過敏症の SAE、AE 又は AESI は、過敏症の SMQ の狭域検索用語で特定し、治療を要した事象、若しくは治験薬の投与中止又は中断を要した事象を、医学的レビューにより潜在的な全身性過敏症であることを確認した事象に基づき解析した。医学的レビューにおいて、非全身性（治験薬投与部位周辺の限局性蕁麻疹など）又は全身性（多臓器が関与；治験薬投与後の皮疹及び悪心など、疑わしい抗原と接触した器官以外の器官が関与；治験薬投与後の血圧低下など）のいずれかに分類した。全身性過敏症の可能性のある事象を、治験薬との関連の有無にかかわらず選択した。したがって、食物に対するアナフィラキシー反応は医学的レビューにおいて全身性過敏症の可能性のある SAE 又は AE と区分され、患者が試験中にデュピルマブを投与されていた場合、全身性過敏症の発現頻度表でデュピルマブの事象の 1 つとしてカウントされた。皮膚反応（発疹及び皮膚炎など）は、注射部位から離れた場所や全身に発現した場合、又は発現場所が明記されていない場合は、潜在的な全身性反応と区分した。過敏症の狭域 SMQ に含まれるが、EGPA と特定された事象は、典型的な即時型及び遅延型過敏反応ではなく、自己免疫疾患と判断した。さらに、EGPA については、第 3 相試験で用いた好酸球増加症の特定 AE グループとして別途解析し、詳述した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 8.7.3.6.1], EFC14280 [Section 8.7.3.6.1]）。

3.1.8.1.2 アナフィラキシー反応

24 週の併合安全性解析対象集団でアナフィラキシー反応は報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.2]）。

EFC14146 試験又は EFC14280 試験のいずれの時点においても、アナフィラキシー反応は報告されなかった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.3.4], EFC14280 [Section 11.3.4]）。

3.1.8.1.3 全身性過敏症

24 週の併合安全性解析対象集団での全身性過敏症（医学的レビュー済み）の発現頻度は、デュピルマブ群（1.1%、5 名）及びプラセボ群（1.8%、5 名）で同様であった（表 29）。PT では、皮膚炎がプラセボ群で 2 名に認められたことを除き、いずれかの投与群で患者 1 名のみに発現した。これらの事象はいずれも薬物関連事象に共通した傾向を示唆するものではなかった。

[redacted]

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

Hypersensitivity (medically reviewed)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	5 (1.8%)	5 (1.1%)
Patients with any severe AE	0	1 (0.2%)
Patients with any SAE	0	1 (0.2%)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	3 (0.7%)
Patients with any treatment-related AE	1 (0.4%)	4 (0.9%)
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	5 (3.9)	5 (2.5)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	5 (3.9)	5 (2.5)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		
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%)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.8%)	3 (0.7%)
皮膚炎	2 (0.7%)	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

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_hyps_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

全身性過敏症（医学的レビュー済み）を発現したデュピルマブ群の 5 名のうち、3 名（0.7%）は皮膚および皮下組織障害（SOC）の事象（皮膚炎、剥脱性発疹、斑状皮疹；全て軽度）が認められた。患者 1 名（被験者番号[redacted]）は斑状皮疹により治験薬の投与を中止した。患者 1 名（被験者番号[redacted]）は、下痢及び顔面皮疹を伴う薬物過敏症が発現し治験薬の投与中止に至った。また、過敏症の狭域 SMQ において、EGPA の SAE が患者 1 名（被験者番号

[redacted]

[redacted]）に発現し、医学的レビューにより典型的な即時型及び遅延型過敏反応ではなく自己免疫疾患と判断された。本患者の詳細は3.1.8.9.5項に示す。

全身性過敏症（医学的レビュー済み）を発現したプラセボ群の 5 名の全ての事象は、皮膚および皮下組織障害（SOC）の事象（皮膚炎［2 名］、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、発疹）であった。重症度は軽度又は中等度で、非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.4], [Appendix 1.4.7.4]）。

全身性過敏症（医学的レビュー済み）について、全体の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.5] に、発現までの時間の Kaplan-Meier plot を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.6]に、発現した患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.4]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 – AESI], EFC14280 [15.3.3 Narratives – AESI]）に示した。

3.1.8.2 注射部位反応

3.1.8.2.1 注射部位反応（HLT）

デュピルマブは皮下注射で投与され、全ての生物学的製剤同様、一部の患者に注射部位反応の発現が予測される。安全性プログラムの一環として注射部位反応の事象を収集し、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応を、デュピルマブの臨床プログラムで AESI として扱った（2.4.3.7.6項及び表 3）。

24 週の併合安全性解析対象集団において、HLT で特定された注射部位反応の発現割合は、デュピルマブ群（13.9%）及びプラセボ群（12.1%）で同様であった。最も多く報告された PT は注射部位紅斑で、デュピルマブ群で 6.4%及びプラセボ群で 7.8%であった。注射部位反応のうち、重度とされた事象はデュピルマブ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）で認められた（3.1.8.2.2項参照）。これらの注射部位反応はいずれも非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった（表 30）。

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

Injection site reaction	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	34 (12.1%)	61 (13.9%)
Patients with any severe AE	0	1 (0.2%)
Patients with any SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any treatment-related AE	32 (11.3%)	60 (13.6%)
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	88 (68.3)	153 (75.8)

[redacted]

Injection site reaction	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	34 (26.4)	61 (30.2)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		
一般・全身障害および投与部位の状態	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

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0

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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_inj_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:12)

デュピルマブ群では、Week 0 に注射部位反応が発現した患者の割合は 3.6%であったが、その発現割合は Week 12 で 2.1%、Week 24 で 1.0%に減少した。

プラセボ群では、Week 0 に注射部位反応が発現した患者の割合は 2.8%であったが、その発現割合は Week 12 で 2.9%、Week 24 で 2.0%であり、変化しなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.9.4]）。

[redacted]

注射部位反応の発現までの時間の Kaplan-Meier plot を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.9.3]に、発現した患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.4]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 – AESI], EFC14280 [15.3.3 Narratives – AESI]）に示した。

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

24 時間以上持続した重度の注射部位反応は、デュピルマブ群の患者 1 名（被験者番号 [redacted]）で認められ、本患者は試験期間を通して ADA 陰性を示した。この事象は治験薬との関連ありと判断されたが治験薬の投与中止には至らなかった。プラセボ群では、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応を報告した患者はいなかった（表 28及び Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.8]）。

被験者番号[redacted]の患者の経過の要約を以下に示す(Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Narratives – AESI]）。

- デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群の 65 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）: Day 57 に 5 回目の治験薬投与を受けた。治験薬投与後、患者は注射部位の疼痛、紅斑及び結節を伴う注射部位反応として報告された非重篤で重度の AE を発現した。治療は行われず、治験薬に対する措置も行われなかった。Day 70（治験薬 5 回目投与後 13 日）、患者は事象から回復した。患者は更に 21 回の治験薬投与を受け、注射部位反応の再発なく本試験を完了した。本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

重篤な又は重度の注射部位反応の要約は Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.7]及び[Appendix 1.4.3.8.8]に示した。

3.1.8.3 重篤な又は重度の感染症

重篤な又は重度の感染症の AESI は、プライマリーSOC の感染症および寄生虫症で特定し治験責任医師により重篤な又は重度と判断された事象に基づき解析した。

重篤な又は重度の感染症の発現割合は、デュピルマブ群で 0.9%（4 名）及びプラセボ群で 1.8%（5 名）であり、両投与群で低かった（表 31）。

[redacted]

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

Infection (serious/severe)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	5 (1.8%)	4 (0.9%)
Patients with any severe AE	4 (1.4%)	4 (0.9%)
Patients with any SAE	3 (1.1%)	3 (0.7%)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any treatment-related AE	0	0
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	5 (3.9)	6 (3.0)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	5 (3.9)	4 (2.0)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		
感染症および寄生虫症	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

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_inf_by24_s_t_j_i.rtf (22JAN2019 - 9:10)

重篤な又は重度の感染症の PT は全て、いずれかの投与群で患者 1 名のみに認められ、明らかな傾向は観察されなかった。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

デュピルマブ群の 3 名に 4 件の SAE が発現し、憩室炎（被験者番号[redacted]）、虫垂炎（被験者番号[redacted]）、摂取した魚の骨が原因の食道穿孔による敗血症性ショックを伴う感染性胸水（被験者番号[redacted]）であった。

[redacted]

プラセボ群の3名に3件のSAEが発現し、丹毒（被験者番号[redacted]）、肺炎（被験者番号[redacted]）、創傷感染（被験者番号[redacted]）であった。

重篤な又は重度の感染症のAESIについて、全体の要約をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.11]に、発現までの時間のKaplan-Meier plotをModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.13]に、発現した患者の一覧をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.4]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 – AESI], EFC14280 [15.3.3 Narratives – AESI]）に示した。

3.1.8.4 寄生虫感染

プラセボ群の患者1名（被験者番号[redacted]）にトリコモナス外陰腟炎の寄生虫感染が認められた（表28）。この感染症は、治験責任医師により軽度で治験薬との関連はないと判断された。患者は回復した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.4]）。トリコモナス外陰腟炎の寄生虫感染は、治験責任医師により日和見感染とも判断され、3.1.8.5項にも示した。

EFC14146試験及びEFC14280試験の24週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体でも、寄生虫感染はデュピルマブ群で報告されなかった。

3.1.8.5 日和見感染

プラセボ群の患者1名（被験者番号[redacted]）にトリコモナス外陰腟炎が認められ、治験責任医師により日和見感染かつ寄生虫感染と判断された（表28）。詳細は3.1.8.4項に示す。日和見感染の基準は表3に示した。

EFC14146試験及びEFC14280試験の24週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体でも、日和見感染はデュピルマブ群で報告されなかった。

3.1.8.6 薬物関連肝障害

24週の治験薬投与期間に、2名の患者（いずれもデュピルマブ群）に薬物関連肝障害のAESIが発現した。1名（被験者番号[redacted]）はALT増加（ULNの3倍超）であり、Day 113にULNの4.70倍（PCSA、188 IU/L）、Day 119にULNの1.23倍、Day 166にULNの0.55倍を示した。もう1名（被験者番号[redacted]）では、Day 116にALT増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（それぞれULNの3倍未満、最大値65 IU/L及び87 IU/L）の2件の事象が認められたが、基準を満たさなかったためPCSAではなかった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Appendix 16.2.8.6.6], EFC14146 [Appendix 16.2.8.11.6]。これらの事象は、治験薬との関連はなく非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。いずれの患者も治療せずにデュピルマブの投与継続中に回復した（表32）。

[redacted]

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

Potential drug-related hepatic disorders	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	0	2 (0.5%)
Patients with any severe AE	0	0
Patients with any SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any treatment-related AE	0	0
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	0 (0.0)	3 (1.5)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	0 (0.0)	2 (1.0)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		
臨床検査	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%)

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_hdcs_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:11)

肝障害に関する血液生化学検査項目の PCSA は、4.2.4項に示す。ALT のピーク値に対する総ビリルビンのピーク値の分布を表す散布図（4.2.5項）から、潜在的な Hy's Law 基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）を満たす PCSA を認めた患者はいなかったことが示された（4.2.4項及び4.2.5項）。

薬物関連肝障害を発現した患者の一覧を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.4]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 – AESI], EFC14280 [15.3.3 Narratives – AESI]）に示した。

3.1.8.7 妊娠及びパートナーの妊娠

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、デュピルマブ群では妊娠及びパートナーの妊娠は報告されなかった。

[redacted]

プラセボ群では、被験者番号[redacted]の患者が妊娠を報告した。妊娠のため、治験薬は3回目の投与後に中止した。妊娠は健康児の出産により終了した。

24週の治験薬投与期間にプラセボ群の2名（被験者番号[redacted]及び被験者番号[redacted]）がパートナーの妊娠を報告した。1名（被験者番号[redacted]）のパートナーでは妊娠は自然流産となった。他の1名のパートナーでは、データベースロックの時点で妊娠が継続中であった（表28）。

妊娠及びパートナーの妊娠について、全体の要約をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.8.23]及び[Appendix 1.4.3.9.12]に、発現した患者の一覧をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.4]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 – Other], EFC14280 [15.3.3 Narratives – Withdrawal], [15.3.3 Narratives － SAE]）に示した。

3.1.8.8 症候性過量投与

EFC14146試験及びEFC14280試験の24週の併合解析期間（表28）又は治験薬投与期間全体で、症候性過量投与はデュピルマブ群及びプラセボ群に認められなかった。

3.1.8.9 特定有害事象グループ

3.1.8.9.1 悪性腫瘍

24週の併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群及びプラセボ群のいずれも悪性腫瘍は認められなかった（表28）。

EFC14146試験のプラセボ群の患者1名（24週の併合解析期間外）に肛門癌が認められ、データベースロックまでに回復／消失しなかった（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.3.4.9]）。デュピルマブ群では、EFC14146試験又はEFC14280試験のいずれの時点においても、悪性腫瘍は報告されなかった。

3.1.8.9.2 自殺行為

EFC14146試験及びEFC14280試験の24週の併合解析期間（表28）又は治験薬投与期間全体のいずれの時点においても、デュピルマブ群又はプラセボ群で自殺行為は報告されなかった。

3.1.8.9.3 鼻出血

24週の併合安全性解析対象集団での鼻出血の発現頻度は、プラセボ群（7.1%、20名）に比べデュピルマブ群（5.7%、25名）で低かった。重篤とみなされた事象や治験薬の投与中止に至った事象はなかった（表33）。

[redacted]

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

Epistaxis/nose bleeding	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	20 (7.1%)	25 (5.7%)
Patients with any severe AE	0	0
Patients with any SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any treatment-related AE	0	0
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	23 (17.8)	27 (13.4)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	20 (15.5)	25 (12.4)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (7.1%)	25 (5.7%)
鼻出血	20 (7.1%)	25 (5.7%)

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_epis_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:15)

鼻出血について、全体の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.9.15]に、発現までの時間の Kaplan-Meier plot を[Appendix 1.4.3.9.17]に、swimmer plot を[Appendix 1.4.3.9.18]に示した。発現した患者の一覧を[Appendix 1.4.7.4]に示した。

3.1.8.9.4 結膜炎（狭域及び広域）

24 週の併合安全性解析対象集団での狭域 CMQ（表 3）に基づく結膜炎の発現割合は低かった（デュピルマブ群 1.6%［7 名］及びプラセボ群 0.4%［1 名］）。デュピルマブ群で最も多く報告された PT は結膜炎（6 名）であった。いずれの事象も非重篤で重度とみなされたものはなく、治験薬の投与中止に至らなかった（表 34）。

[redacted]

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

Conjunctivitis (narrow)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	1 (0.4%)	7 (1.6%)
Patients with any severe AE	0	0
Patients with any SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any treatment-related AE	0	0
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	1 (0.8)	8 (4.0)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	1 (0.8)	7 (3.5)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		
感染症および寄生虫症	0	7 (1.6%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)
眼障害	1 (0.4%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_con_narr_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:13)

結膜炎（狭域）について、全体の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.9.19]に、発現までの時間の Kaplan-Meier plot を[Appendix 1.4.3.9.21]に示した。患者の一覧を[Appendix 1.4.7.4]に示した。

24 週の併合安全性解析対象集団での広域 CMQ に基づく結膜炎の発現割合は、プラセボ群（0.4%、1 名）よりデュピルマブ群（2.7%、12 名）で高かった。デュピルマブ群で最も多く報告された PT は、感染症および寄生虫症（SOC）の結膜炎（6 名、1.4%）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（表 35）。ベースライン時の病歴として、AD が 6.0%、アレルギー性結膜炎が 11.4%及び喘息が 59.1%の患者で報告されたが、これらの病歴と結膜炎に明らかな関連はなかった。24 週の治験薬投与期間中にデュピルマブ群の 1 名（被験者番号 [redacted]）が、Day 5

[redacted]

及び Day 23 に合併症を伴わない軽度の結膜炎を 2 件発現したが、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止に至らなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.4]）。

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

Conjunctivitis (broad)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	1 (0.4%)	12 (2.7%)
Patients with any severe AE	0	0
Patients with any SAE	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0
Patients with any treatment-related AE	0	1 (0.2%)
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	1 (0.8)	13 (6.4)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	1 (0.8)	12 (5.9)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		
感染症および寄生虫症	0	7 (1.6%)
結膜炎	0	6 (1.4%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.2%)
眼障害	1 (0.4%)	5 (1.1%)
眼乾燥	0	2 (0.5%)
眼瞼炎	0	1 (0.2%)
結膜充血	0	1 (0.2%)
眼脂	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0

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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_con_broa_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:14)

結膜炎（広域）について、全体の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.3.9.22]に、発現までの時間の Kaplan-Meier plot を[Appendix 1.4.3.9.24]に示した。患者の一覧を[Appendix 1.4.7.4]に示した。

[redacted]

3.1.8.9.5 好酸球増加症

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

事前に規定されたHLTの好酸球障害（PTの好酸球増加症及びEGPA含む）及びPTの好酸球数増加を含む好酸球増加症CMQとして定義された好酸球増加症グループについて解析を行った（表3）。血中好酸球数の特別な評価については臨床検査の項（4.1.3項）に示す。

24週の併合安全性解析対象集団では、好酸球増加症（CMQ）の発現頻度は低かったが、プラセボ群（0.4%、1名）に比べデュピルマブ群（1.4%、6名）で数値的に高かった（表36）。デュピルマブ群の2名の患者で臨床症状を伴う好酸球増加症のTEAEが認められた。これら2名（被験者番号[redacted]［EGPA］及び被験者番号[redacted]［好酸球増加症］）は、重篤かつ重度であり、治験薬の投与中止に至った。これら2名の患者の経過の要約は後述する。

好酸球増加症（CMQ）は更に5名（デュピルマブ群4名及びプラセボ群1名）に認められたが、関連する臨床症状を伴わない臨床検査所見のみであった。このうち4名（デュピルマブ群3名及びプラセボ群1名）は、軽度又は中等度と判断され、治療は行われず、治験薬の投与中止に至らなかった。残りのデュピルマブ群の1名は、重度で治験薬との関連ありと判断された（被験者番号[redacted]、Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Narratives – Other]）。患者は一時的な治験薬の投与中断（1回のみ）後、本事象から回復し、投与再開後の再発は認められなかった。

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

Eosinophilia	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Patients with any AE	1 (0.4%)	6 (1.4%)
Patients with any severe AE	0	3 (0.7%)
Patients with any SAE	0	2 (0.5%)
Patients with any AE leading to death	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	2 (0.5%)
Patients with any treatment-related AE	0	5 (1.1%)
Number of AE (Number of AE per 100 patient-years)	1 (0.8)	7 (3.5)
Number of patients with at least one AE (Number of patients with at least one AE per 100 patient-years)	1 (0.8)	6 (3.0)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)		

[redacted]

Eosinophilia	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	5 (1.1%)
好酸球増加症	1 (0.4%)	5 (1.1%)
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%)
臨床検査	0	1 (0.2%)
好酸球数増加	0	1 (0.2%)

AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product
MEDDRA 21.0
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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_eos_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:16)

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

[redacted]

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

Eosinophilia	Study EFC14280			Study EFC14146	
	Placebo (N=150)	Dupilumab 300 mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300 mg q2w (N=149)	Placebo (N=132)	Dupilumab 300 mg q2w (N=143)
Patients with any TEAE	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.5%)	3 (2.1%)
Primary System Organ Class/ Preferred Term n(%)					
血液およびリンパ系障害	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)
好酸球増加症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)	1 (0.8%)	2 (1.4%)
免疫系障害	0	1 (0.7%)[a]	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
臨床検査	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)
好酸球数増加	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)

MEDDRA 21.0

Note: Eosinophilia is defined as HLT='Eosinophilic disorders' or PT='Eosinophil count increased'.

a Patient No. [redacted] was randomized to the placebo group and received placebo throughout the treatment period with the exception of a single dose of dupilumab 300 mg that was inappropriately administered on Day 30, ie, more than 300 days prior to the episode of EGPA.

Source: 5.3.5.1 EFC14146 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.11.34] and EFC14280 Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.7.38]

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

第 3 相試験で EGPA を発現した患者 3 名の経過の要約を以下に示す。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 61 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：両側性鼻茸を有し、鼻茸手術歴は 1 回である。病歴として、喘息、アレルギー性鼻炎、自己免疫性甲状腺疾患、及び高血圧を有する。Day 8（治験薬初回投与後 7 日）、重度の「下肢ニューロパチーを伴う EGPA」（**好酸球性多発血管炎性肉芽腫症**）の SAE が発現した。患者は治験参加前、プレドニゾン 40 mg 又は 50 mg を 1 日 1 回 5 日間の経口投与を 3 回受けていた（最終投与は治験薬開始前 1.5 ヵ月）。治験薬投与前 1 ヵ月の時点で、患者は、新たに発現した脚の痙攣及びつま先の刺痛を報告し、好酸球数は 0.86 Giga/L（基準範囲：0.00～0.80 Giga/L）であった。治

[redacted]

験薬投与前日に患者は頚部脊柱管疼痛を発現し、頚部及び肩の重度の疼痛、顎部のこわばり、四肢全ての刺痛に進行し、足の脱力及びしびれ感を伴う麻痺の発現により歩行困難となった。Day 1（治験薬初回投与前）、好酸球数は 2.42 Giga/L に増加し、Day 7（4.89 Giga/L）に重度の好酸球増加症の AE として報告された。治療としてメチルプレドニゾロン静注投与が行われたが、症状は緩和しなかった。Day 11、患者は症状の悪化、腱反射低下及び不安定歩行により入院した。末梢性ニューロパチーが疑われ、患者は経口アセチルサリチル酸、ヘパリン（静脈内）点滴及び経口ガバペンチンの投与を受けた。血中好酸球数は Day 11 に 7.76 Giga/L に増加した。頭部及び脊髄の核磁気共鳴画像法（MRI）検査では、両側の大脳基底核において小さく分断された拡散強調像の所見が認められた。ライム病及びマダニ媒介疾患の血清検査は陰性であった。心臓 MRI では、冠動脈疾患又は心膜炎は認められず正常であった。脳脊髄液検査の結果、細胞数は正常であり感染症に関する精密検査も陰性であった。患者は当初、ギラン・バレー症候群に続発する、期間依存脱力及び感覚消失を伴う亜急性軸索型末梢性ニューロパチーと診断された。患者は、推定されるギラン・バレー症候群の治療として、免疫グロブリン静注（IVIG）及びガバペンチンの投与を受けた。治験薬は初回投与後中止された。メチルプレドニゾロン静脈内投与による治療は、経口プレドニゾンに切り替えられ、漸次減量された。次の数ヵ月間、患者は脳神経に損傷はなく、上肢の感覚及び筋力は正常であったが、両脚の筋力及び感覚低下は続き、歩行不可の状態が続いていた。重度かつ重篤な臨床経過及び血中好酸球数増加を伴う神経学的所見が持続したことから、最終的な診断は下肢ニューロパチーを伴う EGPA であった。治療として経口プレドニゾロンの長期投与、アザチオプリンの約 7 週間の経口投与が行われた。EGPA の結果として治験薬は投与中止となった（患者は Day 1 に投与を 1 回受けたのみであった）。好酸球数の最終測定値は 2.31 Giga/L であった。報告時点に患者は完全には回復していなかったが、神経学的症状は全体的に概ね改善し安定していた。事象は治験責任医師により治験薬との関連があると判断された（Module 5.3.5.1 EFC14146 [15.3.3 Narratives – SAE]）。

- プラセボ群の 44 歳男性患者（被験者番号 [redacted]）：両側性鼻茸を有し、鼻茸手術歴は 4 回である。病歴として、喘息（最近の増悪はない）を有する。Day 241（治験薬最終投与［12 回］後 87 日）、重度の**好酸球性多発血管炎性肉芽腫症**の SAE が発現した。Day 241、患者は左四肢のしびれ感及び脱力を訴え、炎症性の神経根障害の評価のため入院した。好酸球数は、ベースライン時 0.46 Giga/L に対し Day 241 は 5.47 Giga/L であった。抗ミエロペルオキシダーゼ抗体は陽性であった。Day 249、患者は退院した。2 週間後の Day 262、患者は手の脱力、下脚及び手の血管性発疹、発熱が認められ入院した。身体検査において、下脚の紫斑性病変、右側腓骨神経麻痺の症状を伴う右下肢の浮腫が認められた。好酸球数は 15.25 Giga/L に増加し、P-ANCA 抗体を伴っていた。胸部 X 線検査及び CT 検査の結果、広範な領域にスリガラス陰影が認められた。診断は EGPA（重度）と確定された。鼻茸の生検では慢性肥厚性鼻炎が明らかとなった。治療としてステロイド薬及びシクロフォスファミドが投与された。Day 264

[redacted]

（治験薬最終投与後 110 日）、患者は回復した。本事象は治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された（Module 5.3.5.1 EFC14146 [15.3.3 Narratives – SAE]）。

- 22 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：患者はプラセボ群にランダム化されたが、Day 30 に誤ってプラセボの代わりにデュピルマブ 300 mg を 1 回のみ投与されたため、安全性解析対象集団ではデュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群とされた。患者は Day 335（治験薬最終投与［21 回］後 46 日、デュピルマブの単回投与後 305 日）に**好酸球性多発血管炎性肉芽腫症**の SAE を発現した。患者は、喘息、アレルギー性鼻炎及び特発性心膜炎（2 エピソード）の病歴を有していた。1 年間、経口避妊薬のゲストデン／エチニルエストラジオールを服用していた。鼻茸の治療として経口プレドニゾン（20～40 mg）の投与が 4 回行われ、その最終投与は Day 290（事象発現前 45 日）であった。Day 341、患者は呼吸困難、心窩部痛及び脱力のため救急外来に搬送され入院した。臨床検査は、脳ナトリウム利尿ペプチド 5000 単位超（基準範囲及びベースライン値は不明）、C-反応性タンパク 2.49 mg/dL（基準範囲：0.0～2.5 mg/dL、ベースライン値不明）、抗好中球細胞質抗体及び抗ミエロペルオキシダーゼ抗体陽性、血中トロポニン 16.0 ng/L（基準範囲不明）、トロポニン T 15.30 ng/L（基準範囲不明）であった。経胸壁心エコー（TTE）では、主に心尖部セグメントにおける収縮機能の軽度低下を伴う両室性心尖部血栓が認められた。胸部の CT 血管造影では、肺塞栓症又は肺硬化の所見は認められなかった。心臓 MRI では、心内膜下及び乳頭部に浸潤が見られ EGPA が示唆された。患者は EGPA の分類のための 5 つの基準のうち 3 つ、すなわち、喘息、副鼻腔の異常；好酸球数が総白血球数の 10%超；胸部 X 線検査又は CT 検査における肺浸潤のエビデンス又は血管外好酸球を示す生検所見がない、を満たした。好酸球数は、ベースライン時 0.68 Giga/L に対し Day 342 に 1.57 Giga/L に増加した。患者は、高用量のステロイド薬、シクロフォスファミド及び抗凝固薬を投与され顕著に改善した。AE の結果、治験薬の投与を中止し、最終投与は Day 331 であった。報告時点では患者は本事象から未回復であった。事象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。治験依頼者のコメント：事象は治験薬の投与との関連はないと判断された。患者はデュピルマブの投与が 1 回のみであり、事象とデュピルマブ投与に時間的関係は認められなかった。喘息、鼻茸及び 2 エピソードの「特発性心膜炎」の病歴を有する患者での過去の診断が、複数回の SCS の投与により隠された可能性がある（Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Narratives – SAE]）。

もう 1 名の好酸球増加症は重度の関節痛に関連していた。その経過の要約を以下に示す。

- デュピルマブ 300 mg q2w 群の 47 歳女性患者（被験者番号 [redacted]）：鼻茸手術歴は 3 回であった。病歴として、喘息（最近の増悪は報告されていない）及び NSAID-ERD を有する。Day 87（治験薬最終投与［7 回］後 2 日）に、重度の**好酸球増加症**の SAE（医学的に重要な事象とされた）が発現し、全ての小関節及び大関節の重度の関節痛、中等度の喘息増悪、軽度の不眠症の AE と関連していた。患者に関節痛又は関節炎の病歴はなかった。患者はスク

[redacted]

リーニング前の 1 年間、低用量ステロイドの長期投与による治療を受けており、治験期間中に経口プレドニゾロン投与を複数用量で 6 回受けており、最後のプレドニゾロンの服用は、好酸球数増加が発現する 20 日前であった。SAE 発現時、C-反応性タンパクは 16 mg/L（基準範囲：0.08～3.10 mg/L）及び赤血球沈降速度は 36 mm/hr（基準範囲：3～12 mm/hr）であった。好酸球数は Day 93 に 4.8 Giga/L に増加（Day 1 の治験薬投与前は 1.47 Giga/L）し、Day 100 に最大値 8.6 Giga/L に達した。筋肉痛、リンパ節症、発熱又は発疹といった関連症状は認められなかった。感染性の病因は否定された。患者は、ジクロフェナク、アセトアミノフェン、プレドニゾロン経口投与の治療を受けた。Day 99（治験薬最終投与後 14 日）、本事象の結果、治験薬の投与を中止した。Day 105、患者は好酸球増加症、関節痛及び不眠症から回復した（好酸球数 0.53 Giga/L）。事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された（Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Narratives – SAE]）。

好酸球増加症（CMQ）が発現した全ての患者の詳細な経過は、CSR（Module 5.3.5.1 EFC14146 [15.3.3 Narratives – SAE], [15.3.3 Narratives – Other], EFC14280 [15.3.3 Narratives – SAE], [15.3.3 Narratives – Other]）に示した。

3.2 その他の有害事象

3.2.1 心血管イベント

心血管イベントの解析結果を以下に示す。

3.2.1.1 EFC14146 試験及び EFC14280 試験（試験期間全体）

心臓障害（SOC）、神経系障害（SOC）、血管障害（SOC）、肺塞栓症（PT）の SAE、理由や発現時期を問わず致死的な転帰に至った全ての事象を、最終評価のための独立した Cardiovascular Classification Process に提出した。EFC14146 試験及び EFC14280 試験のいずれかの時点（投与前、投与中及び投与後観察期間）で発現した SAE を表 38に示す。心臓専門医による盲検下レビューのために計 10 名の SAE が提出され、デュピルマブ群で 3 名（0.7%）及びプラセボ群で 7 名（2.5%）であった。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.4.4.6]）。

プラセボ群の 7 名のうち 4 名が心血管イベントと判定された。報告された PT は急性心筋梗塞（被験者番号[redacted]）、末梢動脈閉塞性疾患（被験者番号[redacted]）、失神（被験者番号[redacted]）、大動脈弁狭窄（被験者番号[redacted]）であった。残りの 3 名は非心血管イベントと判定され、高血圧（被験者番号[redacted]）、腰髄神経根障害（被験者番号[redacted]）、側頭葉てんかん（被験者番号[redacted]）であった。

[redacted]

デュピルマブ群の3名のうち1名が心血管イベントと判定された。報告されたPTは急性心筋梗塞（被験者番号[redacted]、300 mg q2w群）で非致死的であった。残りの2名は非心血管イベントと判定され、外傷性頭蓋内出血（被験者番号[redacted]、300 mg q2w-q4w群）及び手根管症候群（被験者番号[redacted]、300 mg q2w群）であった。

MACEに分類された事象は、2名の心筋梗塞のみであった。致死的な事象は、10名のSAE患者のうち2名であり、1名は心血管死（被験者番号[redacted]［プラセボ群］、急性心筋梗塞）、もう1名は非心血管死（被験者番号[redacted]［デュピルマブ300 mg q2w-q4w群］、外傷性頭蓋内出血）と判定された。これらの2名は3.1.5項に記述した。

EFC1414試験及びEFC14280試験で、独立した盲検下レビューに提出された全ての重篤な潜在的心血管イベントの患者一覧を、最終判定結果と共にModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.4.4.6]に示した。

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ーEFC14146試験及びEFC14280試験の安全性解析対象集団

		Dupilumab		
Classification Reported Preferred Term	Placebo (N=282)	300mg q2w-q4w (N=148)	300mg q2w (N=292)	Combined (N=440)
Number of cases for assessment	7 (2.5%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (0.7%)
Assessed as cardiovascular	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
MACE+ (total)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
MACE+ (cardiovascular death)	1	0	0	0
急性心筋梗塞	1	0	0	0
MACE+ (non-fatal MI)	0	0	1	1
急性心筋梗塞	0	0	1	1
Peripheral artery disease	1	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1	0	0	0
Syncope	1	0	0	0
失神	1	0	0	0
Unstable angina	1	0	0	0
大動脈弁狭窄	1	0	0	0
Assessed as non-cardiovascular	3 (1.1%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
Non-cardiovascular death	0	1	0	1
外傷性頭蓋内出血 [1]	0	1	0	1
Other non-fatal non-cardiovascular event	3	0	1	1
手根管症候群 [2]	0	0	1	1
高血圧 [3]	1	0	0	0

[redacted]

Classification Reported Preferred Term	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=292)	Dupilumab Combined (N=440)
腰髄神経根障害 [4]	1	0	0	0
側頭葉てんかん	1	0	0	0

NOTE: Includes all events identified for assessment according to the pre-defined search algorithm.

MACE+: MACE (Major adverse cardiovascular event; includes cardiovascular death, non-fatal MI, and/or non-fatal stroke) + hospitalization for unstable angina with or without urgent revascularization, MI: Myocardial infarction

MEDDRA 21.0

Hospitalization for unstable angina (with or without urgent revascularization) is defined as an event of unstable angina (with or without urgent revascularization) where the event was reported with a seriousness criterion of hospitalization in the clinical database.

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

[1]There was unanimous agreement among the Committee members that the event was due to head trauma and subsequent brain injury and not to a spontaneous hemorrhagic stroke;[2]Numbness / paresthesis due to median nerve antrapment;[3]Elevated blood pressure but without target organ injury;[4]This event is not cardiovascular - it is severe back and neuropathic pain refractory to treatment, including surgical intervention. The Committee result was unanimous.

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

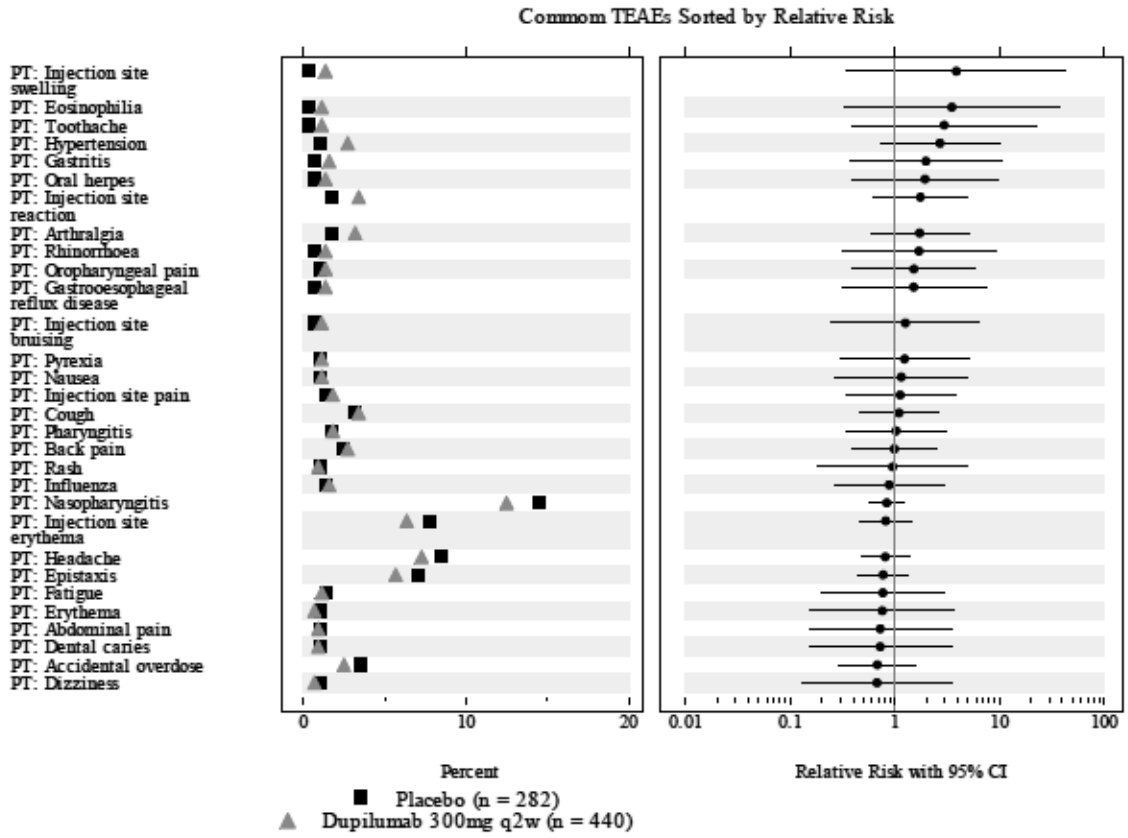
3.3 デュピルマブと関連性のある有害事象

24 週の併合安全性解析対象集団（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（2.4.6項）。解析は、24 週の併合安全性解析対象集団（722 名）における個々の PT 及び特定 AE グループ（事前に規定した SMQ/CMQ）に基づき実施した。多段階式のプロセスで ADR を選択した。PT の選択基準は、デュピルマブ群での発現割合が 1%以上で、かつプラセボ群との差が 1%以上のものとした。そして、プラセボに対するデュピルマブの相対リスクの 95% CI の下限が 1 を超える PT を ADR とした。これらの ADR は、さらに、致死的な転帰、重篤性及び重症度基準で選択され、続いて治験薬投与への影響（すなわち、投与中止に至ったもの）によって選択された。

いずれの PT も ADR の定量的基準（デュピルマブ群での発現割合が 1%以上で、かつプラセボ群との差が 1%以上、相対リスクの 95% CI の下限が 1 を超える）を満たさなかった（図 2）ことから、プラセボとの差はないことが示唆された。同様に、因果関係の医学的判断に基づく ADR の定性的基準を満たす事象は、デュピルマブ群で認められなかった。

[redacted]

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



Confidence intervals are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel approach, stratified by study.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/ae_forest_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_forest_freq1_by24_s_g_x.rtf ([redacted] - 9:09)

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

注射部位反応はプラセボ群に比べデュピルマブ群で多く発現し、PT の注射部位反応及び注射部位腫脹は、デュピルマブ群での発現割合が 1%以上で、かつプラセボ群との差が 1%以上という基準を満たしていた（3.1.8.2項）。注射剤に関連した注射部位反応は、疾患特異的な反応ではない可能性がある。したがって、喘息及び AD プログラムで注射部位反応は既に特定された ADR であることから、注射部位反応及び注射部位腫脹を CRSwNP プログラムでの ADR として選択した。

結膜炎（狭域及び広域 CMQ）もプラセボ群に比べデュピルマブ群で多く発現し、PT の結膜炎は、デュピルマブ群での発現割合が 1%以上で、かつプラセボ群との差が 1%以上という基準を満たしてい

[redacted]

た（3.1.8.9.4項）。いずれの結膜炎も非重篤で重度とみなされたものはなく、治験薬の投与中止に至らなかった。全て局所治療又は抗菌薬による治療によって回復した。全体的な結膜炎の発現頻度は、喘息患者で認められた頻度と同様（喘息プログラムでは、デュピルマブ群に比べプラセボ群で高かった）であり、AD患者で認められた頻度より低かった（表58）。結膜炎はADプログラムで既にADRとして特定されており、他に病因はないことから、結膜炎をCRSwNPプログラムでのADRとして選択した。

24週の併合安全性解析対象集団で好酸球増加症（CMQ）の発現頻度に投与群間の不均衡が認められたが、これは主に、臨床検査値で異常が認められた場合、臨床症状の有無によらずAEとして報告することとした治験実施計画書に規定した要件によるものであった。これらの好酸球増加症のAEの多くは症状を伴わず、治験薬の投与中止に至らなかった（3.1.8.9.5項）。24週の併合安全性解析対象集団でデュピルマブ群の患者2名が臨床症状を伴う好酸球増加症を発現したが、2つの第3相試験の治験薬投与期間全体では症状の有無によらずいずれの好酸球増加症のTEAEも、デュピルマブ群及びプラセボ群間で差異は認められなかった。したがって、好酸球増加症はCRSwNPプログラムでのデュピルマブによるADRと判断しなかった。

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

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

ADR基準（2.4.6項）を満たす稀な事象はなかった。以上のことから、CRSwNPプログラムでのデュピルマブ投与患者におけるADRを表39に示す。

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

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

Modified from: Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.5]

52 週間の EFC14280 試験での CRSwNP 患者の ADR の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群で、結膜炎は 1.7%（5/297 名）及び 0.7%（1/150 名）、注射部位反応は 4.4%（13/297 名）及び 2.0%（3/150 名）、注射部位腫脹は 2.4%（7/297 名）及び 0%であった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 69]）。

3.4 進行中の試験での SUSAR

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から本申請のデータカットオフ時点の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間に、進行中の試験で死亡は報告されなかった。進行中の喘息患者対象試験で新たな 1 名の SUSAR が報告され、リンパ節炎（PT）であった（表 40）。

本患者の CIOMS は Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2]に示した。

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）

Study number (indication)	Center (Patient number)	Initial receipt date	Preferred term	Outcome of event	Event onset date
EFC14153 (asthma)	[redacted] ([redacted])	13-Jul-20[redacted]	リンパ節炎	Recovered / Resolved	10-Jul-同年*

同じ期間中、進行中の試験で以前に報告された 17 名の SUSAR に関する追加情報を入手した（表 41）。これら 17 名の CIOMS は Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2]に示した。

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）

Study number (indication)	Center (Patient number)	Initial receipt date	Preferred term	Event onset date	Outcome of event
R668-AD-1225.01 (AD)	[redacted] ([redacted])	07-Sep-20[redacted]	形質細胞腫	30-Aug-同年*	Recovered / Resolved
R668-AD-1225.01 (AD)	[redacted] ([redacted])	16-Dec-20[redacted]	細菌重複感染	06-Sep-翌年*	Recovered / Resolved
LTS12551 (asthma)	[redacted] ([redacted])	18-Apr-20[redacted]	回転性めまい	06-Apr-同年*	Recovered / Resolved
R668-AD-1225.01 (AD)	[redacted] ([redacted])	08-Jun-20[redacted]	子宮癌	08-Jun-同年*	Recovering / Resolving
EFC14280 (CRSwNP)	[redacted] ([redacted])	23-Jun-20[redacted]	好酸球増加症	10-Jun-同年*	Recovered / Resolved

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

Study number (indication)	Center (Patient number)	Initial receipt date	Preferred term	Event onset date	Outcome of event
LTS12551 (asthma)	[redacted]	05-Sep-20[redacted]	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	17-Aug-同年*	Recovering / Resolving
LTS12551 (asthma)	[redacted]	28-Sep-20[redacted]	IgA 腎症	15-Sep-同年*	Not Recovered / Not Resolved
R668-AD-1225.01 (AD)	[redacted]	14-Nov-20[redacted]	基底細胞癌	13-Nov-同年*	Recovered / Resolved
R668-AD-1434 (AD)	[redacted]	16-Nov-20[redacted]	注射部位浮腫	15-Nov-同年*	Recovered / Resolved
R668-AD-1225.01 (AD)	[redacted]	27-Nov-20[redacted]	尿路性敗血症	23-Nov-同年*	Recovered / Resolved
LTS12551 (asthma)	[redacted]	21-Dec-20[redacted]	肺炎	21-Dec-同年*	Recovered / Resolved
LTS12551 (asthma)	[redacted]	05-Jan-20[redacted] 05-Jan-20[redacted]	抑うつ気分 うつ病	24-Jan-前年* 12-Dec-前年*	Recovered / Resolved Recovered / Resolved
LTS12551 (asthma)	[redacted]	15-Jan-20[redacted]	気管支炎	01-Jan-同年*	Recovered / Resolved
LTS12551 (asthma)	[redacted]	05-Feb-20[redacted]	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	23-Nov-前年*	Not Recovered / Not Resolved
LTS12551 (asthma)	[redacted]	28-Feb-20[redacted]	痒疹	24-Feb-同年*	Recovered / Resolved
EFC14280 (CRSwNP)	[redacted]	30-Mar-20[redacted]	慢性副鼻腔炎	22-Feb-同年*	Recovered / Resolved
LTS12551 (asthma)	[redacted]	20-Apr-20[redacted]	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	14-Aug-前年*	Not Recovered / Not Resolved

AD=アトピー性皮膚炎; CRSwNP=鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

3.5 個別有害事象の文章による説明

EFC14146 試験、EFC14280 試験及び ACT12340 試験で認められた、死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI（妊娠を含む）の個別症例の詳細を各 CSR に示した。

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の CSR は、CRSwNP の本承認申請資料に含めた（Module 5.3.5.1 [EFC14146], [EFC14280]）。ACT12340 試験の CSR は、AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4 に含まれている。

各試験の個別症例の詳細の記載箇所の一覧を表 42に示す。

なお、進行中の試験で報告された SUSAR の CIOMS を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2]に示した。

表 42 - 総括報告書の個別症例の詳細の記載箇所

Module	Study Number	Patient narrative appendices
AD 承認申請資料 5.3.5.4	ACT12340	AD 承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340
		15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives
		15.3.3 Patient narratives – SAE
		15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE
5.3.5.1	EFC14146	Module 5.3.5.1 EFC14146
		[15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
		[15.3.3 Patient narratives – Deaths]
		[15.3.3 Patient narratives – SAE]
		[15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE]
		[15.3.3 Patient narratives – AESI]
		[15.3.3 Patient narratives – Other significant events]
5.3.5.1	EFC14280	Module 5.3.5.1 EFC14280
		[15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]
		15.3.3 Patient narratives – Deaths]
		[15.3.3 Patient narratives – SAE]
		[15.3.3 Patient narratives – Withdrawals due to AE]
		[15.3.3 Patient narratives – AESI]
		[15.3.3 Patient narratives – Other significant events]

4　臨床検査値の評価

4.1　血液学的検査

4.1.1　赤血球及び血小板

記述統計量

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間中の血液学的検査項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板）のベースラインからの変化量（平均値）に、デュピルマブ群及びプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.1.1]）。

血液学的検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.1.2]～[Appendix 1.5.1.1.9]に示した。

PCSA

24 週の併合安全性解析対象集団では、赤血球及び血小板に関する PCSA の発現頻度は低く、投与群間で同様であった（表 43）。

24 週の治験薬投与期間中に、赤血球及び血小板の PCSA を SAE 又は治験薬の投与中止に至った AE と判断された患者はいなかった（表 26及び表 27）。

赤血球及び血小板に関する PCSA（ベースライン時の PCSA 状態別：正常／欠測及び PCSA 基準による異常）が認められた患者の割合を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.3.1]に示した。

赤血球及び血小板の PCSA が認められた患者の一覧を、個々の試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.8.11.1], EFC14280 [Appendix 16.2.8.6.1]）。

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

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Hemoglobin		
≤ 115 g/L (Male); ≤ 95 g/L (Female)	3/277 (1.1%)	8/427 (1.9%)
≥ 185 g/L (Male); ≥ 165 g/L (Female)	1/277 (0.4%)	1/427 (0.2%)
Decrease from baseline ≥ 20 g/L	4/277 (1.4%)	6/427 (1.4%)
Hematocrit		
≤ 0.37 v/v (Male); ≤ 0.32 v/v (Female)	6/277 (2.2%)	7/427 (1.6%)
≥ 0.55 v/v (Male); ≥ 0.5 v/v (Female)	5/277 (1.8%)	3/427 (0.7%)
RBC		
≥ 6 Tera/L	6/277 (2.2%)	4/427 (0.9%)

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Platelets		
< 100 Giga/L	0/275	2/426 (0.5%)
≥ 700 Giga/L	0/275	0/426

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_rbc_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:57)

4.1.2 白血球

記述統計量

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間中の白血球検査項目（白血球数、好中球、リンパ球、単球及び好塩基球）のベースラインからの変化量（平均値）に、デュピルマブ群及びプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.2.1]）。

PCSA

24 週の併合安全性解析対象集団では、白血球数及び白血球分画に関する PCSA の発現頻度は、好酸球数の増加がプラセボ群よりデュピルマブ群で多く認められたことを除き、投与群間で同様であった（4.1.3項）。両投与群で最も多く報告された PCSA は、好酸球数の増加（0.5 Giga/L 超又は ULN 超［ULN が 0.5 Giga/L 以上の場合］）で、プラセボ群（13.7%）に比べデュピルマブ群（25.3%）で発現割合が高かった（表 44）。

24 週の併合安全性解析対象集団でデュピルマブを投与された患者 2 名に好酸球増加に関する SAE が発現した。1 名（被験者番号 [redacted]）は好酸球増加症（PT）で、もう 1 名（被験者番号 [redacted]）は EGPA（PT）であった。更なる詳細は3.1.8.9.5項に示す。

白血球に関する PCSA（ベースライン時の PCSA 状態別）が認められた患者の割合を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.3.2]に示した。

白血球の PCSA が認められた患者の一覧を、個々の試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.8.11.2], EFC14280 [Appendix 16.2.8.6.2]）。

[redacted]

表 44 - 白血球に関する PCSA－24 週の併合安全性解析対象集団

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
WBC		
< 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black)	1/277 (0.4%)	1/427 (0.2%)
≥ 16.0 Giga/L	2/277 (0.7%)	3/427 (0.7%)
Lymphocytes		
> 4.0 Giga/L	5/277 (1.8%)	10/427 (2.3%)
Neutrophils		
< 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black)	6/277 (2.2%)	9/427 (2.1%)
Monocytes		
> 0.7 Giga/L	35/277 (12.6%)	31/427 (7.3%)
Basophils		
> 0.1 Giga/L	4/277 (1.4%)	4/427 (0.9%)
Eosinophils		
> 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L)	38/277 (13.7%)	108/427 (25.3%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_wbc_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:58)

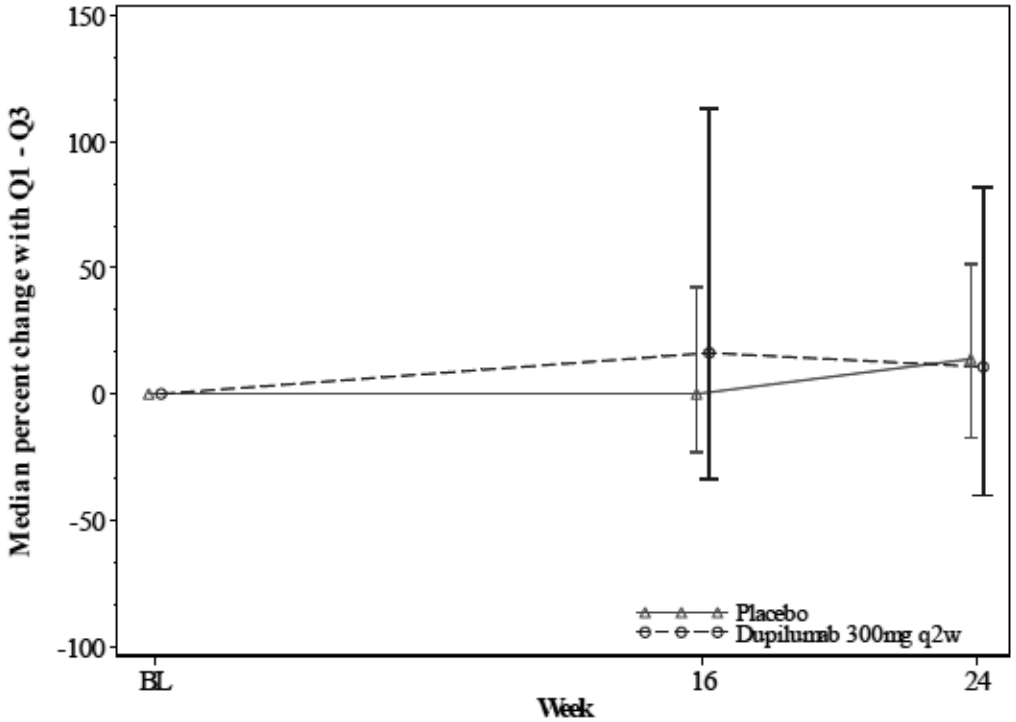
4.1.3 血中好酸球数に関する特別な評価

24 週の併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群で Week 16 時点に血中好酸球数の一時的な増加が認められ（ベースラインからの変化量の平均値：0.147 Giga/L）、Week 24 時点にはベースライン値まで戻った。プラセボ群ではこのような変化は認められなかった（ベースラインからの変化量の平均値：−0.007 Giga/L）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.2.1]）。血中好酸球数の変化率の中央値は、24 週の治験薬投与期間を通してデュピルマブ群及びプラセボ群のいずれも比較的変化が認められなかった（図 3）。このことから、平均値で認められた血中好酸球数増加は、一部の患者によって引き起こされた可能性が高いと考えられる。なお、Week 16 時点の血中好酸球数のベースラインからの変化

[redacted]

量の中央値は、デュピルマブ群で 0.050 Giga/L 及びプラセボ群で 0.000 Giga/ L であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.2.1]）。

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



#subjects			
Placebo	282	271	186
Dupilumab 300mg q2w	439	420	293

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_meanchg_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_medpchg_eos_by24_s_g_i.rtf ([redacted] - 11:07)

Week 16 及び Week 24 時点での血中好酸球数のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）を、ベースライン時の好酸球数が 0.5 Giga/L 未満及び 0.5 Giga/L 以上の患者別に投与群ごとに図示した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.2], [Appendix 1.5.4.3]）。ベースライン値が 0.5 Giga/L 未満の患者では、ベースラインからの変化量（平均値）はデュピルマブ群では 0.17 Giga/L 及び 0.12 Giga/L であり、プラセボ群では 0.05 Giga/L 及び 0.09 Giga/L であった。ベースライン値が 0.5 Giga/L 以上の患者では、ベースラインからの変化量（平均値）はデュピルマブ群では 0.09 Giga/L 及び−0.01 Giga/L であり、プラセボ群では−0.13 Giga/L 及び−0.10 Giga/L であった。

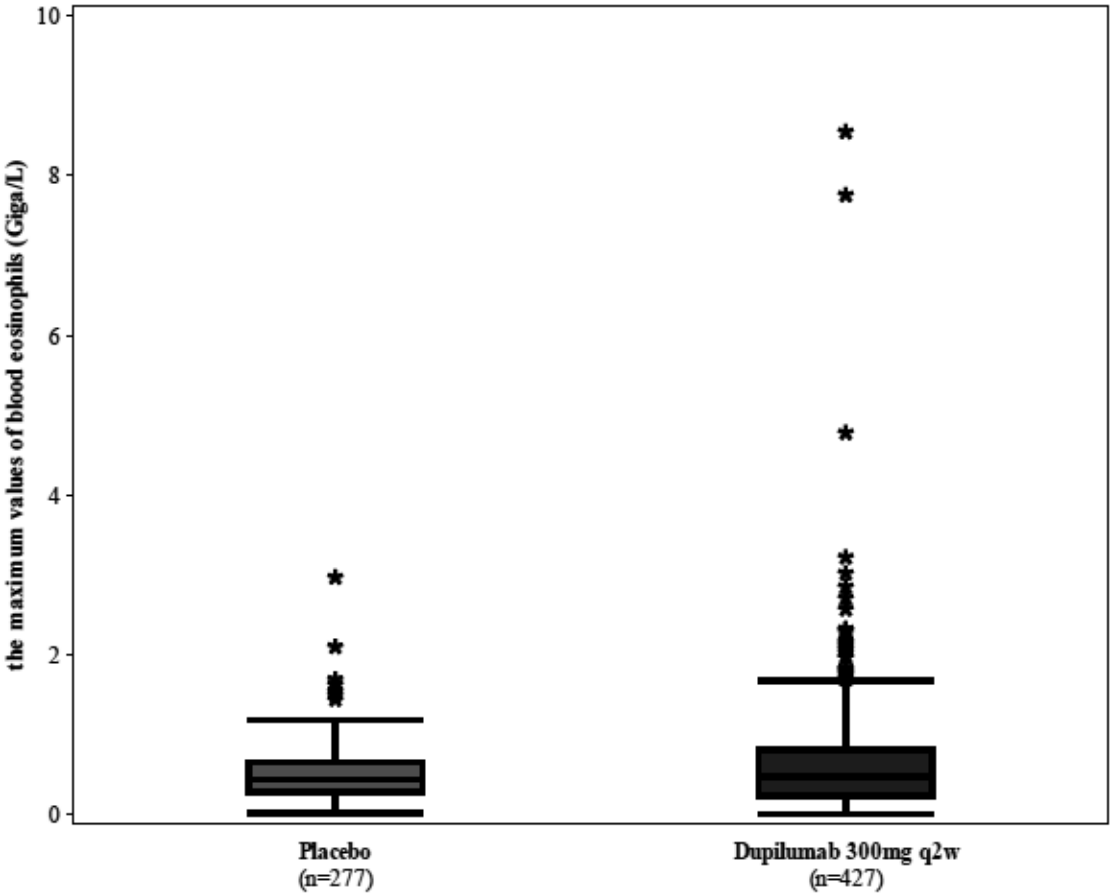
24 週の治験薬投与期間における血中好酸球数の最大値の分布を、投与群別に Box plot として図 4に示す。デュピルマブ群の最大値は 8.55 Giga/L（分布範囲は 0～8.55 Giga/L）であり、プラセボ群の最大値は 2.97 Giga/L（分布範囲は 0～2.97 Giga/L）であった。デュピルマブ群での 2 つの最大値は、前述した EGPA の患者と関節痛、喘息及び不眠症を伴う好酸球増加症の患者であった（被験者番号

[redacted]

[redacted]及び[redacted]）。デュピルマブ群で3番目に大きい値は、関連症状のない好酸球増加症の患者（被験者番号[redacted]）であった。

血中好酸球のベースライン値に対する最大値を示すshift plotを図5に示す。図のX軸はベースライン値、Y軸は治験薬投与期間中の最も悪化した値である。水平線と垂直線に含まれた部分は基準範囲を示し、対角線上は「変化なし」を表す。このshift plotの最も悪化した値（最大値）は、以下のbox plotに示されているものと同じである。

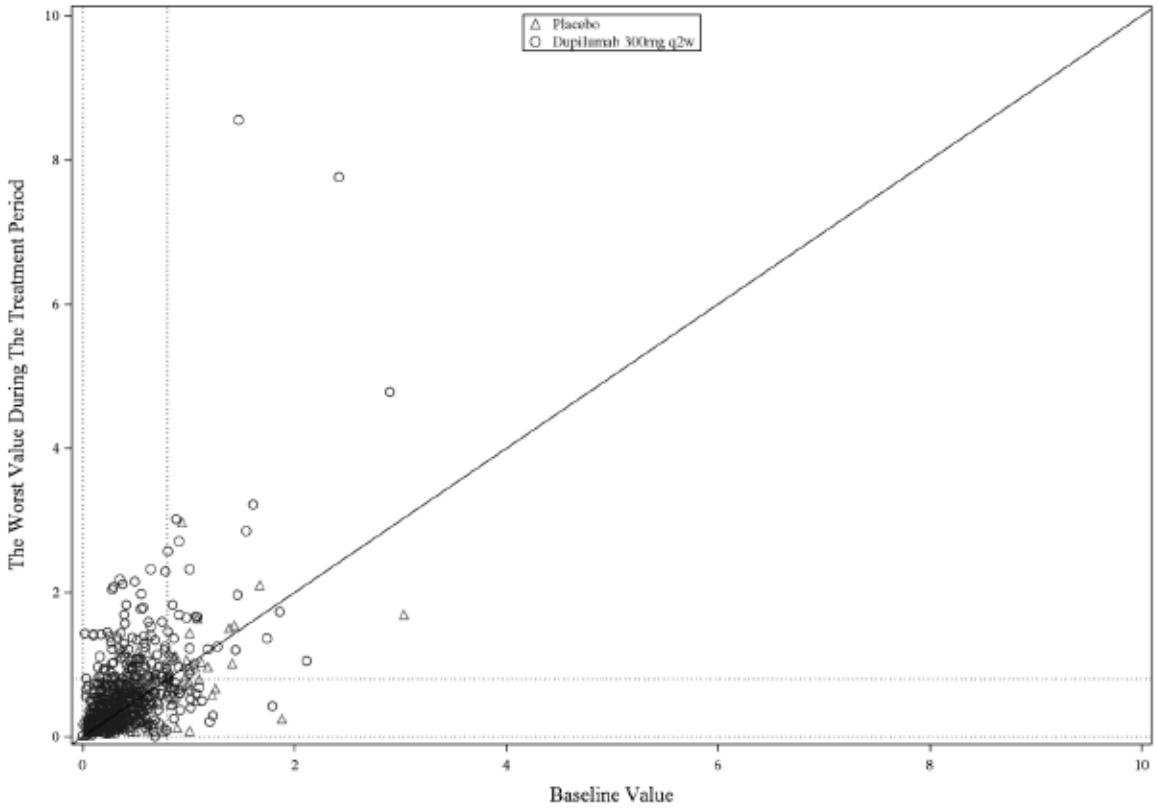
図 4 - 血中好酸球数の最大値の分布の box plot－24 週の併合安全性解析対象集団



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_boxplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_boxplot_eos_by24_s_g_i.rtf ([redacted] - 5:02)

[redacted]

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



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_shiftplot_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_shiftplot_eos_by24_s_g_x.rtf ([redacted] - 8:20)

血中好酸球数がベースライン時に 0.5 Giga/L 未満の患者では、ベースライン後に 0.5 Giga/L 以上 1 Giga/L 未満に増加した患者が、プラセボ群（42/188 名、22.3%）よりデュピルマブ群（80/296 名、27.0%）で多かった。同様に、ベースライン後に 1 Giga/L 以上 1.5 Giga/L 未満に増加した患者も、プラセボ群（3/188 名、1.6%）よりデュピルマブ群（21/296 名、7.1%）で多かった。いずれの投与群も、血中好酸球数がベースライン後に 3 Giga/L 以上に増加した患者は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.7]）。

ベースライン時の血中好酸球数が 0.5 Giga/L 以上 1 Giga/L 未満であった患者及び 1 Giga/L 以上 1.5 Giga/L未満であった患者についても、同様の傾向が認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.4.7]）。ベースライン後に 1.5 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満に増加した患者は、デュピルマブ群（それぞれ 12.6% 及び 21.1%）でプラセボ群（それぞれ 1.4%及び 20.0%）より多かった。ベースライン時の血中好酸球数が 1.5 Giga/L 以上 3 Giga/L 未満の患者については、このカテゴリーの患者数が少ないため結論は得られなかった。

個々の試験における血中好酸球数の評価は、各試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.4.1], EFC14280 [Section 11.4.1]）。いずれの試験も、血中好酸球数のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。

[redacted]

4.2 血液生化学検査

4.2.1 代謝機能検査

記述統計量

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間中の代謝機能検査項目（総コレステロール、総タンパク、アルブミン、クレアチンキナーゼ）のベースラインからの変化量（平均値）に、デュピルマブ群及びプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.3.1]）。

代謝機能検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.3.2]～[Appendix 1.5.1.3.11]に示した。

PCSA

24 週の併合安全性解析対象集団では、代謝機能検査項目の PCSA の発現頻度は投与群間で同様であった（表 45）。両投与群で最も多く報告された PCSA はグルコース高値（非空腹時 200 mg/dL 以上、空腹時 126 mg/dL 以上）で、デュピルマブ群（5.6%）及びプラセボ群（4.7%）で同様の発現割合であった。

24 週の治験薬投与期間中に、代謝機能検査項目の PCSA を SAE 又は治験薬の投与中止に至った AE と判断された患者はいなかった（表 26及び表 27）。

代謝機能検査項目のPCSA（ベースライン時のPCSA状態別）が認められた患者の割合をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.3.3]に示した。

代謝機能検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を、個々の試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.8.11.3], EFC14280 [Appendix 16.2.8.6.3]）。

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

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Glucose		
≤ 3.9 mmol/L and < LLN	7/279 (2.5%)	11/431 (2.6%)
≥ 11.1 mmol/L (unfasted); ≥ 7 mmol/L (fasted)	13/279 (4.7%)	24/431 (5.6%)
Glucose (US unit)		
≤ 70 mg/dL and < LLN	7/279 (2.5%)	11/431 (2.6%)
≥ 200 mg/dL (unfasted); ≥ 126 mg/dL (fasted)	13/279 (4.7%)	24/431 (5.6%)
Total cholesterol		
≥ 7.74 mmol/L	1/279 (0.4%)	4/434 (0.9%)

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Total cholesterol (US unit)		
≥300 mg/dL	1/279 (0.4%)	4/434 (0.9%)
Total protein[a]		
<LLN	1/279 (0.4%)	0/433
>ULN	10/279 (3.6%)	13/433 (3.0%)
Albumin		
≤ 25 g/L	0/279	0/433
Creatine kinase		
> 3 ULN	2/279 (0.7%)	7/433 (1.6%)
> 10 ULN	0/279	2/433 (0.5%)

[a]Out of normal range criteria used since PCSA criteria are not available.
PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_met_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:58)

4.2.2 電解質検査

記述統計量

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間中の電解質検査項目（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩）のベースラインからの変化量（平均値）に、デュピルマブ群及びプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.4.1]）。

電解質検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.4.2]～[Appendix 1.5.1.4.9]に示した。

PCSA

24 週の併合安全性解析対象集団では、ナトリウム又はクロールに関する PCSA は両投与群で認められなかった。カリウム増加（5.5 mmol/L 以上）の PCSA がデュピルマブ群で 1.2%及びプラセボ群で 2.2%の患者に認められた（表 46）。

24 週の治験薬投与期間中に、電解質検査項目の PCSA を SAE 又は治験薬の投与中止に至った AE と判断された患者はいなかった（表 26及び表 27）。

電解質検査項目の PCSA（ベースライン時の PCSA 状態別）が認められた患者の割合を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.3.4]に示した。

[redacted]

電解質検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を、個々の試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.8.11.4], EFC14280 [Appendix 16.2.8.6.4]）。

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

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Sodium		
≤ 129 mmol/L	0/279	0/433
≥ 160 mmol/L	0/279	0/433
Potassium		
< 3 mmol/L	0/278	1/433 (0.2%)
≥ 5.5 mmol/L	6/278 (2.2%)	5/433 (1.2%)
Chloride		
< 80 mmol/L	0/279	0/433
> 115 mmol/L	0/279	0/433

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_ele_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:59)

4.2.3 腎機能検査

記述統計量

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間中の腎機能検査項目（クレアチニン、クレアチニン・クリアランス、尿酸、血中尿素窒素）のベースラインからの変化量（平均値）に、デュピルマブ群及びプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.5.1]）。

腎機能検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.5.2]～[Appendix 1.5.1.5.15]に示した。

PCSA

24 週の併合安全性解析対象集団では、腎機能検査項目の PCSA の発現頻度は投与群間で同様であった（表 47）。両投与群で最も多く報告された PCSA は尿酸高値（7 mg/dL 以上）で、デュピルマブ群（21.7%）及びプラセボ群（23.3%）で同様の発現割合であった。クレアチニン・クリアランス減少（軽度：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）の PCSA は、デュピルマブ群（16.9%）及びプラセボ群（16.8%）で同様の発現割合であった。

[redacted]

プラセボ群の患者2名でクレアチニン・クリアランスの重度減少（15 mL/min以上30 mL/min未満）が認められたが、デュピルマブ投与患者では認められなかった。

24週の治験薬投与期間中に、腎機能検査項目のPCSAをSAE又は治験薬の投与中止に至ったAEと判断された患者はいなかった（表26及び表27）。

腎機能検査項目のPCSA(ベースライン時のPCSA状態別)が認められた患者の割合をModule 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.3.5]に示した。

腎機能検査項目のPCSAが認められた患者の一覧を、個々の試験のCSRに示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.8.11.5], EFC14280 [Appendix 16.2.8.6.5]）。

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

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Creatinine		
≥ 150 µmol/L	3/279 (1.1%)	0/433
≥ 30% change from baseline	18/279 (6.5%)	24/433 (5.5%)
≥ 100% change from baseline	2/279 (0.7%)	0/433
Creatinine (US unit)		
≥1.7 mg/dL	3/279 (1.1%)	0/433
≥ 30% change from baseline	18/279 (6.5%)	24/433 (5.5%)
≥ 100% change from baseline	2/279 (0.7%)	0/433
Creatinine clearance		
≥ 60 - < 90 mL/min (mild decrease in GFR)	47/279 (16.8%)	73/433 (16.9%)
≥ 30 - < 60 mL/min (moderate decrease in GFR)	9/279 (3.2%)	11/433 (2.5%)
≥ 15 - < 30 mL/min (severe decrease in GFR)	2/279 (0.7%)	0/433
< 15 mL/min (end stage renal disease)	0/279	0/433
Blood urea nitrogen		
≥ 17 mmol/L	1/279 (0.4%)	0/433
Blood urea nitrogen (US unit)		
≥ 48 mg/dL	1/279 (0.4%)	0/433
Uric acid		
< 120 µmol/L	1/279 (0.4%)	1/433 (0.2%)
> 408 µmol/L	65/279 (23.3%)	94/433 (21.7%)

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Uric acid (US unit)		
≤ 2 mg/dL	1/279 (0.4%)	1/433 (0.2%)
≥ 7 mg/dL	65/279 (23.3%)	94/433 (21.7%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_ren_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:59)

4.2.4 肝機能

記述統計量

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間中の肝機能検査項目（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン）のベースラインからの変化量（平均値）に、デュピルマブ群及びプラセボ群で明らかな違いは認められなかった(Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.6.1])。

肝機能検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.1.6.2]～[Appendix 1.5.1.6.11]に示した。

PCSA

24 週の併合安全性解析対象集団では、AST 又はアルカリホスファターゼに関する PCSA は両投与群で認められなかった。ALT が ULN 3 倍超となった PCSA がデュピルマブ群で 1 名（0.2%）及びプラセボ群で 2 名（0.7%）に認められた。総ビリルビンの PCSA では、ULN 1.5 倍超がデュピルマブ群で 3 名（0.7%）及びプラセボ群で 3 名（1.1%）に認められ、ULN 2 倍超がプラセボ群で 1 名（0.4%）に認められたが、デュピルマブ群では認められなかった。乳酸脱水素酵素が基準範囲下限（LLN）未満となった患者の割合は、デュピルマブ群（8.3%）及びプラセボ群（7.2%）で同様であった（表 48）。

24 週の治験薬投与期間中に、肝機能検査項目の PCSA を SAE 又は治験薬の投与中止に至った AE と判断された患者はいなかった（表 26及び表 27）。

ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の PCSA が認められた患者はいなかった。このことから、安全性プールでは Hy's Law ケースは特定されなかった（表 48）。潜在的な Hy's Law ケースを特定するために有用な ALT 値に対する総ビリルビン値をプロットした散布図を4.2.5項に示す。

肝機能検査項目の PCSA（ベースライン時の PCSA 状態別）が認められた患者の割合を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.5.3.6]に示した。

肝機能検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を、個々の試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 [Appendix 16.2.8.11.6], EFC14280 [Appendix 16.2.8.6.6]）。

[redacted]

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

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
ALT		
> 3 ULN	2/278 (0.7%)	1/433 (0.2%)
> 5 ULN	0/278	0/433
> 10 ULN	0/278	0/433
> 20 ULN	0/278	0/433
AST		
> 3 ULN	0/279	0/433
> 5 ULN	0/279	0/433
> 10 ULN	0/279	0/433
> 20 ULN	0/279	0/433
Alkaline phosphatase		
> 1.5 ULN	0/279	0/433
Lactate dehydrogenase[a]		
<LLN	20/279 (7.2%)	36/433 (8.3%)
>ULN	5/279 (1.8%)	8/433 (1.8%)
Total bilirubin		
> 1.5 ULN	3/279 (1.1%)	3/433 (0.7%)
> 2 ULN	1/279 (0.4%)	0/433
ALT and total bilirubin		
ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN	0/278	0/433

[a]Out of normal range criteria used since PCSA criteria are not available.
PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period.
A patient who experienced one PCSA in several categories is counted only in the worst category.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non missing) baseline and a post-baseline value during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_liv_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 12:00)

4.2.5 肝毒性の評価

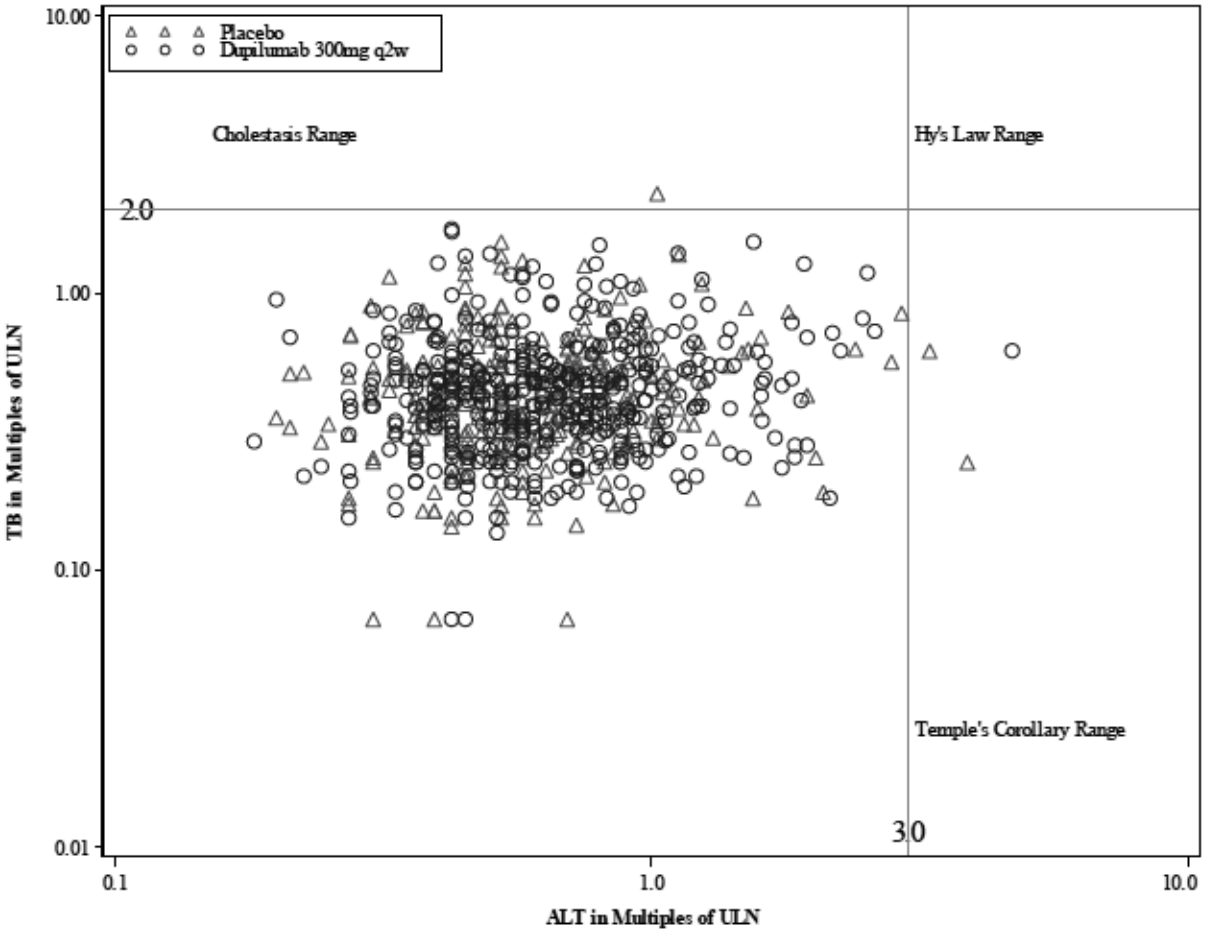
4.2.5.1 安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

24 週の併合安全性解析対象集団における ALT のピーク値に対する総ビリルビンのピーク値の分布を表す散布図を図 6に示す。このグラフは 4 象限に分割され、垂直線は ALT の ULN の 3 倍、水平線

[redacted]

は総ビリルビンの ULN の 2 倍を示す。ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（Hy's Law 基準）が認められた患者は、両投与群でいなかった。4.2.4項で述べたとおり、潜在的な Hy's Law ケースはいなかった。

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



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/lab_altbili_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_altbili_by24_s_g_i.rtf
([redacted] - 12:08)

[redacted]

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　安全性プール（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）

記述統計量

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間中のバイタルサイン検査項目（SBP、DBP、心拍数、体重、呼吸数、体温）のベースラインからの変化量（平均値）に、デュピルマブ群及びプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.1.1]）。

ベースライン時の平均体重は、デュピルマブ群（80.33 kg）よりもプラセボ群（81.18 kg）で大きかった（表 17）。Week 24 時点では平均体重は両投与群で増加し、プラセボ群（81.72 kg）に比べ小さいもののデュピルマブ群（81.17 kg）でより増加した。

バイタルサイン検査項目の平均値及びベースラインからの変化量（平均値）を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.1.2]～[Appendix 1.6.1.13]に示した。

PCSA

24 週の併合安全性解析対象集団では、SBP 及び DBP に関する PCSA の発現頻度は概して低く、投与群間で同様であった。最も多く報告された PCSA は体重増加（ベースラインから 5%以上の増加）で、プラセボ群（8.9%、25 名）に比べデュピルマブ群（13.5%、59 名）で発現頻度が高かった。体重減少（ベースラインから 5%以上の減少）の発現頻度は、デュピルマブ群（3.0%、13 名）でプラセボ群（7.5%、21 名）に比べ低かった（表 49）。

プラセボ群の患者 1 名（被験者番号 [redacted]）に体重減少の SAE が発現した（表 26 及び Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.2]）。当該 SAE により治験薬の投与中止には至らなかった（Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Narratives – SAE]）。

バイタルサイン検査項目の PCSA（ベースライン時の PCSA 状態別）が認められた患者の割合を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.6.1.15]に示した。

バイタルサイン検査項目の PCSA が認められた患者の一覧を、個々の試験の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC14146 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.6.1], EFC14280 Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.2.1]）。

[redacted]

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

Vital Signs by PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)
Sitting systolic blood pressure (mmHg)		
≤95 mmHg and decrease from baseline ≥20 mmHg	1/282 (0.4%)	3/439 (0.7%)
≥160 mmHg and increase from baseline ≥20 mmHg	8/282 (2.8%)	6/439 (1.4%)
Sitting diastolic blood pressure (mmHg)		
≤45 mmHg and decrease from baseline ≥10 mmHg	0/282	0/439
≥110 mmHg and increase from baseline ≥10 mmHg	3/282 (1.1%)	2/439 (0.5%)
Sitting heart rate (beats/min)		
≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm	0/282	0/439
≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	0/282	1/439 (0.2%)
Weight (kg)		
≥ 5% decrease from baseline	21/281 (7.5%)	13/437 (3.0%)
≥ 5% increase from baseline	25/281 (8.9%)	59/437 (13.5%)

PCSA: Potentially clinically significant abnormalities
The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period.
For PCSA based on change from baseline, the denominator is restricted to patients having (non-missing) baseline and a post-baseline value during the treatment period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/osa_vs_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_w24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:58)

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

心電図データは、EFC14146 試験及び EFC14280 試験のデータを併合せず、個々の試験結果を CSR に示すこととした(2.4.3.2項)。個々の試験結果は、Module 5.3.5.1 EFC14146 [Section 11.5.2]及びEFC14280 [Section 11.5.2]に示した。

[redacted]

6 免疫原性

6.1 抗薬物抗体の発現及び特徴

抗デュピルマブ抗体の状態はベースライン時(Day 1)及びあらかじめ規定した時点の検体を測定し、決定された。ADA 解析対象集団は、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定において欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者から構成された。

ADA 陽性患者及び陰性患者の定義を以下に示す。

- **ADA 陽性患者** = 治験薬投与下に発現した又は治験薬投与下に増強した ADA 陽性反応を示した患者
- **ADA 陰性患者** = 既存の免疫反応又は全ての時点の ADA 測定で陰性を示した患者

全ての ADA 分類は13.1項に示す。

免疫原性の詳細は Module 2.7.2 [4 項、表 15]に示した。安全性プール並びに EFC14146 試験及び EFC14280 試験の ADA 解析対象集団において、観察された ADA 陽性反応の種類及び抗体価のカテゴリーに基づく ADA 発現頻度を要約した。ADA 解析の統計手法は2.4.5.1項に示す。

24 週の併合 ADA 解析対象集団での ADA 反応の要約を以下に示す。詳細は[Module 2.7.2]に示した。

24 週の併合 ADA 解析対象集団で治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 4.3%（19/438 名）、プラセボ群で 2.1%（6/281 名）であった。持続性の ADA 陽性反応は、デュピルマブ 300 mg q2w 群では 1.6%（7/438 名）に認められ、プラセボ群では 0.7%（2/281 名）であった。これらの治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応のほとんどは、低抗体価であった。高抗体価（10 000 超）の ADA 陽性反応は、デュピルマブを投与された患者の 0.9%（4/438 名）で認められたが、プラセボを投与された患者では認められなかった。デュピルマブ 300 mg q2w 群の 2.5%（11/438 名）の患者が NAb 陽性と分類されたのに対し、プラセボ群では 0.7%（2/280 名）であった。

6.2 抗薬物抗体と有害事象の関連

ADA 反応に基づく患者の部分集団について、AE、重度の AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE を MedDRA のプライマリーSOC 及び PT 別に解析した。また、焦点を絞った解析により、ADA 反応別に、過敏症（6.2.2項）、注射部位反応（6.2.3項）、重篤な又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応（6.2.4項）との関連性を評価した。さらに、高抗体価（10 000 超）を示した患者を対象に、24 週の治験薬投与期間中の AE 発現頻度を評価した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.2.24]）。

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

24 週の併合 ADA 解析対象集団における ADA 反応別の AE の概観を表 50に示す。

ADA 陽性患者が少なく、AE の発現頻度に対する治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の影響の可能性について、結論を出すことは困難であった。少数の ADA 陽性患者（26 名）における AE の発現頻度は、ADA 陰性患者（693 名）と比べ明らかな差異はなかった。ADA 陽性患者 26 名のうち 17 名が AE を発現したが、ADA 陰性患者と比べ少数の ADA 陽性患者での AE の発現頻度において、明らかな傾向又は増加は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.2.21]）。

デュピルマブ群の 2 名の ADA 陽性患者において、治験薬の投与中止に至った AE が認められた。プラセボ群では、治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、ADA 陰性患者（15 名、5.5%）で ADA 陽性患者（0 名）と比べ高かった。

デュピルマブ群の ADA 陽性患者 1 名（被験者番号 [redacted]）が、治験薬投与を 1 回のみ受けた後の Day 8 に EGPA と診断され SAE として報告された。本事象は重篤と判断され、治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.7.1]）。本患者の経過の要約は3.1.8.9.5項に示す。

デュピルマブ 300 mg q2w 群の ADA 陽性患者 1 名が、ループス様症候群により治験薬の投与中止に至った。患者（被験者番号 [redacted]）は 53 歳男性で、自己免疫疾患又はループスの病歴はなく、Day 57（治験薬 4 回目投与後 12 日）に、光線過敏性類部皮疹及び「メカニックスハンド」に似た指の皮膚のひび割れが発現した。全身性の症状又は徴候はなかった。診断は抗シェーグレン症候群関連抗原 A 自己抗体の存在によって裏付けられた。患者は、事象発現時点付近では ADA 陰性であり、Day 166 には判定不能の低抗体価（60）の ADA 陽性反応を示した。併用薬は、MFNS、コデイン、アセトアミノフェン、アトルバスタチンカルシウム、レボチロキシンナトリウム、テルミサルタン、cophenylcaine であった。本事象に対する治療は行われなかった。治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 71（治験薬 5 回目投与後 12 日）であった。最終来院時、顔の発疹は顕著な改善が見られ、患者の主観的な報告では 80%改善した。最終報告時点において、患者はループス様症候群から回復していなかったが、状態は安定していた。治験責任医師及び治験依頼者により本事象は治験薬との関連があると評価された（Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Narratives – Withdrawal]）。

[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

	Placebo		Dupilumab 300mg q2w	
n(%)	ADA positive[a] (N=7)	ADA negative[b] (N=274)	ADA positive[a] (N=19)	ADA negative[b] (N=419)
Patients with any AE	5 (71.4%)	202 (73.7%)	12 (63.2%)	291 (69.5%)
Patients with any severe AE	0	18 (6.6%)	1 (5.3%)	16 (3.8%)
Patients with any SAE	0	16 (5.8%)	1 (5.3%)	14 (3.3%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	0	15 (5.5%)	2 (10.5%)	8 (1.9%)
Patients with any treatment-related AE	1 (14.3%)	45 (16.4%)	3 (15.8%)	84 (20.0%)

[a] Treatment-emergent or treatment-boosted ADA.
[b] Pre-existing immunoreactivity or negative in the ADA assay at all time points.
ADA: Anti-drug antibody, AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = number and percentage of patients with at least one event
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/pk_ae_overview_pos_neg_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ae_overview_pos_neg_24_s_t_i.rtf ([redacted] - 11:22)

[redacted]

全体集団においていずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた AE を表 51に示す。デュピルマブ群及びプラセボ群で ADA 陽性患者に認められた事象は少なかった。デュピルマブ群の ADA 陽性患者で報告された PT は、鼻茸（3 名）、頭痛（2 名）、鼻出血及び喘息（各 1 名）であった。プラセボ群の ADA 陽性患者では、2 名が頭痛を報告した。

[redacted]

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

	Placebo		Dupilumab 300mg q2w	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ADA positive[a] (N=7)	ADA negtive[b] (N=274)	ADA positive[a] (N=19)	ADA negtive[b] (N=419)
Number of patients with at least one AE with incidence ≥5% in either group	5 (71.4%)	202 (73.7%)	12 (63.2%)	291 (69.5%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	118 (43.1%)	5 (26.3%)	135 (32.2%)
上咽頭炎	0	41 (15.0%)	0	54 (12.9%)
神経系障害	3 (42.9%)	31 (11.3%)	4 (21.1%)	41 (9.8%)
頭痛	2 (28.6%)	22 (8.0%)	2 (10.5%)	30 (7.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3%)	84 (30.7%)	6 (31.6%)	74 (17.7%)
鼻出血	0	20 (7.3%)	1 (5.3%)	24 (5.7%)
鼻茸	0	33 (12.0%)	3 (15.8%)	9 (2.1%)
喘息	0	20 (7.3%)	1 (5.3%)	6 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3%)	49 (17.9%)	2 (10.5%)	82 (19.6%)
注射部位紅斑	0	22 (8.0%)	0	28 (6.7%)

[a] Treatment-emergent or treatment-boosted ADA.

[b] Pre-existing immunoreactivity or negative in the ADA assay at all time points.

ADA: Anti-drug antibody, AE: Adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MEDDRA 21.0

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

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

Only PTs >= 5% in at least one treatment arm overall are presented

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/pk_ae_socpt_5_pos_neg_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ae_socpt_5_pos_neg_iss_24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

[redacted]

6.2.2 過敏症（医学的レビュー済み）

デュピルマブ群の ADA 陽性患者 1 名（被験者番号 [redacted]）が EGPA を発現し、過敏症の SMQ の狭域検索用語に基づき特定された（表 52）。医学的レビューによって本患者は、典型的な即時型又は遅延型過敏反応ではなく自己免疫疾患と判断された。詳細は3.1.8.9.5項に示す。

[redacted]

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

Category Preferred Term n(%)	Placebo ADA positive[a] (N=7)	Placebo ADA negtive[b] (N=274)	Dupilumab 300mg q2w ADA positive[a] (N=19)	Dupilumab 300mg q2w ADA negtive[b] (N=419)
Number of patients with at least one hypersensitivity (medically reviewed) event	0	5 (1.8%)	1 (5.3%)	3 (0.7%)
皮膚炎	0	2 (0.7%)	0	1 (0.2%)
薬物過敏症	0	0	0	1 (0.2%)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	0	1 (5.3%)	0
剥脱性発疹	0	0	0	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.4%)	0	0
発疹	0	1 (0.4%)	0	0

[a] Treatment-emergent or treatment-boosted ADA.

[b] Pre-existing immunoreactivity or negative in the ADA assay at all time points.

ADA: Anti-drug antibody, AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term

MEDDRA 21.0

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

Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/pk_aesi_pt_pos_neg_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_aesi_pt_h_pos_neg_iss_24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

[redacted]

6.2.3 注射部位反応

両投与群での ADA 陽性患者 26 名のうち、注射部位反応（PT：注射部位そう痒感）が認められた患者は 1 名（被験者番号 [redacted]、デュピルマブ群）のみであった（表 53）。

当該患者（被験者番号 [redacted]）は、Day 30 及び Day 45 に注射部位そう痒感を発現し、Day 166（ループス様症候群による治験薬の投与中止後 95 日）に判定不能の低抗体価（60）の ADA 陽性反応が認められた（6.2.1項）。

[redacted]

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

Category Preferred Term n(%)	Placebo ADA positive[a] (N=7)	Placebo ADA negtive[b] (N=274)	Dupilumab 300mg q2w ADA positive[a] (N=19)	Dupilumab 300mg q2w ADA negtive[b] (N=419)
Number of patients with at least one injection site reaction	0	34 (12.4%)	1 (5.3%)	60 (14.3%)
注射部位紅斑	0	22 (8.0%)	0	28 (6.7%)
注射部位反応	0	5 (1.8%)	0	15 (3.6%)
注射部位疼痛	0	4 (1.5%)	0	8 (1.9%)
注射部位腫脹	0	1 (0.4%)	0	6 (1.4%)
注射部位内出血	0	2 (0.7%)	0	5 (1.2%)
注射部位そう痒感	0	0	1 (5.3%)	2 (0.5%)
注射部位発疹	0	0	0	3 (0.7%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.4%)	0	3 (0.7%)
注射部位熱感	0	0	0	2 (0.5%)
注射部位皮膚炎	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位血腫	0	2 (0.7%)	0	1 (0.2%)
注射部位出血	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位刺激感	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位浮腫	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位変色	0	1 (0.4%)	0	0

[redacted]

Category Preferred Term n(%)	Placebo ADA positive[a] (N=7)	Placebo ADA negtive[b] (N=274)	Dupilumab 300mg q2w ADA positive[a] (N=19)	Dupilumab 300mg q2w ADA negtive[b] (N=419)
注射部位過敏反応	0	1 (0.4%)	0	0
注射部位炎症	0	1 (0.4%)	0	0

[a] Treatment-emergent or treatment-boosted ADA.

[b] Pre-existing immunoreactivity or negative in the ADA assay at all time points.

ADA: Anti-drug antibody, PT: Preferred term

MEDDRA 21.0

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

Note: Table sorted by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg q2w group

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/pk_aesi_pt_pos_neg_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ae_pt_i_pos_neg_iss_24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:10)

[redacted]

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

重篤な又は24時間以上持続した重度の注射部位反応は、1名のみ（被験者番号[redacted]、デュピルマブ群）で認められた。本患者は ADA 陰性であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.7.2.13]）。詳細な経過は3.1.8.2.2項に示す。

6.2.5　抗薬物抗体と有害事象の関連の結論

併合 ADA 解析対象集団での 24 週の治験薬投与期間中の AE 発現頻度の比較では、デュピルマブ群及びプラセボ群において、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者間に意味のある差異は示されなかった。

重篤な又は24時間以上持続した重度の注射部位反応は、デュピルマブ群の患者1名のみに認められ、本患者は ADA 陰性であった。

ADA 陰性患者と比べ ADA 陽性患者の数が少なかったため、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。

[redacted]

7　特別な患者集団及び状況下における安全性

7.1　内因性要因（安全性プール）

7.1.1　有害事象

24 週の治験薬投与期間における AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ（SMQ/CMQ）のカテゴリー別の発現頻度について、ベースライン時の患者特性による影響を評価した。内因性要因として、年齢、性別、人種、民族、体重、BMI、ベースライン時の血中好酸球数、鼻茸手術歴（有無）、喘息（有無）、喘息又は NSAID-ERD（有無）、NSAID-ERD（有無）を事前に規定した。各投与群で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、内因性要因の部分集団のカテゴリー別（例：18～64 歳及び 65 歳以上の年齢カテゴリーなど）に要約した。

24 週の併合安全性解析対象集団での人口統計学的要因による部分集団解析において、プラセボ群に対しデュピルマブ群での AE 発現頻度の増加は認められなかった（表 54）。人種カテゴリー（Black/of African descent）の患者数が少なく、意味のある結論は導かれなかった。

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ー24 週の併合安全性解析対象集団

Subgroups	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo
Patients with any AE	208 (73.8%)	305 (69.3%)	0.91 (0.83 to 1.00)
Age (years)			
18-64	175/237 (73.8%)	247/361 (68.4%)	0.90 (0.81 to 1.00)
≥ 65	33/45 (73.3%)	58/79 (73.4%)	0.97 (0.77 to 1.21)
Sex			
Female	89/119 (74.8%)	122/168 (72.6%)	0.92 (0.79 to 1.06)
Male	119/163 (73.0%)	183/272 (67.3%)	0.90 (0.80 to 1.02)
Race			
Caucasian/White	187/250 (74.8%)	266/384 (69.3%)	0.89 (0.81 to 0.98)
Black/of African descent	6/10 (60.0%)	6/6 (100%)	1.94 (0.94 to 4.01)
Other	15/22 (68.2%)	33/50 (66.0%)	0.97 (0.68 to 1.38)

Subgroups	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo
Ethnicity			
Hispanic or Latino	28/40 (70.0%)	64/98 (65.3%)	0.93 (0.73 to 1.20)
Not Hispanic or Latino	178/240 (74.2%)	240/341 (70.4%)	0.91 (0.83 to 1.01)
Weight (kg)			
< 70	61/82 (74.4%)	84/123 (68.3%)	0.88 (0.74 to 1.04)
≥ 70 and < 90	82/114 (71.9%)	135/187 (72.2%)	0.97 (0.84 to 1.11)
≥ 90	65/86 (75.6%)	86/130 (66.2%)	0.86 (0.72 to 1.03)
BMI (kg/m^2)			
< 25	69/95 (72.6%)	100/143 (69.9%)	0.92 (0.79 to 1.07)
≥ 25 and < 30	72/98 (73.5%)	112/163 (68.7%)	0.92 (0.78 to 1.07)
≥ 30	67/89 (75.3%)	93/134 (69.4%)	0.90 (0.76 to 1.06)
Region[a]			
Asia	12/16 (75.0%)	23/33 (69.7%)	0.93 (0.65 to 1.33)
Latin America	30/43 (69.8%)	63/94 (67.0%)	0.96 (0.75 to 1.22)
Eastern Europe	62/101 (61.4%)	59/114 (51.8%)	0.83 (0.66 to 1.05)
Western Countries	104/122 (85.2%)	160/199 (80.4%)	0.93 (0.84 to 1.03)
Territory[b]			
North America	38/45 (84.4%)	61/78 (78.2%)	0.91 (0.76 to 1.07)
European Union	81/113 (71.7%)	105/149 (70.5%)	0.95 (0.81 to 1.11)
Rest of World	89/124 (71.8%)	139/213 (65.3%)	0.88 (0.76 to 1.01)

Confidence intervals are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel approach, stratified by study.
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE out of the number of patients within the treatment group and subgroup level
BMI: Body Mass Index
[a]Asia: Japan; Latin America: Argentina, Chile and Mexico; Eastern 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
[b]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
Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/sub_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_demo_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 12:29)

ベースライン時の血中好酸球数にかかわらず、プラセボ群に対しデュピルマブ群での AE 発現頻度の増加は認められなかった（表 55）。

[redacted]

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

Subgroups	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo
Baseline blood eosinophil count (10^9/L)			
< 0.3	68/111 (61.3%)	125/186 (67.2%)	1.05 (0.87 to 1.25)
≥ 0.3	140/171 (81.9%)	179/253 (70.8%)	0.85 (0.76 to 0.94)
Baseline blood eosinophil count (10^9/L)			
< 0.5	128/191 (67.0%)	204/305 (66.9%)	0.96 (0.84 to 1.09)
≥ 0.5	80/91 (87.9%)	100/134 (74.6%)	0.84 (0.74 to 0.94)

Confidence intervals are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel approach, stratified by study.
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE out of the number of patients within the treatment group and subgroup level
Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/sub_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_eos_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 12:29)

ベースライン時の疾患特性（鼻茸手術歴、喘息、NSAID-ERD）にかかわらず、プラセボ群に対しデュピルマブ群での AE 発現頻度の増加は認められなかった（表 56）。

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

Subgroups	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo
Prior nasal polyp surgery			
Yes	140/185 (75.7%)	195/273 (71.4%)	0.90 (0.80 to 1.00)
No	68/97 (70.1%)	110/167 (65.9%)	0.93 (0.79 to 1.11)
Asthma			
Yes	132/167 (79.0%)	190/260 (73.1%)	0.90 (0.81 to 1.00)
No	76/115 (66.1%)	115/180 (63.9%)	0.93 (0.79 to 1.10)

[redacted]

Subgroups	Placebo (N=282)	Dupilumab 300mg q2w (N=440)	Relative risk ratio (95% CI) dupilumab 300 mg q2w vs placebo
Asthma and/or NSAID-ERD			
Yes	138/175 (78.9%)	200/275 (72.7%)	0.90 (0.81 to 1.00)
No	70/107 (65.4%)	105/165 (63.6%)	0.94 (0.79 to 1.12)
NSAID-ERD			
Yes	65/82 (79.3%)	85/121 (70.2%)	0.86 (0.74 to 1.00)
No	143/200 (71.5%)	220/319 (69.0%)	0.94 (0.83 to 1.05)

Confidence intervals are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel approach, stratified by study.
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE out of the number of patients within the treatment group and subgroup level
NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease
Treatment period is from first administration of IMP to the earliest of study day 169 (Week 24) or last administration of IMP + 98 days.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_NP_2018/REPORT/PGM/sub_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_dise_by24_s_t_i.rtf ([redacted] - 12:30)

内因性要因別部分集団解析による全ての 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の forest plot を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.8.1.1.2]、[Appendix 1.8.1.2.2]及び[Appendix 1.8.1.3.2]に示した。

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

24 週の併合安全性解析対象集団では、治験薬投与期間に SAE（表 26）、治験薬の投与中止に至った AE（表 27）、AESI 又は特定 AE グループ（表 28）を発現した患者が少なかった。そのため、内因性要因別部分集団解析（ベースライン時の人口統計学的要因、血中好酸球数、疾患特性）で、これらの AE について意味のある解析はできなかった。これらの部分集団解析の結果及び forest plot を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.8.2.1.1]～[Appendix 1.8.4.3.18]に示した。

7.1.3 年齢別有害事象

年齢カテゴリー別の AE の概観を表 57に示す。85 歳以上の患者は 1 名のみであった（被験者番号[redacted]、プラセボ群）。本患者は、上咽頭炎（報告用語：感冒）及び 3 件の高血圧クリーゼ（報告用語：既存の高血圧の悪化）及び高血圧（報告用語：不安定動脈性高血圧）の TEAE を発現したが、これらの事象から回復した。

24 週の併合安全性解析対象集団では、AE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、全体的に年齢とともに上昇した。65 歳未満及び 65 歳以上の両方の部分集団において、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、プラセボ群と比べデュピルマブ群で低かった（表 57）。

両投与群で最も多く認められた AE（SOC）は感染症および寄生虫症であり、65 歳未満の部分集団及び 65 歳以上 74 歳までの部分集団では、プラセボ群と比べデュピルマブ群で発現頻度が低かった。

[redacted]

他の全ての SOC について、投与群内及び投与群間で年齢カテゴリー別の AE 発現頻度に大きな差異は認められなかった（表 57）。

24 週の併合安全性解析対象集団での年齢カテゴリー別の AE の概観を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.8.5.1]に示した。

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

Treatment=Placebo

n(%)	Age < 65 years (N=237)	Age 65-74 years (N=37)	Age 75-84 years (N=7)	Age 85+ years (N=1)
Patients with any AE	175 (73.8%)	26 (70.3%)	6 (85.7%)	1 (100%)
Patients with any SAE	11 (4.6%)	3 (8.1%)	2 (28.6%)	0
Death	0	0	0	0
Life-threatening	0	0	0	0
Hospitalization	9 (3.8%)	3 (8.1%)	2 (28.6%)	0
Disability/Incapacity	2 (0.8%)	0	0	0
Congenital anomaly/birth defect	0	0	0	0
Other	3 (1.3%)	0	2 (28.6%)	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	12 (5.1%)	2 (5.4%)	1 (14.3%)	0
Primary SOC				
感染症および寄生虫症	101 (42.6%)	15 (40.5%)	3 (42.9%)	1 (100%)
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	0	1 (14.3%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.8%)	0	1 (14.3%)	0
免疫系障害	1 (0.4%)	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (2.5%)	0	0	0
精神障害	0	1 (2.7%)	1 (14.3%)	0
神経系障害	31 (13.1%)	1 (2.7%)	2 (28.6%)	0
眼障害	5 (2.1%)	2 (5.4%)	1 (14.3%)	0
耳および迷路障害	5 (2.1%)	0	1 (14.3%)	0
心臓障害	3 (1.3%)	3 (8.1%)	0	0
血管障害	10 (4.2%)	3 (8.1%)	1 (14.3%)	1 (100%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (30.0%)	9 (24.3%)	5 (71.4%)	0
胃腸障害	32 (13.5%)	4 (10.8%)	1 (14.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (5.5%)	5 (13.5%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	22 (9.3%)	2 (5.4%)	2 (28.6%)	0

n(%)	Age < 65 years (N=237)	Age 65-74 years (N=37)	Age 75-84 years (N=7)	Age 85+ years (N=1)
腎および尿路障害	1 (0.4%)	0	1 (14.3%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (1.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (16.9%)	9 (24.3%)	1 (14.3%)	0
臨床検査	3 (1.3%)	2 (5.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	22 (9.3%)	3 (8.1%)	2 (28.6%)	0
社会環境	2 (0.8%)	0	0	0
製品の問題	1 (0.4%)	0	0	0

AE: Adverse event, SOC: System organ class, SAE: Serious adverse event

MEDDRA 21.0

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/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/sub_soc_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_soc_iss_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

Treatment=Dupilumab 300mg q2w

n(%)	Age < 65 years (N=361)	Age 65-74 years (N=68)	Age 75-84 years (N=11)	Age 85+ years (N=0)
Patients with any AE	247 (68.4%)	50 (73.5%)	8 (72.7%)	0
Patients with any SAE	11 (3.0%)	3 (4.4%)	1 (9.1%)	0
Death	0	0	0	0
Life-threatening	1 (0.3%)	0	0	0
Hospitalization	9 (2.5%)	2 (2.9%)	1 (9.1%)	0
Disability/Incapacity	0	1 (1.5%)	0	0
Congenital anomaly/birth defect	0	0	0	0
Other	3 (0.8%)	0	0	0
Patients with any AE leading to permanent treatment discontinuation	9 (2.5%)	2 (2.9%)	0	0
Primary SOC				
感染症および寄生虫症	122 (33.8%)	16 (23.5%)	3 (27.3%)	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）	2 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (1.7%)	2 (2.9%)	0	0
免疫系障害	2 (0.6%)	0	0	0

[redacted]

n(%)	Age < 65 years (N=361)	Age 65-74 years (N=68)	Age 75-84 years (N=11)	Age 85+ years (N=0)
内分泌障害	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0
代謝および栄養障害	9 (2.5%)	2 (2.9%)	0	0
精神障害	15 (4.2%)	2 (2.9%)	0	0
神経系障害	41 (11.4%)	3 (4.4%)	1 (9.1%)	0
眼障害	11 (3.0%)	3 (4.4%)	1 (9.1%)	0
耳および迷路障害	5 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (9.1%)	0
心臓障害	2 (0.6%)	0	0	0
血管障害	9 (2.5%)	5 (7.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (18.6%)	12 (17.6%)	1 (9.1%)	0
胃腸障害	48 (13.3%)	10 (14.7%)	1 (9.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	24 (6.6%)	2 (2.9%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	45 (12.5%)	5 (7.4%)	3 (27.3%)	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0
生殖系および乳房障害	6 (1.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (20.5%)	10 (14.7%)	0	0
臨床検査	6 (1.7%)	5 (7.4%)	1 (9.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	26 (7.2%)	9 (13.2%)	1 (9.1%)	0
外科および内科処置	3 (0.8%)	0	0	0

AE: Adverse event, SOC: System organ class, SAE: Serious adverse event

MEDDRA 21.0

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/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/sub_soc_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_soc_iss_by24_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

7.2 外因性要因（安全性プール）

24 週の治験薬投与期間における AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ（SMQ/CMQ）のカテゴリー別の発現頻度について、以下の外因性要因による影響を内因性要因の検討と同じ方法で評価した。

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

[redacted]

7.2.1 有害事象

24週の併合安全性解析対象集団での地域及びテリトリーの外因性要因による部分集団解析において、プラセボ群に対しデュピルマブ群での AE 発現頻度の増加は認められなかった（表 54）。

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

地域及びテリトリーの外因性要因別部分集団解析を、7.1.2項に示した方法で行った（すなわち、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI 及び特定 AE グループを発現した患者が少ないため意味のある比較はできなかった）。

7.3 妊娠及び授乳時の使用

EFC14146 試験及び EFC14280 試験で報告された妊娠及びパートナーの妊娠について、3.1.8.7項に示す。ACT12340 試験では妊娠又はパートナーの妊娠は報告されなかった。

臨床試験ではデュピルマブを投与された患者で報告された妊娠数が少なかったため、現行のデータはデュピルマブの曝露と関連する妊娠リスクを通知するには十分なものでない。しかし、現時点で得られているデータからはデュピルマブが妊娠又は妊娠の転帰に対して有害な作用を有するというエビデンスは示されていない。

デュピルマブへの曝露に関連した妊娠の影響についてより多くのデータを得るために、デュピルマブを投与された患者と投与されていない患者の妊娠転帰を比較するための妊娠の登録制度を、米国及びカナダにおいて構築した。

7.4 過量投与

24 週の併合安全性解析対象集団又は ACT12340 試験で治験薬の症候性過量投与は報告されなかった（3.1.8.8項及び AD の承認申請資料 Module 5.3.5.4-4 ACT12340）。

7.5 薬物乱用

デュピルマブの臨床試験（AD、喘息及び CRSwNP 患者対象）で報告された TEAE 及び市販後データを評価した結果、デュピルマブが中枢神経系の活動に与える影響又は薬物乱用に関連する徴候は認められていない。

7.6 離脱症状及び反跳現象

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

[redacted]

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

デュピルマブ投与の中止後に AE 発現頻度の上昇はないと考えられる。

7.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デュピルマブ投与後の自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していない。完全ヒトモノクローナル抗体（IgG4Pアイソタイプ）は分子量約 147 kDa であることから、デュピルマブが多量に血液脳関門を通過する可能性は低い(22)。

協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的機能障害（例：意識障害）の可能性のある AE の種類について、併合安全性データベース及び個別の補足的な試験を包括的にレビューした。その結果、デュピルマブによる自動車運転又は機械操作への影響は示唆されなかった。

EFC14146 試験及び EFC14280 試験の 24 週の併合解析期間又は治験薬投与期間全体で、意識消失及び傾眠の TEAE は報告されなかった。プラセボ投与患者 1 名に失神の SAE が報告された（被験者番号 [redacted]）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 1.4.1.5]）。

[redacted]

8　市販後データ

米国では、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、中等症から重症の成人 AD 患者の治療薬として、2017 年 3 月に米国食品医薬品局により承認された。その後 2018 年 10 月に、12 歳以上の中等症から重症喘息患者における追加維持療法薬として承認された。

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

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

[redacted]

9　その他の患者集団

AD 申請時の主要な安全性プールは、デュピルマブ 300 mg q2w 及び qw を 16 週間投与した 3 試験のプラセボ対照試験を併合したものである。喘息申請時の安全性プールは、デュピルマブ 300 mg q2w 及び 200 mg q2w を 24 週間及び 52 週間投与した 2 試験のプラセボ対照試験を併合したものである。AD 患者の主要な安全性プールで認められた安全性プロファイルは、喘息患者の安全性プールで認められたものと同様であり、差異はほとんど認められなかった（表 58）。

AD 患者対象試験（主要な安全性プール）では、結膜炎に関連する TEAE の発現頻度がプラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった。これらの差異は喘息患者対象試験では認められなかった。CRSwNP 患者対象試験では、デュピルマブ群での結膜炎（広域及び狭域）の発現頻度は、AD 患者対象試験より低く喘息患者対象試験と同様であったが、プラセボ群と比べると高かった。CRSwNP 患者対象試験では、結膜炎は軽度又は中等度で（重度又は重篤なものや治験薬の投与中止を要したものはなかった）、主に局所治療により完全に消失した。

ヘルペス感染（ヘルペス性状湿疹を除く）もまた AD 患者対象試験ではデュピルマブ投与群の発現頻度がプラセボ群より高かったが、CRSwNP 患者対象試験及び喘息患者対象試験では投与群間で均衡していた。

喘息患者対象の EFC13579 試験のみで、心臓障害（SOC）の SAE の発現患者数にデュピルマブ群及びプラセボ群間で差異が認められた（プラセボ群で 0/634 名、デュピルマブ 200 mg q2w 群で 4/631 名［0.6%］、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 10/632 名［1.6%］）。しかし心血管イベントのデータベースの広域検索を行い、独立した心臓専門医 3 名による盲検下レビューで心血管イベントを判定した結果、MACE、MACE + 不安定狭心症による入院、心血管死について、デュピルマブ及びプラセボ間での安全性プロファイル上の明らかな差異は認められなかった。喘息患者対象の他のプラセボ対照試験や AD 患者対象試験、CRSwNP 患者対象試験では同様の差異は認められなかった。CRSwNP 患者対象試験では、MACE+及び SOC/PT 解析結果について独立した盲検下レビューで重篤な心血管イベントと判定された事象に関して、デュピルマブ及びプラセボ間での差異は認められなかった。

EFC13579 試験で認められた投与群間での差異及び MACE の解析結果の更なる情報は、喘息承認申請資料 Module 2.7.4 の 3.3.2 項に示した。

CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者対象試験で、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者と比較して、平均血中好酸球数がベースラインから早期に一時的に増加した。この一時的な血中好酸球数の増加は、主に臨床検査所見のみで関連する AE を伴っていなかった。しかし、喘息患者対象の第 3 相試験（EFC13579 試験、EFC13691 試験及び LTS12551 試験）及び CRSwNP 患者対象の第 3 相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）では、好酸球数が 3.0 Giga/L を超えて増加した場合、血中好酸球数の増加と症状との関連の有無にかかわらず、治験責任医師は TEAE として報告することとした。これにより、好酸球障害（HLT）及び好酸球数増加（PT）の AE 発現頻度は、症状を伴わない好酸球

増加症は報告不要であった AD 患者対象試験に比べ喘息患者対象試験で高くなった（CRSwNP 患者対象試験ではそれほど高くなかった）。

さらに、喘息患者対象試験では、ごく少数の患者で EGPA や好酸球性肺炎のような血中好酸球数増加と関連した臨床症状を認めたが、これらの症状は喘息や CRSwNP の疾患背景として知られるが AD では異なる。疾患背景と一致して、これらの症状はデュピルマブの AD 患者対象試験では認められなかった。喘息患者対象試験で認められた好酸球増加症に関する考察は、喘息承認申請資料 Module 2.7.4 の 3.3.1 項に記述した。CRSwNP 患者対象試験では、ごく少数の喘息合併患者が血中好酸球数増加と関連した臨床症状を報告したが、このような患者はプラセボ及びデュピルマブ投与患者間で同程度の報告であった。

喘息患者対象の EFC13579 試験では、肝胆道系障害（SOC）の TEAE の発現頻度がプラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった。他の喘息患者、AD 患者又は CRSwNP 患者を対象としたプラセボ対照試験では、そのような投与群間での差異は認められていない。

さらに、CRSwNP 患者対象試験では、デュピルマブ投与患者での高血圧及び関節痛の相対リスクが高かった。AD 患者対象試験及び喘息患者対象試験と比べると、これらの高血圧及び関節痛の発現頻度は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された AD 及び喘息患者で認められたものと同様であった。

表 58 - AD、喘息及び CRSwNP 患者対象試験での AE の比較

	Atopic Dermatitis Studies[a]			Asthma Studies[b]			CRSwNP Studies[c]	
		Dupilumab			Dupilumab			Dupilumab
No. of patients with at least 1 TEAE	Placebo (N=517) n (%)	300 mg q2w (N=529) n (%)	300 mg qw (N=518) n (%)	Placebo (N=792) n (%)	200 mg q2w (N=779) n (%)	300 mg q2w (N=788) n (%)	Placebo (N=282) n (%)	300 mg q2w (N=440) n (%)
CMQ: Conjunctivitis – narrow	11 (2.1%)	49 (9.3%)	41 (7.9%)	17 (2.1%)	10 (1.3%)	14 (1.8%)	1 (0.4%)	7 (1.6%)
CMQ: Conjunctivitis - broad	14 (2.7%)	60 (11.3%)	57 (11.0%)	24 (3.0%)	12 (1.5%)	21 (2.7%)	1 (0.4%)	12 (2.7%)
HLT: Herpes viral infections	18 (3.5%)	34 (6.4%)	25 (4.8%)	16 (2.0%)	9 (1.2%)	10 (1.3%)	2 (0.7%)	7 (1.6%)
HLT: Eosinophilic disorders	2 (0.4%)	9 (1.7%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	21 (2.7%)	18 (2.3%)	1 (0.4%)	5 (1.1%)
PT: Eosinophil count increased	0	2 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (0.3%)	8 (1.0%)	7 (0.9%)	0	1 (0.2%)
SOC: Hepatobiliary disorders	2 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	4 (0.5%)	12 (1.5%)	18 (2.3%)	0	0
SOC: Hepatobiliary disorders (serious adverse events)	0	0	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)	5 (0.6%)	0	0
SOC: Cardiac disorders	4 (0.8%)	3 (0.6%)	5 (1.0%)	11 (1.4%)	11 (1.4%)	19 (2.4%)	6 (2.1%)	2 (0.5%)
SOC: Cardiac disorders (serious adverse events)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0	4 (0.5%)	10 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
PT: Hypertension	8 (1.5%)	9 (1.7%)	6 (1.2%)	12 (1.5%)	18 (2.3%)	10 (1.3%)	3 (1.1%)	12 (2.7%)
PT: Arthralgia	10 (1.9%)	16 (3.0%)	5 (1.0%)	30 (3.8%)	18 (2.3%)	22 (2.8%)	5 (1.8%)	14 (3.2%)

a Pooled data: Studies R668-AD-1021 (select doses), R668-AD-1334, and R668-AD-1416 (16 weeks monotherapy) (Primary Safety Pool [pool 2]
b Pooled data: Studies DRI12544 and EFC13579 (pooled safety population 24 weeks for DRI12544 and 52 weeks for EFC13579)
c Pooled data: Studies EFC14146 and EFC14280 (24-week treatment period for both studies)
Note: For the atopic dermatitis studies, the treatment period is defined as period starting from the first dose date to the date of the Week 16 visit (study day 113 relative to the first dose date if the week 16 visit is unavailable) or date of early termination visit, whichever comes first.
At each level of patient summarization, a patient is counted once if the patient reported one or more events.
Source: AD 承認申請資料, 5.3.5.3 pool-2-iss-primary-safety Table 7.2.1.2/1, Table 7.6.2.1/1, Table 7.6.3.1/1 及び Table 8.2.1.1/1
喘息承認申請資料: 5.3.5.3 ISS Appendix 1.4.1.4, Appendix 1.4.1.5, Appendix 1.4.3.1 及び Appendix 1.4.2.1
CRSwNP 承認申請資料: 5.3.5.3 ISS Appendix 1.4.1.3, Appendix 1.4.2.1, Appendix 1.4.3.9.19 及び Appendix 1.4.3.9.22

10　公表文献の安全性データ

1.2項に示した文献調査により、臨床試験に関しては文献 823 報及び学会要旨 219 報を、非臨床試験に関しては文献 155 報及び学会要旨 43 報を特定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間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、デュピルマブの使用に関連する新たな重大な安全性上の懸念は特定されなかった。

[redacted]

11　安全性に関する総括

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

CRSwNP の臨床プログラム（ACT12340 試験、EFC14146 試験、EFC14280 試験）による安全性データベースには、計 470 名のデュピルマブ投与患者が含まれる。そのうちデュピルマブ 300 mg qw を投与された患者は 30 名（ACT12340 試験）、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された患者は 440 名であった。デュピルマブ 300 mg q2w を投与された患者のうち、292 名は 300 mg q2w のみを投与され（EFC14146 試験、EFC14280 試験）、148 名は 300 mg q2w を 24 週間投与後、300 mg q4w を投与された（EFC14280 試験）。これらの安全性データベースは、重度の CRSwNP 患者に対する治療薬として、デュピルマブの承認申請のためのベネフィット・リスク評価を十分に裏付けるものである。

この CRSwNP 患者に対するデュピルマブの臨床安全性の要約は、主に 24 週間の投与期間中のデュピルマブ 300 mg q2w 投与による安全性及び忍容性データに基づいている。24 週の併合安全性解析対象集団は、2 つの第 3 相プラセボ対照試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）の計 722 名の患者を含む。これらの 722 名の患者のうち、440 名はデュピルマブ 300 mg q2w を、282 名はプラセボを投与された。24 週の併合安全性解析対象集団における総曝露期間は、デュピルマブ群で 198.06 人年、プラセボ群で 124.76 人年であった。

以下の点を考慮して、AESI を特定した。1）デュピルマブは皮下注射されるモノクローナル抗体である。2）CRSwNP 患者では特定の AE（例、急性副鼻腔炎）との関連がある。3）デュピルマブは IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害するという理論上の懸念がある。

24 週の併合安全性解析対象集団の全ての患者、並びに第 2 相及び第 3 相試験全体の患者は、既存治療によってコントロール不十分な CRSwNP 患者を代表した成人集団である。これらの患者は、CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の使用歴又は手術歴にもかかわらず、持続性の症状及び鼻茸の再発を伴う長期にわたる疾患を有していた。これらの患者の約 2/3 が、CRSwNP に対する手術を 1 回以上受けており、ほぼ 3/4 の患者が過去 2 年間に全身性ステロイド薬投与を受けていた。CRSwNP は、全身性の Type 2 炎症を特徴とする慢性疾患であることから、多くの患者が Type 2 炎症性疾患を併発していた。実際には、登録された患者のほぼ 59%が喘息を合併し、79.4%の患者が ICS 及び LABA の併用療法を受けていたにもかかわらず、その多くが試験登録時にコントロール不良（ACQ-6 スコアが 1.5 超）の喘息であった。

24 週の併合安全性解析対象集団において、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%）の発現割合においても認められ、プラセボ群におけるこれらのほとんどは CRSwNP の合併症によるものであった。

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）であった。デュピルマブ群での2名のSAEは、治験薬の投与中止に至り、治験責任医師により治験薬との関連があると判断された（EGPA及び好酸球増加症、後述）。最も多く報告された治験薬の投与中止に至ったAEは、鼻茸（デュピルマブ群2名［0.5%］、プラセボ群5名［1.8%］）であった。

24週の併合安全性解析対象集団では死亡は認められなかった。24週の併合解析期間外では、CRSwNPプログラムで2名の死亡（プラセボ群1名に急性心筋梗塞の疑い、デュピルマブ群1名に落下による外傷性頭蓋内出血）が認められたが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。24週の併合解析期間外にプラセボ群の2名がEGPAのSAEを発現した（後述）。

24週の併合安全性解析対象集団で最も発現割合の高かったAE（SOC）は、感染症および寄生虫症であり、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（95% CI: 0.58, 0.85）であった。このSOCで最も多く報告されたPTは、いずれの群においても上咽頭炎（デュピルマブ群12.5%、プラセボ群14.5%）であった。感染症リスクの増加が認められなかったことは、IL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害するデュピルマブの生物学的作用と一致しており、デュピルマブは宿主のT細胞又はB細胞機能を損なう免疫抑制作用を誘導する可能性が低いと考えられる。さらに、デュピルマブ群はプラセボ群と比べ、上気道感染、急性副鼻腔炎、中耳炎等のコントロール不十分なCRSwNPで発現する特異的な感染症イベントの発現が少なかった。

2番目に発現割合の高かったAE（SOC）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害であり、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。このSOCでデュピルマブ群及びプラセボ群で多く報告されたPTは、鼻出血（それぞれ5.7%及び7.1%）、咳嗽（3.4%及び3.2%）、鼻茸（2.7%及び11.7%）及び喘息（1.6%及び7.1%）であった。鼻茸、咳嗽、喘息といった事象の多くはコントロール不十分なCRSwNPで発現するものであり、デュピルマブ群でこれらのAE発現が相対的に少なかったことは、こうした患者でCRSwNPがより良好にコントロールされたことと一致していた。

3番目に発現割合の高かったAE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態であり、主に注射部位反応によるものであった。

24週の併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群で多く発現したAEも、プラセボ群で多く発現したAEも認められた。プラセボ群での発現割合が1%以上で、デュピルマブ群より1%以上高かったAEは、18事象であった。これらの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%）、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。上述したとおり、これらのほとんどは、重度のCRSwNP疾患に関連した症状と一致していた。

24 週の併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群での発現割合が 1%以上で、プラセボ群より 1%以上高かった AE は、6 事象（高血圧、関節痛、不眠症、注射部位反応、注射部位腫脹、結膜炎）であった。これらの AE について、以下に述べる。

高血圧（PT）はデュピルマブ群で多く報告されたが、高血圧クリーゼ（PT）はデュピルマブ群（0%）よりプラセボ群（1.4%）で多く報告された。全ての高血圧関連 PT を含む HLGT の高血圧性血管障害では、投与群間に差異は認められなかった。

関節痛及び不眠症の AE 発現頻度はデュピルマブ群でより高かったが、これらの事象は ADR の定量的又は定性的基準に合致しなかった。2 つの第 3 相試験を通してデュピルマブ群の関節痛の発現頻度に差異が認められたが、これらのほとんどは、軽度又は中等度であり、デュピルマブ投与の継続にもかかわらず治療せずに回復した。重度の関節痛が 1 名に認められ、好酸球増加症の SAE、喘息増悪及び不眠症と関連していた。この患者は、経口ステロイド薬の減量と関連して発現したと考えられた。その他の筋骨格系の症状を示す AE は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低いか同程度の発現頻度であった。不眠症もデュピルマブ群で多く報告された。関節痛と同様に不眠症のほとんどは、軽度でデュピルマブ投与の継続にもかかわらず回復した。

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

- AESI のうち悪性腫瘍、自殺行為、鼻出血又は肝胆道系障害について、デュピルマブを投与された CRSwNP 患者でのリスクの増加は認められなかった。EFC14146 試験及び EFC14280 試験共に、全身性過敏症（医学的レビュー済み）又はアナフィラキシー反応の増加は認められなかった。

- 注射部位反応（HLT）の発現割合は、デュピルマブ群（13.9%）及びプラセボ群（12.1%）で同様であった。最も多く報告された PT は注射部位紅斑で、デュピルマブ群で 6.4%及びプラセボ群で 7.8%であった。重篤な注射部位反応はなかった。24 時間以上持続した重度の注射部位反応はデュピルマブ群の 1 名に発現した。この事象は治験薬との関連ありと判断されたが、治験薬の投与中止には至らず投与中の再発もなかった。

- 重篤な又は重度の感染症、寄生虫感染、日和見感染、ヘルペス感染を含むウイルス感染症の AESI の解析において、デュピルマブ投与に関連したリスクの増加は認められなかった。AD 患者対象試験で認められた所見とは対照的に、口腔ヘルペスや単純ヘルペスの AE を発現した患者の割合に投与群間で差異は認められなかった。デュピルマブを投与された CRSwNP 患者において、重篤な細菌又はウイルス感染症のリスクの増加は認められなかった。

- 結膜炎は、デュピルマブ投与患者に多く認められた（狭域 CMQ ではデュピルマブ群 1.6%［7 名］及びプラセボ群 0.4%［1 名］、広域 CMQ ではデュピルマブ群 2.7%［12 名］及びプラセボ群 0.4%［1 名］）。いずれの結膜炎の AE も非重篤で、重度とみなされたものはなく、治験

[redacted]

薬の投与中止に至らなかった。CRSwNP プログラムでは結膜炎の発現頻度は低かったが、デュピルマブの AD プログラムではデュピルマブ群の発現頻度が高かった。デュピルマブを投与された CRSwNP 患者での結膜炎の多くは軽度又は中等度であり、いずれの事象も非重篤で、重度とみなされたものや治験薬の投与中止に至ったものはなく、主に局所治療で完全に消失した。結膜炎の AE が認められた患者で AD を合併する患者はいなかった。

- デュピルマブの喘息患者対象試験の全て、及び AD 患者対象試験の多くで、デュピルマブ投与患者ではプラセボ投与患者と比べ、平均血中好酸球数のベースラインからの増加が早期に認められた。血中好酸球数は、試験終了時までにベースライン近くまで低下した。これらの試験で認められた血中好酸球数の一時的な増加はデュピルマブの作用機序によるものと考えられる。動物試験において、デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 介在性のエオタキシン（血清エオタキシン濃度の減少から示唆されるように）及び血管-細胞接着分子の産生を阻害することによって組織内への好酸球の移行を阻害するが、好酸球の産生又は骨髄からの浸潤は阻害しないことが示されている。これらの作用の結果、動物試験及びデュピルマブの臨床プログラムで血中好酸球数の一時的な増加が認められたと考えられている。デュピルマブの臨床プログラムでのバイオマーカー解析結果はこの仮説と一致し、デュピルマブ投与による血中エオタキシン-3 濃度の低下も示されている。CRSwNP 臨床プログラムにおける 24 週の併合安全性解析対象集団では、好酸球増加症（CMQ）の発現頻度もデュピルマブ群で高く、主に治験実施計画書で規定した好酸球数が 3.0 Giga/L を超えた場合の報告要件によるものであった。ほとんど全ての好酸球増加症の AE は症状を伴わないものであった。全体では、臨床症状を伴う好酸球増加症の AE 発現頻度に投与群間の差異は認められなかった。好酸球増加症の SAE が 4 名の患者に認められ、デュピルマブ群の 2 名（EGPA、並びに、関節痛、喘息増悪及び不眠症と関連する好酸球増加症）及びプラセボ群の 2 名（いずれも EGPA）であった。喘息プログラムと同様、これらの重篤な症状を伴う患者の多くは、これまで使用していた経口ステロイド薬の減量と関連していた。
- 重篤な心血管イベントの発現頻度について、SOC/PT の解析結果及び独立した盲検下レビューの判定結果に基づき、デュピルマブ群及びプラセボ群間の差異は認められなかった。これらの事象はほとんど認められず、デュピルマブ投与患者での重篤な心血管イベントのリスクの増加は認められなかった。

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

デュピルマブは、他の全ての生物学的製剤と同様に免疫原性を生じる可能性があるが、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応及び持続性の ADA 陽性反応は少なく、AD 及び喘息の臨床プログラムの結果と同様であった。デュピルマブ群及びプラセボ群の ADA 陽性患者に認められた事象は少なかった。全体的に、ADA 産生はアナフィラキシー反応やその他の安全性所見と関連しなかった。CRSwNP 臨床プログラムでは、血清病は報告されなかった。

24 週の治験薬投与期間における AE、SAE、治験薬の投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループの発現頻度に対する、患者のベースライン特性の影響を、年齢、性別、人種、民族、体重、BMI、ベースライン時の血中好酸球数、鼻茸手術歴（有無）、喘息（有無）、喘息又は NSAID-ERD（有無）、NSAID-ERD（有無）別に評価した結果、デュピルマブ群及びプラセボ群間で意味のある差異は認められなかった。AE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、全体的に年齢とともに増加した。65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの部分集団においても、AE、SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE の発現頻度は、プラセボ群に比べデュピルマブ群で低かった。

EFC14280 試験では、52 週間の治験薬投与期間にデュピルマブを投与したときの忍容性は良好で、安全性プロファイルは Week 24 で認められたものと一致し、全体的にプラセボと同様であった。安全性結果全体で、新たな又は予期しない重大な AE は認められなかった。CRSwNP 疾患に関連した TEAE（副鼻腔炎、喘息、鼻茸）は、デュピルマブ投与群よりプラセボ群で多く認められ、デュピルマブ q2w 群より q2w-q4w 群で多く認められた。この結果から、デュピルマブ q2w-q4w 群の疾患コントロールは不十分であった可能性が示唆される。

結論／要約

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

12 参考文献

1. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015;64(2):121-30.
2. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy.2006;61(11):1280-9.
3. Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;121(6):1435-41, 1441.e1-3. p.10.
4. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P.Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps.Health Technol Assess. 2003;7(17):iii, 1-159. p.166.
5. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(4):565-72.
6. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma management and Prevention. 2018 [cited 2018 Nov 29]. Available from: https://ginasthma.org/2018-ginareport-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention
7. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Laryngoscope. 2013 Jan;123(1):57-63.
8. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. consensus document on nasal polyposis. POLINA project. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 1:1-58.
9. Bachert C, Claeys SE, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. Curr Allergy Asthma Rep. 2010 May;10(3):194-201.
10. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. Int Forum Allergy Rhinol.2016;6(4):373-7.
11. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2014;28(5):383-7.
12. Wu D, Bleier BS, Wei Y. Progression from nasal polyps to adult-onset asthma: a different process from atopic march?. Rhinology Online. 2018 [cited 2018 Nov 05];1:22-9. Available from: http://doi.org/10.4193/RHINOL/18.006.
13. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 20;(11):CD006990. p.20.
14. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Kordek P, Pawliczak R. Nasal polyposis in aspirinhypersensitive patients with asthma (aspirin triad) and aspirin-tolerant patients. Allergy & clinical immunology international. 2003;15(6):246-50.

15. Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2013 Dec;123 Suppl 7:S1-11.
16. Gelardi M, Iannuzzi L, Tafuri S, Passalacqua G, Quaranta N. Allergic and non-allergic rhinitis: relationship with nasal polyposis, asthma and family history. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014 Feb;34(1):36-41.
17. Olze H, Zuberbier T. Comorbidities between nose and skin allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011 Oct;11(5):457-63.
18. Kelemence A, Abadoglu O, Gumus C, Berk S, Epozturk K, Akkurt I. The frequency of chronic rhinosinusitis/nasal polyp in COPD and its effect on the severity of COPD. COPD. 2011 Feb;8(1):8-12.
19. Zelenik K, Matoušek P, Formánek M, Urban O, Komínek P. Patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma suffer from significant extraesophageal reflux. International Forum of Allergy and Rhinology. 2015;5(10):944-9.
20. Chaudhry S, Ahmad Z, Khan FB, Afzal M. Frequency of otitis media in patients of nasal polypi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010 Apr-Jun;22(2):83-5.
21. Daval M, Picard H, Bequignon E, Bedbeder P, Coste A, Ayache D, et al. Chronic otitis media with effusion in chronic sinusitis with polyps. Ear Nose Throat J. 2018 Aug;97(8):E13-E18.
22. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007 Sep;24(9):1759-71.

[redacted]

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献（鼻茸）

Total number of pages: 2

(electronic 1.0)

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ（鼻茸）

Total number of pages: 83

(electronic 1.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ（鼻茸） **1**

表　目　次 **3**

1　　臨床試験一覧表 **4**

2　　個々の試験の概要 **6**

2.1　EFC14280（評価資料） ー 鼻茸患者を対象とした第 3 相試験（日本を含む国際共同治験） 6

2.1.1　概要 6

2.1.2　全体集団と日本人部分集団の一貫性の検討 17

2.1.2.1　日本人部分集団の内訳及び背景 17

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性 18

2.1.2.3　日本人部分集団での安全性 19

2.1.3　有害事象 20

2.1.4　個別症例の詳細 67

2.2　EFC14146（参考資料） ー 鼻茸患者を対象とした第 3 相試験（国際共同治験） 68

2.2.1　概要 68

2.2.2　有害事象 77

表　目　次

表 1 - 有効性及び安全性試験 4

表 2 - 全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数及び割合（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）– 安全性解析対象集団（EFC14280 試験） 20

表 3 - 治験薬投与下に発現した SAE の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14280 試験） 59

表 4 - 死亡例の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14280 試験） 66

表 5 - 治験薬投与下に発現した SAE の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14146 試験） 78

表 6 - 死亡例の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14146 試験） 83

1 臨床試験一覧表

表 1 - 有効性及び安全性試験

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a/b/c] -性別[a] (M/F) -人種[a] (C/B/A/O) -年齢[a] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
有効性	ACT12340 アトピー性皮膚炎申請資料 Module 5.3.5.4-4 4 ヵ国 14 施設	有効性、安全性、PD、PK ランダム化、二重盲検、第 2 相、プラセボ対照	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -初回 600 mg + 300 mg qw -皮下 基礎治療：MFNS を 1 日 2 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧 : 1 日総量 400 µg）	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -qw -皮下 基礎治療 : MFNS を 1 日 2 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧：1 日総量 400 µg）	-60/60/51 -34/26 -59/1/0/0 -48.4 ± 9.4 (25-64) -デュピルマブ: 30, プラセボ: 30	両側性鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者	16 週	完了 完全な報告書
有効性	EFC14280 5.3.5.1 14 ヵ国 117 施設	有効性、安全性、PK ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg q2w Week 52 まで 300 mg q2w 300 mg q2w-q4w Week 24 まで 300 mg q2w、以降 Week 52 まで 300 mg q4w -皮下 基礎治療：MFNS を 1 日 2 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧 : 1 日総量 400 µg）	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -q2w -皮下 基礎治療 : MFNS を 1 日 2 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧：1 日総量 400 µg）	-448/447/398 -279/169 -372/7/54/15 -51.95 ± 12.45 (18-83) -デュピルマブ 300 mg q2w-q4w: 148, 300 mg q2w: 149, プラセボ: 150	両側性鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者	52 週	完了 完全な報告書 (主要解析)

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a]/[b]/[c] -性別[a] (M/F) -人種[a] (C/B/A/O) -年齢[a] 平均±SD（範囲） -投与群[b]	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
有効性	EFC14146 5.3.5.1 13 ヵ国 67 施設	有効性、安全性、PK ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	デュピルマブ: -150 mg/mL 注射液 -300 mg q2w -皮下 基礎治療：MFNS を 1 日 2 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧 : 1 日総量 400 µg）	プラセボ: -デュピルマブと同じ剤型（タンパク質を含有しない） -q2w -皮下 基礎治療 : MFNS を 1 日 2 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧：1 日総量 400 µg）	-276/275/263 -158/118 -264/9/1/2 -50.49 ± 13.39 (22-85) -デュピルマブ: 143, プラセボ: 132	両側性鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者	24 週	完了 完全な報告書

a ランダム化

b 投与

c 医師による治験薬投与完了

M=男、F=女、C=白人、B=黒人、A=アジア人、O=その他、SD=標準偏差、qw=毎週 1 回、q2w=隔週 1 回、q4w=4 週毎に 1 回、MFNS=モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液、PD=薬力学、PK=薬物動態

2 個々の試験の概要

2.1 EFC14280（評価資料） ー 鼻茸患者を対象とした第 3 相試験（日本を含む国際共同治験）

Module 5.3.5.1 [EFC14280]

2.1.1 概要

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

治験の標題：

A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids

両側性鼻茸患者を対象に鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピルマブの有効性と安全性を評価するランダム化、二重盲検、52 週間、プラセボ対照試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], Belgium

治験実施医療機関：117 施設（14 ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、チリ、イスラエル、メキシコ、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、トルコ、日本、米国）

公表文献：該当無し

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2016 年 11 月 28 日

最後の患者の投与終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 3 相

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

主要目的：

両側性鼻茸患者を対象に、モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（MFNS）による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg を隔週 1 回（q2w）投与したときの、鼻閉重症度スコア及び内視鏡下鼻茸スコア（NPS）の減少効果をプラセボと比較して評価する。日本では更に、副鼻腔のコンピュータ断層撮影（CT）画像による混濁度の減少効果の評価も主要目的とする。

副次目的：

- デュピルマブの全症状スコア（TSS）の改善効果を評価する
- デュピルマブの嗅覚の改善効果を評価する
- デュピルマブによる鼻茸に対する全身性ステロイド薬（SCS）治療又は手術を必要とする患者の割合の減少を評価する
- 患者報告アウトカム（PROs）及び健康関連の生活の質（HRQoL）に対するデュピルマブの効果を評価する
- デュピルマブ 300 mg q2w を Week 52 まで投与したときの有効性を評価する
- デュピルマブ 300 mg q2w を Week 24 まで、その後 300 mg を 4 週毎に 1 回（q4w）で Week 52 まで投与したときの有効性を評価する
- 手術歴を有する患者及び喘息（非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息［NSAID-ERD］を含む）を合併する患者の部分集団におけるデュピルマブの効果を評価する
- 両側性鼻茸患者におけるデュピルマブの安全性を評価する
- 機能性デュピルマブ濃度（全身曝露量）及び治験薬投与下の抗薬物抗体（ADA）の発現を評価する

治験方法：両側性鼻茸患者を対象とした、デュピルマブを 52 週間皮下投与したときの効果を評価する国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

患者数：

予定：360 名

ランダム化：448 名

投与：447 名

評価：

有効性：448 名

安全性：447 名

薬物動態：295 名

ADA：445 名

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

診断及び選択基準：

スクリーニング来院時に両側性鼻茸を有する 18 歳以上の患者で、過去 2 年以内に鼻茸に対する SCS 治療歴を有する患者、SCS に対し禁忌又は忍容性が認められない患者、又は鼻茸に対する手術歴を有する患者のいずれかに該当し、さらに以下の規定を満たす患者。

- スクリーニング時点の内視鏡下の両側の NPS が合計 8 のうち 5 以上（各鼻孔スコアは 2 以上）
- スクリーニング前 8 週間以上にわたり、以下の症状が持続している：
  - スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度（重症度スコア 2 又は 3）であり、ランダム化時で週平均重症度が 1 を超える、
    かつ
  - 嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状

ランダム化は、喘息の状態（喘息／NSAID-ERD 既往歴の有無）、鼻茸手術歴（有無）及び国により層別化された。

治験治療

治験薬：デュピルマブ又はプラセボ

剤型：デュピルマブは 2 mL で 300 mg を注入可能なガラス製プレフィルドシリンジ（150 mg/mL 注射液）として提供された。デュピルマブに対応するプラセボは、2 mL を注入可能なガラス製プレフィルドシリンジとして提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

投与群 A：デュピルマブ 300 mg q2w を Week 52 まで皮下投与

投与群 B：デュピルマブ 300 mg q2w を Week 24 まで、その後 300 mg q4w を Week 52 まで皮下投与

投与群 C：デュピルマブに対応するプラセボを q2w で Week 52 まで皮下投与

バッチ番号：

デュピルマブ 300 mg/2 mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

プラセボ 2 mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬以外の薬剤：モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（MFNS、NASONEX®）

剤型：モメタゾンフランカルボン酸エステルを 1 回噴霧中 50 µg 含有する定量噴霧式懸濁剤。1 容器中に 18 g（140 回噴霧分）を有する。

投与経路：鼻腔内投与

用量：各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）を 1 日 2 回投与（1 日総量 400 µg）。
特別な規制要件がある場合、より低い用法・用量の各鼻孔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）を 1 日 1 回投与（1 日総量 200 µg）とした。

投与期間： 52 週間

観察期間：治験導入期間（4 週間± 3 日）、治験薬投与期間（52 週間± 3 日）及び後観察期間（12 週間± 3 日）の 3 期間から成り、総観察期間は 68 週間であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

評価基準：

有効性：

主要有効性評価項目は、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A + B）における Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量とした。日本では更に、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A + B）における Week 24 時点の CT 画像による Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量も主要有効性評価項目とした。

主な副次有効性評価項目：

- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A + B）における Week 24 時点の TSS、ペンシルベニア大学嗅覚識別検査（UPSIT）、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア及び 22 項目の副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコアのベースラインからの変化量
- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A）における Week 52 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
- 治験薬投与期間中に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は計画）を受けた患者の割合

その他の副次有効性評価項目：

- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w-q4w（投与群 B）における、Week 52 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 時点の responder（NPS が 1 以上又は 2 以上改善した患者）の割合
- Week 24 及び Week 52 時点の NPS が 1 以上改善かつ鼻閉重症度スコアが 0.5 以上減少した患者の割合
- Week 24 及び Week 52 時点の SNOT-22 で臨床的に重要な最小変化量（MCID）が 8.9 以上を示した患者の割合
- Week 52 時点の LMK、TSS、UPSIT 及び毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（投与群 A とプラセボ群の比較、投与群 B とプラセボ群の比較）
- Week 24 時点の最大鼻吸気流量（NPIF）のベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 時点の副鼻腔炎の全般的評価ビジュアルアナログスケール（VAS）、欧州 QoL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目（EQ-5D）VAS、毎日評価する鼻漏の重症度スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 時点の副鼻腔炎の全般的重症度 VAS が 7 以下を示した患者の割合
- Week 24 時点の UPSIT スコアによる無嗅覚の患者の割合

喘息又は NSAID-ERD 合併患者の部分集団解析

- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A + B）における Week 24 及び Week 52 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量
- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A + B）における Week 24 及び Week 52 時点の 1 秒量（FEV_1）及び喘息の管理に関するアンケート 6 項目（ACQ-6）のベースラインからの変化量

鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析

- プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w（投与群 A + B）における Week 24 及び Week 52 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量

安全性：治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン、心電図、臨床検査値

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

薬物動態：血清中デュピルマブ濃度、ADA

薬力学：血漿中エオタキシン-3、血清中総免疫グロブリン E（IgE）、血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、血清中ペリオスチン、尿中ロイコトリエン E4（LTE4）及び尿中プロスタグランジン D2 の代謝物（PGDM）を含むバイオマーカー

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血清中デュピルマブ濃度：Day 1 で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 2、4、16、24、40 及び 52 時点でデュピルマブのトラフ濃度、並びに Week 64 時点で後観察期間中の血清中デュピルマブ濃度を測定した。血清中デュピルマブ濃度は、定量下限（LLOQ）が 0.0780 mg/L のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（REGN668-AV-13074-VA-01V1）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

抗デュピルマブ抗体：Day 1、Week 8、16、24、52 及び 64 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を測定した。血清中 ADA は、バリデートされた電気化学発光法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

バイオマーカー：Day 1、Week 24 及び 52 時点で血中好酸球カチオン性タンパク（ECP）、エオタキシン-3、IgE、ペリオスチン及び TARC を評価した。Day 1、Week 16、24 及び 52 時点でバイオマーカー（LTE4、PGDM 及びクレアチニン）測定のためのスポット尿を採取した。Day 1、Week 16 及び 24 時点で選択された施設において、バイオマーカー（ECP、エオタキシン-3、IgE、ペリオスチン、IL5）測定のための鼻汁検体を採取した。Day 1 及び Week 24 時点で選択された施設において、RNA 及び細胞診のための鼻粘膜細胞を採取した。

ヘパリン添加血漿中エオタキシン-3 は、バリデートされた酵素免疫測定法（human eotaxin-3 quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。ECP 及び IgE は、quantitative ImmunoCAP assays を用いて測定した。TARC は、バリデートされた酵素免疫測定法（Human TARC Quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。ペリオスチンは、バリデートされた免疫測定法を用いて測定した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

統計手法：

有効性解析のための投与群の併合：

- Week 24 時点のベースラインからの変化量の解析については、投与群 A（300 mg q2w）及び投与群 B（300 mg q2w-q4w）はいずれも Week 24 まで 300 mg q2w を投与されたため併合した。Week 24 時点の投与群 A 及び投与群 B の併合群を投与群 C（プラセボ）と比較した。
- Week 52 時点のベースラインからの変化量の解析については、投与群 A 及び投与群 B は併合しなかった。投与群 A（52 週間 300 mg q2w を投与）を投与群 C（プラセボ）と比較し、投与群 B（24 週間 300 mg q2w を投与し、その後 300 mg q4w を投与）を投与群 C（プラセボ）と比較した。
- 52 週の治験薬投与期間中に救済治療を必要とした患者の割合の解析については、投与群 A の全治験薬投与期間及び投与群 B の 300 mg q2w の投与期間（すなわち最初の 24 週間）を併合し、デュピルマブ 300 mg q2w 投与群の治験薬投与期間として用いた。投与群 C の全治験薬投与期間をプラセボ群として用いた。

主要有効性評価項目の解析：3 つの主要有効性評価項目それぞれについて欠測データを観測された値のうち最も悪い値を補完して解析する WOCF 法及び多重代入（MI）法を合わせた混成手法により解析した。この手法では鼻茸の手術又は何らかの理由により SCS 治療を受けた患者について、術後又は SCS 治療後に集積したデータを欠測値とし、術前又は SCS 治療前に得られたベースライン後の最も悪い値を Week 24 の欠測値に代入することとした。手術又は SCS 投与による救済治療以外で治験薬投与を中止した患者については、MI 法のアプローチにより Week 24 の欠測値に代入することとした。この MI 法では、Week 24 時点で手術又は SCS 投与を受けていない患者の治験薬投与中止以降に集積された全てのデータが解析に含まれた。代入値を補完した完全なデータセットについて、ベースライン時の値を共変量、要因として投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を用いた共分散分析により解析を行った。Rubin's rule を用い併合された全ての代入値のデータから統計的な推測を得た。記述統計量には、患者数、平均値、標準誤差及び調整平均を示した。また、調整平均の差とそれに対応する 95%信頼区間（CI）についても p 値と共に示した。

主な副次有効性評価項目の解析：プラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A + B）における、Week 24 時点の TSS、UPSIT、毎日評価する嗅覚障害の重症度及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

プラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A）における Week 52 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

救済治療を要した患者の割合の解析: 52 週間の治験薬投与期間に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は予定）を受けた患者の割合について、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し算出した。デュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A の 52 週間と投与群 B の最初の 24 週間の併合）をプラセボ群（投与群 C の 52 週間）と比較した。

喘息合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析：喘息合併患者の部分集団で、プラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A + B）における Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、FEV_1 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。鼻茸手術歴を有する患者の部分集団で、Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量について、喘息合併患者の部分集団と同様に解析した。

多重性の考慮：主要有効性評価項目及び選択された副次有効性評価項目に対する検定を実施するに際し、全体として第 I 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。有意水準は全体として 5%とした。プラセボとの比較においては両側検定で有意水準 5%の下で事前に規定した階層手順により検定を行った。

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

要約：

集団の特性：

- ベースライン時の患者の人口統計学的及び疾患特性は、投与群間で同様であった。
  - 患者の 59.6%が喘息の病歴を有し、患者の 26.8%が NSAID-ERD の病歴を有していた。
  - 患者の 58.3%が鼻茸手術歴を有していた。
  - 359 名（80.1%）の患者がランダム化前 2 年間に 1 回以上 SCS を投与された。
  - ベースライン時の疾患特性は重度を示し、NPS 平均値は 6.10 で、鼻閉重症度スコア平均値は 2.43 であった。

Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者は、29 名（6.5%）（デュピルマブ 300 mg q2w 群［投与群 A + B］で 10 名［3.4%］、プラセボ群で 19 名［12.4%］）であり、Week 52 までに治験薬の投与を中止した患者は 49 名（10.9%）（デュピルマブ 300 mg q2w 群［投与群 A］で 13 名［8.7%］、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群［投与群 B］で 5 名［3.4%］、プラセボ群で 31 名［20.3%］）であった。ランダム化された患者 448 名のうち 439 名（98.0%）が 24 週の試験期間を完了し、428 名（95.5%）が 52 週の試験期間を完了した。52 週の試験期間終了時を本試験の総括報告書のためのデータカットオフ時点とした。

有効性の結果：

既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）患者を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬にデュピルマブ 300 mg q2w を追加投与すると、鼻噴霧用ステロイド薬単独に比べて、内視鏡下 NPS、副鼻腔炎症状、CT 画像による副鼻腔の混濁度、CRSwNP の他の臨床症状の有意な改善が認められた。

本試験では、全ての主要評価項目で統計的な有意差が得られた。感度分析により、全ての評価項目、部分集団及びデータ解析アプローチにわたり、p 値と共に頑健な有効性が示された。デュピルマブ 300 mg q2w により、鼻茸のサイズ及び鼻閉について統計的に有意で臨床的に意味のある減少をもたらした。投与後 24 週でのプラセボに対する差（調整平均）は、NPS では−1.80（95% CI: −2.10, −1.51、p<0.0001）、鼻閉重症度スコアでは−0.87（95% CI: −1.03, −0.71、p<0.0001）であった。

デュピルマブを鼻噴霧用ステロイド薬に追加投与することで、CRSwNP の全ての疾患要素が一貫して有意かつ臨床的に明らかな改善を示した。この広範な効果は、鼻茸の減少によるものだけでなく、副鼻腔内の根本的な慢性の Type 2 炎症に対するデュピルマブの直接作用によるものである。すなわち、放射線検査（CT 画像による副鼻腔の混濁度［LMK］を評価）による両側の副鼻腔疾患の顕著な改善、患者報告による慢性副鼻腔炎に特徴的な臨床症状（主な副鼻腔炎症状に関する複合的な全症状スコア、嗅覚及び鼻閉）の改善、嗅覚（UPSIT）改善及び SNOT-22 で評価された QoL 改善が示された。これらの主な副次評価項目において、デュピルマブ 300 mg q2w 群はプラセボ群と比べ、Week 24 時点で統計的に有意で臨床的に意味のあるベースラインからの改善を示した。プラセボ群に対する差（調整平均）を 95% CI と共に以下に示す（各項目で p<0.0001）：

- CT 画像による副鼻腔の混濁度（LMK）（日本では主要評価項目の 1 つ）：−5.13（95% CI: −5.80, −4.46）
  - LMK の総スコアの有意な改善は、両側の全ての副鼻腔での数値上の改善を反映したものであった。
- TSS スコア：−2.44（95% CI: −2.87, −2.02）
- UPSIT（嗅覚検査）スコア：10.52（95% CI: 8.98, 12.07）
  デュピルマブ群では、ベースライン時に無嗅覚（UPSIT スコア 18 以下）であった患者の約 2/3 が、Week 24 時点で UPSIT スコアが非無嗅覚の範囲（19 超）に改善した。プラセボ群では、ベースライン時に無嗅覚であった患者のほぼ全てが無嗅覚のままであった。
- 毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア：−0.98（95% CI: −1.15, −0.81）
- SNOT-22 スコア：−17.36（95% CI: −20.87, −13.85）

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

デュピルマブ群ではプラセボ群と比べ、SNOT-22 の平均変化量が MCID と規定した 8.9 を超えて改善した。

デュピルマブ 300 mg q2w による実質的な効果として、副鼻腔炎の全般的重症度 VAS、鼻漏、味覚障害、NPIF 及び EQ-5D VAS による QoL を含むその他の副次及び探索的評価項目について、有効性が示された。

デュピルマブは、多くの有効性評価項目で迅速な作用発現を示した。デュピルマブ群とプラセボ群間の実質的な差は、投与開始後の各評価項目の最初の評価時期（Week 2 から Week 4）に見られた。デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、投与後早期に見られた有益な効果は 52 週を通して更に改善し続けた。Week 52 時点でのデュピルマブ 300 mg q2w 群とプラセボ群の差（調整平均）は、NPS では−2.40 であり、鼻閉重症度スコアでは−0.98 であった（いずれも p<0.0001）。

本試験では、患者はデュピルマブ 300 mg q2w を 52 週の全治験薬投与期間にわたって投与される群（投与群 A）、又はデュピルマブ 300 mg q2w を最初の 24 週間投与され、その後 300 mg q4w を 28 週間投与される群（投与群 B）にランダム化された。q2w 投与を維持された患者（投与群 A）では、UPSIT スコアを除く全ての主要及び副次評価項目において、Week 24 から Week 52 までにプラトーに達することなく持続的な改善がみられた（UPSIT スコアでは Week 16 から Week 24 の間にプラトーに達した）。Week 52 時点では、q2w（投与群 A）及び q4w（投与群 B）のいずれの投与方法でも、統計的に有意で臨床的に意味のある効果が観察されたが、複数の評価項目で Week 24 と Week 52 の間で有効性の効果に変動が認められたことから、q4w 投与へ切り替えることのベネフィットについて断定的な結論を導くことはできない。全体として、q2w 投与を維持された患者（投与群 A）では q4w 投与に切り替えた患者（投与群 B）と比べ、NPS 及び CT 画像による副鼻腔の混濁度（LMK）については Week 24 から Week 52 まで数値的に優れた結果を得たが、鼻閉重症度スコア、TSS、嗅覚障害、UPSIT 及び SNOT-22 については、q2w 投与を維持された患者（投与群 A）と q4w 投与に切り替えた患者（投与群 B）とで概ね類似した結果であった。

CRSwNP に推奨される現在の治療方法は、日常的な鼻噴霧用ステロイド薬の使用（鼻茸に対してのみ適応［海外］）、症状が悪化又はコントロール不十分となった場合の SCS の短期使用、内科的治療が失敗した場合の鼻茸手術である。本試験のランダム化前 2 年間に 1 回以上 SCS を投与された又は 1 回以上鼻茸手術を受けた患者は、96.9%であった。本試験で、52 週間の治験薬投与期間に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術を要した患者の割合（Kaplan-Meier 推定値）は、デュピルマブ 300 mg 群（13.1%）でプラセボ群（44.4%）より低かった（ハザード比 0.238［95% CI: 0.156, 0.364］、名目上の p<0.0001）。デュピルマブ群及びプラセボ群間の差は Week 4 から治験薬投与期間終了時点まで明らかであった。鼻噴霧用ステロイド薬の使用にもかかわらずプラセボ投与による反応がないことから、既存治療でコントロール不十分な CRSwNP 患者では鼻噴霧用ステロイド薬単独で十分な効果が得られないことを示す。

本試験では、CRSwNP のみならず、こうした患者の多くに併存する Type 2 炎症性疾患に対してもデュピルマブの効果が認められた。実際、CRSwNP 患者についてこれまで報告されていることと一致して、本試験の患者の多くは、喘息、アレルギー性鼻炎、NSAID-ERD などの Type 2 炎症性疾患を併発していた。喘息又は NSAID-ERD を併発する CRSwNP 患者では、喘息のコントロール不良に関与していることが多い。本試験で事前に規定した部分集団解析により、喘息を合併している CRSwNP 患者にデュピルマブを投与すると、CRSwNP に対する効果指標（NPS、鼻閉重症度スコア及び CT 画像による副鼻腔の混濁度［LMK］）だけでなく、肺機能（FEV_1）及び喘息コントロール（ACQ-6）も統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。Week 24 時点の喘息の評価項目におけるデュピルマブ 300 mg q2w 群（投与群 A + B）及びプラセボ群の差（調整平均）を以下に示す。

- 喘息合併患者集団の FEV_1：+0.21 L（95% CI: +0.11, +0.32）（名目上の p<0.0001）
- 喘息合併患者集団の ACQ-6：−0.87（95% CI: −1.07, −0.66）（名目上の p<0.0001）

これらの結果は、CRSwNP に対するデュピルマブ投与により、合併する喘息などの下気道疾患にも重要な臨床的ベネフィットがあることを示している。NSAID-ERD 患者でも、CRSwNP、肺機能及び喘息コントロールのいずれにおいても同様の有効性が示された。

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

要約すると、本試験では、鼻閉及び副鼻腔炎症の改善、嗅覚機能の回復、CRSwNP の関連症状の改善、成人 CRSwNP 患者の QoL の改善、SCS 及び手術の必要性の低減において、デュピルマブの頑健な有効性が示された。これらの評価項目の全てにおいて、統計的に有意で臨床的に意味のある頑健な結果が得られた。喘息合併患者、NSAID-ERD 合併患者又は鼻茸手術歴を有する患者といった CRSwNP の治療が一般的により困難な部分集団でも、デュピルマブは同様に意味のある結果を示した。さらに、喘息合併患者において、デュピルマブ投与は肺機能及び喘息コントロールに対し臨床的に意味のある改善をもたらした。

安全性の結果：

本試験のデータから、成人の両側性 CRSwNP 患者に、MFNS の基礎治療下でデュピルマブを投与したとき、忍容性は概して良好で安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

平均投与期間は、全投与群で 10 か月を超えており、デュピルマブ群では 300 mg q2w 群（投与群 A）で 345.64 日及び 300 mg q2w-q4w 群（投与群 B）で 356.50 日、プラセボ群では 322.95 日であった。

TEAE の発現割合は、デュピルマブ群では 300 mg q2w 群で 83.2%及び 300 mg q2w-q4w 群で 89.2%、プラセボ群では 90.7%であった。最も多く発現した TEAE（器官別大分類）は、感染症および寄生虫症で、次いで呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。いずれも、デュピルマブ群の発現割合はプラセボ群より低かった。多く報告された TEAE（基本語）は、上咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、頭痛、鼻出血、鼻茸、喘息であり、各事象のデュピルマブ群の発現割合はプラセボ群より低かった。個々の TEAE の発現割合は投与群間で概して均衡していたが、関節痛（4.7%、7.4%、1.3%）及び注射部位反応（3.4%、5.4%、2.0%）については、デュピルマブ 300 mg q2w 群又は 300 mg q2w-q4w 群でプラセボ群より高い発現割合であった。ほとんどの関節痛は、重症度が軽度又は中等度で、治験薬の投与中止を必要とせず、治験責任医師によって治験薬との関連はないと判断された。発現割合は概して低かったものの、不眠症（3.4%、0%、0%）及び高血圧（4.0%、4.1%、1.3%）もまたデュピルマブ群でプラセボ群より高い発現割合であった。デュピルマブの 2 つの用量群間で臨床的に意味のある差異は観察されなかった。

試験期間中の Day 422（治験薬の最終投与［26 回目］後 72 日）に、デュピルマブ 300 mg q2w-q4w 群の患者 1 名が、バイクからの偶発的な落下による外傷性頭蓋内出血（硬膜下及びくも膜下出血、広範な脳浮腫、右錐体骨の骨折）を発現し死亡した。本事象は治験薬との関連はないと判断された。

治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）の発現割合は、デュピルマブ群（300 mg q2w 群 5.4%、300 mg q2w-q4w 群 6.8%）でプラセボ群（10.0%）より低かった。ほとんどの SAE は患者 1 名のみで報告され（プラセボ群で 2 名に認められた鼻茸及び顔面骨骨折を除く）、特定の傾向は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群（300 mg q2w 群 4.0%、300 mg q2w-q4w 群 1.4%）でプラセボ群（11.3%）より低かった。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、プラセボ群で 6 名（4.0%）に認められたが、デュピルマブ群ではいずれの投与群でも認められなかった。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE は全ていずれかの投与群の患者 1 名のみで報告され、特定の傾向は認められなかった。

事前に規定した AESI 及び特定 AE グループのうち、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による症候性過量投与、悪性腫瘍、自殺行為は認められなかった。

ほとんどの AESI 又は特定 AE グループの発現割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群でプラセボ群より低いか同程度であった。発現割合がデュピルマブ群で低かったものは、過敏症（2.7%、1.4%、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%）であり、発現割合が投与群間で同程度に低かったものは、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（各投与群 0.7%）、妊娠（0%、0%、0.7%）、好酸球増加症（1.3%、2.0%、1.3%）であった。

デュピルマブ 300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群でプラセボ群より高い発現割合で認められた AESI

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

又は特定 AE グループは、高位語による注射部位反応（14.8%、18.9%、13.3%）及び結膜炎（3.4%、4.7%、1.3%）であった。これらの事象はいずれも非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。

治験薬投与中に好酸球数が 3 Giga/L を超えた場合、治験実施計画書に従い AE として報告された。好酸球増加症と報告された患者 7 名（デュピルマブ 300 mg q2w 群 2 名、300 mg q2w-q4w 群 3 名、プラセボ群 2 名）のうち、5 名は治療なしで消失し、関連する臨床症状や TEAE を発現することなく臨床検査所見のみの報告であった。臨床症状を伴う好酸球増加症は、患者 2 名により SAE として報告され治験薬の投与中止に至った。デュピルマブ 300 mg q2w 群の 1 名は、関節痛、喘息増悪及び不眠症と関連する好酸球増加症を発現し、全ての事象の発現日は同じであった。この好酸球増加症の事象は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。もう 1 名は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）を発現した。本患者はプラセボ群に割り付けられたが、EGPA 発現の 300 日以上前にデュピルマブ 300 mg を偶発的に 1 回のみ投与された。本患者の好酸球数は 3 Giga/L を超えていなかった。本事象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。

治験薬投与下の好酸球数の増加量が（ベースライン値にかかわらず）0.5 Giga/L 以上認められた患者の割合は、デュピルマブ群（300 mg q2w 群 24.7%、300 mg q2w-q4w 群 35.4%）でプラセボ群（19.5%）より高かった。患者 1 名（デュピルマブ 300 mg q2w 群）のみ好酸球数が 5 Giga/L 以上となった。

平均血中好酸球数の増加は、デュピルマブの両投与群で最初の評価時点である Week 16 に認められた。増加は一過性で治験薬投与終了時までにベースライン値に戻った。治験薬投与期間中の血中好酸球数の変化率の中央値は比較的変化しないままであったことから、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であると考えられた。

好酸球以外の臨床検査項目の評価では、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。

平均体重は、デュピルマブ群では徐々に増加し Week 24 時点でピークに達した（ベースラインからの平均変化量：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 以降では平均体重はベースライン値へと減少し始めた。バイタルサイン検査項目では、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。また、心電図検査項目の変化は観察されなかった。

本試験で得られた全般的な安全性結果は、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。

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

薬物動態の結果：

デュピルマブ 300 mg を q2w で皮下投与後、平均血清中デュピルマブ濃度は経時的に上昇し、Week 16 までに定常状態に到達し、投与頻度を変更しなかった群では Week 52 時点でも維持されていた。Week 24 時点に用量を 300 mg q4w へと減量した患者では、平均血清中デュピルマブ濃度は Week 24 時点の 75.5 mg/L から Week 52 時点に 17.6 mg/L へと低下した。

免疫原性の結果：

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 5.4%及び 300 mg q2w-q4w 群で 8.1%と低かった。また、治験薬投与下に発現した ADA 反応、持続性の ADA 反応及び中和抗体陽性の発現割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 投与で 300 mg q2w-q4w 投与に比べて低い傾向であった。いずれの投与方法でも、ADA 反応のほとんどは低抗体価であった。

ADA 陽性患者では、ADA 陰性患者と比較してデュピルマブ曝露の低い傾向が観察された。デュピルマブ曝露は、高抗体価を示した患者 3 名を除き、治験薬投与下に発現した ADA 陽性患者及び ADA 陰性患者間でほとんどが重なっていた。

低抗体価又は中程度の抗体価の ADA 反応を示した患者における、NPS 又は鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量で評価したデュピルマブの有効性に対する影響は、ADA 陰性患者で観察された範囲内であった。血清中デュピルマブ濃度が著しく低下した高抗体価の ADA 反応を示した患者 3 名について、NPS 及び鼻閉重症度スコアは、試験期間を通して持続的な又は一貫した改善を認めなかった。有効性に対する高抗体価の ADA 反応の影響について結論を得ることは、患者数が少ないため困難である。

TEAE 発現頻度について少数の ADA 陽性患者と ADA 陰性患者を比べても、明らかな傾向や発現頻度の増加は認められず、ADA 陽性反応と SAE や AESI（過敏症及び注射部位反応）の発現との間に時間的関連もないことから、ADA の産生と安全性所見との関連はないと考えられた。

薬力学の結果：

Type 2 炎症バイオマーカー（総 IgE、TARC 及びペリオスチン）の血中濃度は、デュピルマブ投与中に低下した。これらの各バイオマーカーについて、最初の測定時点である Week 24 には明らかに低下し、患者が 300 mg q2w 投与を維持されたか Week 24 に 300 mg q4w に切り替えられたかどうかにかかわらず、この低下は Week 52 まで持続した。さらに、鼻汁検体中の ECP、総 IgE 及びエオタキシン-3 は、デュピルマブ投与によりプラセボと比べ低下したことから、鼻腔組織へのデュピルマブの直接的な効果が示唆された。喘息及びアスピリン過敏喘息で特に増加する Type 2 炎症バイオマーカーである尿中 LTE4 についても、Week 52 での明らかな低下とデュピルマブ投与が関連していた。特に、NSAID-ERD 患者では LTE4 のより大きな低下が観察された。

（データベースロック後に）血漿中エオタキシン-3 の定量中に較正曲線の誤差が見つかり、一部の PGDM 用尿検体に不安定性が明らかになったため、これらのバイオマーカーは治験総括報告書に含まれていない。さらに、鼻粘膜細胞のバイオマーカーは全てのデータが利用可能となった後に報告する。

治験実施計画書の識別コード：EFC14280

結論：

既存治療でコントロール不十分なCRSwNP患者に対し、鼻噴霧用ステロイド薬にデュピルマブ300 mg q2wを追加投与すると、全ての主要及び主な副次有効性評価項目において、統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。本試験ではデュピルマブの頑健な有効性が証明され、NPS、鼻閉重症度スコア及び副鼻腔炎症といったCRSwNPの全ての疾病負荷を減少させ、嗅覚機能を回復し、QoLを改善し、SCS及び手術の必要性を低下させた。UPSITスコアを除く全ての有効性評価項目について、投与効果の発現は迅速で（Week 2からWeek 4）、その後プラトーに達することなく52週を通して持続的な改善が認められた（UPSITスコアはWeek 16付近で最大効果に達した）。全体として、NPS及びCT画像による副鼻腔の混濁度（LMK）については、デュピルマブ300 mg q2wを52週間投与した患者で300 mg q4wに切り替えた患者と比べて、Week 24からWeek 52の結果は数値的に優れていた。デュピルマブは、CRSwNP患者のSCS及び鼻茸手術の必要性を大きく低減した。喘息又はNSAID-ERDを合併する治療が困難な部分集団において、デュピルマブは上気道の効果指標（NPS、鼻閉重症度スコア、CT画像による副鼻腔の混濁度[LMK]）を有意に改善しただけでなく、肺機能及び喘息コントロールも同時に改善した。CRSwNPの全ての効果指標にわたる広範な有効性は、IL-4/IL-13シグナル伝達を阻害することで根本的なType 2炎症を抑制するというデュピルマブの作用機序と一致しており、これはCRSwNP疾患過程を促進するType 2バイオマーカーが全身（血液及び尿）及び局所（鼻汁）で抑制されたことからも明らかである。デュピルマブの忍容性は概して良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。したがって、デュピルマブは既存治療を受けているにもかかわらず高い疾病負荷がある場合に、既存治療でコントロール不十分なCRSwNP患者に対して疾患の様々な側面を改善するという重要なベネフィットを提供できる可能性がある。

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

有害事象名：MedDRA ver. 21.0

2.1.2 全体集団と日本人部分集団の一貫性の検討

日本人部分集団での集計結果（患者背景、有効性、安全性、PK及びADA）を、Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]に示した。

2.1.2.1 日本人部分集団の内訳及び背景

ランダム化された全ての患者448名のうち日本人患者は49名（デュピルマブ300 mg q2w群16名及び300 mg q2w-q4w群17名、プラセボ群16名）で、全ての日本人患者が治験薬を投与されITT集団及び安全性解析対象集団に含まれた（Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。日本人患者では、全投与期間（52週間）での治験薬の投与中止は、デュピルマブ300 mg q2w群1名及びプラセボ群3名に認められ、投与中止の理由は有害事象（プラセボ群3名）及びその他の理由（デュピルマブ300 mg q2w群1名）であった。

体重を除く全ての背景因子は全体集団と日本人部分集団で同様であった（Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。ランダム化された患者集団でのベースライン時の体重の平均値は、全体集団で79.88 kg及び日本人部分集団で65.82 kgであった。

全体集団での体重区分別（70 kg未満、70 kg以上90 kg未満、90 kg以上）の部分集団解析では、各部分集団間で有効性に意味のある相違は認められなかった（Module 2.7.3 [3.2.5項]）。

2.1.2.2 日本人部分集団での有効性

有効性の主要評価項目について、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」における方法1に基づき、全体集団と日本人部分集団との間で結果の一貫性を評価した。次の2つの条件の両方を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

- 条件1：3つの主要評価項目であるITT集団におけるWeek 24時点のNPS、鼻閉重症度スコア及びLMKスコアのベースラインからの変化量のそれぞれについて、デュピルマブ300 mg q2w群（投与群A＋B）とプラセボ群との間の統計的有意差が全体集団で示されること。
- 条件2：3つの主要評価項目について、日本人部分集団におけるデュピルマブ300 mg q2w群（投与群A＋B）とプラセボ群の群間差が全体集団におけるデュピルマブ300 mg q2w群（投与群A＋B）とプラセボ群の群間差に対し半分（π=0.5）以上であること。
  - $D_{Japan}/D_{all}>0.5$（D_{Japan}: 日本人集団における群間差、D_{all}: 全体集団における群間差）

ITT集団におけるWeek 24時点のNPSのベースラインからの変化量について、全体集団では、デュピルマブ300 mg q2w群及びプラセボ群間で統計的に有意な差（$p<0.0001$）が示された。デュピルマブ300 mg q2w群とプラセボ群との調整平均の差（D_{all}）は−1.80であった（条件1；Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 25]）。日本人部分集団では、デュピルマブ300 mg q2w群とプラセボ群との調整平均の差（D_{Japan}）は−2.61であった（Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。したがって、“D_{Japan}/D_{all}”は−2.61/−1.80 = 1.45で、0.5を上回っており（条件2）、条件1及び2の両方を満たした。

ITT集団におけるWeek 24時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量について、全体集団では、デュピルマブ300 mg q2w群及びプラセボ群間で統計的に有意な差（$p<0.0001$）が示された。デュピルマブ300 mg q2w群とプラセボ群との調整平均の差（D_{all}）は−0.87であった（条件1；Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 28]）。日本人部分集団では、デュピルマブ300 mg q2w群とプラセボ群との調整平均の差（D_{Japan}）は−1.05であった（Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。したがって、“D_{Japan}/D_{all}”は−1.05/−0.87 = 1.21で、0.5を上回っており（条件2）、条件1及び2の両方を満たした。

ITT集団におけるWeek 24時点のLMKスコアのベースラインからの変化量について、全体集団では、デュピルマブ300 mg q2w群及びプラセボ群間で統計的に有意な差（$p<0.0001$）が示された。デュピルマブ300 mg q2w群とプラセボ群との調整平均の差（D_{all}）は−5.13であった（条件1；Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 32]）。日本人部分集団では、デュピルマブ300 mg q2w群とプラセボ群との調整平均の差（D_{Japan}）は−3.98であった（Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。したがって、“D_{Japan}/D_{all}”は−3.98/−5.13 = 0.78で、0.5を上回っており（条件2）、条件1及び2の両方を満たした。

以上より、主要評価項目であるWeek 24時点の鼻閉重症度スコア、NPS及びLMKスコアのベースラインからの変化量のそれぞれについて、条件1及び2の両方を満たしたことから、全体集団での結

果と日本人部分集団での結果との間で一貫性が示された。なお、3 つの主要有効性評価項目について、日本人部分集団のみでも名目上の統計的有意差が認められた。

日本人部分集団での副次評価項目については、Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]に含めた。

2.1.2.3　日本人部分集団での安全性

安全性解析対象集団（全体集団 447 名）のうち、日本人部分集団は 49 名であった。本試験で 48 週間を超えてデュピルマブを投与された日本人患者は 32 名であった。日本人部分集団での有害事象の概要を Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]に示す。

日本人部分集団では、TEAE を発現した患者の割合は、デュピルマブ群では 300 mg q2w 群 81.3%（13/16 名）及び 300 mg q2w-q4w 群 100%（17/17 名）であり、プラセボ群では 87.5%（14/16 名）であった。

日本人部分集団のデュピルマブ 300 mg q2w 群又は 300 mg q2w-q4w 群のいずれかで 10%以上の発現割合で認められた TEAE（PT）を、デュピルマブ投与群（300 mg q2w 群及び 300 mg q2w-q4w 群）及びプラセボ群の発現患者数（割合）と共に以下に示す。

- 上咽頭炎（6 名［37.5%］、9 名［52.9%］、5 名［31.3%］）
- 注射部位反応（3 名［18.8%］、0、0）
- 咽頭炎（3 名［18.8%］、1 名［5.9%］、1 名［6.3%］）
- 皮脂欠乏症（2 名［12.5%］、0、0）
- 鼻出血（2 名［12.5%］、0、3 名［18.8%］）
- インフルエンザ（2 名［12.5%］、2 名［11.8%］、0）
- 腹部不快感（1 名［6.3%］、2 名［11.8%］、0）
- 喘息（0、4 名［23.5%］、2 名［12.5%］）
- 胃炎（0、2 名［11.8%］、0）
- 胃食道逆流性疾患（0、2 名［11.8%］、0）
- 高血圧（0、2 名［11.8%］、0）

日本人部分集団のデュピルマブ群で 10%以上に認められた TEAE（PT）の多くは、全体集団でも高い頻度（2%以上）で認められた（Module 5.3.5.1 EFC14280 [Table 69], Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。

日本人部分集団では、死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬投与下に発現した SAE は、プラセボ群の 2 名のみに認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群 3 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（Module 5.3.5.4 EFC14280 [Japanese data]）。

全体として、日本人部分集団での AE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度に基づく安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

2.1.3 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数及び割合（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）を表 2に示す。

安全性解析対象集団における治験薬投与下に発現した SAE の一覧を表 3に、死亡例の一覧を表 4に示す。

表 2 - 全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現患者数及び割合（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）– 安全性解析対象集団（EFC14280 試験）

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=150)**	**300mg q2w-q4w (N=148)**	**300mg q2w (N=149)**
Any class	136 (90.7%)	132 (89.2%)	124 (83.2%)
感染症および寄生虫症	98 (65.3%)	78 (52.7%)	82 (55.0%)
HLGT: 細菌感染症	4 (2.7%)	7 (4.7%)	5 (3.4%)
HLT: 細菌感染ＮＥＣ	3 (2.0%)	5 (3.4%)	2 (1.3%)
細菌性気管支炎	2 (1.3%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
細菌性膀胱炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
細菌性下気道感染	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
細菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
細菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
細菌性副鼻腔炎	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0
細菌性上気道感染	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: ヘリコバクター感染	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Not Related	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
HLT: ブドウ球菌感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
せつ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 真菌感染症	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
HLT: カンジダ感染	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
口腔カンジダ症	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
HLT: 真菌感染ＮＥＣ	1 (0.7%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
皮膚真菌感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
真菌性喉頭炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
口腔真菌感染	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
真菌性尿路感染	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	92 (61.3%)	70 (47.3%)	73 (49.0%)
HLT: 腹部および消化管感染	7 (4.7%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
痔瘻感染	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
虫垂炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
憩室炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
赤痢	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
感染性腸炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
胃腸炎	5 (3.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
Not Related	5 (3.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	5 (3.3%)	3 (2.0%)	6 (4.0%)
口角口唇炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
歯周炎	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
歯髄炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
唾液腺炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
歯膿瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
歯感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
HLT: 耳部感染	13 (8.7%)	2 (1.4%)	4 (2.7%)
耳感染	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)
Not Related	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)
中耳炎	6 (4.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Not Related	6 (4.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
急性中耳炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Related	0	0	1 (0.7%)
慢性中耳炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	1 (0.7%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
結膜炎	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
Not Related	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
角膜膿瘍	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 女性生殖器系感染	0	1 (0.7%)	0
腟感染	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 感染ＮＥＣ	5 (3.3%)	1 (0.7%)	0
咬傷感染	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
限局性感染	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
気道感染	3 (2.0%)	0	0
Not Related	3 (2.0%)	0	0
創傷感染	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 下気道および肺感染	14 (9.3%)	10 (6.8%)	11 (7.4%)
異型肺炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
気管支炎	8 (5.3%)	9 (6.1%)	9 (6.0%)
Not Related	8 (5.3%)	9 (6.1%)	8 (5.4%)
Related	0	0	1 (0.7%)
感染性胸水	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
下気道感染	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)
肺炎	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 皮膚組織および軟部組織感染	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
毛包炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
皮下組織膿瘍	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 上気道感染	78 (52.0%)	52 (35.1%)	54 (36.2%)
急性副鼻腔炎	16 (10.7%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
Not Related	16 (10.7%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
慢性副鼻腔炎	4 (2.7%)	0	0
Not Related	3 (2.0%)	0	0
Related	1 (0.7%)	0	0
喉頭炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
鼻前庭炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
上咽頭炎	36 (24.0%)	31 (20.9%)	30 (20.1%)
Not Related	35 (23.3%)	31 (20.9%)	30 (20.1%)
Related	1 (0.7%)	0	0
咽頭炎	4 (2.7%)	4 (2.7%)	5 (3.4%)
Not Related	4 (2.7%)	4 (2.7%)	5 (3.4%)
咽頭扁桃炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
鼻炎	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
副鼻腔炎	17 (11.3%)	13 (8.8%)	8 (5.4%)
Not Related	17 (11.3%)	13 (8.8%)	8 (5.4%)
扁桃炎	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
気管炎	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
気管気管支炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
上気道感染	19 (12.7%)	8 (5.4%)	10 (6.7%)
Not Related	19 (12.7%)	8 (5.4%)	10 (6.7%)
HLT: 尿路感染	6 (4.0%)	6 (4.1%)	2 (1.3%)
膀胱炎	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
Not Related	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
腎盂腎炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
尿路感染	4 (2.7%)	5 (3.4%)	2 (1.3%)
Not Related	4 (2.7%)	5 (3.4%)	2 (1.3%)
HLGT: ウイルス感染症	18 (12.0%)	13 (8.8%)	12 (8.1%)
HLT: ヘルペスウイルス感染	2 (1.3%)	4 (2.7%)	2 (1.3%)
帯状疱疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
口腔ヘルペス	1 (0.7%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: インフルエンザウイルス感染	6 (4.0%)	7 (4.7%)	7 (4.7%)
インフルエンザ	6 (4.0%)	7 (4.7%)	7 (4.7%)
Not Related	6 (4.0%)	7 (4.7%)	7 (4.7%)
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	10 (6.7%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
ウイルス性気管支炎	2 (1.3%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	0	2 (1.4%)	2 (1.3%)
ウイルス性中耳炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
ウイルス性気道感染	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
Not Related	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
ウイルス感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
ウイルス性上気道感染	3 (2.0%)	0	0
Not Related	3 (2.0%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (1.4%)	2 (1.3%)
HLGT: 良性皮膚新生物	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
HLT: 良性皮膚新生物	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
メラノサイト性母斑	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
脂漏性角化症	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0
HLGT: 良性呼吸器系および縦隔新生物（中皮腫を除く）	0	0	1 (0.7%)
HLT: 良性鼻部および副鼻腔新生物	0	0	1 (0.7%)
鼻の良性新生物	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLGT: 良性軟部組織新生物	0	1 (0.7%)	0
HLT: 良性軟部組織新生物ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
脂肪腫	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害	4 (2.7%)	6 (4.1%)	4 (2.7%)
HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
HLT: 欠乏性貧血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
悪性貧血	1 (0.7%)	0	0
Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 貧血ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
貧血	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 白血球障害	3 (2.0%)	4 (2.7%)	4 (2.7%)
HLT: 好酸球障害	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
好酸球増加症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	0	0
Related	0	2 (1.4%)	2 (1.3%)
HLT: 白血球減少症ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
白血球減少症	1 (0.7%)	0	0
Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 好中球減少症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
好中球減少症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
Related	0	0	2 (1.3%)
免疫系障害	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: アレルギー性疾患	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
HLT: 食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
薬物過敏症	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	0	0
Related	0	0	1 (0.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: アトピー障害	1 (0.7%)	0	0
季節性アレルギー	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 免疫障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
HLT: 血管炎	0	1 (0.7%)	0
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
内分泌障害	0	2 (1.4%)	0
HLGT: 副腎障害	0	1 (0.7%)	0
HLT: 副腎皮質機能亢進	0	1 (0.7%)	0
高アルドステロン症	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 甲状腺障害	0	1 (0.7%)	0
HLT: 甲状腺障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
甲状腺腫瘤	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
代謝および栄養障害	6 (4.0%)	6 (4.1%)	4 (2.7%)
HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 食欲障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
食欲亢進	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	0
Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 真性糖尿病（亜型を含む）	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
糖尿病	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
２型糖尿病	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 高血糖ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
インスリン抵抗性	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=150)**	**300mg q2w-q4w (N=148)**	**300mg q2w (N=149)**
HLGT: 脂質代謝障害	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
HLT: コレステロール上昇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
高コレステロール血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ	2 (1.3%)	0	0
脂質異常症	2 (1.3%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0
HLGT: 代謝障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
HLT: 代謝障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
代謝症候群	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
HLT: プリン代謝障害	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
痛風	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
HLGT: ビタミン関連障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 脂溶性ビタミン欠乏および障害	0	1 (0.7%)	0
ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 水溶性ビタミン欠乏	1 (0.7%)	0	0
葉酸欠乏	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
精神障害	3 (2.0%)	6 (4.1%)	8 (5.4%)
HLGT: 不安障害および不安症状	3 (2.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
HLT: 不安障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
神経症	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 不安症状	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
不安	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Related	1 (0.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: ストレス障害	1 (0.7%)	0	0
燃え尽き症候群	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 認知および注意障害	0	1 (0.7%)	0
HLT: 注意欠陥および破壊的行動障害	0	1 (0.7%)	0
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 譫妄（錯乱を含む）	0	1 (0.7%)	0
HLT: 錯乱および失見当識	0	1 (0.7%)	0
錯乱状態	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 抑うつ性気分障害	0	1 (0.7%)	0
HLT: うつ病性障害	0	1 (0.7%)	0
うつ病	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 気分障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
HLT: 感情および気分障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
易刺激性	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 気分障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
無感情	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 精神医学的障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
HLT: 精神障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
精神障害	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 睡眠障害	0	1 (0.7%)	6 (4.0%)
HLT: 入眠および睡眠維持障害	0	1 (0.7%)	5 (3.4%)
不眠症	0	0	5 (3.4%)
Not Related	0	0	4 (2.7%)
Related	0	0	1 (0.7%)
中期不眠症	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: 睡眠障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
睡眠障害	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
神経系障害	24 (16.0%)	22 (14.9%)	21 (14.1%)
HLGT: 脳神経障害（新生物を除く）	0	4 (2.7%)	2 (1.3%)
HLT: 顔面神経障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
顔面麻痺	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 嗅覚神経障害	0	3 (2.0%)	1 (0.7%)
無嗅覚	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0
嗅覚錯誤	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 頭痛	19 (12.7%)	16 (10.8%)	15 (10.1%)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	18 (12.0%)	16 (10.8%)	15 (10.1%)
頭痛	18 (12.0%)	16 (10.8%)	14 (9.4%)
Not Related	18 (12.0%)	15 (10.1%)	14 (9.4%)
Related	0	2 (1.4%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 片頭痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
片頭痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
HLGT: 精神的機能障害	0	1 (0.7%)	0
HLT: 記憶喪失（認知症を除く）	0	1 (0.7%)	0
健忘	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 運動障害（パーキンソニズムを含む）	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 振戦（先天性振戦を除く）	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
本態性振戦	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
振戦	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	8 (5.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
HLT: 協調運動および平衡障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
平衡障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
HLT: 意識障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
失神	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	4 (2.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
浮動性めまい	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
失神寸前の状態	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
HLT: 錯感覚および異常感覚	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
知覚過敏	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
感覚鈍麻	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
錯感覚	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 感覚異常ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
片側感覚消失	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 末梢性ニューロパチー	0	2 (1.4%)	0
HLT: 単ニューロパチー	0	2 (1.4%)	0
手根管症候群	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0
HLGT: 発作（亜型を含む）	1 (0.7%)	0	0
HLT: 複雑部分発作	1 (0.7%)	0	0
側頭葉てんかん	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 脊髄および神経根障害	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
HLT: 腰髄および神経根障害	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
坐骨神経痛	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
Not Related	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
眼障害	6 (4.0%)	10 (6.8%)	5 (3.4%)
HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
HLT: 白内障状態	0	2 (1.4%)	0
白内障	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0
HLT: 角膜構造変化、沈着および変性	1 (0.7%)	0	0
角膜びらん	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 眼部障害ＮＥＣ	0	4 (2.7%)	1 (0.7%)
HLT: 流涙障害	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
眼乾燥	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 眼障害ＮＥＣ	0	2 (1.4%)	0
眼痛	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
眼部腫脹	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 緑内障および高眼圧症	0	1 (0.7%)	0
HLT: 緑内障（先天性を除く）	0	1 (0.7%)	0
高眼圧症	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
HLT: 結膜および角膜出血および血管障害	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
結膜出血	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Not Related	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	1 (0.7%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)
HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症	0	2 (1.4%)	0
結膜充血	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
眼瞼浮腫	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状	0	2 (1.4%)	0
眼のアレルギー	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
眼脂	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 眼神経筋障害	1 (0.7%)	0	0
HLT: 眼瞼運動障害	1 (0.7%)	0	0
眼瞼下垂	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
HLT: 脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性	0	1 (0.7%)	0
硝子体剥離	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	0	0	1 (0.7%)
HLT: 網膜出血および血管障害（網膜症を除く）	0	0	1 (0.7%)
網膜静脈血栓症	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLGT: 視覚障害	3 (2.0%)	0	0
HLT: 視覚障害ＮＥＣ	2 (1.3%)	0	0
複視	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
視力障害	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 視力障害および失明（色覚異常を除く）	1 (0.7%)	0	0
視力低下	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
耳および迷路障害	10 (6.7%)	3 (2.0%)	6 (4.0%)
HLGT: 耳部障害ＮＥＣ	4 (2.7%)	0	3 (2.0%)
HLT: 耳部障害ＮＥＣ	4 (2.7%)	0	3 (2.0%)
耳不快感	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
耳痛	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)
Not Related	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)
HLGT: 聴覚障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 難聴	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
難聴	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
両耳難聴	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
感音性難聴	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
一過性難聴	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 内耳および第８脳神経障害	3 (2.0%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
HLT: 内耳障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
前庭障害	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 内耳徴候および症状	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
耳鳴	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=150)**	**300mg q2w-q4w (N=148)**	**300mg q2w (N=149)**
回転性めまい	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 中耳障害（先天性障害を除く）	1 (0.7%)	0	0
HLT: 中耳障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
中耳滲出液	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
心臓障害	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 心障害徴候および症状	1 (0.7%)	0	0
HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
動悸	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
血管障害	7 (4.7%)	6 (4.1%)	7 (4.7%)
HLGT: 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	1 (0.7%)	0	0
HLT: 末梢血管収縮、壊死および血行不全	1 (0.7%)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 血管障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
HLT: 部位不明の血管障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
動脈障害	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
血管石灰化	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 血管性出血障害	2 (1.3%)	0	0
HLT: 出血ＮＥＣ	2 (1.3%)	0	0
血腫	2 (1.3%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo** **(N=150)**	**300mg q2w-q4w** **(N=148)**	**300mg q2w** **(N=149)**
HLGT: 高血圧性血管障害	3 (2.0%)	6 (4.1%)	6 (4.0%)
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	3 (2.0%)	6 (4.1%)	6 (4.0%)
本態性高血圧症	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
高血圧	2 (1.3%)	6 (4.1%)	6 (4.0%)
Not Related	2 (1.3%)	5 (3.4%)	6 (4.0%)
Related	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (46.7%)	45 (30.4%)	45 (30.2%)
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	20 (13.3%)	14 (9.5%)	7 (4.7%)
HLT: 気管支痙攣および閉塞	20 (13.3%)	14 (9.5%)	7 (4.7%)
喘息	19 (12.7%)	13 (8.8%)	6 (4.0%)
Not Related	18 (12.0%)	13 (8.8%)	5 (3.4%)
Related	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
喘息クリーゼ	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Not Related	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
喘鳴	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 下気道障害（閉塞および感染を除く）	1 (0.7%)	0	0
HLT: 肺実質障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
無気肺	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	10 (6.7%)	9 (6.1%)	11 (7.4%)
HLT: 呼吸異常	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
呼吸困難	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
減呼吸	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 咳嗽および関連症状	9 (6.0%)	9 (6.1%)	9 (6.0%)
アレルギー性咳嗽	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
咳嗽	8 (5.3%)	9 (6.1%)	9 (6.0%)
Not Related	8 (5.3%)	9 (6.1%)	9 (6.0%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: 気道障害ＮＥＣ	0	0	2 (1.3%)
気道の炎症	0	0	2 (1.3%)
Not Related	0	0	2 (1.3%)
HLGT: 気道徴候および症状	10 (6.7%)	15 (10.1%)	9 (6.0%)
HLT: 下気道徴候および症状	0	1 (0.7%)	0
胸膜痛	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 上気道徴候および症状	10 (6.7%)	14 (9.5%)	9 (6.0%)
カタル	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
発声障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
Not Related	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
上気道分泌増加	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
鼻汁変色	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
鼻部不快感	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0
鼻閉塞	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
口腔咽頭痛	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Not Related	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
鼻痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
鼻漏	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
Not Related	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
Related	0	2 (1.4%)	0
副鼻腔痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Related	0	1 (0.7%)	0
くしゃみ	0	2 (1.4%)	0
Related	0	2 (1.4%)	0
上気道咳症候群	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLGT: 上気道障害（感染を除く）	49 (32.7%)	23 (15.5%)	25 (16.8%)
HLT: 喉頭およびその周囲障害ＮＥＣ（感染および新生物を除く）	0	1 (0.7%)	0
声帯肥厚	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 鼻閉および炎症	9 (6.0%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
鼻閉	7 (4.7%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
Not Related	7 (4.7%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
通年性鼻炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 鼻部障害ＮＥＣ	42 (28.0%)	21 (14.2%)	21 (14.1%)
鼻出血	20 (13.3%)	7 (4.7%)	13 (8.7%)
Not Related	20 (13.3%)	7 (4.7%)	13 (8.7%)
鼻乾燥	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
鼻粘膜びらん	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
鼻茸	25 (16.7%)	15 (10.1%)	8 (5.4%)
Not Related	24 (16.0%)	15 (10.1%)	8 (5.4%)
Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 副鼻腔障害（感染および新生物を除く）	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	3 (2.0%)	0	0
Not Related	3 (2.0%)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 咽頭障害（感染および新生物を除く）	2 (1.3%)	0	0
咽頭の炎症	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
咽頭病変	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
胃腸障害	30 (20.0%)	35 (23.6%)	27 (18.1%)
HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
HLT: 横隔膜ヘルニア	0	0	2 (1.3%)
裂孔ヘルニア	0	0	2 (1.3%)
Not Related	0	0	2 (1.3%)
HLT: 鼠径ヘルニア	1 (0.7%)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 臍ヘルニア	1 (0.7%)	0	0
臍ヘルニア	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 歯牙および歯肉の状態	5 (3.3%)	5 (3.4%)	7 (4.7%)
HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
齲歯	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
HLT: 歯牙障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
歯の脱灰	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 歯痛および歯の感覚障害	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
歯痛	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
HLT: 歯肉痛	0	0	2 (1.3%)
歯肉痛	0	0	2 (1.3%)
Not Related	0	0	2 (1.3%)
HLGT: 膵外分泌障害	0	1 (0.7%)	0
HLT: 急性および慢性膵炎	0	1 (0.7%)	0
膵炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 消化管の状態ＮＥＣ	0	3 (2.0%)	0
HLT: 消化管障害ＮＥＣ	0	2 (1.4%)	0
食中毒	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
胃障害	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 消化管瘻	0	1 (0.7%)	0
痔瘻	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 消化管出血ＮＥＣ	0	0	2 (1.3%)
HLT: 胃および食道出血	0	0	1 (0.7%)
門脈圧亢進性胃障害	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 部位不明の消化管出血	0	0	1 (0.7%)
胃腸出血	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 消化管炎症性疾患	3 (2.0%)	9 (6.1%)	3 (2.0%)
HLT: 結腸炎（感染性を除く）	0	1 (0.7%)	0
大腸炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 胃炎（感染性を除く）	3 (2.0%)	6 (4.1%)	3 (2.0%)
胃炎	3 (2.0%)	6 (4.1%)	3 (2.0%)
Not Related	3 (2.0%)	6 (4.1%)	3 (2.0%)
HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
十二指腸炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 食道炎（感染性を除く）	0	1 (0.7%)	0
食道炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	10 (6.7%)	10 (6.8%)	5 (3.4%)
HLT: 下痢（感染性を除く）	6 (4.0%)	2 (1.4%)	0
下痢	6 (4.0%)	2 (1.4%)	0
Not Related	6 (4.0%)	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	4 (2.7%)	7 (4.7%)	4 (2.7%)
便秘	2 (1.3%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
胃食道逆流性疾患	2 (1.3%)	6 (4.1%)	2 (1.3%)
Not Related	2 (1.3%)	6 (4.1%)	2 (1.3%)
HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
食道痙攣	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 消化管徴候および症状	11 (7.3%)	13 (8.8%)	11 (7.4%)
HLT: 消化不良徴候および症状	0	3 (2.0%)	0
消化不良	0	3 (2.0%)	0
Not Related	0	3 (2.0%)	0
HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)
腹部膨満	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
鼓腸	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	6 (4.0%)	5 (3.4%)	4 (2.7%)
腹痛	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Related	0	0	1 (0.7%)
上腹部痛	4 (2.7%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
Not Related	4 (2.7%)	3 (2.0%)	0
Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
腹部不快感	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Related	0	1 (0.7%)	0
食道食物嵌入	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 悪心および嘔吐症状	5 (3.3%)	3 (2.0%)	5 (3.4%)
悪心	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
嘔吐	3 (2.0%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
Not Related	3 (2.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 消化管潰瘍および穿孔	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
HLT: 胃潰瘍と穿孔	1 (0.7%)	0	0
胃潰瘍	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 食道潰瘍および穿孔	0	0	1 (0.7%)
食道穿孔	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 消化管血行障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 消化管血管奇形	0	0	1 (0.7%)
胃腸血管拡張症	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
痔核	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLGT: 口腔内軟部組織疾患	0	0	1 (0.7%)
HLT: 口腔内軟部組織痛および感覚異常	0	0	1 (0.7%)
嚥下痛	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 唾液腺疾患	0	1 (0.7%)	0
HLT: 口腔乾燥および唾液分泌異常	0	1 (0.7%)	0
口内乾燥	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 舌疾患	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 舌障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
舌炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
肝胆道系障害	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 胆嚢障害	1 (0.7%)	0	0
HLT: 胆嚢炎および胆石症	1 (0.7%)	0	0
胆石症	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (9.3%)	14 (9.5%)	16 (10.7%)
HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
HLT: 蕁麻疹	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
蕁麻疹	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
Not Related	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
コリン性蕁麻疹	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害	0	0	1 (0.7%)
HLT: 過角化症	0	0	1 (0.7%)
過角化	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 表皮および皮膚異常	10 (6.7%)	11 (7.4%)	13 (8.7%)
HLT: 皮膚および表皮の状態ＮＥＣ	0	4 (2.7%)	2 (1.3%)
皮膚乾燥	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
皮膚変色	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (0.7%)
Related	0	0	1 (0.7%)
皮膚病変	0	2 (1.4%)	0
Related	0	2 (1.4%)	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 皮膚炎および湿疹	8 (5.3%)	4 (2.7%)	4 (2.7%)
皮膚炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0
Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
アトピー性皮膚炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Related	1 (0.7%)	0	0
接触皮膚炎	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
間擦疹	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
痒疹	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 特定の物質による皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
薬疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 紅斑	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
紅斑	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	0
Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
HLT: 表皮剥脱	0	0	2 (1.3%)
剥脱性発疹	0	0	1 (0.7%)
Related	0	0	1 (0.7%)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.7%)
Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: そう痒症ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
そう痒症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	1 (0.7%)	2 (1.4%)	5 (3.4%)
発疹	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
全身性皮疹	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
斑状皮疹	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 色素沈着性疾患	0	0	1 (0.7%)
HLT: 色素過剰症	0	0	1 (0.7%)
肝斑	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成	1 (0.7%)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 皮膚付属器状態	2 (1.3%)	2 (1.4%)	3 (2.0%)
HLT: ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 脱毛症	0	1 (0.7%)	0
脱毛症	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
冷汗	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
汗疹	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 皮脂腺障害	0	0	2 (1.3%)
皮脂欠乏症	0	0	2 (1.3%)
Not Related	0	0	2 (1.3%)
HLGT: 皮膚血管異常	0	1 (0.7%)	0
HLT: 紫斑およびその関連症状	0	1 (0.7%)	0
慢性色素性紫斑	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo** **(N=150)**	**300mg q2w-q4w** **(N=148)**	**300mg q2w** **(N=149)**
筋骨格系および結合組織障害	26 (17.3%)	30 (20.3%)	23 (15.4%)
HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く）	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
HLT: 骨障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
骨壊死	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 骨関連徴候および症状	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
骨痛	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
顎痛	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 結合組織障害（先天性障害を除く）	0	0	1 (0.7%)
HLT: エリテマトーデス（亜型を含む）	0	0	1 (0.7%)
ループス様症候群	0	0	1 (0.7%)
Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 関節障害	4 (2.7%)	15 (10.1%)	10 (6.7%)
HLT: 関節症ＮＥＣ	0	2 (1.4%)	0
関節炎	0	2 (1.4%)	0
Not Related	0	2 (1.4%)	0
HLT: 結晶性関節障害	0	0	1 (0.7%)
痛風性関節炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 関節関連障害ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
顎関節症候群	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 関節関連徴候および症状	2 (1.3%)	11 (7.4%)	7 (4.7%)
関節痛	2 (1.3%)	11 (7.4%)	7 (4.7%)
Not Related	2 (1.3%)	11 (7.4%)	5 (3.4%)
Related	0	0	2 (1.3%)
関節滲出液	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: 骨関節症	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
変形性関節症	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 筋障害	6 (4.0%)	5 (3.4%)	4 (2.7%)
HLT: 筋肉痛	5 (3.3%)	4 (2.7%)	3 (2.0%)
線維筋痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
筋肉痛	5 (3.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
Not Related	5 (3.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ	2 (1.3%)	0	0
筋痙縮	2 (1.3%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0
HLT: 筋力低下状態	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
筋力低下	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 椎間板障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
椎間板障害	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
椎間板突出	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	17 (11.3%)	10 (6.8%)	10 (6.7%)
HLT: 筋骨格系および結合組織の状態ＮＥＣ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
筋拘縮	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
足底筋膜炎	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	15 (10.0%)	9 (6.1%)	10 (6.7%)
背部痛	9 (6.0%)	6 (4.1%)	8 (5.4%)
Not Related	9 (6.0%)	6 (4.1%)	8 (5.4%)
筋骨格系胸痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
筋骨格痛	5 (3.3%)	0	0
Not Related	5 (3.3%)	0	0
頚部痛	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
四肢痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 滑膜および滑液包障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 滑液包障害	0	1 (0.7%)	0
滑液包炎	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 滑膜障害	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
滑液嚢腫	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
滑膜炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 腱障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腱付着部症	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
腱障害	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
弾発指	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
HLGT: 腎障害（腎症を除く）	1 (0.7%)	0	0
HLT: 腎障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
腎障害	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLGT: 尿路系徴候および症状	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 膀胱および尿道症状	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
排尿困難	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
失禁	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
尿意切迫	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 尿石症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
HLT: 腎結石症	0	0	2 (1.3%)
腎結石症	0	0	2 (1.3%)
Not Related	0	0	2 (1.3%)
HLT: 尿路結石（腎結石を除く）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
膀胱結石	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
尿路結石	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 妊娠、分娩および分娩後の状態	1 (0.7%)	0	0
HLT: 正常妊娠および分娩	1 (0.7%)	0	0
妊娠	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
生殖系および乳房障害	5 (3.3%)	1 (0.7%)	4 (2.7%)
HLGT: 乳房異常	0	0	1 (0.7%)
HLT: 乳房障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
乳房石灰化	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 子宮頚部障害（感染および炎症を除く）	1 (0.7%)	0	0
HLT: 子宮頚部新生物	1 (0.7%)	0	0
子宮頚管ポリープ	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo** **(N=150)**	**300mg q2w-q4w** **(N=148)**	**300mg q2w** **(N=149)**
HLGT: 男性生殖器系感染および炎症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 前立腺および精嚢感染および炎症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
前立腺炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 月経周期および子宮出血障害	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
HLT: 月経および子宮出血ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
機能不全性子宮出血	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
月経困難症	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLT: 月経時出血増加	1 (0.7%)	0	0
月経過多	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 卵巣および卵管障害	1 (0.7%)	0	0
HLT: 卵巣および卵管嚢胞および新生物	1 (0.7%)	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 子宮、骨盤および広間膜障害	1 (0.7%)	0	0
HLT: 子宮障害ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
腺筋症	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 外陰腟障害（感染および炎症を除く）	0	0	1 (0.7%)
HLT: 外陰腟障害ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
外陰部障害	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 先天性腎尿路系障害	0	1 (0.7%)	0
HLT: 先天性尿管障害	0	1 (0.7%)	0
重複尿管	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (19.3%)	40 (27.0%)	27 (18.1%)
HLGT: 投与部位反応	20 (13.3%)	28 (18.9%)	22 (14.8%)
HLT: 注射部位反応	20 (13.3%)	28 (18.9%)	22 (14.8%)
注射部位内出血	2 (1.3%)	4 (2.7%)	2 (1.3%)
Related	2 (1.3%)	4 (2.7%)	2 (1.3%)
注射部位皮膚炎	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
注射部位変色	1 (0.7%)	0	0
Related	1 (0.7%)	0	0
注射部位紅斑	11 (7.3%)	10 (6.8%)	11 (7.4%)
Related	11 (7.3%)	10 (6.8%)	11 (7.4%)
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
注射部位出血	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	0
Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
注射部位硬結	0	0	2 (1.3%)
Related	0	0	2 (1.3%)
注射部位炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
注射部位刺激感	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
注射部位結節	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
注射部位浮腫	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
注射部位疼痛	4 (2.7%)	5 (3.4%)	2 (1.3%)
Related	4 (2.7%)	5 (3.4%)	2 (1.3%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
注射部位発疹	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Related	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
注射部位反応	3 (2.0%)	8 (5.4%)	5 (3.4%)
Related	3 (2.0%)	8 (5.4%)	5 (3.4%)
注射部位腫脹	0	5 (3.4%)	2 (1.3%)
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
Related	0	4 (2.7%)	2 (1.3%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Related	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
注射部位熱感	0	1 (0.7%)	0
Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 体温異常	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
HLT: 発熱異常	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
発熱	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	10 (6.7%)	11 (7.4%)	7 (4.7%)
HLT: 無力症	2 (1.3%)	4 (2.7%)	4 (2.7%)
無力症	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
疲労	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Related	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
倦怠感	0	0	2 (1.3%)
Not Related	0	0	2 (1.3%)
HLT: 感覚ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
悪寒	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 歩行障害	0	0	1 (0.7%)
歩行障害	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
末梢腫脹	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
腫脹	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: ヘルニアＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
ヘルニア	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=150)**	**300mg q2w-q4w (N=148)**	**300mg q2w (N=149)**
HLT: 浮腫ＮＥＣ	3 (2.0%)	0	0
末梢性浮腫	3 (2.0%)	0	0
Not Related	3 (2.0%)	0	0
HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ	3 (2.0%)	7 (4.7%)	1 (0.7%)
胸部不快感	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
胸痛	1 (0.7%)	5 (3.4%)	0
Not Related	1 (0.7%)	5 (3.4%)	0
顔面痛	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
ヘルニア痛	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
Related	0	1 (0.7%)	0
臨床検査	6 (4.0%)	8 (5.4%)	5 (3.4%)
HLGT: 心血管系検査（酵素検査を除く）	0	2 (1.4%)	2 (1.3%)
HLT: 心拍数および脈拍検査	0	0	1 (0.7%)
心拍数不整	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 血管検査ＮＥＣ（血圧測定を含む）	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
血圧上昇	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
HLGT: 酵素検査ＮＥＣ	2 (1.3%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
HLT: 骨格筋および心筋検査	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 組織酵素検査ＮＥＣ	0	1 (0.7%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo (N=150)**	**300mg q2w-q4w (N=148)**	**300mg q2w (N=149)**
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 白血球検査	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
好酸球数増加	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
好中球数減少	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 肝胆道系検査	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLT: 肝機能検査	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
HLGT: 代謝、栄養学的および血液ガス検査	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 筋骨格系および軟部組織検査（酵素検査を除く）	0	0	1 (0.7%)
HLT: 筋骨格系および軟部組織画像検査	0	0	1 (0.7%)
骨密度減少	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項	2 (1.3%)	0	0
HLT: 身体的診察法および器官系の状態	2 (1.3%)	0	0
体重減少	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
体重増加	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
傷害、中毒および処置合併症	23 (15.3%)	28 (18.9%)	18 (12.1%)
HLGT: 骨および関節損傷	3 (2.0%)	5 (3.4%)	4 (2.7%)
HLT: 骨および関節損傷ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
関節損傷	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 骨折および脱臼ＮＥＣ	0	0	1 (0.7%)
骨亀裂	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 四肢骨折および脱臼	2 (1.3%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)
大腿骨骨折	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
足骨折	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
手骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
上腕骨骨折	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
上肢骨折	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
手首関節骨折	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 頭蓋骨骨折、顔面骨骨折および脱臼	2 (1.3%)	0	0
顔面骨骨折	2 (1.3%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0
HLT: 胸郭骨折および脱臼	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肋骨骨折	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 損傷ＮＥＣ	9 (6.0%)	13 (8.8%)	9 (6.0%)
HLT: 脳損傷ＮＥＣ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
頭蓋脳損傷	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
外傷性頭蓋内出血	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
HLT: 眼部損傷ＮＥＣ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
眼内異物	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
開放性眼球外傷	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 筋、腱および靭帯損傷	2 (1.3%)	4 (2.7%)	3 (2.0%)
上顆炎	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
靭帯捻挫	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
Not Related	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)
腱断裂	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ	4 (2.7%)	9 (6.1%)	5 (3.4%)
労働災害	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
節足動物咬傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
節足動物刺傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
転倒	2 (1.3%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	4 (2.7%)	1 (0.7%)
交通事故	1 (0.7%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
Not Related	1 (0.7%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
外傷性血腫	0	0	1 (0.7%)
Not Related	0	0	1 (0.7%)
HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
四肢損傷	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0
歯牙破折	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.3%)
挫傷	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Not Related	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
裂傷	2 (1.3%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0

		Dupilumab	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)** **Relationship**	**Placebo** **(N=150)**	**300mg q2w-q4w** **(N=148)**	**300mg q2w** **(N=149)**
皮膚擦過傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Not Related	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLGT: 物理的要因による損傷	0	1 (0.7%)	0
HLT: 熱傷	0	1 (0.7%)	0
熱傷	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
HLGT: 投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題	11 (7.3%)	12 (8.1%)	5 (3.4%)
HLT: 製品使用過誤および問題	11 (7.3%)	12 (8.1%)	5 (3.4%)
偶発的過量投与	11 (7.3%)	12 (8.1%)	5 (3.4%)
Not Related	8 (5.3%)	6 (4.1%)	3 (2.0%)
Related	3 (2.0%)	7 (4.7%)	2 (1.3%)
HLGT: 過量投与および過少量投与ＮＥＣ	3 (2.0%)	0	0
HLT: 過量投与ＮＥＣ	3 (2.0%)	0	0
企図的過量投与	3 (2.0%)	0	0
Not Related	2 (1.3%)	0	0
Related	1 (0.7%)	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
HLGT: 頭頚部治療手技	0	0	2 (1.3%)
HLT: 歯牙および歯肉治療手技	0	0	2 (1.3%)
抜歯	0	0	2 (1.3%)
Not Related	0	0	2 (1.3%)
HLGT: 皮膚および皮下組織治療手技	0	1 (0.7%)	0
HLT: 皮膚病変切除	0	1 (0.7%)	0
類表皮嚢胞切除術	0	1 (0.7%)	0
Not Related	0	1 (0.7%)	0
社会環境	3 (2.0%)	0	0
HLGT: 血縁問題	3 (2.0%)	0	0
HLT: 家族およびパートナーに関する問題	3 (2.0%)	0	0
パートナーの自然流産	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n(%) Relationship	Placebo (N=150)	Dupilumab 300mg q2w-q4w (N=148)	Dupilumab 300mg q2w (N=149)
パートナーの妊娠	3 (2.0%)	0	0
Not Related	3 (2.0%)	0	0
製品の問題	1 (0.7%)	0	0
HLGT: 医療機器に関する問題	1 (0.7%)	0	0
HLT: 医療機器の機能不良ＮＥＣ	1 (0.7%)	0	0
医療機器閉塞	1 (0.7%)	0	0
Not Related	1 (0.7%)	0	0

IMP: Investigational Medicinal Product , TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term

MEDDRA 21.0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE during the entire TEAE period

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_hlgt_relation_14280_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_relation_14280_s_t_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

表 3 - 治験薬投与下に発現した SAE の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14280 試験）

Treatment Category = Placebo

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (77,M,W)	神経系障害 / 側頭葉てんかん / TEMPORAL LOBE EPILEPSY	20[redacted]-11-21/ -	111 / - / E	NOT RELATED	SEV	Y / Y	HOS/OTH / NOT
[redacted] (31,M,W)	耳および迷路障害 / 前庭障害 / ACUTE LEFT EAR VESTIBULAR NEUROPATHY ETHIOLOGY UNKNOWN	20[redacted]-07-25/ 同年*08-12	346 / 19.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (36,F,W)	肝胆道系障害 / 胆石症 / CALCULUS OF GALLBLADDER	20[redacted]-04-26/ 同年*04-27	371 / 2.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (60,M,W)	耳および迷路障害 / 感音性難聴 / HEARING LOSS NEURAL RIGHT	20[redacted]-01-25/ -	154 / - / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	INC / NOT
[redacted] (29,M,W)	社会環境 / パートナーの自然流産 / MISCARRIAGE OF PREGNANCY PARTNER	20[redacted]-10-23/ 同年*10-30	167 / 8.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / N	OTH / REC
[redacted] (63,F,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 顔面骨骨折 / ZYGOMATIC AND LEFT MALAR FRACTURE RELATED TO FALL DUE TO SYNCOPE	20[redacted]-11-08/ 同年*11-29	113 / 22.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/OTH / REC

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
	傷害、中毒および処置合併症 / 上腕骨骨折 / HUMERAL FRACTURE RELATED TO FALL DUE TO SYNCOPE	20[redacted]-11-08/ 同年*11-27	113 / 20.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/OTH / REC
	神経系障害 / 失神 / SYNCOPE ETIOLOGY UNKNOWN	20[redacted]-11-08/ 同年*11-08	113 / 1.0 / E	NOT RELATED	SEV	Y / N	HOS / REC
[redacted] (44,F,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 / CHRONIC POLYPOID RHINOSINUSITIS DUE TO WORSENING NASAL POLYPS	20[redacted]-03-19/ 同年*04-09	281 / 22.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (53,M,A)	傷害、中毒および処置合併症 / 顔面骨骨折 / NASAL FRACTURE	20[redacted]-08-25/ 同年*08-29	50 / 11.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (58,M,A)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING NASAL POLYPS	20[redacted]-02-04/ 同年*03-06	180 / 56.0 / E	NOT RELATED	SEV	Y / Y	HOS / REC
[redacted] (51,M,W)	血管障害 / 末梢動脈閉塞性疾患 / WORSENING OF CHRONIC PERIPHERAL ARTERY DISEASE WITH INDICATION TO SURGICAL TREATMENT	20[redacted]-07-02/ 翌年*02-07	60 / 221.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
	感染症および寄生虫症 / 創傷感染 / INFECTION ON THE CHRONIC LEFT FOOT WOUND	20[redacted]-07-12/ 翌年*02-07	70 / 211.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/INC / SEQ

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (71,F,W)	感染症および寄生虫症 / 慢性副鼻腔炎 / WORSENING OF CHRONIC RHINOSINUSITIS SYMPTOMS REQUIRING SURGERY	20[redacted]-02-22/ 同年06-01	281 / 100.0 / E	RELATED	MOD	Y / Y	HOS / REC
[redacted] (47,M,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 手骨折 / COMMINUTED FRACTURE OF F1D1 RIGHT HAND	20[redacted]-01-15/ 同年03-23	295 / 68.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (39,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPS	20[redacted]-11-23/ 同年12-02	101 / 9.0 / E	NOT RELATED	MOD	Y / N	HOS / REC
[redacted] (34,F,W)	胃腸障害 / 腹痛 / ABDOMINAL PAIN SYNDROME GYNECOLOGICAL ETIOLOGY	20[redacted]-06-28/ 同年06-30	58 / 3.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (61,F,W)	臨床検査 / 体重減少 / WEIGHT LOSS	20[redacted]-08/ 同年10-07	- / - / E	NOT RELATED	MOD	N / N	HOS / REC

[a]M=Male, F=Female. [b]W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, I=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, U=Unknown. [c]Relative to first dose date.
[d]E=Treatment-emergent.

[e]MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [f]DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[g]REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ae_14280_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_14280_s_1_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Treatment Category = Dupilumab 300mg q2w-q4w

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (60,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 喘息クリーゼ / ASTHMATIC CRISIS	20[redacted]-07-28/ 同年07-31	409 / 4.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (44,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING NASAL POLYP SYMPTOMS	20[redacted]-03-20/ 同年06-29	364 / 102.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (54,M,W)	感染症および寄生虫症 / 憩室炎 / ACUTE SIGMOID DIVERTICULITIS	20[redacted]-07-22/ 同年08-30	117 / 40.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (78,M,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 外傷性頭蓋内出血 / CEREBRAL HEMORRHAGE DUE TO ACCIDENTAL FALL	20[redacted]-08-02/ -	422 / - / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	DEA / FAT
[redacted] (52,M,W)	筋骨格系および結合組織障害 / 背部痛 / BACK PAIN	20[redacted]-06-26/ 同年07-10	186 / 15.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (22,F,W)	免疫系障害 / 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 / EOSINOPHYLIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGITIS	20[redacted]-07-21/ -	335 / - / E	NOT RELATED	SEV	Y / Y	HOS / NOT
[redacted] (43,M,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 開放性眼球外傷 / RUPTURE OF THE EYEBALL WITH CORNEAL WOUND	20[redacted]-06-30/ 同年07-03	338 / 4.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
	感染症および寄生虫症 / 角膜膿瘍 / ABSCESS OF THE CORNEA	20[redacted]-08-17/ -	386 / - / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / NOT
[redacted] (58,F,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 転倒 / ACCIDENTAL FALL	20[redacted]-07-26/ 同年07-26	36 / 1.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / N	OTH / REC
	傷害、中毒および処置合併症 / 上肢骨折 / FRACTURE OF THE RIGHT ARM	20[redacted]-07-28/ 同年10-05	38 / 70.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (41,F,W)	胃腸障害 / 膵炎 / PANCREATITIS	20[redacted]-11-08/ 同年11-22	78 / 15.0 / E	NOT RELATED	MIL	N / Y	OTH / REC
[redacted] (70,M,W)	胃腸障害 / 上腹部痛 / EPIGASTRALGIA OF UNKNOWN ORIGIN	20[redacted]-05-25/ 同年05-28	29 / 5.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC

[a]M=Male, F=Female. [b]W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, I=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, U=Unknown. [c]Relative to first dose date.
[d]E=Treatment-emergent.

[e]MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [f]DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[g]REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ae_14280_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_14280_s_l_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Treatment Category = Dupilumab 300mg q2w

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (50,M,W)	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） / 鼻の良性新生物 / EPITHELIAL RESPIRATORY ADENOMATOID HAMARTOMA RIGHT NOSTRIL	20[redacted]-11-21/ 翌年06-06	169 / 198.0 / E	NOT RELATED	MOD	Y / Y	HOS / REC
[redacted] (47,F,W)	血液およびリンパ系障害 / 好酸球増加症 / EOSINOPHILIA	20[redacted]-06-10/ 同年06-28	87 / 18.1 / E	RELATED	SEV	Y / N	OTH / REC
[redacted] (69,F,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 大腿骨骨折 / FEMUR FRACTURE DUE TO FALL WITH BIKE	20[redacted]-02-17/ 同年06-14	241 / 118.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (59,F,W)	感染症および寄生虫症 / 虫垂炎 / APPENDICITIS	20[redacted]-09-21/ 同年09-23	105 / 3.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (66,M,W)	胃腸障害 / 食道穿孔 / ESOPHAGEAL PERFORATION BY BODY STRANGE	20[redacted]-10-20/ 同年11-23	78 / 34.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / SEQ
	感染症および寄生虫症 / 感染性胸水 / PLEURAL EMPYEMA	20[redacted]-10-22/ 同年11-05	80 / 15.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
	感染症および寄生虫症 / 敗血症性ショック / SEPTIC SHOCK SECONDARY TO PLEURAL EMPYEMA	20[redacted]-10-23/ 同年10-28	81 / 6.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (72,M,W)	眼障害 / 網膜静脈血栓症 / RETINAL CENTRAL VEIN THROMBOSIS	20[redacted]-10/ -	- / - / E	NOT RELATED	MOD	N / N	INC / NOT
[redacted] (58,M,W)	胃腸障害 / 胃腸血管拡張症 / ANGIECTASIAS OF JEJUNUM	20[redacted]-12-23/ 同年[redacted]2-29	250 / 7.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (51,F,W)	筋骨格系および結合組織障害 / 変形性関節症 / BILATERAL GONARTHROSIS	20[redacted]-01-17/ 同年[redacted]1-27	146 / 11.0 / E	NOT RELATED	MIL	N / Y	HOS / REC

[a]M=Male, F=Female. [b]W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, I=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, U=Unknown. [c]Relative to first dose date.
[d]E=Treatment-emergent.

[e]MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [f]DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[g]REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ae_14280_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_14280_s_1_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 4 - 死亡例の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14280 試験）

Treatment Category = Dupilumab 300mg q2w-q4w

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (78,M,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 外傷性頭蓋内出血 / CEREBRAL HEMORRHAGE DUE TO ACCIDENTAL FALL	20[redacted]-08-02/ -	422 / - / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	DEA / FAT

[a]M=Male, F=Female. [b]W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, I=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, U=Unknown. [c]Relative to first dose date.
[d]E=Treatment-emergent, P=Pre-treatment, S=Post-treatment, D=post-study.
[e]MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [f]DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.
[g]REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ae_14280_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_14280_s_1_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

2.1.4 個別症例の詳細

死亡及び SAE について、個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 EFC14280 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives]に示した。

2.2 EFC14146（参考資料） ー 鼻茸患者を対象とした第 3 相試験（国際共同治験）

Module 5.3.5.1 [EFC14146]

2.2.1 概要

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

治験の標題：

A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab 300 mg every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids

両側性鼻茸患者を対象に鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg を隔週 1 回投与したときの有効性と安全性を評価するランダム化、二重盲検、24 週間、プラセボ対照試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], United States

治験実施医療機関：67 施設（13 ヵ国：ブルガリア、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ウクライナ、ロシア、英国、米国）

公表文献：該当無し

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2016 年 12 月 5 日

最後の患者の完了日：2018 年 7 月 5 日

開発のフェーズ：第 3 相

主要目的：

両側性鼻茸患者を対象に、モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（MFNS）による基礎治療下でデュピルマブ 300 mg を隔週 1 回（q2w）投与したときの、鼻閉重症度スコア及び内視鏡下鼻茸スコア（NPS）の減少効果をプラセボと比較して評価する。

副次目的：

- **デュピルマブの全症状スコア（TSS）の改善効果を評価する**
- **デュピルマブの嗅覚の改善効果を評価する**
- **デュピルマブの副鼻腔のコンピュータ断層撮影（CT）画像による混濁度の減少効果を評価する**
- **デュピルマブによる鼻茸に対する全身性ステロイド薬（SCS）治療又は手術を必要とする患者の割合の減少を評価する**
- **患者報告アウトカム（PROs）及び健康関連の生活の質（HRQoL）に対するデュピルマブの効果を評価する**
- **手術歴を有する患者及び喘息（非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息［NSAID-ERD］を含む）を合併する患者の部分集団におけるデュピルマブの効果を評価する**
- **24 週間の後観察期間を通してデュピルマブの残存効果を評価する**
- **両側性鼻茸患者におけるデュピルマブの安全性を評価する**
- **機能性デュピルマブ濃度（全身曝露量）及び治験薬投与下の抗薬物抗体（ADA）の発現を評価する**

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

治験方法：両側性鼻茸患者を対象とした、デュピルマブを 24 週間皮下投与したときの効果を評価する国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

患者数：

予定：240 名

ランダム化：276 名

投与：275 名

評価：

有効性：276 名

安全性：275 名

薬物動態：142 名

ADA：275 名

診断及び選択基準：

スクリーニング来院時に両側性鼻茸を有する 18 歳以上の患者で、過去 2 年以内に鼻茸に対する SCS 治療歴を有する患者、SCS に対し禁忌又は忍容性が認められない患者、又は鼻茸に対する手術歴を有する患者のいずれかに該当し、さらに以下の規定を満たす患者。

- スクリーニング時点の内視鏡下の両側の NPS が合計 8 のうち 5 以上（各鼻孔スコアは 2 以上）
- スクリーニング前 8 週間以上にわたり、以下の症状が持続している：
  - スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度（重症度スコア 2 又は 3）であり、ランダム化時で週平均重症度が 1 を超える、
    かつ
  - 嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状

ランダム化は、喘息の状態（喘息／NSAID-ERD 既往歴の有無）、鼻茸手術歴（有無）及び国により層別化された。

治験治療

治験薬：デュピルマブ又はプラセボ

剤型：デュピルマブは 2 mL で 300 mg を注入可能なガラス製プレフィルドシリンジ（150 mg/mL 注射液）として提供された。デュピルマブに対応するプラセボは、2 mL を注入可能なガラス製プレフィルドシリンジとして提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

投与群 A：デュピルマブ 300 mg q2w を Week 24 まで皮下投与

投与群 B：デュピルマブに対応するプラセボを q2w で Week 24 まで皮下投与

バッチ番号：

デュピルマブ 300 mg/2 mL：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

プラセボ 2 mL：[redacted]、[redacted]

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

治験薬以外の薬剤：モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（MFNS、NASONEX®）

剤型：モメタゾンフランカルボン酸エステルを 1 回噴霧中 50 μg 含有する定量噴霧式懸濁剤。1 容器中に 18 g（140 回噴霧分）を有する。

投与経路：鼻腔内投与

用量：各鼻腔に 2 噴霧（50 μg/噴霧）を 1 日 2 回投与（1 日総量 400 μg）。
特別な規制要件がある場合、より低い用法・用量の各鼻孔に 2 噴霧（50 μg/噴霧）を 1 日 1 回投与（1 日総量 200 μg）とした。

投与期間：24 週間

観察期間：治験導入期間（4 週間± 3 日）、治験薬投与期間（24 週間± 3 日）、及び後観察期間（24 週間± 3 日）の 3 期間から成り、総観察期間は 52 週間であった。

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

評価基準：

有効性：

主要有効性評価項目は、プラセボに対するデュピルマブにおける Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量とした。

主な副次有効性評価項目：

- Week 24 時点の TSS（患者が毎日午前中に評価する鼻閉、嗅覚障害、前鼻漏及び後鼻漏の重症度で構成される複合スコア）のベースラインからの変化量
- Week 24 時点のペンシルベニア大学嗅覚識別検査（UPSIT）のベースラインからの変化量
- Week 24 時点の毎日評価する嗅覚障害の重症度のベースラインからの変化量
- Week 24 時点の Lund Mackay（LMK）スコアを用いて評価した CT 画像による副鼻腔の混濁度のベースラインからの変化量
- Week 24 時点の 22 項目の副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコアのベースラインからの変化量
- 治験薬投与期間中に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は計画）を受けた患者の割合

その他の副次有効性評価項目：

- Week 24 時点の以下の項目のベースラインからの変化量
  - 副鼻腔炎の全般的評価ビジュアルアナログスケール（VAS）
  - 最大鼻吸気流量（NPIF）
  - 毎日評価する鼻漏（前鼻漏、後鼻漏）の重症度スコア
- 鼻茸手術歴を有する患者及び喘息（NSAID-ERD 含む）合併患者の有効性評価項目
- 24 週間の後観察期間を通した有効性評価項目
- 治験薬投与期間中に処方された SCS 救済治療の総用量（mg）
- HRQoL を含む PRO（欧州 QoL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目 5 段階［EQ-5D-5L］VAS スコア、自己評価による健康）

喘息又は NSAID-ERD 合併患者の部分集団解析

- プラセボに対するデュピルマブにおける Week 24 時点及び後観察期間中の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量
- プラセボに対するデュピルマブにおける Week 24 時点の一秒量（FEV_1）及び喘息の管理に関するアンケート 6 項目（ACQ-6）のベースラインからの変化量

鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析

- プラセボに対するデュピルマブにおける Week 24 時点及び後観察期間中の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量

安全性：治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン、心電図、臨床検査値

薬物動態：血清中デュピルマブ濃度、ADA

薬力学：血漿中エオタキシン-3、血清中総免疫グロブリン E（IgE）、空気アレルゲン特異的 IgE、血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、血清中ペリオスチン、尿中ロイコトリエン E4（LTE4）及び尿中プロスタグランジン D2 の代謝物（PGDM）を含むバイオマーカー

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

血清中デュピルマブ濃度：Day 1 で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 4、8、16 及び 24 時点でデュピルマブのトラフ濃度、並びに Week 36 及び 48 時点で後観察期間中の血清中デュピルマブ濃度を測定した。血清中デュピルマブ濃度は、定量下限（LLOQ）が 0.0780 mg/L のバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（REGN668-AV-13074-VA-01V1）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

抗デュピルマブ抗体：Day 1、Week 8、16、24、36 及び 48 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を測定した。血清中 ADA は、バリデートされた電気化学発光法（REGN668-AV-13089-VA-01V3）を用いて、Regeneron 社（Tarrytown、NY、米国）の Bioanalytical Operations の責任下で測定した。

バイオマーカー：ベースライン時点で、エオタキシン-3、ペリオスチン及び TARC を評価した。Day 1 及び Week 24 時点でバイオマーカー（LTE4、PGDM 及びクレアチニン）測定及びアレルゲン特異的 IgE パネルのためのスポット尿を採取した。

ヘパリン添加血漿中エオタキシン-3は、バリデートされた酵素免疫測定法（human eotaxin-3 quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。IgE は、quantitative ImmunoCAP assays を用いて測定した。TARC は、バリデートされた酵素免疫測定法（Human TARC Quantikine ELISA kit; R&D Systems 社）を用いて測定した。ペリオスチンは、バリデートされた免疫測定法を用いて測定した。

統計手法：

主要有効性評価項目の解析：2 つの主要有効性評価項目それぞれについて欠測データを観測された値のうち最も悪い値を補完して解析する WOCF 法及び多重代入（MI）法を合わせた混成手法により解析した。この手法では鼻茸の手術又は何らかの理由により SCS 治療を受けた患者について、術後又は SCS 治療後に集積したデータを欠測値とし、術前又は SCS 治療前に得られたベースライン後の最も悪い値を Week 24 の欠測値に代入することとした。手術又は SCS 投与による救済治療以外で治験薬投与を中止した患者については、MI 法のアプローチにより Week 24 の欠測値に代入することとした。この MI 法では、Week 24 時点で手術又はSCS投与を受けていない患者の治験薬投与中止以降に集積された全てのデータが解析に含まれた。代入値を補完した完全なデータセットについて、ベースライン時の値を共変量、要因として投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を用いた共分散分析により解析を行った。Rubin's rule を用い併合された全ての代入値のデータから統計的な推測を得た。記述統計量には、患者数、平均値、標準誤差及び調整平均を示した。また、調整平均の差とそれに対応する 95%信頼区間（CI）についても p 値と共に示した。

主な副次有効性評価項目の解析：プラセボ群に対するデュピルマブ群における、Week 24 時点の LMK スコア、TSS、UPSIT、毎日評価する嗅覚障害の重症度及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

救済治療を要した患者の割合の解析：24 週間の治験薬投与期間に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は予定）を受けた患者の割合について、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し算出した。デュピルマブ群をプラセボ群と比較した。

喘息合併患者及び鼻茸手術歴を有する患者の部分集団解析：喘息合併患者の部分集団で、プラセボ群に対するデュピルマブ群における Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、FEV_1 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。鼻茸手術歴を有する患者の部分集団で、Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量について、喘息合併患者の部分集団と同様に解析した。

多重性の考慮：主要有効性評価項目及び選択された副次有効性評価項目に対する検定を実施するに際し、全体として第 I 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。有意水準は全体として 5%とした。プラセボとの比較においては両側検定で有意水準 5%の下で事前に規定した階層手順により検定を行った。

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

要約：

集団の特性：

- ベースライン時の患者の人口統計学的及び疾患特性は、投与群間で同様であった。
  - 患者の 58.3%が喘息の病歴を有し、患者の 30.4%が NSAID-ERD の病歴を有していた。
  - 患者の 71.7%が鼻茸手術歴を有していた。
  - 179 名（64.9%）の患者がランダム化前 2 年間に 1 回以上 SCS を投与された。
  - ベースライン時の疾患特性は重度を示し、NPS 平均値は 5.75 で、鼻閉重症度スコア平均値は 2.35 であった。

Week 24 までに治験薬の投与を中止した患者は、12 名（4.3%）（デュピルマブ群で 5 名［3.5%］、プラセボ群で 7 名［5.3%］）であった。ランダム化された患者 276 名のうち 271 名（98.2%）が 24 週の試験期間を完了し、262 名（94.9%）が 48 週の試験期間を完了した。

有効性の結果：

既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）患者を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬にデュピルマブ 300 mg q2w を追加投与すると、鼻噴霧用ステロイド薬単独に比べて、内視鏡下 NPS、副鼻腔炎症状、CT 画像による副鼻腔の混濁度、CRSwNP の他の臨床症状の有意な改善が認められた。

本試験では、2 つの主要評価項目で統計的な有意差が得られた。感度分析により、全ての評価項目、部分集団及びデータ解析アプローチにわたり、p 値と共に頑健な有効性が示された。デュピルマブ 300 mg q2w により、鼻茸のサイズ及び鼻閉について統計的に有意で臨床的に意味のある減少をもたらした。投与後 24 週でのプラセボに対する差（調整平均）は、NPS では−2.06（95% CI: −2.43, −1.69、p<0.0001）、鼻閉重症度スコアでは−0.89（95% CI: −1.07, −0.71、p<0.0001）であった。

デュピルマブを鼻噴霧用ステロイド薬に追加投与することで、CRSwNP の全ての疾患要素が一貫して有意かつ臨床的に明らかな改善を示した。この広範な効果は、鼻茸の減少によるものだけでなく、副鼻腔内の根本的な慢性の Type 2 炎症に対するデュピルマブの直接作用によるものである。すなわち、放射線検査（CT 画像による副鼻腔の混濁度［LMK］を評価）による両側の副鼻腔疾患の顕著な改善、患者報告による慢性副鼻腔炎に特徴的な臨床症状（主な副鼻腔炎症状に関する複合的な全症状スコア、嗅覚及び UPSIT）の改善、及び SNOT-22 で評価された QoL 改善が示された。これらの主な副次評価項目において、デュピルマブ群はプラセボ群と比べ、Week 24 時点で統計的に有意で臨床的に意味のあるベースラインからの改善を示した。プラセボ群に対する差（調整平均）を 95% CI と共に以下に示す（各項目で p<0.0001）：

- CT 画像による副鼻腔の混濁度（LMK）：−7.44（95%CI: −8.35, −6.53）
  - LMK の総スコアの有意な改善は、両側の全ての副鼻腔での数値上の改善を反映したものであった。
- TSS スコア：−2.61（95% CI: −3.04, −2.17）
- UPSIT スコア：10.56（95% CI: 8.79, 12.34）
- 毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア：−1.12（95% CI: −1.31, −0.93）
- SNOT-22 スコア：−21.12（95% CI: −25.17, −17.06）
  - デュピルマブ群ではプラセボ群と比べ、SNOT-22 の平均変化量が臨床的に重要な最小変化量 MCID と規定した 8.9 を超えて改善した。

デュピルマブ 300 mg q2w による実質的な効果として、副鼻腔炎の全般的重症度 VAS、鼻漏、味覚障害、NPIF 及び EQ-5D VAS による QoL を含むその他の副次及び探索的評価項目について、有効性が示された。

デュピルマブは、多くの有効性評価項目で迅速な作用発現を示した。デュピルマブ群とプラセボ群間の実質的な差は、投与開始後の各評価項目の最初の評価時期（Week 2 から Week 4）に見られた。投与後早期

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

に見られた有益な効果はプラトーに達することなく 24 週を通して更に改善し続けた。24 週間の後観察期間中、全ての評価項目で見られた有益な投与効果は、デュピルマブの投与終了後に比較的速やかに減弱した。投与後の Week 48 までの後観察期間に、反跳効果は観察されなかった。

CRSwNP に推奨される現在の治療方法は、日常的な鼻噴霧用ステロイド薬の使用（鼻茸に対してのみ適応［海外］）、症状が悪化又はコントロール不十分となった場合の SCS の短期使用、内科的治療が失敗した場合の鼻茸手術である。本試験のランダム化前 2 年間に 1 回以上 SCS を投与された又は 1 回以上鼻茸手術を受けた患者は、98.2%であった。本試験で、24 週間の治験薬投与期間に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術を要した患者の割合（Kaplan-Meier 推定値）は、デュピルマブ群（7.2%）でプラセボ群（23.3%）より低かった（ハザード比 0.268［95% CI: 0.131, 0.549］、名目上の p=0.0003）。デュピルマブは SCS の使用を要した患者の割合を 70.3%減らし、鼻茸手術を要した患者を 69.1%減らした。鼻噴霧用ステロイド薬の使用にもかかわらずプラセボ投与による反応がないことから、既存治療でコントロール不十分な CRSwNP 患者では鼻噴霧用ステロイド薬単独で十分な効果が得られないことを示す。

本試験では、CRSwNP のみならず、こうした患者の多くに併存する Type 2 炎症性疾患に対してもデュピルマブの効果が認められた。実際、CRSwNP 患者についてこれまで報告されていることと一致して、本試験の患者の多くは、喘息、アレルギー性鼻炎、NSAID-ERD などの Type 2 炎症性疾患を併発していた。喘息又は NSAID-ERD を併発する CRSwNP 患者では、喘息のコントロール不良に関与していることが多い。本試験で事前に規定した部分集団解析により、喘息を合併している CRSwNP 患者にデュピルマブを投与すると、CRSwNP に対する効果指標（NPS、鼻閉重症度スコア及び CT 画像による副鼻腔の混濁度［LMK］）だけでなく、肺機能（FEV_1）及び喘息コントロール（ACQ-6）も統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。Week 24 時点の喘息の評価項目におけるデュピルマブ群及びプラセボ群の差（調整平均）を以下に示す。

- 喘息合併患者集団の FEV_1：+0.21 L（95% CI: +0.10, +0.33）（名目上の p=0.0004）
- 喘息合併患者集団の ACQ-6：−0.76（95% CI: −1.00, −0.51）（名目上の p<0.0001）

これらの結果は、CRSwNP に対するデュピルマブ投与により、合併する喘息などの下気道疾患にも重要な臨床的ベネフィットがあることを示している。NSAID-ERD 患者でも、CRSwNP、肺機能及び喘息コントロールのいずれにおいても同様の有効性が示された。

要約すると、本試験では、鼻閉及び副鼻腔炎症の改善、嗅覚機能の回復、CRSwNP の関連症状の改善、成人 CRSwNP 患者の QoL の改善、SCS 及び手術の必要性の低減において、デュピルマブの頑健な有効性が示された。これらの評価項目の全てにおいて、統計的に有意で臨床的に意味のある頑健な結果が得られた。喘息合併患者、NSAID-ERD 合併患者又は鼻茸手術歴を有する患者といった CRSwNP の治療が一般的により困難な部分集団でも、デュピルマブは同様に意味のある結果を示した。さらに、喘息合併患者において、デュピルマブ投与は肺機能及び喘息コントロールに対し臨床的に意味のある改善をもたらした。

安全性の結果：

本試験のデータから、成人の両側性 CRSwNP 患者に、MFNS の基礎治療下でデュピルマブを投与したとき、忍容性は概して良好で安全性プロファイルは許容可能であることが示された。

平均投与期間は、デュピルマブ群で 164.56 日及びプラセボ群で 163.39 日であり、累積曝露量はデュピルマブとプラセボで同様であった。

TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 65.0%及びプラセボ群で 70.5%であった。最も多く発現した TEAE（器官別大分類）は、感染症および寄生虫症で、デュピルマブ群（31.5%）でプラセボ群（37.9%）より低い発現割合であった。次いで、呼吸器、胸郭および縦隔障害が多く報告され、デュピルマブ群（26.6%）でプラセボ群（33.3%）より低い発現割合であった。多く報告された TEAE（基本語）は、鼻茸及び上咽頭炎であり、いずれもデュピルマブ群の発現割合はプラセボ群より低かった。個々の TEAE の発現割合は投与群間で概して均衡していたが、鼻出血は、デュピルマブ群（7.7%）でプラセボ群（3.0%）より高い発現

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

割合であった。

投与後観察期間中に、プラセボ群の患者 1 名が急性心筋梗塞で死亡した。本事象は治験薬との関連はないと判断された。治験薬投与下に発現した重篤な有害事象（SAE）の発現割合は、デュピルマブ群（4.2%）でプラセボ群（14.4%）より低かった。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の SAE がデュピルマブ群及びプラセボ群の患者各 1 名に発現した。ほとんどの SAE は患者 1 名のみで報告された（デュピルマブ群で 2 名及びプラセボ群で 7 名に認められた鼻茸並びにプラセボ群で 2 名に認められた喘息を除く）。心臓障害（SOC）の SAE がデュピルマブ群 1 名及びプラセボ群 1 名に認められたが、血管障害（SOC）の SAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 3.5%及びプラセボ群で 2.3%であった。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、デュピルマブ群で 2 名（1.4%）及びプラセボ群で 1 名（0.8%）に認められた。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の患者 1 名のみで報告された。

AESI 及び特定 AE グループのうち、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による症候性過量投与、自殺行為は認められなかった。

デュピルマブ群でプラセボ群より低い発現割合であった AESI 又は特定 AE グループは、高位語による注射部位反応（9.1%及び 12.9%）及び重度又は重篤な感染症（1.4%及び 3.8%）であった。発現割合が投与群間で同程度に低かったものは、寄生虫感染（0%及び 0.8%）、日和見感染（0%及び 0.8%）、薬物関連肝障害（0.7%及び 0%）及び悪性腫瘍（0%及び 0.8%）であった。全般的に低い発現割合であったもののデュピルマブ群でプラセボ群より高い発現割合であった AESI 又は特定 AE グループは、結膜炎（2.1%及び 0.8%）及び好酸球増加症（2.1%及び 1.5%）であった。

鼻出血は、デュピルマブ群（7.7%）でプラセボ群（3.0%）より高い発現割合であった。これらの事象はいずれも非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。

治験薬投与中に好酸球数が 3 Giga/L を超えた場合、治験実施計画書に従い AE として報告された。好酸球増加症と報告された患者 5 名（デュピルマブ群 3 名、プラセボ群 2 名）のうち、ほとんどの患者では治療なしで消失し、関連する臨床症状や TEAE を発現することなく臨床検査所見のみの報告であった。高位語の好酸球障害に含まれる事象及び基本語の好酸球数増加と定義した好酸球増加症の患者 2 名（デュピルマブ群 1 名及びプラセボ群 1 名）は、SAE として報告された。

平均血中好酸球数の増加は、デュピルマブ群で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。治験薬投与期間中の血中好酸球数の変化率の中央値は比較的変化しないままであったことから、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であると考えられた。

好酸球以外の臨床検査項目、バイタルサイン検査項目及び心電図検査項目の評価では、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。

本試験で得られた全般的な安全性結果は、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。

治験実施計画書の識別コード：EFC14146

薬物動態の結果：

デュピルマブ 300 mg を投与後、平均血清中デュピルマブ濃度は Week 24 まで経時的に上昇した。平均血清中デュピルマブ濃度は治験薬の投与終了後に低下した。

免疫原性の結果：

この CRSwNP 患者集団において、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現割合は、デュピルマブ群で 15.4%であった。ADA 反応のほとんどは低抗体価であった。

デュピルマブ曝露は、治験薬投与下に発現した ADA 陽性患者及び ADA 陰性患者間でほとんどが重なっていた。

NPS 又は鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量で評価した有効性について、ADA 陽性反応を示した患者で変化したというエビデンスは得られなかった。

TEAE 発現頻度について少数の ADA 陽性患者と ADA 陰性患者を比べても、明らかな傾向や発現頻度の増加は認められず、ADA 陽性反応と SAE や AESI の発現との間に時間的関連もないことから、ADA の産生と安全性所見との関連はないと考えられた。

薬力学の結果：

デュピルマブの作用機序及びこの疾患の生物学に一致して、デュピルマブ投与は、血中 Type 2 炎症バイオマーカー（総 IgE）及び尿中 LTE の平均濃度の低下と関連していた。これらの評価項目について、ベースライン後の唯一の測定時点である Week 24 に明らかに低下した。

結論：

既存治療でコントロール不十分なCRSwNP患者に対し、鼻噴霧用ステロイド薬にデュピルマブ300 mg q2wを追加投与すると、全ての主要及び主な副次有効性評価項目において、統計的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。本試験ではデュピルマブの頑健な有効性が証明され、NPS、鼻閉重症度スコア及び副鼻腔炎症といった CRSwNP の全ての疾病負荷を減少させ、嗅覚機能を回復し、QoL を改善し、SCS 及び手術の必要性を低下させた。全ての有効性評価項目について、投与効果の発現は迅速で 24 週を通して持続的な改善が認められた。投与後の 24 週間の後観察期間中、投与効果は全ての評価項目で減弱したことから、投与効果を持続させるために継続的な投与が必要であることが示された。反跳効果は観察されなかった。デュピルマブは、CRSwNP 患者の SCS 及び鼻茸手術の必要性を有意に低減した。喘息又は NSAID-ERD を合併する治療が困難な部分集団において、デュピルマブは上気道の効果指標（NPS、鼻閉重症度スコア、CT 画像による副鼻腔の混濁度［LMK］）を有意に改善しただけでなく、肺機能及び喘息コントロールも同時に改善した。CRSwNP の全ての効果指標にわたる広範な有効性は、IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害することで根本的な Type 2 炎症を抑制するというデュピルマブの作用機序と一致しており、これは CRSwNP 疾患過程を促進する Type 2 バイオマーカーが全身（血液及び尿）及び局所（鼻汁）で抑制されたことからも明らかである。デュピルマブの忍容性は概して良好で、安全性プロファイルは許容可能であった。したがって、デュピルマブは既存治療を受けているにもかかわらず高い疾病負荷がある場合に、既存治療でコントロール不十分なCRSwNP患者に対して疾患の様々な側面を改善するという重要なベネフィットを提供できる可能性がある。

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

有害事象名：MedDRA ver. 21.0

2.2.2 有害事象

安全性解析対象集団全体における治験薬投与下に発現したSAEの一覧を表 5に、死亡例の一覧を表 6に示す。

表 5 - 治験薬投与下に発現した SAE の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14146 試験）

Treatment Category = Placebo

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (52,F,W)	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） / 肛門癌 / ANAL CARCINOMA	20[redacted]-03-05/ -	243 / - / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/OTH / NOT
[redacted] (46,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPS	20[redacted]-02-06/ 同年02-09	190 / 4.0 / E	NOT RELATED	MIL	N / Y	HOS / REC
[redacted] (40,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPOSIS	20[redacted]-09-23/ 同年09-25	87 / 3.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPOSIS	20[redacted]-12-15/ 同年12-16	170 / 2.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (37,M,W)	傷害、中毒および処置合併症 / 鎖骨骨折 / LEFT COLLAR BONE FRACTURE IN SKIING ACCIDENT	20[redacted]-02-26/ 同年03-05	225 / 8.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (53,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 / WORSENING CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPOSOS.NO CAUSE OF WORSENING KNOWN	20[redacted]-01-24/ 同年01-25	191 / 2.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (62,M,W)	心臓障害 / 大動脈弁狭窄 / STENOSIS OF THE AORTIC VALVE	20[redacted]-08-12/ 翌年01-19	115 / - / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (44,M,W)	免疫系障害 / 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 / EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH VASCULITIS	20[redacted]-02-14/ 同年03-09	241 / 24.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (33,F,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPOSIS	20[redacted]-01-22/ 同年01-25	238 / 3.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (52,M,W)	感染症および寄生虫症 / 急性副鼻腔炎 / ACUTE LEFT PANSINUSITIS	20[redacted]-01-22/ 同年01-29	242 / 7.1 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (65,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 喘息 / ASTHMA EXACERBATED RESPIRATORY DISEASE WITH UNKNOWNTRIGGER	20[redacted]-07-25/ 同年07-28	61 / 3.1 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (44,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPS	20[redacted]-11-17/ 同年11-22	171 / 5.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (62,F,W)	感染症および寄生虫症 / 肺炎 / ACUTE RIGHT PNEUMONIA	20[redacted]-12-26/ 翌年01-09	166 / 15.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/OTH / REC

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (69,M,W)	感染症および寄生虫症 / 丹毒 / RIGHT LOWER LEG ERYSIPELAS	20[redacted]-12-04/ 同年12-11	138 / 8.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (76,M,W)	眼障害 / 硝子体出血 / VITREOUS HEMORRHAGE OD	20[redacted]-08-28/ 同年11-16	49 / 81.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/OTH / REC
	神経系障害 / 腰髄神経根障害 / RECRUDESCENCE OF CHRONICLE SPONDYLOGENIC DORSOLUMBAR RADICULOPATHY	20[redacted]-11-11/ 同年11-24	124 / 14.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/OTH / REC
[redacted] (42,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / LACK OF IMPROVEMENT OF NASAL POLYPOSIS	20[redacted]-11-27/ 同年12-04	173 / 8.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (35,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / LACK OF IMPROVEMENT OF NASAL POLYPOSIS	20[redacted]-02-08/ 同年02-14	207 / 6.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (73,F,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 喘息 / ASTHMA EXACERBATION	20[redacted]-05-04/ 同年05-12	11 / 8.2 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / REC
[redacted] (56,F,W)	筋骨格系および結合組織障害 / 足変形 / TRANSVERSELY FLATTENED DEFORMATION OF ANTERIOR PART OF BOTH FEET. HALLUX VALGUS 4 DEGREES ON BOTH SIDES. HAMMER-LIKE DEFORMATION OF THE 2ND FINGER OF BOTH FEET. ETIOLOGY UN	20[redacted]-11-27/ -	193 / - / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS / NOT

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (40,F,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPS FROM BOTH SIDES	20[redacted]-11-29/ -	191 / - / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	OTH / NOT

[a]M=Male, F=Female. [b]W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, I=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, U=Unknown. [c]Relative to first dose date.
[d]E=Treatment-emergent

[e]MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [f]DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[g]REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ae_14146_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_14146_s_1_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

Treatment Category = Dupilumab 300mg q2w

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (54,F,W)	生殖系および乳房障害 / 子宮ポリープ / ENDOMETRIAL POLYP	20[redacted]-05-03/ 同年05-05	7 / 35.0 / E	NOT RELATED	MIL	N / Y	HOS / REC
[redacted] (60,M,W)	心臓障害 / 急性心筋梗塞 / NON-ST-SEGMENT MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]-10-18/ 同年10-24	128 / 7.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	LIF/HOS / REC
[redacted] (60,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING OF NASAL POLYPS	20[redacted]-01-24/ 同年01-26	191 / 58.0 / E	NOT RELATED	SEV	N / Y	HOS/OTH / REC
[redacted] (75,M,W)	神経系障害 / 手根管症候群 / LEFT CARPAL TUNNEL SYNDROME	20[redacted]-06-28/ 同年07-02	22 / 17.0 / E	NOT RELATED	MOD	N / Y	HOS / REC
[redacted] (27,M,W)	呼吸器、胸郭および縦隔障害 / 鼻茸 / WORSENING NASAL POLYPOSIS	20[redacted]-06-01/ 同年06-07	44 / 39.0 / E	NOT RELATED	MOD	Y / Y	HOS / REC
[redacted] (61,F,W)	免疫系障害 / 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 / EGPA WITH LOWER EXTREMITY NEUROPATHY	20[redacted]-08-04/ -	8 / - / E	RELATED	SEV	Y / Y	HOS / NOT

[a]M=Male, F=Female. [b]W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, I=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, U=Unknown. [c]Relative to first dose date.
[d]E=Treatment-emergent

[e]MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [f]DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[g]REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ae_14146_s_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_14146_s_1_j_i.rtf ([redacted] - 9:09)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 1.0)

表 6 - 死亡例の一覧 – 安全性解析対象集団（EFC14146 試験）

Treatment Category = Placebo

Patient (Age,Sex[a],Race[b])	Primary system organ class/ Preferred term/ Verbatim term	Start date/ Stop date	Study day[c]/ Duration(days)/ AE status[d]	Related to IMP	Intensity[e]	Perm trt discon./ Correct therapy	Serious criteria[f]/ Outcome[g]
[redacted] (76,M,W)	心臓障害 / 急性心筋梗塞 / SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]-01-14/ -	277 / - / S	NOT RELATED	SEV	N / N	DEA / FAT

[a]M=Male, F=Female. [b]W=Caucasian/White, B=Black, A=Asian/Oriental, I=American Indian or Alaska Native, N=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, M=Multiple, U=Unknown. [c]Relative to first dose date.
[d]E=Treatment-emergent, P=Pre-treatment, S=Post-treatment, D=post-study.

[e]MIL=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe. [f]DEA=Death, LIF=Life-threatening, HOS=Hospitalization, INC=Disability/Incapacity, CON=Congenital anomaly/birth defect, OTH=Other.

[g]REC=Recovered, SEQ=Recovered with sequele, ING=Recovering, NOT=Not recovered, FAT=Fatal, UNK=Unknown.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_ae_14146_s_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_14146_s_l_j_i.rtf ([redacted] - 9:10)