サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.4 臨床的安全性（鼻茸）

Total number of pages: 175

[redacted]

目　　次

2.7.4 臨床的安全性（鼻茸） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **8**

図　目　次 **10**

略号と用語の定義 **11**

1　　背景及び概観 **13**

1.1　　緒言 13

1.2　　公表文献 14

1.3　　類薬の安全性情報 14

1.4　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 14

2　　医薬品への曝露 **15**

2.1　　安全性評価に使用した試験 15

2.2　　安全性データの構成 17

2.3　　市販後データ 17

2.4　　評価方法 18

2.4.1　　安全性評価項目及びその定義 18

2.4.2　　併合解析 18

2.4.3　　データ解析 19

2.4.3.1　　併合解析対象集団 19

2.4.3.2　　一般的な統計手法 19

2.4.3.3　　患者の内訳 20

2.4.3.4　　人口統計学的及び基準値特性 20

2.4.3.5　　前治療薬及び併用薬／併用療法 20

2.4.3.6　　曝露状況 21

[redacted]

2.4.3.7 有害事象 21
2.4.3.8 臨床検査値 26
2.4.3.9 バイタルサイン 26
2.4.4 特別な患者集団及び部分集団における安全性 27
2.4.4.1 内因性要因 27
2.4.4.2 外因性要因 27
2.4.4.3 高齢者 27
2.4.4.4 過量投与 27
2.4.4.5 妊娠及び授乳時 28
2.4.5 抗薬物抗体 28
2.4.5.1 抗薬物抗体の発現 28
2.4.5.2 免疫原性と安全性の関連 30
2.4.6 デュピルマブと関連性のある有害事象 31
2.5 試験の記述 31
2.5.1 EFC14146 試験 32
2.5.1.1 試験デザイン 32
2.5.1.2 患者の内訳 32
2.5.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 32
2.5.1.4 鼻茸及び副鼻腔炎の病歴 32
2.5.1.5 喘息歴 33
2.5.1.6 その他の Type 2 炎症性疾患の病歴 33
2.5.1.7 ベースライン時の CRSwNP 疾患特性 34
2.5.1.8 曝露 34
2.5.1.9 安全性 35
2.5.1.10 臨床検査値 38
2.5.1.11 バイタルサイン及びその他 39
2.5.1.12 免疫原性 39
2.5.1.13 安全性の結論 40
2.5.2 EFC14280 試験 40
2.5.2.1 試験デザイン 40
2.5.2.2 患者の内訳 40
2.5.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 41
2.5.2.4 鼻茸及び副鼻腔炎の病歴 41
2.5.2.5 喘息歴 42
2.5.2.6 その他の Type 2 炎症性疾患の病歴 42
2.5.2.7 ベースライン時の CRSwNP 疾患特性 42
2.5.2.8 曝露 43

[redacted]

2.5.2.9 安全性 43
2.5.2.10 臨床検査値 49
2.5.2.11 バイタルサイン及びその他 50
2.5.2.12 免疫原性 50
2.5.2.13 安全性の結論 51
2.5.3 ACT12340 試験 51
2.5.3.1 試験のデザイン 51
2.5.3.2 安全性解析対象集団における患者の内訳、人口統計学的特性、他のベースライン特性及び疾患特性 52
2.5.3.3 曝露 52
2.5.3.4 有害事象 52
2.5.3.5 臨床検査値 55
2.5.3.6 バイタルサイン 56
2.5.3.7 心電図 56
2.5.3.8 免疫原性 56
2.5.3.9 安全性の結論 56
2.6 全般的な曝露状況 56
2.6.1 患者の内訳 56
2.6.2 解析対象集団 57
2.6.3 曝露状況 58
2.7 安全性プールの人口統計学的特性及びその他の特性 63
2.7.1 人口統計学 63
2.7.2 ベースライン時の疾患特性 67
2.7.3 既往歴 71
2.7.3.1 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 71
2.7.3.2 喘息及び NSAID-ERD 74
2.7.3.3 他の Type 2 炎症性疾患 78
2.7.3.4 他の病歴 79
2.7.4 前治療及び併用薬／併用療法 80
2.7.4.1 前治療薬 80
2.7.4.2 併用薬／併用療法 80
3 有害事象 81
3.1 安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験の投与後 24 週まで） 81
3.1.1 24 週の治験薬投与期間の有害事象の要約 81

3.1.2 比較的よく見られる有害事象 82
3.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 89
3.1.4 重症度別の有害事象 92
3.1.5 死亡 93
3.1.6 その他の重篤な有害事象 93
3.1.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 96
3.1.8 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ 99
3.1.8.1 アナフィラキシー反応／全身性過敏症（AESI） 102
3.1.8.2 注射部位反応 105
3.1.8.3 重篤な又は重度の感染症 107
3.1.8.4 寄生虫感染 109
3.1.8.5 日和見感染 109
3.1.8.6 薬物関連肝障害 109
3.1.8.7 妊娠及びパートナーの妊娠 110
3.1.8.8 症候性過量投与 111
3.1.8.9 特定有害事象グループ 111

3.2 その他の有害事象 120
3.2.1 心血管イベント 120
3.2.1.1 EFC14146 試験及び EFC14280 試験（試験期間全体） 120

3.3 デュピルマブと関連性のある有害事象 122

3.4 進行中の試験での SUSAR 125

3.5 個別有害事象の文章による説明 126

4 臨床検査値の評価 128

4.1 血液学的検査 128
4.1.1 赤血球及び血小板 128
4.1.2 白血球 129
4.1.3 血中好酸球数に関する特別な評価 130

4.2 血液生化学検査 134
4.2.1 代謝機能検査 134
4.2.2 電解質検査 135
4.2.3 腎機能検査 136

[redacted]

4.2.4 肝機能 138
4.2.5 肝毒性の評価 139
4.2.5.1 安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験） 139

5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 141

5.1 安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験） 141

5.2 EFC14146 試験及び EFC14280 試験における心電図検査項目 142

6 免疫原性 143

6.1 抗薬物抗体の発現及び特徴 143

6.2 抗薬物抗体と有害事象の関連 143
6.2.1 安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）における有害事象の概観 143
6.2.2 過敏症（医学的レビュー済み） 148
6.2.3 注射部位反応 150
6.2.4 重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応 153
6.2.5 抗薬物抗体と有害事象の関連の結論 153

7 特別な患者集団及び状況下における安全性 154

7.1 内因性要因（安全性プール） 154
7.1.1 有害事象 154
7.1.2 重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ 157
7.1.3 年齢別有害事象 157

7.2 外因性要因（安全性プール） 160
7.2.1 有害事象 161
7.2.2 重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ 161

7.3 妊娠及び授乳時の使用 161

7.4 過量投与 161

7.5 薬物乱用 161

7.6 離脱症状及び反跳現象 161

[redacted]

7.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 162

8 市販後データ 163

9 その他の患者集団 164

10 公表文献の安全性データ 167

11 安全性に関する総括 168

12 参 考 文 献 173

13 付録 175

13.1 デュピルマブの ADA 反応の定義 175

表 目 次

表 1 -本申請に含めた第 2 相及び第 3 相 CRSwNP 患者対象試験の一覧 16
表 2 - 24 週間の安全性併合解析に含まれるプラセボ対照データ 18
表 3 - AESI 及び特定 AE グループの検索基準 23
表 4 - 治験薬投与期間全体における AE の概観：EFC14146 試験－安全性解析対象集団 35
表 5 - 治験薬投与期間全体における AESI 及び特定 AE グループの発現頻度：EFC14146 試験－安全性解析対象集団 38
表 6 - 治験薬投与期間全体における AE の概観：EFC14280 試験－安全性解析対象集団 44
表 7 - Week 24 及び Week 52 時点での急性副鼻腔炎、副鼻腔炎、鼻茸及び喘息の TEAE 発現頻度：EFC14280 試験－安全性解析対象集団 46
表 8 - 治験薬投与期間全体における AESI 及び特定 AE グループの発現頻度：EFC14280 試験－安全性解析対象集団 48
表 9 - 治験薬投与下に発現した AE の概観：ACT12340 試験－安全性解析対象集団 53
表 10 - いずれかの投与群で 5%以上の発現頻度で認められた TEAE（プライマリーSOC 及び PT 別）：ACT12340 試験－安全性解析対象集団 53
表 11 - 患者の内訳－24 週の併合安全性解析対象集団 57
表 12 - 解析対象集団－併合ランダム化集団 58
表 13 - 試験ごとの治験薬の総曝露期間－24 週の併合安全性解析対象集団 58
表 14 - 治験薬曝露状況－24 週の併合安全性解析対象集団 59
表 15 - 治験薬投与のコンプライアンス－24 週の併合安全性解析対象集団 61
表 16 - MFNS のコンプライアンス－24 週の併合安全性解析対象集団 62
表 17 - ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性－24 週の併合安全性解析対象集団 63
表 18 - ベースライン時の疾患特性－24 週の併合安全性解析対象集団 68
表 19 - 鼻茸手術歴、全身性ステロイド薬使用歴、鼻出血歴の要約－24 週の併合安全性解析対象集団 72
表 20 - 喘息／NSAID-ERD の要約－24 週の併合安全性解析対象集団 75
表 21 - ベースライン時のアトピー性疾患／Type 2 炎症性疾患の病歴－24 週の併合安全性解析対象集団 78
表 22 - AE の概観－24 週の併合安全性解析対象集団 81
表 23 - よく見られる AE（1%以上の PT、プライマリーSOC 及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団 84

表 24 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる AE（2%以上の PT）の発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の相対リスク－24 週の併合安全性解析対象集団 87

表 25 - 治験薬との因果関係が否定できない AE（プライマリーSOC 及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団 89

表 26 - SAE（プライマリーSOC 及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団 94

表 27 - 治験薬の投与中止に至った AE（プライマリーSOC 及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団 97

表 28 - AESI 及び特定 AE グループ（カテゴリー及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団 100

表 29 - AESI の要約：全身性過敏症（医学的レビュー済み）－24 週の併合安全性解析対象集団 104

表 30 - AESI の要約：注射部位反応（HLT）－24 週の併合安全性解析対象集団 105

表 31 - AESI の要約：重篤な又は重度の感染症－24 週の併合安全性解析対象集団 108

表 32 - AESI の要約：薬物関連肝障害－24 週の併合安全性解析対象集団 110

表 33 - 特定 AE グループの要約：鼻出血－24 週の併合安全性解析対象集団 112

表 34 - 特定 AE グループの要約：結膜炎（狭域）－24 週の併合安全性解析対象集団 113

表 35 - 特定 AE グループの要約：結膜炎（広域）－24 週の併合安全性解析対象集団 114

表 36 - 特定 AE グループの要約：好酸球増加症（CMQ）－24 週の併合安全性解析対象集団 115

表 37 - 特定 AE グループの要約：好酸球増加症（CMQ）－EFC14146 試験及び EFC14280 試験の安全性解析対象集団 117

表 38 - 独立した盲検下レビュー判定結果別の重篤な心血管イベント－EFC14146 試験及び EFC14280 試験の安全性解析対象集団 121

表 39 - デュピルマブと関連性のある有害事象－24 週の併合安全性解析対象集団 124

表 40 - 進行中の喘息患者対象 EFC14153 試験で報告された SUSAR（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間） 125

表 41 - 進行中の試験で以前に報告された SUSAR の追加情報を入手した患者の一覧（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間） 125

表 42 - 総括報告書の個別症例の詳細の記載箇所 127

表 43 - 赤血球及び血小板に関する PCSA－24 週の併合安全性解析対象集団 128

表 44 - 白血球に関する PCSA－24 週の併合安全性解析対象集団 130

表 45 - 代謝機能検査に関する PCSA の発現状況－24 週の併合安全性解析対象集団 134

表 46 - 電解質検査に関する PCSA－24 週の併合安全性解析対象集団 136

表 47 - 腎機能検査に関する PCSA－24 週の併合安全性解析対象集団 137

表 48 - 肝機能検査に関する PCSA－24 週の併合安全性解析対象集団 139

表 49 - バイタルサインに関する PCSA－24 週の併合安全性解析対象集団 142

[redacted]

表 50 - ADA 反応（陽性又は陰性）別の AE の概観－24 週の併合 ADA 解析対象集団 145

表 51 - ADA 反応（陽性又は陰性）別の AE（いずれかの群で 5%以上、プライマリーSOC 及び PT 別）－24 週の併合 ADA 解析対象集団 147

表 52 - ADA 反応（陽性又は陰性）別の AESI（PT）：過敏症（医学的レビュー済み）－24 週の併合 ADA 解析対象集団 149

表 53 - ADA 反応（陽性又は陰性）別の AESI（PT）：注射部位反応－24 週の併合 ADA 解析対象集団. 151

表 54 - AE の発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブの相対リスク：人口統計学的要因別部分集団－24 週の併合安全性解析対象集団 154

表 55 - AE の発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブの相対リスク：ベースライン時の血中好酸球数別部分集団－24 週の併合安全性解析対象集団 156

表 56 - AE の発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブの相対リスク：ベースライン時の疾患特性別部分集団－24 週の併合安全性解析対象集団 156

表 57 - 年齢カテゴリー別の AE の概観－24 週の併合安全性解析対象集団 158

表 58 - AD、喘息及び CRSwNP 患者対象試験での AE の比較 166

図　目　次

図 1 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる AE（2%以上の PT）の相対リスクの forest plot：プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w－24 週の併合安全性解析対象集団 88

図 2 - よく見られる AE（1%以上の PT）の相対リスクの forest plot：プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w－24 週の併合安全性解析対象集団 123

図 3 - 血中好酸球数のベースラインからの変化率の推移（各 Visit での中央値及び四分位範囲）－24 週の併合安全性解析対象集団 131

図 4 - 血中好酸球数の最大値の分布の box plot－24 週の併合安全性解析対象集団 132

図 5 - 血中好酸球数の最大値の shift plot－24 週の併合安全性解析対象集団 133

図 6 - ALT のピーク値に対する総ビリルビンのピーク値の散布図－24 週の併合安全性解析対象集団 140

[redacted]

略号と用語の定義

ACQ-6:	Asthma Control Questionnaire, 6-question version／喘息の管理に関するアンケート 6 項目
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
CIOMS:	Council for International Organization of Medical Sciences／国際医学団体協議会
CMQ:	Custom MedDRA Query／新たに構築した MedDRA 検索式
CRSsNP:	chronic rhinosinusitis without nasal polyposis／鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CT:	computerized tomography／コンピューター断層撮影
DBP:	diastolic blood pressure／拡張期血圧
EGPA:	eosinophilic granulomatosis with poyangiitis／好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
EU:	European Union／欧州連合
FEV_1:	forced expiratory volume in one second／1 秒量
HLGT:	high-level group term／高位グループ語
HLT:	high-level term／高位語
ICS:	inhaled corticosteroids／吸入ステロイド薬
IL:	interleukin／インターロイキン
ISS:	Integrated Summary of Safety
LABA:	long-acting beta2-agonist／長時間作用性 β2 刺激薬
LMK:	Lund-Mackay
MACE:	major adverse cardiac event
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
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
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
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
PCSA:	potentially clinically significant abnormality／臨床的に意味がある異常

[redacted]

PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
qw:	once weekly／毎週 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SBP:	systolic blood pressure／収縮期血圧
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬
SD:	standard deviation／標準偏差
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SNOT-22:	22-item sino-nasal outcome test／22 項目の副鼻腔に関する評価質問票
SOC:	system organ class／器官別大分類
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下に発現した有害事象
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
UPSIT:	University of Pennsylvania smell identification test／ペンシルベニア大学嗅覚識別検査
VAS:	visual analogue scale／ビジュアルアナログスケール

[redacted]

1　背景及び概観

1.1　緒言

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

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

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

CRSwNP は、最大で成人集団の 4%に認められ、喘息のような他の Type 2 炎症性疾患を併発することが多い。CRSwNP は、特により重度の患者では、症状が重く生活の質（QoL）が低下していることから、この疾患を診断し、評価し、治療することが臨床的に重要である(5)。喘息は CRSwNP 患者によく併発する Type 2 炎症性疾患であり(6)（CRSwNP 患者の 40%から 67%）(7)(8)(9)(10)(11)、こうした患者では、鼻茸の再発率が高く、ステロイド依存性で(12)、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。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 の三徴候が知られており、CRSwNP 患者における NSAID 過敏喘息（NSAID-ERD）の有病率は約 16%である(9)(13)(14)(15)。CRSwNP に関連するその他の併存疾患には、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎（AD）、慢性閉塞性肺疾患及び胃食道逆流性疾患などがある(16)(17)(18)(19)。

CRSwNP 患者でよく見られる合併症は、上気道感染及び中耳炎である。文献報告では、中耳炎の合併率は最大 50%であり(20)、伝音難聴を伴うことが多い(21)。未治療や診断されていない CRSwNP は、眼窩合併症（視力低下、眼球突出、複視、流涙症）や頭蓋内合併症を引き起こす可能性がある。鼻茸はまた、副鼻腔の流出路を閉塞し、粘液嚢胞形成を引き起こすこともある。

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、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、鼻茸を生じさせる根本的な要因である副鼻腔の炎症性疾患を治療することはできない。唯一の全身療法である SCS は、長期使用に伴う副作用がよく知られているため、間欠的にのみ使用される。その結果、本疾患を引き起こす根本的な炎症反応は既存治療では十分に抑制されず、不十分な治療効果、鼻茸の手術後の高い再発率、全体的な健康関連 QoL の低下をもたらす。したがって、本疾患を引き起こす Type 2 炎症を安全かつ効

果的に抑制することのできる治療法が必要とされている。CRSwNP の臨床症状全てを治療し、SCS 及び手術の必要性を最小限にし、併存疾患（特に喘息）の負荷を低減することのできる治療薬が期待されている。デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、インターロイキン（IL）-4 受容体 α サブユニット（IL-4Rα）に特異的に結合することにより、Type 2 炎症の重要な誘発因子であり CRSwNP に特徴的なエフェクター細胞（例：肥満細胞、好酸球、マクロファージ、リンパ球、上皮細胞、杯細胞）を動員する IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する。

本臨床的安全性の概要では、デュピルマブの CRSwNP 患者対象試験から得られた安全性データとして、第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の 24 週の治験薬投与期間の併合データに基づき評価した。これら 2 つの第 3 相試験における 24 週の併合解析期間外の更なる安全性データ及び第 2 相試験（ACT12340 試験）の安全性データは、安全性の結論を裏付けるため本概要に示す。

本申請のためのデータカットオフ日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。

1.2 公表文献

一般的な文献検索を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間で実施した。文献検索のデータベースは Medline 及び Embase とし、臨床及び非臨床の公表文献を検索した。

臨床及び非臨床の公表文献の検索語は、SAR231893、REGN668、dupilumab、pitrakinra、AMG317、SAR156597、lebrikizumab、tralokinumab、CAT-354、tezepelumab、MEDI9929、AMG 157、IL-4 遮断薬、IL-13 遮断薬及び aeroderm とした。さらに、忍容性、安全性、副作用、有害作用、有害事象、毒性、薬物相互作用、胚毒性、胎児毒性、生殖毒性、遺伝毒性、妊娠中の使用及び授乳の用語で選択した。

検索期間中に公表された臨床及び非臨床の文献及び学会要旨をレビューした結果、デュピルマブ使用に関連する可能性のある新たな重大な安全性上の問題は特定されなかった。

検索結果は10項に示す。

1.3 類薬の安全性情報

デュピルマブを除き、IL-4 及び IL-13 を共に阻害する既承認の薬剤はない。

1.4 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床安全性情報は AD 承認申請資料 Module 2.4 非臨床に関する概括評価に示した。本申請で新たな非臨床試験報告書は提出しなかった。デュピルマブのがん原性についての重要性に基づいた評価（weight-of-evidence）をアップデートし、Module 4.2.3.7.7 に Amended Carcinogenicity Risk Assessment として添付した。評価の結論として、IL-4Rα の阻害に関連する利用可能な公表文献、相同抗体 REGN1103 及び REGN646 を用いた動物毒性試験データから、デュピルマブはがんリスクを増加させないことが示されており、がん原性評価のための追加の非臨床試験は必要ないと判断している。なお、その他の非臨床試験データも含む文献検索については、1.2項に記述した。

[redacted]

2　医薬品への曝露

2.1　安全性評価に使用した試験

デュピルマブは Type 2 炎症性疾患、すなわち、成人及び思春期の気管支喘息（以下「喘息」、日本及び米国では承認取得済み、欧州連合［EU］等では承認審査中）、成人 AD（日本、米国、EU 等で承認取得済み）、小児 AD（海外で治験中）、小児気管支喘息（海外で治験中）、成人 CRSwNP（本申請）及び成人好酸球性食道炎（海外で治験中）の治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。全ての適応症にわたり、デュピルマブの安全性は継続的に評価され、デュピルマブの安全性データベースは、臨床試験でデュピルマブに曝露された 7412 名の患者から構成される。

CRSwNP 患者（18 歳以上）の治療を目的としたデュピルマブの臨床開発プログラムには、第 2 相プラセボ対照試験（ACT12340 試験）及び 2 つの第 3 相プラセボ対照試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）が含まれる。

全ての試験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。これらの試験の要約を以下及び表 1に示す。

- ACT12340 試験：第 2 相プルーフ・オブ・コンセプト試験。CRSwNP 患者を対象とし、モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（MFNS）による基礎治療下で、デュピルマブ 300 mg（Day 1 は初回用量として 600 mg）を毎週 1 回（qw）16 週間皮下投与したときの効果を評価した。
- EFC14146 試験：第 3 相試験。CRSwNP 患者を対象とし、MFNS による基礎治療下で、デュピルマブ 300 mg を隔週 1 回（q2w）24 週間皮下投与したときの効果を評価した。
- EFC14280 試験：第 3 相試験。CRSwNP 患者を対象とし、MFNS による基礎治療下で、デュピルマブ 300 mg を q2w で 52 週間皮下投与、又は 24 週まで q2w その後 52 週まで 4 週毎に 1 回（q4w）皮下投与したときの効果を評価した。

申請適応症の根拠となる安全性データを提供する全ての第 2/3 相試験の一覧を Module 5.2 全臨床試験一覧に示した。各試験の詳細については、治験実施計画書、統計解析計画書（SAP）及び治験総括報告書（CSR）に記述した。

[redacted]

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

試験番号／申請時の試験状況	主な試験目的	投与期間／後観察期間	ランダム化された患者数／投与された患者数[a]
第 2 相試験			
ACT12340 完了	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)
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[b]	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)[c]

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

a 本申請のためのデータカットオフ日（20[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。

進行中の試験

EFC14146 試験（276 名）及び EFC14280 試験（448 名）の全てのランダム化された患者は、各試験の主要なデータベースロック時に、それぞれ 24 週間及び 52 週間の治験薬投与期間を完了した（又は治験薬の投与を中止した）。さらに、EFC14146 試験の全てのランダム化された患者（276 名）は 24 週間の後観察期間を完了（又は治験を中止）し、EFC14280 試験の患者（260 名）は試験に登録された時期によって 12 週間の安全性の後観察期間を継続中であった。

[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から本申請のデータカットオフ日である20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの間に報告された予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）を、本概要に示す。

他の適応症（AD、喘息、好酸球性食道炎及びアレルギーなど）を対象とした進行中の第2/3相試験において、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告されたSUSARは3.4項に示す。該当する患者の国際医学団体協議会（CIOMS）フォームをModule 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety（ISS）[Appendix 2]に示した。

新たに報告されたSUSARは1名のみであり、進行中の喘息患者対象試験で認められた（3.4項）。

2.2 安全性データの構成

安全性解析は、第3相試験であるEFC14146試験及びEFC14280試験でデュピルマブ300 mg q2wを24週間投与された成人CRSwNP患者の併合データを用いて行った。本概要では、24週間の併合データを「安全性プール」と称する。併合解析に関する詳細は2.4.2項に示す。

ACT12340試験は、限られた患者数（デュピルマブ群として30名）でより短期の治験薬投与期間（16週）による第2相プルーフ・オブ・コンセプト試験であり、第3相試験では評価していない用法・用量（デュピルマブをDay 1に初回用量として600 mg投与後、300 mgを毎週1回［qw］投与）を用いたため、安全性プールに含めなかった。ACT12340試験の全ての安全性データはCSRに記載されている（AD承認申請資料Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。本概要では、ACT12340試験の安全性所見の要約を2.5.3項に示す。

本概要では、安全性プールデータとともに、補助的な安全性データ（デュピルマブの長期投与［52週間］データを含む）についても以下の構成で提供する。

1. EFC14280試験の長期安全性データ（52週間投与）並びにEFC14146試験及びEFC14280試験の後観察期間のデータは、各試験のCSRに記述した。本概要では要約を2.5.1項及び2.5.2項に示す。
2. ACT12340試験の安全性所見の要約を2.5.3項に示す。
3. EFC14280試験の12週間の後観察期間を継続中の患者で報告されたSUSAR、及び他の適応症（AD、喘息、好酸球性食道炎、アレルギー）の進行中の試験で報告されたSUSARを3.4項に示す。
4. 他の患者集団（AD、喘息、好酸球性食道炎）を対象とした完了した試験の安全性の要約を9項に示す。

2.3 市販後データ

デュピルマブはCRSwNP患者の治療薬としては承認されていない。

デュピルマブは、外用療法では十分なコントロールが行えない、又は外用療法が推奨されない、中等症から重症のAD患者の治療薬として、2017年3月に米国食品医薬品局により承認された。続いて、

[redacted]

EU（2017年9月）、日本（2018年1月）及びその他の各国でも、デュピルマブの成人ADを適応症とした承認が得られている。

デュピルマブはまた、12歳以上の好酸球性又は経口ステロイド薬依存性の中等症から重症喘息患者における追加維持療法薬として、2018年10月に米国食品医薬品局により承認された。

AD患者における市販後調査のデータは、各規制当局に提出した最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告に示した（8項）。

2.4 評価方法

本項では、デュピルマブのCRSwNP患者対象第3相試験（EFC14146試験及びEFC14280試験）を通して実施された統計解析及びデータの併合方針を示す。安全性データの併合解析及び部分集団解析に関する統計手法、定義及びデータの取扱い規則の詳細はSAPに記載した（Module 5.3.5.3 [ISS SAP]）。

2.4.1 安全性評価項目及びその定義

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

臨床的に意味がある異常（PCSA）とは、文献調査に基づいて事前に定義された基準／閾値に従って治験依頼者が医学的に重要と判断した異常値、また、臨床検査及びバイタルサインについては治験依頼者が定義した異常値と定義した。成人（18歳以上）の異常値の基準はSAP（Module 5.3.5.3 [ISS SAP]）に示した。

2.4.2 併合解析

安全性の総合評価は、CRSwNP患者を対象としたデュピルマブの主要な第3相試験（EFC14146試験及びEFC14280試験）で治験薬を投与された全ての患者の投与後24週までのデータを含む安全性プールを用いて行った（表2）。

表2 - 24週間の安全性併合解析に含まれるプラセボ対照データ

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

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

2.4.3 データ解析

2.4.3.1 併合解析対象集団

安全性プールの解析は、曝露の程度にかかわらず、治験薬の投与を受けた全ての患者と定義された**安全性解析対象集団**を用いて実施した。ランダム化で割り付けられた投与群／投与方法と異なる投与を受けた患者では、実際に投与された群として安全性解析を実施した（「as treated」）。さらに、治験薬を実際に投与されたか不明の患者は、ランダム化された投与群として安全性解析対象集団に含めた。

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

安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定において欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を **ADA 解析対象集団**とした。患者は、実際に投与された群として解析された。

ADA 解析対象集団のうち、ADA 陰性患者又は ADA 陽性で治験薬の初回投与後の中和抗体（NAb）測定において欠測でない NAb 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を **NAb 解析対象集団**とした。患者は、実際に投与された群として解析された。

2.4.3.2 一般的な統計手法

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

安全性データの併合解析のための観察期間を以下に示す。これらの期間は、24 週の併合安全性解析対象集団のみに設定した期間であり、個々の試験で設定した期間と異なる（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 8.7.3.6]及び EFC14280 [Section 8.7.3.6]）。併合解析結果は、24 週の治験薬投与期間の解析された投与群別に提示する。

スクリーニング期間：同意取得から治験薬の初回投与までの期間。

治験薬投与期間：治験薬の初回投与からどちらか早い方までの期間。

- Day 169（Week 24）、又は
- 治験薬の最終投与後 98 日

Post-treatment 期間：該当する場合（治験薬の投与を Week 8 時点又はそれよりも前に中止した患者のみ）、治験薬投与期間終了日の翌日から Day 169（Week 24）までの期間。例として、治験薬の最終投与が 24 週の治験薬投与期間の Week 4 に行われた場合、Week 18 から Week 24 までに報告された事象は、24 週の併合安全性解析では投与後（Post-treatment）の事象とみなされることとした。

安全性プールにおいて、治験薬投与期間前（スクリーニング期間）又は Post-treatment 期間に発現した事象は、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.5.1]及び[Appendix 1.4.6.1]に示した。

治験薬の初回投与前のデータ（例、人口統計学的特性）は、全集団（All）でも要約した。

安全性解析は、患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、曝露の程度、AE、臨床検査値、バイタルサイン及び免疫原性に対して行った。EFC14280 試験では、心電図検査はベースライン時及び Week 52 時点のみに行うこととしため、心電図データは併合解析に含めず、各試験の CSR で報告した。安全性評価は、主に個々の値の臨床的レビューと記述統計量に基づき行った。

2.4.3.3 患者の内訳

ランダム化された患者集団は、ランダム化のプロセスに基づき被験者番号及び治験薬キット番号が割り当てられ、治験薬キットが使用されたか否かにかかわらず、対話型応答システムのデータベースに記録された全ての患者と定義した。

患者の内訳を、表 11に示したカテゴリー別に要約した。全てのカテゴリーの患者の割合は、各投与群の安全性解析対象集団の患者数を分母として算出した。

何らかの理由及び AE による治験薬の投与中止までの時間を、Kaplan-Meier plot を用いて検討した。治験薬の投与中止までの時間は、治験薬の初回投与日から最終投与日の 14 日後とした。累積発生率（すなわち、Kaplan-Meier plot）のグラフを投与群別に示す。24 週で治験薬投与を完了した患者は、最小限の終了日（通常は治験薬の最終投与日+14 日）又は 24 週で打ち切られた。AE 以外の理由で治験薬の投与を中止された患者にも、AE による治験薬の投与中止までの時間の解析に用いられた方法が適用された。EFC14280 試験で 24 週を超えて治験薬の投与を継続した患者は、併合解析では 24 週の治験薬投与を完了したとみなされた。

2.4.3.4 人口統計学的及び基準値特性

患者の人口統計学的特性、ベースライン特性、病歴／手術歴、前治療薬及び併用薬について、投与群別に要約した。連続変数（年齢及び体重など）は記述統計量（数、平均値、中央値、標準偏差［SD］、最小値及び最大値）で要約した。離散変数（性別及び人種など）は、数及び割合で要約した。要約したカテゴリーは Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

2.4.3.5 前治療薬及び併用薬／併用療法

治験実施計画書で規定されたスクリーニング前の期間内及び試験終了までに使用された治療薬は、鼻噴霧用ステロイド薬も含め、全て記録した。

- 前治療薬は、治験薬の初回投与前（すなわち、スクリーニング期間中）に使用された治療薬である。前治療薬は、初回投与前に中止されたもの、又は治験薬投与中に継続されたものがある。
- 併用薬は、治験薬と同時（すなわち、治験薬投与期間中）に使用された全ての治療薬である。併用薬には、治験薬投与期間も継続された前治療薬又は治験薬投与期間に新たに開始された治療薬が含まれる。日付の算出方法（例えば、日付が不明の場合の補完方法）は、各試験の方法と同じである。
- 投与後治療薬は、該当する場合、Post-treatment 期間に使用された治療薬である。

[redacted]

MFNS 及び喘息を合併する患者は喘息の長期管理薬についても、別途要約した（Module 5.3.5.3 [ISS SAP]）。

2.4.3.6 曝露状況

安全性プールでの 24 週の治験薬投与期間中の治験薬曝露の程度は、予定外の投与中断に関係なく、最終投与日－初回投与日＋14 日と定義される治験薬曝露期間別に要約した。

治験薬曝露期間は、定量的変数（数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）及び 4 週間隔のカテゴリー（各カテゴリーの患者数及び割合、カテゴリーの累積患者数及び割合）で記述的に要約した。カテゴリーは、0～4 週、4～8 週、8～12 週、12～16 週、16～20 週及び 20～24 週とした。

2.4.3.7 有害事象

2.4.3.7.1 定義及び一般的規則

2.4.3.2項に示したとおり、スクリーニング期間、治験薬投与期間及び Post-treatment 期間に発現、悪化又は重篤となった AE を、それぞれ Pre-treatment、Treatment period 及び Post-treatment の AE と定義した。AE の発現日（発現、悪化、又は重篤となった日）が不完全な場合、補完アルゴリズムを使用して、Pre-treatment AE、Treatment period AE、又は Post-treatment AE として分類する。このアルゴリズムは保守的であり、Pre-treatment 又は Post-treatment を決定する明確な情報がない限り、AE を Treatment period AE（すなわち、24 週までの治験薬投与下に発現した AE）として分類する。

AE の発現頻度表は、各投与群で AE を発現した患者数及び割合を提示した。同一の患者に同一事象が複数回発現した場合は、その事象は当該患者で 1 回のみカウントした（発現時期の解析では初回発現を用い、重症度は最も悪化した重症度でカウントし、転帰は最終的な転帰でカウントした）。割合の算出に用いた分母は、特に明記しない限り、各投与群の安全性解析対象集団とした。

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

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

2.4.3.7.2 有害事象

AE の要約として、24 週の治験薬投与期間の AE、重度の AE（治験責任医師判断）、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、治験責任医師により治験薬との関連があると判定された AE、死亡に至った AE が認められた患者数及び割合を示した。

全ての SAE、死亡、治験薬の投与中止に至った AE、AESI 及び特定 AE グループについては、治験薬投与の状態を示すフラグを付けた一覧表を提示した。

デュピルマブの安全性プロファイルをより特徴づけるために、よく見られる AE（いずれかの投与群で 1%以上の基本語［PT］）の発現割合を、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の相対リスク（95% CI：試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定）と共に算出した。また、Forest plot

も提示した。さらに、発現割合が 2%以上の PT のうち、1 群での発現割合が他群に比べ 1%以上高かった AE についても、同様の解析を行った。

2.4.3.7.3 死亡

24 週の治験薬投与期間では死亡は報告されなかった。24 週の併合解析期間外で死亡が 2 名に認められた。これらの患者について3.1.5項に示す。

2.4.3.7.4 重篤な有害事象

24 週の治験薬投与期間の SAE の要約として、全ての SAE、よく見られる SAE（いずれかの投与群で 1%以上の PT と定義）及び因果関係（治験責任医師の判断による）別の SAE を含めた。

2.4.3.7.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

曝露期間ごとの治験薬の投与中止に至った AE を発現した患者数及び割合の要約を示した。Kaplan-Meier plot による累積発生率の推定値を期間別（2 ヵ月間隔）の発生率と共に示した。期間別の発生率について、分子は規定した期間に事象を発現した患者数とし、分母はその期間の開始時に曝露された患者数とした。

2.4.3.7.6 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

AESI は、薬理学的特性、デュピルマブの作用機序、AD 患者及び喘息患者を対象とした臨床開発プログラムでのデュピルマブの AE プロファイルに基づき、本開発プログラムにおいてプロスペクティブに特定された。治療用タンパク質の投与は、急性アレルギー反応及びアナフィラキシー反応、皮下投与による局所部位反応、又は ADA 産生といった全身性反応のリスクがある。デュピルマブは完全ヒトモノクローナル抗体であり、ヒト化抗体又はキメラ抗体よりも急性アレルギー反応を起こす可能性は低いと考えられるが、CRSwNP 臨床開発プログラムの間、全ての全身性過敏症反応を監視し、記録及び評価した。AD 及び喘息開発プログラムで現在までに観察されたデュピルマブの安全性プロファイルに基づき、結膜炎及び好酸球増加症の AE が前向きに特定され、CRSwNP 試験で評価された。重篤な心血管イベントと全ての死亡は、心血管に関する安全性を評価するために独立した外部心臓専門医によって major adverse cardiac event（MACE）に分類された。

IL-4/IL-13 に関する生物学的知見から、デュピルマブがこれらのサイトカインのシグナル伝達を遮断することによって、細菌又はウイルス感染に対する宿主防御、若しくは悪性腫瘍に対する宿主免疫学的監視に重要な宿主 T 細胞又は B 細胞機能を損なう免疫抑制効果を誘発する可能性は低いことが示唆されている。CRSwNP 試験に登録された患者は毎日の鼻噴霧用ステロイド薬を使用しており、経口ステロイド薬の投与を必要とすることもあったため、日和見感染についても綿密に調査された。しかし、ヘルパーT（Th）-2 炎症反応は蠕虫及び寄生虫感染に対する身体反応に重要であるため、デュピルマブの臨床プログラムからこうした感染症の危険性が高い患者は除外した。

潜在的リスクの評価を進めるために、表 3に定義した AESI 及び特定 AE グループを評価した。AESI 及び特定 AE グループはあらかじめ規定した検索基準を用いてデータベースにフラグを付けられ、AESI の一部のカテゴリーは医学的レビューも行われた。利用可能な場合、検索には国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）が使用された。適切な SMQ が利用できない場合は、治験依頼者が定義した検索基準を用いた。一般的及び特異的な AE フォームで収集された全ての AE を検索した。

表 3 - AESI 及び特定 AE グループの検索基準

AE グループ	基準
AESI	
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書 第 20.0 版）：アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語、及びアルゴリズムの基準に合致した 2 つ以上の基本語の発現（互いの事象発現は 24 時間以内）に基づきプログラムで特定された患者を含む。後者の場合、アルゴリズムで特定された患者をアナフィラキシー反応であるかを最終決定するために、互いの事象の発現時期及び治験薬の投与時期を考慮して盲検下で医学的レビューを行った。
過敏症（医学的レビュー済み）	過敏症の狭域 SMQ（20000214）で、AE 治療／対処療法=「Y」、又は治験薬に対する措置=「治験薬の投与中止」、又は治験薬に対する措置=「治験薬投与中断」のいずれかに該当し、関連する全身性過敏症事象を選択するため、盲検下で医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行った。
注射部位反応（重篤／重度）	HLT =「注射部位反応」で、重篤なもの又は重症度が重度で 24 時間以上持続したもの
感染症（重篤／重度）	プライマリーSOC =「感染症および寄生虫症」で重篤なもの又は重症度が重度のもの
寄生虫感染	eCRF Infection Defined as AESI Complementary Form の感染型「寄生性」をチェックされたもの
日和見感染	eCRF Infection Defined as AESI Complementary Form の感染型「日和見」をチェックされたもの
薬物関連肝障害	薬剤に関連する肝障害ー狭域 SMQ の包括的検索（20000006）
妊娠	プライマリーSOC「妊娠、産褥および周産期の状態」又は PT（妊娠流産、妊娠反応偽陰性、妊娠反応陽性、尿妊娠反応陽性、異所性妊娠中絶）
治験薬／非治験薬の症候性過量投与	eCRF「有害事象」の質問「この事象は治験薬の症候性過量投与ですか？」又は「この事象は非治験薬の症候性過量投与ですか？」に「はい」と回答
特定 AE グループ	
注射部位反応	HLT =「注射部位反応」
悪性腫瘍	Sub-SMQ（20000091）- 悪性腫瘍又は規定されていない腫瘍
自殺行為	PT =「自殺既遂」、「自殺念慮」、「希死念慮を有するうつ病」、「自殺行為」、「自殺企図」
パートナーの妊娠	PT =「パートナーの妊娠」、「パートナーの自然流産」

[redacted]

AE グループ	基準
鼻出血	PT =「鼻出血」
結膜炎（狭域）	PT =「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」、「細菌性結膜炎」、「ウイルス性結膜炎」、「アトピー性角結膜炎」
結膜炎（広域）	PT =「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」、「細菌性結膜炎」、「ウイルス性結膜炎」、「アトピー性角結膜炎」、「眼瞼炎」、「眼乾燥」、「眼刺激」、「眼そう痒症」、「流涙増加」、「眼脂」、「眼の異物感」、「羞明」、「眼球乾燥症」、「眼充血」、「結膜充血」
好酸球増加症	HLT =「好酸球障害」又は PT =「好酸球数増加」

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

24 週の治験薬投与期間の AE、SAE、及び治験薬の投与中止に至った AE が認められた患者数及び割合を、AE のカテゴリー（AESI 又は特定 AE グループ）及びカテゴリー内の PT で要約し、デュピルマブ 300 mg q2w 群の PT の頻度の降順で示した。

さらに、各 AESI 及び特定 AE グループについて、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の相対リスク（95% CI：試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定）及びリスクの差（95% CI：試験を層別因子とした Miettinen and Nurminen 法［1985］を用いて構築）を算出し、forest plot を提示した。

十分な発現件数を有する各 AESI 及び特定 AE グループについて、発現の経時推移を示すため Kaplan-Meier plot を作成した。AE 発現日が不完全な場合、可能な限り最も早い AE 発現日と投与開始日の最大値を用いた。AE 発現日が完全に欠測していた場合、投与開始日を用いた。

重篤な又は重度の注射部位反応、鼻出血、好酸球増加症などの特定の AESI／特定 AE グループのカテゴリーについて、Swimmer plot を示した。

注射部位反応については、以下の要約も含めた。

- 注射部位反応の件数に関する記述統計量、1 回以上注射部位反応を発現した患者数及び割合、注射部位反応を発現した回数別の患者数及び割合
- 注射回数別の初回の注射部位反応を発現した患者数及び割合

好酸球増加症に関連する可能性のある他の臨床事象の発現頻度を評価するために、デュピルマブを投与された患者における AE を、好酸球増加症関連の事象発現状況別に要約した。すなわち、好酸球増加症の AE が認められた患者及び好酸球増加症の AE が認められなかった患者別に要約した。SAE についても同様に要約した。

AESI 及び特定 AE グループの詳細については、Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

[redacted]

2.4.3.7.7 心血管系の重篤な有害事象

デュピルマブ投与に関連する可能性のある重篤な心血管イベントを監視するため、CRSwNP プログラムの試験において、独立した心臓専門医による重篤な潜在的心血管イベントのレビューをプロスペクティブに実施した。

重篤な潜在的心血管イベントを特定するため、以下に示した基準を用いて、CRSwNP 患者の安全性データベースの広域検索を行った。

- 治験薬投与前及び治験薬投与下（個々の試験での定義に従う）に発現した SAE
  - 心臓障害のプライマリー器官別大分類（SOC）
  - 神経系障害のプライマリーSOC
  - 血管障害のプライマリーSOC
  - 肺塞栓症の PT
- 原因や時期にかかわらず、転帰が死亡の事象

上記検索基準に基づく事象の発現頻度を、以下の患者集団において投与群ごとにプライマリーSOC 及び PT 別に要約した。

- 24 週の併合安全性解析対象集団（24 週の治験薬投与期間の事象）
- EFC14146 試験の安全性解析対象集団（治験薬投与下に発現した事象）
- EFC14280 試験の安全性解析対象集団（治験薬投与下に発現した事象）

この検索で特定された全ての患者は、独立した外部専門家による盲検下レビューを受けた。判定手順は、Cardiac Oversight Committee Manual に記述した。

独立した外部専門家レビューに提出された全ての潜在的心血管イベントについて、最終的な判定結果を含めた一覧を作成し、要約した。外部専門家による心血管イベントの分類後に解析を行った。

心血管イベントと判定された事象は、以下の複合エンドポイントに従って評価された。

- MACE：心血管死、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中
- MACE + 不安定狭心症による入院（緊急血行再建の有無を問わない）
  注意：不安定狭心症による入院（緊急血行再建の有無を問わない）の定義は、不安定狭心症の事象（緊急血行再建の有無を問わない）と分類され、臨床データベースでの重篤度基準が入院と報告されたものとした。
- 心血管系と判定されたあらゆる事象

[redacted]

重篤な心血管イベントと分類された事象の発現頻度を、個々の事象及び複合エンドポイントについて、以下の患者集団において投与群ごとに要約した。

- 24 週の併合安全性解析対象集団（24 週の治験薬投与期間の事象）
- EFC14146 試験の安全性解析対象集団（治験薬投与下に発現した事象）
- EFC14280 試験の安全性解析対象集団（治験薬投与下に発現した事象）
- EFC14146 試験＋EFC14280 試験の安全性解析対象集団（各試験での全治験薬投与期間に発現した事象を統合）

2 つの第 3 相試験は試験期間が異なるため、EFC14146 試験及び EFC14280 試験を併合した安全性解析対象集団について、曝露補正した要約として 100 人年当たりの発現患者数も示した。

治験薬投与前、Post-treatment 期間／治験薬投与下、及び試験終了後の事象については、別途記述した。

2.4.3.7.8 治験薬投与前及び Post-treatment 期間の有害事象

治験薬投与前及び Post-treatment 期間に発現した AE は、24 週の治験薬投与期間の AE と同様に、プライマリーSOC、高位グループ語（HLGT）、高位語（HLT）及び PT 別に要約した。

2.4.3.8 臨床検査値

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

臨床検査項目を治験薬投与期間の各予定来院時点及び試験の評価項目ごとに投与群別に要約した。24 週の治験薬投与期間のいずれかの時点で PCSA が 1 件以上発現した患者数及び割合について、項目及び投与群別に、ベースライン値にかかわらない要約及びベースライン時の状態のカテゴリーごとの要約を提示した。

さらに、肝毒性及び血中好酸球について特別な評価を行った（4.2.5項及び4.1.3項）。実施した解析の詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

2.4.3.9 バイタルサイン

バイタルサイン検査項目は収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、心拍数、呼吸数、体温及び体重とした。バイタルサインの各検査項目について、記述統計量（検査値及びベースラインからの変化量）を治験薬投与期間の各予定来院時点及び試験の評価項目ごとに投与群別に要約した。

[redacted]

24 週の治験薬投与期間のいずれかの時点でバイタルサイン検査項目の PCSA が 1 件以上発現した患者数及び割合について、投与群別に、ベースライン値に関わらない要約及びベースライン時の状態のカテゴリー（PCSA 基準により正常／欠測及び異常）ごとの要約を提示した。

バイタルサインの解析に関する更なる詳細は Module 5.3.5.3 [ISS SAP]に示した。

2.4.4 特別な患者集団及び部分集団における安全性

2.4.4.1 内因性要因

24 週の治験薬投与期間の AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループの発現頻度に対する患者のベースライン特性の影響を、以下に示す内因性要因別に評価した。各投与群における発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w 群の相対リスク（95% CI：試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定）を内因性要因ごとに要約した。Forest plot も提示した。

内因性要因は、年齢（18 歳以上 64 歳以下、65 歳以上）、性別、人種、民族、体重（70 kg 未満、70 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）、体格指数（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）、鼻茸の手術歴（有無）、喘息の既往歴（有無）、喘息又は NSAID-ERD の既往歴（有無）、NSAID-ERD の既往歴（有無）、ベースライン時の血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満及び 0.3 Giga/L 以上、0.5 Giga/L 未満及び 0.5 Giga/L 以上）とした。

ベースライン時の喘息及び NSAID-ERD の情報は、電子症例報告書の既往歴から収集した。

2.4.4.2 外因性要因

24 週の治験薬投与期間の AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループの発現頻度について、上述した内因性要因に対する評価と同じ方法で、地域（東ヨーロッパ、西洋諸国、アジア、ラテンアメリカ）及びテリトリー（北米、EU、Rest of World）の外因性要因別に評価した。

2.4.4.3 高齢者

更なる安全性として、65 歳未満、65 歳以上 74 歳以下、75 歳以上 84 歳以下、85 歳以上の患者で要約した。24 週の治験薬投与期間の AE、SAE（全体及び SAE の基準別）、治験薬の投与中止に至った AE、死亡に至った AE、プライマリーSOC 別 AE、AESI、特定 AE グループのカテゴリー別 AE について要約し、発現患者数及び割合を示した。なお、65 歳以上の年齢層は内因性要因の項（2.4.4.1項）に記述した。

2.4.4.4 過量投与

治験薬及び非治験薬の過量投与（重篤又は非重篤）を以下のように定義した。

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

[redacted]

- 非治験薬の過量投与（偶発的又は意図的）は、治験責任医師により疑われた又は患者が自発的に通知し、予定した投与間隔内で予定用量の少なくとも2倍を投与された事象と定義される（すなわちMFNSでは800 µg/day又は16噴霧／日以上）。

偶発的又は意図的な過量投与で症状がある場合（重篤の基準を満たしていなくとも）、治験依頼者へ直ちに通知されることとした（すなわち、1営業日以内）。

報告は、「症候性過量投与」、「治験薬の過量投与」又は「非治験薬の過量投与」に対する肯定的な回答を用いた。

2.4.4.5 妊娠及び授乳時

妊娠又は授乳中の女性は臨床試験から除外した。全ての被験者は試験参加中の避妊に同意することとされた。また、妊娠可能な女性被験者は、試験期間及び治験薬の最終投与後12週間は効果的な方法で避妊を行うこととされた。

女性被験者又は男性被験者の女性パートナーが治験薬投与中に妊娠と診断された場合には、直ちに治験依頼者の安全性担当部門に報告することとした。全ての報告された患者を7.3項に示す。

2.4.5 抗薬物抗体

抗薬物抗体（ADA）の変数は、状態（陰性又は陽性）及び経時的な抗体価とした。第3相試験では、ADA反応陽性の検体は、さらに中和抗体（NAb）の有無を確認した。ADA反応陰性の検体はNAbの解析は行わず、これらの検体のNAbの結果は陰性と設定した。

ADA/NAbデータは、Week 24までに得られたADA検体を有する併合ADA/NAb解析対象集団に基づき要約した。

2.4.5.1 抗薬物抗体の発現

本項に示すADA発現率は、Week 24までに得られたADA検体を有する併合ADA解析対象集団に基づき要約した。結果は[Module 2.7.2]に示した。来院ごとの要約は、Week 8、16及び24時点とした。来院ごとのデータを提示しない全体的な要約については、特に明記しない限り、Week 24までの全ての利用可能なデータを使用した。

以下について要約した。

<u>ベースライン時のADA反応の要約</u>

以下の患者数及び割合：

- ADA解析対象集団におけるADA陽性
- NAb解析対象集団におけるNAb陽性
- 抗体価（数、中央値、25%四分位［Q1］、75%四分位［Q3］、最小値、最大値）
- ADA解析対象集団におけるADA陰性

- NAb 解析対象集団における NAb 陰性

投与群ごとの治験薬投与期間の ADA 及び NAb 反応カテゴリーの要約

以下の患者数及び割合：

- 既存の免疫反応
- 治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応
  - ベースライン後の抗体価のカテゴリーの最高値（低、中程度、高）
  - 持続性反応
    - ベースライン後の抗体価のカテゴリーの最高値（低、中程度、高）
  - 判定不能な反応
    - ベースライン後の抗体価のカテゴリーの最高値（低、中程度、高）
  - 一過性反応
    - ベースライン後の抗体価のカテゴリーの最高値（低、中程度、高）
- 治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応
  - ベースライン後の抗体価のカテゴリーの最高値（低、中程度、高）
- ADA 陽性反応（治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応、又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応のいずれか）
  - ベースライン後の抗体価のカテゴリーの最高値（低、中程度、高）
- ADA 陰性反応（治験薬投与下に発現又は増強した ADA 陽性反応のいずれにも該当しない）
- NAb 解析対象集団における NAb 陽性
  - 既存の免疫反応
  - 持続性反応
  - 非持続性反応（判定不能な反応＋一過性反応）
  - ベースライン後の抗体価のカテゴリーの最高値（低、中程度、高）
- NAb 解析対象集団における NAb 陰性

記述統計量：

- 以下の患者のベースライン後の抗体価（数、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値）
  - 治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応

[redacted]

- 持続性反応
- 判定不能な反応
- 一過性反応

- 治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応

投与群別の来院ごとの要約及びプロット（解析時点）

以下の患者数及び割合：

- ADA 陽性反応（治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応、又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応のいずれか）
- ADA 陰性反応（治験薬投与下に発現又は増強した ADA 陽性反応のいずれにも該当しない）
- NAb 陽性
- NAb 陰性
- 抗体価のカテゴリー（低、中程度、高）

抗体価の記述統計量（数、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値）及び ADA 陽性（治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応、又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応のいずれか）の患者の割合の plot を提示する。

EFC14280 試験での Week 52 までの ADA データ及びデュピルマブ q2w から q4w に切り替えられた患者の ADA データは、2.5.2項に示す。

2.4.5.2 免疫原性と安全性の関連

免疫原性及び曝露

ADA 変数及び機能性デュピルマブ血清中濃度の関連について、[Module 2.7.2]で検討した。機能性デュピルマブ血清中濃度の経時変化を ADA/NAb の有無別及び抗体価の最大値カテゴリー別に提示する（spaghetti plot）ことで、個々のデュピルマブ血清中濃度を評価した。

免疫原性及び安全性

安全性解析として、24 週の治験薬投与期間の AE の発現と ADA 陽性、ADA 陰性、持続性の ADA 陽性反応、NAb 陽性、ベースライン後の抗体価の最高値（低、中程度、高）との関連を検討した（反応の定義は13.1項）。

24 週の治験薬投与期間の以下の AE の発現患者数及び割合について、ADA 反応のカテゴリーごとに投与群別に要約した。

[redacted]

- アナフィラキシー反応（AESI）
- 過敏症（医学的レビュー済み）
- 重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応
- 注射部位反応（HLT）
- AE
- AE（いずれかの投与群で 5%以上の発現）
- SAE
- 重度の AE
- 治験薬の投与中止に至った AE

AESI 及び注射部位反応については、AE カテゴリーごとに PT 別に要約した。AE カテゴリー内の PT をデュピルマブ群での発現頻度の降順に示した。

その他の AE については、プライマリーSOC 及び PT 別に要約した。SOC を国際合意順で、SOC 内の PT をデュピルマブ 300 mg q2w 群の発現頻度の降順に示した。

2.4.6 デュピルマブと関連性のある有害事象

安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）を対象とし、デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）の主要な評価を実施した。24 週の併合安全性解析対象集団（722 名）における個々の PT 及び特定 AE グループ（事前に規定した SMQ／新たに構築した MedDRA 検索式［CMQ］）に基づいて解析した。多段階式のプロセスで ADR を選択した。AE の発現割合に基づき、デュピルマブ群での発現割合が 1%以上で、プラセボ群との差が 1%以上の PT を選択した。次に、プラセボに対する相対リスクの 95% CI の下限が 1 を超える PT から ADR を導き出した。そして、死に至る転帰、重篤性及び重症度の基準で選択し、続いて治験薬投与への影響（すなわち、投与中止に至ったもの）により、ADR を選択した。

さらに、相対リスクの 95% CI の下限が 1 未満の稀な PT、又はデュピルマブの他のプログラムで ADR と特定された PT についても、上記基準に基づき CRSwNP 患者の ADR として含めることができる。

2.5 試験の記述

主要な試験である EFC14146 試験及び EFC14280 試験については、個々の試験結果の要約として、患者の内訳、人口統計学的特性、治験薬の曝露状況、安全性所見及び ADA 結果を、それぞれ2.5.1項及び2.5.2項に示す。第 2 相 ACT12340 試験の要約は、2.5.3項に示す。

全てのデータの詳細は、個々の CSR に示した（Module 5.3.5.1 [EFC14146], [EFC14280]、AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

[redacted]

2.5.1 EFC14146 試験

EFC14146 試験は、CRSwNP 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 q2w の有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、24 週間、プラセボ対照試験であった（表 1）。

2.5.1.1 試験デザイン

試験デザインは Module 2.7.3 [1.2.2 項]に、統計手法は CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 8.7]）。

2.5.1.2 患者の内訳

143 名の患者がデュピルマブ 300 mg q2w 群に、133 名がプラセボ群にランダム化された。本試験でランダム化された患者 276 名のうち、263 名が 24 週間の治験薬投与を完了した。Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者は 12 名（4.3%）、48 週間の試験期間中に中止した患者は 13 名（4.7%）であった。デュピルマブ 300 mg q2w 群にランダム化された患者 1 名は治験薬を投与されなかった。

全体的に、Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ群で 3.5%（5 名）であり、プラセボ群の 5.3%（7 名）より低かった。Week 24 までの投与中止の主な理由は、有害事象（デュピルマブ群 5 名［3.5%］、プラセボ群 3 名［2.3%］）及び「その他の理由」（プラセボ群 3 名［2.3%］）であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 9.1]）。

2.5.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

ランダム化された集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、デュピルマブ群とプラセボ群で概ね同様であった。ランダム化された集団全体の平均年齢は 50.49 歳（範囲：22～85 歳）で、65 歳以上の患者は 15.6%であった。半数を超える患者（158 名、57.2%）が男性であり、ほとんどの患者（95.7%）は白人で、アジア人は 0.4%、黒人は 3.3%であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table14]）。

2.5.1.4 鼻茸及び副鼻腔炎の病歴

鼻茸の病歴はデュピルマブ群及びプラセボ群で同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 15]）。

CRSwNP 診断後の平均罹病期間は 11.11 年（範囲：0.2～42.5 年）であった。発症時の平均年齢は 39.48 歳であった。71.7%の患者が鼻茸手術歴を有し、患者当たりの過去の手術回数は 1～11 回であった。鼻茸手術歴のある 198 名の患者において、最も多い手術回数は 1 回（45.5%）であり、3 回以上手術を受けた患者は 31.3%であった。直近の鼻茸手術からの平均期間は 5.74 年（範囲：0.6～34.5 年）であった。除外基準に従い、ランダム化前 6 ヵ月以内に鼻茸手術を受けた患者はいなかった。

ランダム化前 2 年間に、SCS 投与を 1 回以上受けていた患者は 64.9%であった。過去 2 年間の SCS 投与について、完全な日付の記録がある患者における SCS の平均投与日数は 14.44 日（範囲：1～135 日）であった。SCS 投与の平均回数は 1.44 回（範囲：1～6 回）であった。SCS 投与回数は、投与中断

が 7 日未満の場合は治療が継続しているとみなされた。過去 2 年間に SCS 投与を 5 回以上行った患者は少なかった（1.1%）。SCS の使用歴は投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 15]）。

ほぼ全ての患者は鼻茸と共に副鼻腔炎の慢性症状（鼻閉、鼻漏、嗅覚障害）があり、患者の 99.3%はスクリーニングの 8 週前に 2 つ以上の症状を有していた。スクリーニングの 8 週前及び 4 週前時点に鼻閉重症度スコア、嗅覚障害、鼻漏の重症度スコア、全症状スコアにより評価された CRSwNP 症状は重度で、投与群間で同様であった。スクリーニング 4 週前時点の鼻閉重症度スコア（平均値）は 2.61、嗅覚障害の重症度スコア（平均値）は 2.72、鼻漏の重症度スコア（前鼻漏と後鼻漏の平均値）は 2.08（最大値 3）、全症状スコア（平均値）は 7.41（最大値 9）であった。

2.5.1.5 喘息歴

治験実施計画書の要件に従い、本試験に組み入れられた患者の半数以上は喘息又は NSAID-ERD の病歴を有していた。喘息の病歴がある患者の割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群で同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 17]）。

ランダム化された患者全体で 161 名（58.3%）が喘息の病歴を有しており、NSAID-ERD の病歴を有している患者は 84 名（30.4%）であった。喘息診断後の平均罹病期間は 15.51 年（範囲：0.1～65.5 年）であった。発症時の平均年齢は 35.91 歳であり、直近の重度喘息増悪からの平均期間は 72.86 ヵ月であった。ベースライン時の 1 秒量（FEV_1）の予測値に対する割合の平均値は 85.3%であった。喘息患者のほとんど（88.8%）は過去 1 年間に喘息治療を受けており、76.7%の患者が吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用性 β2 刺激薬（LABA）を併用していた。ベースライン時の喘息の管理に関するアンケート 6 項目（ACQ-6）のスコア（平均値）が 1.62 であったことから、コントロール不良の喘息であったことが示された。発症年齢、診断からの期間及び直近の重度喘息増悪からの期間に基づく喘息の病歴及び疾患特性（FEV_1及び ACQ-6）は、投与群間で類似していた。患者全体の 12.5%が小児発症（18 歳未満）、87.5%が成人発症（18 歳以上）であり、43.1%が遅発性（40 歳以上）成人発症、44.4%が早期（18 歳以上 40 歳未満）成人発症であった。

2.5.1.6 その他の Type 2 炎症性疾患の病歴

これまでに実施された試験及び薬物の安全性プロファイルに基づき、喘息及び NSAID-ERD に加え、CRSwNP 以外の Type 2 炎症性疾患の病歴をモニターすることが重要と考えられた。したがって、本試験では Type 2 炎症性疾患の病歴に特に注目した。

Type 2 炎症性疾患の病歴を 1 つ以上有する患者は、全体で 208 名（75.4%）であった。喘息又は NSAID-ERD 以外の Type 2 炎症性疾患の病歴を 1 つ以上有する患者は、156 名（56.5%）であり、そのうち 130 名（47.1%）の患者はベースライン後も合併していた。各 Type 2 炎症性疾患を有する患者の割合は投与群間で同様であった。最も多く報告された喘息以外の併存疾患は、季節性／通年性アレルギー性鼻炎（52.5%）で患者数は投与群間で類似しており、続いてアレルギー性結膜炎（10.1%）及び食物アレルギー（10.1%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 18]）。

[redacted]

2.5.1.7 ベースライン時の CRSwNP 疾患特性

全体的に本試験でランダム化された患者は、自己報告による重度の副鼻腔炎症状を有し、鼻副鼻腔内視鏡による鼻茸スコア（NPS）は大きく、CT 画像による副鼻腔炎所見が認められた。ベースライン時の CRSwNP の疾患特性は投与群間で概ね同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 19]）。

ベースライン時の NPS（平均値）は 5.75（最大値 8）であり、このスコアは 0～4 のスケールで両鼻孔に大きなポリープがあることを示していた（0＝ポリープなし、1＝小さなポリープを中鼻道に認める、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）。

多くの患者で CT 画像による広範囲の副鼻腔疾患が認められ、CT 画像による両側の副鼻腔の混濁度である Lund-Mackay（LMK）スコアの合計（平均値）は 19.03（最大値 24）で、LMK スコアは左右の副鼻腔で同様であった。全ての副鼻腔（中鼻道自然口、上顎洞、篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞）は部分混濁以上であり、各部位のスコア（平均値）は 1.33～1.84 であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 15-2-eff-data [Table 3]）。

鼻閉重症度スコア（平均値）は 2.35（最大値 3）であり、鼻閉が中等度から重度であることを示していた。毎日評価する嗅覚障害の重症度（平均値）は 2.71（最大値 3）で重度を示し、ペンシルベニア大学嗅覚識別検査（UPSIT）の嗅覚検査結果（平均値）は 14.56 で、無嗅覚を示していた（最大値 40、無嗅覚は 0～18）。

22 項目の副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコア（平均値）は 49.40（最大値 110）であり、患者の健康関連 QoL は低下していることが示された。副鼻腔炎の全般的評価ビジュアルアナログスケール（VAS）（平均値）は 7.68 であった（最大値は 10.0 で、7 を超えると重度と判断される）。

喘息又は NSAID-ERD を合併した患者集団においても、ベースライン時の CRSwNP 疾患特性は重度で、NPS（平均値）は 5.72、LMK スコア（平均値）は 19.53、鼻閉重症度スコア（平均値）は 2.41、SNOT-22 スコア（平均値）は 53.02 であり、喘息又は NSAID-ERD を合併していない患者集団で認められた特性と概ね同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.4.1.11]、[Appendix 16.2.4.1.12]）。

鼻茸手術歴を有する患者集団におけるベースライン時の CRSwNP 疾患特性は重度であり、NPS（平均値）は 5.61、LMK スコア（平均値）は 19.34、鼻閉重症度スコア（平均値）は 2.40、SNOT-22 スコア（平均値）は 50.07 であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.4.1.17]、[Appendix 16.2.4.1.18]）。

2.5.1.8 曝露

治験薬の平均曝露期間はデュピルマブ群で 164.56 日、プラセボ群で 163.39 日であった。多くの患者は 12 回の注射を受けた。デュピルマブの総曝露期間（64 人年）はプラセボの総曝露期間（59 人年）と同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 55]）。

[redacted]

2.5.1.9 安全性

2.5.1.9.1 安全性の概観

治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は、デュピルマブ群で65.0%及びプラセボ群で70.5%であった（表4）。治験薬投与下に発現したSAEの発現割合は、デュピルマブ群で4.2%及びプラセボ群で14.4%であり、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった。全体的に治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は低く、デュピルマブ群で3.5%及びプラセボ群で2.3%であった。死亡に至ったTEAEを発現した患者はいなかったが、プラセボ群の患者1名は後観察期間中に死亡した。本患者（被験者番号[redacted]、急性心筋梗塞）については3.1.5項に示す。

表4 - 治験薬投与期間全体におけるAEの概観：EFC14146試験ー安全性解析対象集団

n(%)	Placebo (N=132)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Patients with any TEAE	93 (70.5%)	93 (65.0%)
Patients with any treatment emergent SAE	19 (14.4%)	6 (4.2%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (2.3%)	5 (3.5%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE during the entire TEAE period
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf ([redacted] - 16:16)
Source: Module 5.3.5.1 EFC14146, Table 56

2.5.1.9.2 治験薬投与下に発現した有害事象

TEAE（SOC）の発現割合は感染症および寄生虫症が最も高く、プラセボ群（37.9%）に比べデュピルマブ群（31.5%）で低かった。次いで、呼吸器、胸郭および縦隔障害が高く、その発現割合はプラセボ群（33.3%）に比べデュピルマブ群（26.6%）で低かった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 57]）。

プラセボ群に比べデュピルマブ群で高い頻度で報告されたTEAE（デュピルマブ群で5%以上、かつプラセボ群との差が1%以上のPT）を以下に示す（それぞれデュピルマブ群、プラセボ群の発現割合）。

- 鼻出血（7.7%、3.0%）

プラセボ群に比べデュピルマブ群で低い頻度で報告されたTEAE（プラセボ群で5%以上、かつデュピルマブ群との差が1%以上のPT）を以下に示す（それぞれデュピルマブ群、プラセボ群の発現割合）。

- 鼻茸（18.2%、11.9%）
- 上咽頭炎（15.2%、13.3%）

[redacted]

- 注射部位紅斑（9.1%、5.6%）
- 頭痛（8.3%、4.9%）
- 喘息（7.6%、2.1%）
- 気管支炎（6.1%、0%）
- 咳嗽（5.3%、2.8%）

ほとんどの TEAE は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE のうち、最も多く報告された TEAE は注射部位紅斑であった（デュピルマブ群 4.9%、プラセボ群 8.3%）。その他治験薬と関連する TEAE は全て、各投与群の患者 2 名以下に発現した。

ほとんどの TEAE は軽度から中等度であった。重度の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ群で 5.6%及びプラセボ群で 10.6%であった。

2.5.1.9.3 死亡及び重篤な有害事象

死亡

後観察期間中にプラセボ群の患者 1 名が死亡した。患者（被験者番号 [redacted]）は 76 歳男性で、治験薬最終投与後 122 日に急性心筋梗塞を発現した。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.3.1]）。

本死亡に関する詳細は3.1.5項に示す。

SAE

治験薬投与下に SAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ群では 4.2%及びプラセボ群では 14.4%であり、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった（表 4）。最も多く報告された SAE は鼻茸であり、プラセボ群（7 名、5.3%）に比べデュピルマブ群（2 名、1.4%）で少なかった。デュピルマブ群で報告されたその他の SAE は、いずれも 1 名のみの報告であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.3.2]）。

ほとんどの SAE は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

治験薬との関連ありと判断された SAE は 1 件で、デュピルマブ群の患者 1 名に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）（被験者番号 [redacted]）が認められた。なお、EGPA の SAE は、プラセボ群の患者 1 名（被験者番号 [redacted]）にも認められた。これらの詳細は3.1.8.9.5 項に示す。

2.5.1.9.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（デュピルマブ群 3.5%、プラセボ群 2.3%）（表 4及び Module 5.3.5.1 EFC14146 [Table 60]）。

[redacted]

最も多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE は鼻茸で、デュピルマブ群の 2 名（1.4%）及びプラセボ群の 1 名（0.8%）に発現した。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE は全て、いずれかの投与群で患者 1 名のみに認められた。

2.5.1.9.5 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

包括的な安全性評価のため、特定の検索基準（例：MedDRA SMQ、SOC）を使用し、AESI 及び特定 AE グループの AE を同定した。確実に全ての潜在的リスクを十分に評価するため、一部の AESI 及び関連する検索基準は治験実施計画書で規定したものより広域であった。全身性過敏症の可能性がある事象については、必ずしも注目すべき臨床事象を反映するとは限らない MedDRA の PT も選択された SMQ 検索に含めた。この問題に対処するため盲検下で医学的レビューによる臨床的判断が行われ、臨床的に関連する全身性過敏症の発現頻度を特定した。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 8.7.3.6.1]に示した。

AESI 又は特定 AE グループの発現頻度を表 5に示す。本試験の治験薬投与期間全体で、アナフィラキシー反応、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応、妊娠、治験薬又は非治験薬の症候性過量投与、自殺行為は認められなかった。

プラセボ群に比べデュピルマブ群で低い発現割合であった AESI 又は特定 AE グループは、HLT による注射部位反応（デュピルマブ群 9.1%、プラセボ群 12.9%）、重度又は重篤な感染症（1.4%、3.8%）であった。発現割合がデュピルマブ群及びプラセボ群で同程度に低かったものは、全身性過敏症（2.1%、3.0%）、寄生虫感染（0%、0.8%）、日和見感染（0%、0.8%）、薬物関連肝障害（0.7%、0%）、悪性腫瘍（0%、0.8%）、パートナーの妊娠（0%、0.8%）であった。全般的に低い発現割合であったもののプラセボ群に比べデュピルマブ群で高い発現割合であった AESI 又は特定 AE グループは、結膜炎（広域：2.1%、0.8%）及び好酸球増加症（2.1%、1.5%）であった。

鼻出血は、プラセボ群（3.0%）に比べデュピルマブ群（7.7%）で高い発現割合であった。いずれの事象も非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。

好酸球増加症を発現した患者 2 名は、EGPA の SAE として報告された。この患者 2 名は、デュピルマブ群で 1 名（被験者番号 [redacted]）及びプラセボ群で 1 名（被験者番号 [redacted]）であった。これらの詳細は3.1.8.9.5項に示す。

AESI 及び特定 AE グループの詳細な結果は、Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.3.4]に示した。

[redacted]

表 5 - 治験薬投与期間全体における AESI 及び特定 AE グループの発現頻度 : EFC14146 試験ー安全性解析対象集団

Category n(%)	Placebo (N=132)	Dupilumab 300mg q2w (N=143)
Any treatment emergent AESI	9 (6.8%)	6 (4.2%)
Anaphylactic reaction	0	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	4 (3.0%)	3 (2.1%)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0
Severe or serious infections	5 (3.8%)	2 (1.4%)
Parasitic infections	1 (0.8%)	0
Opportunistic infections	1 (0.8%)	0
Potential drug-related hepatic disorders	0	1 (0.7%)
Pregnancy	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0
Any treatment emergent Other AE grouping event	25 (18.9%)	26 (18.2%)
Injection site reaction	17 (12.9%)	13 (9.1%)
Malignancy	1 (0.8%)	0
Suicidal behavior	0	0
Partner pregnancy	1 (0.8%)	0
Epistaxis/nose bleeding	4 (3.0%)	11 (7.7%)
Conjunctivitis (narrow)	1 (0.8%)	2 (1.4%)
Conjunctivitis (broad)	1 (0.8%)	3 (2.1%)
Eosinophilia	2 (1.5%)	3 (2.1%)

AESI: Adverse event of special interest
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-emergent AESI/other AE grouping event during the entire TEAE period
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14146/CSR/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_s_t_x.rtf ([redacted] - 15:07)
Source: Module 5.3.5.1 EFC14146, Table 61

2.5.1.10 臨床検査値

好酸球以外の評価した臨床検査項目について、臨床的に関連する経時的な増加又は減少傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.6]）。

平均血中好酸球数の増加は、プラセボ群と比べデュピルマブ群でベースライン後の最初の評価時点である Week 16 に認められた。デュピルマブ群の平均血中好酸球数は Week 24 までに減少したが、ベースライン値には戻らなかった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Figure 38]）。

[redacted]

平均値で認められた一過性の増加と異なり、血中好酸球数の変化率の中央値は治験薬投与期間を通して比較的変化が認められなかったことから（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Figure 39]）、血中好酸球数の平均値の増加は一部の患者での所見によるものと考えられた。全体的に、ベースライン時の好酸球数が基準範囲内であったデュピルマブ群の患者の 23.0%が、治験薬投与期間の最初の 24 週間にベースライン後の好酸球数が 0.5 Giga/L 超を示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.8.5.2]）。

臨床検査の詳細な結果は、Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.4]に示した。

2.5.1.11 バイタルサイン及びその他

試験期間中、デュピルマブ投与による SBP、DBP 又は心拍数の変化は認められなかった。治験薬投与中の最終評価時点（Week 24）において、投与群間での差異は認められなかった。SBP、DBP 及び心拍数のベースラインからの変化量（平均値）は投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.5.1]）。

Week 24 時点で体重（変化量の平均値）は、デュピルマブ群で 0.56 kg 及びプラセボ群で 0.29 kg 増加した。BMI でも同様の傾向が明らかになった。

体重増加（5%以上）の PCSA は、デュピルマブ群で 26 名（18.2%）及びプラセボ群で 17 名（12.9%）に認められ、プラセボ群に比べデュピルマブ群で多く報告された。TEAE として報告された体重増加がデュピルマブ群及びプラセボ群で各 1 名に認められ、さらに過体重の TEAE がプラセボ群の 1 名に認められた。体重減少の TEAE はデュピルマブ群で 2 名に認められ、プラセボ群ではいなかった。

治験薬投与期間全体で DBP、SBP 及び心拍数の PCSA を発現した患者は少なかった。これらの PCSA の各項目について、発現頻度は 0.7%～3.8%であり、投与群間で意味のある差異は認められなかった。

バイタルサインの詳細な結果は、Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.5.1]に示した。

2.5.1.12 免疫原性

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、プラセボ群（5.3%）に比べデュピルマブ群（15.4%）で多く認められた。ADA 陽性反応のほとんどは低抗体価（1000 未満）であり、デュピルマブ群の患者 1 名に中程度の抗体価（1000～10 000）が認められた。高抗体価（10 000 超）を示した患者 1 名はプラセボ群であったが、Day 40 に誤ってデュピルマブの投与を 1 回受けた（被験者番号 [redacted]）。ADA は Day 58 で 15 360、Week 16 で 240 であり、その後治験薬投与終了の来院時に 120 まで低下し、Week 36 及び治験終了の来院時で 30 であった。ADA の持続性反応はデュピルマブ群で 3.5%及びプラセボ群で 1.5%の患者に認められた。

ADA 陽性反応を示した患者が少なかったことから、TEAE の発現頻度に対する治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の影響について結論を出すことは困難であった。少数の ADA 陽性患者（29 名）と ADA 陰性患者（246 名）では、TEAE 発現頻度に明らかな差異はなかった。ADA 陽性患者 29 名のうち 21 名に TEAE が認められたが、ADA 陽性患者は ADA 陰性患者より少なかったことから、TEAE の発現頻度に明らかな傾向や増加は認められなかった。ADA 陽性患者 3 名に SAE と判断された事象が

[redacted]

認められ、ADA 陽性患者 1 名に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。これらの患者では AE と ADA 陽性反応の間に時間的関係は認められなかった。

両投与群の ADA 陽性患者 29 名のうち、注射部位反応（HLT）を発現した患者はデュピルマブ群で 0 名及びプラセボ群で 1 名（14.3%）であった。一方、ADA 陰性患者 246 名のうち 29 名が注射部位反応を発現した（デュピルマブ群 10.7%、プラセボ群 12.8%）。ADA 陽性患者に全身性過敏症（例：血清病、血清病様反応、アナフィラキシー反応）は認められなかった。ADA 陽性患者は少なかったため、これらの発現頻度から意味のある結論は得られなかった。

詳細な結果は Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 12.2]に示した。

2.5.1.13 安全性の結論

CRSwNP 患者に対し、鼻噴霧用ステロイド薬にデュピルマブを追加投与したとき、24 週間の投与期間を通して忍容性が良好で安全性プロファイルは許容可能であった。本試験の全体的な安全性の結果はデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。鼻出血の発現頻度はデュピルマブ群でプラセボ群より高く、これはベースライン時の鼻出血の病歴で認められた投与群間での不均衡と一致していた。TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った AE、他の重要な AE の発現頻度から明らかになった新たな又は予期せぬ安全性上の懸念は認められなかった。

詳細な結果は Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.6]に示した。

2.5.2 EFC14280 試験

EFC14280 試験は、CRSwNP 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及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、52 週間、プラセボ対照試験であった（表 1）。

2.5.2.1 試験デザイン

試験デザインは Module 2.7.3 [1.2.2 項]に、統計手法は CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 8.7]）。

2.5.2.2 患者の内訳

150 名の患者がデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A、デュピルマブ 300 mg q2w を Week 52 まで投与）に、145 名の患者がデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B、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）にランダム化された。したがって、併合した投与群 A+B には、ランダム化された患者 295 名が含まれた。また、153 名の患者が 52 週間のプラセボ投与にランダム化された。プラセボ群に割り付けられた患者 1 名は治験薬を投与されなかった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 10]）。

ランダム化された患者 448 名のうち 418 名が最初の 24 週間の治験薬投与を完了し、最初の 24 週の試験期間を完了した患者は 439 名であった。全体的に、Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者

[redacted]

の割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 3.4%（10 名）であり、プラセボ群の 12.4%（19 名）より低かった。Week 24 までの投与中止の主な理由は有害事象及び「その他の理由」であった。

Week 24 から Week 52 までの間に、更に 20 名の患者が治験薬の投与を中止した（300 mg q2w 群 6 名［4.0%］、300 mg q2w-q4w 群 2 名［1.4%］、プラセボ群 12 名［7.8%］）。

患者全体で 398 名が 52 週間の治験薬投与を完了し、52 週間の試験期間を完了した（治験薬投与中止例を含む）患者は 428 名であった。52 週間の試験期間中に治験薬投与を中止した患者の割合は、デュピルマブ群（300 mg q2w 群 8.7%［13 名］、300 mg q2w-q4w 群 3.4%［5 名］）でプラセボ群（20.3%［31 名］）より低かった。Week 52 までの投与中止の主な理由は、有害事象、効果不十分、「その他の理由」であった。

2.5.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

ランダム化された集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。ランダム化された集団全体の平均年齢は 51.95 歳（範囲：18～83 歳）であった。約 2/3 の患者（62.3%）が男性であり、多くの患者（83.0%）が白人で、アジア人は 12.1%、黒人は 1.6%であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 14]）。

2.5.2.4 鼻茸及び副鼻腔炎の病歴

鼻茸の病歴は投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 15]）。

CRSwNP 診断後の平均罹病期間は 10.94 年（範囲：0.1～61.3 年）であった。発症時の平均年齢は 41.06 歳であった。合計 58.3%の患者が鼻茸手術歴を有し、患者当たりの過去の手術回数は 1～11 回であった。鼻茸手術歴のある患者 261 名において、最も多い手術回数は 1 回（62.8%）であり、3 回以上手術を受けた患者は 18.8%であった。直近の鼻茸手術からの平均期間は 8.24 年（範囲：0.6～41.6 年）であった。除外基準に従い、ランダム化前 6 ヵ月以内に鼻茸手術を受けた患者はいなかった。

ランダム化前 2 年間に、SCS 投与を 1 回以上受けていた患者は 80.1%であった。過去 2 年間の SCS 投与について、完全な日付の記録がある患者における SCS の平均投与日数は 45.46 日（範囲：1～732 日）であった。SCS 投与の平均回数は 1.60 回（範囲：1～12 回）であった。SCS 投与回数は、投与中断が 7 日未満の場合は治療が継続しているとみなされた。過去 2 年間に SCS 投与を 5 回以上行った患者は少なかった（3.9%）。SCS の使用歴は投与群間で同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 15]）。

ほぼ全ての患者は鼻茸と共に副鼻腔炎の慢性症状（鼻閉、鼻漏、嗅覚障害）があり、患者の 98.4%はスクリーニングの 8 週前に 2 つ以上の症状を有していた。スクリーニングの 8 週前及び 4 週前時点に鼻閉重症度スコア、嗅覚障害、鼻漏の重症度スコア、全症状スコアにより評価された CRSwNP 症状は重度で、投与群間で同様であった。スクリーニング 4 週前時点の鼻閉重症度スコア（平均値）は 2.68、嗅覚障害の重症度スコア（平均値）は 2.75、鼻漏の重症度スコア（前鼻漏と後鼻漏の平均値）は 2.10（最大値 3）、全症状スコア（平均値）は 7.52（最大値 9）であった。

2.5.2.5 喘息歴

治験実施計画書の要件に従い、本試験に組み入れられた患者の半数以上は喘息又はNSAID-ERDの病歴を有していた（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 17]）。

ランダム化された患者全体で59.6%が喘息の病歴を有しており、NSAID-ERDの病歴を有している患者は26.8%であった。喘息診断後の平均罹病期間は17.72年（範囲：0.2～74.6年）であった。発症時の平均年齢は34.10歳であり、直近の重度喘息増悪からの平均期間は44.13ヵ月であった。ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合の平均値は83.39%であり、ベースライン時のACQ-6スコア（平均値）が1.58であったことからコントロール不良の喘息であったことが示された。喘息患者のほとんど（92.1%）は過去1年間に喘息治療を受けており、多くの患者（72.0%）がベースライン時にICSとLABAを併用していた。発症年齢、診断からの期間及び直近の重度喘息増悪からの期間に基づく喘息の病歴、並びに喘息の重症度及びコントロール（FEV_1及びACQ-6）は、投与群間で概ね類似していた。患者全体の16.9%が小児発症（18歳未満）、83.1%が成人発症（18歳以上）であり、38.2%が遅延性（40歳以上）成人発症であった。

2.5.2.6 その他のType 2炎症性疾患の病歴

これまでに実施された試験及び薬物の安全性プロファイルに基づき、喘息及びNSAID-ERDに加え、CRSwNP以外のType 2炎症性疾患の病歴をモニターすることが重要と考えられた。したがって、本試験ではType 2炎症性疾患の病歴に特に注目した。

Type 2炎症性疾患の病歴を1つ以上有する患者は、全体で369名（82.4%）であった。喘息又はNSAID-ERD以外のType 2炎症性疾患の病歴を1つ以上有する患者は、293名（65.4%）であり、そのうち242名（54.0%）の患者はベースライン後も合併していた。各Type 2炎症性疾患を有する患者の割合は投与群間で同様であった。最も多く報告された喘息以外の併存疾患は季節性／通年性アレルギー性鼻炎（60.7%）で、患者数は投与群間で類似しており、続いてアレルギー性結膜炎（12.1%）及び食物アレルギー（8.9%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 18]）。

2.5.2.7 ベースライン時のCRSwNP疾患特性

全体的に本試験でランダム化された患者は、重度のCRSwNP患者であった。すなわち、患者は全体的に、自己報告による重度の副鼻腔炎症状を有し、鼻副鼻腔内視鏡によるNPSは大きく、CT画像による副鼻腔炎所見が認められた。ベースライン時のCRSwNPの疾患特性は投与群間で概ね同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 19]）。

ベースライン時のNPS（平均値）は6.10（最大値8）であり、このスコアは0～4のスケールで両鼻孔に大きなポリープがあることを示していた（0＝ポリープなし、1＝小さなポリープを中鼻道に認める、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）。

全ての患者でCT画像による副鼻腔の混濁が認められ、90.4%の患者は全ての副鼻腔に部分混濁以上が認められた。ベースライン時のLMKの合計スコア（平均値）は17.96（最大値24）で、LMKスコアは左右の副鼻腔で同様であった。中鼻道自然口でLMKスコア（平均値）が1.96～1.99（最大値2）のほぼ完全な混濁が認められた。その他の副鼻腔（上顎洞、篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞）は部分混濁以上であり、各部位のスコア（平均値）は1.15～1.57であった。

鼻閉重症度スコア（平均値）は2.43（最大値3）であり、鼻閉が中等度から重度であることを示していた。毎日評価する嗅覚障害の重症度（平均値）は2.75（最大値3）で重度を示した。UPSITの嗅覚検査結果（平均値）は13.61で、無嗅覚を示していた（最大値40、無嗅覚は0～18）。

SNOT-22スコア（平均値）は51.86（最大値110）であり、患者の健康関連QoLは低下していることが示された。副鼻腔炎の全般的評価VAS（平均値）は8.00（最大値10.0）であった。

喘息又はNSAID-ERDを合併した患者集団においても、ベースライン時のCRSwNP疾患特性は重度で、NPS（平均値）は6.12、LMKスコア（平均値）は18.84、鼻閉重症度スコア（平均値）は2.44、SNOT-22スコア（平均値）は53.67であり、喘息又はNSAID-ERDを合併していない患者集団で認められた特性と概ね同様であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Appendix 16.2.4.1.11]、[Appendix 16.2.4.1.12]）。

鼻茸手術歴を有する患者集団におけるベースライン時のCRSwNP疾患特性は重度であり、NPS（平均値）は6.05、LMKスコア（平均値）は18.86、鼻閉重症度スコア（平均値）は2.48、SNOT-22スコア（平均値）は52.81であった。鼻茸手術歴を有する患者集団でのこれらのスコアは、NPSを除き、鼻茸手術歴のない患者に比べやや高かった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Appendix 16.2.4.1.17]、[Appendix 16.2.4.1.18]）。

2.5.2.8 曝露

治験薬の平均曝露期間はデュピルマブ300 mg q2w群で345.64日、デュピルマブ300 mg q2w-q4w群で356.50日、プラセボ群で322.95日であった。多くの患者は26回の注射を受けた（デュピルマブ300 mg q2w群116名［77.9%］、300 mg q2w-q4w群124名［83.8%］、プラセボ群100名［66.7%］）。デュピルマブ300 mg q2w-q4w群では、Week 24以降は隔週でデュピルマブをプラセボに切り替えて投与された。デュピルマブ300 mg q2w群の2名を除き、全ての患者が3回以上治験薬を投与された（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 66]）。

2.5.2.9 安全性

2.5.2.9.1 安全性の概観

治験薬投与期間全体（52週間）で1件以上のTEAEを発現した患者の割合は、デュピルマブ300 mg q2w群で83.2%、300 mg q2w-q4w群で89.2%、プラセボ群で90.7%であり、プラセボ群に比べデュピルマブ両投与群で低かった（表6）。治験薬投与下に発現したSAE及び治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現頻度は、プラセボ群に比べデュピルマブ両投与群で低かった。デュピルマブ300 mg q2w-q4w

群の患者 1 名が死亡に至った TEAE を発現した（外傷性頭蓋内出血）。本患者（被験者番号 [redacted]）については3.1.5項に示す。

表 6 - 治験薬投与期間全体における AE の概観：EFC14280 試験－安全性解析対象集団

n(%)	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
Patients with any TEAE	136 (90.7%)	132 (89.2%)	124 (83.2%)
Patients with any treatment emergent SAE	15 (10.0%)	10 (6.8%)	8 (5.4%)
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (0.7%)	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	17 (11.3%)	2 (1.4%)	6 (4.0%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE during the entire TEAE period
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf ([redacted] - 15:42)
Source: Module 5.3.5.1 EFC14280, Table 67

2.5.2.9.2 治験薬投与下に発現した有害事象

TEAE（SOC）の発現割合は感染症および寄生虫症が最も高く、プラセボ群（65.3%）に比べデュピルマブ投与群（300 mg q2w 群 55.0%、300 mg q2w-q4w 群 52.7%）で低かった。次いで、呼吸器、胸郭および縦隔障害が高く、その発現割合はプラセボ群（46.7%）よりデュピルマブ投与群（30.2%、30.4%）で低かった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 68]）。

プラセボ群に比べデュピルマブ投与群で高い頻度で報告された TEAE（いずれかのデュピルマブ投与群で 5%以上、かつプラセボ群との差が 1%以上の PT）を以下に示す（それぞれデュピルマブ 300 mg q2w 群、300 mg q2w-q4w 群、プラセボ群の発現割合）。

- 関節痛（4.7%、7.4%、1.3%）
- 注射部位反応（3.4%、5.4%、2.0%）

ほとんどの関節痛は軽度から中等度で、治験薬の投与中止を必要としなかった。デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名の関節痛は重度と判断され、治験薬の投与中止に至った（被験者番号 [redacted]、本事象の詳細は3.1.8.9.5項に示す）。

治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された関節痛は 2 名のみであった。なお、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群の患者 2 名は軽度から中等度の関節痛を発現したが、カットオフ時点までに回復しなかった。関節痛はデュピルマブ投与群で多く報告されたが、背部痛、筋肉痛、筋骨格痛はプラセボ群で多く報告された。

[redacted]

閾値とした 5%を超えないが、いずれかのデュピルマブ投与群とプラセボ群間で差異が認められたものは、不眠症（3.4%、0%、0%）及び高血圧（4.0%、4.1%、1.3%）であった。ほとんどの不眠症は軽度であり（4/5 名）、治験薬の投与中止を必要としなかった（4/5 名）。デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名の不眠症のみ、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。全ての高血圧は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止を必要としたものはなかった。デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群の患者 1 名の高血圧のみ、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。高血圧（PT）について投与群間の差異が認められたが、SBP 上昇の PCSA の発現割合ではプラセボ群（5.3%）でデュピルマブ投与群（300 mg q2w 群 0.7%、300 mg q2w-q4w 群 4.1%）より高かった。デュピルマブ両投与群で高血圧の TEAE を発現した患者 12 名のうち、PCSA の基準を満たした SBP 上昇を示した患者は 2 名のみであり（各デュピルマブ投与群 1 名）、DBP 上昇の PCSA があったのは 1 名（300 mg q2w 群）であった。

プラセボ群に比べデュピルマブ投与群で低い頻度で報告された TEAE（プラセボ群で 5%以上、かついずれかのデュピルマブ投与群との差が 1%以上の PT）を以下に示す（それぞれデュピルマブ 300 mg q2w 群、300 mg q2w-q4w 群、プラセボ群の発現割合）。

- 上咽頭炎（20.1%、20.9%、24.0%）
- 鼻出血（8.7%、4.7%、13.3%）
- 鼻茸（5.4%、10.1%、16.7%）
- 喘息（4.0%、8.8%、12.7%）
- 上気道感染（6.7%、5.4%、12.7%）
- 頭痛（9.4%、10.8%、12.0%）
- 副鼻腔炎（5.4%、8.8%、11.3%）
- 急性副鼻腔炎（3.4%、3.4%、10.7%）
- 偶発的過量投与（3.4%、8.1%、7.3%）
- 背部痛（5.4%、4.1%、6.0%）

各デュピルマブ投与群での Week 52 時点の TEAE 発現割合について、300 mg q2w-q4w 群に比べ 300 mg q2w 群で数値的に高かった PT（いずれかのデュピルマブ投与群で 5%以上、かつ差が 1%以上）は、上気道感染（q2w 群 6.7%、q2w-q4w 群 5.4%）、鼻出血（8.7%、4.7%）、背部痛（5.4%、4.1%）であった。これらの TEAE 発現割合はそれぞれプラセボ群より低かった。

一方、Week 52 時点の TEAE 発現割合がデュピルマブ 300 mg q2w 群に比べ 300 mg q2w-q4w 群で数値的に高かった PT は、副鼻腔炎（q2w 群 5.4%、q2w-q4w 群 8.8%）、頭痛（9.4%、10.8%）、鼻茸（5.4%、

10.1%）、喘息（4.0%、8.8%）、関節痛（4.7%、7.4%）、注射部位反応（3.4%、5.4%）、偶発的過量投与（3.4%、8.1%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 69]）。

TEAE として報告された副鼻腔炎、鼻茸及び喘息は CRSwNP の特徴であり、これらの患者では q4w の投与方法が疾患に対し特定の影響を与えている可能性があることを示唆している。これらの TEAE 発現頻度は Week 24 時点（両群でデュピルマブを q2w 投与された）までは、300 mg q2w 群と 300 mg q2w-q4w 群で同様であった。その後 q4w 投与に切り替えられた 300 mg q2w-q4w 群では、300 mg q2w 群に比べこれらの TEAE の発現頻度が高くなった（表 7）。Week 24 から Week 52 の間に、q4w 群では副鼻腔炎 10 名、鼻茸 12 名、喘息 9 名が追加で発現したのに対し、q2w 群では副鼻腔炎 6 名、鼻茸 5 名、喘息 3 名が追加で発現した。このように q2w 群に比べ 17 名分発現が増加したことから、q4w 投与に切り替えることで疾患コントロールが不十分になることが示唆される。

表 7 - Week 24 及び Week 52 時点での急性副鼻腔炎、副鼻腔炎、鼻茸及び喘息の TEAE 発現頻度：EFC14280 試験－安全性解析対象集団

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

Source: Module 5.3.5.1 EFC14280 Appendix 16.2.7 AE data, 16.2.7.1.4, 16.2.7.2.4

ほとんどの TEAE は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE のうち、多く報告された TEAE は、注射部位内出血（デュピルマブ 300 mg q2w 群 1.3%、300 mg q2w-q4w 群 2.7%、プラセボ群 1.3%）、注射部位紅斑（7.4%、6.8%、7.3%）、注射部位疼痛（1.3%、3.4%、2.7%）、注射部位反応（3.4%、5.4%、2.0%）、注射部位腫脹（1.3%、2.7%、0%）、偶発的過量投与（1.3%、4.7%、2.0%）であった。これら治験薬との関連ありと判断された注射部位に関する TEAE の発現頻度は、プラセボ群と比べ概ねデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群で最も高かったが、デュピルマブ 300 mg q2w 群とプラセボ群の発現頻度は同様であった。治験薬との関連ありと判断されたその他の TEAE は全て、各投与群で患者 2 名以下に発現した。

ほとんどの TEAE は軽度から中等度であった。重度の TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 8.1%、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群で 8.1%、プラセボ群で 13.3%であった。

AE の詳細な結果は Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.2.2]に示した。

2.5.2.9.3 死亡及び重篤な有害事象

死亡

患者 1 名が死亡に至った TEAE を発現した。患者（被験者番号[redacted]）は 78 歳男性（デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群）で、治験薬最終投与（26 回目）後 72 日の Day 422 に自転車からの偶発的な落下による重度の外傷性頭蓋内出血を発現した。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.3.1]）。

本死亡に関する詳細は3.1.5項に示す。

SAEs

全体的に治験薬投与下に SAE を発現した患者は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では 8 名（5.4%）、300 mg q2w-q4w 群では 10 名（6.8%）、プラセボ群では 15 名（10.0%）であり、プラセボ群に比べデュピルマブ投与群で低い発現割合であった（表 6及び Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 71]）。ほとんどの SAE は患者 1 名のみに発現した（プラセボ群 2 名に発現した鼻茸及び顔面骨骨折は除く）（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.3.2]）。

ほとんどの SAE は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

治験薬との関連ありと判断された SAE は 2 名で、デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名（被験者番号[redacted]）に好酸球増加症、プラセボ群の患者 1 名（被験者番号[redacted]）に慢性副鼻腔炎（手術を必要とする慢性副鼻腔炎症状の悪化）が発現した。これら 2 名は SUSAR と判断され、試験期間中に治験依頼者により盲検解除された。好酸球増加症の詳細は3.1.8.9.5項に示す。

2.5.2.9.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群（11.3%）に比べデュピルマブ投与群（300 mg q2w 群 4.0%、300 mg q2w-q4w 群 1.4%）で低かった（表 6及び Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 72]）。

最も多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE は鼻茸で、プラセボ群の 6 名（4.0%）に発現したが、デュピルマブ投与群では認められなかった。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE は、喘息（デュピルマブ 300 mg q2w 群及びプラセボ群各 1 名）を除き、いずれかの投与群で患者 1 名のみに認められた。

デュピルマブ 300 mg q2w 群の患者 1 名（被験者番号[redacted]）は、ループス様症候群により治験薬の投与を中止した。本事象の詳細は6.2.1項に示す。

詳細な結果は Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.3.3]に示した。

2.5.2.9.5 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

包括的な安全性評価のため、特定の検索基準（例：MedDRA SMQ、SOC）を使用し、AESI 及び特定 AE グループの AE を同定した。確実に全ての潜在的リスクを十分に評価するため、一部の AESI 及び関連する検索基準は治験実施計画書で規定したものより広域であった。全身性過敏症の可能性があ

[redacted]

る事象については、必ずしも注目すべき臨床事象を反映するとは限らない MedDRA の PT も、選択された SMQ 検索に含めた。この問題に対処するため盲検下で医学的レビューによる臨床的判断が行われ、臨床的に関連する全身性過敏症の発現頻度を特定した。詳細は Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 8.7.3.6.1]に示した。

AESI 又は特定 AE グループの発現頻度を表 8に示す。本試験では、アナフィラキシー反応、寄生虫感染、日和見感染、治験薬又は非治験薬の症候性過量投与、悪性腫瘍、自殺行為は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.3.4]）。

プラセボ群に比べデュピルマブ投与群で低い発現割合であった AESI 又は特定 AE グループは、全身性過敏症（300 mg q2w 群 2.7%、300 mg q2w-q4w 群 1.4%、プラセボ群 5.3%）、重度又は重篤な感染症（2.0%、2.0%、3.3%）、鼻出血（8.7%、4.7%、13.3%）であった。デュピルマブ投与群とプラセボ群で同程度に発現割合が低かったものは、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応（0%、0.7%、0%）、薬物関連肝障害（各群 0.7%）、妊娠（0%、0%、0.7%）、好酸球増加症（1.3%、2.0%、1.3%）であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.6]）。

プラセボ群に比べデュピルマブ投与群で高い発現割合であった AESI 又は特定 AE グループは、注射部位反応（HLT）（14.8%、18.9%、13.3%）及び結膜炎（3.4%、4.7%、1.3%）であった。いずれの事象も非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。

臨床症状を伴う好酸球増加症を発現した患者 2 名は SAE として報告され、治験薬の投与中止に至った（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）。詳細は3.1.8.9.5項に示す。

AESI 及び特定 AE グループの詳細な結果は、Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.3.4]に示した。

表 8 - 治験薬投与期間全体における AESI 及び特定 AE グループの発現頻度 : EFC14280 試験－安全性解析対象集団

		Dupilumab	
Category n(%)	Placebo (N=150)	300mg q2w-q4w (N=148)	300mg q2w (N=149)
Any treatment emergent AESI	13 (8.7%)	7 (4.7%)	8 (5.4%)
Anaphylactic reaction	0	0	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	8 (5.3%)	2 (1.4%)	4 (2.7%)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	1 (0.7%)	0
Severe or serious infections	5 (3.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
Parasitic infections	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0
Potential drug-related hepatic disorders	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pregnancy	1 (0.7%)	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0	0

[redacted]

Category n(%)	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
Symptomatic overdose with NIMP	0	0	0
Any treatment emergent other AE grouping event	44 (29.3%)	40 (27.0%)	38 (25.5%)
Injection site reaction	20 (13.3%)	28 (18.9%)	22 (14.8%)
Malignancy	0	0	0
Suicidal behavior	0	0	0
Partner pregnancy	3 (2.0%)	0	0
Epistaxis/nose bleeding	20 (13.3%)	7 (4.7%)	13 (8.7%)
Conjunctivitis (narrow)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	4 (2.7%)
Conjunctivitis (broad)	2 (1.3%)	7 (4.7%)	5 (3.4%)
Eosinophilia	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)

AESI: Adverse event of special interest
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent AESI/other AE grouping event during the entire TEAE period
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC14280/CSR/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_s_t_x.rtf ([redacted] - 14:52)
Source: Module 5.3.5.1 EFC14280, Table 73

2.5.2.10 臨床検査値

好酸球以外の評価した臨床検査項目について、臨床的に関連する経時的な増加又は減少傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.6]）。

平均血中好酸球数の増加は、プラセボ群と比べデュピルマブ投与群のいずれもベースライン後の最初の評価時点である Week 16 に認められた。増加は一過性で、平均血中好酸球数はデュピルマブ 300 mg q2w 群で Week 24 までに、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群で Week 52 までにベースライン値に戻った（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Figure 47]）。

平均値で認められた一過性の増加と異なり、血中好酸球数の変化率の中央値は治験薬投与期間を通して比較的変化が認められなかったことから（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Figure 49]）、平均血中好酸球数の増加は一部の患者での所見によるものと考えられた。全体的に、ベースライン時の好酸球数が基準範囲内であったデュピルマブ投与群の患者の 20.4%が、治験薬投与期間の最初の 24 週間にベースライン後の好酸球数が 0.5 Giga/L 超を示した（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Appendix 16.2.8.4.8]）。

臨床検査の詳細な結果は Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.4]に示した。

好酸球増加症の患者の詳細は3.1.8.9.5項に示す。

[redacted]

2.5.2.11 バイタルサイン及びその他

試験期間中、デュピルマブ投与による SBP、DBP 又は心拍数の変化は認められなかった。治験薬投与中の最終評価時点（Week 52）において、投与群間での差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.5.1]）。

デュピルマブ投与群でわずかな体重増加が認められ、Week 24 時点でピークに達した（ベースラインからの変化量の平均値：デュピルマブ 300 mg q2w 群 1.89 kg、300 mg q2w-q4w 群 2.14 kg、プラセボ群 0.40 kg）。投与継続に伴い、Week 24 以降に体重はベースライン値へと減少し始めた。Week 52 時点のベースラインからの変化量（平均値）は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 1.39 kg、300 mg q2w-q4w 群で 1.28 kg、プラセボ群で 0.17 kg であった。

体重増加（5%以上）の PCSA は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 49 名（33.3%）、300 mg q2w-q4w 群で 50 名（33.8%）、プラセボ群で 27 名（18.1%）に認められ、プラセボ群に比べデュピルマブ投与群で多く報告された。他のバイタルサインについて臨床的に意味のある経時的な増加又は減少傾向は認められず、心電図検査項目に変化は認められなかった。

TEAE として報告された体重増加がプラセボ群で 1 名に認められ、デュピルマブ投与群では認められなかった。体重減少の TEAE はプラセボ群で 1 名に認められ、デュピルマブ投与群では認められなかった。

治験薬投与期間全体で DBP 及び心拍数の PCSA を発現した患者は少なかった。SBP 上昇の PCSA（160 mmHg 以上、ベースラインから 20 mmHg 以上上昇）は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 0.7%、300 mg q2w-q4w 群で 4.1%、プラセボ群で 5.3%の患者に認められ、投与群間で意味のある差異は認められなかった。

バイタルサインの詳細な結果は、Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.5]に示した。

2.5.2.12 免疫原性

52 週間の治験薬投与期間中に、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ 300 mg q2w 群（5.4%）及びプラセボ群（4.0%）に比べ 300 mg q2w-q4w 群（8.1%）で多く認められた。ADA 陽性反応のほとんどは低抗体価（1000 未満）であり、高抗体価（10 000 超）が認められた患者は 3 名（デュピルマブ 300 mg q2w 群 2 名及び 300 mg q2w-q4w 群 1 名）であった。ADA の持続性反応は 300 mg q2w 群で 2.0%、300 mg q2w-q4w 群で 3.4%、プラセボ群で 0.7%の患者に認められた。

ADA 陽性反応を示した患者が少なかったことから、TEAE の発現頻度に対する治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の影響について結論を出すことは困難であった。ADA 陽性患者 27 名（デュピルマブ 300 mg q2w 群 8 名、300 mg q2w-q4w 群 12 名、プラセボ群 7 名）のうち 22 名に TEAE が認められたが、ADA 陽性患者は ADA 陰性患者より少なかったことから、TEAE の発現頻度に明らかな傾向や増加は認められなかった（ADA 陰性患者 418 名：デュピルマブ 300 mg q2w 群 140 名、300 mg q2w-q4w 群 136 名、プラセボ群 142 名）。ADA 陽性患者 27 名に過敏症反応を認めた患者はいなかった。ADA 陽性患者 3 名に SAE と判断された事象が認められ（300 mg q2w-q4w 群で背部痛及び EGPA、プラセボ

[redacted]

群でパートナーの自然流産）、ADA 陽性患者 2 名に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた（300 mg q2w 群のループス様症候群、300 mg q2w-q4w 群の EGPA）。

詳細な結果は Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 12.2]に示した。

2.5.2.13 安全性の結論

CRSwNP 患者に対し、鼻噴霧用ステロイド薬にデュピルマブを追加投与したとき、52 週間の投与期間を通して忍容性が良好で安全性プロファイルは許容可能であった。本試験の全体的な安全性の結果はデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。TEAE、治験薬投与下に発現した SAE、治験薬の投与中止に至った AE、他の重要な AE の発現頻度から明らかになった新たな又は予期せぬ安全性の懸念は認められなかった。

詳細な結果は Module 5.3.5.1 EFC14280 [Section 11.6]に示した。

2.5.3 ACT12340 試験

2.5.3.1 試験のデザイン

ACT12340 試験は、CRSwNP 患者を対象に、デュピルマブ 300 mg qw を 16 週間皮下投与（Day 1 に 600 mg の初回用量を投与した後に 300 mg を 15 回投与）したときの有効性を評価することを目的とした、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間による第 2 相プルーフ・オブ・コンセプト試験であった。本試験は、ベルギー、スペイン、スウェーデン、米国で実施された。

主な選択基準は、次の(1)及び(2)を満たす患者とした。(1) スクリーニング前に 8 週間以上鼻噴霧用ステロイド薬による前治療を受けたにもかかわらず、NPS が合計 8 のうち 5 以上（各鼻腔スコアは 2 以上）、(2) スクリーニング前に次のうち 2 つ以上の症状を有する：鼻閉又は鼻漏（前鼻漏、後鼻漏）、顔面痛・顔面圧迫感、嗅覚障害。

患者は、デュピルマブ 300 mg qw 群又はプラセボ群に 1:1 でランダム化された。ランダム化は、Visit 1（Day −28）の喘息の病歴及び Visit 2（Day 1）の鼻生検サンプリング（実施の有無）で層別された。

試験期間は 3 つの期間から構成された。

- スクリーニング期間（MFNS 導入の 4 週間）
- ランダム化されたデュピルマブ／プラセボ投与期間（16 週間）
- 薬物動態、免疫原性、安全性及び有効性評価のための後観察期間（16 週間）

主要目的は、両側性鼻茸の治療におけるデュピルマブの内視鏡下 NPS による有効性をプラセボと比較して評価することとした。

副次目的は 8 項目あり、うち 1 項目はデュピルマブ投与による安全性及び忍容性の評価であった。評価した安全性パラメータは、AE、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び免疫原性とした。

2.5.3.2 安全性解析対象集団における患者の内訳、人口統計学的特性、他のベースライン特性及び疾患特性

ランダム化された患者 60 名のうち、51 名の患者が治験薬投与期間を完了した（デュピルマブ群 28 名［93.3%］及びプラセボ群 23 名［76.7%］）。

全体として、ほとんどの人口統計的特性は投与群間で均衡していた。患者の平均年齢は 48.4 歳（範囲：25～64 歳）、半数以上は男性（56.7%）で、1 名を除き全ての患者は白人であった。患者の約 75%が欧州からの参加者で、残りの患者は米国からの参加者であった。

病歴についても投与群間で類似しており、最も多く報告された病歴はアレルギー性鼻炎（56.7%）で、両投与群で同数の患者に報告された。次いで、アレルギー性結膜炎及び NSAID に対する過敏症（それぞれ 28.3%）であった。喘息の合併は、60 名中 35 名（58.3%）に認められた。

ランダム化された患者（60 名）におけるベースライン時の NPS（平均値）は 5.77（最大値 8）であり、このスコアは、0～4 のスケールで両鼻孔に大きなポリープがあることを示していた（1＝小さなポリープ、4＝大きなポリープ）。喘息を合併する患者（35 名）では、NPS（平均値）は 5.71 であった。SNOT-22 スコア（平均値）は 41（範囲は 8～91）であり（スコアは 0～110 の範囲で、スコアが低いほど鼻症状及び鼻部障害による社会的／感情的影響が小さいことを示す）、UPSIT の嗅覚検査結果（平均値）は 14.20 であった（最大値 40、スコアが低いほど嗅覚の悪化を示す）。LMK スコア（平均値）は 18.68（最大値 24、スコアが高いほど副鼻腔がより混濁していることを示す）で、ほとんどの患者は両側副鼻腔が完全に混濁していた。全体的に本試験でランダム化された患者は、中等度から重度の CRSwNP 患者であった。CRSwNP 診断後の平均罹病期間は 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、ほとんどの患者は鼻茸手術歴がない又は 1 回であった。

2.5.3.3 曝露

CRSwNP 患者 60 名がデュピルマブ 300 mg qw（30 名）又はプラセボ（30 名）を投与され、各投与群の平均曝露期間はそれぞれ 108.6 日及び 96.2 日であった（AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

試験期間を通して治験薬投与のコンプライアンスは高く、デュピルマブ群及びプラセボ群の全ての患者で 80%以上のコンプライアンスを示した。治験薬投与期間中の MFNS に対するコンプライアンス（平均値±SD）は、プラセボ群（82.04±20.48%）に比べデュピルマブ群（85.09±15.88%）でやや高かった（AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

2.5.3.4 有害事象

TEAE を発現した患者は 55 名で、デュピルマブ群で 30 名（100%）及びプラセボ群で 25 名（83.3%）であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、試験終了時までに回復した。治験薬投与期間に死亡は報告されなかったが、スクリーニング期間（治験薬投与前）に 1 名が死亡した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、計 7 名の患者に報告され、そのうち 5 名の患者はプラセボ群であった（表 9）。

表 9 - 治験薬投与下に発現した AE の概観：ACT12340 試験ー安全性解析対象集団

n(%)	Placebo (N=30)	Dupilumab 300 mg qw (N=30)
Patients with any TEAE	25 (83.3%)	30 (100%)
Patients with any treatment emergent SAE	4 (13.3%)	2 (6.7%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	5 (16.7%)	2 (6.7%)

N=number; qw=every week (weekly); SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event,
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Source: AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 Study ACT12340, Table 40

デュピルマブ群で多く報告された TEAE（PT）は、鼻咽頭炎（46.7%）、注射部位反応（40.0%）、鼻出血（23.3%）、口腔咽頭痛（23.3%）、頭痛（20.0%）、上気道感染（13.3%）、浮動性めまい（10.0%）、背部痛（10.0%）であった。プラセボ群で多く報告された TEAE（PT）は、鼻咽頭炎（33.3%）、頭痛（16.7%）、気管支炎（13.3%）、鼻茸（10.0%）、上気道咳症候群（10.0%）、喘息（10.0%）であった（表 10）。

注射部位反応は患者全体で 14 名に認められ、プラセボ群で 2 名（6.7%）及びデュピルマブ群で 12 名（40.0%）であった。デュピルマブ群の患者 1 名は、中等度の注射部位反応により試験を中止した。この患者の注射部位反応は、治療せずに事象発現から 5 日後に消失した。全体的に、最も多く報告された徴候／症状は注射部位紅斑であり、次いで注射部位疼痛などであった。注射部位反応を 4 回以上報告した患者は、デュピルマブ群では 4 名であったが、プラセボ群では認められなかった。

本試験では、鼻出血及び口腔咽頭痛の発現頻度に投与群間での不均衡が認められ、いずれの事象もプラセボ群では 2 名（6.7%）であったがデュピルマブ群では 7 名（23.3%）であった（AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

表 10 - いずれかの投与群で 5%以上の発現頻度で認められた TEAE（プライマリーSOC 及び PT 別）：ACT12340 試験ー安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=30)	Dupilumab 300 mg qw (N=30)
Any class	25 (83.3%)	30 (100%)
感染症および寄生虫症	18 (60.0%)	23 (76.7%)
鼻咽頭炎	10 (33.3%)	14 (46.7%)
上気道感染	0	4 (13.3%)
副鼻腔炎	1 (3.3%)	2 (6.7%)
気管支炎	4 (13.3%)	1 (3.3%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=30)	Dupilumab 300 mg qw (N=30)
神経系障害	6 (20.0%)	12 (40.0%)
頭痛	5 (16.7%)	6 (20.0%)
浮動性めまい	1 (3.3%)	3 (10.0%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.3%)	2 (6.7%)
血管障害	3 (10.0%)	0
高血圧	2 (6.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (33.3%)	15 (50.0%)
鼻出血	2 (6.7%)	7 (23.3%)
口腔咽頭痛	2 (6.7%)	7 (23.3%)
喘息	3 (10.0%)	2 (6.7%)
咳嗽	1 (3.3%)	2 (6.7%)
鼻痛	0	2 (6.7%)
アレルギー性鼻炎	0	2 (6.7%)
鼻茸	3 (10.0%)	1 (3.3%)
上気道咳症候群	3 (10.0%)	0
胃腸障害	7 (23.3%)	6 (20.0%)
腹痛	2 (6.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3%)	8 (26.7%)
背部痛	0	3 (10.0%)
関節痛	1 (3.3%)	2 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.7%)	13 (43.3%)
注射部位反応	2 (6.7%)	12 (40.0%)
臨床検査	3 (10.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7%)	0

PT=preferred term; mg=milligram; N=number; qw=every week (weekly); SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
MEDDRA 17.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_12340_5pct_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_12340_5pct_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

[redacted]

重篤な有害事象

SAE は、デュピルマブ群で 2 名及びプラセボ群で 4 名の計 6 名の患者に発現した。デュピルマブ群の 2 名のうち、1 名は AESI とみなされた帯状疱疹（右上腕部）の SAE を発現し、もう 1 名は不整脈、四肢痛、感覚鈍麻及び単ニューロパチーの SAE を発現した。プラセボ群の患者は、鼻茸、子宮癌、一過性脳虚血発作及び喘息（報告用語：喘息増悪）の SAE を発現した。治験薬投与下で発現した SAE は全て、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、比較的少数の患者（デュピルマブ群 2 名及びプラセボ群 5 名の計 7 名）で報告された。このうち、デュピルマブ群では、1 名の患者は治験薬との因果関係が否定できない重度の便秘が、もう 1 名の患者は治験薬との因果関係が否定できない中等度の注射部位反応が発現した。プラセボ群の患者 2 名は喘息を発現した（うち 1 名は重篤な事象）。プラセボ群 1 名は複数の事象（高血圧、頭痛、腹痛及び気管支炎）により治験薬の投与中止に至ったが、これら 4 事象のうち3事象は対処療法により消失した。その他のプラセボ群で治験薬の投与中止に至った TEAE は、過敏症（1 名）及び中耳炎（1 名）であった。

特に注目すべき有害事象

本試験で事前に規定した AESI は、アナフィラキシー反応又は治療を要する急性アレルギー反応、24 時間を超えて持続する重度の注射部位反応、重度又は重篤な感染症（日和見感染及び寄生虫感染を含む）、重要なアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、妊娠、症候性過量投与とした。AESI は 1 名にのみ報告され、重度又は重篤な感染症のカテゴリーであった（PT：帯状疱疹）。以下に詳述を示す。

- デュピルマブ群の 53 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：Day 80 に右上腕部に帯状疱疹の SAE を発現した。当該事象は、医学的に重要で、また AESI と判断された。患者は、バラシクロビル及び塩酸フルペンチキソール／塩酸メリトラセンで治療された。治験薬に対する措置はなかった。Day 153 に帯状疱疹は消失した。帯状疱疹は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

好酸球に関する TEAE

好酸球増加症又は血中好酸球数増加の TEAE は報告されなかった。

2.5.3.5 臨床検査値

血液学検査又は血液生化学検査結果について、重篤な又は関連のある異常値は報告されなかった。

両投与群で好酸球数増加（0.5 Giga/L 超又は ULN 超［ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合］）の PCSA が認められ、発現割合は、デュピルマブ群（43.3%、13/30 名）でプラセボ群（34.5%、10/29 名）より高かった（AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

[redacted]

2.5.3.6 バイタルサイン

バイタルサイン検査項目（SBP、DBP、心拍数、呼吸数、体温及び体重）について、デュピルマブ群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。プラセボ群の患者 1 名に、仰臥位 SBP が 160 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇の PCSA が認められた。

低血圧の報告はなかったが、高血圧がプラセボ群の患者 2 名に報告され、それぞれ中等度及び軽度の事象であった。いずれの事象も非重篤で、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.3.7 心電図

心電図検査項目（心拍数、PR 間隔、QRS 波、QTcB 及び QTcF）について、デュピルマブ群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。QTcB 又は QTcF が 500 ms 以上となった患者は認められなかった。

2.5.3.8 免疫原性

デュピルマブを投与された患者4名が試験中にADA陽性を示した。試験中に過敏症を発現したADA陽性患者はいなかった。4 名の ADA 陽性患者は非アレルギー性の注射部位反応を発現した（紅斑、疼痛、浮腫及び注射部位刺痛感）。患者数が限られていることから、ADA 陽性患者及び ADA 陰性患者との安全性の関係について検討できなかった。

2.5.3.9 安全性の結論

CRSwNP 患者にデュピルマブ 300 mg qw を 16 週間投与したときの忍容性は概して良好であった。安全性の結果から、デュピルマブ群で鼻出血、口腔咽頭痛及び注射部位反応の発現頻度が高かったことを除き、デュピルマブ群及びプラセボ群間に明らかな差異は認められなかった。

2.6 全般的な曝露状況

24 週の安全性プールでは、デュピルマブ群は 1 群のみである（2.4.2項）ことから、本概要では「デュピルマブ 300 mg q2w 群」を「デュピルマブ群」と呼称する。ただし、本文中及び付録中の図表タイトルでは「デュピルマブ 300 mg q2w 群」と示す。

2.6.1 患者の内訳

24 週の安全性プール（併合安全性解析対象集団）では、722 名の患者がランダム化され、デュピルマブ（440 名）又はプラセボ（282 名）のいずれかを投与された（表 11）。これらの患者のうち、デュピルマブ群の 425 名（96.6%）及びプラセボ群の 256 名（90.8%）の患者が 24 週の治験薬投与期間を完了した。自発的に治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（7.1%）に比べデュピルマブ群（1.8%）で低かった。

24 週の治験薬投与期間に AE により治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（4.6%、13 名）に比べデュピルマブ群（2.0%、9 名）で低かった。

Week 0 から Week 24 までに治験薬の投与中止に至った時間に対する Kaplan-Meier plot を、理由別（何らかの理由及び AE）にそれぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.1.1.3]及び[Appendix 1.1.1.4]に示した。

表 11 - 患者の内訳－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)
Randomized and treated	282 (100%)	440 (100%)
Completed 24-weeks treatment	256 (90.8%)	425 (96.6%)
Discontinued treatment prior to week 24	26 (9.2%)	15 (3.4%)
Subject's decision for treatment discontinuation	20 (7.1%)	8 (1.8%)
Main reason for permanent treatment discontinuation		
Adverse event	13 (4.6%)	9 (2.0%)
Lack of efficacy	4 (1.4%)	1 (0.2%)
Poor compliance to protocol	1 (0.4%)	0
Other reason	8 (2.8%)	5 (1.1%)
Withdrew from study prior to week 24	7 (2.5%)	5 (1.1%)
Main reason for study discontinuation		
Adverse event	2 (0.7%)	3 (0.7%)
Poor compliance to protocol	0	0
Other reason	5 (1.8%)	2 (0.5%)

Note: percentages are calculated using the number of patients treated as denominator
[a] All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/dis_dispo_by24_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:57)

2.6.2 解析対象集団

解析対象集団は2.4.3.1項に定義した。

24 週の安全性プールにおける併合安全性解析対象集団は、全体で 722 名（デュピルマブ群 440 名及びプラセボ群 282 名）から構成された（表 12）。

併合安全性解析対象集団に含まれる 722 名の患者のうち、719 名（99.6%）の患者が治験薬の初回投与後の ADA 測定において欠測でない ADA 測定値を 1 時点以上有しており、併合 ADA 解析対象集団に含まれた。

[redacted]

表 12 - 解析対象集団ー併合ランダム化集団

	Placebo	Dupilumab 300mg q2w[a]	All
Randomized population	286	438	724
Safety population	282	440	722
PK population	0	437 (99.3%)	437 (60.5%)
ADA population	281 (99.6%)	438 (99.5%)	719 (99.6%)
NAb Population	280 (99.3%)	438 (99.5%)	718 (99.4%)

Note: Percents for the PK, ADA and NAb populations are calculated using the number of safety patients as denominator. The safety, PK, ADA and NAb patients are tabulated according to treatment actually received (as treated).
[a] All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/dis_populations_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_populations_by24_r_t_i.rtf ([redacted] - 11:59)

2.6.3 曝露状況

24 週の併合安全性解析対象集団での治験薬の曝露状況として、曝露された患者数及び総曝露期間について各試験別に表 13に示す。

全体的な総曝露期間は、EFC14280 試験のデュピルマブ投与群が多いことにより、プラセボ群（124.76 人年）に比べデュピルマブ群（198.06 人年）で大きかった。

表 13 - 試験ごとの治験薬の総曝露期間ー24 週の併合安全性解析対象集団

Studies	Placebo	Dupilumab 300mg q2w[a]
EFC14146		
N=exposed	132	143
Patient yrs	58.75	64.06
EFC14280		
N=exposed	150	297
Patient yrs	66.01	134.00
All		
N=exposed	282	440
Patient yrs	124.76	198.06

[a] All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/cdc_exposure_bystudy_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_bystudy_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:53)

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬曝露期間の中央値はデュピルマブ群及びプラセボ群共に 168 日であった（表 14）。

[redacted]

EFC14146 試験では患者の最終投与は Week 22（注射回数 12 回）であったが、EFC14280 試験では患者は Week 24 以降も投与が継続されていたため、Week 24 時点にも投与されたことに注意が必要である（注射回数 13 回）。

表 14 - 治験薬曝露状況－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)
Cumulative exposure to treatment (patient years)	124.8	198.1
Duration of study treatment (days)		
Number	282	440
Mean (SD)	161.59 (23.19)	164.42 (19.70)
Median	168.00	168.00
Q1 : Q3	168.00 : 168.00	168.00 : 168.00
Min : Max	14.0 : 168.0	14.0 : 168.0
Duration of study treatment by category [n(%)]		
> 0 and ≤ 4 weeks	2 (0.7%)	3 (0.7%)
> 4 and ≤ 8 weeks	4 (1.4%)	3 (0.7%)
> 8 and ≤ 12 weeks	1 (0.4%)	6 (1.4%)
> 12 and ≤ 16 weeks	8 (2.8%)	2 (0.5%)
> 16 and ≤ 20 weeks	8 (2.8%)	0
> 20 and < 24 weeks - 3 days	5 (1.8%)	3 (0.7%)
≥ 24 weeks - 3 days and ≤ 24 weeks	254 (90.1%)	423 (96.1%)
Cumulative duration of study treatment by category [n(%)]		
> 0 week	282 (100%)	440 (100%)
> 4 weeks	280 (99.3%)	437 (99.3%)
> 8 weeks	276 (97.9%)	434 (98.6%)
> 12 weeks	275 (97.5%)	428 (97.3%)
> 16 weeks	267 (94.7%)	426 (96.8%)
> 20 weeks	259 (91.8%)	426 (96.8%)
≥ 24 weeks - 3 days	254 (90.1%)	423 (96.1%)

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)
Number of injections[b] [n(%)]		
1 injection	1 (0.4%)	3 (0.7%)
2 injections	2 (0.7%)	0
3 injections	2 (0.7%)	3 (0.7%)
4 injections	2 (0.7%)	1 (0.2%)
5 injections	0	2 (0.5%)
6 injections	1 (0.4%)	3 (0.7%)
7 injections	1 (0.4%)	2 (0.5%)
8 injections	9 (3.2%)	0
9 injections	4 (1.4%)	0
10 injections	5 (1.8%)	1 (0.2%)
11 injections	9 (3.2%)	22 (5.0%)
12 injections	153 (54.3%)	211 (48.0%)
13 injections	93 (33.0%)	192 (43.6%)

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

a All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.

b For patients from EFC14146, the last scheduled injection is injection 12 at week 22, while patients in the 52 week study EFC14280, continue treatment and thus receive an injection 13 at week 24.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:55)

年齢、性別、性別年齢、人種、民族、体重、BMI、ベースラインの血中好酸球数、鼻茸手術歴、喘息、喘息又はNSAID-ERD、NSAID-ERD、地域、テリトリー別の部分集団におけるデュピルマブの総曝露期間を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.3.4]に示した。

年齢が18歳から64歳（82.8%）、白人（87.8%）及び男性（60.2%）の患者が多かった（表17）ことから、治験薬の総曝露期間はこれらのカテゴリーで大きかった。すなわち、年齢が18歳から64歳のカテゴリーではデュピルマブ群162.65人年及びプラセボ群104.79人年、白人患者ではデュピルマブ群172.58人年及びプラセボ群111.02人年、男性患者ではデュピルマブ群121.94人年及びプラセボ群72.73人年であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.3.4]）。

地域別では、西洋諸国における総曝露期間が最も大きかった（デュピルマブ群87.61人年及びプラセボ群53.85人年）。西洋諸国には、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、英国及び米国が含まれた。

喘息患者における総曝露期間は、デュピルマブ群で117.28人年及びプラセボ群で72.38人年であり、喘息又はNSAID-ERD患者における総曝露期間は、デュピルマブ群で124.18人年及びプラセボ群で76.05人年であった。

[redacted]

治験薬投与のコンプライアンス

24 週の併合安全性解析対象集団の治験薬投与のコンプライアンスを表 15に示す。デュピルマブ群及びプラセボ群間でコンプライアンスの差異は認められず、両投与群で治験薬投与のコンプライアンス（平均値）は 99%以上であった。

表 15 - 治験薬投与のコンプライアンスー24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)
% injections with compliance to IMP administration		
Number	282	440
Mean (SD)	99.24 (3.57)	99.41 (2.51)
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	2 (0.7%)	1 (0.2%)
Patients with ≥ 80% compliance	280 (99.3%)	439 (99.8%)

IMP: Investigational medicinal product
n (%) = number and percentage of patients
[a] All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/cdc_compliance_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:52)

MFNS のコンプライアンス

各試験において、患者は毎日 MFNS を自己投与し投与量を電子日誌に記録した。24 週の治験薬投与期間中の MFNS のコンプライアンス（平均値）は、デュピルマブ群（92.04%）及びプラセボ群（92.05%）で同様であった（表 16）。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の治験実施計画書では、全ての患者に、MFNS を各鼻腔に 2 噴霧（50 µg／噴霧）ずつ 1 日 2 回投与することとした（1 日用量 400 µg）。しかし、1 日 2 回投与に忍容性がない場合は、MFNS 用量を 1 日 1 回投与（200 µg）に減量できることとした。MFNS を 1 日 2 回投与された患者は、デュピルマブ群及びプラセボ群で約 87%（630/722 名）であった。

デュピルマブ群及びプラセボ群における MFNS のコンプライアンスは、ランダム化時に 1 日 2 回投与の患者（それぞれ 91.02%及び 91.44%）と 1 日 1 回投与の患者（それぞれ 98.51%及び 96.76%）で同様であった。

[redacted]

表 16 - MFNS のコンプライアンス－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)
MFNS compliance (%)		
Number	282	440
Mean (SD)	92.05 (13.34)	92.04 (14.63)
Median	96.34	96.43
Q1 : Q3	89.88 : 98.81	91.37 : 98.81
Min : Max	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
Patients with < 80% compliance	23 (8.2%)	38 (8.6%)
Patients with ≥ 80% compliance	259 (91.8%)	402 (91.4%)
For patients prescribed BID at randomization MFNS compliance (%)		
Number	250	380
Mean (SD)	91.44 (13.86)	91.02 (15.46)
Median	95.31	95.83
Q1 : Q3	89.88 : 98.81	90.48 : 98.80
Min : Max	0.0 : 100.0	0.0 : 100.0
Patients with < 80% compliance	21 (8.4%)	38 (10.0%)
Patients with ≥ 80% compliance	229 (91.6%)	342 (90.0%)
For patients prescribed QD at randomization MFNS compliance (%)		
Number	32	60
Mean (SD)	96.76 (6.69)	98.51 (2.75)
Median	100.00	99.40
Q1 : Q3	97.32 : 100.00	98.21 : 100.00
Min : Max	73.2 : 100.0	83.3 : 100.0
Patients with < 80% compliance	2 (6.3%)	0
Patients with ≥ 80% compliance	30 (93.8%)	60 (100%)

MFNS=mometasone furoate nasal spray, QD: once daily, BID: twice daily
[a] All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/cdc_compliance_controller_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_con_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:22)

[redacted]

2.7　安全性プールの人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.1　人口統計学

24 週の併合安全性解析対象集団では、ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性は投与群間で同様であった。患者全体の平均年齢（± SD）は 51.42（±12.83）歳であり、高齢者（65 歳以上）は 17.2%で、75 歳以上は 19 名（2.6%）であった。患者全体で、男性は 60.2%及び女性は 39.8%であった。多くの患者が白人（87.8%）及び非ヒスパニック（80.8%）で、アジア人は 7.6%、黒人は 2.2%であった。BMI が 30 kg/m^2 以上の患者は 30.9%で、体重が 90 kg 以上の患者は 29.9%であった。患者の分布は、西洋諸国が 44.5%、東欧が 29.8%、ラテンアメリカが 19.0%、アジアが 6.8%であった（表 17）。

表 17 - ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Age (years)			
Number	282	440	722
Mean (SD)	51.39 (12.87)	51.43 (12.83)	51.42 (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	282	440	722
18 - 64	237 (84.0%)	361 (82.0%)	598 (82.8%)
65 - 74	37 (13.1%)	68 (15.5%)	105 (14.5%)
75 - 84	7 (2.5%)	11 (2.5%)	18 (2.5%)
≥ 85	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
Sex [n (%)]			
Number	282	440	722
Male	163 (57.8%)	272 (61.8%)	435 (60.2%)
Female	119 (42.2%)	168 (38.2%)	287 (39.8%)
Region[b] [n (%)]			
Number	282	440	722
Asia	16 (5.7%)	33 (7.5%)	49 (6.8%)
Latin America	43 (15.2%)	94 (21.4%)	137 (19.0%)
East Europe	101 (35.8%)	114 (25.9%)	215 (29.8%)
Western Countries	122 (43.3%)	199 (45.2%)	321 (44.5%)

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Territory[c] [n (%)]			
Number	282	440	722
North America	45 (16.0%)	78 (17.7%)	123 (17.0%)
European Union	113 (40.1%)	149 (33.9%)	262 (36.3%)
Rest of World	124 (44.0%)	213 (48.4%)	337 (46.7%)
Race [n (%)]			
Number	282	440	722
Caucasian/White	250 (88.7%)	384 (87.3%)	634 (87.8%)
Black/of African descent	10 (3.5%)	6 (1.4%)	16 (2.2%)
Asian/Oriental	18 (6.4%)	37 (8.4%)	55 (7.6%)
Japanese	17 (6.0%)	33 (7.5%)	50 (6.9%)
American Indian or Alaska Native	3 (1.1%)	10 (2.3%)	13 (1.8%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Multiple	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Unknown	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Race [n (%)]			
Number	282	440	722
Caucasian/White	250 (88.7%)	384 (87.3%)	634 (87.8%)
Black/of African descent	10 (3.5%)	6 (1.4%)	16 (2.2%)
Other/Unknown	22 (7.8%)	50 (11.4%)	72 (10.0%)
Ethnicity [n (%)]			
Number	280	439	719
Hispanic or Latino	40 (14.3%)	98 (22.3%)	138 (19.2%)
Not Hispanic or Latino	240 (85.7%)	341 (77.7%)	581 (80.8%)
Weight (kg)			
Number	282	440	722
Mean (SD)	81.18 (18.62)	80.33 (17.89)	80.66 (18.17)
Median	80.00	79.00	79.35
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

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	282	440	722
< 70	82 (29.1%)	123 (28.0%)	205 (28.4%)
≥ 70 - < 90	114 (40.4%)	187 (42.5%)	301 (41.7%)
≥ 90	86 (30.5%)	130 (29.5%)	216 (29.9%)
Body mass index (BMI) (kg/m^2)			
Number	282	440	722
Mean (SD)	28.09 (5.63)	27.83 (5.39)	27.93 (5.48)
Median	27.38	27.03	27.17
Q1 : Q3	24.21 : 31.25	24.25 : 30.85	24.22 : 30.99
Min : Max	17.5 : 45.8	16.4 : 59.9	16.4 : 59.9
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	282	440	722
< 25	95 (33.7%)	143 (32.5%)	238 (33.0%)
≥ 25 - < 30	98 (34.8%)	163 (37.0%)	261 (36.1%)
≥ 30	89 (31.6%)	134 (30.5%)	223 (30.9%)
Smoking history [n(%)]			
Number	282	440	722
Former	82 (29.1%)	121 (27.5%)	203 (28.1%)
Current	30 (10.6%)	40 (9.1%)	70 (9.7%)
Never	170 (60.3%)	279 (63.4%)	449 (62.2%)
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	99	137	236
Mean (SD)	16.29 (24.05)	12.77 (19.33)	14.25 (21.46)
Median	10.00	5.00	7.25
Q1 : Q3	2.00 : 20.00	1.50 : 16.50	1.50 : 20.00
Min : Max	0.0 : 148.0	0.0 : 120.0	0.0 : 148.0

[redacted]

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Frequency of alcohol drinking in the past 12 months [n(%)]			
Number	282	440	722
Never	94 (33.3%)	146 (33.2%)	240 (33.2%)
Occasional	98 (34.8%)	166 (37.7%)	264 (36.6%)
At least monthly	24 (8.5%)	33 (7.5%)	57 (7.9%)
At least weekly	49 (17.4%)	65 (14.8%)	114 (15.8%)
At least daily	17 (6.0%)	30 (6.8%)	47 (6.5%)
Number of standard alcohol drinks on a typical day when drinking [n(%)]			
Number	188	294	482
1 OR 2	161 (85.6%)	252 (85.7%)	413 (85.7%)
> 2	27 (14.4%)	42 (14.3%)	69 (14.3%)

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

a All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.

b Asia: Japan; Latin America: Argentina, Chile and Mexico; East Europe: Bulgaria, Cz. 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 American: Canada and USA; European Union: Belgium, Bulgaria, Cz. 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/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:22)

喘息合併患者におけるベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性

24 週の併合安全性解析対象集団の喘息合併患者において、ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で概して同様であった。また、患者全体の人口統計学的特性も同様であった。唯一の例外として、喘息合併患者集団の男女の分布（男性 48.9%、女性 51.1%）は、併合安全性解析対象集団全体（男性 60.2%、女性 39.8%）よりも均衡した分布を示した。

喘息合併患者全体（427 名）の平均年齢（± SD）は 51.56（±12.89）歳であり、高齢者（65 歳以上）は 17.6%（75/427 名）で、75 歳以上は 10 名（2.3%）であった。男性は 48.9%及び女性は 51.1%であった。多くの患者が白人（86.9%）及び非ヒスパニック（84.2%）で、アジア人は 8.2%、黒人は 2.8%であった。BMI が 30 kg/m^2 以上の患者は 29.3%で、体重が 90 kg 以上の患者は 27.2%であった。患者の分布は、西洋諸国が 48.5%、東欧が 26.9%、ラテンアメリカが 17.3%、アジアが 7.3%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.1.4]）。

[redacted]

他の部分集団におけるベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性

喘息を合併していない患者集団、喘息又はNSAID-ERD合併の有無別の患者集団、NSAID-ERD合併の有無別の患者集団、鼻茸手術歴の有無別の患者集団において、全体集団と比較して、ベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性に大きな差異は認められなかった。例外として女性の割合が、併合安全性解析対象集団（39.8%）と比べ、喘息又はNSAID-ERDを合併していない患者集団（22.4%）及び喘息を合併していない患者集団（23.4%）では低かった。

これらの他の患者の部分集団のベースライン時の人口統計学的特性を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.1.2]～[Appendix 1.2.1.3]、及び[Appendix 1.2.1.5]～[Appendix 1.2.1.9]に示した。

上述したこれらの部分集団での安全性データ（24週の治験薬投与期間のAE、SAE、治験薬の投与中止に至ったAE、AESI、特定AEグループ）を7項に示す。

2.7.2 ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性は、非常に大きな鼻茸、顕著な症状、低下した嗅覚、広範な副鼻腔疾患、QoLの低下から明らかなように、登録された患者は病状の重いCRSwNPを有していた。疾患特性について、投与群間で意味のある差異は認められなかった（表18）。

ベースライン時に、NPS（平均値）はデュピルマブ群で6.00及びプラセボ群で5.92（総スコアは0～8の範囲で、スコアが低いほど鼻茸サイズが小さいことを示す）、鼻閉重症度スコア（平均値）はそれぞれ2.39及び2.42（スコアは0～3の範囲で、スコアが低いほど症状が少ないことを示す）、SNOT-22スコア（平均値）はそれぞれ50.12及び52.19（スコアは0～110の範囲で、スコアが低いほど鼻症状及び鼻部障害による社会的／感情的影響が小さいことを示す）、UPSITの嗅覚検査結果（平均値）はそれぞれ13.91及び14.08（スコアの範囲は0～40で、スコアが低いほど嗅覚の悪化を示す）であった。いずれの投与群も、ほとんどの患者はCT画像により両側副鼻腔の広範な混濁が認められ、LMKスコア（平均値）はそれぞれ18.26及び18.55（総スコアの範囲は0～24で、スコアが高いほど副鼻腔がより混濁していることを示す）であった。副鼻腔炎の全般的評価VAS（平均値）はそれぞれ7.83及び7.96（範囲は0～10で、スコアが高いほど重症度が高いことを示し、7を超えると重度と判断される）であった。

ベースライン時に血中好酸球数が0.3 Giga/L以上であった患者は、デュピルマブ群では57.6%及びプラセボ群では60.6%であり、CRSwNPに典型的な全身性のType 2炎症を呈していた（表18）。

表 18 - ベースライン時の疾患特性－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Baseline nasal polyposis score			
Number	280	439	719
Mean (SD)	5.92 (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	275	432	707
Mean (SD)	18.55 (4.11)	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	282	440	722
Mean (SD)	2.42 (0.54)	2.39 (0.60)	2.41 (0.58)
Median	2.33	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
Baseline decreased/loss of sense of smell score			
Number	282	440	722
Mean (SD)	2.73 (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	282	440	722
Mean (SD)	2.08 (0.69)	2.05 (0.72)	2.06 (0.71)
Median	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.71 : 2.71	1.71 : 2.71	1.71 : 2.71
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0

[redacted]

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Baseline posterior rhinorrhea score			
Number	282	440	722
Mean (SD)	2.00 (0.82)	1.97 (0.81)	1.98 (0.81)
Median	2.00	2.00	2.00
Q1 : Q3	1.57 : 2.86	1.43 : 2.71	1.50 : 2.71
Min : Max	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0	0.0 : 3.0
Baseline rhinorrhea[b] score			
Number	282	440	722
Mean (SD)	2.04 (0.70)	2.01 (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	282	440	722
Mean (SD)	7.19 (1.38)	7.15 (1.45)	7.16 (1.42)
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
Baseline UPSIT smell test score			
Number	280	430	710
Mean (SD)	14.08 (8.28)	13.91 (8.17)	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	280	432	712
Mean (SD)	52.19 (21.20)	50.12 (20.29)	50.94 (20.66)
Median	51.00	49.00	50.00
Q1 : Q3	35.50 : 67.00	34.00 : 64.00	35.00 : 65.00
Min : Max	10.0 : 110.0	8.0 : 108.0	8.0 : 110.0

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Baseline VAS for overall rhinosinusitis			
Number	277	428	705
Mean (SD)	7.96 (2.15)	7.83 (2.02)	7.88 (2.07)
Median	8.60	8.20	8.40
Q1 : Q3	6.80 : 9.70	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	282	440	722
Mean (SD)	85.05 (55.86)	88.05 (56.17)	86.88 (56.03)
Median	73.93	81.43	78.10
Q1 : Q3	48.57 : 114.29	48.45 : 119.29	48.57 : 117.14
Min : Max	0.0 : 311.4	0.0 : 310.0	0.0 : 311.4
Baseline blood eosinophil count (Giga/L)			
Number	282	439	721
Mean (SD)	0.44 (0.34)	0.43 (0.35)	0.43 (0.35)
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 blood eosinophil count (Giga/L)			
Number	282	439	721
< 0.3	111 (39.4%)	186 (42.4%)	297 (41.2%)
≥ 0.3 - < 0.5	80 (28.4%)	119 (27.1%)	199 (27.6%)
≥ 0.5 - < 1	72 (25.5%)	106 (24.1%)	178 (24.7%)
≥ 1	19 (6.7%)	28 (6.4%)	47 (6.5%)
Baseline eosinophil level group 1 (Giga/L)			
Number	282	439	721
<0.15	36 (12.8%)	66 (15.0%)	102 (14.1%)
≥0.15	246 (87.2%)	373 (85.0%)	619 (85.9%)
Baseline eosinophil level group 2 (Giga/L)			
Number	282	439	721
<0.3	111 (39.4%)	186 (42.4%)	297 (41.2%)
≥0.3	171 (60.6%)	253 (57.6%)	424 (58.8%)

[redacted]

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Baseline eosinophil level group 3(Giga/L)			
Number	282	439	721
<0.5	191 (67.7%)	305 (69.5%)	496 (68.8%)
≥0.5	91 (32.3%)	134 (30.5%)	225 (31.2%)

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 All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.

b Average of anterior/posterior nasal discharge

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/dem_basdisease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_s_t_i.rtf ([redacted] - 12:11)

2.7.3 既往歴

2.7.3.1 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

患者全体の CRSwNP 診断後の平均罹病期間は約 11 年、平均発症年齢は 40.48 歳であった（表 19）。

過去 1 回以上の鼻茸手術歴を有する患者は、全体で 63.4%であり、デュピルマブ群では 62.0%及びプラセボ群では65.6%であった。3回以上の鼻茸手術歴を有する患者の割合は、デュピルマブ群で23.4%及びプラセボ群で 24.9%であった。直近の鼻茸手術からの平均期間は、デュピルマブ群（7.23 年）及びプラセボ群（7.06 年）間で同様であった。

2.7.1項に示した部分集団別（喘息／NSAID-ERDの合併有無別など）の鼻茸手術歴をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.2.2]～[Appendix 1.2.2.9]に示した。

ランダム化前 2 年間に、SCS を投与された患者は 74.5%であった。過去 2 年間の SCS 投与の平均回数は、デュピルマブ群で 1.60 回及びプラセボ群で 1.48 回であり、SCS 投与を 2 回以上行った患者は全体で約 30%であった。なお、SCS 投与回数は、投与中断が 7 日未満の場合は治療が継続しているとみなされた。SCS 投与日数の中央値は 11.0 日であり、37.5%の患者は 14 日以内の投与日数であった。全体として、SCS の使用歴は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で同様であった。

鼻出血歴はデュピルマブ群で 15.5%及びプラセボ群で 15.6%の患者に報告された。

[redacted]

表 19 - 鼻茸手術歴、全身性ステロイド薬使用歴、鼻出血歴の要約－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Time since first diagnosis of nasal polyposis (years)			
Number	280	437	717
Mean (SD)	10.83 (9.03)	11.12 (9.73)	11.01 (9.46)
Median	8.43	8.82	8.51
Q1 : Q3	3.88 : 15.60	3.64 : 16.36	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	280	437	717
Mean (SD)	40.71 (13.89)	40.33 (13.72)	40.48 (13.78)
Median	41.00	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	275 (97.5%)	429 (97.5%)	704 (97.5%)
Number of patients with prior surgery for nasal polyposis	185 (65.6%)	273 (62.0%)	458 (63.4%)
Number of previous surgeries for nasal polyposis			
Number[b]	185 (65.6%)	273 (62.0%)	458 (63.4%)
Mean (SD)	1.95 (1.45)	1.94 (1.58)	1.94 (1.53)
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 : 8.0	1.0 : 11.0	1.0 : 11.0
1	100 (54.1%)	154 (56.4%)	254 (55.5%)
2	39 (21.1%)	55 (20.1%)	94 (20.5%)
≥3	46 (24.9%)	64 (23.4%)	110 (24.0%)

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Time since most recent nasal polyposis surgery (years)			
Number	185	272	457
Mean (SD)	7.06 (6.35)	7.23 (6.52)	7.16 (6.44)
Median	5.24	5.34	5.31
Q1 : Q3	2.62 : 9.83	2.54 : 9.53	2.56 : 9.62
Min : Max	0.6 : 37.4	0.6 : 41.6	0.6 : 41.6
Number of patients with SCS use during the past 2 years	206 (73.0%)	332 (75.5%)	538 (74.5%)
Number of courses[c] with SCS use during the past 2 years			
Number[d]	206 (73.0%)	332 (75.5%)	538 (74.5%)
Mean (SD)	1.48 (0.91)	1.60 (1.33)	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	147 (71.4%)	229 (69.0%)	376 (69.9%)
2	33 (16.0%)	64 (19.3%)	97 (18.0%)
3	17 (8.3%)	20 (6.0%)	37 (6.9%)
4	7 (3.4%)	5 (1.5%)	12 (2.2%)
≥5	2 (1.0%)	14 (4.2%)	16 (3.0%)
Number of days with SCS use during the past 2 years			
Number[e]	128 (45.4%)	186 (42.3%)	314 (43.5%)
Mean (SD)	16.83 (31.52)	45.66 (121.57)	33.90 (96.64)
Median	10.00	11.00	11.00
Q1 : Q3	6.00 : 17.50	8.00 : 22.00	7.00 : 20.00
Min : Max	1.0 : 341.0	1.0 : 732.0	1.0 : 732.0
Number[f]	206 (73.0%)	332 (75.5%)	538 (74.5%)
>0-≤7	45/206 (21.8%)	43/332 (13.0%)	88/538 (16.4%)
>7-≤14	45/206 (21.8%)	69/332 (20.8%)	114/538 (21.2%)
>14-≤21	13/206 (6.3%)	27/332 (8.1%)	40/538 (7.4%)
>21-≤28	4/206 (1.9%)	9/332 (2.7%)	13/538 (2.4%)
>28-≤56	18/206 (8.7%)	21/332 (6.3%)	39/538 (7.2%)
>56-≤84	2/206 (1.0%)	0/332	2/538 (0.4%)
>84-≤112	0/206	1/332 (0.3%)	1/538 (0.2%)
>112	15/206 (7.3%)	36/332 (10.8%)	51/538 (9.5%)
Undetermined duration	64/206 (31.1%)	126/332 (38.0%)	190/538 (35.3%)

[redacted]

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Epistaxis history			
Number	282	440	722
Yes	44 (15.6%)	68 (15.5%)	112 (15.5%)
Ongoing	22 (7.8%)	37 (8.4%)	59 (8.2%)

SCS: Systemic corticosteroids

a All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg 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/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/dem_basdisease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_his_npcrs_s_t_i.rtf ([redacted] - 12:34)

2.7.3.2 喘息及び NSAID-ERD

患者全体で 59.1%が喘息の病歴を有しており、喘息発症時の平均年齢は 34.80 歳であった。喘息診断後の平均罹病期間は 16.90 年で、直近の重度喘息増悪からの平均期間は 56.33 ヵ月であった。ベースライン時の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 84.12%であった。ベースライン時の ACQ-6 スコアは、平均値は 1.59 で中央値は 1.50 であったことから、半数の患者はコントロール不良の喘息であったことが示された。過去 1 年間の重度喘息増悪の発現回数（平均値）は 0.43 回であった。喘息合併患者のほとんど（90.8%）は治験薬投与開始前 1 年間に喘息治療を受けており、多くの患者（73.8%）は ICS 及び LABA を使用していた（表 20）。

患者全体で 28.1%が NSAID-ERD を合併していた。これらの患者の多く（87.2%）は患者の病歴のみで判断された NSAID-ERD の合併であった。

[redacted]

表 20 - 喘息／NSAID-ERD の要約－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Number of patients with asthma/NSAID-ERD from Medical History	175 (62.1%)	275 (62.5%)	450 (62.3%)
Asthma			
Number	282	440	722
Yes	167 (59.2%)	260 (59.1%)	427 (59.1%)
N (%) of patients with asthma onset after NP	47/167 (28.1%)	74/260 (28.5%)	121/427 (28.3%)
No	115 (40.8%)	180 (40.9%)	295 (40.9%)
NSAID exacerbated respiratory disease (NSAID-ERD)			
Number	282	440	722
Yes	82 (29.1%)	121 (27.5%)	203 (28.1%)
Conditional[b]	73/82 (89.0%)	104/121 (86.0%)	177/203 (87.2%)
Strong[c]	9/82 (11.0%)	17/121 (14.0%)	26/203 (12.8%)
No	200 (70.9%)	319 (72.5%)	519 (71.9%)
For asthma patients			
Baseline FEV1(L)			
Number	166	260	426
Mean (SD)	2.62 (0.84)	2.60 (0.91)	2.61 (0.88)
Median	2.57	2.44	2.50
Q1 : Q3	1.95 : 3.22	2.01 : 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	166	260	426
Mean (SD)	84.77 (18.08)	83.70 (19.15)	84.12 (18.73)
Median	85.00	82.80	83.00
Q1 : Q3	70.10 : 96.00	71.90 : 94.00	71.00 : 94.10
Min : Max	52.0 : 155.0	49.0 : 191.0	49.0 : 191.0

[redacted]

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Baseline ACQ-6			
Number	163	249	412
Mean (SD)	1.66 (1.09)	1.55 (1.11)	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	167	259	426
Yes	155 (92.8%)	232 (89.6%)	387 (90.8%)
No	12 (7.2%)	27 (10.4%)	39 (9.2%)
Asthma controller medication at baseline			
Number	153	229	382
ICS[d] only	1 (0.7%)	7 (3.1%)	8 (2.1%)
LABA[d] only	1 (0.7%)	4 (1.7%)	5 (1.3%)
Both[f] ICS and LABA	121 (79.1%)	161 (70.3%)	282 (73.8%)
Others[f] (Anti-Leukotriene, LAMA[d], SABA[d])	30 (19.6%)	57 (24.9%)	87 (22.8%)
Age of onset of asthma (years)			
Number	166	260	426
Mean (SD)	33.43 (15.65)	35.67 (16.23)	34.80 (16.02)
Median	32.00	37.50	36.00
Q1 : Q3	22.00 : 45.00	27.00 : 47.50	24.00 : 46.00
Min : Max	0.0 : 69.0	0.0 : 73.0	0.0 : 73.0
< 18 (childhood-onset)	27 (16.3%)	38 (14.6%)	65 (15.3%)
≥18 to < 40 (early-onset adult)	78 (47.0%)	112 (43.1%)	190 (44.6%)
≥40 (late-onset adult)	61 (36.7%)	110 (42.3%)	171 (40.1%)

[redacted]

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Time since first diagnosis of asthma (years)			
Number	166	260	426
Mean (SD)	17.52 (13.29)	16.51 (13.81)	16.90 (13.60)
Median	14.54	13.41	14.24
Q1 : Q3	7.51 : 22.57	6.02 : 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[e] (months)			
Number	115	177	292
Mean (SD)	68.70 (102.55)	48.29 (73.64)	56.33 (86.60)
Median	26.00	21.00	24.00
Q1 : Q3	10.00 : 77.00	7.00 : 63.00	7.00 : 66.00
Min : Max	1.0 : 546.0	1.0 : 497.0	1.0 : 546.0
Number of asthma exacerbation experienced 1 year before visit 1			
Number	167	260	427
Mean (SD)	0.40 (0.90)	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	128 (76.6%)	185 (71.2%)	313 (73.3%)
1	24 (14.4%)	49 (18.8%)	73 (17.1%)
≥2	15 (9.0%)	26 (10.0%)	41 (9.6%)

ICS: inhaled corticosteroid, LABA: long-acting beta-agonists, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID-ERD=NSAID exacerbated respiratory disease, LAMA: long-acting muscarinic antagonist, SABA: short-acting beta-agonist, ACQ: Asthma control questionnaire, FEV1: Forced expiratory volume in one second

a All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.

b Based on clinical history only. Denominator is number of patients with NSAID-ERD.

c Based on clinical history and provocation test history. Denominator is number of patients with NSAID-ERD.

d WHO-DDE 20[redacted] ICS/LABA/LAMA/SABA: Inhaled corticosteroid/Long-acting beta-agonist/Long-acting muscarinic antagonist/Short-acting beta-agonist.

e Asthma exacerbation is defined as an exacerbation requiring systemic (oral and/or parenteral) steroid treatment or hospitalization (>24h) for treatment of asthma.

f "Both" includes patients who used both ICS and LABA, and potentially combined with other medications. "Others" includes patients who used any of Anti-Leukotriene, LAMA, SABA, or their combined use with ICS or LABA.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/dem_basdisease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_his_asthnerd_s_t_i.rtf ([redacted] - 12:22)

[redacted]

2.7.3.3 他の Type 2 炎症性疾患

患者が、AD、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎（季節性鼻炎及び通年性鼻炎を含む）、好酸球性食道炎、食物アレルギー又は蕁麻疹といったアトピー性疾患の既往歴又は合併を有した場合、Type 2 炎症性疾患を併発していると判断された。

ベースライン時に多くの患者は Type 2 炎症性疾患を併発し、Type 2 炎症性疾患を合併する患者の割合は喘息又は NSAID-ERD を含めると 79.8%、喘息又は NSAID-ERD を含めないと 62.0%であった。最も多く報告されたアトピー性疾患はアレルギー性鼻炎（57.6%）であった（表 21）。

2.7.1項に示した部分集団別（喘息／NSAID-ERD の合併有無別など）の、ベースライン時のアトピー性疾患／Type 2 炎症性疾患の病歴を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.2.18]～[Appendix 1.2.2.25]に示した。

表 21 - ベースライン時のアトピー性疾患／Type 2 炎症性疾患の病歴－24 週の併合安全性解析対象集団

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Any comorbid Type 2 medical history[b] including asthma/NSAID-ERD [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	223 (79.1%)	353 (80.2%)	576 (79.8%)
No	59 (20.9%)	87 (19.8%)	146 (20.2%)
Any comorbid Type 2 medical history[b] excluding asthma/NSAID-ERD [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	170 (60.3%)	278 (63.2%)	448 (62.0%)
Ongoing condition	146 (51.8%)	225 (51.1%)	371 (51.4%)
Atopic dermatitis history [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	20 (7.1%)	23 (5.2%)	43 (6.0%)
Ongoing condition	16 (5.7%)	16 (3.6%)	32 (4.4%)
Allergic conjunctivitis history [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	31 (11.0%)	51 (11.6%)	82 (11.4%)
Ongoing condition	22 (7.8%)	34 (7.7%)	56 (7.8%)
Allergic rhinitis history[c] [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	151 (53.5%)	265 (60.2%)	416 (57.6%)
Ongoing condition	129 (45.7%)	208 (47.3%)	337 (46.7%)

	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w[a] (N=440)	All (N=722)
Seasonal [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	87 (30.9%)	148 (33.6%)	235 (32.5%)
Ongoing condition	73 (25.9%)	116 (26.4%)	189 (26.2%)
Perennial [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	107 (37.9%)	191 (43.4%)	298 (41.3%)
Ongoing condition	90 (31.9%)	147 (33.4%)	237 (32.8%)
Eosinophilic esophagitis history [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	1 (0.4%)	3 (0.7%)	4 (0.6%)
Ongoing condition	0	3 (0.7%)	3 (0.4%)
Food allergy history [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	33 (11.7%)	35 (8.0%)	68 (9.4%)
Ongoing condition	30 (10.6%)	33 (7.5%)	63 (8.7%)
Hives history [n (%)]			
Number	282	440	722
Yes	15 (5.3%)	24 (5.5%)	39 (5.4%)
Ongoing condition	6 (2.1%)	9 (2.0%)	15 (2.1%)

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease

a All patients from EFC14146 and EFC14280 treated with 300 mg q2w, in either treatment group 300 mg q2w or 300 mg q2w-q4w.

b A patient will be considered with comorbidity history or ongoing comorbid disease if the patient had or has any of the following diseases: atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis (any, seasonal, perennial), eosinophilic esophagitis, food allergy and/or hives.

c Includes both seasonal and perennial allergic rhinitis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/dem_medhist_preprint_atopic_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_med_pre_atopic_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:58)

2.7.3.4 他の病歴

24 週の併合安全性解析対象集団で最も多く報告された喘息及びアトピー性疾患以外の病歴は、高血圧（26.7%）、胃食道逆流性疾患（8.9%）、薬物過敏症（7.6%）、高コレステロール血症（5.8%）、閉経（5.8%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.2.26]）。

鼻茸手術以外で最も多く報告された外科手術は、虫垂切除（5.8%）及び扁桃摘出（5.1%）であった。

[redacted]

2.7.4 前治療及び併用薬／併用療法

前治療薬、併用薬（治験薬投与期間中）、投与後治療薬の定義は2.4.3.5項に示した。

2.7.4.1 前治療薬

患者の多く（81.7%）は、スクリーニング前 1 年間に鼻噴霧用ステロイド薬を使用していた。前治療薬として最も多く使用されていた鼻噴霧用ステロイド薬は、モメタゾン／モメタゾンフランカルボン酸エステル（それぞれ 9.1%及び 38.1%）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（14.5%）、ブデソニド（8.9%）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（8.7%）、フルチカゾン（4.6%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.4.2]）。

ランダム化前 2 年間の SCS 使用に関する情報を2.7.3.1項に示す。

ランダム化時点において、全ての患者は一定用量の MFNS を投与されていた。ランダム化時点で 1 日 2 回投与を受けていた患者が多かった（デュピルマブ群 86.4%、プラセボ群 88.7%）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.4.1]）。

喘息の病歴を有する患者では、スクリーニング前 1 年間に ICS/LABA の喘息長期管理薬を投与されていた患者の割合は、デュピルマブ群（78.1%、203 名）及びプラセボ群（81.4%、136 名）で同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.4.3]）。

喘息合併患者の喘息長期管理薬（前治療薬及びランダム化時点の治療薬）を、長期管理薬の種類及び標準薬剤名別に Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.4.3]及び[Appendix 1.2.4.4]に示した。

2.7.4.2 併用薬／併用療法

継続して使用された前治療薬を含む併用薬は、解剖学的分類別、解剖学的及び薬効分類別、解剖学的及び標準薬剤名別に、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.5.1]～[Appendix 1.2.5.3]に示した。

試験期間中、デュピルマブ群の 1 名を除く全ての患者が 1 つ以上の併用薬の投与を受けていた。デュピルマブ群及びプラセボ群で高い割合で用いられた併用薬（MFNS 以外、治験実施計画書の規定による）は、サルブタモール硫酸塩（18.2%、20.6%）、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩（11.1%、12.8%）、seretide（11.1%、11.7%）、リドカイン（8.6%、11.0%）、モンテルカスト（8.4%、8.5%）、プテゾニド（6.4%、8.9%）、イブプロフェン（5.2%、9.9%）、塩化ナトリウム（8.6%、14.9%）、パラセタモール（18.9%、17.7%）であった。標準薬剤名の全ての併用薬を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.2.5.3]に示した。

3　有害事象

3.1　安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験の投与後 24 週まで）

3.1.1　24 週の治験薬投与期間の有害事象の要約

24 週の併合安全性解析対象集団での AE の発現割合は、デュピルマブ群（69.3%）でプラセボ群（73.8%）に比べ低かった。同様の傾向が、SAE（3.4%、5.7%）及び治験薬の投与中止に至った AE（2.5%、5.3%）の発現割合でも認められた（表 22）。

24 週の併合安全性解析対象集団では、死亡は報告されなかった。

24 週の併合解析期間外に 2 名の死亡が発現した。1 名は EFC14146 試験のプラセボ群の患者（被験者番号 [redacted]）で、後観察期間に急性心筋梗塞（疑い）により死亡した。もう 1 名は、EFC14280 試験のデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群の患者（被験者番号 [redacted]）で、治験薬最終投与後 72 日に外傷性頭蓋内出血により死亡した。これらの患者の死亡に関する詳細は3.1.5 項に示す。CRSwNP 患者対象試験（EFC14146 試験、EFC14280 試験及び ACT12340 試験）で報告された死亡はこれらの患者のみであった。

24 週の併合安全性解析対象集団における詳細は、3.1.2項（比較的よく見られる AE）、3.1.3項（治験薬との因果関係が否定できない AE）、3.1.4項（重症度別 AE）、3.1.5項（死亡）、3.1.6項（その他の SAE）、3.1.7項（治験薬の投与中止に至った AE）及び3.1.8項（AESI 及び特定 AE グループ）に示す。

表 22 - AE の概観－24 週の併合安全性解析対象集団

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

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, IMP: Investigational medicinal product
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE
Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 14:17)

[redacted]

3.1.2 比較的よく見られる有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団での比較的よく見られる AE（いずれかの投与群に 1%以上の発現割合で認められた PT）を表 23に示す。

最も高い発現割合であった AE（SOC）は感染症および寄生虫症で、プラセボ群（42.6%）に比べデュピルマブ群（32.0%）で 10.6%低く、相対リスクは 0.70 であった（95% CI: 0.58, 0.85）（表 24）。両群で最も多く報告された PT は、上咽頭炎（デュピルマブ群 12.5%、プラセボ群 14.5%）であった。

次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害が高く、その発現割合はプラセボ群（30.1%）に比べデュピルマブ群（18.2%）で 11.9%低く、相対リスクは 0.59（95% CI: 0.45, 0.77）であった（表 24）。この SOC で多く報告された PT は、鼻出血（デュピルマブ群 5.7%、プラセボ群 7.1%）、咳嗽（3.4%、3.2%）、鼻茸（2.7%、11.7%）、喘息（1.6%、7.1%）であった。

3 番目に高かった SOC は一般・全身障害および投与部位の状態（主に注射部位反応による）で、その発現割合はデュピルマブ群（19.1%）及びプラセボ群（17.7%）で同様であった。デュピルマブ群及びプラセボ群で多く報告された PT は、注射部位紅斑（6.4%、7.8%）及び注射部位反応（3.4%、1.8%）であった。

24 週の併合安全性解析対象集団において、デュピルマブ群でプラセボ群より 1%以上高い発現割合で報告された AE を以下に示す。

- 注射部位反応（3.4%、1.8%）
- 関節痛（3.2%、1.8%）
- 高血圧（2.7%、1.1%）
- 不眠症（1.4%、0%）
- 結膜炎（1.4%、0%）
- 注射部位腫脹（1.4%、0.4%）

注射部位反応及び注射部位腫脹のほとんどは軽度であったが、重度の事象が 1 名に認められた。注射部位反応による SAE 又は注射部位反応／腫脹により投与中止した患者は認められなかった。全ての注射部位反応は、デュピルマブ投与を継続したにもかかわらず回復した。注射部位反応の詳細は3.1.8.2 項に示す。

24 週の併合安全性解析対象集団で、関節痛がデュピルマブ群で 3.2%（14 名）及びプラセボ群で 1.8%（5 名）の患者に認められた。プラセボに対するデュピルマブの相対リスクは 1.73（95% CI: 0.59, 5.03）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.8]）。筋骨格系および結合組織障害（SOC）のうち、いずれかの投与群で 3 名以上に認められプラセボ群よりデュピルマブ群で高い発現割合であった関節痛以外の PT は、筋骨格痛（デュピルマブ群 0.9%［4 名］、プラセボ群 0.4%［1 名］）、頚部痛（0.9%［4 名］、0.4%［1 名］）、関節腫脹（0.7%［3 名］、0%］であった。デュピルマブ群よりプラセボ

群で高い発現割合であったPTは、筋肉痛（0.9%［4名］、1.4%［4名］）及び四肢痛（0.5%［2名］、1.4%［4名］）であった。背部痛の発現割合はデュピルマブ群（2.7%、12名）及びプラセボ群（2.5%、7名）で同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.2]）。

EFC14146試験及びEFC14280試験の治験薬投与期間全体を通したTEAEでは、デュピルマブ併合群（q2w群及びq2w-q4w群）で22名及びプラセボ群で5名が関節痛を報告し、発現割合はデュピルマブ併合群で5.0%及びプラセボ群で1.8%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.3.1.1]）。両試験全体での筋骨格系および結合組織障害（SOC）のTEAEのうち、いずれかの投与群で3名以上に認められプラセボ群よりデュピルマブ併合群で高い発現割合であった関節痛以外のPTは、関節腫脹（デュピルマブ併合群0.7%［3名］、プラセボ群0%）、顎関節症候群（0.7%［3名］、0%）、頚部痛（1.4%［6名］、0.4%［1名］）であった。プラセボ群でデュピルマブ群より高い発現割合で報告されたPTは、四肢痛（0.5%［2名］、1.4%［4名］）、筋肉痛（1.1%［5名］、2.1%［6名］）、筋骨格痛（0.9%［4名］、1.8%［5名］）、筋痙縮（0%、1.1%［3名］）であった。デュピルマブ群及びプラセボ群で発現割合が同様であったPTは、背部痛（3.6%［16名］、3.9%［11名］）であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5], EFC14146 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.5]）。

デュピルマブ投与中に関節痛のTEAEを発現した22名のうち21名は軽度から中等度であり、ほとんどの患者が治療により回復した。これらの患者のうち2名のみにADAが見られた（いずれも低抗体価）。治験薬投与に関連すると判断された重度の関節痛が、デュピルマブ投与患者1名に認められた。この患者では、経口ステロイド薬の減量と関連して、好酸球増加症、関節痛、喘息増悪及び不眠症が発現した（被験者番号[redacted]、3.1.8.9.5項）。

24週の併合安全性解析対象集団で、高血圧（PT）がデュピルマブ群で12名（2.7%）及びプラセボ群で3名（1.1%）に認められた。SAE、重度又は治験薬の投与中止に至った高血圧は認められなかった。血管障害（SOC）に含まれる全ての高血圧関連のPTを含むHLGTの高血圧性血管障害では、発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群で同じであった（いずれも3.2%）（Module 5.3.5.3. ISS [Appendix 1.4.1.6]）。

不眠症は、デュピルマブ群の1.4%（6名）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。不眠症のほとんどは軽度（5/6名）で、回復した（4/6名）。デュピルマブ群の患者での不眠症により、精神障害のSOC全体の発現割合に差異（デュピルマブ群3.9%［17名］、プラセボ群0.7%［2名］）が認められた。しかし、不安などの精神科で診断される疾患合併や不眠症と他のAEとの関連を示すエビデンスはなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.9.3.1.1]）。

結膜炎の発現割合にデュピルマブ群（1.4%、6名）及びプラセボ群（0%）間で差異が認められた。CMQを用いた結膜炎に関する詳細について3.1.8.9.4項に示す。CRSwNP患者では、角膜炎は報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.5]）。

24週の併合安全性解析対象集団において、プラセボ群でデュピルマブ群より1%以上高い発現割合で報告されたAEは、上咽頭炎（プラセボ群14.5%、デュピルマブ群12.5%）、鼻茸（11.7%、2.7%）、頭痛（8.5%、7.3%）、注射部位紅斑（7.8%、6.4%）、喘息（7.1%、1.6%）、鼻出血（7.1%、5.7%）、

[redacted]

上気道感染（5.0%、3.0%）、急性副鼻腔炎（4.6%、1.4%）、副鼻腔炎（4.3%、1.1%）、偶発的過量投与（3.5%、2.5%）、中耳炎（1.8%、0.5%）、下気道感染（1.8%、0.2%）、上腹部痛（1.8%、0.7%）、高血圧クリーゼ（1.4%、0%）、耳感染（1.4%、0.2%）、鼻閉塞（1.4%、0.2%）、企図的過量投与（1.1%、0%）、耳管炎（1.1%、0%）であった。プラセボ群でより多く報告されたAEのほとんどは、上気道疾患及び下気道疾患、耳の障害及び喘息に関連したものであり、これらはコントロール不十分なCRSwNPでよく見られる臨床症状及び合併症と一致し、また併存喘息と関連するものであった。しかし、偶発的過量投与、上腹部痛、高血圧クリーゼ及び企図的過量投与といったその他の事象の発現割合に規則性は認められなかった。

表23 - よく見られるAE（1%以上のPT、プライマリーSOC及びPT別）－24週の併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Any class	208 (73.8%)	305 (69.3%)
感染症および寄生虫症	120 (42.6%)	141 (32.0%)
上咽頭炎	41 (14.5%)	55 (12.5%)
上気道感染	14 (5.0%)	13 (3.0%)
気管支炎	9 (3.2%)	10 (2.3%)
咽頭炎	5 (1.8%)	8 (1.8%)
インフルエンザ	4 (1.4%)	7 (1.6%)
急性副鼻腔炎	13 (4.6%)	6 (1.4%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
口腔ヘルペス	2 (0.7%)	6 (1.4%)
副鼻腔炎	12 (4.3%)	5 (1.1%)
尿路感染	5 (1.8%)	4 (0.9%)
胃腸炎	3 (1.1%)	3 (0.7%)
中耳炎	5 (1.8%)	2 (0.5%)
鼻炎	3 (1.1%)	2 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	3 (1.1%)	1 (0.2%)
耳感染	4 (1.4%)	1 (0.2%)
下気道感染	5 (1.8%)	1 (0.2%)
急性中耳炎	3 (1.1%)	1 (0.2%)
気道感染	3 (1.1%)	1 (0.2%)
耳管炎	3 (1.1%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)	8 (1.8%)
好酸球増加症	1 (0.4%)	5 (1.1%)

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
精神障害	2 (0.7%)	17 (3.9%)
不眠症	0	6 (1.4%)
神経系障害	34 (12.1%)	45 (10.2%)
頭痛	24 (8.5%)	32 (7.3%)
浮動性めまい	3 (1.1%)	3 (0.7%)
血管障害	15 (5.3%)	14 (3.2%)
高血圧	3 (1.1%)	12 (2.7%)
高血圧クリーゼ	4 (1.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	85 (30.1%)	80 (18.2%)
鼻出血	20 (7.1%)	25 (5.7%)
咳嗽	9 (3.2%)	15 (3.4%)
鼻茸	33 (11.7%)	12 (2.7%)
喘息	20 (7.1%)	7 (1.6%)
口腔咽頭痛	3 (1.1%)	6 (1.4%)
鼻漏	2 (0.7%)	6 (1.4%)
鼻閉	4 (1.4%)	3 (0.7%)
鼻閉塞	4 (1.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	37 (13.1%)	59 (13.4%)
胃炎	2 (0.7%)	7 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.7%)	6 (1.4%)
悪心	3 (1.1%)	5 (1.1%)
歯痛	1 (0.4%)	5 (1.1%)
腹痛	3 (1.1%)	4 (0.9%)
齲歯	3 (1.1%)	4 (0.9%)
下痢	4 (1.4%)	4 (0.9%)
嘔吐	5 (1.8%)	4 (0.9%)
上腹部痛	5 (1.8%)	3 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	18 (6.4%)	26 (5.9%)
発疹	3 (1.1%)	4 (0.9%)
紅斑	3 (1.1%)	3 (0.7%)

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
筋骨格系および結合組織障害	26 (9.2%)	53 (12.0%)
関節痛	5 (1.8%)	14 (3.2%)
背部痛	7 (2.5%)	12 (2.7%)
筋肉痛	4 (1.4%)	4 (0.9%)
四肢痛	4 (1.4%)	2 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (17.7%)	84 (19.1%)
注射部位紅斑	22 (7.8%)	28 (6.4%)
注射部位反応	5 (1.8%)	15 (3.4%)
注射部位疼痛	4 (1.4%)	8 (1.8%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)	6 (1.4%)
疲労	4 (1.4%)	5 (1.1%)
注射部位内出血	2 (0.7%)	5 (1.1%)
発熱	3 (1.1%)	5 (1.1%)
末梢性浮腫	3 (1.1%)	2 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	27 (9.6%)	36 (8.2%)
偶発的過量投与	10 (3.5%)	11 (2.5%)
企図的過量投与	3 (1.1%)	0

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

MEDDRA 21.0

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

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

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

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_freq1_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

[redacted]

表 24 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる AE（2%以上の PT）の発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の相対リスクー24 週の併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300mg q2w vs placebo
Any Class	208 (73.8%)	305 (69.3%)	0.91 (0.83 to 1.00)
感染症および寄生虫症	120 (42.6%)	141 (32.0%)	0.70 (0.58 to 0.85)
上咽頭炎	41 (14.5%)	55 (12.5%)	0.84 (0.57 to 1.23)
上気道感染	14 (5.0%)	13 (3.0%)	0.52 (0.25 to 1.10)
急性副鼻腔炎	13 (4.6%)	6 (1.4%)	0.25 (0.09 to 0.66)
副鼻腔炎	12 (4.3%)	5 (1.1%)	0.21 (0.08 to 0.61)
神経系障害	34 (12.1%)	45 (10.2%)	0.82 (0.53 to 1.25)
頭痛	24 (8.5%)	32 (7.3%)	0.81 (0.48 to 1.36)
血管障害	15 (5.3%)	14 (3.2%)	0.64 (0.30 to 1.33)
高血圧	3 (1.1%)	12 (2.7%)	2.70 (0.74 to 9.92)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	85 (30.1%)	80 (18.2%)	0.59 (0.45 to 0.77)
鼻出血	20 (7.1%)	25 (5.7%)	0.77 (0.45 to 1.34)
鼻茸	33 (11.7%)	12 (2.7%)	0.25 (0.13 to 0.48)
喘息	20 (7.1%)	7 (1.6%)	0.19 (0.08 to 0.48)
筋骨格系および結合組織障害	26 (9.2%)	53 (12.0%)	1.26 (0.80 to 1.98)
関節痛	5 (1.8%)	14 (3.2%)	1.73 (0.59 to 5.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (17.7%)	84 (19.1%)	1.07 (0.78 to 1.48)
注射部位紅斑	22 (7.8%)	28 (6.4%)	0.82 (0.47 to 1.43)
注射部位反応	5 (1.8%)	15 (3.4%)	1.75 (0.63 to 4.92)
傷害、中毒および処置合併症	27 (9.6%)	36 (8.2%)	0.84 (0.52 to 1.36)
偶発的過量投与	10 (3.5%)	11 (2.5%)	0.68 (0.29 to 1.59)

Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study.

MEDDRA 21.0

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

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

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

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

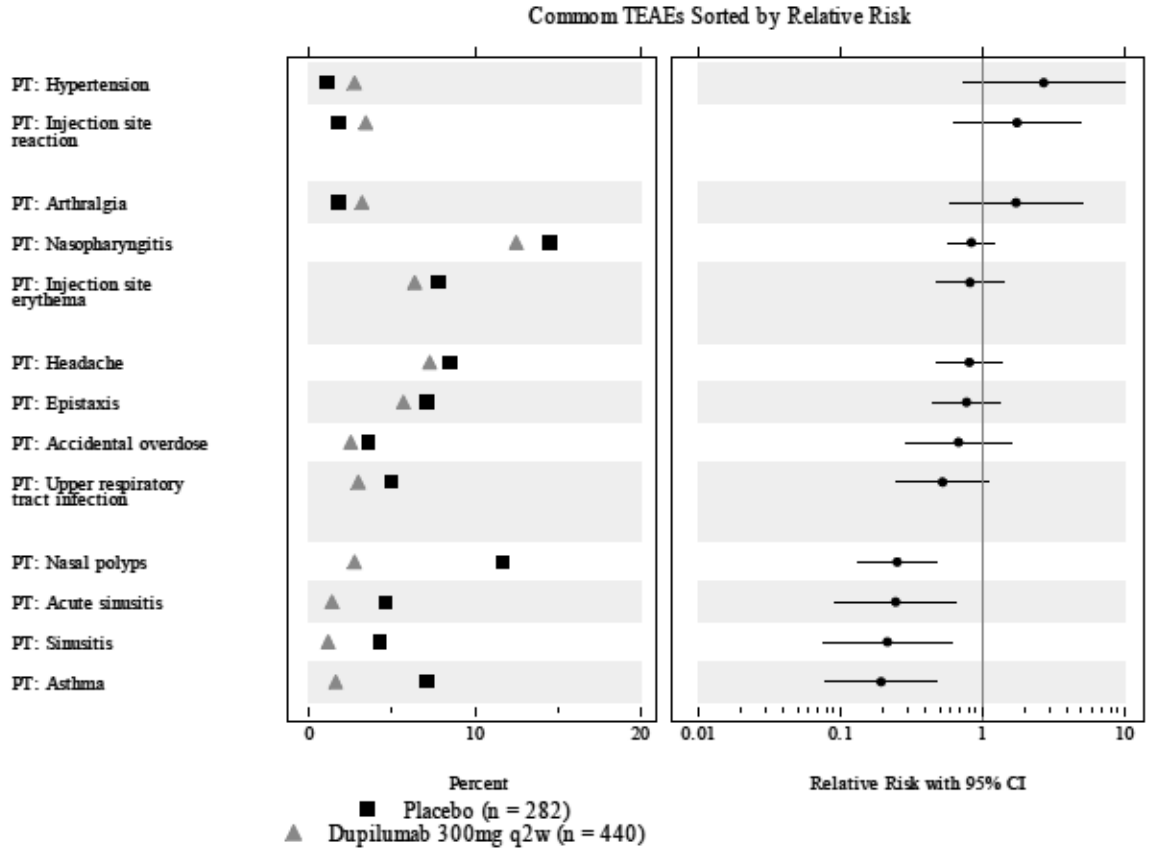
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_incid_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_incid_iss_freq21_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

[redacted]

24 週の併合安全性解析対象集団において、投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる AE（2%以上の PT）の相対リスクの forest plot を図 1に示す。高血圧、注射部位反応及び関節痛の 3 つの PT において、プラセボに対するデュピルマブの相対リスクの上昇が認められた。これらは全て相対リスクの 95% CI の下限は 1 未満であったことから、（PT の発現頻度を考慮すると）プラセボとの有意な差ではないことを示していた。

一方、プラセボに対しデュピルマブの相対リスクが低かった PT も認められた。これらのうち、鼻茸、急性副鼻腔炎、副鼻腔炎及び喘息の 4 つの PT では相対リスクが有意に低下し（相対リスクの 95% CI の上限が 1 未満）、このことから、コントロール不十分な CRSwNP と関連することの多い上気道及び下気道疾患発現に対するデュピルマブの保護効果が示唆される。

図 1 - 投与群間で発現割合に 1%以上の差が認められたよく見られる AE（2%以上の PT）の相対リスクの forest plot：プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w－24 週の併合安全性解析対象集団



Confidence intervals are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel approach, stratified by study.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/ae_forest_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_forest_freq21_by24_s_g_x.rtf ([redacted] - 9:09)

[redacted]

24 週の併合安全性解析対象集団の AE データとして、以下の図表を Module 5.3.5.3 ISS に添付した。

全てのよく見られる AE（1%以上の PT）について、プライマリーSOC 及び PT 別の発現頻度及びプラセボに対するデュピルマブの相対リスク（95% CI）を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.8]に、プラセボに対するデュピルマブの相対リスクの forest plot を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.9]に示した。

AE の発現頻度について、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.2]（プライマリーSOC 及び PT 別）、[Appendix 1.4.1.3]（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）、[Appendix 1.4.1.4]（プライマリーSOC 別）、[Appendix 1.4.1.5]（PT 別）、[Appendix 1.4.1.6]（プライマリー及びセカンダリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）に示した。

3.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団で、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された AE の発現割合は、デュピルマブ群で 20.0%、プラセボ群で 16.3%であった（表 25）。

最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できないと判断された AE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態であった。発現割合はプラセボ群（12.1%）に比べデュピルマブ群（14.8%）で数値的に高かった。デュピルマブ群及びプラセボ群で多く報告された PT は、注射部位紅斑（それぞれ 6.1%及び 7.4%）及び注射部位反応（3.4%及び 1.8%）であった。

表 25 - 治験薬との因果関係が否定できない AE（プライマリーSOC 及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Any class	46 (16.3%)	88 (20.0%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	2 (0.5%)
気管支炎	0	1 (0.2%)
急性中耳炎	0	1 (0.2%)
上咽頭炎	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	5 (1.1%)
好酸球増加症	0	5 (1.1%)
白血球増加症	0	1 (0.2%)
悪性貧血	1 (0.4%)	0
免疫系障害	0	2 (0.5%)
薬物過敏症	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
代謝および栄養障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
食欲亢進	1 (0.4%)	1 (0.2%)
精神障害	1 (0.4%)	2 (0.5%)
不眠症	0	1 (0.2%)
気力低下	0	1 (0.2%)
不安	1 (0.4%)	0
神経系障害	1 (0.4%)	6 (1.4%)
頭痛	0	3 (0.7%)
嗅覚錯誤	0	2 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.2%)
浮動性めまい	1 (0.4%)	0
眼障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼乾燥	0	1 (0.2%)
眼の炎症	1 (0.4%)	0
心臓障害	1 (0.4%)	0
動悸	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.8%)	5 (1.1%)
鼻漏	0	2 (0.5%)
くしゃみ	0	2 (0.5%)
喘息	2 (0.7%)	1 (0.2%)
副鼻腔痛	0	1 (0.2%)
咳嗽	1 (0.4%)	0
鼻茸	2 (0.7%)	0
胃腸障害	0	5 (1.1%)
腹部不快感	0	1 (0.2%)
腹痛	0	1 (0.2%)
上腹部痛	0	1 (0.2%)
下痢	0	1 (0.2%)
嘔吐	0	1 (0.2%)

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7%)	9 (2.0%)
皮膚病変	0	2 (0.5%)
皮膚炎	0	1 (0.2%)
紅斑	1 (0.4%)	1 (0.2%)
剥脱性発疹	0	1 (0.2%)
皮膚疼痛	0	1 (0.2%)
乾癬	0	1 (0.2%)
発疹	0	1 (0.2%)
皮膚剥脱	0	1 (0.2%)
皮膚亀裂	0	1 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	5 (1.1%)
関節痛	0	2 (0.5%)
関節腫脹	0	1 (0.2%)
ループス様症候群	0	1 (0.2%)
乾癬性関節症	0	1 (0.2%)
リウマチ性障害	0	1 (0.2%)
筋痙縮	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2%)
勃起不全	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (12.1%)	65 (14.8%)
注射部位紅斑	21 (7.4%)	27 (6.1%)
注射部位反応	5 (1.8%)	15 (3.4%)
注射部位疼痛	4 (1.4%)	8 (1.8%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)	6 (1.4%)
注射部位内出血	2 (0.7%)	5 (1.1%)
疲労	1 (0.4%)	3 (0.7%)
注射部位そう痒感	0	3 (0.7%)
注射部位発疹	0	3 (0.7%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4%)	3 (0.7%)
注射部位熱感	0	2 (0.5%)
無力症	0	1 (0.2%)
注射部位皮膚炎	0	1 (0.2%)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.2%)
注射部位血腫	2 (0.7%)	1 (0.2%)

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
注射部位出血	0	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	1 (0.2%)
注射部位刺激感	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	1 (0.2%)
注射部位浮腫	0	1 (0.2%)
末梢性浮腫	0	1 (0.2%)
疼痛	0	1 (0.2%)
悪寒	1 (0.4%)	0
注射部位変色	1 (0.4%)	0
注射部位過敏反応	1 (0.4%)	0
注射部位炎症	1 (0.4%)	0
臨床検査	0	2 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2%)
体重増加	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1%)	6 (1.4%)
偶発的過量投与	2 (0.7%)	5 (1.1%)
足関節部骨折	0	1 (0.2%)
企図的過量投与	1 (0.4%)	0

AE: Adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group.
Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_imp_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:10)

治験薬との因果関係が否定できないと判断された AE について、プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別の発現頻度を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.13]に示した。

3.1.4 重症度別の有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団において、全ての AE 発現患者のうち約 93%（468/503 名）の最大重症度は軽度から中等度であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.14]）。

重度の AE を発現した患者の割合は、プラセボ群（6.4%）に比べデュピルマブ群（3.9%）で低かった（表 22）。

最も多く報告された重度の AE は鼻茸であり、患者全体で 8 名に認められ、デュピルマブ群で 2 名（0.5%）及びプラセボ群で 6 名（2.1%）であった。その他の重度の AE（PT）は、ほとんどが 1 投与

[redacted]

群での1名のみの発現であった。重度のAEについて、プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT別の発現頻度をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.15]に示した。

3.1.5 死亡

2つの第3相試験の24週の治験薬投与期間中に、併合安全性解析対象集団での死亡は報告されなかった。

CRSwNP患者を対象とした個々の第3相試験（EFC14146試験及びEFC14280試験）では、計2名の死亡が報告された。1名（被験者番号[redacted]）は後観察期間に死亡し、もう1名（被験者番号[redacted]）は治験薬投与期間中に死亡した。

これらの患者の経過の要約を以下に示す。

- プラセボ群の76歳男性患者（被験者番号[redacted]）：喫煙歴はなく、喘息及び2型糖尿病の病歴を有していた。本患者は、治験薬最終投与（12回）後122日のDay 277に、「急性心筋梗塞（疑い）」（急性心筋梗塞）と報告された死亡に至る重度のAEを発現した。治験薬初回投与を受ける16日前、患者は「高血圧（新規診断された）」のAEが認められた。治療として経口リシノプリルが投与された。Day 136（治験薬10回目投与後9日）、患者は「遠位大腿静脈に伸びる左膝窩静脈中の深部静脈血栓による左脚腫脹」（深部静脈血栓症）として報告された中等度のAEを発現した。治療として経口リバーロキサバンが投与され、Day 253に回復した。Day 274、患者は持続性の息切れを報告し、患者の喘息吸入薬をベクロメタゾン／ホルモテロールに切り替えた。Day 277、患者は自宅で死亡しているのを救急隊に発見された。本態性高血圧症及び2型糖尿病が二次的死因と判断された。剖検は行われなかった。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1 EFC14146 [15.3.3 Narratives – Deaths]）。
- デュピルマブ300 mg q2w-q4w群の78歳男性患者（被験者番号[redacted]）：喘息、骨粗鬆症及びアレルギー性鼻炎の病歴を有していた。本患者は、治験薬最終投与（26回）後72日のDay 422に、自転車からの偶発的な落下による重度の外傷性頭蓋内出血（硬膜下及びくも膜下出血、広範な脳浮腫、右錐体骨骨折）が発現した。Day 423、患者は外傷性頭蓋内出血及び神経外傷により死亡した。剖検は行われなかった。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Narratives – Deaths]）。

試験期間別（治験薬投与中、後観察期間及び試験終了後）に死亡した患者数（2名）及び割合をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.7]に示した。

3.1.6 その他の重篤な有害事象

24週の併合安全性解析対象集団におけるSAEの発現頻度は、プラセボ群（5.7%、16名）に比べデュピルマブ群（3.4%、15名）で低かった。最も多く報告されたSAEは鼻茸（デュピルマブ群1名、プラセボ群2名）で、喘息のSAEはプラセボ群の2名のみで認められた（表26）。その他のSAE（PT）

[redacted]

のほとんどは、デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかに1名のみ発現した。治験薬との因果関係が否定できないSAEは、好酸球増加症（被験者番号[redacted]）及びEGPA（被験者番号[redacted]）のみで、いずれもデュピルマブ群で発現した。これらのSAEは重度で、治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.1]）。これら2名の詳細は3.1.8.9.5項に示す。

デュピルマブ群の2名の患者が2件以上のSAEを報告した。被験者番号[redacted]の患者では3件の事象（食道穿孔、感染性胸水及び敗血症性ショック）が認められ、全て重度であり、全て摂取した魚の骨が原因の食道穿孔によるものであった。被験者番号[redacted]の患者では2件の事象（転倒及び上肢骨折、いずれも中等度）が認められた。これら2名のSAEは、治験責任医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与中止に至らなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.2]）。

プラセボ群の3名が2件以上のSAEを報告した。被験者番号[redacted]の患者では2件の事象（硝子体出血及び腰髄神経根障害、いずれも重度）が認められた。被験者番号[redacted]の患者では3件の事象（顔面骨骨折、上腕骨骨折及び失神、全て重度）が認められた。被験者番号[redacted]の患者では、2件の事象（創傷感染及び末梢動脈閉塞性疾患、いずれも重度）が認められた。これら3名のSAEは、治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。被験者番号[redacted]の患者は、失神のSAEにより治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.2]）。

表 26 - SAE（プライマリーSOC及びPT別）－24週の併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Any class	16 (5.7%)	15 (3.4%)
感染症および寄生虫症	3 (1.1%)	3 (0.7%)
虫垂炎	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.2%)
感染性胸水	0	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	1 (0.2%)
丹毒	1 (0.4%)	0
肺炎	1 (0.4%)	0
創傷感染	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2%)
鼻の良性新生物	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2%)
好酸球増加症	0	1 (0.2%)

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
免疫系障害	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.2%)
神経系障害	3 (1.1%)	1 (0.2%)
手根管症候群	0	1 (0.2%)
腰髄神経根障害	1 (0.4%)	0
失神	1 (0.4%)	0
側頭葉てんかん	1 (0.4%)	0
眼障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
網膜静脈血栓症	0	1 (0.2%)
硝子体出血	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0
感音性難聴	1 (0.4%)	0
心臓障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2%)
大動脈弁狭窄	1 (0.4%)	0
血管障害	1 (0.4%)	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.4%)	1 (0.2%)
鼻茸	2 (0.7%)	1 (0.2%)
喘息	2 (0.7%)	0
胃腸障害	1 (0.4%)	3 (0.7%)
上腹部痛	0	1 (0.2%)
食道穿孔	0	1 (0.2%)
膵炎	0	1 (0.2%)
腹痛	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.2%)
変形性関節症	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.2%)
子宮ポリープ	0	1 (0.2%)

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
臨床検査	1 (0.4%)	0
体重減少	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7%)	1 (0.2%)
転倒	0	1 (0.2%)
上肢骨折	0	1 (0.2%)
顔面骨骨折	2 (0.7%)	0
上腕骨骨折	1 (0.4%)	0
社会環境	1 (0.4%)	0
パートナーの自然流産	1 (0.4%)	0

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_sae_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

24 週の併合安全性解析対象集団での SAE の発現頻度を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.1]（プライマリーSOC 及び PT 別）、[Appendix 1.4.2.2]（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）、[Appendix 1.4.2.3]（プライマリーSOC 別）、[Appendix 1.4.2.4]（PT 別）に示した。

よく見られる SAE（1%以上の PT）のプライマリーSOC 及び PT 別の発現頻度を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.5]に示した。治験薬との因果関係が否定できない SAE のプライマリーSOC 及び PT 別の発現頻度を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.2.6]に示した。

24 週の併合解析期間外では、2 名の SAE が認められ、心血管系の SAE の可能性があると評価された。これらは、心血管死（プラセボ群の急性心筋梗塞）及び非心血管死（デュピルマブ群の外傷性頭蓋内出血）であった（3.2.1.1項及び3.1.5項）。

治験薬投与期間及び後観察期間（EFC14280 試験の治験薬最終投与後 46 日、EFC14146 試験の治験薬最終投与後 87 日）に、プラセボ群の患者 2 名が EGPA の SAE を発現した（3.1.8.9.5項）。

SAE を発現した患者の一覧は Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.2]に示した。患者の詳細は、個々の試験の CSR（Module 5.3.5.1 EFC14146 [15.3.3 Narratives – SAE], EFC14280 [15.3.3 Narratives – SAE]）に示した。

3.1.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団での治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、プラセボ群（5.3%、15 名）に比べデュピルマブ群（2.5%、11 名）で低かった（表 27）。

[redacted]

最も多く報告された治験薬の投与中止に至った AE は、いずれの投与群も鼻茸であり、デュピルマブ群で 2 名（0.5%）及びプラセボ群で 5 名（1.8%）であった。その他の治験薬の投与中止に至った AE は患者 1 名ずつに認められ、特定の SOC に偏ることなく様々な PT で幅広く認められた。喘息により投与中止に至った患者は各群 1 名（デュピルマブ群：被験者番号 [redacted]、プラセボ群：被験者番号 [redacted]）に認められた（いずれも中等度）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.1]）。

2 件以上の治験薬の投与中止に至った AE を発現したデュピルマブ群の患者は 2 名であった。被験者番号 [redacted] の患者では 5 事象（好酸球増加症［重度及び重篤］、関節痛［重度］、不眠症［軽度］及び喘息 2 件［中等度］）が発現し、全て治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。本患者はこれらの事象から回復した（患者の経過は3.1.8.9.5項参照）。被験者番号 [redacted] の患者では鼻茸が 2 件発現し、いずれも中等度で、治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。本患者は事象から回復した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.1]）。

2 件以上の治験薬の投与中止に至った AE を発現したプラセボ群の患者は 2 名であった。被験者番号 [redacted] の患者では 4 事象（悪心［軽度］、悪寒［軽度］、筋痙縮［中等度］及び浮動性めまい［中等度］）が発現した。悪寒及び筋痙縮は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断され、悪心及び浮動性めまいは治験薬との関連はないと判断された。本患者はこれらの事象から回復した。被験者番号 [redacted] の患者では 2 事象（動悸［軽度］及び疲労［中等度］）が発現し、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。本患者は両事象から回復した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.1]）。

表 27 - 治験薬の投与中止に至った AE（プライマリーSOC 及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Any class	15 (5.3%)	11 (2.5%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.2%)
毛包炎	0	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2%)
鼻の良性新生物	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2%)
好酸球増加症	0	1 (0.2%)
免疫系障害	0	2 (0.5%)
薬物過敏症	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.2%)

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
精神障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
不眠症	0	1 (0.2%)
不安	1 (0.4%)	0
神経系障害	3 (1.1%)	0
浮動性めまい	1 (0.4%)	0
失神	1 (0.4%)	0
側頭葉てんかん	1 (0.4%)	0
眼障害	1 (0.4%)	0
眼瞼浮腫	1 (0.4%)	0
心臓障害	1 (0.4%)	0
動悸	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.1%)	3 (0.7%)
鼻茸	5 (1.8%)	2 (0.5%)
喘息	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.4%)	0
悪心	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.2%)
皮膚潰瘍	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	4 (0.9%)
関節痛	0	1 (0.2%)
ループス様症候群	0	1 (0.2%)
乾癬性関節症	0	1 (0.2%)
リウマチ性障害	0	1 (0.2%)
筋痙縮	1 (0.4%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	0
妊娠	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7%)	0
悪寒	1 (0.4%)	0
疲労	1 (0.4%)	0

[redacted]

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	0
顔面骨骨折	1 (0.4%)	0

AE: Adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE leading to permanent treatment discontinuation
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group
Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_discont_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:10)

24 週の併合安全性解析対象集団で、治験薬の投与中止に至った AE を発現したデュピルマブ群及びプラセボ群の患者の多くは投与後最初の 16 週間以内に発現した。投与後 16 週間以内に治験薬の投与中止に至った AE を発現した患者の割合は、デュピルマブ群で 81.8%（9/11 名）及びプラセボ群で 73.3%（11/15 名）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.20]）。

24 週の併合安全性解析対象集団における AE による投与中止までの時間の Kaplan-Meier plot を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.1.1.4]に示した。

治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.18]（プライマリー SOC 別）、[Appendix 1.4.1.19]（PT 別）、[Appendix 1.4.1.20]（曝露期間別）に示した。

治験薬の投与中止に至った AE を発現した患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.1]に示した。患者の詳細は、個々の試験の CSR（Module 5.3.5.1 EFC14146 [15.3.3 Narratives – Withdrawal], EFC14280 [15.3.3 Narratives – Withdrawal]）に示した。

3.1.8 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

AESI 及びその検索基準は表 3に示した。デュピルマブ投与と関連する可能性について AESI を評価した。AESI は、重篤基準を満たさなかった場合であっても直ちに治験依頼者へ通知されることとした（24 時間以内）（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.3.4], EFC14280 [Section 11.3.4]）。

24 週の併合安全性解析対象集団での AESI 及び特定 AE グループの発現頻度を表 28に示す。併合安全性解析対象集団での AESI 発現割合は低く、治験薬投与期間中、投与群間でほぼ同様であった。

AESI 及び特定 AE グループのうち、重篤な又は重度の感染症及び鼻出血は、デュピルマブ群に比べプラセボ群で多く認められた。注射部位反応、結膜炎（広域／狭域 CMQ）及び好酸球増加症は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で多く認められた。

アナフィラキシー反応、治験薬／非治験薬の症候性過量投与、悪性腫瘍、自殺行為を報告した患者はいなかった。

AESI 及び特定 AE グループの詳細は、3.1.8.1項（アナフィラキシー反応）以降に示す。

[redacted]

表 28 - AESI 及び特定 AE グループ（カテゴリー及び PT 別）－24 週の併合安全性解析対象集団

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
AESI	11 (3.9%)	12 (2.7%)
Anaphylactic reaction	0	0
Hypersensitivity (medically reviewed)	5 (1.8%)	5 (1.1%)
皮膚炎	2 (0.7%)	1 (0.2%)
薬物過敏症	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.2%)
剥脱性発疹	0	1 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4%)	0
発疹	1 (0.4%)	0
Injection site reaction (serious/severe)	0	1 (0.2%)
注射部位反応	0	1 (0.2%)
Infection (serious/severe)	5 (1.8%)	4 (0.9%)
虫垂炎	0	1 (0.2%)
蜂巣炎	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.2%)
感染性胸水	0	1 (0.2%)
敗血症性ショック	0	1 (0.2%)
丹毒	1 (0.4%)	0
肺炎	1 (0.4%)	0
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0
扁桃炎	1 (0.4%)	0
創傷感染	1 (0.4%)	0
Parasitic infection	1 (0.4%)	0
トリコモナス外陰腟炎	1 (0.4%)	0
Opportunistic infection	1 (0.4%)	0
トリコモナス外陰腟炎	1 (0.4%)	0
Potential drug-related hepatic disorders	0	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Pregnancy	1 (0.4%)	0
妊娠	1 (0.4%)	0
Symptomatic overdose	0	0
Other AE grouping event	56 (19.9%)	93 (21.1%)
Injection site reaction	34 (12.1%)	61 (13.9%)
注射部位紅斑	22 (7.8%)	28 (6.4%)
注射部位反応	5 (1.8%)	15 (3.4%)
注射部位疼痛	4 (1.4%)	8 (1.8%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)	6 (1.4%)
注射部位内出血	2 (0.7%)	5 (1.1%)
注射部位そう痒感	0	3 (0.7%)
注射部位発疹	0	3 (0.7%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4%)	3 (0.7%)
注射部位熱感	0	2 (0.5%)
注射部位皮膚炎	0	1 (0.2%)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.2%)
注射部位血腫	2 (0.7%)	1 (0.2%)
注射部位出血	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	1 (0.2%)
注射部位刺激感	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	1 (0.2%)
注射部位浮腫	0	1 (0.2%)
注射部位変色	1 (0.4%)	0
注射部位過敏反応	1 (0.4%)	0
注射部位炎症	1 (0.4%)	0
Malignancy	0	0
Suicidal behavior	0	0
Partner pregnancy	2 (0.7%)	0
パートナーの自然流産	1 (0.4%)	0
パートナーの妊娠	2 (0.7%)	0
Epistaxis/nose bleeding	20 (7.1%)	25 (5.7%)
鼻出血	20 (7.1%)	25 (5.7%)

[redacted]

Category Preferred Term n(%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Conjunctivitis (narrow)	1 (0.4%)	7 (1.6%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0
Conjunctivitis (broad)	1 (0.4%)	12 (2.7%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
眼乾燥	0	2 (0.5%)
眼瞼炎	0	1 (0.2%)
結膜充血	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)
眼脂	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0
Eosinophilia	1 (0.4%)	6 (1.4%)
好酸球増加症	1 (0.4%)	5 (1.1%)
好酸球数増加	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.2%)

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

MEDDRA 21.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one AESI/other AE grouping event

Note: Table sorted by AESI/other AE grouping category and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group within category

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_iss_sum_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_sum_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

3.1.8.1 アナフィラキシー反応／全身性過敏症（AESI）

3.1.8.1.1 事象の特定

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

PT の組合せ（上述）の事象に関しては、医学的レビューによって治験薬投与に対する事象の発現時期を評価し、アナフィラキシー反応であることを確認した。

[redacted]