サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（結節性痒疹）

Total number of pages: 124

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（結節性痒疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **7**

図　目　次 **8**

略号と用語の定義 **10**

1　　製品開発の根拠 **13**

1.1　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果 13

1.2　背景及び根拠 14

1.2.1　結節性痒疹の疾患背景 15

1.2.1.1　疾患の定義 15

1.2.1.2　結節性痒疹の疫学及び臨床所見 15

1.2.1.3　結節性痒疹の病態生理 16

1.2.2　現行のガイドライン及び治療状況 17

1.2.3　アンメットメディカルニーズ 19

1.3　薬理学的分類及び作用機序 19

1.4　結節性痒疹の臨床開発計画 20

1.5　規制当局との対面助言等の経緯 22

1.6　試験実施に対する COVID-19 の影響 23

2　　生物薬剤学に関する概括評価 **23**

3　　臨床薬理に関する概括評価 **24**

3.1　薬物動態 24

3.2　薬力学 24

3.3　薬物動態／薬力学の関係 25

3.4 免疫原性 25

3.5 薬物動態、薬力学及び免疫原性に関する結論 26

4 有効性の概括評価 27

4.1 緒言 27

4.2 試験デザイン及び方法 27

4.2.1 試験対象集団の選定 27

4.2.2 治験薬の用法・用量 28

4.2.3 治験薬投与期間 28

4.2.4 対照及び追加治療薬の選択 29

4.2.5 有効性評価及びパラメータ 29

4.2.6 統計手法 32

4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性 35

4.4 有効性の結果 35

4.4.1 試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性 35

4.4.2 主な有効性の結果の要約 40

4.4.3 有効性評価項目 43

4.4.3.1 デュピルマブによるそう痒の重症度の軽減 43

4.4.3.2 デュピルマブによる PN 皮膚病変の改善 49

4.4.3.3 デュピルマブによる同一評価時点でそう痒及び皮膚病変がともに改善した被験者の割合の上昇（複合評価項目の解析） 60

4.4.3.4 デュピルマブによる PN 患者の生活の質及び精神的健康度の改善 63

4.4.3.5 デュピルマブによる PN に関連する症状（皮膚疼痛）の改善 67

4.4.3.6 デュピルマブによる PN に対する救済薬、全身性免疫抑制薬、その他の全身性治療薬の使用の減少 71

4.4.4 アトピーの既往の有無別の有効性 73

4.4.5 TCS 又は TCI の安定的使用の有無別の有効性 76

4.4.6 デュピルマブ投与中止によるそう痒及び皮膚病変の再燃 78

4.5 相互作用効果 81

4.5.1 薬剤－人口統計学及び薬剤－疾患 81

4.5.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 82

4.6 COVID-19 パンデミックが治験の有効性の結果に及ぼす影響 82
4.7 用量／用法／投与期間と有効性の関係 82
4.8 有効性に関する考察及び結論 83
5 安全性の概括評価 87
5.1 緒言 87
5.2 安全性評価計画 87
5.2.1 試験対象集団の定義 87
5.2.2 安全性データの解析 88
5.3 試験における曝露状況 91
5.4 試験における有害事象 91
5.4.1 TEAE 全体 91
5.4.2 比較的よくみられる TEAE 92
5.4.3 治験担当医師判定による治験薬との因果関係が否定できない TEAE 95
5.4.4 重症度別の TEAE 96
5.5 死亡 96
5.6 重篤な有害事象 96
5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 98
5.8 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ 98
5.8.1 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの概要 98
5.8.2 アナフィラキシー反応及び全身性過敏症反応（AESI） 101
5.8.3 蠕虫感染（AESI） 101
5.8.4 重度の結膜炎（AESI）及び結膜炎関連事象（特定 AE グループ） 101
5.8.5 重度の眼瞼炎（AESI） 102
5.8.6 角膜炎（AESI 及び特定 AE グループ） 102
5.8.7 臨床的に症候性の好酸球増加症（AESI） 102
5.8.8 妊娠（AESI） 102
5.8.9 重大な ALT 増加（AESI）及び薬剤に関連する可能性のある肝障害（特定 AE グループ） 103
5.8.10 治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与（AESI） 103

5.8.11 注射部位反応（特定 AE グループ） 103
5.8.12 重度又は重篤な感染症（特定 AE グループ） 103
5.8.13 悪性腫瘍（特定 AE グループ） 104
5.8.14 自殺行為（特定 AE グループ） 104
5.9 その他の重大な有害事象 104
5.9.1 皮膚感染（ヘルペス感染を除く） 104
5.9.2 ヘルペス感染 104
5.9.3 筋骨格系および結合組織障害 105
5.9.4 心血管系の事象 105
5.9.5 COVID-19 に関連する TEAE 105
5.9.6 COVID-19 ワクチンに関連する TEAE 106
5.10 デュピルマブと関連性のある有害事象 106
5.11 臨床検査値 108
5.12 その他の安全性に関する観察項目 109
5.13 薬物相互作用 109
5.13.1 薬物－人口統計学的相互作用及び薬物－疾患相互作用 109
5.13.1.1 内因性要因 109
5.13.1.2 外因性要因 109
5.13.2 有害事象－ADA 相互作用 110
5.14 過量投与 111
5.15 依存性又は薬物乱用 111
5.16 反跳現象 111
5.17 市販後の使用経験 111
5.18 安全性に関する考察及び結論 111
6 ベネフィットとリスクに関する結論 115
6.1 治療の背景 115
6.1.1 疾患又は症状 115
6.1.2 現行の治療 115

6.2 ベネフィット 115

6.3 リスク 117

6.4 ベネフィット・リスク評価 117

7 参考文献 119

表 目 次

表 1 - PN 臨床開発プログラムにおける第 3 相試験の一覧 21

表 2 - 米国及び米国参照国、EU 及び EU 参照国、並びに日本における階層検定手順（EFC16460 試験及び EFC16459 試験） 34

表 3 - Demographics and participant characteristics at baseline - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and pooled ITT population 38

表 4 - Summary of the primary and key selected efficacy endpoints - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 41

表 5 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints by history of atopy - Pooled ITT population 75

表 6 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints by stable use of TCS/TCI - Pooled ITT population 77

表 7 - 安全性併合解析のための併合データ 88

表 8 - AESI 及び特定 AE グループの検索基準 89

表 9 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 92

表 10 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any intervention group by primary SOC and PT - Pooled safety population 94

表 11 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) by Primary SOC and PT - Pooled safety population 97

表 12 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events by category and PT - Pooled safety population 99

図 目 次

図 1 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 44

図 2 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 45

図 3 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS >=4 points from baseline over time up to Week 24 - Pooled ITT population 46

図 4 - LS mean percent change in WI-NRS from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 47

図 5 - LS mean percent change in WI-NRS from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 48

図 6 - LS mean percent change from baseline in WI-NRS over time up to Week 24 - Pooled ITT population 49

図 7 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 50

図 8 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 51

図 9 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 52

図 10 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 53

図 11 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 54

図 12 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 55

図 13 - Proportion of participants with IGA PN-A 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 56

図 14 - Proportion of participants with IGA PN-A 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 57

図 15 - Proportion of participants with IGA PN-A 0 or 1 score by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 58

図 16 - Proportion of participants who achieved >=75% healed skin lesions as measured by item 5b of the modified PAS by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 59

図 17 - Proportion of participants who achieved >=75% healed skin lesions as measured by item 5b of the modified PAS by visit up to Week 24 - ITT population – Study EFC16459 59

図 18 - Proportion of participants who achieved >=75% healed skin lesions as measured by item 5b of the modified PAS by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 60

図 19 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 61

図 20 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 62

図 21 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 24 - Pooled ITT population 63

図 22 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 64

図 23 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 65

図 24 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 66

図 25 - LS mean change from baseline in Skin Pain-NRS over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 68

図 26 - LS mean change from baseline in Skin Pain-NRS over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 69

図 27 - LS mean change from baseline in Skin Pain-NRS over time up to Week 24 - Pooled ITT population 70

図 28 - Kaplan-Meier curve of time to first use of high potency or superpotent TCS or TCI concomitant rescue medication that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Pooled ITT population 72

図 29 - Kaplan-Meier curve of time to first use of concomitant prohibited medications/procedures and/or rescue medications that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Pooled ITT population 73

図 30 - Kaplan-Meier curve of time to first loss of response from Week 24 for participants with WI-NRS improvement (reduction) from baseline >=4 points at Week 24 - Pooled ITT population - Dupilumab group 79

図 31 - Mean percent change from baseline in WI-NRS over time up to Week 36 - Pooled ITT population 80

図 32 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 36 - Pooled ITT population 81

図 33 - Forest plot of relative risk ratio (95% CI) of TEAEs with PT >=2% in dupilumab 300 mg Q2W group and difference >=1% versus placebo group - Pooled safety population 107

略号と用語の定義

γc:	common gamma chain／共通ガンマ鎖
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
ClinRO:	clinician-reported outcome／医師報告アウトカム
CMH:	Cochran-Mantel-Haenszel
CMQ:	custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
COA:	clinical outcome assessment
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CPK:	creatine phosphokinase／クレアチンホスホキナーゼ
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CT:	computed tomography／コンピューター断層撮影
CTD:	common technical document
DLQI:	Dermatology Life Quality Index／皮膚の状態に関するアンケート
EC:	European Community
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
EOT:	end of treatment／治験薬投与終了時
EU:	European Union／欧州連合
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
HADS:	Hospital Anxiety and Depression Scale／病院における不安と抑うつに関する質問票
HADS-A:	HADS-Anxiety
HADS-D:	HADS-Depression
HIV:	human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
HLGT:	high level group term／高位グループ語
HLT:	high level term／高位語
HR:	hazard ratio／ハザード比
HRQoL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
Ig:	immunoglobulin／免疫グロブリン
IGA:	Investigator's Global Assessment／医師による全般評価
IGA PN:	Investigator’s Global Assessment for prurigo nodularis／結節性痒疹に関する医師による全般評価

IGA PN-A:	IGA PN-Activity
IGA PN-S:	IGA PN-Stage
IL:	interleukin／インターロイキン
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-13Rα1:	interleukin 13 receptor alpha 1／インターロイキン-13 受容体α1 サブユニット
IL-31RA:	interleukin-31 receptor A／インターロイキン-31 受容体 A
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha／インターロイキン-4 受容体α
IMP:	investigational medicinal product／治験薬
ISE:	Integrated Summary of Effectiveness
ISS:	Integrated Summary of Safety
ITT:	intent-to-treat
KM:	Kaplan-Meier
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
MAP:	maximum a posteriori
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
MI:	multiple imputation／多重代入
MID:	minimal important difference／重要な最小変化量
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NIMP:	noninvestigational medicinal product／治験薬以外の薬剤
NKR-1:	neurokinin 1 receptor／ニューロキニン 1 受容体
NRS:	numerical rating scale／数値評価スケール
PAS:	prurigo activity score／痒疹活動性スコア
PBRER:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report／定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCSA:	potentially clinically significant abnormality／臨床的に意味がある異常
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SNRI:	serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor／セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬
SOC:	system organ class／器官別大分類
SSRI:	selective serotonin reuptake inhibitor／選択的セロトニン再取り込み阻害薬
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
TCI:	topical calcineurin inhibitor／外用カルシニューリン阻害薬
TCS:	topical corticosteroid／外用ステロイド薬
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象

Th:	T-helper／ヘルパーT
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
US:	United States／米国
UVB:	ultraviolet B／紫外線 B 波
WI-NRS:	worst-itch numeric rating scale
WOCF:	worst-observation carried forward

1　製品開発の根拠

本申請は成人 PN 患者の適応を裏付けるために、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない 18 歳以上の PN 患者に対するデュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）の有効性及び安全性のエビデンスを示すことを目的とする。

1.1　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果

本 CTD に用いたデータカットオフ時点で、デュピルマブは以下の 2 型炎症性疾患の治療薬として承認されている。

- アトピー性皮膚炎：
  - 米国では、外用薬ではコントロール不十分又は外用薬の使用が推奨されない中等症から重症の 6 歳以上の AD 患者の治療に用いられる。外用コルチコステロイドの使用の有無を問わず使用できる。
  - EU では、全身療法が適応となる中等症から重症の成人及び 12 歳以上の思春期の AD 患者、並びに全身療法が適応となる重症の 6 歳以上 11 歳の小児 AD 患者の治療に用いられる。
  - デュピルマブはその他の国においても AD の適応で承認されている。
- 喘息：
  - 米国では、好酸球性又は経口コルチコステロイド依存性の中等症から重症の 6 歳以上の喘息患者に対する追加維持療法に用いられる。
  - EU では、高用量吸入ステロイド薬を含む併用維持療法でコントロールが不十分で、血中好酸球増加又は呼気中一酸化窒素濃度増加を特徴とする 2 型炎症を伴う重症の成人及び 12 歳以上の思春期喘息患者に対する追加維持療法に用いられる。
  - デュピルマブはその他の国においても喘息の適応で承認されている。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：
  - 米国では、コントロール不十分な成人 CRSwNP 患者に対する追加維持療法に用いられる。
  - EU では、全身性コルチコステロイド薬又は手術により十分な疾患コントロールが得られない重症の成人 CRSwNP 患者に対する鼻噴霧ステロイド薬との追加療法に用いられる。
  - デュピルマブはその他の国においても CRSwNP の適応で承認されている。

日本では、デュピルマブは 2018 年 1 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」、2019 年 3 月に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」及び 2020 年 3 月に「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」の効能・効果で承認されている。

本申請の予定する効能又は効果（下線部追加）

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎

結節性痒疹

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

1.2　背景及び根拠

PN（慢性結節性痒疹ともいう）は、6 週間以上持続する慢性そう痒、皮膚を繰り返し掻いたり、突いたり又は擦ったりする病歴又は徴候と、通常は体幹・四肢領域で対称的に分布している硬い結節性皮膚病変の存在を特徴とする炎症性皮膚疾患である(1)（1.2.1.1 項）。

PN の診断は上記の特徴に基づき、臨床的に判断される。そう痒は PN の中心的な症状であり、重大な生活の質の低下をもたらす疾病負荷の主な要因である(2)(3)(4)。

PN の病態生理は原因疾患に関係なく、かゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）に依存し決定される。また、ケラチノサイト及び皮膚の免疫細胞（T リンパ球、マスト細胞及び好酸球）からの炎症誘発性サイトカイン及びメディエーターの産生に関与する神経及び免疫媒介メカニズムの相乗効果によって特徴づけられる(5)(6)。

PN の治療に利用可能な承認された全身療法はなく、承認された治療選択肢はいくつかの TCS に限定される。TCS などの外用薬、並びにコルチコステロイドの病巣内注射、凍結療法及び光線療法などのその他療法は一次治療としてしばしば用いられる。しかし、これらの治療薬及び治療法ではしばしば疾患コントロールが不十分である。そのため、PN 患者は通常、抗ヒスタミン薬、全身性の免疫抑制薬及び神経調節薬などの全身治療を必要とするが、これらの治療薬の使用は有効性の欠如又は副作用のため限界がある（1.2.2 項）。したがって、PN 患者における効果的な治療法に対して、重要なアンメットメディカルニーズが存在する。

デュピルマブは IL-4Rα サブユニットに特異的に結合することにより、2 型炎症反応を誘導する IL-4 及び IL-13 を阻害する。IL-4 及び IL-13 は PN において発現が亢進し、PN の発生機序において主たる役割を果たしている可能性がある（1.3 項）。

デュピルマブは 2 型炎症性疾患を伴う患者に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されており、これまでに AD、喘息及び CRSwNP の適応で承認されている

（詳細は 1.1 項参照）。本 CTD に示されたエビデンスは、本疾患の発生機序の根底にある 2 型炎症反応を標的とする新たな治療薬としてデュピルマブの適応症に PN を追加することを支持する。

1.2.1 結節性痒疹の疾患背景

1.2.1.1 疾患の定義

慢性痒疹は、6 週間以上持続する慢性そう痒、並びに複数の局所又は全身のそう痒性皮膚病変の存在と定義される(7)。PN は慢性痒疹のサブタイプであり、慢性結節性痒疹とも呼ばれ、体幹・四肢領域で対称的に分布しているそう痒性の結節性皮膚病変と定義される(8)。臨床的に PN は重度のそう痒が特徴的であり、これは遷延化・反復化し、しばしばコントロール不能な擦り及び掻破に至り、皮膚の過角化結節に至る(8)(9)(10)。本申請は、重度なそう痒（WI-NRS スコアが 7 以上と定義）を有し、20 以上の結節が皮膚に対称的に分布している（IGA PN-S スコアが 3 又は 4 と定義）PN 患者、すなわち中等症から重症の PN 患者集団を主な対象としている。

1.2.1.2 結節性痒疹の疫学及び臨床所見

PN の疫学に関するデータは限られている。米国では、PN の推定有病率は 18～64 歳の成人 10 万人当たり 72 人である(11)。ドイツ人を対象とした最近の欧州の研究では、PN の発現率は 10 万人年当たり 111 人であった(12)。ポーランドの有病率は 10 万人当たり 6.52 人と推定されている(13)。PN は主に高齢者で認められ、年齢の中央値は 50 歳を超えており(3)(4)(14)、小児ではほとんど認められない(15)。PN は男女ともに罹患するが、女性の方が罹患率が高い(3)(11)。黒人患者は白人患者と比較して PN による影響が大きい(16)。PN 患者は PN 非罹患の患者と比較して全死因死亡率が高く、この原因としては PN 患者でみられる併存疾患の影響が考えられているが、黒人の PN 患者では他の人種に比べて全死因死亡率が最も高い(17)(18)。

PN の診断は、慢性の重度なそう痒の病歴、並びに特徴的に表皮剥離し、過角化した硬いドーム状で、表面が滑らかな、しばしば対称に分布する痂皮性の結節の臨床所見に基づき、臨床的に判断される。病変は集簇することがあり、その数は一つから数百までになることがあり、これらは擦ったり引っ掻いたりした部位に認められることがある(19)。組織学的特徴には、突き出した小さな正常角化、病巣の錯角化、顆粒層肥厚、不規則な表皮過形成、表皮に垂直に配列された厚いコラーゲン線維束、及び乳頭状皮膚に散在する線維芽細胞がある(5)。

症例研究及び疫学研究において、精神衛生上の問題、肥満、内分泌／代謝障害、自己免疫／自己炎症性疾患、心血管系障害、腎障害、HIV、悪性腫瘍及びアトピーを含む PN に関連する複数の併存疾患が特定されている(9)(11)(19)(20)(21)(22)。関連する併存疾患の多くはそう痒及びその根底にある神経及び免疫調節異常を特徴とし、PN の発現に寄与している可能性がある。

PN 患者の約 20%～60%は AD 又は他のアトピー性疾患の病歴又は現病歴を有している(11)(14)(23)(24)。アトピー性疾患の既往を有する PN 患者は様々な環境アレルゲンに対して皮膚の過敏症を示す。一方、アトピーの既往を有しない PN 患者ではこれらのアレルゲンに対する過敏反応は

みられない。アトピーの既往を有する PN 患者は血清中総 IgE 濃度が高値を示し、また皮膚生検をした真皮中に好酸球の存在を認める(23)。AD（軽度から重度のそう痒に関連するアトピー性併存疾患）は症例研究及び疫学研究で最も広く報告されている(11)(19)。PN とアトピー性併存疾患の関連性は、2 型炎症が PN の発生機序において役割を果たしている可能性を示唆している。

そう痒は PN の中心的な症状であり、重大な生活の質の低下をもたらす疾病負荷の主な要因である(2)(3)(4)。PN 患者では強いかゆみが特徴的であり、患者自身が引っ掻き、皮膚病変の細胞損傷を悪化させ、二次感染を促進し、かゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）につながる(25)。PN 患者は持続するかゆみによる慢性的な睡眠不足、影響のある部位での持続する灼熱感、刺痛及び疼痛をしばしば発症し、慢性うつ病及び不安にしばしば苦しむ。この一連の症状は、患者の生活の質に大きな影響を及ぼす(3)(26)。生活の質と医療利用に対する PN の影響は、AD や乾癬などの他のより一般的な皮膚疾患よりも高いことが報告されている(22)(27)(28)(29)。AD 及び乾癬患者と比較し、PN 患者ではチャールソン併存疾患指数が高く(22)、重度な心血管疾患、肺疾患やその他の全身性疾患の負荷がより大きい(3)(20)(30)。PN 患者とその他疾患を有する患者における生活の質の負荷を比較した場合、脳卒中又は統合失調症と比べて PN の負荷は大きく、慢性腎臓病及びうつ病と同等である(28)。年齢と性別を適合させた対照群、並びに AD 又は乾癬患者と比較して、PN 患者では併存疾患の負荷が大きく、また専門的なケアサービスの医療利用が多い(22)。慢性そう痒症を伴う患者では精神障害は一般的であり、慢性そう痒症患者の約 70%は精神的併存疾患を有する。これらの慢性そう痒症及びうつ病を有する患者ではうつ病の重症度はかゆみの程度と相関している(3)。PN に併存する精神面での要素は本疾患の治療を困難なものにしていると考えられる。

年齢と性別を適合させた PN を有しない患者の対照群と比較して、PN 患者は医療費の負担が大きく、全体的な費用負担は AD 又は乾癬患者と同様である(30)。PN 患者は入院する可能性が高く、入院期間がより長くなり、一般患者集団よりも入院費用が高くなる(20)(31)。PN と診断された患者の入院理由として多かった上位 2 つは敗血症（11.7%）及び蜂巣炎（7.9%）であり(31)、そう痒は感染症の合併に至る可能性を示唆している。PN 患者では患者 1 人当たり平均 6.5 の生涯の質調整生存年が失われ、これに伴う個人の生涯の経済的負担は 323,292 ドル、米国の社会的負担は 388 億ドルと推定される(28)。

以上より、顕著な社会的経済的負担を伴う全般的な HRQoL の重大な損失をもたらす。

日本では PN の診断及び治療には痒疹診療ガイドライン(10)(32)が用いられており、日本における PN の定義及び診断は米国及び欧州と同様である。

1.2.1.3 結節性痒疹の病態生理

PN の発生機序は完全に理解されていないが、免疫細胞とそう痒の感覚を媒介する感覚神経における重大な調整異常及び相互作用が PN の発生機序に重要な役割を果たしている。PN の病態生理は原因疾患に関係なく、かゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）に依存し決定され、また神経の過感作に至る神経及び免疫媒介メカニズムの相乗効果によって特徴づけられる。PN 患者における皮膚病変の研究では、真皮の神経線維密度の増加、神経ペプチドであるサブスタンス P 及びカルシトニン遺伝

子関連ペプチドの発現増加、並びにケラチノサイト及び皮膚の免疫細胞（T リンパ球、マスト細胞及び好酸球）からの炎症誘発性サイトカイン及びメディエーターの産生が認められた(5)(6)。これらケラチノサイト及び皮膚の免疫細胞は炎症及びそう痒の原因となり、トリプターゼ、プロスタグランジン、好酸球カチオン性タンパク、ヒスタミン、神経成長因子、神経ペプチド（サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド）及びサイトカイン（Th2 細胞由来のサイトカイン［IL-4、IL-13 及び IL-31］及び Th17 細胞由来のサイトカイン［IL-17 及び IL-22］）(5)(6)(33)(34)、並びに IL-4 及び IL-13 によって誘発される 2 型免疫に関与し、インテグリンに結合して PN のかゆみを誘発する重要な役割を果たすマトリセルラータンパクであるペリオスチン(35)(36)の放出により、かゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）を悪化させる。神経の過感作はかゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）を長期化させ、自然リンパ球、T ヘルパー細胞、好酸球、好塩基球及びマスト細胞を皮膚に動員し、2 型サイトカインを含む炎症性サイトカインを放出する上皮のストレス反応をもたらす(37)。最近の研究では、IL-4Rα は病変を有しない健康な皮膚と比較して病変を有する PN の皮膚で発現が亢進しており、また IL-4 産生 CD4 及びナチュラルキラーT 細胞は健康対照者と比較して PN 患者で増加することから(6)、IL-4 は本疾患の発生機序に役割を果たす可能性が示唆される。

2 型炎症は感覚神経レベルの活動を促進し、根底にあるそう痒及び PN の病変の活性化に重要であると考えられる。皮膚においてそう痒感覚を伝達するヒト感覚神経のサブセットは、IL-4Rα、IL-13Rα1 及び IL-31RA を発現することが知られている(37)。IL-4 及び IL-13 はそう痒受容体を直接活性化し、慢性そう痒に至る神経感作を引き起こす。IL-4 や IL-31 などの 2 型サイトカインは、PN 患者の皮膚で発現が亢進され、STAT6 の活性化を媒介する(33)(34)(38)(39)。IL-4 及び IL-31 がこれらの神経受容体に結合することで、神経の慢性的な活性化及び過感作を長期化させる可能性がある(37)(40)。さらに、IL-4 及び IL-13 は線維化促進性サイトカインであり、PN 病変の線維化に重要な役割を果たし、マスト細胞及び好酸球の皮膚への走化性を促進する可能性がある(41)(42)(43)(44)(45)。

1.2.2 現行のガイドライン及び治療状況

PN の治療に利用可能な承認された全身療法はなく、承認された治療選択肢はいくつかの TCS に限定される。基礎疾患の特定と治療（存在する場合）はそう痒の再燃を最小限に抑え、禁忌となる治療を避けるために不可欠である。そう痒をコントロールし、そう痒性病変を治療するための一般的な治療法を含む多様なアプローチが必要である(46)(47)。

ガイドライン及び専門家の意見では、患者の年齢、基礎疾患、併存疾患、PN の重症度、生活の質の損失及び予測される副作用に基づいて治療を選択することが概して推奨されている。一般的にこのアプローチは初回の標準治療として皮膚への直接的な治療から開始され、皮膚への治療が無効であった場合、全身治療に進む(1)(9)(48)。

現行の治療選択肢には TCS や TCI、ビタミン D3 類似薬、カプサイシン及び外用麻酔薬などの外用薬治療がある。最も一般的に用いられる一次治療は medium から superpotent の TCS である。TCS の使用はしばしば効果的だが、特に密封法で使用する場合は不可逆的な皮膚萎縮、色素沈着異常、ざ瘡様発疹及び全身吸収に関連するリスク（視床下部-下垂体-軸への影響など）の危険性があるため、そ

の長期使用は推奨されない。副作用のリスクを少なくするため、局所性コルチコステロイド製剤は短期又は間欠療法としてのみ使用するが、多くの場合、PN の徴候及び症状を最適にコントロールすることができない。また、タクロリムス及び Pimecrolimus などの TCI は、TCS の代替薬又は併用薬として PN 患者で使用される。TCI の使用は皮膚刺激症状を伴うことが多い。カルシポトリオールなどのビタミン D3 類似薬やリドカインなどの局所麻酔薬は、患者数が限られた試験において僅かに効果を示しているのみである(49)(50)。カプサイシンの有効性は限られた試験において示されているが、疼痛及び刺激を伴う(46)(51)(52)。これらの外用薬の有効性は、適切に実施されたランダム化、プラセボ対照の臨床試験により裏付けられていない(53)。

米国及び欧州と同様に日本でも、PN 治療に使用する薬剤はそう痒に対する外用ステロイド薬及び抗ヒスタミン薬であり、これらは対症療法のみである。TCS は海外と同様に日本でも第一選択として推奨される(32)。

PN の治療に用いられるその他療法には、コルチコステロイドの病巣内注射、凍結療法及び光線療法がある。凍結療法と病巣内ステロイド注射はしばしば効果的であるが(49)(54)、施術に伴う痛みのために、少数の病変の治療に限定される。光線療法（特にナローバンド UVB）は外用薬治療に反応しない患者に追加される場合がある。光線療法による若干の改善が報告されているが、完全寛解はまれである。加えて、これらの試験は組み入れた患者が少数であり、検証された PRO や臨床的評価スコアが不統一である又は用いられていないなど限界がある(46)(55)。さらに、光線療法は提供施設への頻繁な通院を必要とし、患者の負担増加につながる可能性がある。

本疾患は外用薬治療に難治性であるため、通常、PN 患者は全身治療を必要とするが適応外処方である。全身性の PN 治療の選択肢には、抗ヒスタミン薬、免疫抑制薬、サリドマイド、ガバペンチノイド、NKR-1 拮抗薬、抗うつ薬、κ-オピオイド受容体作動薬及び μ-オピオイド受容体拮抗薬がある。抗ヒスタミン薬はよく使用されるが、その有効性は適切に実施されたランダム化臨床試験により裏付けられていない(8)(46)。コルチコステロイド、シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリンを含む経口免疫抑制薬は PN に対して使用されているが、効果は様々で(53)、重大な副作用が認められている(1)(46)(47)(56)。さらに、これらの薬剤によって引き起こされる広範な免疫抑制は、重篤な細菌、真菌、ウイルス及びマイコバクテリア感染の発現リスクを上昇させる。サリドマイドは PN に対して使用されており、効果は様々であるが、末梢性ニューロパチー、鎮静、浮動性めまい、催奇形性を含む重大な副作用を伴う(9)(53)。

ガバペンチノイド、NKR-1 拮抗薬、抗うつ薬及び μ-オピオイド受容体拮抗薬などの神経調節薬は有効性データが限られており、これらの使用は重大な副作用により制限される(9)(53)。ガバペンチノイドは振戦や浮動性めまいなどの重大な副作用、特に高齢者集団における鎮静作用により制限される。NKR-1 拮抗薬である Serlopitant は、第 3 相試験において主要評価項目であるそう痒の統計的に有意な減少を達成しなかった(57)。SSRI 及び SNRI などの抗うつ薬の使用は、中枢神経系、胃腸、泌尿生殖器及び心血管系の有害事象により制限される(9)(58)。さらに、オピオイド薬を使用している患者

や肝疾患を有する患者においては、ナロキソン及び Naltrexone などの μ-オピオイド受容体拮抗薬は禁忌である。

全体として、複数の治療を行ったにもかかわらず、PN 患者の多くはコントロール不良のままである。また、現在利用可能な治療法の多くは、PN のような慢性疾患に必要な長期治療を妨げる潜在的に重篤な副作用を伴う。

PN の発生機序の根底にある 2 型炎症に対する特異的な免疫調節薬の使用は、多くの新しい医療的アプローチとして着目されている。一つの有望な標的分子は Th2 細胞由来サイトカイン IL-31 の阻害である。IL-31 は、IL-31RA とオンコスタチン M 受容体 β の二量体からなる受容体に結合する。IL-31RA を遮断する生物学的製剤であるネモリズマブは、第 2 相試験において PN 患者のそう痒及び皮膚病変数を著しく減少させた(59)。オンコスタチン M 受容体 β 及び IL-31 シグナル伝達を遮断する生物学的製剤である Vixarelimab は、第 2 相試験において PN 患者のそう痒や病変を減少させることが示された(57)。これらの生物学的製剤の第 2/3 相試験が継続中である。これらの試験は、2 型炎症が PN の発生機序に重要であり、2 型炎症経路を遮断することは魅力的な治療標的であるという仮説を支持している。

1.2.3 アンメットメディカルニーズ

PN は中心的な症状であるそう痒及び過角化結節のために重い疾病負荷を伴う慢性皮膚疾患であり、現在承認されている全身療法はない。この疾患は生活の質に大きく影響し、不安やうつ病などの精神障害を伴う。現在利用可能な PN 治療法には、不十分な効果や重大な副作用を含む多くの制限がある。これら制限により、高い罹患率、そう痒、皮膚疼痛などの症状及び睡眠のコントロール不良、生活の質の低下、並びに重い経済的な負担をもたらす。さらに、これら治療法に関して、患者の使用を支持するための、厳格にデザインされた試験のデータは不足している。PN のそう痒及び病変を形成させる 2 型炎症の根底にある病態生理学的メカニズムを標的とする、PN 患者の治療選択肢に対して重要なアンメットニーズが存在する。

1.3 薬理学的分類及び作用機序

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 受容体複合体に共通に存在する IL-4Rα サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害するヒトモノクローナル IgG4 抗体である。

デュピルマブは AD、喘息及び CRSwNP を含む、根底にある 2 型炎症を伴う複数の疾患において有効性が示されている。PN においても 2 型免疫炎症の関与を示すエビデンスがあることから、デュピルマブは I 型受容体（IL-4Rα/γc）を介して IL-4 のシグナル伝達を阻害し、II 型受容体（IL-4Rα/IL-13Rα1）を介して IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害する新しい作用機序を有している。デュピルマブによる IL-4Rα の阻害は、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素及び IgE の放出を抑制する(34)(37)(38)(60)。したがって、デュピルマブ治療は、後根神経節感覚神経に

おける IL-4Rα の直接阻害や IL-31 を発現する Th2 細胞の減少を含む、そう痒や病変を引き起こす IL-4／IL-13 炎症カスケードを阻害することによって PN に影響を与える可能性がある。

1.4　結節性痒疹の臨床開発計画

本 CTD に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、GCP に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

デュピルマブの PN 臨床開発プログラムは、2 つの同様にデザインされた第 3 相試験である EFC16459 試験（LIBERTY-PN PRIME）及び EFC16460 試験（LIBERTY-PN PRIME2）から成る（表 1）。2 つの試験は、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない成人 PN 患者を対象に、デュピルマブ 300 mg q2w を 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

EFC16459 試験及び EFC16460 試験は、当初、多重性を調整した同一の有効性評価項目を設定していたが、EFC16459 試験を盲検下で進行中に EFC16460 試験の結果が得られ、デュピルマブ投与のベネフィットが Week 12 を超えて少なくとも Week 24 まで継続的に増大することが示された。そのため、EFC16459 試験のデータベース固定前に同試験の治験実施計画書及び SAP を改訂して、有効性の主要評価項目を Week 12 ではなく Week 24 で評価することとした。

データカットオフ時点で全ての被験者が 24 週間の治験薬投与期間を終了し（又は Week 24 前に治験中止）、最後の被験者は EFC16460 試験で 2021 年 8 月 30 日に、EFC16459 試験で 2021 年 11 月 12 日に治験薬投与終了時来院を完了した。一部の被験者は後観察期間を継続中であり、全体で 73 名（EFC16460 試験：55 名［34.4%］、EFC16459 試験：18 名［11.9%］）が後観察期間を継続中であった（デュピルマブ群：38 名、プラセボ群：35 名）。

本 CTD に含まれる結果には、2 試験の完了した有効性の主要解析、及びデータカットオフ時点でデータの利用が可能であり、治療を受けた全ての被験者から得られた安全性データが含まれる。

2 つの試験の主な特徴の概要を Module 5.2 に示す。

表 1 - PN 臨床開発プログラムにおける第 3 相試験の一覧

試験番号／試験データカットオフ時点の状況	試験の主要目的	治験薬投与期間／後観察期間	ランダム化された被験者／治験薬を投与された被験者
第 3 相			
EFC16460（LIBERTY-PN PRIME2） 主要解析完了（24 週間の投与期間完了、12 週間の後観察期間を継続中）[a] （Module 5.3.5.1 EFC16460）	外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者を対象に、そう痒反応に対するデュピルマブ 300 mg q2w の有効性をプラセボと比較して検証する。 主要評価項目：ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合 重要な副次評価項目： (1)ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合 (2)Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 (3)米国及び米国参照国のみの評価項目[b]：ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合	24 週間／ 12 週間	ランダム化：160 名（プラセボ群：82 名、デュピルマブ 300 mg q2w 群[c]：78 名） 治験薬投与：159 名

試験番号／試験データカットオフ時点の状況	試験の主要目的	治験薬投与期間／後観察期間	ランダム化された被験者／治験薬を投与された被験者
EFC16459（LIBERTY-PN PRIME） 主要解析完了（24 週間の投与期間完了、12 週間の後観察期間を継続中）[a] （Module 5.3.5.1 EFC16459）	外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者を対象に、そう痒反応に対するデュピルマブ 300 mg q2w の有効性をプラセボと比較して検証する。 主要評価項目：ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合 重要な副次評価項目： (1)Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 (2)米国又は米国参照国のみの評価項目[b]：ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合	24 週間／ 12 週間	ランダム化：151 名 （プラセボ群：76 名、デュピルマブ 300 mg q2w 群[c]：75 名） 治験薬投与：150 名

a データカットオフ時点（EFC16460 試験：2021 年 8 月 30 日、EFC16459 試験：2021 年 11 月 12 日）までの全てのデータを含む。
b この評価項目は治験実施計画書では計画されなかったが、FDA の要請に基づき SAP に追加された。
c 用法・用量：初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg q2w 投与。

第 1 相試験の TDU12265 試験（初回の AD 承認申請資料参照）において、日本人健康被験者と日本人以外の健康被験者間の PK の類似性が確認されていることから、EFC16459 試験は日本人被験者（16 名）を含む国際共同試験として実施した。第 3 相試験において、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者を対象に、デュピルマブの潜在的なベネフィットを評価した。さらに、Pop PK 解析において、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった（Module 2.7.2 [3.1.5.1.4 項]）。したがって、国際共同治験を主体とする臨床データパッケージから得られた全体集団での結果を、日本での承認申請に用いることは可能と考えた。

1.5　規制当局との対面助言等の経緯

2017 年 3 月 28 日に、デュピルマブは中等症から重症の成人 AD 患者に対する治療薬として FDA により最初に承認された。その後も適応追加承認を取得しており（1.1 項）、現在では複数の国と地域で承認されている。

本 CTD はデュピルマブの PN に対する適応追加申請を支持するものである。本申請時点で、デュピルマブはいずれの規制当局からも PN の適応で承認されていない。

PN 臨床開発プログラムに関して、申請者は医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施していない。

1.6　試験実施に対する COVID-19 の影響

EFC16460 試験及び EFC16459 試験は、COVID-19 パンデミックの中で実施した試験であった。全体として、パンデミックによる治験実施への影響は、被験者の募集及び治験薬投与の継続、治験来院の完了、モニタリングの実施、並びに有効性及び安全性データの収集及び検証などを含めて、限定的なものであった。また、COVID-19 により有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目のデータの収集ができなかった来院日はなかった（Module 2.7.3 [2.1.4 項]及び[2.2.4 項]）。

2　生物薬剤学に関する概括評価

デュピルマブ 150 mg/mL（300 mg）はプレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン製剤であり、これまでの承認申請で承認されている。臨床試験（EFC16460 試験及び EFC16459 試験）で使用されたプレフィルドシリンジのデュピルマブ力価及び製法は、既に承認された安全装置付き 300 mg プレフィルドシリンジ（AD 承認申請資料参照）と同じであり、同じ一次容器が使用された。

機能性デュピルマブの全身曝露及び免疫原性（ADA、NAb）を評価するための分析法は、デュピルマブの喘息臨床開発プログラムにおいてバリデートされ、PN を含むデュピルマブの臨床開発プログラムを通して用いられた。機能性デュピルマブ濃度及び免疫原性の評価に用いた分析法は、本 CTD の Module 2.7.1 [2 項]に記載する。機能性デュピルマブ分析法を用いて血清中濃度を定量した。さらに、本測定条件下において、機能性デュピルマブ定量に対する本分析法の選択性が確認され、ヒト血清マトリックスによる干渉は認められなかった。ADA 及び NAb 評価に用いた生物学的分析法により、治験薬投与下で発現した ADA 反応が特異的に検出された。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態

デュピルマブの PK はこれまでに健康被験者、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者で評価され、それぞれの結果については、AD の初回承認申請資料、並びに喘息及び CRSwNP の適応追加承認申請資料に示した（Module 2.7.2 参照）。

PN 臨床開発プログラムでは、初回用量としてデュピルマブ 600 mg 投与後に、デュピルマブ 300 mg q2w を 24 週間皮下投与した。2 つの第 3 相試験（EFC16460 試験及び EFC16459 試験）では、血清中デュピルマブ濃度を経時的に評価した。Pop PK 解析は、これまでに確立された疾患横断的な Pop PK ベースモデル（POH0668 試験：CRSwNP の承認申請時に提出）を基に、MAP ベイズ法（Module 5.3.3.5 [POH0779]）を用いて実施した。

PN 患者におけるデュピルマブの PK は、健康被験者、成人の AD、喘息又は CRSwNP 患者で同様であった。

PN 患者において、デュピルマブはよく吸収され、主に血管内のコンパートメントに分布し、標的分子を介した非線形の消失を示し、この結果は AD 患者、喘息患者又は CRSwNP 患者と一致していた。Pop PK 解析（POH0779 試験）において、典型的な PN 患者に対して初回用量 600 mg 投与後に 300 mg を q2w で投与したときの定常状態に到達するまでの時間の中央値は 10 週間であった。定常状態での最終投与後、デュピルマブ濃度が LLOQ 未満に低下するまでの時間の中央値は 300 mg q2w 投与で 12 週間であった。

他の適応症と同様に、体重がデュピルマブの PK の主な変動要因であり、一方で年齢、性別、人種及び民族、臨床検査項目（アルブミン）、ベースラインの IgE、ベースラインの疾患特性（ベースラインの WI-NRS スコア、ベースラインの IGA スコア及びアトピーの既往）といった他の内因性要因並びに併用薬（TCS 又は TCI の使用）は、デュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。体重別部分集団で有効性及び安全性に臨床的に意義のある違いは認められていないため（Module 2.7.3 [3.3.1 項]及び Module 2.7.4 [6.1.1 項]）、PN 患者集団において PK 共変量による用量調節は必要ないと考えられる。

Pop PK 解析（POH0779 試験）における事後評価では、PN 患者において人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことが確認された。EFC16459 試験では、日本人被験者の体重は日本人以外の被験者と比べて低いことから（Module 5.3.5.4 EFC16459 [Section 2.1.1]）、日本人被験者におけるデュピルマブの平均濃度は日本人以外の被験者と比べ僅かに高かった（Module 5.3.5.4 EFC16459 [Section 5.1.1]及び[Section 5.1.2]）。

3.2　薬力学

2 型炎症バイオマーカーである IgE の血中レベルは、デュピルマブの作用機序の理解を得るために評価された。臨床試験（EFC16460 試験及び EFC16459 試験）ごとのデュピルマブの総 IgE に対する

経時的な治療効果、並びにこれまでに報告された AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象に行った解析と比較した、血清中総 IgE に対するデュピルマブの治療効果を Module 2.7.2 [3.2 項]に記載する。

総 IgE 濃度はプラセボ投与で顕著な影響は認められなかったが、デュピルマブ投与により PN 患者の血清中総 IgE 濃度が顕著に低下した（ベースラインから Week 24 までの低下率の中央値は−60.86%であった）。これはデュピルマブが IL-4Rα シグナル伝達を阻害することにより免疫グロブリン IgE へのクラススイッチを阻害すること、及び他の疾患の研究で得られた知見と一致している。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

曝露-反応関係については、有効性評価項目（WI-NRS の週平均が 4 点以上改善した被験者の割合、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合）に関して、記述的四分位解析（Module 2.7.2 [3.3.1 項]）及びモデルベース解析（Module 2.7.2 [3.3.2 項]）を実施した。

PN 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、Week 24 で統計的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。PK/PD 解析の結果は、PN 患者の有効性評価と一致した。全体として、記述的解析及びモデルベース解析のいずれでも、PN 患者における Week 24 の WI-NRS 及び IGA PN-S に対する臨床的に意義のある効果が予測された。モデルベース PK/PD 解析では、2 つの第 3 相試験において 300 mg q2w 投与後に Week 24 でデュピルマブ C_{trough} の第 1 から第 2 四分位範囲の増加に伴って有効性の反応は増加し、治療効果は曝露量範囲にわたってほぼプラトーに到達することが示された。

WI-NRS の重要な共変量として年齢、並びに IGA PN-S の重要な共変量として TCS 又は TCI の使用及びベースラインの IGA PN-S スコアが特定された。WI-NRS に関しては高齢被験者、IGA PN-S に関しては TCS 又は TCI を安定して使用している被験者及びベースラインの IGA PN-S スコアが 4 の被験者において、各要因の部分集団間でより大きな治療反応の差が認められたが、これはデュピルマブの Responder 割合が類似しているにもかかわらず、プラセボ群の Responder 割合が低かったことに起因するものであった。したがって、PN 患者おいて、これらの共変量の用量調整は必要ないと考えられる。全体的なデータより、デュピルマブの初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与は、PN 患者の治療に使用する最適な用量であり、TCS の併用の有無を問わず使用できる。

3.4 免疫原性

PN 臨床開発プログラムにおいてデュピルマブの免疫原性を評価し、その結果を Module 2.7.2 [4 項]に要約した。

全体として、PN 患者での治験薬投与下で発現した ADA の発現割合及び薬物濃度、有効性又は安全性への ADA の影響は、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団で認められたものと同様であった。

治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、デュピルマブ 300 mg を q2w で投与した被験者で 7.7%であり、プラセボ群では 2.0%であった。ADA の持続性反応は、デュピルマブ 300 mg を q2w で投与した被験者で 1.4%であり、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価の ADA 反応（10,000 超）は認められなかった。NAb 陽性は、デュピルマブ 300 mg を q2w で投与した被験者で 2.8%であり、プラセボ群では 1.4%であった（Module 2.7.2 [表 9]）。

低～中程度の抗体価の ADA 反応を示した被験者における個々の曝露量は、おおむね ADA 陰性被験者で認められた曝露量分布の範囲内であった（EFC16459 試験及び EFC16460 試験のデュピルマブ 300 mg q2w 投与の併合データ）。低～中程度の抗体価の ADA 反応（NAb を含む）の発現は、ADA 陰性の被験者と比べて、これらの ADA 陽性の被験者ではデュピルマブの有効性又は安全性における臨床的に意義のある差と関連性を示さなかった。

3.5 薬物動態、薬力学及び免疫原性に関する結論

成人 PN 患者にデュピルマブ 300 mg を q2w で投与したときの PK、PD 及び PK/PD 解析、並びに免疫原性評価は以下のとおりであった。

- PN 患者のデュピルマブの PK は、健康被験者、成人の AD、喘息又は CRSwNP 患者の結果と同様であった。デュピルマブ 600 mg の初回用量で投与後、300 mg q2w 投与は PN 患者において、初回用量により標的介在性クリアランス経路を速やかに飽和させ、それ以降は飽和状態の血清中濃度を維持した。
- 総 IgE で測定した 2 型炎症に対するデュピルマブの全身性の作用は、デュピルマブの独自の作用機序と PN を促進する根底にある 2 型炎症を標的とする能力を裏付けている。
- 記述的及びモデルベース PK/PD 解析のいずれでも、PN 患者における Week 24 の WI-NRS 及び IGA PN-S について臨床的に意義のある効果が予測された。モデルベース PK/PD 解析では、2 つの第 3 相試験で 300 mg q2w 投与したときに曝露量範囲にわたってほぼプラトーに到達する治療効果を示した。
- PN 患者における ADA 反応は低く、AD 患者、喘息患者又は CRSwNP 患者で認められた結果と一致していた。ADA 反応はデュピルマブの PK、有効性又は安全性における臨床的に意義のある差と関連性を示さなかった。

以上の臨床薬理データにより、成人 PN 患者において、初回投与量としてデュピルマブ 600 mg 投与後に 300 mg を q2w で投与する推奨用法・用量は適切であることが裏付けられた。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本 CTD に記載された成人 PN 患者におけるデュピルマブの有効性の評価は、デザインの類似した 2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験のデータに基づいている（Module 5.2 参照）。両試験は、国際共同、多施設共同、ランダム化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照、24 週間投与試験である。そう痒が PN の中心的な症状であることから、両試験の主要目的は、PN 患者において WI-NRS で 4 点以上のそう痒の改善におけるデュピルマブの有効性をプラセボと比較検討することであった。有効性の主要評価項目は、EFC16460 試験では Week 12、EFC16459 試験では Week 24 に評価した。重要な副次目的は、PN 皮膚病変の消失におけるデュピルマブの有効性を検証することであった。両試験のその他の目的は、HRQoL、皮膚疼痛、睡眠の質、及び精神的健康度の改善効果を検証することであった。

これらの試験の主なデザインの概要及び目的は Module 2.7.3 [1.2 項]に記載した。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　試験対象集団の選定

両第 3 相試験の対象集団は標的とする治療集団を代表するように選択され、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない 18 歳以上の PN 患者で構成された。

被験者の選択のために使用した選択／除外基準は、両第 3 相試験で同一であった。被験者は、スクリーニングの 3 か月以上前に皮膚科医により PN と臨床診断された、18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性であった。PN は、6 週間以上持続する慢性そう痒、繰り返し掻く病歴又は徴候、並びに多発性の限局性／全身性痒疹の結節性皮膚病変（白みがかった、高度に色素沈着した、又はピンク色の丘疹、小結節又は斑）により定義された。選択された被験者は、重度のそう痒（Day 1 前 7 日間の WI-NRS の平均スコアが 7 点以上と定義）、スクリーニング来院時及び Day 1 に両脚、両腕又は体幹に 20 か所以上の PN 病変、及び過去に 2 週間の medium から superpotent の TCS の投与が奏効しなかった（又は TCS が医学的に推奨されない）という既往歴を有していた。

この試験デザインの目的は、有効性評価における潜在的な交絡因子を最小限に抑えつつ、PN と関連することが知られる疾患状態について実臨床で推定されている有病率を PN 患者集団全体に反映させることであった。実臨床では PN 患者の約 20%～60%がアトピーの既往（AD、アレルギー性鼻炎／鼻炎結膜炎、喘息、又は食物アレルギーの既往を有することと定義）を有すると推定されており(11)(14)(23)(24)、これを反映するため、アトピーの既往のある PN 患者の組入れを全体の 60%までとする上限を設けた。AD は PN に関連する一般的な皮膚疾患であることから、組み入れるアトピー患者のうち活動性の軽症 AD を有する患者を 10%まで許容し、主要評価項目であるそう痒の評価に影響を与える交絡を最小限に抑えるために中等症から重症の AD 患者は除外した。さらに、全身性の医学

的又は精神的状態を有する患者は、これらの状態が十分にコントロールされていない場合には除外した。

ランダム化は、記録されたアトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び国・地域の因子により層別化した。

4.2.2 治験薬の用法・用量

選択したデュピルマブの用法・用量は初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg q2w 投与（皮下投与）であった。これは成人 AD 患者に対する承認用法・用量であり、12 歳以上の喘息患者に対しても承認されている。PN と AD は病態生理学的に関連した疾患であり、類似した組織（皮膚）を標的とすることを考慮すると、成人 AD 患者における承認用法・用量での良好なリスク・ベネフィットプロファイルは、PN 患者に対して初回用量を設定した 300 mg q2w 投与という同一の用法・用量を選択することの妥当性を支持している。初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与という用法・用量は、公表されている PN 患者の症例研究でも使用されており、デュピルマブ投与によりそう痒が著明に改善し、皮膚病変に特筆すべき改善が認められたことが報告されている(61)(62)(63)(64)(65)(66)(67)(68)(69)。

この初回用量を設定した用法・用量は、標的介在性クリアランス経路を速やかに飽和させ、臨床効果が表れるまでの時間を短縮し、それ以降も飽和状態を維持する血清中濃度が得られることを期待できる。デュピルマブの PK は、AD、喘息、及び CRSwNP の患者集団、並びに健康被験者において同様である。さらに、各集団で確認されたデュピルマブの PK の変動要因及び共変量効果の大きさからも、体重が最も影響を及ぼす因子であることが示されたが、統計的に有意であった他の共変量はデュピルマブの PK に対して意義のある影響を認めなかった。これらの集団では、デュピルマブの免疫原性も同程度であった。

4.2.3 治験薬投与期間

承認された全ての適応症の全ての第 3 相試験において、デュピルマブ投与の臨床的有効性は Week 24 より前に認められた。AD の臨床開発プログラムの経験から、PN におけるそう痒反応は皮膚病変の治癒に先立って発現することが予想された。また、PN に対するデュピルマブの症例報告から得たエビデンスにより、そう痒の明らかな改善は 3 か月以内に発現することが示された。このことから、そう痒の改善は Week 12 までに認められることが示唆された。成人 AD 患者を対象として実施した 52 週間の R668-AD-1224 試験において、そう痒 NRS の日内最高値の週平均の減少率は 16 週目に最大となり、52 週目までほぼ変動することなく維持された。PN の病変は、病理組織学的には真皮の線維化を伴う表皮の肥厚及び過角化であり、そう痒と比較して病変の消失に時間がかかることが示唆される。これらの知見に基づき、申請者は治験薬投与期間は 24 週間とすることが適切であると判断した。

12 週間の後観察期間を、デュピルマブの最終投与後にほとんどの被験者で薬物濃度が LLOQ 未満となるまでの予測時間に基づいて設定した。この後観察期間によって、投与後の PN 症状の再燃の評

価が可能となり、それによりこの疾患に対するデュピルマブの長期投与の必要性を知ることができる。

4.2.4 対照及び追加治療薬の選択

PN の治療に利用可能な承認された全身療法はない。PN に対する承認された治療選択肢はいくつかの TCS に限定され、それらが多くの患者に対する標準治療とみなされている。したがって、標準治療の外用薬（保湿剤及び適用可能な場合は TCS 又は TCI）に上乗せして投与するプラセボ対照は適切であると考えられた。

皮膚乾燥に伴うそう痒が有効性評価に影響を与える交絡となる可能性を最小限に抑えるため、被験者は保湿剤（皮膚軟化剤）の 1 日 1 回又は 2 回塗布を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上、及び Week 36 までの治験期間を通して継続することとした。

スクリーニング来院時に low から medium potency の TCS 又は TCI の安定した投与を受けていた被験者は、その TCS 又は TCI の 1 日 1 回塗布をスクリーニングから Week 24 まで漸減なしで継続することが許容された。皮膚病変が消失した領域があった場合、被験者はその特定の部位への TCS の塗布を中止するよう指示されたが、病変が持続している部位への塗布は継続できた。High potency 又は superpotent の TCS を安定的に使用していた被験者は、TCS の強さを medium potency に下げ、スクリーニングから Week 24 まで毎日継続して塗布することとした。なお、TCS 又は TCI の安定的使用とは、スクリーニング来院の 2 週間前から同一薬剤（low から medium potency の TCS）を同じ用法（1 日 1 回又は 2 回）で継続して使用することと定義した。このプログラムの狙いは、被験者が TCS 又は TCI のような標準的な外用療法を併用すること（保湿剤と TCS 又は TCI の併用を含む）を許容し、これらの治療薬の用法を一定に保つことによって、有効性評価に影響を与える交絡の可能性を最小限に抑えつつ、実臨床に近い環境下でデュピルマブの有効性を評価することであった。2 つの第 3 相試験では両試験とも TCS 又は TCI の併用は許容されたが、必須ではなかった。したがって、両試験の有効性データは、外用薬の併用の有無にかかわらないデュピルマブの使用を支持した。

4.2.5 有効性評価及びパラメータ

2 つの第 3 相試験の有効性評価には、PN の徴候及び症状（そう痒、皮膚疼痛、睡眠の質、及び結節性皮膚病変）の直接測定に加えて、HRQoL、精神的健康度（不安及び抑うつ）、及び全般的健康状態に及ぼす疾患の影響が含まれた。

両試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目は、WI-NRS 及び IGA PN-S の 2 つの評価項目に基づいて評価した。

WI-NRS は、そう痒の重症度に関するバリデートされた PRO 指標である(70)。そう痒の評価は、そう痒が本疾患の最も著しい／煩わしい症状であることを明らかにした概念導出研究によって裏付けられている（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。そう痒を本疾患の主な誘因とみなして主要評価項目とすることは、PN にみられる重度のそう痒、皮膚病変は典型的には掻くことが可能な身体領域内に現れるという事実、及び疾患の病態生理学におけるかゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）の重要性

によって支持されている。WI-NRS は高い信頼性及び併存的妥当性を特徴とし、様式が単純であることから、全ての患者に対する一般的な選択肢となる(71)(72)(73)(74)。WI-NRS は単一項目から成り、0（「かゆみなし」）から 10（「想像しうる最悪のかゆみ」）のスケールで評価する。被験者は、本スケールを用いて過去 24 時間の最悪のそう痒（かゆみ）の程度を毎日評価するよう要請された。AD を合併している被験者の PN に伴うそう痒に対するデュピルマブの効果を更に明らかにするため、活動性の軽症 AD を有する被験者には、PN に関連するそう痒に特に焦点を当てた別の PRO 指標に回答するように指示した。

ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、両試験の治験実施計画書の初版における有効性に関する主要評価項目であり、成人 AD 患者のそう痒に対するデュピルマブの効果が最大となった時点に基づいて設定した。EFC16459 試験の盲検下での実施中に得られた EFC16460 試験の結果から、デュピルマブ投与のベネフィットは Week 12 を超えて少なくとも Week 24 まで継続的に増大することが全ての評価項目について示された。そのため、EFC16459 試験ではデータベース固定前に同試験の治験実施計画書及び SAP を改訂して、WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合に関する主要評価項目の評価時点を Week 24 へ変更し、主要なそう痒（かゆみ）の評価を主要な皮膚病変の評価と同期させた。

EFC16460 試験では、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、引き続き同試験の重要な副次評価項目とした。そう痒及び皮膚病変の改善が Week 24 より前に表れる可能性があることから、レスポンダー解析は評価時期を早めて Week 4 から開始した。閾値の 4 点は、PN における臨床的に意義のある患者内変動の閾値（MID）として適切であることが確認されている（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。この閾値は AD 及び他の PN の試験でも用いられている。

IGA PN-S は、0（消失［結節なし］）、1（ほぼ消失［結節数約 1～5 個］）、2（軽度［結節数約 6～19 個］）、3（中等度［結節数約 20～100 個］）、及び 4（重度［結節数 100 個超］）の 5 段階スケールで結節の概数を測定する。推定された皮膚病変数は DLQI スコアの増加（HRQoL の悪化）とよく相関し、極めて良好な評価者間信頼性及び再検査信頼性を示している(75)。IGA は、複数の皮膚科領域の適応症において広く使用されている（例：乾癬における医師による全般的評価）。この PN に特化したツールは ClinRO であり、PN 分野の専門家によって開発された(75)。Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1（結節数 5 個以下に相当）であった被験者の割合を、両試験の重要な副次評価項目として設定した。

さらに、ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の 4 点以上の改善（減少）と Week 24 の IGA PN-S スコア 0 又は 1 の両方を同時に達成した被験者の割合（複合評価項目）を、米国及び米国参照国に適用される両試験の重要な副次評価項目として階層検定手順に追加した。

PN に特化したもう一つの IGA 評価尺度には、IGA PN-A がある。これは、IGA PN-S とは別に、掻破痕又は痂皮のある結節の割合を 0～4 の 5 段階スケールで表して PN の活動性を評価するもので、0 は「消失」（結節に掻破痕／痂皮がない）、1 は「ほぼ消失」（結節の 10%以下に掻破痕／痂皮があ

る）、2 は「軽度」（結節の 11%～25%に掻破痕／痂皮がある）、3 は「中等度」（結節の 26%～75%に掻破痕／痂皮がある）、及び 4 は「重度」（結節の 76%～100%に掻破痕／痂皮がある）である。Week 24 で IGA PN-A スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合を両試験の副次評価項目とした。

改変版 PAS は、PAS の 7 項目のうちの 5 項目から成る ClinRO ツールであり、病変の種類（項目 1）、推定病変数（項目 2）、分布（項目 3）、代表的な身体領域の病変数（項目 4）、及び病変の活動性（項目 5）を評価する(76)。第 3 相試験の探索的評価項目には、改変版 PAS の項目のうち客観的に測定可能な 2 項目、すなわち代表的な身体領域（左右前腕、左右上腿／下腿、腹側／背側体幹など）の病変数（項目 4）、及び全痒疹病変に対する治癒皮膚病変の割合（項目 5b）を評価した。改変版 PAS の 2 項目（項目 4 及び 5b）及び上述の IGA PN-A スケールを用いた目的は、皮膚病変の重症度及び経時推移を包括的に描き出すことであった。

副次評価項目には、PN 患者が経験する生活の質への重大な影響を考慮し、皮膚疾患に特化した DLQI を用いた HRQoL の評価も含まれた。DLQI は、実臨床及び臨床試験において皮膚疾患を有する患者の HRQoL を評価するために広く使用されている十分に確立された質問票であり、PN 患者の HRQoL 評価に最も広く用いられている(77)(78)。この質問票は過去 1 週間の HRQoL に及ぼす皮膚疾患の影響を評価する 10 項目から成る(79)。総スコアの範囲は 0～30 であり、スコアが高いほど HRQoL が低いことを示す。

さらに、上記以外の多重性を調整したその他の評価項目には、最悪の皮膚疼痛 NRS、睡眠 NRS（EFC16460 試験のみ）及び HADS 総スコアのベースラインから Week 24 までの変化量が含まれた。最悪の皮膚疼痛 NRS は、PN 患者が経験する最もひどい皮膚疼痛を更に定量化するために選択した指標である(4)。過去 24 時間の最もひどい皮膚疼痛を 0（痛みなし）から 10（考えうる最悪の痛み）の NRS で評価し、患者内変動の閾値（MID）を 4.0 とした（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。睡眠障害は PN 患者に影響するため(80)、睡眠 NRS を用いてベースラインの睡眠障害の程度及びこの指標に及ぼす治療の影響を定量化した。被験者は、起床時に前日の睡眠の質を 0（考えうる最悪の睡眠）から 10（考えうる最良の睡眠）の NRS で評価するよう指示された。HADS は、一般患者集団において不安及び抑うつをスクリーニングするための PRO ツールである。繰り返し実施することで、患者の感情状態の変化に関する情報が得られる(81)(82)。HADS は 14 項目から成り、不安（HADS-A）及び抑うつ（HADS-D）のスケールがそれぞれ 7 項目ずつある。各サブスケールスコアの範囲は 0～21 であり、スコアが高いほど不安又は抑うつのレベルが高いことを示す。確立された文献(83)によると、被験者内では HADS-A 及び HADS-D の各サブスケールスコアで 8 以上が、それぞれ不安及び抑うつを示す異常スコアのカットオフの最小値として推奨されている。

以上のことから、PN を特徴づける徴候や症状の程度及び重症度と、それによる生活の質や精神的健康度への負荷の評価を組み合わせることで、デュピルマブの有効性について患者及び処方医にとって価値のある包括的な評価が可能となる。

4.2.6　統計手法

本 CTD に含まれる 2 つの試験（EFC16459 試験及び EFC16460 試験）で使用した統計手法の詳細は各試験の SAP（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Appendix 16.1.9]及び EFC16460 [Appendix 16.1.9]）に、併合解析の詳細は Module 5.3.5.3 [ISE SAP]に示す。

解析対象集団

EFC16460 試験及び EFC16459 試験並びに併合解析の有効性評価の主たる解析対象集団は、ITT 集団とした。ITT 集団にはランダム化された全ての被験者が含まれた。解析は、治験薬の使用の有無にかかわらず、ランダム化された投与群に基づいて行った。

EFC16460 試験及び EFC16459 試験における解析手法

主要評価項目及び重要な副次評価項目、並びに他の全ての二値変数の有効性評価項目の解析には、記録されたアトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、地域（数か国をまとめた）、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無で調整した CMH 検定を用いた。ベースラインの抗うつ薬の使用については、非盲検試験及び後ろ向き試験において、慢性そう痒症及び PN の患者の治療に抗うつ薬投与が有効であることが支持されていることから(84)(85)(86)、共変量として追加した。評価項目の関心のある測定時点より前に治験薬投与を中止した被験者については、その時点までに測定した治験薬投与中止後のデータを解析に含めた。評価項目の関心のある測定時点より前に併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者、又はその時点のデータが欠測であった被験者は、Non-responder とみなした。

両試験において、主要評価項目及び重要な副次評価項目の補足的解析を実施し、中間事象及び欠測データの取扱いに関する主要解析の頑健性を評価した。これらの解析には、1) 併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後のデータを含めた as-observed 解析、2) 併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後のデータを打ち切り、その後のハイブリッドデータの補完を用いて行われるハイブリッド法による解析、3) 主要解析で用いた中間事象及び欠測データの取扱い方法からの逸脱に対する推定値及びその推論の頑健性を評価するために行われる tipping point 解析が含まれた。

デュピルマブの治療効果の発現は、WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合、WI-NRS のベースラインからの変化量、及び IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合において、ある評価時点以降でプラセボ群に対する有意差（$p < 0.05$）が認められたときの最初の時点と定義した。

そう痒に対する効果（24 週間の治験薬投与期間中の WI-NRS のベースラインからの 4 点以上の改善［減少］として定義）の発現までの時間について、投与群、アトピー型又は非アトピー型、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、地域（数か国をまとめた）、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。投与群の HR 及びその 95% CI 並びに p 値を示した。また、KM 曲線も提示した。併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者は、これらの薬剤／療法の使用開始前までのデータを用いたが、使用開始後のデータを用いずに Week 24 で打切

りとした。その他の被験者については、治験薬投与中止後に収集したデータを含め、Week 24 までに得られた全てのデータを用いた。そう痒に対する効果が発現しなかった被験者については、Week 24 又は WI-NRS の最終評価日のいずれか早い方の時点で打切りとした。

連続変数の副次有効性評価項目については、投与群、記録されたアトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び地域（数か国をまとめた）、ベースラインの抗うつ薬の使用の有無、及び関連するベースラインの測定値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者のデータは、これらの薬剤／療法の使用後は欠測として扱い、使用時又は使用前の最悪値を用いて評価項目の欠測データを補完した（ベースライン後の全ての値が欠測している被験者については、ベースラインの値を用いて補完した）。治験薬投与を早期に中止した被験者に対しては予定された来院を継続するよう促し、併用禁止薬／療法又は救済薬を使用しなかった被験者については投与中止後に収集した全データを解析に使用した。有効性の欠如により中止した被験者については、中止後に収集した全データを解析に使用し、必要に応じて WOCF 法を用いて欠測データを補完した。有効性の欠如以外の理由で中止した被験者については、MI 法を用いて評価項目の欠測データを補完した。この MI 法では、評価項目の関心のある評価時点より前に併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者及び有効性の欠如により中止した被験者を除く全ての被験者のデータを使用した。ANCOVA モデルによる全ての補完データから得られた統計的推定値は、Rubin’s rule を用いて統合した。

EFC16460 試験及び EFC16459 試験における多重性の調整

主要評価項目、重要な副次評価項目、及び選択されたその他の評価項目を両側有意水準 0.05 で検定するときの全体的な第一種の過誤を調整するため、試験レベルで多重性を調整した階層検定手順を用いた。EFC16460 試験及び EFC16459 試験の階層検定手順の概要を表 2 に示す。EFC16459 試験の階層検定手順は、同試験のデータベース固定前に EFC16460 試験の結果に基づいて改訂され、治験実施計画書改訂 03 版（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Appendix 16.1.1]）及び改訂版 SAP（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Appendix 16.1.9]）に反映された。階層検定手順の変更は、主要評価項目（ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善した被験者の割合）の評価時点の変更と一致させるためであった。また、EFC16460 試験の結果に基づき、Week 12 の 2 つの評価項目及び睡眠 NRS の評価項目を階層検定手順から削除した。

それぞれの試験において、米国及び米国参照国並びに EU 及び EU 参照国（日本を含む他の全ての国）のために 2 種類の階層検定手順を使用した。FDA の要請に基づき、米国及び米国参照国に適用した階層検定手順には、一つの複合評価項目を両試験の重要な副次評価項目に追加した（4.2.5 項参照）。

表 2 - 米国及び米国参照国、EU 及び EU 参照国、並びに日本における階層検定手順（EFC16460 試験及び EFC16459 試験）

	EFC16460		EFC16459	
Endpoint	**Hierarchical order for US/US reference countries**	**Hierarchical order for EU/EU reference countries/ Japan**	**Hierarchical order for US/US reference countries**	**Hierarchical order for EU/EU reference countries/ Japan**
Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 12	1	1	NA[a]	NA[a]
Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24	2	2	1	1
Proportion of participants with an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	3	3	2	2
Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24 and an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	4	NA[b]	3	NA[b]
Proportion of participants with an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 12	5	5	NA[a]	NA[a]
Percent change from baseline in WI-NRS at Week 24	6	4	4	3
Change from baseline in HRQoL, as measured by DLQI, to Week 24	7	6	5	4
Change from baseline in skin Pain-NRS to Week 24	8	7	6	5
Change from baseline in Sleep-NRS to Week 24	9	8	NA[a]	NA[a]
Change from baseline in HADS total score to Week 24	10	9	7	6

a These endpoint measurements were retained in EFC16459 protocol as prespecified endpoints but not included in the hierarchy for multiplicity adjustment.

b Multicomponent endpoint included in the hierarchical testing procedure only for US and US reference countries, as per an FDA request.

有効性の併合解析

PN 患者を対象としたデュピルマブ第 3 相試験から得られた有効性データの統合評価には、EFC16460 試験及び EFC16459 試験から併合した 24 週間の治験薬投与期間のデータが含まれた。

部分集団解析

様々な部分集団での治療効果の均質性を評価するため、主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目について、投与群と部分集団の交互作用の評価を含む事前に規定した部分集団解析を、個々の試験レベルで実施し（Module 5.3.5.1 EFC16459 Appendix 16.1.9 SAP [Section 4.3.5]及び Module 5.3.5.1 EFC16460 Appendix 16.1.9 SAP [Section 4.3.5]）、併合した試験でも実施した（Module 5.3.5.3 ISE SAP [Section 2.5.3.5]）。

4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性

本 CTD に含まれる 2 つの第 3 相試験は、西洋諸国（米国、カナダ、フランス、イタリア、ポルトガル、スペイン、英国）、ラテンアメリカ（アルゼンチン、メキシコ、チリ）、アジア（日本、中国、韓国、台湾）、及び東欧（ロシア、ハンガリー）を含む世界の 16 の国・地域で実施した。デュピルマブの有効性は地域間で同様であり（Module 2.7.3 [3.3.1 項]）、本 CTD の臨床データは全ての地域で使用可能である。

日本での申請では、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知第 0928010 号）の方法 2 に基づき、日本を含む国際共同治験である EFC16459 試験において日本人部分集団と日本人以外の部分集団の有効性に関する主要評価項目の結果の一貫性を評価した。Module 2.7.6 [2.1.2 項]に記載のとおり、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の内因性要因及びベースライン特性は、体重を除き、全体的に類似していた。EFC16459 試験の日本人部分集団と日本人以外の部分集団で有効性の結果に一貫性があることが示された。また、安全性については、日本人部分集団と全体集団で明らかな違いは認められなかった。したがって、日本人における有効性は、国際共同治験のデータに基づいて評価可能であると考えられる。

4.4 有効性の結果

デザインの類似した 2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験の有効性の結果並びに両試験の併合解析による補足的結果により、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者の治療におけるデュピルマブの使用が支持された。PN の臨床開発プログラムには、合計 311 名の被験者が含まれた。EFC16460 試験では、160 名の被験者がデュピルマブ 300 mg q2w 投与（78 名）又はプラセボ q2w 投与（82 名）にランダム化された。EFC16459 試験では、151 名の被験者がデュピルマブ 300 mg q2w 投与（75 名）又はプラセボ q2w 投与（76 名）にランダム化された。

4.4.1 試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性

被験者の人口統計学的特性は、個々の試験内及び両試験間において、デュピルマブ群とプラセボ群で十分に均衡していた（表 3 及び Module 2.7.3 [表 6]）。

被験者の平均年齢は 49.5 歳（中央値：51 歳、範囲：18～80 歳）であった。65 歳以上の被験者は 62 名（19.9%）で、そのうちデュピルマブ投与被験者は 38 名であった。女性は全体の 65.3%を占めた。平均体重（SD）は 73.90（17.92）kg で、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 26.0%であった。両試験は世界的に実施され、代表的な地域ではアジア、ラテンアメリカ、東欧、及び西洋諸国、また人種では白人（56.6%）、アジア人（34.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（6.1%）、その他の人種（3.2%）が参加した。米国では、両試験に組み入れた 44 名のうち、16 名（36.4%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.1.4]）、この割合は米国の黒人の人口割合（13.4%）(87)より高く、米国の黒人患者に及ぼす PN の不均衡な影響に関する文献(3)と合致していた。各試験において、組み入れた被験者の人口統計学的特性は、疫学データが入手可能な国・地域の PN 患者の特性を反映していた(11)(12)(13)。

ベースラインの疾患特性は、疾患の程度、徴候の強さ、症状の重症度、PN 罹病期間に関して、個々の試験内及び両試験において、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね均衡しており、疾患が持続する中等症から重症の PN 集団を代表していた（表 3 及び Module 2.7.3 [表 7]）。全ての被験者がベースライン時に活動性疾患を有し、WI-NRS スコアの平均値は 8.5（スコアの範囲：0～10［10 は想像しうる最悪のかゆみを示す］）、IGA PN-S スコアの平均値は 3.3（スコアの範囲：0～4［4 は重度の疾患ステージを示す］）、IGA PN-A スコアの平均値は 3.4（スコアの範囲：0～4［4 は重度の疾患活動性を示す］）であった。全被験者のうち、IGA PN-S スコアは 3（中等度：結節数 20～100 個）が 66.3%、4（重度：結節数 100 個超）が 33.7%であり、IGA PN-A スコアは 3（中等度）が 55.0%、4（重度）が 40.5%であった。 適格性基準と一致し、被験者の 99.0%はベースラインの WI-NRS スコアが 7 以上であり、全被験者が 20 か所以上の PN 皮膚病変を有していた。PN の平均罹病期間は 5.6 年であった。

ベースラインにおいて、PN は DLQI で評価した HRQoL に重大な悪影響を及ぼしていることを示しており、DLQI スコアの平均値は 17.5 であった（スコアの範囲：0～30［30 は生活の質に及ぼす影響が最大、11～20 は生活の質に及ぼす影響が非常に大きいことを示す］）。また、この疾患は HADS で測定した被験者の精神的健康度にも影響を及ぼしており、HADS 総スコアの平均値は 15.2（スコアの範囲：0～42［スコアが高いほど異常な不安／抑うつレベルを示す）で、不安及び抑うつレベルを示す HADS-A スコアで 8 以上（58.9%）又は HADS-D スコアで 8 以上（37.2%）のカットオフ値に達していた被験者の割合は高かった。また、ベースラインにおいて、皮膚疼痛スコアは高く（平均値：7.2、スコアの範囲：0～10［10 は考えうる最悪の痛みを示す］）、睡眠 NRS スコアは低かった（平均値：4.3、スコアの範囲：0～10［0 は考えうる最悪の睡眠を示す］）。

アトピーの既往（AD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻炎結膜炎、喘息、又は食物アレルギーの既往を有することと定義）を有する被験者の割合は、個々の試験内及び両試験間において、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。全体として、併合 ITT 集団の 43.4%はアトピーの既往歴又は現病歴を有し、事前に規定したアトピー患者の組入れ上限（60%）内であった。また、活動性の軽症 AD 患者はこれらのアトピー患者の 9.6%を占めており、規定した上限（アトピー患者の 10%）と

一致した。さらに、被験者の 56.9%は PN に関連する他の併存疾患を有しており、高血圧、2 型糖尿病、甲状腺機能低下症が最も頻度が高かった（Module 2.7.3 [3.1.2.4.2 項]）。この第 3 相試験の被験者集団に見られた併存疾患は、一般的な PN 患者集団で報告されている疾患を反映していた(3)(11)(13)(88)。

併合 ITT 集団において、ベースライン時に被験者の 58.5%は TCS 又は TCI を安定的に使用していた（表 3）。また、被験者の 99.7%は PN に対する外用薬の使用歴を有しており、66.2%は全身性の薬剤の使用歴を有していた。最も多く使用されていた PN に対する外用及び全身性の前治療薬は、それぞれ TCS（98.4%）及び抗ヒスタミン薬（53.1%）であった。また、被験者の 11.3%は TCI の使用歴を有していた。全身性コルチコステロイドの使用歴は被験者の 17.4%に報告され、全身性非ステロイド性免疫抑制薬は 20.6%、ガバペンチノイドは 2.6%、及びオピオイド受容体拮抗薬は 2.3%が使用していた。これらの薬剤の使用歴があるにもかかわらず、中等症から重症の疾患が持続していたことは、本疾患がコントロール不良の慢性疾患であることを示唆している。さらに、被験者の 10.6%はベースライン時に安定用量の抗うつ薬を使用しており、試験中にこれらの薬剤を継続して使用するように指示されていた（Module 2.7.3 [表 7]）

被験者のベースラインの疾患特性は、アトピー型と非アトピー型の被験者でおおむね均衡していた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.1.3]）。

表 3 - Demographics and participant characteristics at baseline - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and pooled ITT population

	EFC16460			EFC16459			Pooled Data		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	All (N=160)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	All (N=151)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
Mean age (years) (SD)	46.7 (15.2)	51.0 (15.8)	48.8 (15.6)	51.1 (15.8)	49.2 (17.4)	50.1 (16.6)	48.8 (15.6)	50.1 (16.6)	49.5 (16.1)
Female, n (%)	51 (62.2)	52 (66.7)	103 (64.4)	48 (63.2)	52 (69.3)	100 (66.2)	99 (62.7)	104 (68.0)	203 (65.3)
White, n (%)	48 (58.5)	48 (61.5)	96 (60.0)	45 (59.2)	35 (46.7)	80 (53.0)	93 (58.9)	83 (54.2)	176 (56.6)
Black or African American, n (%)	5 (6.1)	3 (3.8)	8 (5.0)	3 (3.9)	8 (10.7)	11 (7.3)	8 (5.1)	11 (7.2)	19 (6.1)
Asian, n (%)	27 (32.9)	25 (32.1)	52 (32.5)	25 (32.9)	29 (38.7)	54 (35.8)	52 (32.9)	54 (35.3)	106 (34.1)
Japanese, n (%)	0	0	0	8 (10.5)	8 (10.7)	16 (10.6)	8 (5.1)	8 (5.2)	16 (5.1)
Hispanic or Latino, n (%)	11 (13.4)	10 (12.8)	21 (13.1)	21 (27.6)	18 (24.0)	39 (25.8)	32 (20.3)	28 (18.3)	60 (19.3)
Mean weight (kg) (SD)	75.04 (19.73)	73.86 (17.50)	74.47 (18.63)	71.37 (16.97)	75.22 (17.26)	73.30 (17.17)	73.29 (18.50)	74.53 (17.34)	73.90 (17.92)
Mean duration of PN (years) (SD)[a]	5.48 (6.97)	5.36 (6.90)	5.42 (6.92)	5.40 (6.21)	6.01 (7.55)	5.70 (6.89)	5.44 (6.60)	5.68 (7.21)	5.56 (6.90)
Atopic, Medical history, n (%)[b]	40 (48.8)	34 (43.6)	74 (46.3)	28 (36.8)	33 (44.0)	61 (40.4)	68 (43.0)	67 (43.8)	135 (43.4)
Ongoing mild Atopic Dermatitis, n (%)	5 (6.1)	2 (2.6)	7 (4.4)	2 (2.6)	4 (5.3)	6 (4.0)	7 (4.4)	6 (3.9)	13 (4.2)
Non-atopic, Medical history, n (%)	42 (51.2)	44 (56.4)	86 (53.8)	48 (63.2)	42 (56.0)	90 (59.6)	90 (57.0)	86 (56.2)	176 (56.6)
Stable use of TCS/TCI, n (%)[c]	46 (56.1)	44 (56.4)	90 (56.3)	45 (59.2)	47 (62.7)	92 (60.9)	91 (57.6)	91 (59.5)	182 (58.5)
Mean baseline WI-NRS score, ranged from 0 to 10 (SD)	8.496 (1.045)	8.546 (0.969)	8.520 (1.006)	8.305 (1.102)	8.626 (0.886)	8.464 (1.010)	8.404 (1.073)	8.585 (0.927)	8.493 (1.007)
Moderate IGA PN-S, n (%)	49 (59.8)	49 (62.8)	98 (61.3)	53 (69.7)	54 (72.0)	107 (70.9)	102 (64.6)	103 (67.3)	205 (65.9)
Severe IGA PN-S, n (%)	32 (39.0)	29 (37.2)	61 (38.1)	22 (28.9)	21 (28.0)	43 (28.5)	54 (34.2)	50 (32.7)	104 (33.4)
Moderate IGA PN-A, n (%)	42 (51.2)	44 (56.4)	86 (53.8)	41 (53.9)	43 (57.3)	84 (55.6)	83 (52.5)	87 (56.9)	170 (54.7)
Severe IGA PN-A, n (%)	35 (42.7)	31 (39.7)	66 (41.3)	30 (39.5)	29 (38.7)	59 (39.1)	65 (41.1)	60 (39.2)	125 (40.2)
Mean Skin Pain NRS, ranged from 0 (no pain) to 10 (worst pain) (SD)	7.149 (2.461)	7.324 (2.431)	7.234 (2.440)	7.165 (2.251)	7.170 (2.489)	7.167 (2.364)	7.156 (2.355)	7.248 (2.453)	7.202 (2.400)
Mean Sleep NRS, ranged from 0 (worst possible sleep) to 10 (best possible sleep) (SD)	4.196 (2.481)	4.373 (2.325)	4.282 (2.401)	4.252 (2.237)	4.388 (2.442)	4.320 (2.334)	4.223 (2.360)	4.380 (2.375)	4.300 (2.365)
Mean PGIS score, ranged from 1 (none) to 4 (severe) (SD)	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)	3.6 (0.5)	3.7 (0.5)	3.6 (0.5)	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)
Moderate PGIS, n (%)	21 (25.6)	15 (19.2)	36 (22.5)	32 (42.1)	23 (30.7)	55 (36.4)	53 (33.5)	38 (24.8)	91 (29.3)
Severe PGIS, n (%)	60 (73.2)	61 (78.2)	121 (75.6)	44 (57.9)	51 (68.0)	95 (62.9)	104 (65.8)	112 (73.2)	216 (69.5)

	EFC16460			EFC16459			Pooled Data		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	All (N=160)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	All (N=151)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
Mean HADS total score (SD)	15.9 (8.4)	16.2 (7.7)	16.0 (8.0)	14.3 (8.0)	14.5 (8.2)	14.4 (8.1)	15.1 (8.2)	15.4 (7.9)	15.2 (8.1)
HADS-A subscale scores ≥8, n (%)	46 (56.1)	50 (64.1)	96 (60.0)	45 (59.2)	41 (54.7)	86 (57.0)	91 (57.6)	91 (59.5)	182 (58.5)
HADS-D subscale scores ≥8, n (%)	31 (37.8)	30 (38.5)	61 (38.1)	28 (36.8)	26 (34.7)	54 (35.8)	59 (37.3)	56 (36.6)	115 (37.0)
Mean DLQI score (SD)	18.2 (7.0)	18.2 (6.5)	18.2 (6.7)	15.7 (7.3)	17.8 (7.1)	16.7 (7.2)	17.0 (7.2)	18.0 (6.7)	17.5 (7.0)

ITT: Intent-to-treat; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; IGA PN-A: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - activity; DLQI: dermatology life quality index; PGIS: participant global impression of severity; HADS: hospital anxiety and depression scale.

a Derived as (Year of randomization - Year of first diagnosis of PN) + (month of randomization - month of first diagnosis of PN)/12.

b Defined as having a medical history of AD, allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, asthma, food allergy, or eosinophilic esophagitis.

c Stable regimen for TCS is defined as maintaining the same medicine (low to medium potency TCS) and maintaining the same frequency of treatment (once or twice daily) used from 2 weeks prior to screening. Stable regimen for TCI is defined as maintaining the same medicine and treatment frequency (once or twice daily) used from 2 weeks prior to screening.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/dem_demo2_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo2_i_t_i.rtf (28FEB2022 3:43)

米国で組み入れた被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.1.7]に示す。

4.4.2 主な有効性の結果の要約

PN 患者に対するデュピルマブの有効性は、2 つの第 3 相、プラセボ対照の EFC16460 試験及び EFC16459 試験で 24 週間の治験薬投与期間を通して同様に示され、併合集団での解析の結果も個々の試験で観察された結果と同様であった。

デザインの類似した 2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験の有効性の結果、並びに両試験の併合解析の補足的結果から、疾患のコントロールが不十分な PN 患者における徴候、症状、及び生活の質の改善において、デュピルマブの初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与のプラセボに対する優越性が示された。主要評価項目及び全ての重要な副次評価項目において、統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された（表 4）。これらの評価項目には、ベースラインから Week 24 及び Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善した被験者の割合（4.4.3.1 項）、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合（4.4.3.2 項）、及び Week 24 で WI-NRS 及び IGA PN-S スコアがともに改善した被験者の割合により評価する複合評価項目（4.4.3.3 項）が含まれた。補足的解析により、主要解析の結果が支持された。これらの知見の頑健性は、事前に規定した階層検定手順を用いて検定した、多重性を調整した副次評価項目における HRQoL（4.4.3.4.1 項）及び皮膚疼痛（4.4.3.5 項）の有意な改善によって裏付けられた。WI-NRS の週平均のベースラインからの変化率（調整平均）で評価したそう痒に対するデュピルマブの有益な効果の発現は、EFC16460 試験では Week 4、EFC16459 試験では Week 3 という早期にプラセボに対する名目上有意な差として認められ、その差は以降の治験薬投与期間を通して拡大し続けた。そう痒及び皮膚病変のレスポンダー解析においても経時的な改善の持続が認められ、Week 24 で治療効果は最大となった。

これらの結果は、その他の有効性評価項目である HADS で評価した不安及び抑うつにおける改善が示されたことにより、更に裏付けられた（4.4.3.4.2 項）。また、デュピルマブは 24 週間の治験薬投与期間中の救済薬、全身性免疫抑制薬及び神経調節薬の使用を減少させた（4.4.3.6 項）。

推奨用法・用量により、アトピーの既往の有無にかかわらず、PN 患者集団全体でそう痒及び皮膚病変に対するデュピルマブの治療効果が同様に観察された（4.4.4 項）。また、デュピルマブ投与のベネフィットは、TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず示された（4.4.5 項）。

表 4 - Summary of the primary and key selected efficacy endpoints - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

Parameter	EFC16460				EFC16459				Pooled Data			
	Placebo[a] (N=82)	**Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=78)**	**Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo**	**P-value[c]**	**Placebo[a] (N=76)**	**Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=75)**	**Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo**	**P-value[c]**	**Placebo[a] (N=158)**	**Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=153)**	**Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo**	**P-value[d]**
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	16 (19.5%)	45 (57.7%)	42.6% (29.06%, 56.08%)	**<.0001**	14 (18.4%)	45 (60.0%)	42.7% (27.76%, 57.72%)	**<.0001**	30 (19.0%)	90 (58.8%)	42.7% (32.60%, 52.71%)	<.0001
Odds ratio			9.0 (3.56, 22.66)				6.5 (2.78, 15.41)				7.6 (4.03, 14.24)	
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 12[e]	18 (22.0%)	29 (37.2%)	16.8% (2.34%, 31.16%)	**0.0216**	12 (15.8%)	33 (44.0%)	29.2% (14.49%, 43.81%)	0.0003	30 (19.0%)	62 (40.5%)	22.7% (12.40%, 33.08%)	<.0001
Odds ratio			2.3 (1.08, 5.00)				4.3 (1.86, 9.77)				3.1 (1.77, 5.43)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	13 (15.9%)	35 (44.9%)	30.8% (16.37%, 45.22%)	**<.0001**	14 (18.4%)	36 (48.0%)	28.3% (13.41%, 43.16%)	**0.0004**	27 (17.1%)	71 (46.4%)	29.6% (19.22%, 39.94%)	<.0001
Odds ratio			4.4 (2.02, 9.55)				4.0 (1.81, 8.98)				4.2 (2.42, 7.37)	
Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24 and an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	7 (8.5%)	25 (32.1%)	25.5% (13.09%, 37.86%)	**0.0001**	7 (9.2%)	29 (38.7%)	29.6% (16.42%, 42.81%)	**<.0001**	14 (8.9%)	54 (35.3%)	27.5% (18.43%, 36.51%)	<.0001
Odds ratio			6.1 (2.03, 18.11)				6.9 (2.49, 19.05)				6.5 (3.05, 13.67)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 12[e]	10 (12.2%)	20 (25.6%)	14.8% (2.64%, 26.99%)	**0.0194**	9 (11.8%)	24 (32.0%)	20.9% (7.80%, 33.99%)	0.0027	19 (12.0%)	44 (28.8%)	17.8% (8.81%, 26.69%)	0.0002
Odds ratio			2.9 (1.13, 7.52)				4.0 (1.54, 10.19)				3.4 (1.74, 6.63)	

Parameter	EFC16460				EFC16459				Pooled Data			
	Placebo[a] (N=82)	**Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=78)**	**Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo**	**P-value[c]**	**Placebo[a] (N=76)**	**Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=75)**	**Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo**	**P-value[c]**	**Placebo[a] (N=158)**	**Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=153)**	**Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo**	**P-value[d]**
Percent change from baseline in WI-NRS at Week 24	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)	**<.0001**	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, -14.90)	**<.0001**	-27.97 (4.23)	-53.44 (4.27)	-25.47 (-33.45, -17.48)	<.0001
Change from baseline in HRQoL measured by DLQI at Week 24	-6.77 (1.18)	-13.16 (1.21)	-6.39 (-8.42, -4.36)	**<.0001**	-5.77 (1.05)	-11.97 (1.02)	-6.19 (-8.34, -4.05)	**<.0001**	-6.27 (0.77)	-12.56 (0.77)	-6.29 (-7.75, -4.83)	<.0001
Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-1.61 (-2.49, -0.73)	**-0.0003**	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.17 (-3.07, -1.28)	**<.0001**	-2.41 (0.33)	-4.28 (0.33)	-1.87 (-2.50, -1.25)	<.0001
Change from baseline in Sleep-NRS at Week 24[e]	0.76 (0.45)	1.30 (0.46)	0.54 (-0.22, 1.30)	0.1658	1.27 (0.34)	2.71 (0.33)	1.44 (0.75, 2.13)	<.0001	1.11 (0.27)	2.10 (0.28)	0.99 (0.47, 1.50)	0.0002
Change from baseline in HADS total score at Week 24[f]	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.96 (-4.73, -1.19)	-0.0010	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.60 (-4.52, -0.67)	**0.0082**	-2.39 (0.70)	-5.04 (0.70)	-2.65 (-3.96, -1.34)	<.0001

WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; HRQoL: health-related quality-of-life; DLQI: dermatology life quality index; HADS: hospital anxiety and depression scale; LS: least squares; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; CI: confidence interval.

a Values presented are LS mean change from baseline with standard error for continuous variables and number and percent of responders for binary variables.

b Difference is LS mean difference for continuous variables and CMH response rate difference and odds ratio for binary variables.

c All values in bold font are statistically significant according to the hierarchical testing procedure.

d Nominal p-values. No hierarchical testing procedure for pooled data.

e Nominal p-value for study EFC16459 as not part of the hierarchical testing procedure.

f Nominal p value in Study EFC16460 as the statistical hierarchical testing procedure broke before this efficacy endpoint.

Note: A low score indicates good outcome for WI-NRS (range 0-10), IGA PN-S (range 0-4), IGA PN-A (range 0-4), Skin Pain-NRS (range 0-10), DLQI (range 0-30), and HADS total score (range 0-42); A high score indicates good outcome for Sleep-NRS (range 0-10).

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_sum_endpo_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_endpo_i_t_i.rtf (01MAR2022 2:36)

4.4.3 有効性評価項目

4.4.3.1 デュピルマブによるそう痒の重症度の軽減

デュピルマブ投与は WI-NRS の週平均の 4 点以上の減少を達成した被験者の割合についてプラセボと比較して有意な上昇とそう痒の早期緩和を導く

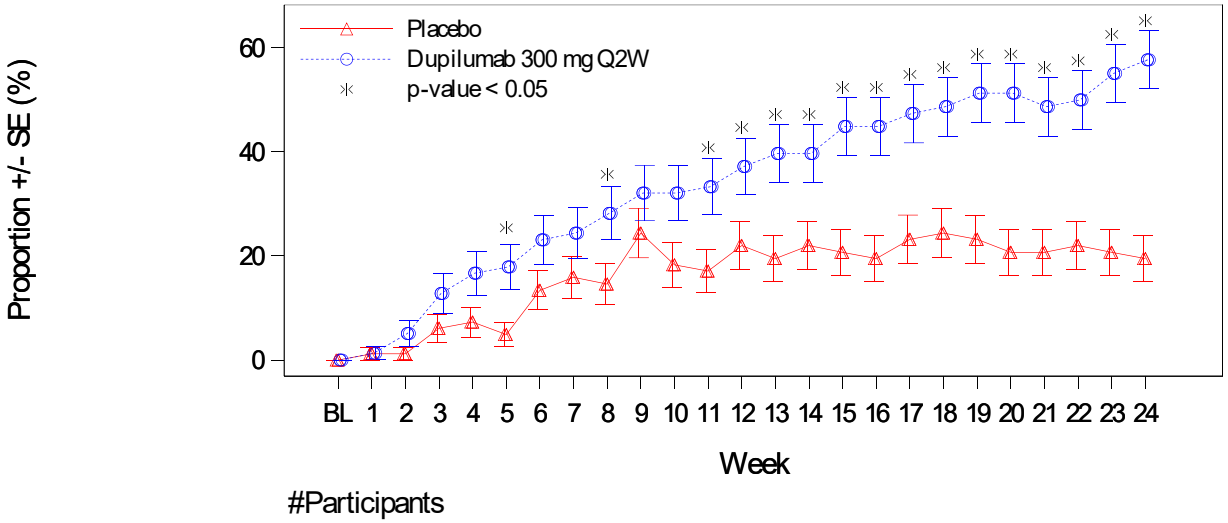
2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験で、デュピルマブ投与はプラセボと比較して PN に伴うそう痒の統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。デュピルマブの有効性は両試験で同様であった。

両試験において、デュピルマブ 300 mg q2w 群では、Week 12 及び Week 24 で WI-NRS の週平均がベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合がプラセボ群と比較して高かった（表 4）。

- EFC16460 試験
  - デュピルマブ群では 57.7%、プラセボ群では 19.5%の被験者が、ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の週平均で 4 点以上の改善（減少）を達成し、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（$p < 0.0001$）。
  - デュピルマブ群では 37.2%、プラセボ群では 22.0%の被験者が、主要評価項目であるベースラインから Week 12 までの WI-NRS の週平均で 4 点以上の減少を達成し、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（$p = 0.0216$）。
- EFC16459 試験
  - デュピルマブ群では 60.0%、プラセボ群では 18.4%の被験者が、主要評価項目であるベースラインから Week 24 までの WI-NRS の週平均で 4 点以上の改善（減少）を達成し、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（$p < 0.0001$）。
  - デュピルマブ群では 44.0%の被験者がベースラインから Week 12 までの WI-NRS の週平均で 4 点以上の改善（減少）を達成したのに対し、プラセボ群では 15.8%であった（名目上の $p = 0.0003$）。

投与群間の名目上有意な差は、EFC16460 試験では Week 11（名目上の $p = 0.0130$）に、EFC16459 試験では Week 4（名目上の $p = 0.0066$）という早期に認められ、以降の治験薬投与期間を通して名目上の有意性が維持された（Module 5.3.5.1 EFC16460 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.2.15]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.2.8]）。両試験において、群間差は Week 24 までプラトーに達することなく経時的に漸増した（図 1 及び図 2）。

図 1 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

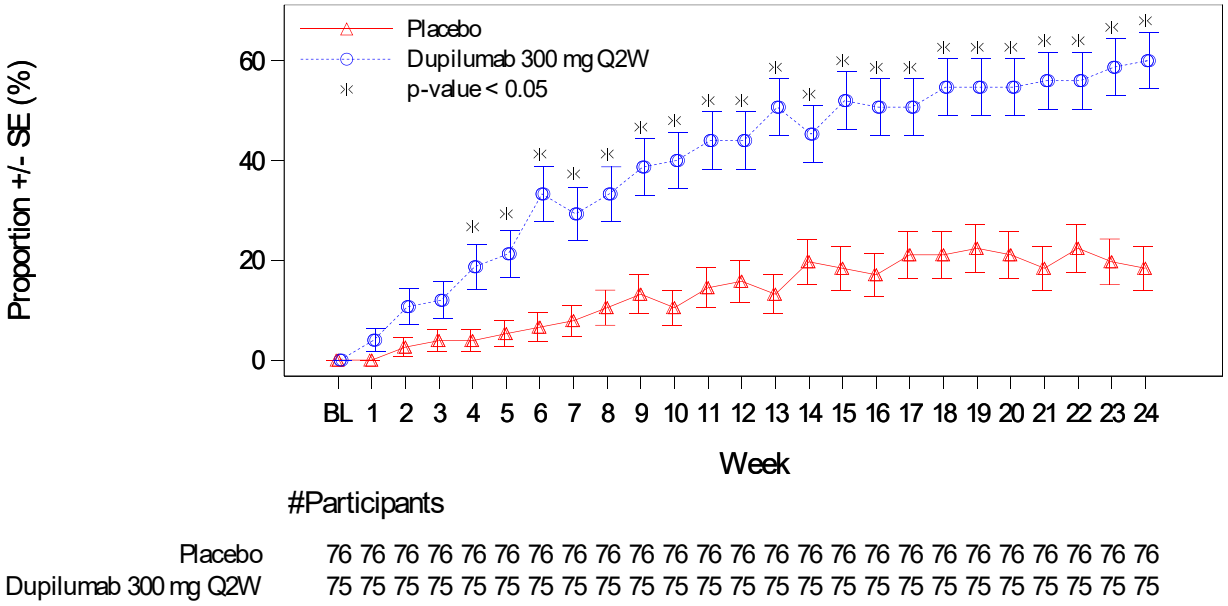


#Participants

Placebo	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_se60_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_bywk24_se60_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:17)

図 2 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459



#Participants

Placebo	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_se59_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_bywk24_se59_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:16)

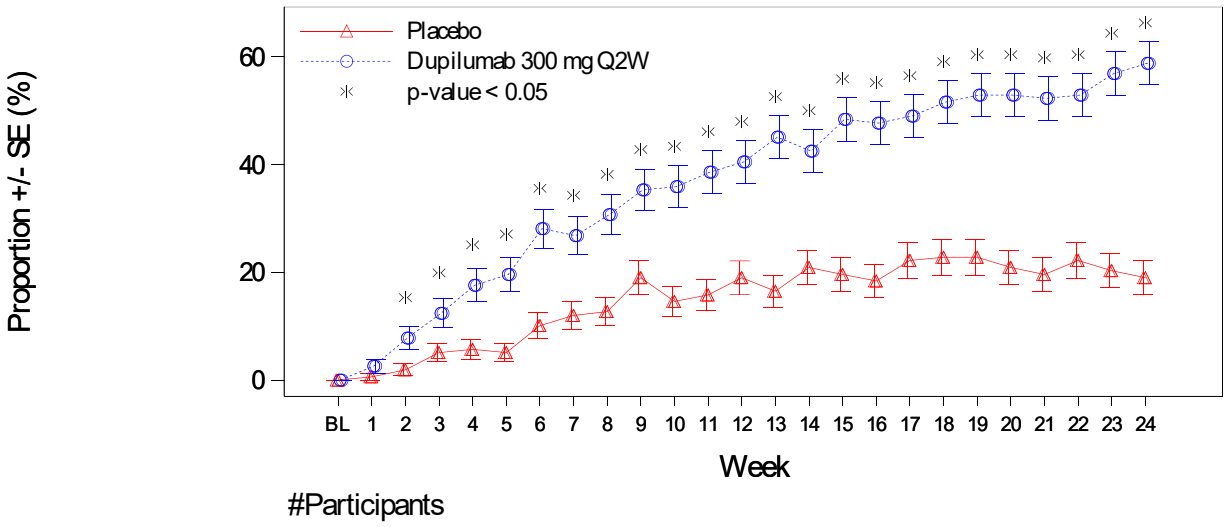
両試験で実施した補足的解析においても、主要解析と同様の結果が得られた。これらの解析は、1) 併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後に収集したデータを含めた as-observed 解析、2) 併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後のデータを打ち切り、その後のハイブリッドデータの補完を用いて行われるハイブリッド法による解析、3) 主要解析で用いた中間事象及び欠測データの取扱い方法からの逸脱に対する推定値及びその推論の頑健性を評価するために行われる tipping point 解析であった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.2.2]及び[Section 5.1.3.1.1.2]、並びに Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.2.2]及び[Section 5.1.3.1.1.2]。

併合 ITT 集団におけるそう痒の改善の結果は、個々の試験で観察された結果と同様であった（表 4）。

- デュピルマブ群では 58.8%の被験者がベースラインから Week 24 までの WI-NRS の週平均で 4 点以上の改善（減少）を達成したのに対し、プラセボ群では 19.0%であり、臨床的に意義のある名目上有意な差が認められた（名目上の $p < 0.0001$）。
- デュピルマブ群では 40.5%の被験者がベースラインから Week 12 までの WI-NRS の週平均で 4 点以上の改善（減少）を達成したのに対し、プラセボ群では 19.0%であり、臨床的に意義のある名目上有意な差が認められた（名目上の $p < 0.0001$）。

投与群間の名目上有意な差は Week 2 で最初に認められ、以降の治験薬投与期間を通して名目上の有意性が維持された。群間差は Week 24 までプラトーに達することなく漸増した（図 3 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.9]）。

図 3 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS >=4 points from baseline over time up to Week 24 - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_se_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_bywk24_se_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:15)

デュピルマブによる WI-NRS のベースラインからの変化率で評価したそう痒の早期緩和と経時的かつ継続的な改善を支持する更なるエビデンス

両試験で、デュピルマブ投与はベースラインから Week 24 までの WI-NRS スコアの変化率においてプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した。

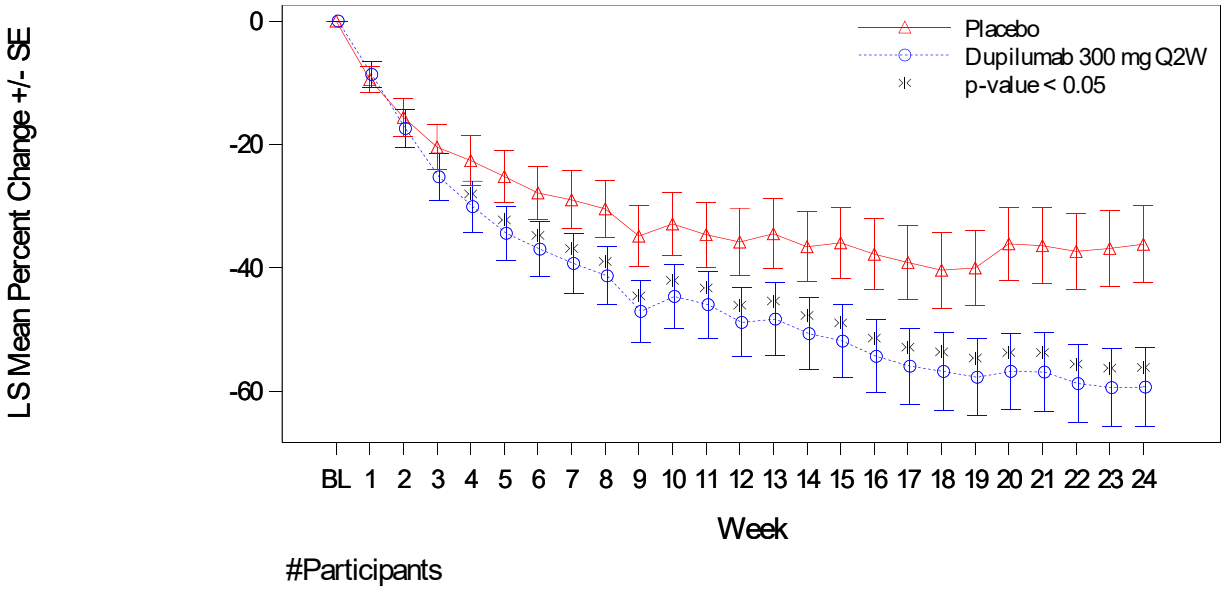
EFC16460 試験において、ベースラインの WI-NRS スコアの週平均の平均値（SD）は、デュピルマブ群（8.55［0.97］）とプラセボ群（8.50［1.04］）で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの WI-NRS スコアの週平均の変化率（調整平均）（減少は改善を示す）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意に大きかった（調整平均のプラセボ群との差：−23.16%［95% CI：−33.81%, −12.51%］、$p < 0.0001$）（表 4）。

EFC16459 試験において、ベースライン時の WI-NRS スコアの週平均は、デュピルマブ群（8.63［0.89］）とプラセボ群（8.30［1.10］）で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの WI-NRS スコアの週平均の変化率（調整平均）（減少は改善を示す）は、プラセボ群と比較してデュ

ピルマブ群で有意に大きかった（調整平均のプラセボ群との差：−26.67%［95% CI：−38.44%, −14.90%］、p < 0.0001）（表 4）。

毎日測定した WI-NRS の週平均において持続するプラセボ群との有意差（名目上の p < 0.05）が最初に認められた時点と定義した、WI-NRS のベースラインからの変化におけるデュピルマブの作用発現は、EFC16460 試験では Week 4（名目上の p = 0.0317）、EFC16459 試験では Week 3（名目上の p = 0.0417）という早期に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.3.1.3]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.3.1.4]参照）。両試験とも、群間差は以降の治験薬投与期間を通して漸増し、Week 24 で最大となった（図 4 及び図 5）。

図 4 - LS mean percent change in WI-NRS from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

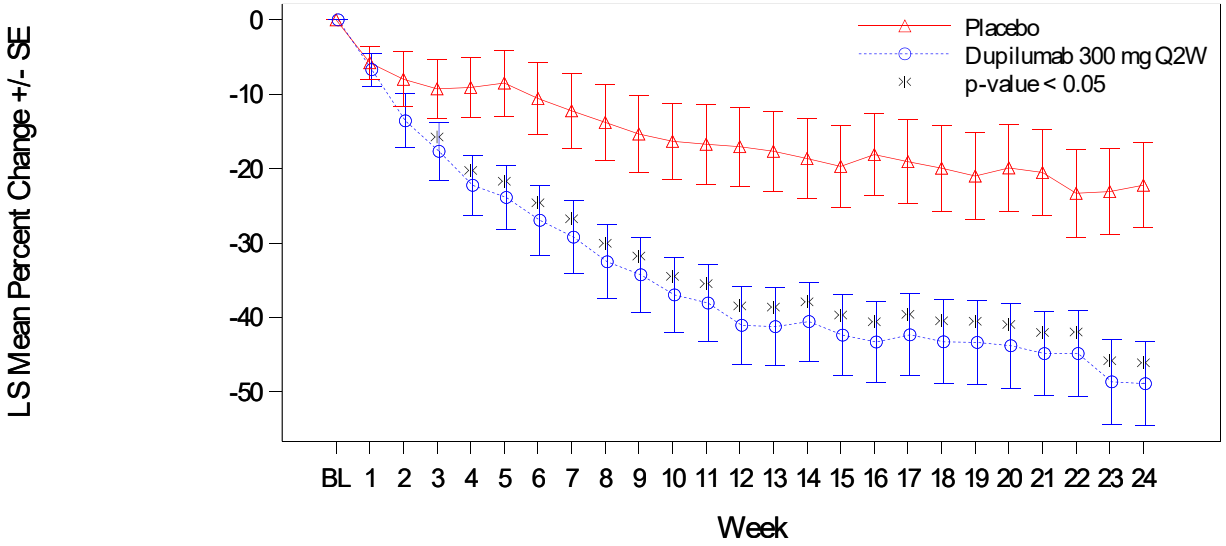


#Participants

Placebo	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_winrs_pa24_i_g_i.rtf (28OCT2021 7:49)

図 5 - LS mean percent change in WI-NRS from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459



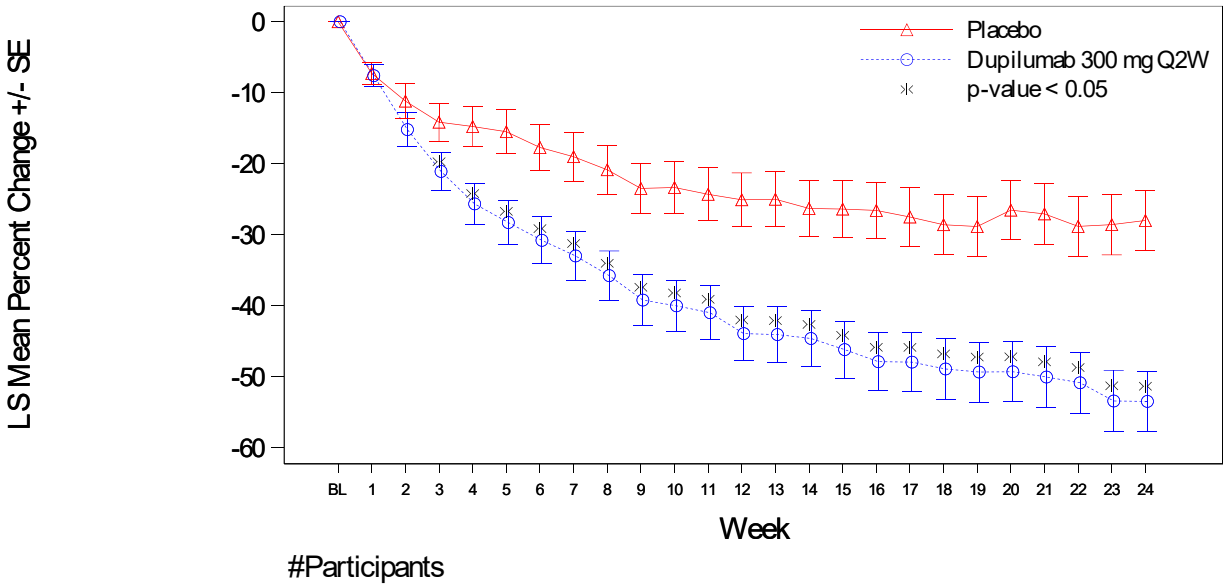
#Participants

Placebo	76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76
Dupilumab 300 mg Q2W	75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_winrs_pa24_i_g_i.rtf (11JAN2022 6:58)

併合集団の結果は、個々の試験の結果と同様であった。併合 ITT 集団において、ベースラインから Week 24 までの WI-NRS スコアの週平均の変化率（調整平均）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で大きかった（調整平均のプラセボ群との差：−25.47%［95% CI：−33.45%, −17.48%］、名目上の $p < 0.0001$）（表 4）。デュピルマブの作用発現は、Week 3 という早期にプラセボ群との名目上有意な差が認められ、治療効果は以降の治験薬投与期間を通して継続的に増大し（以降の全ての評価時点で名目上の $p < 0.05$）、Week 24 で群間差が最大となった（図 6 及び Module 2.7.3 [3.2.2.3 項]）。

図 6 - LS mean percent change from baseline in WI-NRS over time up to Week 24 - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_winrs_pa24_i_g_i.rtf (28FEB2022 10:55)

4.4.3.2　デュピルマブによる PN 皮膚病変の改善

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、IGA PN-S で評価した PN 皮膚病変の程度において統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少を示した。デュピルマブの有効性は両試験で同様であった。PN 皮膚病変の減少は、Week 12 で認められ Week 24 まで減少幅が大きくなった。

重要なこととして、デュピルマブ投与により、そう痒及び皮膚病変が同時に改善した被験者の割合が有意に増加した（4.4.3.3 項）。

4.4.3.2.1　デュピルマブによる PN 皮膚病変数の減少

デュピルマブ投与は IGA PN-S で評価した「消失」又は「ほぼ消失」の被験者の割合についてプラセボと比較して有意な上昇をもたらす

両試験において、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合（重要な副次評価項目）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意に高かった。

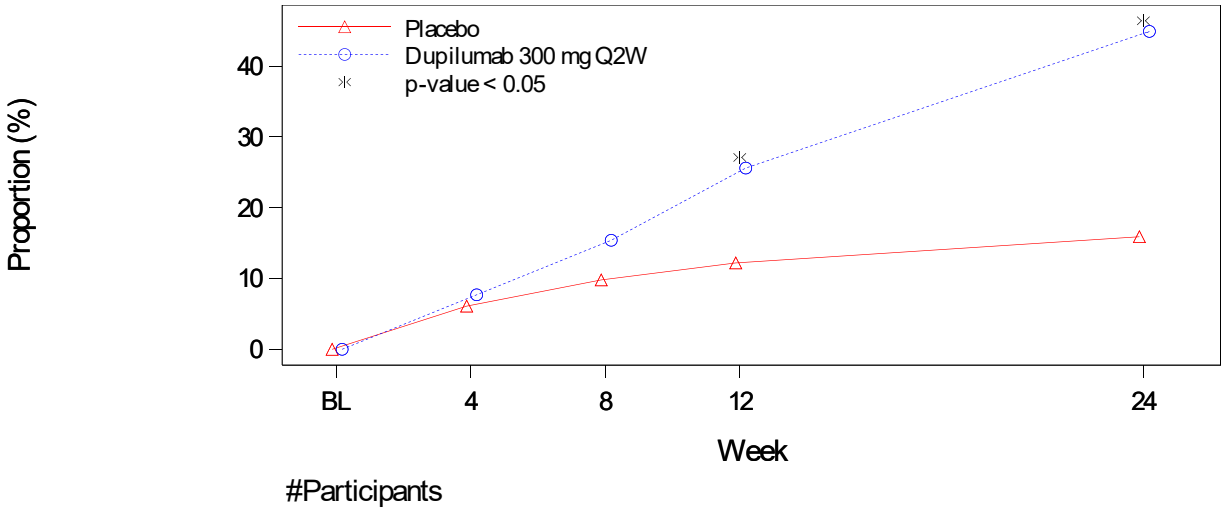
EFC16460 試験において、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、デュピルマブ群で 44.9%、プラセボ群で 15.9%であり、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（$p < 0.0001$）（表 4）。PN 皮膚病変数の減少に対する治療効果の発現は Week 12 で認められ（デ

ュピルマブ群：25.6%、プラセボ群：12.2%、p = 0.0194）、Responder 割合は Week 24 までプラトーに達することなく継続的に上昇した（図 7）。

EFC16459 試験において、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、デュピルマブ群で 48.0%、プラセボ群で 18.4%であり、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p = 0.0004）（表 4）。PN 皮膚病変数の減少に対する治療効果の発現は Week 12 に認められ（デュピルマブ群：32.0%、プラセボ群：11.8%、名目上の p = 0.0027）、Responder 割合は Week 24 までプラトーに達することなく継続的に上昇した（図 8）。

両試験で実施した補足的解析の結果、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合について、主要解析と同様の結果が得られた。これらの解析には、1) 選択した併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後のデータを含めた as-observed 解析、2) 選択した併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後のデータを打ち切り、その後のハイブリッドデータの補完を用いて行われるハイブリッド法による解析、3) 主要解析で用いた中間事象及び欠測データの取扱い方法からの逸脱に対する推定値及びその推論の頑健性を評価するために行われる tipping point 解析が含まれた（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.1.1.2]及び Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.2.2]）。

図 7 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

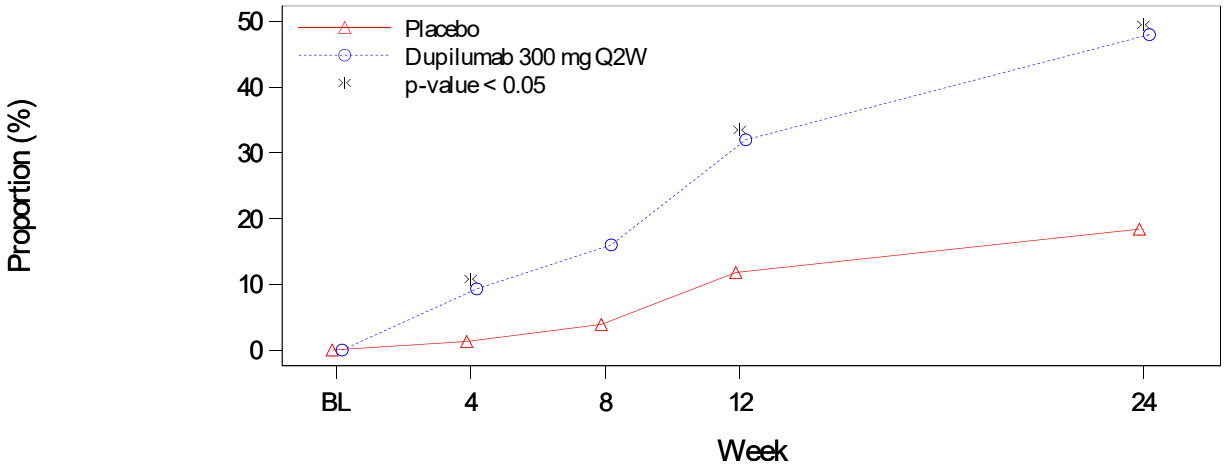


#Participants

Placebo	82	82	82	82	82
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapns_bywk24_i_g_i.rtf (28OCT2021 8:05)

図 8 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459



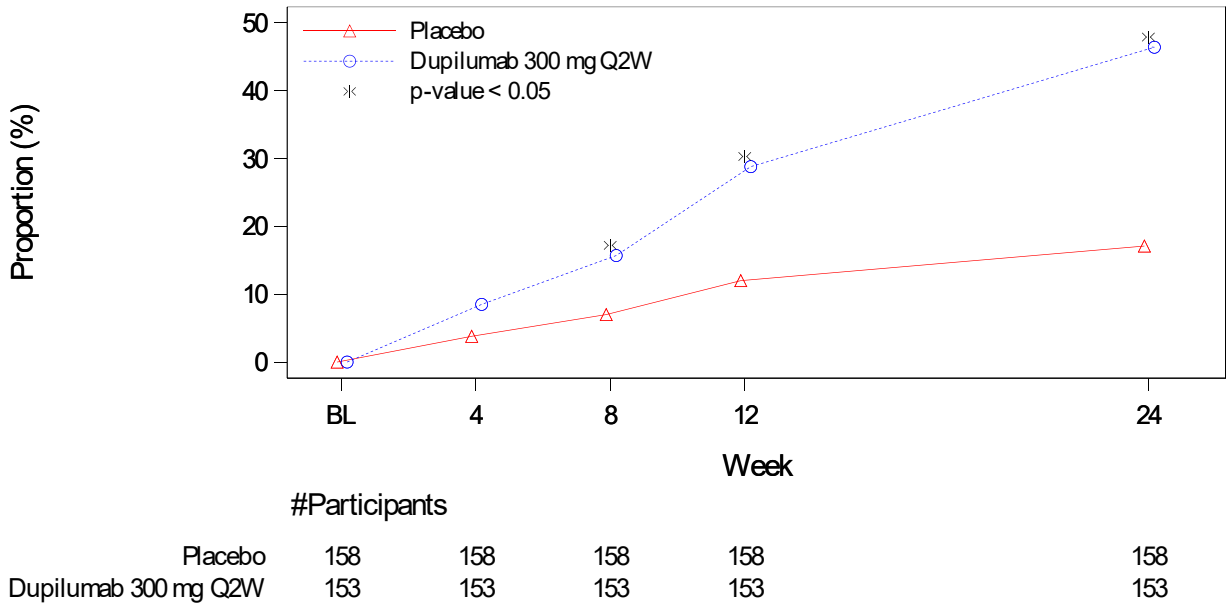
#Participants

Placebo	76	76	76	76	76
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapns_bywk24_i_g_i.rtf (11JAN2022 6:39)

併合集団における皮膚病変の改善は、個々の試験で観察された結果と同様であった。併合 ITT 集団における Week 24 で IGA PN-S スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合は、デュピルマブ群（46.4%）の方がプラセボ群（17.1%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（表 4）。PN 皮膚病変数の減少に対する治療効果の発現は Week 8 で認められ（名目上の $p = 0.0362$）、Responder 割合は Week 24 までプラトーに達することなく継続的に改善した（図 9 及び Module 2.7.3 [3.2.3.1.2 項]）。

図 9 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score by visit up to Week 24 - Pooled ITT population



#Participants

Placebo	158	158	158	158	158
Dupilumab 300 mg Q2W	153	153	153	153	153

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapns_bywk24_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:11)

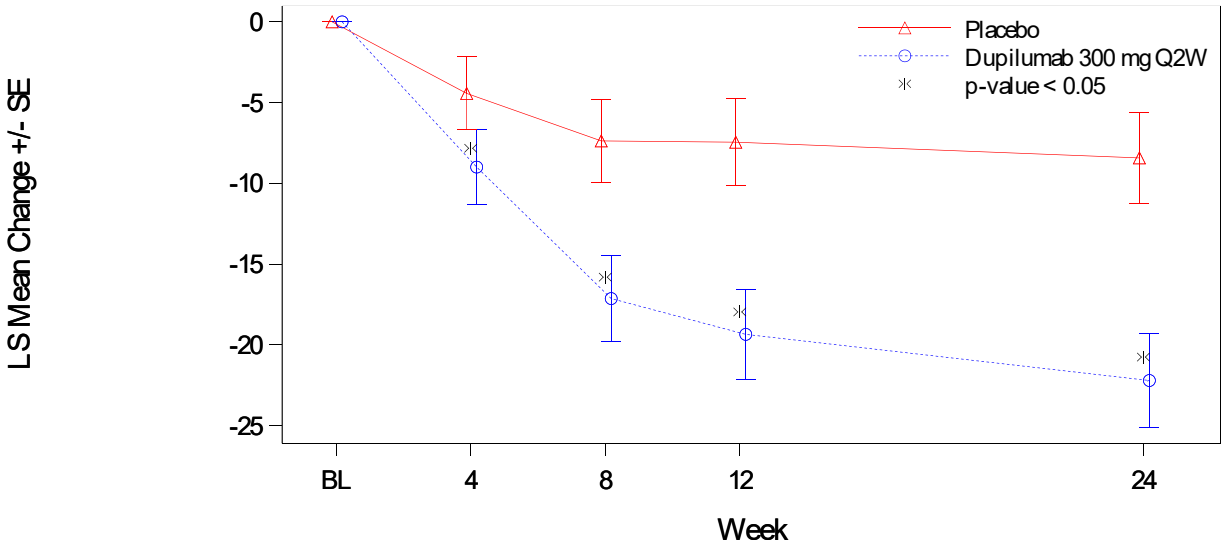
デュピルマブは改変版 PAS の項目 4 で測定した代表的な身体領域の正確な病変数を減少させる

両試験で、デュピルマブ投与は改変版 PAS の項目 4 で測定した代表的な身体領域の正確な病変数において名目上有意な減少を示した。

EFC16460 試験において、ベースラインの代表的な身体領域の皮膚病変数の平均値は、デュピルマブ群（25.6 か所）とプラセボ群（26.4 か所）で同程度であった。Week 24 でデュピルマブ群ではプラセボ群と比較して代表的な身体領域の正確な皮膚病変数の減少が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−13.78（95% CI：−18.59, −8.97）（名目上の $p < 0.0001$）であり（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.4.1]）、臨床的に意義のある群間差の閾値である 6.5 を超えていた（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。治療効果は Week 4 という早期に発現し（名目上の $p = 0.0213$）、治験薬投与期間を通じて継続的に増大した（図 10）。

EFC16459 試験において、ベースラインの代表的な身体領域の皮膚病変の平均値は、デュピルマブ群（27.0 か所）とプラセボ群（25.1 か所）で同程度であった。Week 24 でデュピルマブ群ではプラセボ群と比較して代表的な身体領域の正確な皮膚病変数の減少が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−8.59（95% CI：−13.91, −3.27）（名目上の $p = 0.0016$）であり（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.4]）、臨床的に意義のある群間差の閾値である 6.5 を超えていた。治療効果は Week 4 という早期に発現し（名目上の $p = 0.0362$）、治験薬投与期間を通して継続的に増大した（図 11）。

図 10 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

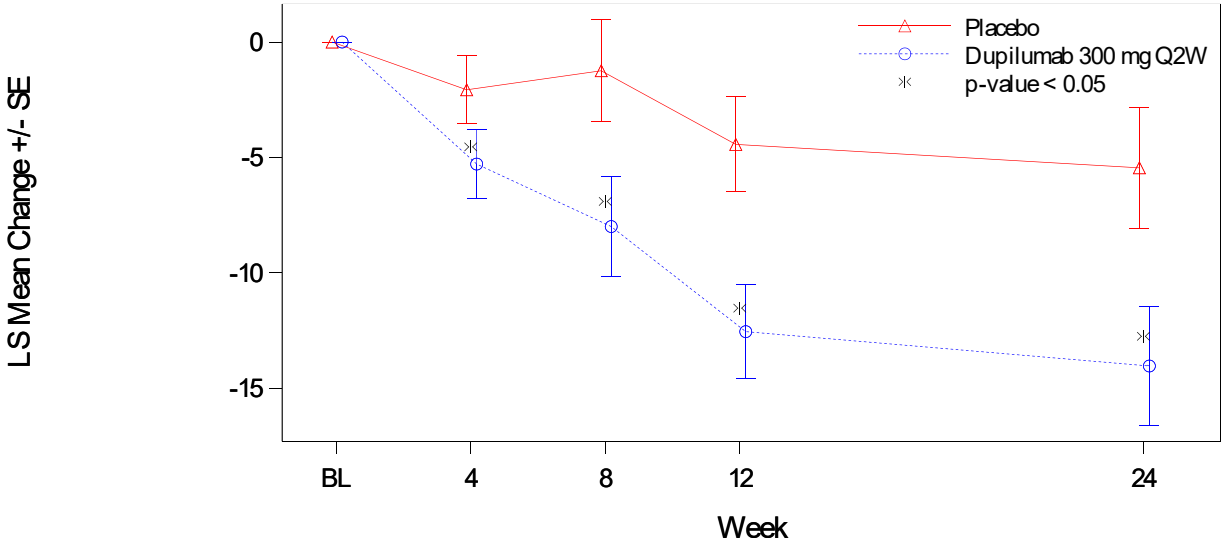


#Participants

Placebo	82	82	82	82	82
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_pas_a24_i_g_i.rtf (28OCT2021 7:52)

図 11 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459

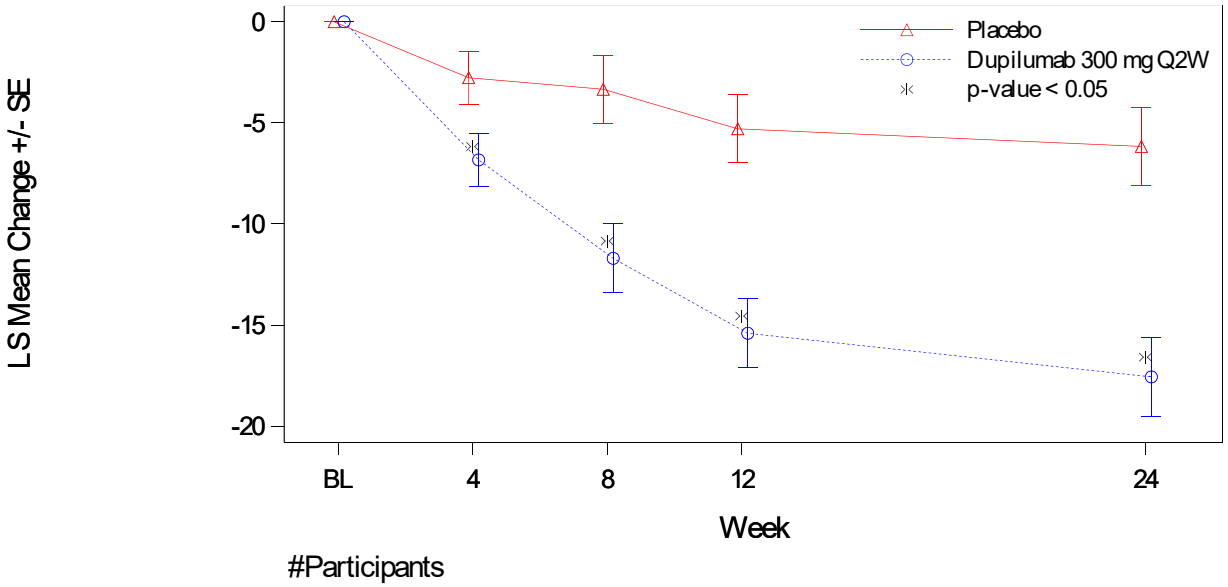


#Participants					
Placebo	75	75	75	75	75
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_pas_a24_i_g_i.rtf (11JAN2022 7:01)

併合集団における PAS で測定した代表的な身体領域の正確な皮膚病変数の減少は、個々の試験で観察された結果と同様であった。併合 ITT 集団において、ベースラインの代表的な身体領域の皮膚病変数の平均値は、デュピルマブ群（26.3 か所）とプラセボ群（25.8 か所）で同程度であった。Week 24 の代表的な身体領域の正確な皮膚病変数の減少は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群でより大きかった（ベースラインからの変化量［調整平均］のプラセボ群との差：−11.40［95% CI：−15.05, −7.75］、名目上の $p < 0.0001$）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.9]）。治療効果は、ベースライン後の最初の評価時点である Week 4 という早期に発現し（名目上の $p = 0.0012$）、治験薬投与期間終了まで漸進的な改善を示した（図 12）。

図 12 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area by visit up to Week 24 - Pooled ITT population



#Participants

Placebo	157	157	157	157	157
Dupilumab 300 mg Q2W	153	153	153	153	153

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_pas_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 11:11)

被験者内での臨床的に意義のある閾値である病変数 15 か所（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）に基づくレスポンダー解析（事後解析）の結果、個々の試験及び併合 ITT 集団において、Week 24 で代表的な身体領域の正確な皮膚病変数がベースラインから 15 以上減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（名目上の $p < 0.0001$）（Module 2.7.3 [3.2.3.2.1 項]参照）。

4.4.3.2.2 デュピルマブによる PN 病変の活動性の低下及び皮膚病変の治癒の改善

皮膚病変数において臨床的に意義のある減少が示されたことに加え、デュピルマブの投与により、客観的評価による PN 病変の活動性の低下及び治癒の改善が認められた。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は Week 12 及び Week 24 で有意に高かった。また、治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者が Week 8 という早期に高い割合で認められ、その割合は Week 24 まで継続的に上昇した。

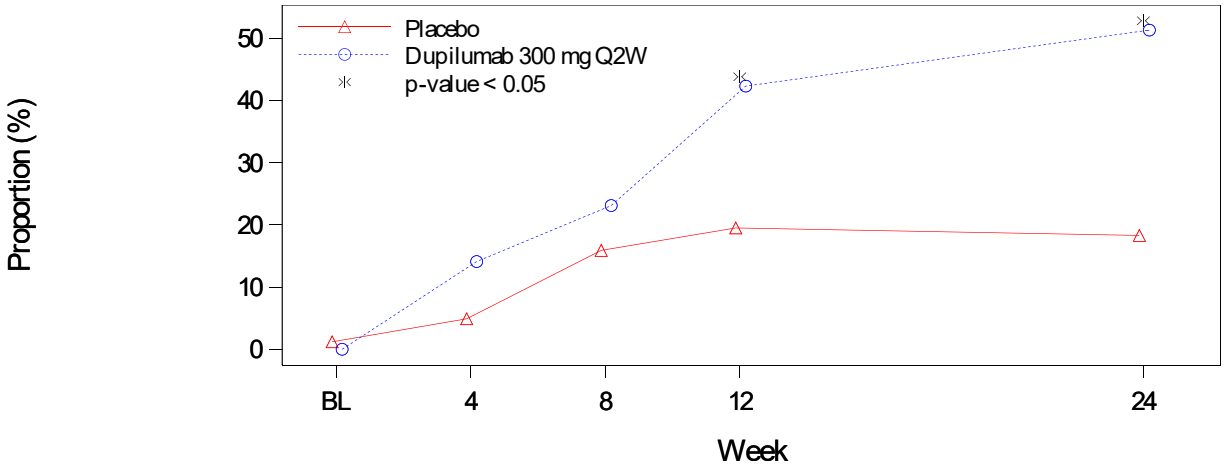
デュピルマブ投与は IGA PN-A で評価した皮膚病変が「消失」又は「ほぼ消失」であった被験者の割合についてプラセボと比較して有意な上昇をもたらす

EFC16460 試験において、ベースラインの IGA PN-A スコアが 3（中等度：多くの結節［約 26%～75%］に掻破痕又は痂皮がある）又は 4（重度：大部分の結節［約 76%～100%］に掻破痕又は痂皮が

ある）の被験者の割合は、デュピルマブ群とプラセボ群でおおむね同様であった。全体として、IGA PN-A スコア 3 が 54.1%及びスコア 4 が 41.5%であった。Week 24 でデュピルマブ群の 51.3%が IGA PN-A スコア 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成したのに対し、プラセボ群では 18.3%で、名目上有意な差が認められた（$p < 0.0001$）（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.3.2.3]）。名目上の有意差が認められた最も早い時点は Week 12（名目上の $p = 0.0004$）であり、群間差は Week 24 まで継続的に拡大した（図 13）。

EFC16459 試験では、ベースラインの IGA PN-A スコアが 3（中等度）又は 4（重度）の被験者の割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった。全体では、IGA PN-A スコア 3 が 56.0%及びスコア 4 が 39.3%であった。Week 24 で、デュピルマブ群の 60.0%が IGA PN-A スコア 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であったのに対し、プラセボ群では 19.7%であり、名目上有意な差が認められた（名目上の $p < 0.0001$）（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.3.2.4]）。名目上の有意差が認められた最も早い時点は Week 8（名目上の $p = 0.0038$）であり、群間差は Week 24 まで継続的に拡大した（図 14）。

図 13 - Proportion of participants with IGA PN-A 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

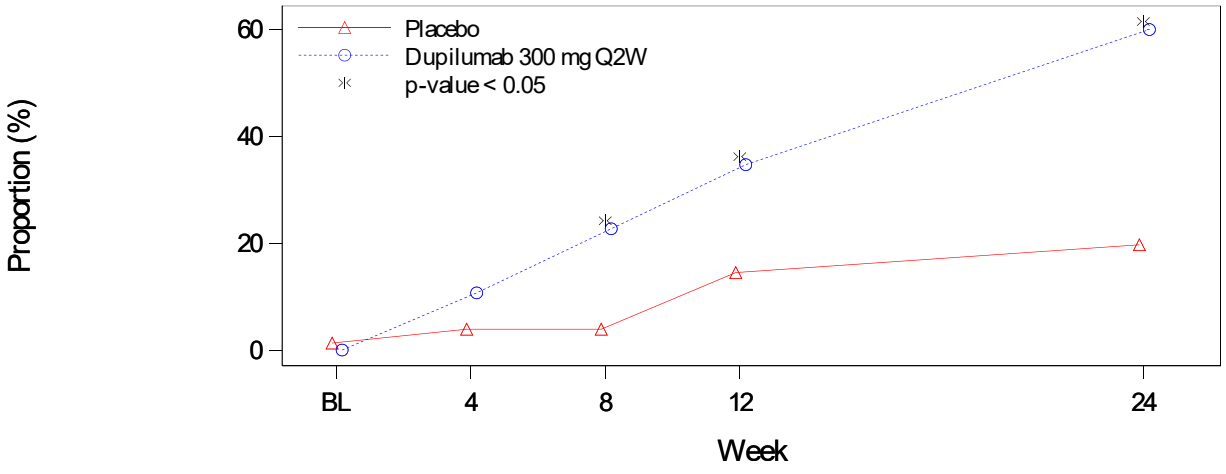


#Participants

Placebo	82	82	82	82	82
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapna_bywk24_i_g_i.rtf (28OCT2021 8:05)

図 14 - Proportion of participants with IGA PN-A 0 or 1 score by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459

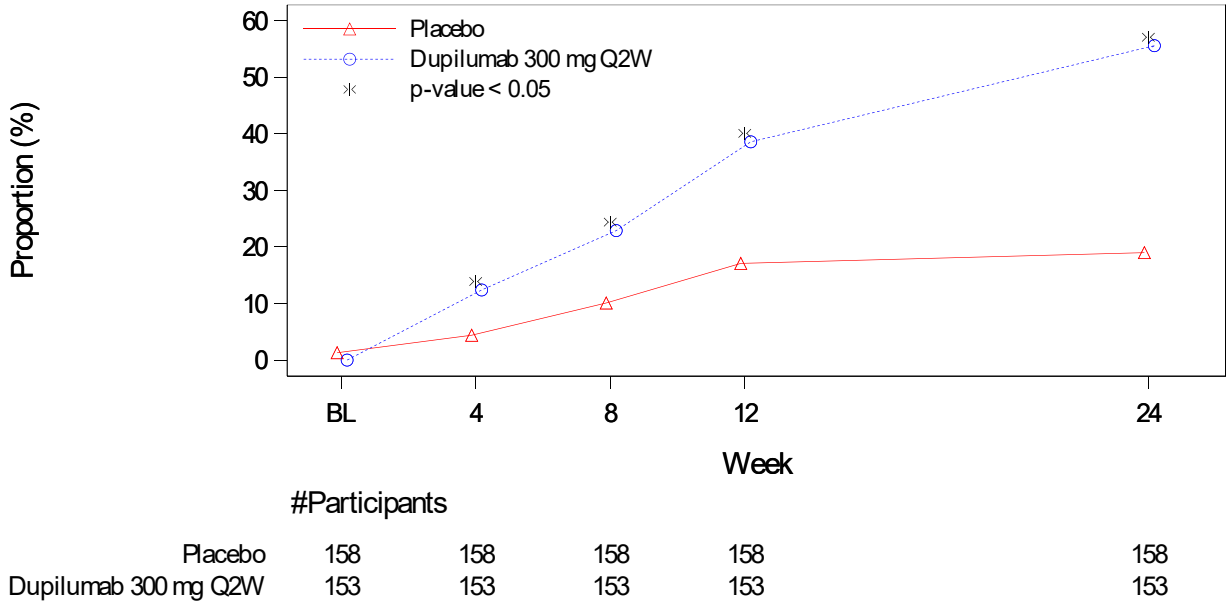


#Participants					
Placebo	76	76	76	76	76
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapna_bywk24_i_g_i.rtf (11JAN2022 6:39)

併合集団における掻破痕又は痂皮がある病変の程度の改善は、個々の試験で観察された結果と同様であった。併合 ITT 集団において、Week 24 で IGA PN-A スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合は、デュピルマブ群（55.6% ）の方がプラセボ群（19.0%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.5.1]）。治療効果はベースライン後の最初の評価時点である Week 4 という早期に名目上有意な差として速やかに表れ（名目上の $p = 0.0293$）、Week 24 までプラトーに達することなく継続的に改善した（図 15、Module 2.7.3 [3.2.4.1 項]）。

図 15 - Proportion of participants with IGA PN-A 0 or 1 score by visit up to Week 24 - Pooled ITT population



#Participants

Placebo	158	158	158	158	158
Dupilumab 300 mg Q2W	153	153	153	153	153

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapna_bywk24_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:11)

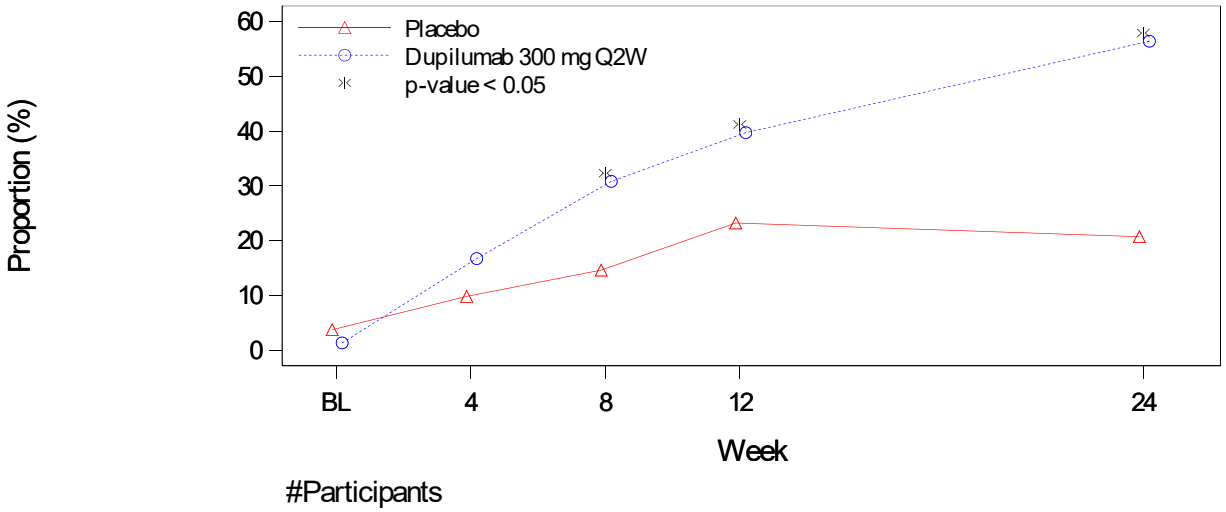
デュピルマブは治癒皮膚病変の割合を上昇させる

両試験において、デュピルマブ投与は、改変版 PAS の項目 5b で測定した治癒皮膚病変の割合に名目上有意な改善を示した。

EFC16460 試験では、ベースライン時に改変版 PAS の項目 5b で測定した治癒皮膚病変 75%以上の被験者の割合は低く、デュピルマブ群（1.3%）とプラセボ群（3.7%）で同程度であった。また、Week 24 で治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群（56.4%）の方がプラセボ群（20.7%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.4.1]）。治療効果は Week 8 という早期に認められ（名目上の $p = 0.0351$）、Week 24 まで継続的に増大した（図 16）。

EFC16459 試験では、ベースライン時に改変版 PAS の項目 5b で測定した治癒皮膚病変 75%以上の被験者の割合は低く、デュピルマブ群（1.3%）とプラセボ群（0%）で同程度であった。Week 24 で治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群（56.0%）の方がプラセボ群（15.8%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.4.1]）。治療効果は Week 4 という早期に認められ（名目上の $p = 0.0401$）、Week 24 まで継続的に増大した（図 17）。

図 16 - Proportion of participants who achieved >=75% healed skin lesions as measured by item 5b of the modified PAS by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

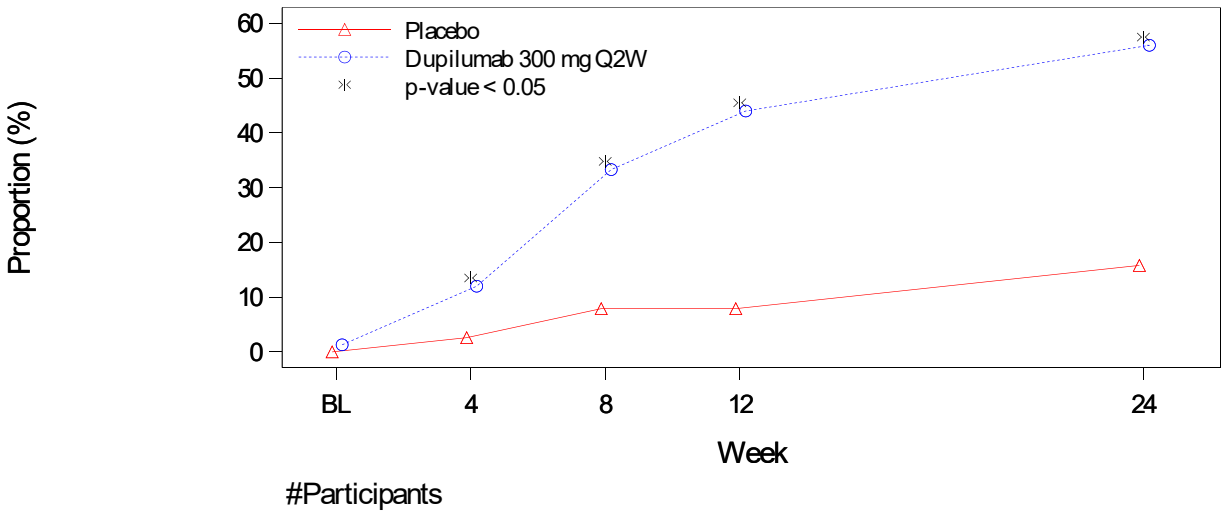


#Participants

Placebo	82	82	82	82	82
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_pas75_bywk24_i_g_i.rtf (28OCT2021 8:05)

図 17 - Proportion of participants who achieved >=75% healed skin lesions as measured by item 5b of the modified PAS by visit up to Week 24 - ITT population – Study EFC16459



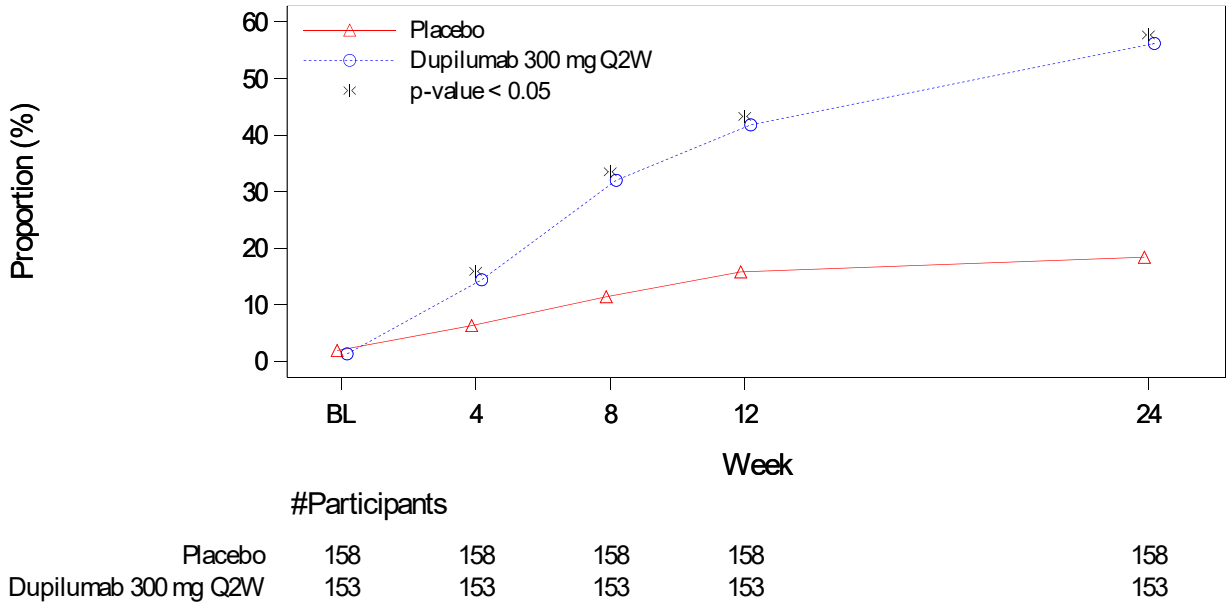
#Participants

Placebo	76	76	76	76	76
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_pas75_bywk24_i_g_i.rtf (11JAN2022 6:39)

併合集団における治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者の割合における改善は、個々の試験で観察された結果と同様であった。併合 ITT 集団において、ベースライン時に治癒皮膚病変 75%以上の被験者の割合は低く、デュピルマブ群（1.3%）とプラセボ群（1.9%）で同程度であった。また、Week 24 で治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群（56.2%）の方がプラセボ群（18.4%）と比較して高かった（名目上の $p < 0.0001$）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.1]）。治療効果は Week 4 という早期に認められ（名目上の $p = 0.0294$）、Week 24 まで継続して増大した（図 18、Module 2.7.3 [3.2.4.2 項]）。

図 18 - Proportion of participants who achieved >=75% healed skin lesions as measured by item 5b of the modified PAS by visit up to Week 24 - Pooled ITT population



#Participants

Placebo	158	158	158	158	158
Dupilumab 300 mg Q2W	153	153	153	153	153

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_pas75_bywk24_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:11)

4.4.3.3 デュピルマブによる同一評価時点でそう痒及び皮膚病変がともに改善した被験者の割合の上昇（複合評価項目の解析）

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合（複合評価項目）は、重要な副次評価項目として定義され、米国及び米国参照国に適用した階層検定手順に追加された。

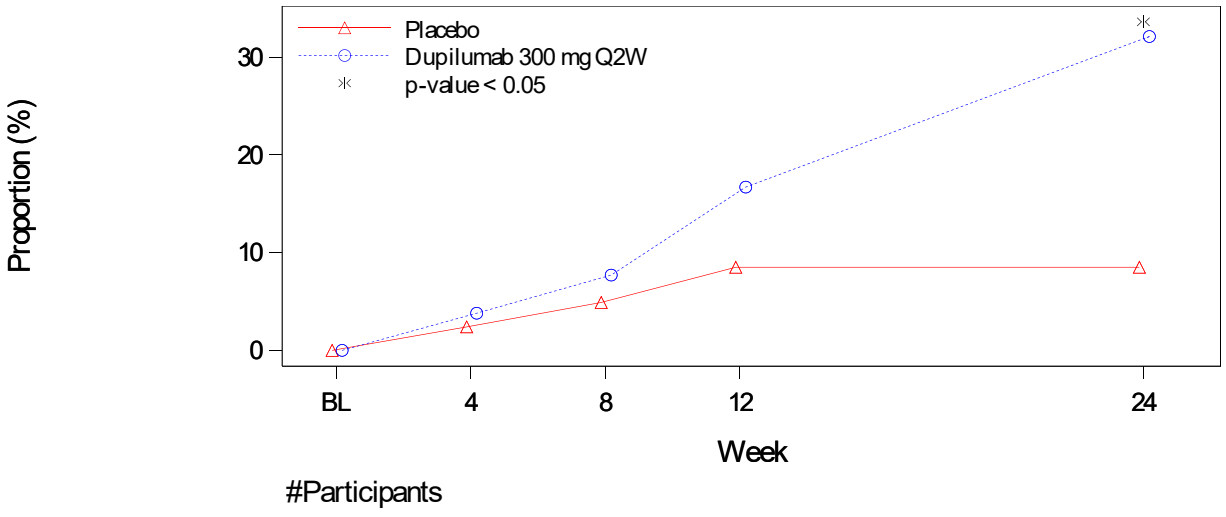
両試験において、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で有意に高かった。

EFC16460 試験において、ベースラインから Week 24 までの WI-NRS が 4 点以上改善かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、デュピルマブ群では 32.1%であり、プラセボ群の 8.5%と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p = 0.0001）（表 4）。デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して Responder 割合が経時的に上昇したが、有意差が認められたのは Week 24 のみであった（図 19）。

EFC16459 試験では、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、デュピルマブ群では 38.7%であり、プラセボ群の 9.2%と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p < 0.0001）（表 4）。デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して名目上有意に高い Responder 割合が Week 8 という早期に認められ（デュピルマブ群： 12.0%、プラセボ群：0%、名目上の p = 0.0043）、Week 24 までプラトーに達することのない改善が認められた（図 20）。

両試験で実施された as-observed 解析、ハイブリッド法による解析、tipping point 解析などの補足的解析でも、主要解析と同様の結果が得られた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.3.2]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.1.2.2]）。

図 19 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

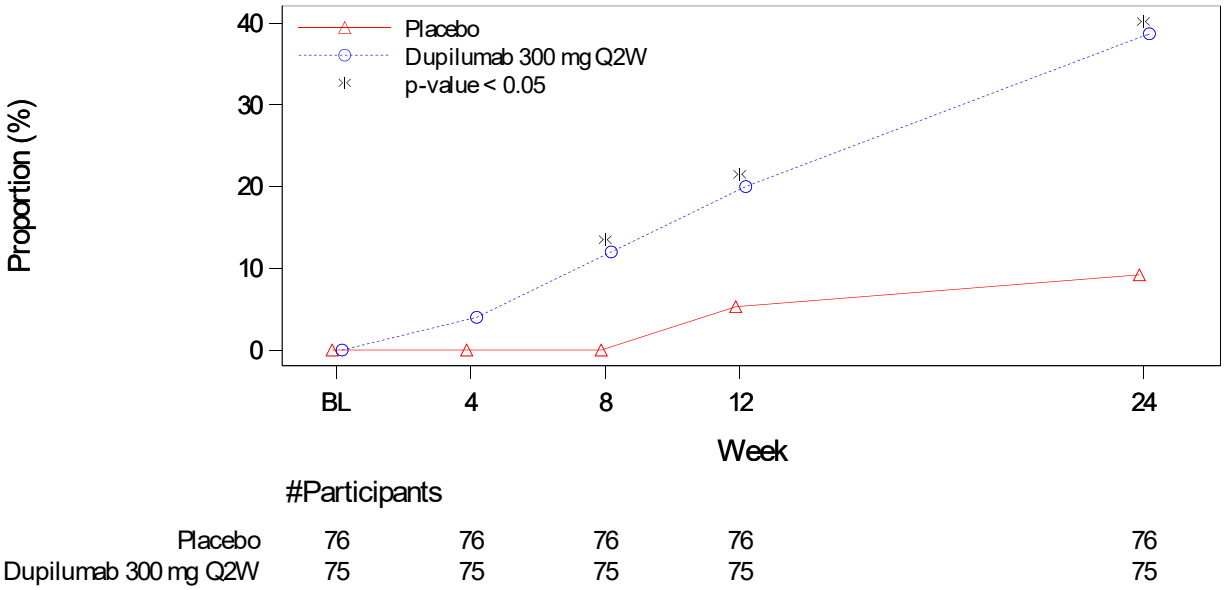


#Participants

Placebo	82	82	82	82	82
Dupilumab 300 mg Q2W	78	78	78	78	78

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_comb_bywk24_i_g_i.rtf (28OCT2021 8:05)

図 20 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459



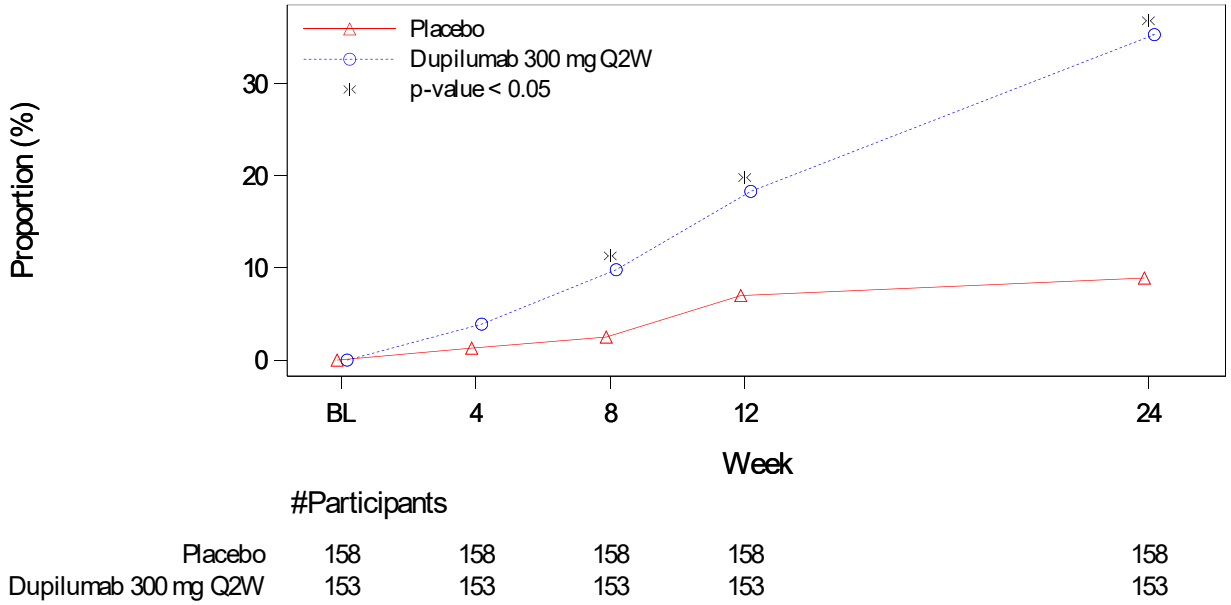
#Participants

Placebo	76	76	76	76	76
Dupilumab 300 mg Q2W	75	75	75	75	75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_comb_bywk24_i_g_i.rtf (11JAN2022 6:38)

併合集団における結果は、個々の試験で観察された結果と同様であった。併合 ITT 集団において、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、デュピルマブ群（35.3%）の方がプラセボ群（8.9%）より高かった（名目上の $p < 0.0001$）（表 4）。デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して名目上有意に高い Responder 割合が Week 8 という早期に認められ（デュピルマブ群：9.8%、プラセボ群：2.5%、名目上の $p = 0.0137$）、Week 24 までプラトーに達することのない継続的な改善が認められた（図 21、Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.4.5]）。

図 21 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 24 - Pooled ITT population



#Participants

Placebo	158	158	158	158	158
Dupilumab 300 mg Q2W	153	153	153	153	153

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_comb_bywk24_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:10)

4.4.3.4 デュピルマブによる PN 患者の生活の質及び精神的健康度の改善

4.4.3.4.1 デュピルマブによる DLQI で測定した生活の質の改善

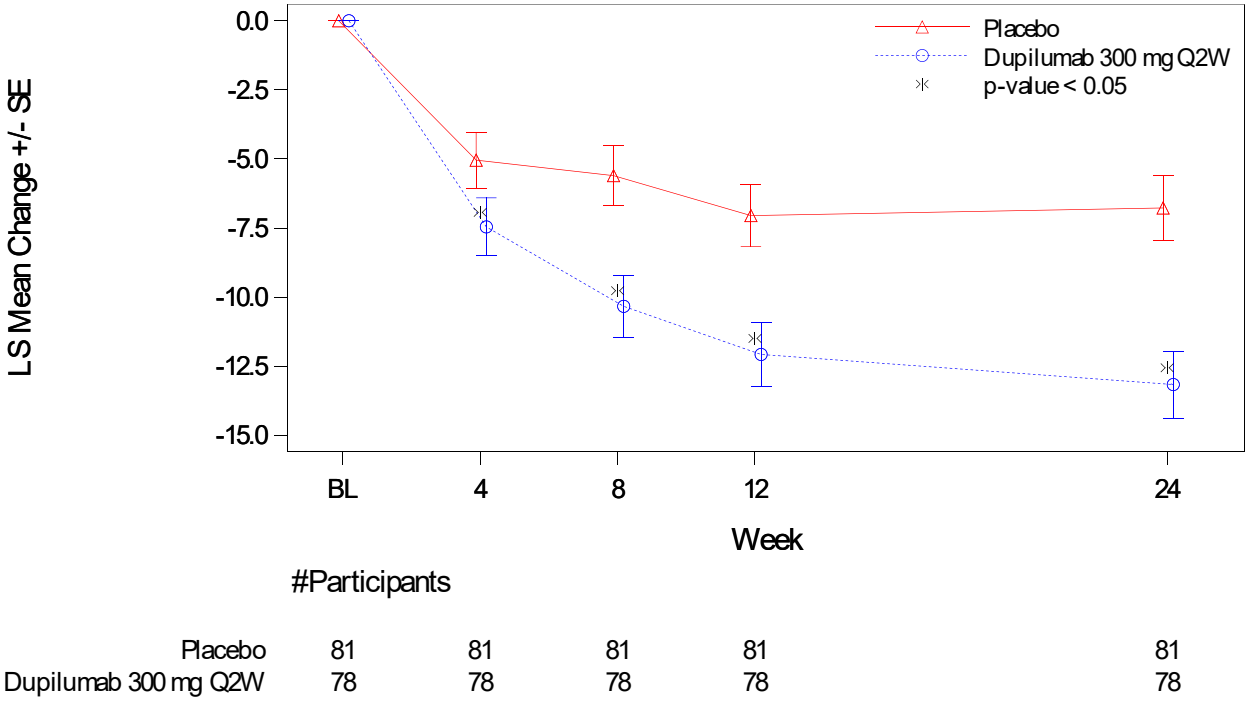
デュピルマブ投与は、2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験において、DLQI で測定した HRQoL を有意に改善し、同様の有効性を示した。

両試験において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して、Week 24 におけるベースラインからの DLQI スコアの減少で測定した HRQoL を有意に改善した。

EFC16460 試験では、ベースラインの DLQI スコアの平均値（SD）はデュピルマブ群（18.15［6.47］）とプラセボ群（18.23［6.98］）で同程度であり、生活の質（スコアの範囲：0～30）の低下を反映していた。プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、ベースラインから Week 24 までの DLQI スコアにおいて統計的に有意な減少（HRQoL の改善）が認められた。ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−6.39（95% CI：−8.42, −4.36）（$p < 0.0001$）であった（表 4）。治療効果は、ベースライン後の最初の評価時点である Week 4 という早期に認められ（名目上の $p = 0.0072$）、以降の治験薬投与期間を通して増大し、Week 24 に群間差は最大となった（図 22）。

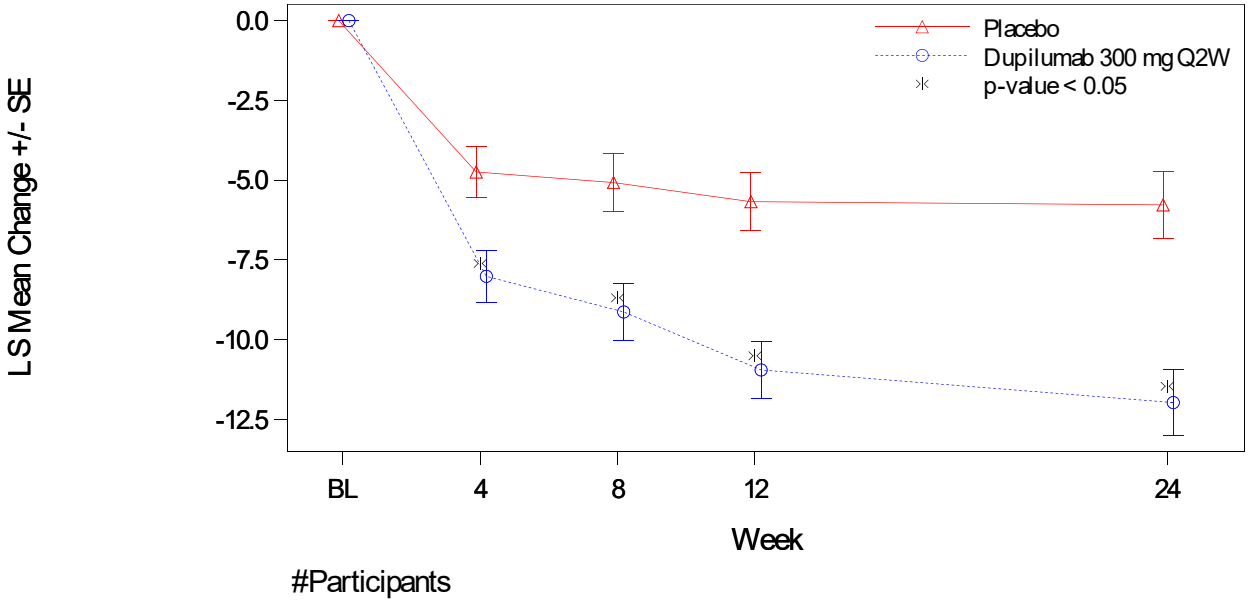
EFC16459 試験では、ベースラインの DLQI スコアの平均値（SD）はデュピルマブ群（17.81［7.06］）とプラセボ群（15.68［7.32］）で同程度であった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群ではベースラインから Week 24 までの DLQI スコアにおいて統計的に有意な減少を示し、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−6.19（95% CI：−8.34, −4.05）（$p < 0.0001$）であった（表 4）。治療効果は、Week 4 のベースライン後の最初の評価時点である Week 4 という早期に認められ（名目上の $p = 0.0001$）、以降の治験薬投与期間を通して増大し、Week 24 に群間差は最大となった（図 23）。

図 22 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_dlqi_a24_i_g_i.rtf (28OCT2021 7:50)

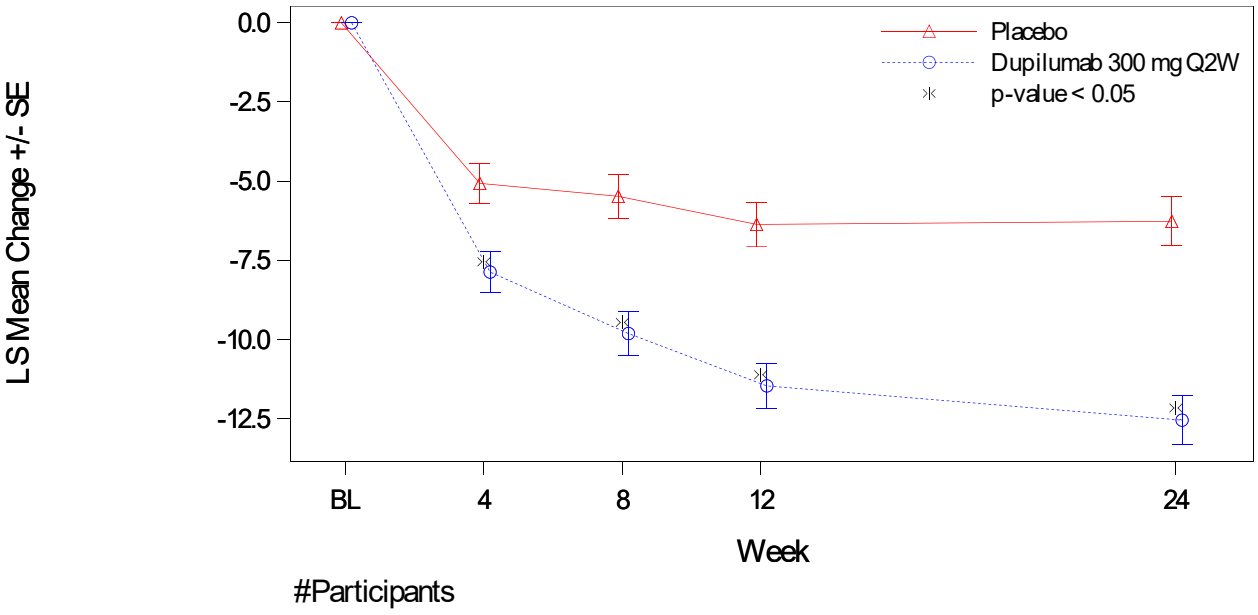
図 23 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_dlqi_a24_i_g_i.rtf (11JAN2022 6:59)

併合集団における DLQI の改善は、個々の試験で観察された結果と同様であった。併合 ITT 集団において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較してベースラインから Week 24 までの DLQI の減少で測定した HRQoL の有意な改善が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−6.29（95% CI：−7.75, −4.83］）（名目上の $p < 0.0001$）であった（表 4 及び Module 2.7.3 [3.2.5.1.1 項]）。治療効果は、ベースライン後の最初の評価時点である Week 4 という早期に認められ（名目上の $p < 0.0001$）、以降の治験薬投与期間を通して増大し、Week 24 に群間差は最大となった（図 24）。

図 24 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_dlqi_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 10:57)

4.4.3.4.2 デュピルマブによる HADS で測定した不安及び抑うつの軽減

デュピルマブ投与により、HADS で測定した不安及び抑うつスコアが減少し、EFC16460 試験及び EFC16459 試験の両試験で同様の有効性が認められた。

両試験において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して、ベースラインから Week 24 まで HADS 総スコアを改善した。

EFC16460 試験では、ベースラインの HADS 総スコアの平均値（SD）は、デュピルマブ群（16.21［7.65］）とプラセボ群（15.86［8.41］）で同程度であった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群ではベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアにおいて名目上の有意な改善が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−2.96（95% CI：−4.73, −1.19）（名目上の p = 0.0010）であった（表 4）。不安（HADS-A）及び抑うつ（HADS-D）のサブスケールスコアはいずれも、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意な改善を示した（Module 2.7.3 [表 21]）。

EC16459 試験において、ベースラインの HADS 総スコアの平均値（SD）は、デュピルマブ群（14.48［8.18］）とプラセボ群（14.35［7.99］）で同程度であった。プラセボ群と比較してデュピル

マブ群ではベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアにおいて統計的に有意な改善が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−2.60（95% CI：−4.52, −0.67）（p = 0.0082）（表 4）であった。不安（HADS-A）及び抑うつ（HADS-D）のサブスケールスコアはいずれも、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意な改善を示した（Module 2.7.3 [表 21]）。

併合 ITT 集団において、デュピルマブ投与はプラセボと比較してベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアにおいて名目上有意な改善（減少）を示し、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−2.65（95% CI：−3.96, −1.34）（名目上の p < 0.0001）であった（表 4）。また、不安（HADS-A）及び抑うつ（HADS-D）のサブスケールスコアも、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意に改善した（Module 2.7.3 [3.2.5.2.1 項]）。

併合 ITT 集団において、被験者の 58.9%はベースラインの HADS-A スコアが 8 以上であった。ベースラインの HADS-A サブスケールスコアが 8 以上であった被験者のうち、Week 24 で HADS-A スコア 8 未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群（23.1%）と比較してデュピルマブ群（51.6%）で高かった（名目上の p = 0.0001）。また、被験者の 37.2%はベースラインの HADS-D スコアが 8 以上であった。ベースラインの HADS-D サブスケールスコアが 8 以上の被験者のうち、Week 24 で HADS-D スコア 8 未満を達成した被験者の割合は、プラセボ群（25.4%）と比較してデュピルマブ群（53.6%）で高かった（名目上の p = 0.0014）（Module 2.7.3 [3.2.5.2.2 項]）。

4.4.3.5 デュピルマブによる PN に関連する症状（皮膚疼痛）の改善

4.4.3.5.1 デュピルマブによる PN に関連する皮膚疼痛の重症度の軽減

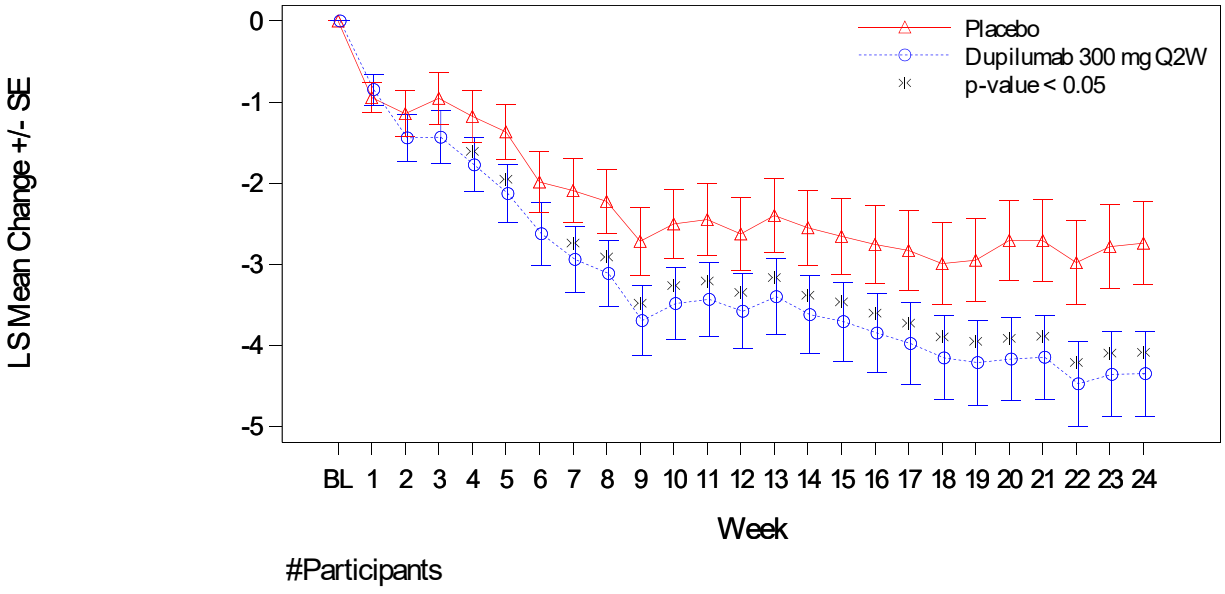
両試験において、デュピルマブ投与被験者では、プラセボ投与被験者と比較して、最悪の皮膚疼痛 NRS で評価した皮膚疼痛レベルが低下した。

EFC16460 試験では、ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均は、デュピルマブ群（7.32［2.43］）とプラセボ群（7.15［2.46］）で同程度であり、被験者が重度の皮膚疼痛を有していることが示唆された。デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインから Week 24 までの最悪の皮膚疼痛 NRS スコアの週平均において統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は−1.61（95% CI：−2.49, −0.73）（p = 0.0003）であり（表 4）、臨床的に意義のある群間差の閾値である 1.5 を超えていた（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。治療効果は Week 7 という早期から認められ（名目上の p = 0.0131）、以降の治験薬投与期間を通して増大し、Week 24 に群間差は最大となった（図 25、Module 5.3.5.1 EFC16460 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.12.2]）。

EFC16459 試験では、ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均はデュピルマブ群（7.17［2.49］）とプラセボ群（7.16［2.25］）で同程度であり、被験者が重度の皮膚疼痛を有していることが示唆された。デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインから Week 24 までの最悪の皮膚疼痛 NRS スコアの週平均において統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変

化量（調整平均）のプラセボ群との差は−2.17（95% CI：−3.07, −1.28）（p < 0.0001）であり（表 4）、臨床的に意義のある群間差の閾値である 1.5 を超えていた（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。治療効果は Week 3 という早期から認められ（名目上の p = 0.0132）、以降の治験薬投与期間を通して増大し、Week 24 に群間差は最大となった（図 26、Module 5.3.5.1 EFC16459 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.12.2]）。

図 25 - LS mean change from baseline in Skin Pain-NRS over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460

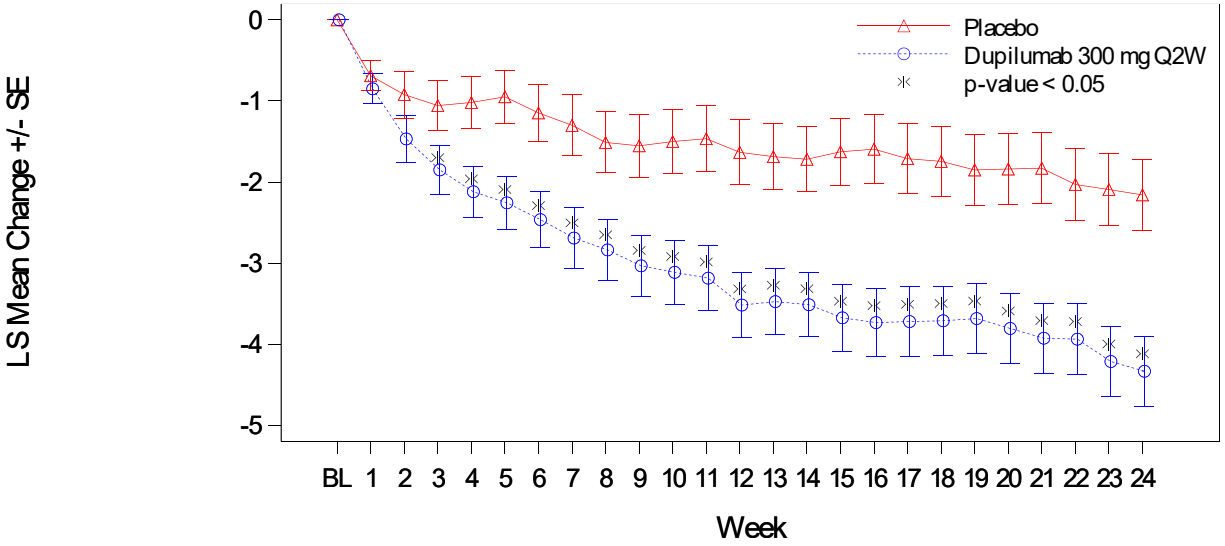


#Participants

Placebo	82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82 82
Dupilumab 300 mg Q2W	78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78 78

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_pain_a24_i_g_i.rtf (28OCT2021 7:51)

図 26 - LS mean change from baseline in Skin Pain-NRS over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459



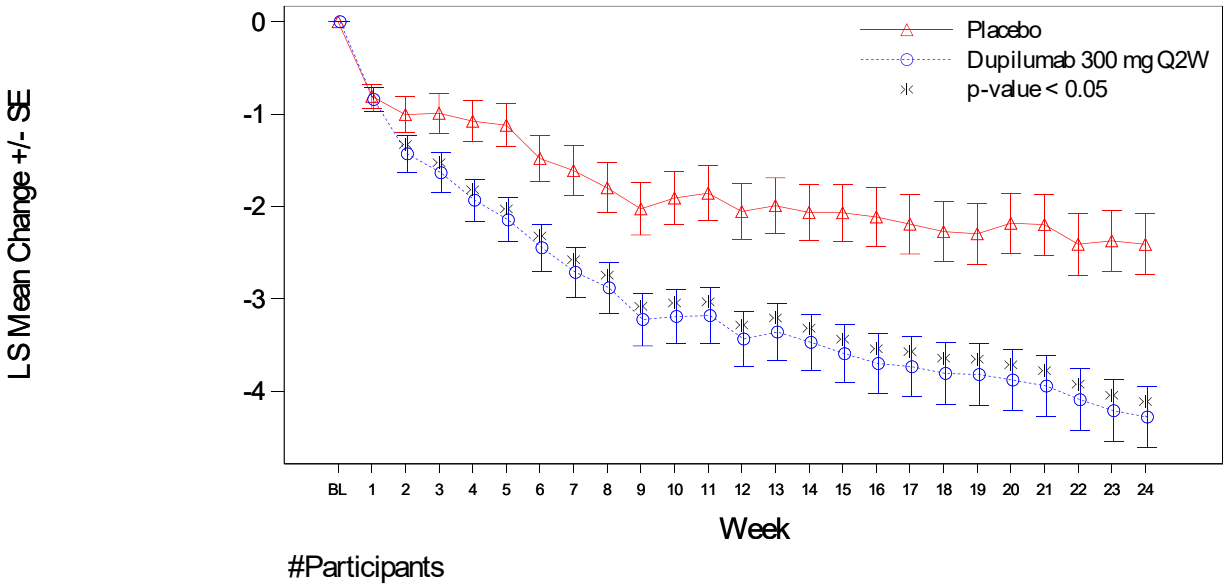
#Participants

Placebo	76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76 76
Dupilumab 300 mg Q2W	75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_pain_a24_i_g_i.rtf (11JAN2022 7:00)

併合集団における最悪の皮膚疼痛の改善は、個々の試験で観察された結果と同様であった。併合 ITT 集団において、デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して、ベースラインから Week 24 までの最悪の皮膚疼痛 NRS スコアの週平均において名目上の有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）の差は−1.87（95% CI：−2.50, −1.25）（名目上の $p < 0.0001$）であり（表 4）、これは臨床的に意義のある群間差の閾値である 1.5 を超えていた（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。治療効果は Week 2 という早期から認められ（名目上の $p = 0.0259$）、以降の治験薬投与期間を通して増大し、Week 24 で群間差が最大となった（図 27、Module 2.7.3 [3.2.6.1.2 項]）。

図 27 - LS mean change from baseline in Skin Pain-NRS over time up to Week 24 - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_pain_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 11:07)

皮膚疼痛 NRS の臨床的に意義のある患者内変動を示す閾値である 4.0（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）に基づき、レスポンダー解析（事後解析）を実施した。両試験及び併合 ITT 集団において、ベースラインから Week 24 までに皮膚疼痛 NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（EFC16460 試験：デュピルマブ群 47.4%及びプラセボ群 19.5%［名目上の $p < 0.0001$］、EFC16459 試験：デュピルマブ群 52.0%及びプラセボ群 22.4%［名目上の $p = 0.0003$］、併合 ITT 集団：デュピルマブ群 49.7%及びプラセボ群 20.9%［名目上の $p < 0.0001$］）（Module 2.7.3 [3.2.6.1.3 項]）。

4.4.3.5.2 PN に関連する睡眠の質の低下に対する有効性

EFC16459 試験及び併合集団では、ベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS スコアの週平均の増加により、被験者の睡眠の質の向上がプラセボ群と比較して認められたが、EFC16460 試験では統計的に有意な差は認められなかった。

EFC16460 試験では、ベースラインの睡眠 NRS スコアの週平均の平均値（SD）は、デュピルマブ群（4.37［2.33］）とプラセボ群（4.20［2.48］）で同程度であった。デュピルマブ群におけるベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS スコアの週平均で測定した被験者の睡眠の質は、プラセボ群と比較して改善傾向を示したが、統計的に有意な差は認められなかった。睡眠 NRS スコアのベースラ

インから Week 24 までの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は 0.54（95% CI：−0.22, 1.30）（p = 0.1658）であった（表 4）。

EFC16459 試験において、ベースラインの睡眠 NRS スコアの週平均の平均値（SD）は、デュピルマブ群（4.39［2.44］）とプラセボ群（4.25［2.24］）で同程度であった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群でベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS スコアの週平均の増加（改善）が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は 1.44（95% CI：0.75, 2.13）（名目上の p < 0.0001）であった（表 4）。

併合 ITT 集団の結果は、EFC16459 試験で観察された結果と同様であった。ベースラインの睡眠 NRS スコアの週平均は、デュピルマブ群（4.38［2.38］）とプラセボ群（4.22［2.36］）で同程度であった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群でベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS スコアの週平均の増加（改善を示す）が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は 0.99（95% CI：0.47, 1.50）（名目上の p = 0.0002）であった（表 4）。

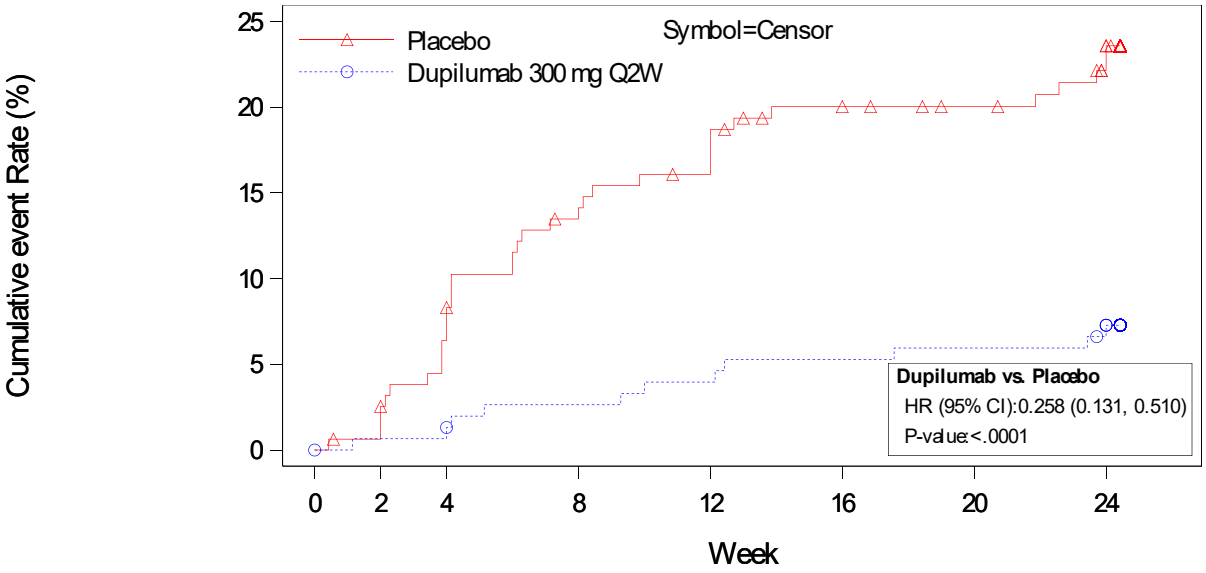
4.4.3.6 デュピルマブによる PN に対する救済薬、全身性免疫抑制薬、その他の全身性治療薬の使用の減少

デュピルマブ投与により、24 週間の治験薬投与期間を通して、PN に対する救済薬、免疫抑制薬、全身性神経調節薬又は療法の必要性は減少した。

両試験において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して 24 週間の治験薬投与期間中の併用禁止薬／療法又は救済薬の必要性を減少させた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.4.3]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.4.3]）。

併合 ITT 集団において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して 24 週間の治験薬投与期間中に high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI の救済薬を必要とした被験者の割合を減少させた（デュピルマブ群：7.2%、プラセボ群：22.8%、HR：0.258［95% CI：0.131, 0.510］、名目上の p < 0.0001）（図 28 及び Module 2.7.3 [3.2.7 項]）。

図 28 - Kaplan-Meier curve of time to first use of high potency or superpotent TCS or TCI concomitant rescue medication that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Pooled ITT population



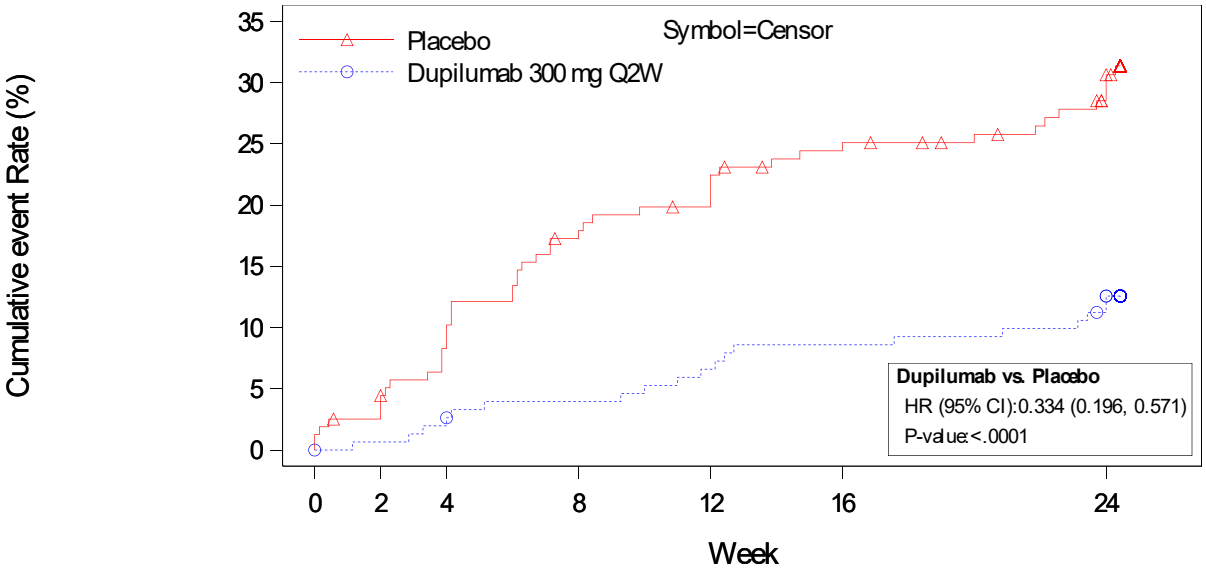
Number at Risk

Placebo	158	156	146	133	128	119	115	108
Dupilumab 300 mg Q2W	153	151	151	147	145	143	142	140

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_km_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_tcs_tci_i_g_i.rtf (01MAR2022 6:59)

併合 ITT 集団において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して 24 週間の治験薬投与期間中に併用禁止薬／療法又は救済薬（PN の再燃に対して一般的に使用される薬剤／療法）を必要とした被験者の割合を減少させた（デュピルマブ群：12.4%、プラセボ群：30.4%、HR：0.334［95% CI：0.196, 0.571］、名目上の $p < 0.0001$）（図 29 及び Module 2.7.3 [3.2.7 項]）。

図 29 - Kaplan-Meier curve of time to first use of concomitant prohibited medications/procedures and/or rescue medications that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Pooled ITT population



Number at Risk

Placebo	158	153	143	128	123	114	101
Dupilumab 300 mg Q2W	153	151	149	145	141	138	133

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_km_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_med_i_g_i.rtf (01MAR2022 6:59)

4.4.4 アトピーの既往の有無別の有効性

そう痒及び皮膚病変の評価項目におけるデュピルマブ投与のベネフィットは、アトピーの既往の有無にかかわらず同様に認められ、両部分集団で認められた治療効果は全体集団で認められた効果と類似していた。

併合 ITT 集団では、被験者の 43.4%はアトピーの既往（AD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻炎結膜炎、喘息、食物アレルギー、好酸球性食道炎など）を有していた。

アトピーの既往の有無にかかわらず、ベースラインから Week 12 及び Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合で評価したそう痒に対するデュピルマブの改善効果は、PN の全体集団で認められた効果と同様であった。また、アトピー型及び非アトピー型の両部分集団において、Week 12 及び Week 24 で IGA PN-S スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合で評価した PN 皮膚病変に対するデュピルマブの治療効果は、PN の全体集団で認められた効果と同様であった。さらに、アトピー型及び非アトピー型の両部分集団において、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS の週平均が 4 点以上改善（減少）かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は

1 であった被験者の割合で評価した同一被験者内でのそう痒及び PN 皮膚病変に対するデュピルマブの改善効果は、PN の全体集団で認められた効果と同様であった（表 5）。

アトピー型及び非アトピー型の両部分集団において、皮膚疼痛 NRS、睡眠 NRS、DLQI、及び HADS でそれぞれ評価した、皮膚疼痛、睡眠、HRQoL、及び精神的健康度の改善に対するデュピルマブの治療効果は、PN の全体集団で認められた効果と同様であった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.1.2]）。

アトピーの既往の有無にかかわらず PN の全体集団と同様の治療上のベネフィットが観察され、このことは、2 型炎症が PN の発生機序の根底にある役割を果たしており、アトピー性の基礎疾患の有無にかかわらず、2 型炎症を全身的に標的とすることが有効であることを裏付けている。

表 5 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints by history of atopy - Pooled ITT population

Parameter	Atopic				Non-atopic				Overall			
	Placebo[a] (N=68)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=67)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=90)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=86)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=153)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	14 (20.6%)	39 (58.2%)	38.4% (22.34%, 54.42%)	<.0001	16 (17.8%)	51 (59.3%)	45.9% (33.16%, 58.72%)	<.0001	30 (19.0%)	90 (58.8%)	42.7% (32.60%, 52.71%)	<.0001
Odds ratio			5.3 (2.23, 12.66)				10.9 (4.35, 27.47)				7.6 (4.03, 14.24)	
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 12	12 (17.6%)	29 (43.3%)	27.1% (11.87%, 42.36%)	0.0011	18 (20.0%)	33 (38.4%)	19.4% (5.40%, 33.37%)	0.0066	30 (19.0%)	62 (40.5%)	22.7% (12.40%, 33.08%)	<.0001
Odds ratio			4.1 (1.66, 10.08)				2.6 (1.25, 5.26)				3.1 (1.77, 5.43)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	11 (16.2%)	35 (52.2%)	32.1% (15.99%, 48.21%)	0.0003	16 (17.8%)	36 (41.9%)	27.7% (14.16%, 41.14%)	0.0001	27 (17.1%)	71 (46.4%)	29.6% (19.22%, 39.94%)	<.0001
Odds ratio			4.3 (1.92, 9.65)				4.2 (1.93, 8.95)				4.2 (2.42, 7.37)	
Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24 and an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	5 (7.4%)	25 (37.3%)	28.2% (14.53%, 41.93%)	0.0003	9 (10.0%)	29 (33.7%)	26.9% (14.86%, 38.92%)	<.0001	14 (8.9%)	54 (35.3%)	27.5% (18.43%, 36.51%)	<.0001
Odds ratio			6.5 (2.09, 20.45)				6.4 (2.37, 17.29)				6.5 (3.05, 13.67)	

WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; CI: confidence interval.

a Values presented are number and percent of responders.

b CMH response rate difference and odds ratio.

c Nominal p-values. No hierarchical testing procedure for pooled data.

Note: A low score indicates good outcome for WI-NRS (range 0-10) and IGA PN-S (range 0-4), IGA PN-A (range 0-4).

Atopic comorbidity history in this study was pre-defined in the eCRF and was defined as a history of atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic rhinoconjunctivitis, asthma, food allergy, or eosinophilic esophagitis

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_sum_endpo_stra_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_endpo_stra_key_i_t_i.rtf (01MAR2022 2:32)

4.4.5 TCS 又は TCI の安定的使用の有無別の有効性

そう痒及び皮膚病変の評価項目におけるデュピルマブ投与のベネフィットは、TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず、治験期間を通して被験者全体で同様に認められ、全般的な傾向として TCS 又は TCI を使用した被験者でデュピルマブの治療効果が増大していた。

併合 ITT 集団において、182 名（58.5%）が治験薬投与期間中に low から medium potency の TCS 又は TCI を安定的に併用していた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 3.2.3]）。

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善した被験者の割合で評価したそう痒の改善におけるデュピルマブ投与のベネフィットの傾向は、TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず認められ、TCS 又は TCI を使用していた被験者で治療効果が数値的に大きかった。Week 12 で WI-NRS が 4 点以上改善した被験者の割合は、TCS 又は TCI を安定的に使用していなかった被験者では名目上有意な差は認められなかったが（$p = 0.0869$）、TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者では名目上有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。重要なことは、デュピルマブ群の Responder 割合は、TCS 又は TCI を使用していなかった被験者（38.7%）と TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者（41.8%）で類似していたことである。これらの結果は、デュピルマブが TCS 又は TCI の使用の有無にかかわらず Week 12 のそう痒の軽減に効果があること、また、TCS 又は TCI を安定的に使用していなかった被験者で名目上の有意差が認められなかったことは、この部分集団でプラセボ群の Responder 割合が高かったためであることを示唆している。

Week 24 で IGA PN-S スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合で評価した PN 皮膚病変の改善におけるデュピルマブ投与のベネフィットの傾向は、TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず見られ、治療効果は TCS 又は TCI を使用していた被験者で数値的に大きいことが示された。ベースラインから Week 24 までに WI-NRS の週平均の 4 点以上改善（減少）かつ Week 24 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合で評価した同一被験者内のそう痒と PN 皮膚病変の改善においても、デュピルマブ投与のベネフィットの傾向は TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず見られ、治療効果は TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者で数値的に大きいことが示された（表 6）。

DLQI、皮膚疼痛 NRS、及び HADS でそれぞれ評価した、HRQoL、皮膚疼痛、精神的健康度の改善において、TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず、デュピルマブ投与のベネフィットに一定の傾向が見られ、治療効果は TCS 又は TCI の安定的に使用していた被験者で数値的に大きいことが示された（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.1.3]）。

デュピルマブ投与のベネフィットは TCS 又は TCI の安定的使用の有無別部分集団のいずれにおいても認められたことから、デュピルマブは TCS 又は TCI の併用、非併用にかかわらず使用可能であることが裏付けられた。

表 6 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints by stable use of TCS/TCI - Pooled ITT population

Parameter	Stable use of TCS/TCI(Yes)				Stable use of TCS/TCI(No)				Overall			
	Placebo[a] (N=91)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=91)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=67)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=62)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=153)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	12 (13.2%)	54 (59.3%)	45.7% (33.46%, 57.95%)	<.0001	18 (26.9%)	36 (58.1%)	38.2% (21.13%, 55.26%)	<.0001	30 (19.0%)	90 (58.8%)	42.7% (32.60%, 52.71%)	<.0001
Odds ratio			13.2 (5.16, 33.65)				4.6 (1.99, 10.83)				7.6 (4.03, 14.24)	
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 12	12 (13.2%)	38 (41.8%)	27.9% (15.29%, 40.59%)	<.0001	18 (26.9%)	24 (38.7%)	15.1% (-2.18%, 32.48%)	0.0869	30 (19.0%)	62 (40.5%)	22.7% (12.40%, 33.08%)	<.0001
Odds ratio			4.9 (2.15, 10.93)				1.9 (0.88, 4.28)				3.1 (1.77, 5.43)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	10 (11.0%)	44 (48.4%)	36.5% (23.90%, 49.19%)	<.0001	17 (25.4%)	27 (43.5%)	19.4% (2.19%, 36.63%)	0.0319	27 (17.1%)	71 (46.4%)	29.6% (19.22%, 39.94%)	<.0001
Odds ratio			7.3 (3.22, 16.64)				2.4 (1.07, 5.24)				4.2 (2.42, 7.37)	
Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24 and an IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	5 (5.5%)	35 (38.5%)	31.6% (20.48%, 42.79%)	<.0001	9 (13.4%)	19 (30.6%)	21.4% (6.36%, 36.42%)	0.0070	14 (8.9%)	54 (35.3%)	27.5% (18.43%, 36.51%)	<.0001
Odds ratio			13.0 (3.90, 43.33)				3.5 (1.31, 9.37)				6.5 (3.05, 13.67)	

WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; CI: confidence interval.

a Values presented are number and percent of responders.

b CMH response rate difference and odds ratio.

c Nominal p-values. No hierarchical testing procedure for pooled data.

Note: A low score indicates good outcome for WI-NRS (range 0-10) and IGA PN-S (range 0-4), IGA PN-A (range 0-4).

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_sum_endpo_stra_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_endpo_tcs_key_i_t_i.rtf (01MAR2022 7:40)

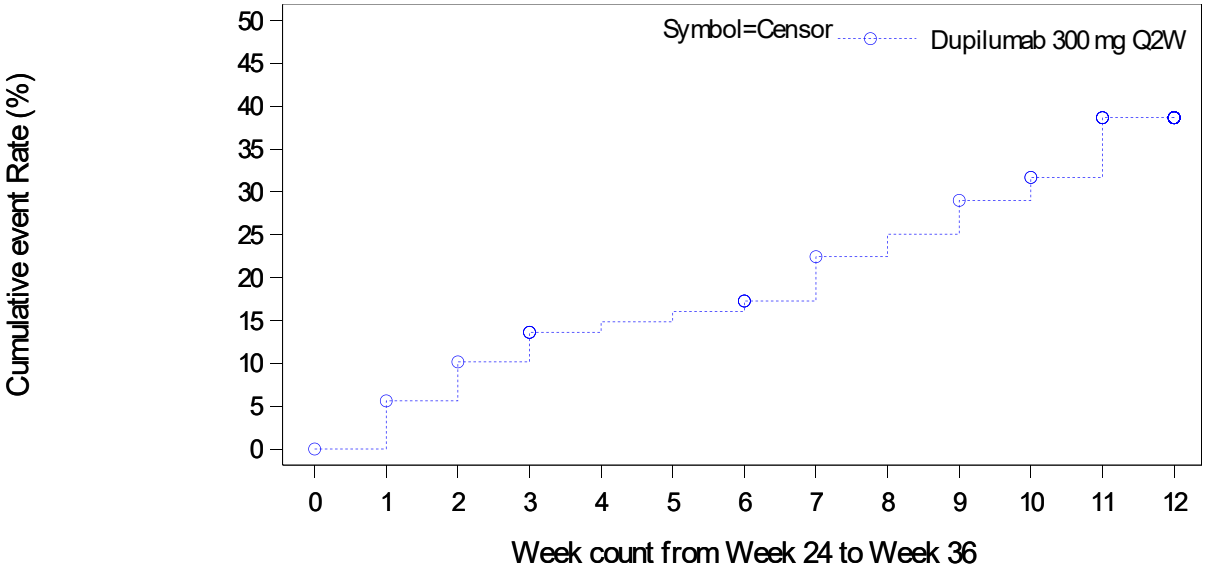
4.4.6 デュピルマブ投与中止によるそう痒及び皮膚病変の再燃

試験のデータカットオフ時点で 12 週間の後観察期間を完了していた 195 名（62.7%）（デュピルマブ群：107 名、プラセボ群：88 名）を対象に、デュピルマブ投与の中止がそう痒及び皮膚病変の評価項目に及ぼす影響を評価した。

治験薬投与中止後の 12 週間の後観察期間を通して、デュピルマブ投与中止後の治療効果の減弱はそう痒及び皮膚病変の各評価項目で認められ、後述のとおり 24 週間の治験薬投与期間終了時に Responder であった被験者で最も顕著であった。また、後観察期間中の WI-NRS のベースラインからの変化量（調整平均）、並びに DLQI 及び皮膚疼痛 NRS などのその他の連続値項目において治療効果は減弱したものの、反跳（ベースラインを超える病勢の悪化）は認められなかった（Module 2.7.3 [5.2 項]）。治験薬投与中止後の期間に観察された徴候及び症状の緩やかな再燃は、慢性期のデュピルマブの継続投与が有効性の維持に必要であることを裏付けている。

併合 ITT 集団において、デュピルマブ群で WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、Week 24 の 58.8%（90/153 名）から、12 週間の後観察期間終了時では 47.1%（48/102 名）に低下した（Module 2.7.3 [5.2.1.1 項]）。効果の減弱を WI-NRS の 4 点以上の減少が維持されなくなった場合と定義したとき、Week 24 でそう痒の臨床的に意義のある軽減を達成したデュピルマブ群の 90 名のうち、Week 36 までに効果の減弱が認められた被験者の割合は約 38.7%であった（なお、一部の被験者は後観察期間を継続中であり、KM 推定のために打切りとした）（図 30）。このことから、デュピルマブ投与を中止すると、そう痒に対する治療効果が減弱（再燃）することが示唆された。

図 30 - Kaplan-Meier curve of time to first loss of response from Week 24 for participants with WI-NRS improvement (reduction) from baseline >=4 points at Week 24 - Pooled ITT population - Dupilumab group



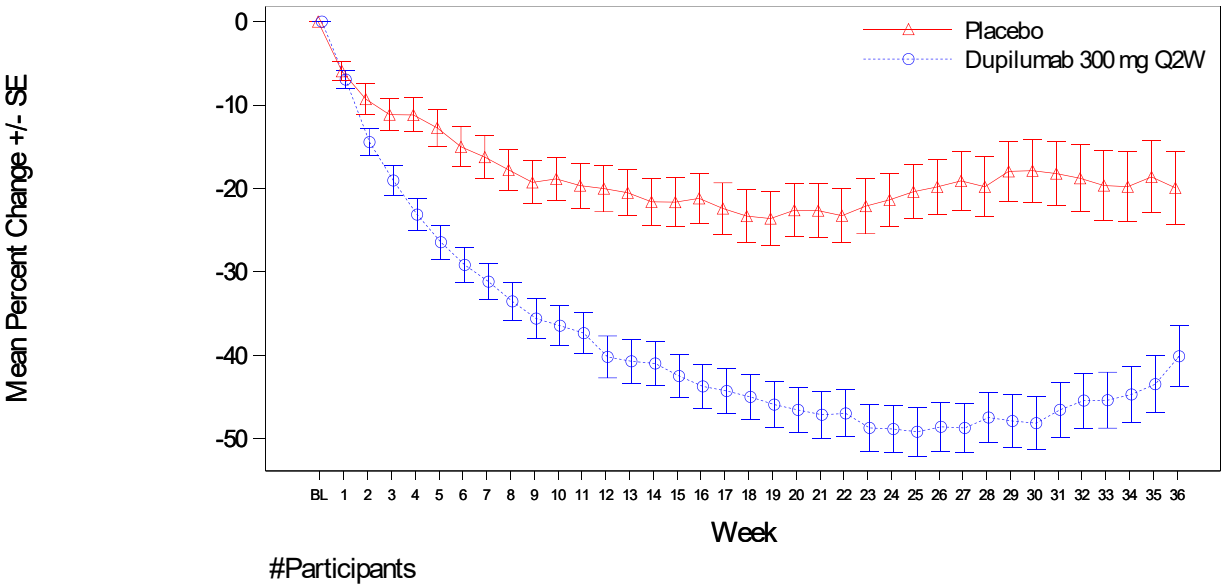
Number at Risk

Dupilumab 300 mg Q2W	90	89	83	78	71	70	69	64	59	57	53	49	38

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_km_loss_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_loss_winrs_dup_i_g_i.rtf (01MAR2022 6:58)

併合 ITT 集団において、デュピルマブ群の WI-NRS スコアの週平均のベースラインからの減少（改善）率の平均値は、Week 25 で最大となった（−49.14%、n = 142）。治験薬投与中止後の期間において、デュピルマブ投与被験者に Week 24 と比較して Week 36（−40.10%、n = 102）まで徐々に効果の減弱が見られたことから、デュピルマブの投与を中止すると治療効果が減弱（再燃）することが示唆された。一方、反跳は認められなかった（図 31 及び Module 2.7.3 [5.2.1.2 項]）。

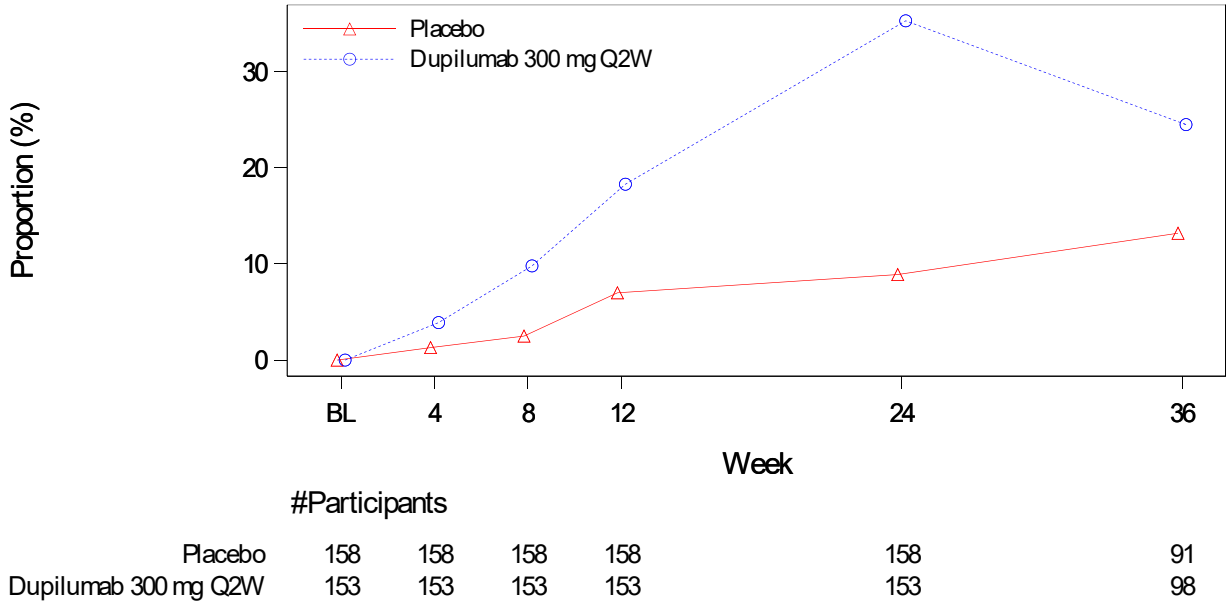
図 31 - Mean percent change from baseline in WI-NRS over time up to Week 36 - Pooled ITT population



#Participants

| | | |

図 32 - Proportion of participants with both an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline and an IGA PN-S 0 or 1 score over time up to Week 36 - Pooled ITT population



#Participants

Placebo	158	158	158	158	158	91
Dupilumab 300 mg Q2W	153	153	153	153	153	98

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post the select prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF.
Ongoing participants who have missing data at a timepoint after Week 24 due to the data cut at the primary database lock or discontinued study participants who could not reach this timepoint from randomization date are excluded from this timepoint.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_comb_bywk36_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:10)

4.5 相互作用効果

4.5.1 薬剤－人口統計学及び薬剤－疾患

そう痒及び病変の評価項目（すなわち、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善した被験者の割合、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS の週平均が 4 点以上改善かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合）における様々な部分集団間でのデュピルマブの治療効果の均質性を評価するため、EFC16460 試験及び EFC16459 試験の併合 ITT 集団で部分集団解析を実施した。検討した部分集団には、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（年齢、性別、地域、テリトリー、人種、民族、ベースライン体重、及び BMI）、ベースラインの PN 疾患特性（アトピーの既往、IGA PN-S が 3［中等度］又は 4［重度］、PN 罹病期間、PN 発症時年齢、播種性又は限局性 PN 病変）、合併症、並びにベースラインで使用していた治療薬又は基礎治療薬（TCS 又は TCI、抗うつ薬、光線療法、全身性免疫抑制薬及び全身性鎮痒薬）が含まれた（Module 2.7.3 [3 3.1 項]）。

全ての部分集団にわたり、Week 24 でそう痒及び皮膚病変の全ての評価項目におけるデュピルマブ投与のベネフィットが同様に観察された。重要なこととして、主要評価項目及び重要な副次評価項目におけるプラセボに対するデュピルマブの治療効果は、活動性の軽症 AD 患者 13 名（4.2%）を除外した場合においても認められ、PN の全体集団で観察された結果と同様であった。また、アトピー型と非アトピー型の被験者で治療効果は同程度であり、アトピーの状態に依存しない、PN 患者に対するデュピルマブによる肯定的な治療効果が示唆された（4.4.4 項参照）。治療効果は、ベースラインの IGA PN-S が 3（中等度）又は 4（重度）の被験者間で同程度であった。治療効果は被験者がベースラインでの TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず示された（4.4.5 項参照）。さらに、65 歳以上の被験者と試験の PN の全体集団でもおおむね同様の治療効果が認められた。

部分集団における結果の詳細については、Module 2.7.3 [3.3 項]を参照のこと。

4.5.2　抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

併合 ADA 解析対象集団において、治験薬投与下で発現した ADA 反応と臨床効果（主要評価項目及び重要な副次評価項目）の関連性を検討した。NAb を発現した 4 名を含む低抗体価から中程度の抗体価の ADA 反応を発現した 11 名において、デュピルマブの有効性は ADA 陰性被験者に観察された有効性の範囲内であった（Module 2.7.3 [3.5 項]）。

4.6　COVID-19 パンデミックが治験の有効性の結果に及ぼす影響

全体として、EFC16460 試験では COVID-19 の影響を受けた被験者はいなかったが、EFC16459 試験では 2 名（いずれもプラセボ群）が COVID-19 の影響を受けたと考えられた。COVID-19 による影響を受けた被験者とは、ランダム化された被験者のうち COVID-19 に関連した重大若しくは重要な逸脱があった被験者又は COVID-19 による治験薬投与若しくは治験を中止した被験者と定義した。COVID-19 の影響を受けなかった被験者を対象とした主要評価項目及び重要な副次評価項目の部分集団解析の結果は主要解析と同様であり、COVID-19 は試験の有効性の結果に影響を及ぼさなかったことが確認された（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.4]、[Appendix 4.2.8]、[Appendix 4.3.4]、及び [Appendix 4.4.4]）。

4.7　用量／用法／投与期間と有効性の関係

デザインの類似した 2 つの第 3 相試験である EFC16459 試験及び EFC16460 試験の有効性の結果、並びに両試験の併合解析の結果から、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者における徴候、症状、及び生活の質の改善において、デュピルマブの初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与のプラセボに対する優越性が示された。

Week 24 のデュピルマブ 300 mg q2w の曝露範囲において、WI-NRS 及び IGA PN-S とデュピルマブ濃度範囲の関係はおおむね平坦であった。WI-NRS のベースラインからの変化率で評価したとき、そう痒の軽減は EFC16459 試験では Week 3、EFC16460 試験では Week 4 という早期から認められた。

このことから、初回用量により標的介在性クリアランス経路を速やかに飽和させる血清中濃度を得られることが示唆された。

両試験において、Week 12 の定常状態到達後の継続投与は、Week 24 までプラトーに達することなく、全ての評価項目における有効性の更なる改善と関連していた。このことから、この用法・用量による曝露範囲は有効であり、標的介在性クリアランス経路の飽和が持続することが示唆された。

治験薬投与終了後の後観察期間（Week 24～Week 36）において、デュピルマブ濃度の中央値は Week 36（試験終了時）に定量限界以下（0.078 mg/L 未満）まで低下しており、Week 24 から Week 36 にかけて徐々に効果の減弱が認められた（4.4.6 項）。

PK/PD 解析の詳細及び結果は Module 2.7.2 [3.3 項]に記載した。

要約すると、EFC16459 試験及び EFC16460 試験における 300 mg q2w の用法・用量の選択、及び成人 PN 患者に対する推奨用法・用量を初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w 投与とすることは、臨床薬理データによって裏付けられている。

4.8　有効性に関する考察及び結論

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13（2 型炎症の重要な誘発因子）の活性を阻害するヒト抗 IL-4Rα モノクローナル抗体であり、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない成人 PN 患者を対象としたデザインの類似した 2 つの第 3 相試験において頑健な有効性を示した初めての生物学的製剤である。全体として、デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）の投与により疾患の徴候及び症状の改善が認められ、PN の治療において臨床的に意義のある有意な有効性が示された。両第 3 相試験において、デュピルマブは、WI-NRS で評価したそう痒、並びに IGA PN-S、IGA PN-A、皮膚病変の治癒の割合、及び代表的な身体領域の正確な病変数で評価した皮膚病変を有意に減少させた。また、デュピルマブの投与により、そう痒及び PN 皮膚病変がともに改善した被験者の割合が有意に上昇した。さらに、デュピルマブ投与は DLQI で測定した疾患に特化した HRQoL も改善させた。

デュピルマブの第 3 相試験に組み入れた 311 名は、TCS を含む最大限の標準療法でも効果が不十分な、重度のそう痒を有する中等症から重症の成人 PN 患者を代表していた。両試験への組入れにおいて、全被験者がベースライン時に活動性の疾患を有しており、WI-NRS スコアの平均値は 8.5、IGA PN-S スコアが 3（中等度）又は 4（重度）の被験者の割合はそれぞれ 66.3%及び 33.7%、IGA PN-A スコアが 3（中等度）又は 4（重度）の被験者の割合はそれぞれ 55.0%及び 40.5%であった。適格性基準を反映して、被験者の 99.0%はベースラインの WI-NRS スコアが 7 以上、全被験者が 20 か所以上の PN 皮膚病変を有していた。ベースラインにおいて、組み入れた被験者の HRQoL 及び精神的健康度（それぞれ DLQI 及び HADS により測定）に、PN による明らかな悪影響が認められた。本試験に組み入れた被験者は、利用可能な治療でコントロール不良の慢性疾患を有しており、被験者のほとんど（99.7%）は外用薬の使用歴を有していた（TCS：98.4%、TCI：11.3%）。その他の前治療薬は、抗ヒスタミン薬（53.1%）、全身性非ステロイド性免疫抑制薬（20.6%）、全身性コルチコステ

ロイド（17.4%）、抗うつ薬（8.4%）、ガバペンチノイド（2.6%）、オピオイド受容体拮抗薬（2.3%）などであった。コルチコステロイドの病巣内注射及び光線療法の前治療歴を有する被験者の割合はそれぞれ 6.1%及び 8.0%であった。

また、組み入れた被験者集団には PN に関連することが知られている全身性の基礎疾患を有する被験者が含まれており、被験者の 43.4%はアトピー性疾患の既往があり、4.2%は試験への組入れ時に活動性の軽症 AD を有していた。女性の割合は 65.3%であった。被験者の大半（56.6%）は白人であり、アジア人は 34.1%、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 6.1%であった。両試験ともアジア、ラテンアメリカ、東欧、及び西洋諸国を含む代表的な地域で全世界的に実施された。

2 つの第 3 相試験は、主要及び重要な副次評価項目、並びに HRQoL（DLQI）及び皮膚疼痛を測定する多重性を調整した評価項目を達成した。これにより、PN 患者の徴候及び症状、並びに HRQoL の改善におけるデュピルマブの頑健で再現性のある有効性のエビデンスが示された。また、併合集団で個々の試験と同様の結果が示された。

EFC16460 試験では、事前に規定した階層検定手順は、8 番目までの評価項目における有効性を確認した後、最後から 2 つ目（Week 24 の睡眠 NRS のベースラインからの変化量）で終了した。そのため、階層検定手順における最後の多重性を調整した有効性評価項目（Week 24 の HADS 総スコアのベースラインからの変化量）については名目上の p 値を示した（すなわち、EFC16460 試験では名目上有意、EFC16459 試験では統計的に有意であった）。EFC16459 試験では、睡眠 NRS の副次評価項目は、階層検定手順に含まれていないが、名目上有意であった。

デュピルマブ投与により、PN の主要かつ最も煩わしい症状であるそう痒において、統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。両試験では、Week 24 及び Week 12 の WI-NRS の週平均が 4 点以上減少した被験者の割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く、デュピルマブ投与によるベネフィットは Week 12 よりも Week 24 で大きかった。併合 ITT 集団では、治療効果は Week 2 という早期から認められ、これ以降も 24 週間の治験薬投与期間を通してプラトーに達することなく漸増した。また、デュピルマブ投与による PN に関連するそう痒の重症度の軽減は併合 ITT 集団における Week 24 の WI-NRS の週平均のベースラインからの有意な減少により示された。この併合 ITT 集団におけるそう痒に対する治療効果は、デュピルマブの投与開始後 3 週間という早期から認められ、これ以降も 24 週間の治験薬投与期間を通してプラトーに達することなく漸増した。

そう痒の減少に伴い、デュピルマブ投与による PN 皮膚病変の改善／治癒が認められた。両試験では、Week 24 の IGA PN-S スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合（両試験の重要な副次評価項目）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で有意に高かった。併合 ITT 集団では、皮膚病変に対する効果は Week 8 という早期から認められ、これ以降も 24 週間の治験薬投与期間を通してプラトーに達することなく漸増した。

PN の治療におけるデュピルマブ投与の有効性は、PN にみられる 2 つの最も顕著な徴候及び症状であるそう痒及び皮膚病変がともに改善した被験者の割合の有意な上昇によって更に裏付けられた。

補足的解析の結果は主要及び重要な副次評価項目の主解析の結果と一致しており、デュピルマブの治療効果は頑健で、中間事象及び欠測データの取扱いの方法による影響を受けないことが示された。

デュピルマブの投与により、皮膚病変数において臨床的に意義のある減少が示されたことに加え、客観的評価による PN 病変の活動性の低下及び治癒の改善が認められたことから、PN の特徴であるかゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）の阻止に成功したことが示された。プラセボ群と比較してデュピルマブ群では Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合が有意に高く、皮膚病変の治癒の割合が改善し、PAS で評価した代表的な身体領域の正確な病変数が減少した。

PN は、疾病負荷の大きさや HRQoL の低下に関連している。デュピルマブの投与により、皮膚疼痛などの PN に関連する症状の重症度が有意に軽減した。プラセボ投与被験者と比較して、デュピルマブ投与被験者では Week 24 の最悪の皮膚疼痛レベル（皮膚疼痛 NRS により測定）が低下した。また、DLQI スコアのプラセボに対する有意な減少が示すように、デュピルマブの投与により HRQoL は統計的に有意に改善した。デュピルマブ投与被験者では、プラセボ投与被験者と比較して、ベースラインから Week 24 までの DLQI スコアの変化量（調整平均）において著明な減少が認められ、プラセボ群との差は統計的に有意であった。さらに、デュピルマブの投与により、プラセボと比較して HADS の改善が認められた。デュピルマブ投与被験者では、プラセボ投与被験者と比較して、不安及び抑うつのサブスケールを含め、HADS スコアのベースラインから Week 24 までの変化量において著明な減少が認められた。

デュピルマブ投与は、24 週間の治験薬投与期間を通して PN に対する救済薬、免疫抑制薬、全身性神経調節薬、又は療法の必要性を減少させた。

デュピルマブの投与により、PN の全ての集団において治療上のベネフィットが示された。特に、基礎治療の TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらずデュピルマブ投与のベネフィットが認められ、このことは両集団に対するデュピルマブの使用を支持するものであった。治療上のベネフィットは、ベースラインの IGA PN-S が 3（中等度）と 4（重度）の被験者間で同程度であった。アトピー型及び非アトピー型の両患者集団における効果は、PN の全体集団で認められた効果と同程度であった。さらに、人口統計学的特性及びベースライン特性、ベースラインの PN 疾患特性、並びに併用薬又は基礎治療薬別部分集団でのデュピルマブ投与によるベネフィットは、PN の全体集団で認められたベネフィットと同様であった。

PN は、長期治療によるコントロールを要する慢性疾患である。Week 24 でデュピルマブの投与を中止した後の後観察期間中に観察された PN のそう痒及び皮膚病変の緩やかな再燃は、慢性期の継続的な治療の必要性を更に示唆するものであった。なお、後観察期間中に評価した評価項目全てにおいて、デュピルマブ群では反跳（ベースラインより病勢が悪化すること）は認められなかった。

要約すると、PN は多大な疾病負荷を伴う慢性疾患であり、大きなアンメットニーズが存在する。2 つの臨床試験において、デュピルマブ投与は PN のそう痒の軽減及び皮膚病変の改善に関して、複数の補足的解析により裏付けられた頑健で臨床的に意義のある効果を示した。また、デュピルマブ投与は HRQoL の改善、不安及び抑うつの軽減、並びに皮膚疼痛の改善といった、PN 疾患の他側面の負

荷軽減に関しても臨床的に意義のある効果を示した。さらに、デュピルマブ投与により、免疫抑制薬及び神経調節薬（ガバペンチノイド、オピオイド受容体拮抗薬、及び抗うつ薬）などの全身治療の必要性が低減された。デュピルマブ投与の治療上のベネフィットは、PN に関連することが知られている基礎疾患の有無にかかわらず、PN 患者集団の全ての領域にわたって認められた。したがって、デュピルマブは、現在の治療選択肢とは異なり、PN の根本的な全身性病因を標的とすることにより PN の多様な臨床症状や帰結に対する治療を提供するものである。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

成人の PN 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験の treatment-emergent 期間（治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）から得た安全性データを本 CTD に示す。データカットオフ日は、EFC16460 試験は 2021 年 8 月 30 日、EFC16459 試験は 2021 年 11 月 12 日である。安全性データには計 309 名の被験者を含み、うち 152 名がデュピルマブを投与された。これらの 2 試験で、デュピルマブの投与を受けた被験者の 59.9%が TCS 又は TCI による基礎治療を受けていた。その他の被験者では、TCS 又は TCI を救済治療として使用するまで治験期間中は使用しなかった。したがって、これらの試験から得たデータは、局所治療の併用ありとなしのデュピルマブの安全性プロファイルに関する情報を示す。

本 CTD のためのデータカットオフ時点で、2 試験の投与完了後の後観察期間は、一部の被験者で継続中である（EFC16460 試験：55 名、EFC16459 試験：18 名）。各試験の CSR のデータカットオフ日から 2021 年 12 月 20 日（本 CTD のための SUSAR のカットオフ日）までの期間に、継続中の 2 試験で新たな SUSAR 又は死亡は報告されなかった。

さらに、本 CTD においてデュピルマブの安全性評価を裏付けるため、他の適応症を対象としたデュピルマブの継続中の第 1/2/3 相試験及び第 4 相介入試験で、最近のデュピルマブの海外承認申請のカットオフ日（2021 年 9 月 28 日）から 2021 年 12 月 20 日までの期間に報告された SUSAR 及び死亡を本 CTD に含めた（Module 2.7.4 [3.3 項]）。

各試験の臨床的安全性の概要は Module 2.7.4 [2.1.4 項]に示し、詳細は各試験の CSR に示す。

5.2　安全性評価計画

5.2.1　試験対象集団の定義

統合した安全性の評価は、2 つの第 3 相試験（EFC16460 試験及び EFC16459 試験）において、デュピルマブ 300 mg q2w 又はプラセボを投与した被験者全てを含めた併合安全性解析対象集団を用いて実施した（表 7）。本 CTD の第 3 相試験に関する利用可能な併合安全性解析対象集団には、デュピルマブを投与された 152 名の PN 患者を含めた。

表 7 - 安全性併合解析のための併合データ

投与	EFC16460 試験（LIBERTY-PN PRIME2）	EFC16459 試験（LIBERTY-PN PRIME）	併合安全性解析対象集団	主要目的
プラセボ	82 名	75 名	157 名	本申請適応症におけるデュピルマブ 300 mg q2w 投与レジメンをプラセボと比較したときの併合安全性評価
デュピルマブ初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後 300 mg q2w 投与	77 名	75 名	152 名	

安全性解析対象集団は、治験薬に割り当てられ、治験薬投与を 1 回以上受けた被験者と定義した。実際に投与を受けた治験薬に従って被験者の解析を行った。

5.2.2 安全性データの解析

非臨床安全性は、最初の AD の承認申請資料として提出した包括的プログラムにおいて評価された。AD 承認申請資料 Module 2.4 を参照のこと。本 CTD には、新たな非臨床毒性試験は含まれていない。当初の重要性に基づいた評価（weight-of-evidence）の結果、デュピルマブによるがんリスクの増加はないと考えられた。この結論を確認するため、非臨床の文献検索を定期的にかつ継続的に実施している（Module 2.7.4 [1.3 項]）。

デュピルマブの PN 臨床開発プログラムに組み入れた被験者の安全性モニタリングは、デュピルマブの作用機序、PN の臨床症状、よく使用される併用薬の安全性プロファイル及びデュピルマブの初期の治験から得たデータに基づいてデザインした。

両試験では、AE、死亡、SAE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ、血液生化学及び血液学的検査結果、尿検査、バイタルサイン、心電図検査項目（各実施医療機関で判読）並びに免疫原性（すなわち ADA）を検討し、デュピルマブの安全性を評価した。

全ての AE は MedDRA バージョン 24.1 を用い、PT、HLT、HLGT 及び関連の SOC にコーディングした。

AESI 及び特定 AE グループは、治験実施計画書及び SAP で事前に定義し、モニタリング、記録、報告及び解析を必須として、特定の AE の管理に関する手順も含めた（表 8）。

表 8 - AESI 及び特定 AE グループの検索基準

AE グループ	基準
AESI	
アナフィラキシー反応 Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書第 18.1 版）：アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語、及びアルゴリズムの基準に合致した 2 つ以上の PT の発現（互いの事象は 24 時間以内）に基づき臨床開発プログラムで同定された被験者を含む。後者の場合、アルゴリズムで同定された被験者がアナフィラキシー反応であるかを最終決定するために、互いの事象の発現時期及び治験薬の投与時期を考慮して盲検下で医学的レビューを行った。
全身性過敏症反応 Systemic hypersensitivity reactions	過敏症の狭域 SMQ（20000214）で、AE 治療／対処療法＝「Y」、又は治験薬に対する措置＝「治験薬の投与中止」、又は治験薬に対する措置＝「治験薬投与中断」のいずれかに該当し、関連する全身性過敏症事象を選択するため、盲検下で医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行った。
蠕虫感染 Helminthic infections	蠕虫感染症（HLGT）に含まれる全ての PT に基づく CMQ10544
重度の結膜炎 Any severe type of conjunctivitis	PT[a] に基づく CMQ10498 かつ eCRF の AE のページで「Severe」にチェックがついているもの。
重度の眼瞼炎 Any severe type of blepharitis	眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症（HLT）に基づく CMQ10497 かつ eCRF の AE のページで「Severe」にチェックがついているもの。
角膜炎 Keratitis	次の PT に基づく CMQ10642：角膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、アトピー性角結膜炎、ヘルペス眼感染、眼部単純ヘルペス、角膜感染
臨床的に症候性の好酸球増加症（又は臨床症状を伴う好酸球増加症）[b] Clinically symptomatic eosinophilia (or eosinophilia associated with clinical symptoms)	好酸球障害（HLT）又は好酸球数増加（PT）に基づく CMQ10641
試験に組み入れられた女性被験者の妊娠及び治験薬又は治験薬以外の試験に組み入れられた男性被験者の女性パートナーの妊娠 Pregnancy of a female participants entered in a study as well as pregnancy occurring in a female partner of a male participant entered in a study with IMP/NIMP	治験担当医師により eCRF の妊娠のページで「Pregnancy」又は「Partner Pregnancy」にチェックがついているもの。

AE グループ	基準
重大な ALT 増加 Significant ALT elevation	事象名が「ALT 増加」で、治験担当医師により eCRF の AE のページで AESI に該当するかどうかの回答が「Yes」であるもの（ベースラインの ALT が ULN の 2 倍以下の被験者では、ULN の 5 倍を超える、又はベースラインの ALT が ULN の 2 倍を超える被験者では ULN の 8 倍を超える）。
治験薬による症候性の過量投与 Symptomatic overdose with IMP	eCRF の AE のページで症候性の過量投与かどうかの回答が「Yes」、かつ治験薬の過量投与かどうかの回答が「Yes」であるもの。
治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与 Symptomatic overdose with NIMP	eCRF の AE のページで症候性の過量投与かどうかの回答が「Yes」、かつ治験薬以外の薬剤による過量投与かどうかの回答が「Yes」であるもの。
特定 AE グループ **Other selected AE Grouping**	
重篤な注射部位反応又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応 Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	注射部位反応（HLT）で、重篤なもの又は重症度が重度かつ AE の発現日時から消失日時までの時間が 24 時間以上持続した若しくは継続中のもの。
重度又は重篤な感染症 Severe or serious infection	感染症および寄生虫症（プライマリーSOC）で、重症度が重度のもの又は重篤なもの。
薬剤に関連する肝障害 Drug-related hepatic disorder	薬剤に関連する肝障害の狭域 SMQ（20000006）
注射部位反応 Injection site reaction	注射部位反応（HLT）
悪性腫瘍 Malignancy	悪性または詳細不明の腫瘍の狭域 SMQ（20000091）
自殺行為 Suicidal behavior	次の PT に基づく CMQ10639：自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図
結膜炎（狭域） Conjunctivitis (narrow)	次の PT に基づく CMQ10644：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎
結膜炎（広域） Conjunctivitis (broad)	次の PT に基づく CMQ10645：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血
結膜炎（FDA）[c] Conjunctivitis (FDA)	次の PT に基づく CMQ10643：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、眼刺激、眼の炎症、巨大乳頭結膜炎

AE グループ	基準
角膜炎（FDA）[c] Keratitis (FDA)	次の PT に基づく CMQ30102：角膜炎、潰瘍性角膜炎、アレルギー性角膜炎、アトピー性角結膜炎、眼部単純ヘルペス

MedDRA バージョン 24.1 を適用

a CMQ10498 は次の PT に基づく：アデノウイルス結膜炎、結膜刺激、結膜浮腫、結膜潰瘍、結膜炎、アレルギー性結膜炎、クラミジア性結膜炎、新生児淋菌性結膜炎、結核性結膜炎、ウイルス性結膜炎、巨大乳頭結膜炎、封入体結膜炎、新生児眼炎、季節性アレルギー、新生児単純ヘルペスウイルス結膜炎、結膜充血、新生児封入体結膜炎、細菌性結膜炎、瞼裂斑炎、電気性結膜炎、眼呼吸器症候群、急性出血性結膜炎、濾過胞炎、木質結膜炎、非感染性結膜炎、眼腺症候群、真菌性結膜炎、結膜溢血

b TEAE として報告された好酸球増加症は全て解析に含まれている。臨床症状を伴う事象の詳細は、CSR に記載している。

c DUPIXENT 米国添付文書で用いられている labeling subgroup の PT

5.3 試験における曝露状況

併合安全性解析対象集団には、EFC16460 試験及び EFC16459 試験の 309 名の被験者（デュピルマブ群：152 名、プラセボ群：157 名）を含めた。治験薬を投与された 309 名のうち、265 名（85.8%）が 24 週間の投与期間を完了し、44 名（14.2%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（26.1%［41/157 名］）と比較してデュピルマブ群（2.0%［3/152 名］）で低かった。Week 24 前に治験薬の投与を中止した主な理由は、被験者の意思による中止（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：18 名［11.5%］）及び有効性の欠如（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：16 名［10.2%］）であった。AE による治験薬の投与中止はデュピルマブ群では報告されなかった（Module 2.7.4 [表 4]）。

治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 166.8（17.6）日、プラセボ群で 145.9（44.3）日で、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で長かった。デュピルマブの累積曝露期間は 69.42 人年であった（Module 2.7.4 [表 5]）。

5.4 試験における有害事象

5.4.1 TEAE 全体

併合安全性解析対象集団では、TEAE が 1 件以上認められた被験者の割合は、デュピルマブ群で 63.8%（97/152 名）、プラセボ群で 56.7%（89/157 名）であった。TEAE の多くは重症度が軽度又は中等度で、経時的に消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。死亡は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ群で 7 名（4.6%）、プラセボ群で 12 名（7.6%）に報告された。治験薬投与中止に至った TEAE はプラセボ群で 4 名（2.5%）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（表 9）。

表 9 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population

n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Participants with any TEAE	89 (56.7)	97 (63.8)
Participants with any severe TEAE	9 (5.7)	5 (3.3)
Participants with any treatment emergent SAE	12 (7.6)	7 (4.6)
Participants with any TEAE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	4 (2.5)	0
Participants with any treatment emergent AESI	2 (1.3)	1 (0.7)
Participants with any treatment emergent other selected AE	18 (11.5)	16 (10.5)
Participants with any TEAE related to IMP	21 (13.4)	26 (17.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE.
Note: one participant in placebo group had pre-treatment AE leading to permanent study intervention discontinuation, and this participant was not counted in this table.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (24FEB2022 9:20)

5.4.2 比較的よくみられる TEAE

併合安全性解析対象集団で比較的よくみられる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の TEAE と定義）の発現被験者数（%）を表 10 に示す。

比較的発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：37 名［24.3%］、プラセボ群：37 名［23.6%］）、「皮膚および皮下組織障害」（デュピルマブ群：25 名［16.4%］、プラセボ群：23 名［14.6%］）及び「神経系障害」（デュピルマブ群：19 名［12.5%］、プラセボ群：16 名［10.2%］）であった。これら SOC の発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった。

SOC レベルでの TEAE の発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群間で概して同程度であったが、次の SOC はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。「筋骨格系および結合組織障害（SOC）」（デュピルマブ群：15 名［9.9%］、プラセボ群：7 名［4.5%］）は、主に関節障害（HLGT）（デュピルマブ群：5 名［3.3%］、プラセボ群：1 名［0.6%］）によるものであり（5.9.3 項参照）、「胃腸障害（SOC）」（デュピルマブ群：14 名［9.2%］、プラセボ群：8 名［5.1%］）については、主に下痢（PT）（デュピルマブ群：4 名［2.6%］、プラセボ群：1 名［0.6%］）によるものであった。

PT レベルでは、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で多く報告された TEAE（デュピルマブ群で発現割合が 2%以上かつプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が 1%以上高かった PT）は、上咽頭炎（デュピルマブ群：6 名［3.9%］、プラセボ群：3 名［1.9%］、以下同順）、浮動性めまい（4 名［2.6%］、0 名［0%］）、下痢（4 名［2.6%］、1 名［0.6%］）、湿疹（3 名［2.0%］、0 名［0%］）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5 名［3.3%］、1 名［0.6%］）、結膜炎及びアレ

ルギー性結膜炎（いずれも 3 名［2.0%］、1 名［0.6%］）、筋肉痛（3 名［2.0%］、1 名［0.6%］）及び偶発的過量投与（9 名［5.9%］、7 名［4.5%］）であった。

上記の TEAE について、いずれもプラセボに対する相対リスクの 95% CI の下限値が 1 未満であり、プラセボとの有意な差は認められなかった。なお、浮動性めまい及び湿疹については、相対リスクを算出することができなかった。上記の TEAE は Module 2.7.4 [3.1.1 項]に示し、以下に要約した。

- 上咽頭炎は、デュピルマブ群で 6 名（3.9%）、プラセボ群で 3 名（1.9%）に報告された。いずれの事象も非重篤で、治験薬投与中止に至ったものはなかった。デュピルマブ群に認められた 1 件（感冒）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。全ての事象は軽度で再発なしで消失した。

- 浮動性めまいは、デュピルマブ群で 4 名（2.6%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬投与中止に至るものではなく、治療せずに消失した。4 件の事象のうち 1 件は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。当該事象は、神経炎の既往歴を有する被験者で認められた。

- 下痢は、デュピルマブ群で 4 名（2.6%）、プラセボ群で 1 名（0.6%）に報告された。デュピルマブ群で報告された下痢は、いずれも重症度が軽度又は中等度であり、重篤又は治験薬投与中止に至るものではなかった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。全ての事象は消失した。

- 湿疹は、デュピルマブ群で 3 名（2.0%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった。いずれの事象も重症度は軽度で、重篤又は治験薬投与中止に至る事象はなかった。全ての事象は治療後に消失した。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。「皮膚および皮下組織障害（SOC）」で皮膚炎及び湿疹の PT が含まれる「皮膚炎および湿疹（HLT）」の発現割合は、デュピルマブ群（14 名［9.2%］）及びプラセボ群（16 名［10.2%］）間で同程度であった。

- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、デュピルマブ群で 5 名（3.3%）、プラセボ群で 1 名（0.6%）に報告された。デュピルマブ群で報告された事象で、重症度が重度、重篤又は治験薬投与中止に至るものはなかった。2 件の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。これら事象のうち 1 件は慢性胃炎及び胃潰瘍の既往歴を有する被験者で報告され、デュピルマブの投与継続中に消失した。他の 1 件は、高コレステロール血症の治療にアトルバスタチンを併用していた被験者で報告され、スタチンの服用中は消失しなかった。治験薬との因果関係を否定された事象が認められた被験者のうち、デュピルマブを投与された 1 名に 2 件の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、いずれも被験者の身体活動に起因するものであった。当該被験者は痛風の既往歴を有しており、ロサルタンを併用していた。

- 結膜炎及びアレルギー性結膜炎は、5.8.4 項に考察されている。
- 筋肉痛は、デュピルマブ群で 3 名（2.0%）、プラセボ群で 1 名（0.6%）に報告された。いずれの事象も重篤又は治験薬投与中止に至るものではなかった。両投与群の各 1 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係を否定された事象のうち、1 件の筋肉痛は EOT 及び治験終了来院時に血中クレアチンホスホキナーゼの増加がみられた 1 名で治験薬投与後の後観察期間中に報告され、他の 1 件の筋肉痛は COVID-19 ワクチン接種と関連があった。いずれの被験者にも対処治療は行われず、4 名中 3 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）は当該事象から回復した。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたデュピルマブ群の 1 件は、データカットオフ時点で消失していなかった。
- 偶発的過量投与（11 日未満の投与間隔内での少なくとも 2 倍の用量と定義）は、いずれも治験薬の過量投与で、全て無症候性であった。

対照的に、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が低かった TEAE（プラセボ群で発現割合が 2%以上かつプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が 1%以上低かった PT）は、ＣＯＶＩＤ－１９（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：5 名［3.2%］、以下同順）、神経皮膚炎（4 名［2.6%］、11 名［7.0%］）、注射部位疼痛（1 名［0.7%］、5 名［3.2%］）及び毛包炎（1 名［0.7%］、4 名［2.5%］）であった。コントロール不十分の PN 患者でみられる臨床所見及びよくみられる合併症と一致して、プラセボ群でより多くみられた TEAE は、PN 再燃（神経皮膚炎）及び皮膚感染（毛包炎）に関連するものであった。

表 10 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any intervention group by primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	Dupilumab 300 Q2W vs placebo Relative risk ratio (95% CI)
Any event	89 (56.7)	97 (63.8)	1.12 (0.94 to 1.34)
感染症および寄生虫症	37 (23.6)	37 (24.3)	1.03 (0.69 to 1.53)
上咽頭炎	3 (1.9)	6 (3.9)	2.02 (0.52 to 7.83)
結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)	3.03 (0.32 to 28.36)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (3.2)	1 (0.7)	0.21 (0.03 to 1.72)
毛包炎	4 (2.5)	1 (0.7)	0.25 (0.03 to 2.28)
神経系障害	16 (10.2)	19 (12.5)	1.23 (0.65 to 2.30)
頭痛	9 (5.7)	8 (5.3)	0.92 (0.36 to 2.32)
浮動性めまい	0	4 (2.6)	NC (NC to NC)
眼障害	5 (3.2)	8 (5.3)	1.66 (0.56 to 4.94)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	Dupilumab 300 Q2W vs placebo Relative risk ratio (95% CI)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)	3.06 (0.33 to 28.54)
胃腸障害	8 (5.1)	14 (9.2)	1.80 (0.78 to 4.17)
下痢	1 (0.6)	4 (2.6)	4.09 (0.47 to 35.48)
皮膚および皮下組織障害	23 (14.6)	25 (16.4)	1.12 (0.66 to 1.88)
神経皮膚炎	11 (7.0)	4 (2.6)	0.37 (0.12 to 1.14)
湿疹	0	3 (2.0)	NC (NC to NC)
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.5)	15 (9.9)	2.20 (0.93 to 5.25)
筋肉痛	1 (0.6)	3 (2.0)	3.16 (0.33 to 30.33)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (8.3)	10 (6.6)	0.79 (0.36 to 1.75)
注射部位反応	2 (1.3)	3 (2.0)	1.52 (0.25 to 9.12)
注射部位疼痛	5 (3.2)	1 (0.7)	0.21 (0.03 to 1.74)
臨床検査	9 (5.7)	11 (7.2)	1.26 (0.54 to 2.95)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	5 (3.3)	5.23 (0.60 to 45.25)
傷害、中毒および処置合併症	14 (8.9)	14 (9.2)	1.03 (0.51 to 2.10)
偶発的過量投与	7 (4.5)	9 (5.9)	1.33 (0.51 to 3.51)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE during the entire treatment-emergent period
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300mg Q2W group
Only PT with at least one 2% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rr_freq2_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

5.4.3 治験担当医師判定による治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 17.1%（26/152 名）、プラセボ群で 13.4%（21/157 名）であった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群で全体的に発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：9 名［5.9%］、プラセボ群：2 名［1.3%］）であった。この SOC で報告された事象（PT）は 1 名に各 1 件の発現で（2 件の口腔ヘルペスを除く）、投与群間の発現割合が不均衡となる特定の事象（PT）は認められなかった。

最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（デュピルマブ群：7 名［4.6%］、プラセボ群：11 名［7.0%］）で、次いで「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：9 名［5.9%］、プラセボ群：2 名［1.3%］）であっ

た。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE で最も発現割合が高かった事象（PT レベルで 2%以上）は、アレルギー性結膜炎（デュピルマブ群：3 名［2.0%］、プラセボ群：0 名［0%］）、神経皮膚炎（デュピルマブ群：2 名［1.3%］、プラセボ群：4 名［2.5%］）、注射部位反応（デュピルマブ群：3 名［2.0%］、プラセボ群：2 名［1.3%］）及び注射部位疼痛（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：5 名［3.2%］）であった（Module 2.7.4 [表 14]）。

5.4.4　重症度別の TEAE

ほとんどの TEAE は軽度（デュピルマブ群：63 名［41.4%］、プラセボ群：49 名［31.2%］）又は中等度（デュピルマブ群：25 名［16.4%］、プラセボ群：29 名［18.5%］）であった。重度の TEAE はデュピルマブ群で 5 名（3.3%）、プラセボ群で 9 名（5.7%）に報告された。全体として、最も多く報告された重度の TEAE は神経皮膚炎（PT）（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：3 名［1.9%］）で、プラセボ群でより多くみられた。これ以外の重度の TEAE（PT）のほとんどは、いずれかの投与群で 1 名のみの発現であった。SOC、HLGT、HLT 及び PT 別の重度の TEAE の発現被験者数（%）は Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.23]に示した。

5.5　死亡

2 つの第 3 相試験で死亡は報告されなかった。

5.6　重篤な有害事象

治験薬投与下で発現した SAE の発現割合は、デュピルマブ群で 4.6%（7/152 名）、プラセボ群で 7.6%（12/157 名）であった（表 11）。

急性心筋梗塞（PT）がプラセボ群で 2 名（1.3%）（デュピルマブ群：0 名）に報告されたことを除き、SAE は全ていずれかの投与群で 1 名のみに認められた。治験薬投与下で発現した SAE に特有の傾向は見られず、これらの SAE のレビューで新たな安全性シグナルは同定されなかった。

デュピルマブ群では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された、又は治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した SAE は認められなかった。良性甲状腺結節の既往歴を有する 1 名（0.7%；EFC16459 試験）の甲状腺乳頭癌を除き、治験期間継続中に全ての SAE は消失した（1 件は消失中であった）。当該甲状腺乳頭癌は治験期間終了時に診断が確定し、データカットオフ時点で対処治療は行われていなかった。

デュピルマブ群の 1 名（0.7%；EFC16460 試験）に、3 件の重度の SAE が認められた（PT：子宮平滑筋腫、急性腎盂腎炎、及び骨盤内炎症性疾患）。急性腎盂腎炎は、デュピルマブの投与継続中に消失した。急性腎盂腎炎の精密検査中に実施した CT 検査で骨盤腔内腫瘤が認められ、腹部の超音波検査で両側水腎症が認められた。骨盤腔内腫瘤は子宮全摘にて摘出され、病理にて子宮平滑筋腫が確認された。術後、感染及び骨盤内炎症性疾患が発現し、抗生物質による治療後に消失した。

胸膜肥厚、肺石灰化、喘息、大動脈弁硬化症、心房拡大、心房細動、三尖弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症及び慢性肺性心の既往歴を有するデュピルマブ群の 1 名（0.7%；EFC16459 試験）に、Day 4（治験薬 2 回目投与の 3 日後）に中等度の間質性肺疾患の SAE が認められた。当該事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定され、治験薬投与中止に至るものではなかった。個別症例の詳細で記載しているとおり、当該被験者は人工呼吸器を使用し対処治療を受けた。当該被験者はデータカットオフ時点で軽快であった。

活動性の喘息の既往、並びに Hexetidine、アスピリン及びパンクレアチンのアレルギーを有するデュピルマブ群の 1 名（0.7%；EFC16459 試験）に、Day 42（治験薬 5 回目投与の翌日）に中等度の喘息の SAE が認められた。当該事象は、セレコキシブにより発現した可能性がある気管支喘息の悪化と診断され、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。当該事象は、デュピルマブの投与継続中に対処治療により消失した。

プラセボ群では、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下で発現した SAE（敗血症及び腸間膜炎）が 1 名（0.6%）に認められ、治験薬投与中止に至った SAE（ホジキン病及び穿孔性十二指腸潰瘍）が 2 名（1.3%）に認められた。

SAE に関する詳細は、Module 2.7.4 [3.1.5 項]に示す。

表 11 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) by Primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	**Placebo (N=157)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)**
Any event	12 (7.6)	7 (4.6)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	2 (1.3)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.7)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.7)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.6)	0
敗血症	1 (0.6)	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 (1.3)	3 (2.0)
脂肪腫	0	1 (0.7)
甲状腺乳頭癌	0	1 (0.7)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.7)
皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.6)	0
ホジキン病	1 (0.6)	0
大顆粒性リンパ球増多症	1 (0.6)	0
神経系障害	1 (0.6)	0
馬尾症候群	1 (0.6)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
心臓障害	2 (1.3)	0
急性心筋梗塞	2 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.3)
喘息	0	1 (0.7)
間質性肺疾患	0	1 (0.7)
胃腸障害	2 (1.3)	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0
炎症性腸疾患	1 (0.6)	0
腸間膜炎	1 (0.6)	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	0
急性胆嚢炎	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0
神経皮膚炎	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.7)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.7)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0
アルコール中毒	1 (0.6)	0

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one treatment emergent SAE during the entire treatment-emergent period
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300mg Q2W group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

デュピルマブ群では、治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

プラセボ群で 4 名（2.5%）に治験薬投与中止に至った TEAE が認められた（ホジキン病、穿孔性十二指腸潰瘍、神経皮膚炎及び蕁麻疹）。詳細は Module 2.7.4 [3.1.6 項]に示す。

5.8 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

5.8.1 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの概要

AESI（事前の定義については 5.2.2 項参照）は、デュピルマブの治療との関連性を検討するために評価した。

併合安全性解析対象集団で、治験薬投与下で発現した AESI 又は特定 AE グループ事象の発現被験者数（%）の要約をカテゴリー及び PT 別に表 12 に示す。併合安全性解析対象集団では、治験薬投与下で発現した AESI 及び特定 AE グループの事象が認められた被験者数は少なく、投与群間でおおむね同程度であった。

認められた AESI 及び特定 AE グループのうち、結膜炎（CMQ の広域／狭域検索又は FDA の結膜炎グループ［DUPIXENT 米国添付文書に含まれている PT］）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で多く認められた。結膜炎及びアレルギー性結膜炎（PT）の発現に投与群間で不均衡が見られたが、各結膜炎グループに属するその他の PT の発現はおおむね投与群間で 1 件であった。詳細は 5.8.4 項に示した。

プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で発現割合が低かったグループは、薬剤に関連する可能性のある肝障害（デュピルマブ群：0%［0/152 名］、プラセボ群：1.9%［3/157 名］）及び注射部位反応（デュピルマブ群：3.9%［6/152 名］、プラセボ群：5.7%［9/157 名］）であった。

アナフィラキシー反応、蠕虫感染、重度の結膜炎、重度の眼瞼炎、角膜炎、臨床的に症候性の好酸球増加症、妊娠、重大な ALT 増加、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与、重篤又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応及び自殺行為は認められなかった。

表 12 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events by category and PT - Pooled safety population

Category **Preferred Term n (%)**	**Placebo** **(N=157)**	**Dupilumab 300 mg Q2W** **(N=152)**
Any treatment emergent AESI	2 (1.3)	1 (0.7)
Anaphylactic reactions (medically reviewed)	0	0
Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed)	2 (1.3)	1 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7)
蕁麻疹	2 (1.3)	0
Helminthic infections	0	0
Any severe type of conjunctivitis	0	0
Any severe type of blepharitis	0	0
Keratitis	0	0
Clinically symptomatic eosinophilia (or eosinophilia associated with clinical symptoms)	0	0
Pregnancy of a female participant entered in a study as well as pregnancy occurring in a female partner of a male participant entered in a study with IMP/NIMP	0	0

Category Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Significant ALT elevation	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0
Other selected AEs	18 (11.5)	16 (10.5)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0
Severe or serious infection	3 (1.9)	2 (1.3)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.7)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.7)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.6)	0
蜂巣炎	1 (0.6)	0
敗血症	1 (0.6)	0
Drug-related hepatic disorder	3 (1.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0
Injection site reaction	9 (5.7)	6 (3.9)
注射部位反応	2 (1.3)	3 (2.0)
注射部位紅斑	0	1 (0.7)
注射部位浮腫	0	1 (0.7)
注射部位疼痛	5 (3.2)	1 (0.7)
注射部位そう痒感	1 (0.6)	0
注射部位腫脹	2 (1.3)	0
Malignancy	2 (1.3)	1 (0.7)
甲状腺乳頭癌	0	1 (0.7)
皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.6)	0
ホジキン病	1 (0.6)	0
大顆粒性リンパ球増多症	1 (0.6)	0
Suicidal behavior	0	0
Conjunctivitis (narrow)	2 (1.3)	6 (3.9)
結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)
ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	0
Conjunctivitis (broad)	3 (1.9)	8 (5.3)
結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)

Category Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)
結膜充血	0	1 (0.7)
眼の異物感	0	1 (0.7)
ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	0
眼そう痒症	1 (0.6)	0
Conjunctivitis (FDA) [a]	2 (1.3)	6 (3.9)
結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)
ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	0
Keratitis (FDA) [a]	0	0

AESI: Adverse event of special interest, PT: Preferred term, IMP: Investigational medicinal product, NIMP: Noninvestigational medicinal product
MedDRA/J 24.1
a Labeling subgroup of preferred terms included in the USPI for Dupixent.
n (%) = number and percentage of participants with at least one AESI/other AE grouping event during the entire treatment-emergent period.
Note: Table sorted by AESI/other AE grouping category and decreasing percentage of PT in dupilumab 300mg Q2W group within each category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_catpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_catpt_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:24)

5.8.2 アナフィラキシー反応及び全身性過敏症反応（AESI）

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。

過敏症の可能性のある AE に関する解析は、過敏症の SMQ 検索で同定され、対処治療を必要とした、治験薬の投与中止に至った又は治験薬の投与中断に至ったのいずれかに該当し、関連する全身性の過敏症事象を選択するために盲検下による医学的レビューで確認された事象に基づいている（表 8）。全身性過敏症反応（医学的レビュー済み）はデュピルマブ群で 1 名（0.7%）、プラセボ群で 2 名（1.3%）に報告された。重度又は重篤な事象はなく、多臓器障害を伴わなかった。また、いずれも皮膚にのみ影響を及ぼす事象であった。デュピルマブ群では、活動性の軽症 AD の既往歴を有する 1 名（0.7%）にアレルギー性皮膚炎が認められ、症状は局所性（顔面及び手）で、全身性の症状は報告されなかった。治験薬の投与は変更せずに継続され、被験者は対処治療により回復した。プラセボ群では、2 名（1.3%）に蕁麻疹が認められ、1 名は治験薬の投与を中止した。いずれの被験者も回復した。3 名はいずれも ADA 陰性であった。詳細は Module 2.7.4 [3.1.7.1 項]に示す。

5.8.3 蠕虫感染（AESI）

併合安全性解析対象集団では、治験薬投与下で発現した蠕虫感染は報告されなかった。

5.8.4 重度の結膜炎（AESI）及び結膜炎関連事象（特定 AE グループ）

併合安全性解析対象集団では、重度の結膜炎は報告されなかった。

併合安全性解析対象集団では、CMQ の広域／狭域検索及び FDA の結膜炎グループ（DUPIXENT 米国添付文書に記載された PT）に基づいた結膜炎の TEAE（重度ではない）の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった。CMQ の広域検索に基づく結膜炎はデュピルマブ群で 5.3%（8/152 名）及びプラセボ群で 1.9%（3/157 名）（Module 2.7.4 [表 21]）、CMQ の狭域検索及び FDA の結膜炎グループに基づく結膜炎はいずれもデュピルマブ群で 3.9%（6/152 名）、プラセボ群で 1.3%（2/157 名）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.9.17]、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.9.23]）。

治験薬投与下で発現した結膜炎（CMQ の広域検索）が報告された 11 名（3.6%）のうち、デュピルマブ群の 8 名中 1 名は結膜炎のリスクが高くなることで知られている活動性の AD の既往歴を有しており、プラセボ群の 3 名はこの既往歴を有していなかった。4 名はアレルギー性鼻炎の合併症を有しており（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：0 名）、結膜炎又はアレルギー性鼻炎結膜炎の既往歴を有する被験者はいなかった。

重篤又は治験薬投与中止に至った結膜炎は認められなかった。デュピルマブ群で認められた 1 件のアレルギー性結膜炎がデータカットオフ時点で「軽快／消失中」と報告されたことを除き、結膜炎関連事象はいずれも消失した。デュピルマブ群で報告された 3 件のアレルギー性結膜炎及び 1 件の結膜炎は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群で報告された 1 件の眼そう痒症は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

CMQ の広域／狭域検索で比較的発現割合が高かった事象（PT）2 件は、アレルギー性結膜炎及び結膜炎であった。両事象は、デュピルマブ群で 8 名中 3 名、プラセボ群で 3 名中 1 名に認められた。結膜炎グループに属するその他の PT の発現はおおむね投与群間で 1 件であった。

5.8.5 重度の眼瞼炎（AESI）

併合安全性解析対象集団では、重度の眼瞼炎は報告されなかった。

5.8.6 角膜炎（AESI 及び特定 AE グループ）

併合安全性解析対象集団では、角膜炎は認められなかった。

5.8.7 臨床的に症候性の好酸球増加症（AESI）

併合安全性解析対象集団では、臨床的に症候性の好酸球増加症は報告されなかった。

5.8.8 妊娠（AESI）

併合安全性解析対象集団では、女性被験者の妊娠又は男性被験者の女性パートナーの妊娠は報告されなかった。

5.8.9　重大な ALT 増加（AESI）及び薬剤に関連する可能性のある肝障害（特定 AE グループ）

併合安全性解析対象集団では、重大な ALT 増加（ベースラインの ALT が ULN の 2 倍以下の場合は ULN の 5 倍超、又はベースラインの ALT が ULN の 2 倍超の場合は ULN の 8 倍超の増加）は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.7.8 項]）。

デュピルマブ群では薬剤に関連する可能性のある肝障害（SMQ の基準に基づく）は報告されなかった。

プラセボ群で 3 名（1.9%）に薬剤に関連する可能性のある肝障害（PT でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2 名］及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［1 名］）が報告された（Module 2.7.4 [3.1.7.8 項]）。

Hy's law の基準（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当する PCSA が認められた被験者はいなかった。

5.8.10 治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与（AESI）

併合安全性解析対象集団では、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は報告されなかった。

5.8.11 注射部位反応（特定 AE グループ）

重篤な注射部位反応又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応

併合安全性解析対象集団では、重篤又は 24 時間以上持続する重度の基準に合致する注射部位反応は報告されなかった。

注射部位反応（HLT）

注射部位反応（HLT）の発現割合は、デュピルマブ群（3.9%［6/152 名］）及びプラセボ群（5.7%［9/157 名］）で類似していた（Module 2.7.4 [表 22]）。注射部位反応はいずれも軽度で、治験薬の投与を中止することなく消失した。ほとんどの注射部位反応の TEAE は治験薬投与期間中の初期に発現し、事象の発現は経時的に低下した。最も多く報告された事象（PT）は、注射部位反応（デュピルマブ群：3 名［2.0%］、プラセボ群：2 名［1.3%］）及び注射部位疼痛（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：5 名［3.2%］）であった（Module 2.7.4 [表 23]）。

5.8.12 重度又は重篤な感染症（特定 AE グループ）

重度又は重篤な感染症の発現割合は両投与群でともに低く、同程度であった（デュピルマブ群：1.3%［2/152 名］、プラセボ群：1.9%［3/157 名］）。デュピルマブ群で報告された 2 件の感染症はいずれも治験薬投与下で発現した SAE で、1 件は重度の急性腎盂腎炎、他の 1 件は子宮平滑筋腫及び中等度のＣＯＶＩＤ－１９肺炎による合併症に続発した重度の骨盤内炎症性疾患であった。いずれの事象も治験薬との因果関係を否定され、対処治療により消失した。プラセボ群では、2 件の SAE（ＣＯＶＩＤ－１９及び敗血症）及び 1 件の重度で非重篤な TEAE（蜂巣炎）が報告された（Module 2.7.4 [3.1.7.11 項]）。

5.8.13 悪性腫瘍（特定 AE グループ）

悪性腫瘍はデュピルマブ群で 1 名（0.7%）（甲状腺乳頭癌）、プラセボ群で 2 名（1.3%）（皮膚 T 細胞性リンパ腫及び大顆粒性リンパ球増多症 1 名、ホジキン病 1 名）に報告された。当該事象はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。詳細は Module 2.7.4 [3.1.7.12 項]に示す。

5.8.14 自殺行為（特定 AE グループ）

併合安全性解析対象集団では、自殺行為は報告されなかった。

5.9 その他の重大な有害事象

5.9.1 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）

CMQ 30067 に含まれた全ての事象（「皮膚および皮下組織感染および外寄生［HLGT］」に属する PT、「皮膚組織および軟部組織感染［HLT］」に属する全ての PT、創［傷］感染に関する全ての PT、並びに PT で霰粒腫、麦粒腫及び皮膚乳頭腫）を盲検下で医学的にレビューし、皮膚感染（ヘルペス感染を除く）を同定した。

併合安全性解析対象集団では、皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、プラセボ群（8.9%［14/157 名］）と比較してデュピルマブ群（4.6%［7/152 名］）で低かった（Module 2.7.4 [3.1.8.1 項]）。

皮膚感染で最も多く報告された事象（PT）は毛包炎（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：4 名［2.5%］）であり、次いで蜂巣炎（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：2 名［1.3%］）、感染性皮膚炎及び術後創感染（デュピルマブ群：各 0 名［0%］、プラセボ群：各 2 名［1.3%］）であった。報告された事象はいずれも重篤ではなく、治験薬投与中止に至るものではなかった。重度の感染は、プラセボ群で報告された非重篤な蜂巣炎（1 名［0.6%］）のみであった（5.8.12 項）。デュピルマブ群で 2 名、プラセボ群で 5 名に複数の皮膚感染が認められた。皮膚感染に対して 12 名（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：8 名）は抗生物質の全身投与を受け、プラセボ群の 1 名は皮膚真菌感染の治療として全身性の抗真菌治療を受けた。

5.9.2 ヘルペス感染

併合安全性解析対象集団では、ヘルペスウイルス感染（HLT）に属する事象はデュピルマブ群で 5 名（3.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。当該事象は、PT で陰部単純ヘルペス（1 名［0.7%］）、帯状疱疹（1 名［0.7%］）、眼帯状疱疹（1 名［0.7%］）、及び口腔ヘルペス（2 名［1.3%］）であった。いずれの事象も重篤又は治験薬投与中止に至るものではなかった。全ての事象は軽度又は中等度で、対処治療により消失した。口腔ヘルペスは、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった。当該 2 件の事象はヘルペス感染の既往歴を有する被験者で発現し、1 件は中等度の口腔ヘルペスの再発として報告され、もう 1 件は眼帯状疱疹の既往歴を有する被

験者で認められた。その他の 3 件の事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。当該 3 件の事象のうち、陰部単純ヘルペスは陰部ヘルペスの既往を有する被験者で認められ、眼帯状疱疹はデュピルマブの最終投与の 3 か月後に発現した。当該被験者は高齢男性で、アシクロビル及び Flucloxacillin が投与された（Module 2.7.4 [3.1.8.2 項]）。

ヘルペス性状湿疹は報告されなかった。

5.9.3 筋骨格系および結合組織障害

併合安全性解析対象集団では、「筋骨格系および結合組織障害（SOC）」は全体で 22 名（7.1%）に認められ、プラセボ群（7 名［4.5%］）と比較してデュピルマブ群（15 名［9.9%］）で多く報告された。この不均衡は、主に、関節障害（HLGT）に属する TEAE が認められた被験者数が、デュピルマブ群の方が多かったためである（デュピルマブ群：5 名［3.3%］、プラセボ群：1 名［0.6%］）。

デュピルマブ群の 2 名（1.3%）に報告された関節痛を除き、関節障害（HLGT）に属する全ての事象（PT）はいずれかの投与群で 1 名のみの発現であった。関節痛はいずれも非重篤及び軽度で、治験薬投与中止に至らなかった。1 件の事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。データカットオフ時点で被験者は当該事象に対する治療を開始しておらず、未回復であった。

22 名中 18 名に報告された「筋骨格系および結合組織障害（SOC）」に属する TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。4 名に治験薬との因果関係が否定されなかった事象が報告され、このうち 2 名はデュピルマブ群（関節痛及び筋肉痛 1 名、関節硬直 1 名）で、2 名はプラセボ群（背部痛及び筋肉痛各 1 名）で報告された（Module 2.7.4 [3.1.8.3 項]）。

5.9.4 心血管系の事象

「心臓障害」、「神経系障害」及び「血管障害」（いずれも SOC）又は肺塞栓症（PT）に属する重篤な TEAE 及び死亡に至った全ての事象（死因又は時期に関わらない）についてレビューを実施した。

心血管血栓塞栓症関連の事象（心血管系の死亡、非致死性心筋梗塞、及び非致死性脳卒中）は、プラセボ群で 2 名（1.3%）に報告され（2 名とも急性心筋梗塞の SAE）、デュピルマブ群では報告されなかった。

5.9.5 COVID-19 に関連する TEAE

併合安全性解析対象集団では、COVID-19（20000237）の SMQ の狭域検索で同定された COVID-19 に関連する TEAE がデュピルマブ群で 2 名（1.3%）、プラセボ群で 7 名（4.5%）に報告された。両投与群の各 1 名に重篤な COVID-19 関連の TEAE が認められ、事象名（PT）はＣＯＶＩＤ－１９及びＣＯＶＩＤ－１９肺炎であった。当該 2 件の事象の例外を除き、全ての COVID-19 に関連する TEAE は非重篤で、重症度が軽度又は中等度であった。治験薬投与中止に至った事象はなく、全ての被験者は回復又は回復したが後遺症ありであった（Module 2.7.4 [3.1.8.5 項]）。

5.9.6 COVID-19 ワクチンに関連する TEAE

併合安全性解析対象集団で、COVID-19 ワクチンを 1 回以上接種した被験者（デュピルマブ群：38 名［25.0%］、プラセボ群：34 名［21.7%］）のうち、ワクチン接種後 2 週間以内に発現した TEAE は、デュピルマブ群で 5 名（処置後不快感、湿疹、処置後発熱、発熱、頭痛、筋肉痛及び呼吸困難）、プラセボ群で 3 名（注射部位疼痛、腱鞘炎及び偶発的過量投与）に認められた。デュピルマブ投与被験者では、TEAE は治験薬最終投与後 7 日～3 か月の期間に発現し、5 名中 3 名の事象は COVID-19 ワクチン接種と関連があった（処置後発熱、処置後不快感、頭痛、筋肉痛及び発熱）。当該事象はいずれも非重篤、重症度が軽度で、治験薬投与中止に至ったものはなく、全て消失した（Module 2.7.4 [3.1.8.6 項]）。

5.10 デュピルマブと関連性のある有害事象

ADR の主要評価は、EFC16460 試験及び EFC16459 試験の 2 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者（309 名）を含めた併合安全性解析対象集団で実施した。解析は、個々の PT に基づいて実施した。

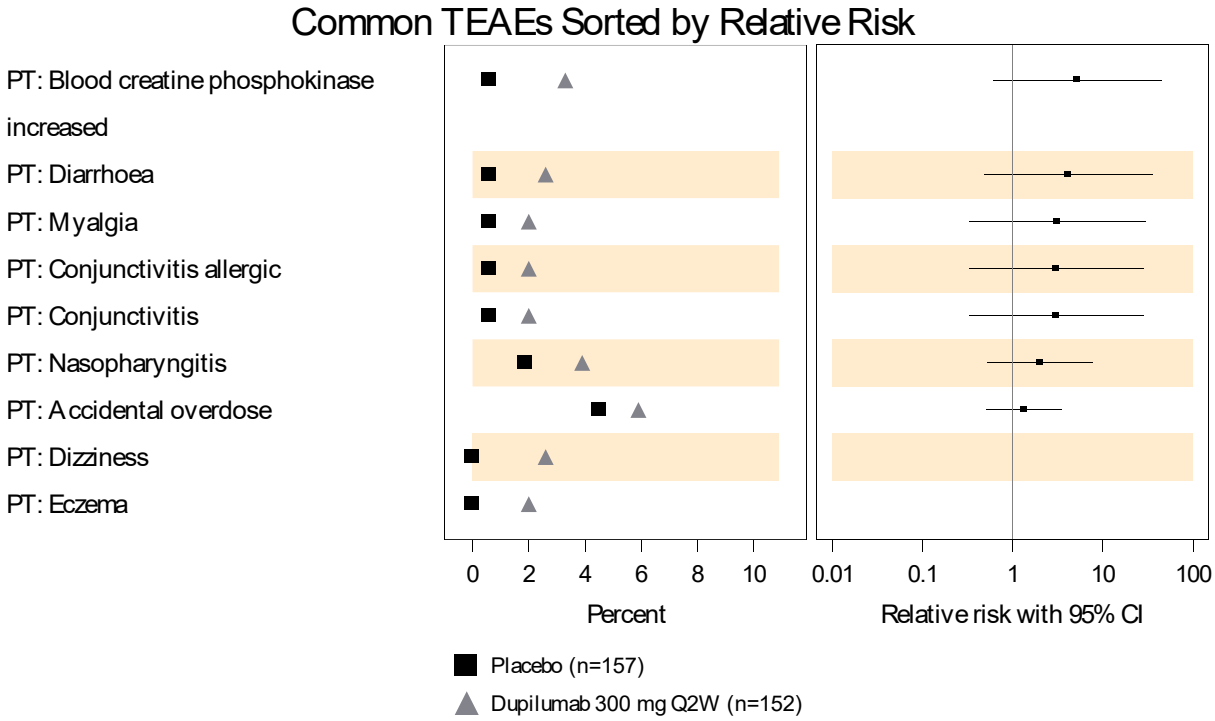
TEAE（PT）の ADR は、以下の定量基準及び定性基準に基づいて特定した。

- 定量基準：デュピルマブ群の発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上で、さらにプラセボに対する相対リスクの 95% CI の下限値が 1 を上回る PT。
- 定性基準：ADR の定量基準に合致した事象（PT）を確認するため医学的に判断した。また、TEAE の重篤性、重症度及び転帰並びに治験薬投与への影響も考慮した。

さらに、既承認の他の適応症（AD、喘息及び CRSwNP）の ADR としてこれまでに確立された特定の AE／AE グループについて、両投与群間で数値的な不均衡がないか評価した。病理学的メカニズム又は医学的判断に基づき、事象（PT）が ADR として特定できるかどうか判断するため発現割合の低い事象（PT）も評価した。

ADR の定量基準に合致した事象（PT）（デュピルマブ群の発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上で、さらにプラセボに対する相対リスクの 95% CI の下限値が 1 を上回るもの）は認められなかった（図 33）。相対リスクを算出できなかった事象（湿疹又は浮動性めまい）を含む、全ての事象（PT）は、5.4.2 項で考察されている。

図 33 - Forest plot of relative risk ratio (95% CI) of TEAEs with PT >=2% in dupilumab 300 mg Q2W group and difference >=1% versus placebo group - Pooled safety population



Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/ae_pt_rr_diff_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_rr2_diff_s_g_i.rtf (24FEB2022 9:27)

AD、喘息又は CRSwNP の臨床開発プログラムで、デュピルマブ投与被験者で認められた ADR のうち、FDA の結膜炎グループ及び CMQ の狭域検索の観点から評価した結膜炎及びアレルギー性結膜炎（いずれも PT）は、PN の併合安全性解析対象集団でデュピルマブ群とプラセボ群での発現割合に不均衡が認められたこと、また他に考えられる病因がないことを踏まえ、PN での ADR とした。全ての結膜炎のうち、結膜炎及びアレルギー性結膜炎（いずれも PT）はそれぞれ、デュピルマブ群で 3 名（2.0%）、プラセボ群で 1 名（0.6%）に報告され、ウイルス性結膜炎（PT）はプラセボ群で 1 名（0.6%）のみに報告された。

いずれの事象も、重度若しくは重篤又は治験薬投与中止に至るものではなかった。デュピルマブ群に認められたアレルギー性結膜炎の 1 件の事象（データカットオフ時点で「消失中」）を除き、全ての事象は消失した。全体として、結膜炎の発現割合は、CRSwNP でみられた発現割合と同程度で、AD でみられた発現割合よりも低かった。

既承認の適応症で ADR として特定されたその他の全ての AE／AE グループは、PN の併合安全性解析対象集団で認められなかった若しくはプラセボ群で高い発現割合で報告されたこと、又は PN 対

象試験では少数のデュピルマブ投与被験者のみに認められたことから、PN の臨床開発プログラムでは ADR とみなさなかった。

結論として、既承認の適応症でこれまでに確立された ADR 及び PN の併合安全性データ解析に基づき、PN で特定された ADR は、結膜炎及びアレルギー性結膜炎（いずれも PT）である。

5.11　臨床検査値

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

併合安全性解析対象集団では、血液学的検査又は血液生化学検査について、デュピルマブ群とプラセボ群の間で意味のある違いは認められなかった。

デュピルマブ群及びプラセボ群の両投与群で、血中好酸球数のベースラインからの一過性の僅かな増加が Week 8 に認められたが（ベースラインからの平均変化量：デュピルマブ群：+0.020 × 10^9/L、プラセボ群：+0.030 × 10^9/L）、臨床的に意義のある増加ではなかった。デュピルマブ群で認められた僅かな増加は、1 名が Week 8 に血中好酸球数の外れ値（6.01 × 10^9/L）を示したことによるものであった。デュピルマブ群では、血中好酸球数のベースラインから Week 24 までの変化量の平均値及び中央値に一貫性のある僅かな減少が認められた（平均値：−0.058 × 10^9/L、中央値：−0.040 × 10^9/L）（Module 2.7.4 [4.1.2.1 項]）。

血中好酸球数の PCSA（0.5 × 10^9/L 超又は ULN が 0.5 × 10^9/L 以上の場合は ULN を超えた値）が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった（151 名中 17 名［11.3%］及び 153 名中 16 名［10.5%］）。ベースライン後に血中好酸球数が 0.5 × 10^9/L 以上増加した被験者の割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった（29 名［19.2%］及び 35 名［22.9%］）。デュピルマブ群の 1 名（0.7%）で、ベースライン後に 5 × 10^9/L 以上の血中好酸球数が報告され、プラセボ群では報告されなかった。臨床的に症候性の好酸球増加症は報告されなかった。

併合安全性解析対象集団では、TEAE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加（PT）が認められた被験者の発現割合に投与群間で不均衡がみられたが（デュピルマブ群：5 名［3.3%］、プラセボ群：1 名［0.6%］）、CPK 増加が ULN の 3 倍超（デュピルマブ群：5 名［3.3%］、プラセボ群：7 名［4.5%］）及び CPK 増加が ULN の 10 倍超（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：2 名［1.3%］）については、PCSA の発現割合は投与群間で同程度であった。デュピルマブ群の 1 名に Week 24（EOT 来院）時点で CPK 値に ULN の 10 倍超の増加が認められた。当該事象は AE として報告されず、CPK 値は 1 週間以内にスクリーニング値付近まで復した。注目すべきこととして、当該被験者は、CPK 増加の 3 か月前に下肢骨折の既往があった。下肢骨折は非重篤な TEAE として報告され、データカットオフ時点で軽快していた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE の要約は、5.4.2 項に提示されている。

5.12　その他の安全性に関する観察項目

併合安全性解析対象集団では、バイタルサイン（心脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、体温及び体重）について、デュピルマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意義のある差は認められなかった（Module 2.7.4 [5.1 項]）。

さらに、EFC16460 試験及び EFC16459 試験において、心電図検査項目（各実施医療機関で判読）に臨床的に意義のある所見は認められなかった（Module 2.7.4 [5.2 項]）。

5.13　薬物相互作用

治験薬投与期間中の AE、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI／特定 AE グループのいずれの部分集団解析でも、事前に規定した内因性要因／外因性要因に基づく安全性プロファイルにおいて臨床的に重要な差は認められなかった（Module 2.7.4 [6.1 項]及び[6.2 項]）。

5.13.1 薬物－人口統計学的相互作用及び薬物－疾患相互作用

5.13.1.1 内因性要因

事前に規定した内因性要因に従い、被験者の人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性が TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループの発現割合に及ぼす影響を検討した。要因はベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族、ベースラインの体重及びベースラインの BMI）及び PN の疾患特性であった。

併合安全性解析対象集団では、人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性に基づく部分集団にわたって、TEAE の発現割合にデュピルマブ群とプラセボ群の間で意味のある差は認められなかった。これらの部分集団の安全性プロファイルは、安全性解析対象集団全体のものと概して同様であった。

さらに、ベースラインの PN の疾患特性に基づく部分集団にわたって、TEAE の発現割合にデュピルマブ群とプラセボ群の間で意味のある差はおおむね認められなかった。

重要なこととして、ベースラインの TCS 又は TCI の安定的使用の有無別でのデュピルマブ群の TEAE の発現割合は同程度であった。

全体として、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った AE 又は AESI／特定 AE グループは、少数の被験者に認められた。これらの AE について、内因性要因で定義した部分集団別に意味のある解析を実施することはできなかった。

5.13.1.2 外因性要因

TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 又は AESI／特定 AE グループに関する外因性要因別の部分集団解析は、内因性要因と同様の方法を用いた。外因性要因は以下とした。

- 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 及び英国、その他の国・地域）

併合安全性解析対象集団では、地域及びテリトリーの外因性要因の部分集団内において、プラセボ投与と比較しデュピルマブ投与による TEAE の発現割合の上昇は認められず、また、これらの部分集団での安全性プロファイルは安全性解析対象集団全体のものと概して同様であった（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

5.13.2 有害事象－ADA 相互作用

ADA の安全性への影響については、併合安全性解析対象集団の TEAE、重度の TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った TEAE、過敏症に関する事象、注射部位反応、及び重篤又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応に絞って検討した（Module 2.7.4 [5.3.2 項]）。

ADA/NAb 解析対象集団における ADA 及び NAb 陽性の発現割合に関する要約は、Module 2.7.2 [4 項]に、ADA 陽性及び陰性の被験者の AE に関する解析は Module 2.7.4 [5.3.2 項]に示す。治験薬投与下で発現した ADA 反応が AE の発現割合に及ぼす影響の可能性について、ADA 陰性の被験者（290 名中 276 名［95.2%］）と比較して ADA 陽性の被験者（デュピルマブ群：143 名中 11 名［7.7%］、プラセボ群：147 名中 3 名［2.0%］、計 290 名中 14 名［4.8%］）が少なかったため、解析は限定的であった。

ADA 陰性の被験者と比較して、少数の ADA 陽性の被験者でみられた AE の発現割合に明らかな不均衡は認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者では、1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：63.6%［7/11 名］、プラセボ群：66.7%［2/3 名］）。ADA 陰性の被験者では、TEAE の発現割合はプラセボ群（56.3%［80/142 名］）と比較してデュピルマブ群（63.6%［82/129 名］）で高かった。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者では、アナフィラキシー反応、過敏症反応及び注射部位反応は認められなかった。

NAb 測定で陽性を示した被験者での TEAE の発現割合を検討した。併合 ADA 解析対象集団 290 名（デュピルマブ群：143 名、プラセボ群：147 名）において、NAb 陽性の被験者は 6 名（デュピルマブ群：4 名［2.8%］、プラセボ群：2 名［1.4%］）であった。これらの NAb 陽性の被験者では、TEAE は各投与群で 1 名（デュピルマブ群：25.0%［1/4 名］、プラセボ群：50.0%［1/2 名］）に認められ、その内訳はデュピルマブ群の同一被験者 1 名に認められた子宮平滑筋腫及び蕁麻疹、プラセボ群の 1 名に認められた頭痛であった。蕁麻疹は ADA 陽性反応が最初に認められた後に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかったが、当該被験者はアレルギーを誘発する食品を摂取した可能性もあった。NAb 陽性の被験者数が限られているため、NAb による TEAE への影響について意味のある解釈はできない。

5.14　過量投与

PN の臨床開発プログラム中、治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は報告されなかった。

5.15　依存性又は薬物乱用

デュピルマブの分子構造、分子量、既知の作用機序、投与経路（皮下）及び代謝経路により、中枢神経系活性又は薬物依存性の可能性は示唆されず、薬物乱用の可能性は低い。非臨床データでは、薬物依存又は薬物乱用の懸念を生じる所見は認められなかった。

活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、又は精神異常作用などの中枢神経系活性又は薬物探索行動の活性の可能性、薬物乱用又は依存の可能性を示唆する TEAE の種類について、デュピルマブの臨床開発プログラムで完了した試験から得た安全性の臨床データ、及び PN 患者を対象とした試験から得たデータを総合的にレビューした。報告された TEAE に基づき、デュピルマブは、中枢神経系活性への影響や、薬物乱用の徴候との関連性は示唆されていない。

5.16　反跳現象

いずれの試験においても、デュピルマブの投与中止後に AE の発現割合の上昇はないと考えられる（Module 2.7.4 [6.7 項]）。

デュピルマブの投与中止による影響は、治験薬投与中止後に再発した疾患の状況で評価し、Module 2.7.3 [5.2 項]に示した。デュピルマブの投与中止後に、一部の被験者で PN の再燃が認められたが、後観察期間中に報告された AE で PN の悪化のエビデンスは認められなかった（Module 2.7.4 [6.7 項]）。

5.17　市販後の使用経験

デュピルマブは、PN 患者の治療薬としてこれまで承認されていないが、AD、喘息及び CRSwNP の適応症で承認されている（1.1 項）。

デュピルマブの PBRER（調査期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、市販後データから新たな安全性の懸念は同定されていない。定期的なシグナル検出では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に新たな安全性の問題は同定されていない。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で承認済みの適応症全てにおいて、デュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好のままである。

5.18　安全性に関する考察及び結論

AD、喘息及び CRSwNP 患者の既存データに加え、PN の臨床開発プログラムの結果は、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない 18 歳以上の PN 患者にデュピルマブを投与したとき、デュピルマブ 300 mg q2w の忍容性はおおむね良好で、安全性プロファイルが良好であった。

PN におけるデュピルマブの臨床的安全性の概要は、2 つの第 3 相プラセボ対照試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験に参加し、治験薬を 24 週間投与された成人患者 309 名から得た安全性及び忍容性データに基づいている。これらの 309 名のうち、152 名がデュピルマブ初回用量 600 mg 投与後に 300 mg q2w を投与され（累積曝露期間：69.42 人年）、157 名がプラセボを投与された（累積曝露期間：62.72 人年）。

併合安全性解析対象集団では、TEAE の発現割合はデュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であり（63.8%［97/152 名］及び 56.7%［89/157 名］）、SAE も同様に投与群間で同程度であった（4.6%［7/152 名］及び 7.6%［12/157 名］）。死亡は報告されなかった。治験薬投与中止に至った TEAE はデュピルマブ群では認められず、プラセボ群では発現割合は低かった（2.5%［4/157 名］）。プラセボ群の 2 名（1.3%）に報告された急性心筋梗塞を除き、治験薬投与下で発現した SAE は全ていずれかの投与群で 1 名のみ（デュピルマブ群：0.7%［1/152 名］、プラセボ群：0.6%［1/157 名］）に認められた。治験薬投与下で発現した SAE に特有の傾向は認められなかった。デュピルマブ群で治験薬投与中止に至った SAE 及び治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE はなかった。

AESI 及び特定 AE グループは PN の臨床開発プログラムで事前に定義した。これらは、薬理学的特性又は作用機序に基づいたデュピルマブと関連があると考えられる事象、又は他の臨床開発プログラムで ADR と特定した事象である。

- アナフィラキシーに関する事象は報告されなかった。全身性過敏症反応（医学的レビュー済み）はデュピルマブ群で 1 名（0.7%）（活動性の軽症 AD の既往歴を有する被験者のアレルギー性皮膚炎［PT］）、プラセボ群で 2 名（1.3%）（いずれも蕁麻疹）に報告された。重度又は重篤な事象は認められなかった。プラセボ群で認められた 1 件は、治験薬投与中止に至った事象であった。
- 全体として、注射部位反応（HLT）が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群（3.9%［6/152 名］）及びプラセボ群（5.7%［9/157 名］）間で同程度であった。報告された注射部位反応はいずれも重篤、重度又は治験薬投与中止に至ったものではなかった。
- 重度又は重篤な感染症の発現割合は両投与群間でともに低く、同程度であった（デュピルマブ群：1.3%［2/152 名］、プラセボ群：1.9%［3/157 名］）。デュピルマブの投与に伴い重度又は重篤な感染リスクの増加は認められなかった。
- 蠕虫感染は報告されなかった。
- 臨床的に症候性の好酸球増加症は報告されなかった。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で血中好酸球数の平均値に変化は認められなかった。
- 悪性腫瘍はデュピルマブ群で 1 名（0.7%）（甲状腺乳頭癌）、プラセボ群で 2 名（1.3%）（皮膚 T 細胞性リンパ腫及び大顆粒性リンパ球増多症 1 名、ホジキン病 1 名）に報告され

た。これらの事象で治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった。

- 報告された偶発的過量投与（デュピルマブ群：9 名［5.9%］、プラセボ群：7 名［4.5%］）に症候性のものは認められなかった。
- 女性被験者の妊娠及び男性被験者の女性パートナーの妊娠は報告されなかった。
- 自殺行為は報告されなかった。
- 薬剤に関連する可能性のある肝障害の発現割合は低く、デュピルマブ群では報告されなかった。
- CMQ の広域／狭域検索及び FDA の結膜炎グループの基準に基づいた結膜炎の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（CMQ の広域検索を用いた場合、デュピルマブ群：5.3%［8/152 名］、プラセボ群：1.9%［3/157 名］、CMQ の狭域検索又は FDA の結膜炎グループの基準を用いた場合、デュピルマブ群：3.9%［6/152 名］、プラセボ群：1.3%［2/157 名］）。いずれの結膜炎も重度、重篤又は治験薬投与中止に至るものではなく、全ての事象は後遺症なく消失した（1 件は消失中であった）。
- 重度の眼瞼炎又は角膜炎は報告されなかった。

他の臨床開発プログラムにおけるその他の重大な AE も PN の臨床開発プログラムで検討した。

- デュピルマブ群の 5 名（3.3%）にヘルペスウイルス感染（HLT）（陰部単純ヘルペス、帯状疱疹、眼帯状疱疹［治験薬最終投与後 3 か月］、口腔ヘルペス）が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。重篤又は治験薬投与中止に至るものはなかった。いずれも軽度又は中等度であった。
- 皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合は、プラセボ群（8.9%［14/157 名］）と比較してデュピルマブ群（4.6%［7/152 名］）で低かった。報告された事象で、重篤又は治験薬投与中止に至るものはなかった。重度の感染症はプラセボ群で 1 名（0.6%）のみに報告された。
- 心血管血栓塞栓症関連の事象（心血管系の死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）は、デュピルマブ群では報告されず、プラセボ群で 2 名（1.3%）に急性心筋梗塞が報告された。
- COVID-19 に関連すると同定された TEAE がデュピルマブ群で 2 名（1.3%）、プラセボ群で 7 名（4.5%）に報告された。治験薬投与中止に至った事象はなく、全ての被験者は回復又は回復したが後遺症ありであった。
- 治験薬投与期間中、計 72 名（デュピルマブ群：38 名［25.0%］、プラセボ群：34 名［21.7%］）が COVID-19 ワクチンを 1 回以上接種した。ワクチン接種後 2 週間以内に認められた TEAE の発現割合は、両投与群間で類似していた。いずれの事象も重症度が軽度で非重篤な TEAE であった。

臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図検査項目について、デュピルマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意義のある違い又は変化は認められなかった。

事前に規定した内因性要因／外因性要因に基づいた安全性プロファイルに、臨床的に重要な差は認められなかった。高齢者（65 歳以上）と非高齢者との比較では、TEAE の発現割合に意味のある差は認められなかった。基礎治療である TCS 又は TCI の安定的使用の有無別でも安全性プロファイルは一致していた。

全ての生物学的製剤と同様に、免疫原性の発現の可能性は存在する。全体として、ADA の発現は低く、AD、喘息及び CRSwNP の臨床開発プログラムの結果と類似しており、ADA の発現は全身性過敏症又は他の安全性の所見との間に関係はなかった。PN の臨床開発プログラムではアナフィラキシー反応又は血清病は報告されなかった。ADA 陰性の被験者と比較して、少数の ADA 陽性の被験者でみられた TEAE の発現割合に明らかな不均衡はみられなかった。

デュピルマブの PN 臨床開発プログラムでは、ADR 評価の定量基準及び定性基準で ADR に合致した事象（PT）は認められなかった。AD、喘息又は CRSwNP の臨床開発プログラムのデュピルマブ投与被験者で認められた ADR のうち、FDA の結膜炎グループ及び CMQ の狭域検索の観点から評価した結膜炎及びアレルギー性結膜炎（いずれも PT）は、PN の併合安全性解析対象集団のデュピルマブ群とプラセボ群の発現割合に不均衡が認められたこと、また他に考えられる病因がないことを踏まえ、PN での ADR とした。

要約すると、PN の臨床開発プログラム（2 つの第 3 相試験である EFC16459 試験及び EFC16460 試験）において、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない成人の PN 患者におけるデュピルマブ 300 mg q2w の忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。デュピルマブ投与被験者に新たな安全性シグナルは認められず、TEAE、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブの他の適応症（AD、喘息及び CRSwNP）で認められたものと同程度かそれよりも低い値であった。

EFC16459 試験の安全性解析対象集団（全体で 150 名）では、日本人の部分集団は 16 名であった。計 8 名の日本人被験者がデュピルマブを投与された。日本人の部分集団の安全性の結果は、Module 2.7.6 [2.1.2.3 項]に詳細を示す。全体で、TEAE、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合に基づいた日本人の部分集団の安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

日本における PN の定義及び診断は米国及び欧州と同様である。PN の治療は日本及び海外で同様であり、TCS が第一選択として使用される（1.2.2 項）。EFC16459 試験では、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者を組み入れ、選択基準に合致した日本人患者 16 名が含まれている。本試験では日本人部分集団と日本人以外の部分集団で有効性に関する主要評価項目の一貫性が証明され、日本人部分集団と全体集団で安全性の結果に明らかな差は認められなかった（Module 2.7.6 [2.1.2 項]）。さらに、Pop PK 解析では、人種はデュピルマブの PK へ影響を及ぼす共変量として特定されなかった（Module 2.7.2 [3.1.5.1.4 項]）。これらの結果から、成人 PN 患者でのデュピルマブの臨床反応に、民族的要因に関し大きな差はないと考えられる。

したがって、申請者は PN 臨床開発プログラムを通して得られた結果に基づくデュピルマブのベネフィット・リスクの良好なプロファイルは、日本人の患者集団にも適用することができると結論付けた。

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

PN は 6 週間以上持続する慢性そう痒、皮膚を繰り返し掻く病歴又は徴候、並びに体幹・四肢領域で対称的に分布している複数の局在／全身のそう痒性の表皮剥離や過角化を有する結節性皮膚病変の存在を特徴とする慢性皮膚疾患である。そう痒は PN の中心的な症状であり、重大な生活の質の低下をもたらす疾病負荷の主な要因である。詳細は 1.2 項を参照のこと。

6.1.2　現行の治療

PN の承認された治療選択肢はいくつかの TCS に限定され、PN の治療に利用可能な承認された全身療法はない。TCS などの外用薬はしばしば使用され、コルチコステロイドの病巣内注射、凍結療法及び光線療法といったその他療法も使用される。しかし、これらの治療は疾患コントロールに不十分であり、その使用は適切に実施されたランダム化、プラセボ対照の臨床試験によって裏付けられていない。本疾患は外用薬治療に難治性であるため、通常、PN 患者は適応外処方の全身治療を必要とするが、これらの治療薬の使用は有効性の欠如又は副作用のため限界がある。全体として、複数の治療を行ったにもかかわらず、PN 患者の多くはコントロール不良のままである。また、現在利用可能な治療法の多くは、PN のような慢性疾患に必要な長期治療を妨げる潜在的に重篤な副作用を伴う。PN のそう痒及び病変を形成させる 2 型炎症の根底にある病態生理学的メカニズムを標的とする、PN 患者の治療選択肢に対して重要なアンメットニーズが存在する。詳細は 1.2.2 項を参照のこと。

6.2　ベネフィット

デュピルマブの PN 臨床開発プログラムは、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない成人 PN 患者への使用を裏付けるためにデザインされている。全世界での承認申請を目

的としたプログラムに対する規制要件に沿って、2 つの第 3 相試験は、北米、西欧、東欧、ラテンアメリカ及びアジアを含む代表的な地域、並びに白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人及びその他の人種を対象に世界的に実施された。対象患者のベースラインの疾患特性は、中等症から重症の PN を伴う患者集団であった。また、本臨床試験で検討した集団は、low から medium の強さの TCS 又は TCI を安定した用法・用量で投与されている患者、並びに救済薬としての投与を除き、本試験中に TCS 又は TCI を使用しなかった患者で構成された。そのため、本試験で検討した集団はデュピルマブ投与の対象集団を代表するものである。

PN 治療の目的は、そう痒感の軽減、かゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）の遮断、PN 病変の治癒及び消失、生活の質を改善、並びに現行の治療選択肢に関連する副作用及び合併症のリスクを回避することである。

デュピルマブは、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない、中等症から重症の PN を有する成人患者（18 歳以上）での有効性が証明された最初の生物学的製剤である。

PN 臨床開発プログラムの 2 つの第 3 相試験で繰り返し示された頑健なエビデンスにより、デュピルマブを中等症から重症の PN 患者に投与したときのベネフィットは裏付けられた。PN 患者において、デュピルマブは全ての評価項目に迅速で有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらした。いずれの試験でも、デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、PN の主要な症状であり、生活の質を低下させる主要な要因であるそう痒に対する意義のある減少が認められた。また、病変数の減少、掻破の改善及びこれらの病変の治癒を含む意義のある皮膚病変の改善を示した。PN 徴候の改善の主な重要なベネフィットに加えて、デュピルマブは生活の質の改善及び皮膚疼痛などの PN に伴うその他の一般的な症状の改善に対してもベネフィットをもたらすことが示された。

これらの結果は、試験内及び試験間の多数の評価項目、並びに PRO 及び医師評価アウトカムの評価項目で一貫していた。

いずれの試験でもデュピルマブの治療効果の発現はデュピルマブ投与開始後 4 週間以内に認められ、その後は投与期間を通して増大し、Week 24 でプラセボとの最も大きな治療効果の差が認められた。

デュピルマブ投与中止後には症状の再燃が認められ、継続的な治療の必要性が裏付けられた。

有効性は検討した部分集団の間で同様であった。人口統計学的特性、その他のベースラインの特性、ベースラインの PN の疾患特性、併存疾患歴、並びに併用薬又は基礎治療の部分集団で臨床的に意義のある変動はなかった。主要評価項目及び重要な副次評価項目におけるプラセボと比較したデュピルマブの治療効果は、活動性の軽症 AD 患者を除き、PN の全体集団で同様に認められた。デュピルマブのベネフィットは全体集団、並びにアトピー型及び非アトピー型の各集団で同様であったことから、PN 患者におけるデュピルマブの確かな治療効果は、アトピーの状態による影響を受けないことが示唆される。デュピルマブの治療効果はベースラインの IGA PN-S で中等度及び重度な疾患を有する患者間で同様であり、TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず示された。65 歳以上の患者では、PN 全体集団とおおむね同様な治療効果が認められた。

したがって、デュピルマブは全身性の 2 型炎症反応を標的とすることによって、そう痒、皮膚疼痛及び皮膚病変といった臨床症状全般を改善するだけではなく、生活の質も改善する PN の新たな治療方法となり得る。また、デュピルマブは PN に対する救済治療、免疫抑制薬、全身性神経調節薬又は手術の必要性を低減させた。

6.3 リスク

成人 PN 患者の治療において、デュピルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。

全体的に、TEAE、SAE 及び治験薬の中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった。PN 臨床開発プログラムでは、新たな ADR や安全性の懸念は認められなかった。

AD 患者、喘息患者又は CRSwNP 患者でも認められている既知の ADR については、結膜炎の発現割合は低かったものの、プラセボ群に比べデュピルマブ群で高かった。重度又は重篤な結膜炎の発現はなく、治験薬の投与中止を必要としなかった。データカットオフ時点で、デュピルマブ群で「消失中」と報告されたアレルギー性結膜炎の 1 件を除き、全ての事象が消失した。

PN 臨床開発プログラムにおける注射部位反応の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった。重度又は重篤な注射部位反応はなく、治験薬の投与中止に至らなかった。

過敏症の発現に偏りはなく、症候性の好酸球増加症、アナフィラキシー反応又は血清病は報告されなかった。

本 CTD に示す安全性データは、デュピルマブの使用が重篤又は重度の感染症のリスクの増加に関与しないというこれまでの結論を支持している。皮膚感染は「皮膚および皮下組織感染および外寄生（HLGT）」に属する PT、「ヘルペス感染」を除いた「皮膚組織および軟部組織感染（HLT）」に属する全ての PT、「創（傷）感染」に関する全ての PT、並びに「霰粒腫」、「麦粒腫」及び「皮膚乳頭腫」（いずれも PT）から成る CMQ 30067 に含まれる事象であり、全ての事象は盲検下の医学的レビューによって同定された。皮膚感染の発現割合はプラセボ群に比べ、デュピルマブ群で数値的に低かった。デュピルマブ群で重篤と判断された皮膚感染は認められず、重度や治験薬の投与中止に至った皮膚感染はなかった。

デュピルマブによる治療は、悪性腫瘍又は自殺行為のリスク増加に関与しなかった。

65 歳以上の部分集団における安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

デュピルマブの免疫原性の発現割合は低く、安全性への影響は認められなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

PN は大きい疾病負荷及び高いアンメットニーズを伴う、重度の慢性皮膚疾患である。PN 患者は重度のそう痒を有しており、これは生活の質の低下の主要な要因であり重大な疾病負荷をもたらす。生活の質に対する PN の影響は、AD や乾癬などの他の一般的な皮膚疾患に比べて大きいと報告されて

いる。PN 患者は持続するかゆみによる慢性的な睡眠不足、影響のある部位での持続する灼熱感、刺痛及び疼痛を発症し、慢性うつ病及び不安にしばしば苦しむ。PN に併存する精神面での影響は本疾患の治療を困難なものにしていると考えられる。生活の質の低下は重大な経済的影響をもたらす。

PN の治療に利用可能な承認された全身療法はなく、承認された治療選択肢はいくつかの TCS に限定される。PN 治療の目的は、そう痒の改善、皮膚疼痛及び睡眠の質を含む関連する症状の改善、皮膚病変の数及び活動の低減、生活の質の改善、並びに不安及びうつ病の軽減を達成すること、並びに現行の治療選択肢に関連する副作用及び合併症のリスクを回避することである。デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、2 型炎症を媒介する主要サイトカインである IL-4/IL-13 のシグナル伝達経路を選択的に阻害することにより、18 歳以上の中等症から重症の PN 患者において、良好な安全性プロファイルを示し、頑健で一貫した臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

PN 臨床開発プログラムでは、個々の評価項目、及びそう痒及び皮膚病変に対する同時治療効果を評価する複合評価項目に関して、プラセボと比較してデュピルマブの治療ベネフィットが示された。したがって、本臨床開発プログラムでは、疾病負荷の主体である PN の 2 つの疾患要素に対して、再現性のあるデュピルマブの幅広い効果のエビデンスが十分に示された。

さらに重要な点としては、全体集団に加え、アトピー性疾患併存の有無別の部分集団でもデュピルマブの有効性が証明されたことである。治療ベネフィットは、ベースラインの IGA PN-S で中等度又は重度の疾患を有する部分集団間で同様であり、また、TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず実証された。

いずれの試験でも、そう痒の治療効果（WI-NRS のベースラインからの変化率）は、投与 4 週間以内に明らかになった。

そう痒及び皮膚病変の治療効果は、プラトーに達することなく、24 週間の投与期間を通しておおむね上昇した。

デュピルマブの投与中止後に認められた疾患の徴候及び症状の再燃は、長期的な治療の必要性を示唆している。

デュピルマブは、高齢の PN 患者においても、良好なベネフィット・リスクのプロファイルを示した。第 3 相試験でデュピルマブを投与された PN 患者 152 名のうち、37 名は 65 歳以上であった。この年齢層におけるデュピルマブの有効性及び安全性は、全体集団でみられたものと同様であった。

デュピルマブは、中等症から重症の PN 患者に忍容性が良好で、有効な治療選択肢を提供する。デュピルマブは IL-4 及び IL-13 により惹起される 2 型炎症を抑制することによって、そう痒、皮膚疼痛、皮膚病変及び生活の質の改善を含む疾患に関する全ての臨床症状の治療における実質的な有効性が証明され、ベネフィット・リスクのプロファイルも良好であった。PN 患者の治療において、デュピルマブの忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。PN 臨床開発プログラムでは、新たな ADR や安全性の懸念は認められなかった。以上のことから、デュピルマブは中等症から重症の PN 患者に対する治療選択肢に大きな進歩をもたらすものである。

7　参考文献

1. Elmariah S, Kim B, Berger T, Chisolm S, Kwatra SG, Mollanazar N, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. J Am Acad Dermatol. 2021;84(3):747-60.
2. Pereira MP, Steinke S, Bruland P, Ständer HF, Dugas M, Augustin M, et al. Management of chronic pruritus: from the dermatological office to the specialized itch center: a review. Itch (Phila). 2017;2(2):e6.
3. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. J Am Acad Dermatol. 2018;79(4):714-9.e3.
4. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2373-83.
5. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis-'Super-Itch' in exploration. Eur J Pain. 2016;20(1):37-40.
6. Belzberg M, Alphonse MP, Brown I, Williams KA, Khanna R, Ho B, et al. Prurigo nodularis is characterized by systemic and cutaneous T helper 22 immune polarization. J Invest Dermatol. 2021;141:2208-18.e14.
7. Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? Exp Dermatol. 2019;28(12):1455-60.
8. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic prurigo of nodular type: A Review. Acta Derm Venereol. 2018;98(2):173-9.
9. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo Nodularis and Its Management. Dermatol Clin. 2018;36(3):189-97.
10. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(7):1059-65.
11. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases. J Invest Dermatol. 2020;140(2):480-3.e4.
12. Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. Acta Derm Venereol. 2020;100(18):adv00309.
13. Ryczek A, Reich A. Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland. Acta Derm Venereol. 2020;100(10):adv00155.
14. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(5):550-7.

15. Huang AH, Roh YS, Sutaria N, Choi J, Williams KA, Pritchard T, et al. Real-world disease burden and comorbidities of pediatric prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2022;86(3):655-7.
16. Kwatra SG. Breaking the itch–scratch cycle in prurigo nodularis. N Engl J Med. 2020;382(8):757-8.
17. Sutaria N, Alphonse MP, Marani M, Parthasarathy V, Deng J, Wongvibulsin S, et al. Cluster analysis of circulating plasma biomarkers in prurigo nodularis reveals a distinct systemic inflammatory signature in African Americans. J Invest Dermatol. 2022;142(5):1300-8.e3.
18. Sutaria N, Adawi W, Brown I, Parthasarathy V, Roh YS, Choi J, et al. Racial disparities in mortality among patients with prurigo nodularis: A multi-center cohort study. J Am Acad Dermatol. 2022;86(2):487-90.
19. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. J Am Acad Dermatol 2020;83(6):1559-65.
20. Whang KA, Gabriel S, Chavda R, Kwatra SG. Emergency department use by patients with prurigo nodularis in the United States. J Am Acad Dermatol. 2021;84(4):1138-40.
21. Jørgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(2):e106-7.
22. Wongvibulsin S, Sutaria N, Williams KA, Huang AH, Choi J, Roh YS, et al. A Nationwide Study of Prurigo Nodularis: Disease Burden and Healthcare Utilization in the United States. J Invest Dermatol. 2021;141(10):2530-3e1.
23. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tagami H. Prurigo nodularis consists of two distinct forms: early-onset atopic and late-onset non-atopic. Dermatology. 1995;190(4):269-76.
24. Miyachi Y, Okamoto H, Furukawa F, Imamura S. Prurigo nodularis. A possible relationship to atopy. J Dermatol. 1980;7(4):281-3.
25. Mullins TB, Sharma P, Riley CA, Sonthalia S. Prurigo Nodularis. [Updated 2021 Sep 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459204/
26. Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard FJ, Lien L, Balieva F, Sampogna F, et al. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(1):157–62.
27. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):457-63.e5.
28. Whang KA, Le TK, Khanna R, Williams KA, Roh YS, Sutaria N, et al. Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2022;86(3):573-80.
29. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G. Impact of itch on sleep disturbance in patients with prurigo nodularis. Acta Derm Venereol. 2021;101(3):adv00424.

30. Huang AH, Canner JK, Williams KA, Grossberg AL, Kwatra MM, Kwatra SG. Healthcare resource utilization and payer cost analysis of patients with prurigo nodularis. Br J Dermatol. 2020;183(1):182-4.
31. Whang KA, Kang S, Kwatra SG. Inpatient Burden of Prurigo Nodularis in the United States. Medicines (Basel). 2019;6(3):88.
32. 佐藤 貴浩, 横関 博雄, 室田 浩之, 戸倉 新樹, 椛島 健治, 高森 建二, et al. 痒疹診療ガイドライン 2020. 日皮会誌. 2020;130(7):1607-26.
33. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):411-7.
34. Tokura Y, Yagi H, Hanaoka K, Ito T, Towyama K, Sachi Y, et al. Subacute and chronic prurigo effectively treated with recombinant interferon-gamma: implications for participation of Th2 cells in the pathogenesis of prurigo. Acta Derm Venereol. 1997;77(3):231-4.
35. Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, Kursewicz CD, Fowler E, Shah SM, et al. Dermal periostin: A new player in itch of prurigo nodularis. Acta Derm Venereol. 2021;101(1):adv00375.
36. Hashimoto T, Mishra SK, Olivry T, Yosipovitch G. Periostin, an emerging player in itch sensation. J Invest Dermatol. 2021;141(10):2338-43.
37. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. Cell. 2017;171(1):217-28.e13.
38. Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. Br J Dermatol. 2011;165(5):990-6.
39. Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. Eur J Dermatol. 2011;21(1):135-6.
40. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):448-60.
41. Dudeck A, Leist M, Rubant S, Zimmermann A, Dudeck J, Boehncke WH, et al. Immature mast cells exhibit rolling and adhesion to endothelial cells and subsequent diapedesis triggered by E- and P-selectin, VCAM-1 and PECAM-1. Exp Dermatol. 2010;19(5):424-34.
42. Trautmann A, Krohne G, Bröcker EB, Klein CE. Human mast cells augment fibroblast proliferation by heterotypic cell-cell adhesion and action of IL-4. J Immunol. 1998;160(10):5053-7.
43. Sanz MJ, Ponath PD, Mackay CR, Newman W, Miyasaka M, Tamatani T, et al. Human eotaxin induces alpha 4 and beta 2 integrin-dependent eosinophil accumulation in rat skin in vivo: delayed generation of eotaxin in response to IL-4. J Immunol. 1998;160(7):3569-76.
44. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. Arch Dermatol Res. 2020;312(2):81-92.

45. Atamas SP, Luzina IG, Dai H, Wilt SG, White B. Synergy between CD40 ligation and IL-4 on fibroblast proliferation involves IL-4 receptor signaling. J Immunol. 2002;168(3):1139-45.
46. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. Itch. 2020;5:e42.
47. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1567-75.
48. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):460-8.
49. Stoll DM, Fields JP, King Jr LE. Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. J Dermatol Surg Oncol. 1983;9(11):922-4.
50. Wong SS, Goh CL. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the treatment of Prurigo nodularis. Arch Dermatol. 2000;136(6):807-8.
51. Tupker RA, Coenraads PJ, van der Meer JB. Treatment of prurigo nodularis, chronic prurigo and neurodermatitis circumscripta with topical capsaicin. Acta Derm Venereol. 1992;72(6):463.
52. Ständer S, Luger T, Metze D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. J Am Acad Dermatol. 2001;44(3):471-8.
53. Kowalski EH, Kneiber D, Valdebran M, Patel U, Amber KT. Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019;12:163-72.
54. Waldinger TP, Wong RC, Taylor WB, Voorhees JJ. Cryotherapy improves prurigo nodularis. Arch Dermatol. 1984;120(12):1598-600.
55. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Kishimoto S. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with recalcitrant nodular prurigo. J Dermatol. 2007;34(10):691-5.
56. Novartis Laboratories. NEORAL Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules, USP) MODIFIED - NEORAL Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) MODIFIED. Prescribing information. Rev. Sep 2009.
57. Reszke R, Krajewski P, Szepietowski JC. Emerging Therapeutic Options for Chronic Pruritus. Am J Clin Dermatol. 2020;21(5):601-18.
58. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(3):756-64.
59. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour J-P, Paul C, Narbutt J, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. N Engl J Med. 2020;382(8):706-16.
60. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.
61. Mollanazar NK, Elgash M, Weaver L, Valdes-Rodriguez R, Hsu S. Reduced itch associated with dupilumab treatment in 4 patients with prurigo nodularis. JAMA Dermatol. 2019;155(1):121-2.

62. Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T, Liao W. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis. JAMA Dermatol. 2019;155(1):118-20.
63. Rambhia PH, Levitt JO. Recalcitrant prurigo nodularis treated successfully with dupilumab. JAAD Case Rep. 2019;5(5):471-3.
64. Calugareanu A, Jachiet M, Lepelletier C, De Masson A, Rybojad M, Bagot M, et al. Dramatic improvement of generalized prurigo nodularis with dupilumab. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(8):e303-4.
65. Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, Jin A, Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK. Chronic Pruritus Responding to Dupilumab-A Case Series. Medicines (Basel). 2019;6(3):1-15.
66. Holm JG, Agner T, Stand C, Thomsen SF. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. Dermatol Ther. 2020;33(2):e13222.
67. Tanis R, Ferenczi K, Payette M. Dupilumab Treatment for Prurigo Nodularis and Pruritis. J Drugs Dermatol. 2019;18(9):940-2.
68. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(2):162-3.
69. Almustafa ZZ, Weller K, Autenrieth J, Maurer M, Metz M. Dupilumab in Treatment of Chronic Prurigo: A Case Series and Literature Review. Acta Derm Venereol. 2019;99(10):905-6.
70. Kimel M, Zeidler C, Kwon P, Revicki D, Ständer S. Validation of Psychometric Properties of the Itch Numeric Rating Scale for Pruritus Associated with Prurigo Nodularis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020;156(12):1354-8.
71. Verweyen E, Ständer S, Kreitz K, Höben I, Osada N, Gernart M, et al. Validation of a Comprehensive Set of Pruritus Assessment Instruments: The Chronic Pruritus Tools Questionnaire PRURITOOLS. Acta Derm Venereol. 2019;99(7):657-63.
72. Reich A, Bożek A, Janiszewska K, Szepietowski JC. 12-Item Pruritus Severity Scale: Development and Validation of New Itch Severity Questionnaire. Biomed Res Int. 2017;2017:3896423.
73. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Medrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. Acta Derm Venereol. 2016;96(7):978-80.
74. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2012;92(5):502-7.
75. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S. Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A New Instrument for Use in Clinical Trials. Acta Derm Venereol. 2021;101(2):adv00401.
76. Pölking J, Zeidler C, Schedel F, Osada N, Augustin M, Metze D, et al. Prurigo Activity Score (PAS): validity and reliability of a new instrument to monitor chronic prurigo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1754-60.

77. Chernyshov PV. The Evolution of Quality of Life Assessment and Use in Dermatology. Dermatology. 2019;235(3):167-74.
78. Janmohamed SR, Gwillim EC, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI. The impact of prurigo nodularis on quality of life: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2021;313(8):669-77.
79. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.
80. Gwillim EC, Janmohamed SR, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI. The impact of prurigo nodularis on sleep disturbance and related impact: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(12):e815-7.
81. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.
82. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-a review of validation data and clinical results. J Psychosom Res. 1997;42(1):17-41.
83. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002;52(2):69-77.
84. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Prurigo successfully treated with duloxetine hydrochloride. Australas J Dermatol. 2019;60(3):237-9.
85. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2017;77(6):1068-73.e7.
86. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. Acta Derm Venereol. 2009;89(1):45-51.
87. U.S. Census Bureau. QuickFacts: United States [Internet] [Cited 2021 July 01]. [Accessed 11 Feb 2022]. Available from URL: https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/PST045221
88. Winhoven SM, Gawkrodger DJ. Nodular prurigo: metabolic diseases are a common association. Clinical and Experimental Dermatology 2007;32:224–25.