サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（結節性痒疹）

Total number of pages: 11

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（結節性痒疹） 1

目　　次 2

表　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　背景及び概観 5

1.1　　背景 5

1.2　　臨床及び市販製剤の開発の概要 5

1.3　　生物学的分析法の概要 5

2　　個々の試験結果の要約 6

2.1　　生物学的分析法 6

2.1.1　　機能性デュピルマブ濃度 6

2.1.2　　抗デュピルマブ抗体 6

2.1.3　　中和抗体 7

3　　結論 8

参 考 文 献 9

4　　付録 10

表　目　次

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

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
DP:	drug product／製剤
DS:	drug substance／原薬
DTL:	drug tolerance limit
IL:	interleukin／インターロイキン
IL-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha／インターロイキン-4 受容体α
ISR:	incurred sample reanalysis
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
PFP:	prefilled pen／プレフィルドペン
PFS:	prefilled syringe／プレフィルドシリンジ
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）（デュピクセント）は、IL-4Rα に特異的に結合し、ヒト IL-4（1 型及び 2 型）及びヒト IL-13（2 型）シグナル伝達を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体である。デュピルマブは、病態生理学的に 2 型免疫応答が優位である複数のアトピー性及びその他の疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。デュピルマブは、中等症から重症の AD、喘息及び CRSwNP の治療薬として複数の地域で承認されている。

成人の PN に係る適応追加申請のために実施された、PN 患者を対象とした第 3 相試験である EFC16459 試験及び EFC16460 試験で用いられたデュピルマブ DP は、既に承認された市販のデュピルマブ DP と同等の製造方法及び工程を用いて製造された。

デュピルマブ注射液は、無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、皮下投与用として単回使用の針シールド付き PFS 又は単回使用の PFP で供給される。針シールド付き PFS 又は PFP は、2 mL 液剤中にデュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）となるように充填されている。

1.2　臨床及び市販製剤の開発の概要

EFC16459 試験及び EFC16460 試験では、PFS 2 mL（2 mL 液剤中にデュピルマブ 150 mg/mL）中の 300 mg 力価を評価した。市販予定製剤は既に承認された安全装置（針シールド）付き PFS 又は同じ含有用量及び DP 組成の PFP である。

デュピルマブ 150 mg/mL 製剤の開発、並びに臨床開発中に実施した DS、DP 製造工程及び最終製剤の変更は、AD を適応とした初回承認申請資料及びその後の適応追加承認申請資料の Module 2.7.1 及び Module 3.2.S.2.6（AD 承認申請資料）で考察した。PN の臨床試験では、既に承認された市販工程によって製造された DS を用いた。既に承認された市販用安全装置付き 300 mg PFS と臨床開発で使用された PFS の同等性は、これまでの承認申請資料に示されている（AD 承認申請資料 Module 3.2.P.2.3）。デュピルマブ 300 mg PFP は、その後一部の地域で承認されており、PFS 及び PFP の機器の同等性も示されている。

1.3　生物学的分析法の概要

機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074）、デュピルマブ ADA 分析法（REGN668-AV-15153）及び NAb 分析法（REGN668-AV-13112）は、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象にこれまで実施された臨床開発プログラムの生物学的分析法と同じ分析法を用いた。REGN668-AV-13074 及び REGN668-AV-13112 の分析法は、AD 承認申請資料に詳述し、REGN668-AV-15153 の分析法は喘息承認申請資料に詳述した。

2　個々の試験結果の要約

機能性デュピルマブ濃度分析法、ADA 分析法及び NAb 分析法を、EFC16459 試験及び EFC16460 試験の被験者から得られた臨床試料の分析に用いた。これら分析法の特性を付録（表 1）に要約した。PN の臨床試験における試料を分析するために用いた上記の分析法を検証した結果、各バリデーションプロトコールに規定した全ての許容基準を満たした。

2.1　生物学的分析法

2.1.1　機能性デュピルマブ濃度

機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074-VA-01V1）は AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。測定の定量下限は未希釈血清で 78 ng/mL である。分析法の特性を付録（表 1）に要約した。

EFC16460 試験から得られた試料を用いて、機能性デュピルマブ分析法の ISR を実施した（付録、表 2）。ISR は許容基準を満たし、PN 患者集団で頑健なデータが得られることが示された。ISR のデータを EFC16460 試験の Bioanalytical Report（EFC16460-BA-01V1、Module 5.3.5.1 EFC16460 [Appendix 16.2.5.2.1]）に示す。

2.1.2　抗デュピルマブ抗体

デュピルマブに対する ADA 検出のための、バリデートされた生物学的分析法（REGN668-AV-15153-VA-01V1）は、非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジング免疫測定法であり、喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。

本分析法のモノクローナル抗体陽性対照（REGN1097）に対する感度は、未希釈血清において 13.9 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の DTL は、250 ng/mL REGN1097 存在下で約 213 µg/mL であった（Module 5.3.1.4 [REGN668-AV-15153-VA-01V2]）。

PN 患者から得られた臨床試料における、抗デュピルマブ抗体の検出に用いたカットポイントは、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁ガイダンス文書(1)(2)、並びに文献(3)(4)で推奨された統計的手法を用いて設定した。これらのカットポイントの詳細は REGN668-AV-15153-VA-01V2（Module 5.3.1.4）に記載されている。EFC16459 試験及び EFC16460 試験から得られたベースライン時（治験薬投与前）の血清試料における偽陽性率は、それぞれ 5.9%（EFC16459-BA-01V1、Module 5.3.5.1 EFC16459 [Appendix 16.2.5.2.1]）及び 5.7%（EFC16460-BA-01V1、Module 5.3.5.1 EFC16460 [Appendix 16.2.5.2.1]）であり、ターゲットとする偽陽性率の 5%に近く、デュピルマブ ADA 分析法のカットポイントは PN 患者集団において適切であった。

2.1.3 中和抗体

バリデートされた NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V1）は AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。その後改変した NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V2）は喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。

未希釈血清における本分析法のモノクローナル抗体陽性対照（REGN2266）に対する感度は約 125 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の DTL は、500 ng/mL REGN2266 存在下で約 298 ng/mL であった。

3　結論

1.2 項に記載したとおり、AD 及び PN を対象とした臨床開発プログラムでは、同等のデュピルマブ DS 及び DP を用いた。製剤の開発、DP 製造工程及び最終製剤は、AD を対象とした初回承認申請及びその後の適応追加承認申請で検討された。

PN に対するデュピルマブの効果を評価した、EFC16459 試験及び EFC16460 試験で用いられた DP は、既に承認された市販のデュピルマブと同等の製造方法及び工程を用いて製造された。

PN 患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラム全体で、バリデートされた分析法を使用して機能性デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性（ADA、NAb）を測定した。機能性デュピルマブ分析法を用いてヒト血清中濃度を定量した。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 評価に用いた生物学的分析法により、PN 患者において治験薬投与下で発現した ADA 反応が特異的に検出された。

参 考 文 献

1. EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2)
2. FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. January 2019.
3. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.
4. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

4　付録

表 1 - 臨床試験で使用した分析法のバリデーション報告書の要約

Validation (Method) Study Report	Analyte	Matrix (MRD)	LLOQ or Sensitivity (ng/mL)	Drug Tolerance	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Clinical Studies
REGN668-AV-13074-VA-01V1	functional dupilumab	human serum (1:50)	78	NA	96 - 105	≤9	≤9	EFC16459 EFC16460
REGN668-AV-15153-VA-01V2	anti-dupilumab antibodies	human serum (1:30)	13.9	213 µg/mL	NA	NA	NA	EFC16459 EFC16460
REGN668-AV-13112-VA-01V2	anti-dupilumab neutralizing antibodies	human serum (1:10)	125	298 ng/mL	NA	NA	NA	EFC16459 EFC16460

%AR, %Analytical Recovery; CV, Coefficient variation; LLOQ, Lower limit of quantitation; MRD, Minimum required dilution; NA, Not applicable.

表 2 - 臨床試験で実施された Incurred sample reanalysis の要約

Study (Method)	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Study Report Location
REGN668-AV-13074	functional dupilumab	EFC16460	Module 5.3.5.1 EFC16460-BA-01V1

Note: Incurred Sample Reanalysis (ISR) criteria were that 66.7% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.
ISR, Incurred sample reanalysis.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要（結節性痒疹）

Total number of pages: 52

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要（結節性痒疹） 1

目　　次 2

表　目　次 4

図　目　次 5

略号と用語の定義 6

1　　背景及び概観 8

1.1　　背景 8

1.2　　概観及び評価方法 10

1.2.1　　薬物動態データ及び解析の概観 12
1.2.1.1　　生物学的分析法 12
1.2.1.2　　薬物動態データ及び解析 12
1.2.1.3　　母集団薬物動態解析 12

1.2.2　　薬力学バイオマーカーデータ及び解析 12
1.2.2.1　　生物学的分析法 13
1.2.2.2　　薬力学解析 13

1.2.3　　薬物動態／薬力学解析 13

1.2.4　　免疫原性及び解析の概観 13
1.2.4.1　　抗デュピルマブ抗体及び中和抗体評価を行った免疫原性試験 13
1.2.4.2　　生物学的分析法 13
1.2.4.3　　免疫原性データ及び解析 14

1.2.5　　用法・用量の選択 15

2　　個々の試験結果の要約 16

2.1　　臨床薬理試験に関連する分析法 16

2.2　　結節性痒疹患者における有効性／安全性試験 16

2.3　　併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 17

2.3.1 POH0779 試験 18
2.3.2 CTS0084 試験 20

3 全試験を通しての結果の比較と解析 23

3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 23
3.1.1 結節性痒疹患者における薬物動態パラメータの概要 23
3.1.2 吸収、分布、及び排泄 24
3.1.3 結節性痒疹患者及び他疾患患者間のデュピルマブの薬物動態の比較 24
3.1.4 定常状態－累積 27
3.1.5 薬物動態の変動要因 28
3.1.5.1 内因性要因 28
3.1.5.2 外因性要因 29
3.1.6 結論 30

3.2 試験を通しての薬力学的結果の比較 30
3.2.1 血清中総 IgE 30

3.3 薬物動態／薬力学の関係 33
3.3.1 第 3 相試験データの記述的四分位解析 33
3.3.1.1 Week 24 の WI-NRS の記述的四分位解析 33
3.3.1.2 Week 24 の IGA PN-S の記述的四分位解析 35
3.3.1.3 探索的な記述的四分位解析 37
3.3.2 第 3 相試験データの経験則的 E-R モデリング 37
3.3.2.1 WI-NRS の経験則的モデル 37
3.3.2.2 IGA PN-S の経験則的モデル 38
3.3.3 薬物動態／薬力学解析の要約及び推奨用法・用量 39

4 特別な試験 —免疫原性データ及び解析 40

5 全体の結論 43

参 考 文 献 45

6 付録 49

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価 11

表 2 - 母集団薬物動態解析（POH0779 試験）及び経験則的薬物動態／薬力学解析（CTS0084 試験）に含まれる PN 患者を対象とした臨床試験の概要 18

表 3 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted WI-NRS responses versus trough concentration at Week 24 (Study CTS0084) 21

表 4 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted IGA PN-S responses versus trough concentration at Week 24 (Study CTS0084) 22

表 5 - Mean (SD) steady-state exposure of dupilumab in patients with PN (Studies EFC16459 and EFC16460) 24

表 6 - Mean (SD) observed steady state exposure of dupilumab in adults with PN, AD, asthma, and CRSwNP 26

表 7 - WI-NRS response (% achieving at least a 4-point improvement) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data of Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084) 35

表 8 - IGA PN-S response (%) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084) 37

表 9 - Anti-drug antibody incidence in Phase 3 studies in patients with PN (EFC16459 and EFC16460) ... 41

表 10 - Anti-drug antibody incidence in patients with PN, AD, asthma, and CRSwNP (EFC16459 and EFC16460, AD-1224, EFC13579, and EFC14280) 42

表 11 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in patients with PN from EFC16459 and EFC16460 by covariates tested in population pharmacokinetic analysis (POH0779) 49

表 12 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in patients with PN from Studies EFC16459 and EFC16460 with or without comorbidities/concomitant medications 50

表 13 - Summary of observed dupilumab concentrations of dupilumab in serum in patients with PN (Studies EFC16459 and EFC16460) 50

図 目 次

図 1 - Visual predictive check of Studies EFC16459 and EFC16460 (POH0779)..... 19

図 2 - Mean (SD) trough concentration-time profiles of dupilumab at 300 mg Q2W in patients with PN, AD, asthma, and CRSwNP 25

図 3 - Comparison of dupilumab typical concentration-time profiles at 300 mg Q2W in adult patients with PN, AD, asthma, and CRSwNP as predicted by population pharmacokinetic models..... 27

図 4 - Median percent change in total IgE in serum over time following dupilumab 300 mg Q2W or placebo in adults with PN, AD, and CRSwNP, and in adolescents and adults with asthma..... 31

図 5 - WI-NRS response (% achieving at least a 4-point improvement) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084) 34

図 6 - IGA PN-S response (%) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)..... 36

図 7 - Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted WI-NRS response versus observed trough concentration (mg/L) at Week 24 in patients with PN in pooled EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084) 38

図 8 - Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted IGA PN-S response versus observed trough concentration (mg/L) at Week 24 in patients with PN in pooled EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084) 39

図 9 - Individual concentration-time profiles of dupilumab by anti-drug antibody titer category at 300 mg Q2W in patients with PN (EFC16459 and EFC16460 pooled) 43

図 10 - WI-NRS response (% achieving at least a 4-point improvement) by quartiles of observed trough concentration at Week 12 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084) 51

図 11 - IGA PN-S response (%) by quartiles of observed trough concentration at Week 12 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)..... 52

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
AUC:	area under the concentration-time curve／濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$:	area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state／定常状態における投与間隔での濃度－時間曲線下面積
C_{max}:	maximum concentration／最高血中濃度
$C_{max,ss}$:	maximum concentration at steady state／定常状態における最高血中濃度
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
C_{trough}:	trough concentration／トラフ濃度
$C_{trough,ss}$:	trough concentration at steady state／定常状態におけるトラフ濃度
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
E_{max}:	maximum drug induced effect／最大薬物効果
E-R:	exposure-response／曝露－反応
HIV:	human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
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-S:	IGA PN-Stage
IL:	interleukin／インターロイキン
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-4Rα:	interleukin-4 receptor alpha／インターロイキン-4 受容体α
K_e:	linear elimination rate constant／消失速度定数
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
MAP:	maximum a posteriori
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
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
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
SC:	subcutaneous(ly)／皮下
SD:	standard deviation／標準偏差
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
Th:	T-helper／ヘルパーT
t_{max}:	time to maximum concentration／最高濃度到達時間
UVB:	ultraviolet B／紫外線 B 波
V_2:	volume of the central compartment／中央分布容積
V_{max}:	maximum target-mediated rate of elimination／最大速度
WI-NRS:	worst-itch numeric rating scale

1　背景及び概観

1.1　背景

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)。

PN の診断は上記の特徴に基づき、臨床的に判断される。皮膚病変は硬いドーム状で、表面が滑らかな、痂皮性の結節である。これらの病変は集簇することがあり、その数は 1 つから数百までになることがある(2)。PN の主な組織学的特徴には、過角化、顆粒層肥厚を伴う不規則な表皮過形成、皮膚／病変への T リンパ球、マスト細胞及び好酸球浸潤、並びに乳頭状皮膚線維症がある。

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(3)。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(4)。PN は主に高齢者で認められ、年齢の中央値は 50 歳を超えている(5)(6)(7)。PN は時に若年者で認められることがあり、アトピー体質が非アトピー性の患者に比べた早期発症の予測因子であることがわかっている(8)。PN は男女ともに罹患するが、女性の方が罹患率が高い(3)(7)。黒人患者は白人患者と比較して PN による影響が大きい(9)。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(10)(11)。PN は肥満、精神衛生上の問題、内分泌障害、心血管系障害、腎障害、HIV 及び悪性腫瘍の発現率の増加を伴う(2)(3)(12)。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(3)(5)(8)(13)。

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(6)(7)(14)。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、生活の質を損なうかゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）につながる(15)(16)。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(12)(16)(17)(18)。PN は不安やうつ病などの精神障害と有意な関連がある(7)。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。

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、神経及び免疫介在性のメカニズムの相乗効果によって特徴づけられる。PN 患者の皮膚病変の研究で、真皮の神経線維密度の増加と、ケラチノサイト及び皮膚の免疫細胞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明らかになった(19)(20)。これらの細胞は、かゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）を悪化させることで炎症とそう痒を引き起こす。引き起こす原因としては、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］）

(19)(20)(21)、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の放出がある(22)(23)。この炎症環境で産生されるサイトカイン、神経ペプチド及び他のメディエーターのサブセットは、これらの患者に一般的にみられる神経の過感作及び重度の持続性のそう痒を引き起こす。ヒトの皮膚においてそう痒感覚を伝達する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(24)。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(21)(25)(26)、これらサイトカインの感覚神経受容体への結合は、病的で慢性的なかゆみを促進する可能性がある(24)(27)。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(28)(29)(30)(31)(32)。以上の知見から、2 型サイトカインが 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という仮説が支持される。

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。一般的に処方される外用薬には、TCS、TCI、カプサイシン及び外用麻酔薬がある。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臨床試験により裏付けられていない(33)。PN の治療に利用可能なその他療法には、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(34)(35)、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。光線療法は若干の改善が報告されているが(36)(37)、完全寛解はまれである。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、ガバペンチノイド、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬、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。抗ヒスタミン薬がよく使用されるが、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(37)。経口免疫抑制薬と神経調節薬が PN に対して使用されているが、効果は様々で(33)、重大な副作用が認められている(37)(38)。全体として、複数の適応外処方の治療を行っているにもかかわらず、多くの患者がコントロール不良の PN に苦しんでいる。さらに、全身性コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、サリドマイドなどの治療薬の多くは、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(33)。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（遺伝子組換え）（以下、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、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。デュピルマブによる IL-4Rα の遮断は Th2 細胞の絶対数を減少させ(39)、炎症誘発性

サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素及び IgE の放出などの IL-4 及び IL-13 により誘発される 2 型炎症反応を阻害する。デュピルマブは、AD、喘息及び CRSwNP などの 2 型炎症を背景とする複数の疾患に対して臨床的有効性を示した。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され、また IL-4 産生 CD4 及びナチュラルキラーT 細胞は健康な対照集団と比較して PN 患者で増加することも示された(20)。複数の症例報告及び症例集積は、デュピルマブによる IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害は PN の治療、特に外用薬への反応が不十分な患者又はそれらの療法が推奨されない患者に対しても有効である可能性を示唆している(40)(41)(42)(43)(44)(45)(46)(47)(48)。

本 CTD に要約した PN 患者を対象としたデュピルマブの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。いずれの試験も、重度のそう痒（WI-NRS が 7 点以上と定義）、皮膚に対称的に広がった 20 以上の結節（IGA PN-S が 3［中等度］又は 4［重度］と定義）を有する中等症から重症の患者で、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 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本 CTD のための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 EFC16459 試験で 2021 年 11 月 12 日に、EFC16460 試験で 2021 年 8 月 30 日に治験薬投与終了時来院を完了した。

本 Module では、第 3 相試験の EFC16459 試験及び EFC16460 試験から得られた PN 患者におけるデュピルマブに関する PK、PD 及び E-R データを含む臨床薬理データを要約する。また、本患者集団における用法・用量を裏付けることを目的とした、Pop PK 解析（POH0779 試験）及び有効性評価項目の PK/PD 解析（CTS0084 試験）の結果を含めた。PN 患者の免疫原性（ADA 及び NAb の発現）、免疫原性とデュピルマブの曝露量の潜在的な関連性を評価するための解析の全体的な考察は 4 項に示し、さらに有効性及び安全性に関する免疫原性の潜在的な臨床的影響を評価するための解析は Module 2.7.3 [3.5 項]及び Module 2.7.4 [5.3 項]で考察する。

PN 患者を対象とした臨床開発プログラムで用いた生物学的分析法は Module 2.7.1 [2 項]に示す。

1.2 概観及び評価方法

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、デュピルマブの PK 及び PD プロファイルを評価した。表 1 に要約したとおり、EFC16459 試験及び EFC16460 試験は 24 週間の投与期間で実施した。これらの試験には免疫原性の評価を含めた。有効性及び安全性に関する結果は、それぞれ Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に記載する。

デュピルマブの PK は十分に特徴づけられており、様々な疾患集団における内因性及び外因性因子の影響については、これまでのデュピルマブの承認申請で詳述されている。体重を考慮すると、デュピルマブは異なる疾患集団（AD、喘息、CRSwNP）で PK が類似している。したがって、PN 患者の

PK はこれまでに確立された Pop PK モデル（POH0668 試験：CRSwNP の承認申請時に提出）を活用した、MAP ベイズ法（POH0779 試験：1.2.1.3 項）で評価した。

PN 患者集団における重要な有効性評価項目に対する E-R 又は PK/PD の関係を評価するため、曝露量の四分位別の記述的 E-R 解析、また EFC16459 試験及び EFC16460 試験の併合データを用いて、モデルに基づいた PK/PD 解析（CTS0084 試験：1.2.3 項）を実施した。

本申請の対象となる試験の概要を表 1 に示す。EFC16459 試験及び EFC16460 試験、並びに本 Module に要約した Pop PK 解析及び PK/PD 解析を Module 5.2 に示す。

表 1 - 臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価

試験の種類	試験番号	デュピルマブの用法・用量、投与期間	ランダム化された被験者	デュピルマブの PK サンプリング
PN 患者を対象とした有効性／安全性試験における PK 及び PD 評価 [a]				
反復皮下投与、第 3 相試験（24 週間）	EFC16459	Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg（300 mg を 2 回皮下投与）又はプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又はプラセボを q2w、24 週間投与	デュピルマブ群 75 名 プラセボ群 76 名 [b]	少数時点サンプリング [d]
反復皮下投与、第 3 相試験（24 週間）	EFC16460	Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg（300 mg を 2 回皮下投与）又はプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又はプラセボを q2w、24 週間投与	デュピルマブ群 78 名 [c] プラセボ群 82 名	少数時点サンプリング [d]
PN 患者を対象とした Pop PK 解析、第 3 相試験併合データ				
Pop PK	POH0779	第 3 相試験（EFC16459 及び EFC16460）の併合データ	143 名 [e, a]	
PN 患者を対象とした PK/PD 解析、第 3 相試験併合データ				
PK/PD	CTS0084	第 3 相試験（EFC16459 及び EFC16460）の併合データ	デュピルマブ群 142 名 [a] プラセボ群 158 名	

a 試験データカットオフは EFC16459 試験が 2021 年 11 月 12 日、EFC16460 試験が 2021 年 8 月 30 日。PK/ADA データのカットオフは EFC16459 試験が 2021 年 10 月 27 日、EFC16460 試験が 2021 年 8 月 11 日。EFC16459 試験のデュピルマブ群の中国で実施した被験者 8 名で、治験実施計画書で規定した PK 試料は収集されなかった。

b プラセボ群の 1 名はランダム化されたが、治験薬を投与されなかった。

c デュピルマブ群の 1 名はランダム化されたが、治験薬を投与されなかった。

d 試料は投与前（Week 0）、投与中（Week 4、Week 8、Week 12 及び Week 24）、並びに後観察期間（Week 36）に採取した。

e EFC16459 試験の 67 名 + EFC16460 試験の 76 名。

PD：薬力学、PK：薬物動態、PN：結節性痒疹、Pop PK：母集団薬物動態、q2w：隔週 1 回

1.2.1 薬物動態データ及び解析の概観

1.2.1.1 生物学的分析法

バリデートされた ELISA 法を用いて、ヒト血清試料中の機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1～2 か所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブ濃度の LLOQ は 0.078 mg/L であった。本測定法の詳細は Module 2.7.1 [2.1.1 項]に示す。本 Module では、簡略化のため、血清中機能性デュピルマブをデュピルマブと表記する。

1.2.1.2 薬物動態データ及び解析

血清中デュピルマブ濃度は、EFC16459 試験及び EFC16460 試験の PK/ADA データカットオフ時点（EFC16459 試験：2021 年 10 月 27 日、EFC16460 試験：2021 年 8 月 11 日）までの少数時点サンプリング（投与前、投与中の Week 4、Week 8、Week 12 及び Week 24、並びに後観察期間の Week 36 に採血）で測定した。記述統計量を用いて各試験の PN 患者における経時的な濃度データを要約した。実測データからの記述的解析及びモデルに基づいた方法の両方を用いて、PN 患者集団で測定したデュピルマブ濃度を、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団、並びに健康被験者のデュピルマブ濃度と比較した。

1.2.1.3 母集団薬物動態解析

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 承認申請資料 Module 2.7.2 参照）を基に、MAP ベイズ法（POH0779 試験：2.3.1 項）を用いて実施した。この疾患横断的な Pop PK 構造モデルは、健康被験者（成人）、AD 患者（成人）及び喘息患者（成人及び思春期患者）を対象とした第 1 相から第 3 相試験で得られたデュピルマブの併合データを用いて構築した。この疾患横断的な Pop PK 構造モデル（線形性とミカエリス・メンテン消失過程を有する 2-コンパートメントモデル）は、AD 承認申請及び喘息承認申請で提出された Pop PK 解析と同様であり、またその後の CRSwNP の承認申請時の PK 評価にも適用された。EFC16459 試験及び EFC16460 試験から得られたデータは、疾患横断的な Pop PK 解析には含めなかったが、PN 患者の PK データ解析にこれまでの情報を反映させることができる MAP ベイズ法を用いて評価した。PN 患者の PK データを評価するための、疾患横断的なモデルに基づいたベイズ法の適切性は、最初に標準的な診断基準（外部バリデーション）によって確認された。その後、モデルから得られた曝露量推定値を用いて、PN 患者集団におけるデュピルマブの PK に対する内因性及び外因性因子の影響を評価した。

1.2.2 薬力学バイオマーカーデータ及び解析

デュピルマブの作用機序をより特徴づけるため、EFC16459 試験及び EFC16460 試験では、主なバイオマーカーとして血清中総 IgE を評価した。

1.2.2.1　生物学的分析法

血清中総 IgE 濃度はバリデートされた定量的測定法（蛍光酵素免疫測定法［Phadia、ImmunoCAP］、中国では同等な電気化学発光免疫測定法［Roche Elecsys IgE II, COBAS］）を用いて測定した。

1.2.2.2　薬力学解析

2 型炎症のバイオマーカー（血清中総 IgE）に対するデュピルマブの経時的な投与効果を試験別（EFC16459 試験及び EFC16460 試験）に 2.2 項で考察し、試験間の比較結果を 3.2 項に示す。これまでに報告された AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者の解析結果と比較した、総 IgE に対するデュピルマブの投与効果を 3.2 項に示す。有効性評価項目に関する PD（反応の推移）は Module 2.7.3 [3.4 項]に詳述した。

1.2.3　薬物動態／薬力学解析

PN 患者集団における 2 つの重要な有効性評価項目（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］及び Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1）の E-R 関係について、2 つの第 3 相試験（EFC16459 試験及び EFC16460 試験）の併合データを用いて、一変量記述的解析及び経験則的モデル解析を実施した。ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）、Week 12 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1、及び複合評価項目（Week 24 で WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善［減少］と IGA PN-S スコアが 0［消失］又は 1［ほぼ消失］の両方を達成した被験者の割合）の E-R 関係について、一変量記述的解析を探索的に実施した。

一変量記述的解析（2.3.2 項）では、四分位別の定常状態トラフ濃度を用いて、これらの有効性評価項目に関する E-R 関係を検討した。

経験則的モデルに基づく PK/PD 解析（CTS0084 試験：2.3.2 項）では、人口統計学的特性（例：年齢、体重、人種、地域）及びベースラインの疾患特性／病歴（例：アトピーの既往［アトピー型又は非アトピー型］、TCS 又は TCI の使用、ベースラインの WI-NRS、ベースラインの IGA PN-S）を含む複数の因子が、デュピルマブ投与に対する反応の変動に及ぼす寄与を検討した。E-R 関係の評価は、成人被験者で検討した唯一の用法・用量（300 mg q2w）での曝露量範囲に限定される。

1.2.4　免疫原性及び解析の概観

1.2.4.1　抗デュピルマブ抗体及び中和抗体評価を行った免疫原性試験

全てのモノクローナル抗体同様、デュピルマブも免疫原性を誘導する可能性がある。このため、EFC16459 試験及び EFC16460 試験でデュピルマブの免疫原性を評価し、ADA 陽性を示した試料については抗体価を測定した。ADA 陽性試料については、抗デュピルマブ NAb も評価した。

1.2.4.2　生物学的分析法

バリデートされた非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いて、第 3 相試験（EFC16459 試験及び EFC16460 試験）から得られた血清試料中 ADA を評価した。EFC16459

試験及び EFC16460 試験で ADA 陽性が確認された試料は、バリデートされた競合リガンド結合法を用いて NAb 活性を評価した。ADA 及び NAb の測定に用いられた生物学的分析法の要約は Module 2.7.1 [2.1 項]に記載した。

1.2.4.3 免疫原性データ及び解析

ADA の発現頻度を試験ごとに要約し、EFC16459 試験及び EFC16460 試験から得られたデータを併合した（4 項）。治験薬の初回投与後の ADA 測定値を 1 つ以上有する安全性解析対象集団の全ての患者を ADA 解析対象集団に含めた。ベースラインの試料が欠測の患者の場合、ベースラインの ADA 測定結果は陰性と設定した。以下の ADA の定義を用いた。

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

ADA 陽性が確認された試料は抗体価に基づいて、更に 3 つの抗体価カテゴリー（低［1,000 未満］、中程度［1,000 以上～10,000 以下］及び高［10,000 超］）に分類した。最低抗体価は 30 であり、抗体価測定で最低抗体価未満であった ADA 陽性試料については最低抗体価で補完した。

治験薬の初回投与後の NAb 測定値を 1 つ以上有する ADA 陰性若しくは ADA 陽性の全ての ADA 解析対象集団を NAb 解析対象集団に含めた。ADA 測定で陰性の場合、NAb 測定結果は陰性とした。NAb の発現頻度は EFC16459 試験及び EFC16460 試験で要約した。

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

1.2.5 用法・用量の選択

PN 患者を対象とした第 3 相試験の用法・用量は、初回用量としてデュピルマブ 600 mg 投与後、デュピルマブ 300 mg q2w 投与が選択された。この用法・用量で、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、以降も飽和状態が維持される血清中濃度となることが期待された。300 mg q2w の用法・用量は良好なリスクーベネフィットプロファイルが既に示されており、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者に対して承認された用量である。デュピルマブの PK はこれまでの全ての適応症の患者集団及び健康被験者で同様であり、PK の主要な変動要因は体重であり、PN 患者におけるデュピルマブの PK は、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者の PK と類似していることが予想された。また、デュピルマブの免疫原性も AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団で同様である。

AD 患者に初回用量 600 mg 投与後に 300 mg を q2w で投与する用法・用量で、そう痒の改善が認められたように、より迅速に効果的な薬物濃度に到達するために、PN 患者を対象とした第 3 相試験でも初回用量は 600 mg で投与され、その結果、速やかな PD 反応がみられた。初回用量投与後、300 mg q2w で投与する用法・用量は、AD 患者に対する用量として承認されており、喘息患者に対する用量と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、AD 患者で承認された用法・用量における良好なリスクーベネフィットプロファイルは、PN 患者に対して同一の用法・用量（初回用量投与後、300 mg q2w 投与）を選択することを支持するものであった。

PN 患者の第 3 相プログラム開始前に、PN 患者を対象に初回用量 600 mg 投与後にデュピルマブ 300 mg を q2w で投与した複数の症例研究が報告されている(40)(41)(42)(43)(44)。これらの研究では、12 週以内にそう痒の顕著な改善が認められ、それ以降に皮膚病変の著しい改善がみられた。

以上より、初回用量として 600 mg 投与後に 300 mg を q2w で投与する用法・用量は、既に承認された適応症の患者集団と PK 及び E-R 関係が類似していることが予測されること、また、この用法・用量を用いた PN 患者を対象とした症例研究における良好な有効性プロファイルに基づき、PN 患者を対象とした第 3 相試験の用法・用量として選択された。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

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

2.2　結節性痒疹患者における有効性／安全性試験

EFC16460 試験（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 患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験（LIBERTY-PN PRIME2）

試験デザイン：本 24 週間投与、二重盲検、ランダム化、第 3 相試験の主要目的は、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 患者を対象にデュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。18 歳以上 80 歳以下の被験者に初回用量 600 mg を Day 1 に投与し、その後に 300 mg を q2w で投与した。計 160 名の被験者をランダムに割り付けた（デュピルマブ群：78 名、プラセボ群：82 名）。デュピルマブ群の 1 名はランダム化されたが、治験薬を投与されなかった。主要評価項目は、ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合であった。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [1.2.2 項]及び[2.1.1 項]に要約する。CSR に記載した各採血時点で、血清中機能性デュピルマブ濃度の測定用、血清中免疫原性の評価用、及び PD バイオマーカー測定用の血液試料を採取した。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブ群では、初回用量投与後、300 mg を q2w で投与したとき、血清中機能性デュピルマブの平均 C_{trough} は増加し、Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した。Week 12 及び Week 24 のデュピルマブ平均 C_{trough}（SD）は、それぞれ 65.3（32.7） mg/L 及び 68.6（36.7） mg/L であった。

薬力学の結果：血清中総 IgE 濃度の中央値は、プラセボ群では顕著な変化はみられなかったが、デュピルマブ群では治験薬投与期間を通して継続的かつ著しく低下した（3.2 項）。ベースラインの総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群で 367.0 IU/mL（第 1 から第 3 四分位範囲［Q1～Q3 範囲］：72.9～1155.0 IU/mL）、プラセボ群で 109.0 IU/mL（Q1～Q3 範囲：28.6～898.0 IU/mL）であった。Week 24 の総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群で−62.18%、プラセボ群で−2.44%であった。

免疫原性の結果：治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 4 名（5.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。これらの反応に持続性は認められず、いずれも低抗体価（1,000 未満）であった。プラセボ群の 1 名（1.3%）で既存の免疫反応が認められた。NAb 陽性の被験者はいなかった。

ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者でデュピルマブ曝露量の分布は重なっていた。

EFC16459 試験（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 患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験（LIBERTY-PN PRIME）

試験デザイン：本 24 週間投与、二重盲検、ランダム化、第 3 相試験の主要目的は、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 患者を対象にデュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。18 歳以上 80 歳以下の被験者に初回用量 600 mg を Day 1 に投与後、300 mg を q2w で投与した。計 151 名の被験者をランダムに割り付けた（デュピルマブ群：75 名、プラセボ群：76 名）。プラセボ群の 1 名はランダム化されたが、治験薬を投与されなかった。完了した EFC16460 試験から得られたデータに基づき、EFC16459 試験の主要評価項目の評価時点は治験実施計画書改訂 3 で改訂され、「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」とした。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性は Module 2.7.3 [1.2.2 項]及び[2.2.1 項]に要約する。CSR に記載した各採血時点で、血清中機能性デュピルマブ濃度の測定用、血清中免疫原性の評価用、及び PD バイオマーカー測定用の血液試料を採取した。

結果

薬物動態の結果：デュピルマブ群では、初回用量投与後、300 mg を q2w で投与したとき、血清中機能性デュピルマブの平均 C_{trough} は増加し、Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した。Week 12 及び Week 24 のデュピルマブ平均 C_{trough}（SD）は、それぞれ 59.8（29.5） mg/L 及び 60.2（34.7） mg/L であった。

薬力学の結果：血清中総 IgE 濃度の中央値は、プラセボ群では顕著な変化はみられなかったが、デュピルマブ群では治験薬投与期間を通して継続的かつ著しく低下した（3.2 項）。ベースラインの総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群で 243.5 IU/mL（Q1～Q3 範囲：57.7～924.0 IU/mL）、プラセボ群で 169.0 IU/mL（Q1～Q3 範囲：47.3～997.0 IU/mL）であった。Week 24 の総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、デュピルマブ群で−60.02%、プラセボ群で−11.76%であった。

免疫原性の結果：治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 7 名（10.3%）、プラセボ群で 3 名（4.5%）に認められた。治験薬投与下で増強した ADA 反応は認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応例では、高抗体価はなく、過半数の ADA 反応は低抗体価（1,000 未満）であった。持続性反応はデュピルマブ群で 2 名（2.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。NAb 陽性反応はデュピルマブ群で 4 名（5.9%）、プラセボ群で 2 名（3.0%）に認められた。

ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者でデュピルマブ曝露量の分布は重なっていた。

2.3　併合データの母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

本項では PN 患者を対象とした Pop PK 及び PK/PD 解析について要約する（表 2）。

表 2 - 母集団薬物動態解析（POH0779 試験）及び経験則的薬物動態／薬力学解析（CTS0084 試験）に含まれる PN 患者を対象とした臨床試験の概要

試験の相	試験番号	デュピルマブの用法・用量	対象集団	解析
3	EFC16459	Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg（300 mg を 2 回皮下投与）又はプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又はプラセボを q2w、24 週間投与	成人 PN 患者	PN 患者の Pop PK（POH0779 試験）[a]、PK/PD（CTS0084 試験）[b]
3	EFC16460	Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg（300 mg を 2 回皮下投与）又はプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又はプラセボを q2w、24 週間投与	成人 PN 患者	PN 患者の Pop PK（POH0779 試験）[a]、PK/PD（CTS0084 試験）[b]

a PK データのカットオフは EFC16459 試験が 2021 年 10 月 27 日、EFC16460 試験が 2021 年 8 月 11 日。
b 試験データのカットオフは EFC16459 試験が 2021 年 11 月 12 日、EFC16460 試験が 2021 年 8 月 30 日。
PD：薬力学、PK：薬物動態、PN：結節性痒疹、Pop PK：母集団薬物動態、q2w：隔週 1 回

2.3.1 POH0779 試験

POH0779 試験（Module 5.3.3.5 [POH0779]）：PN 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験から得られた併合データを用いたデュピルマブの母集団薬物動態解析

目的及び方法：本試験の主要目的は、これまでに構築されたデュピルマブの Pop PK モデルを用いてデュピルマブの PK を評価すること（外部バリデーション）、並びに PN 患者におけるデュピルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を事後評価することであった。

PN 患者を対象とした EFC16459 試験及び EFC16460 試験のデータ（表 2）を本解析のため併合した。EFC16459 試験の PK データカットオフの 2021 年 10 月 27 日及び EFC16460 試験の PK データカットオフの 2021 年 8 月 11 日（臨床データベース固定前）時点で、Week 24 までの PK データは、EFC16459 試験（65 名［87%］）及び EFC16460 試験（67 名［87%］）の被験者の 87%から得られた。また、データセットには、EFC16459 試験及び EFC16460 試験のそれぞれ 48 名（64%）及び 34 名（44%）の被験者から得られた Week 36（12 週間の後観察期間終了時）の PK データを含めた。最終データセットには、PN 患者 143 名から得られた計 568 点のデュピルマブ濃度が含まれた。Pop PK 解析は LINUX クラスターを用いて NONMEM（バージョン 7.4）により実施した。

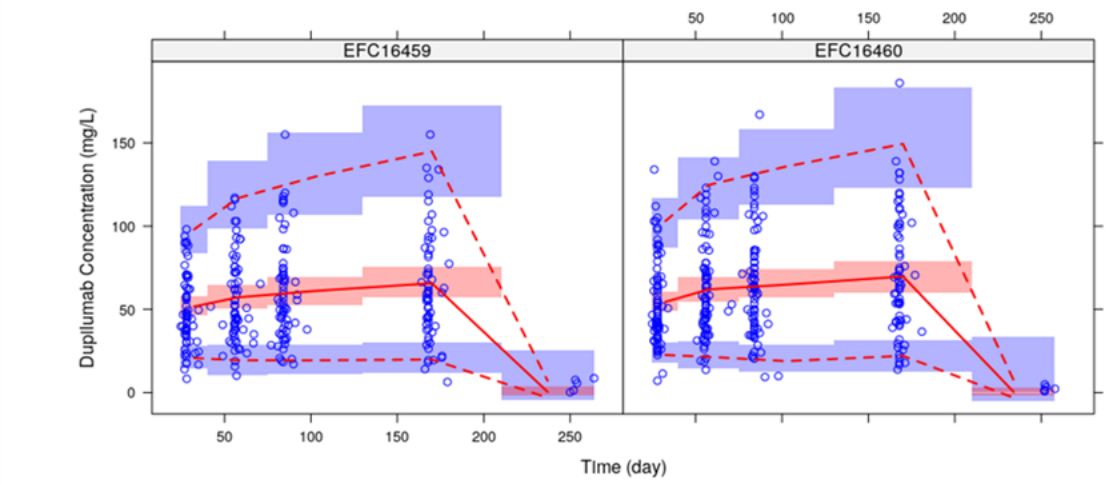
本解析では健康被験者（成人）、AD 患者（成人）及び喘息患者（成人及び思春期患者）を対象とした第 1 相から第 3 相試験のデュピルマブの併合データを用いた POH0668 試験（CRSwNP 承認申請資料）の疾患横断的なベースモデルを使用した。EFC16459 試験及び EFC16460 試験で得られたデータは、疾患横断的な Pop PK 解析モデルの構築には用いなかった。全ての Pop PK モデルのパラメータは疾患横断的な PK モデルの値で固定し、PN 患者の個々の濃度は MAP 確率ベイズ推定により算出し、MAP ベイズ法で両試験のデータを評価した。実測 PK データは異なる疾患集団（AD、喘息及び CRSwNP）間で類似していたことから、この方法は妥当であった。PN 患者におけるデュピルマブ PK を評価するための疾患横断的な Pop PK ベースモデルの適切性は、診断プロット、visual predictive

check 及び品質基準を用いて評価し、その後曝露量パラメータを算出した。以下の内因性及び外因性要因への影響を事後評価で検討した。

- 人口統計学的特性：年齢、性別、人種、民族
- 臨床検査パラメータ：クレアチニンクリアランス及びアルブミン
- ADA 発現状況：被験者レベルにおける ADA の発現状況（陽性又は陰性）
- ベースラインの疾患特性：ベースラインの疾患重症度（ベースラインの WI-NRS 及び IGA）
- 併用薬（TCS 又は TCI の使用）
- 併存疾患（アトピーの既往又は既往無し［アトピー型又は非アトピー型］）

結果：PN 患者のデュピルマブ PK は、共変量として体重を含む、線形性と非線形性の消失過程を有する 2-コンパートメントモデルである疾患横断的な Pop PK ベースモデルにより適切に表された。EFC16459 試験及び EFC16460 試験で観察されたデュピルマブ濃度の外部 visual predictive check の結果及び疾患横断的な Pop PK ベースモデルにより予測された濃度の結果を試験ごとに図 1 に示す。

図 1 - Visual predictive check of Studies EFC16459 and EFC16460 (POH0779)



Legend: blue dots: observations; red solid and dashed lines: the median and bounds (5th and 95th percentiles) of predicted concentrations at each time bin; pink and light blue areas: confidence intervals of median and centiles of predicted concentrations at each time bin.
Source: 5.3.3.5 Study POH0779

Visual predictive check では、診断プロット及び品質基準とともに、疾患集団間でデュピルマブ PK の類似性が確認され、共変量評価のためにこれまで構築されたモデルの適用の正当性が確認された。体重増加に伴う濃度の低下に関連する体重を除いて、人口統計学的特性（性別、年齢及び人種）、ベースラインの臨床検査パラメータ（クレアチニンクリアランス及びアルブミン）、免疫原性、ベース

ラインの疾患特性（ベースラインの WI-NRS、ベースラインの IGA 及びアトピーの既往［アトピー型又は非アトピー型］）及び併用薬（TCS 又は TCI）を含む、評価した内因性及び外因性因子のいずれも、PN 患者におけるデュピルマブの PK 曝露量に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.3.2 CTS0084 試験

CTS0084 試験（Module 5.3.3.5 [CTS0084]）：PN 患者を対象としたデュピルマブ第 3 相試験における WI-NRS 及び IGA PN-S の経験則的 E-R 解析

目的及び方法：本経験則的 PK/PD 解析の目的は、PN 患者において 2 つの重要な有効性評価項目に関するデュピルマブの E-R 関係を理解し、E-R 関係に影響を及ぼす共変量を特定することであった。有効性評価項目としてベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合及び Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合を評価した。Week 24 の実測 C_{trough} をデュピルマブの曝露量パラメータとして用いた。Week 24 の実測 C_{trough} と Week 24 の WI-NRS 又は IGA PN-S の Responder 割合の E-R 関係を、ロジスティック回帰を用いて評価した。解析には EFC16459 試験及び EFC16460 試験から得られた併合データを用いた。適切な共変量を用いた E-R 関係の 3 つのベースモデルである、線形性、対数線形性及び E_{max} を比較し、適合度の基準（サンプルサイズ補正を伴う赤池情報量基準）によって最良のモデルを選択した。

WI-NRS 及び IGA PN-S に対する記述的 E-R 解析については 3.3.1 項に示す。Week 24 の実測 C_{trough} が欠測している場合、last observation carried forward を用いて Week 12 の値で補完した。WI-NRS 及び IGA PN-S の E-R 関係の解析には、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析における欠測値の取扱い（Module 2.7.3 [1.2.4.2 項]）と同様の方法を適用した。Week 24 前までに併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者、又は Week 24 のデータが欠測している被験者は Non-responder とした。

さらに、ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）、Week 12 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1、及び複合評価項目の E-R 関係について、一変量記述的解析を探索的に実施した。

結果：WI-NRS 反応（ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上）と Week 24 の機能性デュピルマブ C_{trough} の関係は、対数線形モデルによって最もよく示された。年齢は、治療効果に対する有意な共変量であった。年齢の高い患者は僅かに高い反応を示すことが予測された。表 3 に示すように、モデルにより予測された WI-NRS 反応は実測値と同程度である。

表 3 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted WI-NRS responses versus trough concentration at Week 24 (Study CTS0084)

Comparison versus placebo	Observed proportion of responders (95% CI)[a]	Model-predicted proportion of responders (95% CI)[b]	Median C_{trough} at Week 24 (mg/L)
Placebo	19.0% (13.2%, 26.0%)	16.9% (11.7%, 23.8%)	BLQ[c]
Dupilumab	61.3% (52.7%, 69.3%)	65.6% (56.7%, 73.6%)	59.9

a Observed proportion of responders (95% CI) in pooled data of Studies EFC16459 and EFC16460
b Predicted proportion of responders (95% CI) at median C_{trough} from PK/PD model for dupilumab 300 mg Q2W
c BLQ is replaced by half of the LLOQ (0.039 mg/L) as a concentration was analyzed on the log scale
BLQ: below the limit of quantitation (0.078 mg/L); CI: confidence interval; Ctrough: trough concentration; LLOQ: lower limit of quantitation; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

IGA PN-S 反応（Week 24 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1）と Week 24 の機能性デュピルマブ C_{trough} の関係は、対数線形モデルによって最もよく示された。TCS 又は TCI の使用及びベースラインの IGA PN-S スコアは、治療効果に対する有意な共変量であった。TCS 又は TCI の使用患者及びベースラインの IGA PN-S スコアがより高い患者は、デュピルマブ投与に対してより高い反応（プラセボ群に対するデュピルマブ群のオッズ比）を示すことが予測された。この差は、TCS 又は TCI を使用した患者又は IGA PN-S スコアが高い患者において、プラセボ群での Responder 割合の低さが原因であった。表 4 に示すように、モデルにより予測された IGA PN-S 反応は実測値と同程度である。
Week 12 の WI-NRS の Responder 割合及び IGA PN-S の Responder 割合に対する記述的四分位解析の結果は、Week 24 の結果と類似していた（それぞれ図 10 及び図 11）。Week 24 の複合評価項目の記述的四分位解析の結果は、Week 24 の WI-NRS 反応及び IGA PN-S 反応と同様であり、おおむね平坦な E-R 関係が認められた。

表 4 - Observed and pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted IGA PN-S responses versus trough concentration at Week 24 (Study CTS0084)

Comparison versus placebo	Observed proportion of responders (95% CI)[a]	Model-predicted proportion of responders (95% CI)[b]	Median C_{trough} at Week 24 (mg/L)
Placebo	17.1% (11.6%, 23.9%)	22.8% (15.5%, 32.3%)	BLQ[c]
Dupilumab	48.6% (40.1%, 57.1%)	49.7% (39.1%, 60.3%)	59.9

a Observed proportion of responders (95% CI) in pooled data of Studies EFC16459 and EFC16460

b Predicted proportion of responders (95% CI) at median C_{trough} from PK/PD model for dupilumab 300 mg Q2W. Covariates set to median values in placebo arm for placebo predictions; covariates set to median values in dupilumab arm for dupilumab predictions

c BLQ was replaced by half of the LLOQ (0.039 mg/L) as a concentration was analyzed on the log scale

BLQ: below the limit of quantitation (0.078 mg/L); CI: confidence interval; C_{trough}: trough concentration; IGA PN-S: Investigator's Global Assessent for prurigo nodularis-Stage; LLOQ: lower limit of quantitation; PD: pharmacodynamic; PK: pharmacokinetic; Q2W: every 2 weeks

Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

健康被験者、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者におけるデュピルマブの PK については、初回の AD、並びにその後の喘息及び CRSwNP の承認申請資料（Module 2.7.2）に詳述されている。皮下投与後、デュピルマブの濃度推移は皮下吸収相（t_{max} の中央値：3～7 日間）に続く多次指数関数的な消失相を示した。デュピルマブの PK は、線形性及び非線形性の標的介在性の消失経路を持ち、標的介在性経路で非線形性が認められ、全体として非線形を示した。デュピルマブの全身濃度が低い場合、標的介在性経路を飽和させるには不十分となり、デュピルマブ濃度は用量比例性を上回る増加を示した。デュピルマブ濃度が上昇し、標的介在性経路が飽和する濃度になると、デュピルマブの PK は線形かつ用量比例性を示すプロファイルとなった。タンパク質の異化作用による線形／非飽和の過程と非線形の標的介在性の経路は全ての濃度で生じるが、観察される濃度-時間プロファイルは、当該濃度における主要なクリアランス機構が反映される。デュピルマブ動態の変動を説明する最も重要な因子は体重である。健康被験者におけるデュピルマブ単回投与後の PK 並びに AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者の Pop PK モデルのパラメータは AD 承認申請資料 Module 2.7.2 の 2.4.1 項及び 3.1.1 項、喘息承認申請資料 Module 2.7.2 の 3.1.6.1 項、CRSwNP 承認申請資料 Module 2.7.2 の 3.1.1 項にそれぞれ要約されている。

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

3.1.1　結節性痒疹患者における薬物動態パラメータの概要

PN 患者を対象とした第 3 相試験における実測 C_{trough} と Pop PK ベースモデルによる定常状態のデュピルマブの事後推定曝露量（C_{max}、C_{trough} 及び AUC）を表 5 に要約し、これら試験における異なる測定時点での実測濃度を表 13 に示す。300 mg を q2w で投与した定常状態のデュピルマブの曝露量は、2 試験間で類似していた。Pop PK モデルによる推定値は定常状態の実測 C_{trough} と同程度であり、このモデルが PN 患者集団でのデュピルマブの PK を表していることの頑健性が示された。

表 5 - Mean (SD) steady-state exposure of dupilumab in patients with PN (Studies EFC16459 and EFC16460)

Study identifier	Dose	$C_{max,ss}$ (mg/L)		$AUC_{\tau,ss}$ (mg•day/L)	$C_{trough,ss}$ (mg/L)		
		N	Predicted[a]	Predicted[a]	Predicted[a]	N	Observed
EFC16459	300 mg Q2W	65	85.0 (35.8)	1070 (482)	61.7 (32.0)	65	60.2 (34.7)
EFC16460	300 mg Q2W	74	93.1 (37.6)	1170 (505)	69.2 (33.4)	67	68.6 (36.7)

a Predicted: summary statistics of post hoc estimates of exposure parameters in Study POH0779
$AUC_{\tau,ss}$ = AUC[Week 22 – Week 24] for 300 mg Q2W
$C_{trough,ss}$ represents the mean trough concentration at Week 24
N: number of patients; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; Q2W: every 2 weeks; SD: standard deviation
Sources: Study POH0779 PN Pop PK analysis report, see 5.3.3.5 Study POH0779; PK appendices of Studies EFC16459 and EFC16460, see 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data [16.2.5.4]

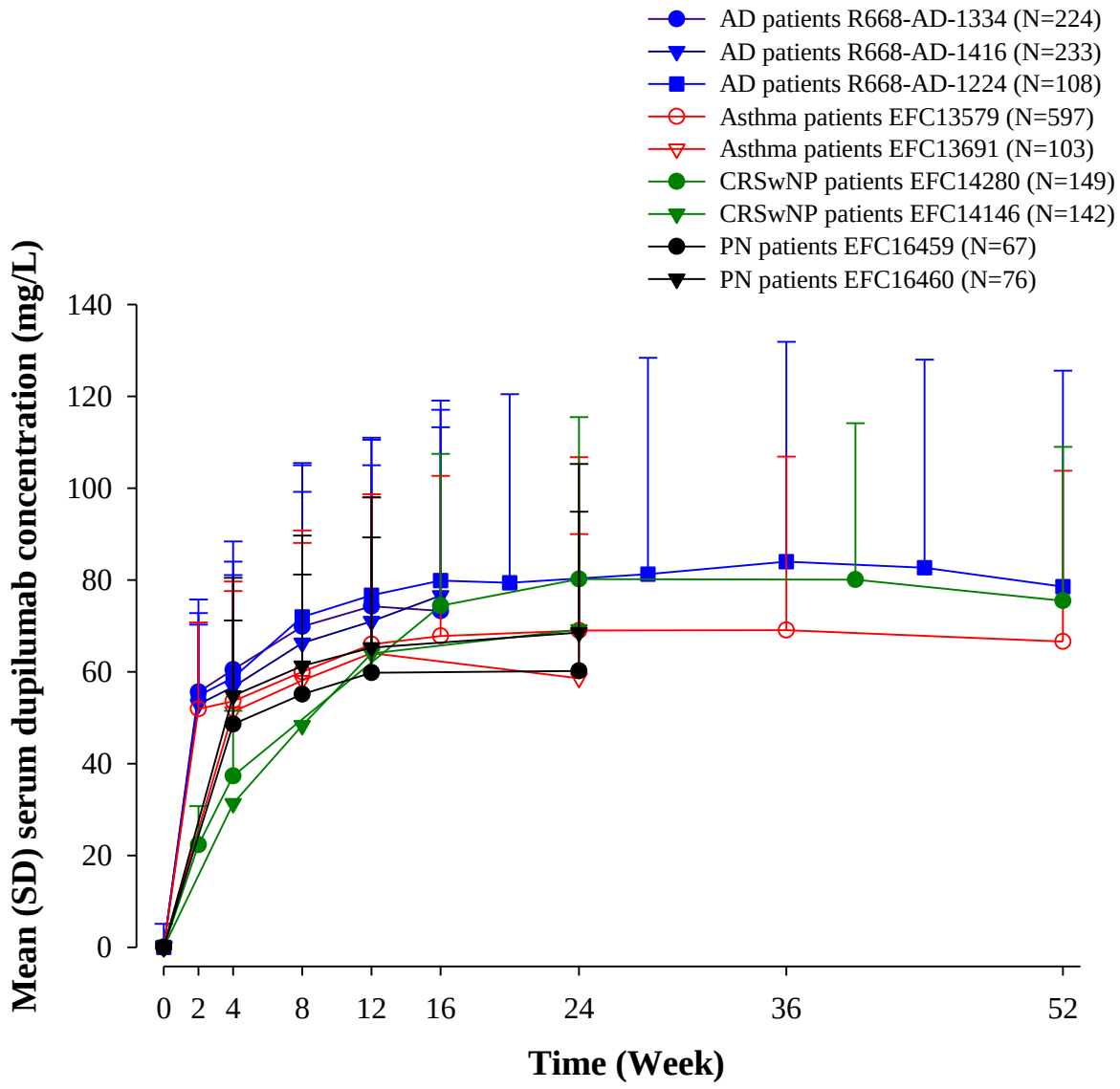
3.1.2 吸収、分布、及び排泄

PN 患者におけるデュピルマブの動態は Pop PK 解析（3.1.3 項）に基づいた AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者を対象とした結果と同様である。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、飽和性の標的介在性消失を示した。300 mg q2w の用法・用量の最終皮下投与後、デュピルマブ濃度が定常状態から LLOQ（0.078 mg/L）未満に低下するまでの時間の中央値は、典型的な PN 患者ではモデルにより 12 週間と予測された。

3.1.3 結節性痒疹患者及び他疾患患者間のデュピルマブの薬物動態の比較

図 2 に示すように、PN 患者の実測濃度推移は PN 患者を対象とした 2 つの臨床試験間で類似しており、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が、CRSwNP 患者では初回用量での投与がなかったため、CRSwNP 患者におけるデュピルマブ濃度は初めの数週間は低かった。デュピルマブ 300 mg を q2w で投与したときの定常状態の実測曝露量（C_{trough}）は、デュピルマブ投与期間が様々である PN 患者、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団で類似していた。

図 2 - Mean (SD) trough concentration-time profiles of dupilumab at 300 mg Q2W in patients with PN, AD, asthma, and CRSwNP



AD: atopic dermatitis; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; N: number of patients; PN: prurigo nodularis; Q2W: every 2 weeks; SD: standard deviation
Sources: Studies EFC14146 and EFC14280 (without a loading dose) PK appendices: 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280 (with a loading dose of 600 mg), Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.1.1]. See the subsequent marketing application for asthma Studies EFC13579 and EFC13691 (with a loading dose of 600 mg) PK appendices: 5.3.5.1 Studies EFC13579 and EFC13691 (with a loading dose of 600 mg), Appendix 16.2.5, [16.2.5.4.1.1]. See the original marketing application for AD, section 5.3.5.4 Other Study Reports: clinical pharmacology reports R668-AD-1416-CP-01V1, R668-AD-1334-CP- 01V1 and R668-AD-1224-CP-01V1

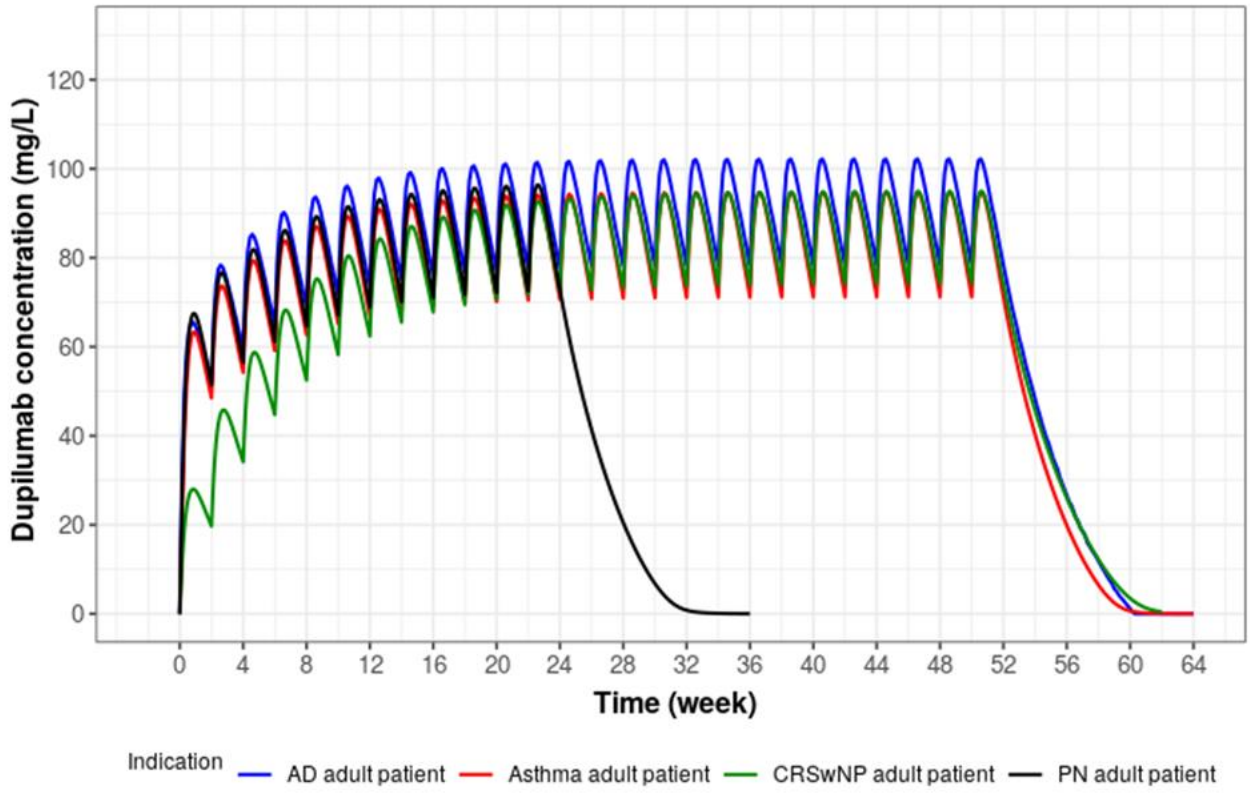
表 6 - Mean (SD) observed steady state exposure of dupilumab in adults with PN, AD, asthma, and CRSwNP

Population	Study identifier	Dose regimen	$C_{trough,ss}$ (mg/L)	
			N	Observed[a]
PN	EFC16459	300 mg Q2W with a	65	60.2 (34.7)
	EFC16460	loading dose of 600 mg	67	68.6 (36.7)
AD	R668-AD-1334	300 mg Q2W with a	219	73.3 (40.0)
	R668-AD-1416	loading dose of 600 mg	219	76.6 (40.5)
	R668-AD-1224		101	79.9 (39.2)
Asthma	EFC13579	300 mg Q2W with a	544	69.0 (37.8)
	EFC13691	loading dose of 600 mg	99	58.8 (31.4)
CRSwNP	EFC14146	300 mg Q2W	136	69.2 (36.9)
	EFC14280	without a loading dose	95	75.5 (33.5)

a The observed $C_{trough,ss}$ at Week 24 in PN, asthma,and CRSwNP populations, and at Week 16 in AD population.
AD: atopic dermatitis; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; PN: prurigo nodularis; Q2W: every 2 weeks; SD: standard deviation
Source: 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460 of the current submission and 5.3.5.1 Studies R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224, previously submitted in the marketing application for adults with AD, 5.3.5.1 Studies EFC13579 and EFC13691, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma, 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280, previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with CRSwNP

PN 患者、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団のデュピルマブ PK の類似性は、健康被験者、AD 患者及び喘息患者（POH0668 試験）から得られたデータを用いて、これまでに構築された疾患横断的な Pop PK 解析の結果によって示されており、PN 患者における PK を説明することができた（図 3）。ベースモデルに既に含まれている体重を除いて、PN 患者における PK の変動要因となるその他の共変量はなかった（POH0779 試験）。

図 3 - Comparison of dupilumab typical concentration-time profiles at 300 mg Q2W in adult patients with PN, AD, asthma, and CRSwNP as predicted by population pharmacokinetic models



Note: The typical profile simulation was conducted at 300 mg Q2W with a 600 mg loading dose (in AD, asthma, and PN) and without a loading dose (in CRSwNP) using Pop PK models for AD (REGN668-MX-16103-CP-01V1), asthma (POH0530), CRSwNP (POH0611), and PN (POH0779) for a typical (adult) Caucasian patient with median values of the covariates for the respective populations as follows: weight of 75 kg for AD and asthma (79 kg for CRSwNP and 73 kg for PN), albumin of 45 g/L, body mass index of 25.1 kg/m^2, creatinine clearance normalized to body surface area of 111 mL/min/1.73 m^2, and eczema area severity index of 29.5 (AD only) and negative ADAs.
ADA: anti-drug antibody; AD: atopic dermatitis; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; PN: prurigo nodularis; Pop PK: population pharmacokinetic; Q2W: every 2 weeks
Source: POH0779, POH0611, POH0530, REGN668-MX-16103-CP-01V1

3.1.4 定常状態－累積

PN 患者において、デュピルマブ 300 mg を q2w で投与したときのデュピルマブ濃度は、Week 12 までに定常状態に達した（図 2）。Week 12 及び Week 24（治験薬投与期間終了時）の定常状態のトラフ濃度の平均は、それぞれ 59.8 mg/L～65.3 mg/L 及び 60.2 mg/L～68.6 mg/L であった。

PN 患者の Pop PK モデルから、初回用量投与後に 300 mg を q2w で投与したときに、典型的な患者で定常状態に達するまでの時間の中央値は 10 週間であり、AD 患者及び喘息患者を対象とした試験と同様であった（図 3）。このモデルに基づいた予測は試験デザインに依存していないことから、PK サンプリングスケジュールに部分的に依存している実測データから得られたものと比較して、定常状態に達するまでの時間がより頑健に評価できる。

3.1.5 薬物動態の変動要因

3.1.5.1 内因性要因

3.1.5.1.1 体重

PN 患者において、体重はデュピルマブ PK の被験者間変動を説明する主要な要因であり、これは異なる疾患／年齢集団で既に認められた結果と同様であった。PN 患者の体重減少に伴い、K_e、V_2 及び V_{max} は減少した（したがって、曝露量は増加した）（POH0779 試験）。EFC16459 試験及び EFC16460 試験の PN 患者での定常状態における個々の事後推定曝露量の要約を体重カテゴリー別に表 11 に示す。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 患者に対する体重による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.5.1.2 年齢

EFC16459 試験及び EFC16460 試験の PN 患者での定常状態における個々の事後推定曝露量の要約を年齢カテゴリー別に表 11 に示す。年齢 18～80 歳の PN 患者において、事後評価では 65 歳以上 32 名（全体の 23.0%）、75 歳以上 6 名（全体の 4.3%）の高齢者が含まれていた。表 11 に示すとおり、成人の異なる年齢層から得られたデュピルマブ濃度のそれぞれの Pop PK 解析では、同様なデュピルマブの PK パラメータが示された。成人患者では年齢は PK に影響を及ぼさず、年齢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 患者に対する年齢による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.5.1.3 性別

PN 患者を対象とした EFC16459 試験及び EFC16460 試験において、デュピルマブ濃度に男女間の差は認められていない（表 11）。事後評価では男性患者 46 名（33.1%）、女性患者 93 名（66.9%）が含まれていた。事後評価（POH0779 試験）の結果、性別はデュピルマブの PK に影響を及ぼさず、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者でのこれまでの結果と同様であった。性別は PK に影響を及ぼさず、性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]）、性別による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.5.1.4 人種／民族

事後評価では PN 患者を対象とした EFC16459 試験及び EFC16460 試験の白人 79 名（56.8%）、アジア人 44 名（31.7%）、黒人 11 名（7.9%）及びその他の人種 5 名（3.6%）が含まれていた。事後評価（POH0779 試験）の結果、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼさず、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者でのこれまでの結果と同様であった。

非アジア人と比較してアジア人で曝露量が高かったが（実測 C_{trough} 値及び定常状態の事後推定曝露量：表 11）、これは主に体重の差によって説明できると考えられる（体重の平均値はアジア人で 67.1 kg、非アジア人で 78.8 kg）。

他の人種と比較して黒人で曝露量が低かったが（表 11）、これは主に体重の差によって説明できると考えられる（体重の平均値は黒人で 94.3 kg、他の人種で 67.1 kg～76.8 kg）。

同様に、日本人集団（日本で登録された患者）のデータサブセットから得られたデータを考慮した場合、日本人以外の集団と比較して日本人集団で曝露量が高かったが（表 11）、これは主に体重の差によって説明できると考えられる（体重の平均値は日本人集団で 60.0 kg、日本人以外の集団で 75.8 kg）。

人種／民族別の PK で認められた僅かな差は体重の差によって説明でき、人種又は民族グループ間で有効性及び安全性に臨床的に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]）、人種及び民族による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.5.1.5 その他の臨床検査パラメータ

AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者でのこれまでの結果と同様、事後推定曝露量を予測した Pop PK モデルの比較（POH0779 試験）では、アルブミンはデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった（表 11）。

3.1.5.1.6 ベースラインのバイオマーカー及び疾患マーカー

事後推定曝露量を予測した Pop PK モデルの比較（POH0779 試験）では、ベースラインの IgE 及びベースラインの疾患特性（ベースラインの WI-NRS 及びベースラインの IGA）は PN 患者のデュピルマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

3.1.5.1.7 疾患集団

事後推定曝露量を予測した Pop PK モデルの比較（POH0779 試験）では、アトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）は PN 患者のデュピルマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

PN 患者のデュピルマブの定常状態の実測 C_{trough} 値は、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者で認められたものと同様であることが MAP ベイズ法による Pop PK 解析で確認され（3.1.3 項）、これまでに報告されている疾患集団間における患者の PK の類似性と同様である。

3.1.5.2 外因性要因

3.1.5.2.1 併用療法

被験者間の定常状態の事後推定曝露量を予測した Pop PK モデルの比較（POH0779 試験）では、併用薬（TCS 又は TCI の使用）は PN 患者のデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった（表 12）。

3.1.6 結論

PN 患者のデュピルマブの PK プロファイルは、健康被験者、喘息患者、AD 患者及び CRSwNP 患者と同様であった。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、標的介在性の非線形の消失を示した。Pop PK 解析において、典型的な PN 患者に対して初回用量投与後に 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、血清中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 12 週間であった。

体重がデュピルマブの PK の主な変動要因である一方で、年齢、性別、人種及び民族、臨床検査パラメータ、ベースラインの総 IgE、ベースラインの疾患特性（ベースラインの WI-NRS、ベースラインの IGA 及びアトピーの既往［アトピー型又は非アトピー型］）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、PN 患者のデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。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、PN 患者ではこの PK 共変量による用量調節は必要ないと考えられる。

3.2 試験を通しての薬力学的結果の比較

デュピルマブは IL-4Rα を阻害することで、この経路を介した炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、及び IgE の放出といった IL-4 及び IL-13 の（2 型）サイトカイン誘導性反応を阻害する。2 型炎症のバイオマーカーとして血清中総 IgE を EFC16459 試験及び EFC16460 試験で評価した。デュピルマブ投与で総 IgE は漸減する。デュピルマブがこの PD バイオマーカーに経時的に及ぼす影響について、本項で考察する。有効性評価項目は Module 2.7.3 [3.2 項]で考察した。

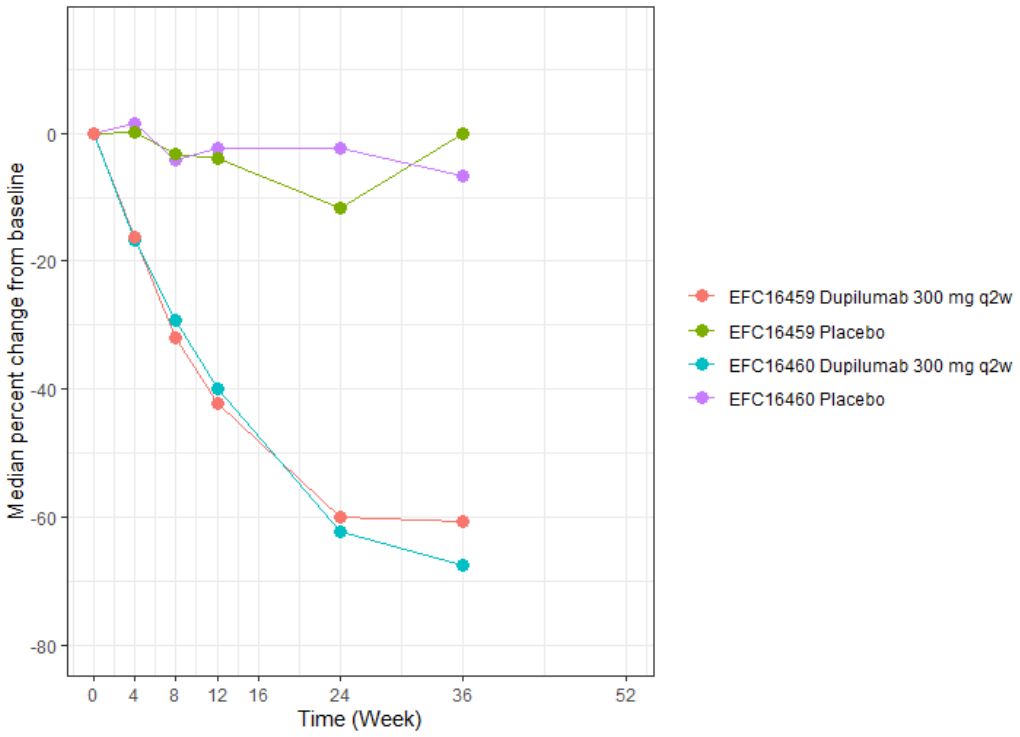
3.2.1 血清中総 IgE

EFC16459 試験及び EFC16460 試験における、デュピルマブ 300 mg q2w 又はプラセボの 24 週間、皮下投与時の総 IgE 反応の経時的な推移を図 4 に示す。

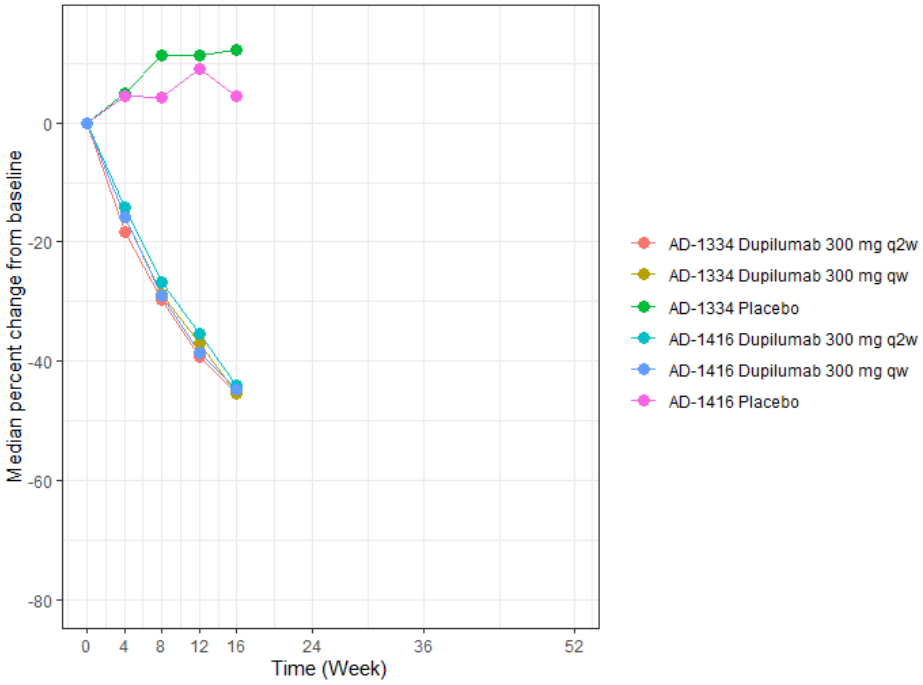
総 IgE の濃度はプラセボ群では顕著な影響が認められなかったが、デュピルマブ群では治験薬投与期間中を通して持続的に低下し、EFC16459 試験及び EFC16460 試験間に明らかな差は認められなかった（図 4）。ベースラインの総 IgE 濃度の中央値はデュピルマブ群で 261 IU/mL、プラセボ群で 146 IU/mL であった。デュピルマブ投与による総 IgE 濃度のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24 で−60.86%であった。2 型免疫に特異的なマーカーである総 IgE の低下は、IL-4 及び IL-13 シグナル阻害の効果と一致している。IgE プロファイルでは、ベースラインからの変化率の中央値の経時推移からみた効果の大きさは PN 患者、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団で同様であることが示された。

図 4 - Median percent change in total IgE in serum over time following dupilumab 300 mg Q2W or placebo in adults with PN, AD, and CRSwNP, and in adolescents and adults with asthma

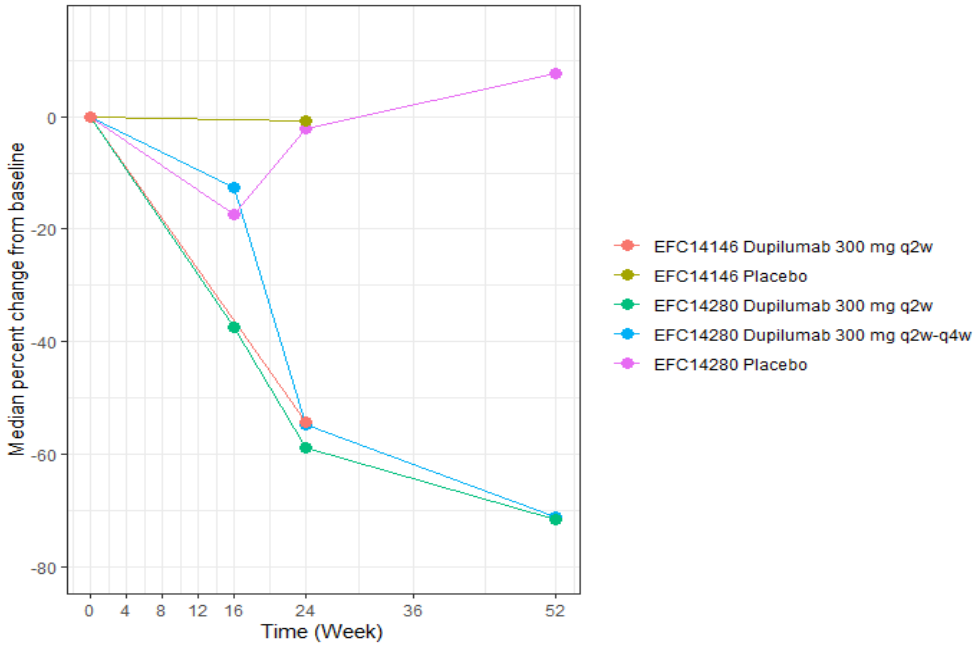
Adults with PN (Studies EFC16459 and EFC16460)



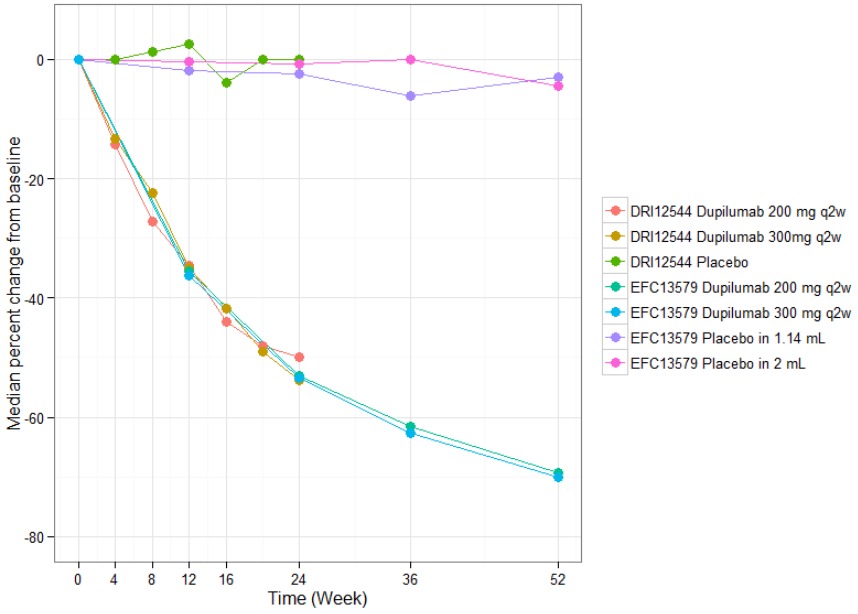
Adults with AD (Studies AD-1334 and AD-1416)



Adults with CRSwNP (Studies EFC14146 and EFC14280)



Adults and adolescents with asthma (Studies DRI12544 and EFC13579)



Note: N was as follows: Study DRI12544 200 mg Q2W=148; Study DRI12544 300 mg Q2W=156; Study DRI12544 placebo=158; Study EFC13579 200 mg Q2W = 629; Study EFC13579 300 mg Q2W=632; Study EFC13579 placebo 1.14 mL=315; Study EFC13579 placebo 2 mL = 321
Placebo 0.67 mL: matching placebo for 100 mg Q2W; Placebo 1.14 mL: matching placebo for 200 mg Q2W;
Study EFC13579 Placebo in 1.14 mL: matching placebo for 200 mg Q2W;
Study EFC13579 Placebo in 2 mL: matching placebo for 300 mg Q2W
AD: atopic dermatitis; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; IgE: immunoglobulin E; N: number of patients; PN: prurigo nodularis; Q2W/q2w: every 2 weeks; Q4W/q4w: every 4 weeks; QW/qw: every week
Source: 5.3.5.1 (Study DRI12544) and 5.3.5.1 (Study EFC13579), previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma

3.3　薬物動態／薬力学の関係

PN 患者において、300 mg q2w 皮下投与による統計的に有意かつ臨床的に意義のある、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）及び Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 の達成が認められた（Module 2.7.3 [3.2.1 項]）。

次項では、重要な有効性評価項目であるベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合及び 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対する E-R 関係を要約する。Week 12 のこれらの評価項目、及び複合評価項目（Week 24 で WI-NRS の週平均がベースラインから 4 点以上改善［減少］と IGA PN-S スコアが 0［消失］又は 1［ほぼ消失］の両方を達成した被験者の割合）の探索的な E-R 解析結果も示す。EFC16459 試験及び EFC16460 試験のデータを用いた PK/PD 解析では、以下に示す記述的及び PK/PD モデルに基づいた方法を用いて、デュピルマブの推奨用法・用量を裏付けるエビデンスが得られた。E-R 関係の評価は、成人被験者を対象とした一つの用法・用量（300 mg q2w 投与）に伴う曝露量の範囲に制限される。

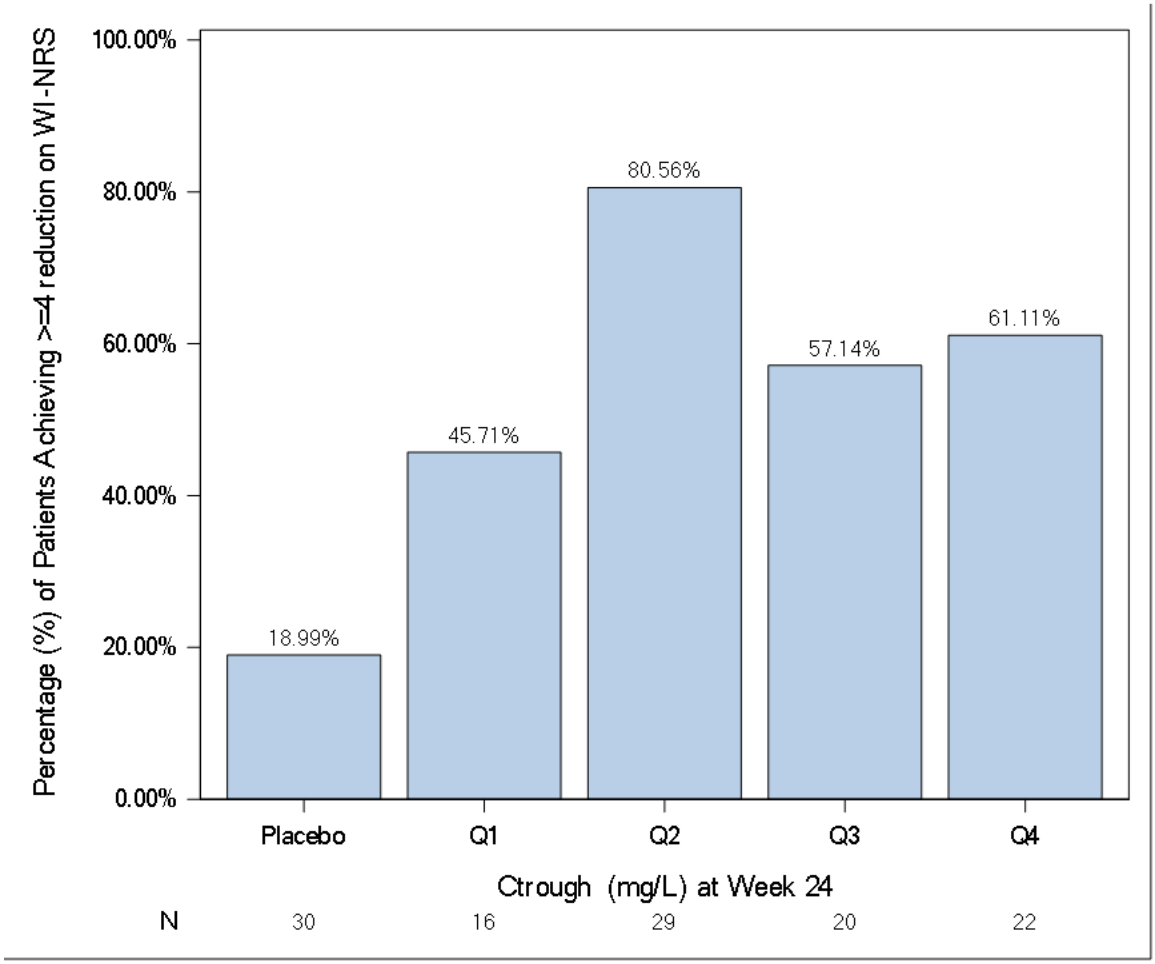
3.3.1　第 3 相試験データの記述的四分位解析

デュピルマブ濃度の四分位別に記述的曝露-有効性解析を実施し、反応とトラフ濃度との関連性を検討した。

3.3.1.1　Week 24 の WI-NRS の記述的四分位解析

EFC16459 試験及び EFC16460 試験の Week 24 における WI-NRS の Responder（ベースラインから 4 点以上の改善）の割合を、C_{trough} の実測値の四分位ごとに図 5 に示す。C_{trough} の実測値の四分位ごとの WI-NRS 反応を表 7 に要約する。その結果、これら試験でのデュピルマブの濃度範囲内で明らかな関係は認められなかった。ベースラインの WI-NRS、ベースラインの IGA PN-S 及びアトピーの既往（%）は曝露量の各四分位範囲でおおむね均衡がとれていた一方で、TCS 又は TCI の使用及びベースラインの抗うつ薬の使用の分布は曝露量の四分位範囲で数値的に異なっていた。曝露量の各四分位範囲におけるこれらのベースラインの不均衡な分布が、交絡因子の潜在的影響として各四分位範囲で観察された差に寄与した可能性がある。さらに、ベースラインの体重の測定値の分布は、曝露量が最も低い四分位の患者でより体重が重いことを示したが、これは体重がデュピルマブの PK の主な変動要因であることから予測される結果であった（3.1.5.1 項）。

図 5 - WI-NRS response (% achieving at least a 4-point improvement) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)



N: Number of responder.
Note: Total number of patients are: Placebo:158, Q1:35, Q2:36, Q3:35, Q4:36;
The trough concentration (C_{trough}) quartiles: Q1 (<39.9 mg/L), Q2 (39.9-<59.85 mg/L), Q3 (59.85-<86.2 mg/L), Q4 (86.2-186 mg/L).
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

表 7 - WI-NRS response (% achieving at least a 4-point improvement) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data of Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)

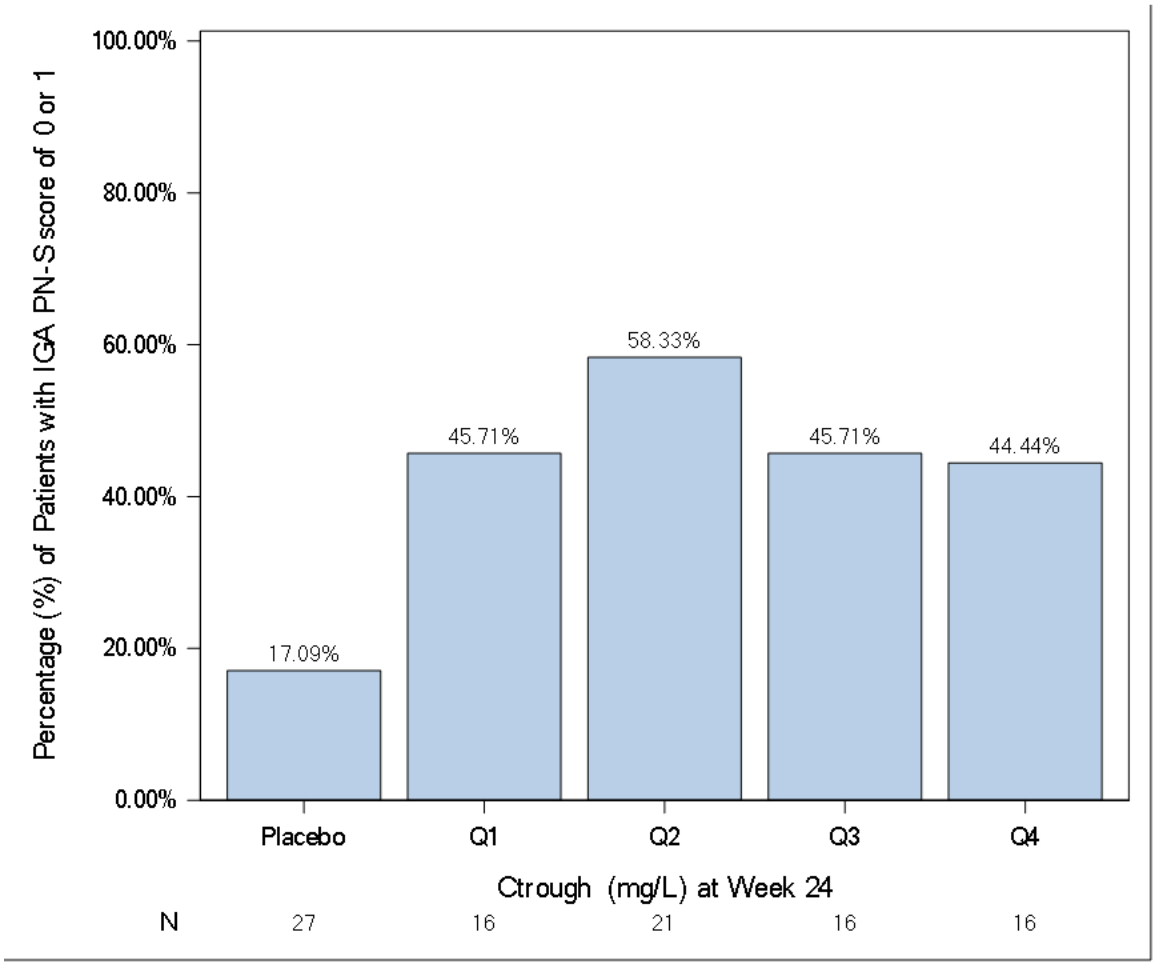
Treatment	C_{trough} quartile	N	WI-NRS response %	C_{trough} mean (mg/L)	C_{trough} standard error	WI-NRS BL Mean	IGA PN-S BL Mean	TCS/TCI use	BL anti-depressant Use	History of atopy (%)	BL weight (kg)
Placebo	-	158	18.99%	BLQ	0	8.40	3.35	57.6%	10.8%	40.5%	73.29
Dupilumab	1	35	45.71%	21.16	2.01	8.54	3.33	43.5%	13.0%	30.4%	86.20
	2	36	80.56%	50.03	1.09	8.88	3.36	69.4%	13.9%	38.9%	77.27
	3	35	57.14%	69.88	1.22	8.58	3.29	74.3%	5.7%	54.3%	69.33
	4	36	61.11%	112.9	3.55	8.36	3.33	58.3%	8.3%	38.9%	61.93

C_{trough} quartiles: Q1 (<39.9 mg/L), Q2 (39.9-<59.85 mg/L), Q3 (59.85-<86.2 mg/L), Q4 (86.2-186 mg/L).
BL: baseline; BLQ: below the limit of quantitation (0.078 mg/L); C_{trough}: trough concentration; IGA PN-S: Investigator's Global Assessment for prurigo nodularis-Stage; Q: Quartile; TCI: topical calcineurin inhibitors; TCS: topical corticosteroids; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

3.3.1.2 Week 24 の IGA PN-S の記述的四分位解析

EFC16459 試験及び EFC16460 試験の Week 24 における IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合を、C_{trough} の実測値の四分位ごとに図 6 に示す。C_{trough} の実測値の四分位ごとの IGA PN-S 反応を表 8 に要約する。その結果、これら試験でのデュピルマブの濃度範囲内でおおむね平坦な関係が認められた。ベースラインの IGA PN-S、ベースラインの WI-NRS 及びアトピーの既往（%）は曝露量の各四分位範囲でおおむね均衡がとれていた一方で、TCS 又は TCI の使用及びベースラインの抗うつ薬の使用の分布は曝露量の四分位範囲で数値的に異なっていた。これらのベースラインの値は、四分位範囲間で不均衡な分布であったため潜在的な交絡因子となり、各四分位範囲で観察された差に寄与したと考えられた。曝露量が最も低い四分位の患者はより体重が重かったが、これは体重がデュピルマブの PK の主な変動要因であることから予測される結果であった（3.1.5.1 項）。

図 6 - IGA PN-S response (%) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)



N: Number of responder.
Note: Total number of patients are: Placebo:158, Q1:35, Q2:36, Q3:35, Q4:36;
The trough concentration (C_{trough}) quartiles: Q1 (<39.9 mg/L), Q2 (39.9-<59.85 mg/L), Q3 (59.85-<86.2 mg/L), Q4 (86.2-186 mg/L).
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

表 8 - IGA PN-S response (%) by quartiles of observed trough concentration at Week 24 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)

Treatment	C_{trough} quartile	N	IGA PN-S response %	C_{trough} mean (mg/L)	C_{trough} standard error	WI-NRS BL Mean	IGA PN-S BL Mean	TCS/ TCI use	BL anti-depressant use	History of atopy (%)	BL weight (kg)
Placebo	-	158	17.09%	BLQ	0	8.40	3.35	57.6%	10.8%	40.5%	73.29
Dupilumab	1	35	45.71%	21.16	2.01	8.54	3.33	43.5%	13.0%	30.4%	86.20
	2	36	58.33%	50.03	1.09	8.88	3.36	69.4%	13.9%	38.9%	77.27
	3	35	45.71%	69.88	1.22	8.58	3.29	74.3%	5.7%	54.3%	69.33
	4	36	44.44%	112.9	3.55	8.36	3.33	58.3%	8.3%	38.9%	61.93

C_{trough} quartiles: Q1 (<39.9 mg/L), Q2 (39.9-<59.85 mg/L), Q3 (59.85-<86.2 mg/L), Q4 (86.2-186 mg/L).
BL: baseline; BLQ: below the limit of quantitation (0.078 mg/L); C_{trough}: trough concentration; IGA PN-S: Investigator's Global Assessment for prurigo nodularis-Stage; Q: Quartile; TCI: topical calcineurin inhibitors; TCS: topical corticosteroids; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

3.3.1.3 探索的な記述的四分位解析

ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）（EFC16460 試験の主要評価項目及び EFC16459 試験の副次評価項目）及び Week 12 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1（EFC16460 試験の副次評価項目及び EFC16459 試験の多重性を調整した評価項目）の達成について、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（Module 2.7.3 [3.2.1.1 項]及び[3.2.3.1.1 項]）。さらに、かゆみ及び病変を同時に改善した被験者の割合（複合評価項目）は、デュピルマブ群がプラセボ群に比べて有意に高かった（Module 2.7.3 [3.2.1.3 項]）。

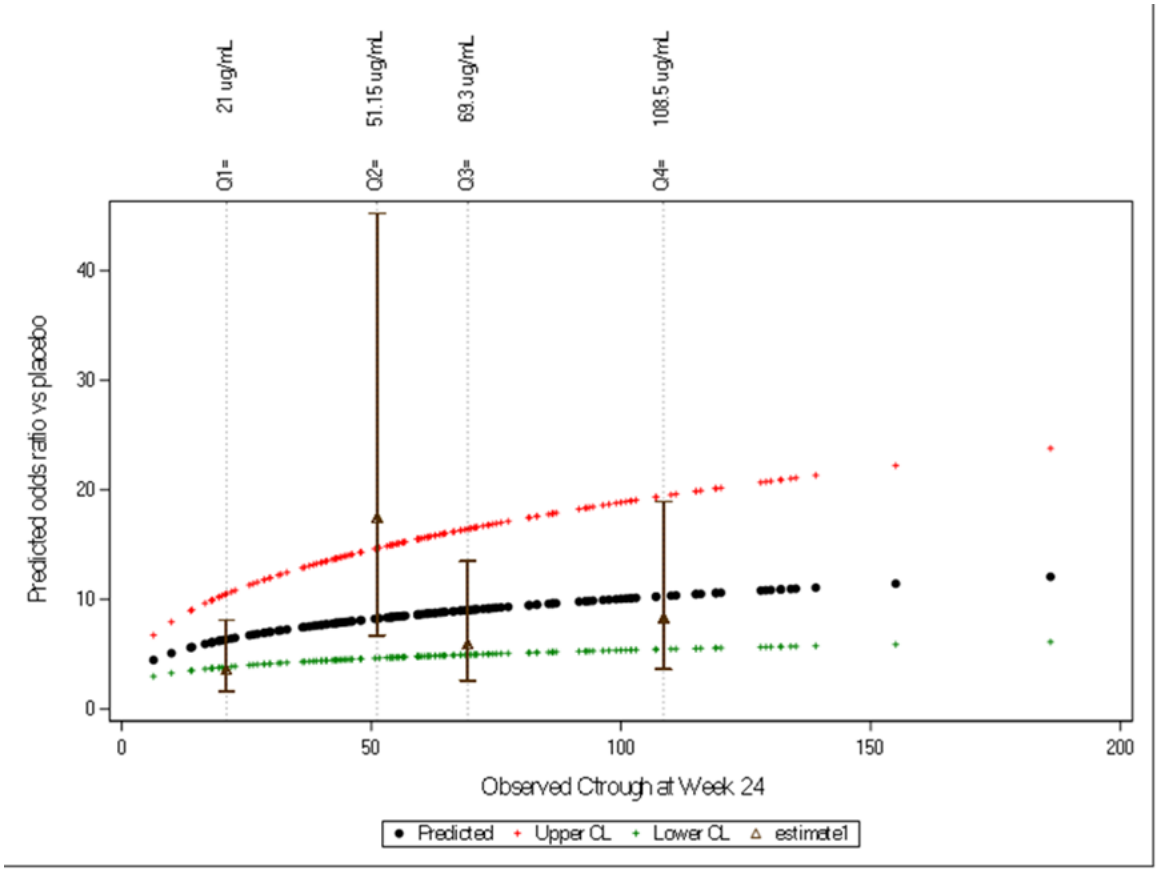
Week 12 の WI-NRS の Responder 割合及び IGA PN-S の Responder 割合に対する E-R の記述的四分位解析の結果は、Week 24 の結果と類似しており、それぞれ図 10 及び図 11 に示す。同様に、Week 24 の複合評価項目の記述的四分位解析の結果は、Week 24 の WI-NRS 反応及び IGA PN-S 反応と同様であり、おおむね平坦な E-R 関係が認められた（Module 5.3.3.5 [CTS0084]）。

3.3.2 第 3 相試験データの経験則的 E-R モデリング

3.3.2.1 WI-NRS の経験則的モデル

Week 24 でデュピルマブの C_{trough} の第 1 から第 2 四分位範囲（Q1～Q2 範囲）の増加に伴って、WI-NRS 反応（WI-NRS がベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合）は大きく増加し、その後増加は小さくなりプラトーに到達した（図 7）。高齢患者ではより大きな治療効果を示すと予測された。体重、人種及びアトピーの既往は、治療効果に対する有意な共変量ではなかった（Module 5.3.3.5 [CTS0084]）。

図 7 - Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted WI-NRS response versus observed trough concentration (mg/L) at Week 24 in patients with PN in pooled EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)

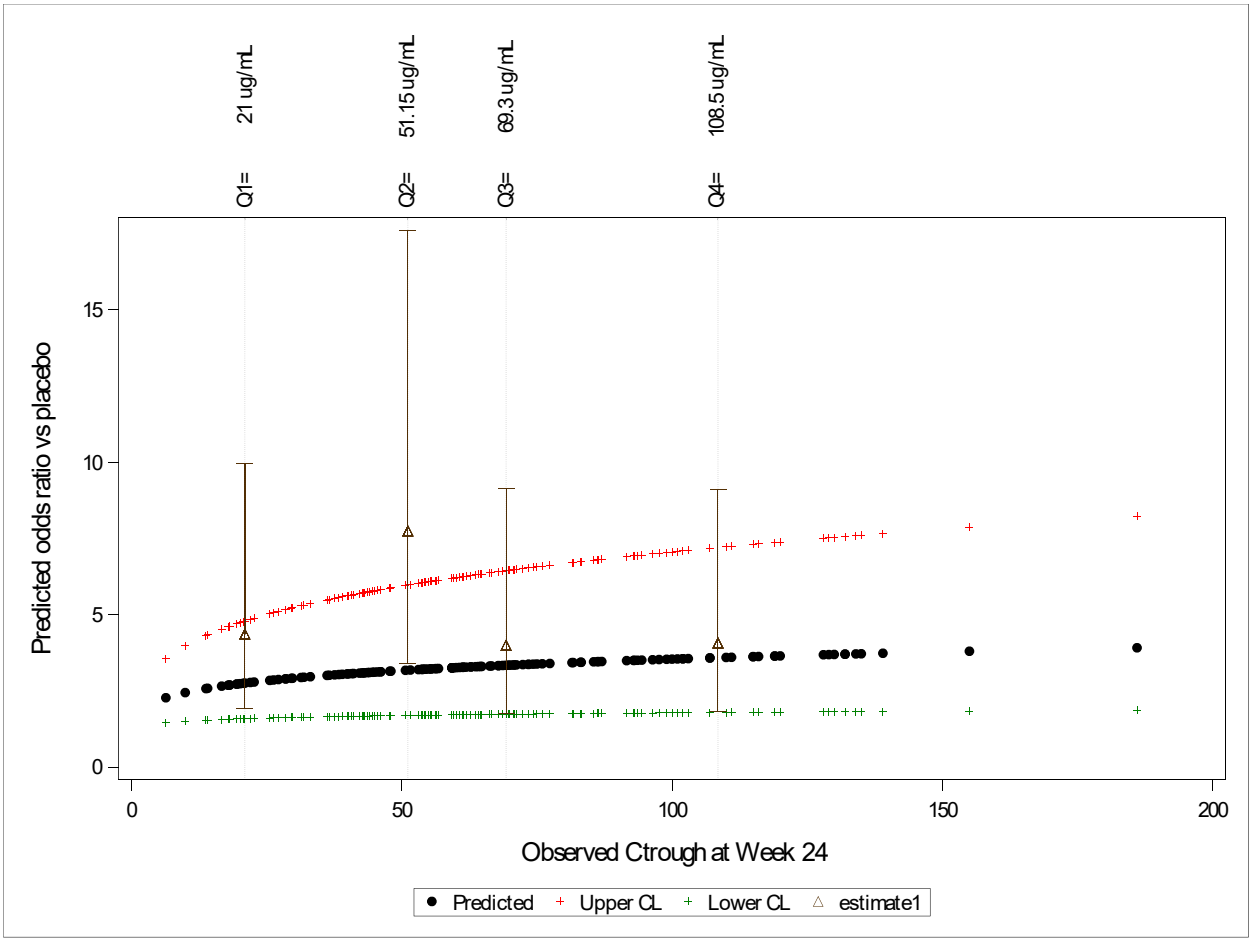


Predicted odds ratio (dupilumab versus placebo) with 95% CI. The vertical lines represented the median values of the observed trough concentration (C_{trough}) for quartile (Q)
Predicted (●) values represent the model-based odds ratio versus placebo for a median age of 51 years; point estimate (▲) with error bar represents the least square mean (95% CI) for the observed effects
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

3.3.2.2　IGA PN-S の経験則的モデル

Week 24 でデュピルマブの C_{trough} の第 1 から第 2 四分位範囲（Q1～Q2 範囲）の増加に伴って、IGA PN-S 反応（IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合）は大きく増加し、その後増加は小さくなりプラトーに到達した（図 8）。TCS 又は TCI を使用した患者及びベースラインの IGA PN-S スコアが高かった患者では、より大きな治療効果（プラセボ群に対するデュピルマブ群のオッズ比）を示すと予測された。デュピルマブの曝露量の差よりも、TCS 又は TCI を使用した患者又は IGA PN-S スコアが高い患者でプラセボ群の Responder 割合が低かったことが、治療効果の差に寄与していた。体重、人種及びアトピーの既往は、治療効果に対する有意な共変量ではなかった（Module 5.3.3.5 [CTS0084]）。

図 8 - Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-predicted IGA PN-S response versus observed trough concentration (mg/L) at Week 24 in patients with PN in pooled EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)



Predicted odds ratio (dupilumab versus placebo) with 95% CI. The vertical lines represented the median values of the observed trough concentration (C_{trough}) for quartile (Q)
Predicted (●) values represent the model-based odds ratio versus placebo for a median age of 51 years; point estimate (▲) with error bar represents the least square mean (95% CI) for the observed effects
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

3.3.3 薬物動態／薬力学解析の要約及び推奨用法・用量

EFC16459 試験及び EFC16460 試験の有効性の結果では、成人 PN 患者に対してデュピルマブ 600 mg の初回用量投与後に 300 mg を q2w で投与する用法・用量は、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。

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 でそう痒及び病変に対する臨床的に意義のある反応が予測された。モデルベース PK/PD 解析では、第 3 相試験の 300 mg q2w 投与後に Week 24 でデュピルマブの C_{trough} の第 1 から第 2 四分位範囲（Q1～Q2 範囲）の増加に伴って有効性の反応は増加し、治療効果はほぼプラトーに到達した。年齢、

TCS 又は TCI の使用、ベースラインの IGA PN-S スコアは、治療効果に対して有意な共変量と特定され、高齢者、TCS 又は TCI の使用又はベースラインの IGA PN-S スコアが高い患者でより高い治療効果が認められた。しかし、これらの共変量はデュピルマブの曝露量の差と関連性はなく、臨床的な意味はないと考えられるため、用量調節は必要ないと考えられる。

以上より、臨床薬理学データから、EFC16459 試験及び EFC16460 試験での用法・用量の選択、並びに PN 患者に対する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 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　特別な試験 —免疫原性データ及び解析

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

PN 患者におけるデュピルマブの 2 つの第 3 相試験で免疫原性を評価した。ADA 及び NAb 分析法の詳細は Module 2.7.1 [2.1 項]に記載し、ADA の定義は本 Module の 1.2.4.3 項に記載する。

デュピルマブ 300 mg を q2w で 24 週間投与した EFC16459 試験及び EFC16460 試験の併合データを、PN 患者における ADA 反応を評価するためのデータとした。24 週間の投与期間は ADA の持続性反応を適切に評価可能である。治験薬投与下で発現した ADA 反応は、デュピルマブ q2w 群では 7.7%で認められ、プラセボ群では 2.0%であった（表 9）。持続性反応はデュピルマブ q2w 群では 1.4%で認められ、プラセボ群では 0%であった。これらの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。デュピルマブ 300 mg を q2w で投与した全被験者の 2.8%が NAb 陽性に分類され、プラセボ群では 1.4%であった（表 9）。

表 9 - Anti-drug antibody incidence in Phase 3 studies in patients with PN (EFC16459 and EFC16460)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Pooled		EFC16459		EFC16460	
	Placebo (N=147)	300 mg Q2W (N=143)	Placebo (N=67)	300 mg Q2W (N=68)	Placebo (N=80)	300 mg Q2W (N=75)
Pre-existing ADA[a]	2 (1.4%)	3 (2.1%)	1 (1.5%)	3 (4.4%)	1 (1.3%)	0
Treatment-emergent response[b]	3 (2.0%)	11 (7.7%)	3 (4.5%)	7 (10.3%)	0	4 (5.3%)
Persistent response[c]	0	2 (1.4%)	0	2 (2.9%)	0	0
Indeterminate response[d]	1 (0.7%)	7 (4.9%)	1 (1.5%)	4 (.5.9%)	0	3 (4.0%)
Transient response[e]	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	1 (1.3%)
Peak post-baseline titer						
Low (<1,000)	3 (2.0%)	8 (5.6%)	3 (4.5%)	4 (5.9%)	0	4 (5.3%)
Moderate (1,000-10,000)	0	3 (2.1%)	0	3 (4.4%)	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0	0	0
Treatment-boosted response[f]	0	0	0	0	0	0
Neutralizing antibodies	2 (1.4%)	4 (2.8%)	2 (3.0%)	4 (5.9%)	0	0

a Either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.
c Treatment-emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.
ADA: anti-drug antibody; N: number of patients; Q2W: every 2 weeks
Source: 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460

異なる疾患集団におけるデュピルマブの免疫原性を比較することには限界があるが、ADA 発現は AD 患者、喘息患者、CRSwNP 患者及び PN 患者集団でおおむね同様であり、デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量の有無を問わない）で 24 週間又は 52 週間投与後の治験薬投与下で発現した ADA 反応は 5.1%～7.7%、ADA の持続性反応は 1.4%～2.1%、NAb 反応は 1.0%～3.4%であった（表 10）。

表 10 - Anti-drug antibody incidence in patients with PN, AD, asthma, and CRSwNP (EFC16459 and EFC16460, AD-1224, EFC13579, and EFC14280)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC14280 (CRSwNP)[i]		Study EFC13579 (Asthma)[i]		Study AD-1224 (AD)[i]		Pooled EFC16459 and EFC16460 (PN)[h]	
	Placebo (N=149)	300 mg Q2W (N=148)	Placebo[g] (N=630)	300 mg Q2W (N=626)	Placebo (N=305)	300 mg Q2W (N=105)	Placebo (N=147)	300 mg Q2W (N=143)
Pre-existing ADA[a]	4 (2.7%)	4 (2.7%)	7 (1.1%)	9 (1.4%)	18 (5.9%)	3 (2.9%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
Treatment-emergent response[b]	6 (4.0%)	8 (5.4%)	22 (3.5%)	32 (5.1%)	20 (6.6%)	6 (5.7%)	3 (2.0%)	11 (7.7%)
Persistent response[c]	1 (0.7%)	3 (2.0%)	7 (1.1%)	13 (2.1%)	9 (3.0%)	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
Indeterminate response[d]	2 (1.3%)	2 (1.4%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	7 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (0.7%)	7 (4.9%)
Transient response[e]	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (1.9%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
High Titer	0	2 (1.4%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	0	0	0
Treatment-boosted response[f]	1 (0.7%)	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (1.0%)	0	0
Neutralizing antibodies	3 (2.0%)	5 (3.4%)	10 (1.6%)	14 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)

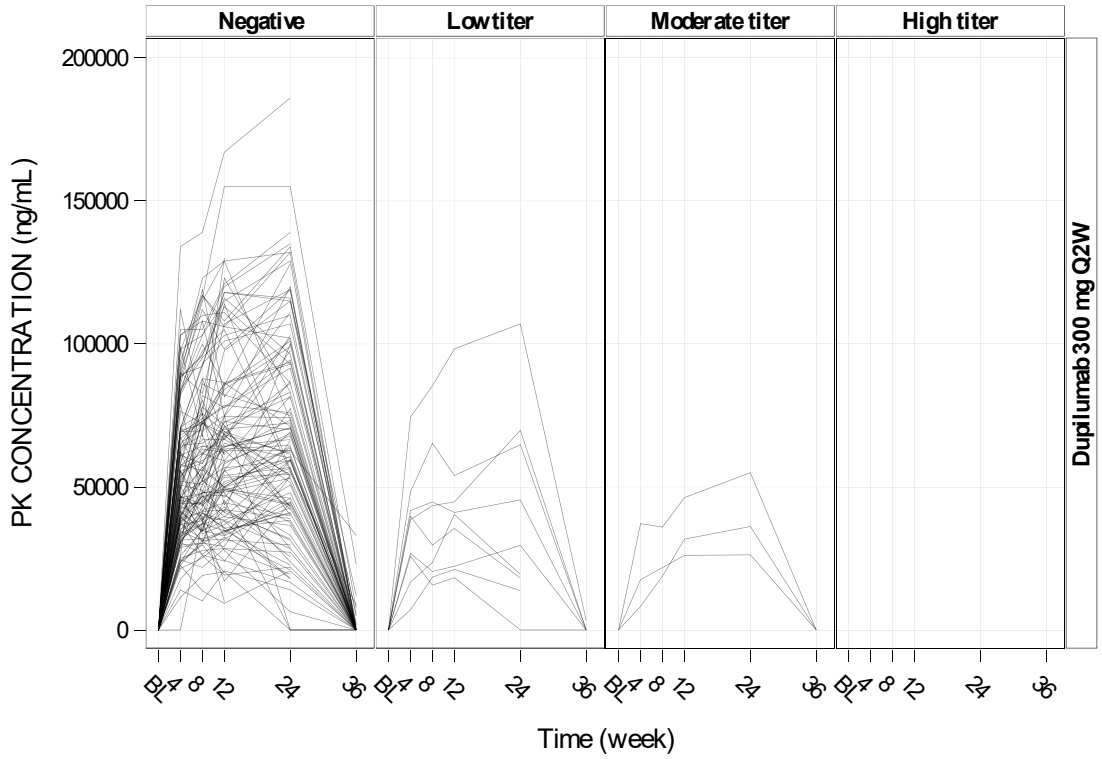
a Either an ADA positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
b A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.
c Treatment-emergent ADA positive response with two or more consecutive ADA positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
d Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
e Treatment-emergent ADA positive response that is not considered persistent or indeterminate.
f A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.
g Combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments in Study EFC13579
h 24-weeks treatment duration with a loading dose
i 52-weeks treatment duration, with a loading dose for Studies EFC13579 and AD-1224, and without a loading dose for Study EFC14280

AD: atopic dermatitis; ADA: anti-drug antibody; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; N: number of patients; PN: prurigo nodularis; Q2W: every 2 weeks

Source: 5.3.5.1 Study EFC14280, 5.3.5.1 Study EFC13579 Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.1.2.2] and [16.2.5.4.1.2.6], 5.3.5.1 Study AD-1224 Appendix 5 Clinical Pharmacology Report R668-AD-1224-CP-01V1, 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Appendix 7.2.1.

ADA 反応を示した患者における個々の曝露量は、おおむね ADA 陰性患者の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 q2w 群の併合データ）（図 9）。ADA 陽性反応（NAb 陽性を含む）を示した患者では、有効性の欠如又は喪失の明らかなエビデンスは認められなかった（Module 2.7.3 [3.5 項]）。ADA 陽性患者の安全性プロファイルは、ADA 陰性患者と同様であった（Module 2.7.4 [5.3.2 項]）。

図 9 - Individual concentration-time profiles of dupilumab by anti-drug antibody titer category at 300 mg Q2W in patients with PN (EFC16459 and EFC16460 pooled)



Source: 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Appendix 7.1.3

全体として、PN 患者の ADA 反応は、AD、喘息及び CRSwNP の承認申請時に示した、デュピルマブ 300 mg q2w 投与における AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者の ADA 反応と同様であった。

5　全体の結論

PN 患者のデュピルマブの PK プロファイルは、健康被験者、喘息患者、AD 患者及び CRSwNP 患者集団と同様であった。

PN 患者では、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者の結果と同様に、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、非線形の標的介在性消失を示した。デュピルマブ初回

用量投与後に 300 mg を q2w で投与する用法・用量で、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、以降も飽和状態が維持される血清中濃度となった。Pop PK 解析によると、初回用量で投与後に 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。デュピルマブ 300 mg を q2w で投与したときの定常状態での最終投与後に、血清中濃度が LLOQ 未満に低下するまでの時間の中央値は 12 週間であった。

体重がデュピルマブの PK の主な変動要因である一方で、年齢、性別、人種及び民族、臨床検査パラメータ（アルブミン）、ベースラインの総 IgE、ベースラインの疾患特性（ベースラインの WI-NRS、ベースラインの IGA、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 に意義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、PN 患者ではこの PK 共変量による用量調節は必要ないと考えられる。

IL-4 及び IL-13 シグナル阻害、並びに他疾患を対象とした臨床試験結果と同様に、デュピルマブ投与はプラセボと比較して PN 患者の総 IgE の血清中濃度を顕著に低下させた。

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 でそう痒及び病変に対する臨床的に意義のある反応が予測された。モデルベース PK/PD 解析では、第 3 相試験の 300 mg q2w 投与後に Week 24 でデュピルマブの C_{trough} の第 1 から第 2 四分位範囲（Q1～Q2 範囲）の増加に伴って有効性の反応は増加し、治療効果はほぼプラトーに到達した。年齢、TCS 又は TCI の使用、ベースラインの IGA PN-S スコアは、治療効果に対して有意な共変量と特定され、高齢者、TCS 又は TCI の使用又はベースラインの IGA PN-S スコアが高い患者でより高い治療効果が認められた。しかし、これらの共変量はデュピルマブの曝露量の差と関連性はなく、臨床的な意味はないと考えられるため、用量調節は必要ないと考えられる。

PN 患者における ADA 反応は低く、デュピルマブを 300 mg q2w で投与された AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者の ADA 反応と同様であった。デュピルマブを 300 mg q2w で 24 週間投与された PN 患者では 7.7%が ADA 陽性で、1.4%が持続性反応を示し、2.8%が NAb 陽性であった。プラセボを 24 週間投与された患者では 2.0%が ADA 陽性で、0%が持続性反応を示し、1.4%が NAb 陽性であった。デュピルマブ群とプラセボ群のいずれの患者でも、大部分は低抗体価であり、デュピルマブの有効性又は安全性に臨床的に意義のある違いは示されなかった。

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 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。

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. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. J Am Acad Dermatol 2020;83(6):1559-65.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kwatra SG. Breaking the Itch–Scratch Cycle in Prurigo Nodularis. N Engl J Med. 2020;382(8):757-8.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Miyachi Y, Okamoto H, Furukawa F, Imamura S. Prurigo nodularis. A possible relationship to atopy. J Dermatol. 1980;7(4):281-3.
14. 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.

15. 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/
16. Whang KA, Le TK, Khanna R, Williams KA, Roh YS, Sutaria Ni, et al. Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2022;86(3):573-80.
17. 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.
18. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G. Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis. Acta Derm Venereol. 2021;101(3):adv00424.
19. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis-'Super-Itch' in exploration. Eur J Pain. 2016;20(1):37-40.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Hashimoto T, Mishra SK, Olivry T, Yosipovitch G. Periostin, an Emerging Player in Itch Sensation. J Invest Dermatol. 2021;141(10):2338-43.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Waldinger TP, Wong RC, Taylor WB, Voorhees JJ. Cryotherapy improves prurigo nodularis. Arch Dermatol. 1984;120(12):1598-600.
35. Stoll DM, Fields JP, King LE. Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. J Dermatol Surg Oncol. 1983;9(11):922-4.
36. 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.
37. 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.
38. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1567-75.
39. Imai Y, Kusakabe M, Naga M, Yasuda K, Yamanishi K. Dupilumab Effects on Innate Lymphoid Cell and Helper T Cell Populations in Patients with Atopic Dermatitis. JID Innov. 2021;1(1):100003.
40. 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.
41. Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T, Liao W. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis. JAMA Dermatol. 2019;155(1):118-20.
42. Rambhia PH, Levitt JO. Recalcitrant prurigo nodularis treated successfully with dupilumab. JAAD Case Rep. 2019;5(5):471-3.
43. 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.
44. 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):72.
45. 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.

46. Tanis R, Ferenczi K, Payette M. Dupilumab Treatment for Prurigo Nodularis and Pruritis. J Drugs Dermatol. 2019;18(9):940-2.
47. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(2):162-3.
48. 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.

6 付録

表 11 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in patients with PN from EFC16459 and EFC16460 by covariates tested in population pharmacokinetic analysis (POH0779)

Intrisic and extrinsic factors		N[b] (mean weight)	$AUC_{\tau,ss}$[c] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[c] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[c] (mg/L)
All (300 mg q2w[a])		139 (75.0 kg)	1120 (496)	89.3 (36.9)	65.7 (32.8)
Age (year)	**18-<65**	107 (75.3 kg)	1160 (489)	91.6 (36.4)	67.8 (32.4)
	65-<75	26 (76.8 kg)	980 (553)	78.7 (41.1)	56.4 (36.4)
	≥75	6 (62.5 kg)	1170 (243)	93.8 (17.6)	67.8 (17.0)
Weight (kg)	**<60**	30 (54.0 kg)	1670 (466)	131 (34.2)	101 (31.5)
	60 -< 90	84 (74.1 kg)	1070 (369)	85.6 (27.3)	62.5 (24.7)
	≥ 90	25 (103 kg)	632 (206)	52.2 (15.0)	33.7 (13.8)
Stationary ADA	**Negative ADA**	126 (74.2 kg)	1170 (487)	92.5 (36.2)	68.6 (32.3)
	Positive ADA	13 (83.1 kg)	702 (380)	57.9 (28.4)	37.8 (24.9)
Sex	**Male**	46 (81.4 kg)	956 (370)	76.5 (27.8)	54.7 (24.4)
	Female	93 (71.9 kg)	1210 (530)	95.6 (39.2)	71.1 (35.1)
Race[d]	**White**	79 (76.8 kg)	1120 (513)	89.2 (38.0)	66.0 (34.1)
	Black	11 (94.3 kg)	645 (278)	53.0 (20.7)	34.4 (18.4)
	Asian	44 (67.1 kg)	1220 (402)	97.0 (30.0)	71.7 (26.5)
	Other	5 (75.2 kg)	1300 (799)	103 (59.0)	76.8 (53.5)
Ethnicity	**Japanese**	7 (60.0 kg)	1270 (331)	101 (24.7)	74.1 (21.9)
	Non-Japanese	132 (75.8 kg)	1120 (503)	88.7 (37.4)	65.3 (33.3)
	Chinese[f]	12 (69.5 kg)	1160 (484)	92.2 (36.4)	67.1 (31.4)
	Non-Chinese	127 (75.6 kg)	1120 (498)	89.0 (37.0)	65.6 (33.1)
Albumin (g/L)	**30-< 40**	7 (77.5 kg)	747 (284)	62.3 (20.4)	40.4 (18.7)
	40-<50	123 (75.8 kg)	1120 (478)	88.8 (35.6)	65.3 (31.6)
	>=50	9 (63.3 kg)	1500 (643)	117 (47.3)	90.5 (43.3)
CLCRN (mL/min/1.73 m^2)	**Normal**	106 (76.3 kg)	1130 (494)	89.4 (36.8)	66.0 (32.7)
	Mild RI	26 (70.8 kg)	1090 (418)	86.9 (31.1)	62.8 (27.6)
	Moderate RI	7 (72.1 kg)	1220 (794)	96.0 (58.7)	71.7 (53.1)
CLCR (mL/min)	**Normal**	105 (77.3 kg)	1090 (476)	86.9 (35.4)	63.7 (31.5)
	Mild RI	27 (69.8 kg)	1180 (511)	93.3 (38.1)	68.7 (33.8)
	Moderate RI	7 (61.4 kg)	1400 (687)	110 (50.6)	83.6 (46.4)
IgE[e] (IU/mL)	**≤312**	71 (73.9 kg)	1170 (544)	92.9 (40.4)	68.8 (36.2)
	>312	68 (76.3 kg)	1070 (438)	85.5 (32.7)	62.5 (28.7)
IGA	**3**	92 (74.4 kg)	1130 (512)	89.9 (38.1)	66.0 (33.9)
	4	47 (76.3 kg)	1110 (467)	88.0 (34.7)	65.1 (30.9)
Duration of PN	**< 3 years**	62 (76.6 kg)	1070 (509)	85.1 (37.9)	62.0 (33.8)
	≥ 3 years	77 (73.8 kg)	1170 (483)	92.6 (35.9)	68.7 (31.9)

a 300 mg Q2W with an initial loading dose of 600 mg.
b Two patients each from Studies EFC16459 and EFC16560 were not included due to dose discontinuation before Week 24

c Predicted $AUC_{\tau,ss}$ = AUC [Week 22 – Week 24] for 300 mg Q2W. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24 for 300 mg Q2W in Studies EFC16459 and EFC16460.

d The mean weight for Non-Asian (N=95) is 78.8 kg. The mean (SD) $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ and $C_{min,ss}$ for Non-Asian are 1080 (529) mg·day/L, 85.7 (39.3) mg/L and 62.9 (35.1) mg/L, respectively.

e One patient each from Studies EFC16459 and EFC16460 with missing information for baseline IgE were excluded from the summary.

f Chinese patients from Taiwan only, No PK data Chinese patients from China.

ADA: anti-drug antibody; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; CHIN: Chinese patients; CLCR: creatinine clearance; CLCRN: creatinine clearance normalized by body size; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$: minimum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; IGA: Investigator's Global Assessment; IgE: immunoglobulin E; JAPN: Japan as study site; N: number of patients; PK: pharmacokinetic; Q2W/q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation.
Source: 5.3.3.5 Study POH0779

表 12 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in patients with PN from Studies EFC16459 and EFC16460 with or without comorbidities/concomitant medications

Intrisic and extrinsic factores		N[a] (mean weight)	$AUC_{\tau,ss}$[b] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[b] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[b] (mg/L)
ATOPY	**with**	62 (76.2 kg)	1110 (467)	88.5 (35.0)	64.8 (30.7)
	without	77 (74.1 kg)	1130 (520)	89.9 (38.5)	66.4 (34.6)
use of TCS/TCI	**with**	85 (72.8 kg)	1150 (468)	91.6 (34.8)	67.7 (30.9)
	without	54 (78.6 kg)	1080 (538)	85.6 (39.9)	62.6 (35.7)

a Two patients each from Studies EFC16459 and EFC16560 were not included due to dose discontinuation before Week 24

b Predicted $AUC_{\tau,ss}$ = AUC[Week 22 – Week 24] for 300 mg Q2W. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24 for 300 mg Q2W in Studies EFC16459 and EFC16460.

ATOPY: atopic comorbidities; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; Q2W: every 2 weeks; SD: standard deviation; TCI: topical calcineurin inhibitors; TCS: topical corticosteroids.
Source: 5.3.3.5 Study POH0779

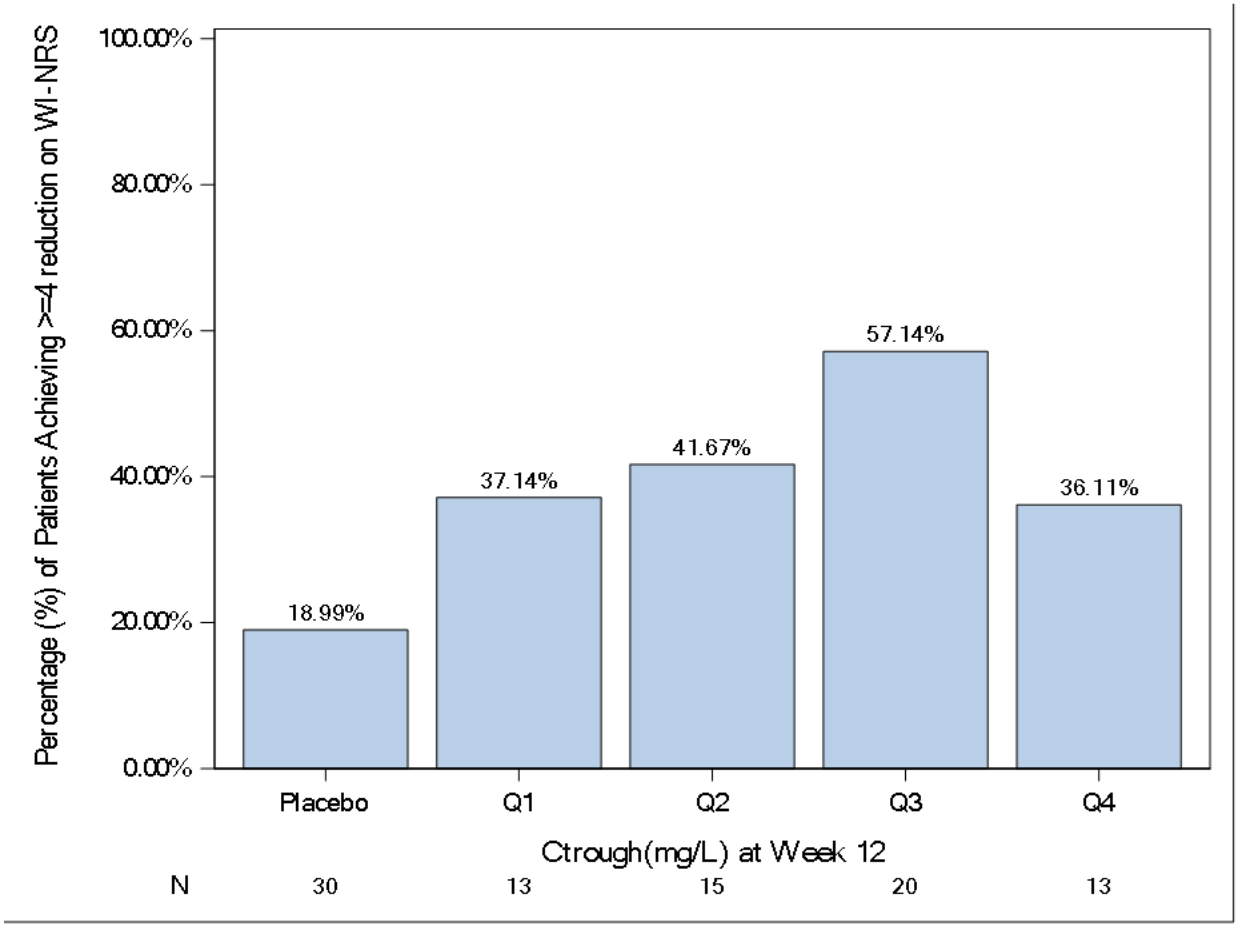
表 13 - Summary of observed dupilumab concentrations of dupilumab in serum in patients with PN (Studies EFC16459 and EFC16460)

Study identifier	Dupilumab dose (N)	Mean (SD) C_{trough} (mg/L)					
		Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 24	Week 36
EFC16459	300 mg Q2W SC (67)	0.00 (0.00)	48.6 (22.6)	55.1 (26.1)	59.8 (29.5)	60.2 (34.7)	1.94 (6.12)[a]
EFC16460	300 mg Q2W SC (76)	0.00 (0.00)	54.8 (25.7)	61.3 (28.4)	65.3 (32.7)	68.6 (36.7)	0.460 (1.10)[a]

a Represents the concentration at follow-up visits where the last dose was at Week 22.

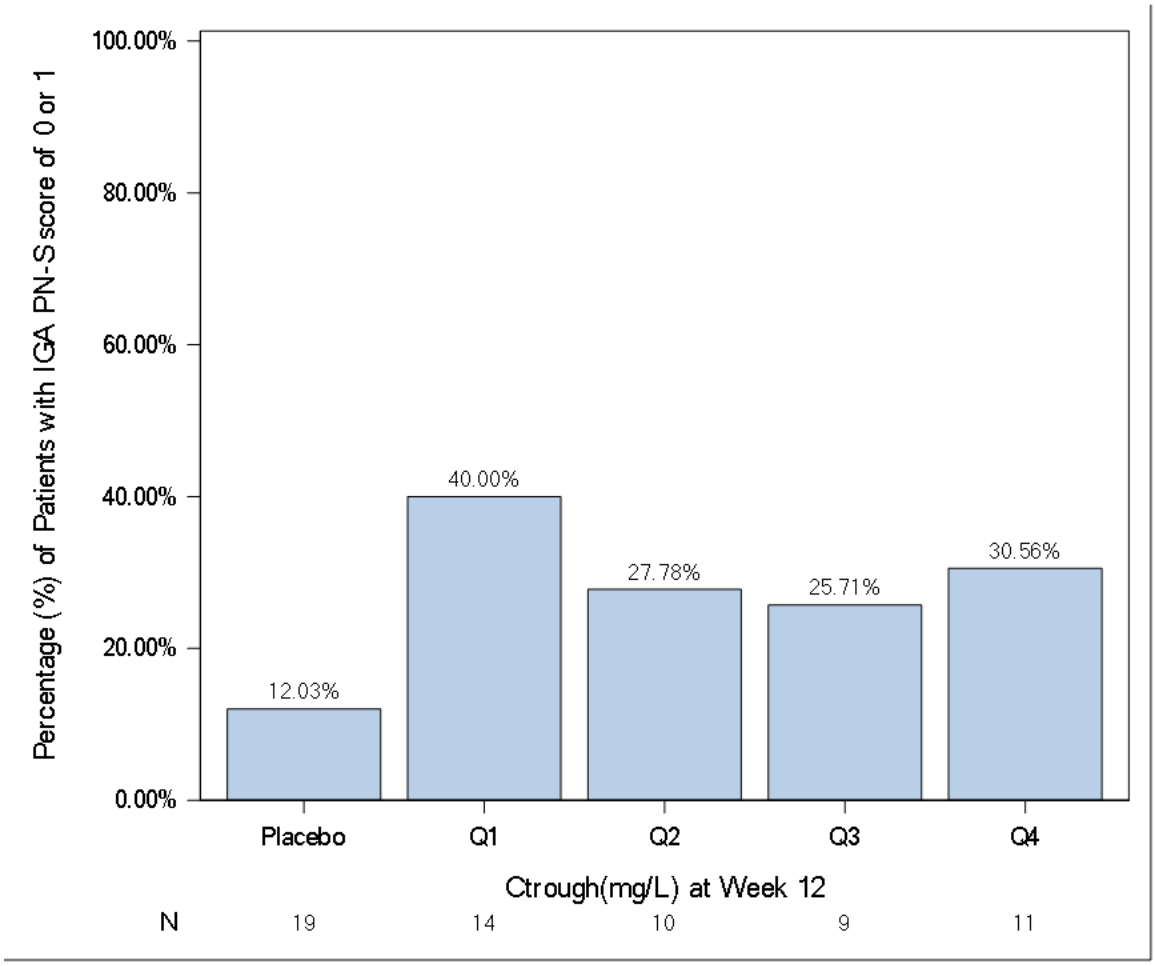
C_{trough}: trough concentration; N: number of patients; Q2W: every 2 weeks
Source: 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460, Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.2.1.1]

図 10 - WI-NRS response (% achieving at least a 4-point improvement) by quartiles of observed trough concentration at Week 12 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)



N: Number of responder.
Note: Total number of patients are: Placebo:158, Q1:35, Q2:36, Q3:35, Q4:36.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

図 11 - IGA PN-S response (%) by quartiles of observed trough concentration at Week 12 in patients with PN in pooled data from Studies EFC16459 and EFC16460 (Study CTS0084)



N: Number of responder.
Note: Total number of patients are: Placebo:158, Q1:35, Q2:36, Q3:35, Q4:36.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0084

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要（結節性痒疹）

Total number of pages: 158

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要（結節性痒疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **8**

略号と用語の定義 **10**

1　　背景及び概観 **12**

1.1　　緒言 12

1.2　　試験の方法 14

1.2.1　　試験の目的 16

1.2.2　　試験のデザイン 16

1.2.2.1　　試験対象集団の選択 16

1.2.2.2　　ランダム化及び盲検化 17

1.2.2.3　　治験薬の用法・用量 18

1.2.2.4　　治験薬投与期間 18

1.2.2.5　　対照及び追加治療薬の選択 18

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 19

1.2.3.1　　評価期間、主要評価項目及び（重要な）副次評価項目の定義 19

1.2.4　　データ解析の考察 22

1.2.4.1　　解析対象集団 22

1.2.4.2　　統計手法 23

1.2.4.3　　多重性 25

2　　個々の試験結果の要約 **27**

2.1　　EFC16460 試験（LIBERTY-PN PRIME2） 27

2.1.1　　ベースラインの被験者の内訳及び特性 27

2.1.2　　有効性の結果 28

2.1.2.1　　主要評価項目 30

2.1.2.2　　重要な副次評価項目 31

2.1.2.3 多重性を調整したその他の評価項目 33
2.1.3 薬力学的評価 35
2.1.4 COVID-19 パンデミック 35
2.2 EFC16459 試験（LIBERTY-PN PRIME） 36
2.2.1 ベースラインの被験者の内訳及び特性 36
2.2.2 有効性の結果 37
2.2.2.1 主要評価項目 39
2.2.2.2 重要な副次評価項目 41
2.2.2.3 多重性を調整したその他の評価項目 42
2.2.3 薬力学的評価 44
2.2.4 COVID-19 パンデミック 44
3 全試験を通しての結果の比較と解析 45
3.1 試験対象集団 45
3.1.1 被験者の内訳 45
3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 47
3.1.2.1 人口統計学 47
3.1.2.2 ベースラインの疾患特性及びその他の特性 51
3.1.2.3 その他の関連するベースライン特性 57
3.1.2.4 既往歴及び合併症 59
3.1.2.5 PN に対する前治療薬及び併用薬 66
3.1.2.6 曝露状況 67
3.1.2.7 治験治療のコンプライアンス 68
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 69
3.2.1 主要評価項目／重要な副次有効性評価項目 74
3.2.1.1 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治療効果 74
3.2.1.2 Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合で評価した皮膚病変に対する治療効果 78
3.2.1.3 そう痒と皮膚病変の同時治療効果（複合評価項目） 80
3.2.2 そう痒に関するその他の副次評価項目の経時推移 82
3.2.2.1 WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合の Week 24 までの経時推移 82
3.2.2.2 効果発現までの時間の解析 83
3.2.2.3 Week 24 までの WI-NRS のベースラインからの経時的な変化率 83
3.2.3 皮膚病変に対する治療効果 87

3.2.3.1 IGA PN-S に関するその他の副次評価項目 87
3.2.3.2 代表的な身体領域の正確な病変数のベースラインからの変化量の経時推移（改変版 PAS の項目 4 により測定） 91
3.2.4 痒疹活動性の評価に対する治療効果 95
3.2.4.1 IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の経時推移 95
3.2.4.2 治癒皮膚病変 75%以上（改変版 PAS の項目 5b で測定）を達成した被験者の割合 96
3.2.5 生活の質の評価項目 97
3.2.5.1 DLQI の評価項目 97
3.2.5.2 HADS の評価項目 98
3.2.5.3 全般的な HRQoL の評価項目（EQ-5D VAS 及び EQ-5D-5L Single Index スコア） 104
3.2.5.4 結節性痒疹の重症度及び状態の変化に関する患者の全般印象評価（PGIS 及び PGIC） 105
3.2.6 PN に関連する皮膚疼痛及び睡眠の質の低下 108
3.2.6.1 皮膚疼痛 NRS のベースラインからの変化量 108
3.2.6.2 睡眠 NRS のベースラインからの変化量 114
3.2.7 有効性に影響を及ぼす可能性のある併用禁止薬／療法又は救済薬の使用 114
3.2.8 皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合 120
3.3 部分集団における結果の比較 121
3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく部分集団解析 123
3.3.1.1 そう痒に基づく評価項目 123
3.3.1.2 PN 病変に基づく評価項目 126
3.3.1.3 そう痒及び PN 病変に基づく評価項目（複合評価項目） 129
3.3.2 アトピー性併存疾患の既往の有無別の有効性 132
3.3.3 TCS 又は TCI の安定的使用の有無別の有効性 134
3.4 薬力学的評価 136
3.5 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 136
3.6 COVID-19 パンデミックが治験の有効性の結果に及ぼす影響 139
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 140
4.1 有効性に基づく推奨用法・用量 140
5 効果の持続、耐薬性 141
5.1 Week 24 までの有効性の持続 141
5.2 治験薬投与中止後の有効性パラメータの評価 141

5.2.1 WI-NRS に基づく有効性パラメータ 142
5.2.1.1 ベースラインから Week 36 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合 142
5.2.1.2 WI-NRS のベースラインから Week 36 までの経時的な変化率 143
5.2.2 IGA PN-S スコアが 0 又は 1 の被験者の割合の Week 36 までの経時推移 143
5.2.3 WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）かつ IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の Week 36 までの経時推移（米国及び米国参照国のみ） 144
5.2.4 IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の Week 36 までの経時推移 145
5.2.5 治癒皮膚病変 75%以上（改変版 PAS の項目 5b により測定）を達成した被験者の割合に基づく有効性パラメータ 145

6 総合的な有効性の結論 146

参 考 文 献 150

7 付録 155

7.1 EFC16459 試験 155
7.2 EFC16460 試験 157

表 目 次

表 1 - 臨床的有効性で評価した PN 患者対象第 3 相試験の一覧 15

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） 26

表 3 - Summary of the primary and selected secondary and other endpoints in the statistical hierarchical testing procedure - ITT population - Study EFC16460 29

表 4 - Summary of the primary and selected secondary and other endpoints in the statistical hierarchical testing procedure - ITT population - Study EFC16459 38

表 5 - Participant disposition - Pooled ITT population 45

表 6 - Demographics and participant characteristics at baseline - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 48

表 7 - Disease and other characteristics at baseline - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 52

表 8 - Summary of biomarker data at baseline - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 58

表 9 - Prespecified atopic comorbidity history - Pooled ITT population 59

表 10 - Medical/surgical history for prurigo nodularis co-morbidity reported by Primary SOC and HLT and PT - Pooled ITT population 60

表 11 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Pooled ITT population 67

表 12 - Intervention compliance - Pooled ITT population 68

表 13 - Summary of the primary and key selected efficacy endpoints - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 72

表 14 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 75

表 15 - Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) >=4 points from baseline at Week 12 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 77

表 16 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 79

表 17 - 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 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 81

表 18 - Percent change from baseline over time to Week 24 in WI-NRS - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 85

表 19 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 12 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 89

表 20 - Proportion of participants with a reduction in the exact number of lesions by >=15 in representative area from baseline to Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 94

表 21 - Change from baseline in HADS scores at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 100

表 22 - Proportion of participants with HADS anxiety subscale <8 over time up to Week 24 among the participants with baseline score >=8 - Pooled ITT population 103

表 23 - Proportion of participants with HADS depression subscale <8 among over time up to Week 24 among the participants with baseline score >=8 - Pooled ITT population 104

表 24 - Proportion of participants with PGIS score of 'none' or 'mild' by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 107

表 25 - Proportion of participants with PGIC score of 'very much better' or 'moderately better' by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 108

表 26 - Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 110

表 27 - Proportion of participants with Skin Pain-NRS reduction by >=4 points from baseline to Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population 113

表 28 - Concomitant rescue medications that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Number of participants by category and standardized medication name - Pooled ITT population 114

表 29 - Concomitant prohibited medications that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Number of participants by category and standardized medication name - Pooled ITT population 116

表 30 - Summary of use of concomitant prohibited medications/procedures and/or rescue medications that potentially impacted efficacy during the planned treatment period - Pooled ITT population 119

表 31 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints by history of atopy - Pooled ITT population 133

表 32 - Summary of the primary and key secondary efficacy endpoints by stable use of TCS/TCI - Pooled ITT population 135

表 33 - Analysis of participants with improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline to Week 24 by ADA status - Pooled ADA population 137

表 34 - Analysis of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24 by ADA status - Pooled ADA population 138

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 31

図 2 - LS mean percent change in WI-NRS from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16460 34

図 3 - 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 40

図 4 - LS mean percent change in WI-NRS from baseline over time up to Week 24 - ITT population - Study EFC16459 43

図 5 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline over time up to Week 24 - Pooled ITT population 82

図 6 - Kaplan-Meier curve of time to first WI-NRS reduction by >=4 points from baseline during the 24-week intervention - Pooled ITT population 83

図 7 - LS mean percent change from baseline in WI-NRS over time up to Week 24 - Pooled ITT population87

図 8 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score by visit up to Week 24 - Pooled ITT population90

図 9 - LS mean change from baseline in IGA PN-S by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 91

図 10 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 92

図 11 - Proportion of participants with IGA PN-A 0 or 1 score by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 95

図 12 - 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 96

図 13 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 98

図 14 - LS mean change from baseline in EQ-5D visual analog scale by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 105

図 15 - LS mean change from baseline in PGIS score by visit up to Week 24 - Pooled ITT population 106

図 16 - LS mean change from baseline in Skin Pain-NRS over time up to Week 24 - Pooled ITT population111

図 17 - 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... 116

図 18 - Kaplan-Meier curve of time to first use of concomitant systemic immunosuppressant medication during planned treatment period - Pooled ITT population 118

図 19 - 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 120

図 20 - Kaplan-Meier curve of time to first skin-infection TEAE (excluding herpetic infections) during planned treatment period - Pooled ITT population 121

図 21 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline to Week 24 by subgroups - Pooled ITT population 125

図 22 - LS mean percent change from baseline to Week 24 in WI-NRS by subgroups - Pooled ITT population 126

図 23 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24 by subgroups - Pooled ITT population 128

図 24 - 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 by subgroups - Pooled ITT population .. 131

図 25 - 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 group142

図 26 - Mean percent change from baseline in WI-NRS over time up to Week 36 - Pooled ITT population143

図 27 - 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 144

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
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
BMI:	body mass index／体格指数
BSA:	body surface area／体表面積
CI:	confidence interval／信頼区間
ClinRO:	clinician-reported outcome／医師報告アウトカム
CMH:	Cochran-Mantel-Haenszel
COA:	clinical outcome assessment
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
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
DLQI:	Dermatology Life Quality Index／皮膚の状態に関するアンケート
EQ-5D:	EuroQol 5 dimensions／欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目
EQ-5D-5L:	EuroQol 5 dimensions, 5 Levels／欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階質問票
EU:	European Union／欧州連合
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
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:	harzard ratio／ハザード比
HRQoL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
Ig:	immunogloblin／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／インターロイキン-13 受容体α1 サブユニット
IL-31:	interleukin-31／インターロイキン-31

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
ISE:	Integrated Summary of Effectiveness
ITT:	intent-to-treat
KM:	Kaplan-Meier
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
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
NE:	not estimated
NRS:	numerical rating scale／数値評価スケール
PAS:	prurigo activity score／痒疹活動性スコア
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PGIC:	Patient Global Impression of Change／状態の変化に関する患者の全般印象評価
PGIS:	Patient Global Impression of Severity／重症度に関する患者の全般印象評価
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
PT:	preferred term／基本語
Q1:	first quartile／第 1 四分位数
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
Q3:	third quartile／第 3 四分位数
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SOC:	system organ class／器官別大分類
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
Th2:	T-helper 2／2 型ヘルパーT
UVB:	ultraviolet B／紫外線 B 波
VAS:	visual analogue scale／ビジュアルアナログスケール
WI-NRS:	worst-itch numeric rating scale
WOCF:	worst-observation carried forward

1　背景及び概観

1.1　緒言

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)。

PN の診断は上記の特徴に基づき、臨床的に判断される。皮膚病変は硬いドーム状で、表面が滑らかな、痂皮性の結節である。これらの病変は集簇することがあり、その数は 1 つから数百までになることがある(2)。PN の主な組織学的特徴には、過角化、顆粒層肥厚を伴う不規則な表皮過形成、皮膚／病変への T リンパ球、マスト細胞及び好酸球浸潤、並びに乳頭状皮膚線維症がある。

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(3)。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(4)。PN は主に高齢者で認められ、年齢の中央値は 50 歳を超えている(5)(6)(7)。PN は時に若年者で認められることがあり、アトピー体質が非アトピー型の患者に比べた早期発症の予測因子であることが分かっている(8)。PN は男女ともに罹患するが、女性の方が罹患率が高い(3)(7)。黒人患者は白人患者と比較して PN による影響が大きい(9)。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(10)(11)。PN は肥満、精神衛生上の問題、内分泌障害、心血管系障害、腎障害、HIV 及び悪性腫瘍の発現率の増加を伴う(2)(3)(12)。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(3)(5)(8)(13)。

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(6)(7)(14)。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、生活の質を損なうかゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）につながる(15)(16)。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(12)(16)(17)(18)。PN は不安やうつ病などの精神障害と有意な関連がある(7)。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。

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、神経及び免疫介在性のメカニズムの相乗効果によって特徴づけられる。PN 患者の皮膚病変の研究で、真皮の神経線維密度の増加と、ケラチノサイト及び皮膚の免疫細胞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明らかになった(19)(20)。これらの細胞は、かゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）を悪化させることで炎症とそう痒を引き起こす。引き起こす原因としては、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］）(19)(20)(21)、

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の放出がある(22)(23)。この炎症環境で産生されるサイトカイン、神経ペプチド及び他のメディエーターのサブセットは、これらの患者に一般的にみられる神経の過感作及び重度の持続性のそう痒を引き起こす。ヒトの皮膚においてそう痒感覚を伝達する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(24)。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(25)(21)(26)、これらサイトカインの感覚神経受容体への結合は、病的で慢性的なかゆみを促進する可能性がある(24)(27)。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(28)(29)(30)(31)(32)。以上の知見から、2 型サイトカインが 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という仮説が支持される。

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。一般的に処方される外用薬には、TCS、TCI、カプサイシン及び外用麻酔薬がある。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臨床試験により裏付けられていない(33)。PN の治療に利用可能なその他療法には、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(34)(35)、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。光線療法は若干の改善が報告されているが(36)(37)、完全寛解はまれである。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、ガバペンチノイド、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬、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。抗ヒスタミン薬がよく使用されるが、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(37)。経口免疫抑制薬と神経調節薬が PN に対して使用されているが、効果は様々で(33)、重大な副作用が認められている(37)(38)。全体として、複数の適応外処方の治療を行っているにもかかわらず、多くの患者がコントロール不良の PN に苦しんでいる。さらに、全身性コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、サリドマイドなどの治療薬の多くは、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(33)。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（遺伝子組換え）（以下、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、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。デュピルマブによる IL-4Rα の遮断は Th2 細胞の絶対数を減少させ(39)、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素及び IgE の放出などの IL-4 及び IL-13 により誘発される 2 型炎症反応

を阻害する。デュピルマブは、AD、喘息及び CRSwNP などの 2 型炎症を背景とする複数の疾患に対して臨床的有効性を示した。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され、また IL-4 産生 CD4 及びナチュラルキラーT 細胞は健康な対照集団と比較して PN 患者で増加することも示された(20)。複数の症例報告及び症例集積は、デュピルマブによる IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害は PN の治療、特に外用薬への反応が不十分な患者又はそれらの療法が推奨されない患者に対しても有効である可能性を示唆している(40)(41)(42)(43)(44)(45)(46)(47)(48)。

本 CTD に要約した PN 患者を対象としたデュピルマブの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。いずれの試験も、重度のそう痒（WI-NRS が 7 点以上と定義）、皮膚に対称的に広がった 20 以上の結節（IGA PN-S が 3［中等度］又は 4［重度］と定義）を有する中等症から重症の患者で、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 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本 CTD のためのデータカットオフ時点で、全ての被験者は 24 週間の治験薬投与期間を終了（又は Week 24 前に治験中止）しており、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（表 1）。一部の被験者は後観察期間中であった。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 に含まれる結果は、両試験で完了した主要評価項目を反映している。

第 3 相試験のデザインの主な特徴を 1.2 項に示す。各試験の主な有効性の結果の概要を 2 項に、両試験を通しての結果及び部分集団における結果の比較及び解析を 3 項に示す。有効性に関連する推奨用法・用量の概要を 4 項に示し、経時的な効果の持続に関する情報を 5 項に示す。

1.2　試験の方法

本 Module に示した 2 つの試験のデザインの要約を表 1 に示す。

両試験の概要を Module 5.2 に、詳細を各 CSR に示す。

表 1 - 臨床的有効性で評価した PN 患者対象第 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
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） 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。

1.2.1 試験の目的

両試験の主要目的は、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 患者を対象に、そう痒反応に対するデュピルマブの有効性を検証することであった。

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、不安及び抑うつ、皮膚疼痛及び睡眠の質、並びに全般的健康状態の改善効果を検証することであった。

1.2.2 試験のデザイン

両試験とも、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 週間投与試験であった。

適格性基準を満たした被験者（1.2.2.1 項）を、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボに 1:1 でランダム化した。

両試験とも以下の 3 つの期間で構成された。

- スクリーニング期間（2～4 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（24 週間）：
  - デュピルマブ：Day 1 に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg q2w 投与
  - プラセボ：Day 1 に初回用量（2 回注射）投与後、q2w 投与
- 後観察期間（12 週間）

1.2.2.1 試験対象集団の選択

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 患者を本試験に組み入れた。

両試験の主な選択基準は、以下のとおりである。

- 同意説明文書への署名時の年齢が 18 歳以上 80 歳以下の患者
- 皮膚科医により、スクリーニング来院前に 3 か月以上にわたる PN と診断された患者
- Day 1 前の 7 日間における WI-NRS スコア（範囲：0～10）の平均値が 7 以上の患者
- スクリーニング来院時及び Day 1 に、両脚、両腕又は体幹に最低 20 か所の PN 病変を有する患者

- 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患者
- 安定した用量の外用皮膚軟化剤（保湿剤）を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上 1 日 1 回又は 2 回塗布していた患者

両試験の主な除外基準は、以下のとおりである。

- 試験のアウトカム評価に影響する可能性がある PN 及び軽症 AD 以外の皮膚疾患を有する患者
- 薬剤使用に続発した PN 患者
- ニューロパチー又は精神疾患などの医学的状態に続発した PN を有する患者
- スクリーニング来院の前 6 か月以内に重症度が中等症から重症の AD が記録されている患者、又はスクリーニング来院からランダム化の来院までの間に中等症から重症の AD の診断が記録された患者
- 治験担当医師の判断により、本治験への参加に悪影響を及ぼす可能性のある、コントロール不良の重度の併存疾患を有する患者
- スクリーニング来院前の 2 週間以内、又はスクリーニング期間中に、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬又は抗真菌薬の全身投与を必要とした活動性の慢性又は急性感染症（HIV 感染症を除く）患者

両試験の被験者の大多数は、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していた。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(3)(5)(8)(25)(13)、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、そう痒の評価項目の交絡を最小限に抑えるため中等症から重症 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は除外した。このデザインの目的は、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、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。

1.2.2.2 ランダム化及び盲検化

両試験とも二重盲検試験であり、双方向自動応答技術を用いて中央で被験者をランダム化した。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。

1.2.2.3 治験薬の用法・用量

両試験では、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量・用法での良好なリスク・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(40)(41)(42)(43)(45)(46)(47)(48)。

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 に対して意味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。

1.2.2.4 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 までに発現す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。

1.2.2.5 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 を安定的に使用していた被験者は、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の頻度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。

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

1.2.3.1 評価期間、主要評価項目及び（重要な）副次評価項目の定義

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(49)。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(50)(51)(52)(53)。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。

副次評価項目として、PN に特化した IGA 評価スケールである IGA PN-S を用いて PN 病変を評価した。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(54)。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(54)。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。

治療成績を評価する別の評価項目として、FDA の要請に基づき、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 評価スケールには、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正確な病変数（項目 4）、及び病変の活動性（項目 5）を評価する(55)。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。

そう痒及び皮膚病変について、統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少が最も早く認められる評価項目を特定するため、以下の 3 つの評価項目を事前に設定した。

- 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
- WI-NRS のベースラインから Week 12 までの変化量
- Week 12 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合

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(56)(57)。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(58)。これらの項目は、症状、社会活動又は余暇活動、仕事／学校、親しい友人を含む対人関係、治療の副作用、及び皮膚疾患による感情の反応を対象としている。回答は、9 項目は 4 段階の Likert スケール（0：「まったくなかった」～3：「非常によくあった」）、残りの 1 項目は 3 段階の Likert スケール（「まったくなかった」～「よくあった」）により評価する。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(6)。過去 24 時間の最もひどい皮膚疼痛を 0（痛みなし）から 10（想像しうる最悪の痛み）の NRS で評価した。睡眠障害は PN 患者の QOL に影響するため(59)、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(60)(61)。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(62)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。

その他の探索的有効性評価項目には、Week 24 までの high potency 又は superpotent の TCS による救済薬の使用、Week 24 までの全身性免疫抑制薬の使用（治療失敗とみなされる）、及び Week 24 までの皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合が含まれた。

WI-NRS、皮膚疼痛 NRS、睡眠 NRS、及び DLQI の平均変化量の差の臨床的意義の解釈を助けるために、2 種類のアンカー尺度、すなわち PGIS 及び PGIC を用いてカテゴリカルな変化の事後解析を実施した。PGIS を主要なアンカー尺度とすることを事前に規定し、被験者の自己評価スコアの経時的改善の臨床的意義を確立するために用いた。さらに、改変版 PAS の項目 5b は、痒疹病変数の包括的評価として含めた。改変版 PAS の項目 4 は、各代表的な身体領域の正確な病変数を決定する項目であり、探索的評価項目である正確な病変数のベースラインからの変化量を評価するために使用した。心理測定的な解析は、EFC16459 試験及び EFC16460 試験の両試験から経験的に導出した閾値に基づいて実施した（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。臨床的に意義のある患者内の閾値（MID）は、WI-NRS は 4.0、皮膚疼痛 NRS は 4.0、改変版 PAS の項目 4（代表的な身体領域の正確な病変数）は 15.0 と設定した。

以上のことから、PN を特徴付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。

有効性の評価時期は、個々の CSR に示す（Module 5.3.5.1 EFC16459 Appendix 16.1.1 Amended Clinical Trial Protocol 03 [Section 1.3]及び Module 5.3.5.1 EFC16460 Appendix 16.1.1 Amended Clinical Trial Protocol 01 [Section 1.3]）。

1.2.4　データ解析の考察

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 Module 5.3.5.1 EFC16460 [Appendix 16.1.9]）に、併合解析の詳細は Module 5.3.5.3 [ISE SAP]に示す。

統計手法の簡潔な説明を以下に示す。

1.2.4.1　解析対象集団

EFC16459 試験及び EFC16460 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。

1.2.4.2 統計手法

1.2.4.2.1 主要及び重要な副次有効性評価項目の解析

両試験とも、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の文献により、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(63)(64)(65)、共変量として追加した。

評価項目の関心のある評価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。

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。

中間事象及び欠測データの取扱い方法に関して、主要解析の頑健性を検討するため、以下の 3 つの補足的解析を行った。

- As-observed 解析：併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後に収集されたデータを解析に含めた。その他の欠測データは Non-responder として補完した。
- ハイブリッド法による解析：連続変数の評価項目について、WOCF 法（併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後の打ち切られたデータ、並びに有効性欠如による治験薬投与の早期中止によって生じた欠測データが対象）及び MI 法（その他の欠測データが対象）を組み合わせたハイブリッド法を用いた。連続スケールでのハイブリッドデータの補完後、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対する Responder 及び Non-responder の基準に基づき被験者を分類した。
- Tipping point 解析：欠測データの補完においてデュピルマブ群の Responder 割合を人為的に低くし、プラセボ群の Responder 割合を固定した明確な値を設定し高くするように調整した一連の解析を実施した。欠測データの補完におけるプラセボ群での Responder 割合の上昇と、デュピルマブ群の Responder 割合の減少のそれぞれの組合せに対して、MI 法により補完されたデータセットを生成し、CMH 検定を用いて解析した。各データセットから得られた結果を Rubin's rule を用いて統合し、統計的推定（p 値、群間差など）を行った。結果が統計的に有意でなくなる（すなわち $p > 0.05$ となる）「tipping point」を同定した。

1.2.4.2.2 副次有効性評価項目の解析

両試験において、そう痒に対する効果発現までの時間（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）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、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、層別因子（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。

WI-NRS のベースラインから Week 24 までの変化率については、補足的解析（as-observed 解析）も実施し、併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後のデータも使用した。有効性の欠如による中止を含む全ての欠測データは、MI 法により補完した。上記の ANCOVA モデルから得られた全ての補完データから得られた統計的推定は、Rubin's rule を用いて統合した。

1.2.4.2.3 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、EFC16459 試験及び EFC16460 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。併合方法の詳細は、ISE SAP（Module 5.3.5.3 ISE SAP [Table 2]）に示す。有効性パラメータの併合解析は、EFC16459 試験の ITT 集団及び EFC16460 試験の ITT 集団から成る併合 ITT 集団で実施した。

併合解析では、有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の二値変数の有効性評価項目について、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）、ベースラインの抗うつ薬の使用の有無、及び試験（EFC16459 試験又は EFC16460 試験）で調整した CMH 検定を用いて解析した。中間事象及び欠測データは、EFC16459 試験及び EFC16460 試験の各試験と同じ方法で取り扱った。

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）の発現までの時間は、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）、ベースラインの抗うつ薬の使用の有無、試験（EFC16459 試験又は EFC16460 試験）を共変量とした 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。中間事象及び欠測データは、EFC16459 試験及び EFC16460 の各試験と同じ方法で取り扱った。

連続変数の副次有効性評価項目は、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、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、関連するベースライン測定値、及び試験（EFC16459 試験又は EFC16460 試験）を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。中間事象及び欠測データは、EFC16459 試験及び EFC16460 試験の各試験と同じ手法で、WOCF と MI のハイブリッド法で取り扱った。それぞれの補完データは、上述の ANCOVA モデルに当てはめて解析した。最初に各試験内で MI を実施した。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は、Rubin’s rule を用いて統合した。

1.2.4.2.4 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、個々の試験のレベルで実施した（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]）。また、選択されたその他の副次及び三次／探索的有効性評価項目についても、事前に規定した部分集団解析を併合した試験において実施した。詳細は ISE SAP（Module 5.3.5.3 ISE SAP [Section 2.5.3.5]）に示す。

1.2.4.2.5 抗薬物（デュピルマブ）抗体による有効性の解析

併合した試験のデュピルマブ群における主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果から、ADA とデュピルマブの臨床効果の関係を検討した。詳細は ISE SAP（Module 5.3.5.3 ISE SAP [Section 2.5.3.6]）に示す。

1.2.4.3 多重性

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。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（表 2）。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として追加した（1.2.3 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	Hierarchichal order for US/US reference countries	Hierarchichal order for EU/EU reference countries/Japan	Hierarchichal order for US/US reference countries	Hierarchichal 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.

有効性の併合解析では、多重性の調整は行わなかった。

2　個々の試験結果の要約

2.1　EFC16460 試験（LIBERTY-PN PRIME2）

EFC16460 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 PN 患者を対象に、デュピルマブ 300 mg q2w 24 週間投与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、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験である（Module 5.3.5.1 [EFC16460]）。

2.1.1　ベースラインの被験者の内訳及び特性

合計 160 名の PN 患者がデュピルマブ群（78 名）及びプラセボ群（82 名）にランダム化された。このうちデュピルマブ群の 1 名（1.3%）は、ランダム化されたが被験者の判断により治験薬を投与されなかった。ランダム化されずに治験薬を投与された被験者はいなかった。

ランダム化され治験薬を投与された被験者のうち、132 名（82.5%）は 24 週間の治験薬投与期間を完了し、27 名（16.9%）は Week 24 より前に治験薬投与を中止した。また、EFC16460 試験のデータカットオフ（2021 年 8 月 30 日）時点で、55 名（34.4%）は後観察期間を継続中であった。Week 24 より前に治験薬投与を中止した理由で最も多かったものは、有効性の欠如（デュピルマブ群：2 名［2.6%］、プラセボ群：14 名［17.1%］）であり、主な中止理由として治験担当医師により報告されたか、同意撤回の理由として被験者により報告されたかのいずれかであった。有効性の欠如により治験薬投与を中止した全ての被験者のうち 6 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：5 名）は、併用禁止薬の投与を開始したために治験実施計画書に従って治験薬投与を中止する必要があった。

治験薬の平均曝露期間は、デュピルマブ群で 165.9 日、プラセボ群で 143.0 日であった。デュピルマブ群の被験者のほとんど（97.4%［75/77 名］）は、24 週間投与の全期間を完了した。このうち 9 名は治験薬への曝露期間が 20 週間超 24 週間以下であり、66 名は治験薬への曝露期間が 24 週間を超えていた。24 週間を超えて治験薬へ曝露した被験者の割合はデュピルマブ群（85.7%）の方がプラセボ群（61.0%）よりも高く、これはプラセボ群で治験薬投与を早期中止した被験者の割合が高かったことと一致していた。なお、曝露期間は最終投与の正確な時期に基づいて算出した。

ITT 集団における人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性は、デュピルマブ群とプラセボ群で均衡していた（詳細は 3.1.2 項を参照）。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々の PN 患者の特性を反映していた(3)(4)(66)。ベースラインの疾患特性についても、疾患の程度、徴候の強さ、症状の重症度、及び PN 罹病期間に投与群間で不均衡は見られず、中等症から重症の PN 患者集団を反映していた。全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、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 3.4（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）が 61.6%、4（重度）が 38.4%であり、IGA PN-A スコアは 3（中等度）

が 54.1%、4（重度）が 41.5%であった。適格性基準を反映して、被験者の 98.8%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。

ベースラインにおいて、PN は DLQI で評価した被験者の HRQoL に重大な悪影響を及ぼしており、DLQI スコアの平均値は 18.2 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、HADS で評価した被験者の精神的健康度においても PN による影響が認められ、HADS 総スコアの平均値は 16.0 であった（スコアの範囲：0～42［42 は最高レベルの不安及び抑うつを示す］）。全体として、60.4%の被験者は HADS-A スコアが 8 以上、38.4%は HADS-D スコアが 8 以上であった（不安及び抑うつ状態を示す異常スコアの被験者内の最小カットオフ値として、HADS-A 及び HADS-D のサブスケールでそれぞれ 8 以上のスコアが推奨されている）。また、ベースラインの皮膚疼痛 NRS 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 は想像しうる最悪の睡眠を示す］）。さらに、被験者の 55.6%は PN との関連が知られている全身性の基礎疾患を有し、46.3%はアトピー性併存疾患（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、又は好酸球性食道炎）の既往歴又は現病歴を有していた。

2.1.2 有効性の結果

ITT 集団（事前に規定した主要な有効性解析対象集団）について、主な有効性の結果を表 3 に要約する。

多重性を調整するため、階層検定手順により有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目、及び選択したその他の評価項目の検定を実施した（1.2.4.3 項参照）。

多重性を調整した 2 つの階層検定手順を事前に規定し、一つを米国及び米国参照国、もう一つを他の全ての参加国（EU 及び EU 参照国、並びに日本を含む）に適用した（1.2.4.3 項参照）。

EFC16460 試験の有効性の結果から、外用薬ではコントロール不十分な 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 300 mg q2w のプラセボに対する優越性が示された。主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目において、デュピルマブ群は統計的に有意かつ臨床的に意義のある群間差を達成した。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のコントロールにおいて、デュピルマブの投与により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。また、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 病変数において、デュピルマブの投与により統計的に有意な減少が認められた。さらに、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（米国及び米国参照国のみに適用した階層検定手順の 3 番目の重要な副次評価項目を構成する複合評価項目）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意に上昇した。

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投与の有益な効果は、Week 4 という早期にプラセボ群との名目上有意な差として発現し、以降、24

週間の治験薬投与期間を通して差が拡大し続けた。そう痒及び皮膚病変のレスポンダー解析では、経時的な改善の持続が見られ、Week 24 で治療効果が最大となった。

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は多重性を調整した他の臨床的に重要な有効性評価項目により更に裏付けられており、Week 24 の生活の質（DLQI）及び PN 関連症状（皮膚疼痛 NRS）においてデュピルマブ群に好ましい統計的に有意な改善が示された。階層検定手順は最後から 2 番目の評価項目（Week 24 の睡眠 NRS のベースラインからの変化量）で終了した。Week 24 の HADS 総スコアのベースラインからの変化量は名目上有意であった（表 3）。

表 3 - Summary of the primary and selected secondary and other endpoints in the statistical hierarchical testing procedure - ITT population - Study EFC16460

Parameter	Hierarchy		Placebo[a] (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=78)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
	US and reference countries	Other countries				
Primary endpoint						
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 12	1	1	18 (22.0%)	29 (37.2%)	16.8% (2.34%, 31.16%)	**0.0216**
Odds ratio					2.3 (1.08, 5.00)	
Key secondary endpoints						
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	2	2	16 (19.5%)	45 (57.7%)	42.6% (29.06%, 56.08%)	**<.0001**
Odds ratio					9.0 (3.56, 22.66)	
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	3	3	13 (15.9%)	35 (44.9%)	30.8% (16.37%, 45.22%)	**<.0001**
Odds ratio					4.4 (2.02, 9.55)	
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	7 (8.5%)	25 (32.1%)	25.5% (13.09%, 37.86%)	**0.0001**
Odds ratio					6.1 (2.03, 18.11)	
Secondary and other efficacy endpoints						
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 12	5	5	10 (12.2%)	20 (25.6%)	14.8% (2.64%, 26.99%)	**0.0194**
Odds ratio					2.9 (1.13, 7.52)	
Percent change from baseline in WI-NRS at Week 24	6	4	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)	**<.0001**
Change from baseline in HRQoL measured by DLQI at Week 24	7	6	-6.77 (1.18)	-13.16 (1.21)	-6.39 (-8.42, -4.36)	**<.0001**
Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24	8	7	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-1.61 (-2.49, -0.73)	**0.0003**

Parameter	Hierarchy		Placebo[a] (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=78)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
	US and reference countries	Other countries				
Change from baseline in Sleep-NRS at Week 24	9	8	0.76 (0.45)	1.30 (0.46)	0.54 (-0.22, 1.30)	0.1658
Change from baseline in HADS total score at Week 24	10	9	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.96 (-4.73, -1.19)	0.0010

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;

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.

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/EFC16460/CSR/REPORT/PGM/eff sum endpo i t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_endpo_i_t_i.rtf (28OCT2021 8:18)

2.1.2.1 主要評価項目

2.1.2.1.1 主要解析

デュピルマブ 300 mg q2w 群では、プラセボ群と比較して、Week 12 のそう痒の重症度において統計的に有意かつ臨床的に意義のある軽減が認められた。

ベースラインから Week 12 までに WI-NRS の週平均が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、デュピルマブ群（37.2%）の方がプラセボ群（22.0%）よりも高く、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が示された（p = 0.0216）。

2.1.2.1.2 補足的解析

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、併用禁止薬／療法又は救済薬の使用後にデータを打ち切り、その後ハイブリッドデータ補完法を用いたハイブリッド法による解析、並びに欠測データに対して MI 法を用いた tipping point 解析の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（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.2.2]）。

2.1.2.1.3 部分集団解析

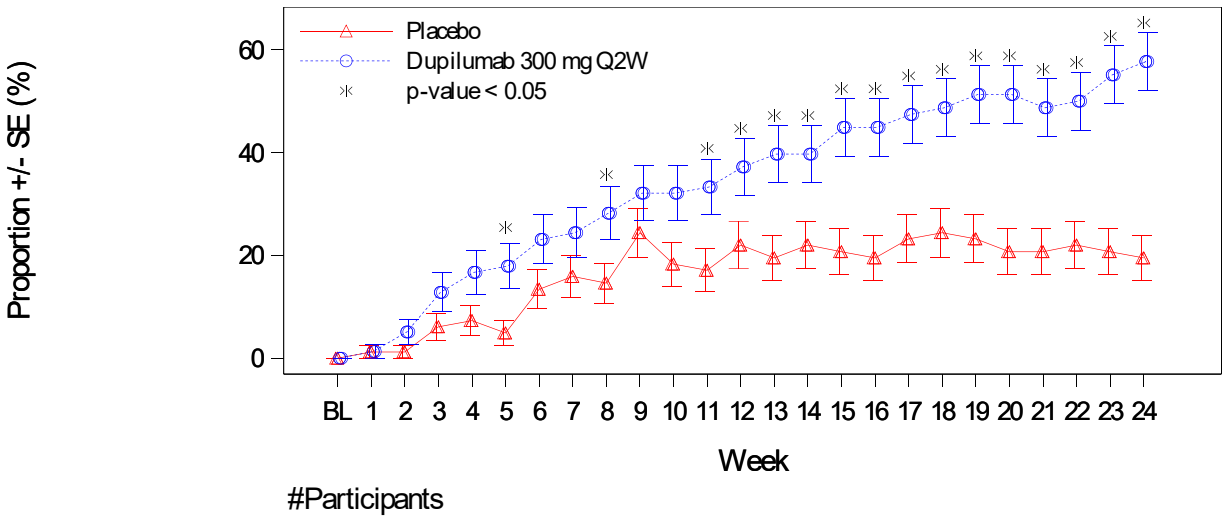
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果、多くの部分集団で、ベースラインから Week 12 までに WI-NRS の週平均が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合においてデュピルマブ投与によるベネフィットの同様の傾向が示された。各部分集団と投与群の間に明らかな交互作用は認められなかった。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、プラセボに対するデュピルマブの治療効果が認められた。デュピルマブ投与によるベネフィットは、アトピー型と非アトピー型の被験者間、及びベースラインの IGA PN-S が中等度と重度の被験者間で同程度であった。

詳細は Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.2.3]に示す。

2.1.2.1.4 そう痒に対する効果発現までの時間（多重性の調整なし）

WI-NRS の週平均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 11 までにデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高くなった。Week 11 から持続する名目上有意な群間差が認められ（名目上の $p = 0.0130$）、以降の治験薬投与期間を通して有意であった（名目上の $p < 0.05$）。群間差は経時的に拡大し、Week 24 で最大となった（図 1 及び Module 5.3.5.1 EFC16460 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.2.15]）。

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



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)

2.1.2.2 重要な副次評価項目

2.1.2.2.1 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

プラセボ群と比較して、デュピルマブ 300 mg q2w 群では Week 24 のそう痒の重症度において統計的に有意かつ臨床的に意義のある軽減が認められた。

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）した被験者の割合は、デュピルマブ群（57.7%）の方がプラセボ群（19.5%）よりも高く、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が示された（$p < 0.0001$）。

重要なこととして、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群ではそう痒反応における改善は Week 12 よりも Week 24 の方が大きかった（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.1.1]）。

As-observed 解析、ハイブリッド法による解析、及び tipping point 解析を含む補足的解析の結果は、主要解析の結果と一致していた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.1.2]）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果、多くの部分集団で、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）した被験者の割合においてデュピルマブ投与によるベネフィットの同様の傾向が示された。各部分集団と投与群の間に明らかな交互作用は認められなかった。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、プラセボに対するデュピルマブの治療効果が認められた。デュピルマブ投与によるベネフィットは、アトピー型と非アトピー型の被験者間、及びベースラインの IGA PN-S が中等度と重度の被験者間で同程度であった。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.1.3]に示す。

2.1.2.2.2 Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合

プラセボ群と比較して、デュピルマブ 300 mg q2w 群では Week 24 の PN 病変数において統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められた。

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（44.9%）の方がプラセボ群（15.9%）よりも高く、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（$p < 0.0001$）。

WI-NRS の週平均が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合においてベースラインから Week 24 までの継続的な上昇が見られたのと同様に、デュピルマブ群の 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も、プラセボ群と比較してベースラインから Week 24 まで経時的に上昇した（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.3.2.1]）。

As-observed による解析、ハイブリッド法による解析、及び tipping point 解析を含む補足的解析の結果は、主要解析の結果と一致していた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.2.2]）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果、多くの部分集団で、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おいてデュピルマブ投与によるベネフィットの同様の傾向が示された。各部分集団と投与群の間に明らかな交互作用は認められなかった。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、プラセボに対するデュピルマブの治療効果が認められた。デュピルマブ投与によるベネフィットは、アトピー型と非アトピー型の被験者間、及びベースラインの IGA PN-S が中等度と重度の被験者間で同程度であった。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.2.3]）に記載した。

2.1.2.2.3 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 の 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）

米国及び米国参照国では、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）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（複合評価項目）を重要な副次評価項目に追加した。

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）し、かつ 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（32.1%）の方がプラセボ群（8.5%）よりも高く、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）。

As-observed による解析、ハイブリッド法による解析、及び tipping point 解析を含む補足的解析の結果は、主要解析の結果と一致していた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.3.2]）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果、多くの部分集団で、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）し、かつ 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おいてデュピルマブ投与によるベネフィットの同様の傾向が示された。各部分集団間と投与群の間に明らかな交互作用は見られなかった。活動性の軽症 AD 患者を除いた場合でも、プラセボに対するデュピルマブの治療効果が認められた。デュピルマブ投与によるベネフィットは、アトピー型と非アトピー型の被験者間、及びベースラインの IGA PN-S が中等度と重度の被験者間で同程度であった。

詳細は Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.1.3.3]に示す。

2.1.2.3　多重性を調整したその他の評価項目

2.1.2.3.1　Week 12 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合

Week 12 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（25.6%）の方がプラセボ群（12.2%）よりも高く、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 = 0.0194）。

2.1.2.3.2　ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率

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。デュピルマブ群では、Week 24 の WI-NRS スコアの週平均においてプラセボ群に対する統計的に有意な減少（改善）が認められ、ベースラインからの変化率（調整平均）の差は−23.16%（95% CI：−33.81%, −12.51%）（p < 0.0001）であった。

24 週間の治験薬投与期間中、WI-NRS のベースラインからの変化率の群間差は経時的に拡大した（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.2.2.1]）。

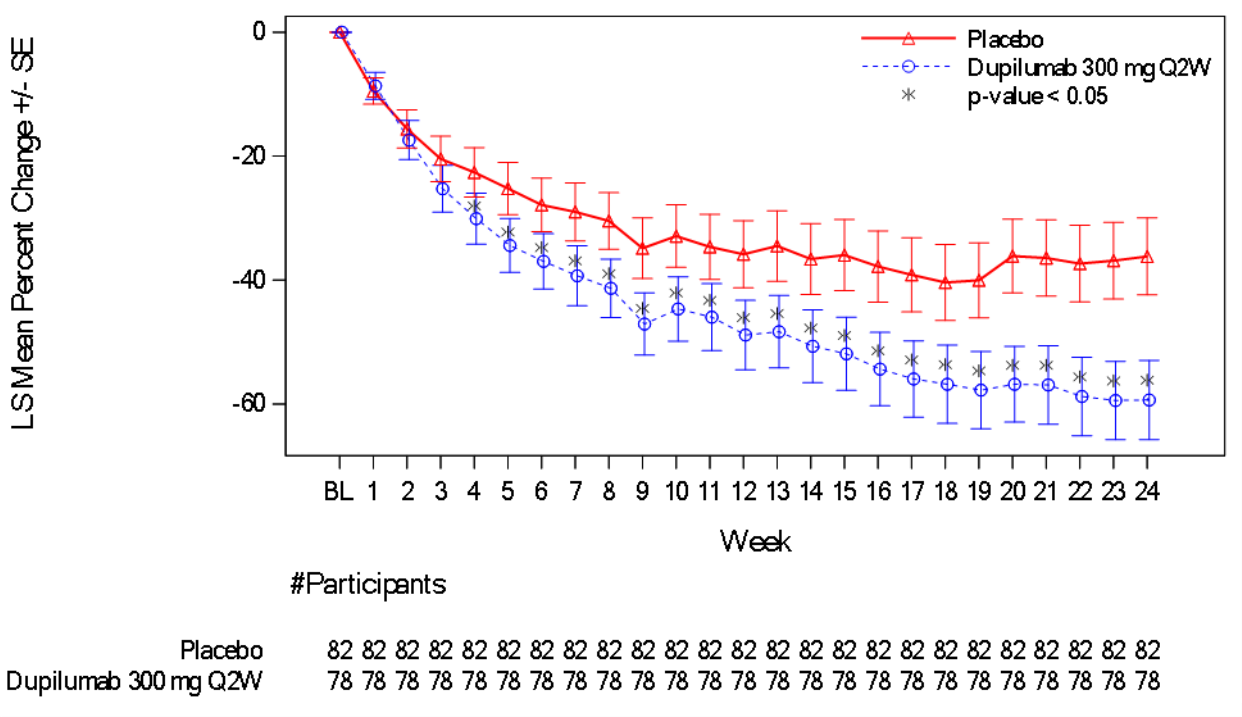
As-observed 解析の結果は主要解析の結果と一致しており、主要解析の結論の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.2.2.2]）。

2.1.2.3.3　Week 24 までの WI-NRS のベースラインからの経時的な変化率

図 2 に示すとおり、WI-NRS の週平均の変化率（調整平均）において、Week 4 という早期からデュピルマブ群とプラセボ群で名目上有意な曲線の分離が見られた。Week 4 以降、24 週間の治験薬投与期間を通して分離は徐々に拡大した（Week 4 から Week 24 までの全評価時点で名目上の p < 0.05）。Week 4 の WI-NRS のベースラインからの変化率（調整平均）は、デュピルマブ群で−30.09%、プラセボ群で

−22.61%であった（調整平均のプラセボ群との差：−7.48%［95% CI：−14.30%, −0.66%］、名目上のp = 0.0317）。

図 2 - LS mean percent change in WI-NRS from baseline over time 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_winrs_pa24_i_g_i.rtf (28OCT2021 7:49)

2.1.2.3.4 ベースラインから Week 24 までの DLQI の変化量

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、HRQoL に重大な悪影響を及ぼしていることを示した。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、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。

2.1.2.3.5 ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量

ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の平均値（SD）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（改善）が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）の差は−1.61（95% CI：−2.49, −0.73）（p = 0.0003）であった。

2.1.2.3.6 ベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS の変化量

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 スコアの週平均で評価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見られなかった。睡眠 NRS 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。

この評価項目において階層検定手順は終了した。その結果、以降の階層検定手順における多重性を調整した有効性評価項目（すなわち、HADS 総スコアのベースラインから Week 24 までの変化量）については、名目上の p 値のみを示した。

2.1.2.3.7 ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアの変化量

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 総スコアにおいて数値的に大きな減少（改善）が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）の差は−2.96（95% CI：−4.73, −1.19）であった（名目上の p = 0.0010）。

2.1.3 薬力学的評価

デュピルマブの作用機序を更に明らかにするため、EFC16460 試験では血清中総 IgE を主なバイオマーカーとして評価した。

ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に高かったが、範囲は大きく重なっていた。ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群で 367.0 IU/mL（Q1～Q3 の範囲：72.9～1155.0 IU/mL）、プラセボ群で 109.0 IU/mL（Q1～Q3 の範囲：28.6～898.0 IU/mL）であった。なお、血清中総 IgE の基準範囲は 0～119 IU/mL である。

24 週間の治験薬投与期間を通してデュピルマブ群で血清中 IgE 濃度の継続的で顕著な低下が見られたが、プラセボ群では明らかな作用は認められなかった。Week 24 の総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値はデュピルマブ群が−62.18%であったのに対し、プラセボ群では−2.44%であった。

詳細は Module 2.7.2 [2.2 項]に示す。

2.1.4 COVID-19 パンデミック

EFC16460 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 により主要有効性評価項目及び重要な副次有効性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。そのため、治験データの完全性及び治験の科学的妥当性は維持された。治験薬投与中止又は治験中止のいずれも COVID-19 との関連はなかった。重大又は重要な治験実施計画書からの逸脱はいずれも COVID-19 との関連はなかった。COVID-19 パンデミックは治験実施計画書からの

重要な逸脱の頻度又は内容に影響せず、治験全体の品質又は結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

2.2 EFC16459 試験（LIBERTY-PN PRIME）

EFC16459 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 PN 患者を対象に、デュピルマブ 300 mg q2w 24 週間投与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、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験である（Module 5.3.5.1 [EFC16459]）。

2.2.1 ベースラインの被験者の内訳及び特性

合計 151 名の PN 患者がデュピルマブ群（75 名）及びプラセボ群（76 名）にランダム化された。このうちプラセボ群の 1 名（1.3%）は、ランダム化されたが被験者の判断（COVID-19 に罹患するおそれ）により治験薬を投与されなかった。ランダム化されずに治験薬を投与された被験者はいなかった。

ランダム化され治験薬を投与された被験者のうち、133 名（88.1%）は 24 週間の治験薬投与期間を完了し、17 名（11.3%）は Week 24 より前に治験薬投与を中止した。また、EFC16459 試験のデータカットオフ（2021 年 11 月 12 日）時点で、18 名（11.9%）は後観察期間を継続中であった。Week 24 より前に治験薬投与を中止した理由で最も多かったものは、有効性の欠如（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：8 名［10.5%］）であり、治験担当医師により主な中止理由として報告されたか、同意撤回の理由として被験者により報告されたかのいずれかであった。有効性の欠如により治験薬投与を中止した全ての被験者のうちプラセボ群の 3 名は、併用禁止薬の投与を開始したために治験実施計画書に従って治験薬投与を中止する必要があった。

治験薬の平均曝露期間は、デュピルマブ群で 167.8 日、プラセボ群で 149.1 日であった。デュピルマブ群の被験者のほとんど（98.7%）は 24 週間の治験薬投与の全期間を完了した。このうち 18 名は治験薬への曝露期間が 20 週間超 24 週間以下であり、56 名は治験薬への曝露期間が 24 週間を超えていた。24 週間を超えて治験薬へ曝露した被験者の割合はデュピルマブ群（74.7%）の方がプラセボ群（64.0%）よりも高く、これはプラセボ群で治験薬投与を早期中止した被験者の割合が高かったことと一致していた。なお、曝露期間は最終投与の正確な時期に基づいて算出した。

ITT 集団における人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性はデュピルマブ群とプラセボ群で均衡していた（詳細は 3.1.2 項を参照）。人口統計学的特性は、疫学データが入手可能な国々の PN 患者の特性を反映したものであった(3)(4)(66)。ベースラインの疾患特性についても、疾患の程度、徴候の強さ、症状の重症度、及び PN 罹病期間に投与群間で不均衡は見られず、中等症から重症の PN 患者集団を反映していた。全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、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そう痒を示す］）、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 3.3（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）が 71.3%、4（重度）が 28.7%であり、IGA PN-A スコアは 3（中等度）が 56.0%、

4（重度）が 39.3%であった。適格性基準を反映して、被験者の 99.3%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。

ベースラインにおいて、PN は DLQI で評価した被験者の HRQoL に重大な悪影響を及ぼしており、DLQI スコアの平均値は 16.7 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、HADS で評価した被験者の精神的健康度においても PN による影響が認められ、HADS 総スコアの平均値は 14.4 であった（スコアの範囲：0～42［42 は最高レベルの不安及び抑うつを示す］）。全体として、被験者の 57.3%は HADS-A スコアが 8 以上、36.0%は HADS-D スコアが 8 以上であった（不安及び抑うつ状態を示す異常スコアの被験者内の最小カットオフ値として、HADS-A 及び HADS-D のサブスケールでそれぞれ 8 以上のスコアが推奨されている）。また、ベースラインの皮膚疼痛 NRS 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 は想像しうる最悪の睡眠を示す］）。さらに、被験者の 58.3%は PN との関連が知られている全身性の基礎疾患を有し、40.4%はアトピー性併存疾患（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、又は好酸球性食道炎）の既往歴又は現病歴を有していた。

2.2.2 有効性の結果

ITT 集団（事前に規定した主たる有効性解析対象集団）について、主な有効性の結果を表 4 に要約する。

多重性を調整するため、階層検定手順により有効性の主要評価項目、重要な副次評価項目、及び選択したその他の評価項目の検定を実施した（1.2.4.3 項参照）。

多重性を調整した 2 つの階層検定手順を事前に規定し、一つを米国及び米国参照国、もう一つを他の全ての参加国（EU 及び EU 参照国、並びに日本を含む）に適用した（1.2.4.3 項参照）。

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、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。

EFC16459 試験の有効性の結果から、外用薬ではコントロール不十分な 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 300 mg q2w のプラセボに対する優越性が示された。主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目において、デュピルマブ群は統計的に有意かつ臨床的に意義のある群間差を達成した。ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合で評価したそう痒のコントロールにおいて、デュピルマブの投与により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。また、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 病変数において、デュピルマブ投与により統計的に有意な減少が認められた。さらに、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（米国及び米国参照国のみに適用した階層検定手順の 2 番目の重要な副次評価項目を構成する複合評価項目）は、デュピルマブ投与によりプラセボと比較して統計的に有意に高かった。

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投与の有益な効果は、Week 3 という早期にプラセボ群との名目上有意な差として発現し、以降、24 週間の治験薬投与期間を通してその差が拡大し続けた。そう痒及び皮膚病変のレスポンダー解析では、経時的な改善の持続が見られ、Week 24 で治療効果が最大となった。

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は、多重性を調整した他の全ての有効性評価項目によって裏付けられ、Week 24 の WI-NRS のベースラインからの変化率で評価したそう痒コントロール並びに生活の質（DLQI）、PN 関連症状（皮膚疼痛 NRS）及び HADS 総スコアの指標において、デュピルマブ群に好ましい統計的に有意な改善を示した。これらの各評価項目における改善の大きさは、統計的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった。事前に規定した階層検定手順は途中で終了することなくそのまま全ての評価項目に対して実施された（表 4）。

表 4 - Summary of the primary and selected secondary and other endpoints in the statistical hierarchical testing procedure - ITT population - Study EFC16459

Parameter	Hierarchy		Placebo[a] (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=75)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
	US and reference countries	Other countries				
Primary endpoint						
Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) by ≥4 points from baseline to Week 24	1	1	14 (18.4%)	45 (60.0%)	42.7% (27.76%, 57.72%)	**<.0001**
Odds ratio					6.5 (2.78, 15.41)	
Key secondary endpoints						
Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24	2	2	14 (18.4%)	36 (48.0%)	28.3% (13.41%, 43.16%)	**0.0004**
Odds ratio					4.0 (1.81, 8.98)	
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	3	NA	7 (9.2%)	29 (38.7%)	29.6% (16.42%, 42.81%)	**<.0001**
Odds ratio					6.9 (2.49, 19.05)	
Secondary and other efficacy endpoints						
Percent change from baseline in WI-NRS at Week 24	4	3	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, -14.90)	**<.0001**

Parameter	Hierarchy		Placebo[a] (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W[a] (N=75)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
	US and reference countries	Other countries				
Change from baseline in HRQoL measured by DLQI at Week 24	5	4	-5.77 (1.05)	-11.97 (1.02)	-6.19 (-8.34, -4.05)	**<.0001**
Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24	6	5	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.17 (-3.07, -1.28)	**<.0001**
Change from baseline in HADS total score at Week 24	7	6	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.60 (-4.52, -0.67)	**0.0082**

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;

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.

Note: A low score indicates good outcome for WI-NRS (range 0-10), IGA PN-S (range 0-4), Skin Pain-NRS (range 0-10), DLQI (range 0-30), and HADS total score (range 0-42).
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR/REPORT/PGM/eff_sum_endpo_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_endpo_i_t_i.rtf (11JAN2022 7:01)

2.2.2.1 主要評価項目

2.2.2.1.1 主要解析

デュピルマブ 300 mg q2w 群では、プラセボ群と比較して、Week 24 のそう痒の重症度において統計的に有意かつ臨床的に意義のある軽減が認められた。

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）した被験者の割合は、デュピルマブ群（60.0%）の方がプラセボ群（18.4%）よりも高く、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が示された（$p < 0.0001$）。

2.2.2.1.2 補足的解析

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、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、ハイブリッドデータ補完法を用いたハイブリッド法による解析、並びに欠測データに対する MI 法を用いた tipping point 解析の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（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.2.2]）。

2.2.2.1.3 部分集団解析

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果、全ての部分集団で、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS の週平均が 4 点以上の改善（減少）した被験者の割合においてデュピルマブ投与によるベネフィットの同様の傾向が示された。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、プラセボに対するデュピルマブの治療効果が認められた。アトピー型及び非アトピー型の疾患を有する被験者間でも投与によるベネフィットが同程度であったことから、アトピー型疾患の

有無にかかわらず、PN患者はデュピルマブ投与により肯定的な治療効果を得られることが示唆された。結果はベースラインの IGA PN-S が中等度と重度の被験者間で同様であった。

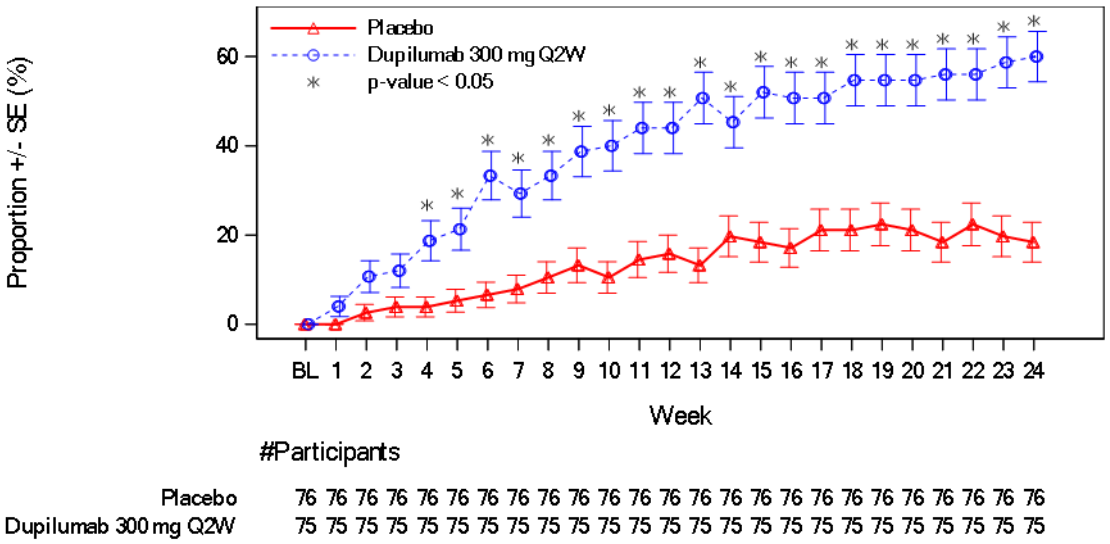
ベースライン体重区分に関して、投与群と部分集団の間に有意な量的交互作用が認められた（名目上の p = 0.0375）。デュピルマブ投与によるベネフィットは体重区分に基づく 3 つの部分集団の全てで類似した傾向が見られたが、治療効果は、ベースラインの体重が 60 kg 以上 90 kg 未満の被験者（デュピルマブ群：71.7%、プラセボ群：13.3%、以下同順）の方が、ベースラインの体重が 90 kg 以上の被験者（それぞれ 35.7%及び 33.3%）と比較して大きかった。ただし、後者の体重区分は評価項目の基準を達成した被験者数が少なかったため、その結果の精度は低い。ベースラインの体重が 60 kg 未満の部分集団（それぞれ 46.7%及び 23.8%）におけるデュピルマブ投与によるベネフィットについては、オッズ比は算出不能であったものの、ベースラインの体重が 60 kg 以上 90 kg 未満の被験者と類似した傾向が見られた。

詳細は Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.2.4]に示す。

2.2.2.1.4 そう痒に対する効果発現までの時間（多重性の調整なし）

WI-NRS の週平均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 4 までにデュピルマブ群の方がプラセボ群より高くなった。Week 4 から持続する名目上有意な群間差が認められ（名目上の p = 0.0066）、以降の治験薬投与期間を通して有意であった（名目上の p < 0.05）。群間差は経時的に拡大し、Week 24 で最大となった（図 3 及び Module 5.3.5.1 EFC16459 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.2.8]）。

図 3 - 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



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)

2.2.2.2 重要な副次評価項目

2.2.2.2.1 Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合

プラセボ群と比較して、デュピルマブ 300 mg q2w 群では Week 24 の PN 病変数において統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められた。

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（48.0%）の方がプラセボ群（18.4%）よりも高く、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）。

As-observed による解析、ハイブリッド法による解析、及び tipping point 解析を含む補足的解析の結果は、主要解析の結果と一致していた（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.1.1.2]）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果、全ての部分集団で、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おいてデュピルマブ投与によるベネフィットの同様の傾向が示された。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、プラセボに対するデュピルマブの治療効果が認められた。デュピルマブ投与によるベネフィットは、アトピー型と非アトピー型の被験者間、及びベースラインの IGA PN-S が中等度と重度の被験者間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.1.1.4]）。

ベースラインにおける TCS 又は TCI の安定的使用の有無において、投与群と部分集団の間に有意な量的交互作用が認められた（名目上の p = 0.0327）。デュピルマブ投与によるベネフィットは両部分集団で認められたが、治療効果は、ベースライン時に TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者（デュピルマブ群：53.2%、プラセボ群：11.1%、以下同順）の方がベースライン時に TCS 又は TCI を使用していなかった被験者（それぞれ 39.3%及び 29.0%）よりも大きかった。

2.2.2.2.2 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 の 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）

米国及び米国参照国では、ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）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（複合評価項目）を重要な副次評価項目に追加した。

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（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（38.7%）の方がプラセボ群（9.2%）よりも高く、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）。

As-observed による解析、ハイブリッド法による解析、及び tipping point 解析を含む補足的解析の結果は、主要解析の結果と一致していた（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.1.2.2]）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析の結果、全ての部分集団で、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（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合においてデュピルマブ投与によるベネフィットの同様の傾向が示された。投与群と部分集団の交互作用は見られなかった。活動性の軽症 AD

患者を除いた場合でも、プラセボに対するデュピルマブの治療効果が認められた。また、デュピルマブ投与によるベネフィットは、アトピー型と非アトピー型の被験者間、及びベースラインの IGA PN-S が中等度と重度の被験者間で同程度であった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.1.2.4]）。

2.2.2.3 多重性を調整したその他の評価項目

2.2.2.3.1 ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率

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（8.63［0.89］）とプラセボ群（8.30［1.10］）で同程度であった。デュピルマブ群では、Week 24 の WI-NRS スコアの週平均においてプラセボ群に対する統計的に有意な減少（改善）が認められ、ベースラインからの変化率（調整平均）の差は−26.67%（95% CI：−38.44%, −14.90%）（$p < 0.0001$）であった。

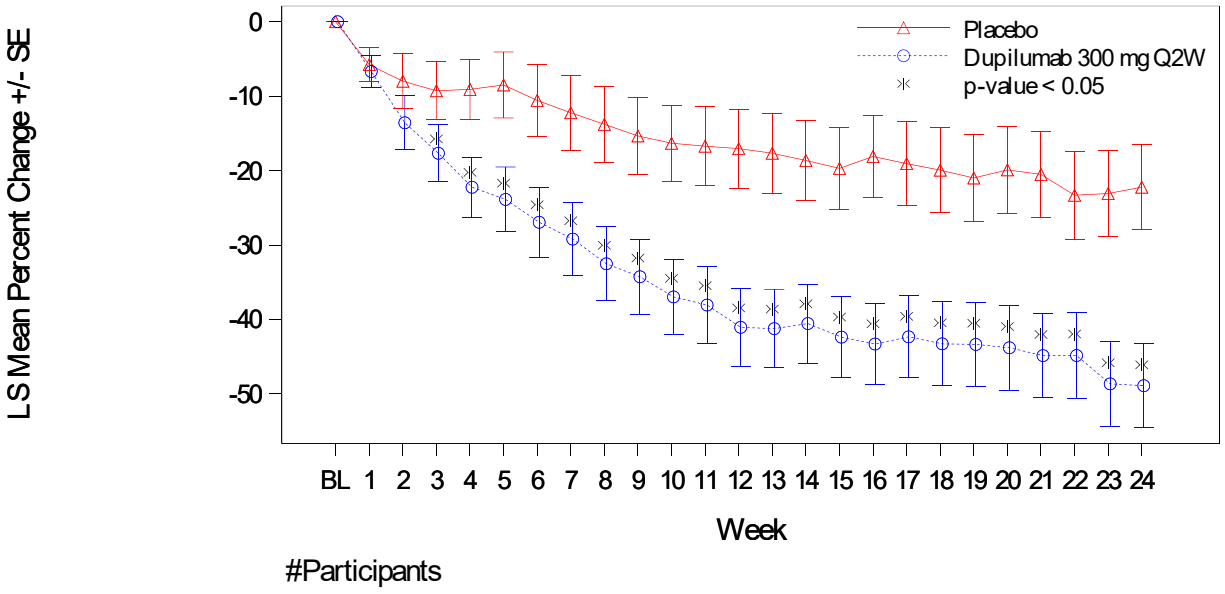
24 週間の治験薬投与期間中、WI-NRS のベースラインからの変化率の群間差は経時的に拡大した（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.2.1.1]）。

As-observed 解析の結果は主要解析の結果の一致しており、主要解析の結論の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.2.1.2]）。

2.2.2.3.2 Week 24 までの WI-NRS のベースラインからの経時的な変化率

図 4 に示すとおり、WI-NRS の週平均の変化率（調整平均）において、Week 3 という早期からデュピルマブ群とプラセボ群の曲線の明らかな分離が見られた。Week 3 以降、24 週間の治験薬投与期間を通して分離は徐々に拡大した（Week 3 から Week 24 までの全評価時点で名目上の $p < 0.05$）。Week 3 の WI-NRS のベースラインからの変化率（調整平均）は、デュピルマブ群で−17.67%、プラセボ群で−9.27%であった（調整平均のプラセボ群との差：−8.40%［95% CI：−16.47%, −0.32%］、名目上の $p = 0.0417$）。

図 4 - 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)

2.2.2.3.3 ベースラインから Week 24 までの DLQI の変化量

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］）で同程度であり、HRQoL に重大な悪影響を及ぼしていることを示した。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、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。

2.2.2.3.4 ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量

ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の平均値（SD）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（改善）が認められ、ベースラインからの変化量（調整平均）の差は−2.17（95% CI：−3.07, −1.28）（$p < 0.0001$）であった。

2.2.2.3.5 ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアの変化量

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減少（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）であった。

2.2.3 薬力学的評価

デュピルマブの作用機序を更に明らかにするため、EFC16459 試験では血清中総 IgE を主なバイオマーカーとして評価した。

ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に高かったが、範囲は大きく重なっていた。ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群で 243.5 IU/mL（Q1～Q3 の範囲：57.7～924.0 IU/mL）、プラセボ群で 169.0 IU/mL（Q1～Q3 の範囲：47.3～997.0 IU/mL）であった。なお、血清中総 IgE の基準範囲は 0～119 IU/mL である。

24 週間の治験薬投与期間を通してデュピルマブ群で血清中 IgE 濃度の持続的かつ顕著な低下が見られたが、プラセボ群で明らかな作用は認められなかった。Week 24 の総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値はデュピルマブ群が−60.02%であったのに対し、プラセボ群では−11.76%であった。

詳細は Module 2.7.2 [2.2 項]に示す。

2.2.4 COVID-19 パンデミック

EFC16459 試験は、COVID-19 パンデミックの中で実施された試験であった。全体として、プラセボ群の 2 名に COVID-19 に関連した重大又は重要な治験実施計画書からの逸脱があったが、COVID-19 による治験薬投与中止又は治験中止はなかった。COVID-19 の影響を受けなかった被験者を対象とした部分集団解析の結果は主要解析の結果と同様であり、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）した被験者の割合はデュピルマブ群（60.0%）の方がプラセボ群（18.9%）よりも高かった（p < 0.0001）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、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結果の比較を示す。

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳

併合 ITT 集団のランダム化された全被験者の内訳を表 5 に示す。全体として、311 名の被験者をデュピルマブ群 153 名、プラセボ群 158 名にランダム化した。このうち 2 名（0.6%）（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：1 名［0.6%］）は、ランダム化されたが被験者の判断により治験薬を投与されなかった。ランダム化されずに治験薬を投与された被験者はいなかった。

ランダム化され治験薬を投与された被験者のうち、265 名（85.2%）は 24 週間の治験薬投与期間を完了した。治験薬投与を中止した被験者の割合は、デュピルマブ群（3 名［2.0%］）の方がプラセボ群（41 名［25.9%］）よりも低かった。Week 24 より前に治験薬投与を中止した理由で最も多かったものは有効性の欠如であり、治験担当医師により主な中止理由として報告されたか、同意撤回の理由として被験者により報告されたかのいずれかであった（デュピルマブ群：2 名［1.3%］、プラセボ群：22 名［13.9%］）。有効性の欠如のために治験薬投与を中止した全ての被験者のうち 9 名（デュピルマブ群の 1 名及びプラセボ群の 8 名）は、併用禁止薬の投与を開始したために、治験実施計画書に従って治験薬投与を中止する必要があった。

本CTDのデータカットオフ時点で、73名（23.5%）は試験の後観察期間を継続中であり、195名（62.7%）は治験期間（すなわち治験薬投与期間及び後観察期間の全期間）を完了し、43 名（13.8%）は治験を中止した（表 5）。

表 5 - Participant disposition - Pooled ITT population

n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
Randomized and not exposed	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Randomized and exposed	157 (99.4)	152 (99.3)	309 (99.4)
Completed the 12-week study intervention period	133 (84.2)	149 (97.4)	282 (90.7)
Did not complete the 12-week study intervention period	24 (15.2)	3 (2.0)	27 (8.7)
Completed the 24-week study intervention period	116 (73.4)	149 (97.4)	265 (85.2)
Did not complete the 24-week study intervention period	41 (25.9)	3 (2.0)	44 (14.1)
Reason for permanent study intervention withdrawal prior to Week 24			
Adverse event	5 (3.2)	0	5 (1.6)
Related to COVID-19	0	0	0

n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
Not related to COVID-19	5 (3.2)	0	5 (1.6)
Lack of efficacy	16 (10.1)	1 (0.7)	17 (5.5)
Poor compliance to protocol	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Withdrawal by Subject	18 (11.4)	1 (0.7)	19 (6.1)
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for permanent study intervention withdrawal prior to Week 12			
Adverse event	4 (2.5)	0	4 (1.3)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	4 (2.5)	0	4 (1.3)
Lack of efficacy	9 (5.7)	1 (0.7)	10 (3.2)
Poor compliance to protocol	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Withdrawal by Subject	10 (6.3)	1 (0.7)	11 (3.5)
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for permanent study intervention withdrawal from Weeks 12-24			
Adverse event	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Lack of efficacy	7 (4.4)	0	7 (2.3)
Poor compliance to protocol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Withdrawal by Subject	8 (5.1)	0	8 (2.6)
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for study intervention withdrawal by subject prior to Week 24[a]			
Adverse event	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Study procedure	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Lack of efficacy	6 (3.8)	1 (0.7)	7 (2.3)
Other	9 (5.7)	0	9 (2.9)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	9 (5.7)	0	9 (2.9)
Completed the study period	88 (55.7)	107 (69.9)	195 (62.7)
Did not complete the study period	35 (22.2)	8 (5.2)	43 (13.8)
Ongoing during the study period	35 (22.2)	38 (24.8)	73 (23.5)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	3 (1.9)	0	3 (1.0)
Poor compliance to protocol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Withdrawal by Subject	31 (19.6)	8 (5.2)	39 (12.5)
Site terminated by sponsor	0	0	0

n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Status at last contact			
Alive	122 (77.2)	114 (74.5)	236 (75.9)
Dead	0	0	0

a This is a further breakdown of the reasons for withdrawal by participant reported above, as collected in the standard CRF form.
Percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator

Note: One participant ([redacted]) in dupilumab group was alive at the status of last contact on 10SEP2021, but was not counted in this table due to data cutoff by 30AUG2021. One participant ([redacted]) in placebo group was alive at the status of last contact on 24NOV2021, but was not counted in this table due to data cutoff by 12NOV2021.
For the status of last contact, ongoing participants were excluded as the corresponding CRF page was not collected.
Study period = study intervention period + post-intervention follow-up period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/dis_dispo_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_i_t_i.rtf (28FEB2022 3:33)

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学

世界的な承認申請を目的とした臨床開発プログラムに対する規制要件に沿って、アジア、ラテンアメリカ、東欧、及び西洋諸国において試験が実施された。

人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性は、投与群間及び試験間でおおむね均衡していたが、EFC16460 試験ではラテンアメリカ（8.8%）及び東欧（6.9%）の被験者の占める割合が低かった（表 6）。

併合 ITT 集団の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡していた（表 6）。ランダム化された被験者の平均年齢は 49.5 歳（範囲：18～80 歳）で、19.9%が 65 歳以上であった。全体として、女性が 65.3%、白人が 56.6%、アジア人が 34.1%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6.1%であった。米国で両試験に組み入れた 44 名中 16 名（36.4%）は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%）(67)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(7)と合致していた。BMI の中央値は 26.06 kg/m^2であり、80 名（26.0%）は BMI が 30 kg/m^2以上であった。両試験が実施された 4 つの地域（西洋諸国、アジア、ラテンアメリカ、東欧）のうち、組み入れた被験者数は西洋諸国（41.8%）が最も多く、次いでアジア（29.9%）、ラテンアメリカ（17.7%）、及び東欧（10.6%）の順であった。

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。

表 6 - 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)
Age (years)									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Mean (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)
Median	49.0	52.5	50.0	52.0	49.0	51.0	50.0	52.0	51.0
Q1 ; Q3	33.0 ; 59.0	42.0 ; 64.0	38.5 ; 60.0	38.0 ; 62.0	35.0 ; 66.0	36.0 ; 62.0	36.0 ; 60.0	40.0 ; 64.0	37.0 ; 61.0
Min ; Max	20 ; 79	18 ; 80	18 ; 80	21 ; 80	18 ; 79	18 ; 80	20 ; 80	18 ; 80	18 ; 80
Age group [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
18-39	28 (34.1)	15 (19.2)	43 (26.9)	20 (26.3)	22 (29.3)	42 (27.8)	48 (30.4)	37 (24.2)	85 (27.3)
40-64	45 (54.9)	44 (56.4)	89 (55.6)	41 (53.9)	34 (45.3)	75 (49.7)	86 (54.4)	78 (51.0)	164 (52.7)
65-74	7 (8.5)	16 (20.5)	23 (14.4)	10 (13.2)	14 (18.7)	24 (15.9)	17 (10.8)	30 (19.6)	47 (15.1)
≥75	2 (2.4)	3 (3.8)	5 (3.1)	5 (6.6)	5 (6.7)	10 (6.6)	7 (4.4)	8 (5.2)	15 (4.8)
Region[a] [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Asia	23 (28.0)	20 (25.6)	43 (26.9)	23 (30.3)	27 (36.0)	50 (33.1)	46 (29.1)	47 (30.7)	93 (29.9)
Latin America	8 (9.8)	6 (7.7)	14 (8.8)	22 (28.9)	19 (25.3)	41 (27.2)	30 (19.0)	25 (16.3)	55 (17.7)
East Europe	5 (6.1)	6 (7.7)	11 (6.9)	11 (14.5)	11 (14.7)	22 (14.6)	16 (10.1)	17 (11.1)	33 (10.6)
Western Countries	46 (56.1)	46 (59.0)	92 (57.5)	20 (26.3)	18 (24.0)	38 (25.2)	66 (41.8)	64 (41.8)	130 (41.8)
Territory[b] [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
North America	14 (17.1)	12 (15.4)	26 (16.3)	18 (23.7)	17 (22.7)	35 (23.2)	32 (20.3)	29 (19.0)	61 (19.6)
European Union	37 (45.1)	40 (51.3)	77 (48.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)	39 (24.7)	41 (26.8)	80 (25.7)
Rest of World	31 (37.8)	26 (33.3)	57 (35.6)	56 (73.7)	57 (76.0)	113 (74.8)	87 (55.1)	83 (54.2)	170 (54.7)
Sex [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311

	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)
Male	31 (37.8)	26 (33.3)	57 (35.6)	28 (36.8)	23 (30.7)	51 (33.8)	59 (37.3)	49 (32.0)	108 (34.7)
Female	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)
Race [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
White	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	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	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	0	0	0	8 (10.5)	8 (10.7)	16 (10.6)	8 (5.1)	8 (5.2)	16 (5.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	1 (1.2)	0	1 (0.6)	2 (2.6)	3 (4.0)	5 (3.3)	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
Multiple	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not reported	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Ethnicity [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Hispanic or Latino	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)
Not Hispanic or Latino	71 (86.6)	68 (87.2)	139 (86.9)	55 (72.4)	57 (76.0)	112 (74.2)	126 (79.7)	125 (81.7)	251 (80.7)
Weight (kg)									
Number	82	78	160	75	75	150	157	153	310
Mean (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)
Median	70.35	72.40	72.15	69.00	72.80	71.00	70.00	72.70	71.25
Q1 ; Q3	62.00 ; 85.00	60.30 ; 82.00	61.53 ; 84.20	59.00 ; 81.00	62.50 ; 85.70	60.50 ; 84.60	60.50 ; 84.10	62.30 ; 84.30	61.00 ; 84.30
Min ; Max	43.0 ; 154.0	43.9 ; 127.0	43.0 ; 154.0	38.8 ; 125.8	44.5 ; 124.0	38.8 ; 125.8	38.8 ; 154.0	43.9 ; 127.0	38.8 ; 154.0
Weight group (kg) [n (%)]									
Number	82	78	160	75	75	150	157	153	310
<60	13 (15.9)	18 (23.1)	31 (19.4)	21 (28.0)	15 (20.0)	36 (24.0)	34 (21.7)	33 (21.6)	67 (21.6)
≥60-<90	53 (64.6)	47 (60.3)	100 (62.5)	45 (60.0)	46 (61.3)	91 (60.7)	98 (62.4)	93 (60.8)	191 (61.6)
≥90	16 (19.5)	13 (16.7)	29 (18.1)	9 (12.0)	14 (18.7)	23 (15.3)	25 (15.9)	27 (17.6)	52 (16.8)

	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)
BMI (kg/m^2)									
Number	80	78	158	75	75	150	155	153	308
Mean (SD)	26.98 (5.89)	26.88 (5.86)	26.93 (5.86)	26.43 (5.78)	28.08 (6.26)	27.26 (6.07)	26.71 (5.83)	27.47 (6.07)	27.09 (5.95)
Median	26.06	26.02	26.04	25.22	27.45	26.08	25.54	26.30	26.06
Q1 ; Q3	22.23 ; 29.98	23.11 ; 30.02	22.59 ; 29.98	22.64 ; 28.44	23.74 ; 31.01	23.02 ; 30.35	22.41 ; 29.78	23.42 ; 30.79	22.94 ; 30.10
Min ; Max	16.1 ; 50.3	18.0 ; 45.0	16.1 ; 50.3	16.5 ; 45.0	17.5 ; 42.7	16.5 ; 45.0	16.1 ; 50.3	17.5 ; 45.0	16.1 ; 50.3
BMI group (kg/m^2) [n (%)]									
Number	80	78	158	75	75	150	155	153	308
<25	33 (41.3)	30 (38.5)	63 (39.9)	37 (49.3)	24 (32.0)	61 (40.7)	70 (45.2)	54 (35.3)	124 (40.3)
25-<30	29 (36.3)	28 (35.9)	57 (36.1)	22 (29.3)	25 (33.3)	47 (31.3)	51 (32.9)	53 (34.6)	104 (33.8)
≥30	18 (22.5)	20 (25.6)	38 (24.1)	16 (21.3)	26 (34.7)	42 (28.0)	34 (21.9)	46 (30.1)	80 (26.0)

BMI: Body mass index, ITT: Intent-to-treat

a Asia: Japan, China, South Korea, Taiwan; East Europe: Hungary, Russia; Latin America: Argentina, Mexico, Chile; Western Countries: USA, Canada, France, Italy, Portugal, Spain, and UK.

b North America: USA, Canada; European Union: France, Italy, Hungary, Portugal, Spain, and UK; Rest of World: Russia, Japan, China, Taiwan, South Korea, Argentina, Chile, and Mexico.

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

3.1.2.2　ベースラインの疾患特性及びその他の特性

ベースラインの疾患特性及びその他の特性は投与群間及び試験間でおおむね均衡していたが、EFC16460 試験では EFC16459 試験と比較して IGA PN-S スコアが 4（重度）の被験者が多かった（38.4%及び 28.7%）（表 7）。

併合 ITT 集団のベースラインの疾患特性は、ベースラインの IGA PN-S スコアを含め投与群間でおおむね均衡していた。また、疾患の程度、症状の重症度（そう痒、不眠、皮膚疼痛など）、PN 罹病期間などの様々な疾患の重症度指標から、コントロール不良な疾患であることを示していた（表 7）。

PN 発症時の平均年齢は 44.4 歳で、PN の平均罹病期間は 5.56 年であった。全体で被験者の 43.4%はアトピー性併存疾患の既往を有し、4.2%は軽症 AD の現病歴を有していた。被験者の大半（58.5%）は TCS 又は TCI を安定的に使用していた。

全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、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）が 66.3%、4（重度）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。

ベースラインにおいて、PN は DLQI で評価した被験者の HRQoL に重大な悪影響を及ぼしており、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、ベースラインの HADS 総スコアの平均値は 15.2 であった（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）。全体として、被験者の 58.9%は HADS-A スコアが 8 以上、37.2%は HADS-D スコアが 8 以上であった（不安及び抑うつ状態を示す異常スコアの被験者内の最小カットオフ値として、HADS-A 及び HADS-D のサブスケールでそれぞれ 8 以上のスコアが推奨されている）。また、本被験者集団は、高い皮膚疼痛 NRS スコア（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］）及び低い睡眠 NRS スコア（平均値：4.3、スコアの範囲：0～10［0 は想像しうる最悪の睡眠を示す］）を有しており、ベースラインでの睡眠の質の低下が示されていた。

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

表 7 - Disease and other 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)
Age at onset of PN (years)									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Mean (SD)	41.7 (15.3)	46.1 (16.5)	43.9 (16.0)	46.2 (16.2)	43.9 (18.2)	45.0 (17.2)	43.9 (15.8)	45.0 (17.4)	44.4 (16.6)
Median	41.0	47.0	45.0	48.5	43.0	46.0	44.0	46.0	45.0
Q1 ; Q3	29.0 ; 53.0	37.0 ; 57.0	32.5 ; 56.5	33.5 ; 57.5	29.0 ; 60.0	31.0 ; 59.0	32.0 ; 56.0	34.0 ; 57.0	32.0 ; 57.0
Min ; Max	15 ; 75	2 ; 80	2 ; 80	10 ; 79	4 ; 77	4 ; 79	10 ; 79	2 ; 80	2 ; 80
Duration of PN (year)[a]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Mean (SD)	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)
Median	3.00	2.83	2.96	3.21	3.33	3.33	3.00	3.00	3.00
Q1 ; Q3	1.08 ; 7.00	0.83 ; 7.00	1.00 ; 7.00	1.04 ; 6.83	1.08 ; 8.00	1.08 ; 7.42	1.08 ; 7.00	1.00 ; 7.83	1.08 ; 7.17
Min ; Max	0.3 ; 40.0	0.3 ; 30.0	0.3 ; 40.0	0.3 ; 30.2	0.3 ; 45.0	0.3 ; 45.0	0.3 ; 40.0	0.3 ; 45.0	0.3 ; 45.0
Duration group of PN (year) [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
<3	40 (48.8)	40 (51.3)	80 (50.0)	37 (48.7)	32 (42.7)	69 (45.7)	77 (48.7)	72 (47.1)	149 (47.9)
≥3	42 (51.2)	38 (48.7)	80 (50.0)	39 (51.3)	43 (57.3)	82 (54.3)	81 (51.3)	81 (52.9)	162 (52.1)
History of atopy[b] [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Atopic	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	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	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[c] [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Yes	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)
No	36 (43.9)	34 (43.6)	70 (43.8)	31 (40.8)	28 (37.3)	59 (39.1)	67 (42.4)	62 (40.5)	129 (41.5)

	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)
Baseline WI-NRS score									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Mean (SD)	8.5 (1.0)	8.5 (1.0)	8.5 (1.0)	8.3 (1.1)	8.6 (0.9)	8.5 (1.0)	8.4 (1.1)	8.6 (0.9)	8.5 (1.0)
Median	8.5	8.5	8.5	8.3	8.7	8.4	8.4	8.7	8.4
Q1 ; Q3	8.0 ; 9.2	7.7 ; 9.3	7.8 ; 9.3	7.8 ; 9.0	7.9 ; 9.3	7.9 ; 9.1	7.9 ; 9.1	7.9 ; 9.3	7.9 ; 9.1
Min ; Max	3 ; 10	7 ; 10	3 ; 10	2 ; 10	7 ; 10	2 ; 10	2 ; 10	7 ; 10	2 ; 10
Baseline IGA PN-S score									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
Mean (SD)	3.4 (0.5)	3.4 (0.5)	3.4 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4
Baseline IGA PN-S categorical score [n (%)]									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
0 (clear)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 (almost clear)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 (mild)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 (moderate)	49 (60.5)	49 (62.8)	98 (61.6)	53 (70.7)	54 (72.0)	107 (71.3)	102 (65.4)	103 (67.3)	205 (66.3)
4 (severe)	32 (39.5)	29 (37.2)	61 (38.4)	22 (29.3)	21 (28.0)	43 (28.7)	54 (34.6)	50 (32.7)	104 (33.7)
Baseline IGA PN-A score									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
Mean (SD)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)	3.3 (0.6)	3.3 (0.6)	3.3 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4
Baseline IGA PN-A categorical score [n (%)]									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
0 (clear)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 (almost clear)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.3)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	2 (0.6)

	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)
2 (mild)	3 (3.7)	3 (3.8)	6 (3.8)	3 (4.0)	3 (4.0)	6 (4.0)	6 (3.8)	6 (3.9)	12 (3.9)
3 (moderate)	42 (51.9)	44 (56.4)	86 (54.1)	41 (54.7)	43 (57.3)	84 (56.0)	83 (53.2)	87 (56.9)	170 (55.0)
4 (severe)	35 (43.2)	31 (39.7)	66 (41.5)	30 (40.0)	29 (38.7)	59 (39.3)	65 (41.7)	60 (39.2)	125 (40.5)
Baseline Skin Pain-NRS score									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Mean (SD)	7.1 (2.5)	7.3 (2.4)	7.2 (2.4)	7.2 (2.3)	7.2 (2.5)	7.2 (2.4)	7.2 (2.4)	7.2 (2.5)	7.2 (2.4)
Median	7.7	8.0	7.8	7.8	7.9	7.9	7.8	7.9	7.8
Q1 ; Q3	6.5 ; 8.7	6.7 ; 9.0	6.6 ; 8.8	6.6 ; 8.6	6.7 ; 8.9	6.7 ; 8.8	6.5 ; 8.7	6.7 ; 8.9	6.7 ; 8.8
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10
Baseline Sleep-NRS score									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Mean (SD)	4.2 (2.5)	4.4 (2.3)	4.3 (2.4)	4.3 (2.2)	4.4 (2.4)	4.3 (2.3)	4.2 (2.4)	4.4 (2.4)	4.3 (2.4)
Median	3.9	4.2	4.0	4.4	4.2	4.3	4.1	4.2	4.1
Q1 ; Q3	2.0 ; 6.0	2.7 ; 6.0	2.2 ; 6.0	2.5 ; 6.2	2.6 ; 6.4	2.5 ; 6.3	2.1 ; 6.1	2.6 ; 6.2	2.4 ; 6.1
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 9	0 ; 10	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 10	0 ; 9	0 ; 10
Baseline PGIS score									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Mean (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)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	4.0 ; 4.0	4.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	3 ; 4	2 ; 4	2 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4
Baseline PGIS categorical score [n (%)]									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
1 (none)	0	1 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
2 (mild)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
3 (moderate)	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)
4 (severe)	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)
Baseline number of lesions from PAS [n (%)]									
Number	82	78	160	75	75	150	157	153	310

	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)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-100	52 (63.4)	47 (60.3)	99 (61.9)	52 (69.3)	54 (72.0)	106 (70.7)	104 (66.2)	101 (66.0)	205 (66.1)
>100	30 (36.6)	31 (39.7)	61 (38.1)	23 (30.7)	21 (28.0)	44 (29.3)	53 (33.8)	52 (34.0)	105 (33.9)
Baseline exact number of lesions in representative area from PAS									
Number	82	78	160	75	75	150	157	153	310
Mean (SD)	26.4 (18.8)	25.6 (18.7)	26.0 (18.7)	25.1 (16.7)	27.0 (26.7)	26.1 (22.2)	25.8 (17.7)	26.3 (22.9)	26.0 (20.4)
Median	22.0	21.0	21.0	22.0	20.0	20.0	22.0	20.0	21.0
Q1 ; Q3	15.0 ; 33.0	10.0 ; 34.0	14.0 ; 33.5	14.0 ; 30.0	14.0 ; 32.0	14.0 ; 31.0	15.0 ; 31.0	13.0 ; 32.0	14.0 ; 32.0
Min ; Max	3 ; 100	3 ; 84	3 ; 100	4 ; 87	5 ; 183	4 ; 183	3 ; 100	3 ; 183	3 ; 183
Baseline healed lesions from PAS [n (%)]									
Number	82	78	160	75	75	150	157	153	310
0-24%	55 (67.1)	55 (70.5)	110 (68.8)	54 (72.0)	51 (68.0)	105 (70.0)	109 (69.4)	106 (69.3)	215 (69.4)
25-49%	13 (15.9)	18 (23.1)	31 (19.4)	13 (17.3)	15 (20.0)	28 (18.7)	26 (16.6)	33 (21.6)	59 (19.0)
50-74%	11 (13.4)	4 (5.1)	15 (9.4)	8 (10.7)	8 (10.7)	16 (10.7)	19 (12.1)	12 (7.8)	31 (10.0)
75-99%	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)	0	1 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
100%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baseline HADS total score									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
Mean (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)
Median	16.0	16.0	16.0	15.0	14.0	15.0	15.0	15.0	15.0
Q1 ; Q3	9.0 ; 22.0	11.0 ; 20.0	9.0 ; 21.0	9.0 ; 19.0	8.0 ; 20.0	9.0 ; 20.0	9.0 ; 20.0	9.0 ; 20.0	9.0 ; 20.0
Min ; Max	1 ; 37	1 ; 34	1 ; 37	0 ; 34	0 ; 35	0 ; 35	0 ; 37	0 ; 35	0 ; 37
HADS-A subscale scores ≥8 at baseline									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
Yes	46 (56.8)	50 (64.1)	96 (60.4)	45 (60.0)	41 (54.7)	86 (57.3)	91 (58.3)	91 (59.5)	182 (58.9)
No	35 (43.2)	28 (35.9)	63 (39.6)	30 (40.0)	34 (45.3)	64 (42.7)	65 (41.7)	62 (40.5)	127 (41.1)
HADS-D subscale scores ≥8 at baseline									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
Yes	31 (38.3)	30 (38.5)	61 (38.4)	28 (37.3)	26 (34.7)	54 (36.0)	59 (37.8)	56 (36.6)	115 (37.2)

	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)
No	50 (61.7)	48 (61.5)	98 (61.6)	47 (62.7)	49 (65.3)	96 (64.0)	97 (62.2)	97 (63.4)	194 (62.8)
Baseline DLQI score									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
Mean (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)
Median	19.0	19.0	19.0	15.0	19.0	16.0	17.0	19.0	18.0
Q1 ; Q3	14.0 ; 24.0	14.0 ; 22.0	14.0 ; 23.0	9.0 ; 21.0	12.0 ; 23.0	11.0 ; 22.0	12.0 ; 23.0	13.0 ; 23.0	13.0 ; 23.0
Min ; Max	1 ; 29	2 ; 30	1 ; 30	2 ; 30	2 ; 30	2 ; 30	1 ; 30	2 ; 30	1 ; 30
Baseline EQ-5D visual analog scale score									
Number	81	78	159	75	75	150	156	153	309
Mean (SD)	62.0 (23.0)	59.9 (24.7)	60.9 (23.8)	68.5 (19.7)	66.6 (23.5)	67.6 (21.7)	65.1 (21.7)	63.2 (24.3)	64.2 (23.0)
Median	66.0	70.0	68.0	74.0	73.0	73.5	70.0	70.0	70.0
Q1 ; Q3	50.0 ; 80.0	49.0 ; 80.0	50.0 ; 80.0	53.0 ; 80.0	50.0 ; 88.0	51.0 ; 82.0	50.0 ; 80.0	50.0 ; 80.0	50.0 ; 80.0
Min ; Max	0 ; 100	0 ; 100	0 ; 100	11 ; 100	10 ; 100	10 ; 100	0 ; 100	0 ; 100	0 ; 100
Antidepressant use at baseline									
Number	82	78	160	76	75	151	158	153	311
Yes	8 (9.8)	7 (9.0)	15 (9.4)	9 (11.8)	9 (12.0)	18 (11.9)	17 (10.8)	16 (10.5)	33 (10.6)
No	74 (90.2)	71 (91.0)	145 (90.6)	67 (88.2)	66 (88.0)	133 (88.1)	141 (89.2)	137 (89.5)	278 (89.4)

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; PAS: prurigo activity score ; EQ-5D: Euroqol 5 dimensions; 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.

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), PGIS (range 1-4), DLQI (range 0-30), and HADS total score (range 0-42); A high score indicates good outcome for Sleep-NRS (range 0-10) and EQ-5D visual analog scale score (range 0-100).

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/dem_disease_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_intext_i_t_i.rtf (28FEB2022 3:44)

3.1.2.3　その他の関連するベースライン特性

バイオマーカーである血清中総 IgE のベースラインにおける濃度は両試験でおおむね類似していた。デュピルマブ群の血清中総 IgE 濃度の中央値はプラセボ群と比較して数値的に高かったが、範囲は大きく重なっていた（表 8）。併合 ITT 集団において、ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値は基準範囲（0～119 IU/mL）よりも高い値を示しており、デュピルマブ群では 261.0 IU/mL（Q1～Q3 範囲：64.1～1050.0 IU/mL）、プラセボ群では 146.0 IU/mL（Q1～Q3 範囲：36.3～971.5 IU/mL）であった（表 8）

併合 ITT 集団において、ベースラインの血清 IgE 濃度の中央値はアトピー性併存疾患の既往を有する被験者（223.0 IU/mL［Q1～Q3 範囲：66.7～1080.5 IU/mL］）の方がアトピー性併存疾患の既往を有しない被験者（161.5 IU/mL［Q1～Q3 範囲：39.0～729.0 IU/mL）よりも数値的に高かったが、範囲は大きく重なっていた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 6.1.2]）。

表 8 - Summary of biomarker data 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)**
Total IgE in serum (IU/mL)									
Number	79	76	155	73	74	147	152	150	302
Mean (SD)	1469.1 (3714.0)	900.0 (1490.3)	1190.1 (2854.7)	1770.7 (10217.1)	1004.9 (2404.4)	1385.2 (7383.6)	1614.0 (7544.7)	951.7 (1988.3)	1285.0 (5533.8)
Median	109.0	367.0	202.0	169.0	243.5	209.0	146.0	261.0	205.0
Q1 ; Q3	28.6 ; 898.0	72.9 ; 1155.0	40.6 ; 1030.0	47.3 ; 997.0	57.7 ; 924.0	49.0 ; 997.0	36.3 ; 971.5	64.1 ; 1050.0	47.3 ; 997.0
Min ; Max	1 ; 18183	1 ; 10140	1 ; 18183	3 ; 87589	3 ; 17171	3 ; 87589	1 ; 87589	1 ; 17171	1 ; 87589

IgE: Immunoglobulin E
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/pk_lab_biomarker_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_lab_biomarker_i_t_x.rtf (28FEB2022 3:44)

3.1.2.4 既往歴及び合併症

3.1.2.4.1 アトピー性併存疾患の既往

併合 ITT 集団において、アトピー性併存疾患の既往あり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。全体として、ベースライン時にアトピー性併存疾患の既往ありの被験者は 135 名（43.4%）で、アレルギー性鼻炎（24.1%）が最も多く、次いで喘息（14.5%）であった（表 9）。また、組み入れた被験者のうち、活動性の軽症 AD を有する被験者は 13 名（4.2%）であった。

表 9 - Prespecified atopic comorbidity history - Pooled ITT population

n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
Any atopic comorbidities history[a]	68 (43.0)	67 (43.8)	135 (43.4)
1 atopic comorbidity	46 (29.1)	37 (24.2)	83 (26.7)
2 atopic comorbidities	16 (10.1)	22 (14.4)	38 (12.2)
≥3 atopic comorbidities	6 (3.8)	8 (5.2)	14 (4.5)
Atopic dermatitis	21 (13.3)	20 (13.1)	41 (13.2)
ongoing	7 (4.4)	6 (3.9)	13 (4.2)
Allergic rhinitis	34 (21.5)	41 (26.8)	75 (24.1)
ongoing	31 (19.6)	39 (25.5)	70 (22.5)
Allergic rhinoconjunctivitis	13 (8.2)	10 (6.5)	23 (7.4)
ongoing	11 (7.0)	9 (5.9)	20 (6.4)
Asthma	19 (12.0)	26 (17.0)	45 (14.5)
ongoing	16 (10.1)	23 (15.0)	39 (12.5)
Food allergy	9 (5.7)	9 (5.9)	18 (5.8)
ongoing	9 (5.7)	9 (5.9)	18 (5.8)
Eosinophilic esophagitis	0	0	0
ongoing	0	0	0

ITT: Intent-to-treat

a 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

A participant can be counted in several categories
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/dem_medhist_preprint_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhist_preprint_i_t_i.rtf (28FEB2022 3:44)

3.1.2.4.2 結節性痒疹に関連する併存疾患

上述のアトピー性併存疾患のほか、併合 ITT 集団において、PN に関連する他の併存疾患がデュピルマブ群の 89 名（58.2%）及びプラセボ群の 88 名（55.7%）で報告された（表 10）(3)(5)(7)(68)。SOC 別で多く報告された PN に関連する併存疾患は、血管障害、代謝および栄養障害、及び精神障害であり、PT 別では高血圧、2 型糖尿病、及び甲状腺機能低下症であった（表 10）。全体として、PN に関連する併存疾患はデュピルマブ群とプラセボ群でおおむね均衡していた。

表 10 - Medical/surgical history for prurigo nodularis co-morbidity reported by Primary SOC and HLT and PT - Pooled ITT population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
Any medical/surgical history for prurigo nodularis comorbidity	88 (55.7)	89 (58.2)	177 (56.9)
感染症および寄生虫症	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (1.6)
HLT: 肝炎ウイルス感染	3 (1.9)	0	3 (1.0)
PT: Ｃ型肝炎	2 (1.3)	0	2 (0.6)
PT: Ｂ型肝炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: ヘリコバクター感染	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: レトロウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: ＨＩＶ感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
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）	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)
HLT: 悪性乳房および乳頭新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 乳癌	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 悪性子宮頚部新生物	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 子宮頚部癌	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: マントル細胞リンパ腫	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: マントル細胞リンパ腫	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 悪性呼吸器系および胸膜新生物ＮＥＣ、細胞型不明	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 肺の悪性新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	7 (4.4)	7 (4.6)	14 (4.5)
HLT: 貧血ＮＥＣ	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
PT: 貧血	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
HLT: 欠乏性貧血	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (1.6)
PT: 鉄欠乏性貧血	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (1.6)
HLT: 赤血球増加症（真性赤血球増加症を除く）	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 赤血球増加症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
免疫系障害	6 (3.8)	4 (2.6)	10 (3.2)
HLT: アトピー障害	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.9)
PT: 季節性アレルギー	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
PT: アトピー	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: アレルギー性疾患ＮＥＣ	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
PT: 過敏症	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
PT: 動物アレルギー	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 粉塵アレルギー	1 (0.6)	0	1 (0.3)
内分泌障害	18 (11.4)	15 (9.8)	33 (10.6)
HLT: 甲状腺機能低下症	13 (8.2)	14 (9.2)	27 (8.7)
PT: 甲状腺機能低下症	13 (8.2)	14 (9.2)	27 (8.7)
HLT: 急性および慢性甲状腺炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
PT: 自己免疫性甲状腺炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
HLT: 甲状腺機能亢進症	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
PT: 甲状腺機能亢進症	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
HLT: 甲状腺障害ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 甲状腺腫瘤	1 (0.6)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	33 (20.9)	37 (24.2)	70 (22.5)
HLT: 真性糖尿病（亜型を含む）	13 (8.2)	18 (11.8)	31 (10.0)
PT: ２型糖尿病	12 (7.6)	17 (11.1)	29 (9.3)
PT: １型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
HLT: 脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ	11 (7.0)	8 (5.2)	19 (6.1)
PT: 脂質異常症	11 (7.0)	8 (5.2)	19 (6.1)
HLT: 高脂血症ＮＥＣ	6 (3.8)	8 (5.2)	14 (4.5)
PT: 高脂血症	6 (3.8)	8 (5.2)	14 (4.5)
HLT: コレステロール上昇	4 (2.5)	7 (4.6)	11 (3.5)
PT: 高コレステロール血症	4 (2.5)	7 (4.6)	11 (3.5)
HLT: 全般的栄養障害ＮＥＣ	4 (2.5)	7 (4.6)	11 (3.5)
PT: 肥満	4 (2.5)	7 (4.6)	11 (3.5)
PT: 過体重	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: トリグリセリド上昇	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
PT: 高トリグリセリド血症	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
HLT: 水溶性ビタミン欠乏	0	2 (1.3)	2 (0.6)
PT: ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: ビタミンＢ６欠乏	0	1 (0.7)	1 (0.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
精神障害	23 (14.6)	23 (15.0)	46 (14.8)
HLT: うつ病性障害	11 (7.0)	11 (7.2)	22 (7.1)
PT: うつ病	10 (6.3)	8 (5.2)	18 (5.8)
PT: 大うつ病	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 周産期うつ病	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 持続性抑うつ障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 不安症状	6 (3.8)	9 (5.9)	15 (4.8)
PT: 不安	6 (3.8)	9 (5.9)	15 (4.8)
HLT: 入眠および睡眠維持障害	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
PT: 不眠症	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
HLT: 不安障害ＮＥＣ	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
PT: 不安障害	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
HLT: 注意欠陥および破壊的行動障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 注意欠如・多動性障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
HLT: 双極性障害	2 (1.3)	0	2 (0.6)
PT: 双極性障害	2 (1.3)	0	2 (0.6)
HLT: 摂食障害ＮＥＣ	0	2 (1.3)	2 (0.6)
PT: 神経性無食欲症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 摂食障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 適応障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: パニック発作および障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: パニック障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 風変わりな行動を伴うパーソナリティ障害（A群）	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 統合失調型パーソナリティ障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 睡眠障害ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 睡眠障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: ストレス障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
神経系障害	4 (2.5)	3 (2.0)	7 (2.3)
HLT: 中枢神経系血管障害ＮＥＣ	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
PT: 血管性脳症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
PT: 脳動脈硬化症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
HLT: 腰髄および神経根障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 腰髄神経根障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 腰仙部神経根障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 単ニューロパチー	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 神経圧迫	1 (0.6)	0	1 (0.3)
心臓障害	8 (5.1)	12 (7.8)	20 (6.4)
HLT: 虚血性冠動脈障害	3 (1.9)	6 (3.9)	9 (2.9)
PT: 心筋梗塞	0	4 (2.6)	4 (1.3)
PT: 急性冠動脈症候群	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 狭心症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 不安定狭心症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 心筋虚血	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 上室性不整脈	1 (0.6)	4 (2.6)	5 (1.6)
PT: 心房細動	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (1.3)
PT: 心房粗動	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 上室性期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 冠動脈疾患ＮＥＣ	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
PT: 冠動脈疾患	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
PT: 冠動脈閉塞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 心筋障害ＮＥＣ	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
PT: 心房拡大	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 左室機能不全	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 心筋線維症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心筋症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: うっ血性心筋症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 虚血性心筋症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 僧帽弁膜障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 僧帽弁逸脱	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 大動脈弁膜障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 大動脈弁硬化症	0	1 (0.7)	1 (0.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
HLT: 心伝導障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 右脚ブロック	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心臓高血圧性合併症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 高血圧性心疾患	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 動悸	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心不全ＮＥＣ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 慢性心不全	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 右心室不全	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 慢性肺性心	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 三尖弁膜障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心室性不整脈および心停止	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 心室性期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血管障害	42 (26.6)	32 (20.9)	74 (23.8)
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	42 (26.6)	32 (20.9)	74 (23.8)
PT: 高血圧	39 (24.7)	31 (20.3)	70 (22.5)
PT: 本態性高血圧症	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)
HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 深部静脈血栓症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 頚静脈血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 大動脈壊死および血行不全	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 大動脈硬化症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 静脈炎ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 静脈炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
HLT: 気管支痙攣および閉塞	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
PT: 慢性閉塞性肺疾患	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
胃腸障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 吸収不良症候群	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: セリアック病	1 (0.6)	0	1 (0.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)
肝胆道系障害	5 (3.2)	5 (3.3)	10 (3.2)
HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	5 (3.2)	5 (3.3)	10 (3.2)
PT: 脂肪肝	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
PT: 肝炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	17 (10.8)	17 (11.1)	34 (10.9)
HLT: 皮膚炎および湿疹	12 (7.6)	13 (8.5)	25 (8.0)
PT: 神経皮膚炎	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
PT: 湿疹	3 (1.9)	5 (3.3)	8 (2.6)
PT: 接触皮膚炎	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
PT: 脂漏性皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 異汗性湿疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 毛包性湿疹	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 間擦疹	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 痒疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: そう痒症ＮＥＣ	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
PT: そう痒症	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
HLT: 乾癬状態	0	3 (2.0)	3 (1.0)
PT: 乾癬	0	3 (2.0)	3 (1.0)
HLT: 蕁麻疹	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
PT: 蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 機械性蕁麻疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 表皮剥脱	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 皮膚および皮下組織状態ＮＥＣ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 皮膚アミロイドーシス	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 皮膚前腫瘍状態ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 光線角化症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.5)	5 (3.3)	9 (2.9)
HLT: 代謝性骨障害	4 (2.5)	5 (3.3)	9 (2.9)
PT: 骨粗鬆症	4 (2.5)	5 (3.3)	9 (2.9)
腎および尿路障害	1 (0.6)	6 (3.9)	7 (2.3)
HLT: 腎不全および腎機能障害	1 (0.6)	6 (3.9)	7 (2.3)
PT: 慢性腎臓病	1 (0.6)	6 (3.9)	7 (2.3)

SOC: System organ class, HLT: High level term, PT: Preferred term, ITT: Intent-to-treat
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one medical/surgical history

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	All (N=311)

Prurigo nodularis co-morbidity was based on the blind review of medical history data.
Note: A participant can be counted in several categories
Events are sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of HLT and /or PT based on incidence in the overall intervention group
For atopic disorders HLT and pruritus NEC HLT, the investigators determined that these PT terms were not considered atopic comorbidities per protocol definition; For hepatitis virus infections HLT, hepatitis virus infections had been treated and were not active at baseline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/dem_medhist_pncm_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhist_pncm_i_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

3.1.2.5　PN に対する前治療薬及び併用薬

前治療薬／療法

併合 ITT 集団の PN に対する前治療薬を Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.3.5]に要約した。

併合 ITT 集団において、本治験参加前の PN 治療のために被験者の 99.7%は外用薬を使用し、66.2%は全身性薬剤を使用していた。このことは本疾患がコントロール不良な慢性疾患であることを示していた。これらの薬剤クラスの使用状況は、両投与群で均衡していた。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 の使用歴があった。

全身性コルチコステロイドは全体で 17.4%（デュピルマブ群：17.0%、プラセボ群：17.7%、以下同順）の被験者が使用していた。全身性非ステロイド性免疫抑制薬は全体で 20.6%（それぞれ 23.5%及び 17.7%）の被験者が使用していた。多く使用されていた非ステロイド性免疫抑制薬は、シクロスポリンが全体で 10.3%（それぞれ 11.1%及び 9.5%）、メトトレキサートが 8.7%（それぞれ 9.2%及び 8.2%）、及びサリドマイドが 3.5%（それぞれ 5.2%及び 1.9%）であった。抗うつ薬は全体で 8.4%（それぞれ 7.2%及び 9.5%）、ガバペンチノイドは 2.6%（それぞれ 3.3%及び 1.9%）、及びオピオイド受容体拮抗薬は 2.3%（それぞれ 2.6%及び 1.9%）の被験者が使用していた。

全体で、被験者の 13.8%は PN に対する前処置を受けていた。PN 治療のための前処置を受けていた被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（それぞれ 16.3%及び 11.4%）。コルチコステロイドの病巣内注射は全体で 6.1%（それぞれ 9.8%及び 2.5%）の被験者に報告され、トリアムシノロンアセトニドが 3.5%（それぞれ 5.9%及び 1.3%）と最も多かった。光線療法は全体で 8.0%（それぞれ 7.8%及び 8.2%）の被験者に報告された（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.3.8]）。

併用薬／療法

ランダム化後に使用された併用薬は、anatomic class 及び therapeutic class 別（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.3.9]）及び anatomic class 及び標準薬剤名別（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.3.10]）に集計した。

併合 ITT 集団において、ほぼ全ての被験者（デュピルマブ群：99.3%、プラセボ群：99.4%）は試験期間中に併用薬の投与を受けた。スクリーニング前に TCS 又は TCI を安定した用量で投与されていた被験者は、試験期間中、同じ用量及び頻度で継続して使用することが許容された。全体で、被験者の 58.5%は TCS 又は TCI を安定的に使用していた（表 7）。

併用療法は、デュピルマブ群の 28 名（18.3%）及びプラセボ群の 28 名（17.7%）で報告された。PN 特有の併用療法については 3.2.7 項に記載した。4 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：2 名）がコルチコステロイドの病巣内注射を受けており、プラセボ群の 1 名が凍結療法を受けていた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.15.4]）。

合計 72 名（デュピルマブ群：38 名［24.8%］、プラセボ群：34 名［21.5%］）の被験者は試験期間中に少なくとも 1 回の COVID-19 ワクチン接種を受け、その多くはトジナメラン（Pfizer-BioNTech のワクチン）の接種を受けた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.3.11]）。デュピルマブ群の 1 名及びプラセボ群の 1 名は、本治験参加前に少なくとも 1 回の COVID-19 ワクチン接種を受けていた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 2.3.2]）。

3.1.2.6 曝露状況

併合 ITT 集団において、累積曝露量はデュピルマブ群（69.42 人年）の方がプラセボ群（62.72 人年）よりも多かった。治験薬の曝露期間の平均値（SD）もデュピルマブ群（166.8［17.6］日）の方がプラセボ群（145.9［44.3］日）よりも長かった。24 週間を超えて治験薬に曝露した被験者の割合はデュピルマブ群（122 名［79.7%］）の方がプラセボ群（98 名［62.0%］）よりも高く、これはプラセボ群で治験薬投与を早期中止した被験者の割合が高かったことと一致していた。デュピルマブを 24 週間を超えて投与された被験者 122 名に加えて、曝露期間が 20 週間超 24 週間以下であった被験者 27 名も 24 週間の治験薬投与期間を完了した。なお、曝露期間は最終投与の正確な時期に基づいて算出した（表 11）。

表 11 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Pooled ITT population

	Placebo (N=158)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)**
Cumulative duration to treatment exposure (participant years)	62.72	69.42
Duration of IMP exposure (days)		
Number	157	152
Mean (SD)	145.9 (44.3)	166.8 (17.6)
Median	169.0	169.0
Min ; Max	15 ; 183	29 ; 183
Duration of IMP exposure by category [n (%)]		
Missing duration	0	0
>0 and ≤2 weeks	0	0
>2 and ≤4 weeks	4 (2.5)	0
>4 and ≤8 weeks	8 (5.1)	2 (1.3)
>8 and ≤12 weeks	6 (3.8)	1 (0.7)
>12 and ≤16 weeks	13 (8.2)	0
>16 and ≤20 weeks	7 (4.4)	0
>20 and ≤24 weeks	21 (13.3)	27 (17.6)
>24 weeks and ≤24 weeks + 3 days	87 (55.1)	110 (71.9)
>24 weeks + 3 days	11 (7.0)	12 (7.8)
Cumulative duration of treatment exposure by category [n (%)]		

	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
>0 week	157 (99.4)	152 (99.3)
>2 weeks	157 (99.4)	152 (99.3)
>4 weeks	153 (96.8)	152 (99.3)
>8 weeks	145 (91.8)	150 (98.0)
>12 weeks	139 (88.0)	149 (97.4)
>16 weeks	126 (79.7)	149 (97.4)
>20 weeks	119 (75.3)	149 (97.4)
>24 weeks	98 (62.0)	122 (79.7)
Number of participants with study treatment by number of injections [n (%)]		
1 injection	0	0
2 injections	3 (1.9)	0
3 injections	6 (3.8)	1 (0.7)
4 injections	2 (1.3)	1 (0.7)
5 injections	3 (1.9)	0
6 injections	2 (1.3)	1 (0.7)
7 injections	9 (5.7)	0
8 injections	6 (3.8)	0
9 injections	3 (1.9)	0
10 injections	5 (3.2)	0
11 injections	4 (2.5)	1 (0.7)
12 injections	15 (9.5)	13 (8.5)
13 injections	99 (62.7)	135 (88.2)

IMP: Investigational medicinal product, ITT: Intent-to-treat
Percentages are calculated using the number of participants in the pooled ITT population with a non-missing duration of exposure as denominator
Note: Two injections for loading dose on Day 1.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/cdc_exposure_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_i_t_i.rtf (28FEB2022 7:12)

3.1.2.7 治験治療のコンプライアンス

治験薬投与のコンプライアンス

併合 ITT 集団において、治験薬投与のコンプライアンス率の平均値は両投与群でともに高かった（98.68%以上）。コンプライアンス率が 80%未満であった被験者は、プラセボ群の 1 名（0.6%）のみであった（表 12）。

表 12 - Intervention compliance - Pooled ITT population

	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
% IMP Injection Compliance		
Number	157	152
Mean (SD)	98.68 (3.70)	99.39 (2.08)
Median	100.00	100.00
Min ; Max	77.8 ; 100.0	92.3 ; 100.0

	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Overall compliance [n (%)]		
Number	157	152
Participants with <80%	1 (0.6)	0
Participants with ≥80%	156 (98.7)	152 (99.3)
Total participants with 1 Overdose (%)	7 (4.4)	9 (5.9)
Total participants with >1 Overdose (%)	0	0
Total number of injections	1758	1935
Total number of consecutive injections administered <11 calendar days apart (% of total number of injections)	7(0.4)	9(0.5)
Number of participants with the shortest period between two doses being (%)		
0 day (2 doses on the same day, excluding initial dose)	1 (0.6)	0
1 day	0	0
2 days	0	0
3 days	0	1 (0.7)
4 days	0	0
5 days	1 (0.6)	0
6 days	0	0
7 days	1 (0.6)	0
8 days	0	2 (1.3)
9 days	1 (0.6)	0
10 days	3 (1.9)	6 (3.9)

IMP: Investigational medicinal product, ITT: Intent-to-treat
% of compliance is defined as the number of administrations that the participant was compliant divided by the total number of administrations that the participant was planned to take from the first administration of IMP up to the actual last administration of IMP
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/cdc_compliance_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_i_t_i.rtf (28FEB2022 7:12)

併合 ITT 集団において、基礎治療（保湿剤［皮膚軟化剤］）のコンプライアンス率の平均値は両投与群でともに高かった（デュピルマブ群：88.49%、プラセボ群：85.02%）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 3.2.2]）。

TCS 又は TCI を安定用量で使用していた被験者において、基礎治療のコンプライアンス率の平均値は両投与群でともに高く、同程度であった（デュピルマブ群：87.70%、プラセボ群：84.51%）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 3.2.3]）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、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 試験の有効性の結果の比較、並びに両試験の併合解析の結果を示す。これらの結果は、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 PN 患者における徴候、症状、及び HRQoL の改善に関する、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を示すものである。

全体として、本 PN 臨床開発プログラムでは、重度のそう痒（WI-NRS スコアの週平均が 7 点以上と定義）及び中等度から重度の PN（20 か所以上の PN 病変と定義）を有する PN 患者を組み入れた。

両試験では、デュピルマブ投与被験者で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認められ、再現性のある有効性が示された（3.2.1 項）。補足的解析の結果は、主要解析の結果を支持するものであった。

WI-NRS の週平均の変化率（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群との名目上有意な差として発現し、以降、24 週間の治験薬投与期間を通して差が拡大した。そう痒及び皮膚病変のレスポンダー解析においても、継続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。

デュピルマブの投与により、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（減少）した被験者の割合（Week 24 は EFC16460 試験の重要な副次評価項目及び EFC16459 試験の主要評価項目の評価時点、Week 12 は EFC16460 試験の主要評価項目及び EFC16459 試験の副次評価項目［名目上の有意性］の評価時点）で評価したそう痒において、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（3.2.1.1 項）。また、Week 24 及び Week 12 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合（Week 24 は両試験の重要な副次評価項目の評価時点、Week 12 は EFC16460 試験の多重性を調整した評価項目及び EFC16459 試験の副次評価項目の評価時点）で評価した PN 病変数において、統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められた（3.2.1.2 項及び 3.2.3.1.1 項）。EFC16460 試験と比較して、EFC16459 試験では Week 12 の評価項目における投与群間の差が数値的に大きくなる傾向が見られたが、両試験を通してデュピルマブ群とプラセボ群の差は類似していた。

また、両試験の重要な副次評価項目であり米国及び米国参照国で適用した多重性を調整した評価項目であるそう痒と皮膚病変が同時に改善した被験者の割合（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として評価した）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（3.2.1.3 項）。

上述の結果は多重性を調整した他の有効性評価項目により更に裏付けられた。それらの評価項目は HRQoL（DLQI）（3.2.5.1 項）、精神的健康度（HADS ; EFC16460 試験では名目上有意、及び EFC16459 試験では統計的に有意）（3.2.5.2 項）、及び PN 関連症状（皮膚疼痛 NRS）（3.2.6.1 項）であり、デュピルマブ群に好ましい統計的に有意な改善を示した。EFC16460 試験では、事前に規定した階層検定手順は最後から 2 番目の評価項目（Week 24 の睡眠 NRS のベースラインからの変化量）で終了した。この評価項目ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で改善傾向が見られたものの、統計的に有意な差は見られなかった。EFC16459 試験において、睡眠 NRS に関する副次評価項目は階層検定手順に含まれなかったが、名目上有意であった（3.2.6.2 項）。

併合 ITT 集団において、Week 24 の睡眠 NRS の変化量（調整平均）及び Week 12 のそう痒及び皮膚病変の Responder に関する評価項目など、各試験の階層検定手順に記載された評価項目に対するデュピルマブの有意かつ実質的な臨床的有用性が示された。

両試験の各被験者集団及び併合 ITT 集団において、デュピルマブによる持続的な治療効果が認められ、そう痒及び皮膚病変に関する全ての評価項目で治験薬投与期間中にプラトーに達することはなかった。

表 13 - 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)

3.2.1 主要評価項目／重要な副次有効性評価項目

3.2.1.1 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治療効果

両試験において、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）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 57.7%及びプラセボ群 19.5%、EFC16459 試験：デュピルマブ群 60.0%及びプラセボ群 18.4%）。両試験とも、投与群間に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 14）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められ、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）した被験者の割合は、デュピルマブ群（58.8%）の方がプラセボ群（19.0%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（表 14）。

表 14 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) n (%)**	**Placebo (N=76) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) n (%)**	**Placebo (N=158) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153) n (%)**
Weekly average WI-NRS improvement ≥4 points at Week 24 from baseline						
Responder	16 (19.5)	45 (57.7)	14 (18.4)	45 (60.0)	30 (19.0)	90 (58.8)
Non-responder	66 (80.5)	33 (42.3)	62 (81.6)	30 (40.0)	128 (81.0)	63 (41.2)
Imputed non-responder	33 (40.2)	12 (15.4)	32 (42.1)	8 (10.7)	65 (41.1)	20 (13.1)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		9.0 (3.56, 22.66)		6.5 (2.78, 15.41)		7.6 (4.03, 14.24)
P-value vs. placebo[b]		<.0001		<.0001		<.0001
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		42.6 (29.06, 56.08)		42.7 (27.76, 57.72)		42.7 (32.60, 52.71)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; CI: confidence interval; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no). In addition, the pooled analysis was also adjusted by study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 24 were considered as non-responders, and participants with missing data at Week 24 were considered as non-responders.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_w24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:13)

両試験において、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、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 37.2%及びプラセボ群 22.0%、EFC16459 試験：デュピルマブ群 44.0%及びプラセボ群 15.8%）（表 15）。両試験とも、投与群間に臨床的に有意な差が認められた（EFC16460 試験：$p = 0.0216$［多重性の調整あり］、EFC16459 試験：名目上の $p = 0.0003$）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められ、ベースラインから Week 12 までに WI-NRS の週平均が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、デュピルマブ群（40.5%）の方がプラセボ群（19.0%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（表 15）。

表 15 - Proportion of participants with WI-NRS improvement (reduction) >=4 points from baseline at Week 12 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) n (%)**	**Placebo (N=76) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) n (%)**	**Placebo (N=158) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153) n (%)**
Weekly average WI-NRS improvement ≥4 points at Week 12 from baseline						
Responder	18 (22.0)	29 (37.2)	12 (15.8)	33 (44.0)	30 (19.0)	62 (40.5)
Non-responder	64 (78.0)	49 (62.8)	64 (84.2)	42 (56.0)	128 (81.0)	91 (59.5)
Imputed non-responder	19 (23.2)	7 (9.0)	20 (26.3)	4 (5.3)	39 (24.7)	11 (7.2)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		2.3 (1.08, 5.00)		4.3 (1.86, 9.77)		3.1 (1.77, 5.43)
P-value vs. placebo[b]		0.0216		0.0003		<.0001
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		16.8 (2.34, 31.16)		29.2 (14.49, 43.81)		22.7 (12.40, 33.08)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; CI: confidence interval. TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no). In addition, the pooled analysis was also adjusted by study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 12 were considered as non-responders, and participants with missing data at Week 12 were considered as non-responders.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_w12_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:13)

3.2.1.2 Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合で評価した皮膚病変に対する治療効果

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 44.9%及びプラセボ群 15.9%、EFC16459 試験：デュピルマブ群 48.0%及びプラセボ群 18.4%）。両試験とも、投与群間に統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（EFC16460 試験：$p < 0.0001$、EFC16459 試験：$p = 0.0004$）（表 16）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められ、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 16）。

表 16 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) n (%)**	**Placebo (N=76) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) n (%)**	**Placebo (N=158) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153) n (%)**
IGA PN-S 0 or 1 score						
Responder	13 (15.9)	35 (44.9)	14 (18.4)	36 (48.0)	27 (17.1)	71 (46.4)
Non-responder	69 (84.1)	43 (55.1)	62 (81.6)	39 (52.0)	131 (82.9)	82 (53.6)
Imputed non-responder	33 (40.2)	10 (12.8)	29 (38.2)	8 (10.7)	62 (39.2)	18 (11.8)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		4.4 (2.02, 9.55)		4.0 (1.81, 8.98)		4.2 (2.42, 7.37)
P-value vs. placebo[b]		<.0001		0.0004		<.0001
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		30.8 (16.37, 45.22)		28.3 (13.41, 43.16)		29.6 (19.22, 39.94)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; IGA PN-S: Investigator's Global Assessment 0 or 1 score for PN-Stage; CI: confidence interval. TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no). In addition, the pooled analysis was also adjusted by study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 24 were considered as non-responders, and participants with missing data at Week 24 were considered as non-responders.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapns_w24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:13)

3.2.1.3 そう痒と皮膚病変の同時治療効果（複合評価項目）

両試験において、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（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 32.1%及びプラセボ群 8.5%、EFC16459 試験：デュピルマブ群 38.7%及びプラセボ群 9.2%）。両試験とも、投与群間に統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（EFC16460 試験 : $p = 0.0001$、EFC16459 試験 : $p < 0.0001$）（表 17）。

併合 ITT 集団でも同様の結果が認められ、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（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（35.3%）の方がプラセボ群（8.9%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（表 17）。

表 17 - 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 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) n (%)**	**Placebo (N=76) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) n (%)**	**Placebo (N=158) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153) n (%)**
Weekly average WI-NRS improvement ≥4 points from baseline and IGA PN-S 0 or 1						
Responder	7 (8.5)	25 (32.1)	7 (9.2)	29 (38.7)	14 (8.9)	54 (35.3)
Non-responder	75 (91.5)	53 (67.9)	69 (90.8)	46 (61.3)	144 (91.1)	99 (64.7)
Imputed non-responder	34 (41.5)	12 (15.4)	33 (43.4)	8 (10.7)	67 (42.4)	20 (13.1)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		6.1 (2.03, 18.11)		6.9 (2.49, 19.05)		6.5 (3.05, 13.67)
P-value vs. placebo[b]		0.0001		<.0001		<.0001
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		25.5 (13.09, 37.86)		29.6 (16.42, 42.81)		27.5 (18.43, 36.51)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; IGA PN-S: Investigator's Global Assessment 0 or 1 score for PN-Stage; CI: confidence interval; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no). In addition, the pooled analysis was also adjusted by study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 24 were considered as non-responders, and participants with missing data at Week 24 were considered as non-responders.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_comb_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_comb_w24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:12)

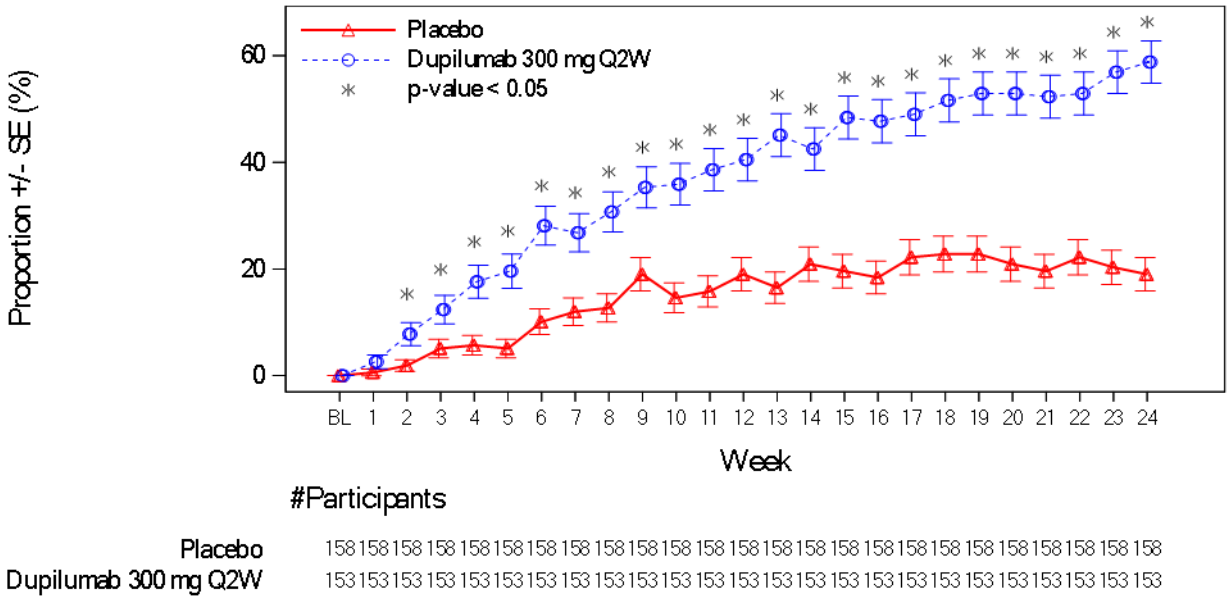
3.2.2 そう痒に関するその他の副次評価項目の経時推移

3.2.2.1 WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合の Week 24 までの経時推移

両試験において、WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く、EFC16460 試験では Week 11 から、EFC16459 試験では Week 4 から差が認められた。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、週次の全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（EFC16460 試験の結果は 2.1.2.1.4 項、EFC16459 の結果は 2.2.2.1.4 項を参照）。

併合 ITT 集団において、WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く、Week 2 から差が認められた。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、週次の全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差が最大となった（図 5）。

図 5 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline over time up to Week 24 - Pooled ITT population



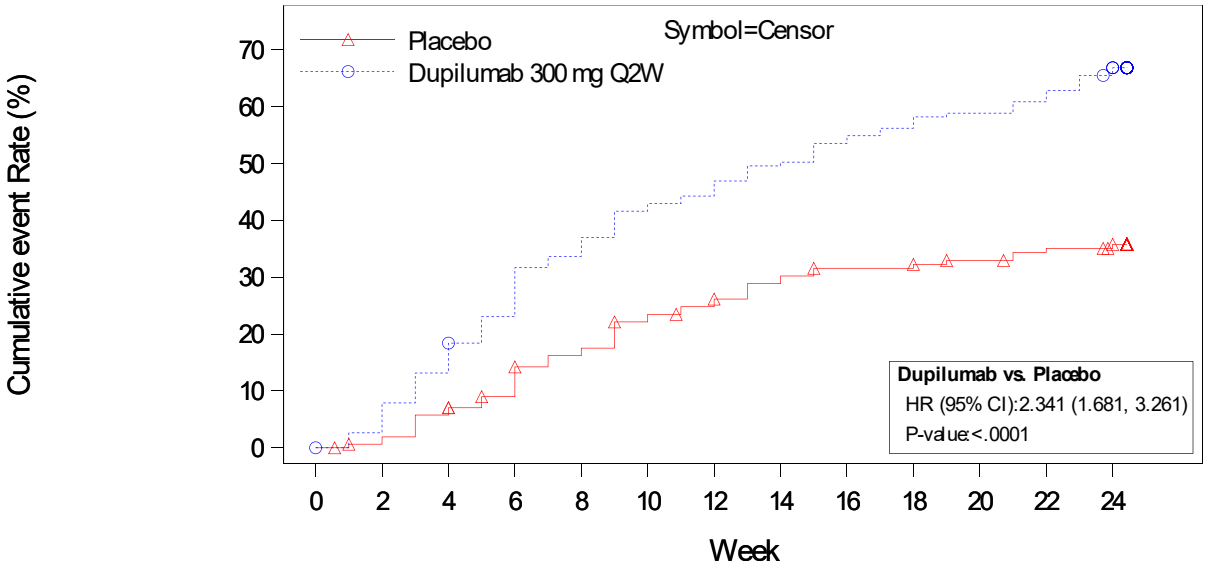
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_se_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_bywk24_se_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:15)

3.2.2.2　効果発現までの時間の解析

両試験において、24 週間の治験薬投与期間中に最初に WI-NRS の週平均がベースラインから 4 点以上改善（減少）するまでの期間は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で短縮した（EFC16460 試験の結果は 2.1.2.1.4 項、EFC16459 試験の結果は 2.2.2.1.4 項を参照）。

併合 ITT 集団では、24 週間の治験薬投与期間中に最初に WI-NRS の週平均がベースラインから 4 点以上改善（減少）するまでの期間は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で短縮した（HR：2.341［95% CI：1.681, 3.261］、名目上の $p < 0.0001$）。最初に WI-NRS の週平均がベースラインから 4 点以上改善するまでの期間の KM 曲線（図 6）が示すように、デュピルマブ群及びプラセボ群の曲線は Week 4 という早期から分離した。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、週次の全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった。

図 6 - Kaplan-Meier curve of time to first WI-NRS reduction by >=4 points from baseline during the 24-week intervention - Pooled ITT population



Number at Risk

Placebo	158	157	155	153	147	143	139	130	127	125	117	114	112	109	105	103	100	100	100	98	96	95	93	92	90
Dupilumab 300 mg Q2W	153	152	148	140	132	123	116	103	100	95	88	86	84	80	76	75	70	68	66	63	62	62	59	56	51

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

3.2.2.3　Week 24 までの WI-NRS のベースラインからの経時的な変化率

両試験では、ベースラインの WI-NRS スコアは投与群間で類似していた（表 18）。WI-NRS スコアの週平均のベースラインから Week 12 及び Week 24 までの変化率（調整平均）（多重性の調整あり）

（減少が改善を表す）は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった。試験別では以下のとおりであった。

- EFC16460 試験：Week 12 ではデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ−48.86%及び−35.83%、Week 24 ではそれぞれ−59.34%及び−36.18%であった（ベースラインの平均値：それぞれ 8.55 及び 8.50）。
- EFC16459 試験：Week 12 ではデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ−41.05%及び−17.05%、Week 24 ではそれぞれ−48.89%及び−22.22%であった（ベースラインの平均値：それぞれ 8.63 及び 8.30）。

ベースラインからの変化率（調整平均）のプラセボ群との差は、Week 12 及び Week 24 の両時点でともに統計的に有意であった（EFC16460 試験の Week 12：$p = 0.0060$、EFC16459 試験の Week 12：$p < 0.0001$、両試験の Week 24：$p < 0.0001$）（表 18）。

WI-NRS のベースラインからの変化率における投与群間の差は、試験別では以下に示す時点で早期に見られた。

- EFC16460 試験：Week 4（調整平均のプラセボ群との差：−7.48%［95% CI：−14.30%, −0.66%］、名目上の $p = 0.0317$）。以降、名目上の有意性を維持したまま 24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増した（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.3.1.3]）。
- EFC16459 試験：Week 3（調整平均のプラセボ群との差：−8.40%［95% CI：−16.47%, −0.32%］、名目上の $p = 0.0417$）。以降、名目上の有意性を維持したまま 24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増した（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.3.1.4]）。

併合 ITT 集団のベースラインの WI-NRS は個々の試験及び投与群と類似しており、結果は同様であった。併合 ITT 集団において、WI-NRS スコアの週平均のベースラインから Week 12 及び Week 24 までの変化率（調整平均）は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった（Week 12：それぞれ−43.90%及び−25.06%、Week 24：それぞれ−53.44%及び−27.97%、ベースラインの平均値：それぞれ 8.59 及び 8.40、Week 12 及び Week 24 の両時点での名目上の $p < 0.0001$）（表 18）。

表 18 - Percent change from baseline over time to Week 24 in WI-NRS - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

WI-NRS	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Baseline						
Number	82	78	76	75	158	153
Mean (SD)	8.50 (1.04)	8.55 (0.97)	8.30 (1.10)	8.63 (0.89)	8.40 (1.07)	8.59 (0.93)
Median	8.46	8.54	8.29	8.67	8.43	8.67
Q1 ; Q3	8.00 ; 9.17	7.71 ; 9.33	7.83 ; 9.00	7.86 ; 9.29	7.86 ; 9.14	7.86 ; 9.29
Min ; Max	3.0 ; 10.0	7.0 ; 10.0	2.4 ; 10.0	7.0 ; 10.0	2.4 ; 10.0	7.0 ; 10.0
Week 12						
Number	79	77	72	75	151	152
Mean (SD)	6.53 (2.41)	5.46 (2.67)	6.69 (2.18)	4.80 (2.66)	6.61 (2.30)	5.14 (2.68)
Median	7.00	6.00	7.07	5.00	7.00	5.18
Q1 ; Q3	5.00 ; 8.43	3.00 ; 7.60	5.24 ; 8.09	2.86 ; 7.00	5.14 ; 8.25	3.00 ; 7.27
Min ; Max	0.0 ; 10.0	0.7 ; 10.0	1.8 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0
Percent Change from baseline						
Number (observed/imputed)	79 (63/16)	77 (71/6)	72 (56/16)	75 (71/4)	151 (119/32)	152 (142/10)
Mean (SD)	-22.71 (29.35)	-36.13 (30.78)	-17.04 (38.20)	-44.32 (30.85)	-20.01 (33.86)	-40.17 (30.98)
Median	-16.07	-37.03	-11.79	-43.33	-13.46	-38.45
Q1 ; Q3	-42.69 ; 0.00	-61.40 ; -9.62	-35.71 ; 0.00	-67.16 ; -16.67	-37.93 ; 0.00	-66.67 ; -11.01
Min ; Max	-100.0 ; 37.8	-90.7 ; 42.9	-81.4 ; 229.4	-100.0 ; 11.5	-100.0 ; 229.4	-100.0 ; 42.9
LS Mean (SE)[a]	-35.83 (5.42)	-48.86 (5.59)	-17.05 (5.31)	-41.05 (5.21)	-25.06 (3.79)	-43.90 (3.84)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-13.03 (-22.32, -3.74)		-24.01 (-34.96, -13.05)		-18.84 (-26.03, -11.65)
P-value vs. placebo[a]		0.0060		<.0001		<.0001
Week 24						
Number	74	76	66	75	140	151
Mean (SD)	6.49 (2.73)	4.54 (3.07)	6.44 (2.53)	4.21 (2.81)	6.47 (2.63)	4.37 (2.94)
Median	7.00	4.00	6.92	3.86	7.00	4.00

WI-NRS	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Q1 ; Q3	5.57 ; 8.64	2.00 ; 7.29	4.67 ; 8.14	1.86 ; 7.00	4.79 ; 8.46	2.00 ; 7.00
Min ; Max	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.4 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0
Percent Change from baseline						
Number (observed/imputed)	74 (49/25)	76 (66/10)	66 (44/22)	75 (67/8)	140 (93/47)	151 (133/18)
Mean (SD)	-22.93 (32.80)	-46.82 (36.06)	-19.59 (43.13)	-50.84 (33.70)	-21.35 (37.92)	-48.82 (34.85)
Median	-15.31	-56.35	-16.25	-55.74	-16.04	-55.74
Q1 ; Q3	-38.60 ; 1.75	-75.60 ; -11.98	-43.86 ; 0.57	-78.79 ; -16.88	-42.67 ; 1.15	-77.42 ; -13.33
Min ; Max	-100.0 ; 37.8	-100.0 ; 42.9	-94.9 ; 235.3	-100.0 ; 1.8	-100.0 ; 235.3	-100.0 ; 42.9
LS Mean (SE)[a]	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-27.97 (4.23)	-53.44 (4.27)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-23.16 (-33.81, -12.51)		-26.67 (-38.44, -14.90)		-25.47 (-33.45, -17.48)
P-value vs. placebo[a]		<.0001		<.0001		<.0001

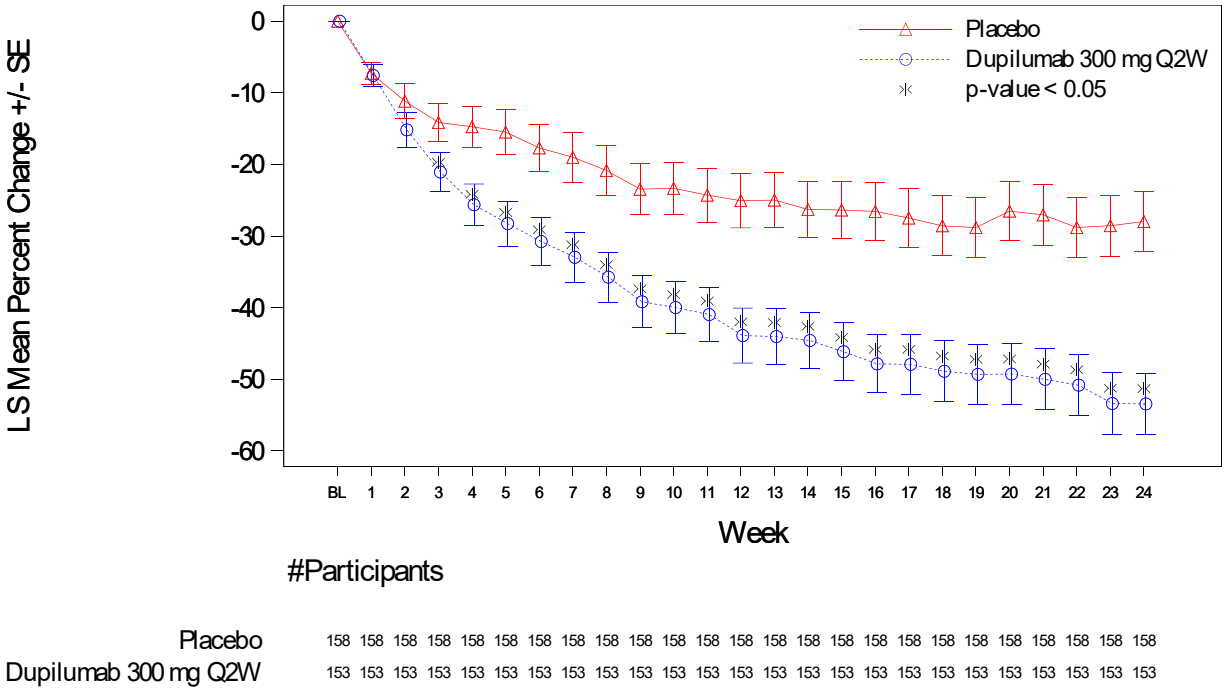
WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; LS: least squares; CI: confidence interval; WOCF: worst observation carried forward; MI: multiple imputation; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no) as covariates. In addition, the pooled analysis also used study indicator (EFC16459 or EFC16460) as an extra covariate.

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, and other missing data were imputed by MI.
Descriptive statistics at each week include participants after WOCF at the week, and participants whose values were imputed by MI at each week were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_anc_winrs_side_i_t_i.rtf (28FEB2022 11:13)

WI-NRS のベースラインからの変化率（調整平均）の群間差は Week 3 という早期に見られた（調整平均のプラセボ群との差：−6.94%［95% CI：−12.03%, −1.85%］、名目上の p = 0.0076）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.30]）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、週次の全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（図 7）。

図 7 - 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)

3.2.3 皮膚病変に対する治療効果

3.2.3.1 IGA PN-S に関するその他の副次評価項目

3.2.3.1.1 Week 12 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合

両試験において、Week 12 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 25.6%及びプラセボ群 12.2%［p = 0.0194（多重性の調整あり）］、EFC16459 試験：デュピルマブ群 32.0%及びプラセボ群 11.8%［名目上の p = 0.0027］）（表 19）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められ、Week 12 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（28.8%）の方がプラセボ群（12.0%）よりも高かった（名目上の p = 0.0002）（表 19）。

表 19 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 12 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) n (%)**	**Placebo (N=76) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) n (%)**	**Placebo (N=158) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153) n (%)**
IGA PN-S 0 or 1 score						
Responder	10 (12.2)	20 (25.6)	9 (11.8)	24 (32.0)	19 (12.0)	44 (28.8)
Non-responder	72 (87.8)	58 (74.4)	67 (88.2)	51 (68.0)	139 (88.0)	109 (71.2)
Imputed non-responder	20 (24.4)	7 (9.0)	17 (22.4)	3 (4.0)	37 (23.4)	10 (6.5)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		2.9 (1.13, 7.52)		4.0 (1.54, 10.19)		3.4 (1.74, 6.63)
P-value vs. placebo[b]		0.0194		0.0027		0.0002
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		14.8 (2.64, 26.99)		20.9 (7.80, 33.99)		17.8 (8.81, 26.69)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; IGA PN-S: Investigator's Global Assessment 0 or 1 score for PN-Stage; CI: confidence interval. TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no). In addition, the pooled analysis was also adjusted by study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 12 were considered as non-responders, and participants with missing data at Week 12 were considered as non-responders.

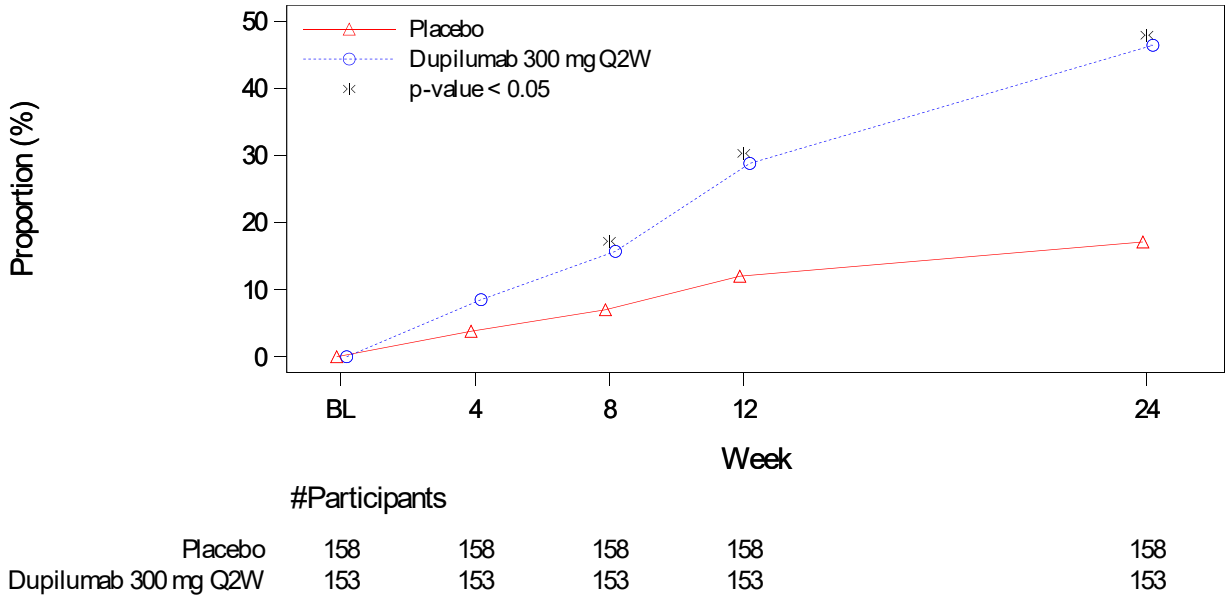
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapns_w12_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:13)

3.2.3.1.2 IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の経時推移

両試験において、Week 12 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はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く、Week 24 でその差はより大きかった（EFC16460 試験：デュピルマブ群 44.9%及びプラセボ群 15.9%［p < 0.0001］、EFC16459 試験：デュピルマブ群 48.0%及びプラセボ群 18.4%［p = 0.0004］）（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.3.2.1]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.3.2.2]）。

併合 ITT 集団において、Week 8 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（15.7%）の方がプラセボ群（7.0%）よりも高かった（名目上の p = 0.0362）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（図 8 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.3.8]）。

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



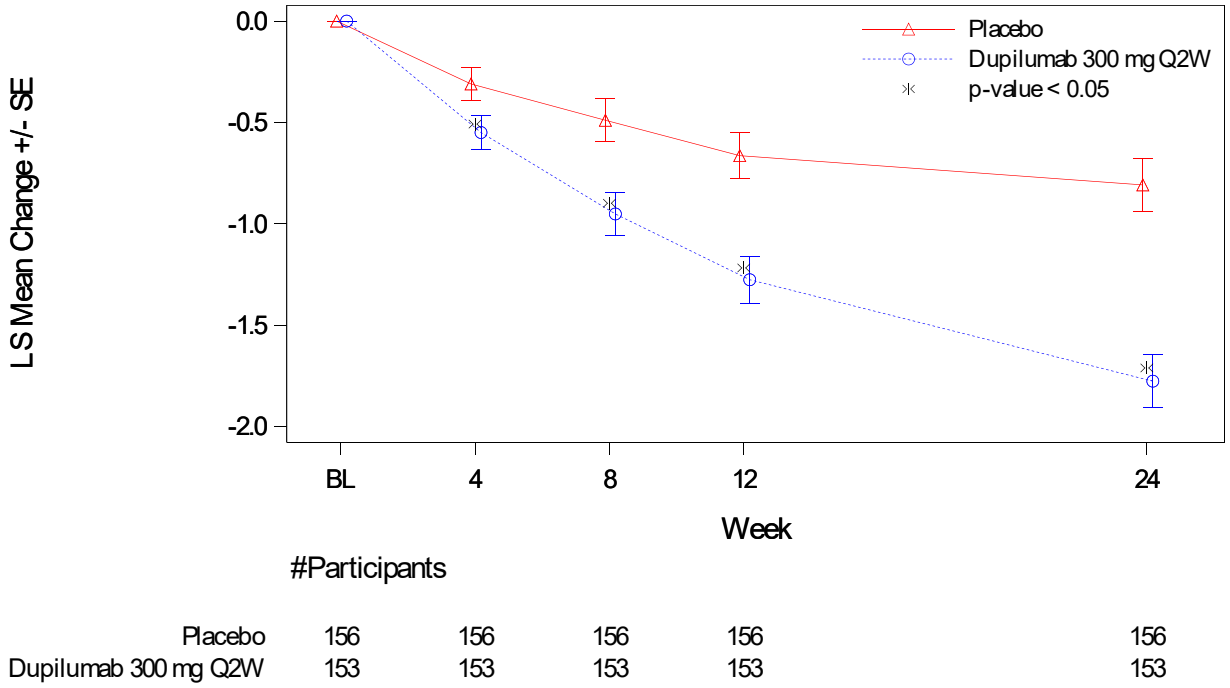
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapns_bywk24_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:11)

3.2.3.1.3 IGA PN-S スコアのベースラインからの変化量の経時推移

併合 ITT 集団において、ベースラインの IGA PN-S スコアの平均は両投与群で類似しており（デュピルマブ群：3.33、プラセボ群：3.35）、デュピルマブ群では経時的に減少し、Week 4 という早期にプラセボ群との名目上の差が認められた（ベースラインからの変化量の調整平均のプラセボに対する差：−0.24［95% CI：−0.39, −0.08］、名目上の p = 0.0024）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して

治療効果は漸増し、全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（調整平均のプラセボに対する差：−0.97［95% CI：−1.21, −0.72］、名目上の $p < 0.0001$）（図 9 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.3.14]）。

図 9 - LS mean change from baseline in IGA PN-S by visit up to Week 24 - Pooled ITT population



#Participants

Placebo	156	156	156	156	156
Dupilumab 300 mg Q2W	153	153	153	153	153

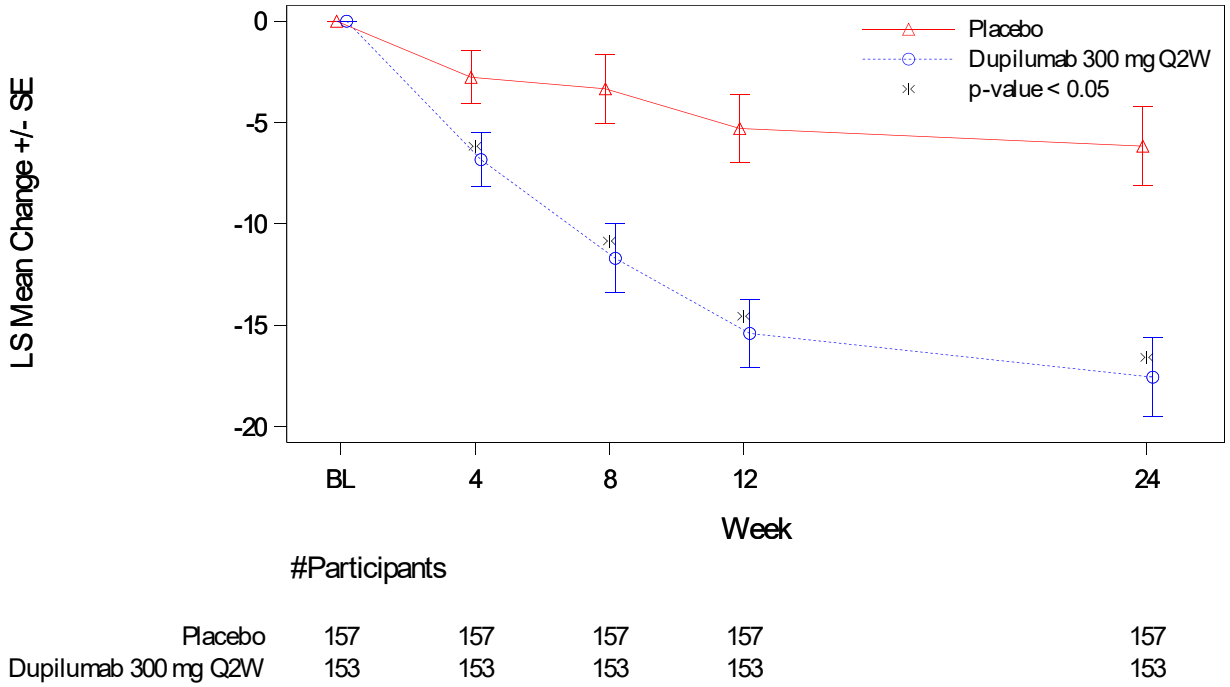
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_igas_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 10:55)

3.2.3.2 代表的な身体領域の正確な病変数のベースラインからの変化量の経時推移（改変版 PASの項目 4 により測定）

両試験において、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、デュピルマブ群とプラセボ群で類似していた（EFC16460 試験：デュピルマブ群 25.6 か所及びプラセボ群 26.4 か所、EFC16459 試験：デュピルマブ群 27.0 か所及びプラセボ群 25.1 か所）。デュピルマブ群では、改変版 PAS の項目 4 で評価した代表的な身体領域の正確な病変数の名目上有意な減少が、EFC16460 試験及び EFC16459 試験ともに Week 4 という早期から見られた。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、Week 24 で群間差が最大となった。両試験とも、Week 8 以降は、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が、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 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.4.1]、Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.4.1]及び Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。

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が 26.3 か所、プラセボ群が 25.8 か所であり、投与群間で類似していた。プラセボ群と比較してデュピルマブ群では代表的な身体領域の正確な皮膚病変数がベースライン後の最初の評価時点（Week 4）という早期から減少した（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：−4.06［95% CI：−6.52, −1.61］、名目上の p = 0.0012）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、Week 8 以降は臨床的に意義のある群間差の閾値である 6.5 に達し、Week 24 で群間差が最大となった（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）（図 10、Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.9]及び Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。

図 10 - LS mean change from baseline in exact number of lesions in representative area 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_pas_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 11:11)

3.2.3.2.1 病変数が 15 以上減少した被験者の割合（事後解析）

1.2.3.1 項に記載した心理測定的な解析に基づき、改変版 PAS の項目 4 に対する被験者内での臨床的に意義のある閾値を 15.0 とした（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。

両試験とも、ベースラインから Week 24 までの正確な病変数（改変版 PAS の項目 4 で測定）が 15 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 46.2%及びプラセボ群 20.7%［名目上の $p < 0.0001$］、EFC16459 試験：デュピルマブ群 42.7%及びプラセボ群 19.7%［名目上の $p = 0.0052$］）（表 20）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められた。ベースラインから Week 24 までに正確な病変数（改変版 PAS の項目 4 で測定）が 15 以上改善（減少）した被験者の割合は、デュピルマブ群（44.4%）の方がプラセボ群（20.3%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（表 20）。

表 20 - Proportion of participants with a reduction in the exact number of lesions by >=15 in representative area from baseline to Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) n (%)**	**Placebo (N=76) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) n (%)**	**Placebo (N=158) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153) n (%)**
Exact number of lesions reduction by ≥15 in representative area from baseline to Week 24						
Responder	17 (20.7)	36 (46.2)	15 (19.7)	32 (42.7)	32 (20.3)	68 (44.4)
Non-responder	65 (79.3)	42 (53.8)	61 (80.3)	43 (57.3)	126 (79.7)	85 (55.6)
Imputed non-responder	31 (37.8)	10 (12.8)	29 (38.2)	8 (10.7)	60 (38.0)	18 (11.8)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		5.3 (2.29, 12.34)		3.2 (1.38, 7.50)		4.2 (2.29, 7.56)
P-value vs. placebo[b]		<.0001		0.0052		<.0001
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		31.1 (17.48, 44.74)		20.7 (6.56, 34.75)		26.1 (16.22, 35.91)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; CI: confidence interval. TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no). In addition, the pooled analysis was also adjusted by study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: The threshold value is based on minimum important difference (MID). Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 24 were considered as non-responders, and participants with missing data at Week 24 were considered as non-responders.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_m_pas15_w24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:13)

3.2.4　痒疹活動性の評価に対する治療効果

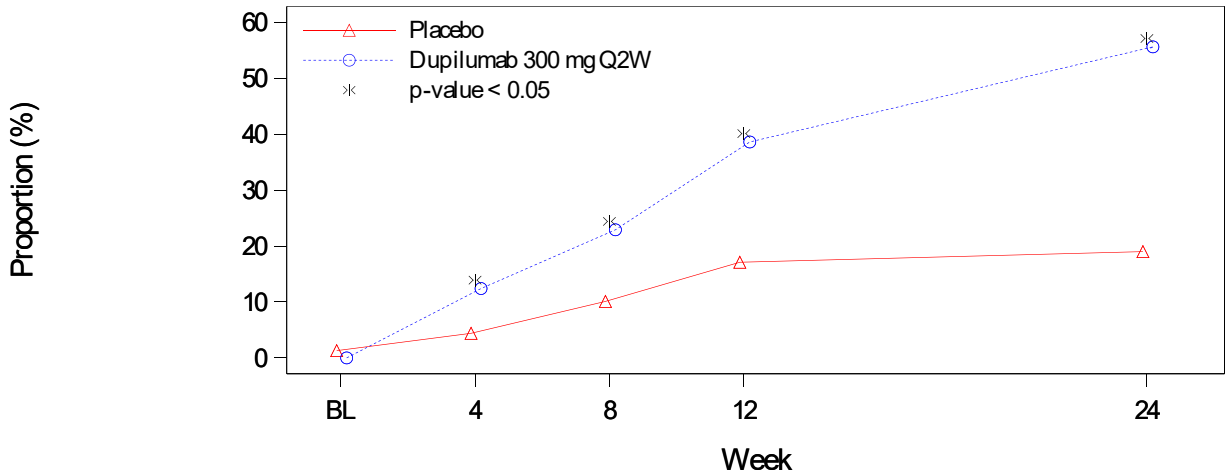
3.2.4.1　IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の経時推移

両試験及び併合 ITT 集団において、ほとんどの被験者はベースラインの IGA PN-A スコアが 3（中等度：結節の多く［26%～75%］に掻破痕又は痂皮がある）又は 4（重度：結節の大部分［76%～100%］に掻破痕又は痂皮がある）であり、中等度及び重度の被験者の割合は投与群間で均衡していた（表 7）。

両試験では、IGA PN-A スコアが 0（消失：結節に掻破痕又は痂皮がない）又は 1（ほぼ消失：ごく僅かな結節に掻破痕又は痂皮がある）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上昇した。EFC16460 試験では Week 12 から、EFC16459 試験では Week 8 から上昇が見られ、Week 24 でも治療効果は維持されていた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.3.2.3]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.3.2.4]）。

併合 ITT 集団において、IGAPN-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、KM 曲線に示すように、デュピルマブ群及びプラセボ群の曲線の明らかな分離が Week 4 という早期から見られた（デュピルマブ群：12.4%、プラセボ群：4.4%、名目上の p = 0.0293）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（デュピルマブ群：55.6%、プラセボ群：19.0%、名目上の p < 0.0001）（図 11 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.5.1]）。

図 11 - 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

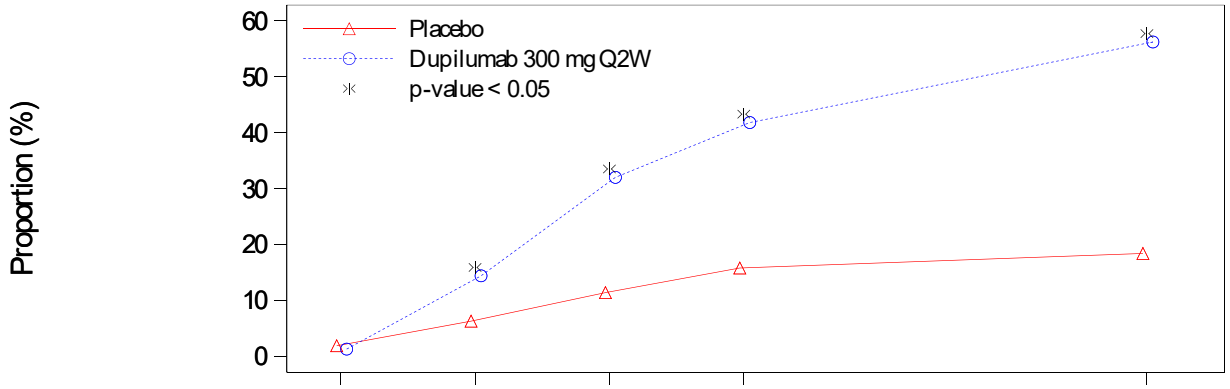
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_igapna_bywk24_i_g_i.rtf (28FEB2022 8:11)

3.2.4.2　治癒皮膚病変 75%以上（改変版 PAS の項目 5b で測定）を達成した被験者の割合

両試験において、治癒皮膚病変 75%以上（改変版 PAS の項目 5b で測定）を達成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く、EFC16460 試験では Week 8 から、EFC16459 試験では Week 4 から差が認められた。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.4.1]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.4.1]）。

併合 ITT 集団において、ベースライン時に治癒皮膚病変が 75%以上（改変版 PAS の項目 5b により測定）であった被験者の割合は、デュピルマブ群（1.3%）及びプラセボ群（1.9%）でともに低く、同程度であった。治験薬投与後に治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く、Week 4 という早期から差が認められた（デュピルマブ群：14.4%、プラセボ群：6.3%、名目上の p = 0.0294）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、Week 12 及び Week 24 で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差が最大となった（デュピルマブ群：56.2%、プラセボ群：18.4%、名目上の p < 0.0001）（図 12 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.1]）。

図 12 - 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)

3.2.5 生活の質の評価項目

3.2.5.1 DLQI の評価項目

3.2.5.1.1 Week 24 までの DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時推移

両試験において、ベースラインの DLQI スコアの平均値はデュピルマブ群とプラセボ群で類似しており（EFC16460 試験：デュピルマブ群 18.15 及びプラセボ群 18.23、EFC16459 試験：デュピルマブ群 17.81 及びプラセボ群 15.68）、HRQoL 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 12 及び Week 24 までの DLQI スコアの減少が認められ、HRQoL が改善した。

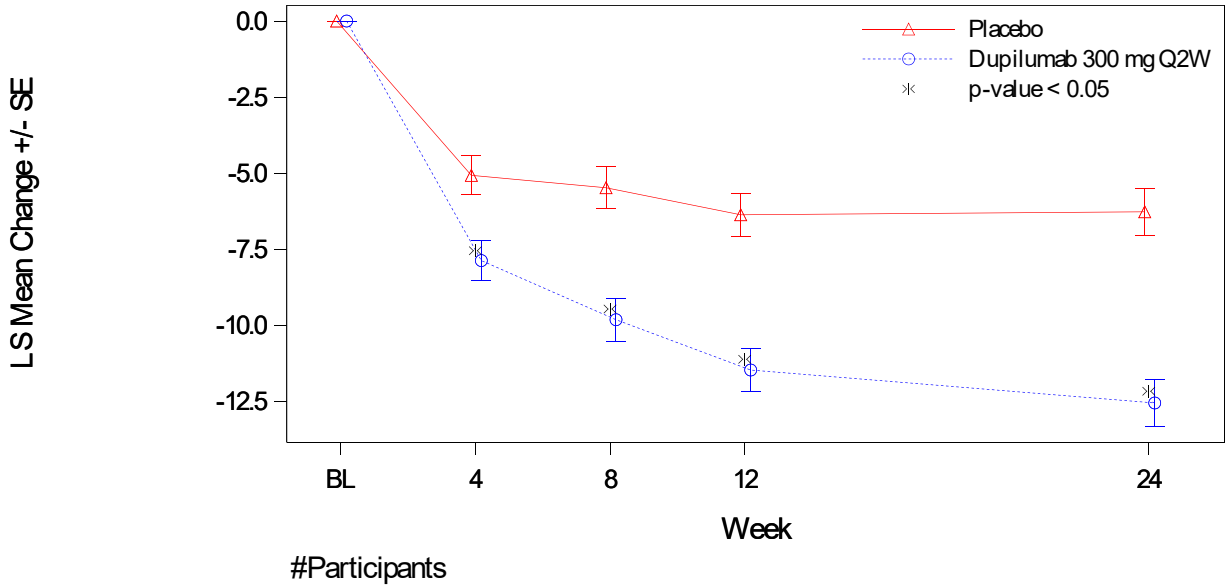
- Week 12 の DLQI スコアのベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は、EFC16460 試験で−5.02（95% CI：−6.96, −3.09）（名目上の $p < 0.0001$）、EFC16459 試験で−5.27（95% CI：−7.13, −3.41）（名目上の $p < 0.0001$）であった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.6.1]）。
- Week 24 における DLQI スコアのベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は、EFC16460 試験で−6.39（95% CI：−8.42, −4.36）、EFC16459 試験で−6.19（95% CI：−8.34, −4.05）であった。両試験とも、群間差は統計的に有意であった（$p < 0.0001$）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.6.2]）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められた。ベースラインの DLQI スコアの平均値は両投与群間で同程度であり（デュピルマブ群：17.99、プラセボ群：17.01）、HRQoL 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 12 及び Week 24 までの DLQI スコアの減少が認められ、HRQoL が改善した。

- Week 12 の DLQI スコアのベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボとの差は−5.11（95% CI：−6.43, −3.78、名目上の $p < 0.0001$）であった。
- Week 24 の DLQI スコアのベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボとの差は−6.29（95% CI：−7.75, −4.83、名目上の $p < 0.0001$）であった。

治療効果は Week 4 という早期から速やかに発現した（名目上の $p < 0.0001$）。以降の治験薬投与期間を通して治療効果は増大し、Week 24 に群間差が最大となった（図 13）。

図 13 - LS mean change from baseline in HRQoL as measured by DLQI by visit up to Week 24 - Pooled ITT population



#Participants					
Placebo	156	156	156	156	156
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_dlqi_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 10:57)

3.2.5.2 HADS の評価項目

3.2.5.2.1 HADS 総スコアのベースラインから Week 24 までの変化量

両試験において、ベースラインの HADS 総スコアの平均値はデュピルマブ群とプラセボ群の投与群間で類似していた（EFC16460 試験：デュピルマブ群 16.21 及びプラセボ群 15.86、EFC16459 試験：デュピルマブ群 14.48 及びプラセボ群 14.35）。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（多重性の調整あり）において改善（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、EFC16460 試験では−2.96（95% CI：−4.73, −1.19）で名目上有意であり（名目上の p = 0.0010）、EFC16459 試験では−2.60（95% CI：−4.52, −0.67）で統計的に有意であった（p = 0.0082）。両試験とも、不安（HADS-A）及び抑うつ（HADS-D）のサブスコアのいずれにおいても、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が認められた（表 21）。

併合 ITT 集団において、ベースラインの HADS 総スコアの平均値は投与群間で類似していた（デュピルマブ群：15.36、プラセボ群：15.13）。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有意な改善（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−2.65（95% CI: −3.96, −1.34）であった（名目上の $p < 0.0001$）。不安（HADS-A）及び抑うつ（HADS-D）のサブスコアのいずれにおいても、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が認められた（表 21）。

表 21 - Change from baseline in HADS scores at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

HADS	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
HADS total score						
Baseline						
Number	81	78	75	75	156	153
Mean (SD)	15.86 (8.41)	16.21 (7.65)	14.35 (7.99)	14.48 (8.18)	15.13 (8.22)	15.36 (7.94)
Median	16.00	16.00	15.00	14.00	15.00	15.00
Q1 ; Q3	9.00 ; 22.00	11.00 ; 20.00	9.00 ; 19.00	8.00 ; 20.00	9.00 ; 20.00	9.00 ; 20.00
Min ; Max	1.0 ; 37.0	1.0 ; 34.0	0.0 ; 34.0	0.0 ; 35.0	0.0 ; 37.0	0.0 ; 35.0
Week 24						
Number	76	77	69	75	145	152
Mean (SD)	13.36 (7.77)	11.22 (7.85)	11.70 (8.66)	9.47 (6.78)	12.57 (8.22)	10.36 (7.37)
Median	12.00	9.00	12.00	9.00	12.00	9.00
Q1 ; Q3	7.00 ; 20.00	5.00 ; 17.00	4.00 ; 17.00	3.00 ; 15.00	6.00 ; 18.00	5.00 ; 15.00
Min ; Max	0.0 ; 32.0	0.0 ; 33.0	0.0 ; 36.0	0.0 ; 28.0	0.0 ; 36.0	0.0 ; 33.0
Change from baseline						
Number (observed/imputed)	75 (50/25)	77 (68/9)	69 (47/22)	75 (67/8)	144 (97/47)	152 (135/17)
Mean (SD)	-2.31 (6.10)	-4.99 (6.18)	-2.30 (5.87)	-5.01 (7.37)	-2.31 (5.97)	-5.00 (6.77)
Median	-1.00	-5.00	0.00	-4.00	-0.50	-4.00
Q1 ; Q3	-4.00 ; 0.00	-8.00 ; 0.00	-4.00 ; 0.00	-8.00 ; 0.00	-4.00 ; 0.00	-8.00 ; 0.00
Min ; Max	-27.0 ; 15.0	-22.0 ; 11.0	-17.0 ; 16.0	-27.0 ; 7.0	-27.0 ; 16.0	-27.0 ; 11.0
LS Mean (SE)[a]	-2.59 (1.03)	-5.55 (1.06)	-2.02 (0.94)	-4.62 (0.93)	-2.39 (0.70)	-5.04 (0.70)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-2.96 (-4.73, -1.19)		-2.60 (-4.52, -0.67)		-2.65 (-3.96, -1.34)
P-value vs. placebo[a]		0.0010		0.0082		<.0001

HADS	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Anxiety (HADS-A)						
Baseline						
Number	81	78	75	75	156	153
Mean (SD)	9.48 (5.05)	9.28 (4.21)	8.32 (4.62)	8.47 (5.22)	8.92 (4.87)	8.88 (4.74)
Median	9.00	9.00	8.00	8.00	8.50	8.00
Q1 ; Q3	6.00 ; 13.00	6.00 ; 12.00	5.00 ; 11.00	4.00 ; 13.00	5.50 ; 12.00	6.00 ; 12.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	1.0 ; 19.0	0.0 ; 19.0	0.0 ; 19.0	0.0 ; 21.0	0.0 ; 19.0
Week 24						
Number	76	77	69	75	145	152
Mean (SD)	7.68 (4.64)	6.42 (4.38)	6.64 (4.79)	5.37 (4.16)	7.19 (4.73)	5.90 (4.29)
Median	7.00	6.00	7.00	6.00	7.00	6.00
Q1 ; Q3	4.00 ; 11.00	3.00 ; 8.00	3.00 ; 10.00	2.00 ; 8.00	4.00 ; 10.00	2.00 ; 8.00
Min ; Max	0.0 ; 18.0	0.0 ; 18.0	0.0 ; 19.0	0.0 ; 16.0	0.0 ; 19.0	0.0 ; 18.0
Change from baseline						
Number (observed/imputed)	75 (50/25)	77 (68/9)	69 (47/22)	75 (67/8)	144 (97/47)	152 (135/17)
Mean (SD)	-1.64 (3.76)	-2.86 (3.76)	-1.48 (3.73)	-3.09 (4.41)	-1.56 (3.73)	-2.97 (4.08)
Median	-1.00	-3.00	-1.00	-2.00	-1.00	-3.00
Q1 ; Q3	-3.00 ; 0.00	-5.00 ; -1.00	-3.00 ; 0.00	-5.00 ; 0.00	-3.00 ; 0.00	-5.00 ; 0.00
Min ; Max	-14.0 ; 8.0	-12.0 ; 6.0	-12.0 ; 11.0	-16.0 ; 5.0	-14.0 ; 11.0	-16.0 ; 6.0
LS Mean (SE)[a]	-1.96 (0.63)	-3.34 (0.65)	-1.15 (0.56)	-2.67 (0.55)	-1.56 (0.42)	-2.98 (0.42)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.38 (-2.46, -0.30)		-1.52 (-2.66, -0.39)		-1.42 (-2.20, -0.64)
P-value vs. placebo[a]		0.0122		0.0084		0.0004
Depression (HADS-D)						
Baseline						
Number	81	78	75	75	156	153
Mean (SD)	6.38 (4.01)	6.92 (3.99)	6.03 (4.10)	6.01 (3.78)	6.21 (4.04)	6.48 (3.90)
Median	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
Q1 ; Q3	3.00 ; 9.00	4.00 ; 10.00	3.00 ; 9.00	3.00 ; 9.00	3.00 ; 9.00	4.00 ; 9.00

HADS	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Min ; Max	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 16.0	0.0 ; 17.0	0.0 ; 17.0
Week 24						
Number	76	77	69	75	145	152
Mean (SD)	5.67 (3.82)	4.81 (4.09)	5.07 (4.53)	4.09 (3.32)	5.39 (4.17)	4.45 (3.73)
Median	5.00	4.00	4.00	3.00	5.00	4.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 9.00	2.00 ; 7.00	1.00 ; 8.00	1.00 ; 6.00	2.00 ; 9.00	1.00 ; 7.00
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 18.0	0.0 ; 19.0	0.0 ; 12.0	0.0 ; 19.0	0.0 ; 18.0
Change from baseline						
Number (observed/imputed)	75 (50/25)	77 (68/9)	69 (47/22)	75 (67/8)	144 (97/47)	152 (135/17)
Mean (SD)	-0.67 (3.06)	-2.13 (3.17)	-0.81 (2.88)	-1.92 (3.60)	-0.74 (2.96)	-2.03 (3.38)
Median	0.00	-1.00	0.00	-1.00	0.00	-1.00
Q1 ; Q3	-2.00 ; 1.00	-4.00 ; 0.00	-3.00 ; 0.00	-4.00 ; 0.00	-2.00 ; 0.00	-4.00 ; 0.00
Min ; Max	-13.0 ; 7.0	-12.0 ; 6.0	-7.0 ; 7.0	-11.0 ; 5.0	-13.0 ; 7.0	-12.0 ; 6.0
LS Mean (SE)[a]	-0.58 (0.52)	-2.14 (0.54)	-0.86 (0.48)	-1.92 (0.47)	-0.81 (0.36)	-2.03 (0.36)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.56 (-2.46, -0.65)		-1.06 (-2.03, -0.08)		-1.22 (-1.89, -0.55)
P-value vs. placebo[a]		0.0008		0.0335		0.0004

HADS: hospital anxiety and depression scale; LS: least squares; CI: confidence interval; WOCF: worst observation carried forward; MI: multiple imputation; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no) as covariates. In addition, the pooled analysis also used study indicator (EFC16459 or EFC16460) as an extra covariate.

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, and other missing data were imputed by MI.

Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_anc_hads1_side_w24_i_t_i.rtf (28FEB2022 11:21)

3.2.5.2.2 HADS-A 及び HADS-D サブスケールで評価した不安及び抑うつの変化

確立された文献(62)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状態を表す異常スコアの最小カットオフスコア（被験者内）として推奨されている。

併合 ITT 集団において、ベースラインの HADS-A サブスケールスコアが 8 以上の被験者のうち、HADS-A スコア 8 未満を達成した被験者の割合は、Week 12 からデュピルマブ群（45.1%）の方がプラセボ群（27.5%）よりも高くなり、Week 24 ではデュピルマブ群（51.6%）とプラセボ群（23.1%）の差が拡大した（名目上の p = 0.0001）（表 22）。

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、HADS-D スコア 8 未満を達成した被験者の割合は、Week 24 でのみデュピルマブ群（53.6%）の方がプラセボ群（25.4%）よりも高かった（名目上の p = 0.0014）（表 23）。

表 22 - Proportion of participants with HADS anxiety subscale <8 over time up to Week 24 among the participants with baseline score >=8 - Pooled ITT population

	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Imputed non-responder n (%)	RRD (%) for dupilumab vs. placebo (95% CI)[a]	OR (95% CI) for dupilumab vs. placebo[a]	P-value vs. placebo[b]
Baseline						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=91)	0	91 (100)				
Placebo (N=91)	0	91 (100)				
Week 12						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=91)	41 (45.1)	50 (54.9)	7 (7.7)	17.3 (2.40, 32.24)	2.2 (1.08, 4.28)	0.0257
Placebo (N=91)	25 (27.5)	66 (72.5)	18 (19.8)			
Week 24						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=91)	47 (51.6)	44 (48.4)	13 (14.3)	31.6 (16.78, 46.46)	3.8 (1.90, 7.64)	0.0001
Placebo (N=91)	21 (23.1)	70 (76.9)	36 (39.6)			

Responder: a participant with HADS anxiety subscale <8 at the visit and >=8 at baseline; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; DLQI: dermatology life quality index; CI: confidence interval; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region, baseline anti-depressant use (yes or no) and study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before each timepoint were considered as non-responders, and participants with missing data at each timepoint were considered as non-responders up to Week 24.

Percentages are calculated based on participants with HADS anxiety subscale >=8 at baseline from Pooled ITT population.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE PN 2021/REPORT/PGM/eff resp bywk i t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_hada_bywk24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:09)

表 23 - Proportion of participants with HADS depression subscale <8 among over time up to Week 24 among the participants with baseline score >=8 - Pooled ITT population

	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Imputed non-responder n (%)	RRD (%) for dupilumab vs. placebo (95% CI)[a]	OR (95% CI) for dupilumab vs. placebo[a]	P-value vs. placebo[b]
Baseline						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=56)	0	56 (100)				
Placebo (N=59)	0	59 (100)				
Week 12						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=56)	29 (51.8)	27 (48.2)	3 (5.4)	17.5 (-1.82, 36.75)	2.1 (0.90, 5.08)	0.0826
Placebo (N=59)	21 (35.6)	38 (64.4)	14 (23.7)			
Week 24						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=56)	30 (53.6)	26 (46.4)	6 (10.7)	33.3 (15.27, 51.33)	4.8 (1.75, 12.93)	0.0014
Placebo (N=59)	15 (25.4)	44 (74.6)	26 (44.1)			

Responder: a participant with HADS depression subscale <8 at the visit and >=8 at baseline; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; DLQI: dermatology life quality index; CI: confidence interval; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator

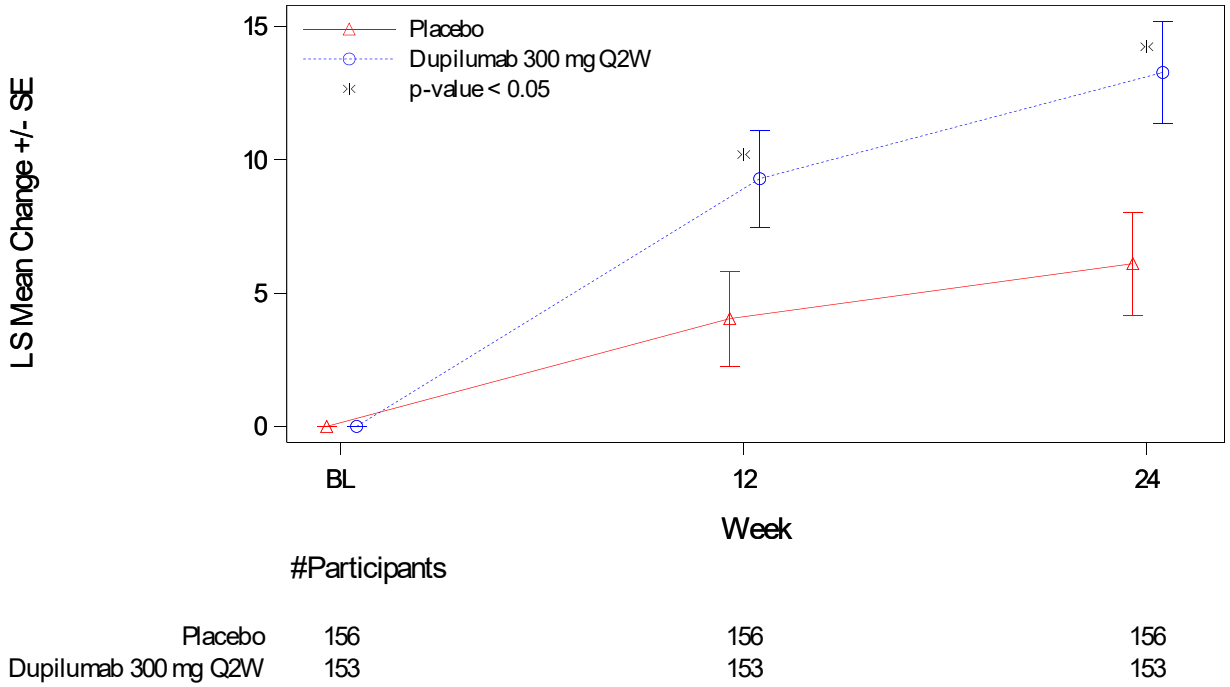
b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region, baseline anti-depressant use (yes or no) and study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before each timepoint were considered as non-responders, and participants with missing data at each timepoint were considered as non-responders up to Week 24.
Percentages are calculated based on participants with HADS depression subscale >=8 at baseline from Pooled ITT population.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_hadd_bywk24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:10)

3.2.5.3 全般的な HRQoL の評価項目（EQ-5D VAS 及び EQ-5D-5L Single Index スコア）

併合 ITT 集団において、EQ-5D-VAS（0［想像しうる最悪の健康状態］～100［想像しうる最高の健康状態］の垂直スケールを用いた被験者の自己評価による健康状態）の解析の結果、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して名目上有意な改善が Week 12 及び Week 24 で認められた。デュピルマブ群の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、Week 12 で 5.24（95% CI：1.84, 8.65）（名目上の p = 0.0025）、及び Week 24 で 7.17（95% CI：3.53, 10.80）（名目上の p = 0.0001）であった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.8.1]及び図 14）。

図 14 - LS mean change from baseline in EQ-5D visual analog scale 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_eq5dvas_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 10:58)

併合 ITT 集団では、EQ-5D-5L Single Index スコアで評価した被験者の自己評価による健康状態において、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して名目上有意な改善が Week 12 及び Week 24 で認められた。デュピルマブ群の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、Week 12 で 0.04（95% CI：0.00, 0.08）（名目上の p = 0.0489）、及び Week 24 で 0.06（95% CI：0.01, 0.10）（名目上の p = 0.0102）であった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.8.1]及び[Appendix 4.8.2]）。

3.2.5.4 結節性痒疹の重症度及び状態の変化に関する患者の全般印象評価（PGIS 及び PGIC）

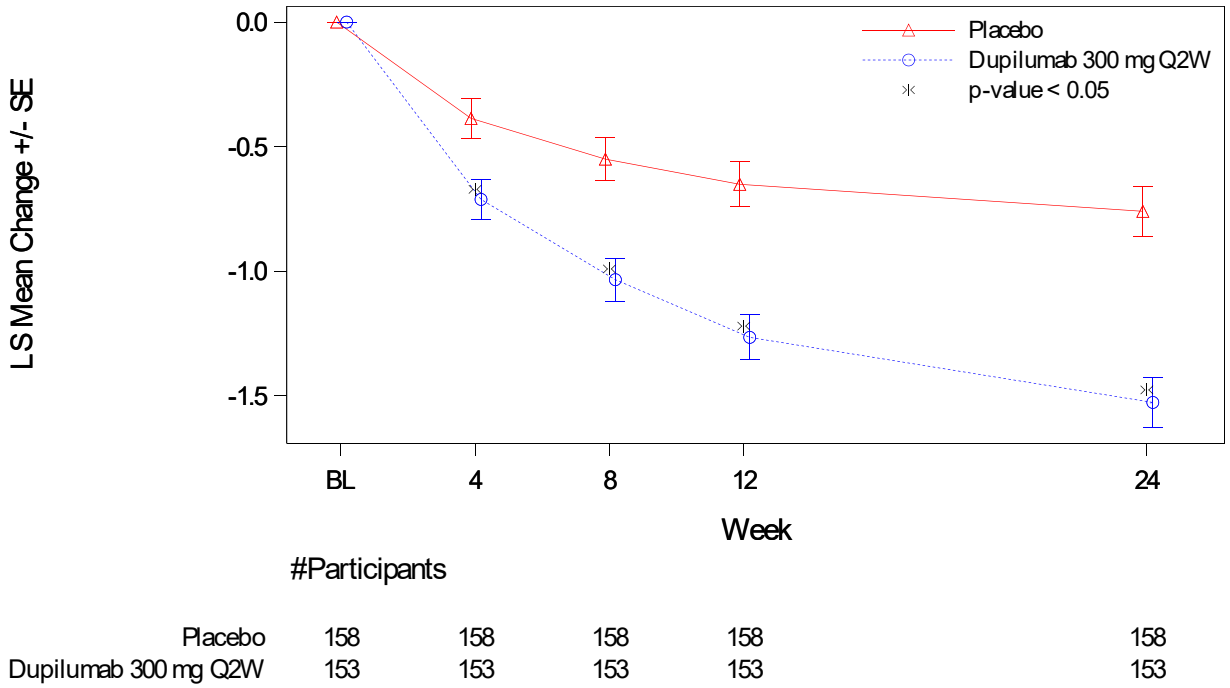
PGIS のベースラインからの変化量の経時推移

併合 ITT 集団において、ベースラインの PGIS スコアの平均値は、投与群間で類似していた（デュピルマブ群：3.71、プラセボ群：3.65）。PGIS は、過去 1 週間の疾患の重症度を 4 段階スケール（1：なし、2：軽度、3：中等度、4：重度）で被験者自身が評価した。その結果、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で明らかな改善が Week 24 まで経時的に認められた（図 15）。

プラセボ群と比較してデュピルマブ群での PGIS の著明な減少（改善）は、Week 4 という早期から差が認められた（調整平均のプラセボとの差：−0.33［95% CI：−0.48, −0.18］、名目上の p < 0.0001）。

以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、Week 12 及び Week 24 で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.9.5]）。

図 15 - LS mean change from baseline in PGIS 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_ancova_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_pgis_a24_i_g_i.rtf (28FEB2022 10:59)

PGIS スコアが「なし」又は「軽度」である被験者の割合

併合 ITT 集団において、疾患の重症度が「なし」又は「軽度」に分類され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、Week 4 という早期に差が認められた（デュピルマブ群：20.3%、プラセボ群：8.9%、名目上の p = 0.0049）。デュピルマブ群ではこれらの被験者の割合はこれ以降の Week 12 及び Week 24 を含む各評価時点を通して漸増し、プラセボ群に対する有意性が維持された（Week 12：デュピルマブ群 51.6%及びプラセボ群 22.2%［名目上の p < 0.0001］、Week 24：デュピルマブ群 61.4%及びプラセボ群 24.1%［名目上の p < 0.0001］）（表 24）。

表 24 - Proportion of participants with PGIS score of 'none' or 'mild' by visit up to Week 24 - Pooled ITT population

	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Imputed non-responder n (%)	RRD (%) for dupilumab vs. placebo (95% CI)[a]	OR (95% CI) for dupilumab vs. placebo[a]	P-value vs. placebo[b]
Baseline						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	3 (2.0)	150 (98.0)				
Placebo (N=158)	1 (0.6)	157 (99.4)				
Week 4						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	31 (20.3)	122 (79.7)	6 (3.9)	11.3 (3.60, 18.93)	3.0 (1.37, 6.46)	0.0049
Placebo (N=158)	14 (8.9)	144 (91.1)	18 (11.4)			
Week 8						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	57 (37.3)	96 (62.7)	10 (6.5)	23.0 (13.32, 32.67)	3.7 (2.02, 6.87)	<.0001
Placebo (N=158)	26 (16.5)	132 (83.5)	34 (21.5)			
Week 12						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	79 (51.6)	74 (48.4)	10 (6.5)	32.9 (22.82, 43.01)	5.2 (2.87, 9.39)	<.0001
Placebo (N=158)	35 (22.2)	123 (77.8)	37 (23.4)			
Week 24						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	94 (61.4)	59 (38.6)	18 (11.8)	39.6 (28.78, 50.44)	5.1 (2.97, 8.76)	<.0001
Placebo (N=158)	38 (24.1)	120 (75.9)	60 (38.0)			

CMH: Cochran-Mantel Haenszel, Responder: a participant with PGIS score of "none" or "mild".

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region, baseline anti-depressant use (yes or no) and study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before each timepoint were considered as non-responders, and participants with missing data at each timepoint were considered as non-responders.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_pgis_mil_bywk24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:10)

PGIC

PGIC は、治験薬投与開始後の全般的な疾患状態の変化を 7 段階スケール（0：非常に改善、1：かなり改善、2：少し改善、3：変化なし、4：少し悪化、5：かなり悪化、6：非常に悪化）で被験者自身が評価した。

併合 ITT 集団において、PGIC スコアが 0（非常に改善）又は 1（かなり改善）であっ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く、Week 4 という早期から差が認められた（デュピルマブ群：37.3%、プラセボ群：13.9%、名目上の $p < 0.0001$）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通し

て治療効果は漸増し、Week 12 及び Week 24 で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（デュピルマブ群：74.5%、プラセボ群：32.9%、名目上の $p < 0.0001$）（表 25）。

表 25 - Proportion of participants with PGIC score of 'very much better' or 'moderately better' by visit up to Week 24 - Pooled ITT population

	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Imputed non-responder n (%)	RRD (%) for dupilumab vs. placebo (95% CI)[a]	OR (95% CI) for dupilumab vs. placebo[a]	P-value vs. placebo[b]
Week 4						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	57 (37.3)	96 (62.7)	6 (3.9)	26.2 (16.72, 35.78)	4.7 (2.48, 8.76)	<.0001
Placebo (N=158)	22 (13.9)	136 (86.1)	18 (11.4)			
Week 8						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	85 (55.6)	68 (44.4)	10 (6.5)	25.7 (15.07, 36.31)	3.3 (1.94, 5.59)	<.0001
Placebo (N=158)	48 (30.4)	110 (69.6)	34 (21.5)			
Week 12						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	104 (68.0)	49 (32.0)	10 (6.5)	33.7 (23.35, 44.04)	4.8 (2.78, 8.38)	<.0001
Placebo (N=158)	60 (38.0)	98 (62.0)	37 (23.4)			
Week 24						
Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)	114 (74.5)	39 (25.5)	18 (11.8)	43.9 (33.89, 53.87)	8.0 (4.43, 14.29)	<.0001
Placebo (N=158)	52 (32.9)	106 (67.1)	60 (38.0)			

Responder: a participant with PGIC score of "very much better" or "moderately better"; CMH: Cochran-Mantel Haenszel, PGIC: patient global impression of change; CI: confidence interval; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region, baseline anti-depressant use (yes or no) and study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before each timepoint were considered as non-responders, and participants with missing data at each timepoint were considered as non-responders.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_bywk_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_pgic_mod_bywk24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:10)

3.2.6 PN に関連する皮膚疼痛及び睡眠の質の低下

3.2.6.1 皮膚疼痛 NRS のベースラインからの変化量

3.2.6.1.1 皮膚疼痛 NRS のベースラインから Week 24 までの変化量（多重性の調整あり）

両試験とも、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とプラセボ群で類似していた（EFC16460 試験：デュピルマブ群 7.32 及びプラセボ群 7.15、EFC16459 試験：デュピルマブ群 7.17 及びプラセボ群 7.16）。両試験とも、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 までの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均において統計的に有意な改善（減少）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、EFC16460 試験で−1.61（95% CI：−2.49, −0.73）（p = 0.0003）、EFC16459 試験で−2.17（95% CI：−3.07, −1.28）（p < 0.0001）であり、両試験とも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（表 26 及び Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められた。併合 ITT 集団において、皮膚疼痛 NRS スコアの週平均は、ベースライン（デュピルマブ群の平均値：7.25、プラセボ群の平均値：7.16）から Week 24 までにプラセボ群と比較してデュピルマブ群で減少（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−1.87（95% CI：−2.50, −1.25）（名目上の p < 0.0001）であり、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（表 26）。

表 26 - Change from baseline in Skin Pain-NRS at Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

Skin Pain-NRS	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=78)	Placebo (N=76)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Baseline						
Number	82	78	76	75	158	153
Mean (SD)	7.15 (2.46)	7.32 (2.43)	7.16 (2.25)	7.17 (2.49)	7.16 (2.35)	7.25 (2.45)
Median	7.71	8.00	7.85	7.86	7.77	7.86
Q1 ; Q3	6.50 ; 8.71	6.67 ; 9.00	6.56 ; 8.57	6.71 ; 8.86	6.50 ; 8.67	6.71 ; 8.86
Min ; Max	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0
Week 24						
Number	74	76	66	75	140	151
Mean (SD)	5.45 (3.26)	3.85 (3.08)	4.96 (3.23)	2.95 (2.82)	5.22 (3.24)	3.40 (2.98)
Median	6.00	3.29	4.93	2.00	5.27	2.80
Q1 ; Q3	2.29 ; 8.25	1.00 ; 6.86	2.00 ; 8.00	0.25 ; 5.33	2.24 ; 8.14	1.00 ; 6.00
Min ; Max	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0
Change from baseline						
Number (observed/imputed)	74 (49/25)	76 (66/10)	66 (44/22)	75 (67/8)	140 (93/47)	151 (133/18)
Mean (SD)	-1.73 (3.02)	-3.47 (2.93)	-2.13 (3.08)	-4.22 (2.94)	-1.92 (3.05)	-3.84 (2.95)
Median	-0.86	-3.59	-1.00	-4.14	-0.93	-4.00
Q1 ; Q3	-3.71 ; 0.26	-5.99 ; -0.72	-4.24 ; 0.20	-7.00 ; -1.81	-3.79 ; 0.23	-6.43 ; -1.00
Min ; Max	-9.6 ; 3.2	-10.0 ; 2.0	-9.3 ; 2.3	-9.0 ; 0.8	-9.6 ; 3.2	-10.0 ; 2.0
LS Mean (SE)[a]	-2.74 (0.51)	-4.35 (0.53)	-2.16 (0.44)	-4.33 (0.43)	-2.41 (0.33)	-4.28 (0.33)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.61 (-2.49, -0.73)		-2.17 (-3.07, -1.28)		-1.87 (-2.50, -1.25)
P-value vs. placebo[a]		0.0003		<.0001		<.0001

Skin Pain-NRS: skin pain numeric rating scale; LS: least squares; CI: confidence interval; WOCF: worst observation carried forward; MI: multiple imputation; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no) as covariates. In addition, the pooled analysis also used study indicator (EFC16459 or EFC16460) as an extra covariate.

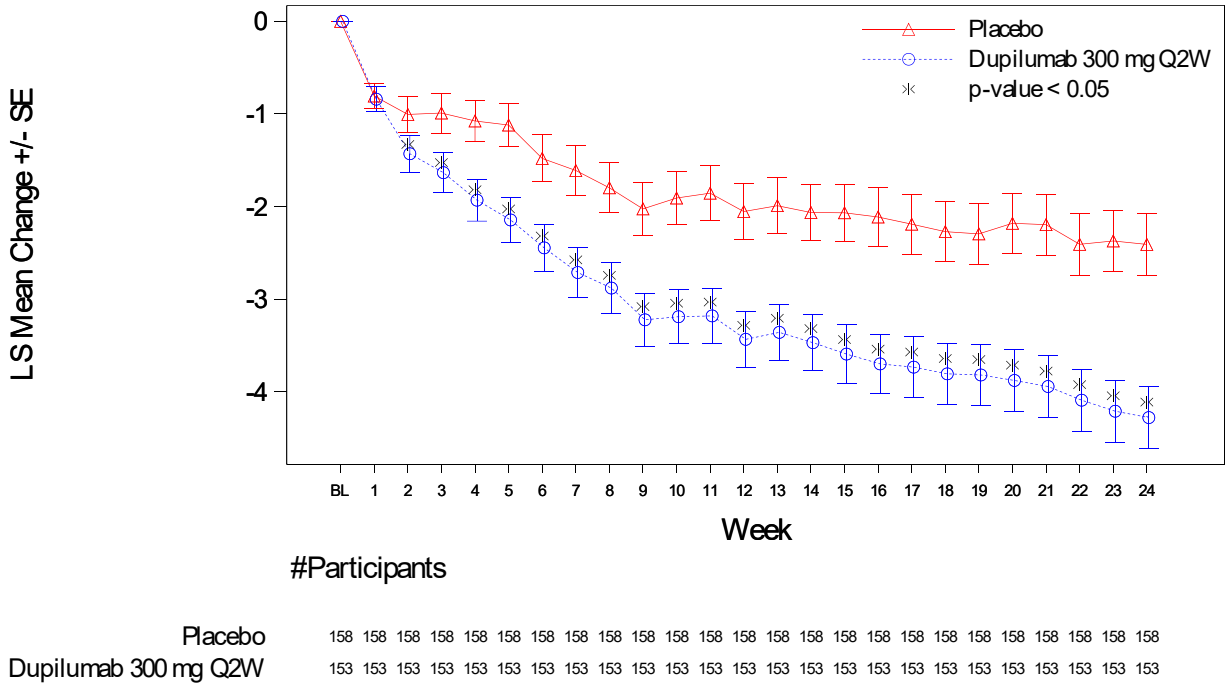
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post the select prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF, and other missing data were imputed by MI.
Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_side_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_anc_pain1_side_w24_i_t_i.rtf (28FEB2022 11:22)

3.2.6.1.2 皮膚疼痛 NRS の変化量の Week 24 までの経時推移

両試験において、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の経時的な減少が、EFC16460 試験では Week 7、EFC16459 試験では Week 3 という早期から認められた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.1.3.4.2]及び Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.1.3.4.2]）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、週次の全評価時点で名目上の有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった。臨床的に意義のある差（閾値である 1.5 を超える差）は EFC16460 試験では Week 23 以降、EFC16459 試験では Week 10 以降に認められた（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。

併合 ITT 集団において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で皮膚疼痛 NRS スコアの週平均は経時的に減少し、Week 2 という早期から改善が認められた（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：−0.42［95% CI：−0.80, −0.05］、名目上の p = 0.0259）。以降、24 週間の治験薬投与期間を通して治療効果は漸増し、週次の全評価時点で有意性を維持したまま、Week 24 で群間差は最大となった（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：−1.87［95% CI：−2.50, −1.25］、名目上の p < 0.0001）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.12.6]及び図 16）。臨床的に意義のある差（閾値である 1.5 を超える差）は Week 15 以降に認められた（Module 5.3.5.4 COA dossier - PN）。

図 16 - 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)

3.2.6.1.3 ベースラインから Week 24 までに皮膚疼痛 NRS が 4 点以上減少した被験者の割合（事後解析）

1.2.3.1 項に記載した心理測定的な解析に基づき、皮膚疼痛 NRS に対する被験者内の臨床的に意義のある閾値は 4.0 とした。

両試験では、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 $p = 0.0003$］）（表 27）。

併合 ITT 集団においても同様の結果が認められた。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（49.7%）の方がプラセボ群（20.9%）よりも高かった（名目上の $p < 0.0001$）（表 27）。

表 27 - Proportion of participants with Skin Pain-NRS reduction by >=4 points from baseline to Week 24 - ITT population from EFC16460 and EFC16459 and Pooled ITT population

	EFC16460		EFC16459		Pooled Data	
	Placebo (N=82) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=78) n (%)**	**Placebo (N=76) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75) n (%)**	**Placebo (N=158) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153) n (%)**
Skin Pain-NRS reduction by ≥4 points from baseline to Week 24						
Responder	16 (19.5)	37 (47.4)	17 (22.4)	39 (52.0)	33 (20.9)	76 (49.7)
Non-responder	66 (80.5)	41 (52.6)	59 (77.6)	36 (48.0)	125 (79.1)	77 (50.3)
Imputed non-responder	33 (40.2)	12 (15.4)	32 (42.1)	8 (10.7)	65 (41.1)	20 (13.1)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		6.3 (2.67, 14.91)		4.0 (1.81, 8.74)		4.9 (2.77, 8.83)
P-value vs. placebo[b]		<.0001		0.0003		<.0001
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		36.2 (22.32, 50.09)		30.6 (15.19, 45.94)		33.5 (23.14, 43.82)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; Skin Pain-NRS: skin pain numeric rating scale; CI: confidence interval. TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no). In addition, the pooled analysis was also adjusted by study indicator (EFC16459 or EFC16460).

Note: The threshold value is based on minimum important difference (MID). Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 24 were considered as non-responders, and participants with missing data at Week 24 were considered as non-responders.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_m_pain4_w24_i_t_i.rtf (28FEB2022 8:13)

3.2.6.2 睡眠 NRS のベースラインからの変化量

3.2.6.2.1 睡眠 NRS のベースラインから Week 24 までの変化量

両試験では、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とプラセボ群で類似していた（EFC16460 試験：デュピルマブ群 4.37 及びプラセボ群 4.20、EFC16459 試験：デュピルマブ群 4.39 及びプラセボ群 4.25）。

EFC16460 試験では、ベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS スコアの週平均で評価した被験者の睡眠の質において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で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（表 13）。

EFC16459 試験では、ベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS スコアの週平均において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意な増加（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 1.44（95% CI：0.75, 2.13）であった（名目上の $p < 0.0001$）（表 13）。

併合 ITT 集団では、ベースラインの睡眠 NRS スコアの週平均は投与群間で類似していた（デュピルマブ群：4.38、プラセボ群：4.22）。ベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS スコアの週平均において、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で名目上有意な増加（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：0.99［95% CI：0.47, 1.50］、名目上の $p = 0.0002$）（表 13）。

3.2.7 有効性に影響を及ぼす可能性のある併用禁止薬／療法又は救済薬の使用

Week 24 までの併用救済薬の使用

併合 ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間を通して、合計 47 名（デュピルマブ群：11 名［7.2%］、プラセボ群：36 名［22.8%］）が併用救済薬を使用した。このうち 45 名（デュピルマブ群：11 名［7.2%］、プラセボ群：34 名［21.5%］）が救済薬として high potency 又は superpotent の TCS を使用し、3 名（全てプラセボ群）が救済薬として TCI を使用した（これらの被験者のうち 1 名は TCS と TCI の両方を使用）（表 28）。

表 28 - Concomitant rescue medications that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Number of participants by category and standardized medication name - Pooled ITT population

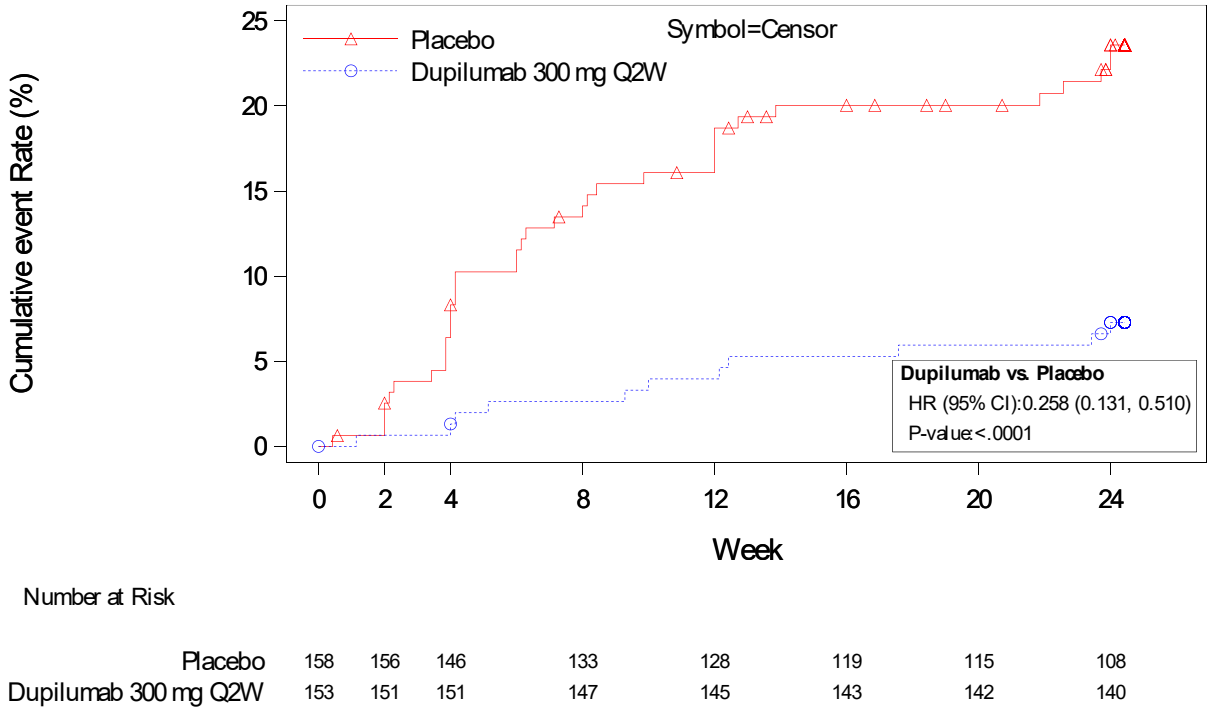
Category Standardized medication n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Any concomitant rescue medications impacting efficacy	36 (22.8)	11 (7.2)
High potency or superpotent TCS	34 (21.5)	11 (7.2)
Clobetasol propionate	20 (12.7)	3 (2.0)
Diflucortolone valerate	2 (1.3)	2 (1.3)
Halometasone	2 (1.3)	2 (1.3)
Betamethasone dipropionate	0	1 (0.7)
Desonide	0	1 (0.7)

Category Standardized medication n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Fluocinonide	1 (0.6)	1 (0.7)
Methylprednisolone aceponate	2 (1.3)	1 (0.7)
Betamethasone butyrate propionate	2 (1.3)	0
Betamethasone dipropionate;calcipotriol	2 (1.3)	0
Betamethasone valerate	1 (0.6)	0
Clobetasol	6 (3.8)	0
Clobetasol propionate;tretinoin	1 (0.6)	0
Desoximetasone	3 (1.9)	0
Dexamethasone valerate	1 (0.6)	0
Diflucortolone valerate;isoconazole nitrate	1 (0.6)	0
Mometasone	2 (1.3)	0
Mometasone furoate	1 (0.6)	0
Prednicarbate	1 (0.6)	0
TCI used for rescue	3 (1.9)	0
Tacrolimus	2 (1.3)	0
Tacrolimus monohydrate	1 (0.6)	0

IMP: Investigational medicinal product, ITT: Intent-to-treat
WHO-DDE 2021 SEPTEMBER 1
n (%) = number and percentage of participants with at least one concomitant medication
Note: Concomitant medications are those the participant used at any time from first IMP intake up last IMP intake + 98 days
Standardized medications are sorted by decreasing frequency in the dupilumab 300mg Q2W group within each category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/dem_rescuecmed_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_rescuecmed_i_t_i.rtf (28FEB2022 3:44)

24 週間の治験薬投与期間を通して、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI による救済治療を必要とした被験者が少なく（デュピルマブ群：11 名［7.2%］、プラセボ群：36 名［22.8%］）（HR：0.258［95% CI：0.131, 0.510］、名目上の $p < 0.0001$）、救済薬の初回使用までの時間が遅延した（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.15.16]）。両投与群の KM 曲線を図 17 に示す（事後解析）。

図 17 - 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



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)

Week 24 までの有効性に影響を及ぼす可能性のある併用禁止薬／療法又は救済薬の使用

24 週間の治験薬投与期間を通して、合計 29 名が併用禁止薬を使用した。このうち 20 名（デュピルマブ群:2名、プラセボ群:18名）は全身性免疫抑制薬／免疫調節薬を使用し、治療失敗となった（表 29）。

なお、プラセボ群の 5 名（3.2%）は治験薬投与を早期中止し、デュピルマブの適応外投与を開始した。

表 29 - Concomitant prohibited medications that potentially impacted efficacy during planned treatment period - Number of participants by category and standardized medication name - Pooled ITT population

Category Standardized medication n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Any concomitant prohibited medications impacting efficacy	22 (13.9)	7 (4.6)
Systemic immunosuppressive/immunomodulating drugs	18 (11.4)	2 (1.3)
Dexamethasone	3 (1.9)	1 (0.7)
Prednisolone	1 (0.6)	1 (0.7)
Ciclosporin	4 (2.5)	0

Category Standardized medication n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)
Hydroxychloroquine sulfate	1 (0.6)	0
Meprednisone	1 (0.6)	0
Methotrexate	1 (0.6)	0
Methylprednisolone	2 (1.3)	0
Prednisone	5 (3.2)	0
Thalidomide	1 (0.6)	0
Triamcinolone acetonide	1 (0.6)	0
Tripterygium spp. total glycoside extract	1 (0.6)	0
Tripterygium wilfordii glycoside extract	1 (0.6)	0
Other monoclonal antibodies (that are biological modifiers)	5 (3.2)	0
Dupilumab	5 (3.2)	0
Naltrexone or other opioid antagonist	0	3 (2.0)
Tramadol hydrochloride	0	2 (1.3)
Paracetamol;tramadol hydrochloride	0	1 (0.7)
Tapentadol hydrochloride	0	1 (0.7)
Gabapentin and pregabalin	0	0
Thalidomide	1 (0.6)	0
Thalidomide	1 (0.6)	0
Paroxetine, fluvoxamine, or other SSRIs[a]	0	0
SNRIs[a]	0	4 (2.6)
Tramadol hydrochloride	0	2 (1.3)
Dextromethorphan hydrobromide	0	1 (0.7)
Dextromethorphan hydrobromide;guaifenesin	0	1 (0.7)
Paracetamol;tramadol hydrochloride	0	1 (0.7)
Amitriptyline or other tricyclic or tetracyclic antidepressants[a]	0	1 (0.7)
Amitriptyline hydrochloride	0	1 (0.7)
Sedating antihistamine[b]	0	0
Non-sedating antihistamine if used specifically for the treatment of itch secondary to AD or PN[b]	1 (0.6)	0
Fexofenadine hydrochloride	1 (0.6)	0
Levocetirizine dihydrochloride	1 (0.6)	0

IMP: Investigational medicinal product, ITT: Intent-to-treat
WHO-DDE 2021 SEPTEMBER 1
n (%) = number and percentage of participants with at least one concomitant medication
Note: Concomitant medications are those the participant used at any time from first IMP administration up to the last IMP intake + 98 days

a Only if the antidepressant is initiated during the study or its dose is increased from baseline provided that the dose was stable during at least 3 months prior to screening.

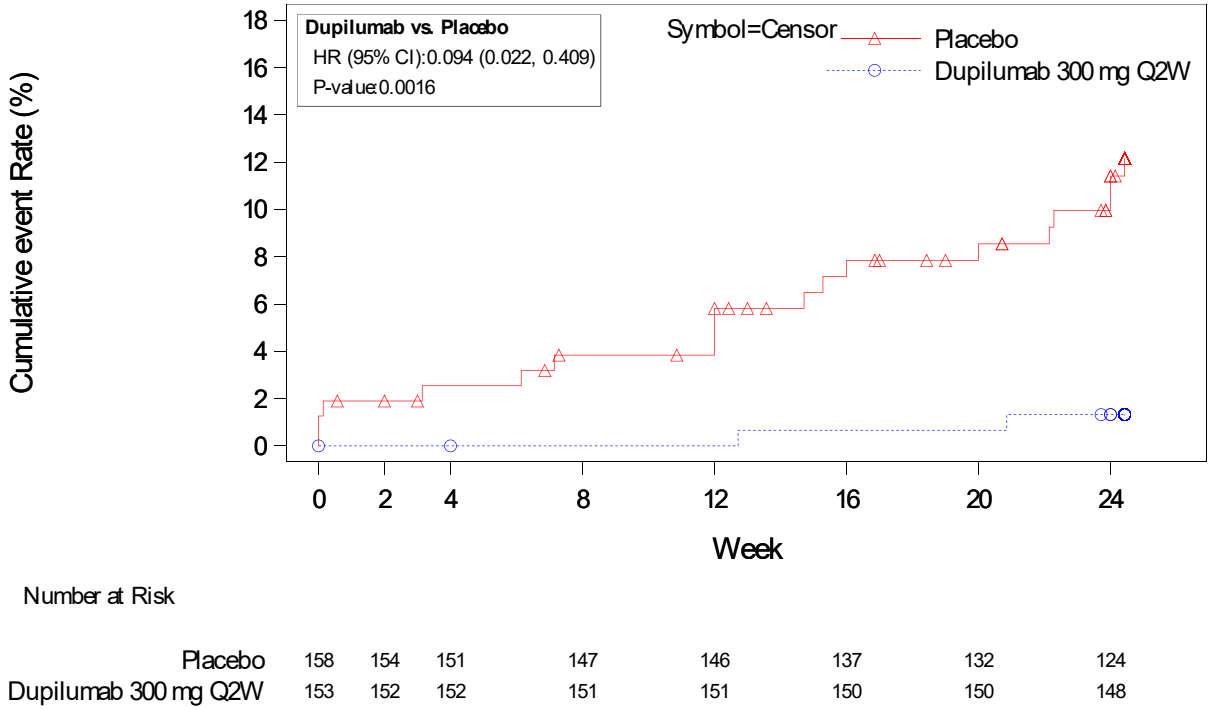
b Only if the medication is initiated at Week 12 or Week 24, or the dose is increased from Week 11 to Week 12 or from Week 23 to Week 24.

Category Standardized medication n (%)	Placebo (N=158)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)

Note: Standardized medications are sorted by decreasing frequency in the dupilumab 300mg Q2W group within each category.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/dem_prohcmed_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prohcmed_i_t_i.rtf (28FEB2022 3:44)

24 週間の治験薬投与期間を通して、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して全身性免疫抑制薬の併用を必要とした被験者が少なく（デュピルマブ群：2 名［1.3%］、プラセボ群：18 名［11.4%］、HR：0.094［95% CI：0.022, 0.409］、名目上の p = 0.0016）、併用全身性免疫抑制薬の初回使用までの時間が遅延した（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.15.9]）。両投与群の KM 曲線を図 18 に示す。

図 18 - Kaplan-Meier curve of time to first use of concomitant systemic immunosuppressant medication during planned treatment period - Pooled ITT population



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

併用禁止薬及び救済薬に加えて、併合 ITT 集団の 5 名は 24 週間の治験薬投与期間中に併用禁止療法を受けた（表 30）。4 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：2 名）はコルチコステロイドの病巣内注射を受け、プラセボ群の 1 名は凍結療法を受けた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.15.4]）。

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 24 週間の治験薬投与期間中に有効性に影響を及ぼす併用禁止薬／療法又は救済薬を必要とした被験者が少なく（表 30）、これらの薬

剤／療法の初回使用までの時間が延長した（HR : 0.334［95% CI : 0.196, 0.571］、名目上の p < 0.0001）（図 19）。

表 30 - Summary of use of concomitant prohibited medications/procedures and/or rescue medications that potentially impacted efficacy during the planned treatment period - Pooled ITT population

	Placebo (N=158)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=153)**
Any prohibited medications/procedures and/or rescue medications	48 (30.4)	19 (12.4)
Prohibited medications	22 (13.9)	7 (4.6)
Prohibited procedures	3 (1.9)	2 (1.3)
Rescue medications	36 (22.8)	11 (7.2)

IMP: Investigational medicinal product, ITT: Intent-to-treat

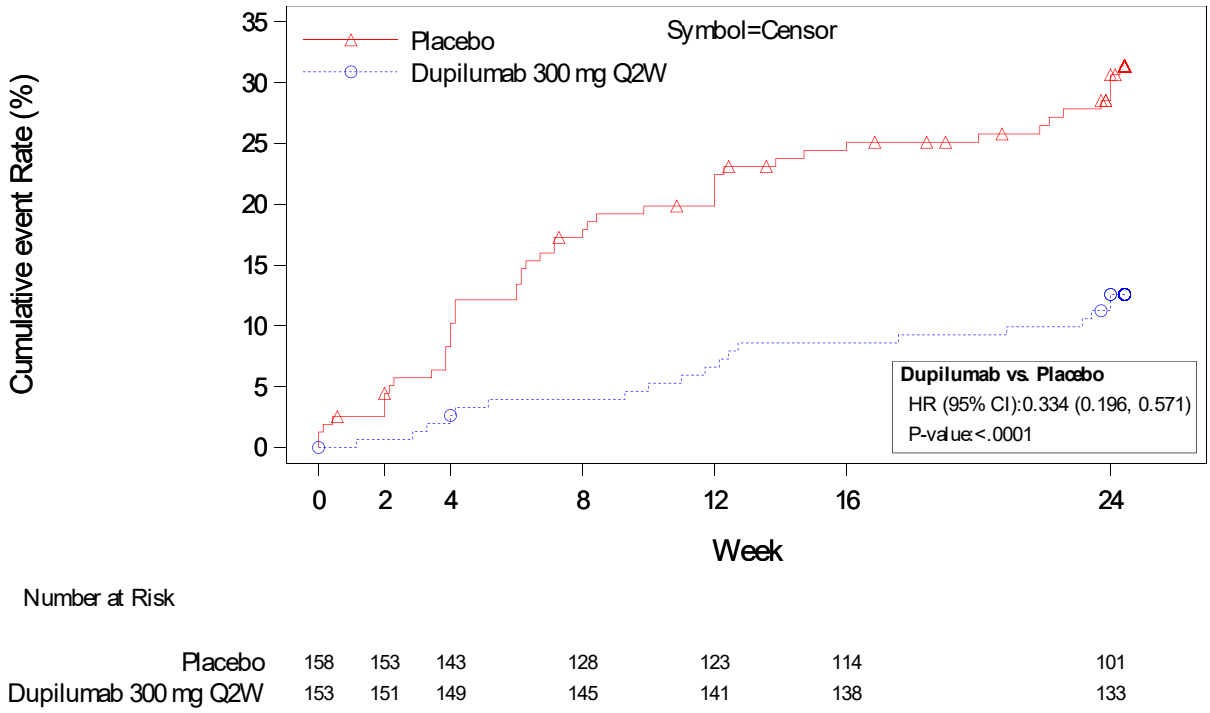
WHO-DDE 2021 SEPTEMBER 1

n (%) = number and percentage of participants with at least one concomitant medication

Note: Concomitant medications/procedures are those the participant used at any time from first IMP administration up to the last IMP intake + 98 days

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/dem_sum_prohres_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_sum_prohres_pl_i_t_i.rtf (28FEB2022 3:44)

図 19 - 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

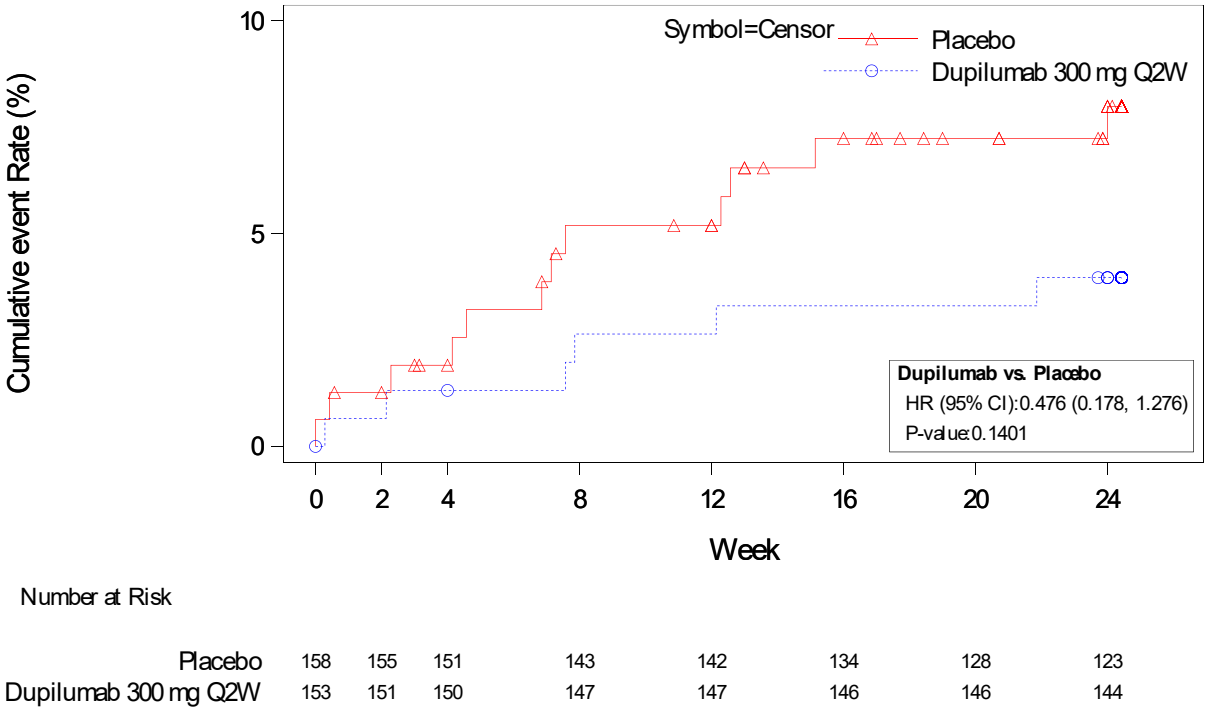
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_km_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_med_i_g_i.rtf (01MAR2022 6:59)

3.2.8 皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の発現割合

皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）は、CMQ30067 を用いて皮膚感染の可能性のある事象として特定され、報告された全ての TEAE について盲検下で医学的レビューを行い同定した。この検索には、HLGT の「皮膚および皮下組織感染および外寄生」に分類される PT、HLT の「皮膚組織および軟部組織感染」に分類される全ての PT、全ての「創（傷）感染」の PT、並びに PT の「霰粒腫」、「麦粒腫」、及び「皮膚乳頭腫」が含まれた。

全体として、28 件の皮膚感染 TEAE が発現した（デュピルマブ群：9 件、プラセボ群：19 件）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.16.1]）。併合 ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間中に皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）が 1 件以上発現した被験者の割合（事前に規定された探索的有効性評価項目）は、デュピルマブ群（6 名［3.9%］）の方がプラセボ群（12 名［7.6%］）よりも数値的に低かった（名目上の p = 0.3467）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.16.2]）。デュピルマブ群では、最初の皮膚感染 TEAE の初回発現までの時間がプラセボ群と比較して遅延したが、群間差は名目上有意ではなかった（HR：0.476［95% CI：0.178, 1.276］、名目上の p = 0.1401）（図 20 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.16.3]）。

図 20 - Kaplan-Meier curve of time to first skin-infection TEAE (excluding herpetic infections) during planned treatment period - Pooled ITT population



Number at Risk

Placebo	158	155	151	143	142	134	128	123
Dupilumab 300 mg Q2W	153	151	150	147	147	146	146	144

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

併合 ITT 集団における皮膚感染 TEAE（ヘルペス感染を除く）の PT 別発現状況を Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.16.1]に示し、併合安全性解析対象集団における解析結果を、Module 2.7.4 [3.1.8.1 項]に示す。

重度の感染症は、プラセボ群の被験者で報告された非重篤の蜂巣炎 1 件のみであった（Module 2.7.4 [3.1.8.1 項]参照）。デュピルマブ群の 2 名及びプラセボ群の 5 名に複数の皮膚感染が認められた。皮膚感染が報告された全ての被験者のうち、12 名が抗生物質の全身投与を必要とした。

3.3 部分集団における結果の比較

併合 ITT 集団において、主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の選択された有効性評価項目（すなわち、WI-NRS のベースラインから Week 24 までの変化率及び Week 12 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合）における治療効果の同質性を、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、アトピー性併存疾患の既往、並びに併用薬又は基礎治療薬を含む様々な部分集団で評価した（3.3.1 項、Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.3.6]及び[Appendix 4.3.7]）。

さらに、治療効果の同質性を、DLQI（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.6.3] ～[Appendix 4.6.6]）、皮膚疼痛 NRS（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.12.2]～[Appendix 4.12.5]）、睡眠 NRS（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.11.2]及び[Appendix 4.11.3]）、HADS（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.7.2]～[Appendix 4.7.13]）、改変版 PAS の項目 5b の評価で治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者の割合（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.3]及び[Appendix 4.13.4]）、改変版 PAS の項目 4 の評価で代表的な身体領域の正確な病変数のベースラインからの変化量（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.12]及び[Appendix 4.13.13]）の各項目について、アトピー型／非アトピー型の疾患の有無、ベースラインの IGA PN-S、活動性の軽症 AD を有しない、及び基礎治療の TCS 又は TCI の安定的使用の有無を含む様々な部分集団で評価した。

要約すると、全ての部分集団で、Week 24 のそう痒及び皮膚病変に対するデュピルマブの治療効果は、PN の全体集団の結果と同様であった。活動性の軽症 AD 患者（13 名［4.2%］）を除いた場合も、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対するデュピルマブの効果は、PN の全体集団の結果と同様であった。アトピー型及び非アトピー型の部分集団、並びにベースラインの IGA PN-S スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の被験者の部分集団では、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対するデュピルマブの治療効果は、PN の全体集団の結果と同様であった。また、Week 12 の時点では、大部分の被験者で WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合において同様の有効性が認められた。抗うつ薬を使用していた被験者（33 名［10.6%］）、体重 90 kg 以上の被験者、及び黒人／アフリカ系の被験者では、Week 12 の治療効果は全体集団で認められた治療効果よりも低かったが、Week 24 では Responder 割合の低さは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.2]、[Appendix 4.2.3]、[Appendix 4.2.6]、及び図 21）。

さらに、アトピー型及び非アトピー型の被験者、活動性の軽症 AD を有しない被験者、ベースラインの IGA PN-S、並びに基礎治療の TCS 又は TCI の安定的使用の有無の各部分集団において、以下の有効性評価項目におけるデュピルマブのベネフィットの同様の傾向が見られた。

- Week 12 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 24 で改変版 PAS の項目 5b で測定した治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者の割合
- Week 24 の改変版 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のベースラインからの変化量

DLQI、HADS、皮膚疼痛 NRS、代表的な身体領域の正確な病変数、及び治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者を対象としたレスポンダー解析といったベースラインからの変化量を測定する評価項目において、ベースラインの IGA PN-S スコアが 4（重度）の被験者は、同スコアが 3（中等度）の被験者と比較して数値的に大きな効果を示すことが全般的な傾向として見られた。この数値的に大きな効果は、ベースラインの IGA PN-S スコアが 4 の被験者は同スコアが 3 の被験者と比較して DLQI、HADS、及び皮膚疼痛 NRS のベースライン値が高く、その被験者の割合に不均衡があったことに起因すると考えられる。また、IGA PN-S スコアが 4 の被験者は、代表的な身体領域の正確な病変数を測定する評価項目及び治癒皮膚病変 75%以上を達成した被験者を対象としたレスポンダー解析において、デュピル

マブのベネフィットを示す傾向がより強かったが、これはベースライン時に存在した結節の数の違いによるものと考えられた。さらに、全般的な傾向として、基礎治療の TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者において、全ての評価項目で数値的に大きな効果が認められた。この効果の大きさの主な要因としては、基礎治療の TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者でプラセボ反応が小さかったことが考えられた。

アトピーの既往の有無別のデュピルマブの治療効果を全ての評価項目について全体集団と比較した結果を 3.3.2 項に示す。個々の試験の主要評価項目の部分集団解析の結果は 2.1.2.1.3 項（EFC16460 試験）及び 2.2.2.1.3 項（EFC16459 試験）に示した。

なお、解析モデルで使用した各層別因子レベルの 2 × 2 表（投与群対改善状況）に空欄又は大きな不均衡のいずれかによりオッズ比又は 95% CI が計算不能（すなわち NE）な場合があった。オッズ比及び 95% CI が算出されていない部分集団カテゴリーに対して同様の比較を行うために、これらの特定のカテゴリーにおける Responder 割合は、関連する他の対照カテゴリーにおける Responder 割合と比較して検討した。

3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく部分集団解析

人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく、全身治療薬の使用歴を含めた全ての部分集団において、主要評価項目及び重要な副次評価項目におけるデュピルマブ投与による Week 24 での治療効果が認められた。この治療効果は、併合 ITT 集団で観察された治療効果と同様であった。65 歳以上の被験者においても、試験の PN の全体集団で観察された治療効果と同様の治療効果が認められた。

3.3.1.1 そう痒に基づく評価項目

3.3.1.1.1 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

全ての部分集団（人口統計学的及びベースライン特性、ベースラインの PN 疾患特性、アトピー性併存疾患の既往、並びに併用薬又は基礎治療薬を含む）を通して、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）した被験者の割合において、デュピルマブの治療効果は、PN の全体集団で観察された結果と一致していた（図 21）。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、デュピルマブの治療効果は PN の全体集団で認められた結果と同様であった。また、アトピー型及び非アトピー型、ベースラインの IGA PN-S スコアが 3（中等度）及び 4（重度）、及び基礎治療の TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず、デュピルマブの治療効果は同様であった。

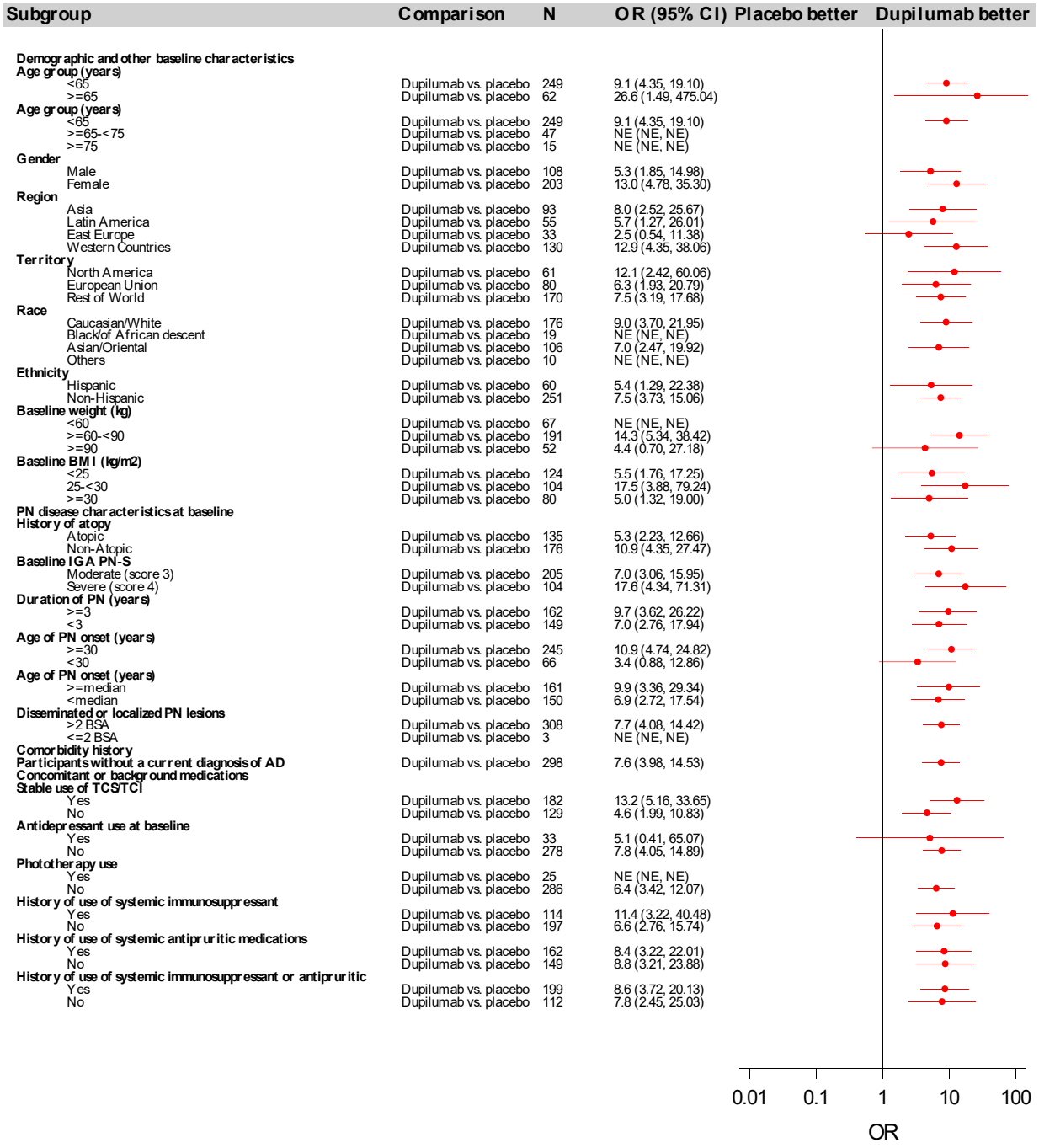
ベースラインの BMI 区分に関して、投与群と部分集団の間に有意な量的交互作用が認められた（名目上の p = 0.0366）（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.6]）。デュピルマブ投与によるベネフィットは BMI 区分別の 3 つの部分集団の全てで示されたが、ベースラインの BMI が 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者（デュピルマブ群：75.5%、プラセボ群：13.7%、以下同順）の治療効果の大きさは、25 kg/m^2 未満の被験者（50.0%及び 24.3%）又は 30 kg/m^2 以上の被験者（50.0%及び 17.6%）と比較して大きかった。この部分集団の交互作用は、体重区分別の部分集団では見られず、一方、BMI 区分別では全て

の部分集団においてデュピルマブのベネフィットの傾向は類似しており統計的にも有意であったことから、臨床的に意味はないと考えられる。

以下の特定の部分集団カテゴリーでは、オッズ比又は 95% CI は算出不能（すなわち NE）であった。

- 年齢：65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の各部分集団における Responder 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（65 歳以上 75 歳未満：19/30 名［63.3%］及び 3/17 名［17.6%］、75 歳以上：3/8 名［37.5%］及び 1/17 名［14.3%］）。デュピルマブ群に好ましいこれらの傾向は、18～65 歳の被験者で認められた Responder 割合と類似していた。
- 人種：黒人／アフリカ系及び「その他」の各部分集団における Responder 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（黒人／アフリカ系：5/11 名［45.5%］及び 1/8 名［12.5%］、「その他」：2/5 名［40.0%］及び 1/5 名［20.0%］）。これらはアジア人（32/54 名［59.3%］及び 8/52 名［15.4%］）及び白人（51/83 名［61.4%］及び 20/93 名［21.5%］）で認められた傾向と類似していた。
- 体重：ベースラインの体重が 60 kg 未満の部分集団における Responder 割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く（15/33 名［45.5%］及び 7/34 名［20.6%］）、60 kg 以上 90 kg 未満（63/93 名［67.7%］及び 18/98 名［18.4%］）及び 90 kg 以上（12/27 名［44.4%］及び 5/25 名［20.0%］）の高体重区分の部分集団における Responder 割合と類似していた。
- 播種性又は限局性 PN 病変：播種性又は限局性 PN 病変が 2 BSA 以下であった被験者の数は 3 名と少なかったため、この部分集団において意味のある結論は得られなかった。
- 光線療法の使用：光線療法歴がある被験者における Responder 割合は、デュピルマブ群が 75.0%（9/12 名）であったのに対し、プラセボ群では 7.7%（1/13 名）であった。光線療法歴がない被験者における Responder 割合は、デュピルマブ群が 57.4%（81/141 名）であったのに対し、プラセボ群では 20.0%（29/145 名）であった。これらの Responder 割合は、デュピルマブによるベネフィットにおいて類似した傾向を示唆するものであった。

図 21 - Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline to Week 24 by subgroups - Pooled ITT population

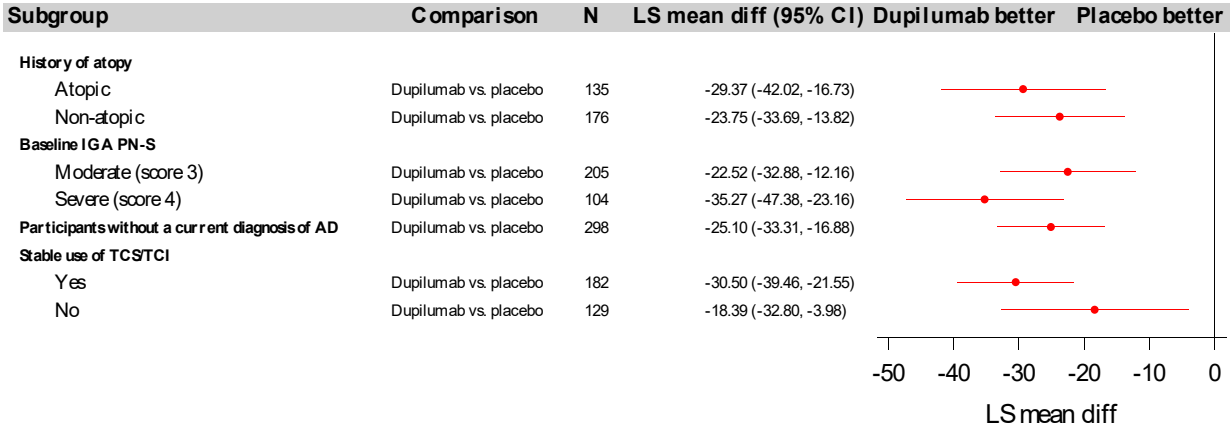


Note: <=2 BSA would indicate a participant with only 2 symmetric body areas affected, such as both arms or both legs.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_sub1_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sub_winrs_w24_i_g_i.rtf (16JUN2022 17:19)

3.3.1.1.2 WI-NRS のベースラインから Week 24 までの変化率

全ての部分集団（アトピーの既往、ベースラインの IGA PN-S スコア、活動性の軽症 AD を有しない被験者、及び基礎治療の TCS 又は TCI の安定的使用を含む）を通して、ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率（調整平均）において、デュピルマブの治療効果は、PN の全体集団で認められた結果と同様であった（図 22）。投与群と部分集団の有意な交互作用は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.27]）。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、デュピルマブの治療効果は PN の全体集団で認められた結果と同様であった。アトピー型及び非アトピー型、ベースラインの IGA PN-S スコアが 3（中等度）及び 4（重度）、及び基礎治療の TCS 又は TCI の安定的使用の有無かかわらず、デュピルマブ投与によるベネフィットは同程度であった。

図 22 - LS mean percent change from baseline to Week 24 in WI-NRS by subgroups - Pooled ITT population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_anc_sub_winrs_pchg_w24_i_g_i.rtf (28FEB2022 11:44)

3.3.1.2 PN 病変に基づく評価項目

3.3.1.2.1 Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合

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、アトピー性併存疾患の既往、並びに併用薬又は基礎治療薬を含む全ての部分集団を通して、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において、デュピルマブの治療効果が認められ、その傾向は PN の全体集団で認められた結果と同様であった（図 23 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.3.2]）。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、デュピルマブの治療効果は PN の全体集団で認められた結果と同様であった。アトピー型と非アトピー型の被験者間、及びベースラインの IGA PN-S スコアが 3（中等度）と 4（重度）の被験者間で、デュピルマブの治療効果は同程度であった。

TCS 又は TCI の安定的使用に関して、投与群と部分集団の間に有意な量的交互作用が認められた（名目上の p = 0.0287）。治療効果の大きさはベースライン時に TCS 又は TCI を安定的に使用していた被

験者（デュピルマブ群：48.4%、プラセボ群：11.0%、以下同順）が、TCS 又は TCI を使用していなかった被験者（43.5%及び 25.4%）よりも大きかった。この治療効果の違いは、Responder 割合がプラセボ群では低く、デュピルマブ群では同程度であったことに起因した。両部分集団間でデュピルマブのベネフィットは類似した傾向を示し統計的にも有意であったことを考慮すると、この交互作用は臨床的に意義のあるものとは考えにくい。

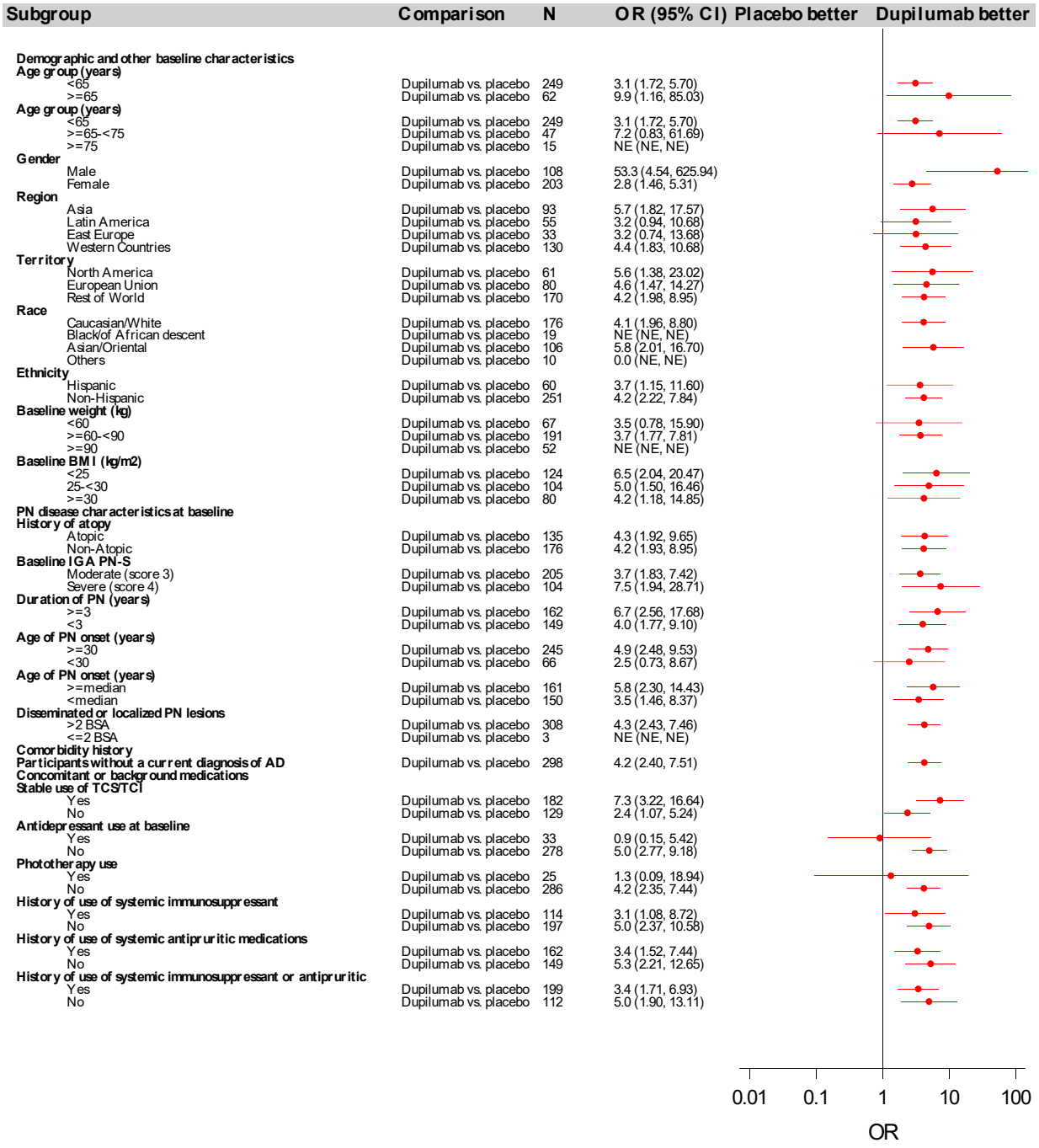
ベースライン時に安定用量の抗うつ薬を使用していた被験者では、オッズ比が 0.9 であったことから、デュピルマブの治療効果が小さくなる傾向が観察されたが、安定用量の抗うつ薬を使用していた被験者の Responder 割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群と比較して数値的に高く（6/16 名［37.5%］及び 4/17 名［23.5%］）、抗うつ薬を使用していなかった被験者の Responder 割合（65/137 名［47.4%］及び 23/141 名［16.3%］）と類似した傾向を示した。

デュピルマブの治療効果は男性被験者の方が女性被験者よりも大きくなる傾向が観察されたが、両部分集団ともデュピルマブ群の Responder 割合はプラセボ群と比較して高く（男性 : 26/49 名［53.1%］及び 8/59 名［13.6%］、女性：45/104 名［43.3%］及び 19/99 名［19.2%］）、性別の両部分集団で、統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた。

以下の特定の部分集団カテゴリーでは、オッズ比又は 95% CI を算出不能（すなわち NE）であった。

- 年齢：75 歳以上の部分集団における Responder 割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く（4/8 名［50.0%］及び 0/7 名［0%］）、他の年齢区分の部分集団で観察されたデュピルマブの治療効果と類似した傾向を示した。
- 人種：黒人／アフリカ系及び「その他」の各部分集団における Responder 割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群より高く（黒人／アフリカ系：4/11 名［36.4%］及び 1/8 名［12.5%］、「その他」：2/5 名［40.0%］及び 1/5 名［20.0%］）、アジア人（25/54 名［46.3%］及び 7/52 名［13.5%］）及び白人（40/83 名［48.2%］及び 18/93 名［19.4%］）において観察されたデュピルマブ投与によるベネフィットと類似した傾向を示した。「その他」の人種については、被験者数が少なかったため、意味のある結論は得られなかった。
- 体重：ベースラインの体重が 90 kg 以上の部分集団における Responder 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（13/27 名［48.1%］及び 5/25 名［20.0%］）。これは低体重区分の部分集団における Responder 割合と類似していた。
- 播種性又は限局性 PN 病変：播種性又は限局性 PN 病変が 2 BSA 以下であった被験者の数は 3 名と少なかったため、この部分集団において意味のある結論は得られなかった。

図 23 - Proportion of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24 by subgroups - Pooled ITT population



Note: <=2 BSA would indicate a participant with only 2 symmetric body areas affected, such as both arms or both legs.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_sub1_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sub_igas_w24_i_g_i.rtf (16JUN2022 17:19)

3.3.1.3 そう痒及び PN 病変に基づく評価項目（複合評価項目）

全ての部分集団（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、アトピー性併存疾患の既往、並びに併用薬又は基礎治療薬を含む）を通して、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（消失）又は 1（ほぼ消失）であった被験者の割合において、デュピルマブの治療効果は、PN の全体集団で認められた結果と同様であった（図 24）。投与群と部分集団の間に有意な交互作用は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.4.2]）。活動性の軽症 AD 患者を除外した場合でも、デュピルマブの治療効果は PN の全体集団で認められた結果と同様であった。アトピー型と非アトピー型の被験者間及びベースラインの IGA PN-S スコアが 3（中等度）と 4（重度）の被験者間で、また基礎治療としての TCS 又は TCI の安定的使用の有無にかかわらず、デュピルマブ投与によるベネフィットは同程度であった。同様の結果は個々の評価項目においても認められた。ただし、TCS 又は TCI を安定して使用していた被験者では、TCS 又は TCI を使用していなかった被験者と比較して、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合においてデュピルマブの治療効果は数値的に高かった（3.3.1.1.1 項及び 3.3.1.2.1 項）。

ベースライン時に安定用量の抗うつ薬を使用していた被験者では、オッズ比が 1.0 であったことから、デュピルマブの治療効果が小さくなる傾向が見られた。しかし、安定用量の抗うつ薬を使用していた被験者での Responder 割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも数値的に高い割合（デュピルマブ群：5/16 名［31.3%］、プラセボ群：3/17 名［17.6%］、以下同順）であり、これは抗うつ薬を使用していなかった被験者での結果（49/137 名［35.8%］及び 11/141 名［7.8%］）におけるデュピルマブ群の Responder 割合の傾向と類似していた。このオッズ比の小ささは、抗うつ薬を使用していた被験者集団でのプラセボ群の Responder 割合が高かったことに主に起因している。プラセボ群の高い Responder 割合は、他の PN 及び慢性痒疹の試験(63)(64)(65)で観察された抗うつ治療の肯定的なベネフィットによる二次的効果である可能性がある。

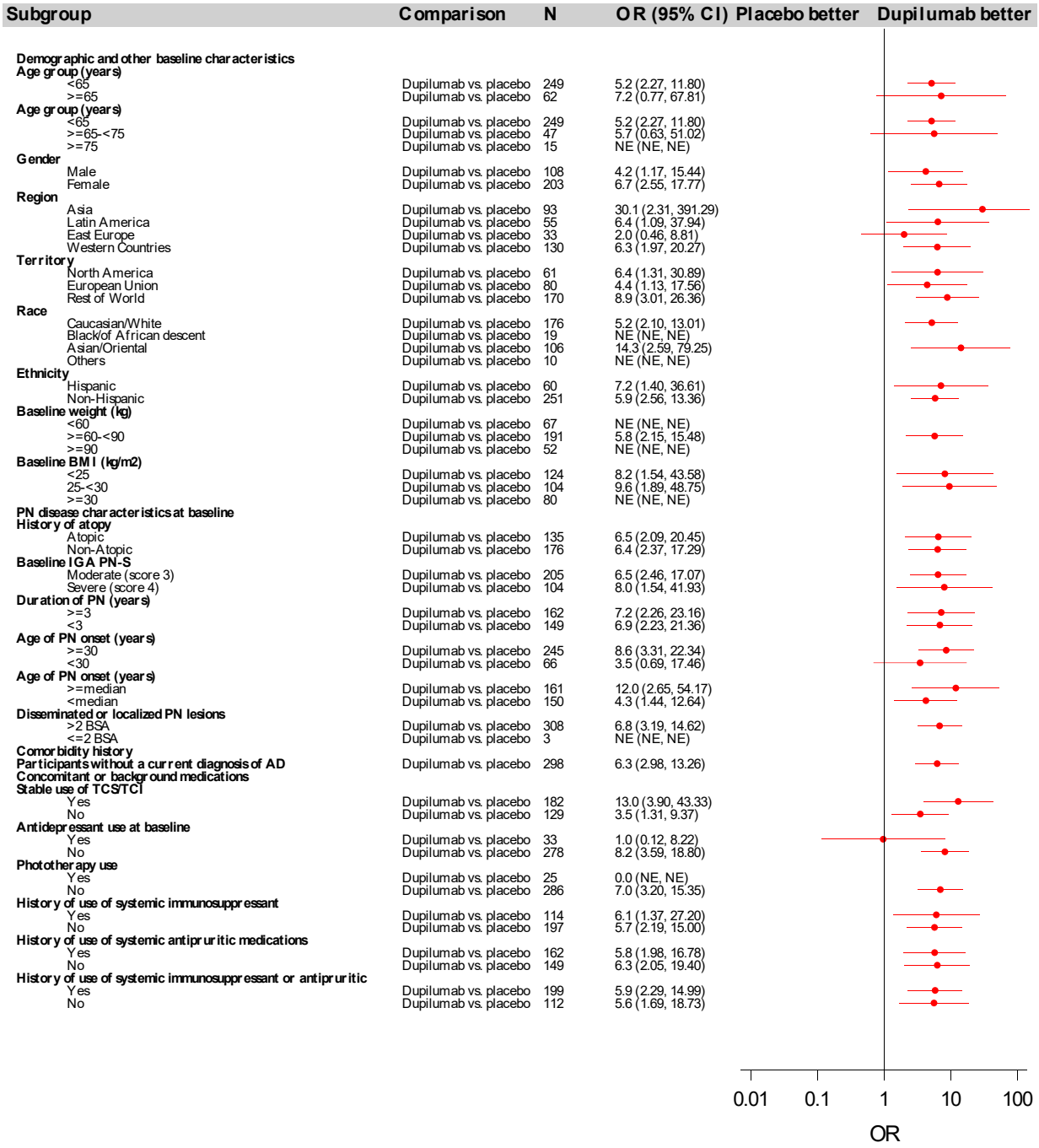
以下の特定の部分集団カテゴリーでは、オッズ比又は 95% CI は算出不能（すなわち NE）であった。

- 年齢：75 歳以上の部分集団における Responder 割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く（2/8 名［25.0%］及び 0/7 名［0%］）、他の年齢区分で観察されたデュピルマブの治療効果と類似した傾向を示した。
- 人種：黒人／アフリカ系及び「その他」の部分集団における Responder 割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く（黒人／アフリカ系：1/11 名［9.1%］及び 0/8 名［0%］、「その他」: 2/5 名［40.0%］及び 0/5 名［0%］）、アジア人（20/54 名［37.0%］及び 3/52 名［5.8%］）、及び白人（31/83 名［37.3%］及び 11/93 名［11.8%］）において観察されたデュピルマブ投与によるベネフィットと類似した傾向を示した。「その他」の人種については、被験者数が少なかったため、意味のある結論は得られなかった。
- 体重：ベースラインの体重 60 kg 未満及び 90 kg 以上の各部分集団における Responder 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（60 kg 未満：12/33 名［36.4%］及び 3/34 名

［8.8%］、90 kg 以上：8/27 名［29.6%］及び 3/25 名［12.0%］）。これは、60 kg 以上 90 kg 未満の部分集団における Responder 割合（34/93 名［36.6%］及び 8/98 名［8.2%］）と類似していた。

- ベースラインの BMI：ベースラインの BMI が 30 kg/m^2 以上の部分集団における Responder 割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高く（13/46 名［28.3%］及び 2/34 名［5.9%］）、他の BMI 区分の部分集団で観察されたデュピルマブ投与によるベネフィットと類似した傾向を示した。
- 播種性又は限局性 PN 病変：播種性又は限局性 PN 病変が 2 BSA 以下であった被験者の数が 3 名と少なかったため、この部分集団において意味のある結論は得られなかった。
- 光線療法の使用：光線療法歴がある被験者における Responder 割合は、デュピルマブ群が 16.7%（2/12 名）であったのに対し、プラセボ群では 7.7%（1/13 名）であった。光線療法歴がない被験者における Responder 割合は、デュピルマブ群が 36.9%（52/141 名）であったのに対し、プラセボ群では 9.9%（13/145 名）であった。これらの Responder 割合は、デュピルマブによるベネフィットと類似した傾向を示した。

図 24 - 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 by subgroups - Pooled ITT population



Note: <=2 BSA would indicate a participant with only 2 symmetric body areas affected, such as both arms or both legs.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/eff_resp_sub1_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_sub_comb_w24_i_g_i.rtf (16JUN2022 17:19)

3.3.2 アトピー性併存疾患の既往の有無別の有効性

アトピー性併存疾患の既往の有無にかかわらず、同程度のデュピルマブの治療効果が同様に認められ、これは PN の全体集団での結果とも類似していた（表 31）。

アトピー性併存疾患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）した被験者の割合並びに WI-NRS のベースラインから Week 24 までの変化率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、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。

さらに、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。

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]）。この部分集団解析では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 31 - 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)

3.3.3 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、治験期間を通して TCS 又は TCI を安定的に使用していたかどうかにかかわらず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かった。Week 12 で WI-NRS が 4 点以上改善した被験者の割合において、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有意な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 に 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認められ、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 32）。

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 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（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 32 - 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)

3.4 薬力学的評価

併合安全性解析対象集団において、24週間の治験薬投与期間を通してデュピルマブ群で血清中総IgE値に持続的かつ顕著な低下が見られたが、プラセボ投与被験者では顕著な影響は認められなかった。Week 24の総IgE濃度のベースラインからの変化率の中央値はデュピルマブ群で−60.86%、プラセボ群で−6.76%であった。総IgEはWeek 36まで低値を維持した（デュピルマブ群におけるベースラインからの変化率の中央値：−62.74%）。

全体として、デュピルマブ投与は、その作用機序に一致して、この2型炎症のバイオマーカーを顕著に減少させた。詳細はModule 2.7.2 [3.2.1 項]に記載した。

3.5 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

併合安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後のADA測定値を1つ以上有する全ての被験者を併合ADA解析対象集団とした。免疫原性データ解析の詳細はModule 2.7.2 [4 項]に記載した。

治験薬投与下で発現したADA反応と臨床効果の関連性を、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、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、並びにベースラインから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を指標として評価した。

全体として、デュピルマブ群において以下の結果が認められた。

- ADA陽性の11名中4名（36.4%）及びADA陰性の132名中57名（43.2%）は、ベースラインからWeek 12までにWI-NRSの週平均が4点以上改善（減少）した。
- ADA陽性の11名中6名（54.5%）及びADA陰性の132名中81名（61.4%）は、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）した。
- ADA陽性の11名中4名（36.4%）及びADA陰性の132名中65名（49.2%）は、Week 24でIGA PN-Sスコア0又は1を達成した。
- ADA陽性の11名中3名（27.3%）及びADA陰性の132名中49名（37.1%）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、かつWeek 24でIGA PN-Sスコアが0又は1であった。

デュピルマブの有効性は、検討した全ての有効性評価項目について、ADA陰性被験者で観察された有効性の範囲内であった（表33、表34、Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 5.1.1]〜[Appendix 5.1.4]）。

全体として、デュピルマブ群において以下の結果が認められた。

- NAb陽性の4名中1名は、ベースラインからWeek 12までにWI-NRSが4点以上改善した。
- NAb陽性の4名中3名は、ベースラインからWeek 24までにWI-NRSが4点以上改善した。

- NAb 陽性の 4 名中 1 名は、Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった。
- NAb 陽性の 4 名中 1 名は、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、かつ Week 24 で IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった。

NAb 陽性の被験者において、全体集団と同様の有効性を示す傾向が見られた（表 33、表 34、Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 5.1.1]～[Appendix 5.1.4]）。

表 33 - Analysis of participants with improvement (reduction) in WI-NRS by >=4 points from baseline to Week 24 by ADA status - Pooled ADA population

	Placebo (N=147) n (%)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=143) n (%)**
Participants with treatment-emergent or treatment-boosted ADA	3	11
Weekly average WI-NRS improvement by ≥4 points from baseline		
Responders	1 (33.3)	6 (54.5)
Non-responders	2 (66.7)	5 (45.5)
Imputed non-responder	0	3 (27.3)
OR, 95% CI vs placebo [a]		0.0 (NE, NE)
p-value vs placebo [b]		0.1573
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		-100.0 (-100.00, -100.00)
Participants with pre-existing immunoreactivity or negative ADA at all time points	144	132
Weekly average WI-NRS improvement by ≥4 points from baseline		
Responders	26 (18.1)	81 (61.4)
Non-responders	118 (81.9)	51 (38.6)
Imputed non-responder	59 (41.0)	13 (9.8)
OR, 95% CI vs placebo [a]		11.5 (5.58, 23.92)
p-value vs placebo [b]		<.0001
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		48.1 (37.94, 58.30)
Participants with persistent treatment-emergent ADA	0	2
Weekly average WI-NRS improvement by ≥4 points from baseline		
Responders	0	2 (100)
Non-responders	0	0
Imputed non-responder	0	0
OR, 95% CI vs placebo [a]		NA
p-value vs placebo [b]		NA
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		NA
Participants with NAb positive [c]	2	4
Weekly average WI-NRS improvement by ≥4 points from baseline		

	Placebo (N=147) n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=143) n (%)
Responders	1 (50.0)	3 (75.0)
Non-responders	1 (50.0)	1 (25.0)
Imputed non-responder	0	0
OR, 95% CI vs placebo [a]		0.0 (NE, NE)
p-value vs placebo [b]		0.3173
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		-100.0 (-100.00, -100.00)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; CI: confidence interval; ADA: antidrug antibody; NAb: anti-dupilumab neutralizing antibodies; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors.

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region, baseline anti-depressant use (yes or no) and study indicator (EFC16459 or EFC16460).

c NAb positive participants are defined as participants with at least one post-baseline ADA classified as neutralizing positive.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/pk_eff_resp_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_eff_resp_ada_wrswk24_a_t_in_i.rtf (28FEB2022 9:18)

表 34 - Analysis of participants with IGA PN-S 0 or 1 score at Week 24 by ADA status - Pooled ADA population

	Placebo (N=147) n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=143) n (%)
Participants with treatment-emergent or treatment-boosted ADA	3	11
IGA PN-S 0 or 1 score		
Responders	0	4 (36.4)
Non-responders	3 (100)	7 (63.6)
Imputed non-responder	1 (33.3)	3 (27.3)
OR, 95% CI vs placebo [a]		NE (NE, NE)
p-value vs placebo [b]		NE
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		0.0 (0.00, 0.00)
Participants with pre-existing immunoreactivity or negative ADA at all time points	144	132
IGA PN-S 0 or 1 score		
Responders	26 (18.1)	65 (49.2)
Non-responders	118 (81.9)	67 (50.8)
Imputed non-responder	55 (38.2)	12 (9.1)
OR, 95% CI vs placebo [a]		4.4 (2.46, 7.96)
p-value vs placebo [b]		<.0001
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		31.5 (20.41, 42.69)
Participants with persistent treatment-emergent ADA	0	2
IGA PN-S 0 or 1 score		
Responders	0	0
Non-responders	0	2 (100)
Imputed non-responder	0	0
OR, 95% CI vs placebo [a]		NA

	Placebo (N=147) n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=143) n (%)
p-value vs placebo [b]		NA
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		NA
Participants with NAb positive [c]	2	4
IGA PN-S 0 or 1 score		
Responders	0	1 (25.0)
Non-responders	2 (100)	3 (75.0)
Imputed non-responder	1 (50.0)	0
OR, 95% CI vs placebo [a]		NE (NE, NE)
p-value vs placebo [b]		NE
RRD (%), 95% CI vs placebo [a]		0.0 (0.00, 0.00)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; IGA PN-S: Investigator's Global Assessment 0 or 1 score for PN-Stage; CI: confidence interval; TCS: topical corticosteroids; TCI: topical calcineurin inhibitors

a OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region, baseline anti-depressant use (yes or no) and study indicator (EFC16459 or EFC16460).

c NAb positive participants are defined as participants with at least one post-baseline ADA classified as neutralizing positive.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_PN_2021/REPORT/PGM/pk_eff_resp_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_eff_resp_ada_igswk24_a_t_in_i.rtf (28FEB2022 9:18)

3.6 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 の影響を受けたと判断された。COVID-19 による影響は、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て実施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の結果と同様であり、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　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　有効性に基づく推奨用法・用量

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（詳細は 3.2 項を参照）。

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そう痒の軽減は EFC16460 試験では Week 4、EFC16459 試験では Week 3 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 でプラトーに達することのない、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。

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、EFC16460 試験及び EFC16459 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。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　Week 24 までの有効性の持続

両試験及び併合 ITT 集団のいずれにおいても、デュピルマブ初回用量 600 mg 投与後の 300 mg q2w 投与により、全ての主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目で統計的に有意な改善が認められた。

この用法・用量により Week 12 までに定常状態におけるトラフ濃度に到達した。Week 12 で、そう痒及び皮膚病変ともにプラセボ群に対する統計的に有意な差が認められた。さらに、Week 12 以降のデュピルマブ 300 mg q2w の継続投与により、全ての評価項目で Week 24 までプラトーに達することなく漸進的な更なる改善が認められた（そう痒の評価項目の詳細は 3.2.2 項、病変の評価項目の詳細は 3.2.3 項に示した）。

これらの結果から、(a) この用法・用量で耐性は認められなかったこと、(b) この用法・用量は治験薬投与期間を通した継続投与が効果的であったことが示唆される。

5.2　治験薬投与中止後の有効性パラメータの評価

本 CTD のデータカットオフ時点で、被験者の 195 名（62.7%）は治験期間（治験薬投与期間及び治験薬投与終了後の後観察期間の全期間）を完了した。一方、73 名（23.5%）は後観察期間を継続中であり、43 名（13.8%）は治験を中止した（表 5）。

併合 ITT 集団全体におけるそう痒及び皮膚病変に関する有効性パラメータについて、Week 36（治験終了）までに得られた治験薬投与中止後の追跡調査データの要約を以下の項に示す。また、Week 24 でそう痒又は皮膚病変の臨床的に意義のある軽減が認められた被験者を対象にして効果の減弱に焦点を当てた解析結果を示す。他の有効性パラメータ及び皮膚病変の連続値項目に関する投与中止後の追跡調査データについては、IGA PN-S は Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.3.17]及び[Appendix 4.3.18 (Figure)]、DLQI は[Appendix 4.6.10]、HADS は[Appendix 4.7.15]、EQ-5D は[Appendix 4.8.6]、皮膚疼痛 NRS は[Appendix 4.12.9]、睡眠 NRS は[Appendix 4.11.6]、及び代表的な身体領域の正確な病変数（改変版 PASI の項目 4 により測定）は[Appendix 4.13.14]及び[Appendix 4.13.15 (Figure)]に示した。

要約すると、12 週間の後観察期間を通して、治験薬投与中止後の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、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、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、反跳は認められなかった（すなわちベースライン値に戻る傾向を示した）。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 のそう痒と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裏付けるものであった。デュピルマブ群では、後観察期間中に評価した全ての評価項目において反跳（ベースラインを超える病勢の悪化）は認められなかった。

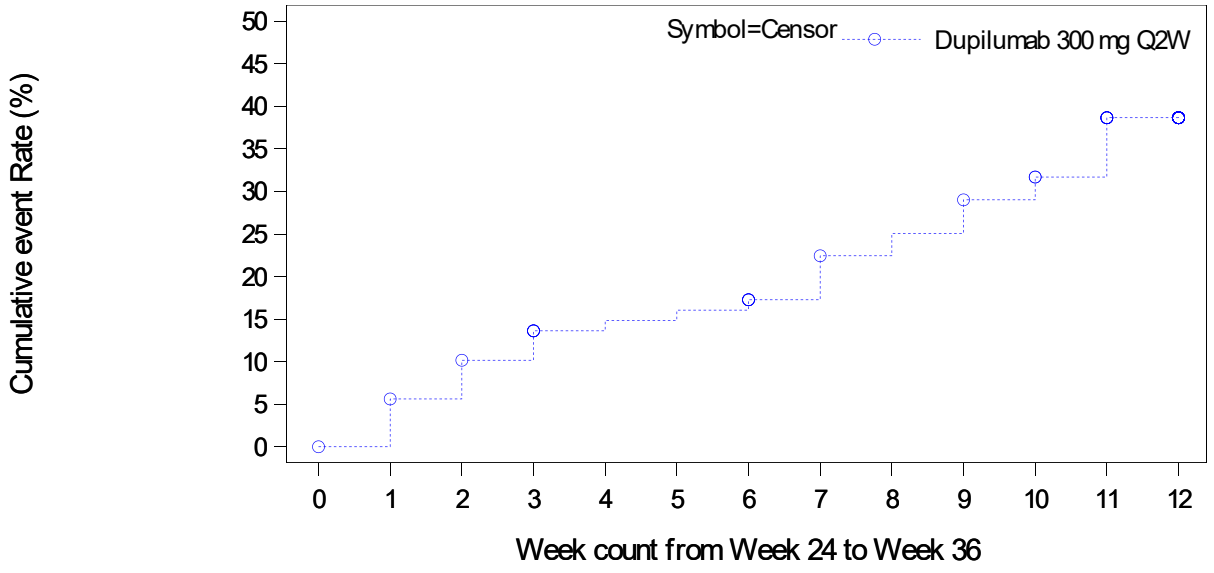
5.2.1 WI-NRS に基づく有効性パラメータ

5.2.1.1 ベースラインから Week 36 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合

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 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.11]）。この解析には治験薬投与期間中の Responder 及び Non-responder の両方が含まれた。

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被験者において 12 週間の後観察期間中に PN の症状の再燃があるかどうかを更に検討するために、事後解析として、Week 24 の Responder 集団を対象として最初に効果の減弱が見られるまでの期間の KM 曲線を作成した（図 25）。効果の減弱は、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。後観察期間を継続中であった一部の被験者は打切りとして KM 推定を行った結果、デュピルマブを投与され Week 24 で Responder であった 90 名のうち、被験者の約 38.7%で Week 36 までに効果の減弱が認められた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.17]）。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 25 - 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

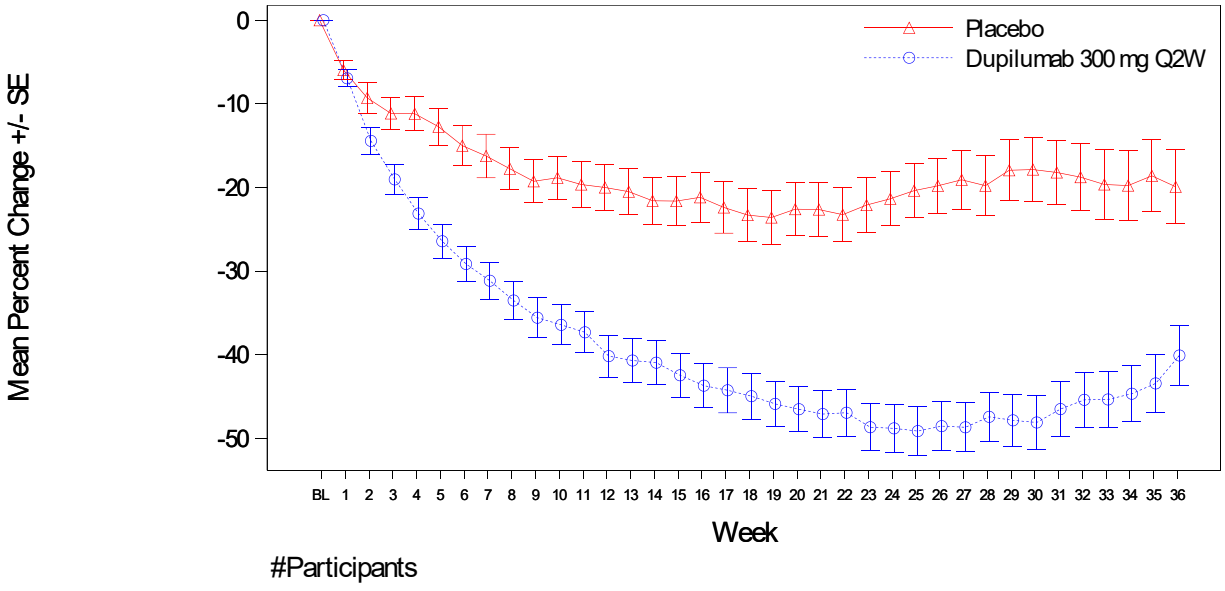
Dupilumab 300 mg Q2W	90	89	83	78	71	70	69	64	59	57	53	49	38

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)

5.2.1.2 WI-NRS のベースラインから Week 36 までの経時的な変化率

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中、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、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 26 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.2.33]）。

図 26 - Mean percent change from baseline in WI-NRS over time up to Week 36 - Pooled ITT population



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_sum_vis_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_vis_winrs_pchg_i_g_i.rtf (28FEB2022 11:46)

5.2.2 IGA PN-S スコアが 0 又は 1 の被験者の割合の Week 36 までの経時推移

併合 ITT 集団において、デュピルマブ群における 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、Week 24 の 46.4%（71/153 名）から、Week 36 では 38.9%（42/108 名）に低下した（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.3.10]）。

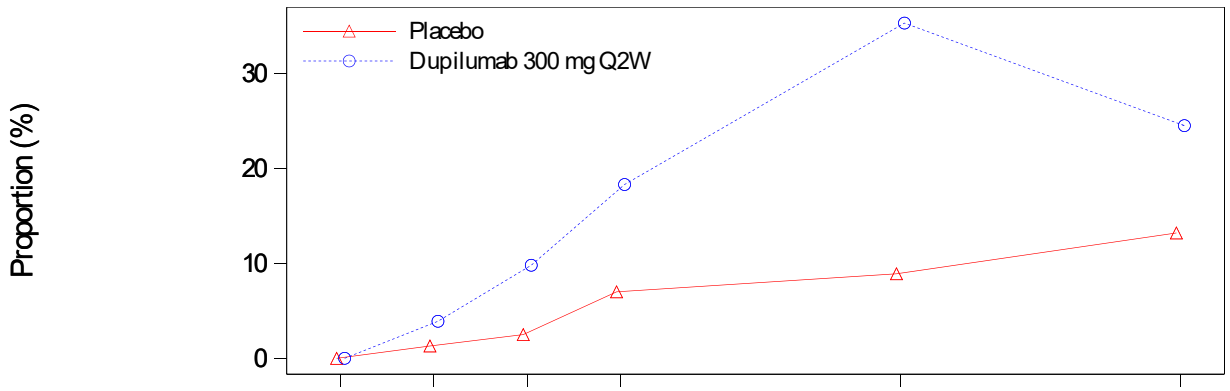
Week 24 で IGA PN-S スコア 0 又は 1 を達成した被験者において皮膚病変の再燃があるかどうかを更に検討するため、Week 24 の Responder 集団に焦点を当てた評価を 12 週間の後観察期間において実施

した。デュピルマブを投与され Week 24 で Responder であった 71 名のうち、51 名は本 CTD のデータカットオフ時点で後観察期間を完了していた。この 51 名のうち、15 名（29.4%）に Week 36 で少なくとも軽度の PN（IGA PN-S スコアが 2 以上）の再燃が見られ、デュピルマブ投与を中止すると PN 皮膚病変における治療効果が減弱（再燃）することが示唆された（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.3.12]）。

5.2.3 WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）かつ IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の Week 36 までの経時推移（米国及び米国参照国のみ）

併合 ITT 集団において、デュピルマブ群で WI-NRS が 4 点以上改善（減少）かつ IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は、Week 24 の 35.3%（54/153 名）から、12 週間の後観察期間終了時では 24.5%（24/98 名）に低下した（図 27 及び Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.4.7]）。

図 27 - 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)

個々の被験者においてそう痒及び皮膚病変の両症状の再燃があるかどうかを更に検討するため、Week 24 の Responder 集団に焦点を当てた評価を 12 週間の後観察期間において実施した。デュピルマブを投与され、Week 24 で Responder であった 54 名のうち、32 名は本 CTD のデータカットオフ時点

で後観察期間を完了していた。この 32 名のうち 12 名（37.5%）に Week 36 で複合評価項目における効果の減弱が見られ、デュピルマブ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（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.4.9]）。

5.2.4 IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合の Week 36 までの経時推移

併合 ITT 集団において、デュピルマブ群の 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、Week 24 の 55.6%（85/153 名）から、Week 36 では 41.7%（45/108 名）に低下した（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.5.3]）。

Week 24 で IGA PN-A スコア 0 又は 1 を達成した被験者において疾患活動性の再燃があるかどうかを更に検討するため、Week 24 の Responder 集団に焦点を当てた評価を 12 週間の後観察期間において実施した。デュピルマブを投与され Week 24 で Responder であった 85 名のうち、65 名は本 CTD のデータカットオフ時点で後観察期間を完了していた。この 65 名のうち 24 名（36.9%）に Week 36 で少なくとも軽度の疾患活動性（IGA PN-A が 2 以上）の再燃が認められた（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.5.5]）。

5.2.5 治癒皮膚病変 75%以上（改変版 PAS の項目 5b により測定）を達成した被験者の割合に基づく有効性パラメータ

併合 ITT 集団において、デュピルマブ群で治癒皮膚病変 75%以上（改変版 PAS の項目 5b により測定）を達成した被験者の割合は、Week 24 の 56.2%（86/153 名）から、Week 36 では 44.4%（48/108 名）に低下した（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.5]）。

Week 24 で治癒皮膚病変 75%以上（改変版 PAS の項目 5b により測定）を維持していた被験者において皮膚病変の活動性の再燃があるかどうかを更に検討するため、Week 24 の Responder 集団に焦点を当てた評価を 12 週間の後観察期間において実施した。デュピルマブを投与され、Week 24 で Responder であった 86 名のうち、62 名が本 CTD のデータカットオフ時点で後観察期間を完了していた。この 62 名のうち 19 名（30.6%）は Week 36 で治癒皮膚病変が 75%未満であった（Module 5.3.5.3 ISE [Appendix 4.13.7]）。

6　総合的な有効性の結論

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）及び 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）及び 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%はアトピー性併存疾患の既往があり、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。

デュピルマブの作用機序に一致して、デュピルマブの投与により、2 型炎症のバイオマーカーである血清中総 IgE は漸進的かつ持続的に抑制された。

ADA 陽性の被験者において、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）した被験者の割合並びに 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より評価した、デュピルマブの有効性に及ぼす ADA の影響は、ADA 陰性の被験者に見られた影響の範囲内であった。

デュピルマブの濃度範囲と Week 24 の WI-NRS 及び IGA PN-S の用量-反応関係はおおむね平坦な関係であり、EFC16459 試験及び EFC16460 試験で選択した用法・用量である 300 mg q2w を支持するものであった。

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。

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. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1559-65.
3. 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;140:480-3.e4.
4. 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;1-6.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kwatra SG. Breaking the Itch–Scratch Cycle in Prurigo Nodularis. N Engl J Med. 2020;382(8):757-8.
10. 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.
11. 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.
12. 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;141:2530-3e1.
13. Miyachi Y, Okamoto H, Furukawa F, Imamura S. Prurigo nodularis a possible relationship to atopy. J Dermatol. 1980;7:281-3.
14. Pereira MP, Steinke S, Bruland P, Stander HF, Dugas M, Augustin M, et al. Management of chronic pruritus: from the dermatological office to the specialized itch center: a review. Itch. 2017;2(2):1-6.

15. Mullins TB, Sharma P, Riley CA, Sonthalia S. Prurigo Nodularis. [Updated 2021 Sep 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; National Institutes of health. 2021;1-13 - Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459204/
16. Whang KA, Le TK, Khanna R, Williams KA, Roh YS, Sutaria Ni, et al. Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2022;86(3):573-80.
17. 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):457-63e5.
18. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G. Impact of itch on sleep disturbance in patients with prurigo nodularis. Acta Derm Venereol. 2021;101(3):1-3.
19. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis-'Super-Itch' in exploration. Eur J Pain. 2016;20(1):37-40.
20. 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;141:2208-18e14.
21. 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.
22. 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 Jan 20;101(1):adv00375.
23. Hashimoto T, Mishra SK, Olivry T, Yosipovitch G. Periostin, an Emerging Player in Itch Sensation. J Invest Dermatol. 2021;141(10):2338-43.
24. 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):217-28e13.
25. 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.
26. 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.
27. 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):448-60e7.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Waldinger TP, Wong RC, Taylor WB, Voorhees JJ. Cryotherapy improves prurigo nodularis. Arch Dermatol. 1984;120(12):1598-600.
35. Stoll DM, Fields JP, King LE. Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. J Dermatol Surg Oncol. 1983;9(11):922-4.
36. 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.
37. 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(4):e42.
38. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1567-75.
39. Imai Y, Kusakabe M, Naga M, Yasuda K, Yamanishi K. Dupilumab effects on innate lymphoid cell and helper T cell populations in patients with atopic dermatitis. JID Innovations. 2021;1:1-7.
40. 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.
41. Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T, Liao W. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis. JAMA Dermatol. 2019;155(1):118-20.
42. Rambhia PH, Levitt JO. Recalcitrant prurigo nodularis treated successfully with dupilumab. JAAD Case Rep. 2019;5(5):471-3.
43. 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.
44. 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(72):1-15.
45. Holm JG, Agner T, Stand C, Thomsen SF. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. Dermatol Ther. 2020;33(2):1-6.

46. Tanis R, Ferenczi K, Payette M. Dupilumab Treatment for Prurigo Nodularis and Pruritis. J Drugs Dermatol. 2019;18(9):940-2.
47. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(2):162-3.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Polking 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.
56. Chernyshov PV. The evolution of quality of life assessment and use in dermatology. Dermatology. 2019;235(3):167-74.
57. 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. 2021;313(8):669-77.
58. 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.
59. 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.
60. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.

61. 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.
62. 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.
63. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Prurigo successfully treated with duloxetine hydrochloride. Australas J Dermatol. 2019;60(3):237-9.
64. 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.
65. 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.
66. Ryczek A, Reich A. Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland. Acta Derm Venereol. 2020;100(10):adv00155p1-4.
67. 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
68. Winhoven SM, Gawkrodger DJ. Nodular prurigo: metabolic diseases are a common association. Clin Exp Dermatol. 2007;32(2):224-5.

7 付録

7.1 EFC16459 試験

Title: A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME)			
Short title: Study of dupilumab for the treatment of patients with prurigo nodularis, inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable			
Study identifier	EFC16459		
Design	Study EFC16459 is a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, study to evaluate the efficacy and safety of 24-week treatment with dupilumab 300 mg Q2W in participants with PN whose disease was inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies were not advisable. The study assessed the effect of dupilumab on itch improvement as well as its effect on PN lesions, HRQoL, anxiety and depression, skin pain and sleep quality, and overall health status. After 2-4 weeks of screening, participants were randomized (1:1) to dupilumab 300 mg Q2W or matching placebo. Randomization was stratified by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), and country/territory code.		
	Duration of main phase		40 weeks
Hypothesis	Superiority		
Treatments groups	Dupilumab		Dupilumab 300 mg Q2W after an initial loading dose of 600 mg (2 injections of 300 mg) on Day 1, 24-week treatment period, 75 randomized participants
	Placebo		Matching placebo Q2W after an initial loading dose (2 injections) on Day 1, 24-week treatment period, 76 randomized participants
Endpoints and definitions	Primary endpoint	WI-NRS at Week 24	Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24
	Key secondary endpoints	IGA PN-S at Week 24	Proportion of participants with an IGA PN-S 0 (“clear”) or 1 (“almost clear”) score at Week 24
	Key secondary endpoints	Composite	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 (for US and US reference countries only)
Core database lock	09 Dec 2021		

Results and Analysis			
Analysis description	**Primary analysis**		
Analysis population and timepoint description	ITT population defined as all randomized participants 24 weeks from baseline		
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W
	Number of participants	76	75
	WI-NRS at Week 24 Responder n (%)	14 (18.4)	45 (60.0)
Effect estimate per comparison	WI-NRS at Week 24	Comparison groups	Dupilumab 300 mg Q2W vs placebo
		OR (95% CI)	6.5 (2.78, 15.41)
		Response rate difference (%) (95% CI)	42.7 (27.76, 57.72)
		p-value (CMH)	<0.0001
Analysis description	**Key secondary analysis**		
Analysis population and timepoint description	ITT population defined as all randomized participants 24 weeks from baseline		
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W
	Number of participants	76	75
	IGA PN-S at Week 24 Responder n (%)	14 (18.4)	36 (48.0)
	Composite Responder n (%)	7 (9.2)	29 (38.7)
Effect estimate per comparison	IGA PN-S at Week 24	Comparison groups	Dupilumab 300 mg Q2W vs placebo
		Odds ratio (95% CI)	4.0 (1.81, 8.98)
		Response rate difference (%) (95% CI)	28.3 (13.41, 43.16)
		p-value (CMH)	0.0004
	Composite	Odds ratio, 95% CI	6.9 (2.49, 19.05)
		Response rate difference (%), 95% CI	29.6 (16.42, 42.81)
		p-value (CMH)	<0.0001

7.2 EFC16460 試験

Title: A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME2)			
Short title: Study of dupilumab for the treatment of patients with prurigo nodularis, inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable			
Study identifier	EFC16460		
Design	Study EFC16460 is a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, study to evaluate the efficacy and safety of 24-week treatment with dupilumab 300 mg Q2W in participants with PN whose disease was is inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies were not advisable. The study assessed the effect of dupilumab on itch improvement as well as its effect on PN lesions, HRQoL, anxiety and depression, skin pain and sleep quality, and overall health status. After 2-4 weeks of screening, participants were randomized (1:1) to dupilumab 300 mg Q2W or matching placebo. Randomization was stratified by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), and country/territory code.		
	Duration of main phase		40 weeks
Hypothesis	Superiority		
Treatments groups	Dupilumab		Dupilumab 300 mg Q2W after an initial loading dose of 600 mg (2 injections of 300 mg) on Day 1, 24-week treatment period, 78 randomized participants
	Placebo		Matching placebo Q2W after an initial loading dose (2 injections) on Day 1, 24-week treatment period, 82 randomized participants
Endpoints and definitions	Primary endpoint	WI-NRS at Week 12	Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 12
	Key secondary endpoints	WI-NRS at Week 24	Proportion of participants with an improvement (reduction) in WI-NRS by ≥4 points from baseline to Week 24
	Key secondary endpoints	IGA PN-S at Week 24	Proportion of participants with an IGA PN-S 0 (“clear”) or 1 (“almost clear”) score at Week 24
	Key secondary endpoints	Composite	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 (for US and US reference countries only)
Core database lock	27 Sep 2021		

Results and Analysis			
Analysis description	**Primary analysis**		
Analysis population and timepoint description	ITT population defined as all randomized participants 12 weeks from baseline		
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W
	Number of participants	82	78
	WI-NRS at Week 12 Responder n (%)	18 (22.0)	29 (37.2)
Effect estimate per comparison	WI-NRS at Week 12	Comparison groups	Dupilumab 300 mg Q2W vs. placebo
		OR (95% CI)	2.3 (1.08, 5.00)
		Response rate difference (%) (95% CI)	16.8 (2.34, 31.16)
		p-value (CMH)	0.0216
Analysis description	**Key secondary analysis**		
Analysis population and timepoint description	ITT population defined as all randomized patients 24 weeks from baseline		
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Placebo	Dupilumab 300 mg Q2W
	Number of participants	82	78
	WI-NRS at Week 24 Responder n (%)	16 (19.5)	45 (57.7)
	IGA PN-S at Week 24 Responder n (%)	13 (15.9)	35 (44.9)
	Composite Responder n (%)	7 (8.5)	25 (32.1)
Effect estimate per comparison	WI-NRS at Week 24	Comparison groups	Dupilumab 300 mg Q2W vs. placebo
		OR (95% CI)	9.0 (3.56, 22.66)
		Response rate difference (%) (95% CI)	42.6 (29.06, 56.08)
		p-value (CMH)	<0.0001
	IGA PN-S at Week 24	OR (95% CI)	4.4 (2.02, 9.55)
		Response rate difference (%) (95% CI)	30.8 (16.37, 45.22)
		p-value (CMH)	<0.0001
	Composite	OR (95% CI)	6.1 (2.03, 18.11)
		Response rate difference (%) (95% CI)	25.5 (13.09, 37.86)
		p-value (CMH)	0.0001

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要（結節性痒疹）

Total number of pages: 135

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要（結節性痒疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **8**

略号と用語の定義 **9**

1　　背景及び概観 **11**

1.1　　緒言 11

1.2　　類薬の安全性情報 13

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 13

2　　医薬品への曝露 **14**

2.1　　総括的安全性評価計画 14

2.1.1　　臨床データ 14

2.1.1.1　　継続中の試験 15

2.1.1.2　　構成 15

2.1.2　　市販後データ 15

2.1.3　　評価方法 15

2.1.3.1　　安全性評価項目及びその定義 16

2.1.3.2　　データ解析の考察 16

2.1.4　　試験の記述 21

2.1.4.1　　EFC16460 試験 21

2.1.4.2　　EFC16459 試験 24

2.2　　安全性の併合データにおける全体の曝露状況 27

2.2.1　　被験者の内訳 27

2.2.2　　曝露状況 29

2.3　　併合安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35

2.3.1 人口統計学的データ 35
2.3.2 ベースラインの疾患及びその他の特性 39
2.3.3 既往歴及び併存疾患 46
2.3.3.1 アトピーの既往 46
2.3.3.2 PN に関連する併存疾患 47
2.3.3.3 その他の既往歴又は手術歴 48
2.3.4 関連する前治療薬及び併用薬 48
2.3.4.1 前治療薬 48
2.3.4.2 併用薬 48

3 有害事象 50

3.1 併合安全性解析対象集団における有害事象の解析 50
3.1.1 比較的よくみられる TEAE 51
3.1.2 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 55
3.1.3 重症度別の TEAE 58
3.1.4 死亡 58
3.1.5 その他の重篤な有害事象 58
3.1.6 治験薬投与中止に至った有害事象 62
3.1.7 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ 64
3.1.7.1 アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）及び全身性過敏症反応（医学的レビュー済み）（AESI） 69
3.1.7.2 蠕虫感染（AESI） 70
3.1.7.3 重度の結膜炎（AESI）及び結膜炎関連事象（特定 AE グループ） 70
3.1.7.4 重度の眼瞼炎（AESI） 73
3.1.7.5 角膜炎（AESI 及び特定 AE グループ） 73
3.1.7.6 臨床的に症候性の好酸球増加症（AESI） 73
3.1.7.7 妊娠及びパートナーの妊娠（AESI） 73
3.1.7.8 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） 73
3.1.7.9 治験薬又は治験薬以外による症候性の過量投与（AESI） 73
3.1.7.10 注射部位反応（特定 AE グループ） 74
3.1.7.11 重度又は重篤な感染症（特定 AE グループ） 76
3.1.7.12 悪性腫瘍（特定 AE グループ） 77
3.1.7.13 自殺行為（特定 AE グループ） 77
3.1.8 その他の重大な有害事象 77
3.1.8.1 皮膚感染（ヘルペス感染を除く） 77
3.1.8.2 ヘルペス感染 79

3.1.8.3 筋骨格系および結合組織障害（SOC） 79
3.1.8.4 心血管系の事象 80
3.1.8.5 COVID-19 に関連する TEAE 80
3.1.8.6 COVID-19 ワクチンに関連する TEAE 80

3.2 デュピルマブと関連性のある有害事象 80

3.3 継続中の試験から得られた SUSAR 及び死亡 82

3.4 個別有害事象の文章による説明 84

4 臨床検査値の評価 86

4.1 血液学的検査 86
4.1.1 赤血球、血小板及び凝固 86
4.1.1.1 記述統計量 86
4.1.1.2 臨床的に意味がある異常 86
4.1.2 白血球 86
4.1.2.1 記述統計量 86
4.1.2.2 臨床的に意味がある異常 88

4.2 血液生化学検査 90
4.2.1 代謝機能検査 90
4.2.1.1 記述統計量 90
4.2.1.2 臨床的に意味がある異常 91
4.2.2 電解質検査 91
4.2.2.1 記述統計量 91
4.2.2.2 臨床的に意味がある異常 91
4.2.3 腎機能検査 92
4.2.3.1 記述統計量 92
4.2.3.2 臨床的に意味がある異常 92
4.2.4 肝機能検査 92
4.2.4.1 記述統計量 92
4.2.4.2 臨床的に意味がある異常 93
4.2.4.3 肝毒性に関する臨床検査値の特別な評価 93
4.2.5 尿検査 94

5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 95

5.1 血圧及び起立時の変化 95

5.1.1 記述統計量 95
5.1.2 臨床的に意味がある異常 95
5.2 心電図 96
5.3 免疫原性 97
5.3.1 抗デュピルマブ抗体の発現割合及び特性 97
5.3.2 抗デュピルマブ抗体と AE との関連性 97
6 特別な患者集団及び状況下における安全性 99
6.1 内因性要因 99
6.1.1 TEAE 99
6.1.2 SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループ 102
6.2 外因性要因 103
6.2.1 TEAE 103
6.2.2 SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループ 103
6.3 薬物相互作用 103
6.4 妊娠及び授乳時の使用 103
6.5 過量投与 103
6.6 薬物乱用 103
6.7 離脱症状及び反跳現象 104
6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 104
7 市販後データ 105
8 安全性に関する総括 106
参 考 文 献 109
9 付録 113
9.1 既往歴及び前治療薬 113
9.2 曝露補正後の発現率 129

表 目 次

表 1 - 本 Module で評価した試験及び進行状況の一覧 14
表 2 - 安全性併合解析のための併合データ 16
表 3 - AESI 及び特定 AE グループの検索基準 18
表 4 - Participant disposition - Pooled safety population 28
表 5 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Pooled safety population 30
表 6 - Intervention compliance - Pooled safety population 32
表 7 - Background intervention moisturizers (emollients) compliance - Pooled safety population 34
表 8 - Demographics and participant characteristics at baseline - Safety population from study EFC16460 and EFC16459 and pooled safety population 36
表 9 - Disease and other characteristics at baseline - Safety population from study EFC16460 and EFC16459 and pooled safety population 40
表 10 - Pre-specified atopic comorbidity history - Pooled safety population 47
表 11 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 50
表 12 - Overview of exposure adjusted adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 51
表 13 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any intervention group by primary SOC and PT - Pooled safety population 54
表 14 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to IMP as per Investigator's judgment by Primary SOC and PT - Pooled safety population 56
表 15 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) by Primary SOC and PT - Pooled safety population 60
表 16 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) per 100 patient-years by primary SOC and PT - Pooled safety population 61
表 17 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation by primary SOC and PT - Pooled safety population 63
表 18 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation per 100 patient-years by primary SOC and PT - Pooled safety population 64
表 19 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events by category and PT - Pooled safety population 65

表 20 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events per 100 patient-years by category and PT - Pooled safety population 67

表 21 - Summary of participants with conjunctivitis (broad) - Pooled safety population 71

表 22 - Summary of participants with injection site reaction - Pooled safety population 74

表 23 - Number (%) of participants with injection site reactions by PT during the entire treatment-emergent period - Pooled safety population 76

表 24 - Number (%) of participants with skin infection TEAE(s) (excluding herpetic infections) by Primary SOC and PT - Pooled safety population 78

表 25 - デュピルマブの継続中の試験で報告された致死的事象（2021 年 9 月 28 日から 2021 年 12 月 20 日までの期間） 83

表 26 - デュピルマブの継続中の試験で報告された SUSAR（2021 年 9 月 28 日から 2021 年 12 月 20 日までの期間） 84

表 27 - CSR の個別症例の詳細の記載箇所 85

表 28 - White blood cells - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Pooled safety population 90

表 29 - Vital signs - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Pooled safety population 96

表 30 - Incidence of participants with an TEAE and relative risk ratio (95% CI) for dupilumab 300mg Q2W versus placebo within each level of demographic subgroup factors - Pooled safety population 99

表 31 - Incidence of participants with an TEAE and relative risk ratio (95% CI) for dupilumab 300mg Q2W versus placebo within each level of disease characteristic subgroup factors - Pooled safety population 101

表 32 - Medical/surgical history for prurigo nodularis comorbidity reported by Primary SOC and HLT and PT - Pooled safety population 113

表 33 - Prior medications for prurigo nodularis - Number of participants by category and standardized medication name - Pooled safety population 119

表 34 - Number (%) of participants with TEAE(s) per 100 patient-years by primary SOC and PT - Pooled safety population 129

図　目　次

図 1 - 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 81

図 2 - Eosinophils (10^9/L): Mean change (+/- SE) from baseline - Pooled safety population..... 87

図 3 - Eosinophils (10^9/L): Median change (with interquartile range) from baseline - Pooled safety population..... 88

図 4 - eDISH like Plot (Peak bilirubin/upper limit of normal versus peak alanine aminotransferase/upper limit of normal) - Pooled safety population..... 94

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（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
ALP:	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI:	confidence interval／信頼区間
CIOMS:	Council for International Organizations of Medical Sciences／国際医科学組織委員会
CMQ:	custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
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
DLQI:	Dermatology Life Quality Index／皮膚の状態に関するアンケート
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
eDISH:	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
EOT:	end of treatment／治験薬投与終了時
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GGT:	gamma glutamyl transferase／γ－グルタミルトランスフェラーゼ
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
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
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 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
ISS:	Integrated Summary of Safety
ITT:	intent-to-treat
LDH:	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素

MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
NAb:	neutralizing antibodies／中和抗体
NRS:	numerical rating scale ／数値評価スケール
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
PGIS:	Patient Global Impression of Severity／重症度に関する患者の全般印象評価
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
QTcF:	QT interval corrected using Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔
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
SI:	standard international／国際標準
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	system organ class／器官別大分類
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
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
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
UVB:	ultraviolet B／紫外線 B
V:	visit／来院日
WI-NRS:	worst-itch numeric rating scale

1　背景及び概観

1.1　緒言

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)。

PN の診断は上記の特徴に基づき、臨床的に判断される。皮膚病変は硬いドーム状で、表面が滑らかな、痂皮性の結節である。これらの病変は集簇することがあり、その数は 1 つから数百までになることがある(2)。PN の主な組織学的特徴には、過角化、顆粒層肥厚を伴う不規則な表皮過形成、皮膚／病変への T リンパ球、マスト細胞及び好酸球浸潤、並びに乳頭状皮膚線維症がある。

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(3)。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(4)。PN は主に高齢者で認められ、年齢の中央値は 50 歳を超えている(5)(6)(7）。PN は時に若年者で認められることがあり、アトピー体質が非アトピー型の患者に比べた早期発症の予測因子であることがわかっている(8)。PN は男女ともに罹患するが、女性の方が罹患率が高い(3)(7)。黒人患者は白人患者と比較して PN による影響が大きい。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(9)(10)(11)。PN は肥満、精神衛生上の問題、内分泌障害、心血管系障害、腎障害、HIV 及び悪性腫瘍の発現率の増加を伴う(2)(3)(12)。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(3)(5)(8)(13)。

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(6)(7)(14)。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、生活の質を損なうかゆみと掻破の悪循環（itch-scratch cycle）につながる(15)(16)。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(12)(16)(17)(18)。PN は不安やうつ病などの精神障害と有意な関連がある(7)。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。

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、神経及び免疫介在性のメカニズムの相乗効果によって特徴づけられる。PN 患者の皮膚病変の研究で、真皮の神経線維密度の増加と、ケラチノサイト及び皮膚の免疫細胞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明らかになった(19)(20)。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(21)(22)(23)、これらのサイトカインの感覚神経受容体への結合は、病的な慢性的なかゆみを促進する可能性がある(24)(25)。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(26)(27)(28)(29)(30)。以上の知見から、2 型サイトカインが 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という仮説が支持される。

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。一般的に処方される外用薬には、TCS、TCI、カプサイシン及び外用麻酔薬がある。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臨床試験により裏付けられていない(31)。PN の治療に利用可能なその他療法には、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。凍結療法と病変内ステロイド注射はしばしば効果的であるが、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(32)(33)。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。光線療法は若干の改善が報告されているが、完全寛解はまれである(34)(35)。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。適応外処方の全身性の PN 治療の選択肢には、抗ヒスタミン薬、免疫抑制薬、ガバペンチノイド、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬、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。抗ヒスタミン薬がよく使用されるが、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(35)。経口免疫抑制薬と神経調節薬が PN に対して使用されているが、効果は様々で(31)、重大な副作用が認められている(35)(36)。全体として、複数の適応外処方の治療を行っているにもかかわらず、多くの患者がコントロール不良の PN に苦しんでいる。さらに、全身性コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、サリドマイドなどの治療薬の多くは、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(31)。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（遺伝子組換え）（以下、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 サブユニットに対するヒトモノクローナル IgG4 抗体である。デュピルマブによる IL-4Rα の遮断は Th2 細胞の絶対数を減少させ(37)、炎症性誘発性サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素及び IgE の放出などの IL-4 及び IL-13 により誘発される 2 型炎症反応を阻害する。デュピルマブは、AD、喘息及び CRSwNP などの 2 型炎症を背景とする複数の疾患に対して臨床的有効性を示した。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され、また IL-4 産生 CD4 及びナチュラルキラーT 細胞は健康な対照集団と比較して PN 患者で増加することも示された(20)。複数の症例報告及び症例集積は、デュピルマブによる IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害が PN の治療、特に外用薬への反応が不十分な患者又はそれらの療法が推奨されない患者に対しても有効である可能性を示唆している(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44)(45)(46)。

本 Module では、PN におけるデュピルマブ投与時の安全性の統合評価は、2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験（LIBERTY-PN PRIME2）及び EFC16459 試験（LIBERTY-PN PRIME）で治験薬を投与された被験者の併合データに基づいており、両試験のデータカットオフ時点のデータを使用した

（表 1 参照）。EFC16460 試験及び EFC16459 試験とも、データカットオフ時点までに 24 週間の投与期間が完了している。

1.2 類薬の安全性情報

現在、PN の治療薬として承認された薬剤で IL-4 及び IL-13 の両方を阻害する薬剤はない。

1.3 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床安全性は、最初の AD の承認申請資料の Module 2.4 に記載されている。当初のがん原性リスク評価（Carcinogenicity Risk Assessment）の結論が変更される可能性のある追加情報が存在するかを確認するため、定期的な文献レビューを実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後のがん原性リスクの定期的なレビューのカットオフ日）時点で、当初の結論の変更が必要となる新たなデータは公表されていなかった。非臨床安全性の結論に変更はない。

2　医薬品への曝露

2.1　総括的安全性評価計画

2.1.1 臨床データ

本 Module に含まれる結果は、継続中の 2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験から得た併合データを用いた安全性解析を示している。これら 2 試験の主な特徴を要約して表 1 に示す。本 Module の一部として、実施している試験の追加の安全性評価については、2.1.1.1 項に記載する。

表 1 - 本 Module で評価した試験及び進行状況の一覧

試験番号／データカットオフ時点の状況	**主な試験情報の要約**	**予定された試験期間**	**被験者数** **ランダム化／投与**
EFC16460（LIBERTY-PN PRIME2） 継続中（24 週間の投与期間完了、後観察期間継続中） 安全性の併合解析のデータカットオフ日：2021 年 8 月 30 日	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 患者を対象としてデュピルマブの使用を評価する、ランダム化、多施設共同、24 時間投与、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験 対象：成人（18～80 歳） 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	24 週間の投与期間＋12 週間の後観察期間	ランダム化：160 名 投与：159 名 （プラセボ：82 名、デュピルマブ 300 mg：77 名）
EFC16459（LIBERTY-PN PRIME） 継続中（24 週間の投与期間完了、後観察期間継続中） 安全性の併合解析のデータカットオフ日：2021 年 11 月 12 日	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 患者を対象としてデュピルマブの使用を評価する、ランダム化、多施設共同、24 時間投与、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験 対象：成人（18～80 歳） 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	24 週間の投与期間＋12 週間の後観察期間	ランダム化：151 名 投与：150 名 （プラセボ：75 名、デュピルマブ 300 mg：75 名）

EFC16460 試験及び EFC16459 試験は、デュピルマブのそう痒改善効果に加え、デュピルマブの PN 病変に対する効果、HRQoL、不安及び抑うつ、皮膚疼痛、睡眠の質及び全般的健康状態に対する効果を評価するためにデザインされた。

申請適応症を裏付ける安全性データを示す第 3 相試験の一覧を Module 5.2 に示す。臨床試験の詳細は、それぞれの治験実施計画書、SAP 及び CSR に記載されている。

2.1.1.1 継続中の試験

PN 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験は、各試験の CSR のカットオフ日（EFC16460 試験：2021 年 8 月 30 日、EFC16459 試験：2021 年 11 月 12 日）時点で後観察期間が継続していたため、継続中の当該第 3 相試験で CSR のカットオフ日から 2021 年 12 月 20 日（本 CTD のための SUSAR のカットオフ日）までの期間に報告された SUSAR を本 Module に記載する。

さらに、本 Module のデュピルマブの安全性評価を裏付けるため、デュピルマブの Sanofi Global Pharmacovigilance データベースで検索された、他の適応症を対象とした継続中の第 1/2/3 相試験及び第 4 相介入試験で、2021 年 9 月 28 日（申請適応症が[redacted]の海外承認申請のカットオフ日）から 2021 年 12 月 20 日までの期間に報告された SUSAR 及び死亡を記載する。

2.1.1.2 構成

本 Module では、継続中の 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 300 mg q2w 又はプラセボを投与した PN 患者から得た併合データを用いて実施した安全性解析結果を示す。

さらに、以下の継続中の試験から得た補助的な安全性データを示す（3.3 項を参照）。

- EFC16460 試験及び EFC16459 試験の各カットオフ日から 2021 年 12 月 20 日までに、両試験で報告された全ての SUSAR 及び死亡
- 最近実施した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 日までに、他の適応症を対象とした継続中の第 1/2/3 相試験及び第 4 相介入試験で報告された SUSAR 及び死亡

2.1.2 市販後データ

市販後データの評価方法及び結果については、7 項を参照のこと。

2.1.3 評価方法

本項では、PN 患者を対象としたデュピルマブの 2 つの第 3 相試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験で実施された、データ併合の方法及び統計解析について記載する。安全性データ解析の統計解析手法、定義及びデータ取扱規則の詳細は、Module 5.3.5.3 [ISS SAP]を参照のこと。

2.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

第 3 相試験では、次の項目の評価に基づいて、デュピルマブの安全性を検討した：AE、SAE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、血液生化学検査、尿検査及び血液学的検査、バイタルサイン、心電図、並びに免疫原性（例えば ADA）。

臨床検査値及びバイタルサインの PCSA は、治験依頼者が定義した基準／閾値に従い、医学的に重要と治験依頼者が判断した異常値と定義した。異常値に関する基準については、Module 5.3.5.3 ISS SAP を参照のこと。

2.1.3.2 データ解析の考察

2.1.3.2.1 安全性データベースの統合

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）のデュピルマブ 300 mg q2w 又はプラセボを投与された全ての被験者を含めた併合安全性解析対象集団を用いて実施した（表 2）。

表 2 - 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	

2.1.3.2.2 解析対象集団

安全性の解析は、治験薬にランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者と定義した**安全性解析対象集団**で実施した。実際に投与を受けた投与群に従って被験者の解析を行った。ランダム化されたが、治験薬を投与されたか否かが不明な被験者は、ランダム化された投与群として安全性解析対象集団に含めた。

偶発的に予定とは異なる投与を受けた場合、実際の投与に基づく解析（as-treated 解析）では、デュピルマブの投与を少なくとも 1 回受けた場合はデュピルマブ群として取り扱い、そうでない場合はプラセボ群として取り扱った。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、機能性デュピルマブの血清中濃度が欠測ではない結果が 1 つ以上得られた全ての被験者とした。実際に投与を受けた投与群に従って被験者の解析を行った。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、ADA が欠測ではない結果が 1 つ以上得られた全ての被験者とした。実際に投与を受けた投与群に従って被験者の解析を行った。

NAb 解析対象集団は、ADA 解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、ADA の分析で陰性又は陽性で、NAb が欠測ではない結果が 1 つ以上得られた全ての被験者とした。実際に投与を受けた投与群に従って被験者の解析を行った。

2.1.3.2.3 安全性解析の観察期間

ベースライン値は、特に記載のない限り、治験薬を投与された被験者では、治験薬の初回投与前の利用可能な直近の値と定義した。

安全性データの併合解析のための観察期間は、以下のように定義した。

- **Pre-treatment 期間**は、治験薬の初回投与までの期間とした。
- **Treatment-emergent 期間**は、治験薬の初回投与から最終投与後 98 日までの期間（治験薬投与期間［治験薬の初回投与から最終投与後 14 日までの期間］及び残存投与期間［治験薬投与期間終了後から Treatment-emergent 期間終了時までの期間］を含む）とした。
- **Post-treatment 期間**は、Treatment-emergent 期間終了後の期間とした。

治験の観察期間は、投与開始から治験終了までとし、治験終了は eCRF の「治験完了（Completion of End of Study）」のページに記録されたステータス日とした。

2.1.3.2.4 曝露状況

治験薬曝露状況は、予定外の断続的な中断にかかわらず、曝露期間を「最終投与日－初回投与日＋14 日」と定義し、治験薬曝露期間別に要約した。

治験薬の曝露期間は定量的変数（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）で記述的に要約した。さらに、治療の曝露期間は 2～4 週間隔でカテゴリー分けし要約した。すなわち、0 週超～2 週以内、2 週超～4 週以内、4 週超～8 週以内、8 週超～12 週以内、12 週超～16 週以内、16 週超～20 週以内、20 週超～24 週以内、24 週超～24 週＋3 日以内、及び 24 週＋3 日超の各カテゴリーの被験者数及び割合を用いて要約した。また、2、4、8、12、16、20 及び 24 週間での累積の曝露状況も示した。

部分集団／因子別の人年法による総曝露状況も要約した。

2.1.3.2.5 有害事象

AE の報告は TEAE に焦点を当て、Pre-treatment AE 及び Post-treatment AE は別途記述した。

各試験のデータベース固定時点までに収集した AE の解析は全て ISS に含め、曝露期間で補正した AE の発現率は、全ての 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 及び AESI について示した。統合した AE の要約及び解析は主に記述的に示し、系統的な検定は計画しなかった。AE の特定のカテゴリー及び ADR の判定については、リスク差、発現割合のリスク比又はハザード比の 95% CI を示した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.3.2]）。

さらに、被験者の内因性及び外因性要因に従って、TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及びカテゴリー別の AESI／特定 AE グループの発現割合を評価した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.6]）。

潜在的リスクをさらに評価するため、AESI 及び特定 AE グループについて解析した。AESI 及び特定 AE グループは、AESI の一部のカテゴリーについては医学的レビューとともに、表 3 に要約した事前に定義した検索基準に基づき同定した。

表 3 - AESI 及び特定 AE グループの検索基準

AE グループ	基準
AESI	
アナフィラキシー反応 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

AE グループ	基準
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。
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

AE グループ	基準
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
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

2.1.3.2.6 臨床検査評価、バイタルサイン及び心電図

臨床検査データ（血液学的検査：RBC、血小板数、血液凝固及び WBC、血液生化学検査：代謝、電解質、腎機能及び肝機能及び尿検査）、バイタルサイン及び心電図の変数を投与群別に要約した。臨床検査データは SI 単位に変換し、一部項目の結果は SI 単位と US 単位の両方で提示した。

各臨床検査項目及びバイタルサイン（測定値及びベースラインからの変化量）の記述統計量（被験者数、平均値、中央値、第 1 四分位数（Q1：25%値）、第 3 四分位数（Q3：75%値）、SD、最小値及び最大値）を、治験期間中の各規定来院及び評価項目に従って投与群別に要約した。さらに、全ての検査項目について、各規定来院時のベースラインからの変化量の平均値及び対応する標準誤差を投与群別に図示した。

全ての臨床検査変数及びバイタルサインについて、treatment-emergent 期間中に PCSA が 1 回以上認められた被験者の割合を要約した。

EFC16460 試験及び EFC16459 試験の心電図データは、両試験ともにスクリーニング時（V1）及び Week 24（V6）のみで収集した。心電図データは併合しなかったが、それぞれの CSR に示す。

肝機能検査については、最初の ALT 又は AST の増加（ULN の 3 倍超）及び総ビリルビンの増加（ULN の 2 倍超）の発現までの時間を Kaplan-Meier 曲線を用いて投与群別に解析した。総ビリルビンのピーク値に対する ALT のピーク値の分布も eDISH plot で示した。

2.1.3.2.7 免疫原性の解析

ADA/NAb のデータは、2.1.3.2.2 項で定義したとおり、併合した ADA/NAb 解析対象集団に基づき、ベースライン、Week 12、Week 24 及び Week 36（後観察期間終了時）に採取した ADA 検体の結果を要約した。

ADA の検査で陽性であった検体については、さらに NAb 反応の有無について評価した。

ADA の発現割合

Week 24 までに得られた ADA 検体を含む併合 ADA 解析対象集団に基づき、以下の ADA の発現割合を投与群別に要約した。

- ベースラインにおける ADA 反応の要約
- 初回投与後における ADA 反応のカテゴリー別の要約
- 来院別の要約及びプロット（各解析時点）

来院別の要約は、Week 12、Week 24 及び Week 36 とした。特に記載のない限り、Week 36 までに入手可能な全てのデータを要約した。

免疫原性と安全性の関連性

安全性解析として、TEAE の発現と ADA 陽性、ADA 陰性、持続性 ADA 反応、NAb 陽性、及びベースライン後のピーク値による抗体価（区分：高、中程度、低）との関連を探索的に検討した。

以下の各 AE カテゴリーで TEAE が 1 件以上認められた被験者数（%）を、投与群別及び ADA 反応のカテゴリー別に要約した。

- 過敏症
- アナフィラキシー反応（AESI）
- 注射部位反応（重篤、又は重度かつ 24 時間以上持続）
- 治験薬投与中止に至った TEAE
- TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）
- TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）

2.1.4 試験の記述

2.1.4.1 EFC16460 試験

2.1.4.1.1 被験者の内訳

78 名の被験者がデュピルマブ 300 mg q2w 群に、82 名がプラセボ群にランダム化された。デュピルマブ群にランダム化された被験者 1 名（1.3%）は、被験者の意思により試験参加を中止したため治験薬を投与されなかった（中止理由は安全性に関連するものではなかった）。

本試験のカットオフ日（2021 年 8 月 30 日）時点で、全体で 76 名（47.5%）が試験を完了し、29 名（18.1%）が試験を中止した。このうち 2 名（1.3%）が安全性の理由で試験を中止した。全体で 132 名（82.5%）が 24 週間の投与期間を完了し、55 名（34.4%）が後観察期間を継続していた。治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（25 名［30.5%］）と比較してデュピルマブ群（2 名［2.6%］）で低かった。プラセボ群の 2 名（2.4%）が AE を理由として同意撤回した（重篤な急性胆嚢炎 1 名［1.2%］、非重篤な神経性皮膚炎 1 名［1.2%］）（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 4.1]）。

2.1.4.1.2 人口統計学的特性、ベースラインの特性及び疾患特性

人口統計学的特性、ベースラインの他の被験者特性及び疾患特性は、両投与群間でおおむね均衡していた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 4.4.1]、Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 4.4.2]）。

組み入れられた被験者の人口統計学的特性は、疫学データが利用可能な各国の PN 患者の人口統計学的特性を反映していた(3)(4)(47)。

2.1.4.1.3 既往歴及び PN に関連する併存疾患

既往歴は、両投与群間で均衡していた。アトピーの既往は全体で 74 名（46.3%）（デュピルマブ群：34 名［43.6%］、プラセボ群：40 名［48.8%］）が有しており、アトピー性の合併症ではアレルギー性鼻炎が最も多かった（デュピルマブ群：20 名［25.6%］、プラセボ群：16 名［19.5%］）。PN に併存する疾患は、高血圧が最も多かった（デュピルマブ群：10 名［12.8%］、プラセボ群：20 名［24.4%］）（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 4.4.4]）。

2.1.4.1.4 曝露

治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 165.9（19.8）日、プラセボ群で 143.0（45.0）日であった。24 週間を超えて治験薬へ曝露した被験者の割合はデュピルマブ群（85.7%［66/78 名］）の方がプラセボ群（61.0%［50/82 名］）よりも高く、これはプラセボ群で治験薬投与を早期中止した被験者の割合が高かったことと一致していた。したがって、デュピルマブ群の治験薬の累積曝露期間（34.98 人年）は、プラセボ群（32.10 人年）よりも長かった（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 4.6.1]）。

2.1.4.1.5 安全性の概要

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 患者にデュピルマブを 24 週間投与したとき、1 回以上投与された 77 名の被験者全てにおいて、デュピルマブの忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。

全体として、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 57.1%（44/77 名）、プラセボ群で 51.2%（42/82 名）であった（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Table 44]）。両投与群の被験者で発現割合が最も高かった TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」であった（デュピルマブ群：24.7%［19/77 名］、プラセボ群：18.3%［15/82 名］）。この投与群間の不均衡は、主にヘルペ

スウイルス感染（HLT）の発現によるものであった（デュピルマブ群：5 名［6.5%］、プラセボ群：0 名［0%］）（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.5.2]）。

治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ群で 2 名（2.6%）、プラセボ群で 4 名（4.9%）に報告された。これらの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。本試験中に死亡は認められなかった。

治験薬投与中止に至った TEAE はプラセボ群で 1 名（1.2%）のみに認められた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.3]）。

治験薬投与下で発現した AESI は、デュピルマブ群で 1 名（1.3%）及びプラセボ群で 1 名（1.2%）に認められ、いずれも全身性過敏症反応であった。

2 名に認められた全身性過敏症反応（デュピルマブ群：アレルギー性皮膚炎［PT］1 名、プラセボ群：蕁麻疹［PT］1 名）は ADA 陰性の被験者に発現した他の全身症状を伴わない非重篤な事象で、当該事象は消失した。アレルギー性皮膚炎（デュピルマブ群）は治験薬投与中止に至らず、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。蕁麻疹（プラセボ群）は治験薬投与中止に至り、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（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.4.1]）。治験期間中、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、重大な ALT 増加、妊娠、又は治験薬若しく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。

結膜炎の TEAE は、デュピルマブ群で 5 名（6.5%）認められ、プラセボ群では認められなかった。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。中等度のアレルギー性結膜炎 1 件を除き、その他の結膜炎は全て軽度であった。3 件の結膜炎（2 名に報告されたアレルギー性結膜炎［PT］）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。全ての被験者が治療を受け、データカットオフ時点で回復していた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.4.4]）。

注射部位反応（HLT）の発現割合は、プラセボ群（4.9%［4/82 名］）と比較してデュピルマブ群（2.6%［2/77 名］）で低かった。いずれの事象も軽度で、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。重篤な事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.4.12]）。

皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、デュピルマブ群で 4 名（5.2%）、プラセボ群で 7 名（8.5%）に報告された。いずれの事象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。霰粒腫及び爪囲炎（いずれもデュピルマブ群の同一被験者 1 名）、並びに癜風（デュピルマブ群の 1 名）を除き、全て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（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.5.1]）。

ヘルペスウイルス感染は、デュピルマブ群で 5 名（6.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの事象も重篤又は重度ではなく治験薬投与中止に至るものではなかった（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.5.2]）。

データカットオフ時点で、COVID-19 に関連する TEAE はデュピルマブ群で 2 名（2.6%）、プラセボ群で 3 名（3.7%）に報告された。いずれの事象も非重篤及び軽度で、治験薬投与中止に至るものではなく、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。全ての被験者は回復した。なお、TEAE の発現時点で COVID-19 のワクチンを接種したと報告した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.5.4]）。

データカットオフ時点で、デュピルマブ群の 22 名（28.2%）及びプラセボ群の 19 名（23.2%）が、治験期間中に COVID-19 ワクチンを 1 回以上接種した。COVID-19 ワクチン接種と関連のある TEAE がデュピルマブ群で 2 名（2.6%）に報告された。当該事象は処置後発熱、発熱、頭痛及び筋肉痛で、いずれも軽度で非重篤と判断された。治験薬投与中止に至ったものはなかった。いずれの被験者もデータカットオフ時点で回復していた（Module 5.3.5.1 EFC16460 [Section 5.2.2.5.5]）。

全体として、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図のいずれについても、両投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

2.1.4.1.6 免疫原性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群で 4 名（5.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。ADA 陽性反応はいずれも低抗体価（1,000 未満）であった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応又は持続性反応は認められず、NAb 検査で陽性が認められた被験者はいなかった。

ADA の発現と安全性の所見との間に関連はないと考えられた。

2.1.4.1.7 安全性の結論

EFC16460 試験で得られた全体的な安全性の結果はデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った AE 及びその他の重要な AE を含む本試験で収集した安全性データの解析からは新たな又は予測できない安全性シグナルは同定されなかった。

2.1.4.2 EFC16459 試験

2.1.4.2.1 被験者の内訳

75 名の被験者がデュピルマブ 300 mg q2w 群に、76 名がプラセボ群にランダム化された。プラセボ群にランダム化された 1 名（1.3%）は被験者の意思（COVID-19 に罹患するおそれ）により治験薬を投与されなかった。

本試験のデータカットオフ日（2021 年 11 月 12 日）時点で、全体で 119 名（78.8%）が試験を完了し、14 名（9.3%）が試験を中止した。このうち、1 名（0.7%）が安全性の理由（重篤な穿孔性十二指腸潰瘍）で試験を中止した。全体で 133 名（88.1%）が 24 週間の投与期間を完了し、18 名（11.9%）

が後観察期間を継続していた。治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（16 名［21.1%］）と比較してデュピルマブ群（1 名［1.3%］）で低かった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 4.1]）。

2.1.4.2.2 人口統計学的特性、ベースラインの特性及び疾患特性

人口統計学的特性、ベースラインの他の被験者特性及び疾患特性は、両投与群間で均衡していた（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 4.4.1]、Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 4.4.2]）。

組み入れられた被験者の人口統計学的特性は、疫学データが利用可能な各国の PN 患者の人口統計学的特性を反映していた(3)(4)(47)。

2.1.4.2.3 既往歴及び PN に関連する併存疾患

既往歴は、両投与群間で均衡していた。アトピーの既往は全体で 61 名（40.3%）（デュピルマブ群：33 名［44.0%］、プラセボ群 28 名［36.8%］）が有しており、アトピー性の合併症ではアレルギー性鼻炎が最も多かった（デュピルマブ群：19 名［25.3%］、プラセボ群：15 名［19.7%］）。PN に関連する併存疾患は、高血圧が最も多かった（デュピルマブ群：21 名［28.0%］、プラセボ群：19 名［25.0%］）（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 4.4.4]）。

2.1.4.2.4 曝露

治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 167.8（15.1）日、プラセボ群で 149.1（43.6）日であった。24 週間を超えて治験薬へ曝露した被験者の割合はデュピルマブ群（74.7%［56/75 名］）の方がプラセボ群（64.0%［48/75 名］）よりも高く、これはプラセボ群で治験薬投与を早期中止した被験者の割合が高かったことと一致していた。したがって、デュピルマブ群の治験薬の累積曝露期間（34.45 人年）は、プラセボ群（30.62 人年）よりも長かった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 4.6.1]）。

2.1.4.2.5 安全性の概要

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 患者にデュピルマブを 24 週間投与したとき、1 回以上投与された 75 名の被験者全てにおいて、デュピルマブの忍容性は良好で、安全性プロファイルも良好であった。

全体として、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 70.7%（53/75 名）、プラセボ群で 62.7%（47/75 名）であった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Table 43]）。両投与群の被験者で発現割合が最も高かった TEAE の SOC は、「感染症および寄生虫症」であった（デュピルマブ群：24.0%［18/75 名］、プラセボ群：29.3%［22/75 名］）。プラセボ群で「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合が高かったのは、主にコロナウイルス感染（HLT）によるものであった（デュピルマブ群：1 名［1.3%］、プラセボ群：4 名［5.3%］）（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.5.4]）。

治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ群で 5 名（6.7%）、プラセボ群で 8 名（10.7%）に報告された。プラセボ群の 1 名（敗血症及び腸間膜炎［PT］）を除き、いずれの事象も治験担当医師

により治験薬との因果関係を否定された（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.2]）。本試験中に死亡は認められなかった。

治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、全体的に低かった（デュピルマブ群：0%［0/75 名］、プラセボ群：4.0%［3/75 名］）（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.3]）。治験薬投与下で発現した AESI はプラセボ群で 1 名（1.3%）に認められ（全身性過敏症反応［盲検下での医学的レビュー済み］）、デュピルマブ群では認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.4]）。

治験期間中、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、重大な ALT 増加、妊娠、又は治験薬若しく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。

結膜炎の TEAE は、両投与群の各 3 名（4.0%）に報告された。いずれも重篤又は重度ではなく治験薬投与中止に至るものではなかった。3 名に認められた事象（デュピルマブ群：2 名［アレルギー性結膜炎及び結膜炎］、プラセボ群：1 名［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。いずれの被験者でも、試験組入れ時に結膜炎及び AD の既往歴又は現病歴を有する被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.4.4]）。

注射部位反応（HLT）の発現割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：5.3%［4/75 名］、プラセボ群：6.7%［5/75 名］）。重症度は全て軽度であり、治療を受けることなく消失した。重篤な事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.4.12]）。

皮膚感染（ヘルペス感染を除く）は、デュピルマブ群で 3 名（4.0%）、プラセボ群で 7 名（9.3%）に報告された。重篤、重度又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.5.1]）。本試験中に、ヘルペス感染は報告されなかった。

データカットオフ時点で、COVID-19 に関連する TEAE はデュピルマブ群で 1 名（1.3%）（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎［PT］）、プラセボ群で 4 名（5.3%）（ＣＯＶＩＤ－１９［PT］）に報告された。このうち 2 名（各投与群で 1 名）は COVID-19 により入院したが治験薬投与中止に至らず、対処治療により回復又は回復したが後遺症ありであった。その他の COVID-19 に関連する TEAE は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。プラセボ群の 1 名に、2 回目の COVID-19 ワクチン接種の 2 か月後に COVID-19 が認められた。COVID-19 が報告されたその他の被験者はいずれも、TEAE の発現時点で COVID-19 のワクチン接種を受けていなかった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.5.4]）。

データカットオフ時点で、デュピルマブ群の 16 名（21.3%）及びプラセボ群の 15 名（19.7%）が、治験期間中に COVID-19 ワクチンを 1 回以上接種した。COVID-19 ワクチン接種と関連のある TEAE がデュピルマブ群で 2 名及びプラセボ群で 2 名に報告された。当該事象はいずれも非重篤で、デュピルマブ群では処置後不快感及び湿疹、プラセボ群では注射部位疼痛及び腱鞘炎が報告された。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で、治験薬投与中止に至ったものはなかった（Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 5.2.2.5.5]）。

全体として、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図のいずれについても、両投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

2.1.4.2.6 免疫原性

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群で 7 名（10.3%）、プラセボ群で 3 名（4.5%）に認められた。治験薬投与下で発現した持続性反応はデュピルマブ群で 2 名（2.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で増強した ADA 反応は認められなかった。全体的に、高抗体価の ADA 反応は認められず、ADA 反応の多くは低抗体価（1,000 未満）であった。NAb 陽性はデュピルマブ群で 4 名（5.9%）及びプラセボ群で 2 名（3.0%）に認められた。

ADA の発現と安全性の所見との間に関連はないと考えられた。

2.1.4.2.7 安全性の結論

EFC16459 試験で得られた全体的な安全性の結果はデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。TEAE、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った AE 及びその他の重要な AE を含む本試験で収集した安全性データの解析からは新たな安全性シグナルは同定されなかった。

2.2 安全性の併合データにおける全体の曝露状況

2.2.1 被験者の内訳

併合安全性解析対象集団には、ランダム化され、デュピルマブ（152 名）又はプラセボ（157 名）のいずれかを投与された 309 名の被験者を含めた（表 4）。ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者は 2 名で、うち 1 名（デュピルマブ群）の中止理由は安全性の問題によるものではなく、他の 1 名（プラセボ群）の中止理由は COVID-19 に罹患するおそれによるものであった。

併合安全性解析対象集団に含まれた被験者のうち、265 名（85.8%）が 24 週間の投与期間を完了し、44 名（14.2%）が Week 24 前に治験薬投与を中止した。治験薬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。全体として、Week 24 前に治験薬投与を中止した主な理由は、被験者による同意撤回（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。治験薬投与を中止した理由が「有害事象」の被験者は、プラセボ群では治験担当医師による報告で 5 名（3.2%）、被験者による報告で 2 名（1.3%）であり、デュピルマブ群では報告されなかった。被験者の同意撤回の理由である「その他」は安全性に関連するものではなかった（転職や複雑な家庭環境など）。COVID-19 により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

安全性の併合解析のデータカットオフ時点で、安全性解析対象集団全体で 73 名（23.6%）が後観察期間を継続しており、195 名（63.1%）が試験を完了し、41 名（13.3%）が試験を中止した。

治験薬投与中止までの期間に関する Kaplan-Meier プロットは、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1 [1.1.2] に示した。

表 4 - Participant disposition - Pooled safety population

n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Randomized and exposed	157 (100)	152 (100)	309 (100)
Completed the 24-week study intervention period	116 (73.9)	149 (98.0)	265 (85.8)
Did not complete the 24-week study intervention period	41 (26.1)	3 (2.0)	44 (14.2)
Reason for permanent study intervention withdrawal prior to Week 24			
Adverse event	5 (3.2)	0	5 (1.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	5 (3.2)	0	5 (1.6)
Lack of efficacy	16 (10.2)	1 (0.7)	17 (5.5)
Poor compliance to protocol	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Withdrawal by participant	18 (11.5)	1 (0.7)	19 (6.1)
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for permanent study intervention withdrawal prior to Week 12			
Adverse event	4 (2.5)	0	4 (1.3)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	4 (2.5)	0	4 (1.3)
Lack of efficacy	9 (5.7)	1 (0.7)	10 (3.2)
Poor compliance to protocol	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Withdrawal by participant	10 (6.4)	1 (0.7)	11 (3.6)
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Reason for permanent study intervention withdrawal from Weeks 12 through Week 24			
Adverse event	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Lack of efficacy	7 (4.5)	0	7 (2.3)
Poor compliance to protocol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Withdrawal by participant	8 (5.1)	0	8 (2.6)
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Participant’s reason when withdrawal by participant prior to Week 24[a]			
Adverse event	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Study procedure	1 (0.6)	0	1 (0.3)

n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Lack of efficacy	6 (3.8)	1 (0.7)	7 (2.3)
Other	9 (5.7)	0	9 (2.9)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	9 (5.7)	0	9 (2.9)
Completed the study period	88 (56.1)	107 (70.4)	195 (63.1)
Did not complete the study period	34 (21.7)	7 (4.6)	41 (13.3)
Ongoing in study follow-up period	35 (22.3)	38 (25.0)	73 (23.6)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	3 (1.9)	0	3 (1.0)
Poor compliance to protocol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Withdrawal by participant	30 (19.1)	7 (4.6)	37 (12.0)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Status at last contact			
Alive	121 (77.1)	113 (74.3)	234 (75.7)
Dead	0	0	0

a This is a further breakdown of the reasons for withdrawal by participant reported above, as collected in the standard CRF form.

Participants are grouped according to the study intervention actually exposed to.

Percentages are calculated using the number of participants exposed as denominator.

Note: one participant in dupilumab group was alive at the status of last contact on 10SEP2021, but was not counted in this table due to data cutoff by 30AUG2021; one participant in placebo group was alive at the status of last contact on 24NOV2021, but was not counted in this table due to data cutoff by 12NOV2021.

For the status of last contact, ongoing participants were excluded as the corresponding CRF page was not collected.

Study period = study intervention period + post-intervention follow-up period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS PN 2021/REPORT/PGM/dis dispo s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_i.rtf (24FEB2022 10:18)

2.2.2 曝露状況

併合安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況を表 5 に示す。

治験薬の累積曝露期間は、デュピルマブ群で 69.42 人年、プラセボ群で 62.72 人年であった。デュピルマブ群の被験者の多く（98.0%［149/152 名］）は、24 週間投与の全期間を完了した（表 4）。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、プラセボ群の 145.9（44.3）日と比較してデュピルマブ群で 166.8（17.6）日と長く、24 週間を超えて治験薬へ曝露した被験者の割合は、デュピルマブ群で 80.3%（122/152 名）、プラセボ群で 62.4%（98/157 名）であった。

表 5 - Extent of exposure to investigational medicinal product - Pooled safety population

	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Cumulative duration to treatment exposure (participant years)	62.72	69.42
Duration of IMP exposure (days)		
Number	157	152
Mean (SD)	145.9 (44.3)	166.8 (17.6)
Median	169.0	169.0
Min ; Max	15 ; 183	29 ; 183
Duration of IMP exposure by category [n (%)]		
Missing duration	0	0
>0 and ≤2 weeks	0	0
>2 and ≤4 weeks	4 (2.5)	0
>4 and ≤8 weeks	8 (5.1)	2 (1.3)
>8 and ≤12 weeks	6 (3.8)	1 (0.7)
>12 and ≤16 weeks	13 (8.3)	0
>16 and ≤20 weeks	7 (4.5)	0
>20 and ≤24 weeks	21 (13.4)	27 (17.8)
>24 weeks and ≤24 weeks + 3 days	87 (55.4)	110 (72.4)
>24 weeks + 3 days	11 (7.0)	12 (7.9)
Cumulative duration of treatment exposure by category [n (%)]		
>0 week	157 (100)	152 (100)
>2 weeks	157 (100)	152 (100)
>4 weeks	153 (97.5)	152 (100)
>8 weeks	145 (92.4)	150 (98.7)
>12 weeks	139 (88.5)	149 (98.0)
>16 weeks	126 (80.3)	149 (98.0)
>20 weeks	119 (75.8)	149 (98.0)
>24 weeks	98 (62.4)	122 (80.3)
Number of participants with study treatment by number of injections [n (%)]		
1 injection	0	0
2 injections	3 (1.9)	0
3 injections	6 (3.8)	1 (0.7)
4 injections	2 (1.3)	1 (0.7)
5 injections	3 (1.9)	0
6 injections	2 (1.3)	1 (0.7)
7 injections	9 (5.7)	0
8 injections	6 (3.8)	0
9 injections	3 (1.9)	0
10 injections	5 (3.2)	0
11 injections	4 (2.5)	1 (0.7)
12 injections	15 (9.6)	13 (8.6)
13 injections	99 (63.1)	135 (88.8)

IMP: Investigational medicinal product

Percentages are calculated using the number of participants in the Safety population with a non-missing duration of exposure as denominator

Note: Two injections for loading dose on Day 1.

	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_i.rtf (23FEB2022 6:54)

部分集団別の曝露の状況

年齢、性別、性別年齢、人種、民族、ベースラインの体重、BMI、PN 特性、アトピーの既往、併用薬又は基礎治療、地域及びテリトリー別の人年法による治療薬の曝露状況については、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3 [3.1.2]に示す。

被験者の多くは 18～64 歳（248 名［80.3%］）、白人（174 名［56.3%］）及び女性（201 名［65.0%］）で、これらのカテゴリーにおける治験薬への曝露が最も多かった。人年法による曝露期間は、18～64 歳の被験者ではデュピルマブ群とプラセボ群で等しく（53.1 人年）、65 歳以上の被験者ではデュピルマブ群（16.3 人年）がプラセボ群（9.6 人年）よりも長かった。曝露期間は、白人ではデュピルマブ群が 37.4 人年、プラセボ群が 36.4 人年、女性ではデュピルマブ群が 46.7 人年、プラセボ群が 39.7 人年であった。アトピーの既往がアトピー型の被験者ではデュピルマブ群で 30.0 人年、プラセボ群では 26.6 人年であり、TCS 又は TCI の安定的使用ありの被験者ではデュピルマブ群で 42.1 人年、プラセボ群では 36.6 人年であった。地域別では、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）で最も長く、デュピルマブ群で 28.8 人年、プラセボ群では 24.6 人年であった。

治験薬のコンプライアンス

併合安全性解析対象集団の治験薬のコンプライアンスを表 6 に示す。デュピルマブ群及びプラセボ群の注射コンプライアンス率（平均値）は、投与群間に差を認めず、両投与群でともに高かった（98.7%以上）。

偶発的な治験薬の過量投与がデュピルマブ群で 9 名（5.9%）、プラセボ群で 7 名（4.5%）に報告された。これらの被験者に症状は認められなかった。

表 6 - Intervention compliance - Pooled safety population

	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Intervention Compliance		
Number	157	152
Mean (SD)	98.68 (3.70)	99.39 (2.08)
Median	100.00	100.00
Min ; Max	77.8 ; 100.0	92.3 ; 100.0
Overall compliance [n (%)]		
Number	157	152
Participants with <80%	1 (0.6)	0
Participants with ≥80%	156 (99.4)	152 (100)
Total participants with 1 Overdose (%)	7 (4.5)	9 (5.9)
Total participants with >1 Overdose (%)	0	0
Total number of injections	1758	1935
Total number of consecutive injections administered <11 calendar days apart	7(0.4)	9(0.5)
Number of participants with the shortest period between two doses being (%)		
0 day (2 doses on the same day, excluding initial dose)	1 (0.6)	0
1 day	0	0
2 days	0	0
3 days	0	1 (0.7)
4 days	0	0
5 days	1 (0.6)	0
6 days	0	0
7 days	1 (0.6)	0
8 days	0	2 (1.3)
9 days	1 (0.6)	0
10 days	3 (1.9)	6 (3.9)

IMP: Investigational medicinal product

% of compliance is defined as the number of administrations for which the participant was compliant divided by the total number of administrations that the participant was planned to take from the first administration of IMP up to the actual last administration of IMP

Note: an overdose (accidental or intentional) with the IMP is an event suspected by the Investigator or spontaneously notified by the participant and defined as at least twice the intended dose during an interval of less than 11 days for Q2W dosing.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/cdc_compliance_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance_s_t_i.rtf (23FEB2022 6:53)

基礎治療のコンプライアンス

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。さらに、スクリーニングの来院時に low から medium potency の TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者は、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。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。

基礎治療のコンプライアンス率（平均値）は、試験全体を通しておおむね高く、投与群間で同程度であった（ベースラインから Week 12 までのコンプライアンス率はデュピルマブ群で 91.32%及びプラセボ群で 88.81%、ベースラインから Week 24 までのコンプライアンス率はデュピルマブ群で 89.80%及びプラセボ群で 86.30%であった）（表 7）。

表 7 - Background intervention moisturizers (emollients) compliance - Pooled safety population

	Placebo (N=157)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)**
7 days before baseline to Week 36		
% background intervention Compliance		
Number	157	152
Mean (SD)	84.97 (12.05)	88.60 (9.96)
Median	86.67	90.08
Min ; Max	34.9 ; 100.0	34.7 ; 100.0
Overall compliance [n (%)]		
Number	157	152
Participants with <80%	46 (29.3)	26 (17.1)
Participants with ≥80%	111 (70.7)	126 (82.9)
Baseline to Week 12		
% background intervention Compliance		
Number	157	152
Mean (SD)	88.81 (10.76)	91.32 (8.42)
Median	92.05	94.32
Min ; Max	31.8 ; 100.0	62.5 ; 100.0
Overall compliance [n (%)]		
Number	157	152
Participants with <80%	28 (17.8)	16 (10.5)
Participants with ≥80%	129 (82.2)	136 (89.5)
Baseline to Week 24		
% background intervention Compliance		
Number	157	152
Mean (SD)	86.30 (11.44)	89.80 (9.02)
Median	88.95	90.70
Min ; Max	33.7 ; 100.0	44.8 ; 100.0
Overall compliance [n (%)]		
Number	157	152
Participants with <80%	37 (23.6)	21 (13.8)
Participants with ≥80%	120 (76.4)	131 (86.2)

Background intervention: apply moisturizers (emollients) once or twice daily

% of compliance is defined as (number of days moisturizers used during the period) / (number of days within the period) x 100%.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/cdc_compliance2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_compliance2_s_t_i.rtf (23FEB2022 6:53)

2.3　併合安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.1　人口統計学的データ

全体として、人口統計学的特性及びベースラインの特性は、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でおおむね同様であった（表 8）。全被験者の平均年齢（SD）は 49.4（16.1）歳で、61 名（19.7%）が高齢者（65 歳以上）であった。性別では女性が多く（201 名［65.0%］）、人種別では白人が 174 名（56.3%）、アジア人が 106 名（34.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 19 名（6.1%）であった。米国で試験に組み入れられた 43 名中 16 名（37.2%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.1.3]）、これは米国の黒人の割合（13.4%）(48)よりも高く、米国の黒人で PN の影響が大きいという文献情報とより一致していた(7)。各試験での代表される参加国が異なっていることと一致して、西洋諸国の医療機関が多かった EFC16460 試験に比べ、EFC16459 試験ではラテンアメリカで組み入れられた被験者（26.7%［40/150 名］、EFC16460 試験では 8.8%［14/159 名］）及び東ヨーロッパで組み入れられた被験者（14.7%［22/150 名］、EFC16460 試験では 6.9%［11/159 名］）の割合が高かった。併合安全性解析対象集団の全被験者のうち BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は 79 名（25.8%）で、体重が 90 kg 以上の被験者は 51 名（16.6%）であった。

表 8 - Demographics and participant characteristics at baseline - Safety population from study EFC16460 and EFC16459 and pooled safety population

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Age (years)							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	46.7 (15.2)	50.8 (15.8)	51.3 (15.8)	49.2 (17.4)	48.9 (15.6)	50.0 (16.6)	49.4 (16.1)
Median	49.0	52.0	52.0	49.0	50.0	51.5	51.0
Q1 ; Q3	33.0 ; 59.0	42.0 ; 63.0	39.0 ; 62.0	35.0 ; 66.0	36.0 ; 60.0	40.0 ; 63.5	37.0 ; 61.0
Min ; Max	20 ; 79	18 ; 80	21 ; 80	18 ; 79	20 ; 80	18 ; 80	18 ; 80
Age group [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
18-39	28 (34.1)	15 (19.5)	19 (25.3)	22 (29.3)	47 (29.9)	37 (24.3)	84 (27.2)
40-64	45 (54.9)	44 (57.1)	41 (54.7)	34 (45.3)	86 (54.8)	78 (51.3)	164 (53.1)
65-74	7 (8.5)	15 (19.5)	10 (13.3)	14 (18.7)	17 (10.8)	29 (19.1)	46 (14.9)
≥75	2 (2.4)	3 (3.9)	5 (6.7)	5 (6.7)	7 (4.5)	8 (5.3)	15 (4.9)
Region[a] [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Asia	23 (28.0)	20 (26.0)	23 (30.7)	27 (36.0)	46 (29.3)	47 (30.9)	93 (30.1)
Latin America	8 (9.8)	6 (7.8)	21 (28.0)	19 (25.3)	29 (18.5)	25 (16.4)	54 (17.5)
East Europe	5 (6.1)	6 (7.8)	11 (14.7)	11 (14.7)	16 (10.2)	17 (11.2)	33 (10.7)
Western Countries	46 (56.1)	45 (58.4)	20 (26.7)	18 (24.0)	66 (42.0)	63 (41.4)	129 (41.7)
Territory[b] [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
North America	14 (17.1)	11 (14.3)	18 (24.0)	17 (22.7)	32 (20.4)	28 (18.4)	60 (19.4)
European Union & United Kingdom	37 (45.1)	40 (51.9)	2 (2.7)	1 (1.3)	39 (24.8)	41 (27.0)	80 (25.9)
Rest of World	31 (37.8)	26 (33.8)	55 (73.3)	57 (76.0)	86 (54.8)	83 (54.6)	169 (54.7)

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Sex [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Male	31 (37.8)	26 (33.8)	28 (37.3)	23 (30.7)	59 (37.6)	49 (32.2)	108 (35.0)
Female	51 (62.2)	51 (66.2)	47 (62.7)	52 (69.3)	98 (62.4)	103 (67.8)	201 (65.0)
Race [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
White	48 (58.5)	47 (61.0)	44 (58.7)	35 (46.7)	92 (58.6)	82 (53.9)	174 (56.3)
Black or African American	5 (6.1)	3 (3.9)	3 (4.0)	8 (10.7)	8 (5.1)	11 (7.2)	19 (6.1)
Asian	27 (32.9)	25 (32.5)	25 (33.3)	29 (38.7)	52 (33.1)	54 (35.5)	106 (34.3)
Japanese	0	0	8 (10.7)	8 (10.7)	8 (5.1)	8 (5.3)	16 (5.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
American Indian or Alaska Native	1 (1.2)	0	2 (2.7)	3 (4.0)	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
Multiple	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0
Not reported	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Ethnicity [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Hispanic or Latino	11 (13.4)	10 (13.0)	20 (26.7)	18 (24.0)	31 (19.7)	28 (18.4)	59 (19.1)
Not Hispanic or Latino	71 (86.6)	67 (87.0)	55 (73.3)	57 (76.0)	126 (80.3)	124 (81.6)	250 (80.9)
Weight (kg)							
Number	82	77	74	75	156	152	308
Mean (SD)	75.04 (19.73)	73.99 (17.58)	70.87 (16.51)	75.22 (17.26)	73.06 (18.34)	74.60 (17.38)	73.82 (17.86)
Median	70.35	72.50	68.75	72.80	70.00	72.75	71.25
Q1 ; Q3	62.00 ; 85.00	60.30 ; 82.00	59.00 ; 80.00	62.50 ; 85.70	60.30 ; 84.05	61.78 ; 84.45	60.95 ; 84.20
Min ; Max	43.0 ; 154.0	43.9 ; 127.0	38.8 ; 125.8	44.5 ; 124.0	38.8 ; 154.0	43.9 ; 127.0	38.8 ; 154.0

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Weight group (kg) [n (%)]							
Number	82	77	74	75	156	152	308
<60	13 (15.9)	18 (23.4)	21 (28.4)	15 (20.0)	34 (21.8)	33 (21.7)	67 (21.8)
≥60-<90	53 (64.6)	46 (59.7)	45 (60.8)	46 (61.3)	98 (62.8)	92 (60.5)	190 (61.7)
≥90	16 (19.5)	13 (16.9)	8 (10.8)	14 (18.7)	24 (15.4)	27 (17.8)	51 (16.6)
BMI (kg/m^2)							
Number	80	77	74	75	154	152	306
Mean (SD)	26.98 (5.89)	26.92 (5.89)	26.27 (5.65)	28.08 (6.26)	26.64 (5.77)	27.50 (6.09)	27.06 (5.93)
Median	26.06	26.13	25.02	27.45	25.53	26.31	26.06
Q1 ; Q3	22.23 ; 29.98	23.11 ; 30.02	22.64 ; 28.43	23.74 ; 31.01	22.41 ; 29.41	23.30 ; 30.83	22.94 ; 30.08
Min ; Max	16.1 ; 50.3	18.0 ; 45.0	16.5 ; 45.0	17.5 ; 42.7	16.1 ; 50.3	17.5 ; 45.0	16.1 ; 50.3
BMI group (kg/m^2) [n (%)]							
Number	80	77	74	75	154	152	306
<25	33 (41.3)	29 (37.7)	37 (50.0)	24 (32.0)	70 (45.5)	53 (34.9)	123 (40.2)
≥25-<30	29 (36.3)	28 (36.4)	22 (29.7)	25 (33.3)	51 (33.1)	53 (34.9)	104 (34.0)
≥30	18 (22.5)	20 (26.0)	15 (20.3)	26 (34.7)	33 (21.4)	46 (30.3)	79 (25.8)

BMI: Body mass index

a Asia: Japan, China, South Korea, Taiwan; Eastern Europe: Russia, Hungary; Latin America: Argentina, Mexico, Chile; Western Countries: USA, Canada, France, Italy, Portugal, Spain, and UK.

b North America: USA, Canada; European Union and United Kingdom: France, Italy, Portugal, Spain, Hungary, and UK; Rest of World: Russia, Japan, China, Taiwan, South Korea, Argentina, Chile, and Mexico.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf (25FEB2022 2:44)

2.3.2 ベースラインの疾患及びその他の特性

併合安全性解析対象集団において、PN 症状の重症度や罹病期間等の疾患特性について意味のある偏りは認められなかった（表 9）。全体では、PN 発症時の平均年齢（SD）は 44.4（16.6）歳であった。181 名（58.6%）はスクリーニング来院時に安定した用量の low～medium potency の TCS 又は TCI による治療を受けていた。

ベースラインの疾患特性はコントロール不良な疾患を示しており、全被験者が活動性疾患を有していた。全体では、WI-NRS スコア（0［かゆみなし］～10［想像しうる最悪のかゆみ］の 11 段階スケール）の平均値（SD）は 8.5（1.0）であり、IGA PN-S スコア（疾患の病期を示す 0［なし］～4［重度］の 5 段階スケール）の平均値（SD）は 3.3（0.5）で、IGA PN-S スコアが 3（約 20～100 個の結節）の被験者は 204 名（66.2%）であった。ベースラインの IGA PN-A スコア（疾患の活動性を示す 0［なし］～4［重度］の 5 段階スケール）の平均値（SD）は 3.4（0.6）で、169 名（54.9%）の被験者は IGA PN-A スコアが 3（結節の 26%～75%に掻破痕／痂皮がある）であった。患者の HRQoL に対する皮膚疾患の影響を 0～30 点の総スコアの範囲（スコアが高いほど、HRQoL が不良であることを示す）で評価する皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）では、ベースラインのスコアの平均値（SD）は 17.5（7.0）で、被験者の生活に大きな影響を与えていることが示された。

被験者の QoL や PN に伴う症状に関連するその他のベースライン特性は投与群間で同程度であった。全体では、皮膚疼痛 NRS スコア（11 段階スケール［10＝考えうる最悪の痛み］で過去 24 時間の皮膚の疼痛を評価）の平均値（SD）は 7.2（2.4）で、睡眠の質の NRS スコア（11 段階スケール［10＝考えうる最良の睡眠］で前夜の睡眠の質を評価）の平均値（SD）は 4.3（2.4）であった。過去 1 週間の疾患の全体的な重症度を「1=なし」、「2=軽度」、「3=中等度」及び「4=重度」の 4 段階スケールで自己評価する単項目の質問票である PGIS については、被験者のほとんど（305 名［98.7%］）は PGIS で測定したベースラインの疾患の重症度が「3=中等度」又は「4=重度」であった。HADS 総スコア（0～42 の範囲で不安及び抑うつ又はその一方のレベルを示す）の平均値（SD）は 15.2（8.1）で、不安又は抑うつの各カットオフ値の 8 以上を示す被験者の割合が高かった（不安［HADS-A］：58.8%［181/309 名］、抑うつ［HADS-D］：37.3%［115/309 名］）。

表 9 - Disease and other characteristics at baseline - Safety population from study EFC16460 and EFC16459 and pooled safety population

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Age at onset of PN (years)							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	41.7 (15.3)	45.9 (16.5)	46.4 (16.2)	43.9 (18.2)	43.9 (15.9)	44.9 (17.4)	44.4 (16.6)
Median	41.0	47.0	49.0	43.0	44.0	46.0	45.0
Q1 ; Q3	29.0 ; 53.0	37.0 ; 57.0	34.0 ; 58.0	29.0 ; 60.0	32.0 ; 56.0	33.0 ; 57.0	32.0 ; 57.0
Min ; Max	15 ; 75	2 ; 80	10 ; 79	4 ; 77	10 ; 79	2 ; 80	2 ; 80
Duration of PN (year)[a]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	5.48 (6.97)	5.41 (6.94)	5.43 (6.25)	6.01 (7.55)	5.45 (6.62)	5.70 (7.23)	5.58 (6.91)
Median	3.00	2.92	3.00	3.33	3.00	3.00	3.00
Q1 ; Q3	1.08 ; 7.00	0.83 ; 7.00	1.00 ; 7.00	1.08 ; 8.00	1.08 ; 7.00	1.00 ; 7.92	1.08 ; 7.17
Min ; Max	0.3 ; 40.0	0.3 ; 30.0	0.3 ; 30.2	0.3 ; 45.0	0.3 ; 40.0	0.3 ; 45.0	0.3 ; 45.0
Duration group of PN (year) [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
<3	40 (48.8)	39 (50.6)	37 (49.3)	32 (42.7)	77 (49.0)	71 (46.7)	148 (47.9)
≥3	42 (51.2)	38 (49.4)	38 (50.7)	43 (57.3)	80 (51.0)	81 (53.3)	161 (52.1)
History of atopy[b] [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Atopic	40 (48.8)	33 (42.9)	28 (37.3)	33 (44.0)	68 (43.3)	66 (43.4)	134 (43.4)
Ongoing mild Atopic Dermatitis	5 (6.1)	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (5.3)	7 (4.5)	6 (3.9)	13 (4.2)
Non-Atopic	42 (51.2)	44 (57.1)	47 (62.7)	42 (56.0)	89 (56.7)	86 (56.6)	175 (56.6)

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Stable use of TCS/TCI[c] [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Yes	46 (56.1)	44 (57.1)	44 (58.7)	47 (62.7)	90 (57.3)	91 (59.9)	181 (58.6)
No	36 (43.9)	33 (42.9)	31 (41.3)	28 (37.3)	67 (42.7)	61 (40.1)	128 (41.4)
Baseline WI-NRS score							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	8.5 (1.0)	8.5 (1.0)	8.3 (1.1)	8.6 (0.9)	8.4 (1.1)	8.6 (0.9)	8.5 (1.0)
Median	8.5	8.5	8.3	8.7	8.4	8.6	8.4
Q1 ; Q3	8.0 ; 9.2	7.7 ; 9.3	7.9 ; 9.0	7.9 ; 9.3	7.9 ; 9.1	7.8 ; 9.3	7.9 ; 9.1
Min ; Max	3 ; 10	7 ; 10	2 ; 10	7 ; 10	2 ; 10	7 ; 10	2 ; 10
Baseline IGA PN-S score							
Number	81	77	75	75	156	152	308
Mean (SD)	3.4 (0.5)	3.4 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)	3.3 (0.5)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4	3 ; 4
Baseline IGA PN-S categorical score [n (%)]							
Number	81	77	75	75	156	152	308
0 (clear)	0	0	0	0	0	0	0
1 (almost clear)	0	0	0	0	0	0	0
2 (mild)	0	0	0	0	0	0	0
3 (moderate)	49 (60.5)	48 (62.3)	53 (70.7)	54 (72.0)	102 (65.4)	102 (67.1)	204 (66.2)
4 (severe)	32 (39.5)	29 (37.7)	22 (29.3)	21 (28.0)	54 (34.6)	50 (32.9)	104 (33.8)

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Baseline IGA PN-A score							
Number	81	77	75	75	156	152	308
Mean (SD)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)	3.3 (0.6)	3.3 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4
Baseline IGA PN-A categorical score [n (%)]							
Number	81	77	75	75	156	152	308
0 (clear)	0	0	0	0	0	0	0
1 (almost clear)	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	2 (1.3)	0	2 (0.6)
2 (mild)	3 (3.7)	3 (3.9)	3 (4.0)	3 (4.0)	6 (3.8)	6 (3.9)	12 (3.9)
3 (moderate)	42 (51.9)	43 (55.8)	41 (54.7)	43 (57.3)	83 (53.2)	86 (56.6)	169 (54.9)
4 (severe)	35 (43.2)	31 (40.3)	30 (40.0)	29 (38.7)	65 (41.7)	60 (39.5)	125 (40.6)
Baseline Skin Pain-NRS score							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	7.1 (2.5)	7.3 (2.4)	7.2 (2.3)	7.2 (2.5)	7.2 (2.4)	7.2 (2.5)	7.2 (2.4)
Median	7.7	8.0	7.9	7.9	7.8	7.9	7.9
Q1 ; Q3	6.5 ; 8.7	6.7 ; 9.0	6.4 ; 8.6	6.7 ; 8.9	6.5 ; 8.7	6.7 ; 8.9	6.7 ; 8.8
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 10
Baseline Sleep-NRS score							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	4.2 (2.5)	4.4 (2.3)	4.3 (2.3)	4.4 (2.4)	4.2 (2.4)	4.4 (2.4)	4.3 (2.4)
Median	3.9	4.3	4.4	4.2	4.1	4.2	4.1
Q1 ; Q3	2.0 ; 6.0	2.7 ; 6.0	2.4 ; 6.3	2.6 ; 6.4	2.1 ; 6.1	2.6 ; 6.2	2.4 ; 6.1
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 9	0 ; 10	0 ; 9	0 ; 10

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Baseline PGIS score							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	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)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	4.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	2 ; 4	1 ; 4	3 ; 4	2 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4
Baseline PGIS categorical score [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
1 (none)	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
2 (mild)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
3 (moderate)	21 (25.6)	15 (19.5)	32 (42.7)	23 (30.7)	53 (33.8)	38 (25.0)	91 (29.4)
4 (severe)	60 (73.2)	60 (77.9)	43 (57.3)	51 (68.0)	103 (65.6)	111 (73.0)	214 (69.3)
Baseline number of lesions from PAS [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
0	0	0	0	0	0	0	0
1-19	0	0	0	0	0	0	0
20-100	52 (63.4)	46 (59.7)	52 (69.3)	54 (72.0)	104 (66.2)	100 (65.8)	204 (66.0)
>100	30 (36.6)	31 (40.3)	23 (30.7)	21 (28.0)	53 (33.8)	52 (34.2)	105 (34.0)
Baseline exact number of lesions in representative area from PAS							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Mean (SD)	26.4 (18.8)	25.8 (18.7)	25.1 (16.7)	27.0 (26.7)	25.8 (17.7)	26.4 (22.9)	26.1 (20.4)
Median	22.0	21.0	22.0	20.0	22.0	20.0	21.0
Q1 ; Q3	15.0 ; 33.0	10.0 ; 34.0	14.0 ; 30.0	14.0 ; 32.0	15.0 ; 31.0	13.0 ; 32.5	14.0 ; 32.0
Min ; Max	3 ; 100	3 ; 84	4 ; 87	5 ; 183	3 ; 100	3 ; 183	3 ; 183

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Baseline healed lesions from PAS [n (%)]							
Number	82	77	75	75	157	152	309
0-24%	55 (67.1)	54 (70.1)	54 (72.0)	51 (68.0)	109 (69.4)	105 (69.1)	214 (69.3)
25-49%	13 (15.9)	18 (23.4)	13 (17.3)	15 (20.0)	26 (16.6)	33 (21.7)	59 (19.1)
50-74%	11 (13.4)	4 (5.2)	8 (10.7)	8 (10.7)	19 (12.1)	12 (7.9)	31 (10.0)
75-99%	3 (3.7)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
100%	0	0	0	0	0	0	0
Baseline HADS total score							
Number	81	77	75	75	156	152	308
Mean (SD)	15.9 (8.4)	16.2 (7.7)	14.3 (8.0)	14.5 (8.2)	15.1 (8.2)	15.4 (8.0)	15.2 (8.1)
Median	16.0	16.0	15.0	14.0	15.0	15.0	15.0
Q1 ; Q3	9.0 ; 22.0	11.0 ; 20.0	9.0 ; 19.0	8.0 ; 20.0	9.0 ; 20.0	9.0 ; 20.0	9.0 ; 20.0
Min ; Max	1 ; 37	1 ; 34	0 ; 34	0 ; 35	0 ; 37	0 ; 35	0 ; 37
HADS-A subscale scores ≥8 at baseline							
Number	81	77	75	75	156	152	308
Yes	46 (56.8)	49 (63.6)	45 (60.0)	41 (54.7)	91 (58.3)	90 (59.2)	181 (58.8)
No	35 (43.2)	28 (36.4)	30 (40.0)	34 (45.3)	65 (41.7)	62 (40.8)	127 (41.2)
HADS-D subscale scores ≥8 at baseline							
Number	81	77	75	75	156	152	308
Yes	31 (38.3)	30 (39.0)	28 (37.3)	26 (34.7)	59 (37.8)	56 (36.8)	115 (37.3)
No	50 (61.7)	47 (61.0)	47 (62.7)	49 (65.3)	97 (62.2)	96 (63.2)	193 (62.7)
Baseline DLQI score							
Number	81	77	75	75	156	152	308
Mean (SD)	18.2 (7.0)	18.1 (6.5)	15.7 (7.3)	17.8 (7.1)	17.0 (7.2)	18.0 (6.8)	17.5 (7.0)
Median	19.0	19.0	15.0	19.0	17.0	19.0	18.0
Q1 ; Q3	14.0 ; 24.0	14.0 ; 22.0	9.0 ; 21.0	12.0 ; 23.0	12.0 ; 23.0	13.0 ; 23.0	13.0 ; 23.0
Min ; Max	1 ; 29	2 ; 30	2 ; 30	2 ; 30	1 ; 30	2 ; 30	1 ; 30

	EFC16460		EFC16459		Pooled		
	Placebo (N=82)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Baseline EQ-5D visual analog scale score							
Number	81	77	75	75	156	152	308
Mean (SD)	62.0 (23.0)	59.6 (24.7)	68.5 (19.7)	66.6 (23.5)	65.1 (21.7)	63.1 (24.3)	64.1 (23.0)
Median	66.0	70.0	74.0	73.0	70.0	70.0	70.0
Q1 ; Q3	50.0 ; 80.0	49.0 ; 80.0	53.0 ; 80.0	50.0 ; 88.0	50.0 ; 80.0	49.5 ; 80.0	50.0 ; 80.0
Min ; Max	0 ; 100	0 ; 100	11 ; 100	10 ; 100	0 ; 100	0 ; 100	0 ; 100
Antidepressant use at baseline							
Number	82	77	75	75	157	152	309
Yes	8 (9.8)	7 (9.1)	9 (12.0)	9 (12.0)	17 (10.8)	16 (10.5)	33 (10.7)
No	74 (90.2)	70 (90.9)	66 (88.0)	66 (88.0)	140 (89.2)	136 (89.5)	276 (89.3)

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; PAS: prurigo activity score ; EQ-5D: Euroqol 5 dimensions; 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/rhinoconjunctivits, 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.

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), PGIS (range 1-4), DLQI (range 0-30), and HADS total score (range 0-42); a high score indicates good outcome for Sleep-NRS (range 0-10) and EQ-5D visual analog scale score (range 0-100).

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/dem_disease_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_intext_s_t_i.rtf (25FEB2022 2:45)

2.3.3 既往歴及び併存疾患

2.3.3.1 アトピーの既往

実臨床では PN 患者の約 20%～60%がアトピーの既往を有しているという推測を反映するため、PN を対象とした 2 試験では、アトピーの既往を有する PN 患者（アトピー型 PN 集団）の組入れが 60%を超えないように上限を設けた。このアトピー型 PN 集団では、活動性の軽症 AD を有する総被験者数は 10%を上限とし、中等症から重症 AD を有する被験者は除外した。

併合安全性解析対象集団では、全体で 134 名（43.4%）（デュピルマブ群：66 名［43.4%］、プラセボ群：68 名［43.3%］）がベースライン時にアトピーの既往があり、AD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻炎結膜炎、喘息、食物アレルギー及び好酸球性食道炎のいずれかを有していた（表 10）。このうち、51 名（16.5%）が 2 つ以上のアトピー性併存疾患の既往を有していた。最も多く報告されたアトピー性の合併症は、アレルギー性鼻炎であった（デュピルマブ群：25.0%［38/152 名］、プラセボ群：19.7%［31/157 名］）。

表 10 - Pre-specified atopic comorbidity history - Pooled safety population

n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Any atopic comorbidities history[a]	68 (43.3)	66 (43.4)	134 (43.4)
1 atopic comorbidity	46 (29.3)	37 (24.3)	83 (26.9)
2 atopic comorbidities	16 (10.2)	21 (13.8)	37 (12.0)
≥3 atopic comorbidities	6 (3.8)	8 (5.3)	14 (4.5)
Atopic dermatitis	21 (13.4)	20 (13.2)	41 (13.3)
ongoing	7 (4.5)	6 (3.9)	13 (4.2)
Allergic rhinitis	34 (21.7)	40 (26.3)	74 (23.9)
ongoing	31 (19.7)	38 (25.0)	69 (22.3)
Allergic rhinoconjunctivitis	13 (8.3)	10 (6.6)	23 (7.4)
ongoing	11 (7.0)	9 (5.9)	20 (6.5)
Asthma	19 (12.1)	26 (17.1)	45 (14.6)
ongoing	16 (10.2)	23 (15.1)	39 (12.6)
Food allergy	9 (5.7)	8 (5.3)	17 (5.5)
ongoing	9 (5.7)	8 (5.3)	17 (5.5)
Eosinophilic esophagitis	0	0	0
ongoing	0	0	0

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

n (%) = number and percentage of participants with at least one prurigo nodularis and atopic comorbidity history.

A participant can be counted in several categories

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/dem_medhist_preprint_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhist_preprint_s_t_i.rtf (25FEB2022 2:45)

2.3.3.2 PN に関連する併存疾患

併合安全性解析対象集団において、最も多く報告された非アトピー性の既往／手術歴は PN に関連する併存疾患であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.2.2]）。

全体で 175 名（56.6%）（デュピルマブ群：88 名［57.9%］、プラセボ群：87 名［55.4%］）は PN に関連する併存疾患を有していた（表 32）。PT 別で最も報告された 3 つの疾患は、高血圧（22.7%［70/309 名］）、2 型糖尿病（9.4%［29/309 名］）及び甲状腺機能低下症（8.4%［26/309 名］）であった。「精神障害（SOC）」に属する事象は全体で 14.9%（46/309 名）に報告され、うつ病及び不安（PT）が最も多かった（うつ病：5.8%［18/309 名］、不安：4.9%［15/309 名］）。

2.3.3.3　その他の既往歴又は手術歴

併合安全性解析対象集団全体で、比較的多く報告された非アトピー性及び非併存疾患は、胃食道逆流性疾患（7.4%［23/309 名］）、虫垂切除（6.5%［20/309 名］）、帝王切開及び閉経（各 5.8%［18/309 名］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.2.2]）。

2.3.4　関連する前治療薬及び併用薬

2.3.4.1　前治療薬

併合安全性解析対象集団全体（309 名）では、比較的多く使用された前治療薬は、標準薬剤名で皮膚軟化薬及び保護薬（121 名［39.2%］）、クロベタゾールプロピオン酸エステル（92 名［29.8%］）、モメタゾンフランカルボン酸エステル（71 名［23.0%］）、クロベタゾール（48 名［15.5%］）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及びその他治療薬以外（各 43 名［13.9%］）、ヒドロキシジン塩酸塩及びアセポン酸メチルプレドニゾロン（各 35 名［11.3%］）、並びにベタメタゾン吉草酸エステル（34 名［11.0%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.2]）。これらの前治療薬は主に PN の治療に使用されていた。

試験組入れ前に PN の治療に使用した薬剤をカテゴリー別に表 33 に示す。併合安全性解析対象集団全体では、ほぼ全ての被験者（309 名中 308 名、99.7%）は治験薬初回投与前に PN に対して外用薬を使用し、206 名（66.7%）は全身性治療薬を受けていた。これら 2 つのクラスで比較的多く使用された薬剤は TCS（98.4%［304/309 名］）及び抗ヒスタミン薬（53.4%［165/309 名］）であり、デュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。64 名（20.7%）は全身性の非ステロイド性免疫抑制薬を使用しており（デュピルマブ群：36 名［23.7%］、プラセボ群：28 名［17.8%］）、26 名（8.4%）は抗うつ薬（デュピルマブ群：11 名［7.2%］、プラセボ群：15 名［9.6%］）、8 名（2.6%）はガバペンチノイド（デュピルマブ群：5 名［3.3%］、プラセボ群：3 名［1.9%］）及び 7 名（2.3%）はオピオイド受容体拮抗薬（デュピルマブ群：4 名［2.6%］、プラセボ群：3 名［1.9%］）を使用していた。

併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群で 25 名（16.4%）及びプラセボ群で 18 名（11.5%）は以前に PN の前処置を 1 回以上受けていた。最も多く報告された前処置は光線療法（25 名［8.1%］）で、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：12 名［7.9%］、プラセボ群：13 名［8.3%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.7]）。

両投与群の各 1 名（デュピルマブ群：0.7%、プラセボ群：0.6%）は、試験組入れ前に 1 回以上の COVID-19 ワクチンの接種を受けていた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.2]）。

2.3.4.2　併用薬

全被験者が治験期間中に 1 つ以上の併用薬を使用した。デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかで、比較的多く使用された併用薬は、標準薬剤名で皮膚軟化薬及び保護薬（60 名［39.5%］及び 58 名［36.9%］）、モメタゾンフランカルボン酸エステル（21 名［13.8%］及び 29 名［18.5%］）、ト

ジナメラン（19 名［12.5%］及び 10 名［6.4%］）、アセチルサリチル酸（15 名［9.9%］及び 6 名［3.8%］）及びパラセタモール（15 名［9.9%］及び 20 名［12.7%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.10]）。

併用禁止薬を使用した被験者はデュピルマブ群で 7 名（4.6%）、プラセボ群で 22 名（14.0%）であり、全身性の免疫抑制／免疫調節薬を使用した被験者はデュピルマブ群で 2 名（1.3%）、プラセボ群で 18 名（11.5%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.13]）。High potency 又は superpotent TCS を救済治療として開始した被験者の割合は、プラセボ群（21.7%［34/157 名］）と比較してデュピルマブ群（7.2%［11/152 名］）で低かった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.14]）。

データカットオフ時点で COVID-19 ワクチンの接種を 1 回以上受けた被験者はデュピルマブ群で 38 名（25.0%）、プラセボ群で 34 名（21.7%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.12]）。

Anatomic class 及び therapeutic class 別の併用薬並びに SOC、HLT 及び PT 別の併用療法に関する詳細は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.8]及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.15]にそれぞれ提示する。

3　有害事象

3.1　併合安全性解析対象集団における有害事象の解析

併合安全性解析対象集団における TEAE の概要を表 11 に示す。

1 件以上の TEAE が報告さ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。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%）に報告され、デュピルマブ群では報告されなかった。治験薬投与期間中、いずれの投与群でも死亡は報告されなかった。

曝露補正後の TEAE 発現率は、100 人年当たりデュピルマブ群で 183.9 名、プラセボ群で 172.9 名であった。曝露補正後の治験薬投与下で発現した SAE 発現率は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で顕著に低かった（100 人年当たりデュピルマブ群：7.2 名、プラセボ群：13.8 名）。その他の TEAE カテゴリー（治験薬との因果関係が否定できない TEAE［100 人年当たりデュピルマブ群：30.1 名、プラセボ群：26.1 名］を除く）でも同様の傾向が認められた（表 12）。

TEAE のカテゴリー別の詳細は、3.1.2 項（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）、3.1.3 項（重症度別の TEAE）、3.1.4 項（死亡）、3.1.5 項（その他の重篤な有害事象）、3.1.6 項（治験薬投与中止に至った有害事象）及び 3.1.7 項（特に注目すべき有害事象及び特定 AE グループ）に示す。

表 11 - 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)

表 12 - Overview of exposure adjusted adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population

nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Participants with any TEAE	89/51.5 (172.9)	97/52.7 (183.9)
Participants with any severe TEAE	9/87.6 (10.3)	5/96.9 (5.2)
Participants with any treatment emergent SAE	12/87.1 (13.8)	7/96.6 (7.2)
Participants with any TEAE leading to death	0/90.0	0/99.0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	4/88.9 (4.5)	0/99.0
Participants with any treatment emergent AESI	2/89.1 (2.2)	1/98.7 (1.0)
Participants with any treatment emergent other selected AE	18/81.9 (22.0)	16/92.0 (17.4)
Participants with any TEAE related to IMP	21/80.4 (26.1)	26/86.4 (30.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest

nP = number of participants with at least one event, PY= total patient-years in the corresponding observational period, nP/100 PY= number of participants with at least one event per 100 patient-year

Note: for participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of exposure to the treatment emergent period.

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 py s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_py_s_t_i.rtf (24FEB2022 9:19)

3.1.1 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 を、プライマリーSOC 及び PT 別に表 13 に示す。

併合安全性解析対象集団では、比較的発現割合が高かった TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）の 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%］）、「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。

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、「筋骨格系および結合組織障害」（デュピルマブ群：15 名［9.9%］、プラセボ群：7 名［4.5%］）及び「胃腸障害」（デュピルマブ群：14 名［9.2%］、プラセボ群：8 名［5.1%］）では、デュピルマブ群で発現割合が高く、これらの差異はそれぞれ主に関節障害（HLGT）（デュピルマブ群：5 名［3.3%］、プラセボ群：1 名［0.6%］）（3.1.8.3 項参照）及び下痢（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 別で、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 TEAE は以下のとおりであった。

- 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%］）
- 偶発的過量投与（9名［5.9%］、7名［4.5%］）

相対リスクを算出できなかった浮動性めまい及び湿疹を除き、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（表13）。

- 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。9件中7件の報告名は感冒か風邪のような症状であった。残りの2件は、感染性鼻咽頭炎又は上咽頭炎であった。デュピルマブを投与された被験者に認められた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3～12日以内に消失した。
- 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（1件は発現日当日、1件は翌日及び1件は5日以内に消失した。残りの1件は9か月以内に消失したが、当該事象は浮動性めまいの現病歴を有する被験者に発現した事象で、治験薬との因果関係を否定された）。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ず、当該事象はデュピルマブの11回目の投与日と同日（Week 18）に発現し、翌日までに消失した。当該被験者は神経炎の既往歴を有していた。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。これらの事象は、それぞれデュピルマブ7回目投与後12日、12回目投与後7日及び2回目投与後3日に発現した。このうち、2件目の事象は、被験者の併存疾患（3年の浮動性めまい及び貧血）が原因である可能性があり、3件目の事象は、浮動性めまいを引き起こすことが知られているレボセチリジンを併用していた被験者で発現した。いずれの浮動性めまいも全身性過敏症反応とは関連がなく、これらの被験者において他の症状も認められなかった。
- 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。各事象は、デュピルマブ3回目投与後1日、11回目投与後13日、7回目投与後13日に発現した。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。湿疹及び脂漏性皮膚炎の併存疾患を有する被験者 1 名に軽度の湿疹 1 件、アレルギー性鼻炎及び喘息の併存疾患を有する被験者1名に両耳の湿疹性皮膚炎1件、アト

ピー性の既往を有しない被験者 1 名に眼瞼を含む左眼周囲に軽度の湿疹性皮疹 1 件が報告された。「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。このうち、デュピルマブ群の 2 名では、ベースラインでも血中 CPK 増加が認められた（342 IU/L［ULN の 1.65 倍］及び 549 IU/L［ULN の 2.65 倍］）。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が、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。いずれの事象も軽度であった。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。他方の 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、消失しなかった。血中 CPK は、スクリーニング時に 204 IU/L 及びベースラインでは 165 IU/L であったが、Week 8 に 201 IU/L（ULN の 1.18 倍）に増加した。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。また、頚部痛、変形性脊椎症、高血圧及び血中尿酸増加の TEAE も報告された。4 名の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、規定の投与日（前回の治験薬投与後 14～19 日）で認められ、2 名では EOT 来院時（治験薬の最終投与から 97 及び 98 日後）で認められた。当該 6 名で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加に伴う症状は認められなかった。PCSA の血中 CPK 増加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（4.2.1.2 項参照）。
- 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。1 件は抗生物質の投与との因果関係が否定されなかった。中等度の下痢が 3 件報告された 1 名は、複数の食物アレルギー及び裂孔ヘルニアの既往歴を有していた。全ての事象が消失した。
- 結膜炎／アレルギー性結膜炎は、3.1.7.3 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。重症度は、デュピルマブ群の 1 件が中等度で、その他の 3 件は軽度であった。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。デュピルマブ群の 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ず、データカットオフ時点で消失していなかった。

- 偶発的過量投与は、いずれも治験薬の過量投与で、全て無症候性であった（3.1.7.9 項参照）。

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 1%以上低かった TEAE は以下の事象であった。

- 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%］）
- 毛包炎（1 名［0.7%］、4 名［2.5%］）

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認められた 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。

SOC 及び PT のレベルでは、TEAE の曝露補正前の発現率と比較して、補正後の発現率に顕著な差は認められなかった（表 34）。

1 件以上の TEAE が発現した被験者数（%）をプライマリーSOC 及び PT 別に Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.4]に示し、プライマリーSOC、HLGT、HLT 及び PT 別に Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.3]に示す。

表 13 - 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)

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)
眼障害	5 (3.2)	8 (5.3)	1.66 (0.56 to 4.94)
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)

3.1.2 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（表 14）。

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。PT レベルで比較的多く報告された事象は、プラセボ群で認められた注射部位疼痛（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：5 名［3.2%］）、及び神経皮膚炎（デュピルマブ群：2 名［1.3%］、プラセボ群：4 名［2.5%］）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された

アレルギー性結膜炎の発現割合はデュピルマブ群で 2.0%（3/152 名）及びプラセボ群で 0%（0/157 名）、注射部位反応の発現割合はデュピルマブ群で 2.0%（3/152 名）及びプラセボ群で 1.3%（2/157 名）であった。

表 14 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to IMP as per Investigator's judgment 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	21 (13.4)	26 (17.1)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	9 (5.9)
口腔ヘルペス	0	2 (1.3)
結膜炎	0	1 (0.7)
膀胱炎	0	1 (0.7)
上咽頭炎	0	1 (0.7)
爪囲炎	0	1 (0.7)
咽頭炎	0	1 (0.7)
鼻炎	0	1 (0.7)
癜風	0	1 (0.7)
感染性皮膚炎	1 (0.6)	0
敗血症	1 (0.6)	0
免疫系障害	0	1 (0.7)
季節性アレルギー	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	1 (0.7)
高ホモシステイン血症	0	1 (0.7)
精神障害	1 (0.6)	0
不安を伴う適応障害	1 (0.6)	0
神経系障害	4 (2.5)	3 (2.0)
浮動性めまい	0	1 (0.7)
頭痛	3 (1.9)	1 (0.7)
失神寸前の状態	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0
眼障害	3 (1.9)	4 (2.6)
アレルギー性結膜炎	0	3 (2.0)
霰粒腫	0	1 (0.7)
眼瞼湿疹	1 (0.6)	0
眼そう痒症	1 (0.6)	0
眼瞼浮腫	1 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
口腔咽頭不快感	1 (0.6)	0
胃腸障害	2 (1.3)	2 (1.3)
悪心	0	1 (0.7)
嚥下痛	0	1 (0.7)
便秘	1 (0.6)	0
腸間膜炎	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (4.5)	3 (2.0)
神経皮膚炎	4 (2.5)	2 (1.3)
蕁麻疹	2 (1.3)	1 (0.7)
紅斑性皮疹	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	2 (1.3)
関節痛	0	1 (0.7)
関節硬直	0	1 (0.7)
筋肉痛	1 (0.6)	1 (0.7)
背部痛	1 (0.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0
重度月経出血	1 (0.6)	0
月経中間期出血	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.0)	7 (4.6)
注射部位反応	2 (1.3)	3 (2.0)
無力症	0	1 (0.7)
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)
胸部不快感	1 (0.6)	0
疲労	1 (0.6)	0
注射部位そう痒感	1 (0.6)	0
注射部位腫脹	2 (1.3)	0
発熱	1 (0.6)	0
臨床検査	1 (0.6)	3 (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.3)
好酸球数増加	0	1 (0.7)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP 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_relation_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

3.1.3 重症度別の TEAE

デュピルマブ群の 152 名中 88 名（57.9%）に報告された TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。重度の TEAE の発現割合は、プラセボ群（9 名［5.7%］）と比較してデュピルマブ群（5 名［3.3%］）で低かった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.24]）。

重度の事象として神経皮膚炎がデュピルマブ群の 1 名（0.7%）、プラセボ群の 3 名（1.9%）に報告され、頭痛がデュピルマブ群の 2 名（1.3%）に報告された（プラセボ群では報告されなかった）。これら以外の重度の事象（PT）は全ていずれかの投与群で 1 名のみの発現であった。

デュピルマブ群の 5 名に報告された重度の事象は、2 名では SAE として報告された（甲状腺乳頭癌 1 名、子宮平滑筋腫、急性腎盂腎炎及び骨盤内炎症性疾患 1 名）（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。これら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（3.1.5 項参照）。3 名に報告された非重篤な事象のうち、治験薬投与中止に至ったものはなかった。3 名のうち、2 名に報告された頭痛（1 名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。他の 1 名では 2 件の報告があり、1 件は因果関係が否定されず、もう 1 件は因果関係を否定された）は、いずれも治療せずに消失した。1 名に報告された重度の非重篤な神経皮膚炎（PT）は、対処治療により消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。

3.1.4 死亡

併合安全性解析対象集団のデュピルマブ群及びプラセボ群で死亡は報告されなかった。

3.1.5 その他の重篤な有害事象

併合安全性解析対象集団では、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 15）。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、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 名のみに認められた。

デュピルマブ群では、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。

- 1 名に 3 件の SAE が認められた（PT：子宮平滑筋腫［Day 37～67／治験薬 4 回目投与後 8～38 日］、急性腎盂腎炎［治験薬 5 回目投与後 6 日］、及び骨盤内炎症性疾患［治験薬 8 回目投与後 7 日］。重症度：全て重度。）（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該被験者は糖尿病及び腎結石の既往歴を有していなかった。急性腎盂腎炎はレボフロキサシンによる対処治療で消失した。治験薬に対して取られた処置はなかった。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、抗生物質による対処治療により消失した。デュピルマブ群で認められた治験薬投与下で発現した SAE 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又は治験薬投与中止に至った事象はなかった。

- Hexetidine、アスピリン及びパンクレアチンのアレルギー歴がある 1 名に喘息の SAE が治験薬 5 回目投与の翌日に認められた。（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該事象は、骨粗鬆症に処方されたセレコキシブ（非ステロイド性抗炎症薬［COX-2 選択的阻害剤］）の初回服用により発現した可能性がある。

- 1 名に間質性肺疾患の SAE が Day 4（治験薬 2 回目投与後 3 日）に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。個別症例の詳細で記載しているとおり、対処治療及び人工呼吸器の使用が開始された。被験者はデータカットオフ時点で軽快であった。当該被験者は、胸膜肥厚、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、慢性肺性心、肺石灰化及び喘息の既往歴を有していた。

- 1 名に甲状腺乳頭癌の SAE が認められた（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該被験者は、治験組入れの 5 年前に良性甲状腺結節の既往歴を有していた。その時点で生検は推奨されたが実施されなかった。治験期間中、Day 64 に頭頸部の超音波検査で結節が認められ、Day 151（治験薬 12 回目投与後 10 日）に生検で甲状腺乳頭癌の診断が確定した。当該事象により治験薬投与中止に至ることはなく、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。対処治療は行われず、データカットオフ時点で消失していなかった。

- 1 名に中等度の筋骨格系胸痛の SAE が Day 120（治験薬 10 回目投与後 7 日）に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。心筋梗塞の精密検査の結果は陰性であった。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らなかった。データカットオフ時点で、当該事象は抗炎症治療により消失した。
- １名に中等度のＣＯＶＩＤ－１９肺炎の SAE が Day 48（治験薬 5 回目投与後 5 日）に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該事象は個別症例の詳細で記載しているとおり、対処治療を必要とした事象であり、6 日以内に消失した。

- 1 名に中等度の脂肪腫の SAE が Day 162（治験薬 13 回目投与後 7 日）に認められた（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該事象は、被験者の手術のための入院による SAE として報告された。当該事象は治験薬投与中止に至るものではなく、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。当該被験者は対処治療により回復した。

プラセボ群では、12 名に計 15 件の治験薬投与下で発現した SAE が認められた。3 名には 1 名当たり 2 件以上の治験薬投与下で発現した SAE が認められた（PT：敗血症及び腸間膜炎［1 名］、穿孔性十二指腸潰瘍及び炎症性腸疾患［1 名］、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］）（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。敗血症及び腸間膜炎を除き、プラセボ群におけるその他の治験薬投与下で発現した SAE 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。2 名が治験薬投与を中止した（PT：穿孔性十二指腸潰瘍及びホジキン病）（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。プラセボ群における 15 件の治験薬投与下で発現した SAE のうち 9 件は、データカットオフ時点で、対処治療により消失、消失したが後

遺症あり又は軽快であった。6 件の治験薬投与下で発現した SAE は消失していなかった（PT：敗血症及び腸間膜炎［1 名、治療開始］、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、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫の治療開始］、ホジキン病［治療開始］、及び炎症性腸疾患［治療開始］）。

曝露補正後、プラセボ群の治験薬投与下で発現した SAE の発現率（13.78/100 人年）は、デュピルマブ群の発現率（7.24/100 人年）のほぼ倍であった。最も多く報告された治験薬投与下で発現した SAE は、急性心筋梗塞（PT）であった（100 人年当たりデュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2.23 名）。その他の事象（PT）は、100 人年当たり 0～1 名であった（表 16）。

全体として、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 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。

表 15 - 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
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

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
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)

表 16 - Number (%) of participants with treatment emergent SAE(s) per 100 patient-years by primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
Any event	12/87.1 (13.78)	7/96.6 (7.24)
感染症および寄生虫症	2/89.3 (2.24)	2/97.9 (2.04)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
骨盤内炎症性疾患	0/90.0	1/98.5 (1.01)
急性腎盂腎炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
ＣＯＶＩＤ－１９	1/89.6 (1.12)	0/99.0
敗血症	1/89.7 (1.11)	0/99.0
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）	2/89.4 (2.24)	3/98.2 (3.05)
脂肪腫	0/90.0	1/98.9 (1.01)
甲状腺乳頭癌	0/90.0	1/98.9 (1.01)
子宮平滑筋腫	0/90.0	1/98.4 (1.02)
皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1/89.7 (1.12)	0/99.0
ホジキン病	1/89.7 (1.11)	0/99.0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
大顆粒性リンパ球増多症	1/89.8 (1.11)	0/99.0
神経系障害	1/89.8 (1.11)	0/99.0
馬尾症候群	1/89.8 (1.11)	0/99.0
心臓障害	2/89.5 (2.23)	0/99.0
急性心筋梗塞	2/89.5 (2.23)	0/99.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0/90.0	2/98.1 (2.04)
喘息	0/90.0	1/98.5 (1.02)
間質性肺疾患	0/90.0	1/98.6 (1.01)
胃腸障害	2/89.5 (2.23)	0/99.0
穿孔性十二指腸潰瘍	1/89.7 (1.11)	0/99.0
炎症性腸疾患	1/89.8 (1.11)	0/99.0
腸間膜炎	1/89.7 (1.11)	0/99.0
肝胆道系障害	1/89.8 (1.11)	0/99.0
急性胆嚢炎	1/89.8 (1.11)	0/99.0
皮膚および皮下組織障害	1/89.7 (1.11)	0/99.0
神経皮膚炎	1/89.7 (1.11)	0/99.0
筋骨格系および結合組織障害	1/89.7 (1.11)	1/98.8 (1.01)
筋骨格系胸痛	0/90.0	1/98.8 (1.01)
肩回旋筋腱板症候群	1/89.7 (1.11)	0/99.0
傷害、中毒および処置合併症	1/89.7 (1.11)	0/99.0
アルコール中毒	1/89.7 (1.11)	0/99.0

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 participant years
Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the 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_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_py_hr_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

3.1.6 治験薬投与中止に至った有害事象

併合安全性解析対象集団では、治験薬投与中止至った TEAE の発現割合は全体的に低く、全ての事象がプラセボ群で認められた（2.5%［4/157 名］）（表 17）。曝露補正後の TEAE の発現率は、デュピルマブ群及びプラセボ群とも同様に低かった（100 人年当たりデュピルマブ群：0 名、プラセボ群：4.50 名）（表 18）。

全ての TEAE は各 1 件の発現であり、その内訳は、非重篤な事象として神経皮膚炎（1 名、中等度）及び蕁麻疹（1 名、軽度）（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation）、また、重篤な事象としてホジキン病（1 名、重度）及び穿孔性十二指腸潰瘍（1 名、重度）（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）であった。これら 4 件の事象のうち 3 件は消失した。ホジキン病の SAE は、データカットオフ時点で消失しておらず、当該被験者は対処治療を受けていた。蕁麻疹を除き、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。

表 17 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation 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	4 (2.5)	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）	1 (0.6)	0
ホジキン病	1 (0.6)	0
胃腸障害	1 (0.6)	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)	0
神経皮膚炎	1 (0.6)	0
蕁麻疹	1 (0.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE leading to permanent intervention discontinuation
Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg Q2W group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_endtrt_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

表 18 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation per 100 patient-years by primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class **Preferred Term**	**Placebo** **(N=157)** **nP/PY (nP/100 PY)**	**Dupilumab 300 mg Q2W** **(N=152)** **nP/PY (nP/100 PY)**
Any event	4/88.9 (4.50)	0/99.0
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）	1/89.7 (1.11)	0/99.0
ホジキン病	1/89.7 (1.11)	0/99.0
胃腸障害	1/89.7 (1.11)	0/99.0
穿孔性十二指腸潰瘍	1/89.7 (1.11)	0/99.0
皮膚および皮下組織障害	2/89.4 (2.24)	0/99.0
神経皮膚炎	1/89.7 (1.12)	0/99.0
蕁麻疹	1/89.7 (1.11)	0/99.0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 participant years
Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, participant years correspond to the length of the treatment-emergent period.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in dupilumab 300 mg Q2W group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_endtrt_py_hr_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

3.1.7 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

表 3 に示した事前に定義した検索基準を用いて、AESI 及び特定 AE グループをデータベースで検索し、さらに特定の AESI について医学的レビューを実施した。

併合安全性解析対象集団での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 19 に示す。

全体として、治験薬投与下で発現した AESI の発現割合は低く、報告された TEAE のカテゴリーは全身性過敏症反応のみであった。これらは皮膚にのみ影響を及ぼす TEAE であった。特定 AE グループ事象の発現割合は、投与期間を通して両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 の広域若しくは狭域検索又は FDA の結膜炎グループ［DUPIXENT 米国添付文書に記載された PT］）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。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みられたが、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 3.1.7.3 項参照）。一方、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事象は、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。

曝露補正後、いずれかの投与群で比較的多く報告された治験薬投与下で発現した AESI／特定 AE グループは、PT で注射部位疼痛（100 人年当たりデュピルマブ群：1.0 名、プラセボ群：5.7 名）、結膜炎及びアレルギー性結膜炎（100 人年当たりデュピルマブ群：各 3.1 名、プラセボ群：各 1.1 名）であった（表 20）。

AESI／特定 AE グループで、次の事象は報告されなかった：アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）、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、試験に組み入れられた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、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及び自殺行為。

表 19 - 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
Significant ALT elevation	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0

Category Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
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)
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

Category Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
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)

表 20 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events per 100 patient-years by category and PT - Pooled safety population

Category Preferred Term n (%)	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
Any treatment emergent AESI	2/89.1 (2.2)	1/98.7 (1.0)
Anaphylactic reactions (medically reviewed)	0/90.0	0/99.0
Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed)	2/89.1 (2.2)	1/98.7 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0/90.0	1/98.7 (1.0)
蕁麻疹	2/89.1 (2.2)	0/99.0
Helminthic infections	0/90.0	0/99.0
Any severe type of conjunctivitis	0/90.0	0/99.0
Any severe type of blepharitis	0/90.0	0/99.0
Keratitis	0/90.0	0/99.0
Clinically symptomatic eosinophilia (or eosinophilia associated with clinical symptoms)	0/90.0	0/99.0
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	0/90.0	0/99.0
Significant ALT elevation	0/90.0	0/99.0

Category Preferred Term n (%)	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
Symptomatic overdose with IMP	0/90.0	0/99.0
Symptomatic overdose with NIMP	0/90.0	0/99.0
Other selected AEs	18/81.9 (22.0)	16/92.0 (17.4)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0/90.0	0/99.0
Severe or serious infection	3/89.2 (3.4)	2/97.9 (2.0)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0/90.0	1/98.4 (1.0)
骨盤内炎症性疾患	0/90.0	1/98.5 (1.0)
急性腎盂腎炎	0/90.0	1/98.4 (1.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1/89.6 (1.1)	0/99.0
蜂巣炎	1/89.8 (1.1)	0/99.0
敗血症	1/89.7 (1.1)	0/99.0
Drug-related hepatic disorder	3/89.0 (3.4)	0/99.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2/89.2 (2.2)	0/99.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1/89.7 (1.1)	0/99.0
Injection site reaction	9/85.5 (10.5)	6/95.8 (6.3)
注射部位反応	2/88.9 (2.2)	3/97.2 (3.1)
注射部位紅斑	0/90.0	1/98.3 (1.0)
注射部位浮腫	0/90.0	1/98.5 (1.0)
注射部位疼痛	5/87.4 (5.7)	1/98.6 (1.0)
注射部位そう痒感	1/89.3 (1.1)	0/99.0
注射部位腫脹	2/89.2 (2.2)	0/99.0
Malignancy	2/89.4 (2.2)	1/98.9 (1.0)
甲状腺乳頭癌	0/90.0	1/98.9 (1.0)
皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1/89.7 (1.1)	0/99.0
ホジキン病	1/89.7 (1.1)	0/99.0
大顆粒性リンパ球増多症	1/89.8 (1.1)	0/99.0
Suicidal behavior	0/90.0	0/99.0
Conjunctivitis (narrow)	2/88.7 (2.3)	6/96.7 (6.2)
結膜炎	1/89.3 (1.1)	3/98.2 (3.1)
アレルギー性結膜炎	1/89.7 (1.1)	3/97.4 (3.1)
ウイルス性結膜炎	1/89.4 (1.1)	0/99.0
Conjunctivitis (broad)	3/88.1 (3.4)	8/96.0 (8.3)
結膜炎	1/89.3 (1.1)	3/98.2 (3.1)
アレルギー性結膜炎	1/89.7 (1.1)	3/97.4 (3.1)
結膜充血	0/90.0	1/98.5 (1.0)

Category Preferred Term n (%)	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
眼の異物感	0/90.0	1/98.7 (1.0)
ウイルス性結膜炎	1/89.4 (1.1)	0/99.0
眼そう痒症	1/89.3 (1.1)	0/99.0
Conjunctivitis (FDA)[a]	2/88.7 (2.3)	6/96.7 (6.2)
結膜炎	1/89.3 (1.1)	3/98.2 (3.1)
アレルギー性結膜炎	1/89.7 (1.1)	3/97.4 (3.1)
ウイルス性結膜炎	1/89.4 (1.1)	0/99.0
Keratitis (FDA) [a]	0/90.0	0/99.0

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.
nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 participant years
Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the treatment-emergent period.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_catpt_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_catpt_py_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:24)

カテゴリー別の AESI 及び特定 AE グループ事象に関する相対リスク比及びハザード比のフォレストプロットを Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.3]及び Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.5]に示す。

カテゴリー別の詳細は、以下の項に示す（3.1.7.1 項～3.1.7.13 項）。

3.1.7.1 アナフィラキシー反応（医学的レビュー済み）及び全身性過敏症反応（医学的レビュー済み）（AESI）

併合安全性解析対象集団では、アナフィラキシー反応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%）、プラセボ群で 2 名（1.3%）に報告された（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.2]）。いずれも重度ではなく非重篤で、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。当該 3 名はいずれも ADA 陰性であった。

デュピルマブを投与された被験者 1 名に、12 回目投与後 12 日に軽度のアレルギー性皮膚炎が認められた（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該被験者は活動性の軽症の AD の既往歴を有していた。症状は局所性（顔面及び手）で、全身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。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た。

プラセボを投与された被験者 2 名に報告された過敏症反応は、いずれも蕁麻疹であった。1 名は軽度の全身性蕁麻疹で、治験薬 6 回目投与の 4 日後に発現し、下腿、腕及び腹部に症状が認められた（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation）。当該事象発現

時に、臨床検査値の異常又は全身症状は報告されなかった。当該事象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、治験薬投与中止に至った。被験者は対処治療が行われずに回復した。他の 1 名の蕁麻疹は中等度で、3 回目投与の 11 日後に胴体及び腕に症状が認められた（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - AESIs）。当該事象は治験薬投与中止に至るものではなく、対処治療（ジフルコルトロン吉草酸エステル及びフェキソフェナジン塩酸塩）により消失した。

3.1.7.2 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。

3.1.7.3 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。

併合安全性解析集団での CMQ の広域／狭域検索及び FDA の結膜炎グループ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）（表 21）、CMQ の狭域検索又は 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 [4.7.2]）。全ての結膜炎（PT でウイルス性結膜炎及びアレルギー性結膜炎を含む）はいずれかの検索基準で同定した。CMQ の広域検索でのみ該当する事象は、眼の異物感、結膜充血及び眼そう痒症であった。全体として、結膜炎の TEAE（CMQ の広域検索）の初回発現までの期間（中央値）は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で長かった（デュピルマブ群：52.5 日、プラセボ群：2.0 日）。結膜炎の TEAE の平均持続期間（中央値）は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で短かった（デュピルマブ群：14.0 日、プラセボ群：3.0 日）。

重篤な事象又は治験薬投与中止に至った事象（CMQ の広域検索）は認められなかった。デュピルマブ群の 1 名に認められたアレルギー性結膜炎 1 件は、発現から 5 か月後に対処治療（マクロゴール 400／プロピレングリコール）により軽快と報告されたが、当該事象を除き、全ての事象はデータカットオフ時点までに消失した。デュピルマブ群の 4 名に報告された 4 件のアレルギー性結膜炎及び 1 件の結膜炎、並びにプラセボ群で報告された 1 件の眼そう痒症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。デュピルマブ群で認められた中等度のアレルギー性結膜炎を除き、いずれも軽度であった。

なお、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 名のうち、デュピルマブ群の 8 名中 1 名は併存疾患として活動性の AD を有しており、プラセボ群の 3 名は有していなかった。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が、4 名はアレルギー性鼻炎の合併症を有していた（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：0 名）。

表 21 - Summary of participants with conjunctivitis (broad) - Pooled safety population

Conjunctivitis (broad)	**Placebo (N=157)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)**
Participants with any specific TEAE	3 (1.9)	8 (5.3)
Participants with any severe TEAE	0	0
Participants with any SAE (regardless of treatment emergent status)	0	0
Participants with any treatment-emergent SAE	0	0
Participants with any AE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0
Participants with any TEAE related to IMP reported by investigator	1 (0.6)	4 (2.6)
Exposure adjusted TEAE summary		
Total time at risk[a] (in 100 PY)	0.88	0.96
Number of Participants with any TEAE per 100 PY[b]	3.41	8.34
Number of TEAEs	4	9
Number of TEAE per 100 PY[c]	4.45	9.09
Maximal intensity		
Moderate	0	2 (1.3)
Severe	0	0
Corrective treatment		
Yes	1 (0.6)	8 (5.3)
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	3 (1.9)	7 (4.6)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	1 (0.7)
Unknown	0	0
Time to onset of first TEAE (days)		
Number	3	8
Mean (SD)	16.7 (26.3)	76.0 (75.6)
Median	2.0	52.5
Q1 ; Q3	1.0 ; 47.0	22.5 ; 114.5
Min ; Max	1 ; 47	8 ; 221
Kaplan-Meier estimates for probability of a Participant with ≥1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.019 (0.005 to 0.051)	0.040 (0.016 to 0.080)
24 weeks	0.019 (0.005 to 0.051)	0.046 (0.020 to 0.088)
Hazard ratio vs. Placebo (95% CI)[d]		2.62 (0.69 to 9.89)
Average duration of TEAEs (days)[e]		
Number	3	7

Conjunctivitis (broad)	**Placebo (N=157)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)**
Mean (SD)	4.3 (3.2)	17.1 (10.9)
Median	3.0	14.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 8.0	11.0 ; 29.0
Min ; Max	2 ; 8	3 ; 35
Average duration of TEAEs [n(%)]		
>0 to ≤2 days	1 (0.6)	0
>2 to ≤7 days	1 (0.6)	1 (0.7)
>7 days to ≤1 month	1 (0.6)	5 (3.3)
>1 to ≤3 months	0	1 (0.7)
>3 to ≤6 months	0	0
>6 months	0	0
Cumulative duration of TEAEs (days)[f]		
Number	3	7
Mean (SD)	7.0 (7.8)	22.0 (22.1)
Median	3.0	14.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 16.0	11.0 ; 29.0
Min ; Max	2 ; 16	3 ; 69
Cumulative duration of TEAEs [n(%)]		
>0 to ≤2 days	1 (0.6)	0
>2 to ≤7 days	1 (0.6)	1 (0.7)
>7 days to ≤1 month	1 (0.6)	5 (3.3)
>1 to ≤3 months	0	1 (0.7)
>3 to ≤6 months	0	0
>6 months	0	0
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)		
感染症および寄生虫症		
結膜炎	1 (0.6)	3 (2.0)
ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	0
眼障害		
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)
眼そう痒症	1 (0.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event; SAE serious adverse event
MedDRA/J 24.1

a Sum of total time-to-first TEAE and total-to-censoring.

b Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY

c Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY

d Estimated based on PH cox regression model with actual study intervention group and study as covariates.

e Average duration is the average over all occurrences that resolved.

f Cumulative duration is the total duration of the event over time.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_conj_brd_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

3.1.7.4　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。

3.1.7.5　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、CMQ 検索による AESI 又は FDA の角膜炎群（特定 AE グループ）に基づき、重度の角膜炎は認められなかった。

3.1.7.6　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。

3.1.7.7　妊娠及びパートナーの妊娠（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。

3.1.7.8　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。

薬剤に関連する可能性のある肝障害（特定 AE グループ）はプラセボ群で 3 名（1.9%）に報告され、デュピルマブ群では報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.2]）。プラセボを投与された 3 名全てに肝酵素上昇が報告された（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［PT］：1 名は治験薬 4 回目投与後 63 日に ALT が ULN の 3 倍、及び他の 1 名は治験薬 4 回目の投与日に ALT が ULN の 3 倍。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加［PT］：1 名は治験薬 11 回目投与後 6 日に GGT が ULN の 2.75 倍［胆汁うっ滞と診断した他の医療機関からの報告に基づく］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.8.4]）。いずれの事象も非重篤で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、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。ALT 値は、両被験者とも正常値に復した。データカットオフ時点で、ALT 増加 2 件の転帰は「軽快」及び「消失」で、GGT 増加の転帰については、当該被験者が臨床検査の再検査を拒否したため、「未消失」とした。いずれの事象についても誘発因子は報告されなかった。

Hy’s law の基準（ALT が ULN の 3 倍超及び総ビリルビンが ULN の 2 倍超）に該当する事象は認められなかった。

3.1.7.9　治験薬又は治験薬以外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による症候性の過量投与は報告されなかった。

3.1.7.10 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）

併合安全性解析対象集団では、注射部位反応（HLT）の発現割合は、デュピルマブ群で 3.9%（6/152 名）、プラセボ群で 5.7%（9/157 名）であった（表 22）。うち 10 名（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：7 名）は、治験期間中に各 1 件のみの発現であった（うち 3 名は Day 1 に発現）。両投与群において、事象の発現は経時的に低下した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.9.10]）。

表 22 - Summary of participants with injection site reaction - Pooled safety population

Injection site reaction	**Placebo (N=157)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)**
Participants with any specific TEAE	9 (5.7)	6 (3.9)
Participants with any severe TEAE	0	0
Participants with any SAE (regardless of treatment emergent status)	0	0
Participants with any treatment-emergent SAE	0	0
Participants with any AE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0
Participants with any TEAE related to IMP reported by investigator	9 (5.7)	6 (3.9)
Exposure adjusted TEAE summary		
Total time at risk[a] (in 100 PY)	0.86	0.96
Number of Participants with any TEAE per 100 PY[b]	10.53	6.27
Number of TEAEs	19	11
Number of TEAE per 100 PY[c]	21.12	11.11
Maximal intensity		
Moderate	0	0
Severe	0	0
Corrective treatment		
Yes	0	0
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	9 (5.7)	6 (3.9)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	0
Unknown	0	0
Time to onset of first TEAE (days)		
Number	9	6
Mean (SD)	52.4 (57.0)	48.8 (54.2)

Injection site reaction	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Median	42.0	36.5
Q1 ; Q3	1.0 ; 73.0	1.0 ; 103.0
Min ; Max	1 ; 155	1 ; 115
Kaplan-Meier estimates for probability of a Participant with ≥1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.045 (0.020 to 0.086)	0.026 (0.009 to 0.062)
24 weeks	0.060 (0.029 to 0.106)	0.040 (0.016 to 0.079)
Hazard ratio vs. Placebo (95% CI)[d]		0.66 (0.23 to 1.84)
Average duration of TEAEs (days)[e]		
Number	9	6
Mean (SD)	0.5 (0.5)	0.8 (0.7)
Median	0.0	1.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.0 ; 1.0
Min ; Max	0 ; 1	0 ; 2
Average duration of TEAEs [n(%)]		
>0 to ≤2 days	9 (5.7)	6 (3.9)
>2 to ≤7 days	0	0
>7 days to ≤1 month	0	0
>1 to ≤3 months	0	0
>3 to ≤6 months	0	0
>6 months	0	0
Cumulative duration of TEAEs (days)[f]		
Number	9	6
Mean (SD)	1.2 (2.6)	1.2 (1.0)
Median	0.1	1.5
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.1 ; 2.0
Min ; Max	0 ; 8	0 ; 2
Cumulative duration of TEAEs [n(%)]		
>0 to ≤2 days	8 (5.1)	6 (3.9)
>2 to ≤7 days	0	0
>7 days to ≤1 month	1 (0.6)	0
>1 to ≤3 months	0	0
>3 to ≤6 months	0	0
>6 months	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event; SAE serious adverse event

MedDRA 24.1

a Sum of total time-to-first TEAE and total-to-censoring.

b Number of participants with any TEAE divided by total time at risk in 100 PY

c Number of TEAEs divided by total patient-years of the corresponding observational period in 100 PY

d Estimated based on PH cox regression model with actual study intervention group and study as covariates.

e Average duration is the average over all occurrences that resolved.

f Cumulative duration is the total duration of the event over time.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/ae_aesi_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_injsite_s_t_i.rtf (24FEB2022 9:12)

最も多く報告されたのは、PT で注射部位疼痛（デュピルマブ群：1 名［0.7%］、プラセボ群：5 名［3.2%］）、次いで注射部位反応（デュピルマブ群：3 名［2.0%］、プラセボ群：2 名［1.3%］）であった（表 23）。注射部位反応（HLT）に属する全ての事象はいずれも軽度で、対処治療が行われずに 2 日以内に消失した。SAE 及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。

表 23 - Number (%) of participants with injection site reactions by PT during the entire treatment-emergent period - Pooled safety population

Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Any Class	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

PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
Note: Injection site reactions are identified as AE with HLT as injection site reactions.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/ae_isrpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_isrpt_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

3.1.7.11 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］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.2]）。ほとんど（6 件中 5 件）の事象は治験薬との因果関係を否定され、プラセボ群の 1 件は因果関係が否定されなかった。治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。

デュピルマブを投与された被験者 2 名に報告された感染症は、いずれも治験薬投与下で発現した SAE であった（1 名は重度の急性腎盂腎炎及び重度の骨盤内炎症性疾患、及び他の 1 名は 6 日間持続した中等度のＣＯＶＩＤ－１９肺炎）（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）（3.1.5 項参照）。両被験者において、当該事象は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。

プラセボを投与された被験者に報告された感染症は 2 名が重篤な事象及び 1 名が非重篤な事象で、重症度はいずれも重度であった。ＣＯＶＩＤ－１９の SAE（1 名）（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）は治験薬との因果関係を否定され、転帰は消失したが後遺症ありであった。敗血症の SAE（1 名）（Module 5.3.5.1 Study EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。データカットオフ時点で当該被験者は回復していなか

った（3.1.5 項参照）。非重篤で重度の蜂巣炎（1 名）は治験薬との因果関係を否定され、経口抗生物質（セファレキシン）による対処治療により後遺症なしで消失した。

3.1.7.12 悪性腫瘍（特定 AE グループ）

併合安全性解析対象集団では、悪性腫瘍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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.7.2]）。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。

デュピルマブ群では、甲状腺結節の既往歴を有する 1 名に甲状腺乳頭癌の SAE が報告された（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該事象は治験薬投与中止に至るものではなく、データカットオフ時点で消失していなかった。この重篤な事象については 3.1.5 項に記載されている。

プラセボ群では、1 名にホジキン病の SAE が報告された（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。治験薬投与は中止され、対処治療が行われた。データカットオフ時点で、当該被験者は回復していなかった。悪性腫瘍が認められた他の 1 名には、皮膚 T 細胞性リンパ腫及び大顆粒性リンパ球増多症の SAE が報告された（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。両被験者に報告された SAE は 3.1.5 項に記載されている。

3.1.7.13 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。

3.1.8 その他の重大な有害事象

3.1.8.1 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。この検索には、「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 PT、創（傷）感染に関する全ての PT、及び霰粒腫、麦粒腫並びに皮膚乳頭腫を含めた。

上記の基準に基づいて、併合安全性解析対象集団で同定された皮膚感染（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（表 24）。デュピルマブ群の 2 名及びプラセボ群の 1 名が AD の既往歴又は合併症を有していた。

皮膚感染で最も多く報告された事象は、PT で毛包炎（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、プラセボを投与された被験者 1 名（0.6%）に報告された非重篤な蜂巣炎

（3.1.7.11 項参照）のみであり、当該事象は治験薬との因果関係を否定され、対処治療により後遺症なしで消失した。デュピルマブ群の 2 名及びプラセボ群の 5 名に複数の皮膚感染が認められた。皮膚感染が認められた被験者のうち、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 名は皮膚真菌感染に全身性の抗真菌治療を受けた。

24 週間の治験薬投与期間中に、併合 ITT 解析対象集団で報告された皮膚感染は、Module 2.7.3 [3.2.8 項]に記載されている。

表 24 - Number (%) of participants with skin infection TEAE(s) (excluding herpetic infections) by Primary SOC and PT - Pooled safety population

SOC/PT	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Number of skin infection TEAEs	19	9
Number of participants with skin infection TEAEs	14 (8.9)	7 (4.6)
感染症および寄生虫症	14 (8.9)	7 (4.6)
癜風	0	2 (1.3)
蜂巣炎	2 (1.3)	1 (0.7)
毛包炎	4 (2.5)	1 (0.7)
爪囲炎	0	1 (0.7)
皮膚細菌感染	0	1 (0.7)
皮膚感染	0	1 (0.7)
股部白癬	1 (0.6)	1 (0.7)
体部白癬	1 (0.6)	0
感染性皮膚炎	2 (1.3)	0
丹毒	1 (0.6)	0
皮膚真菌感染	1 (0.6)	0
膿痂疹	1 (0.6)	0
術後創感染	2 (1.3)	0
足部白癬	1 (0.6)	0
創傷感染	1 (0.6)	0
眼障害	0	1 (0.7)
霰粒腫	0	1 (0.7)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE during the entire treatment-emergent period
Skin infection AE (excluding herpetic infections) selection was based on CMQ30067 (Company MedDRA Query) and the blind data review.
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_skin_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_skin_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

3.1.8.2 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、帯状疱疹、眼帯状疱疹（各 1 名［0.7%］）、及び口腔ヘルペス（2 名［1.3%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.3]）。

いずれの事象も重篤ではなく、軽度であった帯状疱疹を除き、重症度は中等度であった。2 名に認められた口腔ヘルペスは、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。口腔ヘルペスが発現した 2 名のうち、1 名（発現日：治験薬 6 回目投与後 7 日）は口腔ヘルペスの既往歴を有しており、他の 1 名（発現日：治験薬 6 回目投与後 14 日）は眼帯状疱疹の既往歴を有していた。

治験薬投与中止に至る事象は認められなかった。眼帯状疱疹（治験薬投与 13 回目の約 3 か月後に発現）を発現し、36 日間後に回復した被験者を除き、全ての被験者は対処治療により 6～11 日後に回復した。眼帯状疱疹を発現した被験者は高齢男性で、ヘルペス感染の既往歴はなく、アシクロビル及び flucloxacillin が投与された。陰部単純ヘルペスを発現した被験者（発現日：治験薬 9 回目投与後 11 日）は、陰部ヘルペス及び AD の既往歴を有していた。ヘルペス感染の TEAE を発現した他の被験者には、AD の既往歴又は合併症はなかった。帯状疱疹を発現した被験者（発現日：治験薬の 9 回目投与日）は、ヘルペス感染の既往歴はなかった。PN の被験者では、ヘルペス性状湿疹は報告されなかった。

3.1.8.3 筋骨格系および結合組織障害（SOC）

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、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、デュピルマブ群で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%］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.3]）。

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。22 名中 18 名に報告された「筋骨格系および結合組織障害」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。治験薬との因果関係が否定されなかった 4 名の事象のうち、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。2 名に報告され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。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 1 名の関節痛は、2 型糖尿病の既往歴があり、関節痛及びアトピー性疾患の既往を有しない被験者で認められた。当該被験者では、データカットオフ時点で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。筋肉痛及び坐骨神経痛も報告されたが、いずれの事象もデータカットオフ時点までに消失していなかった。関節痛及び筋肉痛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、坐骨神経痛は因果関係を否定された。

3.1.8.4　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、非致死性脳卒中）は、プラセボ群で 2 名（1.3%）（2 名とも急性心筋梗塞の SAE）に報告され、デュピルマブ群では報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.2.1]）。

3.1.8.5　COVID-19 に関連する TEAE

COVID-19 に関連する TEAE は、COVID-19（20000237）の SMQ の狭域検索で同定した。併合安全性解析対象集団では、COVID-19 に関連する事象は 9 名（2.9%）に報告され、その内訳はデュピルマブ群で 2 名（1.3%）、プラセボ群で 7 名（4.5%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.3]）。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（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。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。

3.1.8.6　COVID-19 ワクチンに関連する TEAE

併合安全性解析対象集団では、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%］、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.12]参照）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。デュピルマブを投与された被験者では、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。

3.2　デュピルマブと関連性のある有害事象

デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）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を対象に実施した。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。

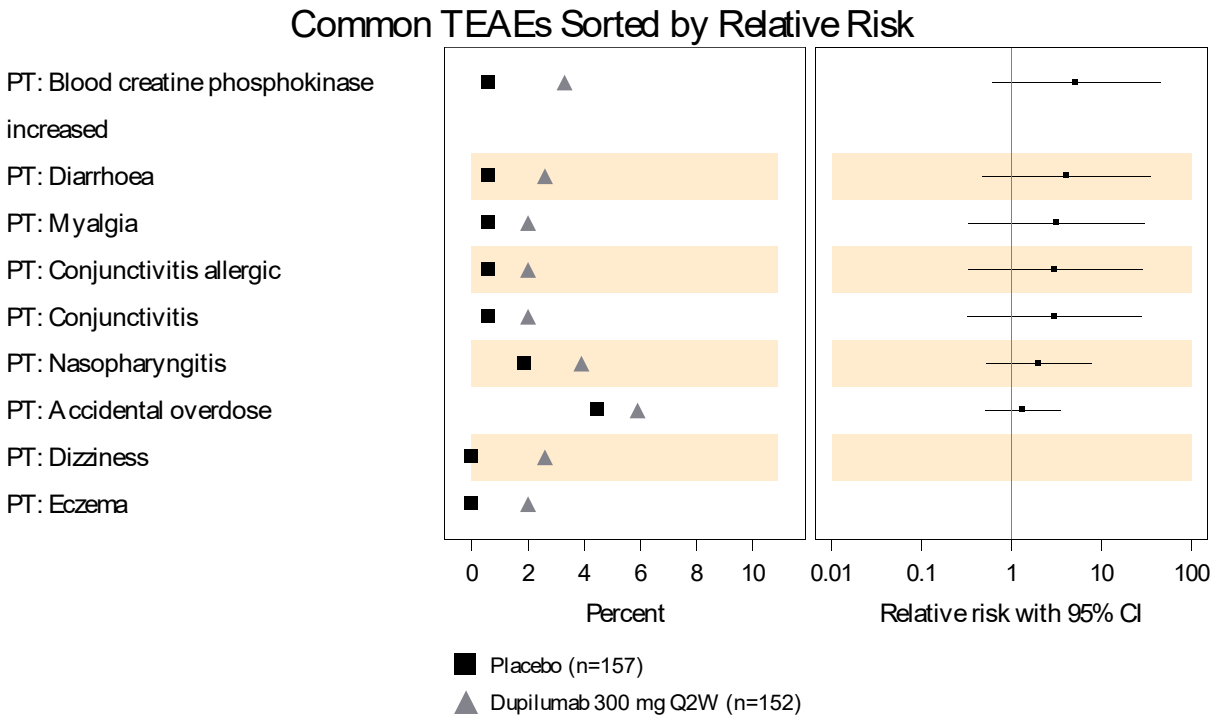
- 定量基準：デュピルマブ群の発現割合が 2%以上かつプラセボ群との差が 1%以上で、さらにプラセボに対する相対リスクの 95% CI の下限値が 1 を上回る PT。

- 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、喘息又は 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に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 1）。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、3.1.1 項で考察されている。

図 1 - 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（PT）及びアレルギー性結膜炎（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。

重度若しくは重篤又は治験薬投与中止に至る事象はなかった。デュピルマブ投与被験者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した 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。

3.3 継続中の試験から得られた SUSAR 及び死亡

PN を対象とした継続中の試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験では、各試験の CSR のデータカットオフ日（EFC16460 試験：2021 年 8 月 30 日、EFC16459 試験：2021 年 11 月 12 日）から 2021 年 12 月 20 日までの期間に、新たな死亡又は SUSAR は報告されなかった。

2021 年 9 月 28 日（[redacted]の海外承認申請のカットオフ日）から 2021 年 12 月 20 日（SUSAR のカットオフ日）までの期間に、他の適応症を対象としたデュピルマブの継続中の試験で、17 件の死亡及び 3 件の SUSAR が新たに報告された（表 25 及び表 26）。

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致死的事象はなく、盲検試験では開鍵されなかった。死亡に至った事象の多く（17 件中 13 件）は中等症から重症の COPD を有する被験者を対象とした EFC15804 試験及び EFC15805 試験で報告され、COPD を対象とした試験の 1 名及び喘息を対象とした試験の 2 名を除き、全ての被験者は 65 歳以上であった。

これらの SUSAR 及び死亡からは、新たな安全性シグナル又は懸念は認められなかった。

当該被験者の CIOMS は、Module 5.3.5.3 ISS SUSARs and deaths from ongoing studies に示す。

表 25 - デュピルマブの継続中の試験で報告された致死的事象（2021 年 9 月 28 日から 2021 年 12 月 20 日までの期間）

Study Number (Indication)	Age	Center (Patient Number)	Initial Receipt Date	Preferred Term	Outcome of Event	Blinded / on Dupilumab	Investigator assessment on Causality	Event Onset Date
EFC15804 (COPD)	6[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	1.ＣＯＰＤ増悪 2.うっ血性心不全 3.呼吸不全	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC13995 (Asthma)	5[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	1.低酸素性虚血性脳症 2.２型呼吸不全	Death	Screen Failure (E04); IP not taken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15804 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	1.ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 2.市中感染性肺炎	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15804 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	1.腸管虚血 2.敗血症性ショック	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15804 (COPD)	6[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	1.肺癌 2.肝不全 3.肝腎症候群 4.腎不全	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15804 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	肺炎	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15805 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	循環系の障害	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
LPS15023 (Asthma)	6[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	膵炎	Death	Dupilumab (Open label)	Not Related	[redacted]-20[redacted]
LPS15023 (Asthma)	5[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	Death	Dupilumab (Open label)	Not Related	[redacted]-20[redacted]
R668-BP-1902 (Bullous Pemphigoid)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	心血管障害	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15805 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15805 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	心筋梗塞	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15805 (COPD)	6[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	細菌性肺炎	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]

Study Number (Indication)	Age	Center (Patient Number)	Initial Receipt Date	Preferred Term	Outcome of Event	Blinded / on Dupilumab	Investigator assessment on Causality	Event Onset Date
EFC15805 (COPD)	6[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15805 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	心不全（ＮＯＳ）	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15804 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	肺小結節	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]
EFC15805 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	心原性ショック	Death	Blinded; Vs Placebo; Code not broken	Not Related	[redacted]-20[redacted]

表 26 - デュピルマブの継続中の試験で報告された SUSAR（2021 年 9 月 28 日から 2021 年 12 月 20 日までの期間）

Study Number (Indication)	Age	Center (Patient Number)	Initial Receipt Date	Preferred Term	Outcome of Event	Event Onset Date
EFC15804 (COPD)	7[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	1.両側性肺炎 2.ＣＯＰＤ増悪	Recovered / Resolved	[redacted]-20[redacted]
EFC13995 (Asthma)	6[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	慢性肺性心疾患	Recovered / Resolved	[redacted]-20[redacted]
EFC13995 (Asthma)	5[redacted]	[redacted] ([redacted])	[redacted]-20[redacted]	喘息発作	Recovered / Resolved	[redacted]-20[redacted]

3.4 個別有害事象の文章による説明

EFC16460 試験及び EFC16459 試験の各 CSR には、死亡、SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI の個別症例の詳細が記載されている。

個別症例の詳細の記載箇所の一覧を表 27 に示す。

表 27 - CSR の個別症例の詳細の記載箇所

Module	Study Number	Participant narrative appendices
5.3.5.1	EFC16460	5.3.5.1 EFC16460 [8.3.3 Comprehensive list of all participant number/narratives] [8.3.3 Participant narratives - SAEs] [8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation]
5.3.5.1	EFC16459	5.3.5.1 EFC16459 [8.3.3 Comprehensive list of all participant number/narratives] [8.3.3 Participant narratives - SAEs] [8.3.3 Participant narratives - AEs leading to discontinuation] [8.3.3 Participant narratives - AESIs]

4　臨床検査値の評価

4.1　血液学的検査

4.1.1　赤血球、血小板及び凝固

4.1.1.1　記述統計量

併合安全性解析対象集団では、血液学的検査項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板）のベースラインからの経時的な平均変化量について、デュピルマブ群及びプラセボ群とも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.1]～[5.1.5]）。

4.1.1.2　臨床的に意味がある異常

Treatment-emergent 期間中、ベースラインの状態を問わない赤血球、血小板又は凝固で PCSA が認められた被験者数は全体的に少なく、プラセボ群（15.0%［23/153 名］）と比較してデュピルマブ群（6.6%［10/152 名］）で発現割合が低かったヘマトクリット増加（男性：0.55 v/v 以上、女性：0.5 v/v 以上）を除き、投与群間で同程度であった。ベースライン値が正常又は欠測の被験者でも同様の結果が認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.1]）。

赤血球、血小板又は凝固に関する PCSA が、SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断された被験者はいなかった。

4.1.2　白血球

4.1.2.1　記述統計量

併合安全性解析対象集団では、白血球検査項目（白血球、好中球、リンパ球、単球、好塩基球及び好酸球）のベースラインからの経時的な平均変化量について、意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.6]及び[5.1.8]～[5.1.14]）。

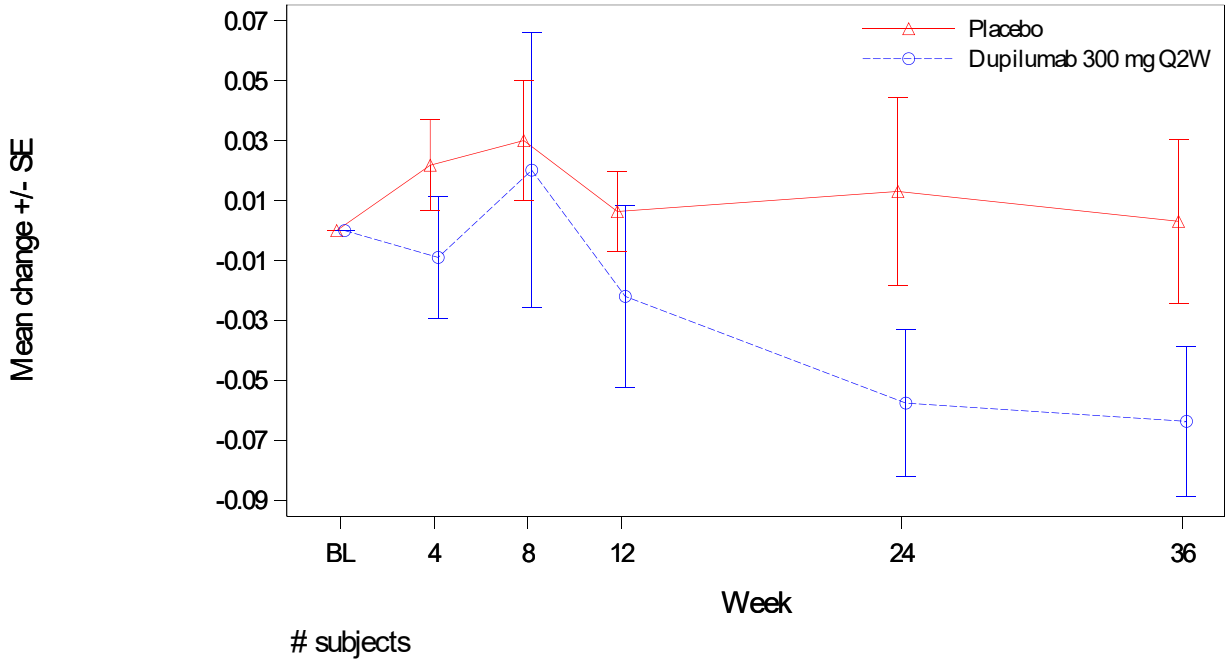
血中好酸球

併合安全性解析対象集団では、ベースラインの血中好酸球数の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 0.318（0.340）× 10^9/L、プラセボ群で 0.259（0.202）× 10^9/L であった。

治験薬投与期間を通じて、いずれの投与群においても、血中好酸球数の平均値に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.6]）。

図 2 に示すように、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 でデュピルマブ群及びプラセボ群の両投与群でともに認められた（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）。デュピルマブ群での増加は、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（4.1.2.2 項参照）。

図 2 - Eosinophils (10^9/L): Mean change (+/- SE) from baseline - Pooled safety population



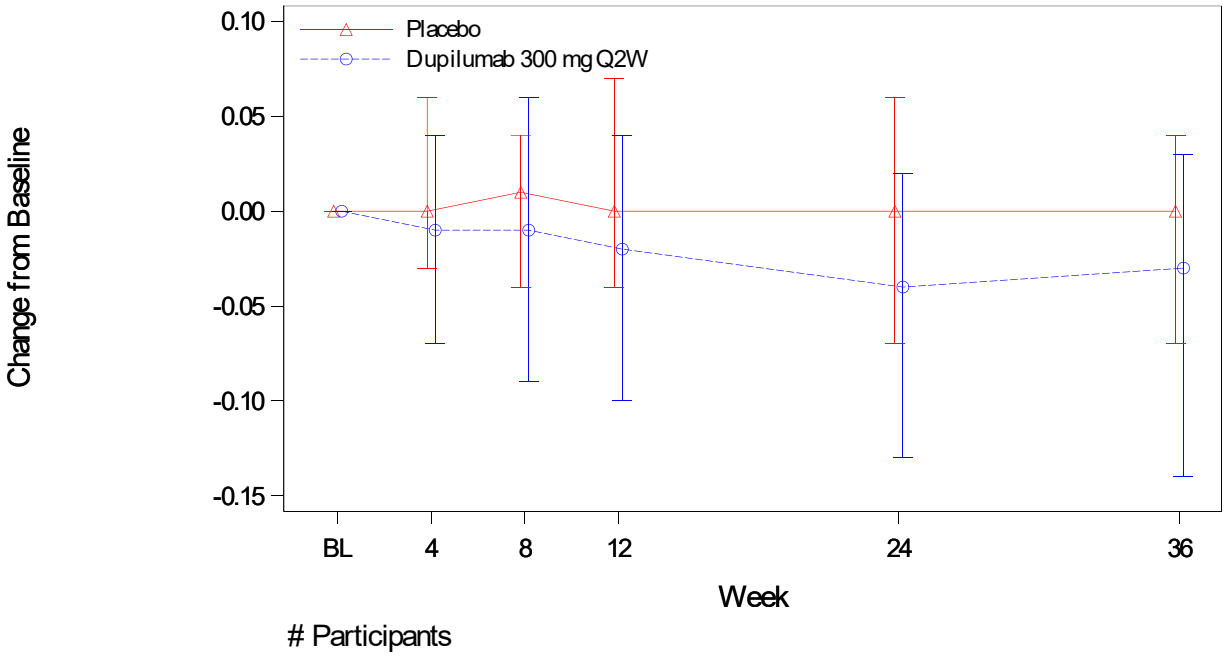
subjects

Placebo	156	145	138	133	108	81
Dupilumab 300 mg Q2W	151	145	138	143	133	103

Only on-treatment values are included, except for the Week 36 visit
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/lab_meanchg_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_meanchg_eos_s_g_i.rtf (04MAR2022 2:51)

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）（図 2 及び図 3）。

図 3 - Eosinophils (10^9/L): Median change (with interquartile range) from baseline - Pooled safety population



Participants

Placebo	156	145	138	133	108	81
Dupilumab 300 mg Q2W	151	145	138	143	133	103

Only on-treatment values are included, except for the Week 36 visit
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/lab_medianchg_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_medianchg_eos_s_g_i.rtf (24FEB2022 8:46)

ベースライン後の血中好酸球数のピーク値が 0.5 × 10^9/L 以上の被験者の割合は、デュピルマブ群（19.2%［29/151 名］）及びプラセボ群（22.9%［35/153 名］）で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.7]）。

4.1.2.2 臨床的に意味がある異常

Treatment-emergent 期間中、ベースラインの状態を問わない白血球検査項目で PCSA が認められた被験者の割合は、プラセボ群（5.9%［9/153 名］）と比較してデュピルマブ群（10.6%［16/151 名］）で発現割合が高かった好塩基球数増加（0.1 × 10^9/L 超）を除き、投与群間でおおむね偏りはなかった。デュピルマブ群で治験薬投与期間中に好塩基球数が最も増加したときのベースラインからの変化量の平均値は、0.015 × 10^9/L であった。これらは臨床的に意義のある増加ではなかった。

最も多く報告された PCSA は、いずれの投与群でも単球数の増加（0.7 × 10^9/L 超）（デュピルマブ群：151 名中 33 名［21.9%］、プラセボ群：153 名中 37 名［24.2%］）であった（Module 5.3.5.3

ISS Appendix 5 [5.3.2]）。ベースラインの状態を問わない単球の PCSA が認められた被験者の最低値：最高値は 0.23：1.58 で、ベースライン値が正常又は欠測の被験者では 0.23：1.17 であった。

ベースライン値が正常又は欠測で treatment-emergent 期間中に単球の PCSA が認められた被験者（デュピルマブ群：128 名中 17 名［13.3%］、プラセボ群：132 名中 17 名［12.9%］）のうち、治験薬投与期間中に単球が正常値に復した被験者は 25 名（73.5%）であった（デュピルマブ群：17 名中 11 名［64.7%］、プラセボ群：17 名中 14 名［88.2%］）。これらはいずれも臨床的に意義のある事象ではなかった。

白血球検査項目の異常変動で、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE となる PCSA は認められなかった。プラセボ群の 1 名に大顆粒性リンパ球増多症の SAE が報告された（Module 5.3.5.1 EFC16460, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）。当該被験者は、治験薬投与期間中に白血球数低値の PCSA が認められた。スクリーニング時の白血球数は 3.1×10^9/L と基準値範囲下限（3.7×10^9/L）を下回っており、治験薬投与終了時は 2.3×10^9/L に減少した。大顆粒性リンパ球増多症は、治験薬投与期間終了後に診断された（Day 192、治験薬の最終投与から 36 日後）。当該被験者の詳細は、3.1.5 項に記載されている。

血中好酸球

好酸球数増加（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）の発現割合は、ベースライン値が正常又は欠測の被験者では、プラセボ群（9.4%［14/149 名］）と比較して、デュピルマブ群（5.7%［8/140 名］）で低かった。ベースラインの状態を問わない安全性の併合解析に含めた総被験者数では、好酸球数増加は同程度の発現割合で報告された（表 28）。ベースライン後に血中好酸球数 5×10^9/L 以上が報告された被験者は、デュピルマブ群で 151 名中 1 名（0.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.7]）。データカットオフ時点で、臨床的に症状を伴う好酸球増加症は報告されなかった。好酸球数 5×10^9/L 以上が報告されたデュピルマブ群の 1 名について、ベースライン後の血中好酸球数のピーク値は Day 62 で 6.01×10^9/L であったが、当該事象は TEAE として報告されなかった。血中好酸球数は次の Day 70 の規定外来院時に基準値範囲内（0.12×10^9/L）に復したが、投与終了の来院時では僅かに増加し（1.06×10^9/L）、試験終了の来院時で基準値範囲内（0.05×10^9/L）であった。当該被験者には、アトピー性疾患の既往がなく、スクリーニング時の好酸球数は正常であった。また当該被験者は、TEAE として咽頭炎及び頭痛が 3 件報告され、うち 2 件は好酸球数増加が認められたときに発現した。当該事象は治験薬との因果関係を否定された。

表 28 - White blood cells - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Pooled safety population

Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Leukocyte Count (WBC)		
< 3 * 10^9/L (Non-Black); < 2 * 10^9/L (Black)	5/153 (3.3)	2/152 (1.3)
≥ 16 * 10^9/L	1/153 (0.7)	0/152
Neutrophils		
< 1.5 * 10^9/L (Non-Black); < 1 * 10^9/L (Black)	6/153 (3.9)	9/151 (6.0)
Lymphocytes		
> 4 * 10^9/L	0/153	0/151
Monocytes		
> 0.7 * 10^9/L	37/153 (24.2)	33/151 (21.9)
Basophils		
> 0.1 * 10^9/L	9/153 (5.9)	16/151 (10.6)
Eosinophils		
> 0.5 * 10^9/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 * 10^9/L)	16/153 (10.5)	17/151 (11.3)

TE: Treatment emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period.

The denominator (/N1) for each parameter within a intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed during the TE period

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/lab_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_wbc_s_t_i.rtf (24FEB2022 8:42)

4.2 血液生化学検査

4.2.1 代謝機能検査

4.2.1.1 記述統計量

併合安全性解析対象集団では、代謝機能検査項目（総コレステロール、総蛋白及び CPK）のベースラインからの経時的な平均変化量について、デュピルマブ群及びプラセボ群とも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.15]～[5.1.19]）。

4.2.1.2　臨床的に意味がある異常

Treatment-emergent 期間中、ベースラインの状態を問わない代謝機能検査項目で PCSA が認められた被験者の割合は、プラセボ群（1.9%［3/154 名］）と比較してデュピルマブ群（4.6%［7/152 名］）で発現割合が高かったグルコース増加（200 mg/dL 以上［随時］又は 126 mg/dL 以上［空腹時］）を除き、投与群間で同程度であった。グルコース増加が認められた被験者は、プラセボ群の 1 名を除き、治験期間中に糖尿病性であるか又は糖尿病を有していた。

最も発現割合が高かった PCSA は、グルコース減少（70 mg/dL 以下及び基準値範囲下限未満）で、そ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：7.9%［12/152 名］、プラセボ群：7.1%［11/154 名］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.3]）。

併合安全性解析対象集団では、代謝機能検査項目の PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断された被験者はいなかった。

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：3.3%［5/152 名］、プラセボ群：0.6%［1/157 名］）、CPK 増加が ULN の 3 倍超（デュピルマブ群：3.3%［5/152 名］、プラセボ群：4.5%［7/154 名］）及び CPK 増加が ULN の 10 倍超（デュピルマブ群：0.7%［1/151 名］、プラセボ群：1.3%［2/154 名］）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、3.1.1 項に提示されている。

4.2.2　電解質検査

4.2.2.1　記述統計量

併合安全性解析対象集団では、電解質検査項目（ナトリウム、カリウム、クロール、及び重炭酸塩）のベースラインからの平均変化量について、デュピルマブ群及びプラセボ群とも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.20]～[5.1.24]）。

4.2.2.2　臨床的に意味がある異常

Treatment-emergent 期間中、ベースラインの状態を問わない電解質検査項目で PCSA が認められた被験者数は全体的に少なく、投与群間で偏りはなかった。最も発現割合が高かった PCSA はナトリウム減少で、プラセボ群で 1.9%（3/154 名）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.4]）。

併合安全性解析対象集団では、電解質検査項目の PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断された被験者はいなかった。

4.2.3 腎機能検査

4.2.3.1 記述統計量

併合安全性解析対象集団では、腎機能検査項目（クレアチニン、クレアチニンクリアランス、尿酸及び血中尿素窒素）のベースラインからの平均変化量について、デュピルマブ群及びプラセボ群とも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.25]～[5.1.32]）。

4.2.3.2 臨床的に意味がある異常

Treatment-emergent 期間中、ベースラインの状態を問わない腎機能検査項目で PCSA が認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であったが、ベースラインのクレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満（軽度の糸球体濾過速度低下）であった被験者では、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満（中等度の糸球体濾過速度低下）の PCSA の発現割合が、プラセボ群（8.3%［2/24 名］）と比較してデュピルマブ群（22.2%［6/27 名］）で高かった。

さらに、PCSA が認められたプラセボ群の 1 名では、15 mL/min 未満のクレアチニンクリアランス減少（末期腎疾患）が Day 57（9 mL/min）に認められ、同日に非重篤で軽度の血中クレアチニン増加が報告された。当該事象は治験薬投与中止に至らず、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、治療をすることなく Day 63 に消失し、クレアチニンクリアランスは 221 mL/min、その他の腎機能検査項目は全て基準値範囲内であった。

腎機能検査項目の PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断された被験者はいなかった。

両投与群で最も発現割合が高かった PCSA は尿酸増加（6.86 mg/dL 超）で、発現割合はデュピルマブ群（25.7%［39/152 名］）及びプラセボ群（27.3%［42/154 名］）で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.5]）。

4.2.4 肝機能検査

4.2.4.1 記述統計量

併合安全性解析対象集団では、肝機能検査項目（ALT、AST、ALP、LDH、総ビリルビン及びアルブミン）のベースラインからの平均変化量について、LDH を除き、デュピルマブ群及びプラセボ群とも治験薬投与期間中に意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.33]～[5.1.39]）。

デュピルマブ群では、LDH の平均値のベースラインからの減少が Week 12 まで経時的に認められ（ベースラインからの平均変化量［SD］：ULN の−0.094［0.134］倍）、Week 24 まで持続した（ベースラインからの平均変化量［SD］：ULN の−0.089［0.137］倍）。ベースラインから治験薬投与中の最終評価時までの平均変化量（SD）は ULN の−0.087（0.134）倍であった。プラセボ群では、治験期間を通して LDH の平均値に顕著な変化はなかった。

4.2.4.2 臨床的に意味がある異常

ベースラインの状態を問わない肝機能検査項目で PCSA が認められた被験者数は全体的に少なく、投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.3.6]）。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。

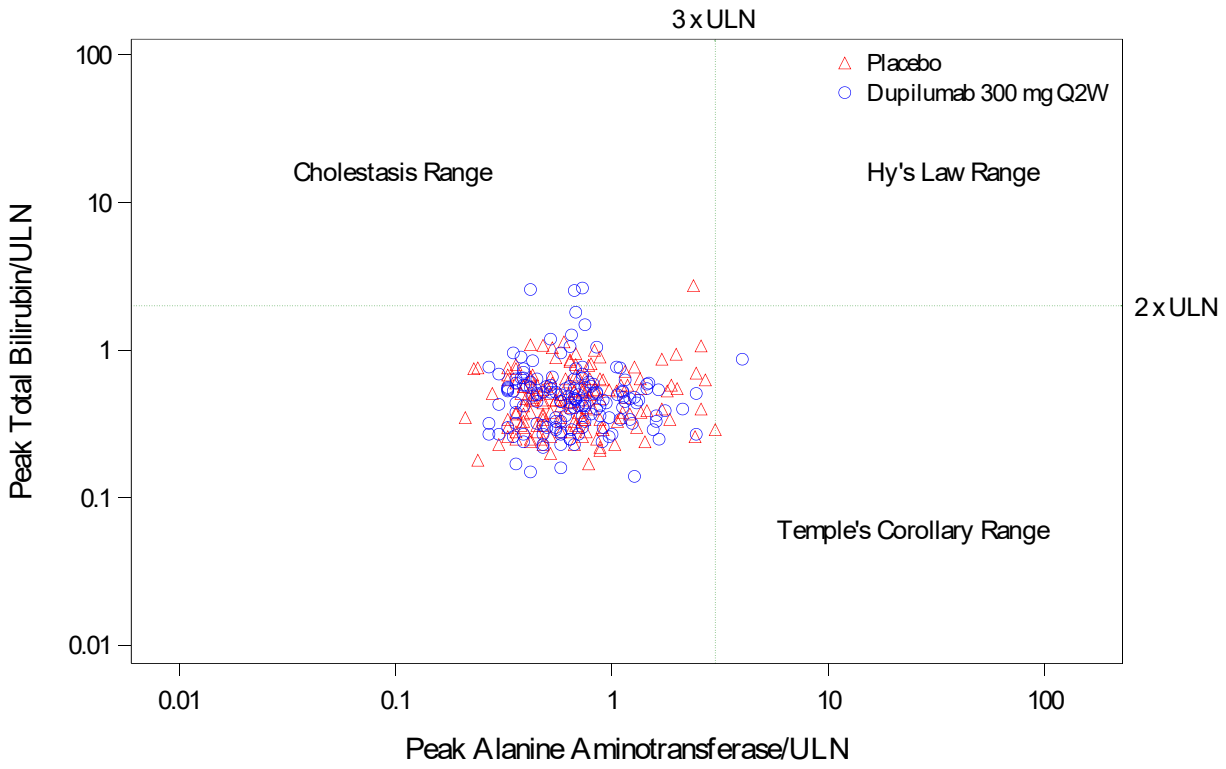
肝機能検査項目の PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断された被験者はいなかった。

重大な ALT 増加に関する AESI の基準に該当する PCSA が認められた被験者はいなかったが、プラセボ群の 3 名に薬剤に関連する可能性のある肝障害に関する特定 AE グループの基準に該当する PCSA が認められた。詳細は 3.1.7.8 項に記載されている。

4.2.4.3 肝毒性に関する臨床検査値の特別な評価

総ビリルビンのピーク値に対する ALT のピーク値の分布を eDISH plot で示した（図 4）。併合安全性解析対象集団では、ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（Hy's law の範囲）であった被験者はいなかった。

図 4 - eDISH like Plot (Peak bilirubin/upper limit of normal versus peak alanine aminotransferase/upper limit of normal) - Pooled safety population



ULN: upper limit of normal of the reference range
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/lab_hylaw_psap_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_hylaw_psap_s_g_i.rtf (24FEB2022 8:45)

4.2.5 尿検査

ディップスティック検査で尿中蛋白の結果が陽性であった被験者の割合は、Week 8（デュピルマブ群：7.7%［11/142 名］、プラセボ群：12.9%［18/140 名］）を除き、24 週間の治験薬投与期間中、投与群間でおおむね同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.1.41]）。

5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　血圧及び起立時の変化

5.1.1　記述統計量

併合安全性解析対象集団では、バイタルサイン検査項目（収縮期血圧、拡張期血圧、心脈拍数、呼吸数、体温及び体重）のベースラインからの経時的な平均変化量について、いずれの投与群でも意味のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.1.1]～[6.1.7]）。

5.1.2　臨床的に意味がある異常

Treatment-emergent 期間中にバイタルサイン検査項目の PCSA が認められた被験者数を表 29 に示す。

収縮期血圧又は脈拍数で PCSA が認められた被験者の割合は低く、投与群間でおおむね偏りはなかった。拡張期血圧（110 mm Hg 以上かつベースラインから 10 mm Hg 以上の上昇）及び体重（ベースラインから 5%以上の減少）の PCSA の発現割合は、プラセボ群（拡張期血圧：153 名中 1 名［0.7%］、体重：140 名中 11 名［7.9%］）と比較してデュピルマブ群（拡張期血圧：152 名中 4 名［2.6%］、体重：148 名中 15 名［10.1%］）で高かった。拡張期血圧で PCSA が認められた 5 名のうち、デュピルマブ群の 1 名及びプラセボ群の 1 名に高血圧の既往歴があった。いずれの PCSA も臨床的に意義のあるものではなかった。バイタルサイン測定日前後に、当該被験者で頭痛又は浮動性めまいは報告されなかった。

バイタルサインの PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断された被験者はいなかった。

表 29 - Vital signs - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period - Pooled safety population

Vital signs parameter PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)
Systolic Blood Pressure		
≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg	3/153 (2.0)	1/152 (0.7)
≥ 160 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg	2/153 (1.3)	3/152 (2.0)
Diastolic Blood Pressure		
≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg	0/153	0/152
≥ 110 mmHg and increase from baseline ≥ 10 mmHg	1/153 (0.7)	4/152 (2.6)
Heart Rate		
≤ 50 beats/min and decrease from baseline ≥ 20 beats/min	0/153	0/152
≥ 120 beats/min and increase from baseline ≥ 20 beats/min	1/153 (0.7)	1/152 (0.7)
Weight		
≥ 5% decrease from baseline	11/140 (7.9)	15/148 (10.1)
≥ 5% increase from baseline	13/140 (9.3)	15/148 (10.1)

TE: Treatment emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period. The denominator (/N1) for each parameter within an intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed during the TE period.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period.

For PCSA including condition based on value and change from baseline, in case of missing baseline the PCSA criteria will be restricted to reaching the pre-defined threshold for the PCSA based on post-baseline value during the TE period only, and the denominator is restricted to participants having at least one post-baseline value during the TE period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/osa_vs_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_s_t_i.rtf (23FEB2022 6:46)

5.2 心電図

心電図は、EFC16460 試験及び EFC16459 試験とも、実施医療機関で実施され、スクリーニング時（V1）及び Week 24（V6）にのみ測定された。したがって、心電図のデータは併合せず、各試験の CSR で報告する（Module 5.3.5.1 EFC16460, Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.3.1]、Module 5.3.5.1 EFC16459, Appendix 16.2.7 Other safety [16.2.7.3.1]）。

EFC16460 試験及び EFC16459 試験において、心電図検査項目に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

Week 24 に Fridericia QTcF が 480 msec 超となった被験者は、EFC16460 試験ではデュピルマブ群で 70 名中 2 名（2.9%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。EFC16459 試験ではデュピルマブ群で 73 名中 1 名（1.4%）及びプラセボ群で 67 名中 2 名（3.0%）に認められた。EFC16459 試

験では、デュピルマブ群の 1 名が、QT 間隔を延長させることで知られている選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるセルトラリンを服用していた。EFC16460 試験では、デュピルマブ群の 2 名においてベースラインの QTc が高値を示していた（462 msec 及び 452 msec）。

EFC16459 試験では、活動性の甲状腺機能低下症を有するプラセボ群の 1 名に QTcF の 500 msec 超の延長が認められた。当該被験者のベースラインの QTcF は 442 msec で、EOT（治験薬 13 回目投与後 14 日）は 528 msec であり、ベースラインからの延長は 86 msec であった。

いずれの試験においても、心電図の PCSA が、治験薬投与下で発現した SAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE と判断された被験者はいなかった。

5.3 免疫原性

5.3.1 抗デュピルマブ抗体の発現割合及び特性

併合 ADA 解析対象集団における ADA 陽性反応の割合及び特徴に関する要約表を Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.2.1]に示す。免疫原性に関する詳細は、Module 2.7.2 に示す。

併合 ADA 解析対象集団では、被験者の多くが ADA 陰性であった（デュピルマブ群：143 名中 132 名［92.3%］、プラセボ群：147 名中 144 名［98.0%］）。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 143 名中 11 名（7.7%）、プラセボ群で 147 名中 3 名（2.0%）に認められた。治験薬投与下で ADA 陽性反応が認められた被験者のうち、デュピルマブ群の 2 名（1.4%）が持続性反応を示し、プラセボ群で持続性反応を示した被験者は認められなかった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応が認められた被験者はいなかった。ADA 陽性がみられた被験者の多く（デュピルマブ群：143 名中 8 名［5.6%］、プラセボ群：147 名中 3 名［2.0%］）は、ADA 抗体価が低かった（1,000 未満）。中程度の抗体価（1,000～10,000）を示した被験者は、デュピルマブ群の 143 名中 3 名（2.1%）であり、プラセボ群では認められなかった。高抗体価（10,000 超）を示した被験者はいなかった。NAb の陽性反応がデュピルマブ群で 143 名中 4 名（2.8%）、プラセボ群で 147 名中 2 名（1.4%）に認められた。NAb の陽性がみられた被験者のうち、デュピルマブ群の 3 名（2.1%）は中程度の ADA 抗体価を示したが、その他の被験者の抗体価は低かった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.2.5]）。

5.3.2 抗デュピルマブ抗体と AE との関連性

ADA の反応状態別の部分集団について、TEAE、重度の TEAE、治験薬投与下で発現した SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の解析を、MedDRA のプライマリーSOC 及び PT 別に実施した。さらに、ADA の状態と特定の TEAE カテゴリー（過敏症関連の事象、注射部位反応、重篤又は 24 時間以上持続する重度の注射部位反応）との関連性の評価に絞った解析を実施した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4.1]～[7.4.23]）。

治験薬投与下で発現した ADA 反応が TEAE 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（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。

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、デュピルマブ群で 11 名中 1 名（9.1%）に 1 件の SAE が報告され（間質性肺疾患、ADA の検査陽性前に発現）（Module 5.3.5.1 EFC16459, 8.3.3 Participant narratives - SAEs）、治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。ADA 陰性の被験者では、SAE がデュピルマブ群で 129 名中 6 名（4.7%）、プラセボ群で 142 名中 11 名（7.7%）に認められた。治験薬投与中止に至った TEAE は、プラセボ群で 142 名中 4 名（2.8%）に認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4.1]）。

ADA 陽性の被験者集団で最も発現割合が高かった TEAE（SOC）は、併合安全性解析対象集団で認められたものと類似していたが、「筋骨格系および結合組織障害」に治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者集団の投与群間で数値的な偏りがみられた（デュピルマブ群：27.3%［3/11 名］）、プラセボ群：0%［0/3 名］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4.4]）。この投与群間の偏りに関する解釈にあたっては、ADA 陽性の被験者数が少なかったことを考慮する必要がある。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者集団では、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 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］）に認められた。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。蕁麻疹は全身性の症状を伴わず、ADA 陽性反応が最初に認められた後に発現した。当該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が、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（デュピルマブ群：143 名中 4 名［2.8%］、プラセボ群：147 名中 2 名［1.4%］）、NAb が TEAE に及ぼす影響について意味のある解釈はできない。

ADA の発現はデュピルマブの安全性に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

6.1　内因性要因

事前に規定した内因性要因（人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性［年齢、性別、人種、民族、ベースラインの体重及び BMI］並びにベースラインの PN の疾患特性）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。

6.1.1　TEAE

人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性

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（表 30）。黒人／アフリカ系人種及びその他のカテゴリーに該当する被験者数が非常に少なかったため、人種の部分集団間では意味のある結論を導くことができなかった。

表 30 - Incidence of participants with an TEAE and relative risk ratio (95% CI) for dupilumab 300mg Q2W versus placebo within each level of demographic subgroup factors - Pooled safety population

Subgroup	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	Relative risk ratio (95% CI)
Age (years)			
<65	73/133 (54.9)	72/115 (62.6)	1.13 (0.92 to 1.39)
≥65	16/24 (66.7)	25/37 (67.6)	1.02 (0.71 to 1.46)
Age (years)			
≥18-<65	73/133 (54.9)	72/115 (62.6)	1.13 (0.92 to 1.39)
≥65-<75	10/17 (58.8)	19/29 (65.5)	1.10 (0.67 to 1.79)
≥75	6/7 (85.7)	6/8 (75.0)	0.91 (0.56 to 1.47)
Gender			
Male	37/59 (62.7)	33/49 (67.3)	1.07 (0.81 to 1.42)
Female	52/98 (53.1)	64/103 (62.1)	1.16 (0.92 to 1.47)
Race			
Caucasian/White	52/92 (56.5)	47/82 (57.3)	1.02 (0.79 to 1.32)
Black/of African descent	5/8 (62.5)	11/11 (100)	1.38 (0.96 to 2.00)
Asian/Oriental	29/52 (55.8)	34/54 (63.0)	1.11 (0.81 to 1.52)
Others	3/5 (60.0)	5/5 (100)	1.67 (0.81 to 3.41)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	17/31 (54.8)	16/28 (57.1)	1.04 (0.67 to 1.63)
Non-Hispanic or Latino	72/126 (57.1)	81/124 (65.3)	1.14 (0.93 to 1.39)

Subgroup	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	Relative risk ratio (95% CI)
Baseline weight			
<60 kg	18/34 (52.9)	18/33 (54.5)	1.06 (0.69 to 1.64)
≥60- < 90 kg	55/98 (56.1)	59/92 (64.1)	1.13 (0.90 to 1.42)
≥90 kg	16/24 (66.7)	20/27 (74.1)	1.11 (0.76 to 1.62)
Baseline BMI			
<25 kg/m^2	41/70 (58.6)	28/53 (52.8)	0.92 (0.67 to 1.27)
≥25- < 30 kg/m^2	25/51 (49.0)	38/53 (71.7)	1.45 (1.05 to 1.99)
≥30 kg/m^2	21/33 (63.6)	31/46 (67.4)	1.05 (0.75 to 1.47)
Region[a]			
Asia	24/46 (52.2)	29/47 (61.7)	1.16 (0.82 to 1.65)
Latin America	17/29 (58.6)	16/25 (64.0)	1.08 (0.71 to 1.65)
East Europe	10/16 (62.5)	10/17 (58.8)	0.95 (0.55 to 1.64)
Western Countries	38/66 (57.6)	42/63 (66.7)	1.16 (0.89 to 1.52)
Territory[b]			
North America	19/32 (59.4)	22/28 (78.6)	1.30 (0.93 to 1.83)
European Union & United Kingdom	22/39 (56.4)	23/41 (56.1)	0.98 (0.67 to 1.44)
Rest of World	48/86 (55.8)	52/83 (62.7)	1.11 (0.87 to 1.42)

Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study

BMI: Body Mass Index; TEAE: treatment emergent adverse event.

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE out of the number of participants within the study intervention group and subgroup level

a Asia: Japan, China, South Korea, Taiwan; Eastern Europe: Russia, Hungary; Latin America: Argentina, Mexico, Chile; Western Countries: USA, Canada, France, Italy, Portugal, Spain, and UK.

b North America: USA, Canada; European Union and United Kingdom: France, Italy, Portugal, Spain, Hungary, and UK; Rest of World: Russia, Japan, China, Taiwan, South Korea, Argentina, Chile, and Mexico.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/sub_ae_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_ae_demo_s_t_i.rtf (24FEB2022 9:08)

ベースラインの PN の疾患特性

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（表 31）。

デュピルマブ群では、TCS 又は TCI の安定的使用の有無別での TEAE の発現割合に意味のある差は認められなかった（それぞれ 64.8%［59/91 名］及び 62.3%［38/61 名］）（Module 5.3.5.3. ISS Appendix 8 [8.1.2.1]）。これら 2 つ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安全性プロファイルと一致していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1.2.2]）。

表 31 - Incidence of participants with an TEAE and relative risk ratio (95% CI) for dupilumab 300mg Q2W versus placebo within each level of disease characteristic subgroup factors - Pooled safety population

Subgroup	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	Relative risk ratio (95% CI)
History of atopy			
atopic	36/68 (52.9)	44/66 (66.7)	1.22 (0.93 to 1.60)
non-atopic	53/89 (59.6)	53/86 (61.6)	1.04 (0.82 to 1.32)
Baseline IGA PN-S			
3	59/102 (57.8)	73/102 (71.6)	1.23 (1.01 to 1.51)
4	30/54 (55.6)	24/50 (48.0)	0.86 (0.59 to 1.26)
Duration of PN[a]			
<3 years	44/77 (57.1)	50/71 (70.4)	1.24 (0.97 to 1.58)
≥3 years	45/80 (56.3)	47/81 (58.0)	1.02 (0.78 to 1.33)
Age of PN onset:			
<30 years	19/34 (55.9)	19/32 (59.4)	1.03 (0.66 to 1.61)
≥30 years	70/123 (56.9)	78/120 (65.0)	1.15 (0.94 to 1.41)
Age of PN onset:			
<median	43/79 (54.4)	44/70 (62.9)	1.11 (0.85 to 1.46)
≥median	46/78 (59.0)	53/82 (64.6)	1.11 (0.87 to 1.42)
Disseminated or localized PN lesions			
>2 BSA	89/156 (57.1)	96/151 (63.6)	1.11 (0.93 to 1.33)
≤2 BSA	0/1	1/1 (100)	NC (NC to NC)
Current diagnosis of AD			
yes	4/7 (57.1)	5/6 (83.3)	2.13 (0.77 to 5.88)
no	85/150 (56.7)	92/146 (63.0)	1.11 (0.92 to 1.34)
Stable use of TCS/TCI[b]			
yes	53/90 (58.9)	59/91 (64.8)	1.09 (0.87 to 1.38)
no	36/67 (53.7)	38/61 (62.3)	1.16 (0.87 to 1.56)
Antidepressant use at baseline			
yes	8/17 (47.1)	9/16 (56.3)	1.18 (0.61 to 2.27)
no	81/140 (57.9)	88/136 (64.7)	1.12 (0.93 to 1.34)
Phototherapy use			
yes	7/13 (53.8)	8/12 (66.7)	1.20 (0.64 to 2.24)
no	82/144 (56.9)	89/140 (63.6)	1.11 (0.92 to 1.34)
History of use of systemic immunosuppressant			
yes	30/56 (53.6)	40/58 (69.0)	1.24 (0.93 to 1.65)
no	59/101 (58.4)	57/94 (60.6)	1.04 (0.83 to 1.31)

Subgroup	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	Relative risk ratio (95% CI)
History of use of systemic antipruritic medications			
yes	44/78 (56.4)	56/84 (66.7)	1.16 (0.91 to 1.48)
no	45/79 (57.0)	41/68 (60.3)	1.08 (0.83 to 1.41)
History of use of systemic immunosuppressant or antipruritic			
yes	53/97 (54.6)	69/102 (67.6)	1.22 (0.98 to 1.53)
no	36/60 (60.0)	28/50 (56.0)	0.94 (0.68 to 1.29)

IGA PN-S: Investigator's global assessment for prurigo nodularis - stage; AD: Atopic dermatitis; TEAE: treatment emergent adverse event.

Confidence intervals are Cochran-Mantel-Haenszel stratified by study

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE out of the number of participants within the study intervention group and subgroup level

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

b 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/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/sub_ae_disease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_ae_disease_s_t_i.rtf (24FEB2022 9:09)

6.1.2 SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループ

人口統計学的特性、ベースラインの PN の疾患特性及びその他のベースライン特性に基づく部分集団、並びに各投与群における 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ついては、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1.1.1]、[8.1.1.5]、[8.1.2.1]及び[8.1.2.5]に、対応するフォレストプロットを Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1.1.2]～[8.1.1.4]、[8.1.1.6]～[8.1.1.25]、[8.1.2.2]～[8.1.2.4]及び[8.1.2.6]～[8.1.2.25]に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの PN の疾患特性に関する全ての部分集団において、SAE の発現割合はデュピルマブ群とプラセボ群間でおおむね同程度であった。非アトピー型の部分集団では、SAE の発現割合はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：1.2%［1/86 名］、プラセボ群：11.2%［10/89 名］、リスク比：0.11［95% CI：0.01, 0.81］）。TEAE の発現割合に数値的な差が認められた部分集団を含め（6.1.1 項参照）、ベースラインの PN の疾患特性別のいずれの部分集団においても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で SAE の発現割合の増加は認められなかった。デュピルマブ群では、TCS 又は TCI の安定的使用の有無別で SAE の発現割合に意味のある差は認められなかった（それぞれ 4.4%［4/91 名］及び 4.9%［3/61 名］）。これら 2 つ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一致していた。

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。

AESI／特定 AE グループは、各部分集団にわたって発現被験者数が少なく、結果について意味のある解釈を引き出すことができなかった。

6.2 外因性要因

TEAE、SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループのカテゴリー別の発現割合について、外因性要因（地域及びテリトリー）に基づいて検討した。

6.2.1 TEAE

TEAE の発現割合は地域及びテリトリー別の各部分集団においてデュピルマブ群及びプラセボ群間でおおむね類似しており、地域及びテリトリー別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（表 30）。

6.2.2 SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループ

SAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI／特定 AE グループが認められた被験者数が少なかったため、外因性要因に関して意味のある比較はできなかった。部分集団のカテゴリー及び投与群別の発現割合を Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1.1.1]及び[8.1.1.5]に示す。

6.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する新たなデータは得られていない。

6.4 妊娠及び授乳時の使用

併合安全性解析対象集団では、妊娠は報告されなかった。

デュピルマブを投与された患者の妊娠に関する情報は、デュピルマブの他の適応症に関するこれまでの申請資料に記載されている。

6.5 過量投与

治験期間中、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。

6.6 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。

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、活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、又は精神異常作用を示唆する 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。

6.7　離脱症状及び反跳現象

併合安全性解析対象集団では、post-treatment AE の発現割合は非常に低かった（デュピルマブ群：0.7%［1/152 名］、プラセボ群：1.9%［3/157 名］）（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.6.1]）。Post-treatment 期間に PN の増悪／悪化の TEAE は報告されなかった。

デュピルマブ投与中止後に AE の発現割合の上昇はないと考えられる。

12 週間の後観察期間を完了したデュピルマブ投与被験者においてデュピルマブ投与中止が疾患再発に及ぼす影響については、Module 2.7.3 の[5.2 項]に示す。デュピルマブ投与中止後に、一部の被験者で PN の再燃が認められたが、反跳（ベースラインを超える疾患の悪化）は認められなかった。

6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デュピルマブ投与後の自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する試験は実施していない。完全ヒト型モノクローナル抗体（IgG4$^{\kappa}$ アイソタイプ）で分子量が約 147 kDa であることから、デュピルマブが多量に血液脳関門を通過する可能性は低い(49)。

EFC16460 試験及び EFC16459 試験では、協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的能力障害（例：意識障害）の可能性がある AE の種類について、包括的にレビューした。両試験で報告された浮動性めまいの TEAE は、3.1.1 項に記載されている。

デュピルマブによる自動車運転又は機械操作への影響を示唆するデータはない。

7　市販後データ

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、2017 年 3 月 28 日に米国で FDA により初めて承認された。その後、複数の国・地域において他の適応症（喘息及び CRSwNP）について承認された。デュピルマブは、PN の治療薬としてはいずれの国でも承認されていない。

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]日時点で承認された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。

8　安全性に関する総括

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 18 歳以上の PN 患者におけるデュピルマブの忍容性はおおむね良好で、安全性プロファイルも良好であることが示された。

2 つの第 3 相プラセボ対照試験である EFC16460 試験及び EFC16459 試験から成る併合安全性解析対象集団に含まれた成人患者 309 名から得たデータでは、デュピルマブを 24 週間投与した際の忍容性は良好であることが示された。309 名のうち、152 名はデュピルマブ 300 mg q2w を、157 名はプラセボを投与された。治験薬の累積曝露期間はそれぞれ 69.42 人年及び 62.72 人年であった。

併合安全性解析対象集団では、TEAE の発現割合は投与群間で同程度であり（デュピルマブ群：63.8%［97/152 名］、プラセボ群：56.7%［89/157 名］）、デュピルマブ群で SAE を発現した被験者数はプラセボ群と比較して少なかった（デュピルマブ群：4.6%［7/152 名］、プラセボ群：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 は少数の被験者（1.3%［4/309 名］）に認められたが、いずれもプラセボ群の被験者であった。プラセボ群の 2 名（1.3%）に認めら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。ほとんどの SAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された（デュピルマブ群：100%［7/7 名］、プラセボ群：91.7%［11/12］）。また、2 名（いずれもプラセボ群）が SAE により治験薬投与を中止した。注目すべきこととして、心血管血栓塞栓症関連の事象はデュピルマブ群で報告されなかった。

AESI 及び特定 AE グループ：

- 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［PT］）に報告された。過敏症に関する事象は全て非重篤であった。報告された 3 件のうち、2 件は治験担当医師により治験薬との因果関係を否定され、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。
- 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でともに低く、投与群間で同程度であった（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う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。デュピルマブ群で 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、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。重症度は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。報告された事象はいずれも重篤又は治験薬投与中止に至るものではなかった。重症度が重度の感染症はプラセボ群の 1 名のみに報告された。

- 悪性腫瘍は 3 名に報告され、その内訳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）であった。これらの事象で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。
- 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意味のある変化は認められなかった。
- 報告された偶発的過量投与（デュピルマブ群：5.9%［9/152 名］、プラセボ群：4.5%［7/157 名］）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はプラセボ群で 157 名中 3 名（1.9%）に認められた。いずれの事象も重症度は重度ではなかった。
- 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］）。重症度は、ほとんどが軽度から中等度で、データカットオフ時点で全て消失又は軽快であった。
- 重度の眼瞼炎又は角膜炎は報告されなかった。
- 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、プラセボ群の 2 名（1.3%）に急性心筋梗塞の SAE が報告された。
- COVID-19 に関連する事象は 9 名に認められ、その内訳はデュピルマブ群で 2 名（1.3%）、プラセボ群で 7 名（4.5%）であった。これらの事象のうち、1 名が重度及び 2 名が重篤と報告された。両投与群の各 1 名の COVID-19 に関連する TEAE は重篤であった。治験薬投与中止に至った事象はなく、データカットオフ時点で、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。併合安全性解析対象集団の 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：25.0%［38/152 名］、プラセボ群：21.7%［34/157 名］）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 名及びプラセボ群で 3 名に報告された。デュピルマブ群の 5 名中 3 名に報告された事象は、COVID-19 ワクチン接種と関連があった。当該事象はいずれも重症度が軽度で、治験薬投与中止に至るものではなく、全て消失した。

内因性要因（人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性、並びにベースラインの PN の疾患特性）及び外因性要因（地域及びテリトリー）の部分集団間の解析では、TEAE の発現割合はデュピルマブ群とプラセボ群間でおおむね同程度であった。SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI／特定 AE グループの発現割合については、被験者数が少なかったため、意味のある比較はできなかった。高齢者（65 歳以上）と非高齢者の比較では、TEAE の発現割合に意味のある差は認められなかった。基礎治療として 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。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は両投与群とも低かった。高抗体価の ADA 反応は認められず、ADA 反応の多くが低抗体価であった。全体として、ADA の発現はデュピルマブの安全性に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。PN の臨床開発プログラムでは、アナフィラキシー反応及び血清病は報告されなかった。

全ての臨床検査項目、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味のある違い又は変化は認められなかった。デュピルマブ群におけるベースラインから Week 24 までの血中好酸球数の減少量の平均値及び中央値は、それぞれ 0.058×10^9/L 及び 0.040×10^9/L であった。デュピルマブ群の 1 名にベースライン後の血中好酸球数のピーク値が 5×10^9/L 超であったが、当該事象は TEAE として報告されなかった。

デュピルマブの PN の臨床開発プログラムの被験者では、PT 別の ADR 評価の定量基準及び定性基準で ADR に合致した事象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。

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）の市販後データ及び定期的なシグナル検出（期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）からは新たな安全性の懸念は同定されていない。

PN の臨床開発プログラムでは、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 患者におけるデュピルマブ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。

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. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1559-65.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kwatra SG. Breaking the Itch–Scratch Cycle in Prurigo Nodularis. N Engl J Med. 2020;382(8):757-8.
10. 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.
11. 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.
12. 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):2530-3.e1.
13. Miyachi Y, Okamoto H, Furukawa F, Imamura S. Prurigo nodularis. A possible relationship to atopy. J Dermatol. 1980;7(4):281-3.
14. 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.

15. Mullins TB, Sharma P, Riley CA, Sonthalia S. Prurigo Nodularis. [Updated 2021 Sep 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459204/
16. 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.
17. 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.
18. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G. Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis. Acta Derm Venereol. 2021;101(3):adv00424.
19. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis-'Super-Itch' in exploration. Eur J Pain. 2016;20(1):37-40.
20. 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(9):2208-18.e14.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Waldinger TP, Wong RC, Taylor WB, Voorhees JJ. Cryotherapy improves prurigo nodularis. Arch Dermatol. 1984;120(12):1598-600.
33. Stoll DM, Fields JP, King LE. Treatment of prurigo nodularis: use of cryosurgery and intralesional steroids plus lidocaine. J Dermatol Surg Oncol. 1983;9(11):922-4.
34. 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.
35. 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.
36. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1567-75.
37. Imai Y, Kusakabe M, Nagai M, Yasuda K, Yamanishi K. Dupilumab effects on innate lymphoid cell and helper T cell populations in patients with atopic dermatitis. JID Innov. 2021;1(1):100003.
38. 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.
39. Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T, Liao W. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis. JAMA Dermatol. 2019;155(1):118-20.
40. Rambhia PH, Levitt JO. Recalcitrant prurigo nodularis treated successfully with dupilumab. JAAD Case Rep. 2019;5(5):471-3.
41. 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.
42. 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):72.
43. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. Dermatol Ther. 2020;33(2):e13222.
44. Tanis R, Ferenczi K, Payette M. Dupilumab Treatment for Prurigo Nodularis and Pruritis. J Drugs Dermatol. 2019;18(9):940-2.

45. Romano C. Safety and Effectiveness of Dupilumab in Prurigo Nodularis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(2):162-3.
46. 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.
47. Ryczek A, Reich A. Prevalence of Prurigo Nodularis in Poland. Acta Derm Venereol. 2020;100(10):adv00155.
48. U.S. Census Bureau. QuickFacts: United States [Internet] [Cited 2021 July 01]. [Accessed 11 Feb 2022]. Available from: https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/US/PST045221
49. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007;24(9):1759-71.

9 付録

9.1 既往歴及び前治療薬

表 32 - Medical/surgical history for prurigo nodularis comorbidity reported by Primary SOC and HLT and PT - Pooled safety population

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLT: High Level Term** **PT: Preferred Term n (%)**	**Placebo (N=157)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)**	**All (N=309)**
Any medical/surgical history for prurigo nodularis comorbidity	87 (55.4)	88 (57.9)	175 (56.6)
感染症および寄生虫症	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (1.6)
HLT: 肝炎ウイルス感染	3 (1.9)	0	3 (1.0)
PT: Ｃ型肝炎	2 (1.3)	0	2 (0.6)
PT: Ｂ型肝炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: ヘリコバクター感染	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: レトロウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: ＨＩＶ感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
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）	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)
HLT: 悪性乳房および乳頭新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 乳癌	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 悪性子宮頚部新生物	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 子宮頚部癌	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: マントル細胞リンパ腫	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: マントル細胞リンパ腫	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 悪性呼吸器系および胸膜新生物ＮＥＣ、細胞型不明	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 肺の悪性新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	7 (4.5)	7 (4.6)	14 (4.5)
HLT: 貧血ＮＥＣ	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
PT: 貧血	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
HLT: 欠乏性貧血	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (1.6)
PT: 鉄欠乏性貧血	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (1.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
HLT: 赤血球増加症（真性赤血球増加症を除く）	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 赤血球増加症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
免疫系障害	6 (3.8)	4 (2.6)	10 (3.2)
HLT: アトピー障害	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.9)
PT: 季節性アレルギー	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
PT: アトピー	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: アレルギー性疾患ＮＥＣ	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
PT: 過敏症	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
PT: 動物アレルギー	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 粉塵アレルギー	1 (0.6)	0	1 (0.3)
内分泌障害	18 (11.5)	14 (9.2)	32 (10.4)
HLT: 甲状腺機能低下症	13 (8.3)	13 (8.6)	26 (8.4)
PT: 甲状腺機能低下症	13 (8.3)	13 (8.6)	26 (8.4)
HLT: 急性および慢性甲状腺炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
PT: 自己免疫性甲状腺炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
HLT: 甲状腺機能亢進症	2 (1.3)	0	2 (0.6)
PT: 甲状腺機能亢進症	2 (1.3)	0	2 (0.6)
HLT: 甲状腺障害ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 甲状腺腫瘤	1 (0.6)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	32 (20.4)	36 (23.7)	68 (22.0)
HLT: 真性糖尿病（亜型を含む）	13 (8.3)	18 (11.8)	31 (10.0)
PT: ２型糖尿病	12 (7.6)	17 (11.2)	29 (9.4)
PT: １型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
HLT: 脂質代謝障害および脂質沈着症ＮＥＣ	11 (7.0)	8 (5.3)	19 (6.1)
PT: 脂質異常症	11 (7.0)	8 (5.3)	19 (6.1)
HLT: 高脂血症ＮＥＣ	6 (3.8)	8 (5.3)	14 (4.5)
PT: 高脂血症	6 (3.8)	8 (5.3)	14 (4.5)
HLT: コレステロール上昇	4 (2.5)	6 (3.9)	10 (3.2)
PT: 高コレステロール血症	4 (2.5)	6 (3.9)	10 (3.2)
HLT: 全般的栄養障害ＮＥＣ	3 (1.9)	7 (4.6)	10 (3.2)
PT: 肥満	3 (1.9)	7 (4.6)	10 (3.2)
PT: 過体重	0	1 (0.7)	1 (0.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
HLT: トリグリセリド上昇	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
PT: 高トリグリセリド血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
HLT: 水溶性ビタミン欠乏	0	2 (1.3)	2 (0.6)
PT: ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: ビタミンＢ６欠乏	0	1 (0.7)	1 (0.3)
精神障害	23 (14.6)	23 (15.1)	46 (14.9)
HLT: うつ病性障害	11 (7.0)	11 (7.2)	22 (7.1)
PT: うつ病	10 (6.4)	8 (5.3)	18 (5.8)
PT: 大うつ病	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 周産期うつ病	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 持続性抑うつ障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 不安症状	6 (3.8)	9 (5.9)	15 (4.9)
PT: 不安	6 (3.8)	9 (5.9)	15 (4.9)
HLT: 入眠および睡眠維持障害	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
PT: 不眠症	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
HLT: 不安障害ＮＥＣ	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
PT: 不安障害	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
HLT: 注意欠陥および破壊的行動障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 注意欠如・多動性障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
HLT: 双極性障害	2 (1.3)	0	2 (0.6)
PT: 双極性障害	2 (1.3)	0	2 (0.6)
HLT: 摂食障害ＮＥＣ	0	2 (1.3)	2 (0.6)
PT: 神経性無食欲症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 摂食障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 適応障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: パニック発作および障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: パニック障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 風変わりな行動を伴うパーソナリティ障害（Ａ群）	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 統合失調型パーソナリティ障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 睡眠障害ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 睡眠障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
HLT: ストレス障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
神経系障害	4 (2.5)	3 (2.0)	7 (2.3)
HLT: 中枢神経系血管障害ＮＥＣ	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
PT: 血管性脳症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 脳動脈硬化症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 脳血管発作	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
HLT: 腰髄および神経根障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 腰髄神経根障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 腰仙部神経根障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 単ニューロパチー	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 神経圧迫	1 (0.6)	0	1 (0.3)
心臓障害	8 (5.1)	12 (7.9)	20 (6.5)
HLT: 虚血性冠動脈障害	3 (1.9)	6 (3.9)	9 (2.9)
PT: 心筋梗塞	0	4 (2.6)	4 (1.3)
PT: 急性冠動脈症候群	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 急性心筋梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 狭心症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 不安定狭心症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 心筋虚血	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 上室性不整脈	1 (0.6)	4 (2.6)	5 (1.6)
PT: 心房細動	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (1.3)
PT: 心房粗動	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 上室性期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 冠動脈疾患ＮＥＣ	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
PT: 冠動脈疾患	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
PT: 冠動脈閉塞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 心筋障害ＮＥＣ	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
PT: 心房拡大	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 左室機能不全	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 心筋線維症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心筋症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: うっ血性心筋症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 虚血性心筋症	0	1 (0.7)	1 (0.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
HLT: 僧帽弁膜障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 僧帽弁逸脱	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 大動脈弁膜障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 大動脈弁硬化症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心伝導障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 右脚ブロック	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心臓高血圧性合併症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 高血圧性心疾患	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 動悸	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心不全ＮＥＣ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 慢性心不全	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 右心室不全	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 慢性肺性心	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 三尖弁膜障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 心室性不整脈および心停止	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 心室性期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.3)
血管障害	42 (26.8)	32 (21.1)	74 (23.9)
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	42 (26.8)	32 (21.1)	74 (23.9)
PT: 高血圧	39 (24.8)	31 (20.4)	70 (22.7)
PT: 本態性高血圧症	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)
HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 深部静脈血栓症	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 頚静脈血栓症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 大動脈壊死および血行不全	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 大動脈硬化症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 静脈炎ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 静脈炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
HLT: 気管支痙攣および閉塞	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
PT: 慢性閉塞性肺疾患	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
胃腸障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 吸収不良症候群	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: セリアック病	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (3.2)	5 (3.3)	10 (3.2)
HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ	5 (3.2)	5 (3.3)	10 (3.2)
PT: 脂肪肝	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
PT: 肝炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	17 (10.8)	17 (11.2)	34 (11.0)
HLT: 皮膚炎および湿疹	12 (7.6)	13 (8.6)	25 (8.1)
PT: 神経皮膚炎	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
PT: 湿疹	3 (1.9)	5 (3.3)	8 (2.6)
PT: 接触皮膚炎	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
PT: 脂漏性皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 異汗性湿疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 毛包性湿疹	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 間擦疹	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 痒疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: そう痒症ＮＥＣ	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
PT: そう痒症	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
HLT: 乾癬状態	0	3 (2.0)	3 (1.0)
PT: 乾癬	0	3 (2.0)	3 (1.0)
HLT: 蕁麻疹	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
PT: 蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
PT: 機械性蕁麻疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
HLT: 表皮剥脱	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 皮膚および皮下組織状態ＮＥＣ	0	1 (0.7)	1 (0.3)
PT: 皮膚アミロイドーシス	0	1 (0.7)	1 (0.3)
HLT: 皮膚前腫瘍状態ＮＥＣ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
PT: 光線角化症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.5)	4 (2.6)	8 (2.6)
HLT: 代謝性骨障害	4 (2.5)	4 (2.6)	8 (2.6)
PT: 骨粗鬆症	4 (2.5)	4 (2.6)	8 (2.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLT: High Level Term PT: Preferred Term n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
腎および尿路障害	1 (0.6)	6 (3.9)	7 (2.3)
HLT: 腎不全および腎機能障害	1 (0.6)	6 (3.9)	7 (2.3)
PT: 慢性腎臓病	1 (0.6)	6 (3.9)	7 (2.3)

SOC: System organ class, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one medical/surgical history.
Prurigo nodularis comorbidity was based on the blind review of medical history data.
Note: a participant can be counted in several categories.
Events are sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of HLT and/or PT based on incidence in the overall intervention group.
For atopic disorders HLT and allergic conditions NEC HLT, the Investigators determined that these PT terms were not considered atopic comorbidities per protocol definition; Hepatitis virus infections HLT, pruritus NEC HLT, psoriatic conditions HLT, and urticarias HLT were not active at baseline.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/dem_medhist_pncm_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_medhist_pncm_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

表 33 - Prior medications for prurigo nodularis - Number of participants by category and standardized medication name - Pooled safety population

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Any prior medications for prurigo nodularis	157 (100)	151 (99.3)	308 (99.7)
TOPICALS	157 (100)	151 (99.3)	308 (99.7)
TCS	154 (98.1)	150 (98.7)	304 (98.4)
Clobetasol propionate	45 (28.7)	47 (30.9)	92 (29.8)
Mometasone furoate	38 (24.2)	32 (21.1)	70 (22.7)
Clobetasol	25 (15.9)	23 (15.1)	48 (15.5)
Betamethasone dipropionate	21 (13.4)	21 (13.8)	42 (13.6)
Methylprednisolone aceponate	17 (10.8)	17 (11.2)	34 (11.0)
Betamethasone valerate	15 (9.6)	16 (10.5)	31 (10.0)
Triamcinolone	14 (8.9)	13 (8.6)	27 (8.7)
Hydrocortisone butyrate	12 (7.6)	14 (9.2)	26 (8.4)
Hydrocortisone	9 (5.7)	11 (7.2)	20 (6.5)
Desoximetasone	10 (6.4)	8 (5.3)	18 (5.8)
Triamcinolone acetonide	9 (5.7)	9 (5.9)	18 (5.8)
Betamethasone	9 (5.7)	5 (3.3)	14 (4.5)
Fluocinonide	6 (3.8)	8 (5.3)	14 (4.5)
Fludroxycortide	7 (4.5)	6 (3.9)	13 (4.2)
Fluocinolone acetonide	8 (5.1)	5 (3.3)	13 (4.2)
Betamethasone butyrate propionate	6 (3.8)	6 (3.9)	12 (3.9)
Mometasone	4 (2.5)	8 (5.3)	12 (3.9)
Halometasone	6 (3.8)	5 (3.3)	11 (3.6)
Diflucortolone valerate	6 (3.8)	4 (2.6)	10 (3.2)
Hydrocortisone acetate	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
Desonide	4 (2.5)	3 (2.0)	7 (2.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Prednicarbate	4 (2.5)	3 (2.0)	7 (2.3)
Diflorasone diacetate	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
Beclometasone dipropionate	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Fluticasone propionate	0	4 (2.6)	4 (1.3)
Halcinonide	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Methylprednisolone	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Prednisolone valeroacetate	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Dexamethasone propionate	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Fluticasone	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Ulobetasol propionate	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Clobetasone butyrate	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Dexamethasone sodium phosphate	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Diflucortolone	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Difluprednate	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Methylprednisolone acetate	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Ulobetasol	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Alclometasone dipropionate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Amcinonide	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Beclometasone	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Dexamethasone acetate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Dexamethasone valerate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Hydrocortisone aceponate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Hydrocortisone valerate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Mometasone furoate;salicylic acid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
TCI	20 (12.7)	15 (9.9)	35 (11.3)
Tacrolimus monohydrate	14 (8.9)	7 (4.6)	21 (6.8)
Tacrolimus	5 (3.2)	5 (3.3)	10 (3.2)
Pimecrolimus	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (1.9)
TCS/ANTIBIOTIC	13 (8.3)	9 (5.9)	22 (7.1)
Betamethasone dipropionate;gentamicin sulfate	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
Betamethasone valerate;fusidic acid	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
Betamethasone valerate;gentamicin sulfate	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Fluocinolone acetonide;neomycin sulfate	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Hydrocortisone acetate;oxytetracycline hydrochloride	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Betamethasone;fusidic acid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Betamethasone;gentamicin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Betamethasone;neomycin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Dexamethasone;neomycin sulfate;polymyxin b sulfate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Fusidic acid;hydrocortisone	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ANTIBIOTIC	10 (6.4)	11 (7.2)	21 (6.8)
Mupirocin	4 (2.5)	5 (3.3)	9 (2.9)
Fusidic acid	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
Tetracycline hydrochloride	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Gentamicin sulfate	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Nadifloxacin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ozenoxacin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Sulfadiazine silver	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Sulfathiazole silver	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ANESTHETIC	5 (3.2)	7 (4.6)	12 (3.9)
Lidocaine hydrochloride	3 (1.9)	5 (3.3)	8 (2.6)
Benzocaine;chlorphenamine maleate	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Camphor;chlorphenamine maleate;hexachlorophene;lidocaine hydrochloride;menthol;methyl salicylate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Menthol;pramocaine hydrochloride	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ANTIHISTAMINES	4 (2.5)	7 (4.6)	11 (3.6)
Chlorphenamine maleate	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
Diphenhydramine	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Dimetindene maleate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Epinastine hydrochloride	0	1 (0.7)	1 (0.3)
TCS/KERATOLYTIC	3 (1.9)	5 (3.3)	8 (2.6)
Clobetasol propionate;tretinoin	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (1.3)
Flumetasone pivalate;salicylic acid	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Betamethasone dipropionate;salicylic acid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Borneol;fluocinonide;salicylic acid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
VITAMIN D ANALOG	4 (2.5)	4 (2.6)	8 (2.6)
Maxacalcitol	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.9)
Calcipotriol	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Calcitriol	0	1 (0.7)	1 (0.3)
TCS/ANTIFUNGAL/ANTIBIOTIC	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (2.3)
Betamethasone dipropionate;clotrimazole;gentamicin sulfate	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
Betamethasone valerate;gentamicin sulfate;miconazole nitrate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Clobetasone butyrate;nystatin;oxytetracycline calcium	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ANTIFUNGAL	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Ciclopirox olamine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Clotrimazole	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Efinaconazole	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Selenium sulfide	0	1 (0.7)	1 (0.3)
TCS/ANTIFUNGAL	0	4 (2.6)	4 (1.3)
Betamethasone valerate;clioquinol	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Betamethasone valerate;clotrimazole	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Clobetasol propionate;ketoconazole	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Econazole nitrate;triamcinolone acetonide	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
TCS/OTHER	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Camphor;dexamethasone acetate;menthol	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Aluminium acetate;dexamethasone acetate;ethanol;menthol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Corticosteroids, other combinations	1 (0.6)	0	1 (0.3)
TCS/VITAMIN D ANALOG	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Betamethasone dipropionate;calcipotriol monohydrate	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
ANESTHETIC/ANTIBIOTIC	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Bacitracin;lidocaine hydrochloride;neomycin sulfate;polymyxin b sulfate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
NON-STEROIDAL IMMUNOSUPPRESSANTS	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Ciclosporin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
UNKNOWN	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Investigational drug	1 (0.6)	0	1 (0.3)
OTHER	131 (83.4)	121 (79.6)	252 (81.6)
Emollients and protectives	38 (24.2)	42 (27.6)	80 (25.9)
Urea	13 (8.3)	15 (9.9)	28 (9.1)
Ceramide	5 (3.2)	8 (5.3)	13 (4.2)
Butyrospermum parkii;dimethiconol;dimeticone;glycerol;glyceryl monostearate;nicotinamide;paraffin, liquid	7 (4.5)	4 (2.6)	11 (3.6)
Glycerol;paraffin, liquid;white soft paraffin	5 (3.2)	6 (3.9)	11 (3.6)
White soft paraffin	5 (3.2)	6 (3.9)	11 (3.6)
Allantoin;retinol palmitate;tocopheryl acetate	7 (4.5)	3 (2.0)	10 (3.2)
Glycerol	6 (3.8)	4 (2.6)	10 (3.2)
Dexpanthenol	2 (1.3)	6 (3.9)	8 (2.6)
Dimeticone;propylene glycol	5 (3.2)	3 (2.0)	8 (2.6)
Heparinoid	4 (2.5)	3 (2.0)	7 (2.3)
Aquaphilus dolomiae;elaeis guineensis oil;glycerol;oenothera biennis oil;paraffin, liquid;tocopherol	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (1.9)
Avena sativa fluid extract	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
Avena spp.;nicotinamide;oenothera biennis oil	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.9)
Aluminium acetotartrate	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
Glycerol;glyceryl monostearate;paraffin, liquid;simeticone;wool alcohols	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
Paraffin	1 (0.6)	4 (2.6)	5 (1.6)
Paraffin, liquid;petrolatum;wool fat	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (1.6)
Zinc oxide	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
Salicylic acid	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (1.3)
Acetone;acid fuchsin;boric acid;ethanol;phenol;resorcinol	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Allantoin;beeswax;butyrospermum parkii;glycerol;glyceryl monostearate;helianthus annuus seed oil;isohexadecane;isopropyl isostearate;linum usitatissimum seed oil;monoctanoin;palmitic acid paraffin, liquid;tocopherol	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Avena sativa	3 (1.9)	0	3 (1.0)
Butyrospermum parkii;ceramide;cholesterol;stearic acid	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Copper sulfate;sucralfate;zinc oxide;zinc sulfate	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Methylthioninium chloride	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Other dermatologicals	0	3 (2.0)	3 (1.0)
Paraffin soft	0	3 (2.0)	3 (1.0)
Petrolatum	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Phytosphingosine	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Tretinoin	0	3 (2.0)	3 (1.0)
Wool fat	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Adapalene	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Aloin;beeswax;glycerol;levomenol;palmitic acid	0	2 (1.3)	2 (0.6)
Benzyl benzoate	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Butyl hydroxybenzoate;cetyl alcohol;propylene glycol;sodium lauryl sulfate;stearyl alcohol;water purified	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Camphor;menthol	0	2 (1.3)	2 (0.6)
Cetyl alcohol;propylene glycol;sodium lauryl sulfate;stearyl alcohol	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Crotamiton	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Dimethyl sulfoxide	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Glyceryl monostearate;methylparaben;polyoxyl 60 castor oil;propylene glycol;propylparaben;stearyl alcohol;white soft paraffin	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Acid fuchsin;boric acid;phenol;resorcinol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Aconitum kusnezoffii root tuber;acorus gramineus rhizome;allium sativum;artemisia argyi leaf;blumea balsamifera leaf;paris polyphylla rhizome	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Aloe vera	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Aloe vera;azulene;bisabolol;calendula officinalis;cocos nucifera oil;menthol;panthenol;polidocanol;urea	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Antiseptics and disinfectants	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Asiaticoside	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Atenolol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Azulene	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Beeswax;cetyl palmitate;paraffin, liquid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Benzalkonium chloride;chlorhexidine hydrochloride;isopropyl myristate;paraffin, liquid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Benzoic acid;borneol;salicylic acid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Benzoyl peroxide	1 (0.6)	0	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Benzyl alcohol;cetyl alcohol;edetate disodium;glycerol;magnesium aluminum silicate;panthenol;petrolatum;simeticone;stearic acid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Butyrospermum parkii	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Butyrospermum parkii;glycerol	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Calamine;rubus spp.	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Calcium hydroxide	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Calcium hydroxide;prunus dulcis oil	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Camphor	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Carmellose sodium;pectin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Carthamus tinctorius oil;hyaluronic acid;nicotinamide	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Carthamus tinctorius seed oil;enoxolone;fatty acids nos;isoleucine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ceramide;cholesterol;linoleic acid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Cetomacrogol 1000;cetostearyl alcohol;chlorocresol;paraffin;petrolatum	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Cetomacrogol;cetostearyl alcohol;paraffin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Cetomacrogol;cetostearyl alcohol;paraffin, liquid;white soft paraffin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Coal tar;trolamine laurylsulfate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Dimeticone;glycerol;petrolatum	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Emulsifying wax;paraffin, liquid;petrolatum	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Glycerol;paraffin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Heparin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Hydroquinone	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Hydroquinone;retinol	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Hypochlorous acid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ichthammol	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Indometacin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Isopropyl myristate;paraffin, liquid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ivermectin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Light liquid paraffin;white soft paraffin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Macrogol;propylene glycol;simeticone;sorbic acid;sorbitol;white soft paraffin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Medicated dressings	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Mineral wax;paraffin, liquid;petrolatum;wool alcohols	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Nepidermin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Nordihydroguaiaretic acid;oleanolic acid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Octinoxate;octisalate;oxybenzone	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Other antipruritics	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Other emollients and protectives	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Papaverine hydrochloride	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Paraffin soft;paraffin, liquid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Paraffin, liquid;white soft paraffin;wool fat	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Paraffin;wool fat	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Permethrin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Polidocanol;urea	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Pyrithione zinc	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Retinol palmitate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Salicylic acid;zinc oxide	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Silicon	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Softeners, emollients	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Sulfur	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Tazarotene	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Traditional medicine	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Trichloroacetic acid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Unspecified herbal	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Vitamin e nos	0	1 (0.7)	1 (0.3)
SYSTEMIC	104 (66.2)	102 (67.1)	206 (66.7)
ANTIHISTAMINES	84 (53.5)	81 (53.3)	165 (53.4)
Levocetirizine	14 (8.9)	20 (13.2)	34 (11.0)
Hydroxyzine hydrochloride	16 (10.2)	14 (9.2)	30 (9.7)
Bilastine	9 (5.7)	12 (7.9)	21 (6.8)
Fexofenadine hydrochloride	11 (7.0)	9 (5.9)	20 (6.5)
Desloratadine	10 (6.4)	8 (5.3)	18 (5.8)
Ebastine	9 (5.7)	9 (5.9)	18 (5.8)
Epinastine hydrochloride	10 (6.4)	8 (5.3)	18 (5.8)
Bepotastine besilate	7 (4.5)	10 (6.6)	17 (5.5)
Cetirizine hydrochloride	8 (5.1)	9 (5.9)	17 (5.5)
Levocetirizine dihydrochloride	9 (5.7)	8 (5.3)	17 (5.5)
Loratadine	9 (5.7)	8 (5.3)	17 (5.5)
Olopatadine hydrochloride	10 (6.4)	7 (4.6)	17 (5.5)
Hydroxyzine	7 (4.5)	9 (5.9)	16 (5.2)
Cetirizine	5 (3.2)	9 (5.9)	14 (4.5)
Rupatadine fumarate	7 (4.5)	4 (2.6)	11 (3.6)
Chlorphenamine maleate	5 (3.2)	3 (2.0)	8 (2.6)
Fexofenadine	5 (3.2)	3 (2.0)	8 (2.6)
Buclizine hydrochloride	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (2.3)
Chloropyramine hydrochloride	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (2.3)
Clemastine fumarate	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (1.3)
Desloratadine citrate disodium	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Esomeprazole magnesium	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)
Azelastine hydrochloride	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Dexchlorpheniramine maleate	3 (1.9)	0	3 (1.0)
Mequitazine	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Clemastine	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Cyproheptadine hydrochloride	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Hydroxyzine embonate	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Olopatadine	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Oxatomide	0	2 (1.3)	2 (0.6)
Acrivastine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Antihistamines	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Chlorphenamine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Diphenhydramine	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Emedastine fumarate	1 (0.6)	0	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Famotidine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Homochlorcyclizine hydrochloride	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ketotifen	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Mebhydrolin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Nizatidine	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Piprinhydrinate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Rupatadine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
NON-STEROIDAL IMMUNOSUPPRESSANTS	28 (17.8)	36 (23.7)	64 (20.7)
Ciclosporin	15 (9.6)	17 (11.2)	32 (10.4)
Methotrexate	13 (8.3)	14 (9.2)	27 (8.7)
Thalidomide	3 (1.9)	8 (5.3)	11 (3.6)
Azathioprine	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (1.6)
Methotrexate sodium	0	3 (2.0)	3 (1.0)
Hydroxychloroquine sulfate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Mycophenolate mofetil	1 (0.6)	0	1 (0.3)
SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS	28 (17.8)	26 (17.1)	54 (17.5)
Prednisolone	7 (4.5)	7 (4.6)	14 (4.5)
Prednisone	6 (3.8)	5 (3.3)	11 (3.6)
Triamcinolone acetonide	2 (1.3)	5 (3.3)	7 (2.3)
Dexamethasone	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (1.9)
Betamethasone dipropionate;betamethasone sodium phosphate	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.6)
Deflazacort	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Dexamethasone sodium phosphate	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Methylprednisolone	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (1.3)
Betamethasone	3 (1.9)	0	3 (1.0)
Betamethasone valerate	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Meprednisone	3 (1.9)	0	3 (1.0)
Corticosteroid nos	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Prednisolone acetate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Prednisone acetate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Triamcinolone	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ANTIBIOTICS	16 (10.2)	12 (7.9)	28 (9.1)
Roxithromycin	6 (3.8)	4 (2.6)	10 (3.2)
Doxycycline hydrochloride	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Ceftriaxone sodium	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Doxycycline	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Cefalexin	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Minocycline hydrochloride	2 (1.3)	0	2 (0.6)
Ampicillin sodium;sulbactam sodium	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Cefaclor	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Cefazolin sodium	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Cefditoren pivoxil	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Cefpodoxime proxetil	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Clarithromycin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Doxycycline monohydrate	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Erythromycin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Josamycin	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Minocycline	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ANTIDEPRESSANTS	15 (9.6)	11 (7.2)	26 (8.4)
Doxepin hydrochloride	4 (2.5)	5 (3.3)	9 (2.9)
Pregabalin	5 (3.2)	1 (0.7)	6 (1.9)
Doxepin	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Amitriptyline hydrochloride	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Sertraline	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Duloxetine	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Escitalopram	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Fluoxetine	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Paroxetine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Tandospirone citrate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
SYSTEMIC STEROIDS	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
Methylprednisolone	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
GABAPENTINOIDS	3 (1.9)	5 (3.3)	8 (2.6)
Gabapentin	2 (1.3)	4 (2.6)	6 (1.9)
Pregabalin	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
HERBAL SUPPLEMENT	4 (2.5)	4 (2.6)	8 (2.6)
Aloe spp. leaf;convolvulus scammonia resin;euphorbia humifusa herb;terminalia bellirica fruit;terminalia chebula fruit;terminalia chebula submature fruit	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Artemisia argyi leaf	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Tripterygium wilfordii glycoside extract	0	2 (1.3)	2 (0.6)
Anemarrhena asphodeloides rhizome;calcium sulfate;glycyrrhiza spp. root;oryza sativa fruit;panax ginseng root	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Angelica sinensis root;bassia scoparia;carthamus tinctorius;cicada slough;cnidium spp.;ligusticum scoticum;polygonatum multiflorum root;rehmannia spp.;salvia miltiorrhiza;smilax glabra sophora flavescens;xanthium sibiricum	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Coptis spp. rhizome;gardenia jasminoides fruit;phellodendron spp. bark;scutellaria baicalensis root	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Fallopia multiflora root tuber;girardinia diversifolia whole plant;morus alba leaf;rehmannia glutinosa root tuber;sophora flavescens root;urtica dentata whole plant	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Paeonia lactiflora total glycoside extract	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Periplaneta americana	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Traditional chinese medicine (tcm) decoction	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Tripterygium wilfordii	1 (0.6)	0	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (2.3)
Serlopitant	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Naltrexone	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Nalbuphine	0	1 (0.7)	1 (0.3)
SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS/ANTIHISTAMINES	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.0)
Betamethasone;dexchlorpheniramine maleate	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Betamethasone;levocetirizine dihydrochloride	0	1 (0.7)	1 (0.3)
ANXIOLYTIC	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Alprazolam	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Clonazepam	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ANTIPSYCHOTIC	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Risperidone	0	1 (0.7)	1 (0.3)
UNKNOWN	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Investigational drug	1 (0.6)	0	1 (0.3)
OTHER	23 (14.6)	24 (15.8)	47 (15.2)
Sodium thiosulfate	5 (3.2)	5 (3.3)	10 (3.2)
Sodium chloride	5 (3.2)	3 (2.0)	8 (2.6)
Dl-methionine;glycine;glycyrrhizic acid, ammonium salt	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.9)
Ketotifen fumarate	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (1.9)
Acitretin	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Calcium gluconate	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (1.3)
Montelukast sodium	1 (0.6)	3 (2.0)	4 (1.3)
Omeprazole	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)
Pancreatin	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)
Tranilast	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)
Acetylcysteine	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Cromoglicate sodium	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Indigo	0	2 (1.3)	2 (0.6)
Paracetamol	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.6)
Ademetionine 1,4-butanedisulfonate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Ammonia	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ascorbic acid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Benexate hydrochloride	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Calcium gluconate;sodium chloride	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Crataegus laevigata;menthol;sodium bromide;valeriana officinalis	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Dl-methionine;glycine;glycyrrhizic acid	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Esomeprazole magnesium trihydrate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Flupirtine maleate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Flurbiprofen	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ibuprofen	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Ivermectin	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Category Subcategory Standardized medication name n (%)	Placebo (N=157)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152)	All (N=309)
Ketoprofen	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Linoleic acid	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Meglumine sodium succinate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Naproxen sodium	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Nepidermin	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Nucleic acid nos;polysaccharides nos	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Oenothera biennis oil	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Omalizumab	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Pemirolast potassium	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Pentoxifylline	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Polymethylsiloxane polyhydrate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Retinol acetate;tocopheryl acetate	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Silicon dioxide	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Spironolactone	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Suplatast tosilate	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Vitamin d nos	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Zolpidem tartrate	1 (0.6)	0	1 (0.3)

IMP: Investigational medicinal product
WHO-DDE 2021 SEPTEMBER 1
n (%) = number and percentage of participants with at least one prior medication
Category and/or subcategory were based on the blind review of prior medications for prurigo nodularis.
Note: Prior medications are those the participant used prior to first IMP injection.
Categories and/or subcategories are sorted by decreasing frequency in the overall intervention group.
Standardized medications are sorted by decreasing frequency in the overall intervention group within each categories and/or subcategories.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_PN_2021/REPORT/PGM/dem_prevmed_pn_cat_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_prevmed_pn_cat_s_t_i.rtf (25FEB2022 2:49)

9.2 曝露補正後の発現率

表 34 - Number (%) of participants with TEAE(s) per 100 patient-years by primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
Any event	89/51.5 (172.94)	97/52.7 (183.90)
感染症および寄生虫症	37/73.5 (50.33)	37/82.2 (45.01)
上咽頭炎	3/88.5 (3.39)	6/96.2 (6.24)
結膜炎	1/89.3 (1.12)	3/98.2 (3.05)
口腔ヘルペス	0/90.0	2/98.0 (2.04)
咽頭炎	0/90.0	2/97.9 (2.04)
癜風	0/90.0	2/97.9 (2.04)
上気道感染	0/90.0	2/98.1 (2.04)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
尿路感染	0/90.0	2/98.0 (2.04)
無症候性細菌尿	0/90.0	1/98.4 (1.02)
ＣＯＶＩＤ－１９	5/88.4 (5.66)	1/98.7 (1.01)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
蜂巣炎	2/89.8 (2.23)	1/98.3 (1.02)
膀胱炎	3/88.7 (3.38)	1/98.5 (1.02)
細菌性膀胱炎	2/89.1 (2.24)	1/98.4 (1.02)
毛包炎	4/87.5 (4.57)	1/98.7 (1.01)
ウイルス性胃腸炎	0/90.0	1/98.6 (1.01)
陰部単純ヘルペス	0/90.0	1/98.6 (1.01)
歯肉炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
ヘリコバクター性胃炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
帯状疱疹	0/90.0	1/98.7 (1.01)
眼帯状疱疹	0/90.0	1/99.0 (1.01)
口腔カンジダ症	0/90.0	1/98.5 (1.02)
爪囲炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
骨盤内炎症性疾患	0/90.0	1/98.5 (1.01)
咽頭扁桃炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
急性腎盂腎炎	0/90.0	1/98.4 (1.02)
鼻炎	0/90.0	1/98.5 (1.02)
皮膚細菌感染	0/90.0	1/98.5 (1.02)
皮膚感染	0/90.0	1/98.6 (1.01)
股部白癬	1/89.5 (1.12)	1/98.9 (1.01)
細菌性上気道感染	0/90.0	1/98.9 (1.01)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	2/88.8 (2.25)	0/99.0
細菌性腎盂腎炎	1/89.7 (1.12)	0/99.0
体部白癬	1/89.5 (1.12)	0/99.0
気管支炎	1/89.7 (1.11)	0/99.0
慢性副鼻腔炎	1/89.8 (1.11)	0/99.0
ウイルス性結膜炎	1/89.4 (1.12)	0/99.0
感染性皮膚炎	2/89.1 (2.25)	0/99.0
ウイルス性腸炎	1/89.4 (1.12)	0/99.0
丹毒	1/89.6 (1.12)	0/99.0
皮膚真菌感染	1/89.4 (1.12)	0/99.0
膿痂疹	1/89.9 (1.11)	0/99.0
インフルエンザ	1/89.5 (1.12)	0/99.0
外耳炎	1/89.4 (1.12)	0/99.0
歯周炎	1/89.3 (1.12)	0/99.0
ウイルス性肺炎	1/89.3 (1.12)	0/99.0
術後創感染	2/88.7 (2.26)	0/99.0
敗血症	1/89.7 (1.11)	0/99.0
足部白癬	1/89.4 (1.12)	0/99.0
歯感染	2/89.0 (2.25)	0/99.0
尿道炎	1/89.5 (1.12)	0/99.0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
細菌性尿路感染	1/89.4 (1.12)	0/99.0
外陰部腟カンジダ症	1/89.6 (1.12)	0/99.0
創傷感染	1/89.9 (1.11)	0/99.0
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）	3/89.2 (3.36)	4/98.0 (4.08)
子宮平滑筋腫	0/90.0	2/98.1 (2.04)
脂肪腫	0/90.0	1/98.9 (1.01)
甲状腺乳頭癌	0/90.0	1/98.9 (1.01)
皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1/89.7 (1.12)	0/99.0
ホジキン病	1/89.7 (1.11)	0/99.0
大顆粒性リンパ球増多症	1/89.8 (1.11)	0/99.0
化膿性肉芽腫	1/89.8 (1.11)	0/99.0
血液およびリンパ系障害	1/89.5 (1.12)	2/97.7 (2.05)
リンパ節症	0/90.0	2/97.7 (2.05)
血小板増加症	1/89.5 (1.12)	0/99.0
免疫系障害	0/90.0	1/98.4 (1.02)
季節性アレルギー	0/90.0	1/98.4 (1.02)
代謝および栄養障害	3/89.1 (3.37)	5/97.2 (5.15)
高尿酸血症	0/90.0	2/98.6 (2.03)
食欲減退	0/90.0	1/98.7 (1.01)
高ホモシステイン血症	0/90.0	1/98.7 (1.01)
高脂血症	0/90.0	1/98.4 (1.02)
ビタミンＤ欠乏	0/90.0	1/98.4 (1.02)
糖尿病	1/89.7 (1.11)	0/99.0
高コレステロール血症	1/89.7 (1.11)	0/99.0
高血糖	1/89.6 (1.12)	0/99.0
精神障害	2/88.9 (2.25)	3/97.9 (3.06)
不安	0/90.0	1/98.5 (1.02)
大うつ病	0/90.0	1/98.8 (1.01)
パニック発作	0/90.0	1/98.6 (1.01)
不安を伴う適応障害	1/89.4 (1.12)	0/99.0
不眠症	2/88.9 (2.25)	0/99.0
神経系障害	16/82.8 (19.33)	19/89.9 (21.15)
頭痛	9/85.7 (10.50)	8/94.7 (8.45)
浮動性めまい	0/90.0	4/97.2 (4.11)
坐骨神経痛	1/89.4 (1.12)	2/98.4 (2.03)
手根管症候群	0/90.0	1/98.7 (1.01)
糖尿病性ニューロパチー	0/90.0	1/98.5 (1.02)
体位性めまい	0/90.0	1/98.5 (1.02)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
錯感覚	0/90.0	1/98.8 (1.01)
失神寸前の状態	0/90.0	1/98.3 (1.02)
緊張性頭痛	0/90.0	1/98.3 (1.02)
自律神経失調	1/89.8 (1.11)	0/99.0
頚動脈硬化症	1/89.6 (1.12)	0/99.0
馬尾症候群	1/89.8 (1.11)	0/99.0
感覚鈍麻	1/89.3 (1.12)	0/99.0
片頭痛	1/89.5 (1.12)	0/99.0
中毒性ニューロパチー	1/89.8 (1.11)	0/99.0
一過性脳虚血発作	1/89.4 (1.12)	0/99.0
眼障害	5/88.0 (5.68)	8/95.1 (8.41)
アレルギー性結膜炎	1/89.7 (1.12)	3/97.4 (3.08)
霰粒腫	0/90.0	1/98.4 (1.02)
結膜嚢胞	0/90.0	1/98.3 (1.02)
結膜充血	0/90.0	1/98.5 (1.02)
眼の異物感	0/90.0	1/98.7 (1.01)
虹彩毛様体炎	1/89.7 (1.12)	1/98.6 (1.01)
眼瞼湿疹	1/89.5 (1.12)	0/99.0
眼そう痒症	1/89.3 (1.12)	0/99.0
眼瞼浮腫	1/89.7 (1.11)	0/99.0
耳および迷路障害	2/89.3 (2.24)	2/98.5 (2.03)
耳鳴	0/90.0	2/98.5 (2.03)
回転性めまい	1/89.5 (1.12)	0/99.0
頭位性回転性めまい	1/89.7 (1.12)	0/99.0
心臓障害	3/89.4 (3.36)	1/98.7 (1.01)
動悸	0/90.0	1/98.7 (1.01)
急性心筋梗塞	2/89.5 (2.23)	0/99.0
慢性左室不全	1/89.8 (1.11)	0/99.0
血管障害	4/88.6 (4.51)	2/97.8 (2.04)
高血圧	3/89.0 (3.37)	2/97.8 (2.04)
静脈瘤	1/89.5 (1.12)	0/99.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7/86.6 (8.08)	8/96.5 (8.29)
咳嗽	2/89.2 (2.24)	2/98.7 (2.03)
間質性肺疾患	0/90.0	2/98.1 (2.04)
アレルギー性鼻炎	2/89.2 (2.24)	2/98.0 (2.04)
喘息	2/89.2 (2.24)	1/98.5 (1.02)
呼吸困難	0/90.0	1/98.9 (1.01)
口腔咽頭痛	1/89.4 (1.12)	1/98.7 (1.01)
口腔咽頭不快感	1/89.3 (1.12)	0/99.0
鼻漏	1/89.3 (1.12)	0/99.0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
胃腸障害	8/87.3 (9.16)	14/92.5 (15.14)
下痢	1/89.8 (1.11)	4/97.2 (4.11)
便秘	1/89.7 (1.11)	2/97.7 (2.05)
齲歯	1/89.8 (1.11)	2/98.2 (2.04)
消化不良	0/90.0	2/97.9 (2.04)
腹部膨満	0/90.0	1/98.3 (1.02)
過敏性腸症候群	0/90.0	1/99.0 (1.01)
悪心	0/90.0	1/98.3 (1.02)
嚥下痛	0/90.0	1/98.5 (1.02)
歯痛	0/90.0	1/98.5 (1.02)
アフタ性潰瘍	1/89.5 (1.12)	0/99.0
穿孔性十二指腸潰瘍	1/89.7 (1.11)	0/99.0
食中毒	1/89.4 (1.12)	0/99.0
びらん性胃炎	1/89.4 (1.12)	0/99.0
炎症性腸疾患	1/89.8 (1.11)	0/99.0
腸間膜炎	1/89.7 (1.11)	0/99.0
肝胆道系障害	2/89.5 (2.23)	0/99.0
胆嚢炎	1/89.7 (1.11)	0/99.0
急性胆嚢炎	1/89.8 (1.11)	0/99.0
胆石症	1/89.7 (1.11)	0/99.0
皮膚および皮下組織障害	23/82.1 (28.00)	25/88.9 (28.11)
神経皮膚炎	11/86.3 (12.75)	4/98.0 (4.08)
湿疹	0/90.0	3/97.6 (3.08)
ざ瘡	0/90.0	2/98.0 (2.04)
アレルギー性皮膚炎	2/89.4 (2.24)	2/98.4 (2.03)
接触皮膚炎	0/90.0	2/97.9 (2.04)
びまん性脱毛症	0/90.0	1/98.4 (1.02)
皮膚乾燥	0/90.0	1/98.6 (1.01)
皮脂欠乏性湿疹	1/89.6 (1.12)	1/98.5 (1.02)
紅斑	0/90.0	1/99.0 (1.01)
手皮膚炎	0/90.0	1/98.8 (1.01)
汗腺炎	0/90.0	1/98.6 (1.01)
多毛症	0/90.0	1/98.3 (1.02)
そう痒症	0/90.0	1/98.6 (1.01)
アレルギー性そう痒症	0/90.0	1/98.4 (1.02)
丘疹性皮疹	0/90.0	1/98.5 (1.02)
そう痒性皮疹	0/90.0	1/98.4 (1.02)
脂漏性皮膚炎	1/89.4 (1.12)	1/98.4 (1.02)
蕁麻疹	2/89.1 (2.25)	1/98.6 (1.01)
異汗性湿疹	1/89.9 (1.11)	0/99.0
乾癬	2/89.7 (2.23)	0/99.0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
発疹	1/89.5 (1.12)	0/99.0
紅斑性皮疹	1/89.3 (1.12)	0/99.0
皮膚潰瘍	1/89.7 (1.11)	0/99.0
筋骨格系および結合組織障害	7/87.5 (8.00)	15/93.1 (16.12)
筋肉痛	1/89.8 (1.11)	3/97.7 (3.07)
関節痛	0/90.0	2/98.2 (2.04)
背部痛	1/89.3 (1.12)	2/98.4 (2.03)
骨痛	0/90.0	1/98.5 (1.01)
関節硬直	0/90.0	1/98.4 (1.02)
筋骨格系胸痛	0/90.0	1/98.8 (1.01)
筋骨格痛	1/89.7 (1.12)	1/98.6 (1.01)
頚部痛	0/90.0	1/98.3 (1.02)
少関節炎	0/90.0	1/98.5 (1.02)
骨粗鬆症	0/90.0	1/98.4 (1.02)
変形性脊椎症	0/90.0	1/98.3 (1.02)
脊椎後方すべり症	0/90.0	1/98.6 (1.01)
滑液嚢腫	0/90.0	1/98.7 (1.01)
腱鞘炎	1/89.5 (1.12)	1/98.9 (1.01)
単径部腫瘤	1/89.8 (1.11)	0/99.0
筋拘縮	1/89.4 (1.12)	0/99.0
肩回旋筋腱板症候群	1/89.7 (1.11)	0/99.0
腎および尿路障害	0/90.0	1/98.6 (1.01)
尿管結石症	0/90.0	1/98.6 (1.01)
生殖系および乳房障害	3/89.3 (3.36)	1/98.7 (1.01)
月経困難症	0/90.0	1/98.7 (1.01)
良性前立腺肥大症	1/89.8 (1.11)	0/99.0
重度月経出血	1/89.8 (1.11)	0/99.0
月経中間期出血	1/89.7 (1.11)	0/99.0
多嚢胞性卵巣	1/89.7 (1.12)	0/99.0
一般・全身障害および投与部位の状態	13/83.7 (15.52)	10/93.9 (10.65)
注射部位反応	2/88.9 (2.25)	3/97.2 (3.09)
無力症	0/90.0	2/98.0 (2.04)
注射部位紅斑	0/90.0	1/98.3 (1.02)
注射部位浮腫	0/90.0	1/98.5 (1.01)
注射部位疼痛	5/87.4 (5.72)	1/98.6 (1.01)
穿刺部位出血	0/90.0	1/98.6 (1.01)
発熱	3/88.6 (3.39)	1/98.5 (1.02)
胸部不快感	1/89.3 (1.12)	0/99.0
疲労	2/89.1 (2.25)	0/99.0
注射部位そう痒感	1/89.3 (1.12)	0/99.0

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=157) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=152) nP/PY (nP/100 PY)
注射部位腫脹	2/89.2 (2.24)	0/99.0
臨床検査	9/86.0 (10.46)	11/95.2 (11.56)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1/89.4 (1.12)	5/97.0 (5.15)
血中コレステロール増加	0/90.0	1/98.5 (1.02)
血中尿酸増加	1/89.3 (1.12)	1/99.0 (1.01)
体温上昇	1/89.4 (1.12)	1/98.4 (1.02)
Ｃ－反応性蛋白増加	0/90.0	1/98.4 (1.02)
心電図ＳＴ部分下降	0/90.0	1/98.7 (1.01)
好酸球数増加	0/90.0	1/98.9 (1.01)
血沈亢進	0/90.0	1/98.4 (1.02)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0/90.0	1/98.6 (1.01)
体重増加	1/89.7 (1.11)	1/98.9 (1.01)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2/89.2 (2.24)	0/99.0
血中クレアチニン増加	1/89.4 (1.12)	0/99.0
血圧上昇	1/89.4 (1.12)	0/99.0
フィブリンＤダイマー増加	1/89.7 (1.11)	0/99.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1/89.7 (1.11)	0/99.0
傷害、中毒および処置合併症	14/84.2 (16.63)	14/93.7 (14.94)
偶発的過量投与	7/87.3 (8.02)	9/95.3 (9.45)
四肢損傷	0/90.0	1/98.3 (1.02)
下肢骨折	0/90.0	1/98.5 (1.02)
処置後不快感	0/90.0	1/99.0 (1.01)
処置後発熱	0/90.0	1/98.9 (1.01)
腱断裂	0/90.0	1/98.6 (1.01)
アルコール中毒	1/89.7 (1.11)	0/99.0
節足動物咬傷	1/89.4 (1.12)	0/99.0
第１度熱傷	1/89.4 (1.12)	0/99.0
転倒	2/88.8 (2.25)	0/99.0
上腕骨骨折	1/89.8 (1.11)	0/99.0
引っかき傷	1/89.7 (1.11)	0/99.0
創傷	1/89.7 (1.12)	0/99.0
手首関節骨折	1/89.4 (1.12)	0/99.0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 participant years
Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the 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_py_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_hr_s_t_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.5 参考文献（結節性痒疹）

Total number of pages: 2

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

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ（結節性痒疹）

Total number of pages: 37

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ（結節性痒疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **3**

1　　臨床試験報告書一覧表 **4**

2　　個々の試験の概要 **5**

2.1　EFC16459 試験：結節性痒疹患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料） 5

2.1.1　概要 5

2.1.2　日本人及び日本人以外の部分集団の結果 13

2.1.2.1　日本人部分集団の内訳及び背景 13

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性 14

2.1.2.3　日本人部分集団での安全性 16

2.1.3　有害事象 17

2.1.4　個別症例の詳細 28

2.2　EFC16460 試験：結節性痒疹患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／参考資料） 29

2.2.1　概要 29

2.2.2　有害事象 37

表　目　次

表 1 - 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 - ITT 集団 – 日本人被験者 15

表 2 - 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 - ITT 集団 – 日本人以外の被験者 15

表 3 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16459 試験） 17

表 4 - 因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16459 試験） 26

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2　個々の試験の概要

2.1　EFC16459 試験：結節性痒疹患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module 5.3.5.1 [EFC16459]

2.1.1　概要

治験の標題：

A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME)

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結節性痒疹患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験（LIBERTY-PN PRIME）

治験実施計画書番号：EFC16459

治験のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

本治験は 63 施設（1 名以上スクリーニングした施設）、世界 8 か国・地域（米国、アルゼンチン、メキシコ、中国、日本、ロシア、韓国、フランス）で実施した。63 施設のうち 58 施設は 1 名以上をランダム化した。

公表文献：

該当無し

治験期間：

治験開始日：2019 年 12 月 12 日（最初の被験者の組入れ日）

一次完了日：2021 年 11 月 12 日（最後の被験者の投与終了来院日）

本主要報告書（Primary analysis CSR）は、2021 年 12 月 9 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

本治験の実施根拠：

結節性痒疹（PN）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。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患負荷の主な要因である。複数の治療を行っているにもかかわらず、多くの患者がコントロール不良の PN に苦しんでいる。さらに、全身性コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、サリドマイドなどの治療薬の多くは、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。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（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、2 型炎症を背景とする複数の疾患に対して臨床的有効性を示した。2 型サイトカインは、全ての PN 型にある程度関与することが示唆されている。また、デュピルマブは感覚後根神経節のレベルで、インターロイキン（IL）-4 及び IL-13 受容体複合体に共通に存在する IL-4 受容体 α サブユニットの下流の活性を阻害することで、そう痒に対して根本的な役割を果たすと推測される。本 EFC16459 試験（LIBERTY-PN PRIME）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 患者を対象にデュピルマブの有効性及び安全性を評価することを目的として、計画され、実施された。

目的及び評価項目：

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• 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の有効性を検証する。	• ベースラインから Week 24 までに worst-itch numeric rating scale（WI-NRS）が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合

目的	評価項目
副次	
• 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、その他のそう痒評価項目に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• 24 週間の治験薬投与期間中に WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合を指標とした、そう痒に対する効果発現までの時間 • ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化量 • ベースラインから Week 12 までの WI-NRS の変化量 • ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 12 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 4 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 2 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の経時的な変化率 • 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 • Week 4 の WI-NRS が 4 点以上減少した被験者の割合 • Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上減少した被験者の経時的な割合 • WI-NRS のベースラインから Week 12 までの変化量における治療効果の発現（毎日の WI-NRS 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）

目的	評価項目
• PN 皮膚病変に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• Week 24 で PN-Stage に関する医師による全般評価（IGA PN-S）スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合（重要な副次有効性評価項目） • Week 12 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 8 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 4 の 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 までの IGA PN-S スコアの変化量 • ベースラインから Week 12 までの IGA PN-S スコアの変化量 • ベースラインから Week 8 までの IGA PN-S スコアの変化量 • ベースラインから Week 4 までの IGA PN-S スコアの変化量 • Week 24 で PN-Activity に関する医師による全般評価（IGA PN-A）スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 12 の IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 8 の IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 4 の IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合
• 同一の PN 患者のそう痒及び皮膚病変に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• 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（米国及び米国参照国のみの重要な副次有効性評価項目）[a]
• 健康関連の生活の質（HRQoL）の改善を検証する。	• 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）により評価したベースラインから Week 24 までの HRQoL の変化量 • DLQI により評価したベースラインから Week 12 までの HRQoL の変化量

目的	評価項目
• 安全性アウトカム測定項目を評価する。	• ベースラインから Week 24 までに、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）又は重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者の割合
• デュピルマブの免疫原性を評価する。	• 治験薬投与下で発現した、デュピルマブに対する抗薬物抗体（ADA）の経時的な発現頻度

a 米国食品医薬品局の要請に従い、重要な副次的評価項目として本複合評価項目を追加し、統計解析計画書に含めた。全ての評価項目を網羅するため、本表に示した。

治験方法：

本治験は、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 PN 患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、24 週間投与、並行群間、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。本治験では、デュピルマブのそう痒改善効果に加え、デュピルマブの PN 病変に対する効果、HRQoL、不安及び抑うつ、皮膚疼痛及び睡眠の質、並びに全般的健康状態に対する効果を評価した。

EFC16459 試験は、世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックの中で実施された。しかし、本パンデミックによる本治験への影響は限定的なものであった。

被験者数（計画及び解析）：

計画では、約 150 名の被験者をデュピルマブ 300 mg 隔週 1 回（q2w）又は対応するプラセボのいずれかに 1：1 の割り付け比でランダム化し、各投与群に約 75 名をランダムに割り当てることとした。各解析対象集団の実際の被験者数は、以下のとおりである。

- ランダム化された集団：151 名（デュピルマブ群：75 名、プラセボ群：76 名）
- 有効性解析対象集団（intent-to-treat［ITT］）：151 名（デュピルマブ群：75 名、プラセボ群：76 名）
- 安全性解析対象集団：150 名（デュピルマブ群：75 名、プラセボ群：75 名）
- 薬物動態（PK）解析対象集団：67 名（デュピルマブ群：67 名、プラセボ群：0 名）
- ADA 解析対象集団：135 名（デュピルマブ群：68 名、プラセボ群：67 名）
- COVID-19 による影響を受けなかった集団：149 名（デュピルマブ群：75 名、プラセボ群：74 名）

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験には、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 と診断された成人患者を組み入れた。選択基準のとおり、組み入れる全ての被験者は、Day 1 前の 7 日間における WI-NRS スコアの平均値が 7 以上で、スクリーニング来院時及び Day 1 に両脚、両腕又は体幹に最低

20 か所の PN 病変を有し、過去に 2 週間の medium から superpotent の外用ステロイド薬（TCS）の投与を受けたが奏効しなかった又は TCS が医学的に推奨されない者とした。除外基準のとおり、薬剤使用又は医学的状態（ニューロパチーなど）に続発した PN を有する者、並びに PN 及び軽症のアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患がある者は本治験から除外した。

治験治療、用量、投与方法、及びバッチ番号：

治験薬：

デュピルマブ

- 用法・用量：Day 1 に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg q2w 投与
- 投与経路：皮下投与
- バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

対応するプラセボ

- 用法・用量：Day 1 に初回用量（2 回注射）投与後、q2w で 1 回注射
- 投与経路：皮下投与
- バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬以外の薬剤：

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 又は外用カルシニューリン阻害薬（TCI）を安定的に使用していた被験者は、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 の塗布を中止することができ、病変が持続している部位への塗布は継続できることとした。スクリーニング来院時に 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。スクリーニングから Week 24 まで使用中止は許容されなかった。治験期間中、被験者は救済治療として high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI を必要に応じて使用できることとした。

治験期間：

- スクリーニング期間（2～4 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（24 週間）
- 後観察期間（12 週間）

統計手法：

有効性評価項目の主要な解析は ITT 集団（ランダム化された全ての被験者と定義し、ランダム化された投与群に基づき解析を実施）を対象に実施した。二値変数の主要評価項目及び重要な副次有効性

評価項目の解析には、層別因子（アトピーの既往、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］）、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。最初の WI-NRS 改善までの時間は、投与群、層別因子、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。連続変数の副次有効性評価項目は、投与群、層別因子、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共分散分析モデルを用いて解析した。本治験では、主要評価項目、重要な副次有効性評価項目、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。
全ての安全性解析は、安全性解析対象集団（治験薬投与を 1 回以上受けた全ての被験者と定義し、実際に投与を受けた投与群に基づき解析を実施）を対象に記述的に要約した。

結果の概要及び結論：

人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性：

合計 151 名の被験者がデュピルマブ 300 mg q2w 又はプラセボを 24 週間投与するいずれかの群に 1：1 でランダム化された（デュピルマブ群：75 名、プラセボ群：76 名）。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で均衡していた。ランダム化された被験者の平均年齢は 50.1 歳（範囲：18～80 歳）、66.2%は女性で、53.0%は白人であった。全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、WI-NRS スコアの平均値は 8.5 であった。ランダム化された全ての被験者はベースライン時の IGA PN-S スコアが 3（中等度）以上であり、IGA PN-S スコアが 4（重度）の被験者は 28.7%であった。皮膚病変の活動性に関して、被験者のほとんど（95.3%）は IGA PN-A スコアが 3（中等度）以上であり、IGA PN-A スコアが 4（重度）の被験者は 39.3%であった。被験者の生活の質及び PN に関連する症状に関する他のベースラインの特性は投与群間で類似しており、皮膚疼痛数値評価スケール（NRS）スコアの平均値は 7.2、睡眠 NRS スコアの平均値は 4.3、及び DLQI スコアの平均値は 16.7 であった。

治験薬への曝露：

曝露期間は正確な最終投与日に基づき算出した。治験薬の曝露期間の平均値（標準偏差）はデュピルマブ群で 167.8（15.1）日、プラセボ群で 149.1（43.6）日であった。デュピルマブ群の被験者のほとんど（74 名［98.7%］）は 24 週間投与の全期間を完了した。このうち 18 名は治験薬への曝露期間が 20 週間超 24 週間以下であり、56 名は治験薬への曝露期間が 24 週間を超えていた。24 週間を超えて治験薬へ曝露した被験者の割合は、デュピルマブ群（74.7%［56 名］）の方がプラセボ群（64.0%［48 名］）よりも高く、これはプラセボ群で治験薬投与を早期中止した被験者の割合が高かったことと一致していた。

有効性の結果：

本治験では、主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目で統計的有意差が認められた。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、デュピルマブ群で 60.0%、プラセボ群で 18.4%（以下同順）であり、そう痒のコントロールにおいてデュピルマブはプ

ラセボに対して統計的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した（p < 0.0001）。さらに、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はそれぞれ 48.0%及び 18.4%であり、PN 病変数においてデュピルマブはプラセボに対して統計的に有意な減少を示した（p = 0.0004）。また、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（米国及び米国参照国のみに適用した階層検定手順で 2 番目の重要な副次有効性評価項目を構成する複合評価項目）はそれぞれ 38.7%及び 9.2%であり、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で好ましい統計的有意差が認められた（p < 0.0001）。デュピルマブ投与は被験者のアトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）にかかわりなく有用であった。その他の解析結果は主要解析の結果と同様であった。

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投与の有益な効果は、Week 3 という早期にプラセボとの名目上有意な差として発現し、以降、24 週間の治験薬投与期間を通して差が拡大し続けた。そう痒及び皮膚病変のレスポンダー解析でも、デュピルマブ投与による経時的な改善の持続が見られ、Week 24 で治療効果が最大となった。

主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果は多重性を調整したその他の有効性評価項目により更に裏付けられており、Week 24 の生活の質（DLQI）、PN 関連症状（皮膚疼痛 NRS）、及び病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）合計スコアにおいてデュピルマブ群に好ましい統計的に有意な改善が示された。

24 週間の治験薬投与期間中に PN の増悪又は耐え難い症状のために併用禁止薬／療法又は救済治療を使用した被験者の割合は、デュピルマブ群（8/75 名［10.7%］）の方がプラセボ群（22/76 名［28.9%］）に比べて低かった。

安全性の結果：

デュピルマブの忍容性は良好であり、本治験に参加した PN 患者においてデュピルマブの安全性プロファイルは望ましいものであった。

全体として、1 件以上の TEAE はデュピルマブ群で 53 名（70.7%）及びプラセボ群で 47 名（62.7%）に認められた。治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ群で 5 名（6.7%）及びプラセボ群で 8 名（10.7%）に報告された。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。

TEAE により治験薬投与を中止した被験者の割合は両投与群で低かった（デュピルマブ群 0 名、プラセボ群 3 名［4.0%］）。

特に注目すべき有害事象は全身性過敏症反応（盲検下の医学的レビュー済み）がプラセボ群で 1 名（1.3%）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。

治験期間中に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、重大なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、妊娠、又は治験薬若しく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。

結膜炎の TEAE は両投与群の各 3 名（4.0%）に認められた。いずれも重篤又は重度ではなく治験薬投与中止に至るものではなかった。

注射部位反応（高位用語）の発現割合はデュピルマブ群（4 名［5.3%］）とプラセボ群（5 名［6.7%］）で同程度であった。重症度はいずれも軽度であった。重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。
皮膚感染（ヘルペス感染を除く）の発現割合はプラセボ群（7 名［9.3%］）に比べてデュピルマブ群（3 名［4.0%］）で数値的に低かった。治験期間中にヘルペス感染は認められなかった。
全体として、臨床検査項目、バイタルサイン、及び心電図検査項目のいずれについても、投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

薬物動態の結果：

デュピルマブ 300 mg の q2w 投与後、血清中の機能性デュピルマブの平均トラフ濃度は経時的に上昇した。Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した（平均濃度 60.2 mg/L）。

免疫原性の結果：

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群で 7 名（10.3%）及びプラセボ群で 3 名（4.5%）に認められた。ADA 反応の多くは低抗体価（1,000 未満）で、高抗体価の ADA 反応は認められなかった。治験薬投与下で発現した持続性反応はデュピルマブ群で 2 名（2.9%）に認められた。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。治験薬投与下で発現した中和抗体陽性反応はデュピルマブ群で 4 名（5.9%）及びプラセボ群で 2 名（3.0%）に認められ、このうちデュピルマブ群の 3 名は中程度の抗体価の ADA 反応であった。全体として、ADA 陽性反応が認められた被験者の割合は低く、ADA の潜在的な影響について意味のある結論を導き出すことはできなかった。

結論：

以上の結果から、デュピルマブはそう痒の程度、皮膚病変の範囲と重症度、その他の症状の重症度、生活の質の低下を含む PN 疾患のあらゆる側面の負荷を軽減する意義のある有効性を示した。検討した部分集団別のデュピルマブ投与による治療効果はいずれも、PN の全体集団で認められた効果と概して同程度であった。デュピルマブ投与により、救済治療を必要とした被験者の割合は著明に低下した。さらに、本治験集団において、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望ましいものであった。

報告書の日付及び版数：

2022 年 2 月 23 日　第 1 版

2.1.2　日本人及び日本人以外の部分集団の結果

日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の人口統計学的特性、有効性及び PK データの要約、並びに日本人部分集団の安全性の要約を Module 5.3.5.4 EFC16459 [Japanese subgroup]に示す。

2.1.2.1　日本人部分集団の内訳及び背景

EFC16459 試験でランダム化された合計 151 名の被験者のうち、16 名の日本人がランダム化され、治験薬を投与された。全ての日本人被験者（デュピルマブ 300 mg q2w 群：8 名、プラセボ群：8 名）

が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。これらの日本人被験者のうち、プラセボ群の 1 名は 24 週間の治験薬投与期間中に治験薬投与を早期中止した。治験薬投与を中止した理由は「有効性の欠如」であった。

体重は、PN 患者におけるデュピルマブの PK の被験者間変動を説明する最も重要な因子であり、これは異なる疾患又は年齢の集団においてこれまでに認められた知見と一致していた。ランダム化された集団でのベースライン時の体重の平均値は、全体集団で 73.30 kg、日本人部分集団で 62.26 kg であった。

併合 ITT 集団（EFC16459 試験及び EFC16460 試験）の体重区分別（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）の解析において、ベースライン時の体重が 60 kg 未満の部分集団では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群の方が Week 24 までに WI-NRS が改善（減少）した被験者の割合が高く（デュピルマブ群：15/33 名［45.5%］、プラセボ群：7/34 名［20.6%］、以下同順）、より重い体重区分の部分集団でも同様であった（60 kg 以上 90 kg 未満：63/93 名［67.7%］、18/98 名［18.4%］、90 kg 以上： 12/27 名［44.4%］、5/25 名［20%］）（Module 2.7.3 [3.3.1.1.2 項]）。

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性

有効性の主要評価項目について、全体集団と日本人部分集団の結果の一貫性を示す目的で、日本人被験者数を「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき設定した結果、本治験に 16 名を組み入れることにより、約 80%の確率を維持することが可能であると考えた。

有効性の主要評価項目について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。次の条件を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

条件：主要評価項目について、プラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群の差の点推定値が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を上回ること。

- D_Japanese > 0 かつ D_Non-Japanese > 0

D_Japanese：日本人部分集団におけるプラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群の差
D_Non-Japanese：日本人以外の部分集団におけるプラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群の差

日本人部分集団（D_Japanese）及び日本人以外の部分集団（D_Non-Japanese）のプラセボ群に対するデュピルマブ 300 mg q2w 群の Responder 割合の差の点推定値（%）は、それぞれ 63.6%及び 42.5%といずれも 0 を上回っており、一貫性の達成基準として設定した条件を満たした。

表 1 - 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 - ITT 集団 – 日本人被験者

	Placebo (N=8) n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=8) n (%)
Weekly average WI-NRS improvement ≥ 4 points at Week 24 from baseline		
Responder	1 (12.5)	5 (62.5)
Non-responder	7 (87.5)	3 (37.5)
Imputed non-responder	5 (62.5)	1 (12.5)
P-value vs. placebo[b]		0.0269
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		63.6 (28.82, 98.45)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; CI: confidence interval.
[a] OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.
[b] CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no).
Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 24 were considered as non-responders, and missing data at Week 24 were considered as non-responders.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR_01_JP/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_w24_i_t_jp_i.rtf (07MAR2022 0:31)

表 2 - 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 - ITT 集団 – 日本人以外の被験者

	Placebo (N=68) n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=67) n (%)
Weekly average WI-NRS improvement ≥ 4 points at Week 24 from baseline		
Responder	13 (19.1)	40 (59.7)
Non-responder	55 (80.9)	27 (40.3)
Imputed non-responder	27 (39.7)	7 (10.4)
P-value vs. placebo[b]		<.0001
RRD (%), 95% CI vs. placebo[a]		42.5 (26.86, 58.22)

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; WI-NRS: worst-itch numeric rating scale; CI: confidence interval.
[a] OR: odds ratio; RRD: response rate difference; derived from the Mantel-Haenszel estimator.
[b] CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by documented history of atopy (atopic or non-atopic), stable use of TCS/TCI (yes or no), region and baseline anti-depressant use (yes or no).
Note: Participants who received the prohibited medications/procedures and/or rescue medications that impacted efficacy before Week 24 were considered as non-responders, and missing data at Week 24 were considered as non-responders.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16459/CSR_01_JP/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_winrs_w24_i_t_njp_i.rtf (07MAR2022 0:31)

以上の結果より、主要評価項目である Week 24 の WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合について、一貫性の達成基準として設定した条件を満たしたことから、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の結果の一貫性が示された。日本人部分集団でのその他の副次有効性評価項目の結果については、Module 5.3.5.4 EFC16459 Japanese data に示した。

2.1.2.3 日本人部分集団での安全性

日本人部分集団において、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 75.0%（6/8 名）、プラセボ群で 75.0%（6/8 名）であった。日本人部分集団における TEAE は以下のとおりであり、デュピルマブ 300 mg q2w 群で 2 名以上に認められた TEAE は上咽頭炎及びざ瘡であった（詳細は Module 5.3.5.4 EFC16459 Japanese data 参照）。

- 毛包炎（デュピルマブ群：1 名［12.5%］、プラセボ群：2 名［25.0%］、以下同順）
- 上咽頭炎（2 名［25.0%］、0 名［0%］）
- ざ瘡（2 名［25.0%］、0 名［0%］）
- 神経皮膚炎（0 名［0%］、2 名［25.0%］）
- 股部白癬（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 結膜炎（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- 感染性皮膚炎（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 咽頭炎（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- ウイルス性腸炎（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 高尿酸血症（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- 不安を伴う適応障害（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 不眠症（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 頭痛（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 失神寸前の状態（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- 急性心筋梗塞（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 喘息（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 咳嗽（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 口腔咽頭不快感（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 齲歯（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- 蕁麻疹（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 皮膚乾燥（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- 発疹（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 背部痛（0 名［0%］、1 名［12.5%］）

- 尿管結石症（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- 良性前立腺肥大症（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 穿刺部位出血（1 名［12.5%］、0 名［0%］）
- 発熱（0 名［0%］、1 名［12.5%］）
- 胸部不快感（0 名［0%］、1 名［12.5%］）

日本人部分集団では、死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE はプラセボ群の 1 名に報告された（基本語：急性心筋梗塞）。治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

全体として、日本人部分集団での TEAE の発現割合に基づく安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

2.1.3 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合を表 3 及び表 4 に示す。

治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.1]に示す。

表 3 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16459 試験）

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **HLGT: High Level Group Term** **HLT: High Level Term** **Preferred Term n (%)**	**Placebo (N=75)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)**
Any event	47 (62.7)	53 (70.7)
感染症および寄生虫症	22 (29.3)	18 (24.0)
HLGT: 細菌感染症	4 (5.3)	3 (4.0)
HLT: 細菌感染ＮＥＣ	4 (5.3)	3 (4.0)
無症候性細菌尿	0	1 (1.3)
細菌性腎盂腎炎	1 (1.3)	0
蜂巣炎	0	1 (1.3)
細菌性膀胱炎	1 (1.3)	0
毛包炎	2 (2.7)	1 (1.3)
HLGT: 真菌感染症	4 (5.3)	2 (2.7)
HLT: カンジダ感染	0	1 (1.3)
口腔カンジダ症	0	1 (1.3)
HLT: 真菌感染ＮＥＣ	1 (1.3)	0
皮膚真菌感染	1 (1.3)	0
HLT: 白癬感染	3 (4.0)	1 (1.3)
体部白癬	1 (1.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
股部白癬	1 (1.3)	1 (1.3)
足部白癬	1 (1.3)	0
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	12 (16.0)	14 (18.7)
HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染	3 (4.0)	1 (1.3)
歯肉炎	0	1 (1.3)
歯周炎	1 (1.3)	0
歯感染	2 (2.7)	0
HLT: 耳部感染	1 (1.3)	0
外耳炎	1 (1.3)	0
HLT: 眼部および眼瞼感染	1 (1.3)	2 (2.7)
結膜炎	1 (1.3)	2 (2.7)
HLT: 感染ＮＥＣ	2 (2.7)	0
術後創感染	2 (2.7)	0
HLT: 敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	1 (1.3)	0
敗血症	1 (1.3)	0
HLT: 皮膚組織および軟部組織感染	2 (2.7)	0
感染性皮膚炎	2 (2.7)	0
HLT: 上気道感染	3 (4.0)	9 (12.0)
慢性副鼻腔炎	1 (1.3)	0
上咽頭炎	3 (4.0)	4 (5.3)
咽頭炎	0	2 (2.7)
咽頭扁桃炎	0	1 (1.3)
上気道感染	0	2 (2.7)
HLT: 尿路感染	2 (2.7)	2 (2.7)
膀胱炎	1 (1.3)	0
尿道炎	1 (1.3)	0
尿路感染	0	2 (2.7)
HLGT: ウイルス感染症	7 (9.3)	2 (2.7)
HLT: コロナウイルス感染	4 (5.3)	1 (1.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (5.3)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (1.3)
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	3 (4.0)	1 (1.3)
ウイルス性結膜炎	1 (1.3)	0
ウイルス性腸炎	1 (1.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3)
ウイルス性肺炎	1 (1.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.3)	2 (2.7)
HLGT: 悪性および詳細不明の内分泌新生物	0	1 (1.3)
HLT: 悪性甲状腺新生物	0	1 (1.3)
甲状腺乳頭癌	0	1 (1.3)
HLGT: ホジキン病	1 (1.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
HLT: ホジキン病ＮＥＣ	1 (1.3)	0
ホジキン病	1 (1.3)	0
HLGT: 良性女性生殖器系新生物	0	1 (1.3)
HLT: 良性子宮新生物	0	1 (1.3)
子宮平滑筋腫	0	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.3)
HLGT: 脾臓、リンパ節および細網内皮系障害	0	1 (1.3)
HLT: リンパ系障害ＮＥＣ	0	1 (1.3)
リンパ節症	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	2 (2.7)	4 (5.3)
HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む）	1 (1.3)	0
HLT: 真性糖尿病（亜型を含む）	1 (1.3)	0
糖尿病	1 (1.3)	0
HLGT: 脂質代謝障害	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: コレステロール上昇	1 (1.3)	0
高コレステロール血症	1 (1.3)	0
HLT: 高脂血症ＮＥＣ	0	1 (1.3)
高脂血症	0	1 (1.3)
HLGT: 蛋白およびアミノ酸代謝障害ＮＥＣ	0	1 (1.3)
HLT: アミノ酸代謝障害ＮＥＣ	0	1 (1.3)
高ホモシステイン血症	0	1 (1.3)
HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害	0	2 (2.7)
HLT: プリン代謝障害	0	2 (2.7)
高尿酸血症	0	2 (2.7)
HLGT: ビタミン関連障害	0	1 (1.3)
HLT: 脂溶性ビタミン欠乏および障害	0	1 (1.3)
ビタミンＤ欠乏	0	1 (1.3)
精神障害	1 (1.3)	3 (4.0)
HLGT: 適応障害（亜型を含む）	1 (1.3)	0
HLT: 適応障害	1 (1.3)	0
不安を伴う適応障害	1 (1.3)	0
HLGT: 不安障害および不安症状	0	2 (2.7)
HLT: 不安症状	0	1 (1.3)
不安	0	1 (1.3)
HLT: パニック発作および障害	0	1 (1.3)
パニック発作	0	1 (1.3)
HLGT: 抑うつ性気分障害	0	1 (1.3)
HLT: うつ病性障害	0	1 (1.3)
大うつ病	0	1 (1.3)
HLGT: 睡眠障害	1 (1.3)	0
HLT: 入眠および睡眠維持障害	1 (1.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
不眠症	1 (1.3)	0
神経系障害	7 (9.3)	10 (13.3)
HLGT: 中枢神経系血管障害	1 (1.3)	0
HLT: 中枢神経系血管障害ＮＥＣ	1 (1.3)	0
頚動脈硬化症	1 (1.3)	0
HLGT: 頭痛	5 (6.7)	4 (5.3)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	4 (5.3)	4 (5.3)
頭痛	4 (5.3)	4 (5.3)
HLT: 片頭痛	1 (1.3)	0
片頭痛	1 (1.3)	0
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	0	5 (6.7)
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	0	4 (5.3)
浮動性めまい	0	2 (2.7)
体位性めまい	0	1 (1.3)
失神寸前の状態	0	1 (1.3)
HLT: 錯感覚および異常感覚	0	1 (1.3)
錯感覚	0	1 (1.3)
HLGT: 神経筋障害	1 (1.3)	0
HLT: 自律神経障害	1 (1.3)	0
自律神経失調	1 (1.3)	0
HLGT: 末梢性ニューロパチー	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 慢性多発ニューロパチー	0	1 (1.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (1.3)
HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ	1 (1.3)	0
中毒性ニューロパチー	1 (1.3)	0
眼障害	3 (4.0)	2 (2.7)
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	3 (4.0)	1 (1.3)
HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症	1 (1.3)	1 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症	1 (1.3)	0
虹彩毛様体炎	1 (1.3)	0
HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状	1 (1.3)	0
眼そう痒症	1 (1.3)	0
HLGT: 眼球新生物	0	1 (1.3)
HLT: 眼嚢胞およびポリープ	0	1 (1.3)
結膜嚢胞	0	1 (1.3)
耳および迷路障害	1 (1.3)	1 (1.3)
HLGT: 内耳および第８脳神経障害	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 内耳徴候および症状	1 (1.3)	1 (1.3)
耳鳴	0	1 (1.3)

PRIMARY SYSTEM ORDER CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
回転性めまい	1 (1.3)	0
心臓障害	2 (2.7)	1 (1.3)
HLGT: 心障害、徴候および症状ＮＥＣ	0	1 (1.3)
HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ	0	1 (1.3)
動悸	0	1 (1.3)
HLGT: 冠動脈障害	2 (2.7)	0
HLT: 虚血性冠動脈障害	2 (2.7)	0
急性心筋梗塞	2 (2.7)	0
血管障害	2 (2.7)	1 (1.3)
HLGT: 高血圧性血管障害	2 (2.7)	1 (1.3)
HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ	2 (2.7)	1 (1.3)
高血圧	2 (2.7)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.0)	6 (8.0)
HLGT: 気管支障害（新生物を除く）	2 (2.7)	1 (1.3)
HLT: 気管支痙攣および閉塞	2 (2.7)	1 (1.3)
喘息	2 (2.7)	1 (1.3)
HLGT: 下気道障害（閉塞および感染を除く）	0	2 (2.7)
HLT: 肺実質障害ＮＥＣ	0	2 (2.7)
間質性肺疾患	0	2 (2.7)
HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 咳嗽および関連症状	1 (1.3)	1 (1.3)
咳嗽	1 (1.3)	1 (1.3)
HLGT: 気道徴候および症状	3 (4.0)	1 (1.3)
HLT: 上気道徴候および症状	3 (4.0)	1 (1.3)
口腔咽頭不快感	1 (1.3)	0
口腔咽頭痛	1 (1.3)	1 (1.3)
鼻漏	1 (1.3)	0
HLGT: 上気道障害（感染を除く）	2 (2.7)	2 (2.7)
HLT: 鼻閉および炎症	2 (2.7)	2 (2.7)
アレルギー性鼻炎	2 (2.7)	2 (2.7)
胃腸障害	5 (6.7)	6 (8.0)
HLGT: 歯牙および歯肉の状態	0	1 (1.3)
HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症	0	1 (1.3)
齲歯	0	1 (1.3)
HLGT: 消化管の状態ＮＥＣ	1 (1.3)	0
HLT: 消化管障害ＮＥＣ	1 (1.3)	0
食中毒	1 (1.3)	0
HLGT: 消化管炎症性疾患	2 (2.7)	0
HLT: 結腸炎（感染性を除く）	1 (1.3)	0
炎症性腸疾患	1 (1.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ	1 (1.3)	0
腸間膜炎	1 (1.3)	0
HLGT: 消化管運動および排泄障害	1 (1.3)	2 (2.7)
HLT: 下痢（感染性を除く）	1 (1.3)	1 (1.3)
下痢	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ	0	1 (1.3)
便秘	0	1 (1.3)
HLGT: 消化管徴候および症状	0	3 (4.0)
HLT: 消化不良徴候および症状	0	2 (2.7)
消化不良	0	2 (2.7)
HLT: 悪心および嘔吐症状	0	1 (1.3)
悪心	0	1 (1.3)
HLGT: 消化管潰瘍および穿孔	2 (2.7)	0
HLT: 十二指腸潰瘍および穿孔	1 (1.3)	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (1.3)	0
HLT: 胃潰瘍と穿孔	1 (1.3)	0
びらん性胃炎	1 (1.3)	0
肝胆道系障害	1 (1.3)	0
HLGT: 胆嚢障害	1 (1.3)	0
HLT: 胆嚢炎および胆石症	1 (1.3)	0
胆嚢炎	1 (1.3)	0
胆石症	1 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (17.3)	15 (20.0)
HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 蕁麻疹	1 (1.3)	1 (1.3)
蕁麻疹	1 (1.3)	1 (1.3)
HLGT: 表皮および皮膚異常	11 (14.7)	12 (16.0)
HLT: 皮膚および表皮の状態ＮＥＣ	0	1 (1.3)
皮膚乾燥	0	1 (1.3)
HLT: 皮膚炎および湿疹	9 (12.0)	7 (9.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.3)	0
接触皮膚炎	0	1 (1.3)
湿疹	0	3 (4.0)
神経皮膚炎	7 (9.3)	2 (2.7)
脂漏性皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: そう痒症ＮＥＣ	0	2 (2.7)
そう痒症	0	1 (1.3)
アレルギー性そう痒症	0	1 (1.3)
HLT: 乾癬状態	1 (1.3)	0
乾癬	1 (1.3)	0
HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ	1 (1.3)	2 (2.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
発疹	1 (1.3)	0
丘疹性皮疹	0	1 (1.3)
そう痒性皮疹	0	1 (1.3)
HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ	1 (1.3)	0
HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成	1 (1.3)	0
皮膚潰瘍	1 (1.3)	0
HLGT: 皮膚付属器状態	0	3 (4.0)
HLT: ざ瘡	0	2 (2.7)
ざ瘡	0	2 (2.7)
HLT: 脱毛症	0	1 (1.3)
びまん性脱毛症	0	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.3)	8 (10.7)
HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く）	0	2 (2.7)
HLT: 骨関連徴候および症状	0	1 (1.3)
骨痛	0	1 (1.3)
HLT: 代謝性骨障害	0	1 (1.3)
骨粗鬆症	0	1 (1.3)
HLGT: 関節障害	0	1 (1.3)
HLT: 骨関節症	0	1 (1.3)
変形性脊椎症	0	1 (1.3)
HLGT: 筋障害	0	1 (1.3)
HLT: 筋肉痛	0	1 (1.3)
筋肉痛	0	1 (1.3)
HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む）	0	1 (1.3)
HLT: 脊椎および頚部変形	0	1 (1.3)
脊椎後方すべり症	0	1 (1.3)
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	3 (4.0)	3 (4.0)
HLT: 筋骨格系および結合組織の状態ＮＥＣ	1 (1.3)	0
筋拘縮	1 (1.3)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (1.3)	3 (4.0)
背部痛	1 (1.3)	1 (1.3)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.3)
頚部痛	0	1 (1.3)
HLT: 軟部組織障害ＮＥＣ	1 (1.3)	0
肢径部腫瘤	1 (1.3)	0
HLGT: 滑膜および滑液包障害	0	1 (1.3)
HLT: 滑膜障害	0	1 (1.3)
滑液嚢腫	0	1 (1.3)
HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 腱障害	1 (1.3)	1 (1.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
腱鞘炎	1 (1.3)	1 (1.3)
腎および尿路障害	0	1 (1.3)
HLGT: 尿石症	0	1 (1.3)
HLT: 尿路結石（腎結石を除く）	0	1 (1.3)
尿管結石症	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	2 (2.7)	1 (1.3)
HLGT: 月経周期および子宮出血障害	0	1 (1.3)
HLT: 月経および子宮出血ＮＥＣ	0	1 (1.3)
月経困難症	0	1 (1.3)
HLGT: 卵巣および卵管障害	1 (1.3)	0
HLT: 卵巣および卵管嚢胞および新生物	1 (1.3)	0
多嚢胞性卵巣	1 (1.3)	0
HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く）	1 (1.3)	0
HLT: 前立腺新生物および肥大症	1 (1.3)	0
良性前立腺肥大症	1 (1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (9.3)	6 (8.0)
HLGT: 投与部位反応	5 (6.7)	5 (6.7)
HLT: 投与部位反応ＮＥＣ	0	1 (1.3)
穿刺部位出血	0	1 (1.3)
HLT: 注射部位反応	5 (6.7)	4 (5.3)
注射部位紅斑	0	1 (1.3)
注射部位疼痛	3 (4.0)	0
注射部位そう痒感	1 (1.3)	0
注射部位反応	1 (1.3)	3 (4.0)
注射部位腫脹	1 (1.3)	0
HLGT: 体温異常	2 (2.7)	0
HLT: 発熱異常	2 (2.7)	0
発熱	2 (2.7)	0
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	2 (2.7)	1 (1.3)
HLT: 無力症	1 (1.3)	1 (1.3)
無力症	0	1 (1.3)
疲労	1 (1.3)	0
HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ	1 (1.3)	0
胸部不快感	1 (1.3)	0
臨床検査	5 (6.7)	5 (6.7)
HLGT: 心血管系検査（酵素検査を除く）	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: ＥＣＧ検査	0	1 (1.3)
心電図ＳＴ部分下降	0	1 (1.3)
HLT: 血管検査ＮＥＣ（血圧測定を含む）	1 (1.3)	0
血圧上昇	1 (1.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
HLGT: 酵素検査ＮＥＣ	0	3 (4.0)
HLT: 骨格筋および心筋検査	0	3 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (4.0)
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 凝固および出血検査	1 (1.3)	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (1.3)	0
HLT: 血液学的検査ＮＥＣ	0	1 (1.3)
血沈亢進	0	1 (1.3)
HLGT: 肝胆道系検査	2 (2.7)	0
HLT: 肝機能検査	2 (2.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0
HLGT: 代謝、栄養学的および血液ガス検査	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 代謝検査ＮＥＣ	1 (1.3)	1 (1.3)
血中尿酸増加	1 (1.3)	1 (1.3)
HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項	0	1 (1.3)
HLT: 身体的診察法および器官系の状態	0	1 (1.3)
体温上昇	0	1 (1.3)
HLGT: 蛋白および化学的検査ＮＥＣ	0	1 (1.3)
HLT: 蛋白分析ＮＥＣ	0	1 (1.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.3)
HLGT: 腎尿路系検査および尿検査	1 (1.3)	0
HLT: 腎機能検査	1 (1.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.7)	9 (12.0)
HLGT: 骨および関節損傷	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 四肢骨折および脱臼	1 (1.3)	1 (1.3)
下肢骨折	0	1 (1.3)
手首関節骨折	1 (1.3)	0
HLGT: 曝露、化学的損傷および中毒	1 (1.3)	0
HLT: 中毒および毒性	1 (1.3)	0
アルコール中毒	1 (1.3)	0
HLGT: 損傷ＮＥＣ	2 (2.7)	2 (2.7)
HLT: 筋、腱および靭帯損傷	0	1 (1.3)
腱断裂	0	1 (1.3)
HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ	2 (2.7)	0
節足動物咬傷	1 (1.3)	0
転倒	1 (1.3)	0
HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ	0	1 (1.3)
四肢損傷	0	1 (1.3)
HLGT: 投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題	2 (2.7)	5 (6.7)

PRIMARY SYSTEM ORDER CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
HLT: 製品使用過誤および問題	2 (2.7)	5 (6.7)
偶発的過量投与	2 (2.7)	5 (6.7)
HLGT: 処置による損傷および合併症ＮＥＣ	0	1 (1.3)
HLT: 部位不明の処置合併症	0	1 (1.3)
処置後不快感	0	1 (1.3)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE during the entire TEAE period
Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_hlgt_16459_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_hlgt_16459_s_t_teae_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

表 4 - 因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC、HLGT、HLT、PT 別）
- 安全性解析対象集団（EFC16459 試験）

PRIMARY SYSTEM ORDER CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
Any event	10 (13.3)	11 (14.7)
感染症および寄生虫症	2 (2.7)	2 (2.7)
HLGT: 詳細不明な感染体による感染症	2 (2.7)	2 (2.7)
HLT: 眼部および眼瞼感染	0	1 (1.3)
結膜炎	0	1 (1.3)
HLT: 敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌血症ＮＥＣ	1 (1.3)	0
敗血症	1 (1.3)	0
HLT: 皮膚組織および軟部組織感染	1 (1.3)	0
感染性皮膚炎	1 (1.3)	0
HLT: 上気道感染	0	1 (1.3)
咽頭炎	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	0	1 (1.3)
HLGT: 蛋白およびアミノ酸代謝障害ＮＥＣ	0	1 (1.3)
HLT: アミノ酸代謝障害ＮＥＣ	0	1 (1.3)
高ホモシステイン血症	0	1 (1.3)
精神障害	1 (1.3)	0
HLGT: 適応障害（亜型を含む）	1 (1.3)	0
HLT: 適応障害	1 (1.3)	0
不安を伴う適応障害	1 (1.3)	0
神経系障害	0	2 (2.7)
HLGT: 頭痛	0	1 (1.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	0	1 (1.3)
頭痛	0	1 (1.3)
HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ	0	1 (1.3)
HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ	0	1 (1.3)
失神寸前の状態	0	1 (1.3)
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)
HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症	0	1 (1.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.3)
HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状	1 (1.3)	0
眼そう痒症	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	0
HLGT: 気道徴候および症状	1 (1.3)	0
HLT: 上気道徴候および症状	1 (1.3)	0
口腔咽頭不快感	1 (1.3)	0
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.3)
HLGT: 消化管炎症性疾患	1 (1.3)	0
HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ	1 (1.3)	0
腸間膜炎	1 (1.3)	0
HLGT: 消化管徴候および症状	0	1 (1.3)
HLT: 悪心および嘔吐症状	0	1 (1.3)
悪心	0	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.3)	2 (2.7)
HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 蕁麻疹	1 (1.3)	1 (1.3)
蕁麻疹	1 (1.3)	1 (1.3)
HLGT: 表皮および皮膚異常	3 (4.0)	1 (1.3)
HLT: 皮膚炎および湿疹	3 (4.0)	1 (1.3)
神経皮膚炎	3 (4.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0
HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ	1 (1.3)	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	1 (1.3)	0
背部痛	1 (1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.0)	5 (6.7)
HLGT: 投与部位反応	5 (6.7)	4 (5.3)
HLT: 注射部位反応	5 (6.7)	4 (5.3)
注射部位紅斑	0	1 (1.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS HLGT: High Level Group Term HLT: High Level Term Preferred Term n (%)	Placebo (N=75)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=75)
注射部位疼痛	3 (4.0)	0
注射部位そう痒感	1 (1.3)	0
注射部位反応	1 (1.3)	3 (4.0)
注射部位腫脹	1 (1.3)	0
HLGT: 体温異常	1 (1.3)	0
HLT: 発熱異常	1 (1.3)	0
発熱	1 (1.3)	0
HLGT: 全身障害ＮＥＣ	1 (1.3)	1 (1.3)
HLT: 無力症	0	1 (1.3)
無力症	0	1 (1.3)
HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ	1 (1.3)	0
胸部不快感	1 (1.3)	0
臨床検査	1 (1.3)	0
HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む）	1 (1.3)	0
HLT: 凝固および出血検査	1 (1.3)	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (1.3)	0

IMP: Investigational Medicinal Product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE during the entire TEAE period
Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_01_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_hlgt_16459_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_hlgt_16459_s_t_relae_j_i.rtf (10MAR2022 0:25)

2.1.4 個別症例の詳細

治験中に死亡例の報告はなかった。SAE について、個別事象の詳細を Module 5.3.5.1 EFC16459 [Section 8.3.3]に示す。

2.2 EFC16460 試験：結節性痒疹患者を対象とした第 3 相試験（Primary analysis CSR、海外試験／参考資料）

Module 5.3.5.1 [EFC16460]

2.2.1 概要

治験の標題：

A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable (LIBERTY-PN PRIME2)

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結節性痒疹患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験（LIBERTY-PN PRIME2）

治験実施計画書番号：EFC16460

治験のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

本治験は 57 施設（1 名以上スクリーニングした施設）、世界 11 か国・地域（カナダ、チリ、フランス、ハンガリー、イタリア、ポルトガル、韓国、スペイン、台湾、英国、米国）で実施した。57 施設のうち 55 施設は 1 名以上をランダム化した。

公表文献：

該当無し

治験期間：

治験開始日：2020 年 1 月 16 日（最初の被験者の組入れ日）

一次完了日：2021 年 8 月 30 日（最後の被験者の投与終了来院日）

本主要報告書（Primary analysis CSR）は、2021 年 9 月 27 日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

本治験の実施根拠：

結節性痒疹（PN）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。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患負荷の主な要因である。複数の治療を行っているにもかかわらず、多くの患者がコントロール不良の PN に苦しんでいる。さらに、全身性コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、サリドマイドなどの治療薬の多くは、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。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（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、2 型炎症を背景とする複数の疾患に対して臨床的有効性を示した。2 型サイトカインは、全ての PN 型に

ある程度関与することが示唆されている。また、デュピルマブは感覚後根神経節のレベルで、インターロイキン（IL）-4 及び IL-13 受容体複合体に共通に存在する IL-4 受容体 α サブユニットの下流の活性を阻害することで、そう痒に対して根本的な役割を果たすと推測される。本 EFC16460 試験（LIBERTY-PN PRIME2）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 患者を対象にデュピルマブの有効性及び安全性を評価することを目的として、計画され、実施された。

目的及び評価項目：

本治験の目的及び評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• 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の有効性を検証する。	• ベースラインから Week 12 までに worst-itch numeric rating scale（WI-NRS）が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合

目的	評価項目
副次	
• 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、その他のそう痒評価項目に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• 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（重要な副次有効性評価項目） • 24 週間の治験薬投与期間中に WI-NRS がベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合を指標とした、そう痒に対する効果発現までの時間 • ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化量 • ベースラインから Week 12 までの WI-NRS の変化量 • ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 12 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 4 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 2 までの WI-NRS の変化率 • ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の経時的な変化率 • Week 4 の WI-NRS が 4 点以上減少した被験者の割合 • Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上減少した被験者の経時的な割合 • WI-NRS のベースラインから Week 12 までの変化量における治療効果の発現（毎日の WI-NRS 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）

目的	評価項目
• PN 皮膚病変に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• Week 24 で PN-Stage に関する医師による全般評価（IGA PN-S）スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合（重要な副次有効性評価項目） • Week 12 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 8 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 4 の 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 までの IGA PN-S スコアの変化量 • ベースラインから Week 12 までの IGA PN-S スコアの変化量 • ベースラインから Week 8 までの IGA PN-S スコアの変化量 • ベースラインから Week 4 までの IGA PN-S スコアの変化量 • Week 24 で PN-Activity に関する医師による全般評価（IGA PN-A）スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 12 の IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 8 の IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 • Week 4 の IGA PN-A スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合
• 同一の PN 患者のそう痒及び皮膚病変に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• 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（米国及び米国参照国のみの重要な副次有効性評価項目）[a]
• 健康関連の生活の質（HRQoL）の改善を検証する。	• 皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）により評価したベースラインから Week 24 までの HRQoL の変化量 • DLQI により評価したベースラインから Week 12 までの HRQoL の変化量

目的	評価項目
• 安全性アウトカム測定項目を評価する。	• ベースラインから Week 24 までに、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）又は重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者の割合
• デュピルマブの免疫原性を評価する。	• 治験薬投与下で発現した、デュピルマブに対する抗薬物抗体（ADA）の経時的な発現頻度

a 米国食品医薬品局の要請に従い、重要な副次的評価項目として本複合評価項目を追加し、統計解析計画書に含めた。全ての評価項目を網羅するため、本表に示した。

治験方法：

本治験は、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 PN 患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する、第 3 相、多施設共同、24 週間投与、並行群間、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。本治験では、デュピルマブのそう痒改善効果に加え、デュピルマブの PN 病変に対する効果、HRQoL、不安及び抑うつ、皮膚疼痛及び睡眠の質、並びに全般的健康状態に対する効果を評価した。

EFC16460 試験は、世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックの中で実施された。しかし、本パンデミックによる本治験への影響は限定的なものであった。

被験者数（計画及び解析）：

計画では、約 150 名の被験者をデュピルマブ 300 mg 隔週 1 回（q2w）又は対応するプラセボのいずれかに 1：1 の割り付け比でランダム化し、各投与群に約 75 名をランダムに割り当てることとした。各解析対象集団の実際の被験者数は、以下のとおりである。

- ランダム化された集団：160 名（デュピルマブ群：78 名、プラセボ群：82 名）
- 有効性解析対象集団（intent-to-treat［ITT］）：160 名（デュピルマブ群：78 名、プラセボ群：82 名）
- 安全性解析対象集団：159 名（デュピルマブ群：77 名、プラセボ群：82 名）
- 薬物動態（PK）解析対象集団：76 名（デュピルマブ群：76 名、プラセボ群：0 名）
- ADA 解析対象集団：155 名（デュピルマブ群：75 名、プラセボ群：80 名）

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験には、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 と診断された成人患者を組み入れた。選択基準のとおり、組み入れる全ての被験者は、Day 1 前の 7 日間における WI-NRS スコアの平均値が 7 以上で、スクリーニング来院時及び Day 1 に両脚、両腕又は体幹に最低 20 か所の PN 病変を有し、過去に 2 週間の medium から superpotent の外用ステロイド薬（TCS）の投与を受けたが奏効しなかった又は TCS が医学的に推奨されない者とした。除外基準のとおり、薬剤

使用又は医学的状態（ニューロパチーなど）に続発した PN を有する者、並びに PN 及び軽症のアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患がある者は本治験から除外した。

治験治療、用量、投与方法、及びバッチ番号：

治験薬：

デュピルマブ

- 用法・用量：Day 1 に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg q2w 投与
- 投与経路：皮下投与
- バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

対応するプラセボ

- 用法・用量：Day 1 に初回用量（2 回注射）投与後、q2w で 1 回注射
- 投与経路：皮下投与
- バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]

治験薬以外の薬剤：

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 又は外用カルシニューリン阻害薬（TCI）を安定的に使用していた被験者は、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 の塗布を中止することができ、病変が持続している部位への塗布は継続できることとした。スクリーニング来院時に 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。スクリーニングから Week 24 まで使用中止は許容されなかった。治験期間中、被験者は救済治療として high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI を必要に応じ使用できることとした。

治験期間：

- スクリーニング期間（2～4 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（24 週間）
- 後観察期間（12 週間）

統計手法：

有効性評価項目の主要な解析は ITT 集団（治験薬の使用の有無にかかわらず、ランダム化された全ての被験者と定義し、ランダム化された投与群に基づき解析を実施）を対象に実施した。二値変数の主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析には、層別因子（アトピーの既往、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］）、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無

で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。最初の WI-NRS 改善までの時間は、投与群、層別因子、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。連続変数の副次有効性評価項目は、投与群、層別因子、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共分散分析モデルを用いて解析した。本治験では、主要評価項目、重要な副次有効性評価項目、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。

全ての安全性解析は、安全性解析対象集団（治験薬投与を 1 回以上受けた全ての被験者と定義し、実際に投与を受けた投与群に基づき解析を実施）を対象に記述的に要約した。

結果の概要及び結論：

人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性：

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で均衡していた。ランダム化された被験者の平均年齢は 48.8 歳（範囲：18～80 歳）、64.4%は女性で、60.0%は白人であった。全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、WI-NRS スコアの平均値（標準偏差）は 8.5（1.0）であった。ランダム化された全ての被験者はベースライン時の IGA PN-S スコアが 3（中等度）以上であり、IGA PN-S スコアが 4（重度）の被験者は 38.4%であった。

治験薬への曝露：

曝露期間は正確な最終投与日に基づき算出した。治験薬の曝露期間の平均値（標準偏差）は、デュピルマブ群で 165.9（19.8）日、プラセボ群で 143.0（45.0）日であった。デュピルマブ群の被験者のほとんど（75/77 名［97.4%］）は 24 週間投与の全期間を完了した。このうち 9 名は治験薬への曝露期間が 20 週間超 24 週間以下であり、66 名は治験薬への曝露期間が 24 週間を超えていた。24 週間を超えて治験薬へ曝露した被験者の割合は、デュピルマブ群（85.7%［66 名］）の方がプラセボ群（61.0%［50 名］）よりも高く、これはプラセボ群で治験薬投与を早期中止した被験者の割合が高かったことと一致していた。

有効性の結果：

本治験では、主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目で統計的有意差が認められた。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 12 でデュピルマブ群 37.2%及びプラセボ群 22.0%（$p = 0.0216$）（以下同順）、Week 24 でそれぞれ 57.7%及び 19.5%（$p < 0.0001$）であり、そう痒のコントロールにおいてデュピルマブはプラセボに対して統計的に有意な改善を示した。さらに、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はそれぞれ 44.9%及び 15.9%であり、PN 病変においてデュピルマブはプラセボに対して統計的に有意な減少を示した（$p < 0.0001$）。また、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（米国及び米国参照国のみに適用した階層検定手順で 3 番目の重要な副次有効性評価項目）はそれぞれ 32.1%及び 8.5%であり、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で好ましい統計的有意差が認められた（$p = 0.0001$）。デュピルマ

ブ投与は被験者のアトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）にかかわりなく有用であった。その他の解析結果は主要解析の結果と同様であった。
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投与の有益な効果は、Week 4 という早期にプラセボとの名目上有意な差として発現し、以降、24 週間の治験薬投与期間を通して差が拡大し続けた。そう痒及び皮膚病変のレスポンダー解析でも、デュピルマブ投与による経時的な改善の持続が見られ、Week 24 で治療効果が最大となった。
主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の結果は多重性を調整したその他の有効性評価項目により更に裏付けられており、Week 24 の生活の質（DLQI）及び PN 関連症状（皮膚疼痛数値評価スケール［NRS］）においてデュピルマブ群に好ましい統計的に有意な改善が示された。階層検定手順は、最後から 2 番目の評価項目である睡眠 NRS のベースラインから Week 24 までの変化量で終了した。
病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）合計スコアのベースラインから Week 24 までの変化量において、デュピルマブはプラセボに対して名目上の有意性を示した。
24 週間の治験薬投与期間中に PN の増悪又は耐え難い症状のために併用禁止薬／療法又は救済治療を使用した被験者の割合は、デュピルマブ群（11/78 名［14.1%］）の方がプラセボ群（26/82 名［31.7%］）に比べて低かった。

安全性の結果：

デュピルマブの忍容性は良好であり、本治験に参加した PN 患者においてデュピルマブの安全性プロファイルは望ましいものであった。
全体として、1 件以上の TEAE はデュピルマブ群で 44 名（57.1%）及びプラセボ群で 42 名（51.2%）に認められた。
治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ群で 2 名（2.6%）及びプラセボ群で 4 名（4.9%）に報告された。これらの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。治験期間中に死亡した被験者はいなかった。
TEAE により治験薬投与を中止した被験者はプラセボ群で 1 名（1.2%）のみであった。
特に注目すべき有害事象は、全身性過敏反応がデュピルマブ群で 1 名（1.3%）及びプラセボ群で 1 名（1.2%）に認められた。治験期間中に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、重大なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、妊娠、又は治験薬若しく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。
結膜炎の TEAE（新たに構築した MedDRA 検索式の広域）は、デュピルマブ群で 5 名（6.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれも重篤又は重度ではなく治験薬投与中止に至るものではなかった。
注射部位反応（高位用語）の発現割合はデュピルマブ群（2 名［2.6%］）の方がプラセボ群（4 名［4.9%］）に比べて低かった。重症度はいずれも軽度であった。重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。

皮膚感染（ヘルペス感染を除く）はデュピルマブ群で 4 名（5.2%）、プラセボ群で 7 名（8.5%）に認められた。いずれの事象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。
ヘルペスウイルス感染はデュピルマブ群で 5 名（6.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの事象も重篤又は重度ではなく治験薬投与中止に至るものではなかった。
全体として、臨床検査項目、バイタルサイン、及び心電図検査項目のいずれについても、投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

薬物動態の結果：

デュピルマブ 300 mg の q2w 投与後、血清中の機能性デュピルマブの平均トラフ濃度は経時的に上昇した。Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した（平均濃度 68.6 mg/L）。

免疫原性の結果：

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群で 4 名（5.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。全ての ADA 陽性反応は低抗体価（1,000 未満）であり、持続性反応は認められなかった。中和抗体陽性の被験者はいなかった。全体として、ADA 陽性反応が認められた被験者の割合は低く、ADA の潜在的な影響について意味のある結論を導き出すことはできなかった。

結論：

以上の結果から、デュピルマブはそう痒の程度、皮膚病変の範囲と重症度、その他の症状、生活の質の低下を含む PN 疾患のあらゆる側面の負荷を軽減する意義のある有効性を示した。Week 24 での検討した部分集団別のデュピルマブ投与による治療効果はいずれも、PN の全体集団で認められた効果と概して同程度であった。デュピルマブ投与により、救済治療を必要とした被験者の割合は著明に低下した。さらに、本治験集団において、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望ましいものであった。

報告書の日付及び版数：

2022 年 2 月 24 日　第 1 版

2.2.2　有害事象

治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.2]に示す。