 mg q2w 投与後 Week 24 時点の実測 C_{trough} の四分位別による鼻閉のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14146 試験及び EFC14280 試験） 56

表 14 - デュピルマブ 300 mg q2w 及び 300 mg q2w–q4w 投与時の併合データを用いた Week 52 時点の実測 C_{trough} の四分位別による鼻閉のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14280 試験）..... 57

表 15 - CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験における ADA 発現頻度（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）..... 63

表 16 - CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者を対象とした 52 週間試験における ADA 発現頻度の要約（EFC14280 試験、EFC13579 試験及び R668-AD-1224 試験）..... 65

表 17 - CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験における血中バイオマーカーのベースライン値（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）..... 73

表 18 - CRSwNP 患者を対象とした第 2/3 相試験における鼻汁中バイオマーカーのベースライン値（EFC14280 及び ACT12340 試験）..... 74

表 19 - CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験における尿中 LTE4 のベースライン値（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）..... 75

表 20 - 疾患横断的な POP PK 最終モデルのパラメータの推定値（健康被験者、AD 患者及び喘息患者データ）（POH0668）..... 76

表 21 - POP PK 最終 モデルのパラメータの推定値（CRSwNP 患者データ）（POH0611）..... 77

表 22 - Pop PK 解析で検討された共変量別の、CRSwNP 患者を対象とした第 2/3 相試験でのデュピルマブの定常状態における事後推定曝露量の記述統計量（平均（SD））..... 78

表 23 - 併存疾患及び併用薬剤の共変量別の、CRSwNP 患者を対象とした第 2/3 相試験でのデュピルマブの定常状態における事後推定曝露量の記述統計量（平均（SD））..... 80

表 24 - CRSwNP 患者における血清中デュピルマブトラフ濃度の要約..... 81

図 目 次

図 1 - デュピルマブの疾患横断的な POP PK モデルの模式図（POH0668） 27

図 2 - CRSwNP 患者における 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与時のデュピルマブの定常状態曝露量に及ぼす体重の影響 （POH0611） 29

図 3 - CRSwNP 患者（初回用量なし）、並びに喘息及び AD 患者（初回用量 600 mg あり）における 300 mg q2w 投与時の平均トラフ濃度の推移（平均［SD］） 34

図 4 - CRSwNP、喘息及び AD の POP PK 解析から予測された、CRSwNP 患者（初回用量なし）、並びに喘息患者及び AD 患者（初回用量 600 mg あり）に 300 mg q2w を投与したときのデュピルマブの典型的な濃度推移の比較 36

図 5 - CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験で 300 mg qw 投与（初回用量あり）、並びに第 3 相試験で 300 mg q2w 及び 300 q2w-q4w 投与（初回用量なし）したときのデュピルマブの平均実測トラフ濃度推移（SD） 37

図 6 - CRSwNP の POP PK 解析から予測される 300 mg q2w 及び 300 mg q2w–q4w 投与によるデュピルマブの典型的な濃度推移の比較 38

図 7 - 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与時の Week 52 時点における個々の CRSwNP 患者のデュピルマブトラフ濃度の箱ひげ図（EFC14280 試験） 39

図 8 - CRSwNP 患者を対象とした EFC14146 試験及び EFC14280 試験における共変量カテゴリー別の定常状態のデュピルマブ曝露量（$AUC_{T,SS}$）（POH0611） 41

図 9 - On-treatment 解析：血中総 IgE のベースラインからの変化率（中央値の四分位）の推移（EFC14280 試験） 47

図 10 - On-treatment 解析：血中 TARC のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14280 試験）48

図 11 - On-treatment 解析：血中ペリオスチンのベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14280 試験） 49

図 12 - On-treatment 解析：スポット尿中ロイコトリエン E4 のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14146 試験） 50

図 13 - On-treatment 解析：スポット尿中ロイコトリエン E4（pg/mL）のベースラインからの変化率（中央値の四分位）の推移（EFC14280 試験） 51

図 14 - On-treatment 解析: NSAID-ERD 合併患者部分集団におけるスポット尿中ロイコトリエン E4（pg/mL）のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14146 試験） 52

図 15 - On-treatment 解析: NSAID-ERD 合併患者部分集団におけるスポット尿中ロイコトリエン E4（pg/mL）のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14280 試験） 52

図 16 - Week 24 時点（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52 時点（EFC14280 試験）における NPS のベースラインからの絶対変化量と実測 C_{trough} の散布図 55

図 17 - Week 24 時点（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52 時点（EFC14280 試験）における鼻閉のベースラインからの絶対変化量と実測 C_{trough} の散布図 56

図 18 - 経験則的 PK/PD モデルから推定された Week 24 及び Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化（POH0687） 58

図 19 - EFC14146 試験及び EFC14280 試験の患者における 経験則的 PK/PD モデルから推定された Week 24 時点の鼻閉 のベースラインからの変化（POH0687） 59

図 20 - CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験での 300 mg q2w 投与時の ADA 抗体価のカテゴリー別の個々のデュピルマブ濃度推移（24 週間投与併合データ） 66

図 21 - Week 24 時点（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52 時点（EFC14280 試験）における SNOT-22 のベースラインからの変化量と実測 C_{trough} の散布図 82

図 22 - Week 24 時点（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52 時点（EFC14280 試験）における嗅覚障害 のベースラインからの変化量と実測 C_{trough} の散布図 83

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis / アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody / 抗薬物抗体
AERD:	aspirin exacerbated respiratory disease / アスピリン過敏呼吸器疾患
$AUC_{\tau,ss}$:	concentration-time curve from time 0 to τ at steady state / 定常状態における投与後 0 時間から τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
BID:	twice a day / 1 日 2 回
BMI:	body mass index / 体格指数
CL:	clearance
CLCRN:	creatinine clearance normalized to body surface area / 体表面積により補正したクレアチニンクレアランス
$C_{max,ss}$:	maximum concentration at steady state / 定常状態における最高血中濃度
$C_{min,ss}$:	minimum concentration at steady state / 定常状態における最低血中濃度
CRS:	chronic rhinosinusitis / 慢性副鼻腔炎
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyps / 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report / 治験総括報告書
CT:	computed tomography / コンピューター断層撮影
C_{trough}:	trough serum consentraion / トラフ血清中濃度
CYP:	cytochrome P450 / シトクロム P450
EC_{50}:	drug concentration to produce 50% of E_{max} / 最大薬物効果の 50%の薬物濃度
ECP:	eosinophil cationic protein / 好酸球カチオン性タンパク
E_{max}:	maximum treatment effect / 最大薬物効果
E-R:	exposure-response / 曝露－反応
F_{sc}:	subcutaneous bioavailability / 皮下バイオアベイラビリティ
IgE:	immunoglobulin E / 免疫グロブリン E
IIV:	inter-individual variability / 個体間変動
IL:	interleukin / インターロイキン
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha subunit / インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
INCS:	intranasal corticosteroids / 鼻噴霧用ステロイド薬
K_a:	absorption rate constant / 吸収速度定数

K_e:	elimination rate constant / 消失速度定数
K_m:	Michaelis constant / ミカエリス定数
LLOQ:	lower limit of quantitation / 定量下限
LMK:	Lund-Mackay
LTE4:	leukotriene E4 / ロイコトリエン E4
MFNS:	mometasone furoate nasal spray / モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬
NAb:	nutralizing antibody / 中和抗体
NPS:	nasal polyp score / 鼻茸スコア
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
OCS:	oral corticosteroids / 経口ステロイド薬
PD:	pharmacodynamics / 薬力学
PK:	pharmacokinetics / 薬物動態
POP PK:	population pharmacokinetics / 母集団薬物動態
q2w:	every 2 weeks / 隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks / 4 週毎に 1 回
QD:	once a day / 1 日 1 回
QoL:	quality of life / 生活の質
qw:	once weekly / 毎週 1 回
SCS:	systemic corticosteroid / 全身性ステロイド薬
SNOT-22:	22-item sino-nasal outcome test / 22 項目の副鼻腔に関する評価質問票
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
Th2:	type 2 helper T cell / 2 型ヘルパーT 細胞
UPSIT:	University of Pennsylvania smell identification test / ペンシルベニア大学嗅覚識別検査
V_2:	volume of the central compartment / 中央分布容積
V_3:	volume of the peripheral compartment
Vmax:	maximum target-mediated rate of elimination / 最大速度
V_{SS}:	volume of distribution at steady state

1　背景及び概観

1.1　背景

慢性副鼻腔炎（CRS）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、CRS 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。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(2)。

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 患者の 40%から 67%）。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(3)。

また、臨床的に二分化された CRSwNP 及び CRSsNP は分子レベルでも異なる(4)。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インターロイキン（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(5)。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(6, 7, 8)。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(9)。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(10)。

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、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、及び喘息又はアスピリン過敏呼吸器疾患（AERD）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(11) 。さらに、喘息を合併している患者では、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。

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。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。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、嗅覚及び味覚障害といった症状に対する治療効果は不十分であり、再発率も高く、QoL の低下をもたらす。

鼻茸を生じさせる慢性副鼻腔疾患や喘息といった関連する併存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し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。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(12)。抗 IgE 製剤や抗 IL-5 製剤といった 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(13, 14)、CRSwNP の治療薬として承認された薬剤はない。Type 2 経路を選択的に標的とする治療薬のいくつかは 1 つ又は複数のこれらのアトピー性疾患で有効性を示しているが、3 つ全てのアトピー性疾患に対し幅広く利用できることが証明されている薬剤はほとんどない。

デュピルマブ（開発コード：SAR231893 及び REGN668）は、インターロイキン-4 受容体 α サブユニット（IL-4Rα）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、IgG4 サブクラスのヒトモノクローナル抗体である。

CRSwNP は Type 2 炎症による疾患であり、Type 2 炎症が要因である喘息と併発することが多い(15)。既に喘息に対してデュピルマブの有効性は認められており、デュピルマブを上気道疾患に対して使用する強力な根拠となる。

デュピルマブはアトピー性皮膚炎（AD）、喘息、及び CRSwNP に対して有意な臨床効果を示している。これらの疾患は併存することが多く、同じ治療法によって奏功することから、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生制御に中心的役割を担うと示唆される(16)。

本モジュールでは、第 2 相試験及び第 3 相有効性／安全性試験（ACT12340 試験、EFC14146 試験及び EFC14280 試験）から得られた CRSwNP 患者におけるデュピルマブに関する薬物動態（PK）、薬力学（PD）、及び曝露－反応（E-R）データを含む臨床薬理データを要約する。また、AD（成人）を適応とした初回承認申請（以下、AD 承認申請）及びその後の気管支喘息を適応とした追加承認申請（以下、喘息承認申請）に含まれるこれまでの母集団薬物動態（POP PK）解析を活用した、CRSwNP 患者の POP PK 解析の結果（POH0668 及び POH0611）、並びに CRSwNP 患者を対象とした有効性評価項目の PK/PD 解析の結果（POH0687）を含めた。CRSwNP 患者の免疫原性（抗薬物抗体［ADA］及び中和抗体［NAb］の発現）、ADA とデュピルマブの曝露量の関連の可能性についての全体的な考察は

4項に示し、さらに有効性及び安全性に及ぼす ADA の臨床的影響の可能性の評価解析は Module 2.7.3 [3.2.7 項]及び Module 2.7.4 [6 項]で考察する。

CRSwNP を対象とした臨床開発プログラムで用いた生物学的分析法は、本承認申請の Module 2.7.1（ADA 及び NAb 測定法）、並びに AD 承認申請（PK 測定法）及び喘息承認申請の Module 2.7.1 を相互参照する。

1.2 薬物動態及び薬力学試験の概観

1.2.1 緒言

デュピルマブの PK プロファイルは、成人健康被験者（日本人被験者を含む）を対象に実施した第 1 相試験 6 試験で検討された（表 1）。健康被験者を対象としたこれらの第 1 相臨床薬理試験の PK 結果は、デュピルマブの AD 承認申請で既に提出した。

デュピルマブの PK 及び PD プロファイルは、既存治療で十分なコントロールが得られず、全身性ステロイド薬による治療歴又は鼻茸手術歴を有する成人 CRSwNP 患者を対象とした、投与期間 16～52 週間の第 2a 相試験（ACT12340 試験）及び 第 3 相試験 2 試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）で評価した。この第 2a 相試験では、Day 1 にデュピルマブを初回用量として 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg を毎週 1 回（qw）投与した。続いて、EFC14146 試験及び EFC14280 試験では、初回用量を用いずにデュピルマブ 300 mg を隔週 1 回（q2w）投与した。また、EFC14280 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w を 24 週間投与後、300 mg を 4 週毎に 1 回（q4w）投与に切り替える用法・用量も評価した。これらの全試験で免疫原性を評価した。有効性及び安全性の結果はそれぞれ Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 で考察する。

モノクローナル抗体であるデュピルマブの体内からの消失は、低分子ペプチド及び個々のアミノ酸へのタンパク質分解異化に限られると推定されるため、特別な代謝又は排泄試験は実施しなかった。

モノクローナル抗体であるデュピルマブの分布は腎障害又は肝障害の影響を受けにくいことを考慮して、腎障害又は肝障害患者を対象とする特別な臨床薬理試験は実施しなかった。デュピルマブの PK に及ぼす人種、並びに中等度及び軽度の腎障害の影響は、主に POP PK 解析で評価した（AD 承認申請及び喘息承認申請時に提出済み）（表 1）。

これまでの AD 及び喘息承認申請と同様に、CRSwNP 患者におけるデュピルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因（例：年齢、人種、性別、疾患特性、ADA 等）の影響は POP PK 解析で評価し、本モジュールに記載する。これまでの AD 及び喘息の解析から得られた知見を CRSwNP の POP PK の解析に取り入れた。成人健康被験者を対象とした第 1 相試験、並びに中等症から重症の成人 AD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の併合データを用いて実施された最初のデュピルマブの POP PK 解析では（表 1）、体重がデュピルマブの PK の主要な変動要因であった。AD 患者集団において、それ以外に特定された統計的に有意な共変量（アルブミン、Eczema area and severity index［EASI］、ADA 反応、及び人種）は、デュピルマブの PK パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

その後の喘息の POP PK 解析（表 1）では、AD の POP PK 解析と共通のモデル構造を用い、成人喘息患者を対象とした第 2 相試験（ACT11457 試験及び DRI12544 試験）並びに思春期及び成人喘息患者を対象とした第 3 相試験（EFC13579 試験）を併合したデータを用いた。喘息の POP PK 解析の結果でも体重がデュピルマブの PK の主要な変動要因であることが示された一方、少数の高抗体価の ADA 陽性患者を除いて、ADA 反応、体表面積により補正したクレアチニンクリアランス（CLCRN）、及びアルブミン等それ以外の統計的に有意な共変量はデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示された。CRSwNP の POP PK の検討では、まず健康被験者並びに AD 及び喘息患者から得られた併合データを用い、疾患横断的な POP PK ベースモデルを構築した（POH0668）。その後、成人 CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験から得られた併合データを用いて、CRSwNP の POP PK モデルで共変量を特定するために本ベースモデルを用いた（POH0611、表 1）。これまでの AD 及び喘息の知見に基づいて該当する共変量を評価し、CRSwNP 患者集団におけるベースライン時の疾患特性の影響も評価した。

CRSwNP 患者集団での主要有効性評価項目に対する E-R 又は PK/PD 関係を評価するため、第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）のデータに対する曝露量の四分位別の記述的 E-R 解析を実施した。また、第 3 相試験の併合データを用いて、モデルに基づいた PK/PD 解析（POH0687）も実施した。

IL-4/13 受容体 α サブユニットに直接作用するモノクローナル抗体であるデュピルマブは、シトクロム P450（CYP）酵素を介した代謝に対して影響を及ぼさないと考えられる。これは、AD 患者を対象とした薬物相互作用試験（R668-AD-1433 試験）で、CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の CYP 基質に対して、デュピルマブが臨床的に明らかな影響を及ぼさないと示されたことから確認された。デュピルマブの PK に対する一般的な併用薬の影響は、CRSwNP の POP PK 解析で検討した。

本申請に含まれる試験、及び AD 承認申請又は喘息承認申請で既に提出され本申請で相互参照する試験の要約を表 1に示す。CRSwNP 患者を対象とした全ての臨床試験並びに本モジュールに要約した POP PK 及び PK/PD 解析の報告書は、Module 5.2 に記載する。

表 1 - 本申請に含まれる又は相互参照する臨床試験におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価

試験／解析の種類	試験／解析の識別番号	デュピルマブの用法・用量、投与期間	対象集団	デュピルマブを投与された被験者数（解析対象被験者数）	デュピルマブの PK サンプリング
初回及び追加承認申請で既に提出され、本申請において相互参照されている試験					
		健康被験者を対象とした PK 比較試験			
単回皮下投与、デュピルマブ製剤の BA 比較	PKM12350	300 mg、単回投与	成人健康被験者	15 名/製剤	頻回サンプリング
単回皮下投与、デュピルマブ製剤の BA 比較	PKM14161	300 mg、単回投与	成人健康被験者	19 名/製剤	頻回サンプリング
単回皮下投与、デュピルマブ製剤の BA 比較	PKM14271	200 mg、単回投与	成人健康被験者	19 名/製剤	頻回サンプリング
単回皮下投与、注入速度の BA 比較	HV-1108	300 mg、単回投与	成人健康被験者	18 名/注入速度	頻回サンプリング
		健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験			
単回 IV 及び皮下投与、用量漸増	AS-0907	1、3、8、12 mg/kg IV 150、300 mg SC、単回投与	成人健康被験者	6 名/コホート	頻回サンプリング
		内因性要因（第 1 相）			
人種（日本人）	TDU12265	75、150、300、600 mg SC 用量漸増単回投与	日本人成人健康被験者	6 名/コホート	頻回サンプリング
		内因性要因（第 2a 相）			
年齢（6〜17 歳）	AD-1412	2、4 mg/kg、 単回投与及び qw/4 週間反復投与	6〜17 歳の小児 AD 患者	20 名/コホート	半頻回サンプリング

試験／解析の種類	試験／解析の識別番号	デュピルマブの用法・用量、投与期間	対象集団	デュピルマブを投与された被験者数（解析対象被験者数）	デュピルマブの PK サンプリング
デュピルマブの他剤に対する影響					
CYP 基質カクテル（CYP1A2、2C9、2C19、3A、2D6）	AD-1433	300 mg qw SC / 7 週間（初回用量 600 mg）	成人 AD 患者	14 名	少数時点サンプリング
AD 患者を対象とした母集団薬物動態解析、第 1 相～第 3 相試験併合データ					
中等症から重症の AD 患者の母集団薬物動態	REGN668-MX-16103	6 つの第 1 相試験（AS-0907、TDU12265、HV-1108、PKM12350、 PKM14161、PKM14271）、第 2 相及び第 3 相試験の併合データ	成人健康被験者及び成人 AD 患者	健康被験者 202 名、AD 患者 1913 名	--
喘息患者を対象とした母集団薬物動態解析、第 1 相～第 3 相試験併合データ					
喘息患者を対象とした母集団薬物動態	POH0530	第 1 相試験（AS-0907、TDU12265、HV-1108、PKM12350、 PKM14161、PKM14271）、第 2 相試験（ACT11457、DRI12544）、第 3 相試験（EFC13579）の併合データ	成人健康被験者、思春期及び成人喘息患者	健康被験者 202 名、喘息患者 1912 名（思春期患者 68 名含む）	--
本申請に含まれる試験					
CRSwNP 患者を対象とした有効性／安全性試験における薬物動態及び薬力学評価					
反復皮下投与、プルーフ・オブ・コンセプト試験	ACT12340[a]	300 mg qw（初回用量 600 mg）/16 週間	成人 CRSwNP 患者	30 名	少数時点サンプリング
反復皮下投与、主要第 3 相試験（24 週間）	EFC14146（SINUS-24）	300 mg q2w /24 週間	成人 CRSwNP 患者	142 名	少数時点サンプリング

試験／解析の種類	試験／解析の識別番号	デュピルマブの用法・用量、投与期間	対象集団	デュピルマブを投与された被験者数（解析対象被験者数）	デュピルマブの PK サンプリング
反復皮下投与、主要第 3 相試験（52 週間）	EFC14280[b]（SINUS-52）	300 mg q2w、300 mg q2w-q4w /52 週間	成人 CRSwNP 患者	300 mg q2w:150 名、300 mg q2w-q4w:145 名[c]	少数時点サンプリング
CRSwNP 患者を対象とした母集団薬物動態解析、第 1 相～第 3 相試験併合データ					
母集団薬物動態（疾患横断的ベースモデル）	POH0668	AD 及び喘息承認申請で用いた併合データ	健康被験者、AD 患者、思春期及び成人喘息患者	健康被験者 202 名、AD 患者 1839 名、喘息患者 2015 名	--
母集団薬物動態（変動要因検討）	POH0611[d]	第 2 相試験（ACT12340）及び第 3 相試験（EFC14146、EFC14280）の併合データ	成人 CRSwNP 患者	CRSwNP 患者 466 名	--
CRSwNP 患者を対象とした薬物動態/薬力学解析、第 3 相試験併合データ					
主要有効性評価項目に関する PK/PD	POH0687[e]	300 mg q2w、300 mg q4w	成人 CRSwNP 患者	437 名	-

AD＝アトピー性皮膚炎；CRSwNP＝鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎； IV＝静脈内；PD＝薬力学；PK＝薬物動態；qw＝毎週 1 回；q2w＝隔週 1 回；q4w＝4 週 1 回

a ACT12340 試験総括報告書は AD 承認申請で提出済。

b 試験データのカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。PK/ADA データのカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Week 52 の PK/ADA データが 70%に到達）。

c 300 mg q2w の PK 集団は 149 名、300 mg q2w-q4w は 146 名。

d POP PK のカットオフは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。

e 主要有効性評価項目に関する経験則的 PK/PD は、CRSwNP 患者を対象とした EFC14146 試験及び EFC14280 試験の併合データを用いた。

1.2.2 薬物動態データ及び解析の概観

1.2.2.1 生物学的分析法

バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて、ヒト血清試料中の機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1～2 ヵ所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブ濃度の定量下限（LLOQ）は 0.078 mg/L であった。本測定法の詳細は AD 承認申請の Module 2.7.1 の 2 項に記載した。本モジュールでは、簡略化のため、血清中機能性デュピルマブをデュピルマブとも表記する。

1.2.2.2 薬物動態解析

CRSwNP 患者を対象とした第 2 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）では、少数時点サンプリング（投与前、投与中及び投与後観察期間に採血）でデュピルマブ濃度を測定した。記述統計量を用いて各試験の CRSwNP 患者の経時的な濃度データを要約した。CRSwNP 患者集団で測定したデュピルマブ濃度を、AD 及び喘息患者集団並びに健康被験者のデュピルマブ濃度と比較した。

1.2.2.3 母集団薬物動態解析

疾患横断的な POP PK ベースモデル（POH0668）は、まず健康被験者、AD 患者及び喘息患者を対象とした第 1～3 相試験から得られたデュピルマブの併合データを用いて構築した（2.4.1項）。この疾患横断的な POP PK 構造モデル（線形性とミカエリス・メンテン消失過程を有する 2-コンパートメントモデル）は、AD 承認申請及び喘息承認申請で提出されたこれまでの POP PK 解析に基づいて検討を開始した。

POH0611（2.4.2項）では、初めに上記の疾患横断的な POP PK ベースモデルを用いて、CRSwNP 患者集団の共変量解析を行った。CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験の併合データを用いて、これらの患者でのデュピルマブの PK を検討し、デュピルマブの PK の変動に対する外因性及び内因性要因の影響を評価した。CRSwNP 患者のベースライン時の疾患特性に加え、過去に AD 又は喘息 PK モデルで統計的に有意であった人口統計学的因子及び共変量を、本 POP PK 解析の共変量として検討した。本 POP PK 解析と既に報告された AD 患者及び喘息患者の解析を比較して、3 つの患者集団の PK の類似性を確認した。

1.2.3 薬力学バイオマーカー解析

1.2.3.1 緒言

第 2 相及び第 3 相試験では、CRSwNP の疾患生物学を更に理解し、デュピルマブの作用機序をより特徴付けるため、以下に示す Type 2 炎症の主なマーカーを評価した。

IL-4、IL-5 及び IL-13 といった Type 2/Th2 型サイトカインは協同して、それぞれ Th2 細胞及び好酸球の既知の化学誘引物質である胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）及びエオタキシン-3 等のケモカインの産生を誘導する。また IL-4 及び IL-13 は、B 細胞免疫グロブリンのクラススイッチの制御を調節し、IgE の産生を誘導する。血清中好酸球カチオン性タンパク（ECP）は好酸球脱顆粒のマーカーであり(17, 18, 19, 20)、ペリオスチンは IL-4 及び IL-13 により誘導される細胞外基質タンパクである。ペリオスチン mRNA 発現の増加は CRSwNP の発症機序に関連している(21, 22)。CRSwNP において IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達は炎症促進性メディエーターの放出よりも前に起こる。つまり、デュピルマブによるこれらのサイトカインシグナル伝達の阻害により、炎症誘発性反応及び他の Type 2 炎症反応を抑制し、結果として治療効果が得られると考えられる。Ex vivo 測定において、デュピルマブはヒト血液中の IL-4 及び IL-13 による TARC 及びエオタキシン-3 誘導を阻害し、AD 患者の皮膚における両ケモカインの発現を抑制している(23)。

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あるロイコトリエン E4（LTE4）は、好酸球や肥満細胞等の血液細胞から産生され、IL-4/13 は LTE4 生成酵素の発現を増加させる(24)。LTE4 は AERD を含む複数の呼吸器疾患に関連している Type 2 炎症に関与しており、尿等の体液内に蓄積される(25, 26)。エイコサノイドの代謝異常及びエイコサノイド受容体の発現変化による上気道及び下気道の細胞環境の変化は、基礎疾患である AERD の発症機序の重要な特徴である。尿中 LTE4 濃度は、重度の喘息発作中に増加し、鼻茸又は慢性好酸球性副鼻腔炎を有する AERD 患者で特に高値である(27, 28, 29)。

これらの生物学的特徴を踏まえて、CRSwNP の臨床開発プログラムでのデュピルマブのバイオマーカーを次のように評価した。CRSwNP を対象とした第 2 相試験（ACT12340 試験）及び第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）で、Type 2 炎症バイオマーカー（TARC、総 IgE、ECP、及びペリオスチン）の血中濃度を疾患活動性／重症度の PD マーカーとして、ベースライン時及び投与期間を通して評価し、デュピルマブの作用機序を検討した。また ACT12340 試験及び EFC14280 試験では、これらのマーカー及びエオタキシン-3 の鼻汁中濃度をベースライン時及び投与期間を通して評価し、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。CRSwNP を対象とした第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）では、肥満細胞活性化のマーカーである尿中 LTE4 をベースライン時及び投与期間を通して測定した。

1.2.3.2 生物学的分析法

ECP 及び IgE 濃度は定量的 ImmunoCAP 測定法を用いて測定した。血清中 TARC 及びペリオスチンは、バリデートされた酵素免疫測定法で測定した。血中好酸球数は血液自動分析器で測定した。尿中 LTE4 は液体クロマトグラフ質量分析（LC/MS）で測定した。鼻汁中エオタキシン-3 はバリデートされた酵素免疫測定法で測定した。

ヘパリン添加血漿中のエオタキシン-3 はバリデートされた酵素免疫測定法により測定した。

1.2.3.3 薬力学解析

血中 Type 2 バイオマーカー（TARC、総 IgE、ECP、及びペリオスチン）及び鼻汁中 Type 2 バイオマーカー（TARC、エオタキシン-3、総 IgE、ECP、及びペリオスチン）、及び尿中 Type 2 バイオマーカー（LTE4）に対するデュピルマブの経時的投与効果を試験別に2項で考察し、全試験の結果を3.2項で比較する。血中好酸球数に関する結果は Module 2.7.4 [4.1.3 項]で考察する。有効性評価項目に関する薬力学（反応の推移）は Module 2.7.3 [3.2.6 項]に詳述し、内視鏡下鼻茸スコア（NPS）及び鼻閉に関しては本モジュール3.3項で簡潔に考察する。

鼻汁中エオタキシン-3、総 IgE 及び ECP 濃度は、鼻腔洗浄液（生理食塩水）を用いて測定し、標準化せずに実測値を記載した。

1.2.4 薬物動態／薬力学解析

CRSwNP 患者集団（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）における主要有効性評価項目の E-R 関係について、記述的解析及びモデルによる解析を行った。

単変量記述的解析（3.3項）では、四分位別の定常状態トラフ濃度を用いて、主要有効性評価項目（NPS、鼻閉、22 項目の副鼻腔に関する評価質問票［SNOT-22］、及び嗅覚障害）に関する E-R 関係を検討した。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の併合データを用いて、CRSwNP 患者集団での Week 24 又は Week 52 時点の上記の有効性評価項目について、経験則的モデルに基づく PK/PD 解析（POH0687、2.4.3項）を実施した。

人口統計学的特性（例：年齢、体重、人種）、ベースライン時の疾患特性／病歴（例：NPS、鼻閉、喘息の病歴、手術歴）、及びベースライン時のバイオマーカー等の因子について、モデルに基づいた PK/PD 解析で評価し、デュピルマブ投与に対する反応の変動に与える影響を検討した。

1.2.5 免疫原性及び解析の概観

1.2.5.1 抗薬物抗体評価を行った試験及び抗薬物抗体の定義

全てのモノクローナル抗体同様、デュピルマブも ADA を誘導する可能性がある。このため、全試験でデュピルマブの免疫原性を評価し、ADA 陽性を示した試料については抗体価を測定した。第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）で得られた ADA 陽性試料については、中和活性も評価した。

1.2.5.2 生物学的分析法

バリデートされた非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジングイムノアッセイを用いて、CRSwNP を対象とした全試験から得られた血清試料中 ADA を評価した。第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）では、ADA 陽性を示した試料を用いて、バリデートされた競合リガンド結合法

で ADA 陽性試料中の NAb の存在を評価した。ADA 及び NAb の測定に用いられた生物学的分析法の要約は Module 2.7.1 の[2.1 項]に記載した。

1.2.5.3 免疫原性データ及び解析

ADA の発現頻度を試験毎に要約し、第 3 相試験の 2 試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）で得られたデータを併合した（4項）。治験薬の初回投与後の ADA 測定値を 1 つ以上有する安全性解析対象集団の全ての患者を ADA 解析対象集団に含めた。ベースライン時の試料が欠測の患者の場合、ベースライン時の ADA 測定結果は陰性と設定した。以下の ADA の定義を用いた。

- ベースライン時に ADA 陽性であり投与後の全ての時点で ADA 陰性、又はベースライン時に ADA 陽性であり初回投与後の全ての時点でベースライン時の 4 倍未満の抗体価を伴う ADA 陽性を、「既存の免疫反応（Pre-existing immunoreactivity）」と定義した。
- ベースライン時の結果が陽性であり、初回投与後の ADA 陽性がベースライン時の 4 倍以上の抗体価を伴う場合、「治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応（Treatment-boosted response）」と定義した。
- ベースライン時の結果が陰性又は欠測の場合、初回投与後の ADA 陽性を「治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応（Treatment-emergent positive response）」と定義し、更に以下のように細分化した。
  - 12 週間（84 日間）を超えた間隔で 2 つ以上連続した試料が ADA 陽性で、その間に ADA 陰性又は欠測試料がない 治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「持続性反応（Persistent response）」と定義した。
  - 最終試料のみが陽性であった治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「判定不能な反応（Indeterminate response）」と定義した。
  - 判定不能な反応にも持続性反応にも分類されない治験薬投与下に発現した ADA 陽性を「一過性反応（Transient response）」と定義した。

ADA 陽性を示した試料は抗体価測定を行い、更に 3 つの抗体価カテゴリー（低［< 1,000］、中程度［≥ 1,000～≤ 10,000］及び高［> 10,000］）に分類した。最低抗体価は 30 であり、抗体価測定で最低抗体価未満であった ADA 陽性試料については最低抗体価を補完した。

治験薬の初回投与後の NAb 測定値を 1 つ以上有する ADA 陰性若しくは ADA 陽性の全ての ADA 解析対象集団を NAb 解析対象集団に含めた。NAb の発現頻度は第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）で要約した。

ADA 解析では、薬物濃度、有効性又は安全性に対して臨床的な影響を及ぼす可能性が考えられる持続性反応（12 週間を超える治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応）の患者、高抗体価（> 10,000）の ADA 陽性患者、及び NAb 陽性患者について主に考察した。

1.2.6 用法・用量の選択

単回又は反復投与の第 1 相試験から得られた安全性、PK 及び PD データに基づき、第 2a 相試験（ACT12340 試験）では 300 mg qw 投与が選択された。300 mg の用量は、単回投与試験の健康被験者及び第 2/3 相試験の AD 患者及び喘息患者集団に皮下投与された用量の範囲内であり（表 1）、Type 2 バイオマーカーの大幅な抑制を示し、標的（IL-4Rα）が飽和する曝露が得られると予測された。

これまでの全ての適応症での PK や利用可能な共通する PD が類似していることから、AD 患者及び喘息患者の PK 及び PD データを利用することは妥当と考えられる。したがって、CRSwNP を対象とした第 3 相試験における用法・用量は、CRSwNP 患者を対象とした第 2a 相試験（ACT12340 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）、並びに PK/PD の補助的解析から得られたデータを含むデュピルマブプログラム全体の臨床所見に基づき選択した。第 2a 相試験において、デュピルマブ 300 mg qw 投与（Day 1 は初回用量 600 mg を投与）は、16 週間の投与期間終了時に有効性の主要及び副次評価項目について、統計的に有意で臨床的に意味のある頑健な投与反応を示した。ACT12340 試験の有効性評価項目の PK/PD 解析から、300 mg q2w 投与及び 300 mg qw 投与はプラセボと比較して、NPS の臨床的に有意な減少（ベースラインから 1 を超える減少）、鼻閉症状及び嗅覚障害の改善といった治療効果が優れていることが予測された。ACT12340 試験の CRSwNP 患者データ及び DRI12544 試験の喘息患者データを利用した SNOT-22 の E-R 解析は同様に、SNOT-22 アウトカム（総スコア並びに、嗅覚障害及び鼻閉等鼻腔に関する一部の項目）の改善を示し、300 mg q2w 投与の有意な臨床効果を支持していた。300 mg q2w を超えた用量で得られる更なるベネフィットは限定的であった。まとめると、CRSwNP 及び喘息を対象とした試験から得られた有効性データは、CRSwNP 患者での投与効果は 300 mg q2w 投与により至適に達する可能性が高いことを示した。また ACT12340 試験では、デュピルマブ投与中断後も投与効果の持続が認められ、主要評価項目及び副次評価項目のベースラインからの臨床的に関連のある改善は 16 週間の投与後観察期間終了時も維持されていた。これはより頻度の少ない用法・用量でも十分な投与反応が継続する可能性を示唆していた。そこで、EFC14280 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w を 24 週間投与後 300 mg q4w に切り替えて計 52 週間投与したときの長期的な有効性も評価した。

CRSwNP を対象とした第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）から得られた有効性の結果により、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 の用法・用量はプラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある有効性をもたらすことが示された。EFC14280 試験では、52 週間の投与期間を 300 mg q2w の用法・用量で継続した患者は、Week 24 以降に 300 mg q4w 投与に切り替えた患者と比較して、一部の有効性評価項目（NPS、Lund-Mackay［LMK］スコアを用いた副鼻腔混濁度）について、数値的により大きな改善があった。さらに、コントロール不十分な CRSwNP 患者に多く発現する症状である、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）から、EFC14280 試験の 300 mg q4w を投与された一部の患者は疾患コントロールが十分でなかった可能性が示唆された。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

各臨床薬理試験並びに有効性及び安全性試験で、機能性デュピルマブ、ADA 及び NAb の血清中濃度測定に用いられたバリデートされた各生物学的分析法の要約は Module 2.7.1 [表 1]に示す。

2.2　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

第 1 相試験の概要は表 1に示す。各試験の要約は AD 承認申請の Module 2.7.2 に記載し、試験報告書は AD 承認申請の Module 5.3 に、R668 AD−1433 試験は喘息承認申請時に提出した。

2.3　鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者における有効性試験

ACT12340 試験（AD 申請資料 Module 5.3.5.4)： 両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者を対象としたデュピルマブの第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 群試験

試験デザイン

本プルーフ・オブ・コンセプト試験の主要目的は、デュピルマブ 300 mg qw を 16 週間（Day 1 では初回用量 600 mg を投与）皮下投与したときの両側性鼻茸に対する有効性を、内視鏡下 NPS によりプラセボと比較して評価することであった。計 60 名の患者をデュピルマブ群又はプラセボ群にランダムに割り付けた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [2.1 項]に要約する。総括報告書（CSR）に記載された時点に、機能性デュピルマブの血清中濃度の測定、血清中 ADA の検出、及び PD バイオマーカー測定用の採血を行った。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブを Day 1 に初回用量として 600 mg を投与後、300 mg qw で皮下投与したときのトラフ血清中濃度（C_{trough}）は、その後の投与ごとに増加し Week 12 までに定常状態に達したと考えられ、C_{trough} は平均（SD）166.4 (52.8) mg/L であった。初回投与後と 12 回投与後の C_{trough} を比較した蓄積率は 2.18 倍であった。

薬力学の結果：デュピルマブ群では、循環血中の Type 2 バイオマーカー（TARC 及びエオタキシン-3）の値がプラセボ群と比較して、速やか（早ければ Week 2）かつ顕著に低下した。デュピルマブ投与に反応して、血中総 IgE も徐々に低下した。また、デュピルマブ投与により鼻汁中の Type 2 バイオマーカー（総 IgE、エオタキシン-3、ECP、及びペリオスチン）がプラセボ群と比較して低下したことから、デュピルマブが鼻組織の Type 2 炎症に対し直接作用することが示唆された。

免疫原性の結果：治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 30 名中 3 名、プラセボ群で 30 名中 4 名に認められた。被験者が少なく、治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は限られていたため、PK に及ぼす ADA の影響について明確な結論は得られなかった。更なる詳細は4項に示す。

EFC14146 試験（Module 5.3.5.1 **[**EFC14146**]）：両側性鼻茸を有する患者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 300 mg を隔週 1 回投与したときの有効性と安全性を評価するランダム化、二重盲検、24 週間、プラセボ対照試験**

試験デザイン

本第 3 相試験の主要目的は、両側性鼻茸患者を対象にモメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬（MFNS）による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg q2w を 24 週間皮下投与したときの有効性を、鼻閉重症度スコア及び内視鏡下 NPS の減少効果によりプラセボと比較して評価することであった。それぞれ計 143 名及び 133 名の患者をデュピルマブ群又はプラセボ群にランダムに割り付けた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [2.2 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定、ADA の検出、NAb の測定、及び Type 2 PD バイオマーカー（TARC、ペリオスチン及び IgE）測定用の採血を行った。また LTE4 測定用に尿を採取した。

結果

薬物動態の結果:デュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与後の C_{trough} は Week 24 まで経時的に上昇し、Week 24 時点の C_{trough} は平均（SD）69.2 (36.9) mg/L であった。

薬力学の結果：24 週間後、デュピルマブ投与により血中総 IgE はプラセボ投与と比較して顕著に低下した。さらに Week 24 時点で、デュピルマブ群で尿中 LTE4 がプラセボ群と比較して低下した。肥満細胞及び Th2 細胞の活性化及び遊走に関連するこの尿中 Type 2 バイオマーカーの低下は、全患者集団及び非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息（NSAID-ERD）合併患者の部分集団共に認められた。

免疫原性の結果：治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群の 15.4%及びプラセボ群の 5.3%で認められた。ADA 陽性反応の大部分は低抗体価（<1,000）であり、デュピルマブ群の 1 名で中程度の抗体価（1,000～10,000）が認められた。高抗体価（>10,000）が見られたプラセボ群の患者は誤ってデュピルマブを 1 回投与され、免疫原性に関する解析ではデュピルマブ 300 mg q2w 群に含められた。持続性 ADA 反応はデュピルマブ群で 3.5%に認められたが、プラセボ群では 1.5%であった。NAb 陽性であった患者の割合はデュピルマブ群 10.5%、プラセボ群 0%であった。様々な ADA 陽性患者の個々の曝露量は ADA 陰性患者の曝露量と大きく重なっていた。

EFC14280 試験（Module 5.3.5.1 **[**EFC14280**]）：両側性鼻茸を有する患者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と安全性を評価するランダム化、二重盲検、52 週間、プラセボ対照試験**

試験デザイン

本試験の主要目的は、両側性鼻茸患者を対象に MFNS による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg q2w を 52 週間皮下投与したときの有効性を、鼻閉重症度スコア及び内視鏡下 NPS の減少効果によりプラセボと比較して評価することであった。計 150 名の患者を投与群 A（デュピルマブ 300 mg q2w を Week 52 まで皮下投与）、145 名の患者を投与群 B（デュピルマブ 300 mg q2w を Week 24 まで、その後 300

mg q4w を Week 52 まで皮下投与）、153 名の患者を投与群 C（デュピルマブに対応するプラセボを q2w で Week 52 まで皮下投与）にランダムに割り付けた。PK/ADA データのカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、Week 52 時点の PK/ADA データの約 70%が得られた。試験デザイン及び患者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [2.3 項]に要約する。CSR に記載された時点に、機能性デュピルマブ濃度の測定、ADA の検出、及び Type 2 PD バイオマーカー（TARC、ペリオスチン及び IgE）測定用の血液及び LTE4 測定用の尿を採取した。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A）皮下投与後、C_{trough} は Week 16 までに定常状態に達したと考えられ、Week 52 時点の定常状態の C_{trough} は平均（SD）75.5 (33.5) mg/L であった。300 mg q2w 投与で、初回投与後と 12 回投与後の C_{trough} を比較した蓄積率は 3.60 倍であった。300 mg q2w-q4w 群の濃度推移は、300 mg q2w 群のベースラインから Week 24 までの推移と同様であった。Week 24 以降 300 mg q4w に減量したあと、平均 C_{trough} は 75.5 mg/L（Week 24）から 17.6 mg/L（Week 52）へ低下した。Week 52 時点の平均 C_{trough} は用量比例性を上回る上昇を示し、300 mg q4w から 300 mg q2w への 2 倍の用量増加により 4.29 倍上昇した。

薬力学の結果：循環血中 TARC 濃度の低下は Week 24 時点にはほぼ最大であり、Week 52 時点にも維持されていた。デュピルマブ群の血清中ペリオスチン及び総 IgE 濃度はベースラインから Week 52 まで持続的に低下した。これらのバイオマーカーは、Week 52 時点のデュピルマブ 300 mg q2w 群及び q2w-q4w 群でも同様の影響が認められた。

デュピルマブの 24 週間投与後、鼻汁中 ECP、総 IgE 及びエオタキシン-3 濃度がプラセボと比較して低下した。

デュピルマブ投与により、尿中 LTE4 はプラセボと比較して経時的に低下した。この低下は CRSwNP の全患者集団及び NSAID-ERD 合併患者部分集団共に認められた。Week 52 時点のデュピルマブ 300 mg q2w 群及び q2w-q4w 群で同様の影響が認められた。

免疫原性の結果：52 週間の投与期間で、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 300 mg q2w 群（投与群 A）で 5.4%、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）で 8.1%であったのに対し、プラセボ群では 4.0%であった。デュピルマブ群の ADA 反応のほとんどは低抗体価（<1,000）であり、高抗体価を示した患者は 3 名であった（デュピルマブ 300 mg q2w 群 2 名、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群 1 名）。NAb 陽性であった患者は 300 mg q2w 群で 3.4%、300 mg q2w-q4w 群で 6.1%、プラセボ群で 2.0%であった。様々な ADA 陽性患者の個々の曝露量は大きく重なっており、高抗体価を示した患者のみで曝露量が大幅に低下した。

2.4 併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

本項は CRSwNP 患者の POP PK 解析及び PK/PD 解析を要約する。POP PK については、これまでのデータ（健康被験者、AD 患者及び喘息患者）に基づいた疾患横断的なベースモデル構築、及びそれを利用したその後の CRSwNP 患者集団における共変量モデル構築を要約する（Module 5.3.3.5 [POH0668]

及びModule 5.3.3.5 [POH0611]）。また、CRSwNP患者における主要有効性評価項目に関する経験則的モデルに基づいたPK/PD解析の結果を示す（Module 5.3.3.5 [POH0687]）。CRSwNPに特有の解析に含まれる臨床試験の要約を表2に示す。これらのモデルにより、様々な試験の曝露量及び併合データを用いることで、用量別の評価では明らかにできない治療－反応関係をより良好に特定することが可能となる。

表2 - 母集団PK（POH0611）及び経験則的PK/PD（POH0687）解析に含まれるCRSwNP患者を対象とした臨床試験の要約

相	試験の識別番号	デュピルマブの用法・用量	集団	解析
2a	ACT12340	皮下：300 mg qw（初回用量600 mg）、16週間	成人CRSwNP患者	CRSwNP患者のPop PK (POH0611)
3	EFC14146 (SINUS-24)	皮下：300 mg q2w、24週間	成人CRSwNP患者	CRSwNP患者のPop PK (POH0611)、PK/PD (POH0687)[a]
3	EFC14280 (SINUS-52)	皮下：300 mg q2w、300 mg q2w-q4w、52週間	成人CRSwNP患者	CRSwNP患者のPop PK (POH0611)、PK/PD (POH0687)[a]

a EFC14146試験及びEFC14280試験から得られたデータを用いて行った、NPS、NS、SNOT-22及び嗅覚障害に関する経験則的PK/PD解析を含む（POH0687）

2.4.1 POH0668

POH0668（Module 5.3.3.5 [POH0668]）：AD患者、喘息患者及び健康被験者の併合データを用いた、デュピルマブの疾患横断的なPOP PKベースモデルの構築

目的及び方法：

本試験の主要目的は、CRSwNP患者集団におけるPOP PK共変量モデルの構築に使用するために、デュピルマブのAD及び喘息患者における疾患横断的なPOP PKベースモデルを構築し、その適格性を評価することであった。

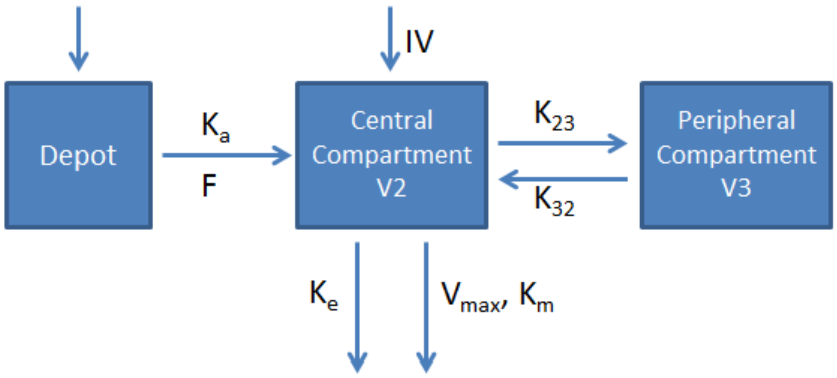
健康被験者を対象にデュピルマブを単回静脈内投与又は皮下投与した第1相試験、並びにAD患者及び喘息患者を対象にデュピルマブ100 mg q4w～300 mg qwを反復皮下投与した第2相及び第3相試験を含む20試験のデータを本解析のため併合した。最終データセットには、健康被験者202名、AD患者1839名、喘息患者2015名（思春期患者69名を含む）の計4056名から得られた30557点のデュピルマブ濃度が含まれた。POP PK解析はLINUXクラスターで稼働させるNONMEM（バージョン7.4）により実施した。

薬物動態の結果：

疾患横断的なPOP PKベースモデルは、AD患者及び喘息患者におけるデュピルマブのPKを適切に表しており（図1）、一次吸収過程の吸収速度定数（K_a）及び一次消失過程の消失速度定数（K_e）並びにミカエリス・メンテンのパラメータ（最大速度［V_{max}］及びミカエリス定数［K_m］）でパラメータ化した線形性と非線形性の消失過程を有する2-コンパートメントモデルにより構築された。この

2 つのコンパートメントは中央分布容積（V_2）及びコンパートメント間の分布速度定数（中央コンパートメントから末梢コンパートメントまでのコンパートメント間速度定数［K_{23}］及び末梢コンパートメントから中央コンパートメントまでのコンパートメント間速度定数［K_{32}］）で表された。個体間変動（IIV）は指数分散モデルによりモデル化し、K_e、V_2、最大非線形消失速度（V_{max}）、K_a 及び皮下バイオアベイラビリティ（F_{sc}）について推定を行った。残差モデルは比例誤差及び付加誤差の混合誤差モデルを用いて記載した。

図 1 - デュピルマブの疾患横断的な POP PK モデルの模式図（POH0668）



Abbreviation: F-bioavailability; k23, k32 – inter-compartmental rate constants; k_e – elimination rate constant; K_a – absorption rate constant; V_2 – central compartment volume; k_m – Michaelis constant; V_3 – peripheral compartment volume ; V_{max} – maximum target-mediated rate of elimination.

AD 及び喘息の POP PK モデルと同様に、体重は顕著な影響を及ぼすことが示され、AD 患者及び喘息患者における定常状態の機能性デュピルマブ濃度の被験者間変動を説明する因子であった。疾患横断的な POP PK の最終モデル（表 20）で V_2、V_{max} 及び K_e は体重に有意に関連し、体重が重い患者ほど V_2、V_{max} 及び K_e が高かった。体重の影響を含めると、デュピルマブの K_e、V_2 及び V_{max} の IIV の推定値は絶対値として 4.0%～6.21%減少した。モデルでシミュレートした PK プロファイルは AD 患者及び喘息患者集団で観察された PK プロファイルと十分に類似していたため、CRSwNP 等他の Type 2 炎症疾患の患者集団における広範囲の用量でこの疾患横断的な POP PK ベースモデルによる予測性が示唆された。

2.4.2 POH0611

POH0611（Module 5.3.3.5 [POH0611]）：CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験 1 試験及び第 3 相試験 2 試験から得られた併合データを用いたデュピルマブの母集団薬物動態解析

目的及び方法：本試験の主要目的は、CRSwNP 患者におけるデュピルマブの POP PK モデルを構築し、その適格性を評価すること、デュピルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価すること、及び CRSwNP 患者における個々のデュピルマブ曝露量を予測することであった。

CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験のデータ（表 2）を本解析のため併合した。初期のデータセットには第 2a 相試験（30 名）から得られた全ての濃度データが含まれていた。POP PK 解析に用いるデータのカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（臨床データベース固定前）時点で、Week 24 までの PK データは第 3 相試験である EFC14146 試験（135 名、96%）及び EFC14280 試験（270 名、92%）の 92%～96%の患者から得られていた。また、データセットには Week 24 以降の PK データが含まれており、EFC14146 試験の後観察期間中の Week 36 及び Week 48 時点でそれぞれ 4 名（3%）及び 0 名（0%）、EFC14280 試験の Week 40 及び Week 52 時点でそれぞれ 68 名（23%）及び 4 名（1%）のデータが含まれていた。最終データセットには、CRSwNP 患者 465 名から得られた計 1974 点のデュピルマブ濃度が含まれた。POP PK 解析は LINUX クラスターで稼働させる NONMEM（バージョン 7.4）により実施した。

本解析では POH0668 で構築された疾患横断的なベースモデルを使用した。これまでの AD 及び喘息 POP PK 解析から得られた知見を組み入れて評価する共変量を検討し、特に CRSwNP 患者集団におけるベースライン時の疾患特性の影響を主に評価した。一般的な変数増加法（p=0.01）及び変数減少法（p=0.001）を用いて、考えられるモデルの共変量として以下の内因性及び外因性要因を検討した。

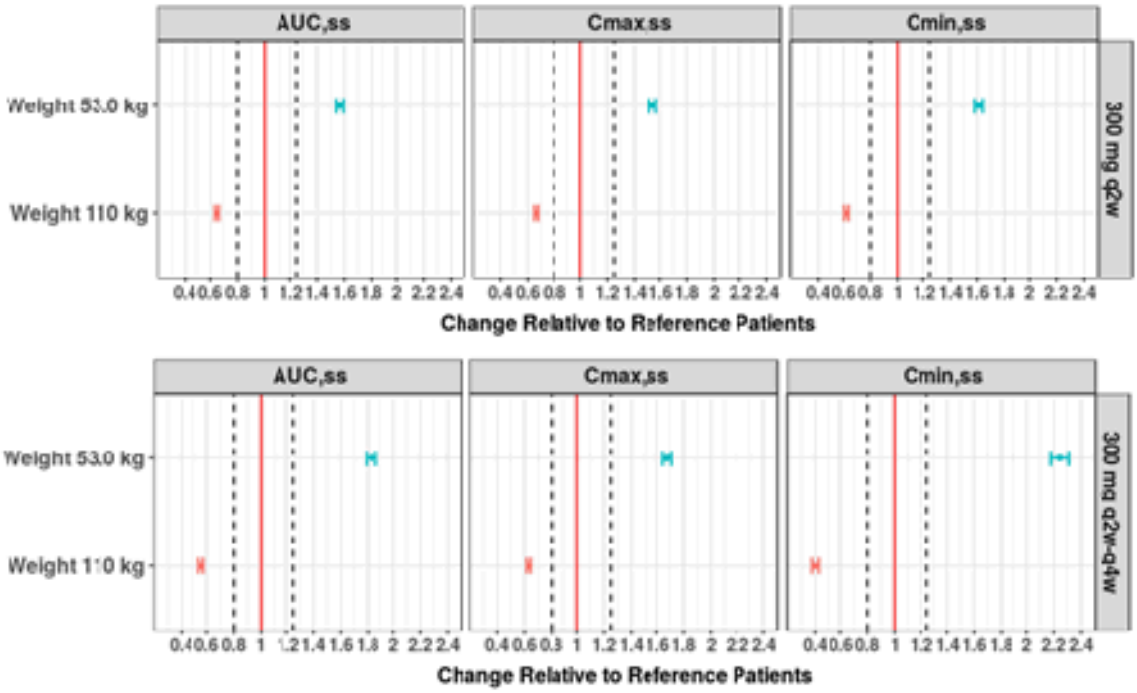
- 人口統計学的特性：年齢、性別、体重、人種
- 臨床検査パラメータ：CLCRN 及びアルブミン
- ADA 反応：患者レベルにおける ADA 反応、又は試料レベルで経時的に変化する ADA 反応（陽性又は陰性）
- ベースライン時のバイオマーカー及び疾患特性：血中好酸球数、ベースライン時の疾患重症度（NPS、鼻閉、ペンシルベニア大学嗅覚識別検査［UPSIT］）

また、デュピルマブ曝露量に対する併用薬（鼻噴霧用ステロイド薬［INCS］1 日 1 回［QD］対 1 日 2 回［BID］、全身性抗ヒスタミン薬、経口ステロイド薬［OCS］、及びアレルゲン免疫療法）及び併存疾患（喘息を併存している患者）の影響も、PK 曝露量の事後推定値の比較によって評価した。最終モデルのバリデーションは、視覚的事後予測性能評価（Visual Predictive Check）及びブートストラップ法を用いて実施した。

結果：CRSwNP POP PK の最終モデル（表 21）は、CRSwNP 患者集団では体重がデュピルマブ PK の変動の主な要因であることを示した。一方、その他に検討した共変量（疾患特性を含む）では、CRSwNP 患者集団におけるデュピルマブの PK に対し有意な影響を及ぼすものはなかった。

それぞれの有意な共変量について、デュピルマブ曝露量（定常状態における投与後 0 時間から τ 時間までの濃度-時間曲線下面積［$AUC_{\tau,ss}$］、定常状態における最高血中濃度［$C_{max,ss}$］、及び定常状態における最低血中濃度［$C_{min,ss}$］）に対する影響の大きさをシミュレーションし、共変量としての体重の影響を図 2に示し、その臨床的意義については3.1.6.1項に記載する。

図 2 - CRSwNP 患者における 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与時のデュピルマブの定常状態曝露量に及ぼす体重の影響 （POH0611）



Reference patient: body weight of 79.0 kg. The body weight value for simulation (n=1000) represented 5th and 95th percentile of the body weight range of population PK population. Solid red vertical line and dashed black vertical line represent dupilumab mean steady state exposure and 80 and 125% of the mean steady state exposure, respectively, for the reference patient. The solid square and error bars represent the mean and 90% CI for the fold change of dupilumab steady state exposure in patients at 5th or 95th percentile of the body weight range compared with the reference patient.

2.4.3 POH0687

POH0687（Module 5.3.3.5 [POH0687]）：**CRSwNP 患者を対象としたデュピルマブ第 3 相試験における NPS、鼻閉、嗅覚障害、及び SNOT-22 の経験則的 E-R 解析**

目的及び方法：本経験則的 PK/PD 解析の目的は、CRSwNP 患者において主要有効性評価項目に関するデュピルマブの E-R 関係を理解し、E-R 関係に影響を及ぼす共変量を特定することであった。有効性評価項目として Week 24 及び Week 52 時点の NPS 及び鼻閉のベースラインからの変化量を評価した。解析には第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）から得られた Week 24 時点の併合データを用いた。適切な共変量を用いた E-R 関係の 3 つの基本モデル、線形性、対数線形性及び最大薬物効果（E_{max}）モデルを比較し、適合度の基準（サンプルサイズ補正を伴う赤池情報量基準）によって最良のモデルを選択した。

NPS、鼻閉、SNOT-22、嗅覚障害、及び全症状スコアに対する記述的 E-R 解析については3.3項に示す。Week 52時点の実測 C_{trough} が欠測している場合、POP PKモデルで推定された Week 52時点の C_{trough} の事後推定値を用いて補完した。感度分析は Week 52 時点まで完了した患者で実施した。

結果：NPS（ベースラインからの絶対変化量）と、Week 24 及び Week 52 時点の機能性デュピルマブの C_{trough} の E-R 関係は、E_{max} 及び最大薬物効果の 50%の薬物濃度（EC_{50}）の推定値をそれぞれ−2.13

及び 3.84 mg/L（Week 24）、並びに−2.08 及び 1.75 mg/L（Week 52）としたシグモイド E_{max} モデルによって最もよく示された。E_{max} に対する有意な共変量は年齢（Week 24 及び Week 52）、ベースライン時の UPSIT（Week 24）、ベースライン時のペリオスチン（Week 24）、体格指数（BMI）（Week 52）、及び喘息／NSAID-ERD（Week 52）であり、NPS 反応の変動に関与していた。ベースライン時の NPS が高い患者、ベースライン時の UPSIT が低い患者、若い患者、BMI が低い患者、ベースライン時のペリオスチンが高い患者、並びに喘息／NSAID-ERD 病歴がある患者では有効性がより高いと予測され、これは Type 2 免疫フェノタイプをより多く有する患者と一致している。表 3（Week 24）及び表 4（Week 52）に示すように、モデルにより予測された NPS 反応は実測値と一致している。

表 3 - Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量：プラセボとの比較による実測値及び PK/PD モデルより予測された投与群間差対 C_{trough}（POH0687）

Study identifier	Comparison vs placebo	Observed mean (95% CI)[b]	PK/PD model predicted[a] mean (95% CI)[c]	Median C_{trough} at Week 24 (mg/L)
EFC14146	Dupilumab 300 q2w	-2.084 (-2.457 , -1.712)	-1.905 (-2.166 , -1.664)	57.6
EFC14280	Dupilumab 300 q2w (Arm A)	-1.694 (-2.043 , -1.346)	-1.918 (-2.161 , -1.671)	76.0
EFC14280	Dupilumab 300 q2w-q4w (Arm B)	-1.766 (-2.115 , -1.417)	-1.915 (-2.163 , -1.669)	70.3

a EFC14146 and EFC14280 pooled model
b Least square means (95% CI) from analysis of covariance (ANCOVA model)
c Predicted mean (95% CI) at median E_{max} and median C_{trough}

表 4 - Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量：プラセボとの比較による実測値及び PK/PD モデルより予測された投与群間差対 C_{trough}（POH0687）

Study identifier	Comparison vs placebo	Observed mean (95% CI)[a]	PK/PD model predicted mean (95% CI)[b]	Median C_{trough} at Week 52 (mg/L)
EFC14280	Dupilumab 300 q2w (Arm A)	-2.383 (-2.769 , -1.996)	-2.436 (-2.952 , -1.920)	71.4
EFC14280	Dupilumab 300 q2w-q4w (Arm B)	-2.229 (-2.619 , -1.838)	-2.217 (-2.738 , -1.696)	13.9

a Least square means (95% confidence interval [CI]) from ANCOVA model
b Predicted mean (95% CI) at median E_{max} and median C_{trough}

鼻閉（ベースラインからの絶対変化量）と、Week 24 時点の機能性デュピルマブの C_{trough} の E-R 関係は、E_{max} 及び EC_{50} の推定値をそれぞれ−0.753 及び 0.747 mg/L（Week 24）としたシグモイド E_{max} モデルによって最もよく示された。E_{max} モデルにおいて、ベースライン時の好酸球及び喘息病歴の相互作用的な共変量が特定された。ベースライン時の鼻閉の症状が重い患者、ベースライン時の好酸球数が高い患者、及び喘息病歴がある患者では有効性がより高いことが予測された。表 5に示すように、モデルが予測した鼻閉に対する反応は、実測値と十分に類似している。Week 52 時点の鼻閉のベースラインからの変化量の E-R 関係は、Week 24 時点のものと同様であった。

表 5 - Week 24 時点の鼻閉 のベースラインからの変化量：プラセボとの比較による実測値及び PK/PD モデルによる予測値対 C_{trough}（POH0687）

Study	Comparison vs placebo	Observed mean (95% CI)[b]	PK/PD model predicted[a] mean (95% CI)[c]	Median C_{trough} at Week 24[a] (mg/L)
EFC14146	Dupilumab 300 q2w	-0.898 (-1.077 , -0.718)	-0.880 (-1.069 , -0.692)	58.6
EFC14280	Dupilumab 300 q2w (Arm A)	-0.787 (-0.977 , -0.597)	-0.883 (-1.072 , -0.693)	76.0
EFC14280	Dupilumab 300 q2w-q4w (Arm B)	-0.941 (-1.13 , -0.752)	-0.882 (-1.071 , -0.693)	70.1

a EFC14146 and EFC14280 pooled model
b Least square means (95% CI) from ANCOVA model
c Predicted mean (95% CI) at median E_{max} and median C_{trough}

全体として、CRSwNP 患者集団において、有効性評価項目である Week 24 及び Week 52 時点の NPS と鼻閉に対して E-R 関係が認められた。血中好酸球及びペリオスチン等 Type 2 炎症マーカーのベースライン値が高いことと有効性が高いことには関連が認められた。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

健康被験者、AD 患者及び喘息患者におけるデュピルマブの PK については、AD 承認申請及びその後の喘息承認申請の Module 2.7.2 に詳述されており、以下に要約する。デュピルマブの PK は、線形性及び非線形性の標的介在性の消失により、全体として非線形を示す。皮下投与後、デュピルマブの濃度推移は皮下吸収相（最高血中濃度到達時間［t_{max}］の中央値：3～7 日間）に続く多次指数関数的な消失相を示した。標的が飽和している初期の高濃度における遅い消失相は主に非特異的な分解により線形性を示し、その後の低濃度においては、標的を介した飽和性かつ非線形性の速い最終消失相を示した。デュピルマブの分布の変動を説明する最も重要な因子は体重である。健康被験者におけるデュピルマブ単回投与後の PK 並びに AD 及び喘息の POP PK モデルのパラメータは AD 承認申請の Module 2.7.2 の 2.4.1 項及び 3.1.1 項、喘息承認申請の Module 2.7.2 の 3.1.6.1 項にそれぞれ要約されている。

本項では、CRSwNP 成人患者における PK の結果を解析すると同時に、これまでに得られている AD 患者及び喘息患者集団でのデュピルマブの PK と比較することを主な目的としている。

3.1.1　鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者における薬物動態パラメータの概要

CRSwNP 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験における実測トラフ濃度と POP PK モデルによる定常状態のデュピルマブの事後推定曝露量（C_{trough}）を表 6に要約し、反復投与試験における投与終了時の C_{trough} を表 22に示す。定常状態のデュピルマブの曝露量は、様々なデュピルマブ投与期間の試験間でよく類似していた。POP PK モデルによる推定値は定常状態の実測 C_{trough} と一致しており、このモデルが頑健に CRSwNP 患者集団でのデュピルマブの PK を表していることが示された。

表 6 - CRSwNP 患者における定常状態のデュピルマブの平均曝露量（SD）
（ACT12340 試験、EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

Study identifier	Dose		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{\tau,ss}$ (mg•day/L)	$C_{trough,ss}$ (mg/L)		
		N	Predicted[b]	Predicted[b]	Predicted[b]	N	Observed
ACT12340[a]	300 mg qw	28	177 (52.2)	1210 (360)	165 (49.9)	29	176 (52.4)
EFC14146	300 mg q2w	135	86.5 (31.5)	1100 (424)	65.4 (28.0)	136	69.2 (36.9)
EFC14280	300 mg q2w	135	102 (35.1)	1307 (472)	79.3 (31.4)	95	75.5 (33.5)
	300 mg q2w-q4w	141	46.5 (19.6)	929 (483)	17.9 (13.7)	103	17.6 (17.4)

Abbreviation: N: number of patients; $AUC_{\tau,ss}$: Area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; qw: once every week; q2w: every two weeks; q4w: every four weeks; NA: not applicable; SD: standard deviation
a Dose regimen of 300 mg qw with a loading dose of 600 mg in ACT12340
b Predicted: summary statistics of post hoc estimates of exposure parameters based on the CRSwNP Pop PK model in Study POH0611
$AUC_{\tau,SS}$ = AUC[Week 15 – Week 16] for 300 mg qw from Study ACT12340
$AUC_{\tau,SS}$ = AUC[Week 22 – Week 24] for 300 mg q2w from Study EFC14146
$AUC_{\tau,SS}$ = AUC[Week 50 – Week 52] and AUC[Week 48 – Week 52] for 300 mg q2w and 300 mg q4w from Studies EFC14280
$C_{trough,ss}$ represents the mean trough concentration at Week 16 for Study ACT12340, and Week 24 for Study EFC14146, Week 52 for Study EFC14280
Sources: Study POH0611 NP Pop PK analysis report, see 5.3.3.5 Study POH0611, PK appendices of Studies ACT12340, EFC14146 and EFC14280, see 5.3.5.1 Studies ACT12340, EFC14146 and EFC14280, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data, [16.2.5.4].

3.1.2 吸収、分布、及び排泄

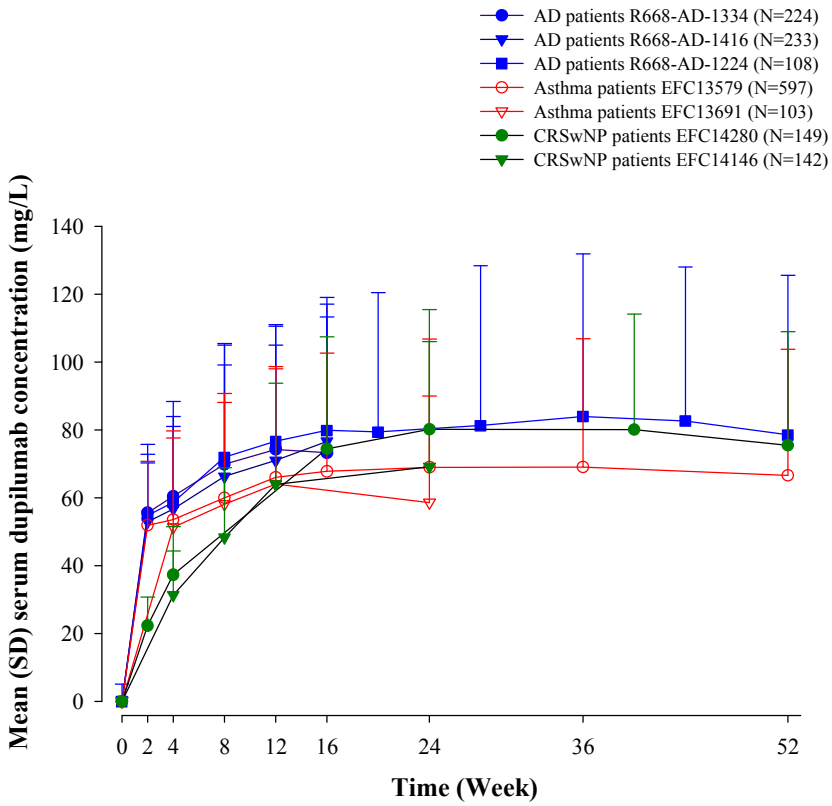
CRSwNP 患者においても、デュピルマブはよく吸収され（モデルによる皮下投与時の推定バイオアベイラビリティ：62.8%）、主に血管内のコンパートメントに分布し（モデルによる推定分布容積：4.91 L）、標的分子を介した飽和性の消失を示した。300 mg q2w 投与による PK 定常状態のデュピルマブ濃度では、用量比例性を僅かではあるが明らかに上回る曝露の増加を示した。定常状態での最終皮下投与後、デュピルマブ濃度が定常状態から LLOQ（0.078 mg/L）未満に低下するまでの時間の中央値は、CRSwNP 患者では 300 mg q2w 投与で 12 週間、300 mg q2w-q4w 投与で 6 週間とモデルにより予測された。デュピルマブの分布に関するこれらのパラメータは、AD 患者及び喘息患者集団で認められたものと同様であった（3.1.3項）。

3.1.3 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者及び他疾患患者間のデュピルマブの薬物動態の比較

CRSwNP、喘息及び AD 成人患者を対象とした 3 つの臨床プログラムでのベースライン時の人口統計学的特性に大きな違いはなかった。CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団におけるデュピルマブの PK を記述的に、それぞれの POP PK 解析によって比較した（POH0611、POH0530 及び REGN668-MX-16103）。

図 3に示すように、CRSwNP 患者で認められた濃度推移は CRSwNP を対象とした臨床試験を通して類似しており、喘息患者及び AD 患者集団で認められたものと同様であったが、CRSwNP 患者では初回用量がなかったため CRSwNP 患者でのデュピルマブ濃度は AD 患者及び喘息患者より増加は遅かった。CRSwNP 患者での 300 mg、並びに AD 患者及び喘息患者での 600 mg の初回皮下投与後、デュピルマブは平均（±標準偏差［SD］）30.5 ± 9.39 mg/L 及び 70.1 ± 24.1 mg/L の C_{max} に到達した。定常状態で認められたデュピルマブ 300 mg q2w 及び 300 mg q4w 投与の曝露量（C_{trough}）は、様々なデュピルマブ投与期間の CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団でよく類似していた。

図 3 - CRSwNP 患者（初回用量なし）、並びに喘息及び AD 患者（初回用量 600 mg あり）における 300 mg q2w 投与時の平均トラフ濃度の推移（平均［SD］）



Sources: Studies EFC14146 and EFC14280 PK appendices: 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data [16.2.5.4.1.1]. See the subsequent marketing application for asthma Studies EFC13579 and EFC13691 PK appendices: 5.3.5.1 Studies EFC13579 and EFC13691, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data, 16.2.5.4.1.1. See the original marketing application for AD, module 5.3.5.1: clinical pharmacology reports R668-AD-1416-CP-01V1, R668-AD-1334-CP- 01V1 and R668-AD-1224-CP-01V1

それぞれ実施した CRSwNP、喘息及び AD の POP PK 解析の結果からも、これら 3 つの集団においてデュピルマブの PK は同様であった。表 7に示すように、3 つの集団から得られたデュピルマブの濃

度データのそれぞれの POP PK 解析により、各集団のデュピルマブの主要な PK パラメータの推定値は類似していることが示されたが、CRSwNP 患者では初回用量がなかったため、定常状態までの典型的な時間は類似していなかった。

表 7 - CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団間における POP PK モデルによる主要な PK パラメータの推定値の比較

PK Parameters	CRSwNP population	Asthma population	AD population
Typical value of F_{sc} (%)	0.628	0.609	0.642
Typical value of K_a (1/day)	0.250	0.263	0.306
Typical value of K_e (1/day)	0.0367	0.0418	0.0477
Typical value of V_{ss} (L)	4.91	4.37	4.60
Typical value of CL (L/day)	0.113	0.115	0.131
Typical value of V_{max} (mg/L/day)	1.16	1.39	1.07
Typical value of time to steady state[a]	16 weeks	8 weeks	10 weeks
Typical value of wash-out time from last dose at steady-state[a]	12 weeks	11 weeks	10 weeks
Typical value of $C_{trough.ss}$[a]	74.1 mg/L	67.8 mg/L	76.2 mg/L
Typical value of $C_{max.ss}$[a]	95.0 mg/L	85.2 mg/L	99.2 mg/L

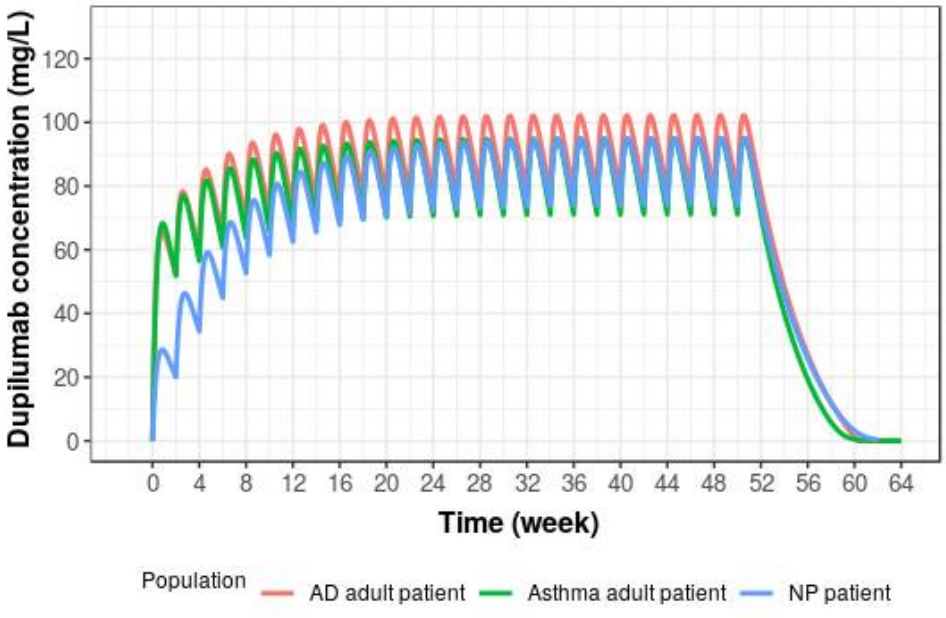
Abbreviation: CL: linear clearance; F_{sc}: bioavailability K_a: absorption rate constant; K_e: linear elimination rate constant; V_{max}: maximum target-mediated rate of elimination; V_{ss}: volume of distribution at steady state (sum of central and peripheral compartment volume)

a Dose regimen of 300 mg q2w with a loading dose of 600 mg in asthma and AD populations only.

Source document: 5.3.3.5 Study POH0611 report of CRSwNP Pop PK analysis, in the subsequent marketing application for asthma, 5.3.3.5 Study POH0530 report of asthma Pop PK analysis and, in the original marketing application submission for AD, 5.3.3.5 REGN668-MX-16103 report of AD pop PK analysis.

CRSwNP、喘息、AD のそれぞれの POP PK モデルから予測されるように、典型的な CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者におけるデュピルマブの濃度推移は非常に類似していた（図 4）。さらに、各集団で特定されたデュピルマブの PK の主要変動要因及び共変量の影響の大きさから、体重が最も影響の大きい変動要因であることが示された。一方、統計的に有意であると特定された他の共変量はデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

図 4 - CRSwNP、喘息及び AD の POP PK 解析から予測された、CRSwNP 患者（初回用量なし）、並びに喘息患者及び AD 患者（初回用量 600 mg あり）に 300 mg q2w を投与したときのデュピルマブの典型的な濃度推移の比較



The typical profile simulation was conducted using CRSwNP, asthma and AD Pop PK models for a typical Caucasian adult with CRSwNP, asthma or AD, respectively with demographics described as follows: weight of 75 kg (79 kg for CRSwNP), albumin of 45 g/L, body mass index (BMI) of 25.1 kg/m^2, creatinine clearance normalized to body surface area (CLCRN) of 111 mL/min/1.73 m^2, and eczema area severity index (EASI) of 29.5 (AD only) and negative ADA (median values of the covariates for the respective populations).

以上から、デュピルマブの PK は CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団間で類似していることが十分に裏付けられた。

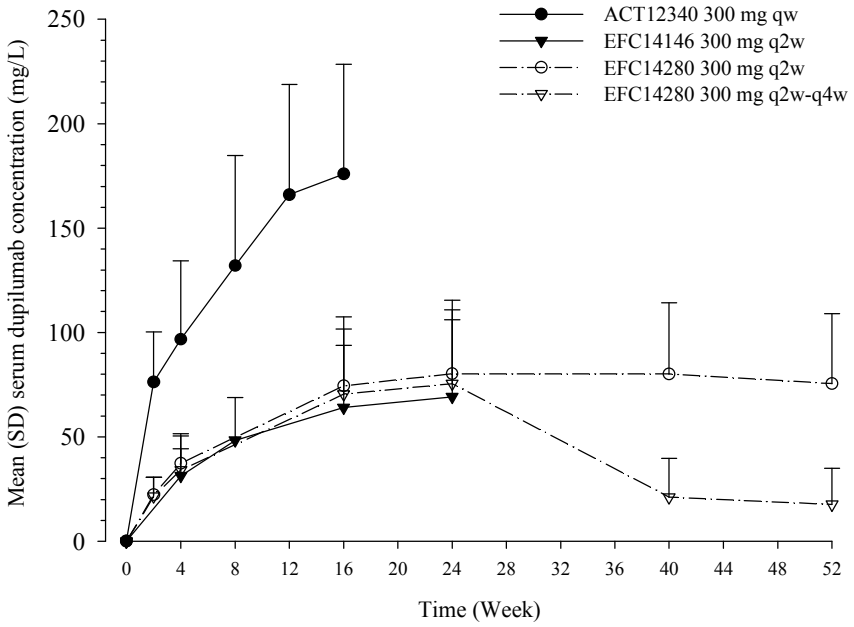
3.1.4 定常状態ー累積係数

CRSwNP 患者を対象とした第 2a 相試験（ACT12340 試験）において、デュピルマブを初回用量 600 mg 投与後に 300 mg qw 投与したときのデュピルマブ濃度は、Week 2 時点で平均 76.3 mg/L まで上昇した。デュピルマブ濃度は経時的に増加し続け、Week 12 までに定常状態濃度（C_{trough}）の平均 166 mg/L に到達した（図 5）。第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）において、初回用量のない 300 mg q2w 投与で、Week 2 時点のデュピルマブ平均トラフ濃度は 21.5～22.3 mg/L であり、Week 24 時点では定常状態の平均トラフ濃度 69.2～80.2 mg/L となった。CRSwNP 患者において、q2w 投与で Week 16 までに定常状態の C_{trough} に到達し、最長 52 週間の投与期間中維持された。これらの結果から、デュピルマブの PK には経時的変化が認められないことが示唆された（図 5）。

CRSwNP の POP PK モデルから、典型的な患者が定常状態に達するまでの時間の中央値は、初回用量のない 300 mg q2w 投与で 16 週間であり、初回用量 600 mg を投与した AD 及び喘息を対象とした試

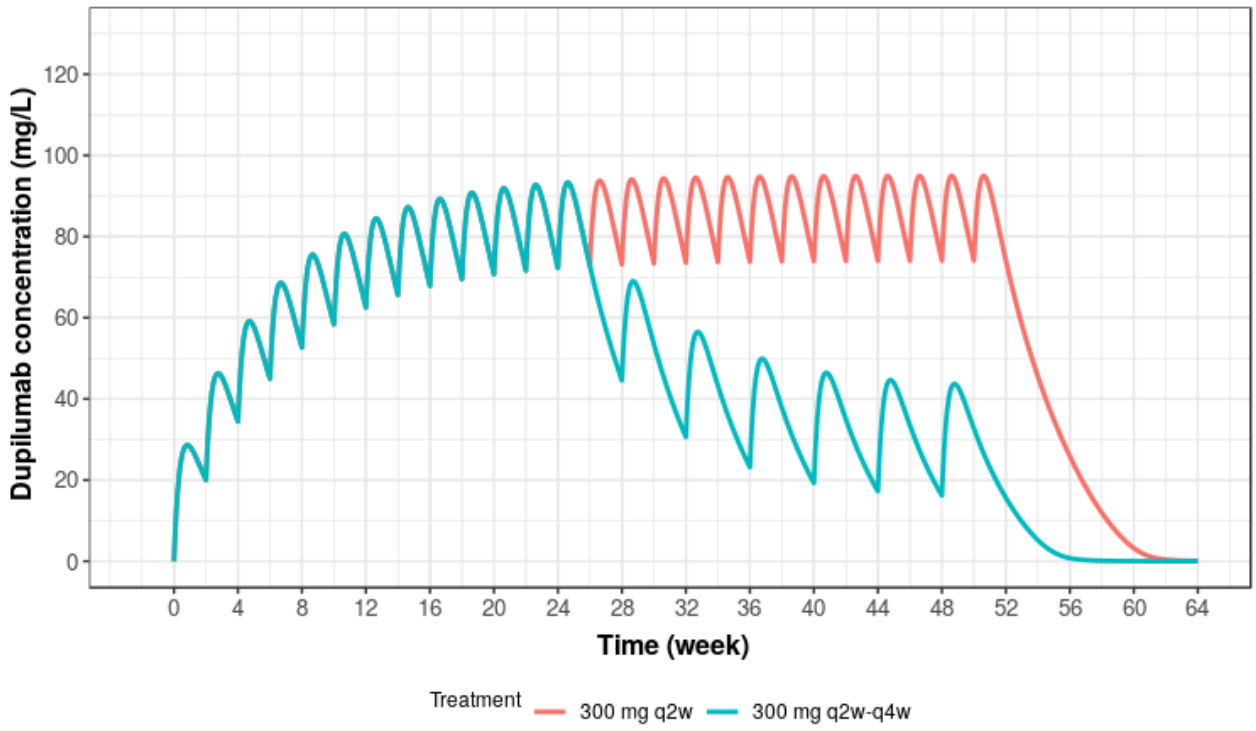
験より長かった（表 7）。Week 24 に 300 mg q2w 投与から 300 mg q4w 投与に切り替えた場合に、このモデルから、追加の 24 週間（デュピルマブ投与開始後 48 週間）後に新たな（投与回数減少による）定常状態に到達したことが予測される（図 6）。このモデルに基づいた予測は試験デザインに依存していないことから、PK サンプリングスケジュールに部分的に依存している実測データによって得られたものと比較して、定常状態に達するまでの時間がより正確に評価できる。

図 5 - CRSwNP 患者を対象とした第 2 相試験で 300 mg qw 投与（初回用量あり）、並びに第 3 相試験で 300 mg q2w 及び 300 q2w-q4w 投与（初回用量なし）したときのデュピルマブの平均実測トラフ濃度推移（SD）



Note: The mean concentration-time profiles are presented to the end of treatment in each study.
Sources: Studies ACT12340, EFC14146 and EFC14280 PK appendices, see 5.3.5.1 Studies ACT12340, EFC14146 and EFC14280, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data [16.2.5.4.1.1].

図 6 - CRSwNP の POP PK 解析から予測される 300 mg q2w 及び 300 mg q2w–q4w 投与によるデュピルマブの典型的な濃度推移の比較



Note: The typical profile simulation was conducted using CRSwNP, Pop PK models for a typical Caucasian adult CRSwNP with weight of 79.0 kg.

3.1.5 用量比例性

デュピルマブのようなモノクローナル抗体は非線形の標的介在性の動態を示し、用量比例性を上回る曝露量の増加がみられる。この非線形の PK プロファイルは、標的介在性のクリアランス経路の飽和濃度未満で典型的にみられる。この標的介在性経路の飽和濃度を超えたときには、用量比例性の PK プロファイルを示す。

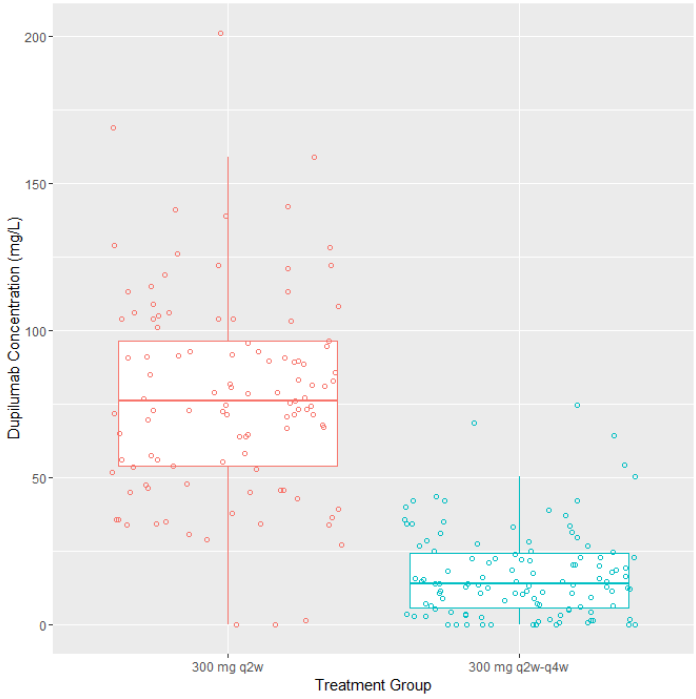
実測 C_{trough} を試験間で相互比較（ACT12340 試験、EFC14146 試験及び EFC14280 試験）したところ、300 mg q2w 投与から 300 mg qw 投与に用量が 2 倍増加すると、Week 16 時点で平均 C_{trough} が 64.0～74.4 mg/L から 176 mg/L に 2.37～2.75 倍増加した。EFC14280 試験では、300 mg q4w 投与から 300 mg q2w 投与に用量が 2 倍増加すると、Week 52 時点で平均 C_{trough} が 17.6 mg/L から 75.5 mg/L に 4.29 倍増加した。異なる用法・用量（qw、q2w 及び q4w 投与）で C_{trough} を比較するのには限界があるが、この結果は $AUC_{\tau,ss}$ と一致していたことから、300 mg q4w 投与から 300 mg q2w 投与への用量増加では用量比例性を上回る増加が示唆され、300 mg q2w 投与から 300 mg qw 投与への用量増加では用量比例性に近い増加であることが示唆された。

CRSwNP の POP PK モデルに基づいた事後推定により、定常状態での $AUC_{\tau,ss}$ の試験間での相互比較では（表 6）、平均 $AUC_{\tau,ss}$ が 300 mg q2w 投与と 300 mg qw 投与で同様であり、300 mg q2w 投与

から 300 mg qw 投与への用量増加において用量比例性を大きく上回る増加が示されなかったことから、300 mg q2w 以上の用量では標的介在性の消失が飽和していることが示唆された。しかし、300 mg q4w 投与から 300 mg q2w 投与では用量比例性を上回る曝露量の増加が認められたことから、300 mg q4w 投与の定常状態の曝露量では、一部の患者で標的介在性の消失での十分な飽和には到達しなかった可能性が示唆される。

52 週間投与終了時の定常状態の C_{trough} 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%）が定量下限（0.078 mg/L）未満であった（図 7）。

図 7 - 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与時の Week 52 時点における個々の CRSwNP 患者のデュピルマブトラフ濃度の箱ひげ図（EFC14280 試験）



The boxplot has individual observed data (as open circles). Lower and upper end of whisker indicate 5th and 95th percentile of C_{trough}; lower and upper boundary of the box and the median line represent the 25%, 75% and 50% percentiles of C_{trough}.
Source document: 5.3.3.5 Study POH0611 report of CRSwNP Pop PK analysis.

3.1.6 薬物動態の変動要因

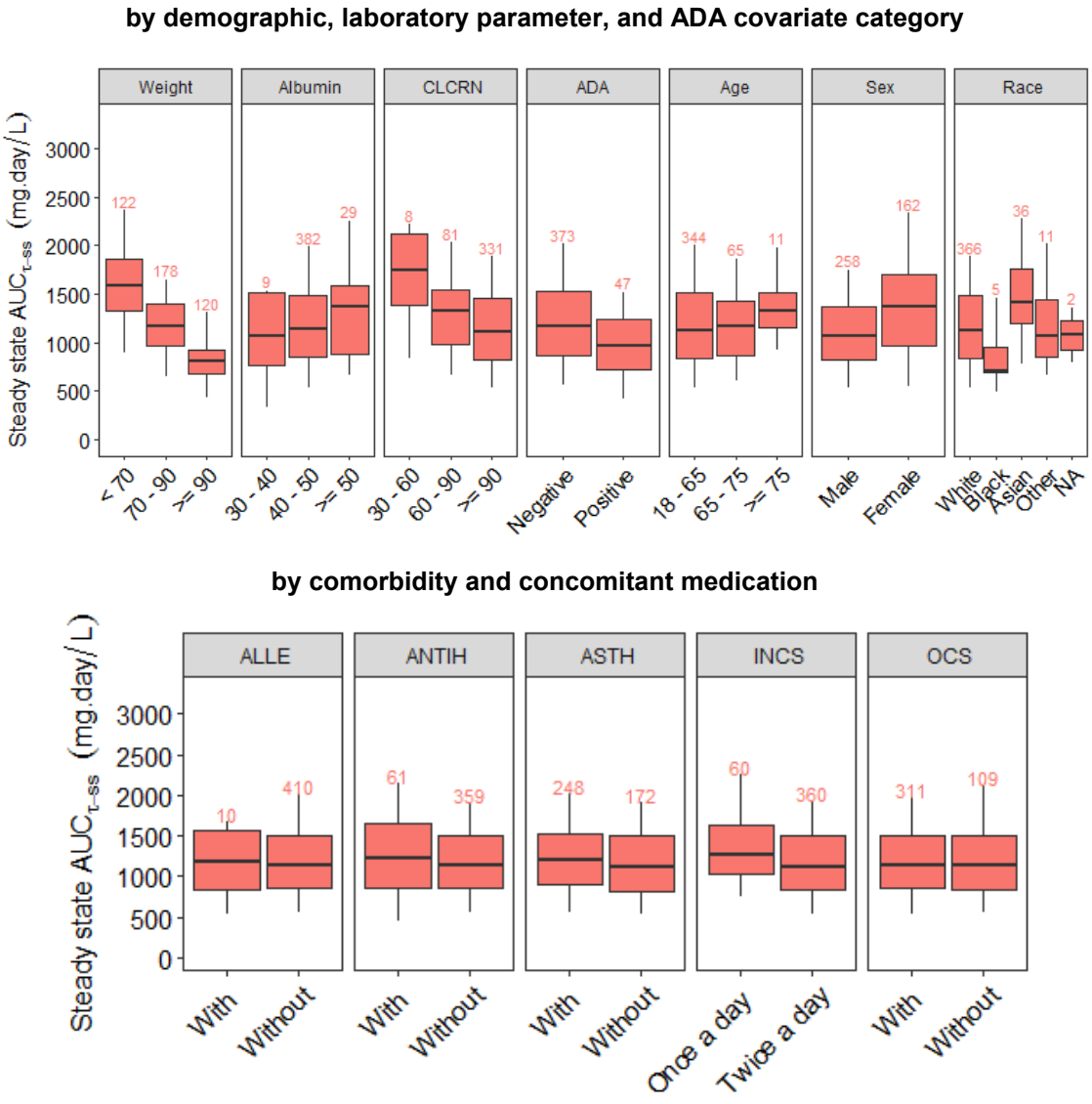
デュピルマブの PK 変動は、CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団で同様であった。

CRSwNP 患者集団を対象としたデュピルマブ 300 mg q2w の反復皮下投与後、定常状態の実測トラフ濃度の変動は 42.6%～53.4%であった（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）。EFC14280 試験の 300 mg q2w-q4w 群では、300 mg q4w に減量した後の定常状態の実測トラフ濃度の変動は 88.3%～98.4%で

あった。この結果と同様に、CRSwNP の POP PK 解析から、PK パラメータの F_{sc}、K_a、K_e、V_2、及び V_{max} に中程度の IIV が示された（それぞれ 41.9%、44.0%、17.2%、8.09%、及び 29.1%）（POH0611）。

複数の内因性及び外因性変動要因が CRSwNP 患者におけるデュピルマブの PK に及ぼす影響を、POP PK 解析及び記述的比較により評価した。POP PK モデルにおける各共変量の統計的有意性及びデュピルマブの曝露量に対する影響について本項で考察する。POP PK 解析による定常状態でのそれぞれのデュピルマブ事後推定曝露量（$AUC_{\tau,ss}$）を、CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の単変動解析に基づいた共変量カテゴリー別に示す（図 8、表 20及び表 23）。

図 8 - CRSwNP 患者を対象とした EFC14146 試験及び EFC14280 試験における共変量カテゴリー別の定常状態のデュピルマブ曝露量（$AUC_{T,SS}$）（POH0611）



Note: Descriptive statistics for individual post hoc estimates of pharmacokinetic parameters at 300 mg q2w in pivotal Phase 3 studies (Study POH0611 NP Pop PK analysis report, see 5.3.3.5 Study POH0611. Lower and upper end of whisker indicate 5th and 95th percentile of $AUC_{\tau,ss}$; lower and upper boundary of the box and the median line represent the 25%, 75% and 50% percentiles of $AUC_{\tau,ss}$. Numbers inside plot panel indicate the counts of patients in each category of covariate; Weight (kg), Albumin (g/L), CLCRN (mL/min/1.73 m^2), Age (year), ADA status: negative ADA represents negative ADA at all the time; positive ADA represents positive ADA at any time.

ADA: antidrug antibodies; ALLE: allergen immunotherapy; ANTIH: systemic antihistamines; ASTH: patients with comorbid asthma; CLCRN: creatinine clearance normalized to body surface area; INCS: intranasal corticosteroid spray; OCS: oral corticosteroids

3.1.6.1 内因性要因

3.1.6.1.1 体重

AD 患者及び喘息患者において、体重は PK 変動を説明する主要な要因であると特定された。同様に CRSwNP の POP PK 解析でも、38～150 kg の CRSwNP 患者で、体重はデュピルマブの PK の主な変動要因であり、線形性の消失速度定数（K_e）、中央分布容積（V_2）及び標的介在性の消失の最大速度（V_{max}）に有意な影響を及ぼした（POH0611）。300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与後に、79.0 kg（体重中央値）の典型的な患者と比較すると、この影響はそれぞれ、体重 110 kg（体重範囲の 95 パーセンタイル）の典型的な患者では定常状態の $AUC_{\tau,ss}$ の 35.1%又は 44.3%の低下、体重 53.0 kg（体重範囲の 5 パーセンタイル）の典型的な患者では 56.8%又は 83.2%の増加とそれぞれ算出される。300 mg q2w 投与と比較して 300 mg q4w 投与で定常状態の曝露量に対する体重の影響はより顕著であり、そのことは 300 mg q4w で IIV がより大きかったことと一致している。これらのデータから、300 mg q2w-q4w 投与での定常状態の曝露量は、300 mg q2w と比較してより体重に影響を受けることが示唆される。これは、300 mg q4w 投与の終了時点に近づいた血中濃度がより低下した状態でみられる非線形性かつ飽和性の標的介在性消失による可能性が考えられる。第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の患者での定常状態における個々の事後推定曝露量の要約を、体重カテゴリー別に表 8に示す。

CRSwNP 患者の体重別の解析からは、デュピルマブの有効性又は安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかったことから、体重による用量調節は必要ないと考えられる（有効性及び安全性の考察については Module 2.7.3 [3.2.5.4 項]及び Module 2.7.4 [7.1.1 項]を参照）。

表 8 - CRSwNP 患者における体重カテゴリー別のデュピルマブの定常状態の平均曝露量（SD）（POH0611）

	300 mg q2w				300 mg q2-q4w			
Body weight (kg)	**N**	**$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg•day/L)**	**$C_{max,SS}$ (mg/L)**	**$C_{trough,SS}$ (mg/L)**	**N**	**$AUC_{\tau,ss}$[a] (mg•day/L)**	**$C_{max,SS}$ (mg/L)**	**$C_{trough,SS}$ (mg/L)**
<70 kg	122	1618 (431)	125 (31.6)	99.6 (28.9)	45	1286 (480)	61.5 (19.1)	27.6 (14.2)
70 to < 90 kg	178	1170 (328)	91.7 (23.9)	70.3 (22.2)	57	934 (367)	46.6 (14.4)	17.9 (10.7)
≥90 kg	120	827 (256)	65.7 (18.8)	48.3 (17.3)	39	511 (256)	29.0 (10.3)	6.73 (7.06)

a $AUC_{\tau,ss} = AUC_{[Week\ 22 – Week\ 24]}$ for 300 mg q2w.
Descriptive statistics represent the post hoc estimates of steady-state exposure for Studies EFC14146 and EFC14280, Study POH0611 NP Pop PK analysis report, see 5.3.3.5 Study POH0611

3.1.6.1.2 年齢

年齢 19.1～83.3 歳の CRSwNP 患者から得たデータを用いた CRSwNP の POP PK 解析（POH0611）では、年齢はデュピルマブの PK に影響する有意な共変量として特定されなかった。体重を考慮に入れると年齢がデュピルマブに及ぼす明らかな影響は認められず、様々な年齢群における曝露量の範囲は

各体重カテゴリーで大部分が重なっていた。POP PK データセットには適切な人数の高齢患者（65 歳以上：81 名［全体の 17.4%］、75 歳以上：11 名［全体の 2.4%］）が含まれていた。年齢がデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことは、成人 AD 患者及び喘息患者におけるこれまでの結果と同様であった。

第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の患者での定常状態における個々の事後推定曝露量を年齢別に表 9に要約する。全ての年齢層を通してデュピルマブの曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかったため（有効性及び安全性に関する情報は Module 2.7.3 [3.2.5.4 項]及び Module 2.7.4 [7.1 項]を参照）、CRSwNP 患者で年齢による用量調節は必要ないと考えられる。

表 9 - CRSwNP 患者を対象とした EFC14146 試験及び EFC14280 試験における年齢カテゴリー別のデュピルマブの定常状態の平均曝露量（SD）（POH0611）

	300 mg q2w			
Age (year)	**N (median weight)**	**$AUC_{\tau,SS}$[a] (mg•day/L)**	**$C_{max,SS}$ (mg/L)**	**$C_{trough,SS}$ (mg/L)**
≥18 - <65	344 (80.0 kg)	1201 (465)	93.8 (34.5)	72.5 (30.7)
≥65 - <75	65 (73.0 kg)	1181 (423)	92.8 (31.1)	70.9 (28.6)
≥75	11 (70.0 kg)	1377 (369)	107 (26.6)	84.9 (26.0)

a $AUC_{\tau,SS}$ = AUC[week 22 – week 24] for 300 mg q2w

Descriptive statistics represent the post hoc estimates of steady-state exposure for Studies EFC14146 and EFC14280, Study POH0611 NP Pop PK analysis report, see 5.3.3.5 Study POH0611

3.1.6.1.3 性別

CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）において、デュピルマブ濃度の実測値に男女間の明らかな差は認められていない。男性患者 288 名及び女性患者 177 名のデータを含む CRSwNP の POP PK 解析（POH0611）で、性別はデュピルマブの PK に対する有意な共変量とは特定されず、AD 患者及び喘息患者でのこれまでの結果と同様であった。同様に、CRSwNP 患者の男女間で定常状態における個々の事後推定曝露量に明らかな差は認められていない（表 22）。したがって、性別による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.6.1.4 人種及び民族

150 mg 又は 300 mg のデュピルマブ単回皮下投与後に、日本人と日本人以外の健康被験者では同様の PK プロファイルが認められ、日本人被験者では低体重のために僅かに曝露量が高い傾向が認められた（AS-0907 試験及び TDU12265 試験、AD 承認申請 Module 2.7.2）。これまでの AD の POP PK 解析では人種の影響は小さく、白人以外と比較して白人では消失が僅かに遅いことが確認された。AD 患者集団において、臨床的に意味のある人種の影響は認められていない。喘息患者集団では、デュピルマブの PK に対する人種の影響は認められていない。

白人（408 名、87.7%）、アジア人（37 名、8.0%、全地域のアジア人患者を含む）、黒人（7 名、1.5%）及びその他の人種（11 名、2.4%）のデータを含む CRSwNP の POP PK 解析（POH0611）で、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されなかった。濃度の実測値及び定常状態の個々の事後推定曝露量において、白人と比較してアジア人で曝露量が高い傾向が示されたが（表 22）、これは主に体重の差によって説明できると考えられる（体重中央値はアジア人で 64.6 kg、白人で 80.0 kg）。

同様に、日本人集団（日本で登録された患者）から得たデータでは、日本人以外の集団と比較して、日本人患者で平均曝露量（表 22）が高かったが、主に体重差によるものであった。

人種又は民族グループ間で有効性及び安全性に臨床的に有意な違いは認められていないため（Module 2.7.3 [3.2.5.4 項]及び Module 2.7.4 [7.1 項]）、人種及び民族による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.6.1.5 腎機能障害

モノクローナル抗体であるデュピルマブは腎臓からの消失の可能性は小さいと考えられる。これまでの POP PK 解析から、AD 患者及び喘息患者集団において軽度から中等度の腎機能障害はデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。

CRSwNP の POP PK 解析集団において（POH0611）、患者の多くは正常な腎機能（383 名、82.5%）又は軽度の腎機能障害（71 名、15.3%）を有していた。少数の患者が中等度の腎機能障害を有しており（10 名、2.2%）、重度の腎機能障害を有する被験者はいなかった。CLCRN は、CRSwNP 患者集団のデュピルマブ PK に統計的に有意な影響は及ぼさなかった。これらの結果と同様に、軽度又は中等度の腎機能障害患者と正常腎機能を有する患者間では、定常状態における個々の曝露量にかなりの重なりが認められる（表 10）。事後単変量解析におけるカテゴリー間の平均曝露量の見かけの差は、体重の交絡作用によるものであり、デュピルマブの PK に対する腎機能の直接的影響を反映しているものではない。したがって、腎機能による用量調節は必要ないと考えられる。

表 10 - CRSwNP 患者を対象とした EFC14146 試験及び EFC14280 試験における腎機能カテゴリー別のデュピルマブの定常状態の平均曝露量（SD）（POH0611）

CLCR (mL/min)	300 mg q2w			
	N (median weight)	$AUC_{\tau,SS}$[a] (mg•day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)
≥ 30 - < 60	9 (67.0 kg)	1633 (511)	126. (37.3)	102 (34.8)
≥ 60 - < 90	62 (65.0 kg)	1544 (466)	119 (34.3)	94.9 (31.3)
≥ 90	349 (82.0 kg)	1130 (419)	88.7 (31.1)	67.8 (27.8)

a $AUC_{\tau,SS}$ = AUC[week 22 – week 24] for 300 mg q2w

Descriptive statistics represent the post hoc estimates of steady-state exposure for Studies EFC14146 and EFC14280, Study POH0611 NP Pop PK analysis report, see 5.3.3.5 Study POH0611

3.1.6.1.6 肝機能

デュピルマブのような抗体は肝臓で消失せず、その代わりに体内に分布している網状組織によるタンパク質分解異化を介して主に消失する。したがって肝機能障害がデュピルマブの PK に及ぼす影響を評価する試験は行わなかった。

3.1.6.1.7 その他の臨床検査パラメータ

CRSwNP 患者集団において、アルブミンはデュピルマブの PK に対する統計的に有意な影響を示さなかった（POH0611）。AD 及び喘息の POP PK 解析によるこれまでの結果では、アルブミンはデュピルマブの PK に対し、統計的に有意ではあるが臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

POP PK 解析で評価した他の臨床検査パラメータ（アルカリホスファターゼ［ALP］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］）はデュピルマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった（AD 患者及び喘息患者）。

3.1.6.1.8 ベースラインのバイオマーカー及び疾患マーカー

CRSwNP の POP PK 解析で（POH0611）、ベースラインの血中好酸球数（0～2900 cells/ mm^3）、NPS、鼻閉、又は UPSIT はデュピルマブの PK に有意な影響を及ぼさなかったことから、CRSwNP 患者集団において疾患の重症度がデュピルマブの PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

3.1.6.1.9 疾患集団

AD 及び喘息の POP PK 解析から、健康被験者並びに AD 患者又は喘息患者間でデュピルマブの PK に有意な差は認められていない。デュピルマブの PK は、CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者集団間で同様である（3.1.3項）。したがって、CRSwNP 患者において、喘息の併存の有無による PK の違いはないと推定される。

3.1.6.2 外因性要因

3.1.6.2.1 併用療法

CRSwNP の POP PK 解析で、4 種類の一般的な CRSwNP 併用薬（INCS［QD 対 BID］、全身性抗ヒスタミン薬、OCS、及び抗原免疫療法）がデュピルマブの PK に及ぼす影響を評価した。定常状態の個々の事後推定曝露量の比較から（表 23）、これらの CRSwNP に対する管理薬の併用はデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさないことが示された（POH0611）。

3.1.7 CYP 基質の薬物動態へのデュピルマブの影響

CRSwNP のコントロールに用いる全身性抗ヒスタミン薬、鼻用ステロイド、抗原免疫療法、及び OCS 等の併用薬は主に CYP 酵素によって代謝される。デュピルマブは CYP 酵素に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことから（これまでの承認申請で詳述済み）、デュピルマブとこれらの CYP 酵素

によって代謝されるCRSwNP治療薬との間に臨床的に重要な薬物間相互作用が生じる可能性が低いことが示された。

3.1.8 結論

デュピルマブのPKは健康被験者、CRSwNP患者、喘息患者及びAD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%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）、標的を介した飽和性の消失を示した。定常状態での最終投与後、血清中濃度がLLOQ未満に低下するまでの時間の中央値は、それぞれ300 mg q2w投与で12週間、300 mg q4w投与で6週間であった。

POP PK解析から、定常状態に達するまでの時間の中央値は、CRSwNP患者での300 mg q2w投与で16週間であった。Week 24にデュピルマブを300 mg q2w投与から300 mg q4w投与へ切り替えた場合、追加の24週間（デュピルマブ投与開始から48週間）で新たな定常状態に到達した。

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、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）、並びに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、CRSwNP患者のデュピルマブのPKに意味のある影響を及ぼさなかった。

一般的なCRSwNP治療薬の併用はデュピルマブのPKに影響を及ぼさなかった。

3.2 試験を通しての薬力学的結果の比較

デュピルマブはIL-4Rαに特異的に結合し、IL-4及びIL-13を介するシグナル伝達を阻害する。デュピルマブはIL-4Rαを阻害することで、この経路を介した炎症性サイトカイン、ケモカイン、及びIgEの放出といったIL-4及びIL-13の（Type 2）サイトカイン誘導性反応を阻害する。好酸球、IgE、TARC、及びペリオスチン等のType 2炎症のバイオマーカーを様々な試験で評価した。尿中LTE4の特異的解析を第3相試験2試験で実施した。デュピルマブがこれらのPDバイオマーカーに経時的に及ぼす影響について、本項で考察する。

3.2.1 バイオマーカー

3.2.1.1 血清中総IgE、TARC及びペリオスチン

第2a相試験（ACT12340試験）

ACT12340試験で、デュピルマブ300 mg qw投与による総IgE濃度のベースラインからの低下率の中央値はWeek 16時点で約−47%であった。ベースライン後の初回測定時点であるWeek 2時点で、最大に近いTARCの抑制が認められた（低下率の中央値：−29%）。Week 16時点のTARCの低下は−35%であった。この試験では、16週間までのデュピルマブ300 mg qw投与後、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で血清中ペリオスチンの有意な低下は認められなかった（AD申請資料 Module 5.3.5.1 ACT12340 10.3項）。

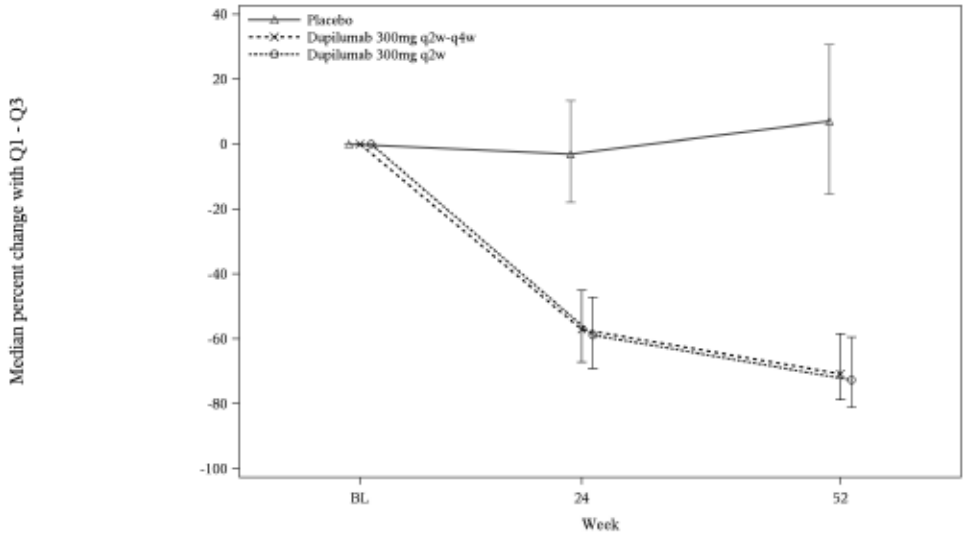
第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

第 3 相試験で、循環血中 TARC、総 IgE 及びペリオスチンのベースラインの濃度は各群で同様であった（表 17）。

総 IgE は、両試験でベースライン時及びベースライン後の時点で測定し、一方、その他の血中バイオマーカーは、EFC14280 試験においてのみ、ベースライン時及びベースライン後の時点で測定した。

第 3 相試験の 2 試験では、総 IgE の濃度は、プラセボ群では顕著な影響が認められなかったが、デュピルマブ群では投与期間中を通して持続的に低下した（Module 5.3.5.1 EFC14280 [図 9]及び Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.5.5.1.6]）。デュピルマブ投与による総 IgE 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−56%（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52 時点で−71%（EFC14280 試験）であり、300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与群間に明らかな差は認められなかった。さらに、Week 24 から Week 52 までの変化に関して、デュピルマブ 300 mg q2w 投与患者とデュピルマブ 300 mg q4w 投与に切り替えた患者とを比較した EFC14280 試験では、両患者で変化率が減少した。総 IgE の特異的な低下から、アレルギーフェノタイプの Type 2 調節免疫グロブリンのクラススイッチ（すなわち IgG から IgE へのスイッチ）がデュピルマブ投与によって効果的に阻害されたことが示唆された。

図 9 - On-treatment 解析：血中総 IgE のベースラインからの変化率（中央値の四分位）の推移（EFC14280 試験）



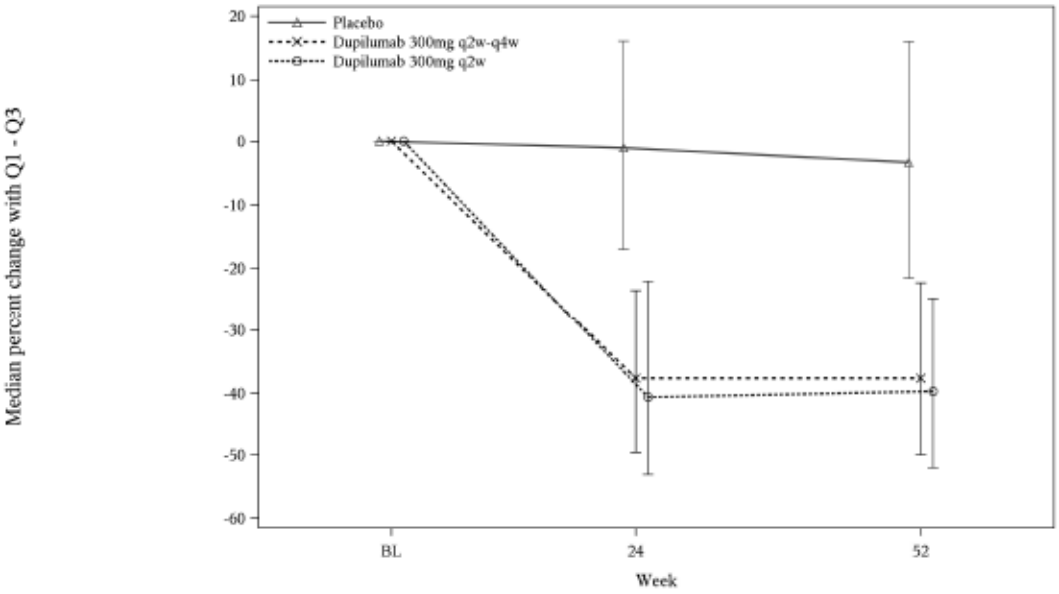
#subjects

Placebo	150	144	120
Dupilumab 300mg q2w-q4w	148	146	142
Dupilumab 300mg q2w	148	144	134

Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum2_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum2_ige_pchg_trt_s_g_x.rtf ([redacted] - 8:45)

EFC14280 試験では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ 300 mg q2w 投与群で血清中 TARC 濃度の持続的な低下が認められた（図 10）。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-q4w 群で−38%、300 mg q2w 投与群で−41%）、投与終了時まで持続した。Week 52 時点で 300 mg q2w-q4w 群（−38%）及び 300 mg q2w（−40%）群で同様の TARC 低下率が認められた。さらに、デュピルマブ 300 mg q2w を継続投与した患者とデュピルマブ 300 mg q4w 投与に切り替えた患者を比較すると、両群で Week 24 から Week 52 までの変化率がわずかに上昇した。

図 10 - On-treatment 解析：血中 TARC のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14280 試験）

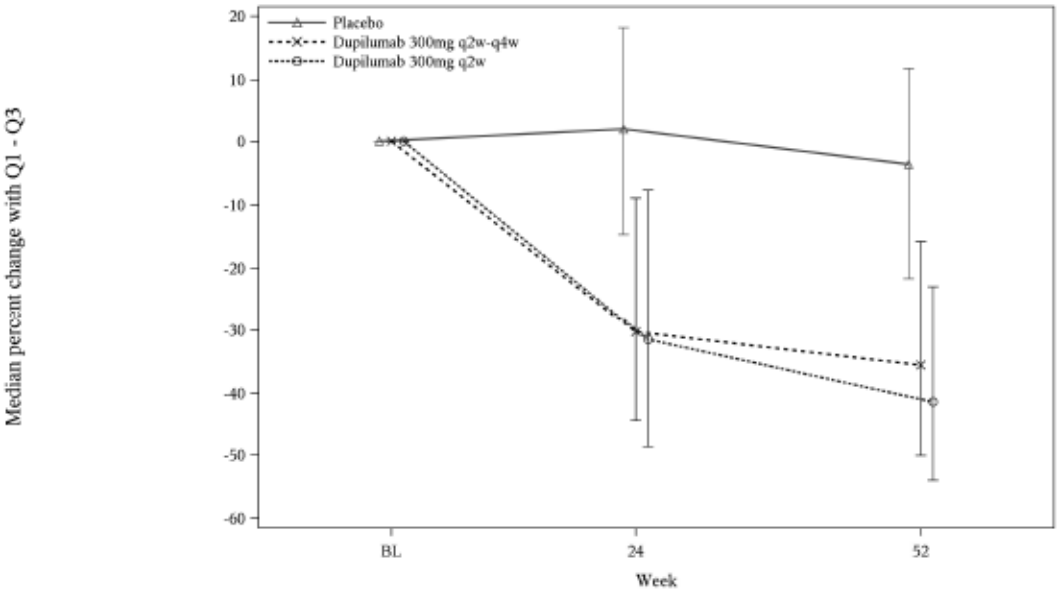


#subjects			
Placebo	149	142	118
Dupilumab 300mg q2w-q4w	148	147	142
Dupilumab 300mg q2w	147	140	132

Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/a_pk_lab_sum3_s_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_lab_sum3_ccl17_trt_s_g_i.rtf ([redacted] - 3:04)

EFC14280 試験の結果では、初回評価時点である Week 24 時点でペリオスチンの低下が認められ（低下率の中央値：300 mg q2w-q4w 群で−30%、300 mg q2w 群で−31%）、Week 52（低下率の中央値：300 mg q2w-q4w 群で−36%、300 mg q2w 群で−41%）まで持続的に低下した（図 11 ）。さらに、デュピルマブ 300 mg q2w を継続投与した患者とデュピルマブ 300 mg q4w 投与に切り替えた患者を比較すると、両群で Week 24 から Week 52 までの変化率が減少し、変化率の大きさは同様であった。

図 11 - On-treatment 解析：血中ペリオスチンのベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14280 試験）



#subjects			
Placebo	150	142	113
Dupilumab 300mg q2w-q4w	148	147	136
Dupilumab 300mg q2w	147	142	122

Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/a_pk_lab_sum3_s_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_lab_sum3_periostn_trt_s_g_i.rtf ([redacted] - 3:05)

3.2.2 鼻汁中バイオマーカー

鼻汁中の総 IgE、ECP 及びエオタキシン-3 といったバイオマーカーのベースライン濃度は、ACT12340 試験及び EFC14280 試験を通して投与群間で同様であり、範囲も同様であった（表 18）。

第 2a 相試験（ACT12340 試験）

プラセボと比較して、デュピルマブ投与による鼻汁中の総 IgE、エオタキシン-3、ECP、及びペリオスチン濃度の低下が Week 16 時点で認められた（AD 申請資料 Module 5.3.5.1 ACT12340 10.3 項）。

第 3 相試験（EFC14280 試験）

EFC14280 試験で、ベースライン時及び Week 24 時点で、鼻汁中の総 IgE、エオタキシン-3 及び ECP を評価した。併合したデュピルマブ群で、これらの 3 つの Type 2 炎症バイオマーカーの著しい低下が認められ（q2w 及び q2-q4w 群：デュピルマブ投与後 Week 24 時点でベースラインからの低下率の中央値は、ECP で−47%、エオタキシン-3 で−94%、及び総 IgE で−29%）、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（Module 5.3.5.1 EFC14280 [12.3.1.7 項]）。

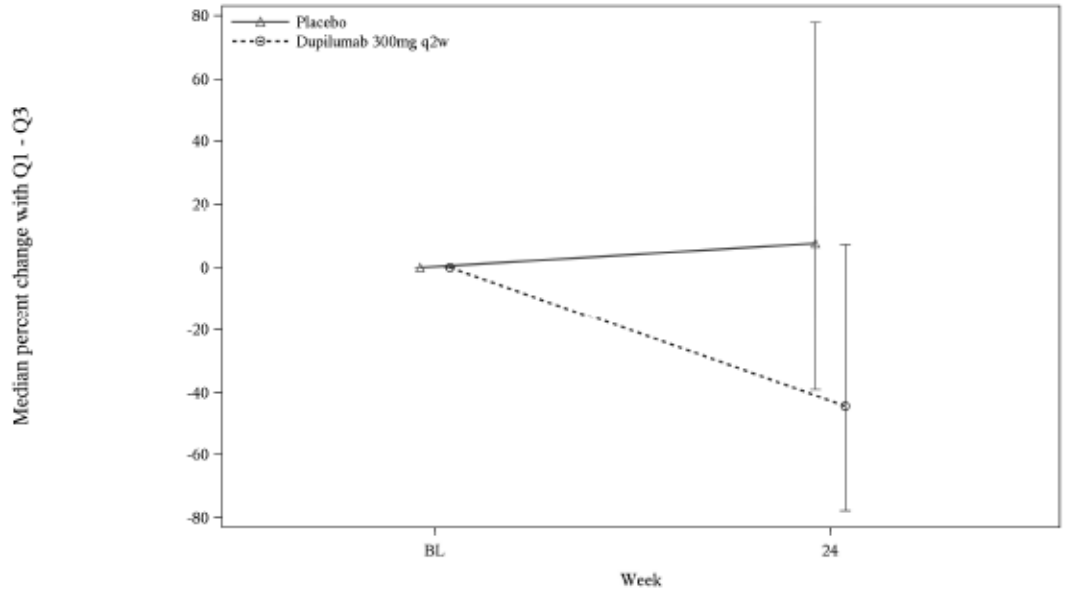
3.2.3 尿中バイオマーカー：LTE4

EFC14146 試験及び EFC14280 試験で、Type 2 炎症に関与する肥満細胞活性化のバイオマーカーである尿中 LTE4 レベルを評価した。LTE4 のベースライン濃度は、第 3 相試験 2 試験を通して群間で同様であり、範囲も同様であった（表 19）。

全体集団

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%）（図 12）。

図 12 - On-treatment 解析：スポット尿中ロイコトリエン E4 のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14146 試験）

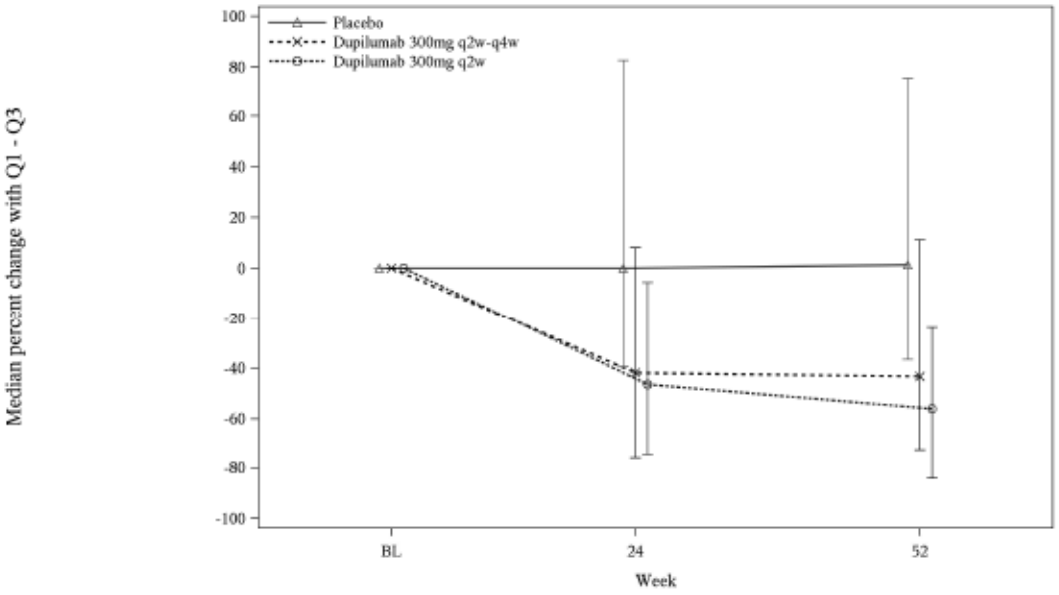


#subjects		
Placebo	131	128
Dupilumab 300mg q2w	143	141

Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum2_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum2_lte4_pchg_trt_s_g_x.rtf ([redacted] - 10:04)

EFC14280 試験では、投与期間中、デュピルマブ群の尿中 LTE4 濃度は持続的に低下したが、プラセボ群では明らかな影響は認められなかった。デュピルマブの投与による尿中 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、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群と比較してデュピルマブ 300 mg q2w 群では数値的に僅かに上回る低下がみられた（図 13）。

図 13 - On-treatment 解析：スポット尿中ロイコトリエン E4（pg/mL）のベースラインからの変化率（中央値の四分位）の推移（EFC14280 試験）



#subjects			
Placebo	150	133	117
Dupilumab 300mg q2w-q4w	148	142	139
Dupilumab 300mg q2w	149	137	136

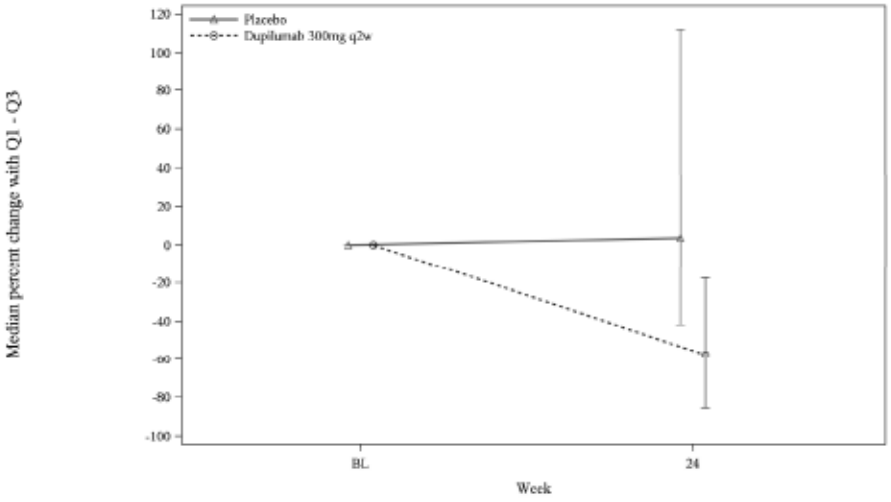
Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/pk_lab_sum2_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_sum2_lte4_pchg_trt_s_g_x.rtf ([redacted] - 8:46)

NSAID-ERD 合併患者部分集団

第 3 相試験では、NSAID-ERD 合併患者部分集団において Week 24 時点で尿中 LTE4 濃度の低下が認められた（低下率の中央値：EFC14146 試験の q2w 群で−57%［図 14］、EFC14280 試験の q2w 群で−76%及び q2-q4w 群で−78%［図 15］）。

(electronic 1.0)

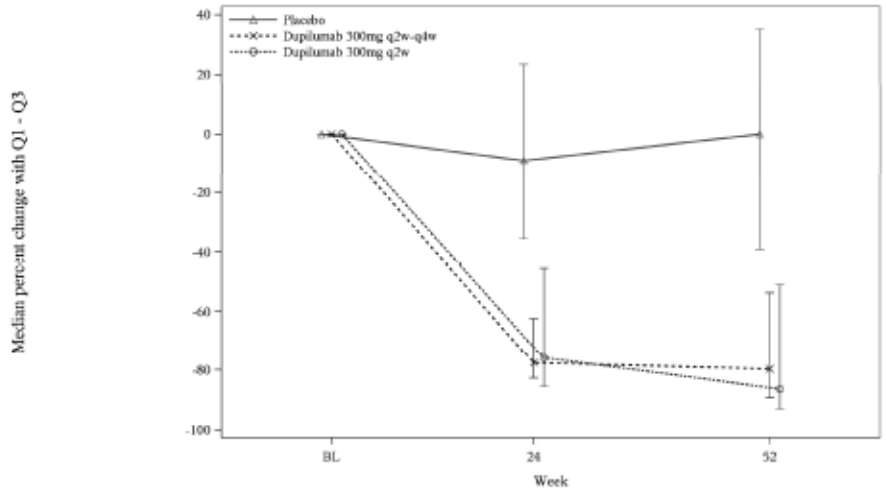
図 14 - On-treatment解析: NSAID-ERD合併患者部分集団におけるスポット尿中ロイコトリエンE4（pg/mL）のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14146 試験）



#subjects		
Placebo	38	38
Dupilumab 300mg q2w	45	43

NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug. Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/EXPLO/PGM/p_pk_lab_sum2_s_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_pk_lab_sum2_fte4_pchg_trt_s_g_l.rtf ([redacted] - 5:05)

図 15 - On-treatment解析:NSAID-ERD合併患者部分集団におけるスポット尿中ロイコトリエンE4（pg/mL）のベースラインからの変化率の中央値の推移（EFC14280 試験）



#subjects			
Placebo	44	37	31
Dupilumab 300mg q2w-q4w	41	41	39
Dupilumab 300mg q2w	35	32	33

NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug. Only baseline and on-treatment post-baseline values (from first IMP to end of treatment or last IMP +14 days) are included.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/p_pk_lab_sum2_s_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_pk_lab_sum2_fte4_pchg_trt_s_g_l.rtf ([redacted] - 5:05)

3.2.4 結論

デュピルマブにより、CRSwNP 患者の循環血液中、鼻汁中及び尿中の炎症促進性 Type 2 バイオマーカーが低下した。デュピルマブ投与により、血清中の TARC 濃度が大幅に低下し、ベースライン後の初回測定時点には最大の効果が認められ、その効果は 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w の両用法・用量で投与期間中持続した。デュピルマブによって総 IgE は持続的に徐々に低下し、投与期間が長いほど大きな効果が認められた。デュピルマブの投与によるこれらの血中 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（AD 承認申請及び喘息承認申請 Module 2.7.2、3.2 項）、Type 2 疾患において IL-4Rα 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た。

同時に、デュピルマブ投与により鼻汁中のエオタキシン-3、総 IgE 及び ECP 濃度の低下が認められたことから、CRSwNP において、標的となる副鼻腔及び鼻組織での Type 2 バイオマーカーへの直接的な効果が示唆された。Type 2 炎症に関連する肥満細胞活性化のマーカーである尿中 LTE4 がデュピルマブの投与により抑制された。LTE4 が特に増加している NSAID-ERD 合併患者でも、同様に尿中濃度が著しく低下した。全体として、作用機序と一致し、評価した全ての Type 2 炎症性バイオマーカーが、デュピルマブの投与により著しく低下した。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

既存治療でコントロール不十分な CRSwNP 患者において、300 mg q2w 投与による統計的に有意かつ臨床的に意味のある NPS 及び鼻閉の改善が認められた（Module 2.7.3 [3.2 項]）。EFC14146 試験では、投与効果を維持するために 24 週間を超える長期投与が必要であることが示された。これは、治験薬を投与しない後観察期間に NPS 及び鼻閉スコアが悪化したことから示された（Module 2.7.3 [5 項]）。EFC14280 試験では、52 週間の投与期間中持続的に有効性の改善が認められたことから、Week 24 までには最大の投与効果には到達しておらず、Week 52 までても到達していなかった可能性が示唆される。EFC14280 試験の Week 24 から Week 52 の間で、300 mg q4w 投与に切り替えた患者と比較して、300 mg q2w 投与を継続した患者で NPS 及び副鼻腔の混濁（LMK）の数値的により大きな改善が認められた。さらに、コントロール不十分な CRSwNP の症状としてよく認められる、副鼻腔炎、頭痛、鼻茸、及び喘息の TEAE が、デュピルマブ 300 mg q2w 投与で維持した患者と比較して、Week 24 に 300 mg q2w 投与から q4w 投与に切り替えた患者で数値的に多く報告された。このような安全性データは有効性データを支持し、300 mg q2w と比較して 300 mg q2w-q4w の用法・用量では、Week 52 までに疾患コントロールが十分達成できなかったことが示唆される（Module 2.7.4 [2.5.2 項]）。

次項では、上述の主要有効性評価項目における、PK-PD 又は E-R 関係を要約する。第 3 相試験の 2 試験のデータを用いた PK-PD 解析では、Week 24 及び Week 52 時点における以下に示す記述的及び PK/PD モデルに基づいたアプローチを用いて、デュピルマブの CRSwNP に対する推奨用法・用量を裏付けるエビデンスが得られた。Week 24 時点での E-R 関係の評価は、試験で用いた単一の用法・用量（300 mg q2w）による曝露量の範囲に限られていることから、データの解釈には注意が必要である。

E-R 関係の評価では、デュピルマブの曝露量（濃度）の増加に伴い、PD 応答も増加する可能性がある。E-R 曲線で推定した経験則的モデルでは、濃度に関連する PD 応答がプラトーに到達する可能性がある。E-R 関係で意味するプラトーが、投与効果が経時的にプラトー（最大の投与効果）に達することを示しているのではないことに注意が必要である。

3.3.1 第 3 相試験データの記述的四分位解析

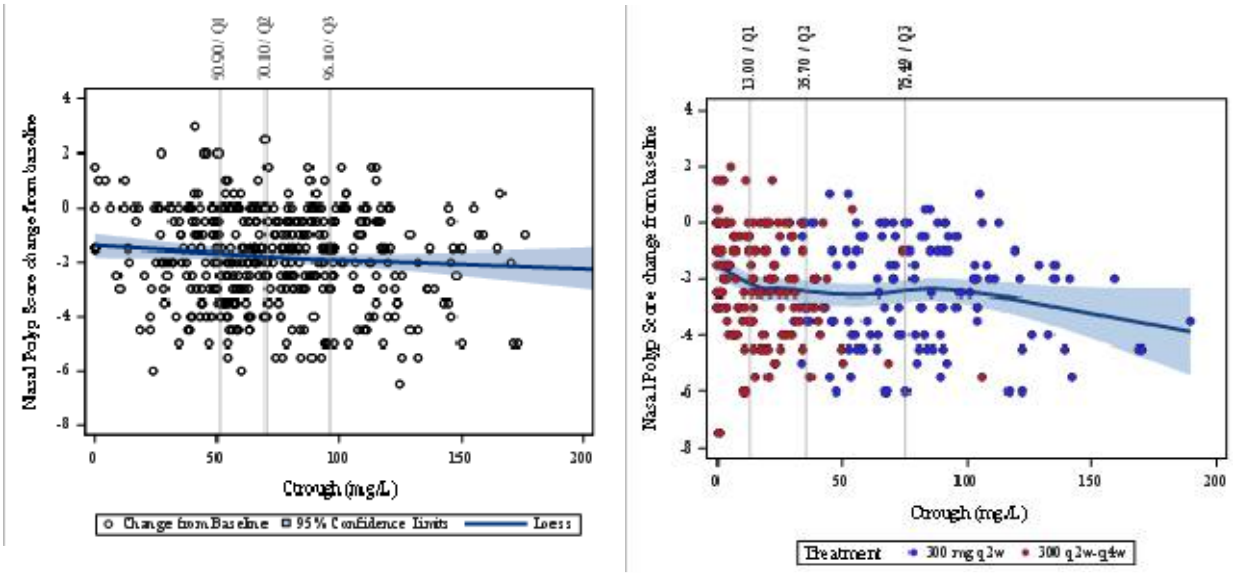
デュピルマブ濃度の四分位別に記述的曝露-有効性解析を実施し、反応とトラフ濃度との見かけの関連性を検討した。Week 52 時点の C_{trough} 値に関しては、定常状態の平均 C_{trough} で 300 mg q2w-q4w 投与では 17.6 mg/L、300 mg q2w 投与では 75.5 mg/L であった（図 7）。したがって、Week 52 時点で 300 mg q2w-q4w 投与の患者の大部分は、第 1 及び 2 四分位範囲内であり、300 mg q2w 投与の患者の多くは、第 3 及び 4 四分位範囲内であった（表 12）。

3.3.1.1 NPS の記述的四分位解析

Week 24 及び Week 52 時点での NPS の個々のベースラインからの絶対変化量及び対応する C_{trough} 値を図 16に示し、EFC14146 試験及び EFC14280 試験における 300 mg q2w 投与での Week 24 時点の併合データ（表 11）、並びに EFC14280 試験における 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与での Week 52 時点のデータ（表 12）を用いた実測 C_{trough} の四分位解析によって要約した。Week 24 から Week 52 のデュピルマブの継続投与により、300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与で有効性が経時的に更に改善した。曝露量が第 2 から第 4 四分位範囲の NPS の反応は、Week 24 時点の 300 mg q2w 投与並びに Week 52 時点の 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与において概ね同様であったことから、用法・用量を更に増量しても更なる好ましい反応をもたらさないことが示唆された。曝露量の最も低い第 1 四分位範囲では大部分が 300 mg q2w-q4w 投与の患者であり、NPS の改善が数値的に小さかったことから（第 1 四分位範囲で−1.828、第 2 から第 4 四分位範囲で−2.299～−2.694）、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 投与と比較して 300 mg q2w 投与で Week 52 時点のより大きな有効性（最大の投与効果）が得られることが示唆される。特に、Week 52 時点でより広い範囲の C_{trough} が得られたことから、NPS の E-R 関係をより適切に評価することができた。

図 16 - Week 24 時点（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52 時点（EFC14280 試験）における NPS のベースラインからの絶対変化量と実測 C_{trough} の散布図

Week 24 **Week 52**



Note: Vertical lines represent the concentration quartiles cuts for the pooled data. Shaded areas are locally weighted smooth lines (LOESS) with 95% CI.

表 11 - デュピルマブ 300 mg q2w 投与後 Week 24 時点の実測 C_{trough} の四分位別による NPS のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

Concentration quartile	NPS Change mean	NPS change standard error	C_{trough} mean	C_{trough} standard error	N
1	-1.490	0.177	33.63	1.40	103
2	-1.883	0.172	60.16	0.53	103
3	-1.873	0.165	83.57	0.72	102
4	-1.926	0.187	123.1	2.38	102

Quartile values Q1 = 50.9; Q2 = 70.1; Q3 = 96.1 mg/L for 300 mg q2w; N=Number of patients per quartile

表 12 - デュピルマブ 300 mg q2w 及び 300 mg q2w–q4w 投与時の併合データを用いた Week 52 時点の実測 C_{trough} の四分位別による NPS のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14280 試験）

Concentration quartile	NPS Change mean	NPS change standard error	C_{trough} mean	C_{trough} standard error	N
1	-1.828	0.241	5.16	0.52	67 (3:64)
2	-2.299	0.217	24.30	0.85	67 (9:58)
3	-2.694	0.242	56.14	1.48	67 (54:13)
4	-2.477	0.224	104.4	3.06	66 (65:1)

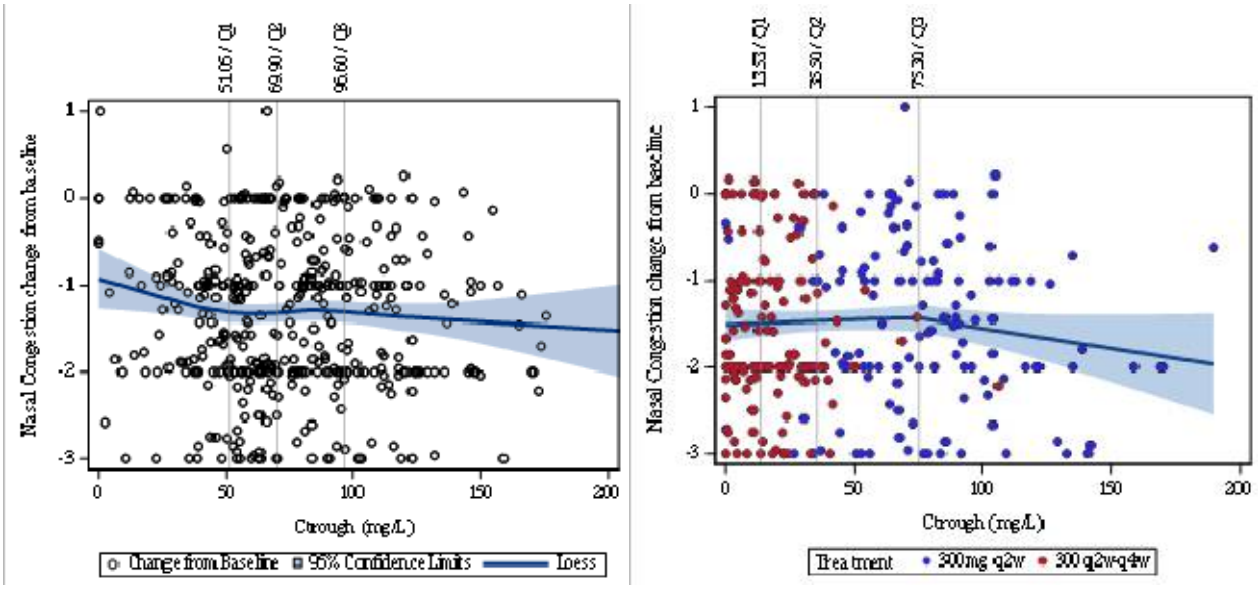
N=Number of patients per quartile (300 mg q2w : 300mg q2w-q4w)

3.3.1.2 鼻閉の記述的四分位解析

Week 24 及び Week 52 時点での鼻閉の個々のベースラインからの絶対変化量及び対応する C_{trough} 値を図 17に示し、EFC14146 試験及び EFC14280 試験における 300 mg q2w 投与での Week 24 時点の併合データ（表 13）、並びに EFC14280 試験における 300 mg q2w 及び 300 mg q2w-q4w 投与での Week 52 時点のデータ（表 14）を用いた実測 C_{trough} の四分位によって要約した。曝露量がより高い四分位範囲における鼻閉反応は、おおむね同様であった。したがって、CRSwNP 患者を対象とした臨床試験の濃度範囲では、濃度と鼻閉反応の増加に関連は認められなかった。

図 17 - Week 24 時点（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）及び Week 52 時点（EFC14280 試験）における鼻閉のベースラインからの絶対変化量と実測 C_{trough} の散布図

Week 24 **Week 52**



Note: Vertical lines represent the concentration quartiles cuts for the pooled data. Shaded areas are locally weighted smooth lines (LOESS) with 95% CI

表 13 - デュピルマブ 300 mg q2w 投与後 Week 24 時点の実測 C_{trough} の四分位別による鼻閉のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

Concentration quartile	NC Change mean	NC change standard error	C_{trough} mean	C_{trough} standard error	N
1	-1.198	0.087	34.01	1.38	105
2	-1.409	0.096	60.22	0.52	105
3	-1.243	0.084	83.61	0.74	106
4	-1.380	0.083	123.5	2.30	104

Quartile values Q1 = 51.1; Q2 = 69.9; Q3 = 96.6 mg/L for 300 mg q2w; N=Number of patients per quartile

表 14 - デュピルマブ 300 mg q2w 及び 300 mg q2w–q4w 投与時の併合データを用いた Week 52 時点の実測 C_{trough} の四分位別による鼻閉のベースラインからの絶対変化量の要約（EFC14280 試験）

Concentration quartile	NC Change mean	NC change standard error	C_{trough} mean	C_{trough} standard error	N
1	-1.463	0.111	5.19	0.52	70 (3:67)
2	-1.527	0.115	24.30	0.84	69 (10:59)
3	-1.390	0.118	55.60	1.45	69 (55:14)
4	-1.582	0.103	103.2	3.00	69 (68:1)

N=Number of patients per quartile (300 mg q2w : 300mg q2w-q4w)

3.3.1.3 SNOT-22 及び嗅覚障害の記述的四分位解析

デュピルマブ濃度の四分位別に記述的曝露-有効性解析を実施し、SNOT-22 及び嗅覚障害の反応のベースラインからの変化量とトラフ濃度との見かけの関連性を検討した。NPS 及び鼻閉と同様に、Week 24 及び Week 52 時点の両評価項目で、概ね平坦な E-R 関係が認められた（図 21及び図 22）。

3.3.2 第 3 相試験データの経験則的 E-R モデリング

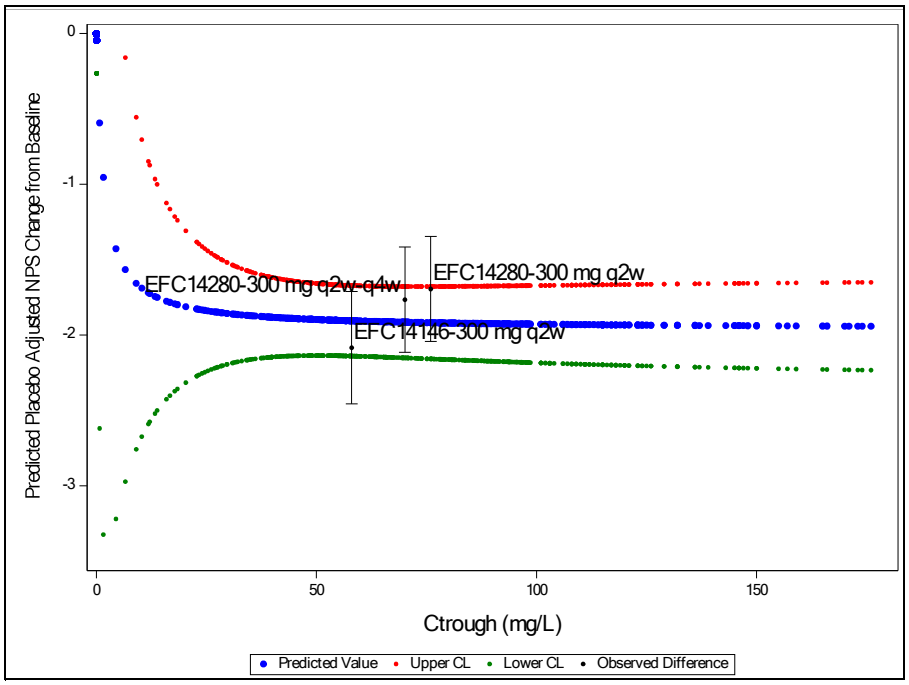
3.3.2.1 NPS の経験則的モデル

第 3 相試験 2 試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）から得られた併合データを用いて、NPS のベースラインからの変化量に関して経験則的な E-R 関係を構築した。記述的四分位解析と一致して、300 mg q2w投与の Week 24 時点の曝露量における E-R 曲線でNPS反応はプラトーに到達したが（図 18）、95% 信頼区間（CI）の範囲が広かったことから低濃度での非常に限られたデータでの NPS 反応の大きなばらつきが示唆された。Week 52 時点で、デュピルマブの C_{trough} の増加に伴ってNPS反応は増加し、300 mg q2w-q4w 投与の曝露量では E_{max} に近づくものの到達はせず、300 mg q2w 投与の曝露量でプラトーに到達した（図 18）。300 mg q2w-q4w 投与と比較して 300 mg q2w 投与による NPS 反応は数値的により大きな改善を示すことが予測され（−2.22 対−2.44）、EFC14280 試験でみられた臨床結果と一致している（図 18、表 4）。さらに、NPS 反応に関する EC_{50}（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は、300 mg q2w-q4w 投与（86%）と比較して 300 mg q2w 投与（97%）で高かった。

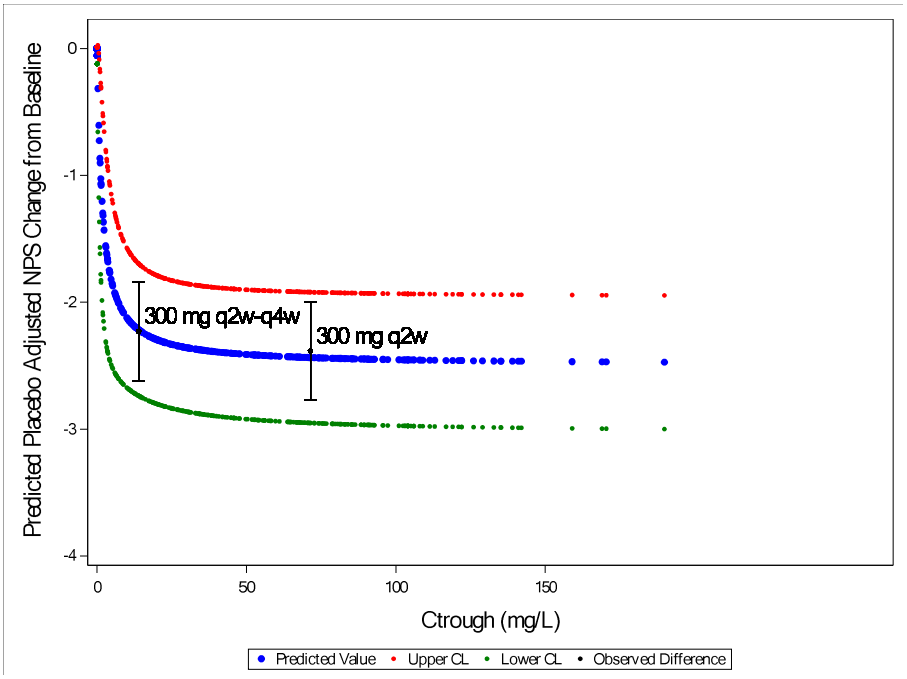
臨床試験の曝露量範囲では、NPS 反応はデュピルマブの C_{trough} の増加に伴い増加してプラトーに近づいたが、300 mg q2w-q4w 投与の曝露量では E_{max} に到達せず、300 mg q2w 投与の曝露量でプラトーに到達した（図 18、表 4）。EFC14280 試験において 300 mg q2w-q4w 投与と比較して 300 mg q2w 投与による NPS 反応は数値的により大きな改善を示すことが予測され（−2.23 対−2.42）、臨床結果と一致している（図 18）。さらに、NPS 反応に関する EC_{50}（1.75 mg/L）を超える定常状態トラフ濃度を維持した患者の割合は、300 mg q2w-q4w 投与（86%）と比較して 300 mg q2w 投与（97%）で高かった。

図 18 - 経験則的 PK/PD モデルから推定された Week 24 及び Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化（POH0687）

Week 24 (Studies EFC14146 and EFC14280)



Week 52 (Study EFC14280)

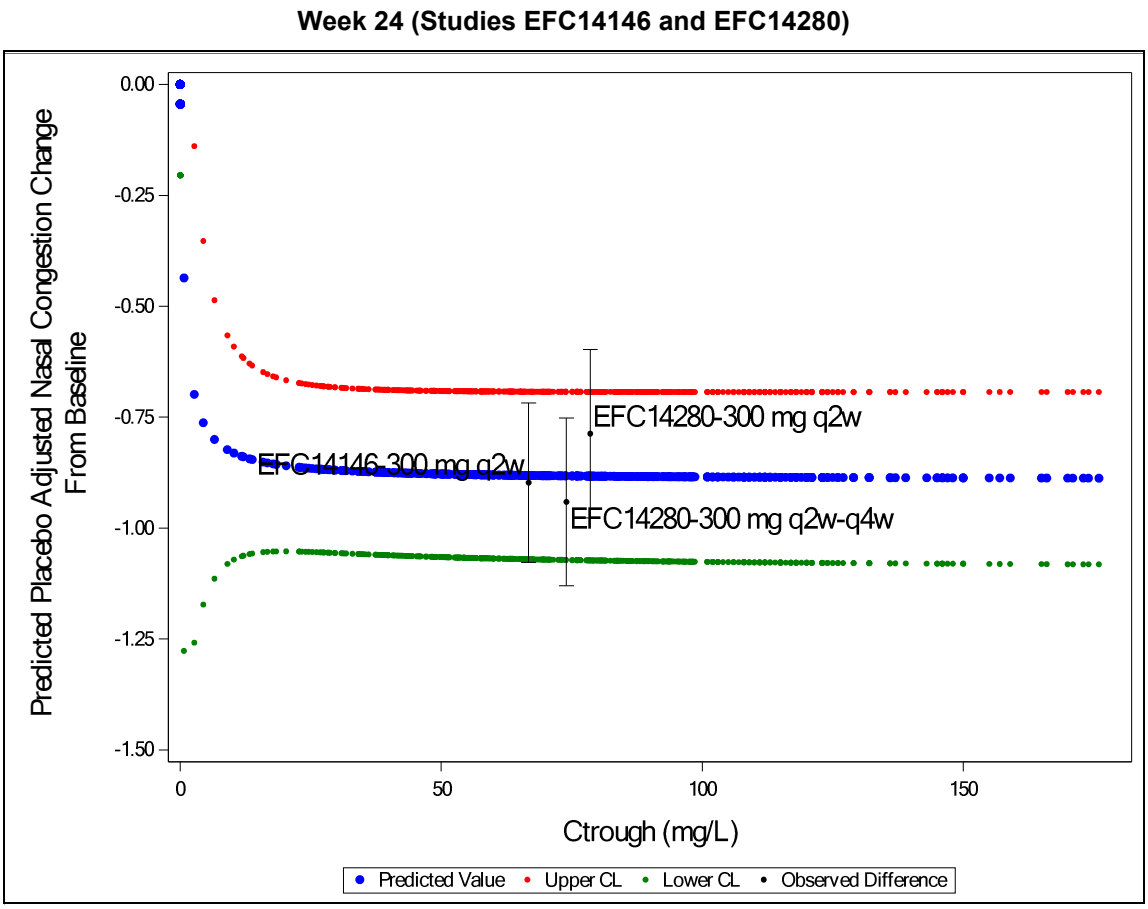


Placebo adjusted NPS change from baseline with 95% CI. The vertical lines represent the median values of the observed trough concentration for each dose regimen. Point estimates with error bar represent the least square mean (95% CI) for the observed effects.

3.3.2.2　鼻閉の経験則的モデル

第 3 相試験 2 試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）から得られた併合データを用いて、鼻閉のベースラインからの変化量に関して経験則的な E-R 関係を構築した。デュピルマブの C_{trough} の増加に伴って鼻閉に対する反応は急速に増加し、臨床試験での曝露量範囲でプラトーに到達した（図 19）。

図 19 - EFC14146 試験及び EFC14280 試験の患者における 経験則的 PK/PD モデルから推定された Week 24 時点の鼻閉 のベースラインからの変化（POH0687）



Placebo adjusted NC change from baseline with 95% CI. The vertical lines represent the median values of the observed trough concentration for each dose regimen. Point estimates with error bar represent the least square mean (95% CI) for the observed effects.

3.3.3　有効性評価項目に関する PK/PD 関係の要約

CRSwNP 患者では、主要有効性評価項目である NPS の E-R 関係から、300 mg q2w-q4w 投与の曝露量では NPS に対する投与効果は E_{max} に近づくものの到達はせず、300 mg q2w 投与の曝露量でプラトーに到達したことが示された。このことは、Week 52 時点で、300 mg q2w-q4w 投与と比較して、300 mg q2w 投与による NPS の改善が数値的に大きかったことから支持された（Module 2.7.3 [5.1 項]）。鼻閉の E-R 関係は、臨床試験の濃度範囲で平坦であった。好酸球及びペリオスチンといった Type 2 バイオマーカーのベースライン値が投与反応に対する有意な共変量であり、バイオマーカーレベルが上昇し

ている患者において投与効果が大きかった。有効性副次評価項目である SNOT-22 及び嗅覚障害の E-R 関係は、主要有効性評価項目と同様であった。臨床試験を完了した集団の Week 52 時点での感度分析は、Week 52 時点の欠測値に対し帰属計算方法を用いたデータセットでの E-R 関係と一致していた。

全体として、CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験での 300 mg q2w 投与による狭い曝露量範囲では、主要有効性評価項目の PK/PD 解析の結果から濃度に関連した有効性の増加は示されなかったが、300 mg q2w及び300 mg q2w-q4w投与を併合したより広い曝露量範囲ではNPS反応の改善が示された。

3.3.4 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者における推奨用法・用量

CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験では、Week 24 時点の主要有効性解析において、300 mg q2w 投与により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。臨床試験のデータから、この用法・用量での投与を継続することは有効性の維持に必要であり（EFC14146 試験で治験薬投与終了後に効果が失われたように）、Week 24 以降もこの用法・用量を継続した患者で多くの有効性評価項目、特に NPS 及び副鼻腔の混濁度（LMK）で漸増的なベネフィットが示された。これらのベネフィットは、Week 24 に 300 mg q2w 投与から q4w 投与に切り替えた患者と比較して、Week 24 以降も 300 mg q2w 投与を継続した患者で数値的に大きかった（EFC14280 試験）。さらに、副鼻腔炎、頭痛、鼻茸、及び喘息の TEAE が、Week 24 以降も 300 mg q2w 投与を維持した患者と比較して、Week 24 に 300 mg q2w 投与から q4w 投与に切り替えた患者でより多く報告された。このような安全性データは有効性データを支持し、300 mg q2w と比較して 300 mg q2w-q4w の用法・用量では、Week 52 までに疾患コントロールが十分達成できなかったことが示唆された。

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 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 時点で曝露量の第 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 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、NPS 反応に関する EC_{50}（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は、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、標的介在性の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%）が定量下限（0.078 mg/L）未満であった（図 7）。

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・用量であることが支持される。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、300 mg q4w 投与では同様の改善を完全には達成することができなかったことから、300 mg q4w 投与へ切り替えることのベネフィットに関して明確な結論を導き

出すことは不可能であった。Week 24 時点までには最大の投与効果には到達しておらず、Week 52 時点までででも依然として到達していない可能性が示唆される。

4　特別な試験 —免疫原性データ及び解析

免疫原性データは、測定法の感度と特異性に大きく依存している。さらに、測定された抗体陽性発現頻度は、試料の取扱い、試料採取時期、併用薬、基礎疾患など様々な因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、デュピルマブとその他の薬剤の抗体発現頻度を比較することには注意が必要である。

全てのデュピルマブ臨床試験で免疫原性を評価した。ADA 及び NAb 分析法の詳細は Module 2.7.1 に記載し、ADA の定義は本モジュールの1.2.5.3項に記載する。

ACT12340 試験では異なる測定時点間隔が用いられ、患者数も限られていたことを考慮し、EFC14146 試験及び EFC14280 試験のみの CRSwNP 患者における ADA 及び NAb の発現頻度の要約を示し、表 15 に併合して示した。

同じ投与期間（24 週間）で CRSwNP 患者の ADA 反応を評価し、持続性 ADA 反応を適切に評価するために、EFC14146 試験及び EFC14280 試験のデュピルマブ 300 mg q2w 群の併合データを主要データとした。治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は、300 mg q2w 群では 4.3%であり、プラセボ群では 2.1%であった（表 15）。持続性 ADA 反応は、300 mg q2w 群では全患者の 1.6%で認められ、プラセボ群では 0.7%であった。これらの治験薬投与下に発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価の ADA 反応（>10,000）は、デュピルマブ群の 0.9%の患者で認められたが、プラセボ群では認められなかった。300 mg q2w 群の全患者の約 2.5%が NAb 陽性であり、プラセボ群では 0.7%であった（表 15）。

治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は、デュピルマブの 24 週間投与（EFC14146 試験の 300 mg q2w 群）又は 52 週間投与（EFC14280 試験の 300 mg q2w 及び 300 mg q2-q4w 群）で同様（2.1%～4.8%）であり、プラセボ群でも同様であった（EFC14146 試験及び EFC14280 試験で 0.7%～4.8%）。しかしながら、投与期間終了後に治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がみられた患者の割合は、後観察期間の長さによって異なっていた（後観察期間が 24 週間である EFC14146 試験での 300 mg q2w 群では 13.7%であったが、後観察期間が 12 週間の EFC14280 試験では 2.4%であった）。また、用法・用量によっても異なっていた（EFC14280 試験で、300 mg q2w-q4w 群では 14.3%であったが、300 mg q2w 群では 2.4%であった）。24 週間投与の併合データには後観察期間は含まれていないが、EFC14146 試験及び EFC14280 試験の TEAE 期間には 12～24 週間の後観察期間が含まれている。したがって、表 15 の併合データと各試験のデータ間で、治験薬投与下に発現した ADA 発現頻度にみかけ上の数値的な差異があることに注意が必要である。

表 15 - CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験における ADA 発現頻度（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Pooled (24-week duration)[h]		Study EFC14280 (52-week TEAE period)[h]			Study EFC14146 (24-week TEAE period)[h]	
	Placebo (N=281)	300 mg q2w (N=438)	Placebo (N=149)	300 mg q2w-q4w (N=148)	300 mg q2w (N=148)	Placebo (N=132)	300 mg q2w (N=143)
Pre-existing ADA[a]	6 (2.1%)	9 (2.1%)	4 (2.7%)	4 (2.7%)	4 (2.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)
Treatment-emergent response[b]	6 (2.1%)	19 (4.3%)	6 (4.0%)	12 (8.1%)	8 (5.4%)	7 (5.3%)	22 (15.4%)
Persistent response[c]	2 (0.7%)	7 (1.6%)	1 (0.7%)	5 (3.4%)	3 (2.0%)	2 (1.5%)	5 (3.5%)
Indeterminate response[d]	2 (0.7%)	5 (1.1%)	2 (1.3%)	4 (2.7%)	2 (1.4%)	1 (0.8%)	8 (5.6%)
Transient response[e]	2 (0.7%)	7 (1.6%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	4 (3.0%)	9 (6.3%)
Peak post-baseline titer							
Low (<1,000)	5 (1.8%)	15 (3.4%)	4 (2.7%)	11 (7.4%)[i]	6 (4.1%)	7 (5.3%)	20 (14.0%)
Moderate (1,000-10,000)	1 (0.4%)	0	2 (1.3%)	0	0	0	1 (0.7%)
High (>10,000)	0	4 (0.9%)[g]	0	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)[g]
Treatment-boosted response[f]	1 (0.4%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
Neutralizing antibodies	2 (0.7%)	11 (2.5%)	3 (2.0%)	9 (6.1%)	5 (3.4%)	0	15 (10.5%)

a Either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.
c Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.
g Includes one patient with high titer ADA in the placebo group who was administered one dose of dupilumab
h Includes 24 weeks follow-up for Study EFC14146 and limited number patients with 12 weeks follow-up for Study EFC14280) and the no follow-up period Pooled 24-week treatment pool
i Includes one patient with low titer ADA in the placebo group who was administered one dose of dupilumab
Source: 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data [16.2.5.4.1.2.2] and [16.2.5.4.1.2.6]

デュピルマブ 300 mg q2w の 52 週間投与後の CRSwNP 患者の 5.4%が ADA 陽性であり、2.0%が持続性 ADA 反応を示し、3.4%が NAb 陽性であった（表 16）。本試験では、プラセボ群の患者の 4.0%が ADA 陽性であり、0.7%が持続性 ADA 反応を示し、2.0%が NAb 陽性であった。デュピルマブ 300 mg q2w の 52 週間投与後における治験薬投与下に発現した ADA 陽性（約 5%～6%）、持続性 ADA 反応（約 2%）、及び NAb 陽性（約 1～3%）の発現頻度は、CRSwNP 患者、AD 患者及び喘息患者集団を通して同様であった。CRSwNP 患者、AD 患者及び喘息患者における、ADA 及び NAb の発現頻度を併合して表 16に示す。

表 16 - CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者を対象とした 52 週間試験における ADA 発現頻度の要約（EFC14280 試験、EFC13579 試験及び R668-AD-1224 試験）

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC14280 (CRSwNP)		Study EFC13579 (Asthma)		Study AD-1224 (AD)		Combined CRSwNP, asthma and AD	
	Placebo (N=149)	300 mg q2w (N=148)	Placebo[g] (N=630)	300 mg q2w (N=626)	Placebo (N=305)	300 mg q2w (N=105)	All Placebo[h] (N=1084)	300 mg q2w (N=879)
Pre-existing ADA[a]	4 (2.7%)	4 (2.7%)	7 (1.1%)	9 (1.4%)	18 (5.9%)	3 (2.9%)	29 (2.7%)	16 (1.8%)
Treatment-emergent response[b]	6 (4.0%)	8 (5.4%)	22 (3.5%)	32 (5.1%)	20 (6.6%)	6 (5.7%)	48 (4.4%)	46 (5.2%)
Persistent response[c]	1 (0.7%)	3 (2.0%)	7 (1.1%)	13 (2.1%)	9 (3.0%)	2 (1.9%)	17 (1.6%)	18 (2.0%)
Indeterminate response[d]	2 (1.3%)	2 (1.4%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	7 (2.3%)	2 (1.9%)	22 (1.8%)	13 (1.5%)
Transient response[e]	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (1.9%)	9 (0.8%)	15 (1.7%)
High Titer	0	2 (1.4%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	1 (0.1%)	5 (0.6%)
Treatment-boosted response[f]	1 (0.7%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (1.0%)	5 (0.5%)	2 (0.2%)
Neutralizing antibodies	3 (2.0%)	5 (3.4%)	10 (1.6%)	14 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (1.0%)	15 (1.4%)	20 (2.3%)

a Either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.

b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.

c Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.

d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.

e Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.

f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

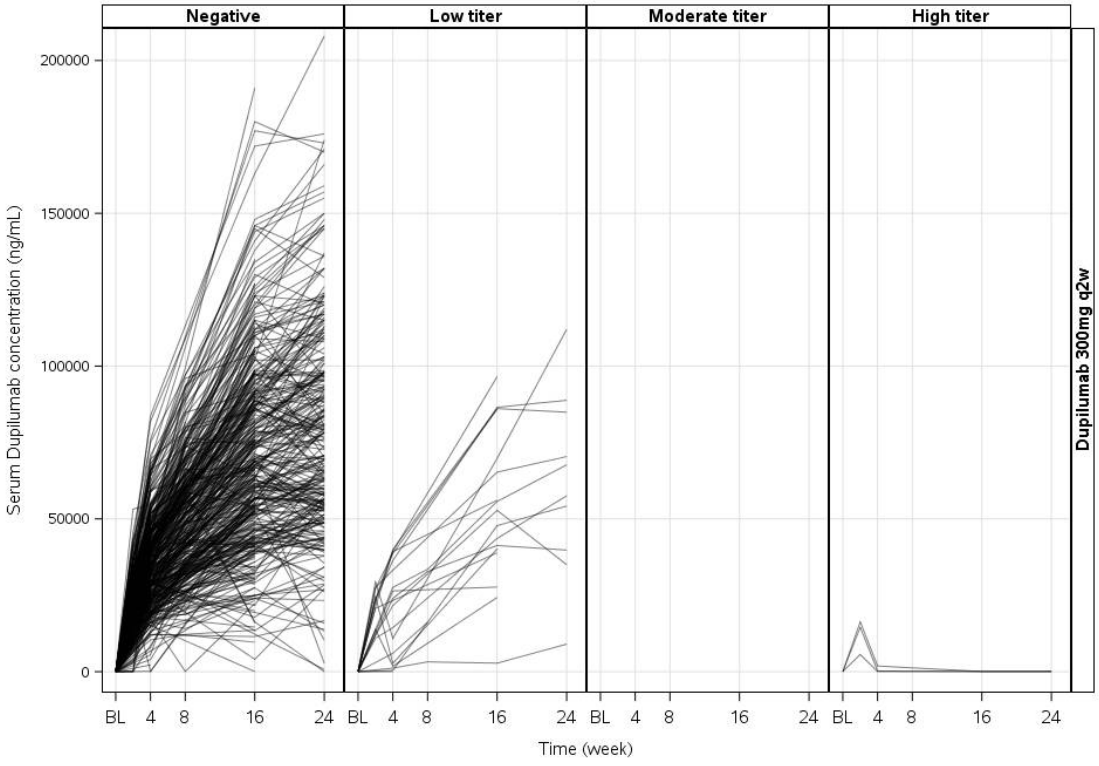
g Combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments in Study EFC13579

h Includes combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments in Study EFC13579

Source: Study EFC14280, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data [16.2.5.4.1.2.2] and [16.2.5.4.1.2.6]

治験薬投与下に発現した ADA 陽性患者の平均曝露量は ADA 陰性患者と比較して低かったが、低～中程度の抗体価の ADA 反応を示した患者における個々の曝露量は、概ね ADA 陰性患者の曝露量の範囲内であった（EFC14146 試験及び EFC14280 試験のデュピルマブ 300 mg q2w 群の併合データ）（図 20）。高抗体価の ADA 反応を示した極少数の患者（Week 20 で投与を中止した患者 1 名を含むデュピルマブ濃度のデータを有する 3 名）でデュピルマブ曝露量の著しい低下が認められ、デュピルマブ濃度は Week 4 以降に低下し、LLOQ を下回る又は LLOQ に近い定量値（0.078 mg/L）に留まった。同様に、300 mg q2w-q4w 投与の患者（EFC14280 試験）で、高抗体価の ADA 反応を示した患者のみで ADA と PK の関連が明らかであった。低～中程度の抗体価の ADA 陽性反応（Nab 陽性を含む）を示した患者では、有効性の欠如又は喪失の明らかなエビデンスは認められなかった。高抗体価の ADA 陽性を示し、薬物濃度が低かった患者 3 名中 2 名において、明らかな投与効果の欠如が認められた。POP PK 解析（POH0611）又は主要有効性評価項目の PK/PD 解析（POH0687）において、ADA は有意な共変量ではなかった点に注意が必要である。ADA 陽性患者の安全性プロファイルは、ADA 陰性患者と同様であった（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

図 20 - CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験での 300 mg q2w 投与時の ADA 抗体価のカテゴリー別の個々のデュピルマブ濃度推移（24 週間投与併合データ）



Dupilumab concentration results were not available for one patient in Study EFC14146 with high titer ADA and one patient in Study EFC14280 with low ADA titer. Both patients were randomized to the placebo group but administered one dose of dupilumab by error.

全体として、AD 及び喘息承認申請時に示したように、CRSwNP 患者の ADA 反応は、同一のデュピルマブの用量及び投与期間（300 mg q2w の 52 週間投与）における AD 患者及び喘息患者と同様であった。

5　全体の結論

デュピルマブの PK は健康被験者、CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 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%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）、非線形の標的介在性消失を示した。定常状態での最終投与後、血清中濃度が LLOQ 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。

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。Week 24 に 300 mg q2w から 300 mg q4w 投与に切り替えた場合に、切替え後の 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。

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、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）、並びに 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、CRSwNP 患者のデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。共変量による用量調節は必要ないと考えられた。

一般的な CRSwNP 治療薬の併用はデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった。

IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達阻害と一致して、デュピルマブ投与により、CRSwNP 患者の総 IgE、TARC 及びペリオスチンを含む Type 2 バイオマーカーの循環血中濃度が、プラセボに比べて顕著に低下した。Type 2 炎症バイオマーカーのこれらの低下は、300 mg q2w 及び 300 mg q2-q4w の両用法・用量で同様であった。これらのマーカーは、徐々に低下した IgE を除いて、300 mg q2w 投与 4 週間後にほぼ最大の抑制が示され、これらの効果は投与期間を通じて維持された。同様の所見が鼻汁中のエオタキシン-3、総 IgE 及び ECP といったバイオマーカーで認められ、副鼻腔及び鼻組織でのデュピルマブの直接的な効果が示唆された。さらに、デュピルマブ投与による尿中 LTE4 の低下がみられたことから、IL-4 及び IL-13 シグナルの阻害によって、肥満細胞の活性化に関連するエイコサノイドの代謝異常が減少していることが示唆された。IL-4 及び IL−13 の阻害と一致して、NSAID-ERD 合併患者部分集団で尿中 LTE4 の低下が認められた。

CRSwNP 患者における ADA 反応は、デュピルマブの用量及び投与期間が同じ場合の喘息患者及び AD 患者の ADA 反応と同様であった。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 NAb 陽性であった。52 週間試験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り、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。

CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験では、Week 24 時点の主要有効性解析において、300 mg q2w 投与により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。臨床試験のデータから、この用法・用量での投与を継続することは有効性の維持に必要であり（EFC14146 試験で治験薬投与終了後

に効果が失われたように）、Week 24 以降もこの用法・用量を継続した患者で多くの有効性評価項目、特に NPS 及び副鼻腔の混濁度（LMK）で漸増的なベネフィットが示された。これらのベネフィットは、Week 24 に 300 mg q2w 投与から q4w 投与に切り替えた患者と比較して、Week 24 以降も 300 mg q2w 投与を継続した患者で数値的に大きかった（EFC14280 試験）。さらに、副鼻腔炎、頭痛、鼻茸、及び喘息の TEAE が、Week 24 以降も 300 mg q2w 投与を維持した患者と比較して、Week 24 に 300 mg q2w 投与から q4w 投与に切り替えた患者でより多く報告された。このような安全性データは有効性データを支持し、300 mg q2w と比較して 300 mg q2w-q4w の用法・用量では、Week 52 までに疾患コントロールが十分達成できなかったことが示唆された。

PK/PD 解析の結果は、CRSwNP 患者の有効性の評価と一致した。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 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 時点で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た。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、NPS 反応に関する EC_{50}（1.75 mg/L）を超える定常状態のトラフ濃度を維持した患者の割合は、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た。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、標的介在性の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の濃度は、300 mg q2w 群（1.8%）と比較して 300 mg q2w-q4w 群ではより多くの患者（8.7%）が定量下限（0.078 mg/L）未満であった。

以上の臨床薬理データにより、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 投与が第 3 相試験の用法・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。

参 考 文 献

1. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015;64(2):121-30.
2. 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.
3. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Jul-Aug;4(4):565-72.
4. Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, Perez-Novo C, Holtappels G, Deruyck N, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. PLoS One. 2014 Jun 9;9(6):e97581. p. 8.
5. 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.
6. 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.
7. Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jun;12(3):237-42.
8. Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, Hirama 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Feb;21(1):23-30.
13. 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.
14. 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.

15. 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/.
16. 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.
17. Na HJ, Hamilton RG, Klion AD, Bochner BS. Biomarkers of eosinophil involvement in allergic and eosinophilic diseases: review of phenotypic and serum markers including a novel assay to quantify levels of soluble Siglec-8. J Immunol Methods. 2012 Sep 28;383(1-2):39-46. Epub 2012 Jun 6.
18. Venge P, Bystrom J, Carlson M, Hae Kakansson L, Karawacjzyk M, Peterson C, et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. Clinl Exper Allergy. 1999;29:1172-86.
19. Neves JS, Weller PF. Functional extracellular eosinophil granules: novel implications in eosinophil immunobiology. Curr Opin Immunol. 2009;21(6):694-9. Epub 2009 Aug 24. p.9.
20. Koh GCH, Shek LPC, Goh DYT, Van Bever H, Koh DSQ. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review. Respiratory Med. 2007;101:696-705. Epub 2006 Oct 10.
21. Milonski J, Zielinska-Blizniewska H, Przybylowska K, Pietkiewicz P, Korzycka-Zaborowska B, Majsterek I, et al. Significance of CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2), PERIOSTIN (POSTN) and INERLEUKIN-4 (IL-4) gene expression in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polys. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Dec;272(12):3715-20. Epub 2015 Jan 9.
22. Milonski J, Zielinska-Blizniewska H, Majsterek I, Przybylowska-Sygut K, Sitarek P, Korzycka-Zaborowska B, et al. Expression of POSTN, IL-4 and IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polys. DNA Cell Biol. 2015 May;34(5):342-9. Epub 2015 Feb 12.
23. Hamilton JD, Suarez-Farinas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Dec;134(6):1293-300.
24. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. Blood. 2012;119(16):3790-8. Epub 2012 Jan 18.
25. Sala A, Voelkel N, Maclouf J, Murphy RC. Leukotriene E4 elimination and metabolism in normal human subjects. J Biol Chem. 1990;265(35):21771-8.
26. Arm JP, O'Hickey SP, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E4 in subjects with aspirin-induced asthma. Am Rev Respir Dis. 1989 Jul;140(1):148-53.
27. Narayanankutty A, Resendiz-Hernandez JM, Falfan-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). Clin Biochem. 2013 May;46(7-8):566-78. Epub 2012 Dec 13.

28. Lee TH, Christie PE. Leukotrienes and aspirin induced asthma. Thorax. 1993;48(12):1189-90.
29. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2004 Feb;113(2):277-83.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性（鼻茸）

Total number of pages: 236

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性（鼻茸） **1**

表　目　次 **6**

図　目　次 **10**

略号と用語の定義 **13**

1　背景及び概観 **16**

1.1　緒言 16

1.1.1　背景 16

1.1.1.1　現行のガイドライン及び治療状況 17

1.1.1.2　医療上の必要性及びデュピルマブの使用根拠 18

1.1.2　対象患者 19

1.1.3　開発の経緯 19

1.2　試験の方法 20

1.2.1　試験の目的 21

1.2.2　試験デザイン 22

1.2.2.1　対照群及び基礎治療 23

1.2.2.2　患者集団 24

1.2.3　有効性評価及びパラメータ 24

1.2.3.1　評価期間の定義並びに主要及び（主な）副次有効性評価項目 25

1.2.4　データ解析の考察 30

1.2.4.1　データの表示 30

1.2.4.2　統計解析手法（EFC14146 試験及び EFC14280 試験） 30

1.2.4.3　併合解析 33

2 個々の試験結果の要約 41

2.1 ACT12340 試験（POC 試験） 41

2.1.1 主要有効性評価項目の結果 41

2.1.2 副次有効性評価項目の結果 44

2.2 EFC14146 試験 44

2.2.1 有効性の結果 46

2.2.1.1 主要有効性評価項目（NPS 及び鼻閉重症度スコア） 48

2.2.1.2 主な副次有効性評価項目 51

2.2.1.3 24 週間の後観察期間における有効性の結果 56

2.2.1.4 喘息／NSAID-ERD 合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析 56

2.3 EFC14280 試験 63

2.3.1 有効性の結果 64

2.3.1.1 主要有効性評価項目（NPS 及び鼻閉重症度スコア） 67

2.3.1.2 主な副次有効性評価項目 70

2.3.1.3 Week 52 時点の有効性の結果 75

2.3.1.4 喘息／NSAID-ERD 合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析 80

3 全試験を通しての結果の比較と解析 88

3.1 試験対象集団 88

3.1.1 患者の内訳 88

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 89

3.1.2.1 人口統計学 89

3.1.2.2 ベースラインの疾患特性 97

3.1.2.3 その他の基準値の特性 106

3.1.2.4 病歴／既往歴の特性 110

3.1.2.5 関連する前治療及び併用薬／併用療法 118

3.1.2.6 コンプライアンス 118

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 120

3.2.1 主要有効性評価項目 125

3.2.1.1 NPS で評価した鼻茸サイズに対する投与効果 125
3.2.1.2 毎日評価する鼻閉重症度スコアで評価した鼻閉に対する効果 129
3.2.2 主な副次有効性評価項目 133
3.2.2.1 CT 画像による LMK スコアで評価した副鼻腔の混濁度に対する投与効果 133
3.2.2.2 TSS で評価した CRSwNP 症状に対する投与効果 141
3.2.2.3 UPSIT を用いた嗅覚に対する投与効果 146
3.2.2.4 毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアを用いて評価した嗅覚障害の重症度に対する投与効果 152
3.2.2.5 SNOT-22 を用いて評価した HRQoL に対する投与効果 157
3.2.3 併合解析における多重性の調整下の主な副次評価項目 162
3.2.3.1 救済治療を必要とした患者の割合 — 併合 ITT 集団（EFC14146 試験及び EFC14280 試験） 162
3.2.3.2 喘息合併患者における FEV_1 に対する投与効果 — 併合 ITT 集団（多重性調整） 175
3.2.4 その他の副次有効性評価項目 180
3.2.4.1 Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量 180
3.2.4.2 Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量 185
3.2.4.3 Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量 190
3.2.5 部分集団における結果の比較 194
3.2.5.1 喘息の病歴を有する患者における有効性 196
3.2.5.2 NSAID-ERD 合併患者における有効性 202
3.2.5.3 副鼻腔手術歴を有する患者における有効性 202
3.2.5.4 人口統計学的特性及び基準値特性に基づくその他の部分集団 203
3.2.6 薬力学的評価 212
3.2.7 抗薬物抗体及び有効性 213
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 220
4.1 有効性に基づく推奨用法・用量 220
5 効果の持続、耐薬性 222
5.1 NPS のベースラインからの変化量 222

5.2 鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 223

5.3 副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量 224

5.4 その他の副次評価項目のベースラインからの変化量 226

6 有効性の全般的結論 228

参 考 文 献 232

表 目 次

表 1 - 臨床的有効性で示す CRSwNP 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の一覧 20

表 2 - EFC14146 試験及び EFC14280 試験の主な選択基準及び除外基準 24

表 3 - EFC14280 試験及び EFC14146 試験における主要及び副次評価項目 26

表 4 - 有効性併合解析のためのプラセボ対象試験データの併合：Week 24 時点の比較 34

表 5 - 有効性併合解析のためのプラセボ対象試験データの併合 : 投与期間中に救済治療を必要とした患者の割合及び time-to-event の評価項目におけるデュピルマブ 300 mg q2w とプラセボの比較 34

表 6 - 2 試験併合 ITT 集団での有効性評価項目の一覧 35

表 7 - 主要有効性結果の要約 – ITT 集団（ACT12340 試験） 42

表 8 - 階層検定手順における全評価項目の結果の要約（EFC14146 試験） 47

表 9 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14146 試験）60

表 10 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14146 試験） 61

表 11 - 鼻茸手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14146 試験） 62

表 12 - 階層検定手順における全評価項目の結果の要約（EFC14280 試験） 65

表 13 - Week 52 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験） 78

表 14 - Week 24 から Week 52 までの有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験） 79

表 15 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験） 83

表 16 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験） 85

表 17 - 鼻茸手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験） 86

表 18 - 患者の内訳 – 併合 ITT 集団 88

表 19 - 人口統計学及び患者特性（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 90

表 20 - ベースラインの人口統計学的特性 – 併合 ITT 集団 95

表 21 - ベースラインの疾患特性（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 98

表 22 - ベースラインの疾患特性 – 併合 ITT 集団 103

表 23 - ベースラインの Type 2 炎症バイオマーカー（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ランダム化集団 107

表 24 - ベースラインの Type 2 炎症バイオマーカー – 併合 ITT 集団 109

表 25 - CRSwNP の病歴の要約 – 併合 ITT 集団 111

表 26 - 喘息／NSAID-ERD 合併症の病歴 – 併合 ITT 集団 113

表 27 - ベースラインの Type 2 炎症性合併症の病歴 – 併合 ITT 集団 116

表 28 - 治験薬投与のコンプライアンス – 併合 ITT 集団 119

表 29 - MFNS 投与のコンプライアンス – 併合 ITT 集団 119

表 30 - 階層検定手順での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約 – ITT 集団 122

表 31 - 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の比較（EFC14280 試験、EFC14146 試験及び併合）– ITT 集団 124

表 32 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 126

表 33 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 128

表 34 - 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（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 130

表 35 - 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 – 併合 ITT 集団 131

表 36 - Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 134

表 37 - Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 140

表 38 - Week 24 時点の全症状スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 142

表 39 - Week 24 時点の全症状スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 145

表 40 - Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 148

表 41 - Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 151

表 42 - 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 – ITT 集団 153

表 43 - 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 – 併合 ITT 集団 157

表 44 - Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 159

表 45 - Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 161

表 46 - 治験薬投与期間中に SCS 投与又は鼻茸手術を受けた患者の割合– 併合 ITT 集団 162

表 47 - 治験薬投与期間中に SCS 投与を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団 164

表 48 - 治験薬投与期間中に SCS 投与を受けた患者の要約 – 併合 ITT 集団 166

表 49 - 治験薬投与期間中に鼻茸に対する SCS 投与を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団 167

表 50 - 治験薬投与期間中に呼吸器疾患に対する SCS 投与を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団 169

表 51 - 治験薬投与期間中の SCS の総投与量、投与期間及び投与コース数 – 併合 ITT 集団 171

表 52 - 治験薬投与期間中に副鼻腔手術を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団 174

表 53 - 喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 176

表 54 - Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 181

表 55 - Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 185

表 56 - Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 187

表 57 - Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 189

表 58 - Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団 191

表 59 - Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 193

表 60 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目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 197

表 61 - 喘息合併患者における Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団 198

表 62 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目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 202

表 63 - 副鼻腔手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目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 202

表 64 - ADA の有無による Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ADA 集団 ... 214

表 65 - ADA の有無による 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 – 併合 ADA 集団 217

図　目　次

図 1 - 鼻内視鏡検査による鼻茸スコア 28

図 2 - 主要及び選択された副次評価項目の階層検定順序 40

図 3 - 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（EFC14146 試験） 51

図 4 - Week 24 時点の全症状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（EFC14146 試験） 53

図 5 - 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の累積分布関数 – ITT 集団（EFC14146 試験） 55

図 6 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果– ITT 集団（EFC14146 試験） 57

図 7 - 疾患特性別部分集団における 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に対する投与効果– ITT 集団（EFC14146 試験） 58

図 8 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果– ITT 集団（EFC14146 試験） 59

図 9 - 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） 70

図 10 - Week 24 時点の全症状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） 72

図 11 - 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の累積分布関数 – ITT 集団（EFC14280 試験） 74

図 12 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果 – ITT 集団（EFC14280 試験） 80

図 13 - 疾患特性別部分集団における 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に対する投与効果 – ITT 集団（EFC14280 試験） 81

図 14 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果 – ITT 集団（EFC14280 試験） 82

図 15 - Week 24 までの Visit ごとの鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）– 併合 ITT 集団129

図 16 - Week 24 までの Visit にごと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）– 併合 ITT 集団 132

図 17 - デュピルマブ群の患者における副鼻腔規定部位ごとのベースライン及び Week 24 時点の LMK スコア（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 136

図 18 - プラセボ群の患者における副鼻腔規定部位ごとのベースライン及び Week 24 時点の LMK スコア（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 138

図 19 - Week 24 までの月ごとの全症状スコアのベースラインからの変化量（調整平均）（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 144

図 20 - Week 24 時点の UPSIT スコアによ嗅覚障害患者の割合（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 150

図 21 - Week 24 までの月ごと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）（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 155

図 22 - 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 K-M 曲線 – 併合 ITT 集団163

図 23 - 治験薬投与期間中に初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 曲線 – 併合 ITT 集団 165

図 24 - 治験薬投与期間中に鼻茸に対して初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 曲線 – 併合 ITT 集団168

図 25 - 治験薬投与期間中に呼吸器疾患に対して初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 曲線 – 併合 ITT 集団 170

図 26 - 治験薬投与期間中に初めて副鼻腔手術を受けるまでの期間の K-M 曲線 – 併合 ITT 集団 175

図 27 - 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（調整平均）（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 177

図 28 - 喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 179

図 29 - Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS による重症度ごとの患者の割合（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 183

図 30 - 病歴ごとの Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 194

図 31 - 病歴ごとの 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 195

図 32 - 病歴ごとの 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 196

図 33 - 喘息合併患者における Week 24 までの Visit ごとの ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団 199

図 34 - 喘息合併患者における Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 201

図 35 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 204

図 36 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き） 205

図 37 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き） 206

図 38 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 207

図 39 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き） 208

図 40 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き） 209

図 41 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団 210

図 42 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き） 211

図 43 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き） 212

図 44 - Visit ごとの両側鼻茸スコアのベースラインからの変化量（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 223

図 45 - 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（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 224

図 46 - Visit ごとの LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）（EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで）– ITT 集団 225

略号と用語の定義

略号	English	日本語
ACQ-6	asthma control questionnaire-6	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
AERD	aspirin-exacerbated respiratory disease	アスピリン増悪呼吸器疾患
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	体格指数
BID	twice daily	1 日 2 回
CCL	CC chemokine ligand	
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CRSsNP	chronic rhinosinusitis without nasal polyps	鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computerised tomography	コンピュータ断層撮影
ECP	eosinophil cationic protein	好酸球カチオン性タンパク
EQ-5D	european quality of life working group health status measure 5 dimensions	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
ICS	inhaled corticosteroid	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-4Rα	interleukin-4 receptor alpha subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
INCS	intranasal corticosteroid	鼻噴霧用ステロイド薬
ISE	integrated summary of efficacy	
ITT	intent-to-treat	
K-M	Kaplan-Meier	
LABA	long-acting beta2-agonists	長時間作用性 β2 刺激薬

略号	English	日本語
LMK	lund-mackay	
LTE4	leukotriene E4	ロイコトリエン E4
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に重要な最小変化量
MFNS	mometasone furoate nasal spray	モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液
MI	multiple imputation	多重代入
MMRM	mixed-effect model with repeated measures	
NAb	neutralizing antibodies	中和抗体
NPIF	nasal peak inspiratory flow	最大鼻吸気流量
NPS	nasal polyp score	鼻茸スコア
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
OR	odds ratio	オッズ比
PMM	pattern mixture modeling	
POC	proof of concept	プルーフ・オブ・コンセプト
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
QD	once a day	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
qw	once weekly	毎週 1 回
q2w	every 2 weeks	隔週 1 回
q4w	every 4 weeks	4 週毎に 1 回
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCS	systemic corticosteroid	全身性ステロイド薬
SE	standard error	標準誤差
SF-36	36-item short-form health survey	
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	
TE-ADA	treatment-emergent ADA	治験薬投与下に発現した抗薬物抗体
Th2	type 2 helper T cell	2 型ヘルパーT 細胞
TSS	total symptoms score	全症状スコア

略号	English	日本語
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
WOCF	worst-observation carried forward	

1　背景及び概観

1.1　緒言

1.1.1 背景

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、慢性副鼻腔炎は鼻副鼻腔内視鏡検査での鼻茸の有無により 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(2)。

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(3)。また、その有病率は最大で成人集団の 4%に及ぶ。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。鼻茸が大きくなると、鼻腔内に突出し鼻腔を閉塞させる(4)。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。

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、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(5)(6)。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インターロイキン（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(7)。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(8)(9)(10)。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(11)。

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。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(12)(13)。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(14)、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(15)。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 は Type 2 炎症性疾患を併発することが多い。そのうち最も頻度の高い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(16)(17)(18)(19)(20)(21)。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(22)。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(23)。また、CRSwNP の存在は、コントロールがより困難な喘息と関連している。成人発症喘息患者の約 19%から 39%の患者が鼻茸を有する(24)(25)(26)。

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(3)(19)(27)(28)。CRSwNP 患者における NSAID 過敏喘息（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(29)。

1.1.1.1 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。また、上気道疾患のコントロールは喘息コントロールの改善を伴うことが多いため、CRSwNP 患者の 40%～67%に併発する Type 2 炎症性疾患である喘息を同時にコントロールすることも、重要な治療目標である。

様々な地域の CRSwNP 治療ガイドライン(2)(16)(30)(31)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(2)。現在、CRSwNP の臨床症状全体に対処する承認された治療薬はない。

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）が鼻茸に対する治療薬として承認されているが、現在、CRSwNP に対する治療薬として承認されたものはない。鼻用ステロイド薬により鼻アレルギー症状は改善するが、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、CRSwNP の症状の多くに対しては効果が認められない(32)。鼻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、更には鼻用ステロイド薬が味覚障害や嗅覚障害に直接関与している可能性もある(33)。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。ステロイド点鼻薬は、鼻

副鼻腔内によく広がり、また高用量であるため噴霧剤よりも効果があるが、視床下部・下垂体・副腎（HPA）系の抑制のリスク増大を伴うため、長期使用が制限される(32)。

局所ステロイド薬に比べ全身性ステロイド薬（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 に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(21)。鼻用ステロイド薬や SCS の短期使用、他の薬物療法（局所又は全身性抗菌薬）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。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(34)、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(35)(36)。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(37)。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(38)、脳脊髄液漏(2)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。手術を繰り返すことで合併症のリスクが高まることに加え、手術後の再発率が高く、手術後の改善も不完全であることから、効果的な治療法を利用できるようになることが切実に求められている。

1.1.1.2 医療上の必要性及びデュピルマブの使用根拠

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。既存の治療選択肢では、症状や QoL の持続的な改善が得られず、疾病負荷も軽減されないことが多い。鼻用ステロイド薬は、症状軽減が不十分であり、鼻茸サイズに対しての効果は軽微であり、副鼻腔の疾患要素に対して最小限の効果しかない。局所ステロイド治療にもかかわらず症状が持続する患者は、SCS による治療を繰り返し受けることが多く（よく知られている重大な副作用を伴う）、救済治療として副鼻腔手術を繰り返すが、症状軽減が不十分で再発率が高い。

現在の治療法では、CRSwNP 患者の上気道及び下気道粘膜の広範な Type 2 炎症への対処が十分ではない。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）といった他の Type 2 炎症性疾患による負荷に対する意味のある有用性は認められない。鼻用ステロイド薬は、疾患要素の鼻茸のみが適応となっており、鼻茸が生じる副鼻腔には浸透しない。前述のように嗅覚障害につながる原因を考慮すると、Type 2 炎症の全身療法と、その結果得られる上気道全体での粘膜浮腫の軽減が、嗅覚を改善するために必要な可能性がある。既存治療は、上気道の炎症には対処しないため、症状を長期間コントロールすることや鼻茸の再発を減らすことはなく、患者の QoL は低下している。そのため、CRSwNP 患者では、鼻茸を生じさせる慢性副鼻腔炎において中心的役割を果たす病態生理学的機構を標的とした治療選択肢に対するアンメットメディカルニーズが存

在する。この新たな治療選択肢により、長期的に疾患をコントロールし、QoL の持続的改善をもたらし、嗅覚機能を回復させ、鼻茸の再発を予防し、SCS 及び手術の必要性を低下させ、上気道及び下気道の Type 2 炎症性疾患をコントロールできる可能性がある。

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える必要がある。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(39)。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(40)(41)。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(42)。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。鼻腔及び副鼻腔の Type 2 炎症性疾患として CRSwNP をより理解するとともに、免疫調節治療薬を使用して臨床で疾患コントロールを達成し維持することが、新しい医学的アプローチの焦点となっている(39)。

デュピルマブは、IL-4 受容体及び IL-13 受容体複合体に共通する IL-4 受容体 α サブユニット（IL-4Rα）に特異的に結合することにより IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する、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。デュピルマブの作用機序に基づき、CRSwNP 患者を対象として、鼻噴霧用ステロイド薬へ追加投与したデュピルマブの有効性を検証するために臨床開発プログラムが計画された。第 2 相試験（ACT12340 試験）は、CRSwNP 患者に対するデュピルマブ投与のプルーフ・オブ・コンセプト（POC）を確立した。

本概要は、デュピルマブの CRSwNP 患者対象試験で得られた有効性データの総合評価として、2 つの第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の個々の結果、及び併合解析結果を主に示す。補助的な有効性データとして、第 2 相 POC 試験である ACT12340 試験の結果についても2.1項に示す。ACT12340 試験の治験総括報告書（CSR）は AD の承認申請資料に添付した。

1.1.2 対象患者

デュピルマブの臨床開発プログラムは、既存の薬物療法や手術ではコントロール不十分な CRSwNP 患者に対する有効性を裏付けるために計画された。

1.1.3 開発の経緯

CRSwNP に対するデュピルマブの臨床開発プログラムは、3 つの臨床試験で構成される。これらの試験（第 2 相 POC 試験 1 試験［ACT12340 試験］並びに第 3 相試験 2 試験［EFC14146 試験及び EFC14280 試験］）では合計 784 名の患者が登録され、本概要でこれらの試験を要約する。試験デザインを表 1 に示す。

CRSwNP 患者に対するデュピルマブの効能追加申請の主要なデータとなる第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）は、北米（米国、カナダ）、欧州、ラテンアメリカ、日本及びオーストラ

リアを含む世界 25 ヵ国で実施された。これらの第 3 相プラセボ対照試験は、既存の薬物療法（鼻用ステロイド薬、SCS）や副鼻腔手術ではコントロール不十分な重度の CRSwNP を有する成人患者を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬（INCS）による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg を隔週 1 回（q2w）投与したときの有効性を評価するためのエビデンスとなる。

デュピルマブは、Type 2 炎症を特異的に標的とする新しい全身性治療薬として、既存治療と比べて CRSwNP のコントロールを改善する可能性がある。第 3 相臨床開発プログラムは、CRSwNP の特徴である全ての疾患要素（すなわち、鼻茸、根底にある慢性的な副鼻腔炎及び副鼻腔炎の全般的症状）並びに喘息などの併存疾患を有する患者における疾患の改善に対し、既存の薬物療法（INCS）に追加投与したときのデュピルマブの有効性を、INCS 単独投与と比較して評価するために計画された。

第 3 相プラセボ対照試験のデザインの概略を1.2項に示す。3 つの臨床試験の有効性の主な結果は2項に要約し、第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の有効性の結果の比較は3項に示す。有効性に関連した推奨用法・用量は4項に要約する。EFC14280 試験の Week 52 までの長期有効性及び EFC14146 試験の Week 24 から Week 48 までの治験薬投与終了後のデータは、2項に個々の試験結果として、5項に両試験結果を併せて示す。

1.2 試験の方法

本概要で示す臨床試験の主な試験デザインを表 1に要約する。CRSwNP に対するデュピルマブの開発プログラムにおける全ての臨床試験は Module 5.2 に示す。

これらの試験デザインの詳細は、個々の CSR に記載されている。

表 1 - 臨床的有効性で示す CRSwNP 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験の一覧

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	内視鏡下鼻茸スコアについて、CRSwNP 治療における MFNS による基礎治療下でのデュピルマブ 300 mg qw の有効性をプラセボと比較して評価する。 (主要評価項目：Week 16 時点の内視鏡下鼻茸スコア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)

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 3 相試験			
EFC14146 (SINUS-24) 完了	CRSwNP 患者を対象に、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、鼻閉重症度スコア及び内視鏡下鼻茸スコアの減少効果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 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量、③Week 24 時点の 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[c]	CRSwNP 患者を対象に、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、鼻閉重症度スコア及び内視鏡下鼻茸スコアの減少効果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 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量、③Week 24 時点の 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-q4w: 148 名)[b]

CRSwNP=両側性鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、MFNS =モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液、qw=毎週 1 回, q2w=2 週に 1 回、q4w=4 週に 1 回

a 本申請のためのデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]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った。

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。

1.2.1 試験の目的

ACT12340 試験は、CRSwNP 患者を対象に、デュピルマブ 300 mg を週 1 回 16 週間皮下投与（Day 1 に 600mg の初回用量を投与）したときの有効性をプラセボと比較して評価することを目的とした POC 試験であった。この試験の主要目的は、内視鏡下鼻茸スコア（NPS）について、両側性鼻茸の治療におけるデュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。副次目的は、副鼻腔炎の症状、CT 画像による副鼻腔の混濁度の変化、患者報告アウトカム（PRO）及び QoL、並びに安全性についてデュピルマブを評価することであった。

第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の主要目的は、CRSwNP 患者を対象に、INCS による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg q2w 投与したときの有効性を、鼻閉重症度スコア及び内視鏡下 NPS の低下についてプラセボと比較して評価することであった（主要評価項目）。両試験の副次目的は、副鼻腔 CT 画像による Lund-Mackay（LMK）スコアで評価する副鼻腔の混濁度（日本においては主要評価項目）、毎日の全症状スコア（TSS）で評価する副鼻腔炎症状、毎日の症状の主観的評価及

びペンシルベニア大学嗅覚識別検査（UPSIT）を用いた客観的評価による嗅覚の改善について、デュピルマブの有効性を評価することであった。その他の副次目的は、22 項目の副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）を用いた疾患特異的な健康関連の生活の質（HRQoL）の改善及び安全性を評価することであった。

EFC14280 試験ではまた、デュピルマブの 2 つの投与レジメン（Week 52 まで 300 mg q2w 投与、又は Week 24 まで 300 mg q2w 投与後 Week 52 まで 300 mg 4 週毎に 1 回［q4w］投与）の有効性を評価した。

主な副次目的に、CRSwNP に対する SCS 投与及び手術の必要性の低下、並びに喘息合併患者における肺機能のベースラインからの変化の評価も含めた。

主要及び主な副次評価項目は、CRSwNP の特徴である副鼻腔炎及びポリープ形成の徴候及び症状の全て、すなわち鼻茸の大きさの縮小、副鼻腔 CT 画像による慢性的な副鼻腔炎の改善、副鼻腔炎の臨床症状の改善、及び喘息合併患者でのベネフィットにおいて、デュピルマブの有効性を確立することを目的とした。

1.2.2 試験デザイン

以下のサブセクションでは、第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）のデザインに重点を置き、主に類似点と相違点を示す。

EFC14146 試験は、両側性鼻茸患者を対象に INCS による基礎治療下でデュピルマブを評価する 24 週間、国際共同、多施設共同、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。適格と判断された患者約 240 名は、デュピルマブ 300 mg q2w 投与又はプラセボ投与のいずれかに 1:1 でランダム化された。喘息／NSAID-ERD の状態（病歴に基づく有無）、手術歴（有無）及び地域を層別因子としてランダム化した。喘息又は NSAID-ERD の病歴がない患者及び手術歴がない患者は、全体の約 50%に制限した。本試験は、4 週間の治験導入期間、24 週間のデュピルマブ／プラセボ投与期間、及び 24 週間の後観察期間の 3 つの期間で構成され、各患者の総治験参加期間は最大 52 週間であった。

EFC14280 試験は、両側性鼻茸患者を対象に INCS による基礎治療下でデュピルマブを評価する 52 週間、国際共同、多施設共同、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。適格と判断された患者約 360 名は、以下の 3 つの投与群のいずれかに 1:1:1 でランダム化された。

- 投与群 A：Week 52 までデュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与
- 投与群 B：Week 24 までデュピルマブ 300 mg q2w、以降 Week 52 まで 300 mg q4w 皮下投与
- 投与群 C：Week 52 までデュピルマブに対応するプラセボ q2w 皮下投与

この試験は、4 週間の治験導入期間、52 週間のデュピルマブ／プラセボ投与期間、及び 12 週間の後観察期間の 3 つの期間で構成され、各患者の総治験参加期間は最大 68 週間であった。EFC14146 試験と同じ層別因子を用いた。喘息又は NSAID-ERD の病歴がない患者並びに手術歴がない患者は、全体

の約 50%に制限した。しかし、両試験において、患者の多くは喘息及び NSAID-ERD を合併し、手術歴を有していたことから、これらの特定の病歴がない患者の登録は予め規定した制限に達しなかった。

両試験において、患者は、音声応答システム又はインターネット Web 登録システムを用いて、デュピルマブの 2 つの投与レジメン又はプラセボにランダム化された。

二重盲検試験デザインに従い、患者、治験責任／分担医師、及び実施医療機関のスタッフは治験薬について盲検化され、ランダム化した治験薬コードにアクセスすることはできなかった。両試験においてデュピルマブとプラセボは、同じガラス製プレフィルドシリンジで提供された。

1.2.2.1 対照群及び基礎治療

両試験は、バイアスを最小限に抑え、有効性及び安全性を比較するための非実薬対照群を設けた二重盲検、プラセボ対照試験であった。

両試験において試験期間中、患者は INCS の用量を変更せずに基礎治療を継続した。患者は、モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（MFNS）（ナゾネックス点鼻液）を各鼻孔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）を 1 日 2 回（BID）（1 日合計 400 µg）投与した。BID 投与に耐えられない場合は、1 日 1 回（QD）投与を継続した。患者は MFNS の用量を電子日誌に記録した。

1.2.2.1.1 併用可能薬及び救済治療

両試験において、実際の臨床現場の状況を反映するために、治験薬投与期間及び治験薬投与終了・中止後の観察期間中、治験責任／分担医師は以下の救済治療／医学的介入を検討することが可能であった（臨床的な判断に基づき、医学的介入を必要とする徴候又は症状が悪化した場合）。

- 生理食塩水による鼻洗浄及び全身性抗菌薬の投与（急性感染の場合 2 週間以内）
- SCS の短期投与（プレドニゾン又はプレドニゾロンを 2 週間以内）
- 鼻茸に対する副鼻腔手術
  POC 試験の結果より、手術前に治療効果発現を確認するために 8 週間の治験薬投与が推奨された。

試験中に手術以外の救済治療を受けた患者は、治験責任／分担医師が治験薬投与中止を判断した場合を除き、治験薬投与を継続することができた。SCS による治療を開始する前に、患者は、鼻内視鏡検査及び PRO を含む臨床評価のために実施医療機関へ来院した。

いずれの試験においても、基礎治療及び救済治療に加え、抗生物質の短期投与（2 週間未満）、短時間及び長時間作用性 β2 刺激薬（LABA）、長時間作用性抗コリン薬、メチルキサンチン、吸入ステロイド薬（ICS）、及び全身性抗ヒスタミン剤の併用が可能であった。さらに、スクリーニング前から治療を受けている患者のみ、ロイコトリエン拮抗薬／修飾薬、及びアレルゲン免疫療法も許容された。

詳細は Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 8.4.8.2]及び EFC14280 [Section 8.4.8.2]に示す。

1.2.2.2 患者集団

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2に要約する。

表 2 - EFC14146 試験及び EFC14280 試験の主な選択基準及び除外基準

選択基準	
診断基準	両側性の鼻茸を有する患者で、過去 2 年以内に SCS の治療歴を有する、及び／又は SCS に対し禁忌又は忍容性が認められない、及び／又は鼻茸手術歴を有する患者で、さらに以下の規定を満たす患者 • 治験導入時（Visit 1）における内視鏡下での両側の NPS が最大値 8 のうち 5 以上（各鼻腔のスコアはそれぞれ 2 以上） • 以下の症状が持続している（Visit 1 の前 8 週間以上にわたり） - Visit 1 に中等度又は重度の症状（スコア 2 又は 3）を伴う鼻閉及びランダム化時（Visit 2）に週平均重症度が 1 を超える - 嗅覚障害や鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）などのその他の症状
年齢	18 歳以上
除外基準	
治験薬投与前	以下の投与を受けた患者 • 炎症性疾患又は自己免疫疾患を治療する目的の生物学的製剤／全身性免疫抑制剤：Visit 1 の前 2 か月以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間 • 全ての開発中のモノクローナル抗体：半減期の 5 倍又は半減期が不明な場合は Visit 1 の前 6 か月以内 • 抗免疫グロブリン E 療法（オマリズマブ）：Visit 1 の前 130 日以内 • ロイコトリエン拮抗薬／修飾薬：Visit 1 の 30 日以上前から継続的に治療を受けている場合を除く • アレルゲン免疫療法：Visit 1 の前 3 か月以内に開始
FEV_1	一秒量（FEV_1）が予測正常値の 50%以下である患者は除外した。
手術歴	スクリーニング前 6 か月間以内に何らかの鼻腔内及び／又は副鼻腔手術（ポリープ切除を含む）を受けた患者、並びに NPS の評価を困難なものとする鼻の壁構造を変化させる鼻副鼻腔手術歴を有する患者は除外した。
併存する状態／合併症	上顎洞後鼻孔ポリープ、鼻中隔偏位（少なくとも片側の鼻腔が閉塞）、急性副鼻腔炎、鼻腔感染又は上気道感染、進行中の薬物性鼻炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャーグ・ストラウス症候群）、多発血管炎を伴う肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）、ヤング症候群、カルタゲナー症候群又は他の線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症の合併、放射線学的に疑われる又は確定診断された浸潤性又は進展性真菌性副鼻腔炎

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

CRSwNP 患者は、様々な徴候及び症状を経験しており、この疾患を抱えた生活は身体的、社会的及び心理的に重大な影響を及ぼしていると報告している(12)(13)(43)(44)(45)(46)。それゆえ、病状を包括

的に理解するために、また、治験薬を評価するために、客観的な臨床アウトカムと主観的な PRO を組み合わせて評価することが不可欠である。

第 3 相試験における主要目的及び主な副次目的の評価には、鼻内視鏡検査で評価する鼻茸の負荷、CT 画像で評価する副鼻腔の混濁度（LMK スコア）及び嗅覚検査（UPSIT）で評価する嗅覚機能を含めた。

客観的指標である鼻内視鏡検査、副鼻腔 CT 画像及び嗅覚検査で評価された投与効果を補完するために、第 3 相試験では多数の PRO を用いて、疾患の重症度及び影響に関する患者の主観的評価を実施した。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験では、患者は毎日、主な副鼻腔炎症状の重症度を電子日誌で報告した。この電子日誌は、本プログラムのために開発され、鼻閉、嗅覚障害、後鼻漏及び前鼻漏を測定する 4 項目で構成されていた。これら 4 項目から、複合的な TSS を算出した。電子日誌は ACT12340 試験において十分な信頼性、妥当性及び感度を示しており、EFC14146 試験及び EFC14280 試験で使用された。電子日誌の心理測定的な妥当性は、EFC14146 試験及び EFC14280 試験の併合データを用いて確認した。電子日誌の開発及び心理測定的な妥当性確認の概要は Module 5.3.5.4 [PRO - Patient Reported Outcomes Assessment – Symptoms E-Diary]に示す。いずれの試験も、電子日誌の鼻閉症状に関する項目を用いて主要評価項目である鼻閉を評価し、嗅覚障害に関する項目を用いて主な副次評価項目である毎日評価する嗅覚障害の重症度を評価した。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験では、その他の明確で、信頼性が高く、確立された PRO の評価指標（HRQoL を測定するための SNOT-22、喘息合併患者における喘息コントロールを評価する喘息の管理に関するアンケート、6 項目［ACQ-6］）を用いて、事前に規定した主な副次評価項目及びその他の副次評価項目を評価した。これらの評価指標に関する情報は Module 5.3.5.4 [PRO - Patient Reported Outcomes Assessment – Symptoms E-Diary]に示す。両試験ではまた、副鼻腔炎（全体的な副鼻腔炎のビジュアルアナログスケール［VAS］）及び健康状態（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］）を包括的に理解するための PRO 評価指標も用いた。これらは、CRSwNP 集団における信頼性及び妥当性がまだ実証されておらず、CRSwNP に対する投与効果を明確にするために広く用いられているものではないため、探索的に用いられた。

1.2.3.1 評価期間の定義並びに主要及び（主な）副次有効性評価項目

1.2.3.1.1 EFC14146 試験及び EF14280 試験

Week 24 時点の主要及び副次有効性評価項目は、EFC14146 試験と EFC14280 試験で同様であった。EFC14146 試験の治験薬投与期間は 24 週間であったが、EFC14280 試験の治験薬投与期間は 52 週間であったため、EFC14280 試験では Week 52 時点の有効性評価も実施した。EFC14280 試験では 3 つの投与群（投与群 A：デュピルマブ 300 mg q2w を 52 週間投与、投与群 B：Week 24 までデュピルマブ 300 mg q2w 投与後 Week 52 まで 300 mg q4w 投与、投与群 C：プラセボ）を設定し、デュピルマブの投与レジメンを 300 mg q2w から q4w に切り替えた際の影響も評価した。投与効果の差を確認するために、

Week 24 から Week 52 の投与効果を、デュピルマブ 300 mg q2w 投与（投与群 A）とデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 投与（投与群 B）を比較して解析した。また、デュピルマブの投与終了後の影響を調査するための後観察期間は、EFC14146 試験では 24 週間（Week 48 まで）、EFC14280 試験では 12 週間であった。両試験の主要及び副次有効性評価項目を表 3に要約する。

表 3 に記載した副次評価項目に加えて、事前に規定した EFC14280 試験及び EFC14146 試験の併合データに基づく 2 つの解析（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、喘息を合併する CRSwNP 患者の部分集団における Week 24 時点の平均 1 秒量（FEV_1）のベースラインからの変化量）を併合解析の階層に含めた。

表 3 - EFC14280 試験及び EFC14146 試験における主要及び副次評価項目

	評価項目	比較対照
主要評価項目	Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量	デュピルマブ300 mg q2w対プラセボ
	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	
主な副次評価項目[a]	Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量[b]	デュピルマブ300 mg q2w対プラセボ
	Week 24時点のTSSのベースラインからの変化量	
	Week 24時点のUPSITスコアのベースラインからの変化量	
	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	
	Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量	
その他の副次評価項目	Week 24時点の副鼻腔炎VASのベースラインからの変化量	デュピルマブ300 mg q2w対プラセボ
	Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量	
	Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量	
EFC14280試験のみ	Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量	デュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A）対プラセボ
		デュピルマブ 300 mg q2w-q4w（投与群 B）対 プラセボ
	Week 52 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量	

	評価項目	比較対照
	Week 52 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量	

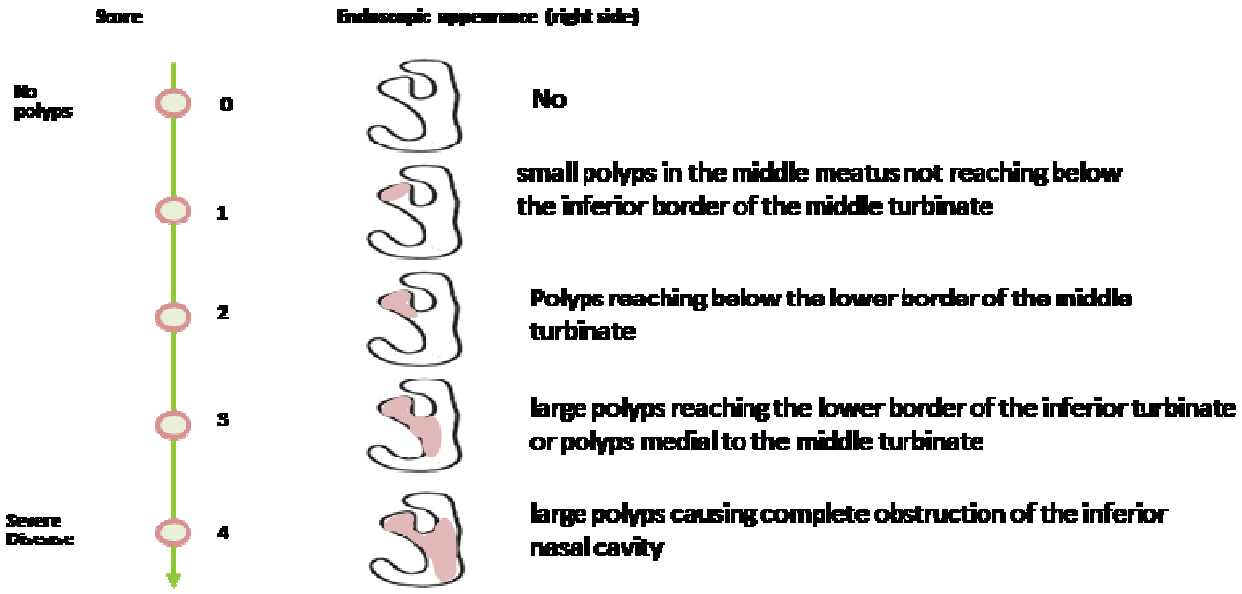
a 記載した主な副次評価項目に加えて、EFC14280 試験及び EFC14146 試験の併合データに基づく事前に規定された 2 つの解析が階層に含まれた：SCS 又は鼻茸手術による救済治療を必要とした患者の割合、及び Week 24 時点の FEV_1。詳細は1.2.4.3.2項に示す。

b 日本においては、LMK スコアのベースラインからの変化量は主要評価項目であり、主な副次評価項目ではない。

両試験の主要評価項目は、Week 24 時点の以下のベースラインからの変化量であった。

- 鼻茸スコア（NPS）で評価する鼻茸サイズの縮小：両側のポリープの大きさを、左右鼻腔の各スコア（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）の合計を内視鏡下 NPS として 0～8 で評価した（図 1）。NPS は、盲検化された中央読影者が、治験実施施設において指定の来院時に実施された鼻内視鏡検査のビデオ記録を読影して評価した。
- 電子日誌に記載された鼻閉症状の項目で評価する鼻閉重症度スコア：過去 24 時間の症状重症度の評価を反映するスコアで、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す。治験導入時（Visit 1）以降は治験期間を通して毎日、患者が電子日誌を使用して、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）。

図 1 - 鼻内視鏡検査による鼻茸スコア



両試験の主な副次評価項目は、Week 24 時点の以下のベースラインからの変化量であった。

- CT 画像による Lund-Mackay（LMK）スコア： CT 画像を盲検下で中央読影し、LMK スコアを用いて副鼻腔の混濁度を評価した（日本では主要評価項目、他の地域では主な副次評価項目）。LMK スコアは、CT 画像による副鼻腔規定部位の混濁度の程度を得点化している（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、中鼻道自然口ルート は「0 = 閉鎖なし」又は「2 = 閉鎖」に分類する。左右それぞれの最大値は 12、合計最大値は 24 となる。
- 全症状スコア（TSS）を用いた全副鼻腔炎症状の重症度：TSS は、治験期間を通して毎日午前中に、患者が電子日誌を使用して評価する副鼻腔炎の症状の合計から算出される複合スコア（範囲 0 ～ 9）である。副鼻腔炎症状（鼻閉、嗅覚障害、鼻漏［別々に測定した前鼻漏／後鼻漏の平均］）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）を用いて評価する。
- ペンシルベニア大学嗅覚識別検査（UPSIT）を用いた嗅覚低下／障害 : 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。患者は、40 項目 のうち、正解の項目数でスコア評価される。本治験において UPSIT 検査の臭気は、文化の違いを考慮している。この検査の特に優れた点は、医師は正常な嗅覚（正常嗅覚：スコア 35 ～ 40）をもつ患者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、無嗅覚：スコア 0 ～ 18）がある患者とを識別できることである。

- 電子日誌における嗅覚障害の項目を用いた嗅覚低下／障害の症状の重症度：0 ～ 3 のカテゴリースケールを用いて嗅覚低下／障害の日常的症状の重症度に関するデータを電子日誌で収集した。スコアは、毎日午前中に患者が評価する症状の重症度の月平均からなる。
- 22 項目の副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）を用いた健康関連の QoL：SNOT-22 は HRQoL に及ぼす影響を評価する目的で検証済みの質問票である。合計スコアは 0～110 の範囲（スコアが低いほど影響がないことを示す）となり、臨床的に重要な最小変化量（MCID）は 8.9 である(47)。

さらに、2 試験を併合し以下の評価項目について評価した。

- 治験薬投与期間中に CRSwNP に対して SCS が投与された又は手術（実施又は計画）を受けた患者の割合。SCS 投与の目的として、以下のカテゴリーを予め特定した。
  - 鼻茸
  - 喘息
  - 他の呼吸器の疾患（特定する）
  - 他の耳、鼻、気道疾患（特定する）
  - 上記以外の理由（特定する）
- 肺機能（FEV_1）：Week 24 時点の喘息合併患者における FEV_1 のベースラインからの変化量

その他の副次評価項目は、Week 24 時点の以下のベースラインからの変化量であった。

- 副鼻腔炎全体に対する VAS を用いた副鼻腔炎の重症度：副鼻腔炎の全般的な疾患重症度の VAS において、患者は「副鼻腔炎症状はどれくらい煩わしいですか？」という質問に答えた。VAS の範囲は 0（煩わしくない）から 10（考えられる最も悪い煩わしさ）である。副鼻腔炎疾患は軽度（3 以下）、中等度（3 を超え 7 以下）、重度（7 を超え 10 以下）に分類された。
- 最大鼻吸気流量（NPIF）：鼻腔の開存性の測定は、患者が INCS 投与前の毎日午前中に NPIF 計測器を用いて測定し、電子日誌に記録した。ベースラインの午前中の NPIF は治験薬初回投与前の 7 日間にわたって記録された測定値の平均とした。NPIF は Week 24 まで毎日測定した。
- 喘息合併患者における喘息のコントロールに関するアンケート（ACQ-6）を用いた喘息のコントロール：喘息を有する患者のみ来院中、スパイロメーター実施前に電子日誌の質問票に記入した。患者は過去 1 週間の喘息の状態を想起し、7 段階評価（0＝障害なし、6＝最高レベルの障害あり）の症状に関する質問に回答した。ACQ-6 スコアは 6 つの質問の平均値で、スコアが高いほど喘息コントロール不良であることを示す。ACQ-6 の 7 段階評価では、0.5 のスコアの変化又は差を臨床的に重要と判断した（Module 5.3.5.4 [PRO - Patient Reported Outcomes Assessment - Symptoms E Diary]）。

- 欧州 Quality of life 5 項目（EQ-5D）を用いた全般的健康：EQ-5D は基本的に EQ VAS 及び EQ-5D 記述システムで構成される。EQ VAS は、患者自身の採点により、健康状態を縦線の VAS に記録するものである。EQ VAS の尺度は、100（最良の健康状態）を最高、0（最低の健康状態）を最低の評価とする。EQ-5D 記述システムは、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込みの 5 つの要素から構成されている。EQ VAS は副次評価項目であった。

有効性評価の時期は個々の CSR に記載されている（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 2]及び EFC14280 [Table 2]）。 本概要では、有効性の結果を主に一般的な Intent-to-treat （ITT）集団に基づいて示す。

1.2.4 データ解析の考察

統計解析手法の概要を、EFC14146 試験と EFC14280 試験の類似点と相違点を中心に以下に示す。解析の詳述及び症例数の決定は、各試験の統計解析計画書（SAP）に記載されている（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.1.9 Statistical analysis plan]及び EFC14280 [Appendix 16.1.9 Statistical analysis plan]）。

1.2.4.1 データの表示

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の有効性の結果はそれぞれ2.2項及び2.3項に示し、これら 2 試験の併合解析の結果は3項に示す。個々の試験の結果は、試験毎に予め特定し、それぞれの SAP に記載した主要な解析手法を用いて示す。併合解析の解析手法は1.2.4.3項に示す。

ACT12340 試験は、第 3 相試験とは異なる 300 mg 毎週 1 回（qw）投与による第 2 相 POC 試験であったため、併合解析には含めなかった。ACT12340 試験の有効性データは2.1項に示す。

1.2.4.2 統計解析手法（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

1.2.4.2.1 解析対象集団

両試験における主要な有効性解析は、ITT 集団に基づいて実施した。ITT 集団は、ランダム化で割り付けられた投与群に従って解析するランダム化集団とした。

1.2.4.2.2 主要有効性評価項目の解析

両試験における主要有効性評価項目は、プラセボと比較してデュピルマブ 300 mg q2w （EFC14280 試験では Week 24 までの投与群 A 及び投与群 B の併合）を評価する、Week 24 時点における NPS 及び鼻閉重症度スコアのそれぞれのベースラインからの変化量とした。さらに、日本においては、Week 24 時点における CT 画像による LMK スコアで測定する副鼻腔の混濁度のベースラインからの変化量も、主要有効性評価項目とした。

主要統計モデル（ITT 解析）

両試験において、主要有効性評価項目はそれぞれ、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。治験薬投与終了後に集積された全ての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により SCS による治療を受けた患者については、術後又は 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。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、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お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用いられた。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（ANCOVA）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。

感度分析及び部分集団解析

主要な解析の結論の頑健性を評価するために、両試験において Mixed-effect model with repeated measures（MMRM）、プラセボの影響を考慮した Pattern mixture modeling（PMM）、As-observed analysis、実測値データに基づく解析及び Tipping point analyses 等を含む異なる欠測値の取り扱い方法を用いた感度分析を実施した。

また、異なる部分集団を通して投与効果の類似性を評価するために、両試験において年齢、性別、地域、人種、民族、ベースラインの体格指数（BMI）、副鼻腔手術歴、喘息又は NSAID-ERD の合併、過去 2 年間の SCS 使用別に、主要有効性評価項目の部分集団解析を行った。

感度分析及び部分集団解析の要約は、各試験の SAP に示す（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.1.9 Statistical analysis plan]及び EFC14280 [Appendix 16.1.9 Statistical analysis plan]）。

EFC14280 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w 群及びデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群における Week 24 から Week 52 の投与効果について追加の事後解析を行い、この期間のレジメンの違いによる差が明らかであるかを評価した。

1.2.4.2.3 主な副次評価項目の解析

1.2.4.2.3.1 Week 24 時点の LMK スコア、TSS、UPSIT スコア、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア、及び SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量

両試験におけるデュピルマブ 300 mg q2w（EFC14280 試験では Week 24 までの投与群 A 及び投与群 B の併合）について、Week 24 時点の LMK スコア（日本では主要評価項目）、TSS、SNOT-22 合計スコア、UPSIT スコア、及び患者が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

をプラセボと比較して評価し、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。

1.2.4.2.3.2 Week 52 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、及び SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験のみ）

デュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）及びデュピルマブ 300 mg q2w-q4w（投与群 B）について、Week 52 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、及び SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量をプラセボと比較して評価し、鼻閉重症度スコア及び NPS 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。

1.2.4.2.4 その他の副次評価項目の解析

両試験におけるその他の副次有効性評価項目の解析は、Week 24 時点の全般的な副鼻腔炎 VAS、NPIF、及び患者が毎日評価する鼻漏の症状重症度のベースラインからの変化量であった。これらの評価項目について、デュピルマブ 300 mg q2w（EFC14280 試験では投与群 A 及び投与群 B の併合）とプラセボを比較評価し、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。

Responder 解析は、喘息／NSAID-ERD の状態、手術歴、及び地域を層とした Responder のステータスと投与群の関係について Cochran-Mantel- Haenszel 検定を実施した。デュピルマブ 300 mg q2w とプラセボの Responder の割合を比較した。鼻茸手術又は何らかの理由で SCS 投与を受けた患者は、手術又は SCS 投与を受けた時点以降は Non-responder として扱った。手術又は SCS 投与を受けずに治験薬投与を中止した患者は、治験薬投与中止後の期間中に収集したデータを用いて、Responder／Non-responder ステータスを判断した。Week 24 時点の欠測値は Non-responder として扱った。

EFC14146 試験のみ、デュピルマブとプラセボを比較した Week 48 時点の有効性評価項目の解析：治験薬投与終了後の後観察期間でのデュピルマブの効果の持続を評価するために、Week 48 までの有効性評価項目の解析を実施した。デュピルマブ 300 mg q2w について、Week 48 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、TSS、UPSIT スコア、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア、SNOT-22 合計スコア、全般的な副鼻腔炎 VAS、及び毎日評価する鼻漏の症状重症度のベースラインからの変化量をプラセボと比較して評価し、投与群ごとに記述統計量で示した。Week 48 時点のデュピルマブ 300 mg q2w とプラセボを比較した解析は、Week 24 時点の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実施した。

EFC14280 試験のみ：Week 52 時点のその他の副次有効性評価項目である LMK スコア、TSS、UPSIT スコア、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア、全般的な副鼻腔炎 VAS、及び毎日評価する鼻漏の症状重症度のベースラインからの変化量の解析は、デュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A）とプラセボ、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w（投与群 B）とプラセボをそれぞれ比較し、評価した。これらの評価項目は、Week 52 時点の主な副次評価項目（鼻閉重症度スコア、NPS、SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量）と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で解析した。

事後解析： EFC14280 試験において、デュピルマブ 300 mg q2w を継続投与したときと Week 24 から Week 52 までデュピルマブ 300 mg q4w 投与に切り替えたときの効果を比較するために、主要及び主な副次有効性評価項目について Week 24 以降の変化量を解析した。Week 24 から Week 52 までの変化量は、対応する評価項目の主要解析で代入されたデータセットに基づいて算出し、デュピルマブ 300 mg q2w （投与群 A）とデュピルマブ 300 mg q2w-q4w（投与群 B）を比較し、評価した。代入値を補完したデータは、応答変数として Week 24 の値からの変化量、説明変数として Week 24 の値、投与群、喘息／NSAID-ERD の状態、手術歴及び地域、また、対応する評価項目のベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。全ての値が代入されたデータから得られた統計的推定を、Rubin's rule を用いて併合した。Week 24 の来院後の患者数、平均、標準誤差（SE）及び調整平均を含む記述統計量を示し、また、調整平均及び対応する 95%信頼区間（CI）の差についても、p 値と共に示した。

1.2.4.3 併合解析

CRSwNP 患者を対象としたデュピルマブ第 3 相試験の有効性データの総合評価は、第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の 300 mg q2w 及びプラセボの 24 週間投与データをそれぞれ併合して行った。これらの併合解析は、個々の試験の SAP 及び integrated summary of efficacy（ISE）SAP で事前に規定していた。

唯一の例外は、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、300 mg q2w 及びプラセボの投与期間全体のデータを以下の手法を用いて併合した。

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。

併合方法の詳細は表 4及び表 5に、併合解析は3項に示す。

表 4 - 有効性併合解析のためのプラセボ対象試験データの併合：Week 24 時点の比較

	投与期間	プラセボ（ランダム化された患者数）	デュピルマブ 300 mg q2w（ランダム化された患者数）	比較
EFC14146	24 週間	133	143	
EFC14280	24 週間	153	150（投与群 A: 300 mg q2w） 145（投与群 B: 300 mg q2w-q4w）	
ISE 併合	24 週間	286	438	デュピルマブ 300 mg q2w 併合とプラセボ併合の比較

表 5 - 有効性併合解析のためのプラセボ対象試験データの併合：投与期間中に救済治療を必要とした患者の割合及び time-to-event の評価項目におけるデュピルマブ 300 mg q2w とプラセボの比較

	投与期間	プラセボ（ランダム化された患者数）	デュピルマブ 300 mg q2w（ランダム化された患者数）	比較
EFC14146	24 週間	133	143	
EFC14280	24 週間		145（投与群 B: 300 mg q2w-q4w）	
	52 週間	153	150（投与群 A: 300 mg q2w）	
ISE 併合		286	438	デュピルマブ 300 mg q2w 併合とプラセボ併合の比較

第 3 相試験 2 試験の Week 24 時点及び併合解析に含まれる治験薬投与期間中の有効性評価項目を表 6 に示す。

併合有効性解析の主な目的は、個々の試験において予期される事象／患者の数が限られている、事前に規定した以下の主な副次評価項目について評価することであった。これら 2 つの評価項目の併合解析も、多重性の階層に含めた（図 2）。

- 治験薬投与期間中に SCS 又は副鼻腔手術の救助治療を必要とした患者の割合及び実施に至るまでの期間。解析手法の詳細は1.2.4.3.2.1項に示す。
- 喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量。 解析手法の詳細は1.2.4.3.2項に示す。

表 6 - 2 試験併合 ITT 集団での有効性評価項目の一覧

2 試験併合の有効性評価
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
Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量
Week 24 時点の CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量
Week 24 時点の TSS のベースラインからの変化量
Week 24 時点の UPSIT スコア のベースラインからの変化量
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
Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量
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（EFC14146 試験では 24 週間、EFC14280 試験では 52 週間）
治験薬投与期間中に SCS による救済治療を必要とした患者の割合（EFC14146 試験では 24 週間、EFC14280 試験では 52 週間）
治験薬投与期間中に呼吸器疾患のために SCS による救済治療を必要とした患者の割合（EFC14146 試験では 24 週間、EFC14280 試験では 52 週間）
治験薬投与期間中に副鼻腔手術による救済治療を必要とした患者の割合（EFC14146 試験では 24 週間、EFC14280 試験では 52 週間）
Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量[a]
Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量[a]
Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量
Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量
Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量

a 喘息合併患者のみ

1.2.4.3.1 主要有効性評価項目の解析

2 試験併合の主要有効性評価項目は、1.2.4.2.2項に示した個々の試験と同じ方法で解析した。

MI は各試験内で実施した。すなわち、解析は 2 試験それぞれの主要解析で代入されたデータセットに基づいて実施した。

代入値を補完したデータはそれぞれ、説明変数を投与群、喘息／NSAID-ERD の状態、手術歴、地域、及び試験（EFC14280 試験を示す「0」及び EFC14146 試験を示す「1」）、対応する主要評価項目のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。全ての値が代入されたデータから得られた統計的推定を、Rubin's rule を用いて併合した。

部分集団解析

部分集団にわたる投与効果の類似性を評価するために、2 試験併合の主要有効性評価項目、及び主な副次評価項目である LMK スコアについて、以下の部分集団解析を行った。

- 年齢（18～64 歳、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- ベースラインの体重（70 kg 未満、70kg 以上 90kg 未満、90 kg 以上）
- ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- 地域
  - アジア：日本
  - ラテンアメリカ：アルゼンチン、チリ、メキシコ
  - 東ヨーロッパ：ブルガリア、チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド、ロシア、ルーマニア、トルコ、ウクライナ
  - 西洋諸国：オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、英国、米国
- テリトリー
  - 北アメリカ：カナダ、米国
  - 欧州連合：ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、英国
  - その他の国：アルゼンチン、オーストラリア、チリ、イスラエル、日本、メキシコ、ロシア、トルコ、ウクライナ
- 人種（白人／白人種、黒人／アフリカ系、アジア人／東洋人種、その他全て）
- 民族（ヒスパニック系、非ヒスパニック系）
- Visit 1 以前過去 2 年間の SCS の使用（はい、いいえ）
- ランダム化時に処方された INCS（1 日 2 回、1 日 1 回）
- ベースラインの血中好酸球数：
  - （0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）
  - （0.5 Giga/L 未満、0.5 Giga/L 以上）

さらに、表 6に示した 2 試験併合の全ての有効性評価項目について、以下の部分集団解析を行った。

- 副鼻腔手術歴（はい、いいえ）
- 喘息又は NSAID-ERD（はい、いいえ）
- 喘息合併症（はい、いいえ）
- NSAID-ERD（はい、いいえ）

解析は、個々の試験の主要解析で代入されたデータセットに基づいて実施した。

投与群と部分集団因子の交互作用を検討するために、部分集団-投与群の交互作用を ANCOVA モデルにそれぞれ組み入れ、解析を行った。このモデルには主要な解析モデルの全ての共変量（EFC14280 試験を示す 0 及び EFC14146 試験を示す 1 を含む）に加え部分集団変数（共変量のいずれかが主なモデルで調整されていない場合）及び部分集団-投与群の交互作用を含めた。交互作用を検討した p 値も示した。

個々の部分集団における主要評価項目は、主要解析で代入されたデータセットの特定の部分集団を除き、全体集団の主要評価項目と同様の方法で解析した。

1.2.4.3.2 主な副次評価項目の解析

EFC14280 試験及び EFC14146 試験と同様に、併合解析でもデュピルマブ 300 mg q2w とプラセボを比較し、以下の主な副次評価項目について評価した。

- Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（日本以外の国）
- Week 24 時点の TSS のベースラインからの変化量
- Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変更量
- 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
- Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量
- 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及び実施に至るまでの期間
- 喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量

Week 24 時点の LMK スコア、TSS、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア、SNOT-22 合計スコア及び FEV_1（喘息合併患者）のベースラインからの変化量について、デュピルマブ 300 mg q2w とプラセボを比較して評価し、全体集団の主要評価項目の解析手法と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で解析した。

1.2.4.3.2.1 救済治療を必要とした患者の割合及び実施に至るまでの期間の解析

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。

評価対象のイベントは、最初の SCS 投与又は副鼻腔手術（実際又は計画）、若しくは両方が実施された場合はいずれか早い方とした。イベント発現日は、副鼻腔手術を決めた日又は最初の SCS 投与日、若しくは、両方が実施された場合はいずれか早い方とした。副鼻腔手術を決めた日が欠測の場合は、手術予定日を用いた。手術予定日も欠測の場合は、実際に手術を行った日を用いた。デュピルマブ 300 mg q2w 及びプラセボの治験薬投与期間の終了（下記参照）、早期試験中止、又は死亡のいずれか早い時点で、患者を打ち切りとした。

併合解析でのデュピルマブ 300 mg q2w の投与期間は、EFC14280 試験のデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）の全投与期間及び 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の 300 mg q2w の投与期間（すなわち、最初の 24 週間）、並びに EFC14146 試験のデュピルマブ群の全投与期間の合計とした。プラセボの投与期間は、EFC14280 試験でのプラセボ群（投与群 C）の全投与期間及び EFC14146 試験のプラセボ群の全投与期間の合計とした。

併合したデータを Cox 比例ハザードモデルにより解析した。Cox 比例ハザードモデルは、イベントを従属変数とし、試験（0：EFC14280 試験、1：EFC14146 試験）、投与群、喘息／NSAID-ERD 層、手術歴層、及び地域を共変量とした。ハザード比、対応する 95% CI 及び p 値は、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w について推定した。Kaplan-Meier（K-M）法を用いて、デュピルマブ 300 mg q2w 及びプラセボについて、Week 52 時点までに患者にイベントが発現する確率を導き出した。K-M 曲線を作成し、四分位数及び点推定値を算出した。 区間推定は、時点毎の 95% CI で示した。

1.2.4.3.3 その他の副次評価項目の解析

以下の 2 試験併合の副次有効性評価項目についても、デュピルマブ 300 mg q2w とプラセボを比較し、解析した。

- Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量
- 喘息合併患者における Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量
- Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量
- 治験薬投与期間中に SCS を投与した患者の割合と実施に至るまでの期間
- 治験薬投与期間中に呼吸器疾患のために SCS を投与した患者の割合と実施に至るまでの期間
- 治験薬投与期間中に副鼻腔手術を受けた患者の割合と実施に至るまでの期間

これらの解析の詳細は、ISE SAP（Module 5.3.5.3 [Integrated Summary of Efficacy SAP]）に示す。

1.2.4.3.4 多重性の調整

図 2に示した多重性の手順を用いて、鼻茸プロジェクト全体で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。鼻茸プロジェクトの階層検

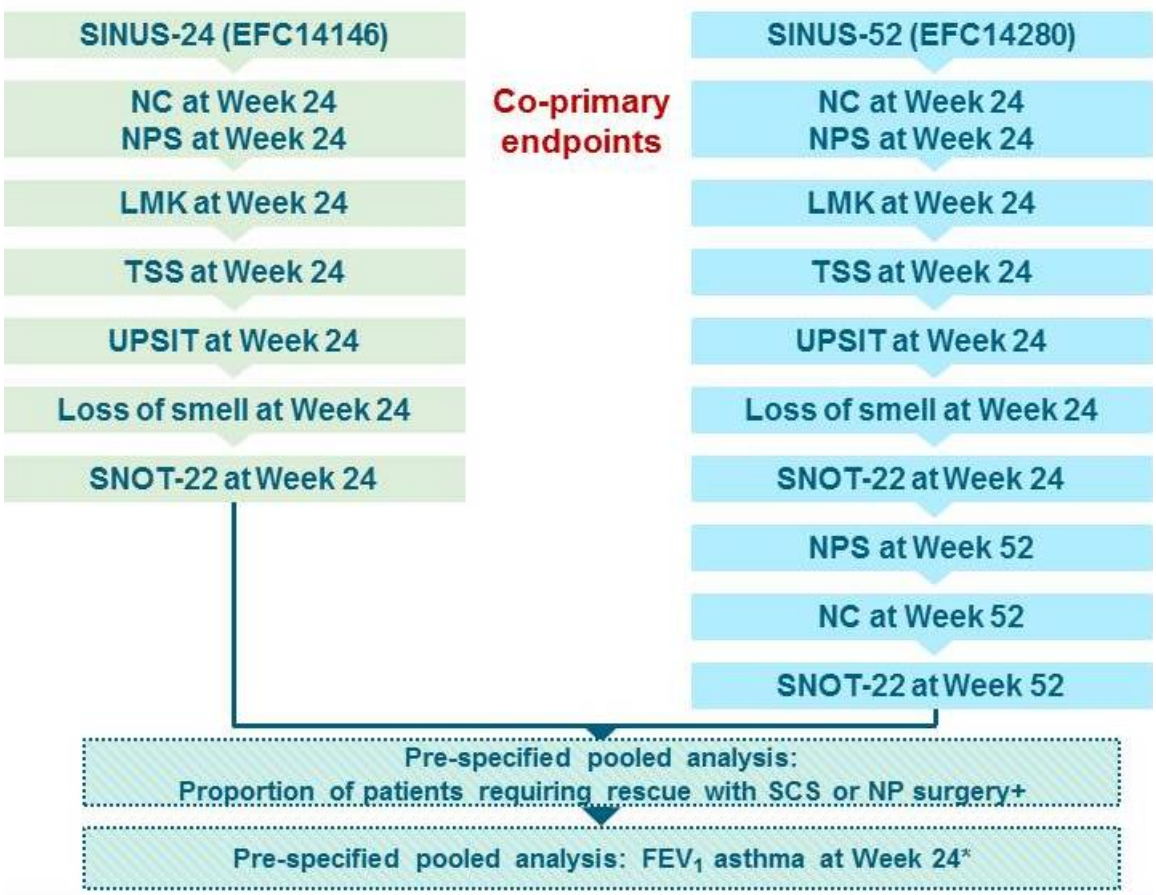
定手順では、併合解析の前に、それぞれの試験における主要評価項目及び主な副次評価項目を検定することとした。各試験（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）の階層検定手順で全ての評価項目が統計的有意（p 値 ≤0.05）に達した場合にのみ、併合解析の評価項目である SCS 又は副鼻腔手術による救済治療を必要とした患者の割合、及び喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量を併合解析の階層検定手順に則り検定することとした。併合解析でのプラセボとの比較は、両側 α=0.05 で階層順序に基づいて検定した。

1. 各試験（EFC14280 試験、EFC14146 試験）の主要有効性評価項目
   日本以外の国：
   - プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の Week 24 時点の鼻閉重症度スコア及び NPS のベースラインからの変化量

   日本：
   - プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の Week 24 時点の鼻閉重症度スコア、NPS 及び LMK スコアのベースラインからの変化量
2. 各試験（EFC14280 試験、EFC14146 試験）の副次有効性評価項目
   - プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の Week 24 時点の CT 画像による 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であり、副次評価項目ではない）
   - プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の Week 24 時点の TSS、UPSIT スコア、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア、SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量
   - プラセボ（投与群 C）に対するデュピルマブ 300 mg q2w （投与群 A）の Week 52 時点の NPS、 鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量
3. 2 試験併合（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）の副次有効性評価項目
   - 2 試験併合データを用いた、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（図 2）
   - 2 試験併合データを用いた、喘息合併患者における、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量（図 2）

各試験（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）並びに事前に規定した併合解析（救済治療を必要とした患者の割合及び Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量）の階層を図 2に示す。

図 2 - 主要及び選択された副次評価項目の階層検定順序



┼: 各試験（EFC14280 試験、EFC14146 試験）における階層検定手順で全ての評価項目が p 値≤0.05 で統計的有意に達した場合にのみ、この併合解析の評価項目（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）を図に示した階層検定手順に則り検定することとした。

*: この階層検定手順における前の評価項目（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の併合解析）が統計的有意に達した場合にのみ、この併合解析の評価項目（Week 24 時点での FEV_1 のベースラインからの変化量）を図に示した階層検定手順に則り検定することとした。

2　個々の試験結果の要約

2.1　ACT12340 試験（POC 試験）

ACT12340 試験は、デュピルマブ 300 mg を毎週 1 回 16 週間皮下投与（Day 1 に初回用量 600 mg、その後 300 mg を 15 回投与）したときの効果を評価するための POC、第 2 相、国際共同、多施設共同、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。

合計 60 名の 65 歳未満の成人患者を、デュピルマブ 300 mg 又はプラセボのいずれかが投与されるように均等にランダム化した。治験薬投与に加えて、全ての患者に INCS（MFNS［ナゾネックス点鼻液 50 μg/噴霧］を各鼻腔に 2 噴霧ずつ BID、1 日 400 μg） が投与された。ランダム化された 60 名の患者のうち 53 名が試験を完了し、7 名が治験薬投与開始後に試験を中止した。

全体的に、ほとんどの人口統計学的特性は、両投与群で同様であった。患者の平均年齢は 48.4 歳（範囲：25～64 歳）であった。 この試験に登録された患者は中等度又は重度の CRSwNP を有しており、ベースラインの平均 NPS スコア 5.77（最大値 8）、CT 画像により評価した副鼻腔の平均混濁度（LMK スコア）18.68（最大値 24）、平均 SNOT-22 合計スコア 41.00（最大値 110）及び平均 UPSIT スコア 14.20（最大値 35）であった。

CRSwNP の初回診断を受けてからの平均期間は 9.52 年（範囲：0.2 ～31.8 年）であった。発症時の平均年齢は 38.90 歳であり、大半の患者（58.3%）は鼻茸手術を少なくとも 1 回受けていた。また、35 名（58.3%、プラセボ群 19 名及びデュピルマブ群 16 名）の患者が喘息の病歴を有していた。ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合の平均は 87.21%であった。

ランダム化された患者の半数以上（55.0%）に喫煙歴があり、平均喫煙歴は 18 pack-years であった。

2.1.1　主要有効性評価項目の結果

主要有効性評価項目は、Week 16 時点の内視鏡下 NPS のベースラインからの変化量であった。Week 16 時点の内視鏡下 NPS で評価したポリープの大きさは、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で統計的に有意に縮小した（p 値=0.0009）。MMRM 解析を用いた Week 16 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）（SE）は、プラセボ群で−0.30（0.34）、デュピルマブ群で−1.85（0.30）であり、群間差は−1.55（95%CI：−2.43, −0.67）であった（表 7）。

Responder（NPS がベースラインから Week 16 までに少なくとも 1.0 低下した患者と定義）解析では、Responder の割合は、プラセボ群では 20%、デュピルマブ群では 70%であった（オッズ比［OR］：9.5［95%CI：2.8, 31.8］、名目上の p 値<0.001）。 さらに、プラセボ群に比べて、デュピルマブ群の NPS の改善はベースライン後の最初の評価時点であった Week 4 に認められた（Week 4 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：−1.03［95%CI：−1.58, −0.49］、名目上の p 値<0.001）。

喘息合併患者における Week16 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）は、全体集団での結果と同様であった。

表 7 - 主要有効性結果の要約 – ITT 集団（ACT12340 試験）

Outcome	Placebo (N=30)	Dupilumab 300 mg qw (N=30)
Primary endpoint: Change from baseline at Week 16 in bilateral endoscopic NPS[c]		
Baseline Mean (SD)	5.67 (0.88)	5.87 (1.01)
LS Mean (SE) [c]	-0.30 (0.34)	-1.85 (0.30)
LS Mean difference (95% CI) [c]		-1.55 (-2.43, -0.67)
p-value[c]		0.0009
Secondary endpoints		
LMK total score[a]		
Baseline mean (SD)	18.73 (5.52)	18.62 (5.0)
LS Mean (SE)[b]	-0.23 (0.95)	-9.07 (0.81)
LS Mean difference (95% CI) [b]		-8.84 (-11.07, -6.61)
p-value[b]		<0.0001
Percentage of maxillary sinus volume occupied by disease[a]		
Baseline mean (SD)	76.29 (23.89)	71.03 (26.19)
LS Mean (SE) [b]	-4.15 (4.65)	-36.40 (3.98)
LS Mean difference (95% CI) [b]		-32.24 (-43.14, -21.35)
p-value[b]		<0.0001
Change in SNOT-22 from baseline to Week 16[d]		
Baseline Mean (SD)	40.57 (19.91)	41.43 (18.2)
LS Mean (SE) [c]	-9.17 (2.96)	-27.28 (2.71)
LS Mean difference (95% CI) [c]		-18.11 (-25.62, -10.60)
p-value[c]		<0.0001
Change in subject assessed nasal congestion/obstruction in the morning from baseline to Week 16		
Baseline mean (SD)	1.69 (0.69)	1.66 (0.73)
LS Mean (SE) [c]	-0.22 (0.14)	-0.91 (0.13)
LS Mean difference (95% CI) [c]		-0.69 (-1.05, -0.33)
p-value[c]		0.0003

Outcome	Placebo (N=30)	Dupilumab 300 mg qw (N=30)
Change from baseline in subject assessed posterior rhinorrhea (AM) from baseline to Week 16		
Baseline mean (SD)	1.40 (0.8)	1.05(0.91)
LS Mean (SE) [c]	-0.04 (0.12)	-0.54 (0.11)
LS Mean difference (95% CI) [c]		-0.50 (-0.81, -0.19)
p-value[c]		0.0022
Change from baseline in VAS for rhinosinusitis symptoms severity at Week 16[e]		
Baseline mean (SD)	6.42 (2.73)	6.43 (2.74)
LS Mean (SE) [c]	-2.19 (0.65)	-4.32 (0.55)
LS Mean difference (95% CI) [c]		-2.13 (-3.68, -0.58)
p-value[c]		0.0082
Change from baseline in nasal peak inspiratory flow at Week 16		
Baseline mean (SD)	109.22 (46.77)	98.44 (48.45)
LS Mean (SE) [c]	27.07 (7.50)	60.15 (7.25)
LS Mean difference (95% CI) [c]		33.08 (12.68, 53.48)
p-value[c]		0.0020
Change from baseline on smell test using UPSIT at Week 16		
Baseline mean (SD)	15.63 (7.92)	12.77 (8.28)
LS Mean (SE) [c]	-0.69 (1.53)	14.09 (1.35)
LS Mean difference (95% CI) [c]		14.78 (10.9, 18.65)
p-value[c]		<0.0001
Change from baseline in number of nocturnal awakenings at Week 16		
Baseline mean (SD)	0.99 (1.16)	0.87 (1.07)
LS Mean (SE) [c]	-0.23 (0.11)	-0.62 (0.10)
LS Mean difference (95% CI) [c]		-0.39 (-0.67, -0.11)
p-value[c]		0.0076

a Assessed with CT

b Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups, stratification factor (asthma, biopsy) as fixed effects and baseline value as a covariate.

c Analysis of a mixed model repeated measures (MMRM) model with treatment groups, stratification factor (asthma, nasal biopsy), visit, treatment-by-visit interaction, baseline-by-visit interaction and baseline as covariates.

d Higher scores indicated worse disease with a total maximum score of 110

e The VAS ranks from 0 (not troublesome) to 10 (worst thinkable troublesome)

A reduction in score indicates improvement, except UPSIT where an increase indicates improvement.

2.1.2 副次有効性評価項目の結果

CT 画像により評価した副鼻腔の混濁度（LMK スコア）を含む全ての副次有効性評価項目において、デュピルマブ群は、プラセボ群に比べて優位な差を示した（名目上の p 値<0.001）。デュピルマブ群の優位な差は、嗅覚の UPSIT スコアの改善、鼻閉症状の改善、鼻漏（前鼻漏及び後鼻漏）の減少、主観的な嗅覚の改善、及び夜間覚醒の低下で認められた（名目上の p 値<0.01）（表 7）。

HRQoL に及ぼす副鼻腔炎の影響を評価するために、本試験の患者に対して、SNOT-22 スコアリング質問票を用いた。合計最大値は 110 であり、高スコアは HRQoL が低いことを示す。Week 16 時点でデュピルマブ群は優位な改善を示し、Week 16 時点 SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）（SE）はプラセボ群では−9.17 （2.96）、デュピルマブ群では−27.28 (2.71)であり、群間差は−18.11 （95% CI: −25.62, −10.60、名目上の p 値<0.0001）であった。

デュピルマブ群は、36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）の精神的要素、活力、及び心の健康指標スケールにおいても優位な差を示した（名目上の p 値<0.05）。EQ-5D 記述的スケールのベースラインからの改善は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で数値的に大きかったが、Week 16 時点のプラセボ群とデュピルマブ群を比較したときの名目上の p 値は 0.05 を超えた。

血清 thymus and activation-regulated chemokine（TARC）、血清総 IgE 及び血漿エオタキシン-3 などの全身循環での Type 2 炎症反応のマーカーは、デュピルマブ投与中に減少し、IL-4Rα シグナル伝達に関連する Type 2 炎症反応経路の阻害を示唆した。さらに、プラセボと比較して、デュピルマブ投与中の鼻分泌物中の総 IgE、エオタキシン-3、好酸球カチオン性タンパク（ECP）及びペリオスチンの減少は、副鼻腔における Type 2 炎症反応に対するデュピルマブの直接的作用を示唆した。

結論

本 POC 試験は、Week 16 時点の内視鏡下 NPS で評価した鼻茸の大きさについて、プラセボに比べてデュピルマブは統計学的に有意かつ臨床的に意味のある縮小をもたらすことを示した（p 値<0.0009）。デュピルマブはまた、プラセボに比べて CT 画像による LMK スコアで評価する副鼻腔の混濁度及び副鼻腔炎の症状（鼻閉、鼻漏、嗅覚）を改善し、CRSwNP 患者の HRQoL（SNOT-22 合計スコア）及び夜間覚醒を改善した。デュピルマブ投与による効果は、最初の評価時点（Week 4）で認められ、16 週間の治験薬投与期間にわたって改善し続けた。全身の血中（血清 TARC、血清総 IgE 及び血漿エオタキシン-3）並びに局所（鼻分泌物中の総 IgE、エオタキシン-3、ECP 及びペリオスチン）の Type 2 炎症マーカーは、デュピルマブ投与中に減少した。これは、デュピルマブが CRSwNP 疾患の進行を引き起こす潜在的な Type2 炎症を標的とし、IL-4Rα 受容体を遮断したことを示唆する。

2.2 EFC14146 試験

EFC14146 試験は、両側性の鼻茸を有する患者を対象に INCS による基礎治療下でデュピルマブを評価する国際共同、多施設共同、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。

患者は、デュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与又はプラセボ q2w 皮下投与のいずれかに 1:1 でランダム化された。

本試験では、合計 276 名（デュピルマブ投与群 143 名、プラセボ群 133 名）の CRSwNP 患者がランダム化された。ランダム化された患者 276 名のうち、263 名が 24 週間の治験薬投与期間を完了した。12 名（4.3%）は Week 24 より前に治験薬の投与を中止し、1 名は治験薬の投与を受けなかった。治験薬投与中止率はデュピルマブ群（3.5%）に比べてプラセボ群（5.3%）で高かった。治験薬の平均曝露期間はデュピルマブ群では 164.56 日、プラセボ群では 163.39 日であり、投与群間で同様であった。

ITT 集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は、デュピルマブ群とプラセボ群で全体的に類似していた（3.1.2項）。本試験に登録された患者は重度の CRSwNP を有しており、ベースラインの平均 NPS は 5.75（最大値 8）、平均鼻閉重症度スコアは 2.35（最大値 3）、平均 SNOT-22 合計スコアは 49.4（最大値 110）、平均 UPSIT スコアは 14.56（最大値 40 のうち 0～18 は無嗅覚を示す）及び平均 TSS は 7.04（最大値 9）であった。ベースラインの平均副鼻腔炎 VAS は 7.68（7 を超え 10 以下は重度を示す）、嗅覚障害の平均重症度スコアは 2.71（最大値 3）であった。CT 画像による評価では、ほとんどの患者の両側の副鼻腔に広範囲にわたる混濁が認められ、CT 画像による平均 LMK スコアは 19.03（最大値 24）であった。多くの患者（73%）の全ての副鼻腔に、少なくとも部分的な混濁が認められた。ベースラインの平均血中好酸球数は 0.44 Giga/L であった。

CRSwNP の病歴は投与群間で同様であった。CRSwNP の初回診断を受けてからの平均期間は 11.11 年（範囲：0.2～42.5 年）であった。全体で 98.2%の患者が、過去 2 年以内の SCS 使用歴又は鼻茸手術歴のいずれかを有していた。

ランダム化前の 2 年間に、179 名（64.9%）の患者が 1 コース以上 SCS を使用していた。過去 2 年間の SCS 使用の完全な日付が分かる患者における平均 SCS 使用日数は 14.44 日（範囲：1～135 日）、平均 SCS コース数は 1.44（範囲：1～6 コース）であった。過去 2 年間に SCS を 5 コース以上使用していた患者は少なかった（1.1%）。

副鼻腔手術歴がある患者 198 名（71.7%）のうち 45.5%が 1 回、54.5%が 2 回以上の手術歴を有していた。直近の副鼻腔手術からの平均期間は 5.74 年（範囲：0.6～34.5 年）であった。

本試験に登録された患者の半数以上が喘息又は NSAID-ERD の病歴を有していた。161 名（58.3%）が喘息の病歴、84 名（30.4%）が NSAID-ERD の病歴を有していた。喘息の発症からの平均期間は 15.51 年（範囲：0.1～65.5 年）であった。平均発症年齢は 35.91 歳で、直近の喘息増悪からの平均期間は 72.86 か月であった。ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合の平均は 85.3%、平均 ACQ-6 スコアは 1.62 であったことから、喘息コントロールが不良であることが示唆された。喘息合併患者の大多数（88.8%）が過去 1 年間に喘息治療薬を使用しており、多く（76.7%）が ICS と LABA の両方を使用していた。

全体で 208 名（75.4%）の患者が、1 つ以上の Type 2 炎症性疾患の既往歴を有していた。各 Type 2 炎症性疾患を有する患者の発現割合は、投与群間で同様であった。喘息及び NSAID-ERD 以外で最も多く認められた Type 2 炎症性疾患は、季節性（25.0%）又は通年性（35.9%）のアレルギー性鼻炎（52.5%）であり、続いてアレルギー性結膜炎及び食物アレルギー歴（いずれも 10.1%）であった。

2.2.1 有効性の結果

全体集団（事前に規定した主要有効性解析対象集団）における、主要な有効性の結果を表 8に要約する。多重性を調整するため、主要有効性評価項目及び特定の副次有効性評価項目を、階層検定手順に基づいて検定した（1.2.4.3.4項）。

主要有効性評価項目（Week 24 時点の NSP のベースラインからの変化量及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量）、並びに Week 24 時点の 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）を含む多重性を調整した全ての主な副次評価項目において、統計的に有意な差が認められた。このことは、INCS にデュピルマブを追加投与すると、INCS 単独と比べて、CRSwNP の内視鏡的、放射線学的及び臨床的な測定値が改善されたことを示している。各評価項目における改善の程度は、統計的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった。事前に規定した階層的検定手順により検定した全ての評価項目を通して有意な差が示された。

表 8 - 階層検定手順における全評価項目の結果の要約（EFC14146 試験）

	Placebo (N=133)			Dupilumab 300mg q2w (N=143)				
	Baseline Mean (SD)	Week 24 Mean (SD)	Absolute Change from Baseline LS Mean (SE)	Baseline Mean (SD)	Week 24 Mean (SD)	Absolute Change from Baseline LS Mean (SE)	Absolute Difference for Dupilumab vs. Placebo LS Mean (95% CI)	P Value
Primary endpoints								
Bilateral nasal polyps score (NPS) at Week 24	5.86 (1.31)	5.94 (1.44)	0.17 (0.15)	5.64 (1.23)	3.75 (1.98)	-1.89 (0.14)	-2.06 (-2.43, -1.69)	**<.0001**
Nasal congestion/obstruction (NC) at Week 24	2.45 (0.55)	1.90 (0.85)	-0.45 (0.07)	2.26 (0.57)	0.94 (0.75)	-1.34 (0.07)	-0.89 (-1.07, -0.71)	**<.0001**
Key secondary endpoints								
Lund Mackay score (LMK) at Week 24	19.55 (4.26)	18.97 (4.51)	-0.74 (0.37)	18.55 (4.55)	10.89 (4.82)	-8.18 (0.34)	-7.44 (-8.35, -6.53)	**<.0001**
Total symptom score (TSS) at Week 24	7.28 (1.40)	6.02 (2.02)	-1.17 (0.17)	6.82 (1.35)	3.16 (1.93)	-3.77 (0.16)	-2.61 (-3.04, -2.17)	**<.0001**
Smell test (UPSIT) at Week 24	14.44 (8.31)	14.56 (8.58)	0.70 (0.71)	14.68 (8.66)	25.39 (9.49)	11.26 (0.67)	10.56 (8.79, 12.34)	**<.0001**
Loss of smell at Week 24	2.73 (0.51)	2.50 (0.77)	-0.29 (0.07)	2.70 (0.57)	1.35 (0.99)	-1.41 (0.07)	-1.12 (-1.31, -0.93)	**<.0001**
SNOT-22 at Week 24	50.87 (20.22)	40.49 (23.06)	-9.31 (1.62)	48.00 (20.16)	18.58 (14.92)	-30.43 (1.54)	-21.12 (-25.17, -17.06)	**<.0001**

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_hierarchical_test_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchical_test_i_t_i.rtf ([redacted] - 20:02)

Note: The ranges of possible scores for each endpoint were as follows, with the highest score representing most severe disease: NPS (0 to 8), NC score (0 to 3), LMK (0 to 24), TSS (0 to 9), loss of smell (0 to 3), SNOT-22 total score (0 to 110, with an MCID of 8.9). The range for the UPSIT was 0 to 40 (with lowest score representing most severe loss of smell and scores ≤18 classified as anosmia).

A reduction in score indicates improvement, except UPSIT where an increase indicates improvement.

2.2.1.1 主要有効性評価項目（NPS 及び鼻閉重症度スコア）

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、Week 24 時点の内視鏡下 NPS 及び鼻閉重症度スコアにおいて、プラセボに比べて統計的及び臨床的に意味のある改善をもたらした。

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では−1.89、プラセボ群では 0.17 であり、群間差は−2.06（95% CI：− 2.43, −1.69［p 値<0.0001］）であった。NPS の改善（名目上の p 値<0.0001 となる差の発現）は、ベースライン後の最初の評価時点であった Week 8 に認められ、Week 8 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−1.42（95% CI：−1.75, −1.10［名目上の p 値<0.0001］）であった。NPS は Week 24 まで改善し続けた。

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）は、デュピルマブ群では−1.34、プラセボ群では−0.45 であり、群間差は−0.89（95% CI：−1.07, −0.7［p 値<0.0001］）であった。鼻閉重症度スコアの改善（名目上の p 値<0.0001 となる差の発現）は、ベースライン後の最初の評価時点（Week 4）の月平均スコアで認められ、Week 4 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−0.41（95% CI：−0.52, −0.30［名目上の p 値<0.0001］）であった。鼻閉重症度スコアは Week 24 まで安定して継続的に改善した。

2.2.1.1.1 感度分析

全体集団において実施された 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 analyses 等を含む異なる欠測値の取扱い方法を用いた感度分析により、結果の頑健性が確認された。

<u>MMRM 法：</u>

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−2.13（95% CI：−2.52, −1.73［p 値<0.0001］）であった。

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に関する MMRM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−0.88（95% CI：−1.05, −0.70［p 値<0.0001］）であった。

<u>プラセボの推移を仮定し欠測値に適応した PMM：</u>

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量に関する PMM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−2.01（95% CI：−2.41, −1.61［p 値<0.0001］）であった。

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に関する PMM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−0.84（95% CI：−1.02, −0.66［p 値<0.0001］）であった。

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：

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量に関する As-observed 解析の結果は、主要解析と同様の結果であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−1.98（95% CI：−2.35, −1.61［p 値<0.0001］）であった。

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に関する As-observed 解析の結果は、主要解析と同様の結果であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−0.82（95% CI：−1.00, −0.65［p 値<0.0001］）であった。

NPS 及び鼻閉重症度スコアの解析結果の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 10.2.2]及び [Section 10.3.2]に示す。

2.2.1.1.2 部分集団解析

主要有効性評価項目の部分集団解析の結果は、人口統計学的特性及びベースライン特性（年齢、性別、地域、テリトリー、人種、民族、ベースライン時の体重、BMI、副鼻腔手術歴、喘息／NSAID-ERD の病歴など）にわたって概して同様であった。喘息／NSAID-ERD の病歴及び副鼻腔手術歴を有する患者の部分集団解析に関する詳細は2.2.1.4項、その他の全ての部分集団解析に関する詳細は3.2.5.4項に示す。

2.2.1.1.3 NPS の Responder 解析

Week 24 時点で NPS が 1 以上低下した患者の割合は、プラセボ群（17.3%）に比べてデュピルマブ群（65.0%）で高かった（名目上の p 値<0.0001）。Week 24 時点で NPS が 2 以上低下した患者の割合も、プラセボ群（4.5%）に比べてデュピルマブ群（46.2%）で高かった（名目上の p 値<0.0001）。

Week 24 時点で、NPS（1 以上）及び鼻閉重症度スコア（0.5 以上）の両方の改善を示した患者の割合は、プラセボ群（13.5%）に比べてデュピルマブ 300 mg q2w 群（56.6%）で高かった（名目上の p 値<0.0001）。

2.2.1.1.4 鼻閉重症度スコアの Responder 解析

鼻閉重症度スコアについて、ランダム化前 7 日間の毎日のスコアの中央値をベースラインとした追加解析を実施した。Week 24 時点（Day 142 から Day 169 までの各日）の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量を、その日に少なくとも 1 つのカテゴリーで改善が認められた場合は「1」、改善が

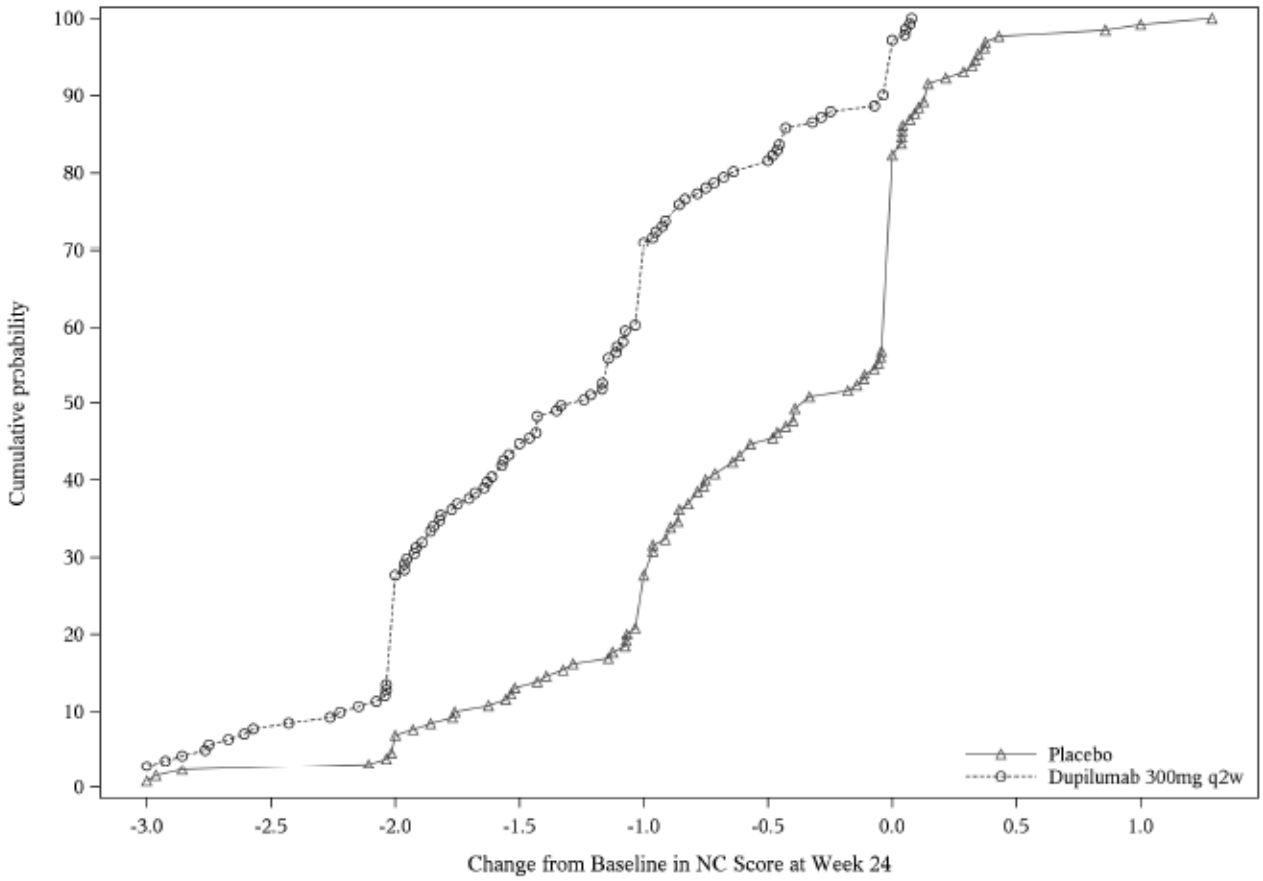
認められなかった場合は「0」として再コード化した。このアプローチにより NC スコアはカテゴリーデータの性質を持つため、毎日のデータを解析モデルにより解析した。

Week 24 時点の鼻閉重症度スコア（Day 142 から Day 169 までの 28 日間の平均スコア）がベースラインから改善した患者の割合は、主要解析の結果と同様にプラセボ群に比べてデュピルマブ群で数値的に大きかった。Week 24 時点の鼻閉重症度スコア（Day 142 から Day 169 までの 28 日間の平均スコア）がベースラインから改善した患者の割合は、デュピルマブ群では 63%、プラセボ群では 34%であり、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 0.29（95% CI：0.20, 0.38［名目上の p 値<0.0001］）であった。

2.2.1.1.5 カテゴリー変更の事後解析

鼻閉重症度スコアについて、ベースラインからの変化量の差の臨床的意義に対する解釈を補助するため、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 定義に基づき、カテゴリー変更の事後解析を実施した（Responder 定義の導出については、Moodule 5.3.5.4 PRO - Patient Reported Outcomes Assessment - Symptoms E-Diary に概要を示す）。Week 24 時点の Responder 患者の割合は、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量の広範囲にわたり、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（図 3及び Module 5.3.5.3 Responder analyses for PRO questionnaires [Section 1]）。

図 3 - 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（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 ([redacted] - 14:37)

2.2.1.2 主な副次有効性評価項目

2.2.1.2.1 Week 24 時点の副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量

日本では、上述した 2 つの主要評価項目に加え、Week 24 時点の副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量も主要評価項目とした（日本以外では、Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量は主な副次評価項目とした）。

ベースラインの CT 画像による評価において、両投与群の大多数の患者に、副鼻腔の大部分に広範囲の混濁が認められ、LMK 合計スコアの平均値は 19.03（最大値 24）であった。Week 24 時点の LMK スコアにおいて、デュピルマブは、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。

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）は、デュピルマブ群では−8.18、プラセボ群では−0.74 であり、群間差は−7.44（95% CI：−8.35, −6.53［p 値<0.0001］）であった。デュピルマブの投与により、Week 24 時点の両側の各副鼻腔において、LMK スコアの改善が認められた。プラセボ群では LMK スコアの改善は認められなかったことから、INCS は副鼻腔疾患の疾患要素 に対して意味のある効果をもたらさないことが更に裏付けられた。

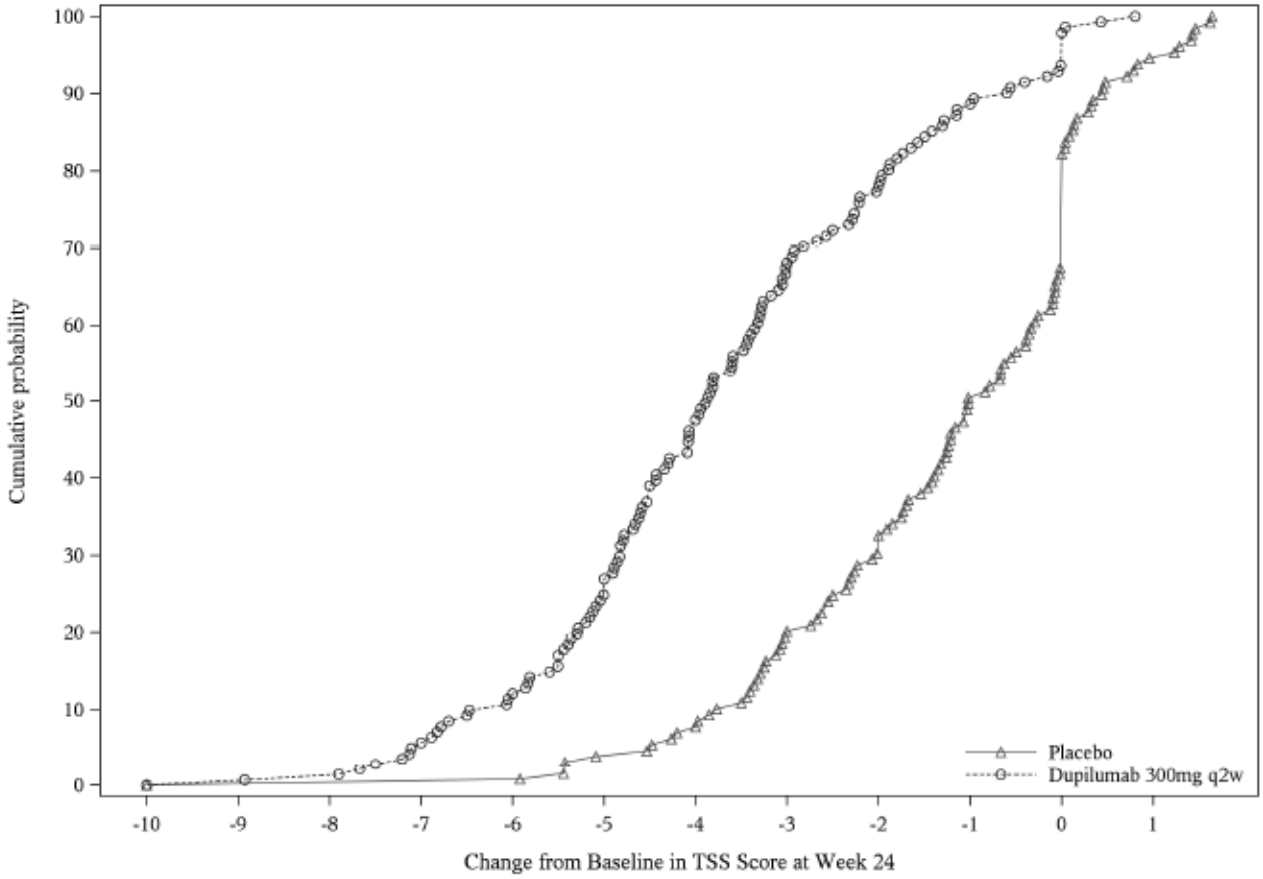
2.2.1.2.2 Week 24 時点の TSS のベースラインからの変化量

Week 24 時点の TSS（鼻閉、嗅覚低下／障害及び鼻漏の症状スコア［0～3］を合計した複合スコア［最大値 9］）において、デュピルマブは、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。

ベースラインの TSS スコアは重度の副鼻腔疾患を反映しており、投与群間で同様であった。Week24 時点の TSS スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群では−3.77、プラセボ群では−1.17 であり、群間差は−2.61（95% CI：−3.04, −2.17［p 値<0.0001］）であった。

TSS について、ベースラインからの変化量の差の臨床的意義に対する解釈を補助するため、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 定義に基づき、カテゴリー変更の事後解析を実施した（Responder 定義の導出については、Moodule 5.3.5.4 PRO - Patient Reported Outcomes Assessment - Symptoms E-Diary に概要を示す）。Week 24 時点の Responder 患者の割合は、TSS スコアのベースラインからの変化量の広範囲にわたり、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（図 4及び Module 5.3.5.3 Responder analyses for PRO questionnaires [Section 2]）。

図 4 - Week 24 時点の全症状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（EFC14146 試験）



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_cdf_i_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_eff_cdf_tss_wk24_i_g_x.rtf ([redacted] - 3:18)

2.2.1.2.3 Week 24 時点のその他の主な副次評価項目

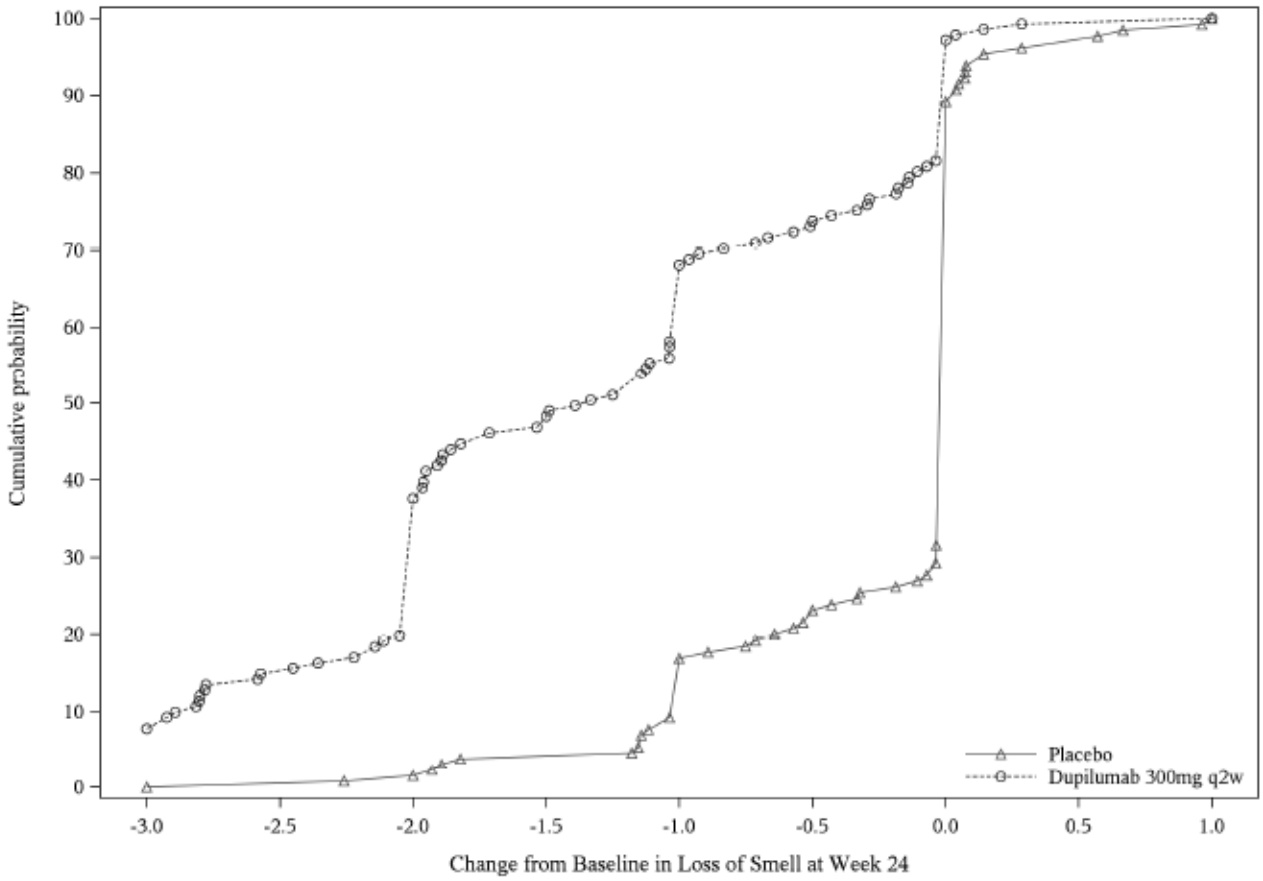
その他の主な副次評価項目は、CRSwNP 患者にとって最も問題となる症状であり、一般的に既存治療では効果不十分な嗅覚障害（嗅覚障害の重症度スコア及びUPSIT スコア）並びに疾患特異的なHRQoL（SNOT-22 合計スコア）のベースラインから Week 24 時点の変化量とした。多重性の調整の下、これらの副次評価項目において、デュピルマブはプラセボに比べて統計的に有意な改善を示した（表 12）。

- 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）におけるデュピルマブ群とプラセボ群の差は 10.56（95% CI : 8.79, 12.34［p 値<0.0001］）であった。ベースラインの UPSIT スコアは、患者の約 4 分の 3（デュピルマブ群 74.3%、プラセボ群 78.2%）が 18 以下（無嗅覚）であった。Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、プラセボ群（77.7%）に比べてデュ

ピルマブ群（23.9%）で低かった。INCS 単独投与を受けたプラセボ群の患者では、UPSIT スコアで評価する嗅覚障害の改善は認められなかった。

- 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）におけるデュピルマブ群とプラセボ群の差は−1.12（95% CI：−1.31, −0.93［p 値<0.0001］）であった。嗅覚障害の重症度スコアについて、ベースラインからの変化量の差の臨床的意義に対する解釈を補助するため、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 定義に基づき、カテゴリー変更の事後解析を実施した（Responder 定義の導出については、Moodule 5.3.5.4 PRO - Patient Reported Outcomes Assessment - Symptoms E-Diary に概要を示す）。Week 24 時点の Responder 患者の割合は、嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量の広範囲にわたり、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（図 5及び Module 5.3.5.3 Responder analyses for PRO questionnaires [Section 3]）。
- Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ群とプラセボ群の差は−21.12（95% CI：−25.17, −17.06［p 値<0.0001］）であった。

図 5 - 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の累積分布関数 – ITT 集団（EFC14146 試験）



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_cdf_i_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_eff_cdf_smell_wk24_i_g_x.rtf ([redacted] - 3:18)

その他の副次評価項目である Week 24 時点の、副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量及び NPIF のベースラインからの変化量（鼻腔の開存性）においても、デュピルマブはプラセボに比べて大きな改善を示した。

- Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ群とプラセボ群の差は−3.20（95% CI：−3.79, −2.60［名目上の p 値<0.0001］）であった。
- Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ群とプラセボ群の差は 40.41（95% CI：30.42, 50.39［名目上の p 値<0.0001］）であった。

また、24 週間の治験薬投与期間中に SCS による救済治療又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合は、プラセボに群に比べてデュピルマブ群で低かった（プラセボ群 23.3%、デュピルマブ群 7.2%［K-M 推定値］、ハザード比［95% CI］：0.268［0.131, 0.549］、名目上の p 値=0.0003）。全体的に、デュピルマブ投与により SCS 投与が 70.3%、副鼻腔手術が 69.1%減少した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section

10.5.1、10.7]）。また、救済治療として全身性抗菌薬が投与された患者の割合も、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で低かった（プラセボ群12.0%、デュピルマブ群8.4%）（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 9.5.5]）。

2.2.1.3　24 週間の後観察期間における有効性の結果

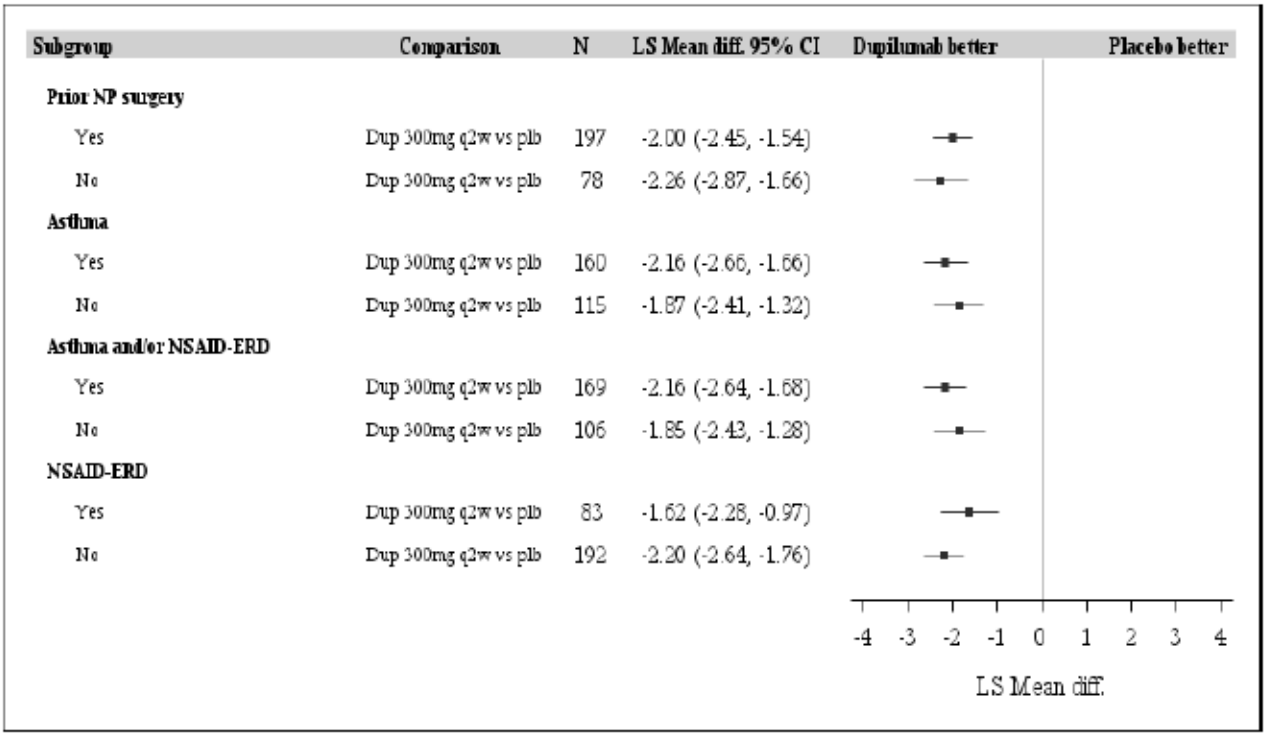
治験薬投与終了後の 24 週間の後観察期間を通して、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、TSS、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 合計スコアを含む全ての評価項目において、反跳効果（すなわち、ベースライン値に戻ること）は認められなかったものの、効果の減弱が認められた。

Week 48 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ群とプラセボ群の差は−0.80（95% CI：−1.11, −0.48）、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−0.26（95% CI：−0.46, −0.06）であった。これに対し、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）、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）であった（表 8）。詳細は5項に示す。

2.2.1.4　喘息／NSAID-ERD 合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析

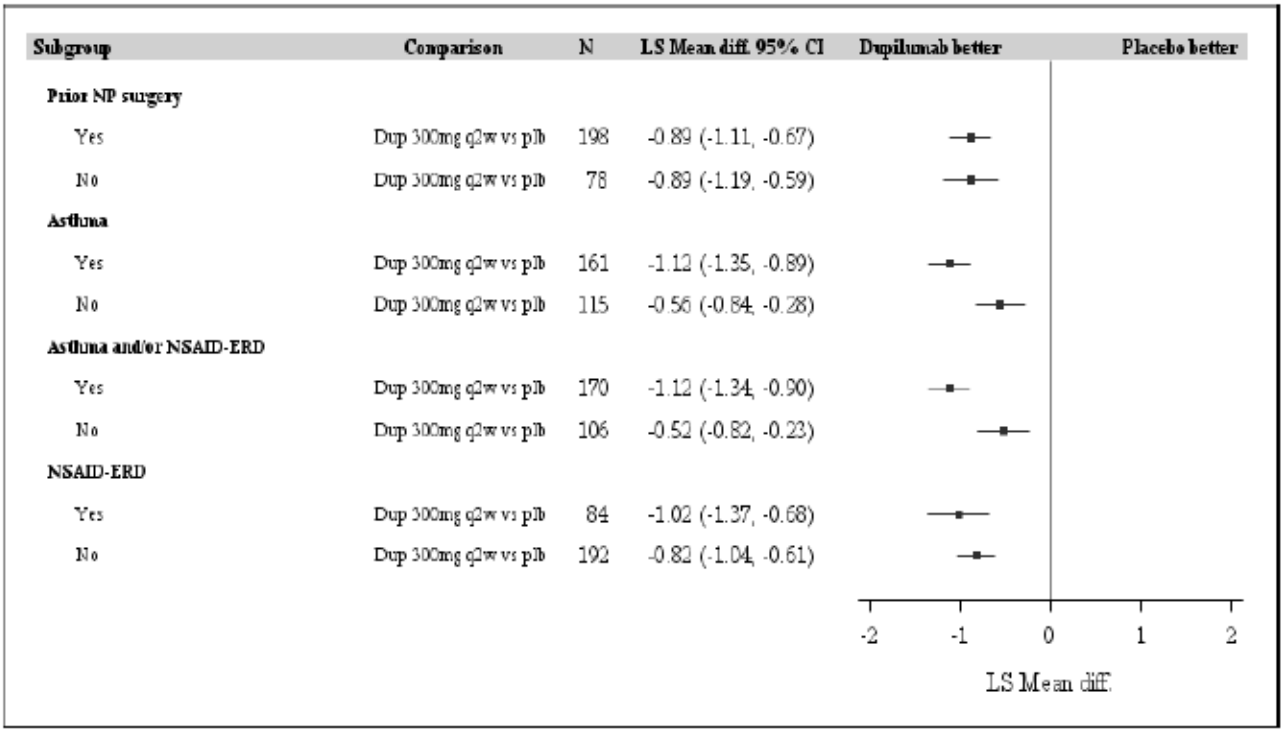
ITT 集団での主要有効性評価項目に対する投与効果を、喘息、NSAID-ERD、鼻茸手術歴を含む様々な部分集団において評価した。NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアの部分集団解析の結果は、部分集団にわたって同様であった（図 6、図 7及び 図 8）。喘息合併患者、NSAID-ERD 合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析の結果は、それぞれ2.2.1.4.1項、2.2.1.4.2項及び2.3.1.4.3項に示す。

図 6 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果– ITT 集団（EFC14146 試験）



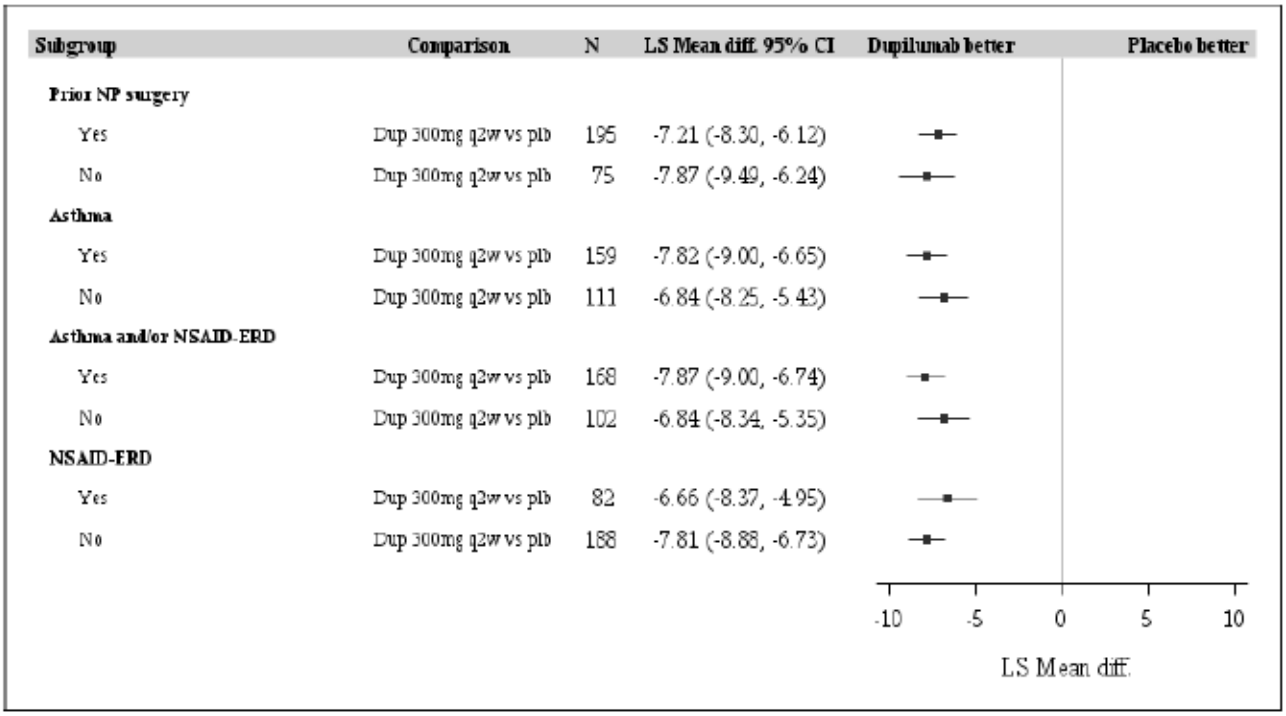
NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_nps_wk24_i_g_x.rtf ([redacted] - 19:50)

図 7 - 疾患特性別部分集団における 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に対する投与効果– ITT 集団（EFC14146 試験）



NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_nc_wk24_i_g_x.rtf ([redacted] - 19:50)

図 8 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果– ITT 集団（EFC14146 試験）



NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_lmk_wk24_i_g_x.rtf ([redacted] - 19:50)

2.2.1.4.1 喘息合併患者

CRSwNP 患者 161 名（58.3%）が喘息の病歴を有していた。喘息合併患者での Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、SNOT-22 合計スコア、FEV_1 及び ACQ-6 スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で臨床的に意味のある改善が認められた（表 9）。NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア及び SNOT-22 合計スコアの結果は、全体集団の結果と同様であった（表 8）。

喘息を合併していない患者でも、NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で大幅な改善が認められた。喘息合併の有無にかかわらず、結果は同様であった（図 6、図 7及び図 8）。

表 9 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14146 試験）

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo (N=79)	Dupilumab 300mg q2w (N=82)	Difference vs. Placebo (p-value)
Analysis in individual study			
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.27	-1.89	-2.16 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.36	-1.48	-1.12 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.15	-7.97	-7.82 (<.0001)
SNOT-22	-10.56	-34.16	-23.60 (<.0001)
FEV1 (L)	-0.06	0.15	0.21 (0.0004)
FEV1 % Predicted	-0.40	6.45	6.85 (0.0008)
ACQ-6 Score	-0.24	-1.00	-0.76 (<.0001)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sum_as_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sum_as_i_t_x.rtf ([redacted] - 19:56)
All p-values are nominal.
Source: EFC14146 CSR Appendix 16.2.6.4

その他の副次評価項目

喘息合併患者でのベースラインの FEV_1 の平均値は、デュピルマブ群（2.71 L）とプラセボ群（2.66 L）で同程度であった。

喘息合併患者での Week 24 時点の FEV_1 において、プラセボ群にデュピルマブ群で比べて臨床的に意味のある改善が認められた。Week24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群では 0.15 L、プラセボ群では−0.06 L であり、群間差は 0.21 L（95% CI：0.10, 0.33［名目上の p 値=0.0004］）であった。

Week 24 時点の ACQ-6 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−0.76（95% CI：−1.00, −0.51［名目上の p 値<0.0001］）であり、MCID（0.5 と定義）を超えていた。さらに、ACQ-6 スコアが 0.5 ポイント以上改善した患者の割合も、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（プラセボ群 27.8%、デュピルマブ群 56.1%、OR：3.167、95% CI：1.646, 6.093［名目上の p 値=0.0005］）。

2.2.1.4.2 NSAID-ERD 合併患者

CRSwNP 患者 84 名（30.4%）が NSAID-ERD の病歴を有していた。NSAID-ERD 合併患者での Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で改善が認められた（表 10）。NSAID-ERD 合併患者での結果は、全体集団での結果と同様であった（表 8）。

表 10 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14146 試験）

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo	Dupilumab 300mg q2w	Difference vs. Placebo (p-value)
Analysis in individual study			
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.21	-1.41	-1.62 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.37	-1.39	-1.02 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.71	-7.37	-6.66 (<.0001)
Smell test (UPSIT)	1.15	9.86	8.70 (<.0001)
SNOT-22	-10.58	-34.36	-23.78 (<.0001)

NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug.
All p-values are nominal.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_ancova_sum_nd_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_eff_ancova_sum_nd_i_t_i.rtf ([redacted] - 4:18)

NSAID-ERD を合併していない患者でも、Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で大幅な改善が認められた。NSAID-ERD 合併の有無にかかわらず、結果は同様であった（図 6、図 7及び図 8）。

2.2.1.4.3 鼻茸手術歴を有する患者

CRSwNP 患者 198 名（71.7%）が鼻茸手術歴を有していた。鼻茸手術歴を有する患者での Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で改善が認められた（表 11）。鼻茸手術歴を有する患者での結果は、全体集団での結果と同様であった（表 8）。

表 11 - 鼻茸手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14146 試験）

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo (N=99)	Dupilumab 300mg q2w (N=99)	Difference vs. Placebo (p-value)
Analysis in individual study			
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.14	-1.86	-2.00 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.52	-1.41	-0.89 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.39	-7.60	-7.21 (<.0001)
Smell test (UPSIT)	0.21	10.47	10.27 (<.0001)
SNOT-22	-9.59	-30.86	-21.27 (<.0001)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sum_sg_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sum_sg_i_t_x.rtf ([redacted] - 19:57)
All p-values are nominal.
Source: EFC14146 CSR Appendix 16.2.6.5

鼻茸手術歴のない患者でも、Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で大幅な改善が認められた。鼻茸手術歴の有無にかかわらず、結果は同様であった（図 6、図 7及び図 8）。

結論

重度の CRSwNP 患者を対象に、INCS にデュピルマブ 300 mg q2w 追加投与することにより、INCS 単独に比べて、内視鏡的（NPS）、臨床的（鼻閉重症度スコア、TSS、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア）、放射線学的（CT 画像による副鼻腔の混濁度［LMK］スコア）及び HRQoL（SNOT-22 合計スコア）結果において、有意で臨床的に意味のある改善が認められた。投与効果の発現は迅速で（Week 2～Week 4 に発現）、その後 24 週間を通して、全ての有効性評価項目において安定した継続的な改善が認められた。デュピルマブ投与により、SCS 投与又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合が減少した。局所療法（INCS 単独投与）を受けたプラセボ群の患者では、嗅覚及び CT 画像による副鼻腔の混濁度スコアにおいて効果は認められなかった。治療が困難な喘息又は NSAID-ERD を合併する CRSwNP 患者の部分集団において、デュピルマブは、上気道のアウトカム指標（NPS、鼻閉重症度スコア、CT 画像による副鼻腔の混濁度［LMK］スコア）を改善しただけでなく、肺機能及び喘息コントロールも同時に改善した。喘息を合併する CRSwNP 患者の多く（76.7%）が ICS 及び LABA によ

る基礎治療を受けているにもかかわらず、プラセボ群では肺機能（FEV_1）の改善は認められず、喘息はコントロール不良（ACQ-6 スコアで評価）のままであった。

治験薬投与終了後の 24 週間の後観察期間を通して、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 合計スコアを含む全ての結果において、反跳効果は認められなかったものの、効果の減弱が認められた。

2.3 EFC14280 試験

EFC14280 試験は、両側性の鼻茸を有する患者を対象に INCS による基礎治療下でデュピルマブを評価する国際共同、多施設共同、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。

本試験では合計 448 名の CRSwNP 患者がランダム化された。そのうち、295 名（デュピルマブ 300 mg q2w 群［投与群 A］150 名、300 mg q2w-q4w 群［投与群 B］145 名）がデュピルマブ群（投与群 A と B の併合）にランダム化され、153 名がプラセボ群にランダム化された。ランダム化された患者 448 名のうち、418 名が最初の 24 週間の治験薬投与期間を完了した。29 名（プラセボ群 19 名［12.4%］、デュピルマブ群 10 名［3.4%］）は Week 24 より前に治験薬の投与を中止し、1 名は治験薬の投与を受けなかった。

24 週間の治験薬投与期間を完了した患者 418 名のうち、398 名が 52 週間の治験薬投与期間を完了した。全体で 428 名の患者が、治験薬投与の有無にかかわらず 52 週間の治験期間を完了した。52 週間の治験期間での治験薬投与中止率は、デュピルマブ群に比べてプラセボ群で高かった（デュピルマブ 300 mg q2w 群 13 名［8.7%］、デュピルマブ 300 mg q2w-q4 群 5 名［3.4%］、プラセボ群 31 名［20.3%］）。

ITT 集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は、デュピルマブ群とプラセボ群で全体的に類似していた（3.1.2項参照）。本試験に登録された患者は重度の CRSwNP を有しており、ベースラインの平均 NPS は 6.10（最大値 8）、平均鼻閉重症度スコアは 2.43（最大値 3）、平均 SNOT-22 合計スコアは 51.86（最大値 110）、平均 UPSIT スコアは 13.61（最大値 40 のうち 0～18 は無嗅覚を示す）及び平均 TSS は 7.22（最大値 9）であった。ベースラインの平均副鼻腔炎 VAS は 8.0（VAS が 7 を超え 10 以下は重度を示す）、嗅覚障害の平均重症度スコアは 2.75（最大値 3）であった。CT 画像による評価では、ほとんどの患者の両側の副鼻腔に広範囲にわたる混濁が認められ、CT 画像による平均 LMK スコアは 17.96（最大値 24）であった。大多数の患者（90%）の全ての副鼻腔に、少なくとも部分的な混濁が認められた。ベースラインの平均血中好酸球数は 0.43 Giga/L であった。

CRSwNP の病歴は、投与群間で同様であった。CRSwNP の初回診断を受けてからの平均期間は 10.94 年（範囲：0.1～61.3 年）で、発症年齢の平均は 41.06 歳であった。全体で 96.9%の患者が、過去 2 年以内の SCS 使用歴又は鼻茸手術歴のいずれかを有していた。

ランダム化前の 2 年間に、359 名（80.1%）の患者が 1 コース以上 SCS を使用していた。過去 2 年間の SCS 使用の完全な日付が分かる患者における平均 SCS 使用日数は 45.46 日（範囲：1～732 日）、平均 SCS コース数は 1.60（範囲：1～12 コース）であった。過去 2 年間に SCS を 5 コース以上使用していた患者は少なかった（3.9%）。

鼻腔手術歴がある患者 261 名のうち 62.8%が 1 回、37.2%が 2 回以上の手術歴を有していた。直近の副鼻腔手術からの平均期間は 8.24 年（範囲：0.6～41.6 年）であった。

本試験に登録された患者の半数以上が喘息又は NSAID-ERD の病歴があり、患者の 59.6%が喘息、26.8%が NSAID-ERD の病歴を有していた。喘息の発症からの平均期間は 17.72 年（範囲 : 0.2～74.6 年）であった。平均発症年齢は 34.10 歳で、患者の 38.2%が遅発性成人発症喘息を有していた。直近の喘息増悪からの平均期間は 44.13 か月であった。ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合の平均は 83.39%、平均 ACQ-6 スコアは 1.58 であったことから、喘息のコントロールが不良であることが示唆された。喘息合併患者の大多数（92.1%）が過去 1 年間に喘息治療薬を使用しており、多く（72.0%）が ICS と LABA の両方を使用していた。

全体で 369 名（82.4%）の患者が、1 つ以上の Type 2 炎症性疾患の既往歴を有していた。各 Type 2 炎症性疾患を有する患者の発現割合は、投与群間で同様であった。喘息及び NSAID-ERD 以外で最も多く認められた Type 2 炎症性疾患はアレルギー性鼻炎（60.7%）で季節性と通年性が投与群にわたって同様に認められ、続いてアレルギー性結膜炎（12.1%）及び食物アレルギー歴（8.9%）であった。

2.3.1 有効性の結果

全体集団（事前に規定した主要有効性解析対象集団）における、主要な有効性の結果を表 12に要約する。多重性を調整するため、主要有効性評価項目及び特定の副次有効性評価項目を、階層検定手順に基づいて検定した（1.2.4.3.4項）。

主要有効性評価項目（Week 24 時点の NSP のベースラインからの変化量及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量）、並びに Week 24 時点の 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）含む多重性を調整した全ての主な副次評価項目において、統計的に有意な差が認められた。このことは、INCS にデュピルマブを追加投与すると、INCS 単独と比べて、CRSwNP の内視鏡的、放射線学的及び臨床的な測定値が改善されたことを示している。各評価項目における改善の程度は、統計的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった。事前に規定した階層的検定手順は、検定した全ての評価項目を通して有意な差が示された。

表 12 - 階層検定手順における全評価項目の結果の要約（EFC14280 試験）

	Placebo (N=153)			Dupilumab 300mg q2w (N=295)				
	Baseline Mean (SD)	**Week 24 Mean (SD)**	**Absolute Change from Baseline LS Mean (SE)**	**Baseline Mean (SD)**	**Week 24 Mean (SD)**	**Absolute Change from Baseline LS Mean (SE)**	**Absolute Difference for Dupilumab vs. Placebo LS Mean (95% CI)**	**P Value**
Primary endpoints								
Bilateral nasal polyps score (NPS) at Week 24	5.96 (1.21)	6.09 (1.19)	0.10 (0.14)	6.18 (1.21)	4.46 (1.89)	-1.71 (0.11)	-1.80 (-2.10, -1.51)	**<.0001**
Nasal congestion/obstruction (NC) at Week 24	2.38 (0.54)	2.02 (0.77)	-0.38 (0.07)	2.46 (0.61)	1.19 (0.90)	-1.25 (0.06)	-0.87 (-1.03, -0.71)	**<.0001**
Key secondary endpoints								
Lund Mackay score (LMK) at Week 24	17.65 (3.76)	17.73 (3.81)	-0.09 (0.31)	18.12 (3.75)	12.86 (3.87)	-5.21 (0.24)	-5.13 (-5.80, -4.46)	**<.0001**
Total symptom score (TSS) at Week 24	7.08 (1.38)	6.08 (1.97)	-1.00 (0.20)	7.30 (1.48)	3.77 (2.44)	-3.45 (0.15)	-2.44 (-2.87, -2.02)	**<.0001**
Smell test (UPSIT) at Week 24	13.78 (8.31)	13.30 (7.96)	-0.81 (0.71)	13.53 (7.88)	23.89 (9.21)	9.71 (0.56)	10.52 (8.98, 12.07)	**<.0001**
Loss of smell at Week 24	2.72 (0.52)	2.49 (0.79)	-0.23 (0.08)	2.77 (0.53)	1.55 (1.02)	-1.21 (0.06)	-0.98 (-1.15, -0.81)	**<.0001**
SNOT-22 at Week 24	53.48 (21.85)	42.16 (23.26)	-10.40 (1.61)	51.02 (20.37)	23.89 (18.77)	-27.77 (1.26)	-17.36 (-20.87, -13.85)	**<.0001**

	Placebo (N=153)			Dupilumab 300mg q2w (N=150)				
	Baseline Mean (SD)	Week 52 Mean (SD)	Absolute Change from Baseline LS Mean (SE)	Baseline Mean (SD)	Week 52 Mean (SD)	Absolute Change from Baseline LS Mean (SE)	Absolute Difference for Dupilumab vs. Placebo LS Mean (95% CI)	P Value
Bilateral nasal polyps score (NPS) at Week 52	5.96 (1.21)	6.10 (1.52)	0.15 (0.15)	6.07 (1.22)	3.76 (2.20)	-2.24 (0.15)	-2.40 (-2.77, -2.02)	**<.0001**
Nasal congestion/obstruction (NC) at Week 52	2.38 (0.54)	2.04 (0.78)	-0.37 (0.08)	2.48 (0.62)	1.10 (0.92)	-1.35 (0.07)	-0.98 (-1.17, -0.79)	**<.0001**
SNOT-22 at Week 52	53.48 (21.85)	44.05 (22.66)	-8.88 (1.61)	50.16 (19.72)	21.67 (19.16)	-29.84 (1.63)	-20.96 (-25.03, -16.89)	**<.0001**

Dupilumab 300 mg q2w: pooled Arm A and B for comparisons at Week 24, and Arm A only for comparisons at Week 52. Arm A: 300mg q2w. Arm B: 300 mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_hierarchical_test_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchical_test_i_t_i.rtf ([redacted] - 14:08)

Note: The ranges of possible scores for each endpoint were as follows, with the highest score representing most severe disease: NPS (0 to 8), NC score (0 to 3), LMK (0 to 24), TSS (0 to 9), loss of smell (0 to 3), SNOT-22 total score (0 to 110, with an MCID of 8.9). The range for the UPSIT was 0 to 40 (with lowest score representing most severe loss of smell and scores ≤18 classified as anosmia).

A reduction in score indicates improvement, except UPSIT where an increase indicates improvement.

2.3.1.1 主要有効性評価項目（NPS 及び鼻閉重症度スコア）

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、Week 24 時点の内視鏡下 NPS 及び鼻閉重症度スコアにおいて、プラセボに比べて統計的及び臨床的に意味のある改善をもたらした。

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群（投与群 A＋B）では−1.71、プラセボ群では 0.10 であり、群間差は−1.80（95% CI：−2.10, −1.51［p 値<0.0001］）であった。NPS の改善（名目上の p 値<0.0001 となる差の発現）は迅速で、ベースライン後の最初の評価時点であった Week 4 に認められ、Week 4 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群（投与群 A＋B）では−1.11、プラセボ群では 0.05 であった。NPS は Week 24 まで安定して継続的に改善した。

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）は、デュピルマブ群（投与群 A＋B）では−1.25、プラセボ群では−0.38 であり、群間差は−0.87（95% CI：−1.03, −0.71［p 値<0.0001］）であった。鼻閉重症度スコアの改善（名目上の p 値<0.0001 となる差の発現）は、ベースライン後の最初の評価時点（Week 4）の月平均スコアで認められ、Week 4 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−0.37（95% CI：−0.46, −0.27［名目上の p 値<0.0001］）であった。鼻閉重症度スコアは Week 24 まで安定して継続的に改善した。副鼻腔炎をコントロールするための INCS の連日投与で予想されたとおり、プラセボ群では鼻閉重症度スコアのベースラインからの軽度の改善が認められた。

2.3.1.1.1 感度分析

全体集団において実施された 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 解析を含む主要有効性評価項目の感度分析により、結果の頑健性が確認された。

MMRM 法：

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量に関する MMRM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−1.83（95% CI：−2.16, −1.51［p 値<0.0001］）であった。

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に関する MMRM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−0.82（95% CI：−0.99, −0.65［p 値<0.0001］）であった。

プラセボの推移を仮定し欠測値に適応した PMM：

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量に関する PMM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−1.75（95% CI：−2.08, −1.42［p 値<0.0001］）であった。

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に関する PMM 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−0.77（95% CI：−0.94, −0.60［p 値<0.0001］）であった。

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：

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量に関する As-observed 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−1.77（95% CI：−2.07, −1.47［p 値<0.0001］）であった。

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に関する As-observed 解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。変化量（調整平均）のデュピルマブ群とプラセボ群との差は−0.80（95% CI： −0.95, −0.64［p 値<0.0001］）であった。

NPS 及び鼻閉重症度スコアの解析結果の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 10.2.2]及び[Section 10.3.2]に示す。

2.3.1.1.2 部分集団解析

主要有効性評価項目の部分集団解析の結果は、人口統計学的特性及びベースライン特性（年齢、性別、地域、テリトリー、人種、民族、ベースライン時の体重、BMI、副鼻腔手術歴、喘息／NSAID-ERD の病歴など）にわたって概して同様であった。喘息／NSAID-ERD の病歴及び副鼻腔手術歴を有する患者の部分集団解析に関する詳細は2.3.1.4項、その他の全ての部分集団解析に関する詳細は3.2.5.4項に示す。

2.3.1.1.3 NPS の Responder 解析

Week 24 時点で NPS が 1 以上低下した患者の割合は、プラセボ群（16 名［10.5%］）に比べてデュピルマブ群（投与群 A + B）（183 名［62.0%］）で高かった（名目上の p 値<0.0001）。Week 24 時点で NPS が 2 以上低下した患者の割合も、プラセボ群（1 名［0.7%］）に比べてデュピルマブ群（136 名［46.1%］）で高かった（名目上の p 値<0.0001）。

Week 24 時点で、NPS（1 以上）及び鼻閉重症度スコア（0.5 以上）の両方の改善を示した患者の割合は、プラセボ群（8 名［5.2%］）に比べてデュピルマブ群（投与群 A + B）（154 名［52.2%］）で高かった（名目上の p 値<0.0001）。

2.3.1.1.4 鼻閉重症度スコアの Responder 解析

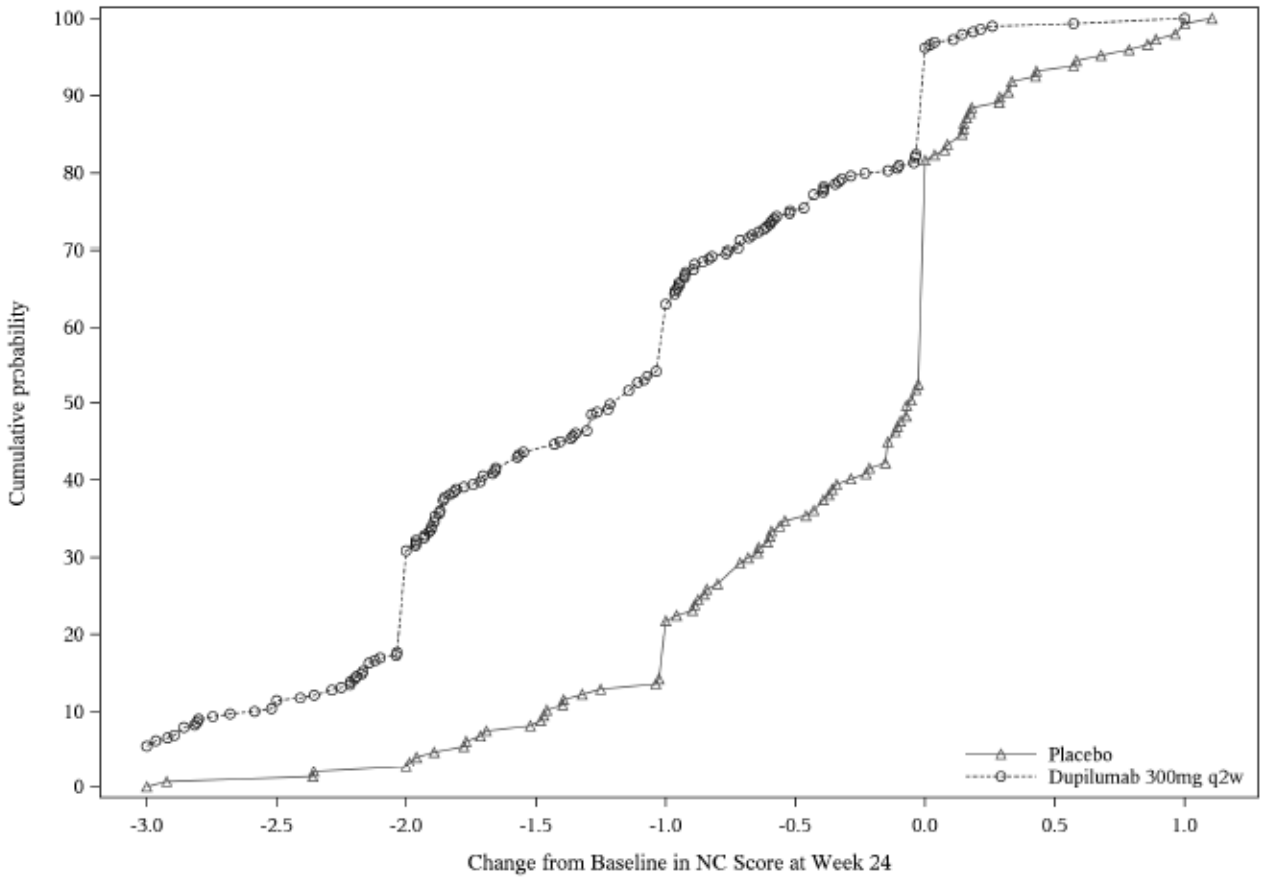
鼻閉重症度スコアについて、ランダム化前 7 日間の毎日のスコアの中央値をベースラインとした追加解析を実施した。Week 24 時点（Day 142 から Day 169 までの各日）の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量を、その日に少なくとも 1 つのカテゴリーで改善が認められた場合は「1」、改善が認められなかった場合は「0」として再コード化した。このアプローチにより NC スコアはカテゴリーデータの性質を持つため、毎日のデータを解析モデルにより解析した。

Week 24 時点の鼻閉重症度スコア（Day 142 から Day 169 までの 28 日間の平均スコア）がベースラインから改善した患者の割合は、主要解析の結果と同様にプラセボ群に比べてデュピルマブ群で数値的に大きかった。Week 24 時点の鼻閉重症度スコア（Day 142 から Day 169 までの 28 日間の平均スコア）がベースラインから改善した患者の割合は、デュピルマブ群では 47%、プラセボ群では 15%であり、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 0.32（95% CI：0.24, 0.39［名目上の p 値<0.0001］）であった。

2.3.1.1.5 カテゴリー変更の事後解析

鼻閉重症度スコアについて、ベースラインからの変化量の差の臨床的意義に対する解釈を補助するため、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 定義に基づき、カテゴリー変更の事後解析を実施した（Responder 定義の導出については、Moodule 5.3.5.4 PRO - Patient Reported Outcomes Assessment - Symptoms E-Diary に概要を示す）。Week 24 時点の Responder 患者の割合は、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量の広範囲にわたり、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（図 9及び Module 5.3.5.3 Responder analyses for PRO questionnaires [Section 1]）。

図 9 - 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)

2.3.1.2 主な副次有効性評価項目

2.3.1.2.1 Week 24 時点の副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量

日本では、上述した 2 つの主要評価項目に加え、Week 24 時点の副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量も主要評価項目とした（日本以外では、Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量は主な副次評価項目とした）。

ベースラインの CT 画像による評価において、両投与群の大多数の患者に、副鼻腔の大部分に広範囲の混濁が認められ、LMK 合計スコアの平均値は 17.96（最大値 24）であった。Week 24 時点の平均 LMK スコアにおいて、デュピルマブは、副鼻腔疾患の改善が認められなかったプラセボに比べて統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

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）は、デュピルマブ群（投与群 A＋B）では−5.21、プラセボ群では−0.09 であり、群間差は−5.13（95% CI : −5.80, −4.46［p 値 <0.0001］）であった。デュピルマブの投与により、Week 24 時点の両側の各副鼻腔において、LMK スコアの改善が認められた。プラセボ群では LMK スコアの改善は認められなかったことから、INCS は副鼻腔疾患の疾患要素 に対して意味のある効果をもたらさないことが更に裏付けられた。

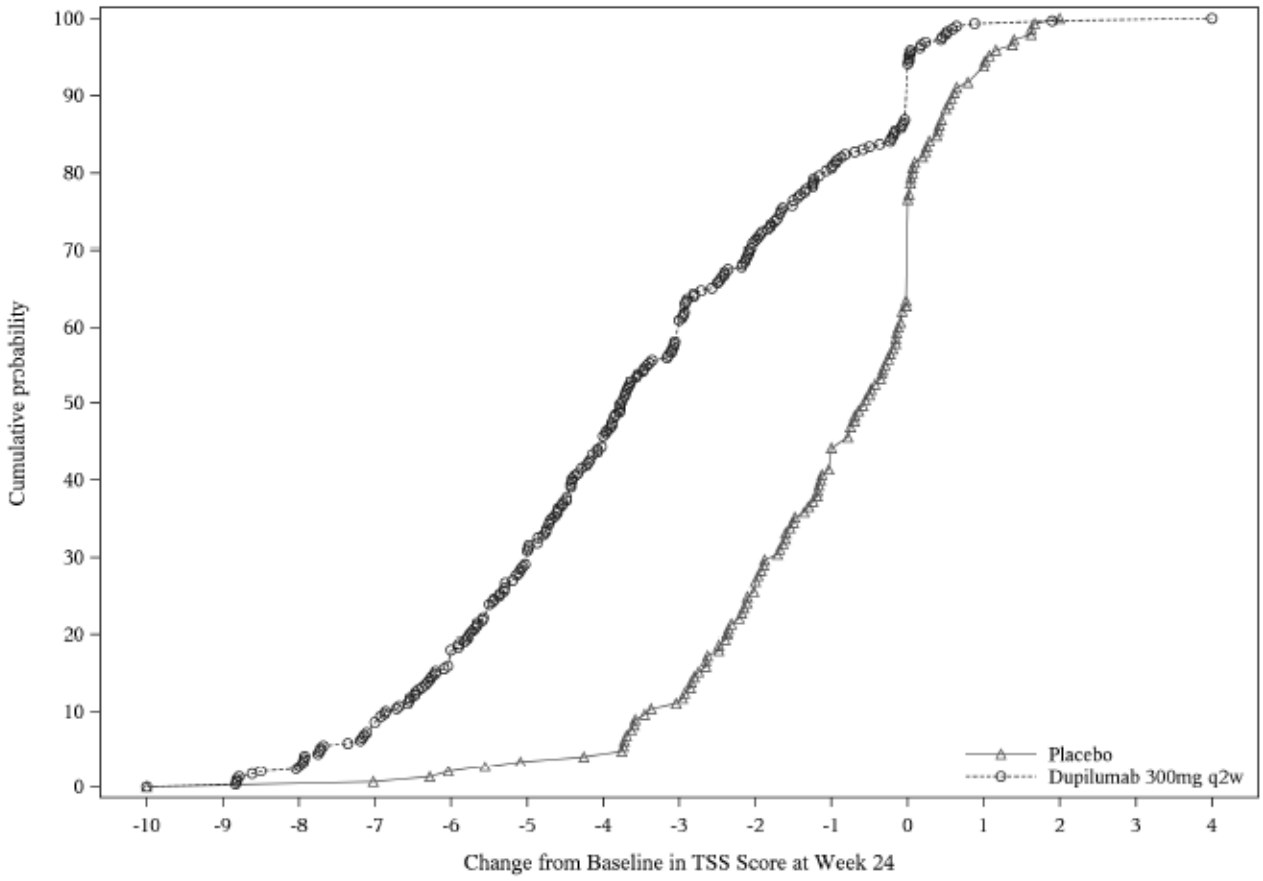
2.3.1.2.2 Week 24 時点の TSS のベースラインからの変化量

Week 24 時点の TSS（鼻閉、嗅覚低下／障害及び鼻漏の症状スコア［0～3］を合計した複合スコア［最大値 9］）において、デュピルマブは、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。

ベースラインの TSS スコアは重度の副鼻腔疾患を反映しており、投与群間で同様であった。Week 24 時点の TSS スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群（投与群 A＋B）では−3.45、プラセボ群では−1.00 であり、群間差は−2.44（95% CI : −2.87, −2.02［p 値<0.0001］）であった。

TSS について、ベースラインからの変化量の差の臨床的意義に対する解釈を補助するため、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 定義に基づき、カテゴリー変更の事後解析を実施した（Responder 定義の導出については、Moodule 5.3.5.4 PRO - Patient Reported Outcomes Assessment - Symptoms E-Diary に概要を示す）。Week 24 時点の Responder 患者の割合は、TSS スコアのベースラインからの変化量の広範囲にわたり、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（図 10及び Module 5.3.5.3 Responder analyses for PRO questionnaires [Section 2]）。

図 10 - Week 24 時点の全症状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=DEVOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_cdf_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/a_eff_cdf_tss_wk24_i_g_x.rtf
([redacted] - 2:59)

2.3.1.2.3 Week 24 時点のその他の主な副次評価項目

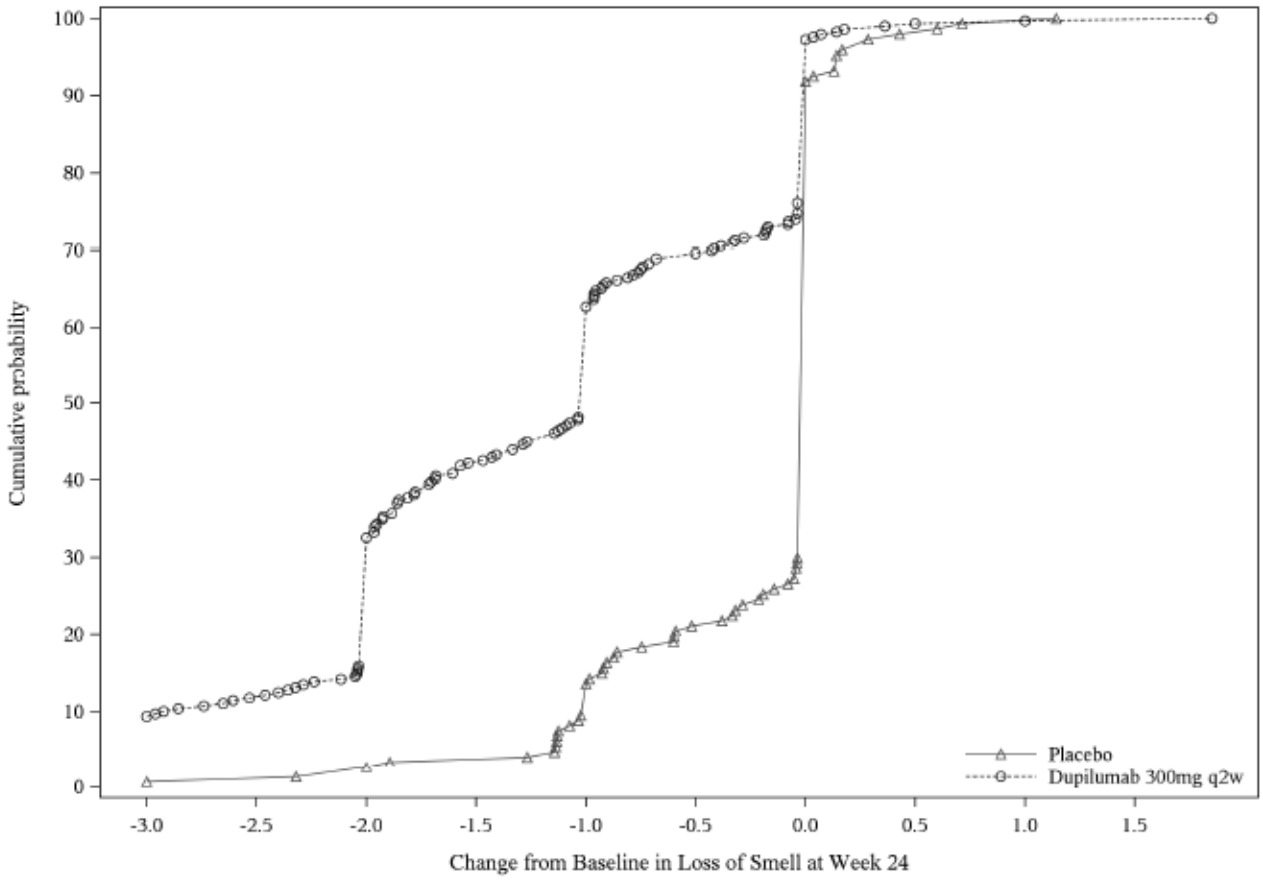
その他の主な副次評価項目は、CRSwNP 患者にとって最も問題となる症状であり、一般的に既存治療では効果不十分な嗅覚障害（嗅覚障害の重症度スコア及びUPSIT スコア）並びに疾患特異的なHRQoL（SNOT-22 合計スコア）のベースラインから Week 24 時点の変化量とした。多重性の調整の下、これらの副次評価項目において、デュピルマブはプラセボに比べて統計的に有意な改善を示した（表 12）。

- 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）におけるデュピルマブ群（投与群 A＋B）とプラセボ群との差は 10.52（95% CI：8.98, 12.07［p 値<0.0001］）であった。Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、デュピルマブ群（投与群 A＋B）ではベースラインから減少した（ベースライン：79.4%、Week 24：30%）のに対し、プラセボ群ではほとんど

変化がなかった（ベースライン：76.7%、Week 24：76.6%）。INCS 単独投与を受けたプラセボ群の患者では、UPSIT スコアで評価する嗅覚障害の改善は認められなかった。

- 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）におけるデュピルマブ群（投与群 A＋B）とプラセボ群との差は−0.98（95% CI : −1.15, −0.81［p 値<0.0001］）であった。嗅覚障害の重症度スコアについて、ベースラインからの変化量の差の臨床的意義に対する解釈を補助するため、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 定義に基づき、カテゴリー変更の事後解析を実施した（Responder 定義の導出については、Moodule 5.3.5.4 PRO - Patient Reported Outcomes Assessment - Symptoms E-Diary に概要を示す）。Week 24 時点の Responder 患者の割合は、嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量の広範囲にわたり、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（図 11及び Module 5.3.5.3 Responder analyses for PRO questionnaires [Section 3]）。
- Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ群（投与群 A＋B）とプラセボ群との差は−17.36（95% CI : −20.87, −13.85［p 値<0.0001］）であった。

図 11 - 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=DEVOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_cdf_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/a_eff_cdf_smell_wk24_i_g_x.rtf
([redacted] - 3:00)

その他の副次評価項目である Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS 及び NPIF（鼻腔の開存性）のベースラインからの変化量においても、デュピルマブはプラセボに比べて大きな改善を示した。

- Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ群（投与群 A＋B）とプラセボ群との差は−2.93（95% CI：−3.45, −2.40［名目上の p 値<0.0001］）であった。
- Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ群（投与群 A＋B）とプラセボ群との差は 36.63（95% CI：28.01, 45.26［名目上の p 値<0.0001］）であった。

また、52 週間の治験薬投与期間中に SCS による救済治療又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で低く、プラセボ群では 44.4%、デュピルマブ群（投与群 A の 52

週間と投与群 B の最初の 24 週間を併合）では 13.1%であった（K-M 推定値、ハザード比［95% CI］：0.238［0.156, 0.364］、名目上の p 値<0.0001）。全体的に、デュピルマブ投与により、SCS 投与が 74.6%、副鼻腔手術が 89.4%減少した（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 10.5.1]）。また、救済治療として全身性抗菌薬が投与された患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で低かった（プラセボ群 13.7%、デュピルマブ 300 mg q2w 群［投与群 A］4.7%、300 mg q2w-q4w 群［投与群 B］6.9%）（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 9.5.5]）。

2.3.1.3 Week 52 時点の有効性の結果

デュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A、Week 52 まで 300 mg q2w 投与を維持）及び 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B、Week 24 時点で 300 mg q2w 投与から 300 mg q4w 投与に切り替え）において、全ての主要及び副次評価項目は、Week 24 から Week 52 までプラトーに達することなく継続的に改善した。Week 52 時点の有効性の結果を表 13に示す。Week 52 時点の主要及び副次評価項目において、事後解析で認められた 2 つのレジメン間の数値上のわずかな差については、以下及び5項に示す。

鼻茸スコア（NPS）

デュピルマブ 300 mg q2w 投与及び 300 mg q2w-q4w 投与により、 Week 52 時点の内視鏡下 NPS は、プラセボに比べて統計的に有意に改善した。

Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は−2.40（95% CI：−2.77, −2.02［p 値<0.0001］）であった。300 mg q2w 群（投与群 A）での Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）及び 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群の差は Week 24 時点の結果よりも大きく、52 週間を通してプラトーに達することなく安定して継続的に改善した。同様に、Week 52 時点の 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）とプラセボ群の差は−2.21（95% CI：−2.59, −1.83［名目上の p 値<0.0001］）であり、Week 24 時点の結果よりも大きく、52 週間を通して安定して継続的に改善した（図 44）。

300 mg q2w 群（投与群 A）の患者の NPS は、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の患者に比べて数値的に大幅に改善した。300 mg q2w 群（投与群 A）及び 300 mg q2-q4w 群（投与群 B）における Week 52 時点の NPS の Week 24 からの変化量（調整平均）はそれぞれ−0.53 及び−0.31 であり、群間差は−0.22（95% CI： −0.50, −0.07）であった（表 14）。

Responder 解析の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 10.2.3.2]に示す。

鼻閉重症度スコア

デュピルマブ 300 mg q2w 投与及び 300 mg q2w-q4w 投与により、 Week 52 時点の鼻閉重症度スコアは、プラセボに比べて統計的に有意に改善した。

Week 52 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）におけるデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は−0.98（95% CI：−1.17, −0.79［p 値<0.0001］）であ

った。300 mg q2w 群での Week 52 時点の鼻閉重症スコアのベースラインからの変化量の調整平均は Week 24 時点の結果よりも大きく、52 週間を通してプラトーに達することなく安定して継続的に改善した。Week 52 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）におけるデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）とプラセボ群との差は−1.10（95% CI：−1.29, −0.91［名目上の p 値<0.0001］）であり、Week 24 時点の結果よりも大きく、52 週間を通して安定して継続的に改善した（図 45）。

300 mg q2w 群（投与群 A）と 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の鼻閉重症度スコアは 52 週間を通して同程度であった。300 mg q2w 群（投与群 A）及び 300 mg q2-q4w 群（投与群 B）における Week 52 時点の鼻閉重症度スコアの Week 24 からの変化量（調整平均）はそれぞれ−0.16 及び−0.17 であり、群間差は 0.01（95% CI：−0.12, 0.14）であった（表 14）。

副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコア

デュピルマブ 300 mg q2w 投与及び 300 mg q2w-q4w 投与により、 Week 52 時点の LMK スコアは、プラセボに比べて数値的に大きく改善した。

Week 52 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は−6.94（95% CI：−7.87, −6.01［p 値<0.0001］）であった。300 mg q2w 群（投与群 A）での Week 52 時点の LMK スコアの変化量（調整平均）は、Week 24 時点の変化量（調整平均）よりも大きく、52 週間を通してプラトーに達することなく安定して継続的に改善した。

また、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の LMK スコアもプラセボに比べて改善し、Week 52 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−5.71（95% CI：−6.64, −4.77［名目上の p 値<0.0001］）であった（図 46）。

300 mg q2w 群（投与群 A）の患者の LMK スコアは、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の患者に比べて数値的に大幅に改善した。300 mg q2w 群（投与群 A）及び 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）における Week 52 時点の LMK スコアの Week 24 からの変化量（調整平均）はそれぞれ−1.37 及び−0.62 であり、群間差は−0.75（95% CI：−1.52, 0.01）であった（表 14）。

その他の副次評価項目

Week 24 から Week 52 までデュピルマブ投与を維持することにより、デュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）及び 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の患者における、その他の副次有効性評価項目（SNOT-22 合計スコア、UPSIT スコア、TSS 及び嗅覚障害の重症度スコア）は更に改善した。

Week52 時点の TSS のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は−2.85（95% CI：−3.35, −2.35［名目上の p 値<0.0001］）であった。同様に、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）でも Week52 時点の TSS はプラセボに比べて改善し、変化量（調整平均）の群間差は−3.22（95% CI：−3.73, −2.72［名目上の p 値<0.0001］）であった。

Week 52 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）における 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は 10.30（95% CI：8.50, 12.10［名目上の p 値<0.0001］）であった。同様に、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）でも Week 52 時点の UPSIT スコアはプラセボに比べて改善し、変化量（調整平均）の群間差は 10.76（95% CI：8.95, 12.57［名目上の p 値<0.0001］）であった。Week 52 まで INCS を単独投与したプラセボ群では、UPSIT スコアに意味のある変化は認められなかった。

Week 52 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）における 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は−1.10（95% CI：−1.31, −0.89［名目上の p 値<0.0001］）であった。同様に、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）でも Week 52 時点の嗅覚障害の重症度スコアはプラセボに比べて改善し、変化量（調整平均）の群間差は−1.30（95% CI:− 1.51, − 1.09［名目上の p 値<0.0001］）であった。

Week 52 の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）における 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は−20.96（95% CI：−25.03, −16.89［名目上の p 値<0.0001］）であった。同様に、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）でも Week 52 時点の SNOT-22 合計スコアはプラセボに比べて改善し、変化量（調整平均）の群間差は−21.65（95% CI：−25.71, −17.58［p 値<0.0001］）であった。

300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の患者の SNOT-22 合計スコア、UPSIT スコア、TSS 及び嗅覚障害の重症度スコアは、300 mg q2w 群（投与群 A）の患者に比べて同様又は臨床的に意味のある差は認められなかった（表 14）。

表 13 - Week 52 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験）

		Dupilumab			
		300 mg q2w-q4w (N=145)		300 mg q2w (N=150)	
LS Mean change from baseline	Placebo (N=153)		LS Mean Difference vs. Placebo (p-value)		LS Mean Difference vs. Placebo (p-value)
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 300 mg q2w-q4w group is Arm B only.
PGM=DEVOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sum_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sum_i_t_i.rtf ([redacted] - 14:10)

表 14 - Week 24 から Week 52 までの有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験）

LS Mean change from Week 24	300 mg q2w-q4w (N=145)	300 mg q2w (N=150)	LS Mean Diff vs. q2w-q4w (95% CI)	Characterization of difference at Week 52
Bilateral nasal polyps score (NPS) (0-8)	-0.31 (0.12)	-0.53 (0.12)	-0.22 (-0.50, 0.07)	q2w > q4w
Nasal congestion/obstruction (NC) (0-3)	-0.17 (0.06)	-0.16 (0.05)	0.01 (-0.12, 0.14)	No meaningful difference
Lund Mackay score (LMK) (0-24)	-0.62 (0.31)	-1.37 (0.31)	-0.75 (-1.52, 0.01)	q2w >q4w
Total symptom score (TSS) (0-9)	-0.57 (0.14)	-0.50 (0.14)	0.07 (-0.26, 0.41)	No meaningful difference
Smell test (UPSIT) (0-40)	0.31 (0.51)	-0.54 (0.51)	-0.85 (-2.06, 0.37)	No meaningful difference
Loss of smell (0-3)	-0.20 (0.06)	-0.14 (0.06)	0.06 (-0.09, 0.20)	No meaningful difference
SNOT-22 (0-110)	-2.45 (1.04)	-2.84 (1.03)	-0.39 (-2.90, 2.12)	No meaningful difference

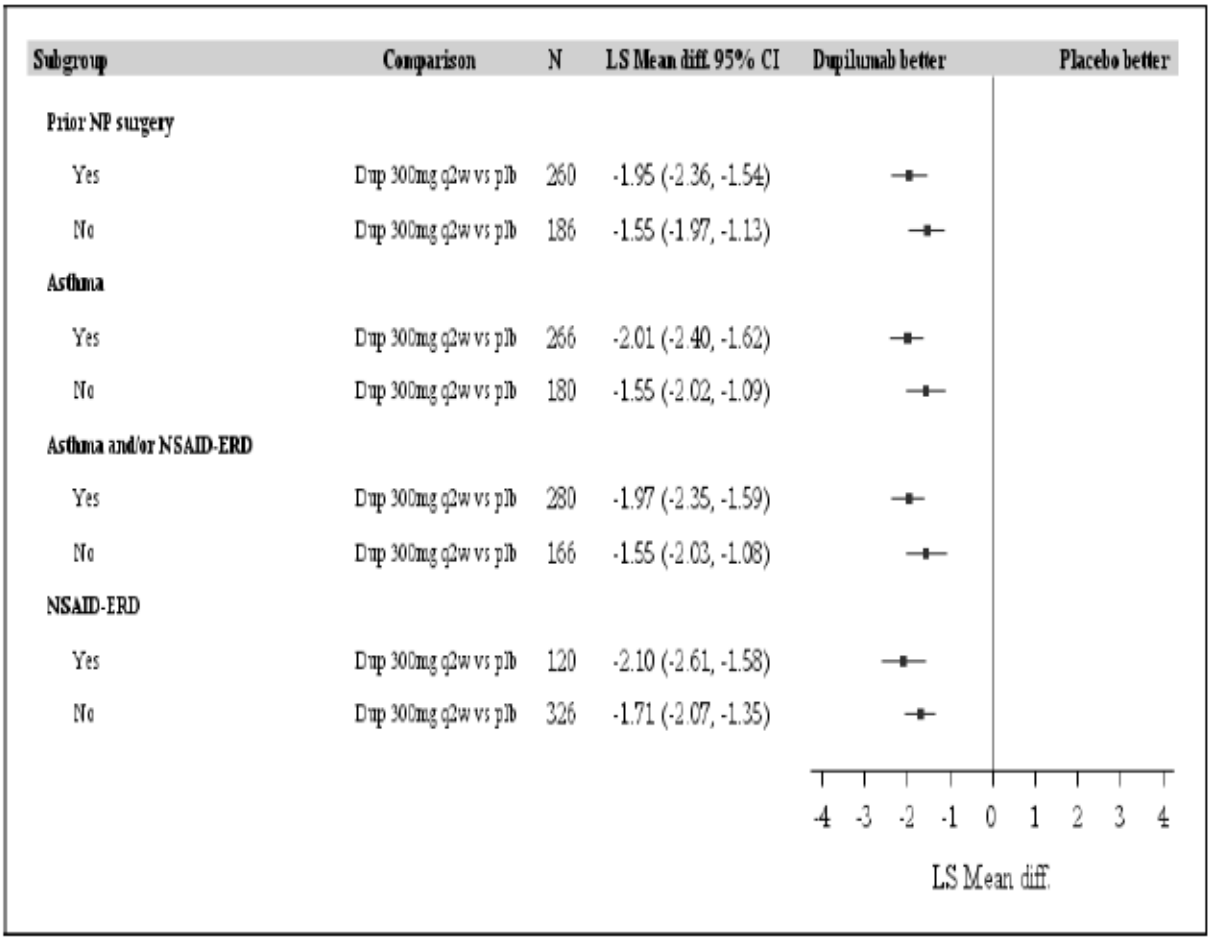
Source: 5.3.5.1 Study EFC14280, 15.2 Efficacy data [Table 11], [Table 12], [Table 13], [Table 14], [Table 15], [Table 16], and [Table 17]

Note: The ranges of possible scores for each endpoint were as follows, with the highest score representing most severe disease: NPS (0 to 8), NC score (0 to 3), LMK (0 to 24), TSS (0 to 9), loss of smell (0 to 3), SNOT-22 total score (0 to 110, with an MCID of 8.9). The range for the UPSIT was 0 to 40 (with lowest score representing most severe loss of smell and scores ≤18 classified as anosmia).

2.3.1.4 喘息／NSAID-ERD 合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析

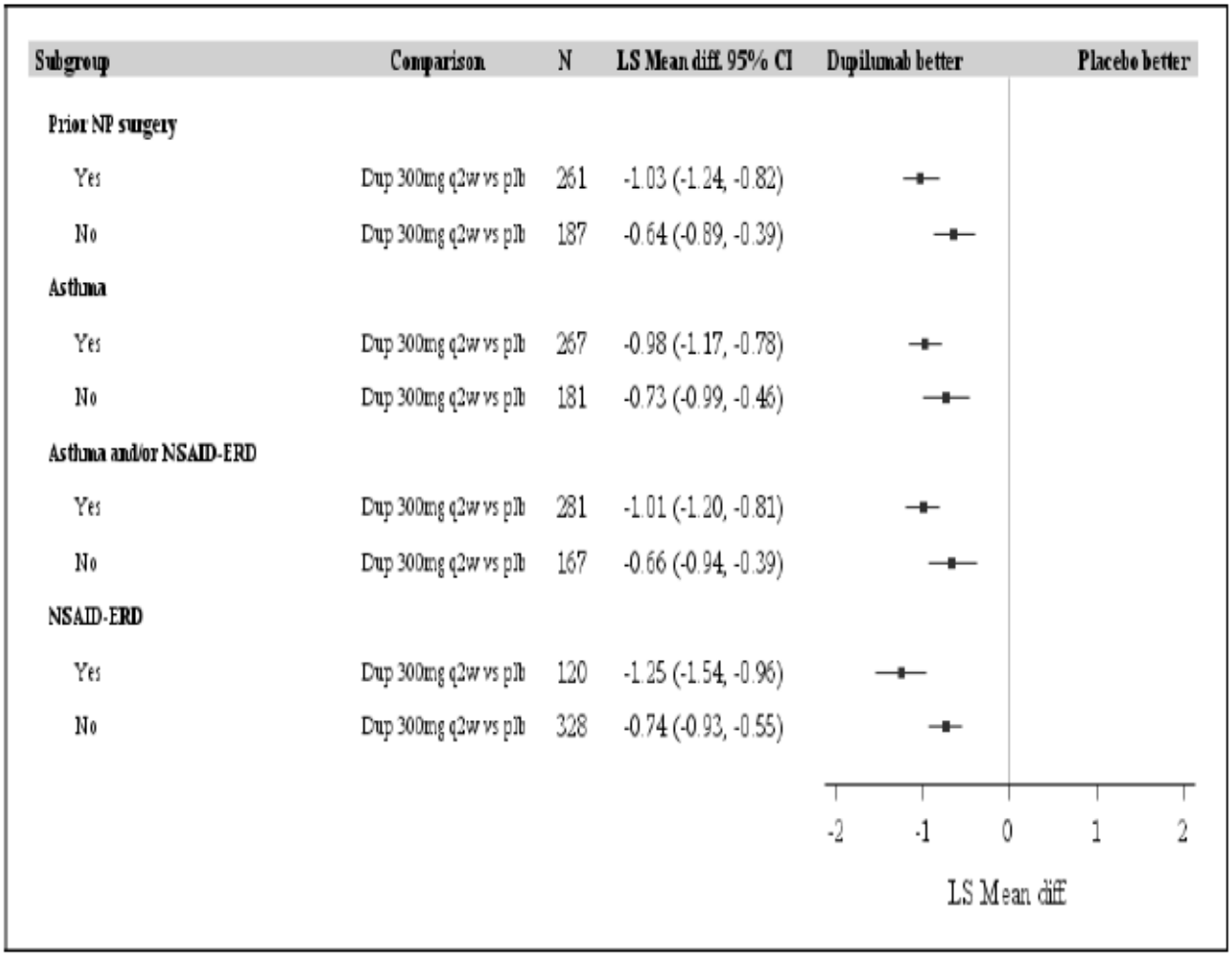
ITT 集団での主要有効性評価項目に対する投与効果を、喘息、NSAID-ERD、鼻茸手術歴を含む様々な部分集団において評価した。NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアの部分集団解析の結果は、部分集団にわたって同様であった（図 12、図 13及び図 14）。喘息合併患者、NSAID-ERD 合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析の結果は、それぞれ2.3.1.4.1項、2.3.1.4.2項及び2.3.1.4.3項に示す。

図 12 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果 – ITT 集団（EFC14280 試験）



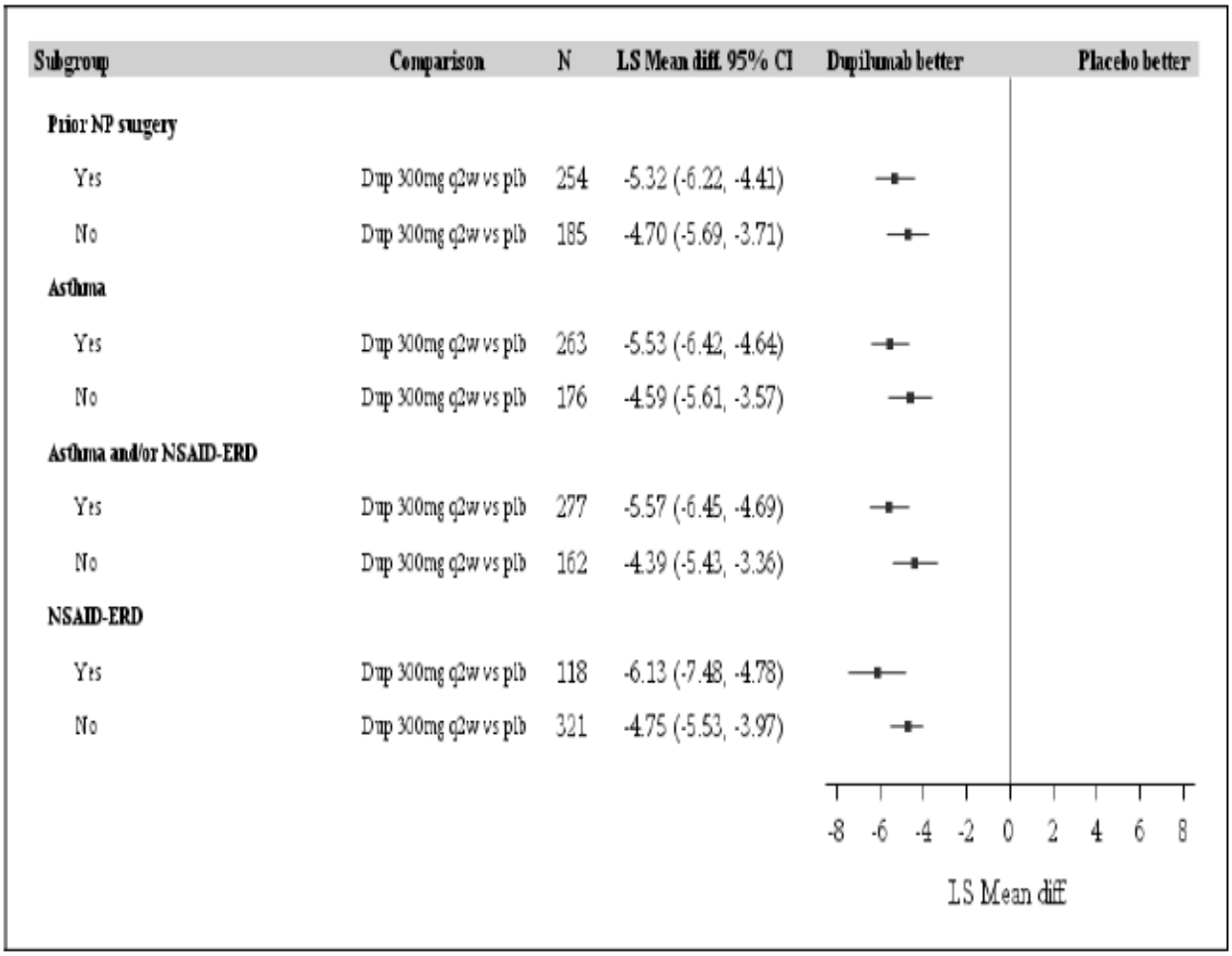
NSAID-ERD : NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug.
Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_nps_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 15:53)

図 13 - 疾患特性別部分集団における 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に対する投与効果 – ITT 集団（EFC14280 試験）



NSAID-ERD : NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug.
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_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_nc_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 15:53)

図 14 - 疾患特性別部分集団における Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量に対する投与効果 – 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_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_lmk_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 15:52)

2.3.1.4.1 喘息合併患者

CRSwNP 患者 267 名（59.6%）が喘息の病歴を有していた。喘息合併患者での Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、SNOT-22 合計スコア、FEV_1 及び ACQ-6 スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で臨床的に意味のある改善が認められた（表 15）。NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア及び SNOT-22 合計スコアの結果は、全体集団の結果と同様であった（表 12）。

喘息を合併していない患者でも、NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で大幅な改善が認められた。喘息合併の有無にかかわらず、結果は同様であった（図 12、図 13及び図 14）。

表 15 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験）

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo (N=91)	Dupilumab 300mg q2w (N=176)	Difference vs. Placebo (p-value)
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.13	-1.88	-2.01 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.39	-1.36	-0.98 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.33	-5.86	-5.53 (<.0001)
SNOT-22	-8.36	-28.30	-19.94 (<.0001)
FEV1 (L)	-0.05	0.17	0.21 (<.0001)
FEV1 % Predicted	-0.14	6.27	6.41 (<.0001)
ACQ-6 Score	0.08	-0.78	-0.87 (<.0001)

Dupilumab 300 mg q2w: pooled Arm A and B for comparisons at Week 24. Arm A: 300mg q2w. Arm B: 300 mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sum_as_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sum_as_i_t_x.rtf ([redacted] - 16:04)
All p-values are nominal.
Source: EFC14280 CSR Appendix 16.2.6.5

その他の副次評価項目

喘息合併患者でのベースラインの FEV_1 の平均値は、デュピルマブ群（2.56 L）とプラセボ群（2.58 L）で同程度であった。

喘息合併患者での Week 24 時点及び Week 52 時点の FEV_1 において、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で臨床的に意味のある改善が認められた。

Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群（投与群 A+B）では 0.17 L、プラセボ群では−0.05 L であり、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。

Week 52 時点でも同様に、デュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）ではプラセボ群に比べて FEV_1 の改善が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は 0.23（95% CI：0.09, 0.37［名目上の p 値=0.0014］）であった。デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の患者においても、プラセボ群に比べて FEV_1 の改善が認められ、Week 52 時点のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は 0.27（95% CI：0.13, 0.40［名目上の p 値=0.0001］）であった。

喘息合併患者での Week 24 時点及び Week 52 時点の喘息コントロール（ACQ-6 スコア）において、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で改善が認められた。

Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群（投与群 A+B）では−0.78、プラセボ群では 0.08 であった。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］）であり、MCID（0.5 と定義）を超えていた。

Week 52 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）における 300 mg q2w 群（投与群 A）とプラセボ群との差は−0.94（95% CI: −1.19, −0.69［名目上の p 値<0.0001］）であった。300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）の患者においても、プラセボ群に比べて ACQ-6 スコアの改善が認められ、Week 52 時点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：−1.11, −0.63［名目上の p 値<0.0001］）であった。

ACQ-6 スコアが 0.5 ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群（投与群 A+B）で高かった（プラセボ群 19.8%、デュピルマブ群［投与群 A+B］52.3%、OR：5.569、95% CI：2.907, 10.667［名目上の p 値<0.0001］）。300 mg q2w 群（投与群 A）でも同様に、Week 52 時点で ACQ-6 スコアが改善した患者の割合は、プラセボ群に比べて高かった（プラセボ群 14.3%、300 mg q2w 群［投与群 A］45.9%、OR：7.016、95% CI: 3.096, 15.901［名目上の p 値<0.0001］）。また、300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）においても、Week 52 時点で ACQ-6 スコアが改善した患者の割合は、プラセボ群に比べて高かった（プラセボ群 14.3%、300 mg q2w q4w 群［投与群 B］59.3%、OR：10.017、95% CI：4.614, 21.750［名目上の p 値<0.0001］）。

2.3.1.4.2 NSAID-ERD 合併患者

CRSwNP 患者 120 名（26.8%）が NSAID-ERD の病歴を有していた。NSAID-ERD 合併患者での Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアにおいて、デ

ュピルマブ群では臨床的に意味のある改善が認められた（表 16）。NSAID-ERD 合併患者での結果は、全体集団の結果と同様であった（表 12）。

表 16 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験）

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo	Dupilumab 300mg q2w	Difference vs. Placebo (p-value)
Analysis in individual study			
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.27	-1.82	-2.10 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.18	-1.43	-1.25 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.14	-6.26	-6.13 (<.0001)
Smell test (UPSIT)	-0.44	10.78	11.22 (<.0001)
SNOT-22	-3.65	-28.71	-25.07 (<.0001)

NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug.
Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.
All p-values are nominal.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/EXPLO/PGM/a_eff_ancova_sum_nd_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_eff_ancova_sum_nd_i_t_i.rtf ([redacted] - 4:18)

NSAID-ERD を合併していない患者でも、Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で大幅な改善が認められた。NSAID-ERD 合併の有無にかかわらず、結果は同様であった（図 12、図 13及び図 14）。

2.3.1.4.3 鼻茸手術歴を有する患者

CRSwNP 患者 261 名（58.3%）が鼻茸手術歴を有していた。鼻茸手術歴を有する患者での Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で臨床的に意味のある改善が認められた（表 17）。鼻茸手術歴を有する患者での結果は、全体集団の結果と同様であった（表 12）。

表 17 - 鼻茸手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目の結果の要約（EFC14280 試験）

LS Mean change from baseline at Week 24	Placebo (N=88)	Dupilumab 300mg q2w (N=173)	Difference vs. Placebo (p-value)
Bilateral nasal polyps score (NPS)	0.22	-1.73	-1.95 (<.0001)
Nasal congestion/obstruction (NC)	-0.27	-1.30	-1.03 (<.0001)
Lund Mackay score (LMK)	-0.10	-5.42	-5.32 (<.0001)
Smell test (UPSIT)	-1.20	9.59	10.79 (<.0001)
SNOT-22	-8.25	-28.80	-20.55 (<.0001)

Dupilumab 300 mg q2w: pooled Arm A and B for comparisons at Week 24. Arm A: 300mg q2w. Arm B: 300 mg q2w-q4w.

All p-values are nominal.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_sum_sg_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sum_sg_i_t_x.rtf ([redacted] - 16:05)

Source: EFC14280 CSR Appendix 16.2.6.6

鼻茸手術歴のない患者でも、Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアにおいて、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で大幅な改善が認められた。鼻茸手術歴の有無にかかわらず、結果は同様であった（図 12、図 13及び図 14）。

結論

本試験は、鼻茸サイズの縮小、並びに副鼻腔疾患、嗅覚及び HRQoL の改善を含む CRSwNP のあらゆる側面の改善において、デュピルマブの頑健な有効性を示した。重度の CRSwNP 患者を対象に、INCS にデュピルマブを追加投与することにより、内視鏡的（NPS）、臨床的（鼻閉重症度スコア、TSS、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア）、放射線学的（CT 画像による LMK スコア）及び HRQoL（SNOT-22 合計スコア）結果において、有意で臨床的に意味のある改善が認められた。局所療法（INCS 単独投与）を受けたプラセボ群の患者では、嗅覚及び CT 画像による LMK スコアにおいて効果は認められなかった。投与効果の発現は迅速で（最初の評価時点に発現）、その後 Week 52 まで全ての有効性評価項目において安定した改善が認められた。デュピルマブ投与により、SCS 投与及び鼻茸手術を必要とした患者の割合が減少した。治療が困難な喘息又は NSAID-ERD を合併する CRSwNP 患者の部分集団において、デュピルマブは、上気道のアウトカム指標（NPS、鼻閉重症度スコア、CT 画像による LMK スコア）を改善しただけでなく、肺機能及び喘息コントロールも同時に改善した。喘息を合併する CRSwNP 患者の多く（72.0%）が ICS 及び LABA による基礎治療を受けているにもかかわらず、プラセボ投与群では肺機能（FEV_1）の改善は認められず、喘息はコントロール不良（ACQ-6 スコアで評価）のままであった。

Week 24 から Week 52 までの継続投与は、全ての有効性評価項目における持続的な改善と関連していたことから、継続投与による更なる改善が示唆される。これらの改善は 300 mg q2w 投与を維持した

患者、及び Week 24 に 300 mg q2w 投与から 300 mg q4w 投与に切り替えた患者の両方で認められた（各評価項目における 300 mg q2w 対プラセボの比較に対する p 値<0.0001、各評価項目における 300 mg q2w-q4w 対プラセボの比較に対する名目上の p 値<0.0001）。デュピルマブ 300 mg q2w 52 週間投与した患者では Week 24 に 300 mg q4w 投与に切り替えた患者に比べて、Week 24 から Week 52 までの NPS 及び CT 画像による副鼻腔の混濁度（LMK スコア）は数値的に優れていたが、鼻閉重症度スコア、TSS、嗅覚障害の重症度スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアについては、q2w 投与を維持した患者と q4w 投与に切り替えた患者で概ね同様であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、EFC14146 試験及び EFC14280 試験の結果を並べて比較する。また、併合した結果も示す。

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳

併合 ITT 集団における全患者の内訳を表 18に示す。合計 438 名の患者がデュピルマブ 300mg q2w 併合群（300 mg q2w と q2w-q4w の併合）にランダム化され、286 名がプラセボ併合群にランダム化された。プラセボ併合群及びデュピルマブ 300mg q2w 併合群の各 1 名はランダム化されたが、治験薬は投与されなかった。ランダム化された患者のうち、デュピルマブ 300mg q2w 併合群の 422 名（96.3%）及びプラセボ併合群の 259 名（90.6%）が 24 週間の治験薬投与期間を完了した。治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ 300mg q2w 併合群（4.8%［21 名］）に比べてプラセボ併合群（13.3%［38 名］）で高かった。投与中止の主な理由は「有害事象」（デュピルマブ 300mg q2w 併合群 11 名［2.5%］、プラセボ併合群 19 名［6.6%］）、及び「その他」（デュピルマブ 300mg q2w 併合群 8 名［1.8%］、プラセボ併合群 9 名［3.1%］）であった。「効果不十分」で治験薬の投与を中止した患者は、プラセボ併合群では 9 名（3.1%）、デュピルマブ 300mg q2w 併合群では 2 名（0.5%）であった。

表 18 - 患者の内訳 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	**Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)**
Randomized and treated	285 (99.7%)	437 (99.8%)
Completed 24-weeks treatment	259 (90.6%)	422 (96.3%)
Completed treatment per protocol	247 (86.4%)	416 (95.0%)
Did not complete treatment per protocol	38 (13.3%)	21 (4.8%)
Subject's decision for treatment discontinuation	27 (9.4%)	11 (2.5%)
Main reason for definitive treatment discontinuation		
Adverse event	19 (6.6%)	11 (2.5%)
Lack of efficacy	9 (3.1%)	2 (0.5%)
Poor compliance to protocol	1 (0.3%)	0
Other reason	9 (3.1%)	8 (1.8%)
Completed study per protocol	172 (60.1%)	343 (78.3%)
Ongoing in post-treatment follow-up[b]	88 (30.8%)	83 (18.9%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)
Discontinued from study	26 (9.1%)	12 (2.7%)
Main reason for study discontinuation		
Adverse event	8 (2.8%)	4 (0.9%)
Poor compliance to protocol	0	0
Other reason	18 (6.3%)	7 (1.6%)
Status at last study contact		
Dead	1 (0.3%)	1 (0.2%)
Lost to follow-up	0	0

a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.

b At the time of database lock for the integrated analyses, some patients are still ongoing in EFC14280 follow-up.

Note: percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_j.rtf ([redacted] - 3:47)

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学

EFC14146試験及びEFC14280試験における人口統計学的特性及び患者特性は投与群間で概して同様であった（表 19）。

表 19 - 人口統計学及び患者特性（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
Age (years)							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	51.67 (12.66)	52.28 (12.87)	51.91 (11.88)	51.95 (12.45)	50.83 (13.21)	50.17 (13.59)	50.49 (13.39)
Median	53.00	53.00	51.00	52.00	50.00	52.00	51.00
Q1 : Q3	44.00 : 61.00	42.00 : 63.00	42.00 : 61.00	43.00 : 62.00	41.00 : 60.00	39.00 : 61.00	40.00 : 60.00
Min : Max	22.0 : 80.0	20.0 : 83.0	18.0 : 81.0	18.0 : 83.0	22.0 : 85.0	23.0 : 79.0	22.0 : 85.0
Age group (years) [n (%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
18 - 64	129 (84.3%)	113 (77.9%)	125 (83.3%)	367 (81.9%)	112 (84.2%)	121 (84.6%)	233 (84.4%)
65 - 74	22 (14.4%)	27 (18.6%)	23 (15.3%)	72 (16.1%)	15 (11.3%)	18 (12.6%)	33 (12.0%)
75 - 84	2 (1.3%)	5 (3.4%)	2 (1.3%)	9 (2.0%)	5 (3.8%)	4 (2.8%)	9 (3.3%)
≥ 85	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Sex [n (%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Male	95 (62.1%)	87 (60.0%)	97 (64.7%)	279 (62.3%)	70 (52.6%)	88 (61.5%)	158 (57.2%)
Female	58 (37.9%)	58 (40.0%)	53 (35.3%)	169 (37.7%)	63 (47.4%)	55 (38.5%)	118 (42.8%)

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
Region [n (%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Asia	16 (10.5%)	17 (11.7%)	16 (10.7%)	49 (10.9%)	0	0	0
Latin America	44 (28.8%)	44 (30.3%)	49 (32.7%)	137 (30.6%)	0	0	0
East Europe	16 (10.5%)	13 (9.0%)	14 (9.3%)	43 (9.6%)	86 (64.7%)	87 (60.8%)	173 (62.7%)
Western Countries	77 (50.3%)	71 (49.0%)	71 (47.3%)	219 (48.9%)	47 (35.3%)	56 (39.2%)	103 (37.3%)
Territory [n (%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
North America	29 (19.0%)	30 (20.7%)	30 (20.0%)	89 (19.9%)	16 (12.0%)	18 (12.6%)	34 (12.3%)
European Union	30 (19.6%)	29 (20.0%)	28 (18.7%)	87 (19.4%)	85 (63.9%)	92 (64.3%)	177 (64.1%)
Rest of World	94 (61.4%)	86 (59.3%)	92 (61.3%)	272 (60.7%)	32 (24.1%)	33 (23.1%)	65 (23.6%)
Race [n (%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Caucasian/White	128 (83.7%)	120 (82.8%)	124 (82.7%)	372 (83.0%)	126 (94.7%)	138 (96.5%)	264 (95.7%)
Black/of African descent	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)	7 (1.6%)	7 (5.3%)	2 (1.4%)	9 (3.3%)
Asian/Oriental	18 (11.8%)	19 (13.1%)	17 (11.3%)	54 (12.1%)	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Japanese	17 (11.1%)	17 (11.7%)	16 (10.7%)	50 (11.2%)	0	0	0
American Indian or Alaska Native	3 (2.0%)	2 (1.4%)	7 (4.7%)	12 (2.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
Multiple	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
Ethnicity [n (%)]							
Number	153	144	150	447	131	143	274
Hispanic or Latino	40 (26.1%)	42 (29.2%)	50 (33.3%)	132 (29.5%)	1 (0.8%)	5 (3.5%)	6 (2.2%)
Not Hispanic or Latino	113 (73.9%)	102 (70.8%)	100 (66.7%)	315 (70.5%)	130 (99.2%)	138 (96.5%)	268 (97.8%)
Weight (kg)							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	80.26 (17.84)	79.47 (17.59)	79.89 (18.24)	79.88 (17.86)	82.44 (19.35)	81.56 (17.89)	81.98 (18.58)
Median	79.00	78.00	79.00	79.00	80.00	79.40	80.00
Q1 : Q3	67.50 : 91.00	67.00 : 91.00	68.20 : 89.50	67.15 : 90.75	69.00 : 93.60	70.00 : 95.20	69.45 : 95.00
Min : Max	45.0 : 139.7	39.4 : 137.3	43.1 : 149.5	39.4 : 149.5	48.0 : 156.3	38.0 : 130.0	38.0 : 156.3
Weight group (kg) [n (%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
< 70	47 (30.7%)	45 (31.0%)	43 (28.7%)	135 (30.1%)	35 (26.3%)	35 (24.5%)	70 (25.4%)
≥ 70 - < 90	61 (39.9%)	58 (40.0%)	70 (46.7%)	189 (42.2%)	55 (41.4%)	59 (41.3%)	114 (41.3%)
≥ 90	45 (29.4%)	42 (29.0%)	37 (24.7%)	124 (27.7%)	43 (32.3%)	49 (34.3%)	92 (33.3%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	27.91 (5.50)	27.96 (5.51)	27.96 (5.53)	27.94 (5.50)	28.36 (5.76)	27.49 (5.11)	27.91 (5.44)
Median	27.48	27.44	27.06	27.38	26.87	26.84	26.87
Q1 : Q3	23.88 : 31.25	24.22 : 30.82	24.39 : 30.80	24.20 : 30.91	24.37 : 31.89	23.94 : 31.07	24.27 : 31.11
Min : Max	17.5 : 45.8	16.4 : 52.3	18.0 : 59.9	16.4 : 59.9	18.4 : 45.0	16.4 : 41.7	16.4 : 45.0

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
BMI group (kg/m^2) [n (%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
< 25	48 (31.4%)	49 (33.8%)	44 (29.3%)	141 (31.5%)	47 (35.3%)	50 (35.0%)	97 (35.1%)
≥ 25 - < 30	54 (35.3%)	53 (36.6%)	61 (40.7%)	168 (37.5%)	46 (34.6%)	48 (33.6%)	94 (34.1%)
≥ 30	51 (33.3%)	43 (29.7%)	45 (30.0%)	139 (31.0%)	40 (30.1%)	45 (31.5%)	85 (30.8%)
Smoking history [n(%)]							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Former	49 (32.0%)	43 (29.7%)	40 (26.7%)	132 (29.5%)	33 (24.8%)	38 (26.6%)	71 (25.7%)
Current	17 (11.1%)	11 (7.6%)	14 (9.3%)	42 (9.4%)	14 (10.5%)	14 (9.8%)	28 (10.1%)
Never	87 (56.9%)	91 (62.8%)	96 (64.0%)	274 (61.2%)	86 (64.7%)	91 (63.6%)	177 (64.1%)
Cessation prior to screening (months)							
Number	49	43	40	132	33	36	69
Mean (SD)	215.45 (161.99)	213.26 (168.48)	214.00 (155.47)	214.30 (160.97)	167.85 (145.38)	208.56 (164.36)	189.09 (155.79)
Median	175.00	183.00	195.00	184.00	135.00	196.50	150.00
Q1 : Q3	67.00 : 366.00	67.00 : 306.00	109.00 : 262.50	80.50 : 310.00	29.00 : 258.00	67.50 : 303.50	63.00 : 302.00
Min : Max	1.0 : 533.0	6.0 : 691.0	5.0 : 691.0	1.0 : 691.0	5.0 : 486.0	2.0 : 594.0	2.0 : 594.0

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	300mg q2w-q4w (N=145)	300mg q2w (N=150)	All (N=448)	Placebo (N=133)	300mg q2w (N=143)	All (N=276)
Pack-year							
Number	55	46	42	143	45	48	93
Mean (SD)	15.97 (25.33)	13.81 (22.54)	11.90 (15.05)	14.08 (21.75)	16.82 (22.39)	12.33 (19.82)	14.50 (21.11)
Median	6.30	5.50	7.00	6.30	12.60	5.00	7.50
Q1 : Q3	1.00 : 20.00	1.00 : 13.50	1.25 : 17.00	1.10 : 17.00	5.00 : 22.50	1.50 : 18.25	3.00 : 20.00
Min : Max	0.0 : 117.0	0.1 : 120.0	0.1 : 70.0	0.0 : 120.0	0.1 : 148.0	0.0 : 120.0	0.0 : 148.0

Note: Number = Number of patients assessed. Percentages are calculated using number of patients assessed as denominator.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_side_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:14)

併合ITT集団におけるベースラインの人口統計学的特性は、投与群間で概して同様であった（表 20）。患者全体の平均年齢は 51.39 歳（範囲：18～85 歳）で、65 歳以上は 17.1%であった。患者の半数以上（437 名［60.4%］）が男性であり、患者の多くが白人（87.8%）で、アジア人／東洋人は 7.6%、及び黒人／アフリカ系は 2.2%であった。

表 20 - ベースラインの人口統計学的特性 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Age (years)			
Number	286	438	724
Mean (SD)	51.28 (12.90)	51.47 (12.79)	51.39 (12.83)
Median	52.00	52.00	52.00
Q1 : Q3	42.00 : 61.00	41.00 : 61.00	42.00 : 61.00
Min : Max	22.0 : 85.0	18.0 : 83.0	18.0 : 85.0
Age group (years) [n (%)]			
Number	286	438	724
18 - 64	241 (84.3%)	359 (82.0%)	600 (82.9%)
65 - 74	37 (12.9%)	68 (15.5%)	105 (14.5%)
75 - 84	7 (2.4%)	11 (2.5%)	18 (2.5%)
≥ 85	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Sex [n (%)]			
Number	286	438	724
Male	165 (57.7%)	272 (62.1%)	437 (60.4%)
Female	121 (42.3%)	166 (37.9%)	287 (39.6%)
Region[b] [n (%)]			
Number	286	438	724
Asia	16 (5.6%)	33 (7.5%)	49 (6.8%)
Latin America	44 (15.4%)	93 (21.2%)	137 (18.9%)
East Europe	102 (35.7%)	114 (26.0%)	216 (29.8%)
Western Countries	124 (43.4%)	198 (45.2%)	322 (44.5%)
Territory[c] [n (%)]			
Number	286	438	724
North America	45 (15.7%)	78 (17.8%)	123 (17.0%)
European Union	115 (40.2%)	149 (34.0%)	264 (36.5%)
Rest of World	126 (44.1%)	211 (48.2%)	337 (46.5%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Race [n (%)]			
Number	286	438	724
Caucasian/White	254 (88.8%)	382 (87.2%)	636 (87.8%)
Black/of African descent	10 (3.5%)	6 (1.4%)	16 (2.2%)
Asian/Oriental	18 (6.3%)	37 (8.4%)	55 (7.6%)
Japanese	17 (5.9%)	33 (7.5%)	50 (6.9%)
American Indian or Alaska Native	3 (1.0%)	10 (2.3%)	13 (1.8%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Multiple	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Unknown	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Ethnicity [n (%)]			
Number	284	437	721
Hispanic or Latino	41 (14.4%)	97 (22.2%)	138 (19.1%)
Not Hispanic or Latino	243 (85.6%)	340 (77.8%)	583 (80.9%)
Weight (kg)			
Number	286	438	724
Mean (SD)	81.27 (18.55)	80.30 (17.90)	80.68 (18.15)
Median	80.00	79.00	79.50
Q1 : Q3	68.00 : 92.00	68.00 : 92.00	68.00 : 92.00
Min : Max	45.0 : 156.3	38.0 : 149.5	38.0 : 156.3
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	286	438	724
< 70	82 (28.7%)	123 (28.1%)	205 (28.3%)
≥ 70 - < 90	116 (40.6%)	187 (42.7%)	303 (41.9%)
≥ 90	88 (30.8%)	128 (29.2%)	216 (29.8%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
Number	286	438	724
Mean (SD)	28.12 (5.61)	27.81 (5.38)	27.93 (5.47)
Median	27.38	27.03	27.17
Q1 : Q3	24.22 : 31.40	24.22 : 30.82	24.22 : 30.98
Min : Max	17.5 : 45.8	16.4 : 59.9	16.4 : 59.9

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	286	438	724
< 25	95 (33.2%)	143 (32.6%)	238 (32.9%)
≥ 25 - < 30	100 (35.0%)	162 (37.0%)	262 (36.2%)
≥ 30	91 (31.8%)	133 (30.4%)	224 (30.9%)
Smoking history [n(%)]			
Number	286	438	724
Former	82 (28.7%)	121 (27.6%)	203 (28.0%)
Current	31 (10.8%)	39 (8.9%)	70 (9.7%)
Never	173 (60.5%)	278 (63.5%)	451 (62.3%)
Cessation prior to screening (months)			
Number	82	119	201
Mean (SD)	196.29 (156.37)	212.08 (161.59)	205.64 (159.28)
Median	157.00	189.00	178.00
Q1 : Q3	64.00 : 331.00	79.00 : 302.00	67.00 : 303.00
Min : Max	1.0 : 533.0	2.0 : 691.0	1.0 : 691.0
Pack-year			
Number	100	136	236
Mean (SD)	16.35 (23.94)	12.70 (19.38)	14.25 (21.46)
Median	10.00	5.00	7.25
Q1 : Q3	2.13 : 20.00	1.50 : 16.50	1.50 : 20.00
Min : Max	0.0 : 148.0	0.0 : 120.0	0.0 : 148.0

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

a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.

b Asia: Japan; Latin America: Argentina, Chile and Mexico; Eastern Europe: Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, Russia, Turkey and Ukraine; Western Countries: Australia, Belgium, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Netherlands, Portugal, Spain, Sweden, United Kingdom and USA

c North America: Canada and USA; European Union: Belgium, Bulgaria, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Italy, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Spain, Sweden, and United Kingdom; Rest of World: Argentina, Australia, Chile, Israel, Japan, Mexico, Russia, Turkey, and Ukraine

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:13)

3.1.2.2 ベースラインの疾患特性

EFC14146 試験及び EFC14280 試験のベースラインの疾患特性は、投与群間で概して同様であった（表 21）。

表 21 - ベースラインの疾患特性（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
Baseline nasal polyposis score							
Number	152	145	149	446	132	143	275
Mean (SD)	5.96 (1.21)	6.29 (1.20)	6.07 (1.22)	6.10 (1.21)	5.86 (1.31)	5.64 (1.23)	5.75 (1.28)
Median	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	5.50	6.00
Q1 : Q3	5.50 : 7.00	5.50 : 7.00	5.50 : 7.00	5.50 : 7.00	5.00 : 7.00	5.00 : 6.00	5.00 : 6.50
Min : Max	2.0 : 8.0	3.0 : 8.0	1.5 : 8.0	1.5 : 8.0	2.0 : 8.0	2.0 : 8.0	2.0 : 8.0
Baseline Lund-Mackay score							
Number	150	140	149	439	129	141	270
Mean (SD)	17.65 (3.76)	17.81 (3.89)	18.42 (3.61)	17.96 (3.76)	19.55 (4.26)	18.55 (4.55)	19.03 (4.44)
Median	17.00	18.00	19.00	18.00	21.00	20.00	20.00
Q1 : Q3	15.00 : 21.00	14.00 : 21.00	15.00 : 22.00	15.00 : 21.00	17.00 : 23.00	15.00 : 22.00	16.00 : 22.00
Min : Max	6.0 : 24.0	4.0 : 24.0	9.0 : 24.0	4.0 : 24.0	6.0 : 24.0	4.0 : 24.0	4.0 : 24.0
Baseline nasal congestion/obstruction score							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	2.38 (0.54)	2.44 (0.59)	2.48 (0.62)	2.43 (0.59)	2.45 (0.55)	2.26 (0.57)	2.35 (0.57)
Median	2.29	2.57	2.86	2.46	2.57	2.00	2.14
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00
Min : Max	1.0 : 3.0	0.3 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	1.1 : 3.0	1.0 : 3.0	1.0 : 3.0

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
Baseline decreased/loss of sense of smell score							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	2.72 (0.52)	2.73 (0.59)	2.81 (0.46)	2.75 (0.52)	2.73 (0.51)	2.70 (0.57)	2.71 (0.54)
Median	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Q1 : Q3	2.71 : 3.00	2.86 : 3.00	3.00 : 3.00	2.86 : 3.00	2.50 : 3.00	2.57 : 3.00	2.57 : 3.00
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline anterior rhinorrhea score							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	2.01 (0.71)	2.14 (0.75)	2.10 (0.77)	2.08 (0.75)	2.16 (0.65)	1.89 (0.63)	2.02 (0.65)
Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.67 : 2.43	2.00 : 2.86	1.86 : 2.86	1.86 : 2.86	1.86 : 2.86	1.43 : 2.14	1.67 : 2.43
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.2 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline posterior rhinorrhea score							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	1.96 (0.83)	2.08 (0.80)	1.96 (0.88)	2.00 (0.84)	2.04 (0.80)	1.84 (0.74)	1.94 (0.77)
Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.29 : 2.71	1.71 : 2.86	1.43 : 2.86	1.43 : 2.86	1.71 : 2.86	1.29 : 2.14	1.50 : 2.38
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
Baseline rhinorrhea[a] score							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	1.98 (0.72)	2.11 (0.72)	2.03 (0.76)	2.04 (0.73)	2.10 (0.67)	1.87 (0.62)	1.98 (0.66)
Median	2.00	2.07	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.40 : 2.50	1.79 : 2.71	1.57 : 2.58	1.57 : 2.57	1.79 : 2.67	1.43 : 2.14	1.57 : 2.43
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.1 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline total symptom score							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	7.08 (1.38)	7.28 (1.55)	7.31 (1.41)	7.22 (1.44)	7.28 (1.40)	6.82 (1.35)	7.04 (1.39)
Median	7.00	7.64	7.54	7.43	7.43	7.00	7.00
Q1 : Q3	6.07 : 8.14	6.50 : 8.50	6.36 : 8.50	6.21 : 8.46	6.00 : 8.50	6.00 : 7.86	6.00 : 8.21
Min : Max	2.8 : 9.0	1.5 : 9.0	3.0 : 9.0	1.5 : 9.0	2.3 : 9.0	2.8 : 9.0	2.3 : 9.0
Baseline UPSIT smell test score							
Number	150	142	145	437	133	140	273
Mean (SD)	13.78 (8.31)	13.60 (7.57)	13.46 (8.20)	13.61 (8.02)	14.44 (8.31)	14.68 (8.66)	14.56 (8.48)
Median	11.00	11.50	11.00	11.00	12.00	11.00	12.00
Q1 : Q3	10.00 : 17.00	9.00 : 16.00	9.00 : 15.00	9.00 : 16.00	10.00 : 15.00	9.50 : 19.00	10.00 : 18.00
Min : Max	0.0 : 33.0	0.0 : 35.0	0.0 : 40.0	0.0 : 40.0	0.0 : 38.0	0.0 : 39.0	0.0 : 39.0

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	**300mg q2w-q4w (N=145)**	**300mg q2w (N=150)**	**All (N=448)**	**Placebo (N=133)**	**300mg q2w (N=143)**	**All (N=276)**
Baseline SNOT-22 score							
Number	152	145	147	444	131	137	268
Mean (SD)	53.48 (21.85)	51.89 (21.05)	50.16 (19.72)	51.86 (20.90)	50.87 (20.22)	48.00 (20.16)	49.40 (20.20)
Median	51.50	53.00	49.00	51.00	49.00	45.00	46.50
Q1 : Q3	37.50 : 69.50	37.00 : 66.00	36.00 : 63.00	37.00 : 66.00	35.00 : 65.00	31.00 : 63.00	32.50 : 64.00
Min : Max	11.0 : 110.0	8.0 : 102.0	12.0 : 108.0	8.0 : 110.0	10.0 : 107.0	10.0 : 103.0	10.0 : 107.0
Baseline VAS for overall rhinosinusitis							
Number	150	143	146	439	130	136	266
Mean (SD)	7.98 (2.22)	7.78 (2.20)	8.24 (1.77)	8.00 (2.08)	7.96 (2.06)	7.42 (2.01)	7.68 (2.05)
Median	8.70	8.10	8.75	8.60	8.40	7.55	8.10
Q1 : Q3	7.00 : 9.70	6.80 : 9.70	7.30 : 9.70	7.10 : 9.70	6.80 : 9.80	6.60 : 9.00	6.70 : 9.40
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.5 : 10.0	0.0 : 10.0
Baseline NPIF (L/min)							
Number	153	145	150	448	133	143	276
Mean (SD)	87.47 (56.14)	84.86 (59.98)	80.96 (50.15)	84.45 (55.47)	83.52 (56.30)	98.59 (56.70)	91.33 (56.91)
Median	78.33	74.29	71.43	74.64	68.57	94.29	83.10
Q1 : Q3	52.00 : 117.14	41.43 : 117.14	45.71 : 110.00	47.07 : 114.64	45.00 : 112.14	60.00 : 133.00	51.43 : 120.00
Min : Max	0.0 : 311.4	0.0 : 310.0	0.0 : 234.3	0.0 : 311.4	1.0 : 288.3	0.0 : 286.5	0.0 : 288.3
Baseline eosinophil level group 1(Giga/L)							
Number	153	145	149	447	133	143	276
<0.15	20 (13.1%)	23 (15.9%)	24 (16.1%)	67 (15.0%)	16 (12.0%)	19 (13.3%)	35 (12.7%)
≥0.15	133 (86.9%)	122 (84.1%)	125 (83.9%)	380 (85.0%)	117 (88.0%)	124 (86.7%)	241 (87.3%)

	EFC14280				EFC14146		
	Placebo (N=153)	300mg q2w-q4w (N=145)	300mg q2w (N=150)	All (N=448)	Placebo (N=133)	300mg q2w (N=143)	All (N=276)
Baseline eosinophil level group 2(Giga/L)							
Number	153	145	149	447	133	143	276
<0.3	56 (36.6%)	66 (45.5%)	63 (42.3%)	185 (41.4%)	55 (41.4%)	58 (40.6%)	113 (40.9%)
≥0.3	97 (63.4%)	79 (54.5%)	86 (57.7%)	262 (58.6%)	78 (58.6%)	85 (59.4%)	163 (59.1%)
Baseline eosinophil level group 3(Giga/L)							
Number	153	145	149	447	133	143	276
<0.5	103 (67.3%)	108 (74.5%)	103 (69.1%)	314 (70.2%)	89 (66.9%)	95 (66.4%)	184 (66.7%)
≥0.5	50 (32.7%)	37 (25.5%)	46 (30.9%)	133 (29.8%)	44 (33.1%)	48 (33.6%)	92 (33.3%)

UPSIT=University of Pennsylvania Smell Identification Test, SNOT-22=Sinonasal Outcomes Test 22-item scale, VAS=visual analogue scale, NPIF: Nasal peak inspiratory flow

a Average of anterior/posterior nasal discharge

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dem_basdisease_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_side_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:28)

Note: Higher scores indicate greater disease severity except UPSIT and NPIF where higher scores/values indicate lower disease severity.

併合 ITT 集団におけるベースラインの疾患特性は、投与群間で概して同様であった（表 22）。デュピルマブの第 3 相試験では、INCS による治療、多くは SCS 投与及び手術も受けているにもかかわらず重度の CRSwNP を有する成人患者を対象とした。患者はベースラインに両側性の大きなポリープを有し（平均 NPS：最大値 8 のうち 5.97）、NPIF が低下していた（平均 NPIF：87.07 L/min）。平均鼻閉重症度スコアは 2.40（最大値 3）、平均 TSS は 7.16（最大値 9）及び平均副鼻腔炎 VAS は 7.88（VAS が 7 を超え 10 以下は重度を示す）であり、重度の慢性副鼻腔炎の徴候及び症状を反映していた。ベースラインの嗅覚障害の平均重症度スコアは 2.74（最大値 3）、平均 SNOT-22 合計スコアは 50.94（スコアの範囲 : 8.0～110）及び平均 UPSIT スコアは 13.98（最大値 40、0～18 は無嗅覚を示す）であった。

副鼻腔の混濁度を評価する CT 画像による平均 LMK スコアは 18.37（最大値 24）であり、ほとんどの患者に広範囲の副鼻腔疾患が認められた。

表 22 - ベースラインの疾患特性 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	**Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)**	**All (N=724)**
Baseline nasal polyposis score			
Number	284	437	721
Mean (SD)	5.91 (1.26)	6.00 (1.24)	5.97 (1.25)
Median	6.00	6.00	6.00
Q1 : Q3	5.00 : 7.00	5.00 : 7.00	5.00 : 7.00
Min : Max	2.0 : 8.0	1.5 : 8.0	1.5 : 8.0
Baseline Lund-Mackay score			
Number	279	430	709
Mean (SD)	18.53 (4.10)	18.26 (4.03)	18.37 (4.06)
Median	19.00	19.00	19.00
Q1 : Q3	15.00 : 22.00	15.00 : 22.00	15.00 : 22.00
Min : Max	6.0 : 24.0	4.0 : 24.0	4.0 : 24.0
Baseline nasal congestion/obstruction score			
Number	286	438	724
Mean (SD)	2.41 (0.54)	2.39 (0.60)	2.40 (0.58)
Median	2.31	2.43	2.43
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00
Min : Max	1.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Baseline decreased/loss of sense of smell score			
Number	286	438	724
Mean (SD)	2.72 (0.52)	2.74 (0.54)	2.74 (0.53)
Median	3.00	3.00	3.00
Q1 : Q3	2.71 : 3.00	2.86 : 3.00	2.83 : 3.00
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline anterior rhinorrhea score			
Number	286	438	724
Mean (SD)	2.08 (0.69)	2.05 (0.73)	2.06 (0.71)
Median	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.71 : 2.67	1.71 : 2.71	1.71 : 2.71
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline posterior rhinorrhea score			
Number	286	438	724
Mean (SD)	2.00 (0.81)	1.96 (0.81)	1.98 (0.81)
Median	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.57 : 2.86	1.43 : 2.71	1.46 : 2.71
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline rhinorrhea[b] score			
Number	286	438	724
Mean (SD)	2.04 (0.70)	2.00 (0.71)	2.02 (0.70)
Median	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.64 : 2.57	1.57 : 2.50	1.57 : 2.50
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline total symptom score			
Number	286	438	724
Mean (SD)	7.18 (1.39)	7.14 (1.45)	7.16 (1.43)
Median	7.21	7.21	7.21
Q1 : Q3	6.00 : 8.33	6.14 : 8.36	6.07 : 8.36
Min : Max	2.3 : 9.0	1.5 : 9.0	1.5 : 9.0

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Baseline UPSIT smell test score			
Number	283	427	710
Mean (SD)	14.09 (8.30)	13.90 (8.16)	13.98 (8.21)
Median	11.00	11.00	11.00
Q1 : Q3	10.00 : 17.00	9.00 : 17.00	9.00 : 17.00
Min : Max	0.0 : 38.0	0.0 : 40.0	0.0 : 40.0
Baseline SNOT-22 score			
Number	283	429	712
Mean (SD)	52.27 (21.11)	50.05 (20.33)	50.94 (20.66)
Median	51.00	49.00	50.00
Q1 : Q3	36.00 : 67.00	34.00 : 64.00	35.00 : 65.00
Min : Max	10.0 : 110.0	8.0 : 108.0	8.0 : 110.0
Baseline VAS for overall rhinosinusitis			
Number	280	425	705
Mean (SD)	7.97 (2.14)	7.82 (2.02)	7.88 (2.07)
Median	8.60	8.20	8.40
Q1 : Q3	6.80 : 9.75	6.90 : 9.50	6.90 : 9.60
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0
Baseline NPIF (L/min)			
Number	286	438	724
Mean (SD)	85.63 (56.15)	88.01 (56.08)	87.07 (56.08)
Median	74.64	81.43	78.33
Q1 : Q3	48.57 : 114.29	48.57 : 120.00	48.57 : 117.14
Min : Max	0.0 : 311.4	0.0 : 310.0	0.0 : 311.4
Baseline eosinophil level group 1(Giga/L)			
Number	286	437	723
<0.15	36 (12.6%)	66 (15.1%)	102 (14.1%)
≥0.15	250 (87.4%)	371 (84.9%)	621 (85.9%)
Baseline eosinophil level group 2(Giga/L)			
Number	286	437	723
<0.3	111 (38.8%)	187 (42.8%)	298 (41.2%)
≥0.3	175 (61.2%)	250 (57.2%)	425 (58.8%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Baseline eosinophil level group 3(Giga/L)			
Number	286	437	723
<0.5	192 (67.1%)	306 (70.0%)	498 (68.9%)
≥0.5	94 (32.9%)	131 (30.0%)	225 (31.1%)

UPSIT=University of Pennsylvania Smell Identification Test, SNOT-22=Sinonasal Outcomes Test 22-item scale, VAS=visual analogue scale, NPIF: Nasal peak inspiratory flow
Note: Higher scores indicate greater disease severity except UPSIT and NPIF where higher scores/values indicate lower disease severity
a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.
b Average of anterior/posterior nasal discharge
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dem_basdisease_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:28)

3.1.2.3 その他の基準値の特性

EFC14146 試験及び EFC14280 試験のベースラインにおける Type 2 炎症バイオマーカーは、投与群間で概して同様であった（表 23）。

表 23 - ベースラインの Type 2 炎症バイオマーカー（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ランダム化集団

	Study EFC14146		Study EFC14280		
				Dupilumab	
	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)	Placebo (N=153)	300mg q2w-q4w (N=145)	300mg q2w (N=150)
Baseline eosinophil level group 1(Giga/L)					
Number	133	143	153	145	149
<0.15	16 (12.0%)	19 (13.3%)	20 (13.1%)	23 (15.9%)	24 (16.1%)
≥0.15	117 (88.0%)	124 (86.7%)	133 (86.9%)	122 (84.1%)	125 (83.9%)
Baseline eosinophil level group 2(Giga/L)					
Number	133	143	153	145	149
<0.3	55 (41.4%)	58 (40.6%)	56 (36.6%)	66 (45.5%)	63 (42.3%)
≥0.3	78 (58.6%)	85 (59.4%)	97 (63.4%)	79 (54.5%)	86 (57.7%)
Baseline eosinophil level group 3(Giga/L)					
Number	133	143	153	145	149
<0.5	89 (66.9%)	95 (66.4%)	103 (67.3%)	108 (74.5%)	103 (69.1%)
≥0.5	44 (33.1%)	48 (33.6%)	50 (32.7%)	37 (25.5%)	46 (30.9%)
Baseline blood eosinophils (Giga/L)					
Number	133	143	153	145	149
Mean (SD)	0.44 (0.31)	0.44 (0.35)	0.45 (0.36)	0.40 (0.30)	0.45 (0.39)
Median	0.36	0.34	0.36	0.31	0.34
Q1: Q3	0.22 : 0.55	0.22 : 0.59	0.23 : 0.57	0.22 : 0.50	0.20 : 0.58
Min : Max	0.0 : 1.9	0.0 : 2.4	0.0 : 3.0	0.0 : 1.9	0.0 : 2.9

	Study EFC14146		Study EFC14280		
				Dupilumab	
	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)	Placebo (N=153)	300mg q2w-q4w (N=145)	300mg q2w (N=150)
Baseline Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC) (PG/mL)					
Number	132	141	151	145	148
Mean (SD)	339.31 (276.32)	351.53 (207.42)	367.32 (256.34)	355.54 (262.71)	371.84 (253.08)
Median	260.50	298.00	301.00	281.00	304.00
Min : Max	79.7 : 2410.0	57.1 : 1400.0	71.0 : 1750.0	15.6 : 1790.0	98.3 : 1550.0
Baseline periostin (ng/mL)					
Number	133	141	152	145	148
Mean (SD)	114.92 (42.37)	118.12 (56.61)	112.35 (49.40)	107.05 (44.68)	109.86 (49.10)
Median	111.00	104.00	104.00	100.00	99.75
Min : Max	42.6 : 251.0	49.8 : 488.0	34.3 : 314.0	40.4 : 279.0	38.2 : 314.0
Baseline total IgE (IU/mL)					
Number	133	142	152	145	149
Mean (SD)	222.55 (269.11)	202.06 (282.37)	227.80 (267.13)	282.28 (463.72)	210.82 (256.78)
Median	121.00	100.00	139.00	122.00	122.00
Min : Max	4.0 : 1586.0	3.0 : 1920.0	5.0 : 1404.0	5.0 : 3138.0	1.0 : 1768.0

Source:
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/dem_basdisease_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basbio_r_t_i.rtf ([redacted] - 3:23)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/dem_basdisease_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basbio_r_t_i.rtf ([redacted] - 3:20)

併合 ITT 集団におけるベースラインの Type 2 炎症バイオマーカーの要約を表 24に示す。

ベースラインのバイオマーカー（血清総 IgE、血清 TARC、血清ペリオスチン及び好酸球）濃度は投与群間で同程度であり、両試験で同様の範囲内であった。患者の多く（85.9%）は、ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上であり、患者の 58.8%は 0.3 Giga/L 以上であった。

表 24 - ベースラインの Type 2 炎症バイオマーカー – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	**Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)**	**All (N=724)**
Baseline eosinophil level group 1(Giga/L)			
Number	286	437	723
<0.15	36 (12.6%)	66 (15.1%)	102 (14.1%)
≥0.15	250 (87.4%)	371 (84.9%)	621 (85.9%)
Baseline eosinophil level group 2(Giga/L)			
Number	286	437	723
<0.3	111 (38.8%)	187 (42.8%)	298 (41.2%)
≥0.3	175 (61.2%)	250 (57.2%)	425 (58.8%)
Baseline eosinophil level group 3(Giga/L)			
Number	286	437	723
<0.5	192 (67.1%)	306 (70.0%)	498 (68.9%)
≥0.5	94 (32.9%)	131 (30.0%)	225 (31.1%)
Baseline blood eosinophils (Giga/L)			
Number	286	437	723
Mean (SD)	0.44 (0.34)	0.43 (0.35)	0.43 (0.34)
Median	0.36	0.34	0.34
Q1 : Q3	0.22 : 0.56	0.21 : 0.55	0.21 : 0.55
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 2.9	0.0 : 3.0
Baseline Thymus and Activation-Regulated Chemokine (TARC) (PG/mL)			
Number	283	434	717
Mean (SD)	354.25 (265.74)	359.79 (242.25)	357.61 (251.62)
Median	280.00	297.00	291.00
Q1 : Q3	189.00 : 443.00	207.00 : 415.00	199.00 : 424.00
Min : Max	71.0 : 2410.0	15.6 : 1790.0	15.6 : 2410.0

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Baseline periostin (ng/mL)			
Number	285	434	719
Mean (SD)	113.55 (46.19)	111.60 (50.40)	112.38 (48.76)
Median	108.00	101.50	103.00
Q1 : Q3	80.40 : 136.00	76.00 : 137.00	77.40 : 136.00
Min : Max	34.3 : 314.0	38.2 : 488.0	34.3 : 488.0
Baseline total IgE (IU/mL)			
Number	285	436	721
Mean (SD)	225.35 (267.60)	231.73 (347.49)	229.21 (318.13)
Median	131.00	114.50	120.00
Q1 : Q3	63.00 : 290.00	51.00 : 254.50	54.00 : 266.00
Min : Max	4.0 : 1586.0	1.0 : 3138.0	1.0 : 3138.0

a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dem_basdisease_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basbio_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:29)

3.1.2.4 病歴／既往歴の特性

3.1.2.4.1 鼻茸及び副鼻腔炎の病歴

CRSwNP の病歴は、投与群間で類似していた。重度の CRSwNP を有する集団の特徴である、患者の多くが SCS 投与又は副鼻腔手術による治療を受けているにもかかわらず、全体的に病歴は慢性で難治性の状態を示していた（表 25）。併合 ITT 集団において、CRSwNP の初回診断を受けてからの平均期間は 11.01 年（範囲：0.1～61.3 年）、平均発症年齢は 40.45 歳であった。

全体で 97.4%の患者が、過去 2 年以内の SCS 使用歴又は副鼻腔手術歴を有していた。大半の患者（63.4%）に副鼻腔腔手術歴があり、これらの患者の 44.7%は 2 回以上の手術歴を有していた。副鼻腔手術歴を有する患者における直近の副鼻腔手術からの平均期間は 7.16 年であり、患者 1 人当たりの手術回数は 1～11 回であった。

ランダム化前の 2 年間に、患者の 74.3%が SCS を使用していた。これらの患者における平均 SCS 使用日数は 33.90 日間（範囲：1.0～732.0 日）、平均 SCS 投与コース数は 1.55（範囲：1.0～12.0 コース）であった。SCS の投与間隔が 7 日未満であった場合は継続していると判断し、1 コースとして算出した。SCS 使用歴は、投与群間で類似していた（表 25）。

患者の 15.5%が鼻出血の病歴を有し、8.1%の患者は継続中の状態であった。

表 25 - CRSwNP の病歴の要約 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Time since first diagnosis of nasal polyposis (years)			
Number	284	435	719
Mean (SD)	10.83 (9.01)	11.12 (9.73)	11.01 (9.45)
Median	8.43	8.82	8.51
Q1 : Q3	3.88 : 15.64	3.64 : 16.32	3.64 : 16.15
Min : Max	0.2 : 42.3	0.1 : 61.3	0.1 : 61.3
Age of onset of nasal polyposis (years)			
Number	284	435	719
Mean (SD)	40.60 (13.85)	40.36 (13.73)	40.45 (13.77)
Median	40.50	40.00	40.00
Q1 : Q3	29.00 : 51.00	30.00 : 50.00	30.00 : 51.00
Min : Max	10.0 : 79.0	7.0 : 76.0	7.0 : 79.0
Number of patients with prior surgery for nasal polyposis and/or SCS use during the past 2 years	278 (97.2%)	427 (97.5%)	705 (97.4%)
Number of patients with prior surgery for nasal polyposis	187 (65.4%)	272 (62.1%)	459 (63.4%)
Number of previous surgeries for nasal polyposis			
Number[b]	187 (65.4%)	272 (62.1%)	459 (63.4%)
Mean (SD)	1.96 (1.45)	1.96 (1.64)	1.96 (1.56)
Median	1.00	1.00	1.00
Q1 : Q3	1.00 : 3.00	1.00 : 2.00	1.00 : 2.00
Min : Max	1.0 : 8.0	1.0 : 11.0	1.0 : 11.0
1	101 (54.0%)	153 (56.3%)	254 (55.3%)
2	39 (20.9%)	55 (20.2%)	94 (20.5%)
≥3	47 (25.1%)	64 (23.5%)	111 (24.2%)
Time since most recent nasal polyposis surgery (years)			
Number	187	271	458
Mean (SD)	7.06 (6.33)	7.22 (6.52)	7.16 (6.44)
Median	5.24	5.33	5.31
Q1 : Q3	2.62 : 9.83	2.53 : 9.62	2.56 : 9.62
Min : Max	0.6 : 37.4	0.6 : 41.6	0.6 : 41.6

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Number of patients with SCS use during the past 2 years	209 (73.1%)	329 (75.1%)	538 (74.3%)
Number of courses[c] with SCS use during the past 2 years			
Number[d]	209 (73.1%)	329 (75.1%)	538 (74.3%)
Mean (SD)	1.47 (0.90)	1.60 (1.34)	1.55 (1.19)
Median	1.00	1.00	1.00
Q1 : Q3	1.00 : 2.00	1.00 : 2.00	1.00 : 2.00
Min : Max	1.0 : 7.0	1.0 : 12.0	1.0 : 12.0
1	149 (71.3%)	227 (69.0%)	376 (69.9%)
2	34 (16.3%)	63 (19.1%)	97 (18.0%)
3	17 (8.1%)	20 (6.1%)	37 (6.9%)
4	7 (3.3%)	5 (1.5%)	12 (2.2%)
≥5	2 (1.0%)	14 (4.3%)	16 (3.0%)
Number of days with SCS use during the past 2 years			
Number[e]	130 (45.5%)	184 (42.0%)	314 (43.4%)
Mean (SD)	16.69 (31.29)	46.07 (122.16)	33.90 (96.64)
Median	10.00	11.00	11.00
Q1 : Q3	6.00 : 17.00	8.00 : 22.00	7.00 : 20.00
Min : Max	1.0 : 341.0	1.0 : 732.0	1.0 : 732.0
Number[f]	209 (73.1%)	329 (75.1%)	538 (74.3%)
>0-≤7	46/209 (22.0%)	42/329 (12.8%)	88/538 (16.4%)
>7-≤14	46/209 (22.0%)	68/329 (20.7%)	114/538 (21.2%)
>14-≤21	13/209 (6.2%)	27/329 (8.2%)	40/538 (7.4%)
>21-≤28	4/209 (1.9%)	9/329 (2.7%)	13/538 (2.4%)
>28-≤56	18/209 (8.6%)	21/329 (6.4%)	39/538 (7.2%)
>56-≤84	2/209 (1.0%)	0/329	2/538 (0.4%)
>84-≤112	0/209	1/329 (0.3%)	1/538 (0.2%)
>112	15/209 (7.2%)	36/329 (10.9%)	51/538 (9.5%)
Undetermined duration	65/209 (31.1%)	125/329 (38.0%)	190/538 (35.3%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Epistaxis history			
Number	286	438	724
Yes	45 (15.7%)	67 (15.3%)	112 (15.5%)
Ongoing	23 (8.0%)	36 (8.2%)	59 (8.1%)

a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.
b Number of patients with at least 1 previous surgery
c A course of SCS is considered continuous if treatment is separated by less than 7 days.
d Number of patients who used at least one course of SCS.
e Number of patients with >= 1 day of SCS use and complete dates reported.
f Number of patients with >= 1 day of SCS use.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dem_basdisease_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_his_npcrs_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:31)

3.1.2.4.2 喘息及び NSAID-ERD の病歴

患者 428 名（59.1%）が喘息の病歴を有し、204 名（28.2%）が NSAID-ERD の病歴を有していた（表 26）。喘息の平均発症年齢は 34.78 歳で、最後の喘息増悪からの平均期間は 56.33 か月であった。喘息合併患者のうち 84.8%が成人発症喘息、40.0%が遅発性喘息を有していた。ベースラインの FEV_1 を指標とした肺機能、ACQ-6 スコアを指標とした喘息コントロール、発症年齢を指標とした喘息の病歴、及び初回診断からの経過期間は、投与群間で類似していた。最後の喘息増悪からの平均期間は、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（48.72 か月）に比べて、プラセボ併合群（67.55 か月）で長かった。ベースラインの FEV_1 の予測値に対する割合の平均は 84.11%、ベースラインの平均 ACQ-6 スコアは 1.59 であり、喘息コントロールが不良であることが示唆された。喘息合併患者の大多数（90.9%）が過去 1 年間に喘息治療薬を使用しており、多く（73.8%）が ICS と LABA 両方を使用していた。

NSAID-ERD 合併患者のうちの多く（87.3%）は、患者の報告による NSAID-ERD の病歴であった（条件付き NSAID-ERD として分類した）。

表 26 - 喘息／NSAID-ERD 合併症の病歴 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Number of patients with asthma/NSAID-ERD from Medical History	178 (62.2%)	273 (62.3%)	451 (62.3%)
Asthma			
Number	286	438	724
Yes	170 (59.4%)	258 (58.9%)	428 (59.1%)
N (%) of patients with asthma onset after NP	48/170 (28.2%)	74/258 (28.7%)	122/428 (28.5%)
No	116 (40.6%)	180 (41.1%)	296 (40.9%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
NSAID exacerbated respiratory disease (NSAID-ERD)			
Number	286	438	724
Yes	82 (28.7%)	122 (27.9%)	204 (28.2%)
Conditional[b]	73/82 (89.0%)	105/122 (86.1%)	178/204 (87.3%)
Strong[c]	9/82 (11.0%)	17/122 (13.9%)	26/204 (12.7%)
No	204 (71.3%)	316 (72.1%)	520 (71.8%)
For asthma patients			
Baseline FEV1(L)			
Number	169	258	427
Mean (SD)	2.62 (0.83)	2.61 (0.92)	2.61 (0.88)
Median	2.55	2.46	2.50
Q1 : Q3	1.96 : 3.20	2.00 : 3.20	1.97 : 3.20
Min : Max	1.2 : 5.0	1.1 : 6.9	1.1 : 6.9
Baseline FEV1 percent predicted (%)			
Number	169	258	427
Mean (SD)	84.63 (17.99)	83.77 (19.19)	84.11 (18.70)
Median	85.00	82.80	83.00
Q1 : Q3	70.10 : 95.00	72.00 : 94.00	71.00 : 94.10
Min : Max	52.0 : 155.0	49.0 : 191.0	49.0 : 191.0
Baseline ACQ-6			
Number	166	246	412
Mean (SD)	1.66 (1.09)	1.55 (1.12)	1.59 (1.10)
Median	1.67	1.33	1.50
Q1 : Q3	0.67 : 2.33	0.67 : 2.33	0.67 : 2.33
Min : Max	0.0 : 5.0	0.0 : 5.0	0.0 : 5.0
Asthma medication during the previous year before visit 1			
Number	170	257	427
Yes	157 (92.4%)	231 (89.9%)	388 (90.9%)
No	13 (7.6%)	26 (10.1%)	39 (9.1%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Asthma controller medication at baseline			
Number	156	226	382
ICS[d] only	1 (0.6%)	7 (3.1%)	8 (2.1%)
LABA[d] only	1 (0.6%)	4 (1.8%)	5 (1.3%)
Both[e] ICS and LABA	124 (79.5%)	158 (69.9%)	282 (73.8%)
Others[f] (Anti-Leukotriene, LAMA[d], SABA[d])	30 (19.2%)	57 (25.2%)	87 (22.8%)
Age of onset of asthma (years)			
Number	169	258	427
Mean (SD)	33.35 (15.76)	35.72 (16.13)	34.78 (16.01)
Median	32.00	37.00	36.00
Q1 : Q3	22.00 : 45.00	27.00 : 48.00	24.00 : 46.00
Min : Max	0.0 : 69.0	0.0 : 73.0	0.0 : 73.0
< 18 (childhood-onset)	28 (16.6%)	37 (14.3%)	65 (15.2%)
≥18 to < 40 (early-onset adult)	78 (46.2%)	113 (43.8%)	191 (44.7%)
≥40 (late-onset adult)	63 (37.3%)	108 (41.9%)	171 (40.0%)
Time since first diagnosis of asthma (years)			
Number	169	258	427
Mean (SD)	17.46 (13.22)	16.52 (13.84)	16.89 (13.59)
Median	14.54	13.32	14.20
Q1 : Q3	7.51 : 22.53	6.07 : 21.63	6.64 : 22.44
Min : Max	0.2 : 65.5	0.1 : 74.6	0.1 : 74.6
Time since last asthma exacerbation[g] (months)			
Number	118	174	292
Mean (SD)	67.55 (101.50)	48.72 (74.19)	56.33 (86.60)
Median	26.00	21.00	24.00
Q1 : Q3	10.00 : 77.00	7.00 : 65.00	7.00 : 66.00
Min : Max	1.0 : 546.0	1.0 : 497.0	1.0 : 546.0

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Number of asthma exacerbation experienced 1 year before visit 1			
Number	170	258	428
Mean (SD)	0.39 (0.89)	0.45 (0.89)	0.43 (0.89)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 0.00	0.00 : 1.00	0.00 : 1.00
Min : Max	0.0 : 6.0	0.0 : 5.0	0.0 : 6.0
0	130 (76.5%)	184 (71.3%)	314 (73.4%)
1	25 (14.7%)	48 (18.6%)	73 (17.1%)
≥2	15 (8.8%)	26 (10.1%)	41 (9.6%)

ICS: inhaled corticosteroid, LABA: long-acting beta-agonists, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, NERD: NSAID exacerbated respiratory disease

a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.

b Based on clinical history only.

c Based on clinical history and provocation test history.

d ICS/LABA/LAMA/SABA: Inhaled corticosteroid/Long-acting beta-agonist/Long-acting muscarinic antagonist/Short-acting beta-agonist.

e "Both" includes patients who used both ICS and LABA, and potentially combined with other medications.

f "Others" includes patients who used any of Anti-Leukotriene, LAMA, SABA, or their combined use with ICS or LABA.

g Asthma exacerbation is defined as an exacerbation requiring systemic (oral and/or parenteral) steroid treatment or hospitalization (>24h) for treatment of asthma.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/ 2 OUT=REPORT/OUTPUT/dem_his_asthnerd_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:30)

3.1.2.4.3 その他のアトピー性／アレルギー性疾患の既往歴

全体で 449 名（62.0%）の患者が喘息又は NSAID-ERD 以外の Type 2 炎症性疾患の既往歴を有し、372 名（51.4%）はベースライン後も持続していた（表 27）。喘息及び NSAID-ERD 以外で最も多く認められた Type 2 炎症性合併症は季節性又は通年性アレルギー（それぞれ 32.5%、41.3%）のアレルギー性鼻炎（57.6%）、続いてアレルギー性結膜炎（11.3%）及び食物アレルギー歴（9.4%）であった。

表 27 - ベースラインの Type 2 炎症性合併症の病歴 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Any comorbid Type 2 medical history[b] including asthma/NSAID-ERD [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	226 (79.0%)	351 (80.1%)	577 (79.7%)
No	60 (21.0%)	87 (19.9%)	147 (20.3%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Any comorbid Type 2 medical history[b] excluding asthma/NSAID-ERD [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	173 (60.5%)	276 (63.0%)	449 (62.0%)
Ongoing condition	148 (51.7%)	224 (51.1%)	372 (51.4%)
Atopic dermatitis history [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	20 (7.0%)	23 (5.3%)	43 (5.9%)
Ongoing condition	16 (5.6%)	16 (3.7%)	32 (4.4%)
Allergic conjunctivitis history [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	31 (10.8%)	51 (11.6%)	82 (11.3%)
Ongoing condition	22 (7.7%)	34 (7.8%)	56 (7.7%)
Allergic rhinitis history[c] [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	154 (53.8%)	263 (60.0%)	417 (57.6%)
Ongoing condition	131 (45.8%)	207 (47.3%)	338 (46.7%)
Seasonal [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	88 (30.8%)	147 (33.6%)	235 (32.5%)
Ongoing condition	73 (25.5%)	116 (26.5%)	189 (26.1%)
Perennial [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	110 (38.5%)	189 (43.2%)	299 (41.3%)
Ongoing condition	92 (32.2%)	146 (33.3%)	238 (32.9%)
Eosinophilic esophagitis history [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	1 (0.3%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)
Ongoing condition	0	3 (0.7%)	3 (0.4%)
Food allergy history [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	33 (11.5%)	35 (8.0%)	68 (9.4%)
Ongoing condition	30 (10.5%)	33 (7.5%)	63 (8.7%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)	All (N=724)
Hives history [n (%)]			
Number	286	438	724
Yes	15 (5.2%)	24 (5.5%)	39 (5.4%)
Ongoing condition	6 (2.1%)	9 (2.1%)	15 (2.1%)

a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.

b A patient was considered with comorbidity history or ongoing comobid disease if the patient had or has any of the following diseases: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis (any, seasonal, perennial), eosinophilic esophagitis, food allergy and/or hives.

c Includes both seasonal and perennial allergic rhinitis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/dem_medhist_preprint_atopic_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_med_pre_atopic_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:24)

その他の既往歴

患者 638 名（88.1%）が二次疾患／病態を 1 つ以上有していた。最も多くみられた既往歴及び手術歴（患者の 20%超）は、器官別大分類（SOC）で、外科および内科処置（43.2%）、血管障害（29.3%）及び胃腸障害（20.2%）であった。これらの SOC で最も多く報告された Dictionary-Derived Term は、高血圧（26.7%）、胃食道逆流性疾患（8.8%）、虫垂切除（5.8%）及び扁桃摘出（5.2%）であった。

3.1.2.5 関連する前治療及び併用薬／併用療法

全体で 92.1%の患者が、スクリーニング前 30 日間に前治療薬を使用しており、主に呼吸器疾患のための薬剤であった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 1.2.3.2]）。ランダム化された患者の多く（81.5%）が、スクリーニング前に鼻用ステロイド薬を使用していた。最も多く使用されていた鼻用ステロイド薬は、フルチカゾンプロピオン酸エステル（14.5%）、ブデソニド（8.8%）、モメタゾン（9.1%）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル（38.0%）であった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 1.2.5.1]）。

ランダム化後に投与された併用薬は、解剖学的分類及び投与群別に Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 1.2.4.1]に要約する。患者の大多数（プラセボ併合群 99.7%、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群 99.5%）が、本試験中に併用薬を使用した。

3.1.2.6 コンプライアンス

治験薬投与のコンプライアンスは両投与群で高かった（99%以上）。治験薬投与のコンプライアンスが 80%未満であった患者は、デュピルマブ 300mg q2w 併合群及びプラセボ併合群で各 1 名のみであった（表 28）。

表 28 - 治験薬投与のコンプライアンス – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)
% injections with compliance to IMP administration		
Number	285	437
Mean (SD)	99.14 (3.13)	99.34 (2.44)
Median	100.00	100.00
Q1 : Q3	100.00 : 100.00	100.00 : 100.00
Min : Max	66.7 : 100.0	75.0 : 100.0
Patients with < 80% compliance	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Patients with ≥ 80% compliance	284 (99.6%)	436 (99.8%)

IMP: Investigational medicinal product

a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/cdc_compliance_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_s_t_i.rtf ([redacted] - 3:53)

両試験では患者自身が毎日 INCS（MFNS）を投与し、電子日誌に記録した。MFNS 投与のコンプライアンスは高く、投与群間で同様であった（デュピルマブ 300 mg q2w 併合群 91.44%、プラセボ併合群 90.81%）。MFNS 投与のコンプライアンスが 80%未満であった患者の割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群では 9.2%、プラセボ併合群では 10.9%であった（表 29）。

表 29 - MFNS 投与のコンプライアンス – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)
MFNS compliance (%)		
Number	285	437
Mean (SD)	90.81 (13.59)	91.44 (14.99)
Median	94.64	96.39
Q1 : Q3	87.57 : 98.80	90.48 : 98.81
Min : Max	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
Patients with < 80% compliance	31 (10.9%)	40 (9.2%)
Patients with ≥ 80% compliance	254 (89.1%)	397 (90.8%)

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=438)
For patients prescribed BID at randomization		
MFNS compliance (%)		
Number	253	377
Mean (SD)	90.08 (14.08)	90.33 (15.82)
Median	94.15	95.33
Q1 : Q3	86.81 : 98.21	88.98 : 98.21
Min : Max	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
Patients with < 80% compliance	30 (11.9%)	40 (10.6%)
Patients with ≥ 80% compliance	223 (88.1%)	337 (89.4%)
For patients prescribed QD at randomization		
MFNS compliance (%)		
Number	32	60
Mean (SD)	96.56 (6.45)	98.37 (2.76)
Median	100.00	99.40
Q1 : Q3	96.35 : 100.00	97.57 : 100.00
Min : Max	72.8 : 100.0	83.4 : 100.0
Patients with < 80% compliance	1 (3.1%)	0
Patients with ≥ 80% compliance	31 (96.9%)	60 (100%)

MFNS=mometasone furoate nasal spray, QD: once daily, BID: twice daily
a All patients from EFC14146 and EFC14280 randomized to dupilumab 300 mg either q2w or q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/cdc_compliance_controller_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_controller_s_t_i.rtf ([redacted] - 3:54)

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では第3相試験（EFC14146試験及びEFC14280試験）の有効性の結果の比較を示す。主要有効性評価項目に対する比較は3.2.1項、主な副次評価項目に対する比較は3.2.2項、その他の副次評価項目に対する比較は3.2.4項に示す。また、併合解析の結果も示す。

事前に規定した以下の主な副次評価項目について、デュピルマブとプラセボを比較して評価するために併合解析を実施した。

- 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及び実施に至るまでの期間
- 喘息合併患者における、Week 24時点のFEV_1のベースラインからの変化量

1.2.4.3.4項で述べたとおり、主要評価項目及び主な副次評価項目を有意水準 5%で検定するため、プロジェクトレベルの階層検定手順を用いて多重性を調整した。両試験における階層検定手順で主要評価項目が統計学的有意に達したため、主な副次評価項目について階層検定手順に則り検定した。階層検定手順での主要評価項目及び主な副次評価項目の要約を表 30に示す。主な副次評価項目の結果は 3.2.3項に示す。

1.2.4.3.1項で述べたとおり、併合解析では、主要評価項目の部分集団解析（喘息／NSAID-ERD 合併患者及び副鼻腔手術歴を有する患者を含む）も行った（3.2.5項）。

本臨床開発プログラムでは重度の CRSwNP 患者を対象とした。第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）並びに併合 ITT 集団で統計的有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、内視鏡下 NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアの改善が認められた。両試験及び併合 ITT 集団における解析結果を表 31に要約する。事前に規定した階層検定手順は、両試験において全ての主な副次評価項目を通して保持された。

両試験において、ベースライン後の最初の評価時点（Week 2～Week 4）に全ての評価項目で同様の有効性及び投与効果の発現が認められ、この効果は Week 24 時点でプラトーに達していなかった。EFC14280 試験における Week 52 までの継続投与は更なる改善と関連していた。一方、EFC14146 試験における Week 24 での治験薬投与終了は、Week 48 までに反跳効果は認められなかったものの、投与効果の減弱と関連していた。Week 24 時点（EFC14146 試験）又は Week 52 時点（EFC14280 試験）のいずれにおいても、最大の投与効果には達成しなかった。

表 30 - 階層検定手順での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の要約 – ITT 集団

	EFC14280[a, b]			EFC14146[c]		
	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]**
Primary endpoints						
(LS Mean change from baseline in)						
Bilateral nasal polyps score (NPS) at Week 24	0.10	-1.71	-1.80 **(<.0001)**	0.17	-1.89	-2.06 **(<.0001)**
Nasal congestion/obstruction (NC) at Week 24	-0.38	-1.25	-0.87 **(<.0001)**	-0.45	-1.34	-0.89 **(<.0001)**
Key secondary endpoints						
(LS Mean change from baseline in)						
Lund Mackay score (LMK) at Week 24	-0.09	-5.21	-5.13 **(<.0001)**	-0.74	-8.18	-7.44 **(<.0001)**
Total symptom score (TSS) at Week 24	-1.00	-3.45	-2.44 **(<.0001)**	-1.17	-3.77	-2.61 **(<.0001)**
Smell test (UPSIT) at Week 24	-0.81	9.71	10.52 **(<.0001)**	0.70	11.26	10.56 **(<.0001)**
Loss of smell at Week 24	-0.23	-1.21	-0.98 **(<.0001)**	-0.29	-1.41	-1.12 **(<.0001)**
SNOT-22 at Week 24	-10.40	-27.77	-17.36 **(<.0001)**	-9.31	-30.43	-21.12 **(<.0001)**

	EFC14280[a, b]			EFC14146[c]		
	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]
	Placebo (N=153)	**Dupilumab 300mg q2w (N=150)**	**Difference vs. Placebo(p-value)[a]**			
Bilateral nasal polyps score (NPS) at Week 52	0.15	-2.24	-2.40 (<.0001)			
Nasal congestion/obstruction (NC) at Week 52	-0.37	-1.35	-0.98 (<.0001)			
SNOT-22 at Week 52	-8.88	-29.84	-20.96 (<.0001)			
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.

b Details of the analyses can be found in EFC14280 CSR

c Details of the analyses can be found in EFC14146 CSR

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 ([redacted] - 10:19)

Note: A reduction in score indicates improvement, except UPSIT where an increase indicates improvement.

表 31 - 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の比較（EFC14280 試験、EFC14146 試験及び併合）– ITT 集団

	EFC14280[b]			EFC14146[c]			Pooled studies		
	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]	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)	Difference vs. Placebo (p-value)[a]
NPS at Week 24	0.10	-1.71	-1.80 (<.0001)	0.17	-1.89	-2.06 (<.0001)	0.12	-1.79	-1.91 (<.0001)
NC at Week 24	-0.38	-1.25	-0.87 (<.0001)	-0.45	-1.34	-0.89 (<.0001)	-0.42	-1.30	-0.88 (<.0001)
LMK at Week 24	-0.09	-5.21	-5.13 (<.0001)	-0.74	-8.18	-7.44 (<.0001)	-0.16	-6.27	-6.12 (<.0001)
TSS at Week 24	-1.00	-3.45	-2.44 (<.0001)	-1.17	-3.77	-2.61 (<.0001)	-1.08	-3.59	-2.52 (<.0001)
Smell test (UPSIT) at Week 24	-0.81	9.71	10.52 (<.0001)	0.70	11.26	10.56 (<.0001)	-0.03	10.54	10.57 (<.0001)
Loss of smell at Week 24	-0.23	-1.21	-0.98 (<.0001)	-0.29	-1.41	-1.12 (<.0001)	-0.26	-1.30	-1.04 (<.0001)
SNOT-22 at Week 24	-10.40	-27.77	-17.36 (<.0001)	-9.31	-30.43	-21.12 (<.0001)	-10.36	-29.22	-18.86 (<.0001)

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

a LS Mean change from baseline in each arm is reported in this table.

b Details of the analyses can be found in EFC14280 CSR

c Details of the analyses can be found in EFC14146 CSR

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sum_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sum_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:18)

Note: A reduction in score indicates improvement, except UPSIT where an increase indicates improvement.

3.2.1 主要有効性評価項目

3.2.1.1 NPS で評価した鼻茸サイズに対する投与効果

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与は、Week 24 時点の内視鏡下 NPS において、プラセボに比べて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。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、EFC14280 試験では−1.80（95% CI：−2.10, −1.51［p 値 <0.0001］）、EFC14146 試験では−2.06（95% CI：−2.43, −1.69［p 値<0.0001］）であった（表 32）。

表 32 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
NPS	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Baseline				
Number	152	294	132	143
Mean (SD)	5.96 (1.21)	6.18 (1.21)	5.86 (1.31)	5.64 (1.23)
Median	6.00	6.00	6.00	5.50
Q1 : Q3	5.50 : 7.00	5.50 : 7.00	5.00 : 7.00	5.00 : 6.00
Min : Max	2.0 : 8.0	1.5 : 8.0	2.0 : 8.0	2.0 : 8.0
Week 24				
Number	145	283	128	137
Mean (SD)	6.09 (1.19)	4.46 (1.89)	5.94 (1.44)	3.75 (1.98)
Median	6.00	4.50	6.00	4.00
Q1 : Q3	5.50 : 7.00	3.50 : 6.00	5.00 : 7.00	2.50 : 5.00
Min : Max	3.5 : 8.0	0.0 : 8.0	1.0 : 8.0	0.0 : 8.0

	EFC14280		EFC14146	
NPS	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Change from baseline				
Number	145	283	128	137
Mean (SD)	0.12 (0.95)	-1.72 (1.77)	0.11 (1.28)	-1.88 (1.83)
Median	0.00	-1.50	0.00	-1.50
Q1 : Q3	-0.50 : 0.50	-3.00 : -0.50	-0.50 : 0.75	-3.00 : -0.50
Min : Max	-2.0 : 3.5	-6.0 : 4.5	-5.0 : 4.0	-6.5 : 3.0
LS Mean (SE)[a]	0.10 (0.14)	-1.71 (0.11)	0.17 (0.15)	-1.89 (0.14)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.80 (-2.10, -1.51)		-2.06 (-2.43, -1.69)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_nps_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:22)

3.2.1.1.1 NPS で評価した鼻茸サイズに対する投与効果 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における結果は、各試験結果と同様であった。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−1.91（95% CI：−2.14, −1.68［名目上の p 値<0.0001］）であった（表 33）。INCS の連日投与を受けたプラセボ併合群の患者では、NPS のベースラインからの低下は認められなかった。

NPS の改善は迅速で、実質的な差の発現はベースライン後の最初の評価時点（Week 8）に認められた。NPS は Week 24 まで安定した改善を示した（図 15）。

表 33 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

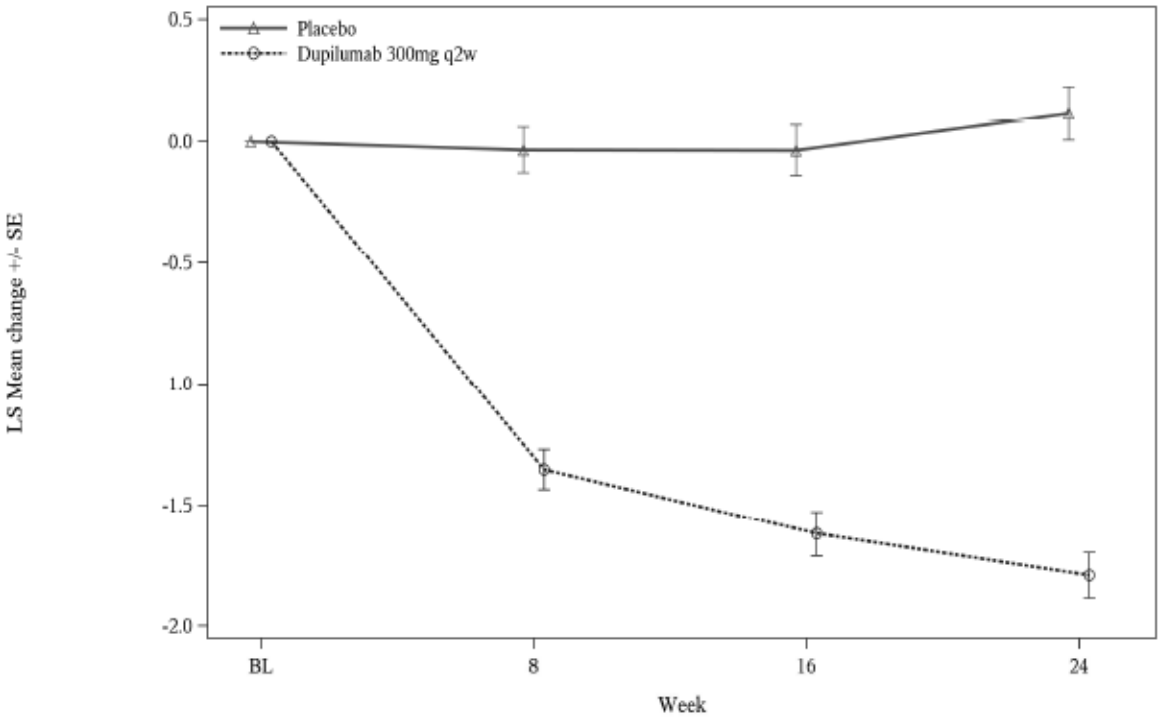
NPS	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	284	437
Mean (SD)	5.91 (1.26)	6.00 (1.24)
Median	6.00	6.00
Q1 : Q3	5.00 : 7.00	5.00 : 7.00
Min : Max	2.0 : 8.0	1.5 : 8.0
Week 24		
Number	273	420
Mean (SD)	6.02 (1.31)	4.23 (1.95)
Median	6.00	4.50
Q1 : Q3	5.50 : 7.00	3.00 : 6.00
Min : Max	1.0 : 8.0	0.0 : 8.0
Change from baseline		
Number	273	420
Mean (SD)	0.12 (1.11)	-1.77 (1.79)
Median	0.00	-1.50
Q1 : Q3	-0.50 : 0.50	-3.00 : -0.50
Min : Max	-5.0 : 4.0	-6.5 : 4.5
LS Mean (SE)[a]	0.12 (0.11)	-1.79 (0.09)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.91 (-2.14, -1.68)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nps_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:01)

図 15 - Week 24 までの Visit ごとの鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）– 併合 ITT 集団



#subjects				
Placebo	284	284	284	284
Dupilumab 300mg q2w	437	437	437	437

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nps_all24_i_g_i.rtf ([redacted] - 6:42)

3.2.1.2 毎日評価する鼻閉重症度スコアで評価した鼻閉に対する効果

いずれの試験でも、デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の鼻閉重症度スコアはプラセボに比べて統計的に有意に改善した。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、EFC14280 試験では−0.87（95% CI：−1.03, −0.71［p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では−0.89（95% CI：−1.07, −0.71［p 値<0.0001］）であった（表 34）。

表 34 - 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（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
NC	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Baseline				
Number	153	295	133	143
Mean (SD)	2.38 (0.54)	2.46 (0.61)	2.45 (0.55)	2.26 (0.57)
Median	2.29	2.71	2.57	2.00
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00
Min : Max	1.0 : 3.0	0.0 : 3.0	1.1 : 3.0	1.0 : 3.0
Week 24				
Number	147	289	130	141
Mean (SD)	2.02 (0.77)	1.19 (0.90)	1.90 (0.85)	0.94 (0.75)
Median	2.00	1.00	2.00	1.00
Q1 : Q3	1.61 : 2.75	0.31 : 2.00	1.27 : 2.86	0.24 : 1.19
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Change from baseline				
Number	147	289	130	141
Mean (SD)	-0.36 (0.73)	-1.28 (0.95)	-0.54 (0.79)	-1.33 (0.80)
Median	-0.05	-1.14	-0.33	-1.24
Q1 : Q3	-0.85 : 0.00	-2.00 : -0.52	-1.00 : 0.00	-2.00 : -0.86
Min : Max	-2.9 : 1.1	-3.0 : 1.0	-3.0 : 1.3	-3.0 : 0.1
LS Mean (SE)[a]	-0.38 (0.07)	-1.25 (0.06)	-0.45 (0.07)	-1.34 (0.07)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.87 (-1.03, -0.71)		-0.89 (-1.07, -0.71)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_nc_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:22)

3.2.1.2.1 毎日評価する鼻閉重症度スコアで評価した鼻閉に対する効果 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における鼻閉重症度スコアの結果は、各試験の結果と同様であった。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（表 35）。

鼻閉重症度スコアの改善は迅速で、プラセボとの差は、ベースライン後の最初の評価時点（Week 4）の月平均スコアで認められ、Week 24 まで継続的な改善を示した（図 16）。INCS 単独投与を受けたプラセボ群の患者では鼻閉重症度スコアのベースラインからのわずかな改善が認められ、一般的に CRSwNP の鼻炎関連症状にのみ対処する INCS の投与で予想されるものであった。

表 35 - 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 – 併合 ITT 集団

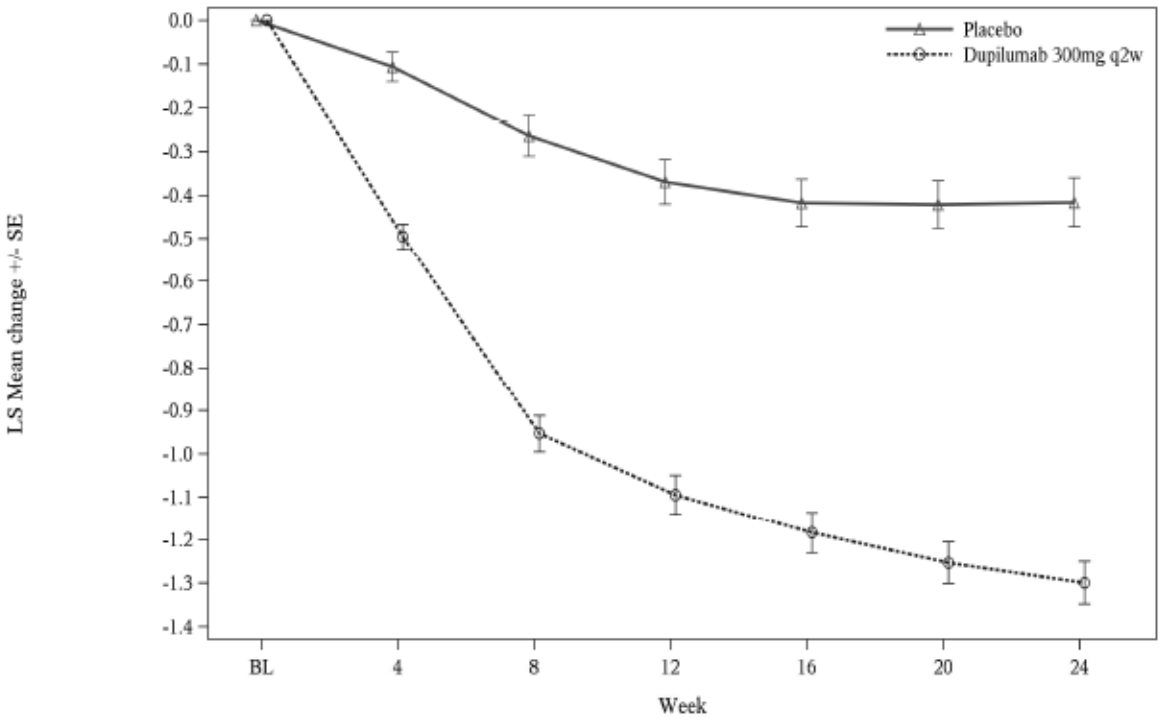
NC	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	286	438
Mean (SD)	2.41 (0.54)	2.39 (0.60)
Median	2.31	2.43
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00
Min : Max	1.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Week 24		
Number	277	430
Mean (SD)	1.96 (0.81)	1.11 (0.86)
Median	2.00	1.00
Q1 : Q3	1.39 : 2.75	0.25 : 1.96
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Change from baseline		
Number	277	430
Mean (SD)	-0.45 (0.76)	-1.29 (0.90)
Median	-0.11	-1.21
Q1 : Q3	-0.96 : 0.00	-2.00 : -0.62
Min : Max	-3.0 : 1.3	-3.0 : 1.0
LS Mean (SE)[a]	-0.42 (0.06)	-1.30 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.88 (-1.00, -0.76)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nc_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:01)

図 16 - Week 24 までの Visit にごと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）– 併合 ITT 集団



#subjects

Placebo	286	286	286	286	286	286	286
Dupilumab 300mg q2w	438	438	438	438	438	438	438

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nc_all24_i_g_i.rtf ([redacted] - 6:45)

主要有効性評価項目の要約

各第 3 相試験（EFC14146 試験、EFC14280 試験）又は併合 ITT 集団において、SCS や副鼻腔手術ではコントロールが不十分な CRSwNP 患者に対しデュピルマブを INCS に追加投与することで、鼻茸サイズ及び鼻閉の有意かつ臨床的に意味のある改善が認められ、全体的に頑健な有効性が示された。デュピルマブによる両主要有効性評価項目における改善は迅速で、プラセボとの差は、投与開始後の最初の評価時点（Week 4 又は Week 8）で認められた。

3.2.2 主な副次有効性評価項目

3.2.2.1 CT 画像による LMK スコアで評価した副鼻腔の混濁度に対する投与効果

日本では、上述した 2 つの主要評価項目に加え、Week 24 時点の副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量も主要評価項目とした（日本以外では、Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量は主な副次評価項目とした）。

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の LMK スコアは、プラセボに比べて統計的に有意に改善した。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、EFC14280 試験では−5.13（95% CI：−5.80, −4.46［p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では−7.44（95% CI：−8.35, −6.53［p 値<0.0001］）であった（表 36）。

ベースライン時点で、鼻茸の大きな負荷となる中鼻道自然口ルートの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）に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。炎症性疾患が全ての洞で認められたこの患者集団での広範囲の粘膜疾患を考慮し、各洞の混濁に対するデュピルマブの効果を包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 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の両側の全洞の LMK スコアはプラセボに比べて大幅に改善した。このことは、LMK スコアの合計で示されたデュピルマブの効果は、複数の洞での炎症の軽減によるものであり、鼻腔内のポリープの縮小によってのみもたらされたものではないことを示す（図 17）。プラセボ群の患者では、INCS を連日投与していたにもかかわらず、副鼻腔の混濁度の改善は最小限又は全く認められなかった。この結果は、局所投与では薬剤が副鼻腔に十分に浸透しないため、INCS 投与で予想されるものと一致している（図 18）。

表 36 - Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
LMK	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Baseline				
Number	150	289	129	141
Mean (SD)	17.65 (3.76)	18.12 (3.75)	19.55 (4.26)	18.55 (4.55)
Median	17.00	19.00	21.00	20.00
Q1 : Q3	15.00 : 21.00	15.00 : 21.00	17.00 : 23.00	15.00 : 22.00
Min : Max	6.0 : 24.0	4.0 : 24.0	6.0 : 24.0	4.0 : 24.0
Week 24				
Number	142	282	127	138
Mean (SD)	17.73 (3.81)	12.86 (3.87)	18.97 (4.51)	10.89 (4.82)
Median	17.00	14.00	20.00	10.50
Q1 : Q3	15.00 : 21.00	11.00 : 15.00	15.00 : 23.00	8.00 : 14.00
Min : Max	6.0 : 24.0	2.0 : 24.0	7.0 : 24.0	0.0 : 24.0
Change from baseline				
Number	142	282	127	138
Mean (SD)	0.11 (1.88)	-5.23 (4.42)	-0.57 (2.48)	-7.72 (5.20)
Median	0.00	-5.00	0.00	-8.00
Q1 : Q3	0.00 : 1.00	-8.00 : -1.00	-2.00 : 1.00	-11.00 : -4.00
Min : Max	-7.0 : 6.0	-17.0 : 8.0	-11.0 : 5.0	-19.0 : 4.0

	EFC14280		EFC14146	
LMK	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
LS Mean (SE)[a]	-0.09 (0.31)	-5.21 (0.24)	-0.74 (0.37)	-8.18 (0.34)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-5.13 (-5.80, -4.46)		-7.44 (-8.35, -6.53)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

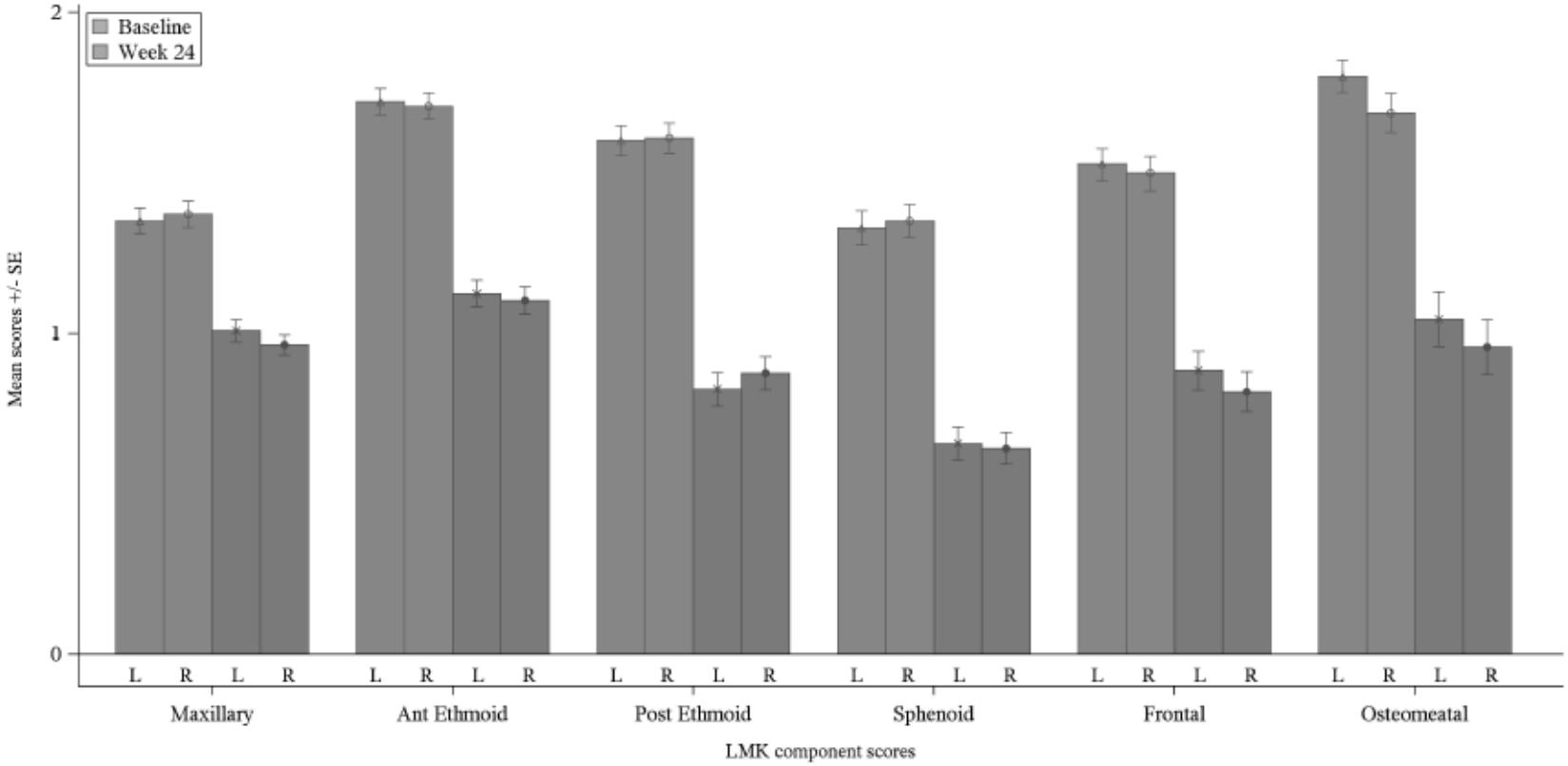
Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_lmk_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:22)

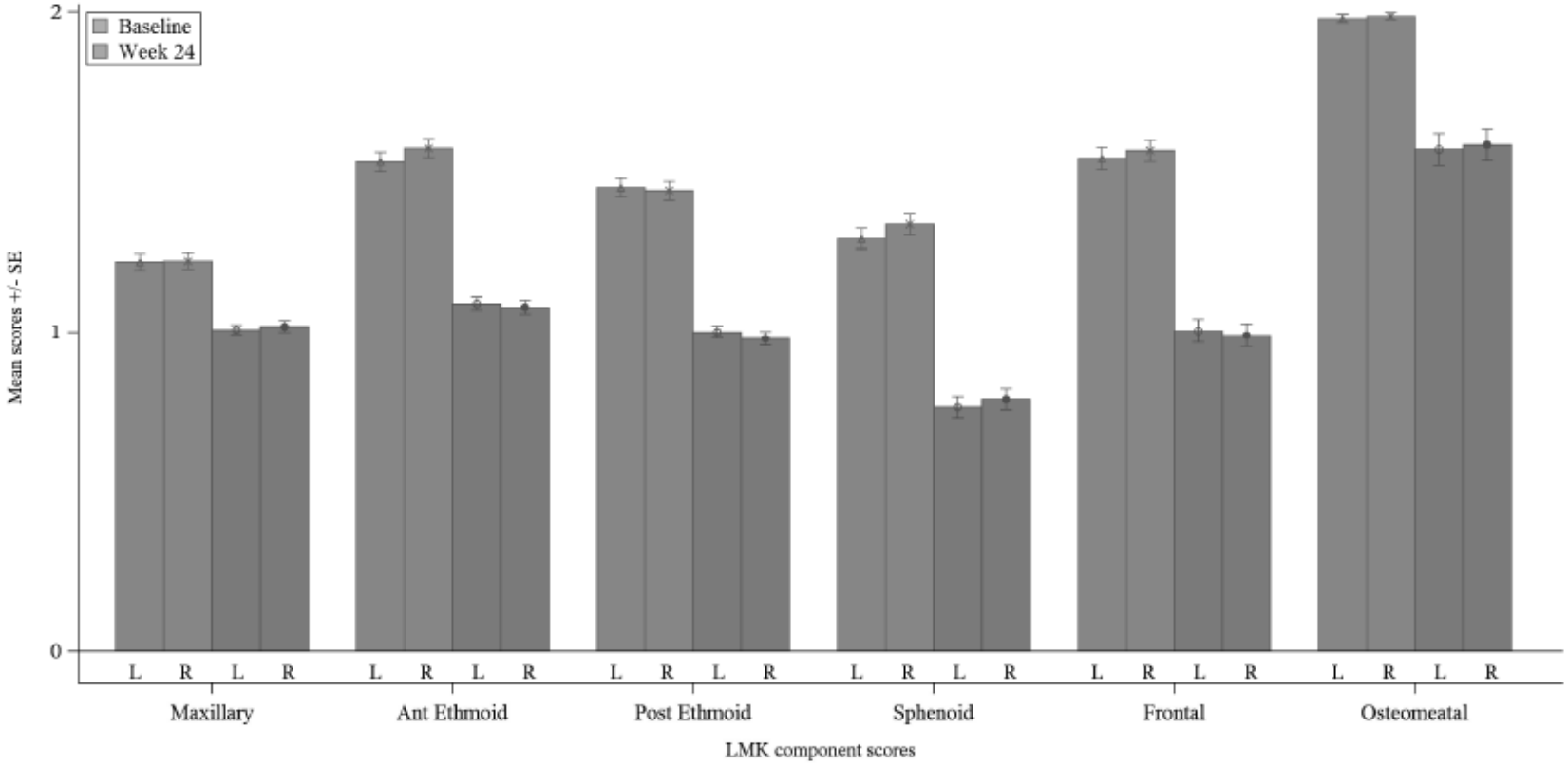
図 17 - デュピルマブ群の患者における副鼻腔規定部位ごとのベースライン及び Week 24 時点の LMK スコア（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

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_i.rtf ([redacted] - 1:35)

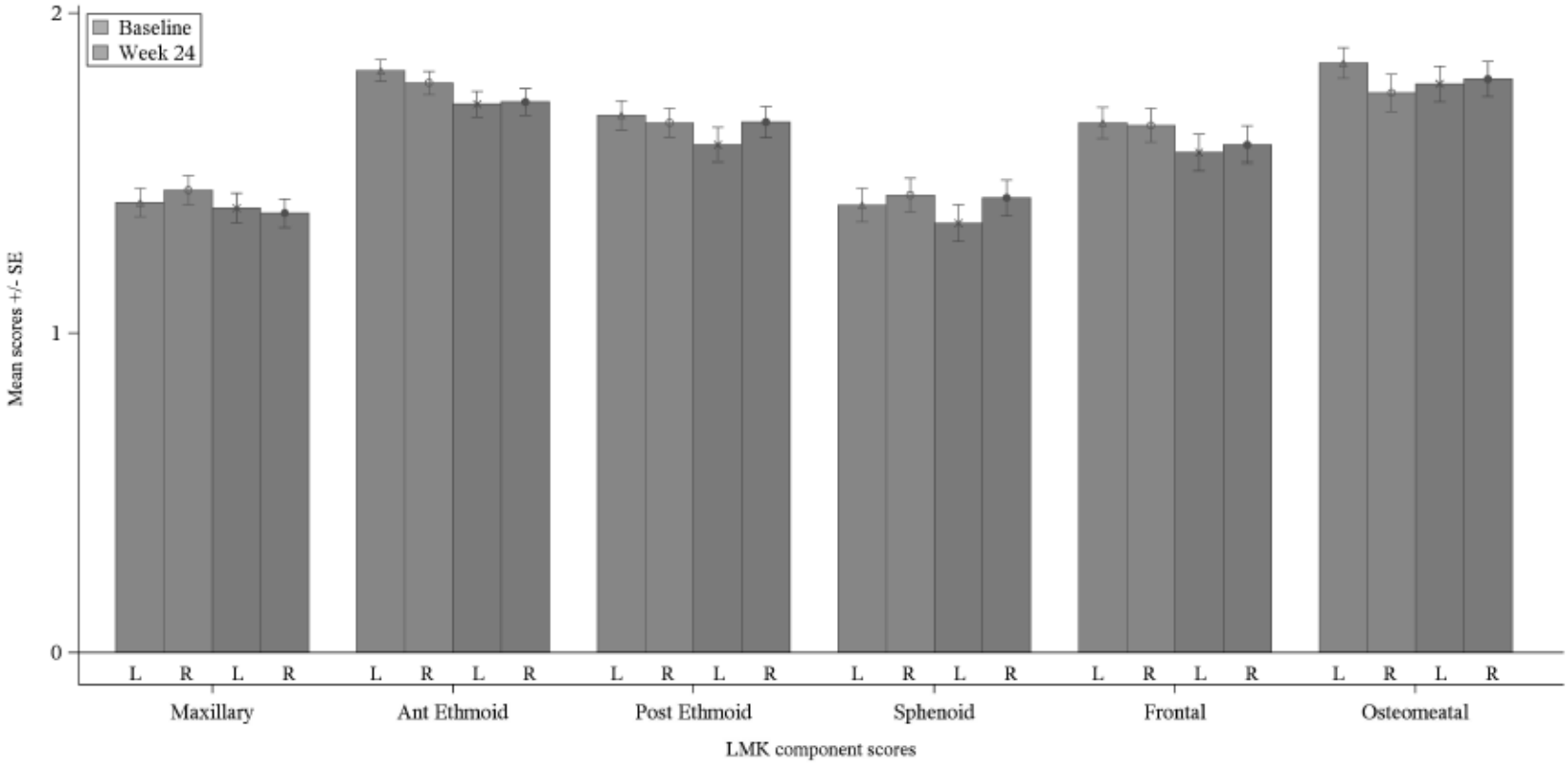
EFC14280 試験



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 ([redacted] - 4:24)

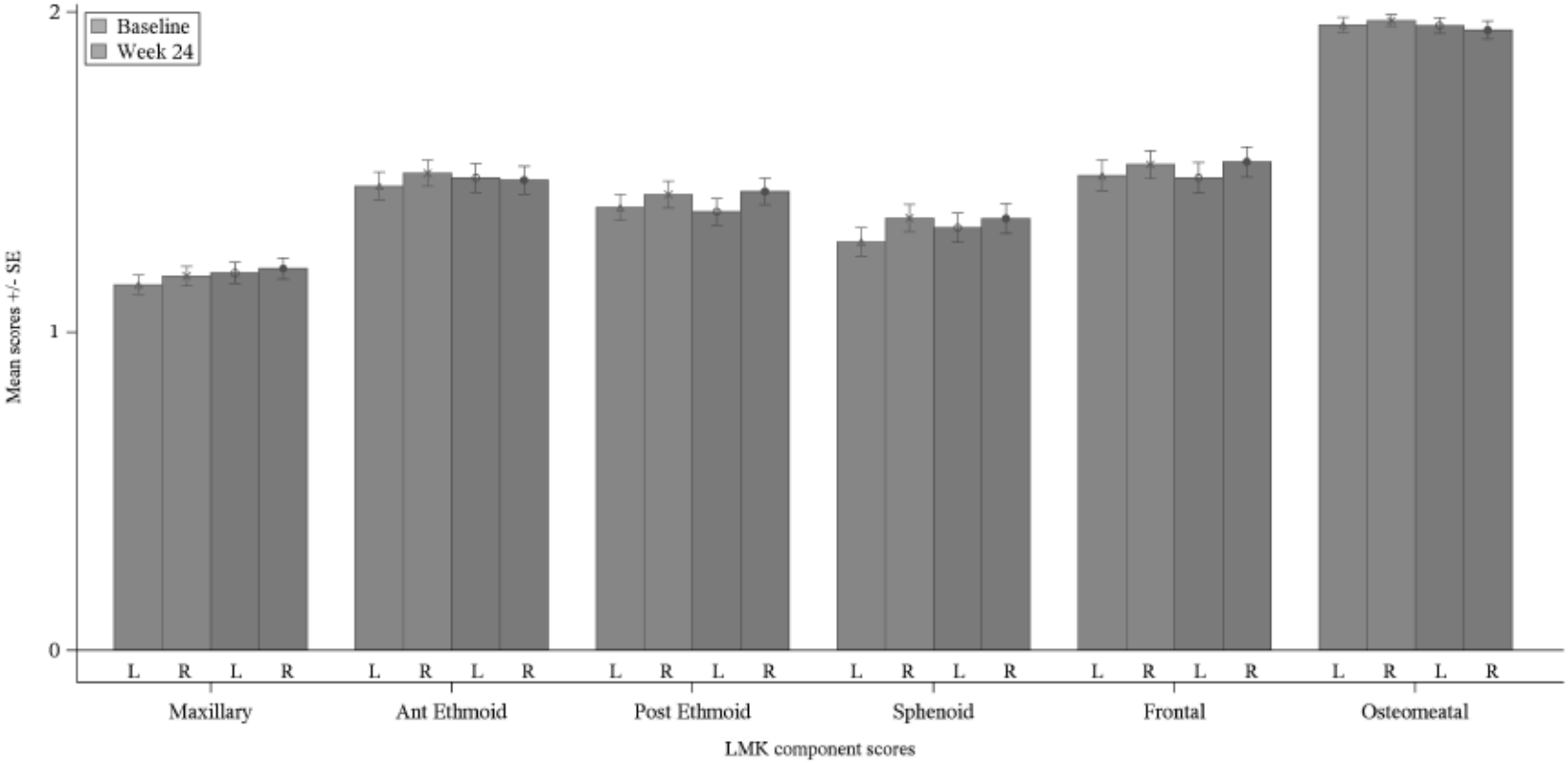
図 18 - プラセボ群の患者における副鼻腔規定部位ごとのベースライン及び Week 24 時点の LMK スコア（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

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)

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)

3.2.2.1.1 CT 画像による LMK スコアで評価した副鼻腔の混濁度に対する投与効果 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における結果は、各試験の結果と同様であった。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−6.12（95% CI：−6.67, −5.57［名目上の p 値<0.0001］）であった（表 37）。

表 37 - Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

LMK	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	279	430
Mean (SD)	18.53 (4.10)	18.26 (4.03)
Median	19.00	19.00
Q1 : Q3	15.00 : 22.00	15.00 : 22.00
Min : Max	6.0 : 24.0	4.0 : 24.0
Week 24		
Number	269	420
Mean (SD)	18.31 (4.20)	12.21 (4.30)
Median	19.00	13.00
Q1 : Q3	15.00 : 22.00	10.00 : 14.00
Min : Max	6.0 : 24.0	0.0 : 24.0
Change from baseline		
Number	269	420
Mean (SD)	-0.22 (2.21)	-6.05 (4.83)
Median	0.00	-6.00
Q1 : Q3	-1.00 : 1.00	-9.00 : -2.00
Min : Max	-11.0 : 6.0	-19.0 : 8.0
LS Mean (SE)[a]	-0.16 (0.26)	-6.27 (0.22)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-6.12 (-6.67, -5.57)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_lmk_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:01)

3.2.2.2 TSS で評価した CRSwNP 症状に対する投与効果

TSS（範囲は 0～9 で、スコアが高いほど症状が重いことを示す）は、鼻閉、嗅覚障害並びに鼻漏（前鼻漏及び後鼻漏）の各 CRSwNP 症状の重症度に基づき算出される複合スコアである。

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の TSS はベースラインから改善し、CRSwNP 症状の重症度は有意に低下した。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、EFC14280 試験では−2.44（95% CI：−2.87, −2.02［p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では−2.61（95% CI：−3.04, −2.17［p 値<0.0001］）であった（表 38）。

各症状（鼻閉、嗅覚障害及び鼻漏）の結果と同様に、いずれの試験でも TSS の改善は迅速で、プラセボとの差はベースライン後の最初の評価時点（Week 4）の月平均スコアで認められ、Week 24 まで改善し続けた（図 19）。

表 38 - Week 24 時点の全症状スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
TSS	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Baseline				
Number	153	295	133	143
Mean (SD)	7.08 (1.38)	7.30 (1.48)	7.28 (1.40)	6.82 (1.35)
Median	7.00	7.57	7.43	7.00
Q1 : Q3	6.07 : 8.14	6.43 : 8.50	6.00 : 8.50	6.00 : 7.86
Min : Max	2.8 : 9.0	1.5 : 9.0	2.3 : 9.0	2.8 : 9.0
Week 24				
Number	145	289	129	141
Mean (SD)	6.08 (1.97)	3.77 (2.44)	6.02 (2.02)	3.16 (1.93)
Median	6.16	3.45	6.08	3.04
Q1 : Q3	5.02 : 7.50	1.78 : 5.81	4.81 : 7.63	2.00 : 4.07
Min : Max	0.0 : 9.0	0.0 : 9.0	0.0 : 9.0	0.0 : 9.0
Change from baseline				
Number	145	289	129	141
Mean (SD)	-1.03 (1.66)	-3.54 (2.47)	-1.26 (1.71)	-3.69 (2.04)
Median	-0.55	-3.75	-1.02	-3.87
Q1 : Q3	-2.02 : 0.00	-5.36 : -1.67	-2.36 : 0.00	-5.00 : -2.21
Min : Max	-7.0 : 2.0	-8.8 : 4.0	-5.9 : 1.6	-8.9 : 0.8

	EFC14280		EFC14146	
TSS	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
LS Mean (SE)[a]	-1.00 (0.20)	-3.45 (0.15)	-1.17 (0.17)	-3.77 (0.16)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-2.44 (-2.87, -2.02)		-2.61 (-3.04, -2.17)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

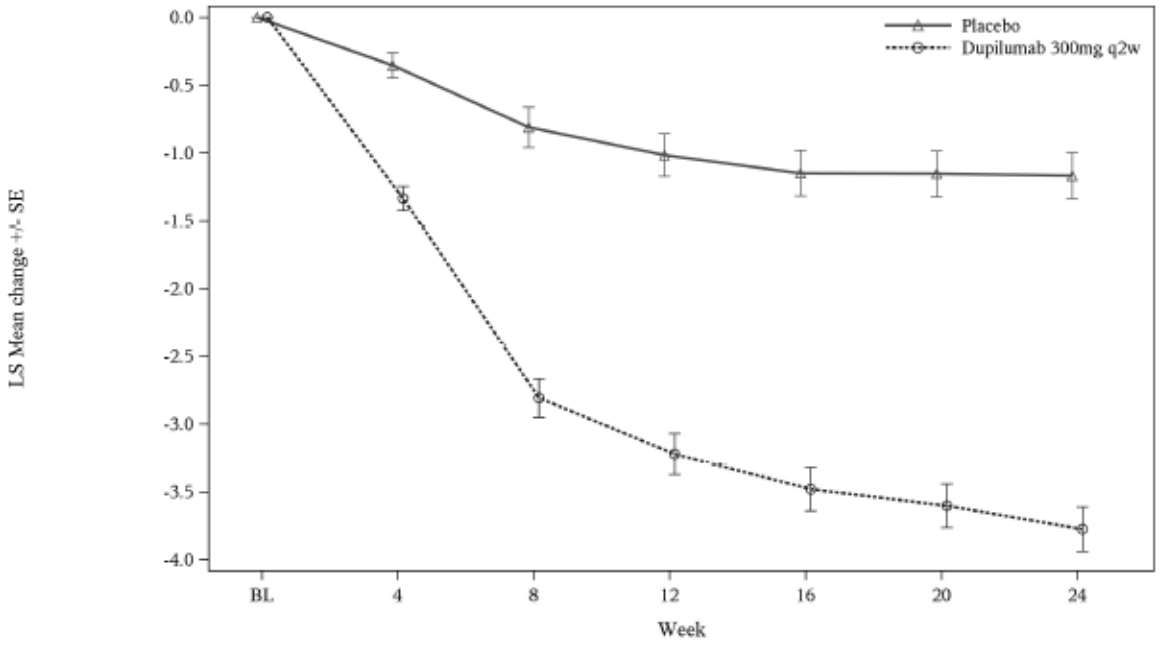
Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_tss_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:23)

図 19 - Week 24 までの月ごとの全症状スコアのベースラインからの変化量（調整平均）（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

EFC14146 試験

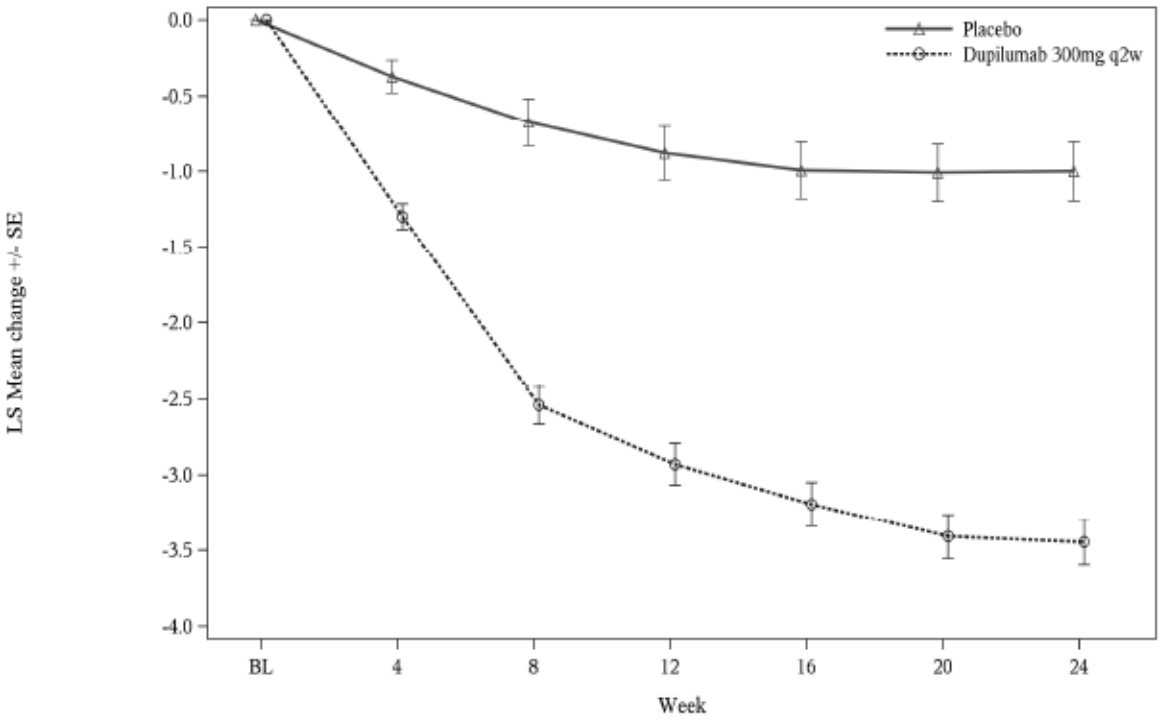


#subjects

Placebo	133	133	133	133	133	133	133
Dupilumab 300mg q2w	143	143	143	143	143	143	143

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_tss_all24_i_g_x.rtf ([redacted] - 18:50)

EFC14280 試験



#subjects

Placebo	153	153	153	153	153	153	153
Dupilumab 300mg q2w	295	295	295	295	295	295	295

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_tss_all24_i_g_i.rtf
([redacted] - 14:43)

3.2.2.2.1 TSS で評価した CRSwNP 症状に対する投与効果 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における TSS の結果は、各試験の結果と同様であった。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（表 39）。

表 39 - Week 24 時点の全症状スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

TSS	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	286	438
Mean (SD)	7.18 (1.39)	7.14 (1.45)

TSS	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Median	7.21	7.21
Q1 : Q3	6.00 : 8.33	6.14 : 8.36
Min : Max	2.3 : 9.0	1.5 : 9.0
Week 24		
Number	274	430
Mean (SD)	6.05 (1.99)	3.57 (2.30)
Median	6.13	3.21
Q1 : Q3	4.98 : 7.57	1.81 : 5.18
Min : Max	0.0 : 9.0	0.0 : 9.0
Change from baseline		
Number	274	430
Mean (SD)	-1.14 (1.69)	-3.59 (2.34)
Median	-0.69	-3.79
Q1 : Q3	-2.21 : 0.00	-5.19 : -1.88
Min : Max	-7.0 : 2.0	-8.9 : 4.0
LS Mean (SE)[a]	-1.08 (0.14)	-3.59 (0.12)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-2.52 (-2.82, -2.21)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_tss_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:02)

3.2.2.3 UPSIT を用いた嗅覚に対する投与効果

嗅覚障害の重症度を UPSIT スコアに基づいて評価した。ベースラインの嗅覚障害の重症度は両投与群で同様であり、患者の約 4 分の 3 が無嗅覚であった（EFC14280 試験：デュピルマブ群 79.4%及びプラセボ群 76.7%、EFC14146 試験：デュピルマブ群 74.3%及びプラセボ群 78.2%）。

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の UPSIT スコアは、プラセボに比べて統計的に有意に改善した。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、EFC14280 試験では 10.52（95% CI：8.98, 12.07［p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では 10.56（95% CI：8.79, 12.34［p 値<0.0001］）であった（表 40）。

UPSIT スコアの改善は迅速で、プラセボとの差はのベースライン後の最初の評価時点（Week 2）で認められた。EFC14146 試験では、UPSIT スコアは Week 24 まで安定して継続的に改善した。EFC14280

試験では、UPSIT スコアは Week 16 時点付近まで継続的に改善し、その後 Week 24 まではプラトーであった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 10.4.3.1]及び EFC14280 [Section 10.4.3.1]）。

また、いずれの試験でもデュピルマブ群の患者では、プラセボ群の患者に比べて嗅覚障害の大幅な改善が認められた。EFC14280 試験では、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から減少した（ベースライン：79.4%、Week 24：30.0%）のに対し、プラセボ群ではほとんど変化がなかった（ベースライン：76.7%、Week 24：76.6%）。EFC14146 試験でも、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から減少した（ベースライン：74.3%、Week 24：23.9%）のに対し、プラセボ群ではわずかな変化しか認められなかった（ベースライン：78.2%、Week 24：77.7%）（図 20）。INCS 単独投与を受けたプラセボ群の患者では効果が認められなかったことは、INCS の既知の嗅覚に対する効果不足、並びに、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可能性を示唆する結果と一致している。

表 40 - Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
UPSIT	**Placebo (N=153)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=295)**	**Placebo (N=133)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=143)**
Baseline				
Number	150	287	133	140
Mean (SD)	13.78 (8.31)	13.53 (7.88)	14.44 (8.31)	14.68 (8.66)
Median	11.00	11.00	12.00	11.00
Q1 : Q3	10.00 : 17.00	9.00 : 16.00	10.00 : 15.00	9.50 : 19.00
Min : Max	0.0 : 33.0	0.0 : 40.0	0.0 : 38.0	0.0 : 39.0
Week 24				
Number	145	280	130	138
Mean (SD)	13.30 (7.96)	23.89 (9.21)	14.56 (8.58)	25.39 (9.49)
Median	11.00	25.00	12.00	29.00
Q1 : Q3	9.00 : 17.00	16.00 : 31.00	9.00 : 18.00	19.00 : 32.00
Min : Max	0.0 : 33.0	0.0 : 40.0	0.0 : 39.0	0.0 : 40.0
Change from baseline				
Number	145	280	130	138
Mean (SD)	-0.21 (5.15)	10.28 (10.17)	0.01 (5.93)	10.65 (9.96)
Median	0.00	10.00	0.00	10.50
Q1 : Q3	-3.00 : 2.00	1.00 : 18.50	-3.00 : 3.00	1.00 : 19.00
Min : Max	-20.0 : 18.0	-24.0 : 33.0	-19.0 : 21.0	-10.0 : 32.0

	EFC14280		EFC14146	
UPSIT	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
LS Mean (SE)[a]	-0.81 (0.71)	9.71 (0.56)	0.70 (0.71)	11.26 (0.67)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		10.52 (8.98, 12.07)		10.56 (8.79, 12.34)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

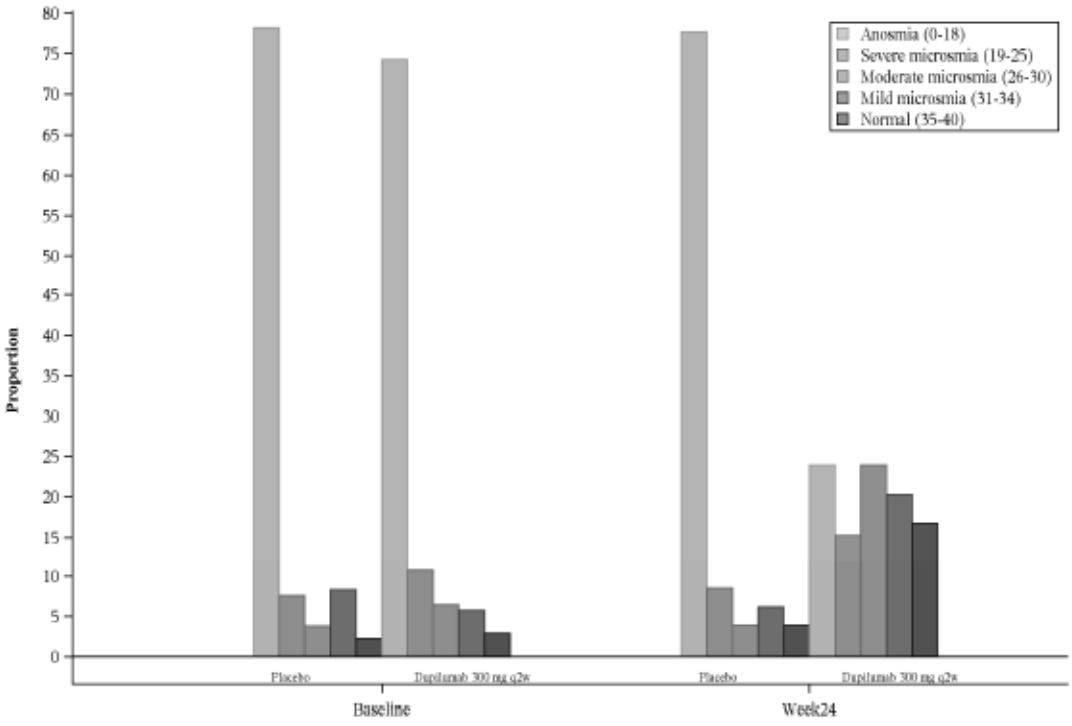
Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_upsit_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:23)

図 20 - Week 24 時点の UPSIT スコアによ嗅覚障害患者の割合（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

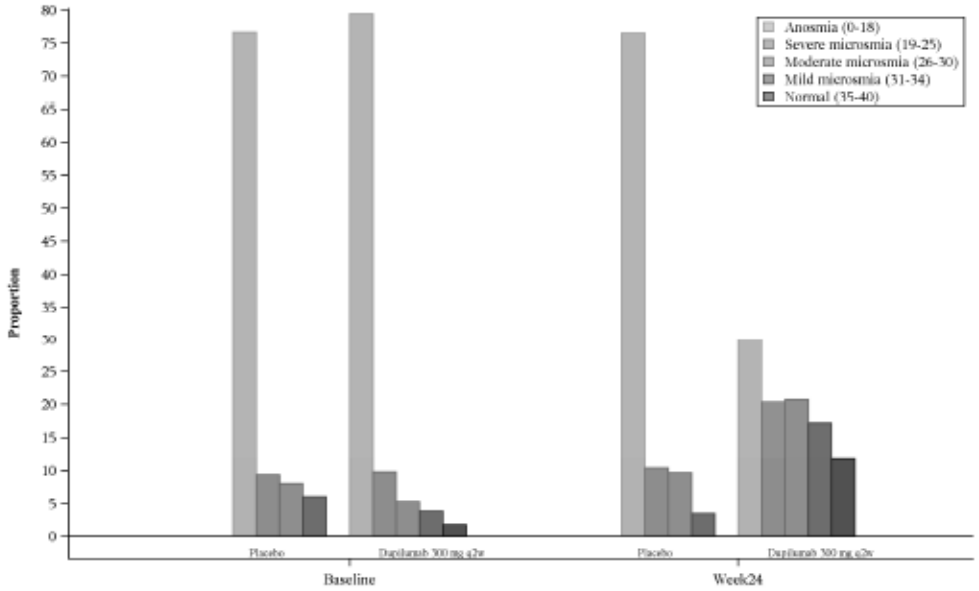
EFC14146 試験



#subjects				
Anosmia (0-18)	104	104	101	33
Severe microsmia (19-25)	10	15	11	21
Moderate microsmia (26-30)	5	9	5	33
Mild microsmia (31-34)	11	8	8	28
Normal (35-40)	3	4	5	23

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_prop_all_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_prop_upsit_ano_all24_i_g_x.rtf ([redacted] - 13:57)

EFC14280 試験



#subjects				
Anosmia (0-18)	115	228	111	84
Severe microsmia (19 25)	14	28	15	57
Moderate microsmia (26-30)	12	15	14	58
Mild microsmia (31-34)	9	11	5	48
Normal (35-40)	0	5	0	33

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_prop_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_prop_upsit_ano_all24_i_g_x.rtf ([redacted] - 19:53)

3.2.2.3.1 UPSIT を用いた嗅覚に対する投与効果 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における UPSIT スコアの結果は、各試験の結果と同様であった。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（表 41）。

表 41 - Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

UPSIT	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	283	427
Mean (SD)	14.09 (8.30)	13.90 (8.16)
Median	11.00	11.00
Q1 : Q3	10.00 : 17.00	9.00 : 17.00
Min : Max	0.0 : 38.0	0.0 : 40.0

UPSIT	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Week 24		
Number	275	418
Mean (SD)	13.90 (8.27)	24.38 (9.32)
Median	11.00	27.00
Q1 : Q3	9.00 : 17.00	17.00 : 32.00
Min : Max	0.0 : 39.0	0.0 : 40.0
Change from baseline		
Number	275	418
Mean (SD)	-0.11 (5.53)	10.40 (10.09)
Median	0.00	10.00
Q1 : Q3	-3.00 : 3.00	1.00 : 19.00
Min : Max	-20.0 : 21.0	-24.0 : 33.0
LS Mean (SE)[a]	-0.03 (0.55)	10.54 (0.48)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		10.57 (9.40, 11.74)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_upsit_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:02)

3.2.2.4 毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアを用いて評価した嗅覚障害の重症度に対する投与効果

いずれの試験でもデュピルマブ300 mg q2w投与により、Week 24時点の嗅覚障害の重症度スコアは、プラセボに比べて統計的に有意に改善した。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、EFC14280試験では−0.98（95% CI：−1.15, −0.81［p値<0.0001］）、EFC14146試験では−1.12（95% CI：−1.31, −0.93［p値<0.0001］）であった（表42）。

患者が評価した嗅覚の改善は迅速で、プラセボとの差は、ベースライン後の最初の評価時点（Week 4）の月平均スコアで認められ、Week 4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、EFC14280試験では−0.31（95% CI：−0.41, −0.22［名目上のp値<0.0001］）、EFC14146試験では−0.34（95% CI：−0.44, −0.25［名目上のp値<0.0001］）であった。嗅覚障害の重症度スコアは、Week 24まで継続的に改善した（図21）。

表 42 - 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 – ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
Loss of smell	**Placebo (N=153)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=295)**	**Placebo (N=133)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=143)**
Baseline				
Number	153	295	133	143
Mean (SD)	2.72 (0.52)	2.77 (0.53)	2.73 (0.51)	2.70 (0.57)
Median	3.00	3.00	3.00	3.00
Q1 : Q3	2.71 : 3.00	3.00 : 3.00	2.50 : 3.00	2.57 : 3.00
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Week 24				
Number	147	289	130	141
Mean (SD)	2.49 (0.79)	1.55 (1.02)	2.50 (0.77)	1.35 (0.99)
Median	3.00	1.39	3.00	1.00
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	1.00 : 2.24	2.00 : 3.00	0.89 : 2.00
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Change from baseline				
Number	147	289	130	141
Mean (SD)	-0.23 (0.56)	-1.21 (1.02)	-0.23 (0.55)	-1.35 (1.01)
Median	0.00	-1.00	0.00	-1.33
Q1 : Q3	-0.19 : 0.00	-2.00 : -0.04	-0.32 : 0.00	-2.00 : -0.33
Min : Max	-3.0 : 1.1	-3.0 : 1.9	-2.3 : 1.0	-3.0 : 1.0

	EFC14280		EFC14146	
Loss of smell	**Placebo (N=153)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=295)**	**Placebo (N=133)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=143)**
LS Mean (SE)[a]	-0.23 (0.08)	-1.21 (0.06)	-0.29 (0.07)	-1.41 (0.07)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.98 (-1.15, -0.81)		-1.12 (-1.31, -0.93)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

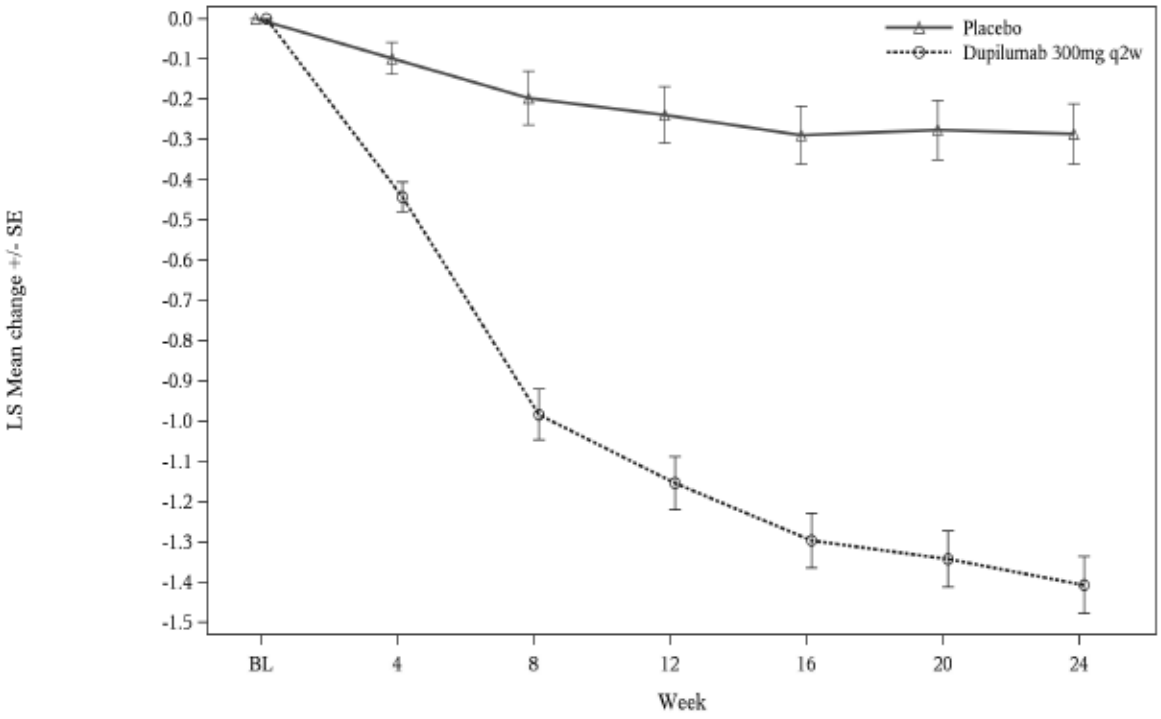
Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_smell_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:23)

図 21 - Week 24 までの月ごと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）
（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

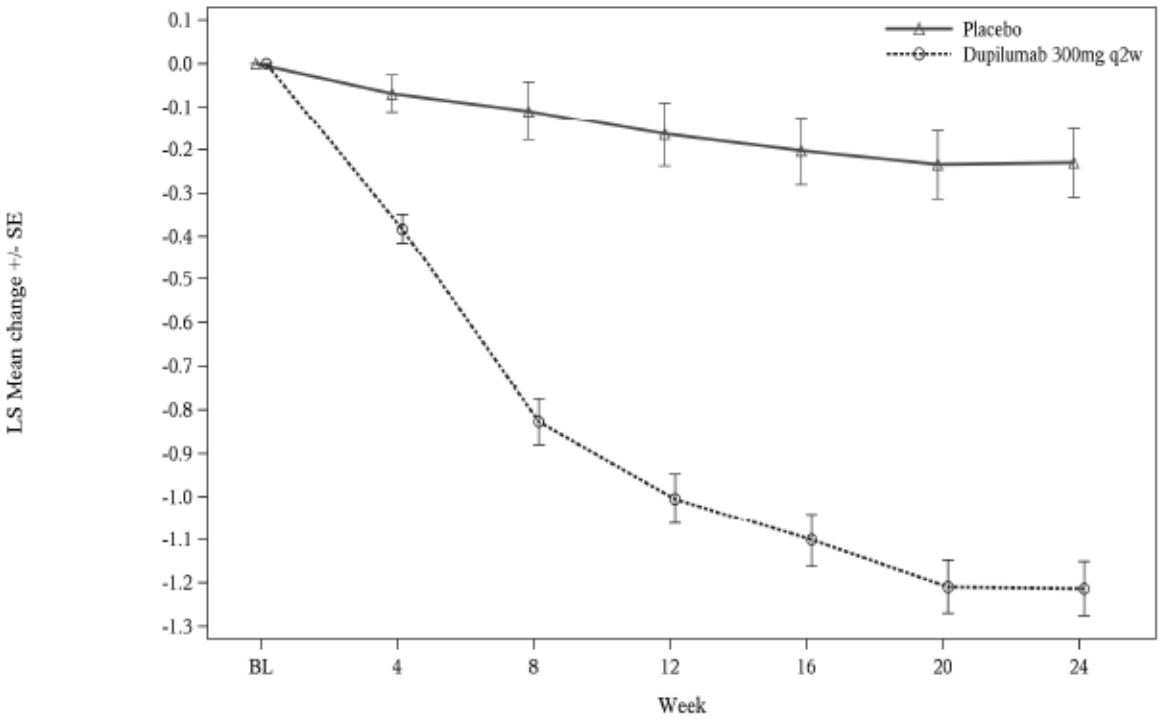
EFC14146 試験



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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_smell_all24_i_g_x.rtf ([redacted] - 18:54)

EFC14280 試験



#subjects							
Placebo	153	153	153	153	153	153	153
Dupilumab 300mg q2w	295	295	295	295	295	295	295

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_smell_all24_i_g_i.rtf ([redacted] - 14:47)

3.2.2.4.1 毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアを用いて評価した嗅覚障害の重症度に対する投与効果 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における嗅覚障害の重症度スコアの結果は、各試験の結果と同様であった。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（表 43）。

表 43 - 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 – 併合 ITT 集団

Loss of smell	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	286	438
Mean (SD)	2.72 (0.52)	2.74 (0.54)
Median	3.00	3.00
Q1 : Q3	2.71 : 3.00	2.86 : 3.00
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Week 24		
Number	277	430
Mean (SD)	2.50 (0.78)	1.48 (1.01)
Median	3.00	1.08
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	1.00 : 2.04
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Change from baseline		
Number	277	430
Mean (SD)	-0.23 (0.55)	-1.26 (1.02)
Median	0.00	-1.05
Q1 : Q3	-0.19 : 0.00	-2.00 : -0.14
Min : Max	-3.0 : 1.1	-3.0 : 1.9
LS Mean (SE)[a]	-0.26 (0.06)	-1.30 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.04 (-1.17, -0.91)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_smell_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:03)

3.2.2.5 SNOT-22 を用いて評価した HRQoL に対する投与効果

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアは、プラセボに比べて統計的に有意に改善した。Week 24 時点の SNOT-22 合計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、EFC14280 試験では−17.36（95% CI：−20.87, −13.85［p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では−21.12（95% CI：−25.17, −17.06［p 値<0.0001］）であり、両試験で MCID（8.9 と定義）を超えて改善した（表 44）。

MCID に達した患者の割合はプラセボ群に比べてデュピルマブ群で高く、EFC14146 試験ではデュピルマブ群 77.6%及びプラセボ群 47.4%（名目上の p 値<0.0001）、EFC14280 試験ではデュピルマブ群 73.9%及びプラセボ群 39.9%（名目上の p 値<0.0001）であった。

選択した SNOT-22 サブスコアの解析結果は、SNOT-22 合計スコアと概ね同様であった。Week 24 時点の選択した SNOT-22 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」）で示されたデュピルマブの効果は、SNOT-22 合計スコアでの結果と概ね同様であり、いずれの試験でもデュピルマブ群では、プラセボ群に比べて SNOT-22 サブスコアの改善が認められた（それぞれ、名目上の p 値<0.0001）。

詳細は Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 10.4.5.2.3]及び EFC14280 [Section 10.4.5.2.3]に示す。

表 44 - Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
SNOT-22	**Placebo (N=153)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=295)**	**Placebo (N=133)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=143)**
Baseline				
Number	152	292	131	137
Mean (SD)	53.48 (21.85)	51.02 (20.37)	50.87 (20.22)	48.00 (20.16)
Median	51.50	51.00	49.00	45.00
Q1 : Q3	37.50 : 69.50	36.50 : 64.50	35.00 : 65.00	31.00 : 63.00
Min : Max	11.0 : 110.0	8.0 : 108.0	10.0 : 107.0	10.0 : 103.0
Week 24				
Number	145	282	128	135
Mean (SD)	42.16 (23.26)	23.89 (18.77)	40.49 (23.06)	18.58 (14.92)
Median	39.00	20.00	39.00	14.00
Q1 : Q3	22.00 : 60.00	10.00 : 33.00	22.50 : 55.50	8.00 : 26.00
Min : Max	2.0 : 101.0	0.0 : 96.0	0.0 : 99.0	0.0 : 66.0
Change from baseline				
Number	145	282	128	135
Mean (SD)	-10.94 (19.29)	-27.32 (21.88)	-9.89 (18.17)	-29.10 (20.39)
Median	-9.00	-26.00	-9.00	-26.00
Q1 : Q3	-21.00 : 0.00	-39.00 : -12.00	-19.50 : 1.00	-42.00 : -14.00
Min : Max	-85.0 : 42.0	-103.0 : 33.0	-65.0 : 37.0	-103.0 : 13.0

	EFC14280		EFC14146	
SNOT-22	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
LS Mean (SE)[a]	-10.40 (1.61)	-27.77 (1.26)	-9.31 (1.62)	-30.43 (1.54)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-17.36 (-20.87, -13.85)		-21.12 (-25.17, -17.06)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_SNOT-22_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:23)

3.2.2.5.1 SNOT-22 を用いて評価した HRQoL に対する投与効果 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における SNOT-22 合計スコアの結果は、各試験の結果と同様であった。Week 24 時点の SNOT-22 合計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−18.86（95% CI：−21.52, −16.20［名目上の p 値<0.0001］）であった（表 45）。

表 45 - Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

SNOT-22	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	283	429
Mean (SD)	52.27 (21.11)	50.05 (20.33)
Median	51.00	49.00
Q1 : Q3	36.00 : 67.00	34.00 : 64.00
Min : Max	10.0 : 110.0	8.0 : 108.0
Week 24		
Number	273	417
Mean (SD)	41.38 (23.14)	22.17 (17.77)
Median	39.00	17.00
Q1 : Q3	22.00 : 58.00	9.00 : 31.00
Min : Max	0.0 : 101.0	0.0 : 96.0
Change from baseline		
Number	273	417
Mean (SD)	-10.45 (18.75)	-27.90 (21.40)
Median	-9.00	-26.00
Q1 : Q3	-20.00 : 0.00	-40.00 : -13.00
Min : Max	-85.0 : 42.0	-103.0 : 33.0
LS Mean (SE)[a]	-10.36 (1.24)	-29.22 (1.09)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-18.86 (-21.52, -16.20)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_SNOT-22_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:03)

3.2.3 併合解析における多重性の調整下の主な副次評価項目

以下の副次有効性評価項目の主要解析として、2つの第3相試験の併合解析を実施した（EFC14146試験ではWeek 24まで、EFC14280試験ではWeek 52まで）。事前に規定した階層検定手順は各試験において主な副次有効性評価項目を通して保持されたため、以下の副次評価項目を、事前に規定したとおり併合ITT集団を用いて検定した（1.2.4.3.2項）。

3.2.3.1 救済治療を必要とした患者の割合 — 併合ITT集団（EFC14146試験及びEFC14280試験）

デュピルマブ投与により、治験薬投与期間中に救済治療（SCS投与又は副鼻腔手術）を必要とした患者の割合は、プラセボに比べて有意に減少した。

52週間の治験薬投与期間にわたって救済治療（SCS投与又は副鼻腔手術）を必要とした患者の割合は、プラセボ併合群（41.8%）に比べて、デュピルマブ300 mg q2w併合群（12.5%）で有意に低かった（K-M推定値、ハザード比［95% CI］：0.243［0.169, 0.351］、p値<0.0001）（表46）。

治験薬投与期間中に初めてSCS投与又は副鼻腔手術を受けるまでの期間のK-M曲線を図22に示す。デュピルマブ300 mg q2w併合群とプラセボ併合群の差はWeek 8までに認められ、その後Week 52まで増加し続けた。

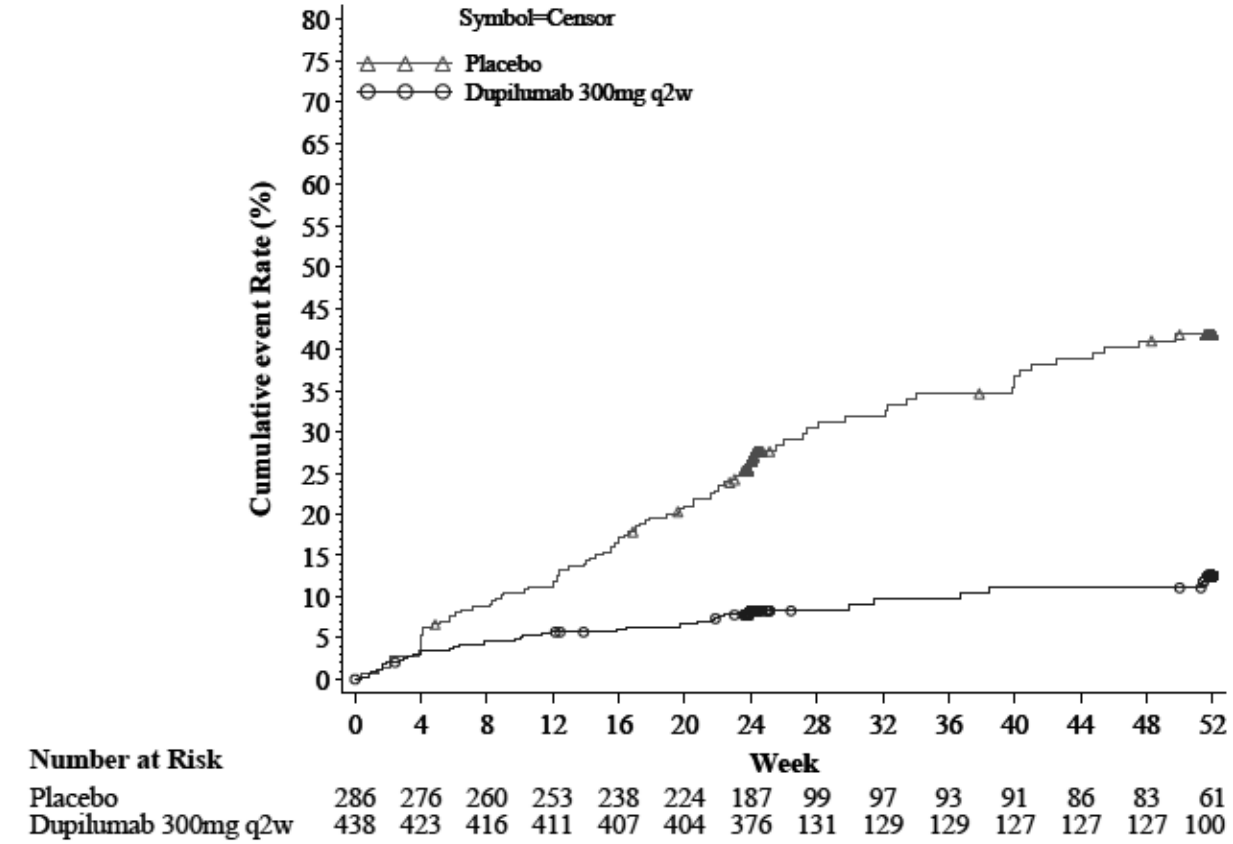
表46 - 治験薬投与期間中にSCS投与又は鼻茸手術を受けた患者の割合– 併合ITT集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Number of patients		
With SCS use/NP surgery	97 (33.9%)	42 (9.6%)
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 event (95% CI) up to		
16 weeks	0.172 (0.131 to 0.218)	0.060 (0.040 to 0.085)
24 weeks	0.265 (0.215 to 0.318)	0.083 (0.059 to 0.111)
40 weeks	0.368 (0.303 to 0.433)	0.111 (0.078 to 0.151)
52 weeks	0.418 (0.347 to 0.487)	0.125 (0.088 to 0.170)
HR, 95% CI vs placebo[a]		0.243 (0.169, 0.351)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

a HR: hazard ratio, derived from Cox proportional hazard model with the event of first SCS use and/or NP surgery (actual or planned, whichever is earlier) as the response variable, and treatment, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, region (pooled country), and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_time2event_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_time2event_scsnp_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:47)

図 22 - 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 K-M 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.rtf ([redacted] - 4:12)

各試験での結果は、併合 ITT 集団での結果と同様であった。EFC14280 試験で 52 週間の治験薬投与期間中に救済治療（SCS 投与又は副鼻腔手術）を必要とした患者の割合は、プラセボ群（44.4%）に比べてデュピルマブ群（投与群 A+B）（13.1%）で低かった（ハザード比［95% CI］: 0.238［0.156, 0.364］、名目上の p 値<0.0001）。EFC14146 試験で 24 週間の治験薬投与期間中に救済治療を必要とした患者の割合は、デュピルマブ群では 7.2%、プラセボ群では 23.3%であった（ハザード比［95% CI］：0.268［0.131, 0.549］、名目上の p 値=0.0003）。

3.2.3.1.1 SCS による救済治療を必要とした患者の割合 — 併合 ITT 集団

デュピルマブ投与により、治験薬投与期間中に何らかの理由で SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボに比べて減少した。

52週間の治験薬投与期間にSCSによる救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボ併合群（38.0%）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（12.3%）で低かった（K-M 推定値、ハザード比［95% CI］：0.261［0.179, 0.379］、名目上の p 値<0.0001）（表 47）。

治験薬投与期間中に初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 曲線を図 23に示す。デュピルマブ 300 mg q2w 併合群とプラセボ併合群の差は Week 8 までに認められ、その後 Week 52 まで増加し続けた。

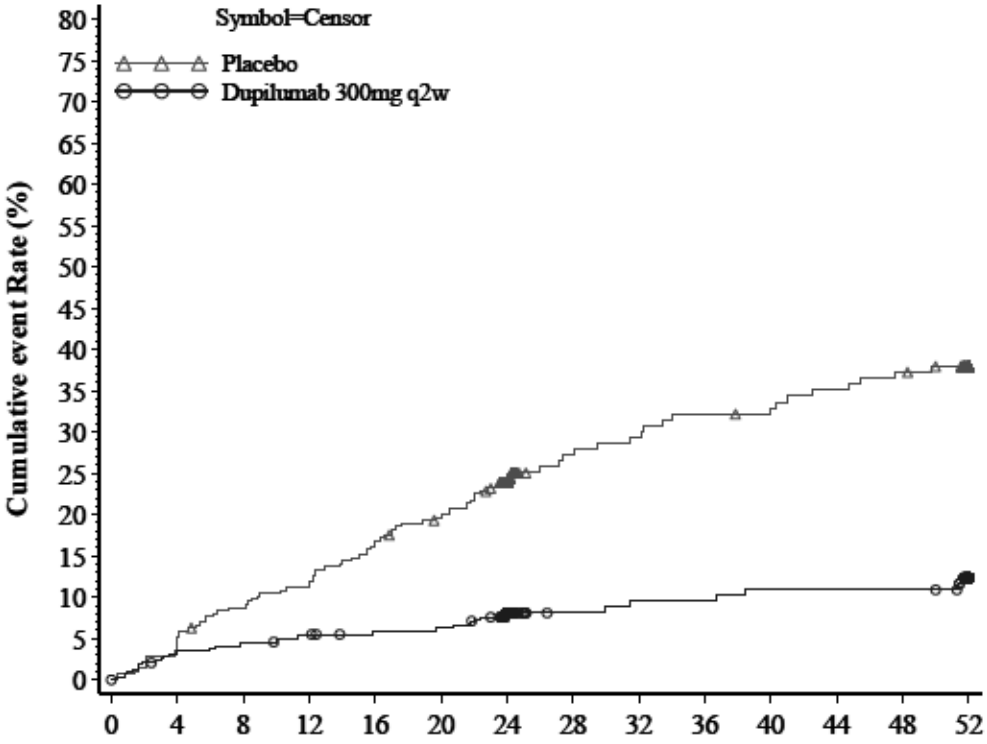
表 47 - 治験薬投与期間中に SCS 投与を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Number of patients		
With SCS	88 (30.8%)	41 (9.4%)
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 event (95% CI) up to		
16 weeks	0.168 (0.127 to 0.214)	0.057 (0.038 to 0.082)
24 weeks	0.239 (0.191 to 0.290)	0.081 (0.058 to 0.109)
40 weeks	0.329 (0.266 to 0.393)	0.109 (0.076 to 0.149)
52 weeks	0.380 (0.311 to 0.448)	0.123 (0.086 to 0.168)
HR, 95% CI vs placebo[a]		0.261 (0.179, 0.379)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

a HR: hazard ratio, derived from Cox proportional hazard model with the event of first SCS as the response variable, and treatment, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, region (pooled country), and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_time2event_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_time2event_scs_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:57)

図 23 - 治験薬投与期間中に初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 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_i.rtf ([redacted] - 4:22)

各試験での結果は、併合 ITT 集団での結果と同様であった。EFC14280 試験で 52 週間の治験薬投与期間中に SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボ群（41.7%）に比べてデュピルマブ群（投与群 A+B）（13.1%）で低かった（ハザード比［95% CI］：0.254［0.166, 0.391］、名目上の p 値<0.0001）。EFC14146 試験で 24 週間の治験薬投与期間中に SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、デュピルマブ群では 6.5%、プラセボ群では 18.9%であった（ハザード比［95% CI］：0.297［0.138, 0.638］、名目上の p 値=0.0019）。

併合 ITT 集団において、治験薬投与期間中に鼻茸及びその他の呼吸器疾患に対して SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボ併合群に比べてデュピルマブ 300 mg q2w 併合群で減少した（表 48）。特に、喘息に対して SCS による救済治療を必要とした患者の割合が、プラセボ併合群に比べてデュピルマブ 300 mg q2w 併合群で低かった（プラセボ併合群 5.9%、デュピルマブ 300mg q2w 併合群 1.8%）。

表 48 - 治験薬投与期間中に SCS 投与を受けた患者の要約 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Patients with SCS use	88 (30.8%)	41 (9.4%)
for NP	60 (21.0%)	15 (3.4%)
for asthma	17 (5.9%)	8 (1.8%)
for other respiratory disease	12 (4.2%)	6 (1.4%)
for other ear, nose or throat disease	12 (4.2%)	2 (0.5%)
for other reason	6 (2.1%)	17 (3.9%)
Patients with NP surgery	22 (7.7%)	5 (1.1%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_sum_resc_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_resc_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:48)

3.2.3.1.2 鼻茸に対して SCS による救済治療を必要とした患者の割合 — 併合 ITT 集団

デュピルマブ投与により、治験薬投与期間中に鼻茸に対する SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボに比べて減少した。

52 週間の治験薬投与期間中に鼻茸に対して SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボ併合群（25.2%）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（5.0%）で低かった（K-M 推定値、ハザード比［95% CI］：0.153［0.090, 0.260］、名目上の p 値<0.0001）（表 49）。

治験薬投与期間中に鼻茸に対して初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 曲線を図 24に示す。デュピルマブ 300 mg q2w 併合群とプラセボ併合群の差は Week 8 までに認められ、その後 Week 52 まで増加し続けた。

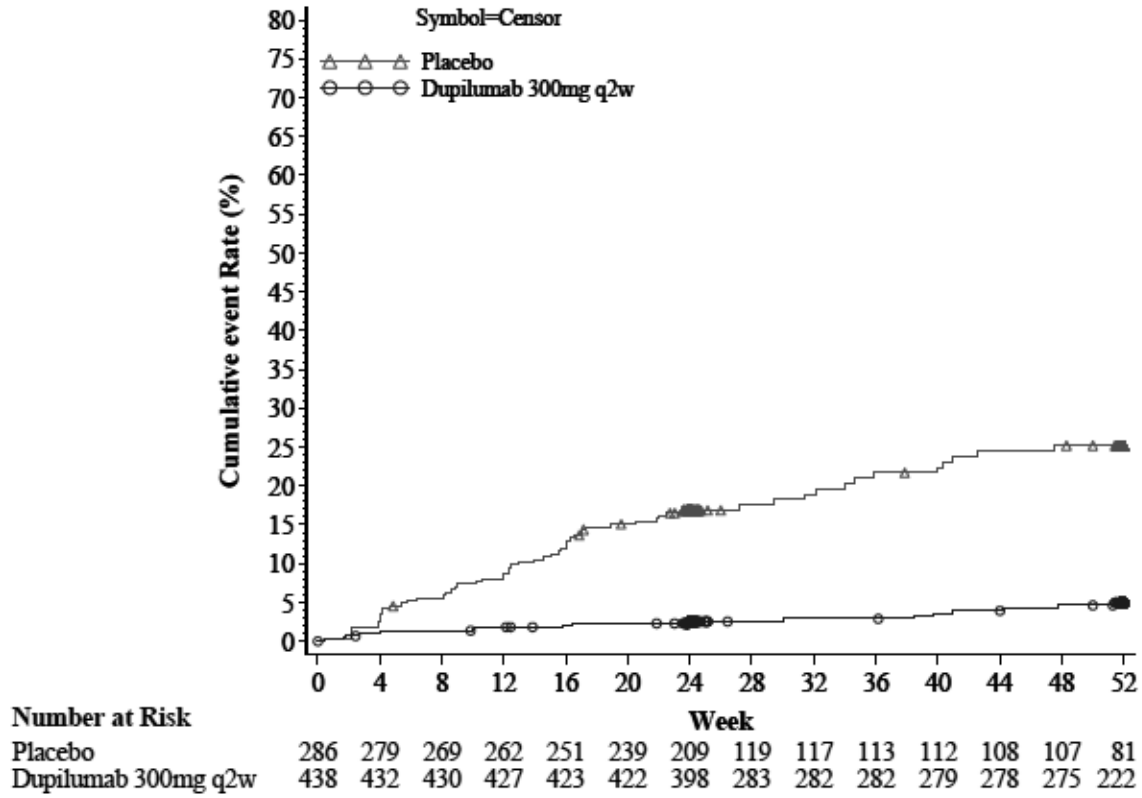
表 49 - 治験薬投与期間中に鼻茸に対する SCS 投与を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Number of patients		
With SCS use for NP	60 (21.0%)	18 (4.1%)
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 event (95% CI) up to		
16 weeks	0.130 (0.094 to 0.172)	0.021 (0.010 to 0.037)
24 weeks	0.169 (0.128 to 0.214)	0.025 (0.014 to 0.044)
40 weeks	0.224 (0.172 to 0.281)	0.036 (0.020 to 0.058)
52 weeks	0.252 (0.195 to 0.313)	0.050 (0.030 to 0.076)
HR, 95% CI vs placebo[a]		0.153 (0.090, 0.260)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

a HR: hazard ratio, derived from Cox proportional hazard model with the event of first SCS for NP as the response variable, and treatment, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, region (pooled country), and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_time2event_scsfnp_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_time2event_scsfnp_i_t_i.rtf ([redacted] - 4:47)

図 24 - 治験薬投与期間中に鼻茸に対して初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 曲線 – 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_event_km_scsfnp_i_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_event_km_scsfnp_i_g_i.rtf ([redacted] - 4:48)

3.2.3.1.3 呼吸器疾患に対して SCS による救済治療を必要とした患者の割合 — 併合 ITT 集団

デュピルマブ投与により、治験薬投与期間中に呼吸器疾患（喘息及びその他の呼吸器疾患）に対する SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボに比べて減少した。

52 週間の治験薬投与期間中に呼吸器疾患に対して SCS による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボ併合群（12.6%）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（4.2%）で低かった（K-M 推定値、ハザード比［95% CI］：0.296［0.155, 0.566］、名目上の p 値=0.0002）（表 50）。

治験薬投与期間中に呼吸器疾患に対して初めて SCS 投与を受けるまでの期間の K-M 曲線を図 25に示す。デュピルマブ 300 mg q2w 併合群とプラセボ併合群の差は Week 16 までに認められ、その後 Week 52 まで増加した。

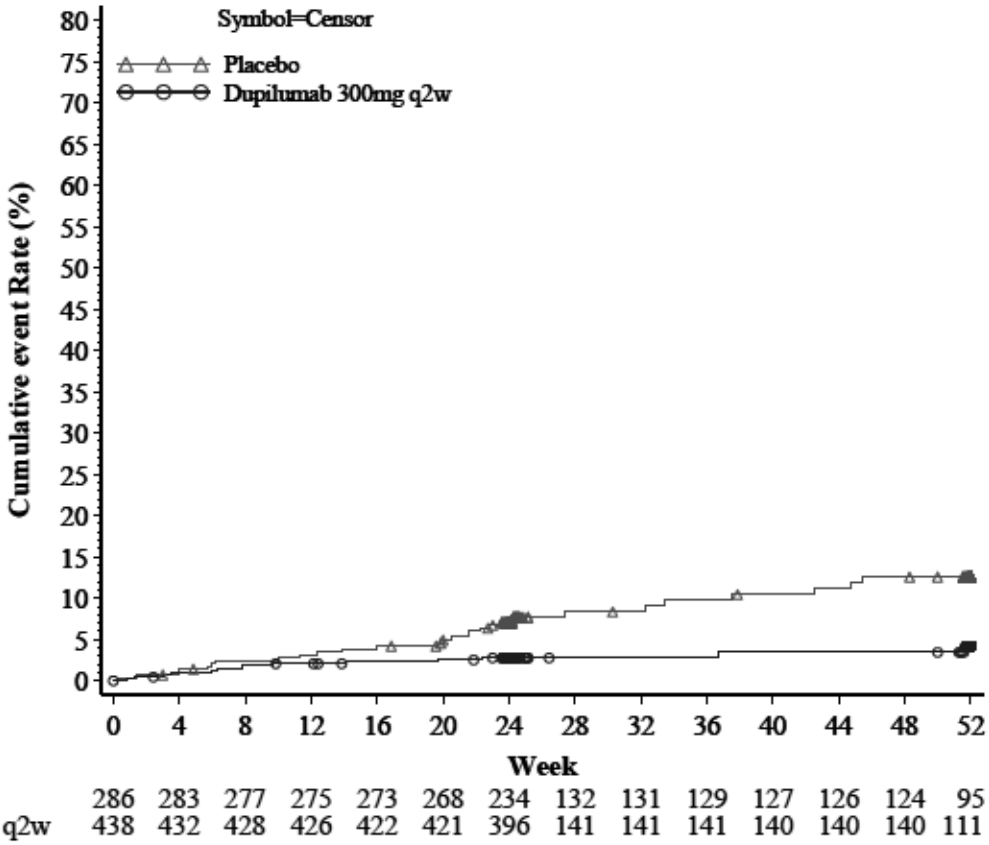
表 50 - 治験薬投与期間中に呼吸器疾患に対する SCS 投与を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Number of patients		
With SCS use for respiratory diseases	28 (9.8%)	14 (3.2%)
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 event (95% CI) up to		
16 weeks	0.042 (0.023 to 0.070)	0.023 (0.012 to 0.040)
24 weeks	0.071 (0.045 to 0.105)	0.028 (0.015 to 0.046)
40 weeks	0.105 (0.068 to 0.150)	0.034 (0.018 to 0.059)
52 weeks	0.126 (0.084 to 0.176)	0.042 (0.022 to 0.071)
HR, 95% CI vs placebo[a]		0.296 (0.155, 0.566)
P-value vs. placebo[a]		0.0002

a HR: hazard ratio, derived from Cox proportional hazard model with the event of first SCS for respiratory diseases as the response variable, and treatment, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, region (pooled country), and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_time2event_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_time2event_scsfrd_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:52)

図 25 - 治験薬投与期間中に呼吸器疾患に対して初めてSCS投与を受けるまでの期間のK-M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_scsfrd_i_g_i.rtf ([redacted] - 4:17)

3.2.3.1.4 治験薬投与期間中の SCS の総投与量、投与期間及び投与 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団の各患者における SCS の年換算総処方量 (mg) の平均は、プラセボ併合群 (209.53 mg) に比べてデュピルマブ 300 mg q2w 併合群（60.49 mg）で低かった。

同様に、併合 ITT 集団の各患者における SCS の年換算総投与期間（日）及びコース数も、プラセボ併合群に比べてデュピルマブ 300 mg q2w 併合群で少なかった。併合 ITT 集団での SCS の調整年換算総コース数は、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群では 0.146、プラセボ併合群では 0.592 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 による救済治療を受けた患者における SCS の合計投与期間（中央値）は、プラセボ併合群（12.0 日）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（6.0 日）で短かった。また、SCS の合計コース数（平

均値）も、プラセボ併合群（1.97）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（1.59）で少なかった（表 51）。

表 51 - 治験薬投与期間中の SCS の総投与量、投与期間及び投与コース数 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	**Dupilumab 300mg q2w (N=438)**
Patients with SCS intake		
Number	286	438
No	198 (69.2%)	397 (90.6%)
Yes	88 (30.8%)	41 (9.4%)
Prescribed total dose (mg) in patients with SCS intake		
Number	88	41
Mean (SD)	498.31 (584.66)	411.48 (815.56)
Median	350.00	150.00
Q1 : Q3	197.50 : 611.00	78.33 : 400.00
Min : Max	10.0 : 4700.0	1.3 : 4871.5
Individual annualized prescribed total dose (mg) in patients with SCS intake[a]		
Number	88	41
Mean (SD)	680.96 (696.59)	646.18 (1641.86)
Median	452.82	227.02
Q1 : Q3	230.46 : 974.11	125.09 : 600.41
Min : Max	10.0 : 4703.2	2.7 : 10528.5
Individual annualized prescribed total dose (mg) in all pooled efficacy patients[a]		
Number	286	438
Mean (SD)	209.53 (497.24)	60.49 (531.28)
Median	0.00	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 200.14	0.00 : 0.00
Min : Max	0.0 : 4703.2	0.0 : 10528.5
Total SCS duration (days) in patients with SCS intake		
Number	88	41
Mean (SD)	17.28 (15.89)	19.51 (46.46)
Median	12.00	6.00
Q1 : Q3	7.00 : 22.50	4.00 : 14.00
Min : Max	1.0 : 74.0	1.0 : 263.0

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Individual annualized total SCS duration (days) in patients with SCS intake[a]		
Number	88	41
Mean (SD)	23.28 (20.52)	27.69 (64.46)
Median	15.09	8.98
Q1 : Q3	8.33 : 30.10	5.00 : 20.01
Min : Max	1.0 : 116.2	1.0 : 337.2
Individual annualized total SCS duration (days) in all pooled efficacy patients[a]		
Number	286	438
Mean (SD)	7.16 (15.63)	2.59 (21.11)
Median	0.00	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 7.00	0.00 : 0.00
Min : Max	0.0 : 116.2	0.0 : 337.2
Total SCS courses in patients with SCS intake[b]		
Number	88	41
Mean (SD)	1.97 (1.74)	1.59 (1.07)
Median	1.00	1.00
Q1 : Q3	1.00 : 2.00	1.00 : 2.00
Min : Max	1.0 : 10.0	1.0 : 6.0
1	54 (61.4%)	27 (65.9%)
2	14 (15.9%)	9 (22.0%)
3	8 (9.1%)	2 (4.9%)
≥4	12 (13.6%)	3 (7.3%)
Total SCS courses in all pooled efficacy patients[b]	173	65
Total patient-years followed	208.4	280.1
Unadjusted annualized total SCS courses in all pooled efficacy patients[c]	0.830	0.232
Individual annualized total SCS courses in patients with SCS intake[b,d]		
Number	88	41
Mean (SD)	2.73 (2.51)	2.26 (1.46)
Median	2.11	2.15
Q1 : Q3	1.00 : 3.03	1.00 : 2.16
Min : Max	1.0 : 16.6	1.0 : 8.6

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Individual annualized total SCS courses in all pooled efficacy patients[b, d]		
Number	286	438
Mean (SD)	0.84 (1.88)	0.21 (0.79)
Median	0.00	0.00
Q1 : Q3	0.00 : 1.00	0.00 : 0.00
Min : Max	0.0 : 16.6	0.0 : 8.6
Adjusted annualized total SCS courses in all pooled efficacy patients		
Estimate (95% CI)	0.592 (0.424, 0.825)	0.146 (0.098, 0.217)
Relative risk[e] vs. placebo (95% CI)		0.247 (0.167, 0.365)
P-value[e]		<.0001

Number = Number of patients in the pooled ITT population
Note: Various doses of systemic corticosteroids were converted to prednisone-equivalent oral corticosteroid.

a The prescribed total dose/number of SCS days for each patient divided by the number of patient-years followed in the treatment period for that patient.

b A course of SCS is considered continuous if treatment is separated by less than 7 days.

c The total number of SCS courses during the treatment period divided by the number of patient-years followed in the treatment period for that patient.

d The number of SCS courses for each patient divided by the number of years followed in the treatment period for that patient.

e Derived using negative binomial model with the total number of courses of SCS intake during the treatment period as the response variable, with the study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1), treatment group, asthma/NERD status, prior surgery history, and regions as covariates. Log transformed study duration was the offset variable.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_scs_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_scs_all_i_t_i.rtf ([redacted] - 3:47)

3.2.3.1.5 副鼻腔手術による救済治療を必要とした患者の割合 — 併合 ITT 集団

デュピルマブ投与により、治験薬投与期間中に副鼻腔手術による救済を必要とした患者の割合は、プラセボに比べて減少した。

52 週間の治験薬投与期間中に副鼻腔手術による救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボ併合群（10.2%）に比べて、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（1.2%）で低かった（K-M 推定値、ハザード比［95% CI］：0.174［0.066, 0.462］、名目上の p 値=0.0005）（表 52）。

治験薬投与期間中に初めて副鼻腔手術を受けるまでの期間の K-M 曲線を図 26に示す。デュピルマブ 300 mg q2w 併合群とプラセボ併合群の差は Week 24 時点で認められ、その後 Week 52 まで安定して増加した。

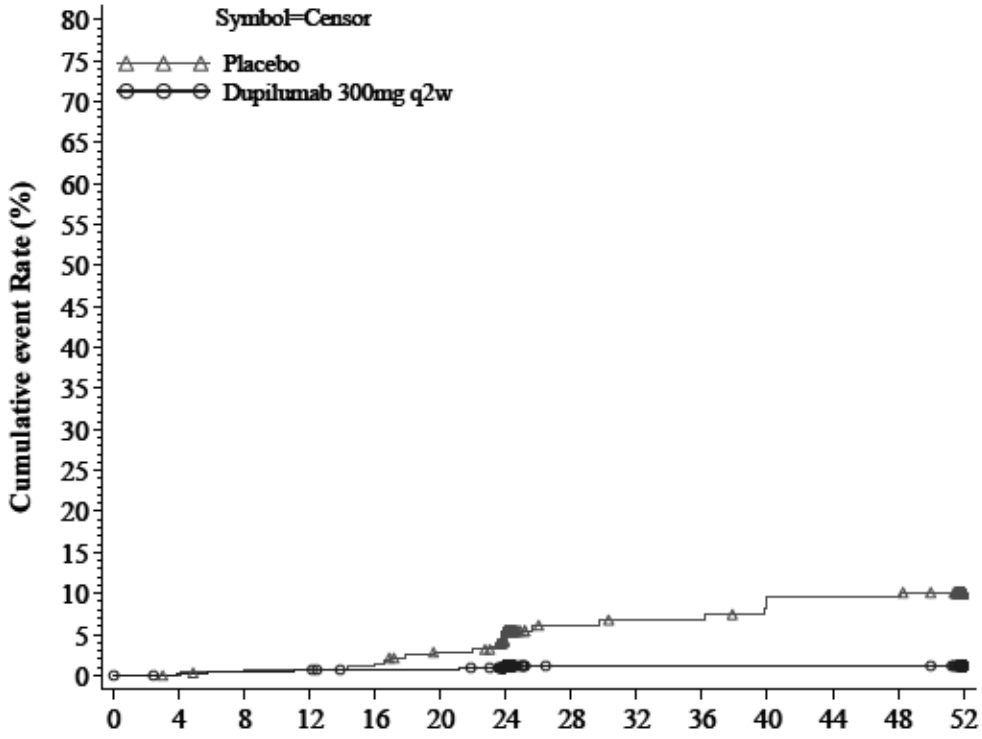
表 52 - 治験薬投与期間中に副鼻腔手術を受けた患者の割合 – 併合 ITT 集団

	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Number of patients		
With NP surgery	22 (7.7%)	5 (1.1%)
Kaplan-Meier estimates for probability of a patient with >=1 event (95% CI) up to		
16 weeks	0.014 (0.005 to 0.034)	0.007 (0.002 to 0.019)
24 weeks	0.055 (0.032 to 0.086)	0.012 (0.004 to 0.026)
40 weeks	0.095 (0.059 to 0.140)	0.012 (0.004 to 0.026)
52 weeks	0.102 (0.064 to 0.149)	0.012 (0.004 to 0.026)
HR, 95% CI vs placebo[a]		0.174 (0.066, 0.462)
P-value vs. placebo[a]		0.0005

a HR: hazard ratio, derived from Cox proportional hazard model with the event of first NP surgery (actual or planned, whichever is earlier) as the response variable, and treatment, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, region (pooled country), and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_time2event_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_time2event_np_i_t_i.rtf ([redacted] - 4:03)

図 26 - 治験薬投与期間中に初めて副鼻腔手術を受けるまでの期間の K-M 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_i.rtf ([redacted] - 4:27)

3.2.3.2 喘息合併患者における FEV_1 に対する投与効果 — 併合 ITT 集団（多重性調整）

喘息合併患者における、ベースラインの FEV_1 の平均値は、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群（2.61 L）とプラセボ併合群（2.62 L）で同程度であった。

喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 において、プラセボに比べてデュピルマブ 300 mg q2w 投与は、臨床的に意味のあるかつ統計的に有意な改善をもたらした。

Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群では 0.14 L、プラセボ併合群では−0.07 L であり、群間差は 0.21 L（95% CI : 0.13, 0.29［p 値<0.0001］）であった（表 53）。

各試験での結果は、併合 ITT 集団での結果と同様であった。喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 において、プラセボに比べてデュピルマブ 300 mg q2w 投与は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。Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、EFC14280 試験では 0.21 L（95% CI : 0.11, 0.32［名目上の p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では 0.21 L（95% CI : 0.10, 0.33［名目上の p 値=0.0004］）であった。

FEV_1の改善は迅速で、ベースライン後の最初の評価時点（EFC14280 試験では Week 4［名目上の p 値<0.0001］、EFC14146 試験では Week 8［名目上の p 値=0.0420］）にプラセボとの差が認められ、24 週間の治験薬投与期間にわたって継続した（図 27）。

表 53 - 喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

FEV1 (L)	Placebo (N=170)	Dupilumab 300mg q2w (N=258)
Baseline		
Number	169	258
Mean (SD)	2.62 (0.83)	2.61 (0.92)
Median	2.55	2.46
Q1 : Q3	1.96 : 3.20	2.00 : 3.20
Min : Max	1.2 : 5.0	1.1 : 6.9
Week 24		
Number	163	252
Mean (SD)	2.57 (0.80)	2.76 (0.91)
Median	2.53	2.68
Q1 : Q3	1.97 : 3.06	2.08 : 3.33
Min : Max	0.7 : 5.2	1.1 : 8.2
Change from baseline		
Number	163	252
Mean (SD)	-0.05 (0.35)	0.16 (0.45)
Median	0.00	0.10
Q1 : Q3	-0.20 : 0.14	-0.04 : 0.32
Min : Max	-1.3 : 0.8	-2.4 : 1.8
LS Mean (SE)[a]	-0.07 (0.04)	0.14 (0.03)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		0.21 (0.13, 0.29)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

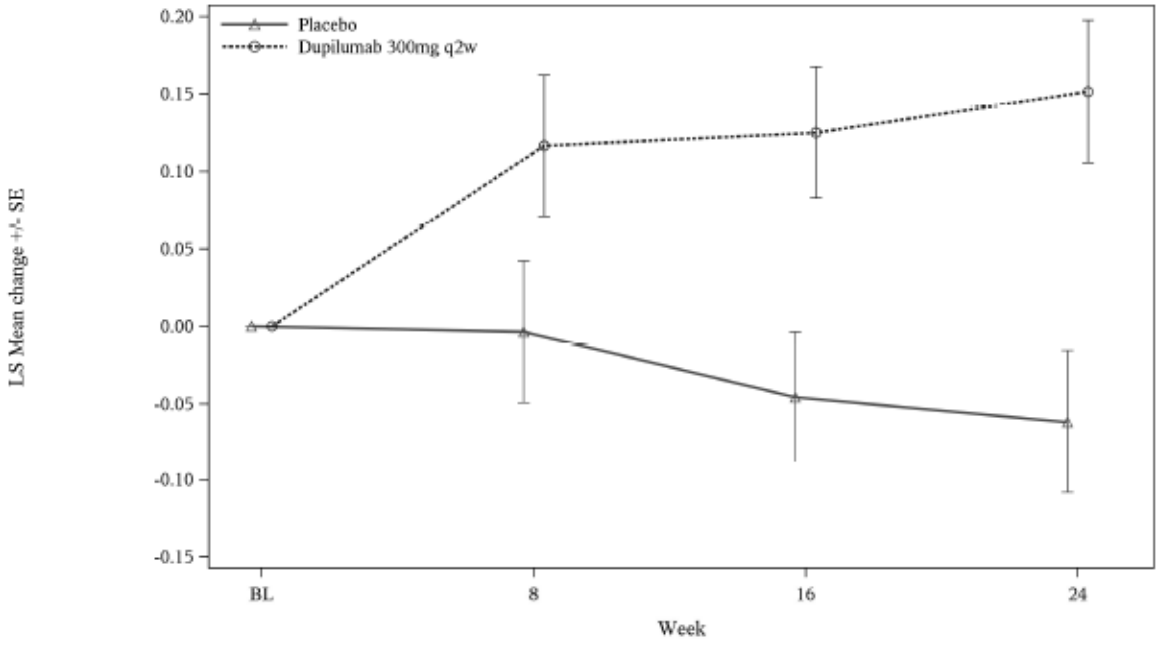
Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_fev1_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:05)

図 27 - 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（調整平均）（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

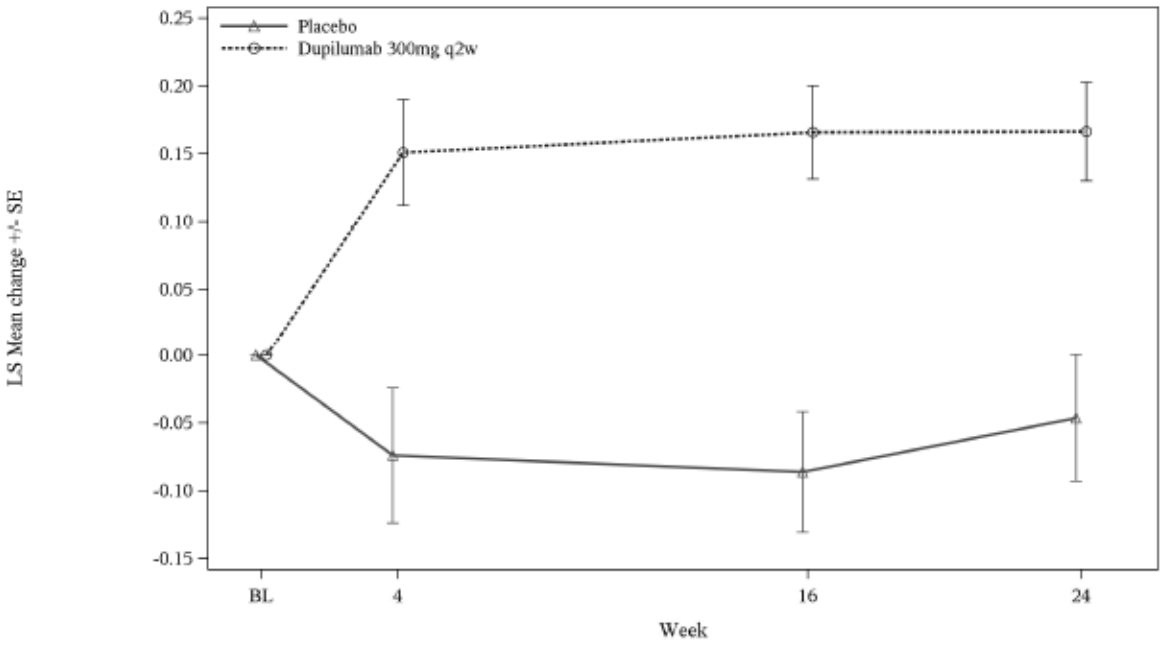
EFC14146 試験



#subjects				
Placebo	79	79	79	79
Dupilumab 300mg q2w	82	82	82	82

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_fev1_all24_i_g_x.rtf ([redacted] - 19:14)

EFC14280 試験



#subjects

Placebo	90	90	90	90
Dupilumab 300mg q2w	176	176	176	176

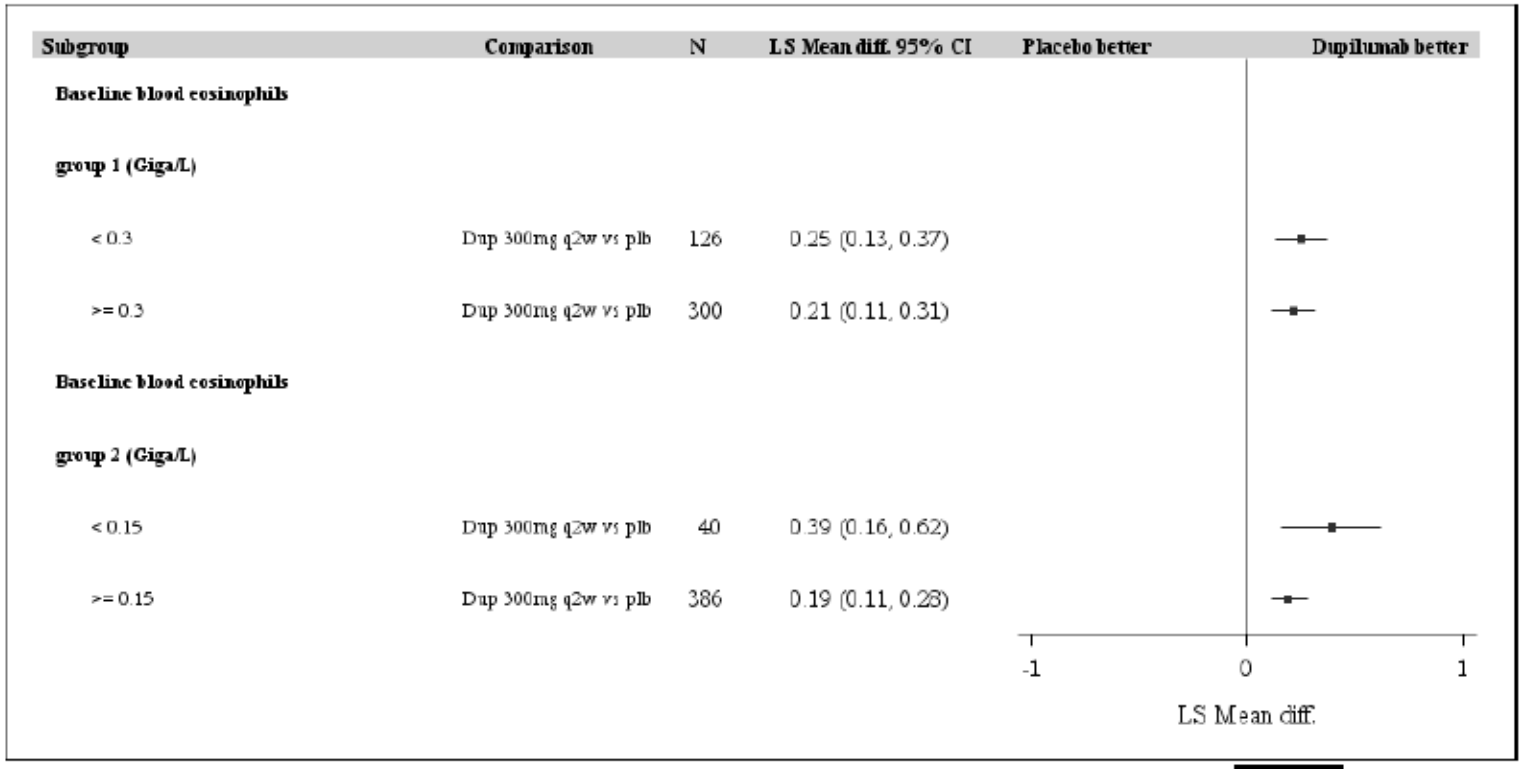
Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_fev1_all24_i_g_x.rtf ([redacted]-15:05)

3.2.3.2.1 血中好酸球数による部分集団解析

喘息合併患者を対象に、ベースラインの血中好酸球数（0.15 Giga/L未満、0.15 Giga/L以上）、（0.3 Giga/L未満、0.3 Giga/L以上）による部分集団の事後解析を実施した。

併合ITT集団におけるベースラインの血中好酸球数別のいずれの部分集団でも、Week 24時点のFEV_1は、プラセボ併合群に比べてデュピルマブ 300 mg q2w併合群では同様に改善した（図 28）。

図 28 - 喘息合併患者における Week 24 時点の FEV_1 のベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_ancova_sub_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_ancova_sub_fev1_w24_i_g_i.rtf ([redacted] - 4:46)

3.2.4 その他の副次有効性評価項目

3.2.4.1 Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量

患者は、副鼻腔炎症状をどれくらい煩わしいと思っているかを 10 cm の VAS 上に示した。この VAS を用いて、副鼻腔炎の重症度を軽度（3 以下）、中等度（3 を超え 7 以下）、重度（7 を超え 10 以下）に分類した。両試験におけるベースラインの VAS は、患者の多く（EFC14146 試験 : プラセボ群 72.3%及びデュピルマブ群 61.8%、EFC14280 試験：プラセボ群 74.7%及びデュピルマブ群 76.1%）で 7 を超えていた（重度の副鼻腔炎）。

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS は、プラセボに比べて改善した。Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、EFC14280 試験では−2.93（95% CI：−3.45, −2.40［名目上の p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では−3.20（95% CI：−3.79, −2.60［名目上の p 値<0.0001］）であった（表 54）。

Week 24 時点で、重度の副鼻腔炎（VAS が 7 超）を有する患者の割合は、プラセボ群と比べてデュピルマブ群で低かった（EFC14146 試験 : プラセボ群 45.2%及びデュピルマブ群 8.2%、EFC14280 試験 : プラセボ群 47.9%及びデュピルマブ群 16.5%）（図 29）。

ベースラインの副鼻腔炎は重度（VAS が 7 超）であったが、ベースライン後に軽度又は中等度（VAS が 7 以下）に改善した患者の割合を評価するために、Responder 解析を実施した。いずれの試験でも、ベースラインの副鼻腔炎 VAS が 7 超であった患者のうち Week 24 時点の VAS が 7 以下に改善した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ群で高かった（EFC14146 試験 : プラセボ群 39.4%及びデュピルマブ群 83.3%［名目上の p 値<0.0001］、EFC14280 試験 : プラセボ群 39.3%及びデュピルマブ群 75.0%［名目上の p 値<0.0001］）（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 10.5.2.3]及び EFC14280 [Section 10.5.2.3]）。

表 54 - Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
VAS for rhinosinusitis	**Placebo (N=153)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=295)**	**Placebo (N=133)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=143)**
Baseline				
Number	150	289	130	136
Mean (SD)	7.98 (2.22)	8.01 (2.01)	7.96 (2.06)	7.42 (2.01)
Median	8.70	8.50	8.40	7.55
Q1 : Q3	7.00 : 9.70	7.20 : 9.70	6.80 : 9.80	6.60 : 9.00
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.5 : 10.0
Week 24				
Number	144	278	126	134
Mean (SD)	6.57 (2.58)	3.72 (2.83)	6.29 (2.83)	2.93 (2.46)
Median	6.85	3.20	6.60	2.30
Q1 : Q3	4.75 : 8.75	1.20 : 5.90	4.10 : 8.90	1.00 : 4.50
Min : Max	0.3 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0
Change from baseline				
Number	144	278	126	134
Mean (SD)	-1.41 (2.49)	-4.29 (3.20)	-1.64 (2.48)	-4.45 (2.80)
Median	-1.00	-4.75	-1.00	-4.40
Q1 : Q3	-2.85 : 0.05	-6.70 : -1.90	-3.10 : 0.00	-6.90 : -2.60
Min : Max	-9.0 : 6.8	-10.0 : 6.7	-10.0 : 4.9	-10.0 : 2.8

	EFC14280		EFC14146	
VAS for rhinosinusitis	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
LS Mean (SE) [a]	-1.39 (0.24)	-4.32 (0.19)	-1.34 (0.24)	-4.54 (0.23)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-2.93 (-3.45, -2.40)		-3.20 (-3.79, -2.60)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

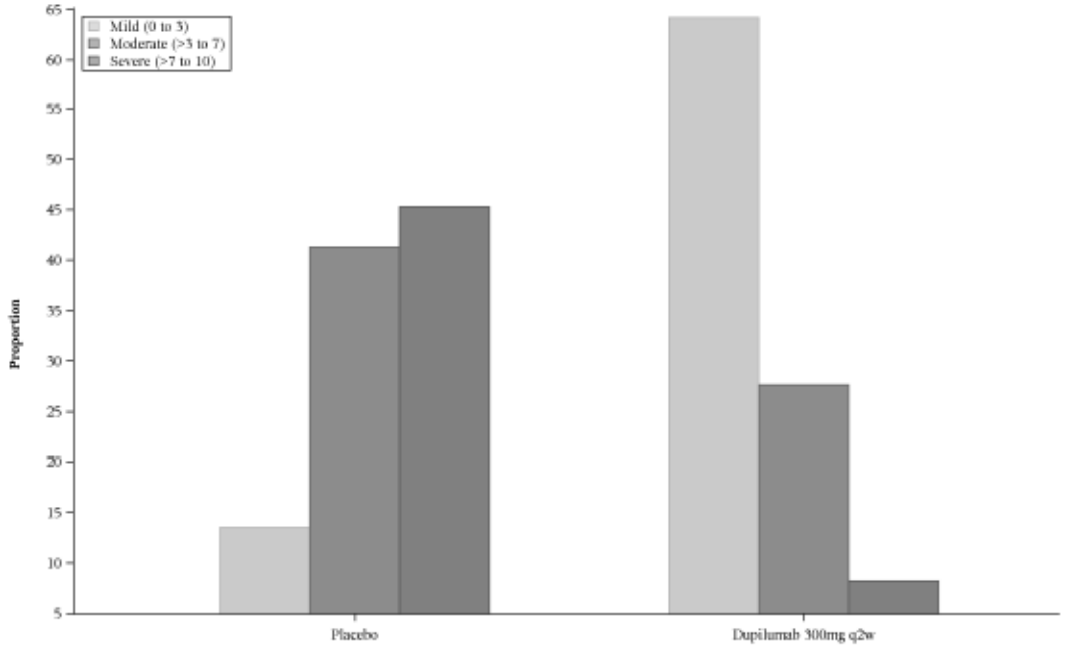
Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_rhino_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:23)

図 29 - Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS による重症度ごとの患者の割合（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

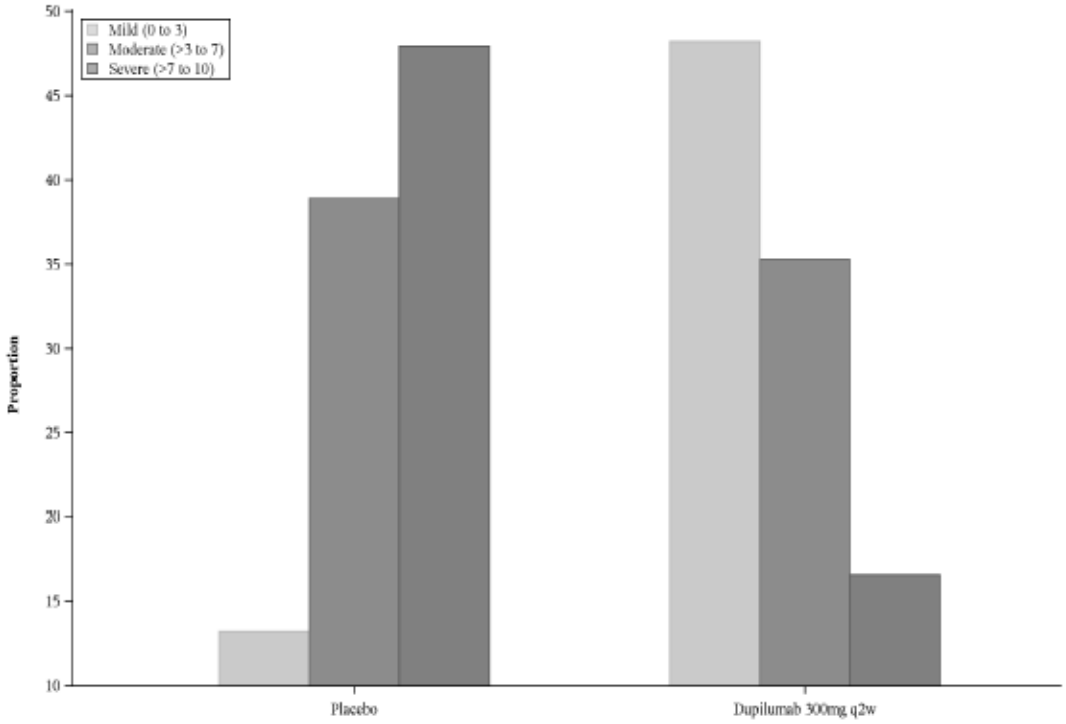
EFC14146 試験



#subjects		
Mild (0 to 3)	17	86
Moderate (>3 to 7)	52	37
Severe (>7 to 10)	57	11

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_sum_rhino_all_hist_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_rhino_at24_i_g_i.rtf ([redacted] - 14:10)

EFC14280 試験



#subjects		
Mild (0 to 3)	19	134
Moderate (>3 to 7)	56	98
Severe (>7 to 10)	69	46

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_sum_rhino_all_hist_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_rhino_at24_i_g_i.rtf ([redacted] - 14:06)

3.2.4.1.1 Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における VAS の結果は、各試験の結果と同様であった。Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS 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（表 55）。

表 55 - Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

VAS for rhinosinusitis	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	280	425
Mean (SD)	7.97 (2.14)	7.82 (2.02)
Median	8.60	8.20
Q1 : Q3	6.80 : 9.75	6.90 : 9.50
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0
Week 24		
Number	270	412
Mean (SD)	6.44 (2.70)	3.46 (2.74)
Median	6.80	2.70
Q1 : Q3	4.30 : 8.80	1.10 : 5.40
Min : Max	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0
Change from baseline		
Number	270	412
Mean (SD)	-1.52 (2.49)	-4.34 (3.07)
Median	-1.00	-4.70
Q1 : Q3	-2.90 : 0.00	-6.75 : -2.10
Min : Max	-10.0 : 6.8	-10.0 : 6.7
LS Mean (SE)[a]	-1.43 (0.18)	-4.48 (0.16)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-3.05 (-3.45, -2.65)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_rhino_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:03)

3.2.4.2 Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量

NPIF は、鼻腔の開存性の客観的評価尺度である。ベースラインの NPIF の平均値（EFC14280 試験：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：プラセボ群 83.52 L/min 及びデュピルマブ群 98.59 L/min）は低く、投与群間で同程度であり、鼻吸気流量障害を反映していた。

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与は、Week 24 時点の NPIF において、プラセボに比べて臨床的に意味のある改善をもたらした。Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、EFC14280 試験では 36.63 L/min（95% CI : 28.01, 45.26［名目上の p 値<0.0001］）、

EFC14146 試験では 40.41 L/min（95% CI：30.42, 50.39［名目上の p 値<0.0001］）であり（表 56）、NPIF をアウトカム指標として用いる場合に推奨される MCID（20 L/min）を超えていた(48)。いずれの試験でも、Week 24 時点の NPIF の平均値はデュピルマブ群では基準範囲内（NPIF>120 L/min）であったが、プラセボ群では依然として鼻吸気流量障害が認められた。NPIF の改善は、閉塞を引き起こしている鼻茸のサイズが縮小したことによると考えられる。

表 56 - Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
NPIF	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Baseline				
Number	153	295	133	143
Mean (SD)	87.47 (56.14)	82.88 (55.14)	83.52 (56.30)	98.59 (56.70)
Median	78.33	72.14	68.57	94.29
Q1 : Q3	52.00 : 117.14	42.86 : 112.86	45.00 : 112.14	60.00 : 133.00
Min : Max	0.0 : 311.4	0.0 : 310.0	1.0 : 288.3	0.0 : 286.5
Week 24				
Number	145	287	127	140
Mean (SD)	107.39 (63.79)	140.32 (63.78)	99.26 (61.99)	152.11 (64.66)
Median	98.64	138.75	96.43	150.00
Q1 : Q3	65.74 : 140.36	92.80 : 176.74	47.96 : 136.96	110.19 : 182.14
Min : Max	1.0 : 325.6	0.0 : 340.0	1.0 : 327.1	1.0 : 340.0
Change from baseline				
Number	145	287	127	140
Mean (SD)	20.60 (34.73)	58.31 (49.49)	16.24 (35.00)	54.00 (48.42)
Median	9.67	49.23	9.50	53.98
Q1 : Q3	0.00 : 35.00	18.63 : 89.68	-0.90 : 36.79	17.56 : 81.79
Min : Max	-40.2 : 189.3	-29.7 : 231.0	-86.4 : 128.3	-61.4 : 227.9

	EFC14280		EFC14146	
NPIF	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
LS Mean (SE)[a]	18.65 (3.95)	55.29 (3.08)	14.09 (3.97)	54.50 (3.73)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		36.63 (28.01, 45.26)		40.41 (30.42, 50.39)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_npif_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:23)

3.2.4.2.1 Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における NPIF の結果は、各試験の結果と同様であった。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（表 57）。

表 57 - Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

NPIF	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	286	438
Mean (SD)	85.63 (56.15)	88.01 (56.08)
Median	74.64	81.43
Q1 : Q3	48.57 : 114.29	48.57 : 120.00
Min : Max	0.0 : 311.4	0.0 : 310.0
Week 24		
Number	272	427
Mean (SD)	103.60 (62.97)	144.19 (64.23)
Median	97.22	141.54
Q1 : Q3	60.99 : 138.37	100.29 : 179.57
Min : Max	1.0 : 327.1	0.0 : 340.0
Change from baseline		
Number	272	427
Mean (SD)	18.57 (34.86)	56.90 (49.12)
Median	9.58	50.54
Q1 : Q3	-0.21 : 36.05	18.21 : 87.75
Min : Max	-86.4 : 189.3	-61.4 : 231.0
LS Mean (SE)[a]	15.28 (3.03)	53.68 (2.64)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		38.40 (31.91, 44.89)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_npif_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:04)

3.2.4.3 Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量

EQ-5D VAS は、副鼻腔炎の臨床的変化に対する感度を備えた一般的な健康状態を測定するための優れたツールであることが明らかになっており、患者の転帰のモニタリングのために使用することが支持されている(49)。ベースラインの EQ-5D VAS は、EFC14146 試験ではプラセボ群 65.98 及びデュピルマブ群 66.10、EFC14280 試験ではプラセボ群 63.89 及びデュピルマブ群 65.70 であり、成人集団の標準（米国では 80、英国では 82.8）よりも低かった。

いずれの試験でもデュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の EQ-5D VAS は、プラセボに比べて改善した。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、EFC14280 試験では 6.92（95% CI：3.64, 10.19［名目上の p 値<0.0001］）、EFC14146 試験では 10.26（95% CI：6.39, 14.14［名目上の p 値<0.0001］）であった（表 58）。

表 58 - Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）– ITT 集団

	EFC14280		EFC14146	
VAS for EQ-5D	**Placebo (N=153)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=295)**	**Placebo (N=133)**	**Dupilumab 300mg q2w (N=143)**
Baseline				
Number	151	289	130	136
Mean (SD)	63.89 (19.99)	65.70 (20.72)	65.98 (21.32)	66.10 (19.39)
Median	70.00	70.00	71.50	70.00
Q1 : Q3	50.00 : 80.00	50.00 : 80.00	51.00 : 81.00	51.00 : 80.00
Min : Max	10.0 : 100.0	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0	1.0 : 100.0
Week 24				
Number	145	278	127	133
Mean (SD)	68.61 (18.56)	76.10 (16.96)	67.40 (21.35)	77.83 (14.64)
Median	72.00	80.00	73.00	81.00
Q1 : Q3	58.00 : 81.00	70.00 : 89.00	50.00 : 81.00	73.00 : 89.00
Min : Max	9.0 : 100.0	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0	25.0 : 100.0
Change from baseline				
Number	145	278	127	133
Mean (SD)	4.66 (19.71)	10.58 (22.11)	1.20 (20.81)	11.30 (18.05)
Median	0.00	7.50	0.00	8.00
Q1 : Q3	-3.00 : 14.00	-2.00 : 20.00	-7.00 : 9.00	0.00 : 21.00
Min : Max	-79.0 : 69.0	-80.0 : 100.0	-79.0 : 67.0	-45.0 : 65.0

	EFC14280		EFC14146	
VAS for EQ-5D	Placebo (N=153)	Dupilumab 300mg q2w (N=295)	Placebo (N=133)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
LS Mean (SE)[a]	3.91 (1.50)	10.83 (1.16)	1.74 (1.54)	12.00 (1.48)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		6.92 (3.64, 10.19)		10.26 (6.39, 14.14)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, and regions as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_side_eq5d_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 10:23)

3.2.4.3.1 Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量 — 併合 ITT 集団

併合 ITT 集団における EQ-5D VAS の結果は、各試験の結果と同様であった。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（表 59）。

表 59 - Week 24 時点の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

VAS for EQ-5D	Placebo (N=286)	Dupilumab 300mg q2w (N=438)
Baseline		
Number	281	425
Mean (SD)	64.86 (20.61)	65.82 (20.28)
Median	70.00	70.00
Q1 : Q3	50.00 : 80.00	51.00 : 80.00
Min : Max	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
Week 24		
Number	272	411
Mean (SD)	68.04 (19.88)	76.66 (16.25)
Median	73.00	80.00
Q1 : Q3	54.50 : 81.00	70.00 : 89.00
Min : Max	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
Change from baseline		
Number	272	411
Mean (SD)	3.05 (20.27)	10.81 (20.86)
Median	0.00	8.00
Q1 : Q3	-5.00 : 11.00	0.00 : 21.00
Min : Max	-79.0 : 69.0	-80.0 : 100.0
LS Mean (SE)[a]	3.79 (1.17)	11.99 (1.02)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		8.20 (5.70, 10.71)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

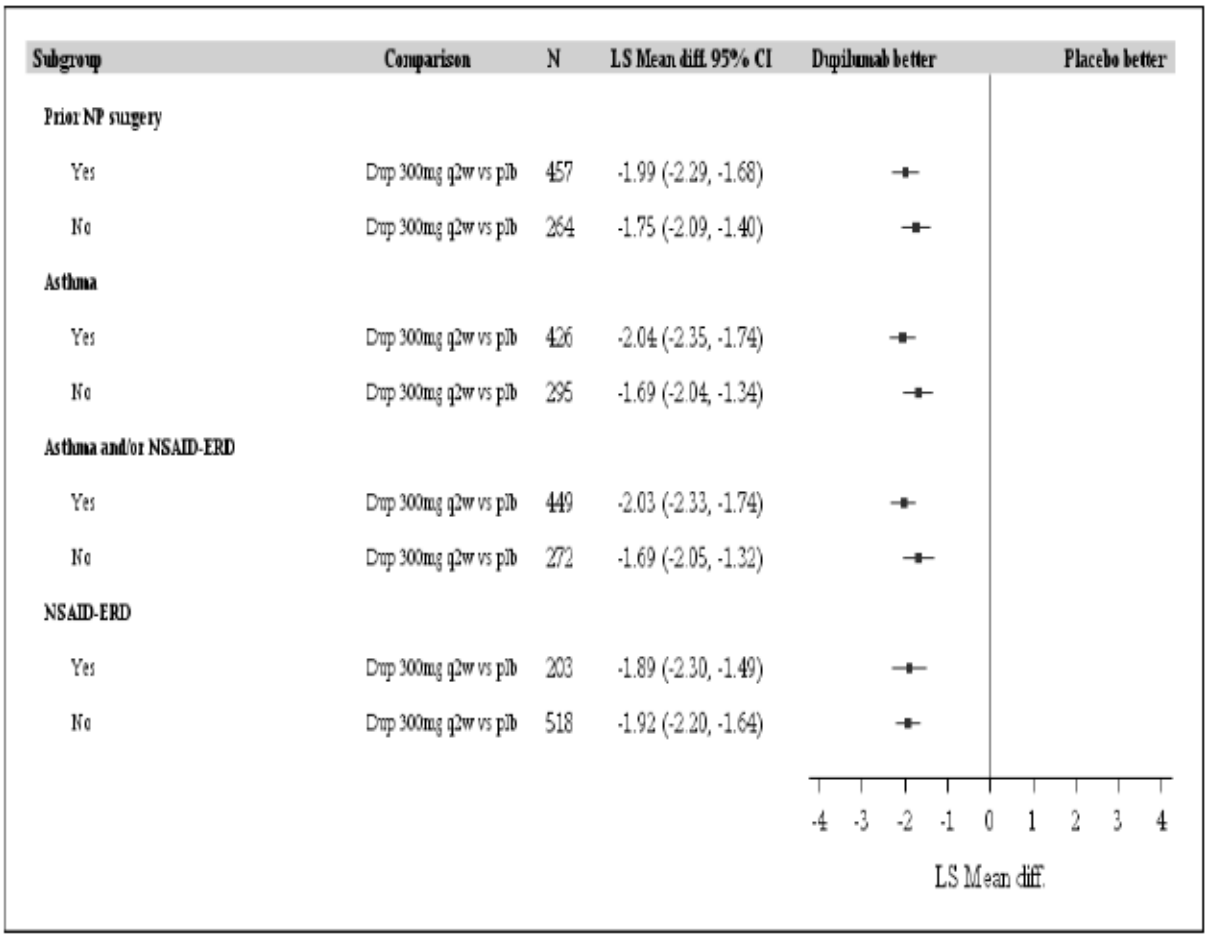
a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_eq5d_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:04)

3.2.5 部分集団における結果の比較

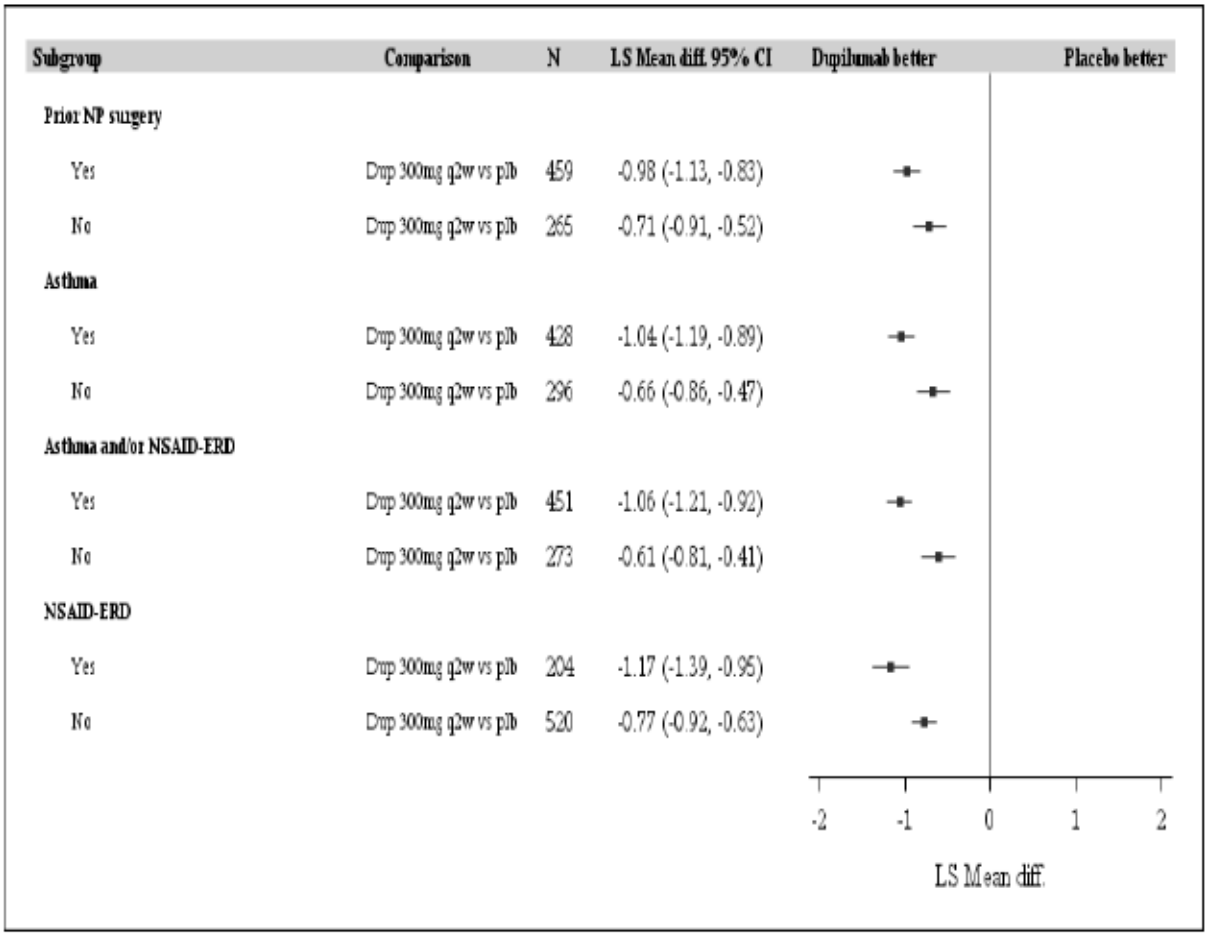
併合 ITT 集団での主要評価項目における投与効果の類似性を、喘息、NSAID-ERD 及び副鼻腔手術歴を含む様々な部分集団で評価した。NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアの結果は、各部分集団で同様であった（図 30、図 31、図 32）。喘息、NSAID-ERD 及び副鼻腔手術歴による部分集団の結果を、それぞれ3.2.5.1項、3.2.5.2項及び3.2.5.3項に示す。その他の部分集団解析については3.2.5.4項に要約する。

図 30 - 病歴ごとの Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



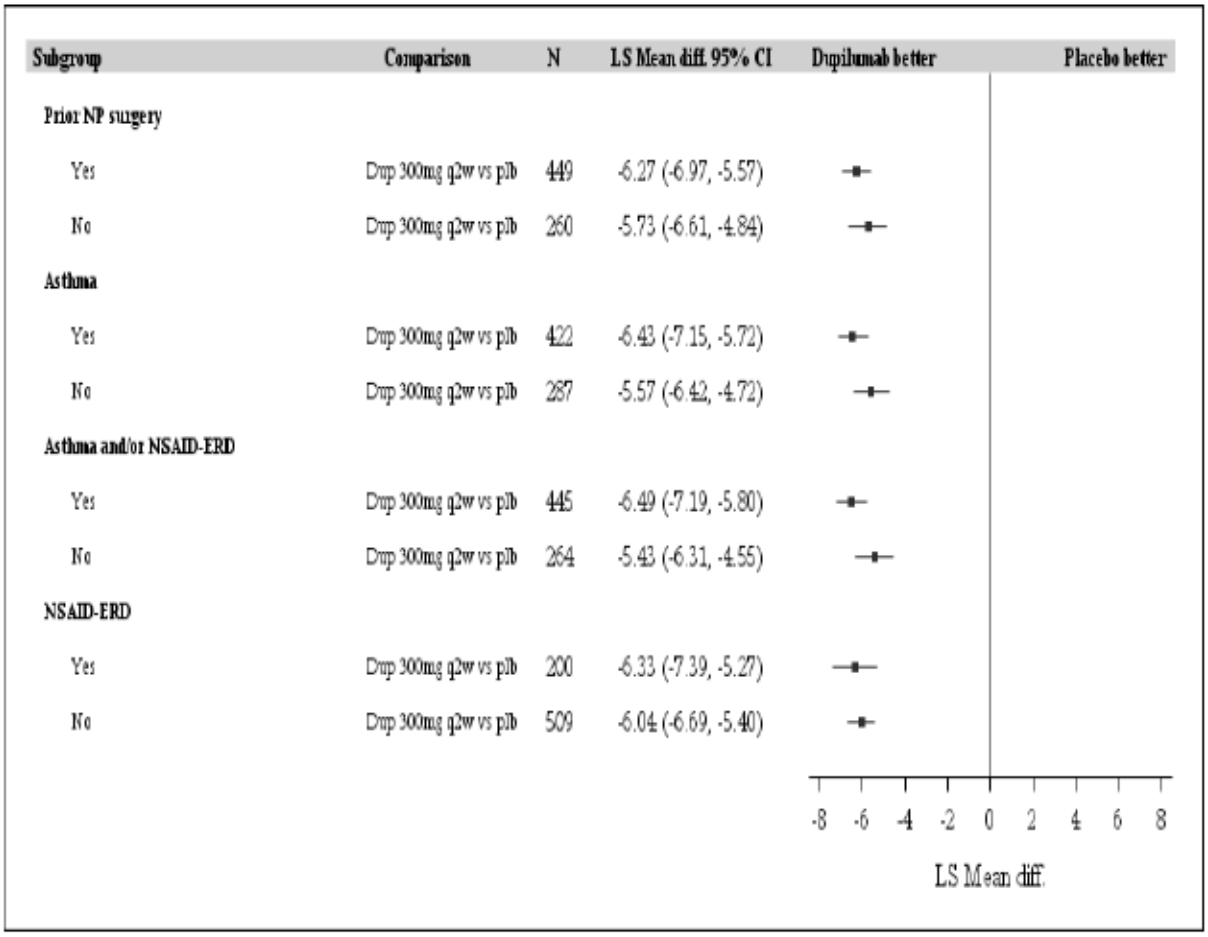
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_nps_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:13)

図 31 - 病歴ごとの 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_nc_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:13)

図 32 - 病歴ごとの 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub1_lmk_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:14)

3.2.5.1 喘息の病歴を有する患者における有効性

喘息合併患者における、主要有効性評価項目である NPS 及び鼻閉重症度スコア、並びに主な副次有効性評価項目である LMK スコア及び SNOT-22 合計スコアに対するデュピルマブの効果は、全体集団での結果と類似していた。また、喘息合併患者において、INCS にデュピルマブを追加投与すると、肺機能（FEV_1）及び喘息コントロール（ACQ-6 スコア）の有意な改善が認められた（表 60及び表 31）。喘息患者を対象とした臨床試験では効果が認められることがあるが、CRSwNP 患者を対象としたデュピルマブの第 3 相試験のプラセボ群ではFEV_1及びACQ-6スコアの改善が認められなかったことから、CRSwNPを併存する喘息患者での喘息コントロールを改善するためにはCRSwNPを治療する必要があり、これは、Type 2 炎症を全身的な標的とすることにより達成できることを示唆している。

表 60 - 喘息合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目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)	0.14	-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)
FEV1 (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 ([redacted] - 4:27)

3.2.5.1.1 主な副次評価項目

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、併合 ITT 集団の喘息合併患者での Week 24 時点の FEV_1 において、プラセボに比べて統計的かつ臨床的に意味のある改善をもたらした（3.2.3.2項）。

3.2.5.1.1.1 ACQ-6

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、喘息合併患者での Week 24 時点の ACQ-6 スコアにおいて、プラセボに比べて臨床的に意味のある改善をもたらした。

Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインから変化量（調整平均）は、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群では−0.84、プラセボ併合群では−0.02 であり、群間差は−0.82（95% CI：－0.98, －0.67［名目上の p 値<0.0001］）であった（表 61）。

各試験における ACQ-6 スコアの結果は、併合 ITT 集団での結果と同様であった。ACQ-6 スコアの改善は迅速で、プラセボとの意味のある差はベースライン後の最初の評価時点で認められ、Week 24 まで継続的に改善した（図 33）。

また、各試験において ACQ-6 スコアが 0.5 ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群に比べてデュピルマブ 300 mg q2w 群で高かった（EFC14146 試験：プラセボ群 27.8%及びデュピルマブ群 56.1%［名目上の p 値=0.0005］、EFC14280 試験：プラセボ群 19.8%及びデュピルマブ群 52.3%［名目上の p 値<0.0001］）。

表 61 - 喘息合併患者における Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ITT 集団

ACQ-6	Placebo (N=170)	Dupilumab 300mg q2w (N=258)
Baseline		
Number	166	246
Mean (SD)	1.66 (1.09)	1.55 (1.12)
Median	1.67	1.33
Q1 : Q3	0.67 : 2.33	0.67 : 2.33
Min : Max	0.0 : 5.0	0.0 : 5.0
Week 24		
Number	158	239
Mean (SD)	1.52 (1.11)	0.70 (0.82)
Median	1.50	0.33
Q1 : Q3	0.67 : 2.17	0.00 : 1.00
Min : Max	0.0 : 5.3	0.0 : 4.5
Change from baseline		
Number	158	239
Mean (SD)	-0.14 (1.03)	-0.85 (0.95)
Median	-0.17	-0.67
Q1 : Q3	-0.67 : 0.33	-1.50 : -0.17
Min : Max	-2.8 : 4.7	-4.3 : 1.5
LS Mean (SE)[a]	-0.02 (0.07)	-0.84 (0.06)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.82 (-0.98, -0.67)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

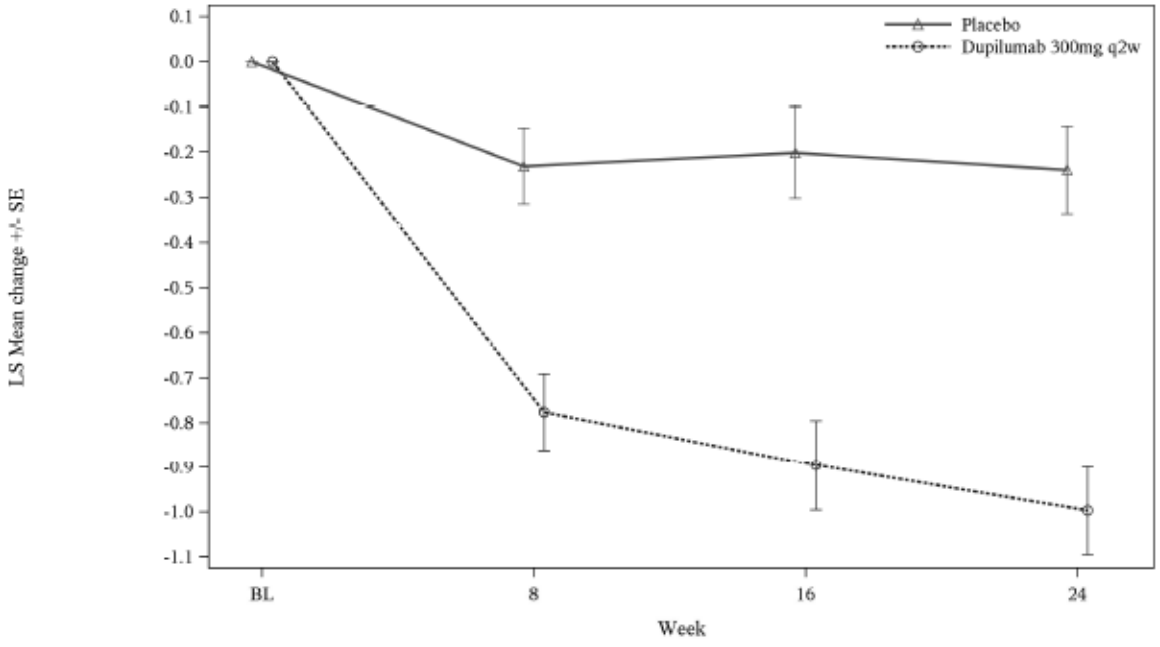
Data collected after treatment discontinuation were included. In each of the two studies EFC14280 and EFC14146, data post SCS or NP surgery were set to missing and imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include patients after WOCF at Week 24, and patients whose Week 24 values were imputed by MI were excluded from the descriptive analysis.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_acq6_wk24_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:06)

図 33 - 喘息合併患者における Week 24 までの Visit ごとの ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）– ITT 集団

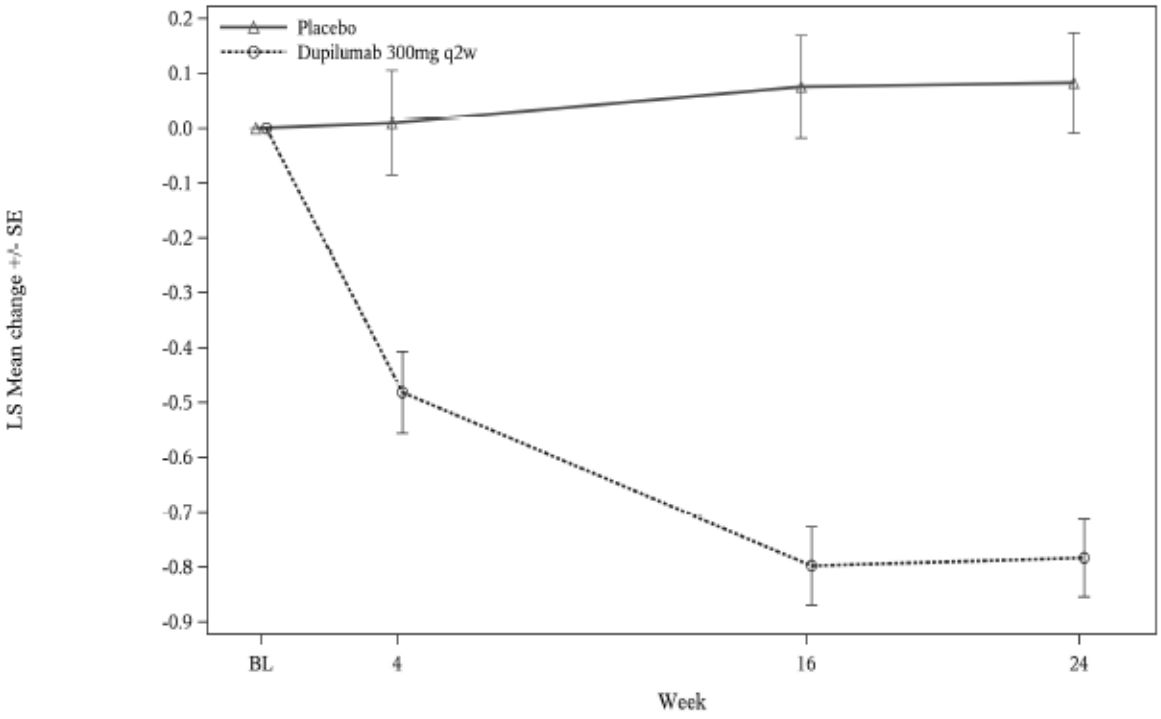
EFC14146 試験



#subjects				
Placebo	76	76	76	76
Dupilumab 300mg q2w	75	75	75	75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_acq6_all24_asnd_i_g_x.rtf ([redacted] - 16:30)

EFC14280 試験



#subjects				
Placebo	90	90	90	90
Dupilumab 300mg q2w	171	171	171	171

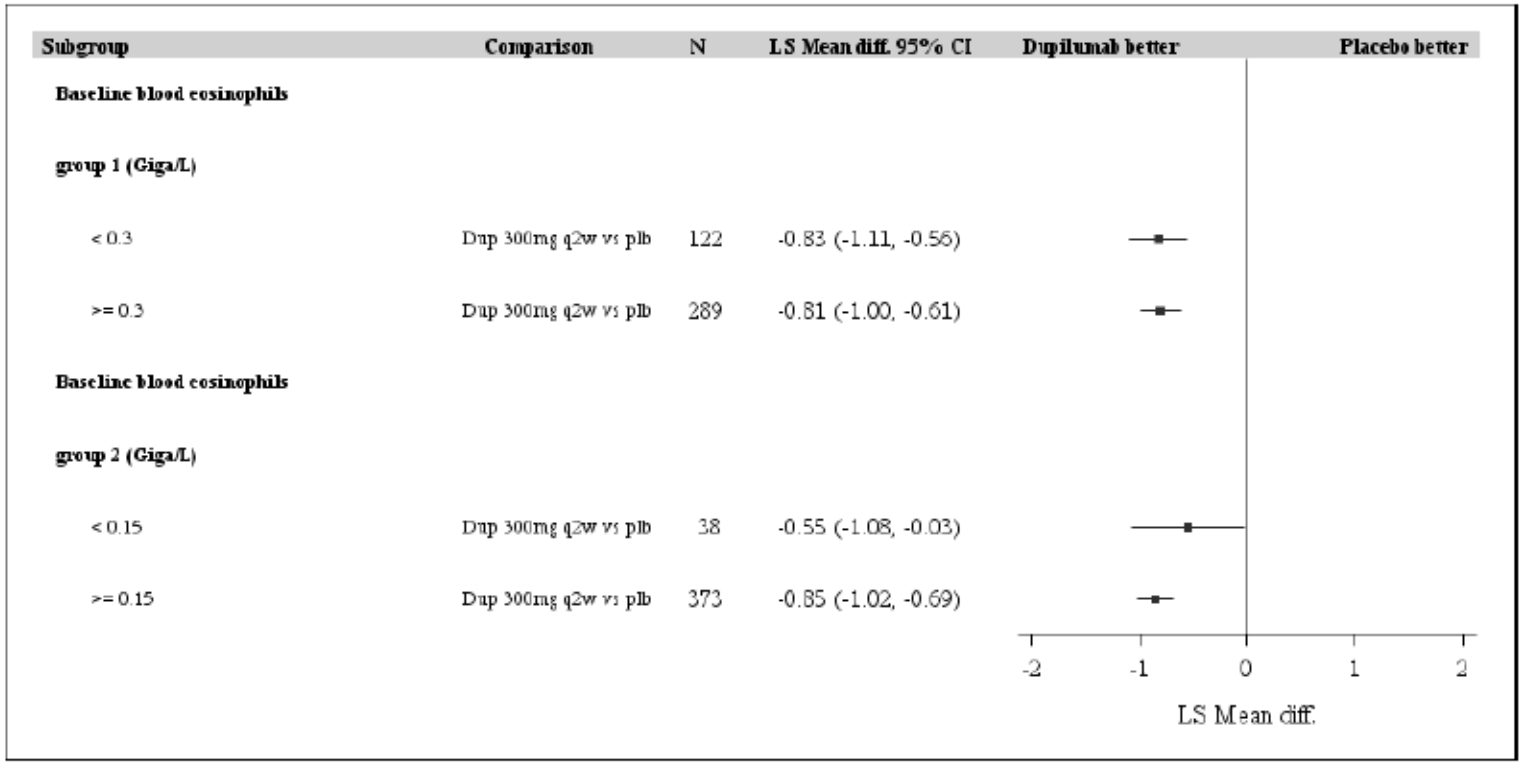
Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_acq6_all24_i_g_i.rtf
([redacted] - 15:03)

<u>血中好酸球数による部分集団解析</u>

喘息合併患者を対象に、ベースラインの血中好酸球数（0.15 Giga/L未満、0.15 Giga/L以上）（0.3 Giga/L未満、0.3 Giga/L以上）別の部分集団事後解析を実施した。

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、併合 ITT 集団の喘息合併患者での Week 24 時点の ACQ-6 スコアにおいて、ベースラインの血中好酸球数で区分した部分集団にわたって、プラセボに比べて概ね同様の改善をもたらした（図 34）。

図 34 - 喘息合併患者における Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/EXPLO/PGM/p_eff_ancova_sub_i_g.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/p_eff_ancova_sub_acq6_w24_i_g_i.rtf ([redacted] - 4:46)

3.2.5.2 NSAID-ERD 合併患者における有効性

併合 ITT 集団では、患者 204 名（28.2%）が NSAID-ERD を合併していた（患者が報告した病歴に基づく）。NSAID-ERD は、CRSwNP、喘息及び NSAID 過敏症の三徴候によって定義され、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。NSAID-ERD 合併患者における、主要有効性評価項目である NPS 及び鼻閉重症度スコア、並びに主な副次有効性評価項目である LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアに対するデュピルマブの効果は、全体集団で認められた効果と同様であった（表 62及び表 31）。

表 62 - NSAID-ERD 合併患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目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.rtf ([redacted] - 4:29)
All p-values are nomimal

3.2.5.3 副鼻腔手術歴を有する患者における有効性

副鼻腔手術歴を有する患者における、主要有効性評価項目である NPS 及び鼻閉重症度スコア、並びに主な副次有効性評価項目である LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアに対するデュピルマブの効果は、全体集団で認められた効果と同様であった（表 63及び表 31）。

表 63 - 副鼻腔手術歴を有する患者の部分集団における Week 24 時点の有効性評価項目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_i.rtf ([redacted] - 4:28)
All p-values are nominal

3.2.5.4　人口統計学的特性及び基準値特性に基づくその他の部分集団

併合 ITT 集団での主要有効性評価項目における投与効果の類似性を、上述した部分集団に加えて、以下の様々な部分集団にわたって評価した。

- 年齢（18～64 歳、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- ベースラインの体重（70 kg 未満、70 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）
- ベースラインの BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- 地域（アジア：日本、ラテンアメリカ：アルゼンチン、チリ、メキシコ、東欧：ブルガリア、チェコ共和国、ハンガリー、ポーランド、ロシア、ルーマニア、トルコ、ウクライナ、西洋諸国：オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、英国、米国）
- テリトリー（北アメリカ：カナダ、米国、欧州連合：ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、英国、その他：アルゼンチン、オーストラリア、チリ、イスラエル、日本、メキシコ、ロシア、トルコ、ウクライナ）
- 人種（白人、黒人／アフリカ系、アジア人／東洋人、その他）
- 民族性（ヒスパニック、非ヒスパニック）
- V1 前 2 年間の SCS 使用（あり、なし）
- ランダム化時点で処方された INCS（BID、QD）
- ベースラインの血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）（0.5 Giga/L 未満、0.5 Giga/L 以上）

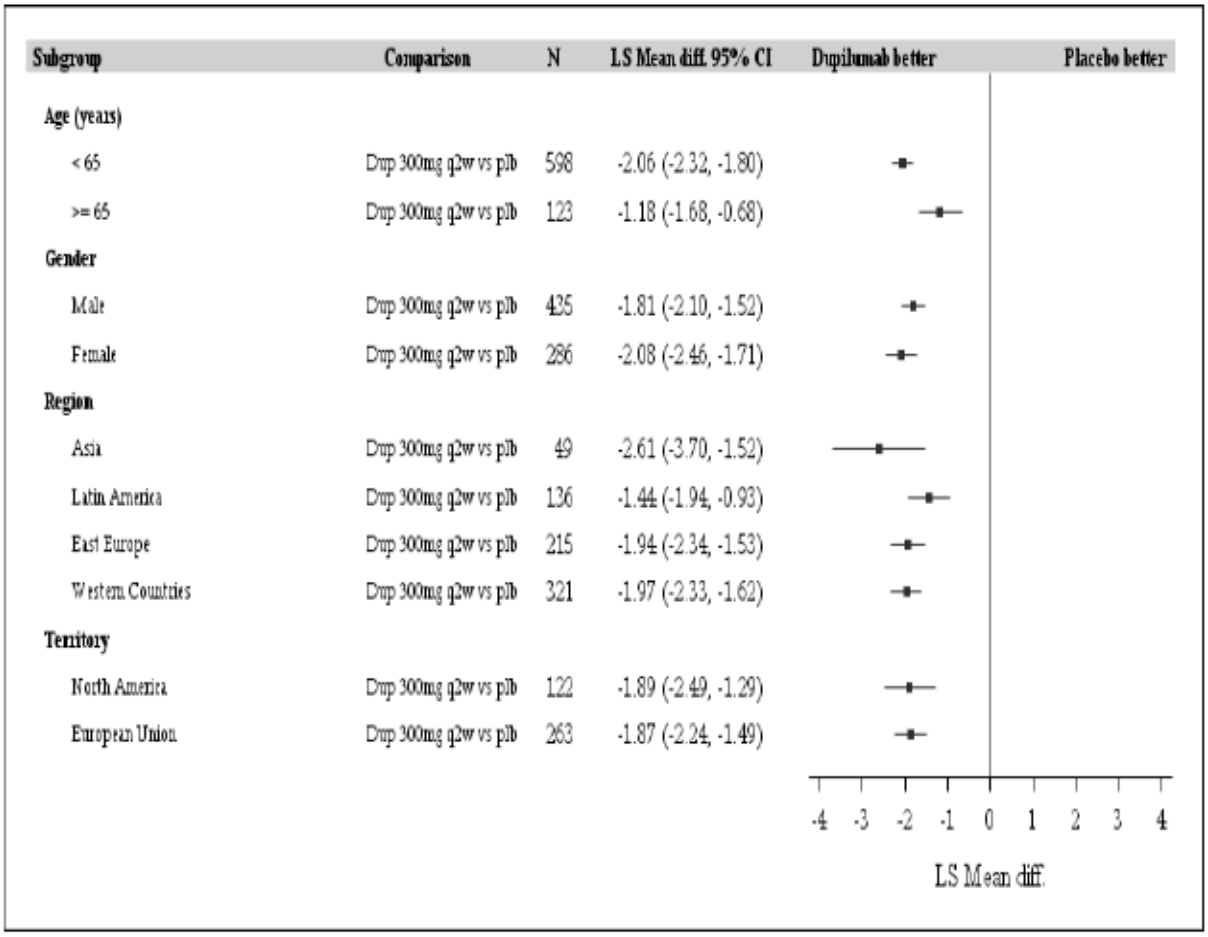
日本（アジア）の部分集団での有効性の結果は、全ての主要有効性評価項目（NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコア）にわたって同様であった。

第 3 相試験において、デュピルマブ 300mg q2w 併合群の CRSwNP 患者 438 名のうち 79 名が 65 歳以上であった。65 歳以上の部分集団での有効性の結果は、全体集団での結果と同様であった。

3.2.5.4.1　Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量

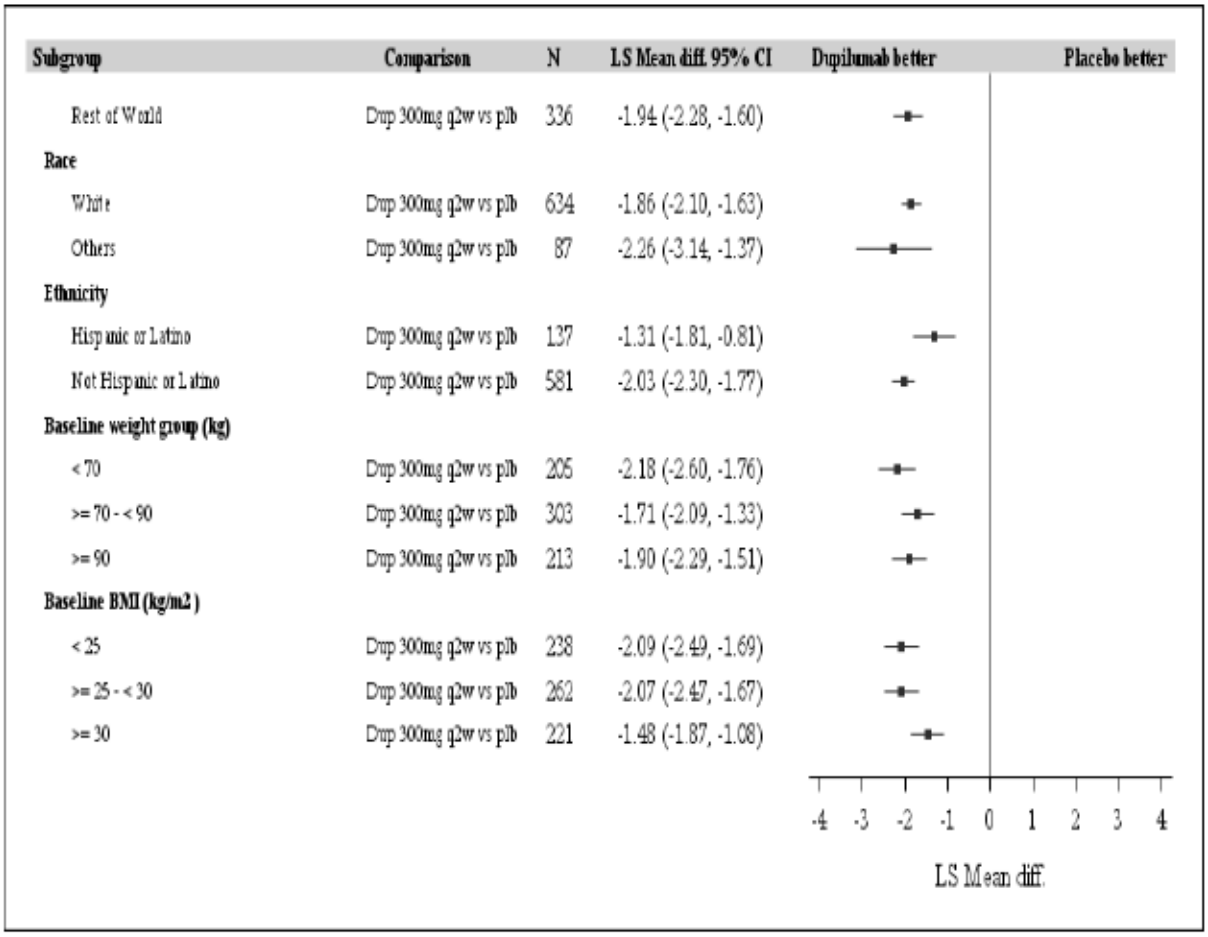
併合 ITT 集団での人口統計学的特性及びベースライン特性のいずれの部分集団においても、デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の NPS はプラセボに比べて概ね同様に改善した。投与群と部分集団に特筆すべき交互作用は認められなかった（図 35、図 36、図 37）。

図 35 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



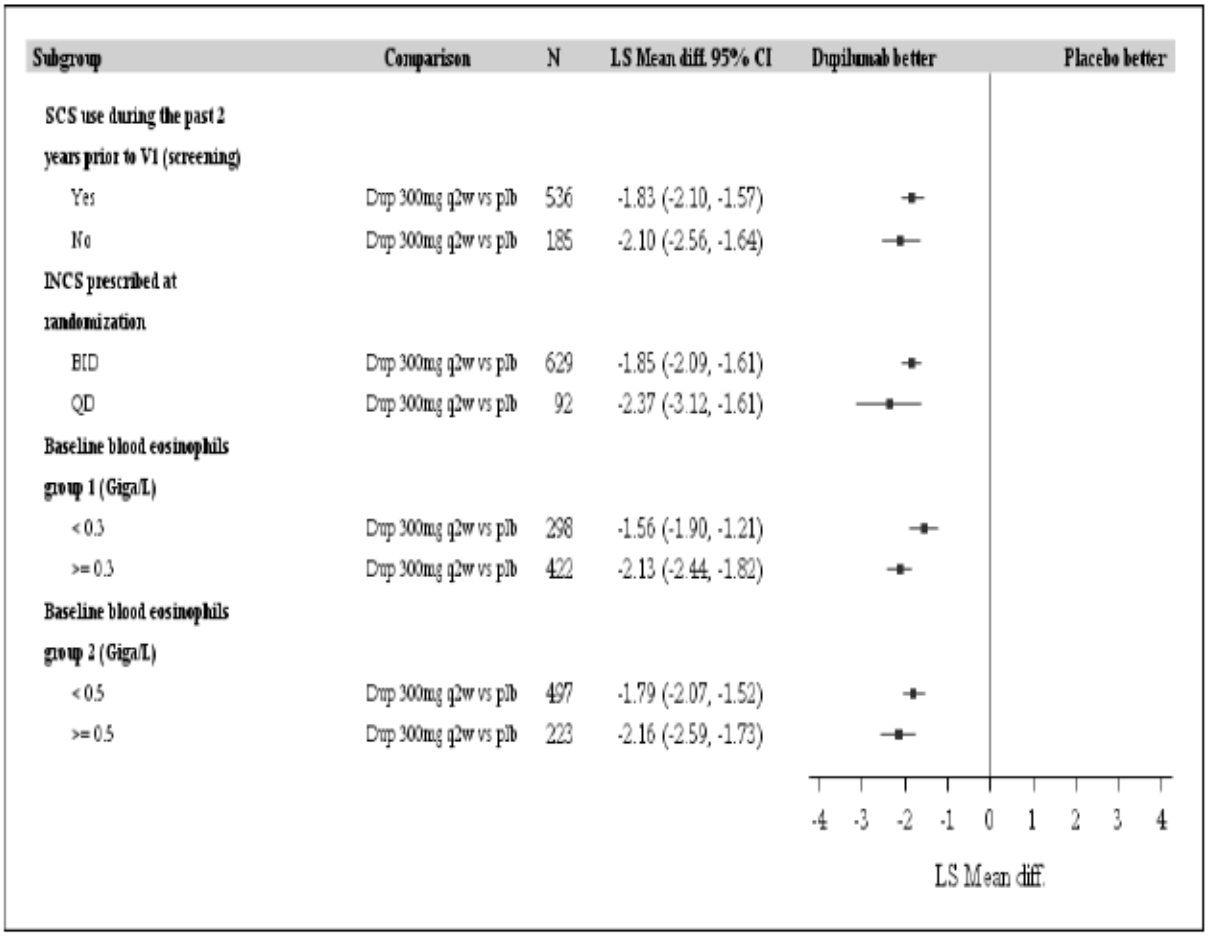
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_nps_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:12)

図 36 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き）



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_nps_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:12)

図 37 - Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き）

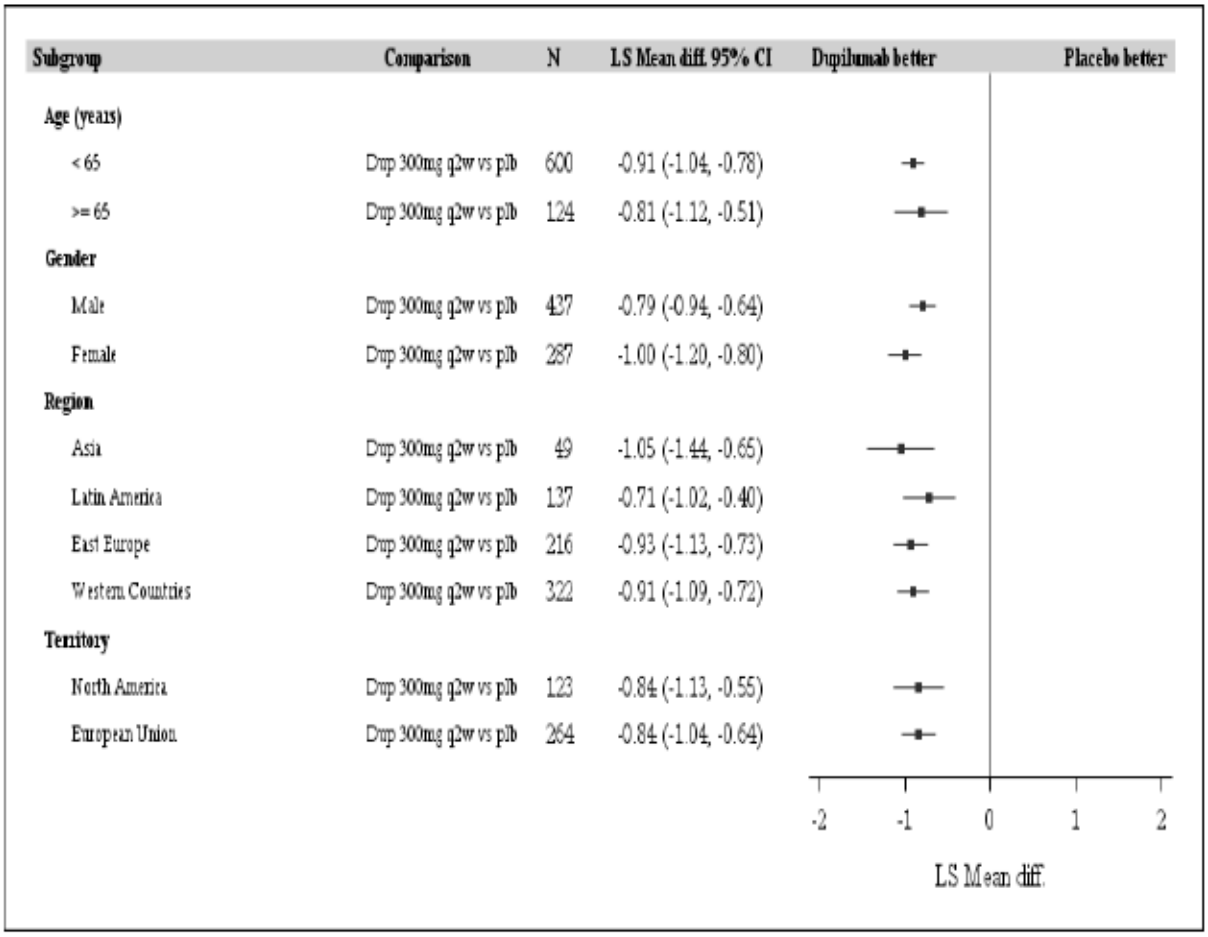


PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_nps_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:12)

3.2.5.4.2 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

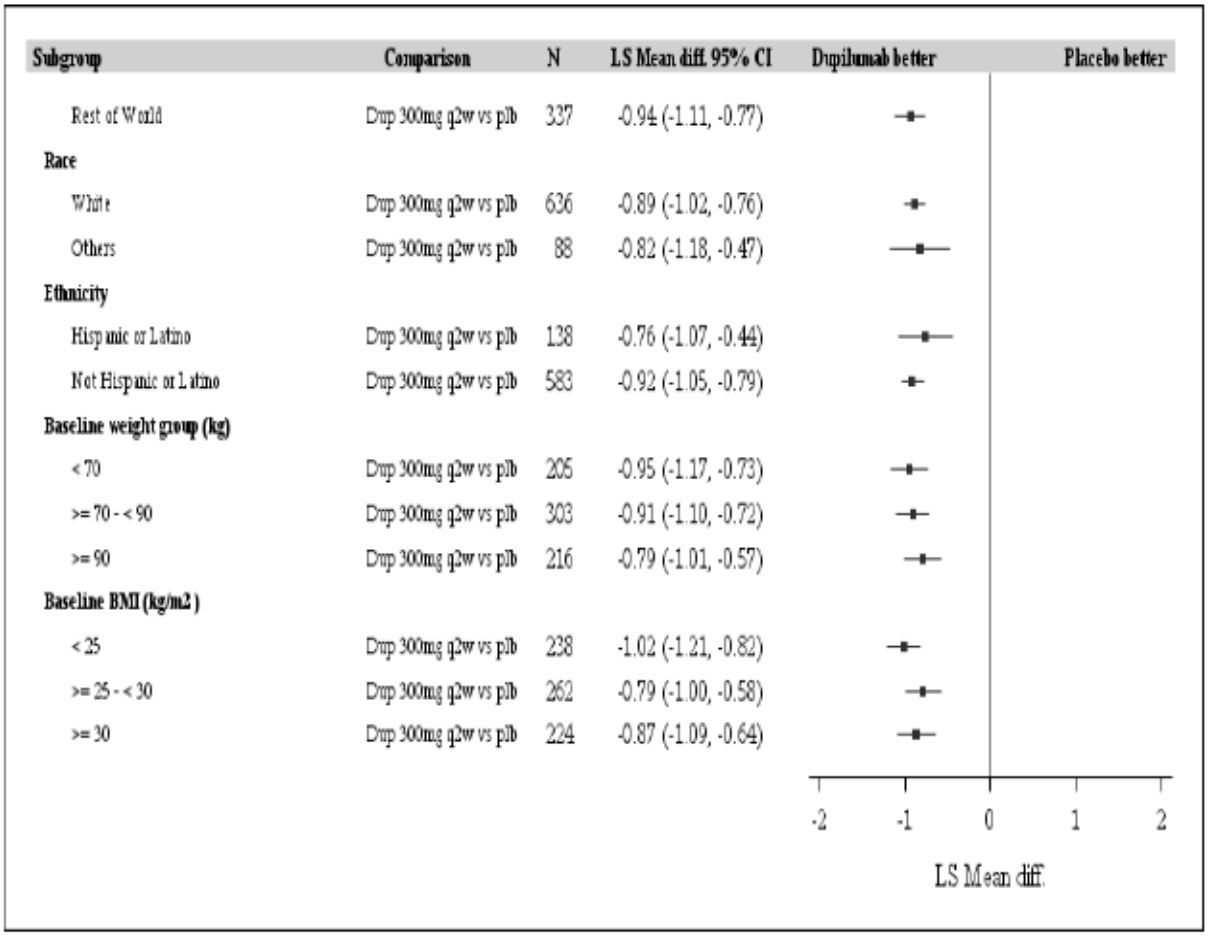
併合 ITT 集団での人口統計学的特性及びベースライン特性のいずれの部分集団においても、デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の鼻閉重症度スコアは概ね同様に改善した。投与群と部分集団に特筆すべき交互作用は認められなかった（図 38、図 39、図 40）。

図 38 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



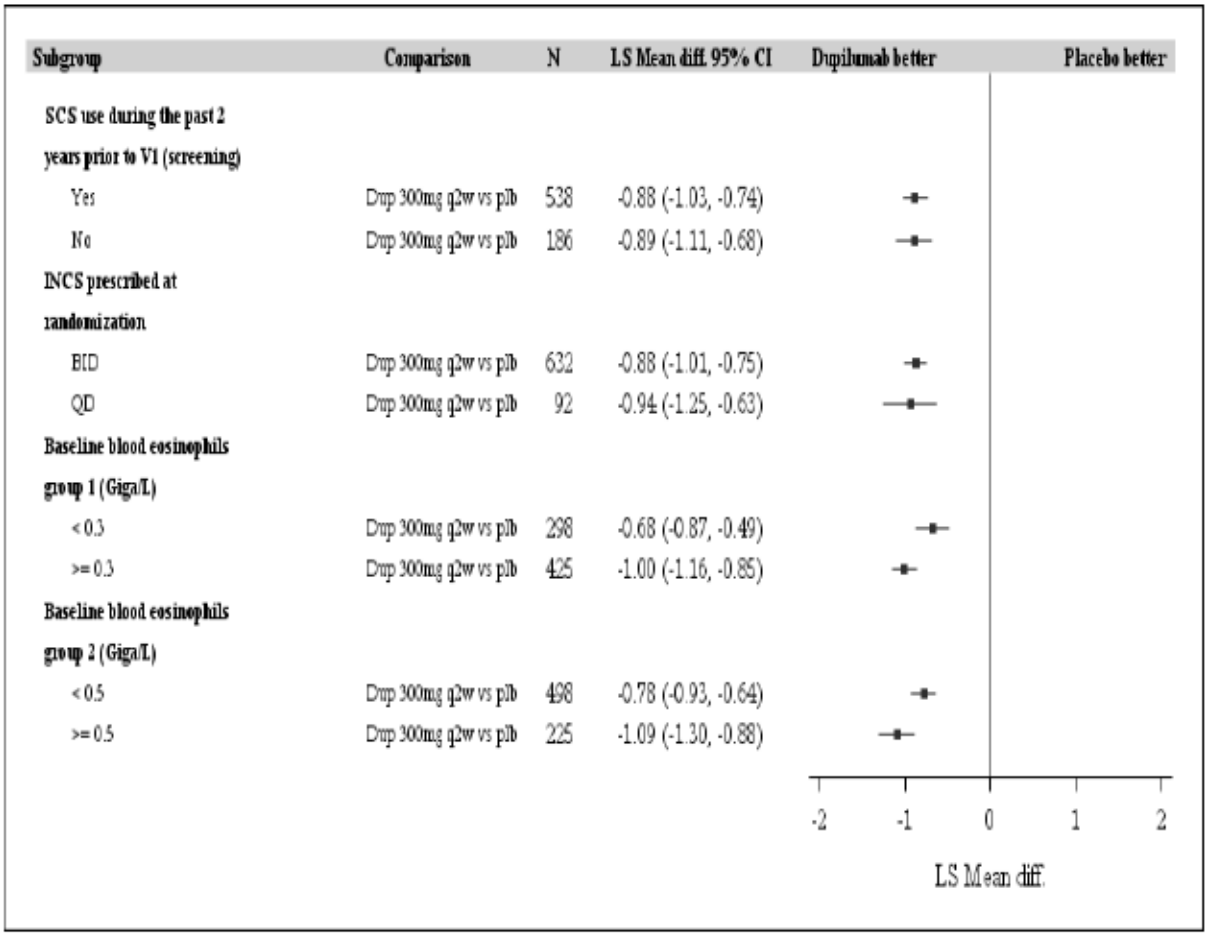
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_nc_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:13)

図 39 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き）



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_nc_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:13)

図 40 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き）

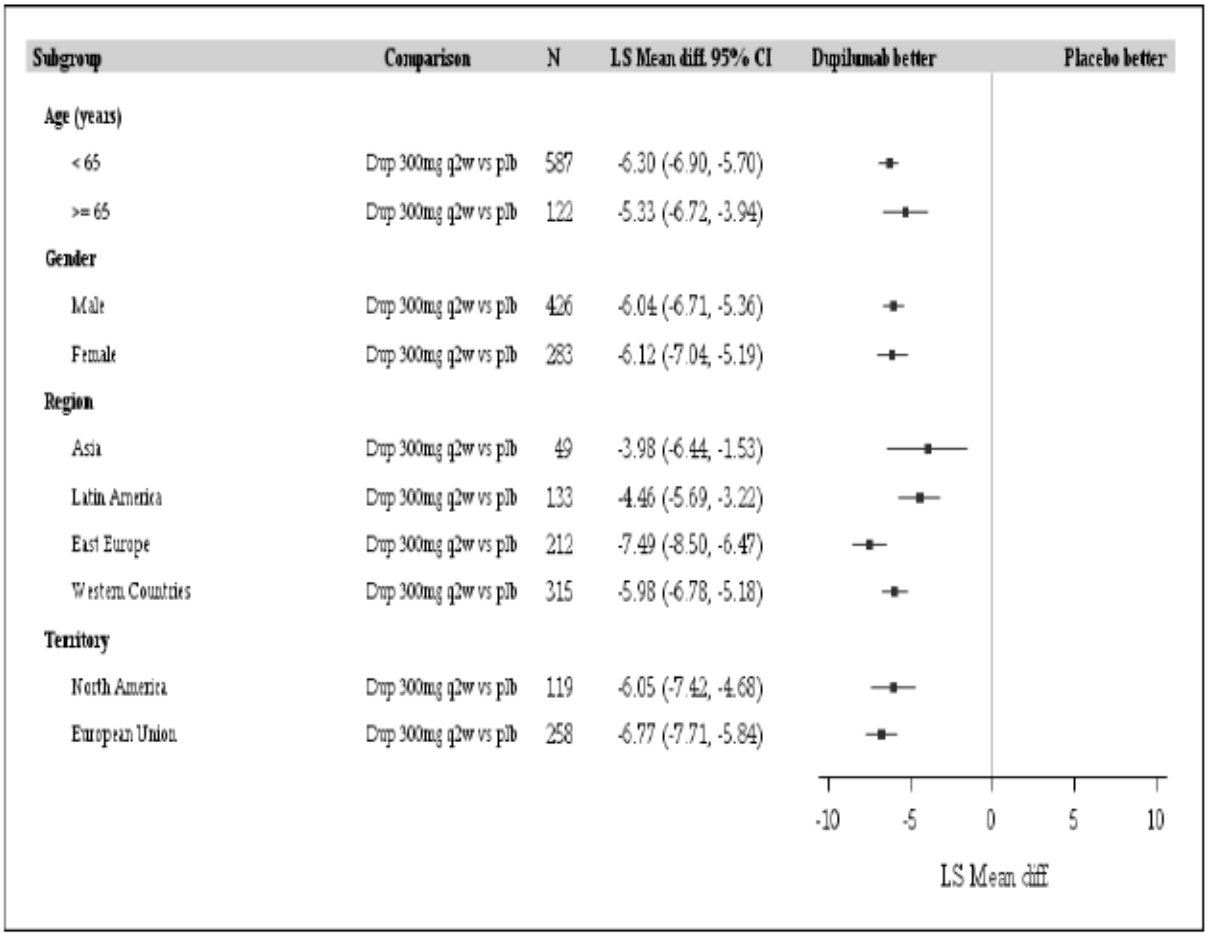


PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_nc_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:13)

3.2.5.4.3 Week 24 時点の副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量

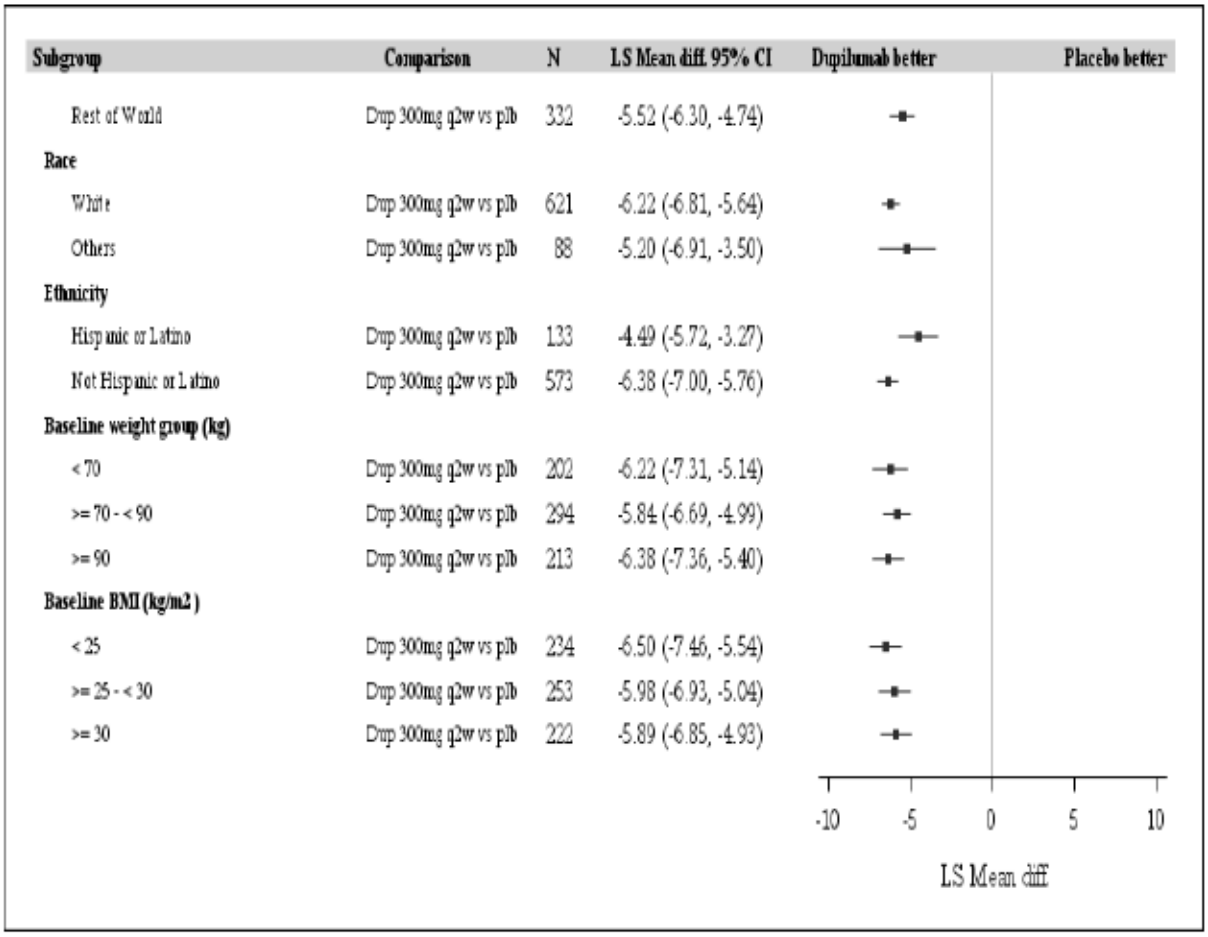
併合 ITT 集団での人口統計学的特性及びベースライン特性のいずれの部分集団においても、デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 24 時点の LMK スコアは概ね同様に改善した。投与群と部分集団に特筆すべき交互作用は認められなかった（図 41、図 42、図 43）。

図 41 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団



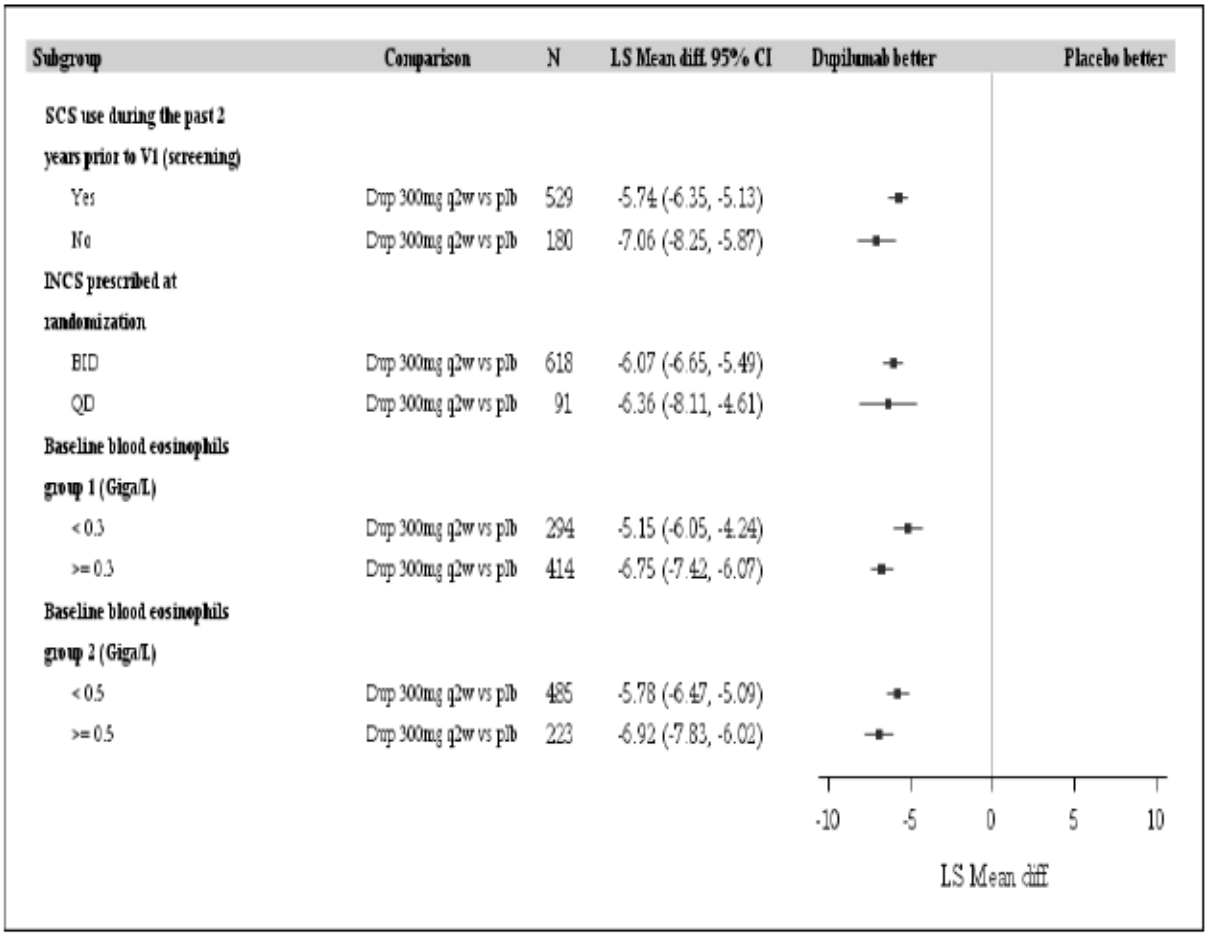
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_lmk_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:14)

図 42 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き）



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_lmk_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:14)

図 43 - 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）で示す治験薬の投与効果の Forest plot – 併合 ITT 集団（続き）



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_lmk_wk24_i_g_i.rtf ([redacted] - 10:14)

3.2.6 薬力学的評価

CRSwNP の病態生理学を更に理解し、デュピルマブの作用機序をより特徴付けるために、臨床試験ではいくつかの Type 2 炎症バイオマーカーを評価した。IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害と一致して、両試験においてデュピルマブの投与は、TARC/ CC chemokine ligand （CCL）17（Th2 細胞及びその他の CCR4 発現細胞を誘引する）、総 IgE 及びペリオスチンを含む Type 2 炎症バイオマーカーの血中濃度を顕著に低下させた。Type 2 炎症バイオマーカーの低下は、300 mg q2w と 300 mg q2w-q4w で同程度であった。これらのマーカーは、ベースライン後の最初の測定時点でほぼ最大限まで抑制され、徐々に低下する IgE を除き、治験薬投与期間にわたって抑制された。デュピルマブ投与による総 IgE のベースラインからの減少率の中央値は、Week 24 時点（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）で 56%、Week 52 時点（EFC14280 試験）で 71%であり、300 mg q2w と 300 mg q2w-q4w で明らかな差は認めら

れなかった。鼻汁中のエオタキシン-3、総 IgE 及び ECP バイオマーカーについても同様の結果が認められ、CRSwNP において標的とする副鼻腔組織中の Type 2 バイオマーカーに対するデュピルマブの直接的な効果が示唆された。デュピルマブ投与に反応したこれら上流及び下流の Type 2 バイオマーカーの顕著な減少は、CRSwNP、喘息及び AD の患者集団でも同様に認められたことから、Type 2 疾患において、IL-4Rα を介した L-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が裏付けられた。

ロイコトリエン E4（LTE4）は、システイニルロイコトリエン経路の安定した最終生成物である。IL-4/IL-13 は、アスピリン増悪呼吸器疾患（AERD）を含むいくつかの呼吸器疾患に関連する Type 2 炎症に関与する細胞種の多くで LTE4 シンターゼの発現を亢進させる(50)(51)(52)。尿中 LTE4 濃度は、重症喘息発作中に上昇し、AERD 患者(53)(54)、鼻茸を有する患者、又は慢性好酸球性副鼻腔炎の患者では特に高値であり、副鼻腔手術後に低下する(55)。

デュピルマブにより、Type 2 炎症に関連する肥満細胞活性化のマーカーである尿中 LTE4 の平均濃度が顕著に低下した。LTE4 の低下は、EFC14146 試験ではベースライン後の最初の測定時点であった Week 24 で認められ、EFC14280 試験では Week 52 まで持続した。EFC14280 試験では、Week 24 に患者が 300 mg q2w 投与を維持したか 300 mg q4w 投与に切り替えたかにかかわらず、LTE4 は持続的に低下した。尿中 LTE4 濃度が上昇している NSAID-ERD 患者においても、尿中 LTE4 濃度の顕著な低下が認められた。

全体的に、デュピルマブ投与はその作用機序と一致して、評価した全ての Type 2 炎症バイオマーカーの顕著な減少をもたらした。詳細は Module 2.7.2 [3.2 項]に示す。

3.2.7　抗薬物抗体及び有効性

安全性解析対象集団（EFC14146 試験と EFC14280 試験の併合）の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の 抗薬物抗体（ADA）測定において欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を ADA 解析対象集団とした。免疫原性データ解析の詳細は Module 2.7.2 [Section 1.2.5.3]に示す。

併合ランダム化集団において、治験薬投与下に発現した抗薬物抗体（TE-ADA）陽性反応は、プラセボ併合群では 2.1%、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群では 4.3%の患者に認められた。持続性の ADA 反応は、プラセボ併合群では 2 名（0.7%）、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群では 7 名（1.6%）の患者に認められた。デュピルマブ 300 mg q2w 併合群における ADA 反応の多くは低抗体価（<1,000）であった。高抗体価（>10,000）の ADA 反応は、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群の 4 名（0.9%）に認められ、プラセボ併合群では認められなかった。中和抗体（NAb）陽性であった患者は、プラセボ併合群では 2 名（0.7%）、デュピルマブ 300 mg q2w 併合群では 11 名（2.5%）であった（Module 2.7.2 [表 15]）。

TE-ADA 陽性患者を対象に、ADA と有効性（主要有効性評価項目である Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量）との関連性を評価した。TE-ADA 陽性患者は少数（25

名）であったため、TE-ADA 反応と有効性評価項目との関連性を評価するための解析は慎重に解釈する必要がある。

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）におけるデュピルマブ 300 mg q2w 併合群とプラセボ併合群の差は、ADA 陽性患者では−1.45（95% CI：−3.07, 0.17）、ADA 陰性患者では−1.92（95% CI：−2.16, −1.69）であった（表 64）。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、ADA 陽性患者では−0.60（95% CI：−1.60, 0.40）、ADA 陰性患者では−0.90（95% CI：−1.02, −0.78）であった（表 65）。

持続性 ADA 陽性患者及び NAb 陽性患者での、Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の解析も実施したが、持続性 ADA 陽性患者は 9 名、NAb 陽性患者は 13 名であったため、各陽性患者と陰性患者との間で認められた差の重要性は不明である。

全体的に、ADA 陽性患者における Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）で評価するデュピルマブの有効性は、ADA 陰性患者における結果の範囲内であった。

EFC14280 試験では、Week 52 時点の主要有効性評価項目について同様の解析を実施し、有効性に対する ADA の影響は認められなかった。例外は、高抗体価（>10,000）の ADA 反応を示した 3 名の患者で、これらの患者の血清中のデュピルマブ濃度は著しく低下し、NPS 及び鼻閉重症度スコアの意味のある改善は試験期間にわたって認められなかった。この 3 名の患者のうち 2 名は、鼻茸の有害事象の発現によって明らかな治療効果の欠如も認められ、このうち 1 名では喘息増悪も認められた（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 12.2.3]）。

表 64 - ADA の有無による Week 24 時点の鼻茸スコアのベースラインからの変化量 – 併合 ADA 集団

	Placebo (N=284)	**Dupilumab 300mg q2w (N=435)**
Patients with ADA positive[b]		
Baseline		
Number	8	17
Mean (SD)	6.00 (1.07)	6.38 (1.17)
Median	6.00	6.00
Q1 : Q3	5.25 : 6.50	6.00 : 7.00
Min : Max	4.5 : 8.0	4.5 : 8.0
Change from baseline at Week 24		
Number	7	17
Mean (SD)	0.07 (1.62)	-1.35 (1.57)
Median	0.00	-1.50
Q1 : Q3	-1.00 : 0.00	-2.50 : 0.00
Min : Max	-1.5 : 3.5	-5.0 : 1.5

	Placebo (N=284)	Dupilumab 300mg q2w (N=435)
LS Mean (SE)[a]	-0.03 (0.74)	-1.48 (0.51)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-1.45 (-3.07, 0.17)
P-value vs. placebo[a]		0.0792
Patients with ADA negative[c]		
Baseline		
Number	274	417
Mean (SD)	5.91 (1.27)	5.99 (1.25)
Median	6.00	6.00
Q1 : Q3	5.00 : 7.00	5.00 : 7.00
Min : Max	2.0 : 8.0	1.5 : 8.0
Change from baseline at Week 24		
Number	266	402
Mean (SD)	0.12 (1.10)	-1.79 (1.80)
Median	0.00	-1.50
Q1 : Q3	-0.50 : 0.50	-3.00 : -0.50
Min : Max	-5.0 : 4.0	-6.5 : 4.5
LS Mean (SE) [a]	0.12 (0.11)	-1.80 (0.09)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-1.92 (-2.16, -1.69)
P-value vs. placebo[a]		<.0001
Patients with persistent ADA response[d]		
Baseline		
Number	2	7
Mean (SD)	5.50 (0.71)	5.86 (1.35)
Median	5.50	5.50
Q1 : Q3	5.00 : 6.00	4.50 : 7.00
Min : Max	5.0 : 6.0	4.5 : 8.0
Change from baseline at Week 24		
Number	2	7
Mean (SD)	-0.50 (0.71)	-1.14 (1.46)
Median	-0.50	-1.50
Q1 : Q3	-1.00 : 0.00	-2.50 : 0.00
Min : Max	-1.0 : 0.0	-2.5 : 1.5
LS Mean (SE)[a]	-0.72 (0.00)	-1.72 (0.00)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.00 (-1.00, -1.00)

	Placebo (N=284)	Dupilumab 300mg q2w (N=435)
P-value vs. placebo[aa]		<.0001
Patients with NAb positive[e]		
Baseline		
Number	4	9
Mean (SD)	5.38 (0.85)	6.61 (1.11)
Median	5.25	6.50
Q1 : Q3	4.75 : 6.00	6.50 : 7.00
Min : Max	4.5 : 6.5	4.5 : 8.0
Change from baseline at Week 24		
Number	4	9
Mean (SD)	0.38 (2.25)	-0.78 (1.30)
Median	-0.25	-1.00
Q1 : Q3	-1.25 : 2.00	-1.50 : 0.00
Min : Max	-1.5 : 3.5	-2.5 : 1.5
LS Mean (SE)[a]	-1.40 (0.82)	-2.94 (0.69)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.54 (-3.74, 0.66)
P-value vs. placebo[a]		0.1245

a Each of the imputed complete data was analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates. Analysis was based on the same imputed dataset using WOCF/MI from primary analysis of the endpoint in each of the two studies EFC14280 and EFC14146.

b Patients with Treatment-emergent or Treatment-boosted response

c Patients with Pre-existing immunoreactivity or negative in the ADA assay at all time points

d Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between

e ADA positive patients that are positive in the NAb assay at any time point analyzed in the Dupilumab treated population

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/pk_eff_ancova_ada_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nps_wk24_ada_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:07)

表 65 - ADA の有無による 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 – 併合 ADA 集団

	Placebo (N=284)	Dupilumab 300mg q2w (N=435)
Patients with ADA positive[b]		
Baseline		
Number	9	17
Mean (SD)	2.60 (0.44)	2.52 (0.62)
Median	2.71	3.00
Q1 : Q3	2.14 : 3.00	2.00 : 3.00
Min : Max	2.0 : 3.0	1.0 : 3.0
Change from baseline at Week 24		
Number	9	17
Mean (SD)	-0.63 (1.03)	-0.95 (0.93)
Median	-0.14	-0.96
Q1 : Q3	-1.00 : 0.00	-1.86 : 0.00
Min : Max	-3.0 : 0.4	-3.0 : 0.0
LS Mean (SE)[a]	-0.22 (0.43)	-0.82 (0.30)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-0.60 (-1.60, 0.40)
P-value vs. placeb[a]		0.2229
Patients with ADA negative[c]		
Baseline		
Number	275	418
Mean (SD)	2.41 (0.54)	2.40 (0.59)
Median	2.29	2.43
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00
Min : Max	1.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Change from baseline at Week 24		
Number	268	412
Mean (SD)	-0.44 (0.75)	-1.31 (0.90)
Median	-0.10	-1.25
Q1 : Q3	-0.96 : 0.00	-2.00 : -0.67
Min : Max	-3.0 : 1.3	-3.0 : 1.0
LS Mean (SE) [a]	-0.42 (0.06)	-1.32 (0.05)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.90 (-1.02, -0.78)
P-value vs. placebo[a]		<.0001

	Placebo (N=284)	Dupilumab 300mg q2w (N=435)
Patients with persistent ADA response [d]		
Baseline		
Number	2	7
Mean (SD)	2.50 (0.71)	2.31 (0.75)
Median	2.50	2.14
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00
Min : Max	2.0 : 3.0	1.0 : 3.0
Change from baseline at Week 24		
Number	2	7
Mean (SD)	0.00 (0.00)	-0.78 (0.70)
Median	0.00	-0.96
Q1 : Q3	0.00 : 0.00	-1.00 : 0.00
Min : Max	0.0 : 0.0	-2.0 : 0.0
LS Mean (SE)[f]	0.18 (0.53)	-0.90 (0.39)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [f]		-1.08 (-4.42, 2.25)
P-value vs. placebo[f]		0.2975
Patients with NAb positive[e]		
Baseline		
Number	4	9
Mean (SD)	2.18 (0.36)	2.67 (0.50)
Median	2.00	3.00
Q1 : Q3	2.00 : 2.36	2.00 : 3.00
Min : Max	2.0 : 2.7	2.0 : 3.0
Change from baseline at Week 24		
Number	4	9
Mean (SD)	-0.51 (0.55)	-0.71 (0.95)
Median	-0.52	0.00
Q1 : Q3	-0.98 : -0.04	-1.89 : 0.00
Min : Max	-1.0 : 0.0	-2.0 : 0.0

	Placebo (N=284)	Dupilumab 300mg q2w (N=435)
LS Mean (SE) [a]	-0.62 (0.70)	-1.66 (0.50)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-1.04 (-3.08, 1.00)
P-value vs. placebo[a]		0.2300

a Each of the imputed complete data was analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, prior surgery history, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates. Analysis was based on the same imputed dataset using WOCF/MI from primary analysis of the endpoint in each of the two studies EFC14280 and EFC14146.

b Patients with Treatment-emergent or Treatment-boosted response

c Patients with Pre-existing immunoreactivity or negative in the ADA assay at all time points

d Treatment emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between

e ADA positive patients that are positive in the NAb assay at any time point analyzed in the Dupilumab treated population

f Due to model non-convergence, the covariate prior surgery history was excluded from this model. Each of the imputed complete data was analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, treatment group, asthma/NSAID-ERD status, regions, and study indicator (EFC14280 = 0 and EFC14146 = 1) as covariates. Analysis was based on the same imputed dataset using WOCF/MI from primary analysis of the endpoint in each of the two studies EFC14280 and EFC14146.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_NP_2018/REPORT/PGM/pk_eff_ancova_ada_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_nc_wk24_ada_i_t_i.rtf ([redacted] - 2:08)

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

既存治療でコントロール不十分な成人CRSwNP患者におけるデュピルマブの推奨用量･用法は300 mg q2w投与である。

4.1　有効性に基づく推奨用法・用量

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、INCS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は、プラセボに比べて統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

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調整下の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。投与効果の発現は迅速で、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までの継続投与に伴い更に改善し続けた。EFC14146試験では、投与終了後の24週間の後観察期間に、NPS、鼻閉重症度スコア、副鼻腔混濁度（LMK）スコア、TSS、UPSITスコア、嗅覚障害の重症度スコア及びSNOT-22合計スコア､並びに肺機能（FEV_1）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、投与終了後の24週間の後観察期間に症状が再発したことから明らかなように、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までの継続投与により、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時点に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投与からq4w投与に切り替えた患者に比べて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（2.3.1.3項）。PK/PD解析の結果は、CRSwNP患者に対する有効性の結果と同様であった。Week 24時点の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認められなかった。300 mg q2w及び300 mg q2w-q4wを併合したより広い曝露量範囲では、Week 52時点で曝露量の最も低い第1四分位範囲でのNPSの改善は、その他の3つの曝露四分位範囲に比べ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での投与を受けていたことから、300 mg q2w-q4wに比べて300 mg q2wでより大きな有効性が得られることが示唆される。

これらの詳細及びPK/PD解析の結果はModule 2.7.2 [3.3.4項]に示す。

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相試験で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 投与から q4w 投与への切り替えは支持されない。

5　効果の持続、耐薬性

EFC14146 試験及び EFC14280 試験での経時的な（最長 24 週間の治験薬投与）有効性は3.2項に示す。本項では、1.2.4.2項で事前に規定したとおり、EFC14280 試験の Week 52 までのデータ及び EFC14146 試験の Week 48 まで（Week 24～Week 48 は治験薬投与終了後）のデータを示す。EFC14280 試験の Week 24 から Week 52 までの主要及び副次評価項目の事後解析で認められた、デュピルマブの 2 つのレジメン間の数値上の小さな差についても以下に述べる。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験で得られた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、デュピルマブを継続して投与する必要があることを示している。EFC14146 試験では、デュピルマブの 24 週間投与後に認められた主要及び副次評価項目における臨床的に意味のある改善は、デュピルマブ投与終了後の後観察期間の Week 48 には認められなかった。対照的に EFC14280 試験では、Week 24 から Week 52 までデュピルマブの投与を継続すると、プラトーに達することなく Week 52 時点の主要及び副次評価項目において持続的な改善が認められた。

EFC14280試験で300 mg q2w投与を維持した患者では、300 mg q4w投与に切り替えた患者に比べて、Week 24 から Week 52 までに NPS 及び LMK スコアの数値的に大きな改善が認められた。鼻閉重症度スコア、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア、SNOT-22 合計スコア及び TSS については、両レジメン間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

5.1　NPS のベースラインからの変化量

EFC14280 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群のいずれにおいても、NPS に対するデュピルマブの改善効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。

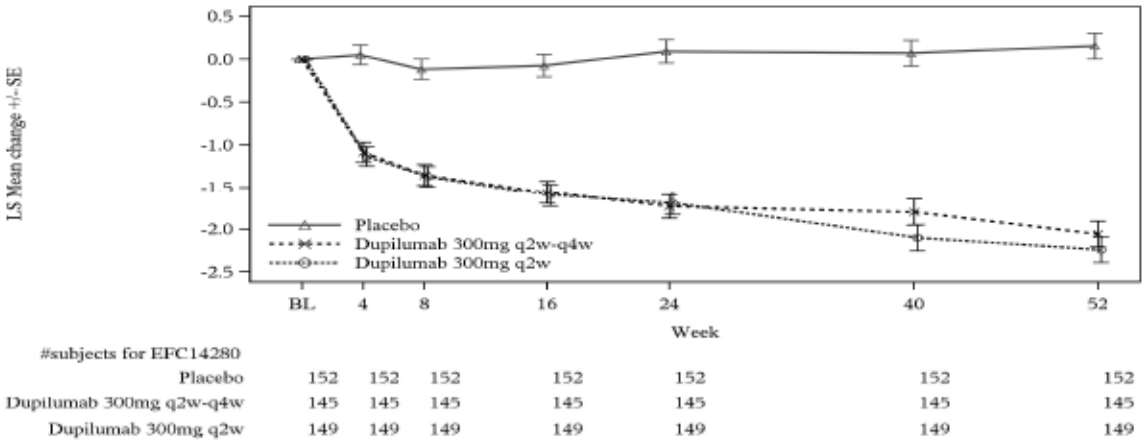
300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群での Week 52 時点のベースラインからの変化量（調整平均）、及び各デュピルマブ群（300 mg q2w 群、300 mg q2w-q4w 群）とプラセボ群の群間差は、Week 24 時点に比べて数値的に大きく、52 週間の継続投与により更なる改善が認められた。

EFC14280試験で300 mg q2w投与を維持した患者では、300 mg q4w投与に切り替えた患者に比べて、Week 24 から Week 52 までに NPS の数値的に大きな改善が認められた。結果の詳細は2.3.1.3項に示す。

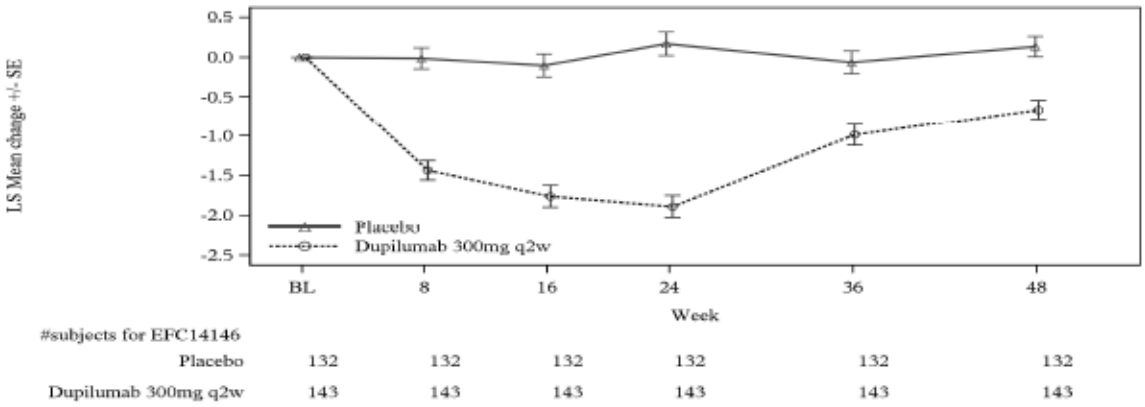
EFC14146 試験では、デュピルマブ投与終了後の Week 24 から Week 48 までに認められた NPS に対する効果は、Week 24 時点に比べて減少したことから、デュピルマブの投与終了により効果が消失（再発）することが示唆されたが、反跳効果は認められなかった。結果の詳細は2.2.1.3項に示す。

EFC14280 試験及び EFC14146 試験での NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の経時推移を図 44に示す。

図 44 - Visit ごとの両側鼻茸スコアのベースラインからの変化量（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 ([redacted] - 10:20)

5.2 鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量

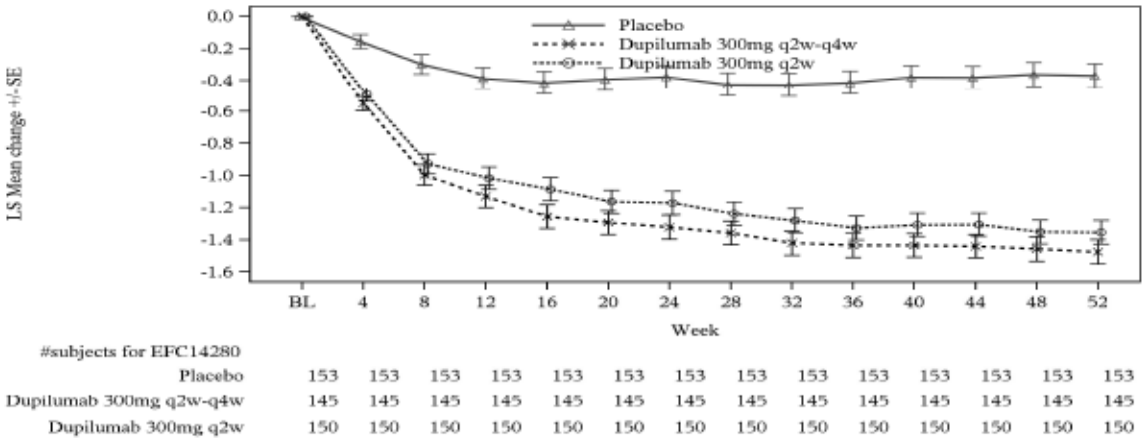
EFC14280 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群のいずれにおいても、鼻閉に対するデュピルマブの改善効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。

300 mg q2w 群での Week 52 時点のベースラインからの変化量（調整平均）及び 300 mg q2w 群とプラセボ群の差は、Week 24 時点に比べて数値的に大きく、52 週間の継続投与により更なる改善が認められた。300 mg q2w-q4w 群においても、300 mg q2w 群と同様に、鼻閉重症度スコアの数値的に大きな改善が認められた。結果の詳細は2.3.1.3項に示す。

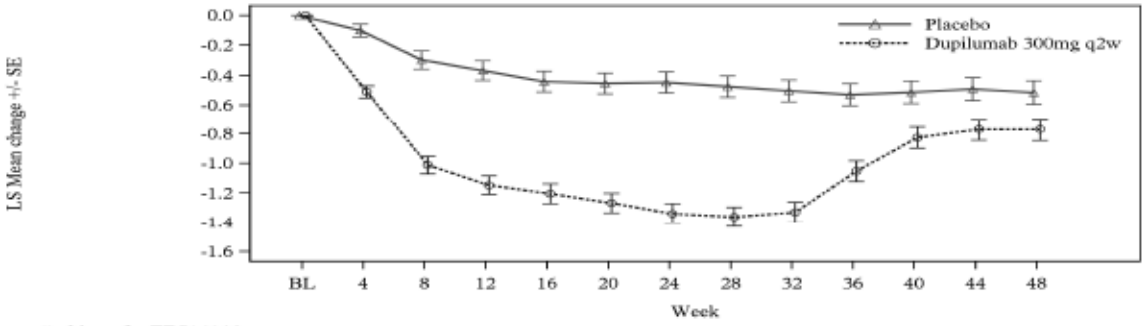
EFC14146 試験では、Week 48 時点の鼻閉重症度スコアに対する効果は、Week 24 時点に比べて減少したことから、デュピルマブの投与終了により効果が消失（再発）することが示唆されたが、反跳効果は認められなかった。結果の詳細は2.2.1.3項に示す。

EFC14280 試験及び EFC14146 試験で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）の経時推移を図 45に示す。

図 45 - 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（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
Dupilumab 300mg q2w	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_i.rtf ([redacted] - 10:20)

5.3 副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量

EFC14280 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群のいずれにおいても、LMK スコアに対するデュピルマブの改善効果は 52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。

300 mg q2w 群での Week 52 時点のベースラインからの変化量（調整平均）及び 300 mg q2w 群とプラセボ群の差は、Week 24 時点に比べて数値的に大きく、52 週間の継続投与により更なる改善が認められた。

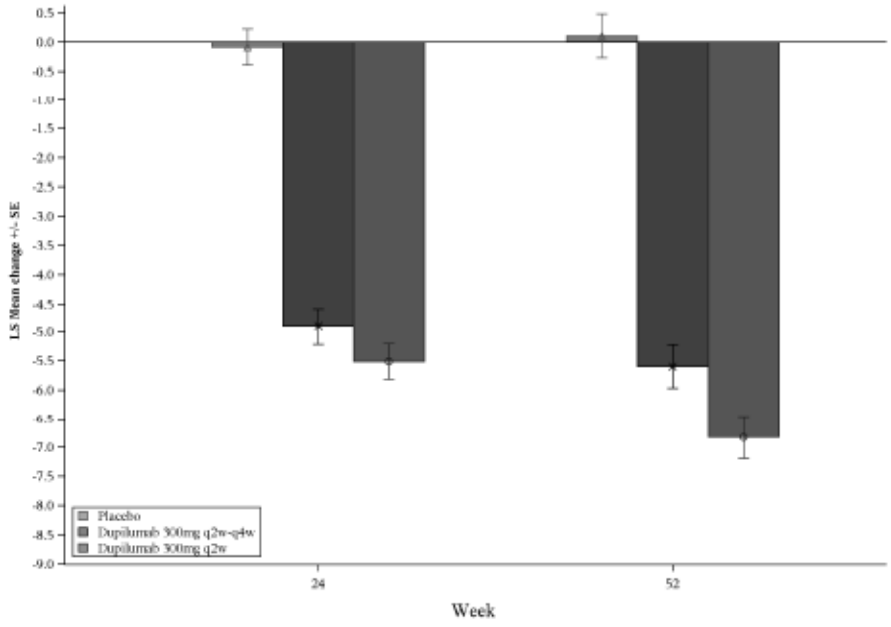
300 mg q2w 群では 300 mg q2w-q4w 群に比べて、LMK スコアは数値的に大きく改善した。結果の詳細は2.3.1.3項に示す。

EFC14146 試験では、Week 48 時点の LMK スコアに対する効果は、Week 24 時点に比べて減少し、デュピルマブの投与終了により効果が消失（再発）することが示唆されたが、反跳効果は認められなかった。結果の詳細は2.2.1.3項に示す。

EFC14280 試験及び EFC14146 試験の結果を図 46に示す。

図 46 - Visit ごとの LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）（EFC14280 試験では Week 52 まで、EFC14146 試験では Week 48 まで）– ITT 集団

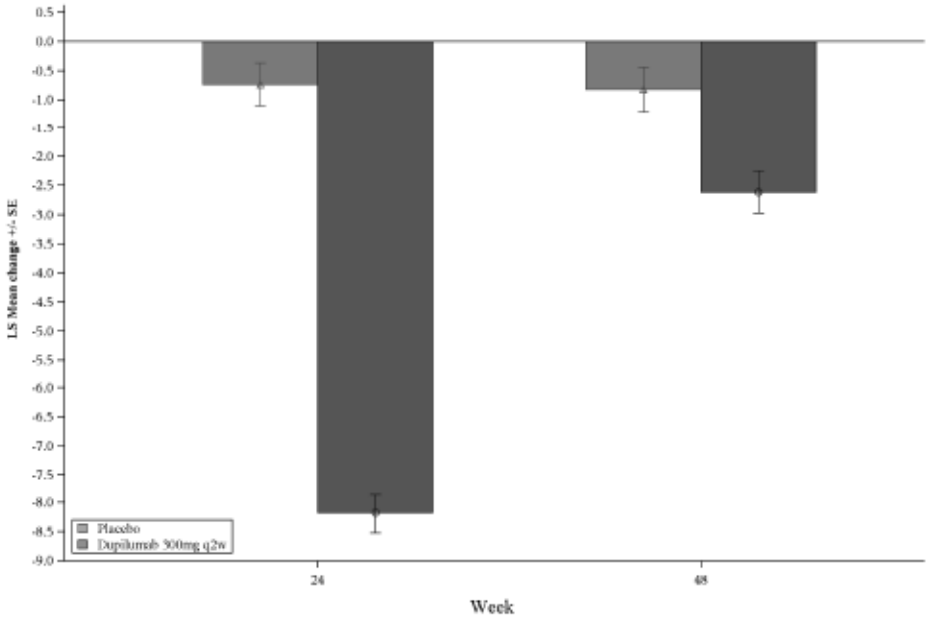
EFC14280 試験



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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_hist_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_lmk_all52_i_g_i.rtf ([redacted] - 2:44)

EFC14146 試験（治験薬投与期間終了時及び後観察期間終了時）



#subjects		
Placebo	129	129
Dupilumab 300mg q2w	141	141

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_hist_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_lmk_all48_i_g_i.rtf ([redacted] - 2:37)

5.4 その他の副次評価項目のベースラインからの変化量

Week 24 から Week 52 まで投与を継続することにより、300 mg q2w 群及び 300 mg q2-q4w 群のいずれでも、その他の副次有効性評価項目（SNOT-22 合計スコア、UPSIT スコア、TSS、嗅覚障害の重症度スコア、SCS 投与又は副鼻腔手術の減少）はプラセボに比べて更に改善した（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、各評価項目に対する 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 24 から Week 52 まで q4w 投与に切り替えた患者では、300 mg q2w 投与を維持した患者に比べて、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア、SNOT-22 合計スコア及び TSS において、臨床的に意味のある差は認められなかった。

EFC14146 試験では、反跳効果は認められなかったものの、後観察期間中にその他の全ての副次評価項目（SNOT-22 合計スコア、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア及び TSS）において明らかな効果の消失が認められた。

EFC14280 試験では、300 mg q2w 群及び 300 mg q2-q4w 群のいずれでも、Week 24 から Week 52 までの FEV_1 はプラセボに比べて持続的に改善した。

EFC14146 試験では、デュピルマブ群の FEV_1 は治験薬投与終了後の 24 週間の後観察期間中にベースライン値近くまで低下した。

6　有効性の全般的結論

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 IL-4R-α モノクローナル抗体であるデュピルマブは、大規模な第 3 相臨床試験で、既存治療ではコントロール不十分な成人 CRSwNP 患者に対し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、デュピルマブを INCS に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 試験において、デュピルマブは、NPS で評価した鼻茸サイズ、電子日誌に記録された症状で評価した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、並びに SCS 投与及び副鼻腔手術の必要性を有意に低下させた。また、デュピルマブは疾患特異的な HRQoL（SNOT-22 合計スコア）を改善させた。さらにデュピルマブは、一般的に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 患者において、上気道疾患に関する有効性評価項目を改善しただけでなく、肺機能（FEV_1）及び喘息コントロール（ACQ-6 スコア）も改善させた。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、上下気道疾患の活動性に関する全ての評価項目で認められた。

第 2 相試験（ACT12340 試験）及び第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）に登録された 784 名の患者は、INCS や SCS などの既存の薬物療法及び手術ではコントロールが不十分な成人 CRSwNP 患者の集団を反映している。併合 ITT 集団の患者は、試験登録時に重度の CRSwNP 疾患を有しており、大きなポリープ（NPS：最大値 8 のうち 5.97）、慢性副鼻腔炎の重度の症状（鼻閉重症度スコア：最大値 3 のうち 2.40、TSS：最大値 9 のうち 7.16、副鼻腔炎 VAS：最大値 10 のうち 7.88［7 超は重度の疾患を示す］）、両側性の広範な副鼻腔疾患（CT 画像による LMK スコア：最大値 24 のうち 18.37）、重度の嗅覚障害（UPSIT スコア：最大 40 中 13.98［18 未満が無嗅覚を示す］）及び非常に低下した QoL（SNOT-22 合計スコア：最大値 110 のうち 50.94）が認められた。試験に登録された患者の CRSwNP は、既存治療ではコントロールが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：約 34 日間）を有していた。患者の約 59%が喘息の病歴、約 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の喘息コントロールが不良であった。

第 3 相試験では、INCS にデュピルマブを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が認められた。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、副鼻腔での根本的な Type 2 慢性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、両側の副鼻腔（鼻茸に隣接するものだけでなく全ての副鼻腔）の混濁度の顕著な改善（CT 画像による 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、嗅覚障害及び鼻漏の全症状の複合スコア）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。INCS、SCS 及び副鼻腔手術は、嗅覚の改善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

嗅覚を有意に改善し、Week 2 時点で早くも改善が認められた。ベースラインに無嗅覚（UPSIT スコアが 18 以下）であったデュピルマブ群の患者の約 3 分の 2 では、Week 24 時点の UPSIT スコアは無嗅覚から改善した（19 超）。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。

CRSwNP に対して学会ガイドラインで推奨されている CRSwNP に対する第一選択は INCS 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、薬物治療が奏効しなかった場合は副鼻腔手術が推奨されている(21)。しかし、疾患がより重度の場合、INCS は二次的な治療選択肢であることが示されている。第 3 相試験 2 試験において、INCS 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、副鼻腔の混濁度を評価した CT 画像による LMK スコア及び嗅覚障害の重症度スコアの改善は認められなかった。INCS 単独投与では嗅覚の改善が認められなかった（嗅覚障害の重症度スコア及び UPSIT スコアで評価）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一致している。したがって、INCS は、CRSwNP の症候群全体（嗅覚障害、鼻茸、慢性的な副鼻腔の混濁など）をコントロールするための治療選択肢としては不十分である。対照的に、デュピルマブは、鼻茸を縮小し、鼻炎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。

副鼻腔手術を繰り返し、経口ステロイド薬の頻回使用により、より難治性の状態をもたらす可能性がある。INCS 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評価項目で継続的な改善を示しただけでなく、SCS 投与及び副鼻腔手術の必要性も有意に低下させた。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(56)。CRSwNP 患者を対象とした第 3 相試験では、デュピルマブ投与により、ステロイド投与量は大幅に低下した。デュピルマブは、SCS 投与を必要とした患者の割合をプラセボに比べて 73.9%減少させ、調整年換算総 SCS コース数を 75.3%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。

第 3 相試験の併合 ITT 集団では、デュピルマブ投与により、SCS 投与又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合が 75.7%減少した。

ベースラインの SNOT-22 合計スコアが高かったことから示されるように、重度の CRSwNP 患者では HRQoL が低下している。デュピルマブは、SNOT-22 合計スコアで評価する HRQoL 及び EQ-5D で評価する健康状態を有意に改善した。デュピルマブ群ではプラセボ群に比べて、Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）において MCID（8.9 と定義）を超える改善が認められた。

デュピルマブの投与効果の発現は迅速で、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が認められた。デュピルマブ群では、Week 24 から Week 52 までプラトーであった UPSIT スコアを除き、ほぼ全ての評価項目でプラトーに達することなく 52 週

間を通して安定した継続的な改善が認められた。Week 24 から Week 52 に認められた NPS 及び LMK スコアの改善は、300 mg q2w 投与を維持した患者では、300 mg q4w 投与に切り替えた患者に比べて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 スコア、SNOT-22 合計スコア及び嗅覚障害の重症度スコアは、300 mg q4w 投与に切り替えた患者と 300 mg q2w 投与を維持した患者で同様であったか、又は臨床的に意味のある差は認められなかった。これらのデータから、300 mg q2w 投与から q4w 投与への切り替えは支持されない。

EFC14280 試験の 52 週間の治験薬投与期間及び EFC14146 試験の後観察期間のデータから、CRSwNP 患者において 24 週間のデュピルマブ投与後に有効性を維持し、更に改善するためには、デュピルマブの長期投与が必要であることが示された。EFC14146 試験では、治験薬投与終了後の 24 週間の後観察期間中に、反跳効果は伴わなかったものの、全ての評価項目において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 投与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、プラセボ群に比べてデュピルマブの両投与群（300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群）で臨床的に意味のある改善が認められた（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）。有効性評価項目において 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。

第 3 相試験に登録された患者の多くが、喘息、アレルギー性鼻炎又は 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では、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。登録された患者の約 60%がコントロール不良の喘息の病歴を有し（ベースラインの ACQ-6 スコア：1.59）、28%が NSAID-ERD の病歴を有していた。CRSwNP に対するデュピルマブの効果は、全体集団、また、喘息／NSAID-ERD 及び副鼻腔手術歴などを有する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で認められた。事前に規定した階層検定手順における多重性調整下の併合解析では、喘息合併患者における肺機能（FEV_1）の有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。また、喘息を合併する重度の CRSwNP 患者では、デュピルマブ投与により、喘息コントロール（ACQ-6 スコア）及び全ての有効性評価項目（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、有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果は、デュピルマブを追加投与することにより、喘息を合併するコントロール不十分な CRSwNP 患者における上気道疾患のアウトカム指標を改善するだけでなく、喘息のアウトカム指標（肺機能及び喘息コントロール）の改善においても重要な臨床上のベネフィットがあることを示している。

CRSwNP は、多様な臨床症状及び高い疾病負荷を伴う鼻腔及び副鼻腔粘膜の複雑な Type 2 炎症性疾患である。臨床試験においてデュピルマブは、NPS、鼻閉及び副鼻腔の炎症を含む CRSwNP のあらゆる側面の疾患負荷を軽減させ、また、嗅覚障害及び QoL を改善させたことから、デュピルマブの頑健

な有効性が示された。デュピルマブ投与により、SCS 投与及び副鼻腔手術を必要とした患者の割合は有意に減少した。また、喘息合併患者では、デュピルマブ投与により肺機能及び喘息コントロールが改善した。以上のことから、デュピルマブは、既存治療とは異なり、CRSwNP の根本的な全身性の Type 2 炎症を標的とすることによって CRSwNP の多岐にわたる症状を全体的に治療する。

参 考 文 献

1. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015;64(2):121-30.
2. 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.
3. 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.
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. 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.
6. Van Bruaene N, Perez-Novo 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.
7. 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.
8. 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.
9. Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jun;12(3):237-42.
10. Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, Hirama M, Yamashita Y, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2011 Oct;38(5):583-8.
11. 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.
12. 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;4:439-46.
13. 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
14. Simmen DB, Jones NS. Olfaction and Nasal Polyposis. In: Onerci TM, Ferguson BJ, editors. Nasal Polyposis. Berlin, Heidelberg: Springer. 2010;163-73.

15. 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.
16. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colas 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.
17. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Laryngoscope. 2013 Jan;123(1):57-63.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, Weersink EJ, Bel EH. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan; 14(1):104-9.e3.
27. 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.
28. Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2013 Dec;123 Suppl 7:S1-11.

29. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS4, 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.
30. Kaplan A. Canadian guidelines for chronic rhinosinusitis: clinical summary. Can Fam Physician. 2013 Dec;59(12):1275-81, e528-34.
31. 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.
32. 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.
33. NasonexR (mometasone uroate monohydrate) Nasal Spray 50 mcg [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ. Merck & Co., Inc: 1997. p. 17.
34. 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.
35. 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.
36. 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;28:192-8.
37. Szaleniec J, Wrobel A, Strek 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.
38. 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.
39. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Feb;21(1):23-30.
40. 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.
41. 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.

42. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma management and Prevention. 2018 [cited 29 Nov 2018]. Available from: https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/.
43. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology. 2018 Jun 17 [Epub ahead of print] p. 11.
44. Katotomichelakis M, Simopoulos E, Zhang N, Tripsianis G, Danielides G, Livaditis M, et al. Olfactory dysfunction and asthma as risk factors for poor quality of life in upper airway diseases. Am J Rhinol Allergy. 2013 Jul-Aug;27(4):293-8.
45. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, Kim IY, et al. Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015 Aug;124(8):663-70.
46. Schlosser RJ, Storck KA, Rudmik L, Smith TL, Mace JC, Mattos J, et al. Association of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis with economic productivity and medication usage. Int Forum Allergy Rhinol. 2017 Jan;7(1):50-5.
47. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009 Oct;34(5):447-54.
48. 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.
49. 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.
50. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. Blood. 2012 Apr 19;119(16):3790-8.
51. Sala A, Voelkel N, Maclouf J, Murphy RC. Leukotriene E4 elimination and metabolism in normal human subjects. J Biol Chem. 1990 Dec 15;265(35):21771-8.
52. Arm JP, O'Hickey SP, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E4 in subjects with aspirin-induced asthma. Am Rev Respir Dis. 1989 Jul;140(1):148-53.
53. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(2):277-83.
54. Maeda S, Nakamura T, Harada H, Tachibana Y, Aritake K, Shimosawa T, et al. Prostaglandin D2 metabolite in urine is an index of food allergy. Sci Rep. 2017 Dec 15;7(1):17687. p. 8.

55. Cho C, Nguyen A, Bryant KJ, O'Neill SG, McNeil HP. Prostaglandin D2 metabolites as a biomarker of in vivo mast cell activation in systemic mastocytosis and rheumatoid arthritis. Immun Inflamm Dis. 2016;4(1):64-9.
56. 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.