サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 110

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **7**

略号と用語の定義 **9**

1　　製品開発の根拠 **12**

1.1　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果 12

1.2　背景及び根拠 13

1.2.1　CSU の疾患背景 13

1.2.1.1　CSU の臨床徴候・症状 14

1.2.1.2　CSU の治療ガイドライン及びアンメットメディカルニーズ 14

1.2.1.3　CSU の病態生理及びデュピルマブの作用機序 15

1.2.1.4　臨床開発計画 17

1.2.2　規制当局との対面助言等の経緯 19

2　　生物薬剤学に関する概括評価 **20**

3　　臨床薬理に関する概括評価 **21**

3.1　薬物動態 21

3.2　薬力学 21

3.3　薬物動態／薬力学の関係 22

3.4　免疫原性 22

3.5　薬物動態、薬力学、免疫原性及び用量選択に関する結論 22

4　　有効性の概括評価 **24**

4.1　緒言 24

4.2 試験デザイン及び方法 24
4.2.1 試験対象集団の選定 24
4.2.2 治験薬の用法・用量 25
4.2.3 治験薬投与期間 25
4.2.4 対照群及び上乗せ治療薬の選択 26
4.2.5 有効性評価及びパラメータ 26
4.2.6 統計的考察 27
4.2.7 多重性の調整 29
4.2.8 有効性の併合解析 29
4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性 30
4.4 有効性の結果 30
4.4.1 試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性 31
4.4.2 有効性に関する重要な結果の要約 40
4.4.3 有効性の評価項目 44
4.4.3.1 デュピルマブによる ISS7 の改善 44
4.4.3.2 デュピルマブによる総合的な CSU の疾患活動性の改善 49
4.4.3.3 デュピルマブによる膨疹数の減少 54
4.4.3.4 デュピルマブによる UCT の改善 59
4.4.4 デュピルマブによる CSU 患者の QoL の改善 61
4.4.4.1 DLQI 61
4.4.4.2 CU-Q2oL 62
4.4.4.3 EQ-VAS 62
4.4.5 救済治療薬の使用 63
4.4.5.1 救済治療薬としての抗ヒスタミン薬の使用 63
4.4.5.2 ステロイド薬の使用 63
4.4.6 思春期及び児童の患者（6 歳以上 18 歳未満）の有効性データ 63
4.5 交互作用効果 64
4.5.1 薬剤－人口統計学及び薬剤－疾患 64
4.5.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 68
4.6 用量／用法／投与期間と有効性の関係 68
4.7 有効性に関する考察及び結論 69

5 安全性の概括評価 71

5.1 緒言 71

5.2 試験対象集団の定義 71

5.3 安全性評価計画 72

5.4 試験における曝露状況 73

5.5 併合安全性解析対象集団における有害事象 73

5.5.1 治験薬投与下に発現した有害事象の概要 73

5.5.2 比較的よく見られる有害事象 74

5.5.3 因果関係別の TEAE 77

5.5.4 重症度別の TEAE 77

5.6 死亡 78

5.7 重篤な有害事象 78

5.8 治験薬投与中止に至った有害事象 79

5.9 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ 80

5.10 デュピルマブと関連性のある有害事象 82

5.11 進行中の試験から得られた SUSAR 及び死亡 85

5.12 臨床検査値 85

5.12.1 血液学的検査 85

5.12.2 血液生化学検査 85

5.13 その他の安全性に関する観察項目 86

5.14 薬物相互作用 86

5.14.1 薬物－人口統計学的相互作用及び薬物－疾患相互作用 86

5.14.1.1 内因性要因 86

5.14.1.2 外因性要因 87

5.14.2 有害事象－抗薬物（デュピルマブ）抗体の相互作用 87

5.15 過量投与 87

5.16 依存症又は薬物乱用 87

5.17 反跳現象 88

5.18 市販後の使用経験 88

5.19 安全性に関する考察及び結論 88

6 用法・用量を支持する根拠 91

6.1 用量選択のための臨床薬理の概要 91

6.1.1 成人の CSU 患者 91

6.1.2 12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 患者 92

6.1.2.1 薬物動態に基づく根拠 94

6.1.2.2 薬物動態／薬力学に基づく根拠 99

6.1.2.3 安全性 100

7 ベネフィットとリスクに関する結論 101

7.1 治療の背景 101

7.1.1 疾患又は症状 101

7.1.2 現行の治療 101

7.2 ベネフィット 102

7.3 リスク 103

7.4 ベネフィット・リスク評価 104

8 参考文献 106

表　目　次

表 1 - 本承認申請資料に含まれる CSU 患者を対象とした第 3 相試験の概要 18

表 2 - 階層的検定手順 - EFC16461 Study A 及び Study B 29

表 3 - Demographics and participant characteristics at baseline – Safety population from EFC16461 Study A, EFC16761 Study B and the pooled safety population 32

表 4 - Disease characteristics at baseline - Safety populations from EFC16461 Study A, EFC16461 Study B and the pooled safety population 37

表 5 - Summary of the primary and secondary endpoints according to the Study A hierarchical testing procedure – ITT population – EFC16461 Study A and Study B 41

表 6 - Summary of region - ITT24 and ITT populations 66

表 7 - Data pool for integrated summary of safety 72

表 8 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 74

表 9 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any treatment group with risk differences and hazard ratios (95% CI) by Primary SOC and PT - Pooled safety population..... 75

表 10 - Number (%) of participants with treatment-emergent SAE(s) by Primary SOC and PT - Pooled safety population 78

表 11 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation by Primary SOC and PT - Pooled safety population 79

表 12 - Number (%) of participants with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Pooled safety population 81

表 13 - Model-predicted and observed steady state exposure of dupilumab in patients with CSU and AD . 95

図　目　次

図 1 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A 44

図 2 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B 45

図 3 - Cumulative probability function of change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 47

図 4 - Cumulative probability function of change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 48

図 5 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A 50

図 6 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B 51

図 7 - Cumulative probability function of change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 53

図 8 - Cumulative probability function of change from baseline in UAS7 at Week 24 – ITT population – EFC16461 Study B 54

図 9 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population - EFC16461 Study A 55

図 10 - Mean change from baseline in HSS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population - EFC16461 Study B 56

図 11 - Cumulative probability function of change from baseline in HSS7 at Week 24 - ITT population - EFC16461 Study A 58

図 12 - Cumulative probability function of change from baseline in HSS7 at Week 24 - ITT population - EFC16461 Study B 59

図 13 - Plot of mean change from baseline in UCT over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A 60

図 14 - Plot of mean change from baseline in UCT over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B 61

図 15 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by region - ITT24 population (Left) and ITT population (Right) 67

図 16 - Forest plot of relative risk (95% CI) of TEAE(s) with PT ≥2% in dupilumab group and difference ≥1% versus placebo group - Pooled safety population 84

図 17 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by age, treatment and body weight groups in patients with CSU 96

図 18 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by age, treatment and body weight groups in patients with CSU 97

図 19 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by treatment and body weight groups in patients with CSU or AD 98

図 20 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by treatment and body weight groups in patients with CSU or AD 99

略号と用語の定義

AAS7:	Angioedema Activity Score over 7 days／7 日間の血管性浮腫活動性スコア
AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
ASSURE-CSU:	ASSessment of the Economic and Humanistic Burden of Chronic Spontaneous/Idiopathic URticaria patiEnts
BMI:	body mass index／体格指数
Ca5:	complement component 5a
CCL24:	chemokine (C-C motif) ligand 24／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 24
CCL26:	chemokine (C-C motif) ligand 26／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 26
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
CIU:	chronic idiopathic urticaria／特発性の慢性蕁麻疹
$C_{max,ss}$:	maximum concentration at steady state／定常状態における最高濃度
CMQ:	custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
CMT:	clinically meaningful threshold／臨床的に意味のある閾値
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
CSU:	chronic spontaneous urticaria／特発性の慢性蕁麻疹
$C_{trough,ss}$:	trough concentration at steady state／定常状態におけるトラフ濃度
CU-Q2oL:	Chronic Urticaria Quality of Life questionnaire／慢性蕁麻疹の生活の質に関する質問票
DLQI:	Dermatology Life Quality Index
EC:	European Community
ECG:	electrocardiogram／心電図
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
EQ-VAS:	EuroQol visual analogue scale／欧州 QOL ワーキンググループのビジュアルアナログスケール
E-R:	exposure-response／曝露－反応
FcεRI:	Fc epsilon receptor I／高親和性 IgE 受容体
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
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
HSS7:	Hives Severity Score over 7 days／7 日間の膨疹重症度スコア
ICH:	International Conference for Harmonisation／医薬品規制調和国際会議
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IgM:	immunoglobulin M／免疫グロブリン M
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
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サブユニット
INN:	International Nonproprietary Name／国際一般名
ISS:	itch severity score／そう痒重症度スコア
ISS7:	Itch Severity Score over 7 days／7 日間のそう痒重症度スコア
ITT:	intent-to-treat
JAN:	Japanese Accepted Name／医薬品一般的名称
LLT:	lowest level term／下層語
MAP:	maximum a posteriori
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MID:	minimal important difference／重要な最小変化量
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NRS:	numerical rating scale／数値評価スケール
OCS:	oral corticosteroids／経口ステロイド薬
PCSA:	potentially clinically significant abnormality／臨床的に意義のある可能性のある異常
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PFP:	pre-filled pen／プレフィルドペン
PFS:	pre-filled syringe／プレフィルドシリンジ
PGIC:	Patient Global Impression of Change
PGIS:	Patient Global Impression of Severity
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PMM:	pattern mixture modeling／パターン混合モデル
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
qw:	once weekly／毎週 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SOC:	system organ class／器官別大分類
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
Th2:	type 2 helper T cell／2 型ヘルパーT 細胞

UAS7:	Urticaria Activity Score over 7 days／7 日間の蕁麻疹活動性スコア
UCT:	urticaria control test／蕁麻疹コントロールテスト
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
WOCF:	worst-observation carried forward

1　製品開発の根拠

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 受容体の複合体が共有している IL-4Rα に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。デュピルマブは、I 型受容体を介して IL-4 のシグナル伝達を阻害し、II 型受容体を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。2 型炎症反応に関与する重要なサイトカインである IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害することにより、デュピルマブは 2 型炎症反応を全般的に抑制する。

本承認申請資料は、デュピルマブの CSU の治療に係る適応を裏付けるために、12 歳以上の CSU 患者に対するデュピルマブの安全性及び有効性を示すデータを提示することを目的としている。

1.1　既承認の適応と本申請の予定する効能又は効果

デュピルマブは下記の適応で米国で承認されている。

- 外用薬でコントロール不十分又は外用薬の使用が推奨されない生後 6 か月以上の中等症から重症の AD 患者に対する治療。外用コルチコステロイドの使用の有無を問わず使用できる。
- 好酸球性又は経口コルチコステロイド依存性の 6 歳以上の中等症から重症の喘息患者に対する追加維持療法。
- コントロール不十分な成人 CRSwNP 患者に対する追加維持療法。
- 体重 40 kg 以上の成人及び 12 歳以上の小児の EoE 患者に対する治療。
- 成人 PN 患者に対する治療。

日本では、デュピルマブは 2018 年 1 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」、2019 年 3 月に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」、2020 年 3 月に「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」及び 2023 年 6 月に「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」の効能・効果、並びに 2023 年 9 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」に係る小児用法・用量の追加で承認されている。

本申請は、「既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹」の新たな効能・効果及び用法・用量を追加するものである。

日本では、これまでにデュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）を含有する安全装置（針シールド）付き PFS 製剤及び PFP 製剤並びにデュピルマブ 200 mg（175 mg/mL）を含有する安全装置（針シールド）付き PFS 製剤が承認されている。

1.2 背景及び根拠

1.2.1 CSU の疾患背景

CSU は、学校や職場での生産性など患者の日常生活に大きな影響を与え、患者やその家族、及び医療システムにとって疾病負荷が高い深刻な疾患である(1)(2)(3)。慢性蕁麻疹が著しく悪化した場合、頻回の外来受診、救急外来受診及び入院が必要となる可能性がある(3)(4)。既存の治療法があるにもかかわらず、この深刻な疾患の治療のための新たな治療選択肢の開発に対するアンメットメディカルニーズが存在する(3)(5)。デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することによって、IgE 依存性及び IgE 非依存性の経路を介して作用する CSU に対する新たな治療法を提供できる可能性がある。

CSU は世界的に蔓延している衰弱性皮膚疾患である(6)(7)。メタ解析を用いた最近の系統的レビューによると、慢性蕁麻疹の点有病率は、北米が 0.1%（95% CI : 0.1, 0.1）、欧州が 0.5%（95% CI : 0.2, 1.0）で、アジア諸国が 1.4%（95% CI : 0.5, 2.9）と高いことが報告されている(8)。これより前に Broder らによって実施された診療報酬請求データベースを用いたレトロスペクティブ解析では米国の 11 歳以下の小児の CSU の有病率が 0.14%と推定されていたが(9)、このメタ解析では 15 歳未満の小児の点有病率は約 1.0%と報告されている。2017 年に厚生労働省が実施した患者調査では、日本の蕁麻疹患者数は 249,000 人と報告されている。蕁麻疹患者の約 50%が慢性の蕁麻疹（CSU）と報告されていることから(10)、日本における CSU 有病率は約 0.1%と推計され、これは米国における CSU 有病率と同程度である。電子健康記録を用いた横断的研究では、米国全体の CSU の点有病率は 0.23%（成人 100,000 人当たり CSU 症例が 230 例）と推定されている(11)。CSU は全ての年齢で発症し得るが、その発症率のピークは 20 歳から 40 歳の間にある。15 歳未満の患者では性差がないことが報告されているが(8)、女性は男性よりも頻繁に発症する（症例の約 70%は女性）(12)。罹病期間は一般的には数年であるが、重度の症例ほどより長期になる可能性が高く、抗ヒスタミン薬への抵抗性(13)又は血管性浮腫の併発(3)(14)と関連している。

CSU の診断手法は成人、思春期及び児童の患者で同様である。CSU の診断は詳細な患者病歴（6 週間又はそれ以上の期間にわたる一過性の膨疹、薬剤の使用及び身体的刺激の有無）及び注意深く観察した身体所見（CSU 特有の紅斑、急速に増大して減少する浮腫性の膨疹及び血管性浮腫の有無）に基づく。CSU における蕁麻疹は、膨疹、血管性浮腫又はその両方が起こり得る、他の医学的状態（例えば、アナフィラキシー、自己免疫疾患及び蕁麻疹様血管炎又は遺伝性血管性浮腫を含むブラジキニン媒介性血管性浮腫）とは区別される必要がある(6)。

CSU 患者の約 30%は慢性蕁麻疹のもう一つのサブタイプである刺激誘発型の慢性蕁麻疹も有している(15)。最近実施されたいくつかの研究からは、慢性蕁麻疹と他の 2 型炎症疾患（例えば喘息、AD 及びアレルギー性鼻炎）の間の顕著な合併関係も報告されている(16)(17)。さらに、CSU 患者の最大で 28%は他の自己免疫性疾患（インスリン依存性の糖尿病、関節リウマチ、乾癬、セリアック病、バセドウ病［グレーブス病］、尋常性白斑、悪性貧血及び橋本甲状腺炎）を合併している(18)。慢性蕁麻疹（特発性の慢性蕁麻疹及び刺激誘発型の慢性蕁麻疹、又はその一方）を有する患者の約 30%は少な

くとも一つの精神障害を合併している(19)。最近実施された米国の全国調査では、人口統計学的及び臨床的要因の調整後、CSU 患者群はコントロール群と比較して不安及びうつの頻度が高いことが確認された（不安の頻度：9.6%対 5.7%、p <0.001、うつの頻度：11%対 7.9%、p <0.001）(2)。

1.2.1.1 CSU の臨床徴候・症状

CSU（別名：CIU）は、特定の既知の原因が認められない、6 週間以上持続する自然発生性のそう痒を伴う膨疹（蕁麻疹）及び炎症性皮膚炎を特徴とする疾患であり(6)、患者の約 40%～50%に血管性浮腫（真皮深部及び皮下組織又は粘膜の急速な腫脹）を伴う場合がある。CSU は全ての年齢で発症し得るが、その発症ピークは 20 歳から 40 歳の間にある。CSU の臨床徴候・症状は全年齢にわたって同様である(6)(20)。CSU の病態生理学は全ての年齢層で同じであると考えられているが、CSU の病因は完全には解明されていない(6)(7)(20)。最終的には肥満細胞の活性化及びヒスタミンを含むメディエータの放出が起こる（1.2.1.3 項）。罹病期間は一般的には数年であるが、血管性浮腫や刺激誘発型の蕁麻疹を併発している場合はより長期かつ重度になる可能性が高い(6)(7)。CSU は、睡眠障害や精神疾患を合併することが多く、QoL に大きな悪影響を及ぼす疾患である。また、直接的及び間接的な医療費並びに仕事や私生活でのパフォーマンスの低下という点で、社会にも大きな影響を及ぼす(3)(9)。

1.2.1.2 CSU の治療ガイドライン及びアンメットメディカルニーズ

最新の国際的ガイドライン（ヨーロッパアレルギー学会、世界アレルギー・喘息欧州ネットワーク、欧州皮膚科フォーラム及び世界アレルギー機構の協力で作成された）(6)は、蕁麻疹を有する患者の管理に従事するかかりつけ医及び専門家に向けて、4 ステップの治療アプローチを推奨している。ステップ 1 では、非鎮静性の抗ヒスタミン薬を承認用量で使用する。2～4 週間後も症状が適切にコントロールされない場合はステップ 2 として、抗ヒスタミン薬の用量を 4 倍まで増量する（承認用量外）。それでも症状のコントロールが不十分又は不耐容な場合はステップ 3 として、オマリズマブ（抗 IgE 抗体）を追加する。ステップ 4 では、抗ヒスタミン薬に加えてシクロスポリン A 又はモンテルカスト（ロイコトリエン受容体拮抗薬）を使用する治療選択肢が含まれる。ガイドラインの治療アルゴリズムは成人及び思春期の患者で同じである。米国の治療ガイドラインは国際的ガイドラインと同様の段階的アプローチを推奨しているが、ステップ 1 の後が異なる(7)(21)。ステップ 2 では、非鎮静性の抗ヒスタミン薬の増量に加えて、その他の代替治療選択肢が提示されている。ステップ 3 では、強力な第一世代抗ヒスタミン薬が推奨されている（例：ヒドロキシジン又は Doxepin［INN：Doxepin］）。ステップ 4 では、多数の治療法が推奨されているが、オマリズマブは有効性に関して最も強い科学的エビデンスを有していると報告されている(21)。日本では、CSU の診断及び治療に対して「蕁麻疹診療ガイドライン」が参照されている(22)。日本における CSU の定義及び診断は、米国及び欧州と同様である。また、日本での蕁麻疹の治療は、米国及び欧州で用いられる方法と同様であり、CSU 治療に用いられる薬剤は、ステップ 1 が非鎮静性の抗ヒスタミン薬（承認用量の 2 倍量まで増量）であり、ステップ 2 が H2 拮抗薬又は抗ロイコトリエン薬のステップ 1 への追加、ステップ 3 がステロイド薬、オマリズマブ又はシクロスポリンのステップ 1 又は 2 への追加である(22)。

12歳未満の小児のCSU患者に対する治療アプローチは思春期及び成人のCSU患者と同様であるが、オマリズマブは12歳未満の小児CSU患者の治療には承認されていない(6)(23)(24)。

多くの成人及び小児の患者は初回の抗ヒスタミン薬治療に反応するが、抗ヒスタミン薬を標準用量で投与しても、50%超の患者では症状が持続する(25)(26)。各臨床ガイドラインでは、標準用量の抗ヒスタミン薬による治療で効果不十分な場合、抗ヒスタミン薬を承認用量の最大4倍（日本では承認用量の2倍）まで増量することが推奨されており、治療反応性を改善することが示されている(6)。それでもなお、高用量の抗ヒスタミン薬で治療された患者の25%～70%では症状が持続する(3)(27)(28)。抗ヒスタミン薬を更に高い用量で適応外使用することは、そう痒には効果があっても、蕁麻疹には効果がない可能性があり(29)、社会生活上のストレスやQoLの悪化に繋がり得る(3)。第一世代の抗ヒスタミン薬は神経認知に関する副作用があるため、その使用は避けることが推奨されている(6)。抗ヒスタミン薬で効果不十分な集団に対して、オマリズマブは12歳以上のCSU患者における唯一の承認治療薬であり、その反応率は26%～83%である(13)。したがって、その他の治療選択肢が必要とされている。オマリズマブ投与に対して効果不十分な集団について、シクロスポリンの適応外使用は各臨床ガイドラインで推奨されているが(6)(7)(21)、腎機能障害、高血圧及び悪性腫瘍のリスクの上昇を含む、用量依存的な副作用の高い発現率（5%～50%）を有する(30)。他の治療薬（抗うつ薬：Doxepin［INN：Doxepin］、免疫抑制薬：メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、スルホン：Dapsone［JAN：ジアフェニルスルホン］、Sulphasalazine［JAN：サラゾスルファピリジン］）については、有効性に関するデータがほとんど得られていない(6)(7)。極度の抵抗性を示す症例では、自己免疫性CSUの治療に際し、血漿交換療法により機能性自己抗体を直接減少させることも選択肢の一つである(6)。

国際共同、プロスペクティブ、非介入ASSURE-CSU試験によるリアルワールドエビデンスから、CSUの疾病負荷は大きく、疾患が12か月超持続し、抗ヒスタミン薬の効果が不十分な患者に対するアンメットニーズが高いことが確認されている(5)(31)。ASSURE-CSU試験では、CSU治療にもかかわらず試験参加前の12か月にわたり、患者のほぼ50%は中等症から重症の疾患活動性（UAS7）を有していた。DLQI及びCU-Q2oL質問票スコアの平均値（SD）は、それぞれ9.1（6.62）及び33.6（20.99）であり、QoLへの実質的な影響が示されている(5)(31)。CSU患者は時間の経過とともに自発的に寛解に至ることが知られているが、長期の罹病期間は持続性疾患の予測因子ではある(32)。寛解後であってもCSUの再発は起こり得る(6)。

要約すると、12歳以上のCSU患者の治療において承認されている治療法は、抗ヒスタミン薬以外では、オマリズマブ（抗IgEモノクローナル抗体）一つしかない。オマリズマブは多くのCSU患者に対して有効であるが(33)(34)、IgE依存性とIgE非依存性の経路の両方に影響を及ぼし得るデュピルマブは、抗ヒスタミン薬で効果不十分な患者に対して新たな治療選択肢を提供できる可能性がある。

1.2.1.3 CSUの病態生理及びデュピルマブの作用機序

現在の知見に基づくと、CSUの病因は完全には解明されていないものの、成人、思春期及び児童の患者で同様であると考えられる(6)(7)(20)。全ての年齢層で、肥満細胞及び好塩基球の活性化及び脱顆粒の異常が発症プロセスの中心となっている。ヒスタミン放出を引き起こす皮膚の肥満細胞の脱顆粒

は、感覚神経刺激、血管拡張、並びに好塩基球、好酸球及びT細胞の血管外漏出及び動員など（これらにより集合的に膨疹、そう痒及び血管性浮腫が引き起こされる）、皮膚の変化を生じる際の最初の事象であると考えられる。これらの細胞タイプが少ない正常な皮膚とは異なる(35)。活動性CSU患者の皮膚生検では、肥満細胞からのヒスタミン放出が著明に高いことが認められている(36)。正常な皮膚とは異なり、活動性CSU患者では、血中好塩基球減少症に関連する皮膚への好塩基球の集積が見られる(37)(38)(39)(40)(41)。

CSU患者における肥満細胞及び好塩基球の病理学的活性化は、肥満細胞の非自己免疫性細胞内シグナル伝達阻害及び自己アレルギーや自己免疫抗体などの自己免疫機序の二つの主要なメカニズムを介して生じると考えられている。非自己免疫性プロセスの場合、脾臓チロシンキナーゼのような分子の不適切な活性化又はSrcホモロジー2ドメイン含有イノシトールホスファターゼを含む負の調節因子の阻害により、肥満細胞／好塩基球の自発的な脱顆粒とそれに続くヒスタミン並びにその他のタンパク質及び脂質メディエータの放出が促進される。自己免疫性プロセスでは、IgE媒介（自己アレルギー又は1型自己免疫）及びIgG媒介（自己免疫又は2b型自己免疫）メカニズム間の相互作用が大きな役割を果たす(42)。自己アレルギー患者では、自己抗原（甲状腺ペルオキシダーゼなど）に対する自己反応性IgE分子を介して高親和性IgE受容体（FcεRI）が架橋されることにより、肥満細胞又は好塩基球の脱顆粒が促進される。自己免疫疾患患者の場合、IgG抗FcεRI抗体による隣接するFcεRIの直接的な架橋によって肥満細胞又は好塩基球の活性化が生じ、皮膚ではIgEを介さずに炎症性メディエータが下流に放出される(35)(43)。慢性蕁麻疹患者の約35%～40%は、FcεRIのαサブユニットに対するIgG抗体（IgG抗FcεRIα）を有している(44)。IgG抗体はC5aの生成を介して補体反応を活性化させ、肥満細胞及び好塩基球の活性化を引き起こす(45)。

CSU患者の皮膚生検では、好酸球性Th2免疫病理学が示されている(46)。Th2サイトカインであるIL-4及びIL-13は、IgEへのクラススイッチを促進し、いずれもCSUの病因に関与する肥満細胞、好酸球及び好塩基球に作用する。IL-4及びIL-13は血管系に作用してヒスタミン、血小板活性化因子又はロイコトリエンC4に感作し、肥満細胞を介したアナフィラキシーを増強させる(47)。さらに、IL-4及びそこまで一般的ではないがIL-13は、肥満細胞及び好塩基球でFcεRIαの発現を直接的に増加させ、これらの細胞をアレルゲン誘導性の活性化に対してプライミングさせる可能性がある(48)(49)(50)(51)。非臨床データから、デュピルマブはIL-4を介したB細胞のIgMからIgEへの形質細胞サブクラススイッチの誘導を阻害し、その結果、IgEが低下してFcεRIαの発現が減少することが示唆されている(51)。これらのサイトカイン（IL-4及びIL-13）は、走化性に関与する遺伝子（すなわち、エオタキシンであるCCL24及びCCL26）の発現など、肥満細胞においてIgE依存性及びIgE非依存性の遺伝子群を誘導し得る(51)。また、CSU患者では血清中IL-4濃度が上昇しており(49)、皮膚ではIL-4を発現した細胞が増加しているとの報告がある(46)。IL-4は、後根神経節のIL-4Rαを活性化することで、直接的にそう痒を引き起こす(50)(52)。

非臨床試験により、CSU治療におけるデュピルマブの役割を更に裏付けるエビデンスが提供されており、デュピルマブには上述のようにCSUの病態生理学の中心と考えられる細胞型であるヒト肥満細

胞の機能を阻害する可能性があることが示されている(51)。また、IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を欠損させたマウスでは、肥満細胞の脱顆粒能が低下したことが示されている(53)。

デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4Rα への結合を介した IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害並びに IgE 依存性及び IgE 非依存性の経路を阻害する可能性により、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者に新たな治療法を提供できると考えられる。

1.2.1.4 臨床開発計画

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

デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムの概要

本申請を支持する臨床試験の概要を表 1 に示した。抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者に対するデュピルマブの使用を支持するための日本を含む国際共同第 3 相試験プログラムには、マスタープロトコルの下で実施された EFC16461 Study A 及び Study B が含まれる。EFC16461 Study A は抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない成人、思春期（12 歳以上 18 歳未満）及び児童（6 歳以上 12 歳未満）の CSU 患者を対象に、EFC16461 Study B は抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な成人及び思春期（12 歳以上 18 歳未満）の CSU 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ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、24 週間投与試験としてデザインされた。EFC16461 Study A 及び Study B は、Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として、そう痒の重症度（ISS7 で測定）に対するデュピルマブの効果を評価するためにデザインされた。さらに、EFC16461 Study A 及び Study B では、多数の疾患要素及び活動性に関する測定項目並びに QoL 評価に与える影響も評価した。これらの測定項目は、そう痒と膨疹を組み合わせた重症度（UAS7 で測定）、膨疹の重症度（HSS7 で測定）及び蕁麻疹コントロール（UCT で測定）の評価である。また、患者の HRQoL 及び健康状態も副次評価項目として含まれている。安全性、免疫原性及び PK パラメータも評価した。本 Module には完了した EFC16461 Study A 及び Study B の有効性及び安全性データを含めた。

表 1 - 本承認申請資料に含まれる CSU 患者を対象とした第 3 相試験の概要

試験番号／状況	試験の目的	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			
EFC16461 (CUPID) Study A 完了 5.3.5.1 [EFC16461 Study A]	H1-AH の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない CSU 患者を対象にデュピルマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。 （主要評価項目：Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量、主たる重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコア［患者報告によるそう痒及び膨疹の複合スコア］のベースラインからの変化量）	24 週間／12 週間	ランダム化／治験薬投与：138 名／138 名 （デュピルマブ群：70 名 [a]、プラセボ群：68 名 [a]）
EFC16461 (CUPID) Study B 完了 5.3.5.1 [EFC16461 Study B]	H1-AH の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者を対象にデュピルマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する。 （主要評価項目：Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量、主たる重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコア［患者報告によるそう痒及び膨疹の複合スコア］のベースラインからの変化量）	24 週間／12 週間	ランダム化／治験薬投与：108 名／108 名 （デュピルマブ群：54 名 [a]、プラセボ群：54 名 [a]）

CSU：特発性の慢性蕁麻疹、H1-AH：ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、ISS7：7 日間のそう痒重症度スコア、UAS7：7 日間の蕁麻疹活動性スコア
a 実際に投与された治験薬に対応する投与群に基づく。

被験者の組入れは、EFC16461 Study A では 9 か国（アルゼンチン、カナダ、中国、フランス、ハンガリー、日本、ロシア、スペイン及び米国）で実施され、EFC16461 Study B では EFC16461 Study A と同一の国にドイツ及び英国を加えた 11 か国で実施された。

EFC16461 Study A 及び Study B は、世界的な COVID-19 パンデミック中に実施した試験であった。EFC16461 Study B では、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な患者を対象としており、被験者は適格性基準を満たすためにスクリーニング前にオマリズマブ投与を中止している必要があった。EFC16461 Study B では被験者の組入れが困難であったことから、早期に有効性を確認し、試験の継続又は無益性による試験の中止を可能にする中間解析を導入した（4.2.6 項）。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が電子日誌を通じて収集されたこと、また、被験者への治験薬投与、治験来院の完了及び安全性モニタリングに影響がなかったことから、パンデミックによる治験実施への影響は最小限に抑えられた。

TDU12265（AD［成人］に対する承認申請資料［以下、成人 AD 承認申請資料］参照）で日本人健康被験者と日本人以外の健康被験者間の PK の類似性が確認されていること、並びに CSU の診断及び治療が日本と米国及び欧州で同様であることから、第 3 相国際共同試験である EFC16461 Study A 及び Study B に日本人 CSU 被験者の組入れを行った。第 3 相試験では、既存治療で効果不十分な CSU 患者を対象に、追加維持療法としてのデュピルマブの潜在的なベネフィットを評価した。また、Pop PK 解析において、人種はデュピルマブの PK に対する統計的に有意な共変量ではないことが確認された（Module 2.7.2 [3.1.5.1.4 項]）。したがって、国際共同試験を主体とする臨床データパッケージから得られた全体集団での結果を、日本での承認申請に用いることは可能と考えた。

1.2.2 規制当局との対面助言等の経緯

2017 年 3 月 28 日に、デュピルマブは中等症から重症の成人 AD 患者に対する治療薬として FDA により最初に承認された。その後もデュピルマブは他の適応症に対しても承認を取得しており（1.1 項）、現在では多くの国と地域で承認されている。

本承認申請資料はデュピルマブの CSU の適応追加に係る承認申請を支持するものである。本申請時点で、デュピルマブはいずれの規制当局からも CSU の適応で承認されていない。

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

2　生物薬剤学に関する概括評価

EFC16461 Study A 及び Study B では、市販予定製剤である安全装置（針シールド）付き PFS 製剤及び PFP 製剤と同じ剤形及び一次容器を用いた 300 mg 製剤（デュピルマブ 150 mg/mL 液剤）又は 200 mg 製剤（デュピルマブ 175 mg/mL 液剤）を用いて評価した。既承認の市販されている 300 mg 製剤及び 200 mg 製剤と臨床開発段階で使用された製剤の同等性／同質性はこれまでに確認されており、製剤の製造工程及び製剤の外観の変更については、成人 AD 承認申請資料及びその後の承認申請資料で考察した。

CSU を含む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用いて機能性デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性（ADA 及び NAb）を評価した。機能性デュピルマブ（以下、デュピルマブ）濃度及び免疫原性の評価に用いた分析法については、本承認申請資料の Module 2.7.1 [2 項]に記載する。本分析法を用いてヒト血清中のデュピルマブ濃度を定量した。本分析条件下において、本分析法のデュピルマブ定量に対する選択性が確認され、ヒト血清マトリックスによる干渉は認められなかった。また、ADA 評価に用いた生物学的分析法により、CSU 被験者の治験薬投与下で発現した ADA の特異的な検出が可能であった。

3　臨床薬理に関する概括評価

関連する生物学的分析法及び結果の詳細については、Module [2.7.1]及び Module [2.7.2]に記載する。

3.1　薬物動態

デュピルマブの PK は、これまでに健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の各臨床開発プログラムで評価されており、それぞれの結果は、該当する承認申請資料（Module 2.7.2、ただし、EoE は国内未申請）に記載されている。

CSU に対する臨床開発プログラムでは、第 3 相試験である EFC16461 Study A 及び Study B においてデュピルマブ濃度を経時的に評価した。Pop PK 解析は、これまでに構築されている疾患横断的な Pop PK ベースモデルに基づき、MAP ベイズ法を用いて実施した。

CSU 患者におけるデュピルマブの PK は、健康被験者並びに成人の AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者における PK と同様であった。体重の違いを考慮した場合、12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 患者におけるデュピルマブの PK は、成人の CSU 患者における PK と同様であった。

デュピルマブは皮下投与後によく吸収され、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。Pop PK 解析に基づくと、定常状態に達するまでの時間の中央値は 10 週間であった。定常状態での最終投与後、デュピルマブの血清中濃度が定量下限未満に低下するまでの時間の中央値は、典型的な成人及び思春期の患者では 12 週間であった。

AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者と同様に、体重はデュピルマブの PK の主要な変動要因であり、CSU 患者における事後評価に基づくと、年齢、性別、人種／民族、臨床検査パラメータ（アルブミン）、抗ヒスタミン薬の使用及び CSU 患者集団（オマリズマブ投与歴がない患者又はオマリズマブ投与に対して不耐容若しくは効果不十分な患者）を含むその他の内因性要因はデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。

Pop PK 解析（POH0861）における事後評価では、CSU 患者において人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼさないことが確認された。EFC16461 Study A 及び Study B では、日本人被験者の体重が日本人以外の被験者と比べて低かったことから（Module 5.3.5.4 EFC16461 Studies A and B Japanese subgroup [Section 2.1.1]）、日本人被験者におけるデュピルマブ濃度の平均値は日本人以外の被験者のものよりも概して僅かに高かった（Module 5.3.5.4 EFC16461 Study A Japanese subgroup [Section 4.1.1]、Module 5.3.5.4 EFC16461 Study B Japanese subgroup [Section 4.1.1]）。

3.2　薬力学

血液検体で測定した 2 型炎症バイオマーカー（総 IgE）に対するデュピルマブの経時的な治療効果、並びにこれまでに報告された AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者を対象に実施した解析と比較した、総 IgE に対するデュピルマブの治療効果を Module 2.7.2 [3.2 項]に記載した。

CSU 患者における IgE 値は、治療反応性、疾患活動性及び罹病期間、並びにエンドタイプと関連している。IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害と一致して、総 IgE は 24 週間を通して持続的に低下した（6.1 項）。

3.3 薬物動態／薬力学の関係

有効性評価項目（Week 24 における ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコア）について、曝露量の記述的四分位解析及びモデルに基づく解析を用いて E-R 関係の解析を実施した（6 項、Module 2.7.2 [3.3 項]）。

EFC16461 Study A のモデルに基づく PK/PD 解析では、有効性の反応はデュピルマブ濃度の上昇に伴って増大し、その濃度範囲にわたってプラトーに達することが示された。EFC16461 Study A 及び Study B の記述的解析の結果、Week 24 における重要な有効性評価項目とデュピルマブ濃度の間に明らかな E-R 関係は認められなかった。

3.4 免疫原性

CSU に対する臨床開発プログラムでデュピルマブの免疫原性を評価し、その結果を Module 2.7.2 [4 項] に要約した。

EFC16461 Study A 及び Study B では、Week 24 まで（治験薬投与期間の 24 週間）に、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群の 6.6%及びプラセボ群の 0.8%に認められ、そのほとんどが低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応であった。NAb 陽性反応はデュピルマブ群の 1.7%に認められた。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者の個々の実測曝露量は、おおむね ADA 陰性被験者の曝露量の範囲内であった。ADA の発現とデュピルマブの安全性及び有効性の間に意味のある関連は認められなかった。

3.5 薬物動態、薬力学、免疫原性及び用量選択に関する結論

全体として、CSU 患者において PK、PD 及び PK/PD 解析、並びに免疫原性を評価した結果は以下のとおりであった。

- CSU 患者におけるデュピルマブの PK は、健康被験者並びに成人の AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者における PK と同様であった。
- IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害と一致して、プラセボと比較してデュピルマブを投与された CSU 被験者において、総 IgE は 24 週間を通して持続的に低下した。
- CSU 被験者において PK/PD 解析の結果は有効性評価の結果と一致していた。
- EFC16461 Study A 及び Study B の小児（デュピルマブを投与された思春期被験者 3 名）のデータ及びモデルに基づく有効性の外挿から、思春期（デュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与）及び成人（デュピルマブ 300 mg q2w 投与）の CSU 患者で PK（体重の違いを考慮した

場合）及び PK/PD の類似性、並びに同様の有効性を示す傾向が見られた。また、思春期被験者に対する 300 mg q2w 又は 200 mg q2w の用法・用量は、思春期の AD 被験者を対象にこれまでに評価されており、有効性とともに許容可能な安全性プロファイルを有することが確認されている。以上をまとめると、CSU 及び AD の被験者間の PK の類似性並びに成人及び思春期の CSU 被験者間の PK/PD の類似性は、思春期の AD 被験者の安全性データとともに、思春期の CSU 患者に対する推奨用法・用量を正当化するものである。

- CSU 被験者において ADA の発現とデュピルマブの安全性及び有効性の間に意味のある関連は認められなかった。

抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者に対するデュピルマブ皮下投与の推奨用法・用量は以下のとおりである。

- 成人（18 歳以上）患者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与
- 体重 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）患者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期（12 歳以上 18 歳未満）患者：初回用量として 400 mg を投与し、その後 200 mg q2w 投与

CSU 患者におけるデュピルマブの推奨用法・用量を支持する、モデルに基づく PK 及び PK/PD 解析、並びに臨床的有効性及び安全性のデータについては、6 項で考察した。

以上より、これらの臨床薬理データは、抗ヒスタミン薬で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量を支持するものである。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本承認申請資料に記載された CSU 患者におけるデュピルマブの有効性の評価は、抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続する CSU 患者の 2 つの異なる集団を対象とした、類似したデザインを有する 2 つの第 3 相試験である EFC16461 Study A 及び Study B の結果に基づいている（Module [5.2] に示した臨床試験一覧表を参照）。EFC16461 Study A は抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない CSU 患者、EFC16461 Study B は抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者を対象とした。両試験とも国際共同、多施設、ランダム化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照、24 週間投与の試験であり、主要目的は CSU 患者のそう痒（ISS7 で測定）の改善におけるデュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。両試験とも主要有効性評価項目は Week 24 で評価された。

両試験の主なデザイン及び目的は Module 2.7.3[1.2 項]参照。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　試験対象集団の選定

EFC16461 Study A 及び Study B は、スクリーニング来院前に 6 か月を超えて医師により CSU と診断されており、抗ヒスタミン薬への治療抵抗性を示した、オマリズマブ投与歴がない患者（EFC16461 Study A）又はオマリズマブ投与に対して不耐容若しくは効果不十分な患者（EFC16461 Study B）を対象とした、24 週間投与、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者は、スクリーニング前のいずれかの時期に抗ヒスタミン薬を使用したにもかかわらず 6 週間を超えて持続するそう痒及び膨疹を有し、ランダム化前 7 日間の電子日誌で UAS7 及び ISS7 の記録に欠測がない UAS7 スコアが 16 以上及び ISS7 スコアが 8 以上である者とした。EFC16461 Study A は成人、思春期（12 歳以上 18 歳未満）及び児童（6 歳以上 12 歳未満）の患者を、EFC16461 Study B は成人及び思春期（12 歳以上 18 歳未満）の患者を対象に組入れを行った。AD が CSU と同じく皮膚に関する疾患であることから、そう痒と関連する評価項目での交絡を最小化するために、AD を有する患者は除外した。

ランダム化はまず年齢（EFC16461 Study A では成人、思春期又は児童の患者、EFC16461 Study B では成人又は思春期の患者）で層別化し、EFC16461 Study A 及び Study B の思春期患者は総被験者数の約 5%、EFC16461 Study A の児童患者は総被験者数の約 5%となるよう計画した。成人患者は更に国で層別化した。EFC16461 Study A 及び Study B は 3 つの期間から成り、各被験者の参加期間は最大 40 週間であった（スクリーニング期間［2～4 週間］、ランダム化二重盲検治験薬投与期間［24 週間］及び後観察期間［12 週間］）。

4.2.2 治験薬の用法・用量

被験者は、デュピルマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化され、続いて治験薬の 24 週間投与を受けることとした。デュピルマブ群の用法・用量は以下のとおりとした。

- 全ての成人被験者及びスクリーニング時の体重が 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者：Day 1 に初回用量として 600 mg 投与し、その後 300 mg q2w 投与
- スクリーニング時の体重が 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者及び児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg 投与し、その後 200 mg q2w 投与
- スクリーニング時の体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者：Day 1 に初回用量として 600 mg 投与し、その後 300 mg q4w 投与

これらの CSU に対する用法・用量は、多くの国で承認されている AD に対する用法・用量と同じである。CSU 及び AD は同様の組織（皮膚）が標的となるため病態生理学的に関連した疾患であること、また、多くの国で承認されている成人及び思春期の AD 患者における承認用法・用量が良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していることから、CSU 患者でも同じ用法・用量（初回用量も含む）を選択することは支持される。さらに、AD では有効な薬物濃度をより迅速に達成するために初回用量を投与した結果、AD の特徴であるそう痒の改善が示され、迅速な PD 反応が得られた。同様に、そう痒が CSU の中心的な症状であることから、有効な薬物濃度をより迅速に達成するため、デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムでは初回用量を含めた用法・用量を選択した。初回用量として 600 mg 投与し、その後 300 mg q2w 投与という用法・用量は、一連の CSU 症例でも用いられ、デュピルマブ治療によって蕁麻疹活動性が著しく改善することが報告されている(54)。

デュピルマブの PK は健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN にわたって一貫している。さらに、各集団で特定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は、体重が最も影響のある要因であることを示している一方、これらの患者集団で統計的に有意であると特定された他の共変量はデュピルマブの PK に意味のある影響を及ぼさなかった。

4.2.3 治験薬投与期間

承認された全ての適応症の第 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 より前に認められている。AD に対する臨床開発プログラムの臨床試験成績では、成人 AD 患者を対象に実施した 52 週間投与の 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持続した。さらに、デュピルマブの過去の試験において、血清中総 IgE などの疾患に反応するバイオマーカーも Week 52 まで継続的に改善した(55)。また、デュピルマブを投与された CSU 患者の一連の症例報告において、UAS7 スコアは 3 か月まで改善していた。これらの知見に基づき、申請者は治験薬投与期間を 24 週間とすることは適切であると判断した。

12 週間の後観察期間は、デュピルマブの最終投与後ほとんどの患者において、薬物濃度が定量下限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デュピルマブ投与後の CSU 症状の再燃の評価が可能となり、CSU に対するデュピルマブの長期投与の必要性を知ることができる。

4.2.4 対照群及び上乗せ治療薬の選択

CSU の治療に利用可能な承認された療法は、抗ヒスタミン薬及びオマリズマブに限られている。EFC16461 Study A ではオマリズマブ投与歴がない患者、EFC16461 Study B ではオマリズマブに不耐容又は効果不十分な患者を試験対象集団とした。したがって、抗ヒスタミン薬による標準治療（最大で推奨用量の 4 倍まで許容）に上乗せするプラセボ対照は適切であると判断した。

被験者は長時間作用型かつ非鎮静性の抗ヒスタミン薬を最大で推奨用量の 4 倍まで（日本では 2 倍まで）用いる基本治療（確立された標準治療）を継続することを求められた。スクリーニング来院（Visit 1）時に推奨用量の 4 倍を超える用量が使用されていた場合、治験担当医師は同来院時（Visit 1）に指定された用量内に収まるように用量を調整することとした。救済治療を開始する必要のある疾患の再燃が認められない限り、被験者は治験期間中 1 日用量を変更しないことを求められた。承認用量の 1～3 倍の抗ヒスタミン薬投与（スクリーニング時の投与量）を受けていた全ての被験者は、治験期間を通して推奨用量の 4 倍を超えない限り、救済治療として抗ヒスタミン薬を増量してもよいこととした（日本では 2 倍まで）。抗ヒスタミン薬を最大許容量（推奨用量の 4 倍）まで増量して投与した後も症状がコントロールされない場合又は既に最大許容量で投与されている被験者は、救済治療として治験薬投与期間及び後観察期間中に OCS を短期間使用してよいこととした。

4.2.5 有効性評価及びパラメータ

主要評価項目

第 3 相試験である EFC16461 Study A 及び Study B の有効性評価には、CSU の徴候及び症状（例：そう痒、膨疹及び蕁麻疹活動性）、HRQoL（例：DLQI 及び CU-Q2oL）に対する疾患の影響、並びに総合的な健康状態を含めた。有効性データ（ISS7、UAS7、HSS7 及び AAS7 を含む）は電子日誌を介して収集した。

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、主要評価項目は Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量とした。

ISS7 スコアは、被験者によって 7 日間毎日同じ時間に記録された ISS（0［なし］～3［重症］）の合計であり、その範囲は 0～21 となる。ISS7 はそう痒の活動性を前向きに測定するバリデートされた PRO 評価法である(56)。

多重性を調整した副次評価項目

EFC16461 Study A 及び EFC16461 Study B ともに、多重性を調整した副次評価項目には、Week 24 における UAS7 スコア（重要な副次評価項目）、HSS7 スコア及び UCT スコアのベースラインからの変化量、並びに Week 24 におけるベースラインからの変化量が ISS7 ≥5 であった被験者、UAS7 ≤6 であった被験者及び UAS7 = 0 であった被験者で定義される、Week 24 での responder 解析を含めた。さら

に、EFC16461 Study A では、多重性を調整した副次評価項目として、Week 12 における UAS7 スコア、HSS7 スコア及び UCT スコアのベースラインからの変化量、並びに Week 12 におけるベースラインからの変化量が ISS7 ≥5 であった被験者、UAS7 ≤6 であった被験者及び UAS7 = 0 であった被験者で定義される、Week 12 での responder 解析を含めた。

UAS7 スコアは、被験者によって 7 日間毎日同じ時間に記録された UAS の合計であり、そう痒（ISS7）及び膨疹（HSS7）から成る複合スコアである（7 日間の合計スコアの範囲は 0～42 となる）。UAS7 は、CSU の活動性を前向きに測定するために確立された広く受け入れられている PRO 評価法である(57)。UAS7 は、CSU 患者を対象にした近年のほとんどの臨床試験で主要なアウトカムパラメータとして使用されており(33)(56)、また、実診療においても活用されている。蕁麻疹の疾患活動性は 5 つの重症度カテゴリーに分類される（蕁麻疹なし又は完全寛解［UAS7 スコアが 0］、良好にコントロールされた蕁麻疹［UAS7 スコアが 1～6］、軽症の蕁麻疹活動性［UAS7 スコアが 7～15］、中等症の蕁麻疹活動性［UAS7 スコアが 16～27］及び重症の蕁麻疹活動性［UAS7 スコアが 28～42］）。

HSS7 スコアは、被験者によって 7 日間毎日同じ時間に記録された HSS（0［膨疹なし］～3［50 個超の膨疹］）の合計であり、7 日間の合計スコアの範囲は 0～21 となる。

UCT は、4 項目（そう痒及び膨疹といった蕁麻疹の症状の重症度、蕁麻疹の症状をコントロールできなかった治療の頻度、QoL への影響及び全般的な蕁麻疹コントロールの状態）を基にして蕁麻疹コントロールを評価するバリデートされた PRO 評価法である(58)。各項目は、5 段階 Likert スケール（0～4 のスコア）で評価する。スコアが低いほど疾患の活動性が高く、コントロールが低いことを示す。UCT の総スコアは 4 項目のスコアを全て合計して算出される。したがって、UCT の最小及び最大スコアはそれぞれ 0 及び 16 となり、完全な疾患コントロールを達成した場合のスコアは 16 となる(58)。UCT スコアが 12 以上の場合は蕁麻疹のコントロールが良好であることを示す。

その他の有効性評価項目のパラメータには、統計的な階層的検定手順を適用しなかった。これらの評価項目の詳細は Module 2.7.3 [1.2.3.1 項]参照。

臨床アウトカム評価

ISS7、UAS7 及び HSS7 の MID の範囲は Mathias らによりそれぞれ 4.5～5.0 点、9.5～10.5 点、5.0～5.5 点と報告されている(59)。この文献を補足するため、治験依頼者は EFC16461 Study A 及び Study B それぞれで心理測定的な評価を実施し、アンカーに基づく被験者内 CMT を推定した。アンカーに基づく方法は Module 5.3.5.4 [Patient-reported outcome evidence dossier]に詳細を記載した。

CSU を特徴づける徴候及び症状の重症度、並びに QoL への負担を組み合わせて評価することで、患者と医師の双方にとって意味のある、デュピルマブ治療の総合的な評価が可能となる。

4.2.6　統計的考察

本承認申請資料に含まれる 2 試験（EFC16461 Study A 及び Study B）で用いた統計的手法の詳細は各試験の SAP に示した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.1.9 [Statistical analysis plan]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Statistical analysis plan]）。

解析対象集団

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、有効性評価項目の主たる解析対象集団は、ITT 集団（ランダム化された全ての被験者と定義され、ランダム化された投与群に従って解析される）とした。

EFC16461 Study A 及び Study B の解析方法

ISS7 はベースライン値、投与群、ベースラインにおける血管性浮腫の有無及び地域を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析し、中間事象及び欠測データについては WOCF 法及び多重代入法の混成手法により取り扱った。各 SAP にて規定されているとおり、併用禁止薬又は救済治療薬を使用する前のデータのみを解析に含めた。併用禁止薬又は救済治療薬の使用後に収集されたデータは WOCF 法を用いて補完した。特定の併用禁止薬又は救済治療薬を使用しなかった被験者については、治験薬の投与中止後に収集された全てのデータを使用した。有効性の欠如によって試験を中止し、欠測データを持つ被験者のデータは WOCF 法を用いて補完した。

カテゴリー変数の評価項目は、ベースラインの疾患の重症度（UAS7 スコア：28 未満、28 以上）、ベースラインの血管性浮腫の有無及び地域によって調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。特定の併用禁止薬又は救済治療薬を使用した被験者は、これらの薬物の使用後は non-responder とみなした。

連続変数の副次有効性評価項目の解析には主要有効性評価項目と同じ方法を用いた。

イベント発生までの時間に関する評価項目は、投与群、対応するベースライン値、ベースラインの血管性浮腫の有無及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

中間解析

COVID-19 パンデミック中に実施した EFC16461 Study B では被験者の組入れが困難であったため、治験実施計画書改訂 [redacted]（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日）で中間解析を導入し、早期に有効性を確認し試験の継続又は無益性による中止を決定できるようにした。事前に規定した中間解析は、ランダム化された最初の 83 名が中間解析のカットオフ日までに Week 24 の来院を完了した又は完了することが見込まれた時点で実施した。中間解析の結果が治験実施計画書で規定した有効性に関する無益性の統計学的な基準を満たしたため、治験依頼者は 2022 年 2 月 18 日付で治験担当医師及び実施医療機関へ通知を送付し、治験薬投与中の被験者と連絡を取り早期投与終了来院を実施するよう指示した。同日、中間解析における無益性についての一般開示（プレスリリース）が行われた。その時点までに目標被験者数（108 名）の組入れが達成されており、中間解析に含まれなかった 25 名の被験者のうち 21 名は 1 か月以内に治験薬投与終了来院を完了又は完了予定であった（1 名の被験者は治験薬投与を中止しており、3 名の被験者は中間解析の結果を受けて治験薬の投与を中止した）。追加データが利用可能であったことから、ランダム化された 108 名の全被験者を含む本試験の最終解析が計画された。試験を完了するために別途盲検チームを設けることで試験の公正性を維持した（詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 3.7.1.1]参照）。

有効性の最終解析結果は本承認申請資料に示した。

4.2.7 多重性の調整

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、主要評価項目及び副次評価項目の検定における全体の第一種の過誤確率を制御するため、多重性を考慮した階層的検定手順を適用した。EFC16461 Study A では、全体の第一種の過誤確率は 0.05 で制御した。最終解析時のプラセボとの比較は両側 α = 0.05 未満で階層的検定手順を適用した。EFC16461 Study B の階層的検定手順は、EFC16461 Study B の SAP に反映されているとおり、中間解析又は最終解析のデータベース固定前に、EFC16461 Study A の結果に基づいて更新された。

EFC16461 Study B では、全体の第一種の過誤確率は 0.05 で制御した。中間解析時の有意水準 α は 0.021、全被験者（108 名）が試験を完了した後の最終解析時の有意水準 α は 0.0430 とした（表 2）。

表 2 - 階層的検定手順 - EFC16461 Study A 及び Study B

Endpoints	Test order for EFC16461 Study A	Test order for EFC16461 Study B
Change from baseline in ISS7 at Week 24	1st	1st
Change from baseline in UAS7 at Week 24	2nd	2nd
Proportion of participants with UAS7 ≤6 at Week 24	3rd	5th
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24	4th	6th
Change from baseline in HSS7 at Week 24	5th	3rd
Change from baseline in ISS7 at Week 12	6th	-
Change from baseline in UAS7 at Week 12	7th	-
Proportion of participants with UAS7 ≤6 at Week 12	8th	-
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥5) response at Week 24	9th	4th
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥5) response at Week 12	10th	-
Change from baseline in HSS7 at Week 12	11th	-
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12	12th	-
Change from baseline in UCT at Week 24	13th	7th
Change from baseline in UCT at Week 12	14th	-

HSS7: Hives severity Score over 7 days; ISS7: Itch severity Score over 7 days; MID: minimal important difference; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days; UCT: urticaria control test.

4.2.8 有効性の併合解析

EFC16461 Study A 及び Study B の試験対象集団は患者集団間の前治療の違いにより CSU 疾患の状態に関して明確に区別されるため（EFC16461 Study A：オマリズマブ投与歴がない CSU 患者、EFC16461 Study B：オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者）、EFC16461 Study A 及び Study B の完全な併合データを用いた有効性の併合解析は実施しなかった。オマリズマブに治療抵抗性を示す CSU 患者は、自己免疫エンドタイプ又は自己アレルギーエンドタイプに偏っている可能性がある。し

かし、EFC16461 Study A 及び Study B それぞれの解析を支持するために、EFC16461 Study A の階層的検定手順に基づき、EFC16461 Study A 及び Study B の限定的な併合解析を実施した（表 5）。

ITT 集団及び安全性解析対象集団は各試験内で同一であることから、有効性の限定的な併合解析では Integrated Summary of Safety のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を参照として用いた。

4.3 全地域への臨床試験プログラムの適用可能性

本承認申請資料に含まれている第 3 相試験である EFC16461 Study A 及び Study B は、それぞれ 9 及び 11 か国で実施された。デュピルマブの有効性は各地域でおおむね一貫していたことから（4.5 項）、本承認申請資料の臨床データは全ての該当地域で利用可能である。併合データは、EFC16461 Study A 及び Study B を共変量として追加して、個々の試験と同じ方法で解析した。

日本での申請では、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知第 0928010 号）の方法 2 に基づき、日本を含む国際共同試験である EFC16461 Study A 及び Study B において日本人部分集団と日本人以外の部分集団の主要有効性評価項目の結果の一貫性を評価した。Module 2.7.6 [2.1.2 項]及び[2.2.2 項]に記載のとおり、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の内因性要因及びベースライン特性は、体重を除き、全体的に類似していた。有効性について、EFC16461 Study A 及び Study B の日本人部分集団と日本人以外の部分集団の間で一貫性のある結果が示された。また、安全性については、日本人部分集団と全体集団で明確な差異は認められなかった。したがって、日本人における有効性は、国際共同治験のデータに基づいて評価可能であると考えられる。

4.4 有効性の結果

デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムには、合計 246 名の抗ヒスタミン薬で効果不十分な患者が含まれた。EFC16461 Study A では、合計 138 名の抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者が組み入れられた。このうち 70 名はデュピルマブ群にランダム化され、初回用量の投与後、成人及び体重 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）の患者はデュピルマブ 300 mg q2w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期及び児童（6 歳以上 12 歳未満）の患者はデュピルマブ 200 mg q2w の投与を受けた（体重 15 kg 以上 30 kg 未満の区分の患者は組み入れられなかった）。残りの 68 名はプラセボの投与を受けた（Module 2.7.3 [表 3]）。EFC16461 Study B では、合計 108 名の抗ヒスタミン薬で効果不十分かつ抗 IgE 抗体（オマリズマブ）投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者が組み入れられた。このうち 54 名はデュピルマブ群にランダム化され、デュピルマブ 300 mg q2w の投与を受けた。残りの 54 名はプラセボの投与を受けた（Module 2.7.3 [表 16]）。

4.4.1 試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性

人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性は EFC16461 Study A 及び Study B それぞれの両投与群間及び両試験間で均衡していた（表 3）。

EFC16461 Study A 及び Study B の併合解析対象集団全体では、ランダム化された被験者集団において、平均年齢（SD）は 44.1（16.0）歳（範囲：8～79 歳）であった。被験者の大半は 18 歳以上 64 歳以下の成人（208 名［84.6%］）で、12 歳以上 17 歳以下の思春期は 6 名（2.4%）、6 歳以上 11 歳以下の児童は 2 名（0.8%）であった。65 歳以上の高齢者は 30 名（65 歳以上 74 歳以下は 24 名［9.8%］、75 歳以上は 6 名［2.4%］）であった。全体として、被験者の 31.3%は男性、68.7%は女性であった。被験者の大半（72.8%）は白人であった。体重の平均値（SD）は 77.01（19.14）kg で、被験者の 19.2%は 60 kg 未満、80.8%は 60 kg 以上であった。ベースラインの体重が 30 kg 未満の被験者はいなかった。組み入れられた思春期の被験者の全体に占める割合は 2.4%であり、文献で報告されている有病率に基づき予想された 5%よりも低かった(6)。EFC16461 Study A 及び Study B は、Study B の方が高齢者及び女性の割合が高かったことを除き、類似したベースラインの人口統計学的特性を有していた。EFC16461 Study A 及び Study B の間で地域及びテリトリーに差異が認められたが、これは EFC16461 Study B がオマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分であることを試験の適格性基準としていたことから、オマリズマブ投与を受ける機会の有無と関連がある可能性がある（表 3）。全体として人口統計学的特性は CSU の世界的な疫学と類似していた(5)。

表 3 - Demographics and participant characteristics at baseline – Safety population from EFC16461 Study A, EFC16761 Study B and the pooled safety population

	EFC16461 Study A (N=138)			EFC16461 Study B (N=108)			Pooled (N=246)		
	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	All (N=246)
Age (years)									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
Mean (SD)	41.9 (14.8)	40.7 (16.2)	41.3 (15.5)	46.8 (16.3)	48.6 (15.6)	47.7 (15.9)	44.1 (15.6)	44.2 (16.4)	44.1 (16.0)
Median	41.0	41.5	41.0	48.5	49.0	49.0	43.0	43.5	43.0
Q1 ; Q3	28.5 ; 52.5	27.0 ; 52.0	28.0 ; 52.0	33.0 ; 59.0	41.0 ; 56.0	36.0 ; 58.5	31.0 ; 56.0	32.0 ; 54.0	32.0 ; 55.0
Min ; Max	12 ; 77	8 ; 75	8 ; 77	16 ; 77	14 ; 79	14 ; 79	12 ; 77	8 ; 79	8 ; 79
Age group (years) [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
6-11	0	2 (2.9)	2 (1.4)	0	0	0	0	2 (1.6)	2 (0.8)
12-17	2 (2.9)	2 (2.9)	4 (2.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)	3 (2.5)	3 (2.4)	6 (2.4)
18-39	30 (44.1)	28 (40.0)	58 (42.0)	18 (33.3)	12 (22.2)	30 (27.8)	48 (39.3)	40 (32.3)	88 (35.8)
40-64	32 (47.1)	30 (42.9)	62 (44.9)	27 (50.0)	31 (57.4)	58 (53.7)	59 (48.4)	61 (49.2)	120 (48.8)
65-74	3 (4.4)	7 (10.0)	10 (7.2)	6 (11.1)	8 (14.8)	14 (13.0)	9 (7.4)	15 (12.1)	24 (9.8)
≥75	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)	2 (3.7)	2 (3.7)	4 (3.7)	3 (2.5)	3 (2.4)	6 (2.4)
Region[a] [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
Asia	16 (23.5)	17 (24.3)	33 (23.9)	7 (13.0)	6 (11.1)	13 (12.0)	23 (18.9)	23 (18.5)	46 (18.7)
Latin America	10 (14.7)	9 (12.9)	19 (13.8)	7 (13.0)	8 (14.8)	15 (13.9)	17 (13.9)	17 (13.7)	34 (13.8)
East Europe	12 (17.6)	11 (15.7)	23 (16.7)	11 (20.4)	11 (20.4)	22 (20.4)	23 (18.9)	22 (17.7)	45 (18.3)
Western Countries	30 (44.1)	33 (47.1)	63 (45.7)	29 (53.7)	29 (53.7)	58 (53.7)	59 (48.4)	62 (50.0)	121 (49.2)
Territory[b] [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
North America	27 (39.7)	29 (41.4)	56 (40.6)	16 (29.6)	18 (33.3)	34 (31.5)	43 (35.2)	47 (37.9)	90 (36.6)
European Union & United Kingdom	4 (5.9)	4 (5.7)	8 (5.8)	15 (27.8)	13 (24.1)	28 (25.9)	19 (15.6)	17 (13.7)	36 (14.6)
Rest of World	37 (54.4)	37 (52.9)	74 (53.6)	23 (42.6)	23 (42.6)	46 (42.6)	60 (49.2)	60 (48.4)	120 (48.8)

	EFC16461 Study A (N=138)			EFC16461 Study B (N=108)			Pooled (N=246)		
	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	All (N=246)
Sex [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
Male	18 (26.5)	29 (41.4)	47 (34.1)	13 (24.1)	17 (31.5)	30 (27.8)	31 (25.4)	46 (37.1)	77 (31.3)
Female	50 (73.5)	41 (58.6)	91 (65.9)	41 (75.9)	37 (68.5)	78 (72.2)	91 (74.6)	78 (62.9)	169 (68.7)
Race [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
White	48 (70.6)	47 (67.1)	95 (68.8)	41 (75.9)	43 (79.6)	84 (77.8)	89 (73.0)	90 (72.6)	179 (72.8)
Black or African American	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)	2 (3.7)	3 (5.6)	5 (4.6)	4 (3.3)	4 (3.2)	8 (3.3)
Asian	16 (23.5)	19 (27.1)	35 (25.4)	11 (20.4)	6 (11.1)	17 (15.7)	27 (22.1)	25 (20.2)	52 (21.1)
Japanese	6 (8.8)	6 (8.6)	12 (8.7)	7 (13.0)	6 (11.1)	13 (12.0)	13 (10.7)	12 (9.7)	25 (10.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Multiple	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Not reported	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)	0	1 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
Hispanic or Latino	12 (17.6)	13 (18.6)	25 (18.1)	7 (13.0)	7 (13.0)	14 (13.0)	19 (15.6)	20 (16.1)	39 (15.9)
Not Hispanic or Latino	56 (82.4)	57 (81.4)	113 (81.9)	46 (85.2)	47 (87.0)	93 (86.1)	102 (83.6)	104 (83.9)	206 (83.7)
Not reported	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (0.9)	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Weight (kg)									
Number	67	70	137	54	54	108	121	124	245
Mean (SD)	75.79 (18.36)	77.15 (21.49)	76.48 (19.96)	75.26 (18.37)	80.10 (17.70)	77.68 (18.12)	75.55 (18.29)	78.44 (19.90)	77.01 (19.14)
Median	72.00	74.00	73.00	73.65	79.60	77.00	73.00	75.70	75.00
Q1 ; Q3	64.50 ; 87.00	60.00 ; 92.90	63.00 ; 91.00	59.50 ; 87.00	68.10 ; 93.00	61.40 ; 90.00	62.50 ; 87.00	61.50 ; 92.95	62.00 ; 90.00
Min ; Max	43.0 ; 119.0	32.5 ; 135.9	32.5 ; 135.9	36.6 ; 114.1	49.0 ; 135.0	36.6 ; 135.0	36.6 ; 119.0	32.5 ; 135.9	32.5 ; 135.9

	EFC16461 Study A (N=138)			EFC16461 Study B (N=108)			Pooled (N=246)		
	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	All (N=246)
Weight group (kg) [n (%)]									
Number	67	70	137	54	54	108	121	124	245
<60	10 (14.9)	16 (22.9)	26 (19.0)	14 (25.9)	7 (13.0)	21 (19.4)	24 (19.8)	23 (18.5)	47 (19.2)
≥60	57 (85.1)	54 (77.1)	111 (81.0)	40 (74.1)	47 (87.0)	87 (80.6)	97 (80.2)	101 (81.5)	198 (80.8)
BMI (kg/m^2)									
Number	67	70	137	54	54	108	121	124	245
Mean (SD)	27.90 (6.19)	27.45 (6.77)	27.67 (6.47)	27.27 (5.68)	28.57 (6.25)	27.92 (5.98)	27.62 (5.95)	27.93 (6.55)	27.78 (6.25)
Median	27.15	26.19	26.77	26.37	28.22	27.44	27.00	26.62	26.88
Q1 ; Q3	23.15 ; 30.76	22.30 ; 31.77	22.72 ; 30.82	22.72 ; 30.86	24.16 ; 32.54	23.30 ; 31.94	22.84 ; 30.82	23.06 ; 32.05	23.00 ; 31.25
Min ; Max	17.6 ; 44.8	17.3 ; 53.1	17.3 ; 53.1	14.3 ; 44.5	17.6 ; 47.3	14.3 ; 47.3	14.3 ; 44.8	17.3 ; 53.1	14.3 ; 53.1
BMI group (kg/m^2) [n (%)]									
Number	67	70	137	54	54	108	121	124	245
<30	47 (70.1)	51 (72.9)	98 (71.5)	34 (63.0)	33 (61.1)	67 (62.0)	81 (66.9)	84 (67.7)	165 (67.3)
≥30	20 (29.9)	19 (27.1)	39 (28.5)	20 (37.0)	21 (38.9)	41 (38.0)	40 (33.1)	40 (32.3)	80 (32.7)

BMI: Body mass index

a Asia: China and Japan; Latin America: Argentina; East Europe: Russia, Hungary; Western Countries: Canada, USA, France, Germany, Spain, United Kingdom

b North America: Canada, USA; European Union & United Kingdom: France, Germany, Hungary, Spain, United Kingdom; Rest of World: China, Japan, Argentina, Russia

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf (29SEP2022 7:37)

ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は EFC16461 Study A 及び Study B それぞれの両投与群間及び両試験間で均衡していた（表 4）。

試験組入れ前の、CSU の初回診断からの期間の平均値（SD）は 7.2（8.9）年、ベースラインの ISS7 スコアの平均値（SD）は 16.0（4.0）（範囲：8～21、ISS7 スコアを 8 以上に設定した選択基準のとおり）であった。ベースラインの UAS7 スコアの平均値（SD）は重症の蕁麻疹活動性に相当する 31.4（7.8）（範囲：16～42、UAS7 スコアの 28～42 は重症の蕁麻疹活動性に相当し、UAS7 スコアを中等症の蕁麻疹活動性に相当する 16 以上に設定した選択基準のとおり）であった。被験者の大半（69.9%）はベースラインの UAS7 スコアが 28 以上で重症の CSU 疾患活動性を有しており、残りの被験者は中等症の疾患活動性を有していた。ベースラインの UCT スコアの平均値（SD）は蕁麻疹のコントロール不十分（UCT スコアが 12 未満）に相当する 4.0（2.7）（範囲：0～11）であった（表 4）。被験者の約半数（115 名［46.7%］）はベースラインで血管性浮腫を有しており（AAS7 スコアが 0 超）、AAS7 スコアの平均値（SD）は 37.2（25.7）（範囲：4～104）であった。

19 名の被験者は CSU に関連する自己免疫性甲状腺疾患（自己免疫性甲状腺炎：10 名［4.1%］、バセドウ病（グレーブス病）：6 名［2.4%］）及び尋常性白斑（4 名［1.6%］）などの自己免疫疾患の既往歴を有していた（両疾患は CSU 患者において最も頻度が高い 2 つの疾患として報告されている(18)）。1 名の被験者はバセドウ病及び尋常性白斑の両方の既往歴を有していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.2.3]）。

全体として、これらの疾患特性は、UAS7 スコアが 28 以上で評価される蕁麻疹症状の重症度を有する被験者の割合がリアルワールドエビデンスにおける疾患活動性よりも約 3.5 倍高かったことを除き、CSU のものと同様であった(5)。

全被験者がベースラインで CSU 治療のため抗ヒスタミン薬を使用しており（EFC16461 Study B でのベースラインの抗ヒスタミン薬の使用理由がデータベース固定後に確認されたプラセボ群の 1 名を含む）、被験者の 54.7%は標準用量の 2～4 倍で使用していた。この標準用量よりも高い用量の利用率はリアルワールドエビデンスの利用率よりも高かった(5)。

EFC16461 Study B では、ベースラインで 104 名（96.3%）はオマリズマブ投与に対して効果不十分、4 名（3.7%）はオマリズマブ投与に対して不耐容であり、被験者の 56.5%は過去に 6 か月以上のオマリズマブ投与を受けていた。被験者の大半（81.5%）は試験組入れ前に CSU 治療のためのオマリズマブを承認用法・用量である 300 mg q4w で投与されていた（表 4）。

EFC16461 Study A 及び Study B のベースラインの疾患特性の平均値は、EFC16461 Study B の被験者の方が EFC16461 Study A の被験者よりも長い CSU 罹病期間を有していたことを除き（EFC16461 Study A：5.7 年、EFC16461 Study B：9.1 年）、同程度であった。EFC16461 Study B のほぼ全ての被験者は試験参加前に 1 年超の CSU の診断期間を有していたが（98.1%）、EFC16461 Study A における同様の被験者は僅か 70.3%であった。さらに、EFC16461 Study B の被験者は EFC16461 Study A の被験者よりベースラインの AAS7 スコアが高かった（EFC16461 Study A：33.9、EFC16461 Study B：41.1、以

下同順）。EFC16461 Study B では EFC16461 Study A よりも多くの被験者が抗ヒスタミン薬を標準用量よりも高い用量で使用していた（47.8%、63.6%）。EFC16461 Study B では EFC16461 Study A よりもベースラインの総 IgE の中央値が低下しており、このことはベースラインの総 IgE 低値を伴うオマリズマブの不完全な反応に関連している可能性がある(13)。EFC16461 Study B は抗ヒスタミン薬及びオマリズマブ（蕁麻疹の基本的治療薬である抗ヒスタミン薬で効果不十分な場合に使用が推奨される唯一の承認された生物学的製剤）の使用にもかかわらず症状が持続する、治療抵抗性が高い集団を組み入れており、これは EFC16461 Study A 及び Study B のベースラインの疾患特性の違いに反映されている（表 4）。

表 4 - Disease characteristics at baseline - Safety populations from EFC16461 Study A, EFC16461 Study B and the pooled safety population

	EFC16461 Study A (N=138)			EFC16461 Study B (N=108)			Pooled (N=246)		
	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	All (N=246)
Age at onset of CSU (years)									
Mean (SD)	36.7 (16.0)	35.5 (16.6)	36.1 (16.2)	37.3 (18.0)	40.9 (16.1)	39.1 (17.1)	37.0 (16.9)	37.9 (16.5)	37.4 (16.7)
Time since first diagnosis of CSU (years)[a]									
Mean (SD)	5.7 (7.7)	5.8 (9.3)	5.7 (8.5)	9.9 (10.1)	8.3 (7.8)	9.1 (9.0)	7.5 (9.0)	6.9 (8.7)	7.2 (8.9)
Baseline ISS7 score									
Mean (SD)	15.7 (4.1)	16.1 (4.0)	15.9 (4.0)	16.2 (3.8)	15.9 (4.0)	16.0 (3.9)	15.9 (4.0)	16.0 (4.0)	16.0 (4.0)
Baseline UAS7 score									
Mean (SD)	30.8 (8.2)	31.9 (7.2)	31.3 (7.7)	31.9 (8.1)	31.0 (7.9)	31.5 (8.0)	31.3 (8.1)	31.5 (7.5)	31.4 (7.8)
Baseline UAS7 score [n (%)]									
<28	24 (35.3)	17 (24.3)	41 (29.7)	18 (33.3)	15 (27.8)	33 (30.6)	42 (34.4)	32 (25.8)	74 (30.1)
≥28	44 (64.7)	53 (75.7)	97 (70.3)	36 (66.7)	39 (72.2)	75 (69.4)	80 (65.6)	92 (74.2)	172 (69.9)
Baseline UCT score									
Number	68	69	137	53	53	106	121	122	243
Mean (SD)	3.6 (2.3)	3.8 (2.3)	3.7 (2.3)	4.1 (2.9)	4.5 (3.2)	4.3 (3.1)	3.8 (2.6)	4.1 (2.7)	4.0 (2.7)
Baseline DLQI score[b]									
Number	67	66	133	51	49	100	118	115	233
Mean (SD)	15.3 (6.7)	13.5 (5.9)	14.4 (6.4)	13.8 (7.2)	13.1 (7.0)	13.5 (7.1)	14.7 (6.9)	13.3 (6.4)	14.0 (6.7)
Baseline CU-Q2oL score									
Number	68	69	137	53	53	106	121	122	243
Mean (SD)	46.7 (20.3)	41.0 (17.3)	43.9 (19.0)	44.4 (20.7)	42.7 (20.0)	43.6 (20.3)	45.7 (20.4)	41.8 (18.5)	43.7 (19.5)
Baseline Total IgE (IU/mL)									

	EFC16461 Study A (N=138)			EFC16461 Study B (N=108)			Pooled (N=246)		
	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	All (N=246)
Number	65	66	131	52	52	104	117	118	235
Median	96.5	109.4	101.0	85.8	72.1	77.0	96.4	90.1	95.9
Baseline H1-antihistamines [n (%)]									
Number	68	70	138	53	54	107	121	124	245
standard dose	41 (60.3)	31 (44.3)	72 (52.2)	18 (34.0)	21 (38.9)	39 (36.4)	59 (48.8)	52 (41.9)	111 (45.3)
Incomplete response to omalizumab vs intolerant to omalizumab[d] [n (%)]									
Number				54	54	108	54	54	108
Incomplete responder				50 (92.6)	54 (100)	104 (96.3)	50 (92.6)	54 (100)	104 (96.3)
Intolerant				4 (7.4)	0	4 (3.7)	4 (7.4)	0	4 (3.7)
Duration of prior omalizumab treatment[b] [n (%)]									
Number				54	54	108	54	54	108
<6 months				25 (46.3)	22 (40.7)	47 (43.5)	25 (46.3)	22 (40.7)	47 (43.5)
6-12 months				14 (25.9)	13 (24.1)	27 (25.0)	14 (25.9)	13 (24.1)	27 (25.0)
>12 months				15 (27.8)	19 (35.2)	34 (31.5)	15 (27.8)	19 (35.2)	34 (31.5)
Last dose prior to study[c, d]									
Number				54	54	108	54	54	108
300 mg q2w				6 (11.1)	9 (16.7)	15 (13.9)	6 (11.1)	9 (16.7)	15 (13.9)
150 mg q2w				0	1 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (1.9)	1 (0.9)
600 mg q4w				0	2 (3.7)	2 (1.9)	0	2 (3.7)	2 (1.9)
450 mg q4w				1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)
300 mg q4w				47 (87.0)	41 (75.9)	88 (81.5)	47 (87.0)	41 (75.9)	88 (81.5)

CIU: chronic idiopathic urticaria; CSU: chronic spontaneous urticaria; CU-Q2oL: Chronic Urticaria Quality of Life questionnaire (0-100); DLQI/CDLQI: Dermatology Life Quality Index/Children's Dermatology Life Quality Index (0-30); IgE: immunoglobulin E; ISS7: Itch-Severity Score over 7 days (0-21); SC: subcutaneously; SD: standard deviation; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days (0-42); UCT: urticaria control test (0-16); USPI: United States prescribing information

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

b Excludes adolescents/children who completed the CDLQI, 6 adults who incorrectly completed the CDLQI, and 1 child who incorrectly completed the DLQI

c Collected in EFC16461 Study B only

d Xolair USPI doses/regiment for CIU (CSU): XOLAIR 150 or 300 mg SC every 4 weeks.

	EFC16461 Study A (N=138)			EFC16461 Study B (N=108)			Pooled (N=246)		
	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	All (N=246)

Extracted from PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/dem_disease_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_intext_s_t_i.rtf (29SEP2022 7:37)

4.4.2 有効性に関する重要な結果の要約

抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者におけるデュピルマブの有効性は、ピボタル第 3 相試験である EFC16461 Study A の 24 週間の治験薬投与期間の結果で検証されており、また、抗ヒスタミン薬及びオマリズマブの使用にもかかわらず症状が持続する、治療抵抗性が高い患者を組み入れた EFC16461 Study B で見られた数値的な改善傾向により支持されている。EFC16461 Study A 及び Study B の限定的な併合解析の結果、EFC16461 Study A で見られたように、CSU の疾患活動性の重要な評価項目を通して一貫した臨床的に意味のある差が示された（表 5）。

抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない CSU 患者を対象に実施した EFC16461 Study A では、デュピルマブによる治療で Week 24 における主要評価項目及び多重性を調整した重要な副次評価項目の全てにわたって統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。EFC16461 Study B では、統計的有意差には達しなかったが（$p = 0.0449$、最終解析時の有意水準 $\alpha = 0.0430$）、抗ヒスタミン薬及びオマリズマブに対して効果不十分な CSU 患者において、以下の CSU 疾患活動性の重要な評価項目で数値的な改善傾向が見られた。

- ISS7 で測定されるそう痒（4.4.3.1 項）
- UAS7 で測定される蕁麻疹活動性（4.4.3.2 項）（UAS7 の構成要素である ISS7 及び HSS7 それぞれで同程度の改善が見られた）
- HSS7 で測定される膨疹（4.4.3.3 項）

上記の CSU 疾患活動性の重要な評価項目に関する主要解析の結果は、補足的解析により支持された。これらの結果の頑健性は、EFC16461 Study A の UAS7（4.4.3.2 項）及び UCT（4.4.3.4 項）の responder 解析で測定されたデュピルマブ群における顕著な改善、及び EFC16461 Study B で見られた数値的な改善傾向により裏付けられている。

EFC16461 Study A では、デュピルマブ投与により ISS7、UAS7 及び HSS7 の各スコアは 24 週間の治験薬投与期間を通して経時的に漸減した。デュピルマブ群とプラセボ群間の ISS7、UAS7 及び HSS7 の各スコアの数値的な改善の差は早期に認められ、名目上の顕著な差は ISS7、UAS7 及び HSS7 でそれぞれ Week 15、Week 9 及び Week 8 から Week 24 まで継続して認められた。EFC16461 Study B では、デュピルマブ投与により ISS7、UAS7 及び HSS7 の各スコアは 24 週間の治験薬投与期間を通して経時的に減少した。デュピルマブ群とプラセボ群間の ISS7、UAS7 及び HSS7 の各スコアの数値的な改善の差は早期から Week 24 まで継続して認められた。

EFC16461 Study A 及び Study B の限定的な併合解析の結果、重要な蕁麻疹評価項目である ISS7、UAS7 及び HSS7 を通して、デュピルマブ群とプラセボ群間で一貫した臨床的に意味のある差が見られた。

さらに、デュピルマブは EFC16461 Study A の被験者の QoL を改善し、EFC16461 Study B の被験者では QoL の数値的な改善傾向を示した（4.4.4 項）。

表 5 - Summary of the primary and secondary endpoints according to the Study A hierarchical testing procedure – ITT population – EFC16461 Study A and Study B

Parameter	Study A				Study B (Final Analysis)				Combined Study A and Study B			
	Placebo[a] (N=68)	Dupilumab[a] (N=70)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=54)	Dupilumab[a] (N=54)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=122)	Dupilumab[a] (N=124)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[d]
Primary endpoint												
Change from baseline in ISS7 – Week 24	-6.01 (0.94)	-10.24 (0.91)	-4.23 (-6.63, -1.84)	**0.0005**	-4.81 (1.08)	-7.68 (1.10)	-2.87 (-5.68, -0.07)	0.0449	-5.40 (0.69)	-9.11 (0.68)	-3.71 (-5.50, -1.92)	<0.0001
Secondary endpoints												
Change from baseline in UAS7 – Week 24	-12.00 (1.81)	-20.53 (1.76)	-8.53 (-13.16, -3.90)	**0.0003**	-8.54 (2.14)	-14.37 (2.16)	-5.83 (-11.37, -0.30)	0.0390	-10.37 (1.34)	-17.74 (1.33)	-7.38 (-10.87, -3.88)	<0.0001
Proportion of participants with UAS7 ≤6 – Week 24	16 (23.5)	32 (45.7)	2.848 (1.301, 6.234)	**0.0075**	10 (18.5)	13 (24.1)	1.899 (0.577, 6.247)	0.3107	26.3 (21.3)	45 (36.3)	2.531 (1.320, 4.852)	0.0052
Proportion of participants with UAS7 = 0 – Week 24	9 (13.2)	22 (31.4)	2.908 (1.173, 7.209)	**0.0199**	5 (9.3)	7 (13.0)	1.180 (0.268, 5.201)	0.8373	14 (11.5)	29 (23.4)	2.292 (1.069, 4.916)	0.0351
Change from baseline in HSS7 – Week 24	-5.90 (0.93)	-10.28 (0.91)	-4.38 (-6.78, -1.98)	**0.0003**	-3.63 (1.11)	-6.64 (1.11)	-3.01 (-5.88, -0.14)	0.0397	-4.86 (0.69)	-8.63 (0.69)	-3.77 (-5.58, -1.96)	<0.0001
Change from baseline in ISS7 – Week 12	-6.01 (0.85)	-8.37 (0.84)	-2.37 (-4.60, -0.13)	**0.0377**	-	-	-	-	-5.31 (0.62)	-7.90 (0.62)	-2.59 (-4.21, -0.96)	0.0018

Parameter	Study A				Study B (Final Analysis)				Combined Study A and Study B			
	Placebo[a] (N=68)	Dupilumab[a] (N=70)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=54)	Dupilumab[a] (N=54)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=122)	Dupilumab[a] (N=124)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[d]
Change from baseline in UAS7 – Week 12	-11.79 (1.64)	-16.81 (1.62)	-5.02 (-9.32, -0.72)	**0.0223**	-	-	-	-	-10.20 (1.22)	-15.23 (1.22)	-5.03 (-8.22, -1.84)	0.0020
Proportion of participants with UAS7 ≤6 – Week 12	12 (17.6)	24 (34.3)	2.645 (1.154, 6.061)	**0.0215**	-	-	-	-	17 (13.9)	37 (29.8)	2.416 (1.227, 4.757)	0.0092
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥5) response – Week 24	29 (42.6)	51 (72.9)	3.413 (1.596, 7.299)	**0.0014**	21 (38.9)	32 (59.3)	1.987 (0.835, 4.729)	0.1203	50 (41.0)	83 (66.9)	2.707 (1.533, 4.779)	0.0006
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥5) response – Week 12	36 (52.9)	49 (70.0)	1.872 (0.893, 3.923)	0.0971	-	-	-	-	61 (50.0)	84 (67.7)	1.762 (1.002, 3.100)	0.0510
Change from baseline in HSS7 – Week 12	-5.69 (0.83)	-8.39 (0.83)	-2.70 (-4.90, -0.50)	0.0160	-	-	-	-	-4.82 (0.63)	-7.31 (0.63)	-2.49 (-4.14, -0.84)	0.0032
Proportion of participants with UAS7 = 0 – Week 12	6 (8.8)	11 (15.7)	1.970 (0.676, 5.743)	0.2152	-	-	-	-	7 (5.7)	18 (14.5)	2.458 (0.948, 6.370)	0.0637
Change from baseline in UCT – Week 24	4.88 (0.61)	7.71 (0.59)	2.84 (1.27, 4.40)	0.0004	3.38 (0.74)	5.33 (0.77)	1.94 (-0.03, 3.92)	0.0534	4.10 (0.46)	6.63 (0.47)	2.53 (1.31, 3.75)	<0.0001
Change from baseline in UCT – Week 12	4.62 (0.57)	6.48 (0.57)	1.86 (0.35, 3.36)	0.0155	-	-	-	-	3.90 (0.43)	6.03 (0.43)	2.13 (1.00, 3.26)	0.0002

Parameter	Study A				Study B (Final Analysis)				Combined Study A and Study B			
	Placebo[a] (N=68)	Dupilumab[a] (N=70)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=54)	Dupilumab[a] (N=54)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]	Placebo[a] (N=122)	Dupilumab[a] (N=124)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[d]

CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; HSS7: Hives Severity Score over 7 days (0-21); ISS7: Itch Severity Score over 7 days (0-21); ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MID: minimal important difference; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days (0-42); UCT: urticaria control test (0-16)

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

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

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

d Nominal p-values

Extracted from:

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_hierarchy_test_us_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchy_test_us_i_t_i.rtf (07MAR2022 3:01)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_hierarchy_test_us_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchy_test_us_i_t_i.rtf (16AUG2022 9:28)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISE_CSU_2021/REPORT/PGM/eff_hierarchy_test_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hierarchy_test_i_t_i.rtf (14OCT2022 6:47)

4.4.3 有効性の評価項目

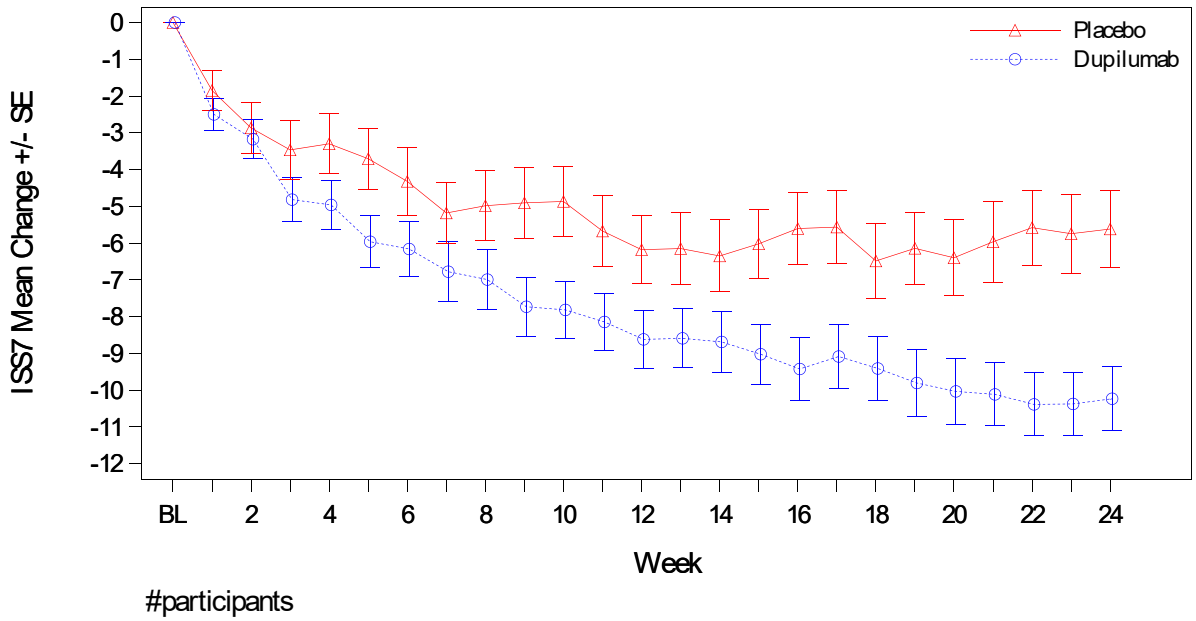
4.4.3.1 デュピルマブによる ISS7 の改善

デュピルマブは抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者におけるそう痒（ISS7）を改善した。

EFC16461 Study A では、ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間中、デュピルマブはプラセボと比較してそう痒（ISS7 で測定）を顕著に減少させた（図 1）。

- Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群−10.24、プラセボ群−6.01 であり、プラセボ群との調整平均の差は統計的に有意であった（−4.23、95% CI：−6.63, −1.84、p = 0.0005）（Module 2.7.3 [表 7]）。
- さらに、より早期の時点である Week 12 においても、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で ISS7 スコアの統計的に有意な改善が認められた（p = 0.0377）（表 5）。
- ISS7 の文献で報告されている MID 反応（5 点以上減少）(59)についても、デュピルマブはプラセボと比較して MID 反応を達成した被験者の割合を顕著に上昇させ（72.9%対 42.6%）、プラセボに対するオッズ比は 3.413（95% CI : 1.596, 7.299、p = 0.0014）であった（Module 2.7.3 [表 8]）

図 1 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A



#participants

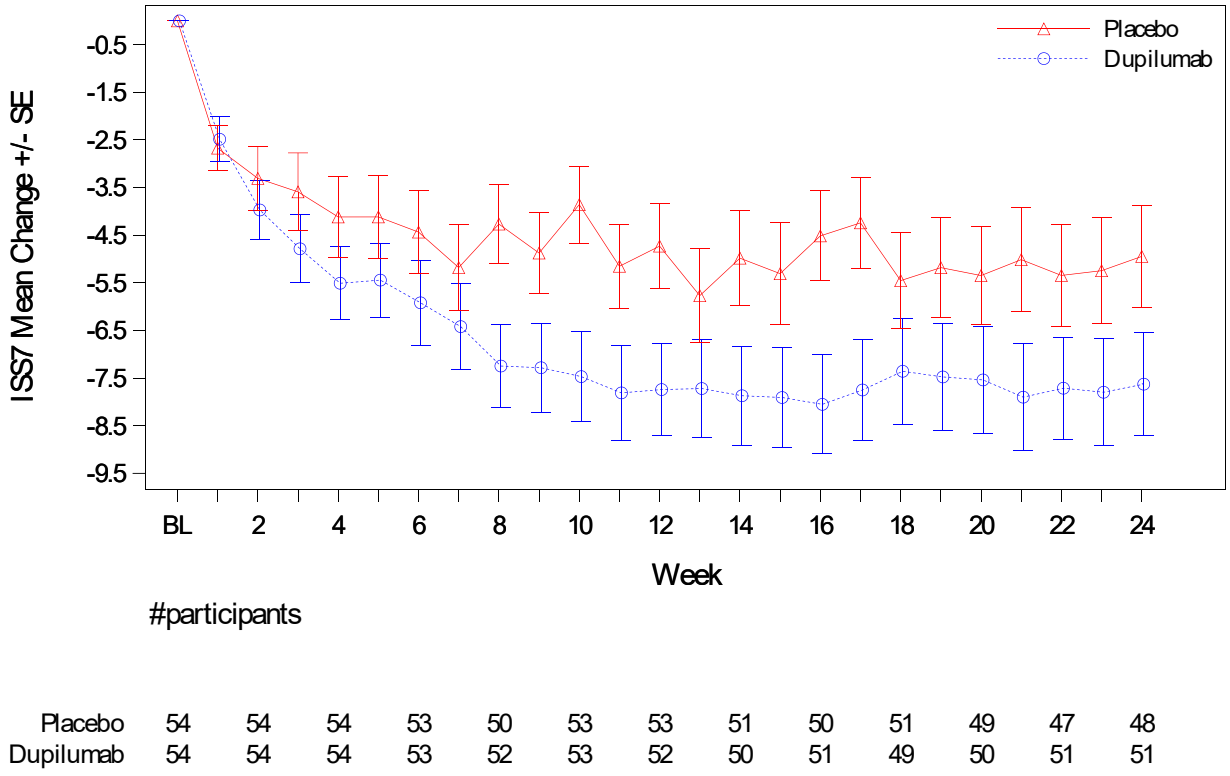
Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_iss7_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:29)

EFC16461 Study B では、ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間中、デュピルマブはプラセボと比較してそう痒（ISS7 で測定）を数値的に減少させる傾向を示した（図 2）。

- Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群−7.68、プラセボ群−4.81 であり、プラセボ群との調整平均の差は−2.87 であった（95% CI : −5.68, −0.07、p = 0.0449）（SAP で規定した閾値である p <0.0430 を満たさなかった）（Module 2.7.3 [表 20]）
- Week 24 で ISS7 スコアの MID 反応を達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約 20%高かった（59.3%対 38.9%）（Module 2.7.3 [表 21]）

図 2 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_iss7_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:26)

EFC16461 Study A 及び Study B の感度分析及び補足的解析の結果は主要解析の結果と一致していた。これらの解析は以下で構成された。

- 併用禁止薬又は救済治療薬を受けた後に収集された全てのデータを含めた as-observed 解析

- 併用禁止薬又は救済治療薬を受けた後の最悪のスコアを用いた解析
- WOCF 法で補完した後にプラセボ群の推移を仮定（copy increment from placebo）し欠測データを補完した PMM、及び WOCF 法での補完なしにプラセボ群の推移を仮定（copy increment from placebo）し欠測データを補完した PMM
- Tipping point 解析、及び WOCF 法で補完した値に対する tipping point 解析
- EFC16461 Study B での中間解析における無益性について治験担当医師及び実施医療機関へ通知並びに一般開示した後のデータを打ち切った追加解析（無益性による試験の中止について通知する前に WOCF 法を適用する基準を満たさなかった被験者では、通知した後の全てのデータを欠測とし多重代入法で補完した）

デュピルマブを支持する更なるエビデンスとして、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者において一貫性のある経時的な治療ベネフィットが示された。

EFC16461 Study A では、デュピルマブ投与により ISS7 スコアは 24 週間の投与期間を通して経時的に漸減した。デュピルマブ群とプラセボ群間の ISS7 スコアの数値的な改善の差は早期に認められ、名目上の顕著な差は Week 15 から Week 24 まで継続して認められた（図 1）。Week 12 における多重性を調整した重要な副次評価項目においても、ISS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）に統計的に有意な改善が認められ、プラセボ群との調整平均の差は−2.37（95% CI：−4.60, −0.13、p = 0.0377）であった（表 5）。

EFC16461 Study B では、主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目である Week 24 における ISS7（図 2）、UAS7 及び HSS7（表 5）について、デュピルマブ投与により数値的な改善が見られた。

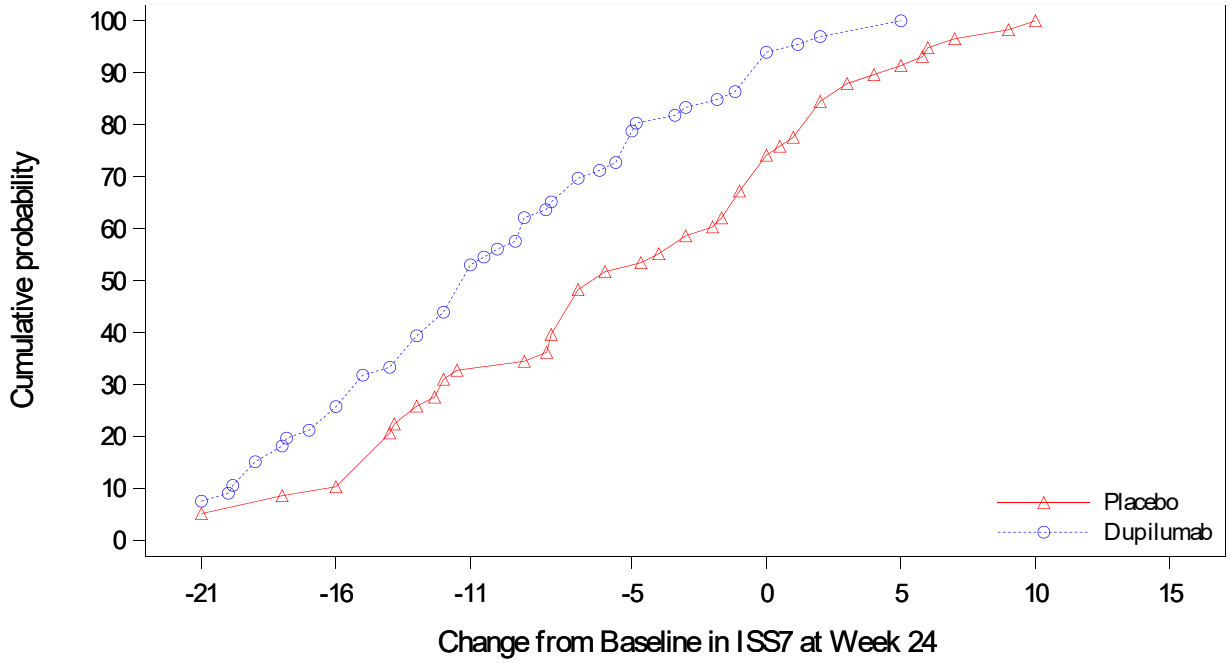
デュピルマブを支持する更なるエビデンスとして臨床的に意味のある反応を達成した患者の割合が上昇し、臨床的に意味のあるそう痒の改善が示された。

ISS7 スコアの変化量の群間差に関する臨床的意味を解釈するにあたり、試験のデータベースから経験的に導いた様々な responder の定義に基づき、ISS7 スコアについてカテゴリー変化の事後解析を実施した。Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量に関する累積確率関数は、絶対変化量の連続値に対応する曲線で表される。図 3 は、被験者でみられた ISS7 スコアの変化量（X 軸）ごとに、デュピルマブ群及びプラセボ群の被験者の累積割合（Y 軸）がプロットされている。文献の報告に基づき、治験実施計画書で事前に規定した MID は 5 点以上の改善とした(59)(60)。アンカーに基づく方法（アンカーとして PGIS 及び PGIC）を用いて、一連の CMT が EFC16461 Study A 及び Study B の特定の使用状況で定義されており、ISS7 に関する被験者内 CMT の推定値は EFC16461 Study A で 5.30～11.00 点の改善及び EFC16461 Study B で 4.92～10.50 点の改善であった（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

EFC16461 Study A では、ISS7 用に定義した閾値について、文献で報告されている MID も含むあらゆる可能性の閾値にわたって、デュピルマブ群とプラセボ群間に明確な分離が見られた。CMT の下限

及び上限それぞれで、responderの割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも約20%～25%高かった（CMT下限ではデュピルマブ群78.8%及びプラセボ群51.7%、CMT上限ではデュピルマブ群53.0%及びプラセボ群：32.8%）（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。ISS7スコアに関するカテゴリー変化の事後解析の結果、Week 24で治療に反応した被験者の割合は、アンカーに基づく方法で特定された追加のresponderの定義にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高いことが示された。全体的に投与群間の治療効果の差は顕著であり、responderの閾値にかかわらず、そう痒の重症度の範囲全体にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも好ましい群間差を示した（図3）。

図 3 - Cumulative probability function of change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A



#Participants(%) with change less than or equal to

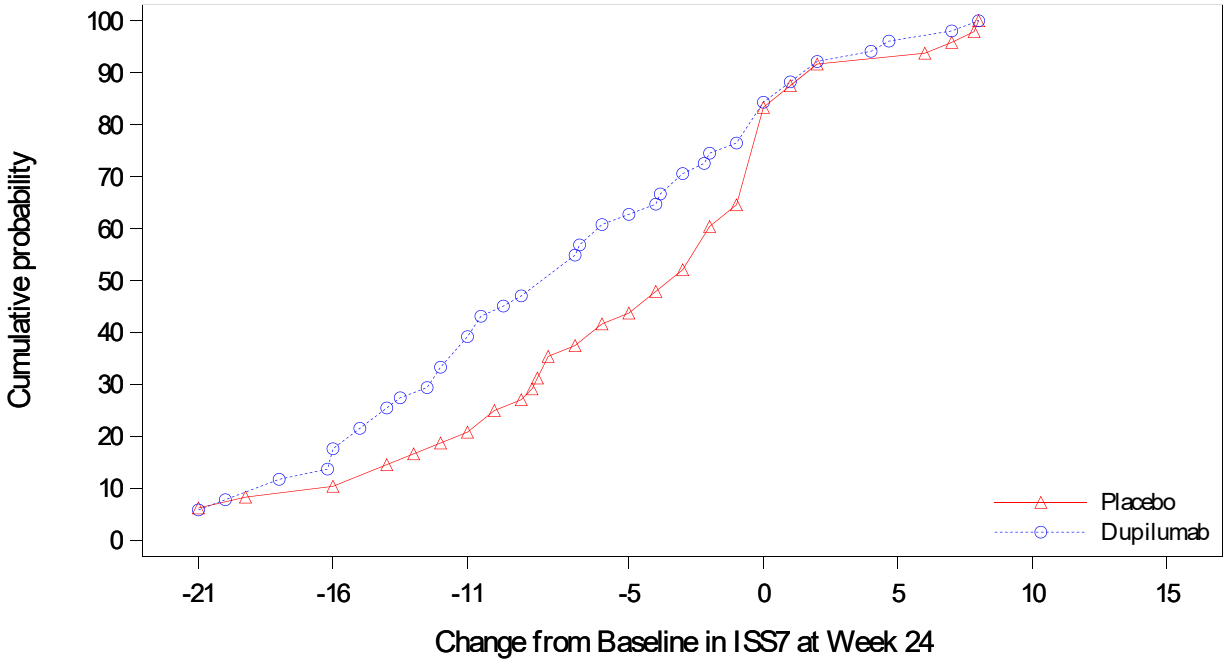
Placebo	3(5.2%)	6(10.3%)	19(32.8%)	30(51.7%)	43(74.1%)	53(91.4%)	58(100%)	58(100%)
Dupilumab	5(7.6%)	17(25.8%)	35(53.0%)	52(78.8%)	62(93.9%)	66(100%)	66(100%)	66(100%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_cdfplot2_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot2_iss7_wk24_i_g_i.rtf (10NOV2022 4:34)

EFC16461 Study Bでは、ISS7用に定義した閾値について、文献で報告されているMIDも含むあらゆる可能性の閾値にわたって、デュピルマブ群とプラセボ群間に明確な分離が見られた。CMTの下限及び上限それぞれで、responderの割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも約20%高かった（CMT下限ではデュピルマブ群62.7%及びプラセボ群43.8%、CMT上限ではデュピルマブ群39.2%及びプラセボ群20.8%）（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier Section 5.3.4）。ISS7スコアに

関するカテゴリー変化の事後解析の結果、Week 24 で治療に反応した被験者の割合は、アンカーに基づく方法で特定された追加の responder の定義にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高いことが示された。全体的に投与群間の治療効果の差には、responder の閾値にかかわらず、そう痒の重症度の範囲全体にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも好ましい群間差を示す数値傾向が認められた（図 4）。

図 4 - Cumulative probability function of change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B



#Participants(%) with change less than or equal to

Placebo	3(6.3%)	5(10.4%)	10(20.8%)	21(43.8%)	40(83.3%)	44(91.7%)	48(100%)	48(100%)
Dupilumab	3(5.9%)	9(17.6%)	20(39.2%)	32(62.7%)	43(84.3%)	49(96.1%)	51(100%)	51(100%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_cdfplot2_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot2_iss7_wk24_i_g_i.rtf (10NOV2022 4:36

治験薬投与終了後に認められたそう痒の漸次的な再燃は、CSU に対する長期的な治療が必要であることを支持している。

Week 36 におけるベースラインからの変化量（調整平均）について、そう痒（ISS7）に対する治療効果の漸次的な消失が Week 24 のデュピルマブ投与終了後の後観察期間に認められた。EFC16461 Study A 及び Study B ともに、ISS7 スコアが 5 点以上の減少で定義される responder の割合について、Week 36 での反応率は Week 24 と比較して低下した。Week 24 で ISS7 スコアが 5 点以上の減少で定義される responder において、Week 36 又は治験終了来院時で僅かな反応の消失が認められた（Module 2.7.3 [5.2 項]）。

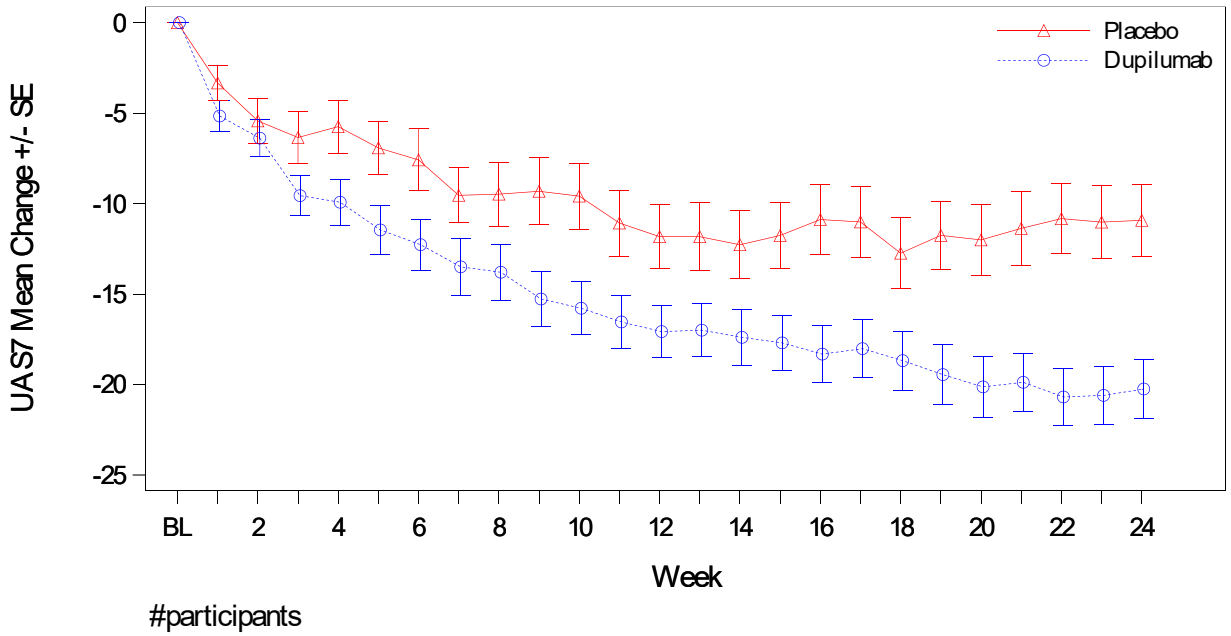
4.4.3.2　デュピルマブによる総合的な CSU の疾患活動性の改善

デュピルマブは抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者における総合的な CSU の疾患活動性（UAS7）を改善した。

EFC16461 Study A では、ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間中、デュピルマブはプラセボと比較して UAS7 を減少させ、CSU の総合的な疾患活動性を顕著に改善させた（図 5）。

- Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群−20.53、プラセボ群−12.00 であり、プラセボ群との調整平均の差は統計的に有意であった（−8.53、95% CI：−13.16, −3.90、p = 0.0003）（Module 2.7.3 [表 9]）。文献で報告されている MID は約 10.0 点である(59)。
- CSU の症状が良好にコントロール（UAS7 スコアが 6 以下）され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と比較して顕著に高く、Week 24 では 45.7%対 23.5%であった（オッズ比：2.848、95% CI：1.301, 6.234、p = 0.0075）（Module 2.7.3 [表 10]）。
- CSU の症状が完全寛解（UAS7 スコアが 0）し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と比較して顕著に高く、Week 24 では 31.4%対 13.2%であった（オッズ比：2.908、95% CI：1.173, 7.209、p = 0.0199）（Module 2.7.3 [表 11]）。

図 5 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A



#participants

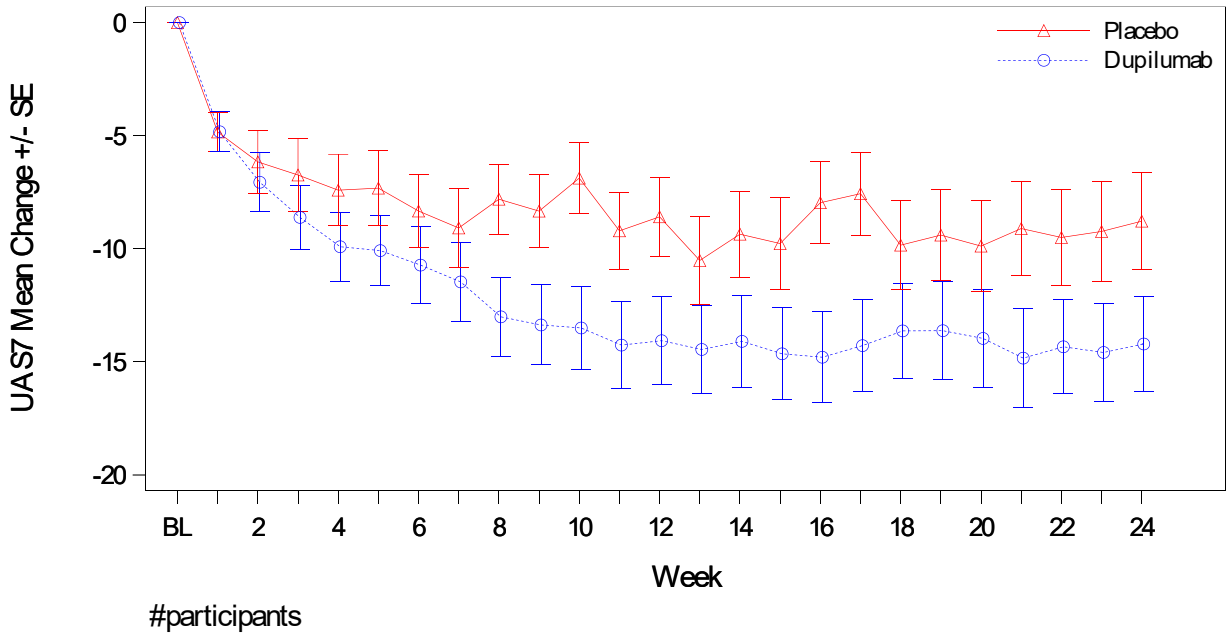
Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uas7_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:29)

EFC16461 Study B では、ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間中、デュピルマブはプラセボと比較して UAS7 を減少させ、CSU の総合的な疾患活動性を改善させた（図 6）。

- Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群−14.37、プラセボ群−8.54 であり、プラセボ群との調整平均の差は−5.83（95% CI：−11.37, −0.30、名目上の p 値：p = 0.0390）であった（Module 2.7.3 [表 22]）。

図 6 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B



#participants

Placebo	54	54	54	53	50	53	53	51	50	51	49	47	48
Dupilumab	54	54	54	53	52	53	52	50	51	49	50	51	51

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uas7_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:26)

EFC16461 Study A 及び Study B でデュピルマブ投与後に見られた UAS7 の改善は、UAS7 の構成要素である ISS7 と HSS7 の両方が同程度寄与していた。

デュピルマブを支持する更なるエビデンスとして、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者において一貫性のある経時的な治療ベネフィットが示された。

EFC16461 Study A では、デュピルマブ投与により UAS7 スコアは 24 週間の投与期間を通して経時的に漸減した。デュピルマブ群とプラセボ群間の UAS7 スコアの数値的な改善の差は早期に認められ、名目上の顕著な差は Week 9 から Week 24 まで継続して認められた（図 5）。デュピルマブ投与による UAS7 の統計的に有意な減少は多重性を調整した重要な副次評価項目である Week 12 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量でも認められ、Week 12 におけるプラセボ群との調整平均の差は −5.02（95% CI：−9.32, −0.72、p = 0.0223）であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 18]）。

EFC16461 Study B では、デュピルマブ投与により UAS7 スコアは 24 週間の投与期間を通して経時的に減少した。デュピルマブ群とプラセボ群間の UAS7 スコアの数値的な改善の差は早期から Week 24 まで継続して認められた（図 6）。

デュピルマブを支持する更なるエビデンスとして、臨床的に意味のある反応を達成した患者の割合が上昇し、臨床的に意味のある蕁麻疹活動性の改善が示された。

蕁麻疹活動性は5つの重症度カテゴリーに分類される（蕁麻疹なし又は完全寛解［UAS7スコアが0］、良好にコントロールされた蕁麻疹［UAS7スコアが1～6］、軽症の蕁麻疹活動性［UAS7スコアが7～15］、中等症の蕁麻疹活動性［UAS7スコアが16～27］及び重症の蕁麻疹活動性［UAS7スコアが28～42］）。文献で報告されているUAS7スコアのMIDは9.5～10.5点である(59)。

EFC16461 Study Aにおいて、蕁麻疹の良好なコントロール（UAS7スコアが6以下）又は完全寛解（UAS7スコアが0）を達成した被験者の割合について、デュピルマブはプラセボよりも顕著な改善を示した（表5）。デュピルマブ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者のほとんど（83.7%［41/49名］）でWeek 24に蕁麻疹活動性の低下が認められ、34.7%の被験者でUAS7スコアが0で定義される症状の完全寛解が認められた。対照的に、プラセボ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者の54.1%（20/37名）でWeek 24に蕁麻疹活動性の低下が認められたが、完全寛解を達成したのは16.2%のみであった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 23]）。

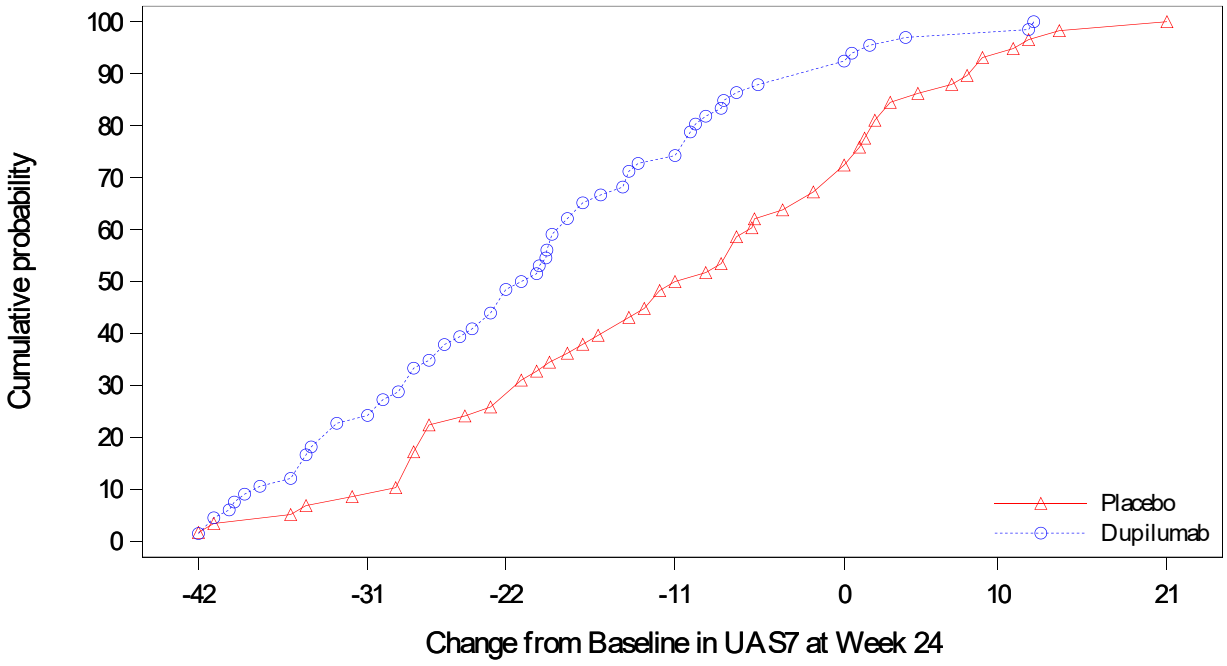
EFC16461 Study Bにおいて、デュピルマブ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者のうち、ほとんど（73.0%［27/37名］）でWeek 24に蕁麻疹活動性の低下が認められ、13.5%の被験者でUAS7スコアが0で定義される症状の完全寛解が認められた。対照的に、プラセボ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者の39.4%（13/33名）でWeek 24に蕁麻疹活動性の低下が認められたが、完全寛解を達成したのは9.1%のみであった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 24]）。

UAS7スコアの変化量の群間差に関する臨床的意味を解釈するにあたり、試験のデータベースから経験的に導いた様々なresponderの定義に基づき、UAS7スコアについてカテゴリー変化の事後解析を実施した。Week 24におけるUAS7スコアのベースラインからの変化量に関する累積確率関数は、絶対変化量の連続値に対応する曲線で表される。図7は、被験者でみられたUAS7スコアの変化量（X軸）ごとに、デュピルマブ群及びプラセボ群の被験者の累積割合（Y軸）がプロットされている。文献の報告に基づき、治験実施計画書で事前に規定したMIDは9.5点以上及び10.5点以上の改善とした(59)。アンカーに基づく方法（アンカーとしてPGIS及びPGIC）を用いて、一連のCMTがEFC16461 Study A及びStudy Bの特定の使用状況で定義されており、UAS7に関する被験者内CMTの推定値はEFC16461 Study Aで10.72～21.75点の改善及びEFC16461 Study Bで6.85～18.00点の改善であった（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

EFC16461 Study Aでは、UAS7用に定義した閾値について、文献で報告されているMIDも含むあらゆる可能性の閾値にわたって、デュピルマブ群とプラセボ群間に明確な分離が見られた。CMTの下限及び上限それぞれで、responderの割合はデュピルマブ群の方が約20%～25%高かった（CMT下限ではデュピルマブ群74.2%及びプラセボ群50.0%、CMT上限ではデュピルマブ群48.5%及びプラセボ群25.9%）（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier Section 5.3.4）。UAS7スコアに関するカテゴリー変化の事後解析の結果、Week 24で治療に反応した被験者の割合は、アンカーに基づく方法で特

定された追加のresponderの定義にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高いことが示された。全体的に投与群間の治療効果の差は顕著であり、responderの閾値にかかわらず、蕁麻疹の疾患活動性の範囲全体にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも好ましい群間差を示した（図7）。

図 7 - Cumulative probability function of change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A



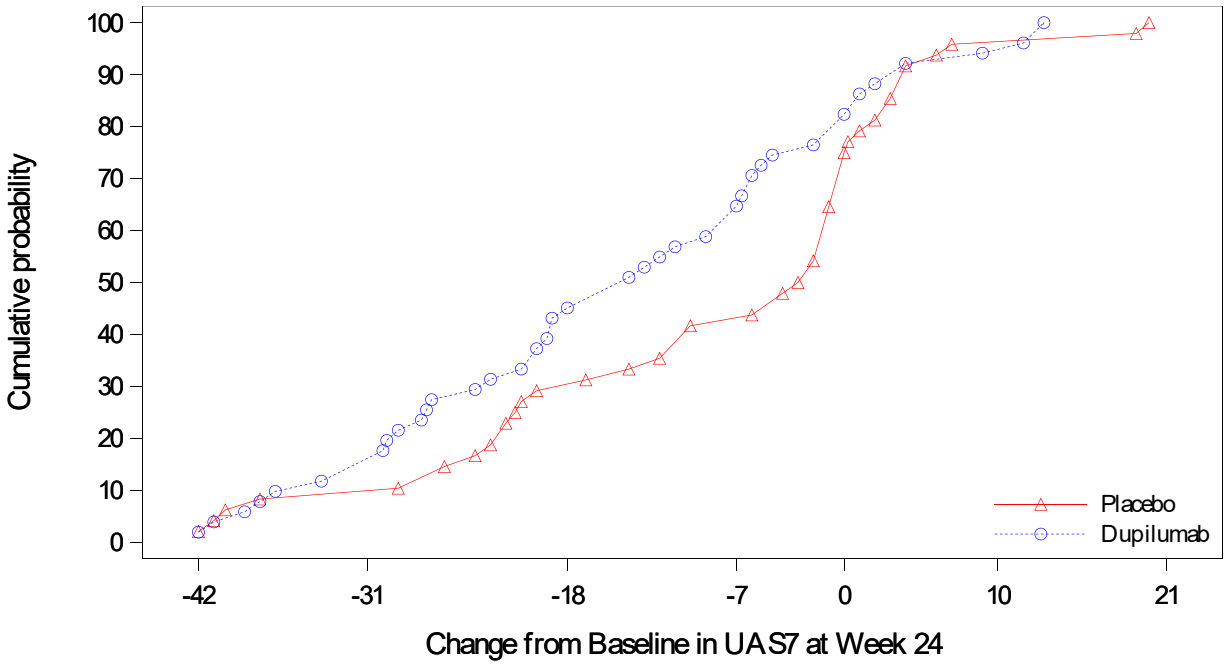
#Participants(%) with change less than or equal to

Placebo	1(1.7%)	5(8.6%)	15(25.9%)	29(50.0%)	42(72.4%)	54(93.1%)	58(100%)
Dupilumab	1(1.5%)	16(24.2%)	32(48.5%)	49(74.2%)	61(92.4%)	64(97.0%)	66(100%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_cdfplot2_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot2_uas7_wk24_i_g_i.rtf (10NOV2022 4:34)

EFC16461 Study B では、UAS7 用に定義した閾値について、文献で報告されている MID も含むあらゆる可能性の閾値にわたって、デュピルマブ群とプラセボ群間に明確な分離が見られた。CMT の下限及び上限それぞれで、responder の割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも約 15%～20%高かった（CMT 下限ではデュピルマブ群 64.7%及びプラセボ群 41.7%、CMT 上限ではデュピルマブ群 45.1%及びプラセボ群 29.2%）（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。UAS7 スコアに関するカテゴリー変化の事後解析の結果、Week 24 で治療に反応した被験者の割合は、アンカーに基づく方法で特定された追加のresponderの定義にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高いことが示された。全体的に投与群間の治療効果の差には、responder の閾値にかかわらず、蕁麻疹の疾患活動性の範囲全体にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも好ましい群間差を示す数値傾向が認められた（図 8）。

図 8 - Cumulative probability function of change from baseline in UAS7 at Week 24 – ITT population – EFC16461 Study B



#Participants(%) with change less than or equal to

Placebo	1(2.1%)	4(8.3%)	14(29.2%)	20(41.7%)	36(75.0%)	46(95.8%)	48(100%)
Dupilumab	1(2.0%)	6(11.8%)	23(45.1%)	33(64.7%)	42(82.4%)	48(94.1%)	51(100%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_cdfplot2_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot2_uas7_wk24_i_g_i.rtf (10NOV2022 4:36)

治験薬投与終了後に認められた蕁麻疹活動性の漸次的な再燃は、CSU に対する長期的な治療が必要であることを支持している。

Week 36 におけるベースラインからの変化量（調整平均）について、蕁麻疹活動性（UAS7）に対する治療効果の漸次的な消失が Week 24 のデュピルマブ投与終了後の後観察期間に認められた。UAS7 スコアが 6 以下であった被験者、UAS7 スコアが 0 であった被験者で定義される responder の割合について、Week 36 での反応率は Week 24 と比較して低下した。UAS7 スコアが 6 以下であった被験者、UAS7 スコアが 0 であった被験者で定義される Week 24 の responder において、Week 36 又は治験終了来院時で僅かな反応の消失が認められた（Module 2.7.3 [5.2 項]）。

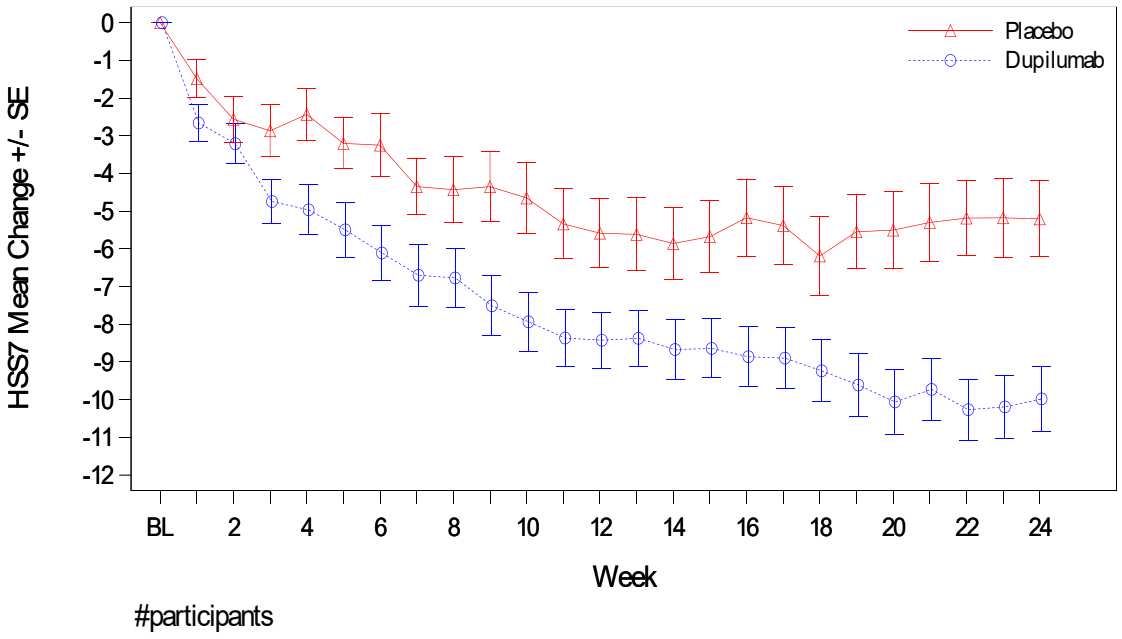
4.4.3.3 デュピルマブによる膨疹数の減少

デュピルマブは抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者における膨疹（HSS7）を改善した。

EFC16461 Study A では、ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間中、デュピルマブはプラセボと比較して膨疹数（HSS7 で測定）を顕著に減少させた（図 9）。

- Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群−10.28、プラセボ群−5.90 であり、プラセボ群との調整平均の差は統計的に有意であった（−4.38、95% CI：−6.78, −1.98、p = 0.0003）（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 24]）（図 9）。文献で報告されている MID は約 5 点である(59)。

図 9 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population - EFC16461 Study A



#participants

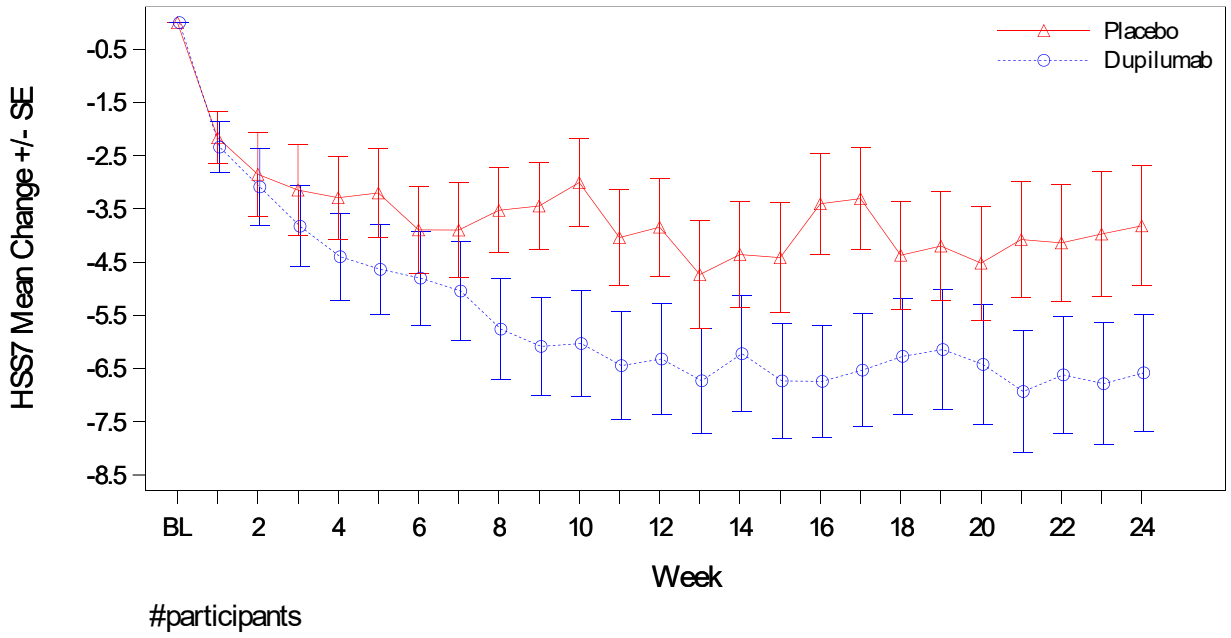
Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_hss7_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:29)

EFC16461 Study B では、ITT 集団において、24 週間の治験薬投与期間中、デュピルマブはプラセボと比較して膨疹数（HSS7）を大きく減少させた。

- Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群−6.64、プラセボ群−3.63 であり、プラセボ群との調整平均の差は−3.01（95% CI：−5.88, −0.14、名目上の p 値：p = 0.0397）であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 20]）（図 10）。

図 10 - Mean change from baseline in HSS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population - EFC16461 Study B



#participants

Placebo	54	54	54	53	50	53	53	51	50	51	49	47	48
Dupilumab	54	54	54	53	52	53	52	50	51	49	50	51	51

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_hss7_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:26)

デュピルマブを支持する更なるエビデンスとして、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者において一貫性のある経時的な治療ベネフィットが示された。

EFC16461 Study A では、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して Week 12 における HSS7 スコアの減少も示した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 25]）。デュピルマブ投与により HSS7 スコアは 24 週間の投与期間を通して経時的に漸減した。デュピルマブ群とプラセボ群間の HSS7 スコアの数値的な改善の差は早期に認められ、名目上の顕著な差は Week 8 から Week 24 まで継続して認められた（図 9）。

EFC16461 Study B では、デュピルマブ投与により HSS7 スコアは 24 週間の投与期間を通して経時的に減少した。デュピルマブ群とプラセボ群間の HSS7 スコアの数値的な改善の差は早期から Week 24 まで継続して認められた（図 10）。

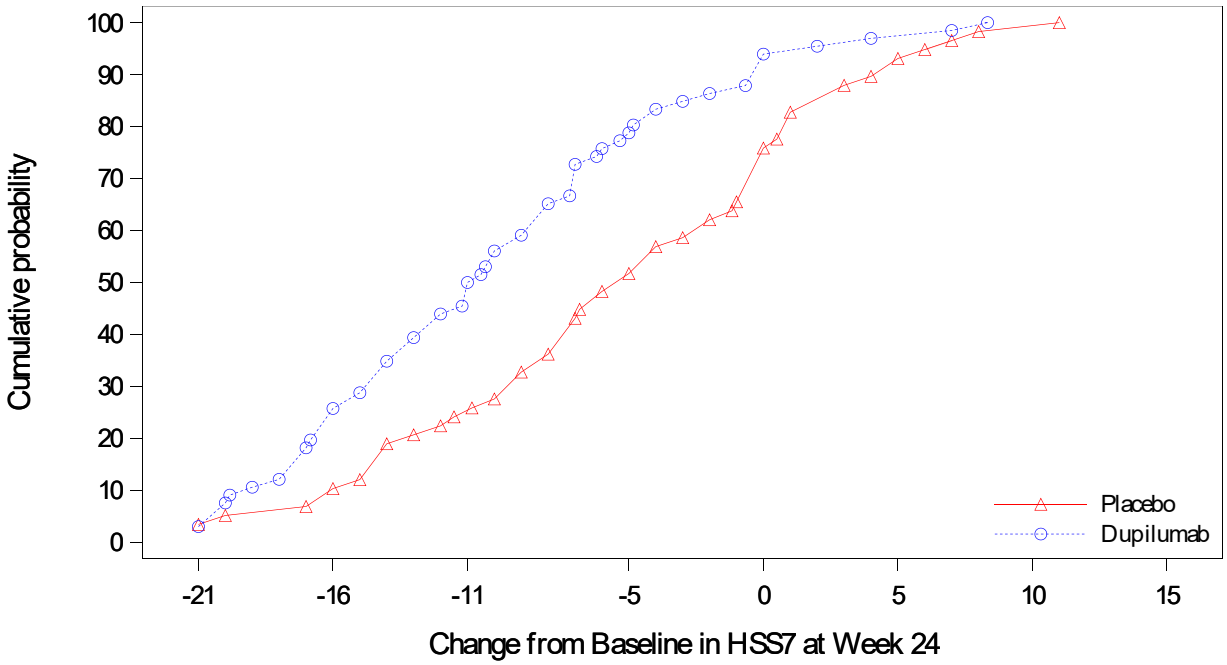
デュピルマブを支持する更なるエビデンスとして、臨床的に意味のある反応を達成した患者の割合が上昇し、臨床的に意味のある膨疹の改善が示された。

HSS7 スコアの変化量の平均値の群間差に関する臨床的意味を解釈するにあたり、試験のデータベースから経験的に導いた様々な responder の定義に基づき、HSS7 スコアについてカテゴリー変化の事

後解析を実施した。Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量に関する累積確率関数は、絶対変化量の連続値に対応する曲線で表される。図 11 は、被験者でみられた HSS7 スコアの変化量（X 軸）ごとに、デュピルマブ群及びプラセボ群の被験者の累積割合（Y 軸）がプロットされている。文献の報告に基づき、治験実施計画書で事前に規定した MID は 5 点以上の改善とした(59)。アンカーに基づく方法（アンカーとして PGIS 及び PGIC）を用いて、一連の CMT が EFC16461 Study A 及び Study B の特定の使用状況で定義されており、HSS7 に関する被験者内 CMT の推定値は EFC16461 Study A で 5.23～10.80 点の改善及び EFC16461 Study B で 1.50～8.00 点の改善であった（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

EFC16461 Study A では、HSS7 用に定義した閾値について、文献で報告されている MID も含むあらゆる可能性の閾値にわたって、デュピルマブ群とプラセボ群間に明確な分離が見られた。CMT の下限及び上限それぞれで、responder の割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも約 25%高かった（CMT 下限ではデュピルマブ群 78.8%及びプラセボ群 51.7%、CMT 上限ではデュピルマブ群 50.0%及びプラセボ群 24.1%）（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier Section 5.3.4）。HSS7 スコアに関するカテゴリー変化の事後解析の結果、Week 24 で治療に反応した被験者の割合は、アンカーに基づく方法で特定された追加の responder の定義にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高いことが示された。全体的に投与群間の治療効果の差は顕著であり、responder の閾値にかかわらず、膨疹の重症度の範囲全体にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも好ましい群間差を示した（図 11）。

図 11 - Cumulative probability function of change from baseline in HSS7 at Week 24 - ITT population - EFC16461 Study A



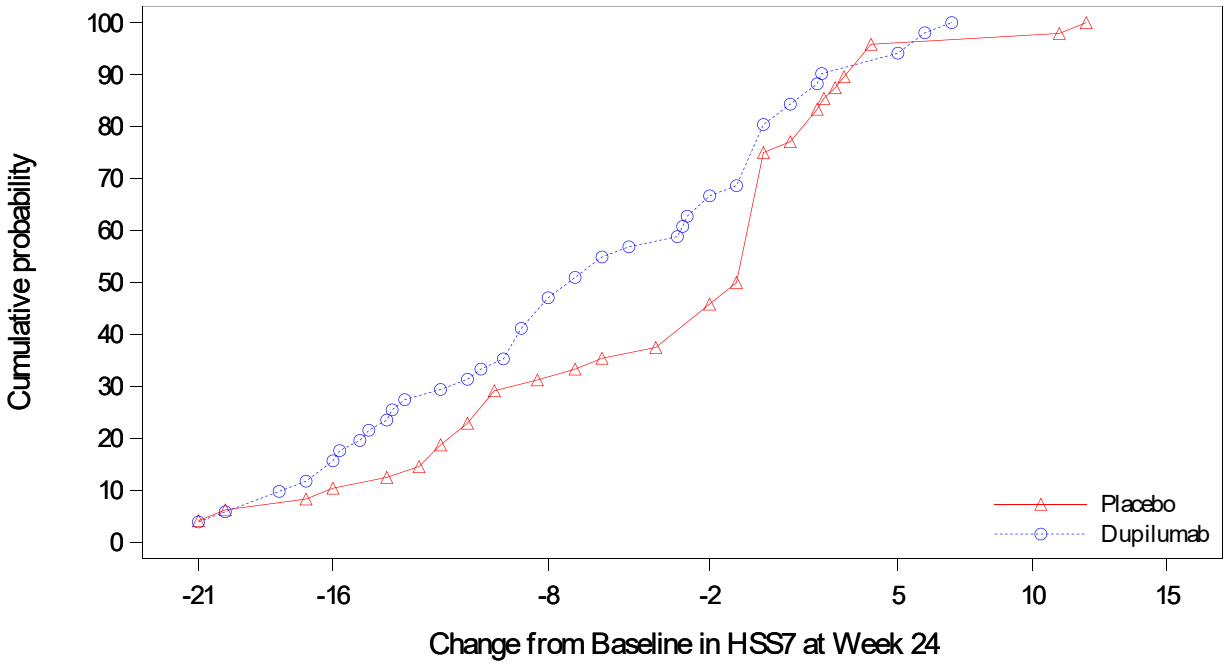
#Participants(%) with change less than or equal to

Placebo	2(3.4%)	6(10.3%)	14(24.1%)	30(51.7%)	44(75.9%)	54(93.1%)	57(98.3%)	58(100%)
Dupilumab	2(3.0%)	17(25.8%)	33(50.0%)	52(78.8%)	62(93.9%)	64(97.0%)	66(100%)	66(100%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_cdfplot2_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot2_hss7_wk24_i_g_i.rtf (10NOV2022 4:34)

EFC16461 Study B では、HSS7 用に定義した閾値について、文献で報告されている MID も含むあらゆる可能性の閾値にわたって、デュピルマブ群とプラセボ群間に明確な分離が見られた。CMT の下限及び上限それぞれで、responder の割合はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも約 15%～20%高かった（CMT 下限ではデュピルマブ群 66.7%及びプラセボ群 45.8%、CMT 上限ではデュピルマブ群 47.1%及びプラセボ群 31.3%）（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。HSS7 スコアに関するカテゴリー変化の事後解析の結果、Week 24 で治療に反応した被験者の割合は、アンカーに基づく方法で特定された追加の responder の定義にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高いことが示された。全体的に投与群間の治療効果の差には、responder の閾値にかかわらず、膨疹の重症度の範囲全体にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも好ましい群間差を示す数値傾向が認められた（図 12）。

図 12 - Cumulative probability function of change from baseline in HSS7 at Week 24 - ITT population - EFC16461 Study B



#Participants(%) with change less than or equal to

Placebo	2(4.2%)	5(10.4%)	15(31.3%)	22(45.8%)	46(95.8%)	46(95.8%)	48(100%)
Dupilumab	2(3.9%)	8(15.7%)	24(47.1%)	34(66.7%)	48(94.1%)	51(100%)	51(100%)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_cdfplot2_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cdfplot2_hss7_wk24_i_g_i.rtf (10NOV2022 4:36)

治験薬投与終了後に認められた膨疹の漸次的な再燃は、CSU に対する長期的な治療が必要であることを支持している。

デュピルマブ投与終了後の後観察期間において、膨疹に対する治療効果の減弱が見られた（Module 2.7.3 [5.2 項]）。このことはデュピルマブの投与中止によって膨疹に対する治療効果が喪失（膨疹が再燃）したことを示唆している。

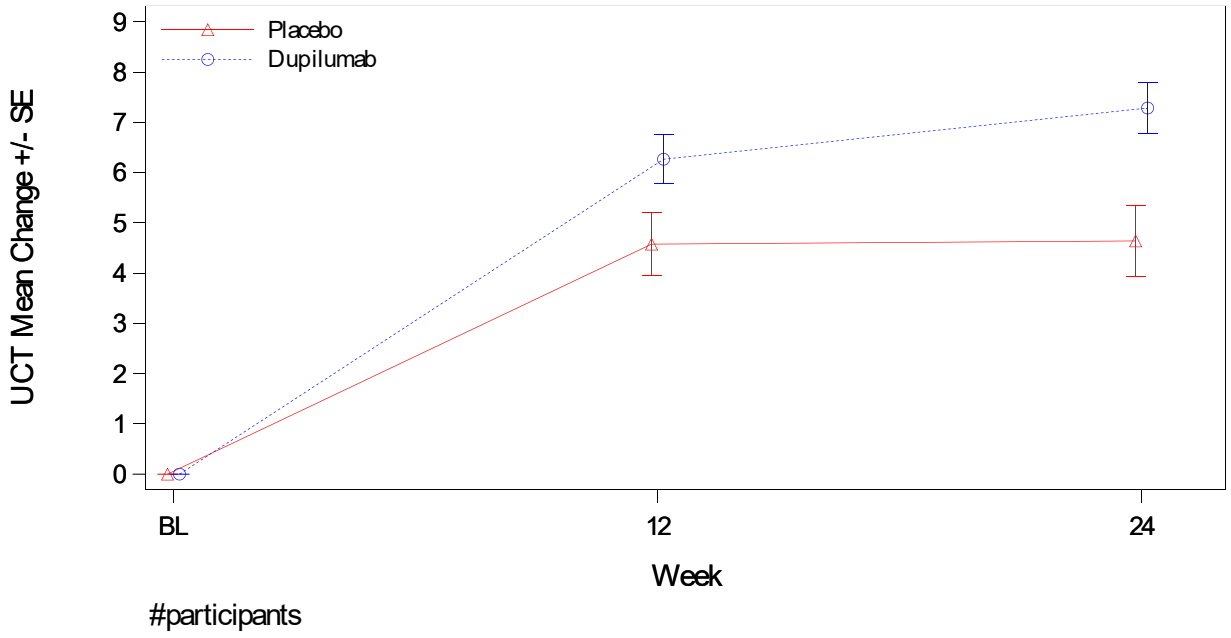
4.4.3.4　デュピルマブによる UCT の改善

デュピルマブはプラセボと比較して、EFC16461 Study A では UCT で測定される総合的な疾患コントロールを改善した一方、EFC16461 Study B では同評価項目で数値的な改善傾向を示した。

EFC16461 Study A では、ベースラインの UCT スコアの平均値はデュピルマブ群 3.75、プラセボ群 3.63 であり、これは疾患コントロールが不良の状態であったことを示唆していた。デュピルマブはプラセボと比較して UCT（スコアが高いほど良好な疾患コントロールを表す）で測定される総合的な疾患コントロールを改善した。Week 24 における UCT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群 7.71、プラセボ群 4.88 であった。デュピルマブ群でのプラセボ群と比較してより

大きな UCT スコアの上昇は Week 24 及び Week 12 の両時点で認められており、Week 24 における変化量（調整平均）の群間差は 2.84、名目上の p 値は 0.0004（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 28]）、Week 12 における変化量（調整平均）の群間差は 1.86、名目上の p 値は 0.0155 であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 29]、図 13）。Week 24 で疾患コントロールが良好（UCT スコアが 12 以上）であった被験者は、デュピルマブ群では約半数（34 名［48.6%］）、プラセボ群では 21 名（30.9%）であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 30]）。

図 13 - Plot of mean change from baseline in UCT over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A



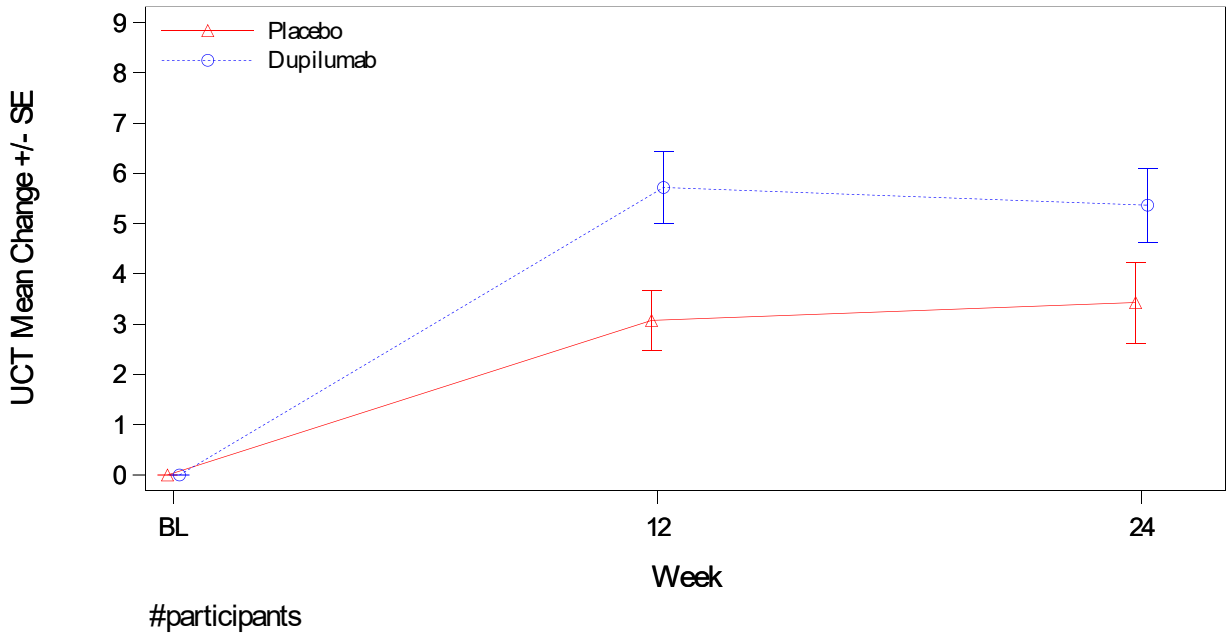
#participants

Placebo	68	66	61
Dupilumab	69	68	67

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uct_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:29)

EFC16461 Study B では、ベースラインの UCT スコアの平均値はデュピルマブ群 4.49、プラセボ群 4.11 であり、これは疾患コントロールが不良の状態であったことを示唆していた。デュピルマブはプラセボと比較して UCT で測定される総合的な疾患コントロールを改善する傾向を示した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 25]、図 14）。

図 14 - Plot of mean change from baseline in UCT over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B



#participants

Placebo	53	53	51
Dupilumab	53	50	49

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all24_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uct_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:26)

4.4.4 デュピルマブによる CSU 患者の QoL の改善

EFC16461 Study A ではデュピルマブ投与により器官特異的な DLQI 及び疾患特異的な CU-Q2oL で測定される HRQoL が改善され、EFC16461 Study B では同評価項目で数値的な改善傾向が見られた。EFC16461 Study A ではデュピルマブのプラセボに対する治療効果の差は、文献で報告されている MID（CSU の DLQI：2.24～3.21 点、CU-Q2oL：3～19 点）よりも同程度又は大きかった(61)(62)。

4.4.4.1 DLQI

Week 24 における DLQI スコアのベースラインからの減少で測定される HRQoL について、デュピルマブはプラセボと比較して、EFC16461 Study A では臨床的に意味のある名目上の顕著な改善を示し、EFC16461 Study B では数値的な改善傾向を示した。

EFC16461 Study A では、ベースラインの DLQI スコアの平均値はデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 13.48 及び 15.31 であり、QoL が低下していることが示された（スコアの範囲：0～30）。成人及び16歳以上の思春期の被験者を対象とした Week 24 における DLQI で測定した HRQoL について、

デュピルマブはプラセボよりも大きな改善を示した（プラセボ群との調整平均の差：−3.16、95% CI：−5.22, −1.10、名目上の p 値：p = 0.0026）（Module 2.7.3 [表 12]）。

EFC16461 Study B では、ベースラインの DLQI スコアの平均値はデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 13.14 及び 13.84 であり、EFC16461 Study A のベースラインの結果と同程度であった。成人及び 16 歳以上の思春期の被験者を対象とした Week 24 における DLQI で測定した HRQoL について、デュピルマブはプラセボに対して数値的な改善傾向を示した（プラセボ群との調整平均の差：−1.94、95% CI：−4.51, 0.64、名目上の p 値：p = 0.1406）（Module 2.7.3 [表 25]）。

4.4.4.2 CU-Q2oL

Week 24 における CU-Q2oL スコアのベースラインからの減少で測定される HRQoL について、デュピルマブはプラセボと比較して、EFC16461 Study A では臨床的に意味のある名目上の顕著な改善を示し、EFC16461 Study B では数値的な改善傾向を示した。

EFC16461 Study A では、ベースラインの CU-Q2oL スコアの平均値はデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 41.01 及び 46.74 であり、QoL が低下していることが示された（スコアの範囲：0〜100）。Week 24 における CU-Q2oL で測定した HRQoL について、デュピルマブはプラセボと比較して大きな改善を示した（プラセボ群との調整平均の差：−8.58、95% CI：−14.56, −2.61、名目上の p 値：p = 0.0049）（Module 2.7.3 [表 13]）。

EFC16461 Study B では、ベースラインの CU-Q2oL スコアの平均値はデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 42.74 及び 44.36 であった。Week 24 における CU-Q2oL で測定した HRQoL について、デュピルマブはプラセボに対して数値的な改善傾向を示した（プラセボ群との調整平均の差：−4.15、95% CI：−11.79, 3.49、名目上の p 値：p = 0.2873）（Module 2.7.3 [表 26]）。

4.4.4.3 EQ-VAS

患者の一般的な健康状態は EuroQol Group によって開発された標準的な PRO 評価法である EQ-VAS（想像できる最良の健康状態［100］〜想像できる最悪の健康状態［0］までのビジュアルアナログスケール）で測定した。

EFC16461 Study A では、ベースラインの EQ-VAS スコアの平均値はデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 68.11 及び 66.78 であった。Week 24 における EQ-VAS スコアの平均値において、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して数値的な改善が認められた。Week 24 における EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量（調整平均）はデュピルマブ群の方がプラセボ群より数値的に大きかった（15.80 対 9.77、名目上の p 値：p = 0.0210）（Module 2.7.3 [表 14]）。

EFC16461 Study B では、ベースラインの EQ-VAS スコアの平均値はデュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 60.55 及び 65.08 であった。Week 24 における EQ-VAS スコアの平均値において、デュピルマブ群とプラセボ群の間に差は見られなかった。Week 24 における EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量（調整平均）はデュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（9.96 対 8.71、名目上の p 値：p = 0.7778）（Module 2.7.3 [表 27]）。

4.4.5 救済治療薬の使用

4.4.5.1 救済治療薬としての抗ヒスタミン薬の使用

EFC16461 Study A 及び Study B の両試験では、救済治療としての抗ヒスタミン薬の使用は少なかった。ベースラインにおいて、全被験者は治験実施計画書で規定されたとおり CSU 治療のために抗ヒスタミン薬を使用していた。基本治療としての抗ヒスタミン薬の用量は試験期間を通じて一定に維持される必要があり、救済治療薬の使用が不要になった場合、被験者はスクリーニング時の投与量を継続することとした。

EFC16461 Study A では、治験薬投与期間中、治験担当医師の判断で抗ヒスタミン薬（増量）による救済治療を受けた被験者は、デュピルマブ群 1 名（1.4%）、プラセボ群 4 名（5.9%）であった。抗ヒスタミン薬を増量した場合の情報を収集するために用意した電子日誌のデータに基づくと、3 日以上連続で抗ヒスタミン薬を増量した被験者数は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも少なかった（デュピルマブ群：12 名［17.1%］、プラセボ群：15 名［22.1%］）（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.16.4]）。

EFC16461 Study B では、治験薬投与期間中、治験担当医師の判断で抗ヒスタミン薬（増量）による救済治療を受けた被験者は、デュピルマブ群 1 名のみであった。抗ヒスタミン薬を増量した場合の情報を収集するために用意した電子日誌のデータに基づくと、3 日以上連続で抗ヒスタミン薬の用量を増量した被験者数は、両投与群間で同程度であった（デュピルマブ群：13 名［24.1%］、プラセボ群：12 名［22.2%］）（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.16.4]）。

4.4.5.2 ステロイド薬の使用

EFC16461 Study A 及び Study B の両試験において、救済治療としての OCS の使用は少なかった。

EFC16461 Study A では、全体として、CSU 症状に対する救済治療として OCS を使用した被験者は少なかった。治験薬投与期間中に OCS による救済治療を必要とした被験者はデュピルマブ群 3 名（4.3%）、プラセボ群 5 名（7.4%）であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.16.5]）。

EFC16461 Study B でも、全体として、CSU 症状に対する救済治療として OCS を使用した被験者は少なかった。治験薬投与期間中に OCS による救済治療を必要とした被験者はデュピルマブ群 2 名（3.7%）、プラセボ群 5 名（9.3%）であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.16.5]）。

4.4.6 思春期及び児童の患者（6 歳以上 18 歳未満）の有効性データ

EFC16461 Study A では、思春期被験者（12 歳以上 18 歳未満）4 名及び児童被験者（6 歳以上 12 歳未満）2 名の小児被験者 6 名が組み入れられた。デュピルマブには思春期被験者 2 名及び児童被験者 2 名が曝露された。

デュピルマブ群の思春期被験者 2 名で ISS7、UAS7 及び HSS7 に関する有効性が示された。

- 1 名は Week 12 で症状の完全寛解を達成し、症状のない状態が Week 24 まで持続した。

- もう 1 名は、蕁麻疹活動性に関してベースラインで重症（UAS7 スコア：28 以上）から Week 24 で軽症（UAS7 スコア：7～15）への改善が見られた。

プラセボ群の思春期被験者 2 名の結果は下記のとおりであった。

- 1 名で完全寛解が見られた（蕁麻疹活動性に関してベースラインで中等症［UAS7 スコア：16～27］から Week 12 及び Week 24 で完全寛解への改善）。
- もう 1 名は、Week 12 で ISS7、UAS7 及び HSS7 に悪化が見られなかったものの、有効性の欠如により治験薬投与を早期に中止した（Module 2.7.3 [表 15]）。

ITT 集団に含まれている 6 歳以上 12 歳未満の児童被験者 2 名（いずれもデュピルマブ群）は、それぞれ Week 10 及び Week 4 の後で、有効性の欠如を理由に治験薬投与を中止した（Module 2.7.3 [2.1.2.8 項]）。

EFC16461 Study B では、思春期被験者（12 歳以上 18 歳未満）2 名（各投与群に各 1 名）が組み入れられた。2 名は、ベースラインの ISS7、HSS7 及び UAS7 に関して、ほぼ同等のスコアを有していた（Module 2.7.3 [表 28]）。治験薬投与期間中、両被験者ともに ISS7、HSS7 及び UAS7 スコアの数値的改善（減少）が見られた。デュピルマブ群の思春期被験者では（プラセボ群の思春期被験者と比較して）、Week 12 までに ISS7、HSS7 及び UAS7 のスコアの大きな改善が見られた（Module 2.7.3 [2.2.2.8 項]）。

4.5 交互作用効果

4.5.1 薬剤－人口統計学及び薬剤－疾患

EFC16461 Study A 及び Study B では、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（年齢、性別、ベースラインの体重、BMI、地域、テリトリー、人種、民族性）並びにベースラインの CSU 疾患特性（血管性浮腫の有無、UAS7 の重症度、ISS7［13 未満、13 以上］、罹病期間、抗ヒスタミン薬の用量、血清中総 IgE）を含む様々な部分集団で、そう痒及び蕁麻疹活動性の評価項目（すなわち ISS7 及び UAS7）に対するデュピルマブの治療効果の一貫性を評価した。

EFC16461 Study A の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団解析の結果、ISS7 及び UAS7 において投与群と部分集団の間に統計的に有意な交互作用は認められず、大部分の部分集団（ベースラインの血管性浮腫の有無、ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコア、罹病期間、ベースラインの抗ヒスタミン薬の用量及びベースラインの血清中総 IgE）にわたって、デュピルマブ治療の ISS7 及び UAS7 に対するベネフィットに一貫した傾向が見られた。ほとんどの部分集団では、Week 24 における ISS7 スコア及び UAS7 スコアの減少に関して、デュピルマブのプラセボと比較して数値的に大きな治療効果が示された（Module 2.7.3 [2.1.2.1.3 項]、[2.1.2.2.3 項]）。

EFC16461 Study B の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団解析の結果、ISS7 及び UAS7 において投与群と部分集団の間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（Module 2.7.3 [2.2.2.1.3 項]、[2.2.2.2.3 項]）。これらの部分集団解析の結果、ISS7 において投与群と部分集団の間に統計的に有意な交互作用は認められず、大部分の部分集団にわたって、デュピルマブ治療の ISS7 に対

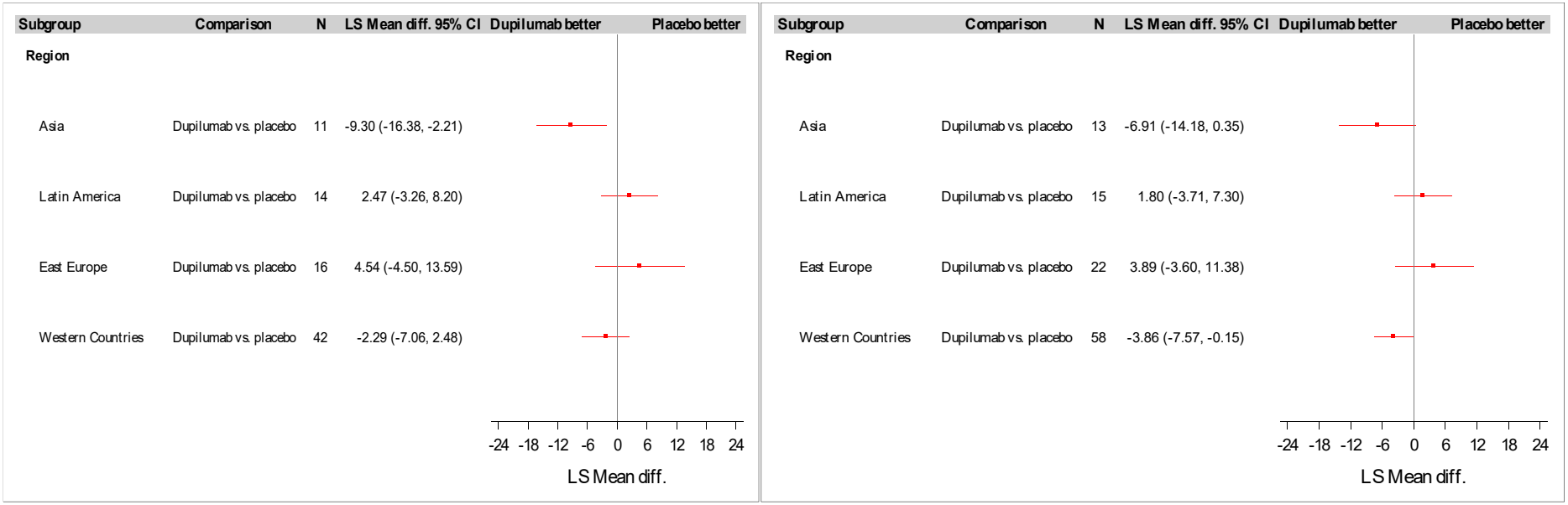
するベネフィットに一貫した傾向が見られた。デュピルマブ群よりプラセボ群の方がベースラインからの変化量が数値的に大きい、又は CI の幅が広かった 5 つの部分集団（ラテンアメリカ［15 名］、東欧［22 名］、ヒスパニック人種［14 名］、ベースラインの抗ヒスタミン薬が標準用量［39 名］及びベースラインの血清中総 IgE の中央値が 77 IU/mL 未満［52 名］）を除くほとんどの部分集団では、Week 24 における ISS7 スコアの減少に関して、デュピルマブのプラセボ群と比較して数値的に大きな治療効果が示された（Module 2.7.3 [図 12]、[図 13]）。中間解析時は最終解析時よりも、ラテンアメリカ及び東欧の部分集団が被験者全体に占める割合が高かったため（中間解析：最初の 83 名中 36%、最終解析：追加の 25 名中 28%）、中間解析と最終解析で Week 24 における ISS7 スコアに数値的な差異が見られた可能性がある（表 6、図 15）。

表 6 - Summary of region - ITT24 and ITT populations

	ITT24 Population			ITT Population		
	Placebo (N=40)	**Dupilumab (N=43)**	**All (N=83)**	**Placebo (N=54)**	**Dupilumab (N=54)**	**All (N=108)**
Region[a] [n (%)]						
Number	40	43	83	54	54	108
Asia	5 (12.5)	6 (14.0)	11 (13.3)	7 (13.0)	6 (11.1)	13 (12.0)
Latin America	7 (17.5)	7 (16.3)	14 (16.9)	7 (13.0)	8 (14.8)	15 (13.9)
East Europe	8 (20.0)	8 (18.6)	16 (19.3)	11 (20.4)	11 (20.4)	22 (20.4)
Western Countries	20 (50.0)	22 (51.2)	42 (50.6)	29 (53.7)	29 (53.7)	58 (53.7)

ITT: intent-to-treat; ITT24: intent-to-treat 24
a Asia: China and Japan; Latin America: Argentina; East Europe: Russia, Hungary; Western Countries: Canada, USA, France, Germany, Spain, United Kingdom.
Extracted from:
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/dem_summ_region_i24_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_summ_region_i24_i_t_i.rtf (07DEC2022 11:32) and PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (08AUG2022 5:03)

図 15 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by region - ITT24 population (Left) and ITT population (Right)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova2_subreg_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova2_subreg_iss7_w24_i_g_i.rtf (07DEC2022 11:35)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_subreg_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_subreg_iss7_w24_i_g_i.rtf (07DEC2022 11:35)

各小児被験者の ISS7 及び UAS7 の結果は 4.4.6 項に示した。デュピルマブ群の高齢被験者（65 歳以上）では Week 24 における ISS7 及び UAS7 の減少に関して 65 歳未満の被験者と同様の改善が認められた。一方で、プラセボ群の高齢被験者では 65 歳未満の被験者と比較して ISS7 及び UAS7 の大きな改善が見られた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.14]、[16.2.6.1.4.14]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B 16.2.6 [16.2.6.1.3.14]、[16.2.6.1.4.14]）。

4.5.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

EFC16461 Study A 及び Study B の両試験対象集団において、ADA と臨床反応（ISS7 及び UAS7 のベースラインからの変化量）の関係について、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者で検討した結果、ISS7 及び UAS7 で測定される有効性に及ぼす影響は認められなかった（Module 2.7.3 [2.1.4 項]、[2.2.4 項]）。

4.6 用量／用法／投与期間と有効性の関係

第 3 相試験である EFC16461 Study A の有効性に関する結果、抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず効果不十分な CSU 患者の徴候、症状及び QoL の改善において、デュピルマブのプラセボに対する優越性が示された。

EFC16461 Study A 及び Study B の両試験において、Week 24 でのデュピルマブ 300 mg q2w の曝露範囲にわたって、ISS7 及び UAS7 の反応とデュピルマブ濃度範囲の間におおむね平坦な関係が見られた。EFC16461 Study A では、Week 12 で定常状態に達した後も治療を継続することで、Week 24 でプラトーに達することなく、全ての評価項目にわたり有効性の更なる改善が見られた。このことはこの用法・用量の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継続的に維持されていることを示唆している。

後観察期間（Week 24～Week 36）では、Week 24 から Week 36 にかけて徐々に有効性の反応を失いながら、デュピルマブ濃度の中央値は Week 36（試験終了）で定量下限未満（0.078 mg/L 未満）へと低下した。

PK/PD 解析の更なる詳細及び結果は Module 2.7.2 [3.3 項]に示した。

要約すると、下記のデュピルマブの用法・用量は、臨床薬理データによって支持された。

- 成人（18 歳以上）患者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与
- 体重 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）患者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期（12 歳以上 18 歳未満）患者：初回用量として 400 mg を投与し、その後 200 mg q2w 投与

4.7 有効性に関する考察及び結論

デュピルマブは、抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらずCSUの症状が持続する成人、思春期（12歳以上18歳未満）及び児童（6歳以上12歳未満）の患者から成る、EFC16461 Study Aの全ITT集団において、プラセボと比較して、複数の有効性評価項目（そう痒［ISS7で測定］、膨疹［HSS7で測定］及び総合的な蕁麻疹活動性［複合評価項目であるUAS7で測定］を含む）で統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。UAS7の改善にはその構成要素であるISS7及びHSS7のどちらも同様に寄与していた。デュピルマブの治療効果は、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（血清中総IgEレベルを含む）にかかわらず、全集団で認められた。

- EFC16461 Study Aでは、Week 24におけるそう痒（ISS7で測定［主要評価項目］）、膨疹（HSS7で測定）及び総合的な蕁麻疹活動性（複合評価項目であるUAS7で測定）を含む、CSUのアウトカム指標の大部分において、頑健で、統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められ（$p < 0.001$）、主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の大部分で有効性が示された。
- EFC16461 Study Aでは、デュピルマブ投与によりISS7、UAS7及びHSS7の各スコアは24週間の治験薬投与期間を通して経時的に漸減した。デュピルマブ群とプラセボ群間のISS7、UAS7及びHSS7の各スコアの数値的な改善の差は早期に認められ、名目上の顕著な差はISS7、UAS7及びHSS7でそれぞれWeek 15、Week 9及びWeek 8からWeek 24まで継続して認められた。
- EFC16461 Study Aでは、responder解析でもCSU治療におけるデュピルマブの有効性が支持された。そう痒及び膨疹がなく、CSUの症状が完全に消失した被験者（UAS7スコアが0）の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも顕著に高かった。さらに、CSUの症状が良好にコントロールされた被験者（UAS7スコアが6以下）の割合も、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも顕著に高かった。補足的解析では、responderの割合の上昇はデュピルマブの有効性によるものであり、特定の閾値を選んだ結果ではないことも示された。
- 上記の結果は、EFC16461 Study Aで認められたUCTで測定した総合的な疾患コントロールの名目上の顕著な改善により支持された。
- さらに、デュピルマブはEFC16461 Study AにおいてDLQI、CU-Q2oL及びEQ-VASで測定されるHRQoLを改善した。

EFC16461 Study Bでは、主要評価項目であるISS7でデュピルマブのプラセボに対する統計的有意差は示されなかったが、治療抵抗性が高い集団を対象とした最終解析において、疾患の徴候（膨疹）及び症状（そう痒）の2つを測定するUAS7、膨疹を測定するHSS7など、蕁麻疹患者にとって重要なその他の評価項目で名目上のp値が0.0430未満であり、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して数値的な改善を示した。Week 24におけるISS7スコア及びHSS7スコアではデュピルマブ群の治療効果の差はプラセボ群と比較して同様の傾向であったが、HSS7では名目上の顕著な差に達した（名目上のp値：$p = 0.0397$）。複合スコアであるUAS7スコアの総合的な改善（名目上のp値：$p = 0.0390$）は、

その構成要素である ISS7 及び HSS7 のいずれか一方のスコアによってもたらされているものではなかった。

8 名の小児被験者の内訳として、EFC16461 Study A には 6 名の小児被験者（思春期［12 歳以上 18 歳未満］：4 名、児童［6 歳以上 12 歳未満］：2 名）が、EFC16461 Study B には 2 名の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者が組み入れられた。EFC16461 Study A 及び Study B の PK、安全性及び有効性のデータは、AD 及び喘息の申請データと合わせて、思春期の CSU 患者における用法・用量を支持するために用いられた。CSU の病因と治療に対する反応は成人と思春期の CSU 患者で同様であると考えられるため（同一の治療ガイドラインが適用される）(6)、疾患横断的に得られたデュピルマブに関する知見も踏まえると、成人の有効性データを思春期に外挿することは適切であると考えられる。

CSU は、症状が消失する（例えば、UAS7 スコアが 0 になる）までの疾患コントロールに長期間の治療を必要とする慢性疾患である(6)。EFC16461 Study A において、デュピルマブは全ての評価項目で Week 24 まで漸進的な改善を示し、その有効性がプラトーに達することはなかった。さらに、EFC16461 Study A 及び Study B のいずれでも、Week 24 でデュピルマブ投与を終了した後の後観察期間において、そう痒（ISS7 で測定）及び蕁麻疹（UAS7 で測定）の重症度スコアが徐々に悪化した。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（Module 2.7.3 [5 項]）。治験薬投与終了後に認められた症状の漸次的な再燃は、CSU に対する長期的な治療が必要であることを支持している。

要約すると、デュピルマブは抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続する成人及び 12 歳以上の思春期の CSU 患者に対し、新規かつ有効な治療を提供する。EFC16461 Study A では、そう痒（ISS7）、膨疹（HSS7）、総合的な蕁麻疹の評価（UAS7）及び蕁麻疹コントロール（UCT）を含む CSU 疾患の重要な要素の改善並びに QoL の改善において、デュピルマブのプラセボと比較して統計的に又は名目上有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、このことはデュピルマブが CSU 患者に対して有効であることのエビデンスとなっている。また、これらの結果は疾患の独立した側面を評価する複数の評価項目で頑健かつ高い一貫性を示すことも明らかとなった。EFC16461 Study B では、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な被験者において、主要評価項目である ISS7 でのデュピルマブ群のプラセボ群との差は統計的に有意ではなかった。重要な副次評価項目である UAS7 について、デュピルマブ群ではプラセボ群に対する数値的な改善が認められ（名目上の p 値：$p < 0.0430$）、その改善は ISS7 及び HSS7 でいずれも同程度の改善が認められたことによるものであった。この結果はその他の承認された治療選択肢がない、治療抵抗性が高いこの集団において注目に値するものである。

EFC16461 Study A で示されたデュピルマブのプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性の結果は、治療抵抗性が高い集団を対象とした EFC16461 Study B で見られた数値的な改善傾向により支持されており、抗ヒスタミン薬で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者に対する新たな治療選択肢としてのデュピルマブの有効性のエビデンスとなるものである。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

安全性の解析は、完了した 2 つの試験である EFC16461 Study A（138 名）及び EFC16461 Study B（108 名）に基づき実施した。これら 2 試験の主な特徴を要約して Module 2.7.4 [表 1]に示す。EFC16461 Study A 及び Study B の結果はそれぞれの CSR に示した（Module 5.3.5.1 [EFC16461 Study A]、[EFC16461 Study B]）。

本概括評価では、EFC16461 Study A 又は Study B で 4.2.2 項に示した用法・用量でデュピルマブ又はプラセボを投与された CSU 患者 246 名から得た併合データを用いた主要な安全性解析の結果を示す。

さらに、以下の他の情報源から得た追加の補足的安全性データを示す。

- 他の適応症の進行中の第 1/2/3 相試験及び第 4 相介入試験で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（18 歳以上の PN 患者に対する承認申請資料の SUSAR 及び死亡のカットオフ日［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］の翌日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本申請資料の SUSAR 及び死亡のカットオフ日）までの期間に報告された全ての SUSAR 及び死亡
- 既承認の他の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN［ただし、EoE は国内未申請］）に対する完了した臨床開発プログラムにおける安全性の概要（Module 2.7.4 [8 項]）
- 既承認の適応症における市販後データ

5.2　試験対象集団の定義

解析は、ランダム化され、治験薬投与を 1 回以上受け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。実際に受けた治療に基づいて被験者の解析を行った。ランダム化されたが、治験薬が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。

併合データを用いた安全性の評価は、EFC16461 Study A 及び Study B で治験薬の投与を受けた全ての被験者を含めた併合安全性解析対象集団で実施した。併合安全性解析対象集団にはデュピルマブ（124 名）又はプラセボ（122 名）のいずれかを投与された 246 名の被験者を含めた（表 7）。

表 7 - Data pool for integrated summary of safety

Treatment	EFC16461 Study A	EFC16461 Study B	Safety Pool	Primary Objective
Placebo	68	54	122	Pooled safety assessment of dupilumab versus placebo in the intended indication
Dupilumab[a]	70	54	124	

a Includes dupilumab 300 mg q2w with a loading dose of 600 mg and 200 mg q2w with a loading dose of 400 mg.

詳細は Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety SAP [Section 2.2]に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性は、併合安全性解析対象集団の両投与群間で均衡していた（Module 2.7.4 [表 10]）。ランダム化された被験者集団において、年齢の平均値（SD）は 44.1（16.0）歳（範囲：8～79 歳）であった。被験者の大部分は 18 歳以上 64 歳以下の成人（208 名［84.6%］）で、12 歳以上 17 歳以下の思春期は 6 名（2.4%）、6 歳以上 11 歳以下の児童は 2 名（0.8%）であった。65 歳以上の高齢者は 30 名（65 歳以上 74 歳以下は 24 名［9.8%］、75 歳以上は 6 名［2.4%］）であった。全体として、被験者の 31.3%は男性、68.7%は女性であった。体重の平均値（SD）は 77.01（19.14）kg で、被験者の 19.2%は 60 kg 未満、80.8%は 60 kg 以上であった。ベースラインの体重が 30 kg 未満の被験者はいなかった。

5.3 安全性評価計画

非臨床安全性情報は、成人 AD 承認申請資料の Module 2.4 に示した。結論として、IL-4Rα の阻害に関連する利用可能な公表論文の重要性に基づいた評価（weight-of-evidence）、並びに相同抗体 REGN1103 及び REGN646 を用いた動物毒性試験データから、デュピルマブはがんリスクを増加させないことが示されており、がん原性評価のための追加の非臨床試験は不要と判断している。初回承認申請資料の情報を更新するためにがん原性リスクに関する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文献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。

デュピルマブの CSU を対象とした臨床試験における被験者の安全性モニタリングは、デュピルマブの作用機序、デュピルマブの初期の臨床試験から得たデータ、CSU の臨床所見及び一般的に用いられる併用薬の既知の副作用に基づいて行われた。EFC16461 Study A 及び Study B では、AE、死亡、SAE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ事象、血液生化学検査及び血液学的検査結果、バイタルサイン、ECG 結果、並びに免疫原性（すなわち ADA）の評価に基づき、デュピルマブの安全性を検討した。

AE の報告は TEAE に焦点を当てた。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］及び残存投与期間［治験薬投与期間終了から treatment-emergent 期間終了まで］を含む）と定義した。

全ての AE は、MedDRA バージョン 25.0 を用い、LLT、PT、HLT、HLGT 及び関連する SOC にコード化した。

AESI は、デュピルマブの薬理学的特性及び作用機序、並びにデュピルマブの臨床開発プログラムから集積したデータに基づき前向きに特定した。Module 2.7.4 [表 2]に要約した事前に定義した検索基準に基づき特定された AESI 及び特定 AE グループ事象について解析を実施した。

5.4　試験における曝露状況

併合安全性解析対象集団には EFC16461 Study A 及び Study B でデュピルマブ（124 名）又はプラセボ（122 名）のいずれかを投与された 246 名の被験者を含めた。246 名のうち、206 名（83.7%）は 24 週間の治験薬投与期間を完了し、40 名（16.3%）は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（28 名［23.0%］）と比較してデュピルマブ群（12 名［9.7%］）で低かった。

治験薬への累積曝露期間は、デュピルマブ群の方が僅かに長かった（デュピルマブ群：54.2 人年、プラセボ群：48.9 人年）。

治験薬への曝露期間の平均値（SD）は、プラセボ群（146.3［44.4］日）と比較してデュピルマブ群（159.7［31.1］日）で長く、24 週間を超える期間にわたり治験薬へ曝露された被験者の割合は、デュピルマブ群で 76.6%、プラセボ群で 67.2%であった（Module 2.7.4 [2.2.2 項]）。

5.5　併合安全性解析対象集団における有害事象

5.5.1　治験薬投与下に発現した有害事象の概要

TEAE が 1 件以上報告された被験者の割合は、両投与群で同様であった（デュピルマブ群：57.3%、プラセボ群：56.6%）。

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 は、デュピルマブ群の 15 名（12.1%）及びプラセボ群の 21 名（17.2%）に認められた。

被験者の大部分で、TEAE は重症度が軽度又は中等度であった。重度の TEAE はデュピルマブ群の 3 名（2.4%）及びプラセボ群の 5 名（4.1%）に報告された。治験薬投与下で発現した SAE は、プラセボ群で死亡に至った TEAE の 1 件（自殺既遂［PT］の治験薬投与下で発現した SAE）を含み、全体で 12 名（デュピルマブ群：5 名［4.0%］、プラセボ群：7 名［5.7%］）に認められた。デュピルマブ群では死亡に至った TEAE は認められなかった。

治験担当医師の判断により治験薬投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ群の 2 名（1.6%）（1 件の治験薬投与下で発現した SAE を含む）及びプラセボ群の 4 名（3.3%）に報告された。

治験薬投与下で発現した AESI は、デュピルマブ群の 2 名（1.6%）（医学的レビューにて確認された全身性過敏症反応［PT で蕁麻疹］1 件、妊娠 1 件）及びプラセボ群の 2 名（1.6%）に報告された。特定 AE グループに該当する TEAE は、デュピルマブ群の 16 名（12.9%）及びプラセボ群の 15 名（12.3%）

に認められた。最も発現割合が高かった特定 AE グループの TEAE は注射部位反応（HLT）で、その発現割合は両投与群で同様であった（表 12）。

曝露補正後の TEAE の発現率は、デュピルマブ群（142.2 名/100 人年）と比較してプラセボ群（165.5 名/100 人年）の方が高かった（Module 2.7.4 [表 25]）。

表 8 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population

n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Participants with any TEAE	69 (56.6)	71 (57.3)
Participants with any severe TEAE	5 (4.1)	3 (2.4)
Participants with any treatment emergent SAE	7 (5.7)	5 (4.0)
Participants with any TEAE leading to death	1 (0.8)	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	4 (3.3)	2 (1.6)
Participants with any treatment emergent AESI	2 (1.6)	2 (1.6)
Participants with any treatment emergent other selected AE	15 (12.3)	16 (12.9)
Participants with any TEAE related to IMP	21 (17.2)	15 (12.1)

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 AE during the treatment-emergent period
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:56)

5.5.2 比較的よく見られる有害事象

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 9 に示す。

発現割合が高かったプライマリーSOC 別の TEAE（いずれかの投与群で 10%以上）は、以下のとおりであった。

- 感染症および寄生虫症（デュピルマブ群：27 名［21.8%］、プラセボ群：26 名［21.3%］、以下同順）
- 皮膚および皮下組織障害（21 名［16.9%］、24 名［19.7%］）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（13 名［10.5%］、17 名［13.9%］）
- 傷害、中毒および処置合併症（14 名［11.3%］、8 名［6.6%］）

上記の 4 つの SOC において、プライマリーSOC 別の TEAE の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった（両投与群間で 5%以上の差はなかった、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Appendix 4 [4.1.7]）。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上かつプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が 1%以上高かった PT 別の TEAE は以下のとおりであった。

- 注射部位反応（デュピルマブ群：5 名［4.0%］、プラセボ群：3 名［2.5%］、以下同順）
- 偶発的過量投与（4 名［3.2%］、2 名［1.6%］）

- 咽頭炎（3 名［2.4%］、1 名［0.8%］）
- 高血圧（3 名［2.4%］、1 名［0.8%］）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 名［2.4%］、0 名）

上記の全ての TEAE について、デュピルマブ群とプラセボ群を比較した場合、リスク差の 95% CI の下限値が 0 未満、ハザード比の 95% CI の下限値が 1 未満であり、デュピルマブ群とプラセボ群の間に有意差はなかった（Module 2.7.4 [表 13]）。

これらの TEAE については 5.10 項及び Module 2.7.4 [3.1.1 項]に示す。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上かつプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が 1%以上低かった PT 別の TEAE は以下のとおりであった。

- 注射部位紅斑（デュピルマブ群：3 名［2.4%］、プラセボ群：7 名［5.7%］、以下同順）
- 上咽頭炎（2 名［1.6%］、7 名［5.7%］）
- 血管浮腫（3 名［2.4%］、5 名［4.1%］）
- 頭痛（2 名［1.6%］、4 名［3.3%］）
- 接触皮膚炎（1 名［0.8%］、3 名［2.5%］）
- 尿路感染（1 名［0.8%］、3 名［2.5%］）
- アトピー性皮膚炎（0 名、3 名［2.5%］）
- 背部痛（0 名、3 名［2.5%］）
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0 名、3 名［2.5%］）

表 9 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any treatment group with risk differences and hazard ratios (95% CI) by Primary SOC and PT - Pooled safety population

			Dupilumab vs Placebo	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	**Placebo (N=122)**	**Dupilumab (N=124)**	**Risk difference (95% CI)[a]**	**Hazard ratio (95% CI)[b]**
Any event	69 (56.6)	71 (57.3)	0.01 (-0.12 to 0.13)	0.92 (0.66 to 1.28)
感染症および寄生虫症	26 (21.3)	27 (21.8)	0.00 (-0.10 to 0.11)	0.93 (0.54 to 1.59)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (4.1)	6 (4.8)	0.00 (-0.05 to 0.06)	1.13 (0.34 to 3.70)
咽頭炎	1 (0.8)	3 (2.4)	0.02 (-0.03 to 0.07)	2.77 (0.29 to 26.69)
上咽頭炎	7 (5.7)	2 (1.6)	-0.05 (-0.10 to 0.01)	0.27 (0.06 to 1.28)
尿路感染	3 (2.5)	1 (0.8)	-0.02 (-0.07 to 0.03)	0.32 (0.03 to 3.12)
神経系障害	7 (5.7)	3 (2.4)	-0.03 (-0.09 to 0.03)	0.39 (0.10 to 1.52)
頭痛	4 (3.3)	2 (1.6)	-0.02 (-0.08 to 0.03)	0.47 (0.09 to 2.59)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	Dupilumab vs Placebo Risk difference (95% CI)[a]	Dupilumab vs Placebo Hazard ratio (95% CI)[b]
血管障害	2 (1.6)	3 (2.4)	0.00 (-0.04 to 0.05)	1.49 (0.25 to 8.94)
高血圧	1 (0.8)	3 (2.4)	0.01 (-0.04 to 0.06)	3.00 (0.31 to 28.85)
皮膚および皮下組織障害	24 (19.7)	21 (16.9)	-0.02 (-0.12 to 0.08)	0.80 (0.44 to 1.44)
慢性特発性蕁麻疹	9 (7.4)	10 (8.1)	-0.00 (-0.07 to 0.07)	1.06 (0.43 to 2.61)
血管浮腫	5 (4.1)	3 (2.4)	-0.01 (-0.07 to 0.05)	0.56 (0.13 to 2.33)
蕁麻疹	2 (1.6)	3 (2.4)	0.00 (-0.05 to 0.06)	1.39 (0.23 to 8.35)
接触皮膚炎	3 (2.5)	1 (0.8)	-0.02 (-0.07 to 0.03)	0.29 (0.03 to 2.82)
アトピー性皮膚炎	3 (2.5)	0	-0.03 (-0.08 to 0.01)	0.00 (0.00 to NC)
筋骨格系および結合組織障害	10 (8.2)	5 (4.0)	-0.05 (-0.12 to 0.02)	0.47 (0.16 to 1.37)
背部痛	3 (2.5)	0	-0.03 (-0.08 to 0.02)	0.00 (0.00 to NC)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (13.9)	13 (10.5)	-0.04 (-0.12 to 0.05)	0.73 (0.36 to 1.51)
注射部位反応	3 (2.5)	5 (4.0)	0.02 (-0.04 to 0.07)	1.64 (0.39 to 6.86)
注射部位紅斑	7 (5.7)	3 (2.4)	-0.05 (-0.10 to 0.01)	0.41 (0.11 to 1.60)
注射部位疼痛	3 (2.5)	3 (2.4)	0.00 (-0.05 to 0.06)	0.97 (0.20 to 4.81)
臨床検査	7 (5.7)	4 (3.2)	-0.03 (-0.09 to 0.03)	0.52 (0.15 to 1.79)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (2.4)	0.03 (-0.02 to 0.08)	26785633.79 (0.00 to NC)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.5)	0	-0.03 (-0.08 to 0.02)	0.00 (0.00 to NC)
傷害、中毒および処置合併症	8 (6.6)	14 (11.3)	0.05 (-0.03 to 0.13)	1.67 (0.70 to 3.98)
偶発的過量投与	2 (1.6)	4 (3.2)	0.02 (-0.03 to 0.07)	2.01 (0.37 to 10.96)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
[a] 95% confidence interval calculated using Miettinen and Nurminen method stratified by study.
[b] Calculated from Cox proportional hazards model with intervention in the model and stratified by study. Participants without an event were censored at end of treatment-emergent period.
n (%) = number and percentage of participants with at least one AE during the treatment-emergent period.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in Dupilumab group.
Only PTs with at least 2% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_socpt_diff_freq2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_diff_freq2_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

CSU 対象試験間の TEAE の比較

全体的な TEAE の発現割合は EFC16461 Study A と Study B で同程度であった。また、治験薬投与下で発現した SAE は EFC16461 Study A 及び Study B とも低い発現割合であった。

「皮膚および皮下組織障害（SOC）」を除き、TEAE のプロファイルはオマリズマブの前治療がある被験者（EFC16461 Study B）とオマリズマブの前治療がない被験者（EFC16461 Study A）で類似していた。

- EFC16461 Study A では、発現割合が高かった PT 別の TEAE（いずれかの投与群で 5%以上）が属する SOC のうち、「皮膚および皮下組織障害」の発現割合はプラセボ群（18/68 名［26.5%］）と比較してデュピルマブ群（10/70 名［14.3%］）で低く、主に慢性特発性蕁麻疹（PT）（デュピルマブ群：3/70 名［4.3%］、プラセボ群：6/68 名［8.8%］）及び血管浮腫（PT）（デュピルマブ群：1/70 名［1.4%］、プラセボ群：5/68 名［7.4%］）によるものであった。CSU に関連する TEAE（血管浮腫および蕁麻疹［HLGT］に属する）は、全体で 19 名（13.8%）（デュピルマブ群：6/70 名［8.6%］、プラセボ群：13/68 名［19.1%］）に報告された。これはコントロール不十分な CSU 患者で見られる臨床所見と一致しており、プラセボ群でより多く認められた TEAE のいくつかは CSU の再燃に関連するものであった。

- EFC16461 Study B では、発現割合が高かった PT 別の TEAE（いずれかの投与群で 5%以上）が属する SOC のうち、「皮膚および皮下組織障害」の発現割合はプラセボ群（6 名［11.1%］）と比較してデュピルマブ群（11 名［20.4%］）で高く、この不均衡は主に慢性特発性蕁麻疹（PT）（デュピルマブ群：7/54 名［13.0%］、プラセボ群：3/54 名［5.6%］）によるものであった。CSU に関連する TEAE（血管浮腫および蕁麻疹［HLGT］に属する）は全体で 14 名（13.0%）（デュピルマブ群：10/54 名［18.5%］、プラセボ群：4/54 名［7.4%］）に報告された。

思春期及び児童の被験者の有害事象

併合安全性解析対象集団の思春期（12 歳以上 18 歳未満）の被験者は 6 名（各投与群 3 名）であった。デュピルマブ群の思春期被験者に TEAE は認められなかった。プラセボ群の思春期被験者 3 名中 2 名に TEAE（無症候性ＣＯＶＩＤ－１９［PT］1 名、軽度の処置後発熱［PT］［報告者の用語 : pyrexia due to COVID vaccine injection］1 名）が認められた。

EFC16461 Study A のデュピルマブ群に組み入れられた児童（6 歳以上 12 歳未満）の被験者 2 名（いずれも治験薬投与を中止）に TEAE は報告されなかった。

5.5.3 因果関係別の 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、プラセボ群（21 名［17.2%］）よりもデュピルマブ群（15 名［12.1%］）で低かった。最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、注射部位反応（HLT）（デュピルマブ群：9 名［7.3%］、プラセボ群：12 名［9.8%］）に属する事象で、PT 別では注射部位紅斑（デュピルマブ群：3 名［2.4%］、プラセボ群：6 名［4.9%］、以下同順）、注射部位反応（4 名［3.2%］、3 名［2.5%］）、注射部位疼痛（2 名［1.6%］、3 名［2.5%］）、注射部位硬結（2 名［1.6%］、0 名）及び注射部位そう痒感（0 名、1 名［0.8%］）であった（Module 2.7.4 [表 17]、[表 29]）。

5.5.4 重症度別の TEAE

TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度で、その発現割合は両投与群で同程度であった。重度の TEAE は、デュピルマブ群の 3 名（2.4%）（うつ病［PT］、血管浮腫［PT］及び腸閉塞［PT］各 1 名）

及びプラセボ群の 5 名（4.1%）（うつ病［PT］及び自殺既遂［PT］1 名、呼吸困難［PT］、上腹部痛［PT］及び悪心［PT］1 名、血管浮腫［PT］1 名、アトピー性皮膚炎［PT］1 名、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］1 名）に報告された（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Appendix 4 [4.1.25]）。

5.6 死亡

デュピルマブ群では死亡に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。

プラセボ群の 1 名に死亡に至った TEAE が報告された（Day 48 に発現した自殺既遂［PT］）。既往歴には、アルコール依存症及び過去 3 年間持続中のうつ病が含まれた。

5.7 重篤な有害事象

治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群の 5 名（4.0%）及びプラセボ群の 7 名（5.7%）（うち 1 名には 3 件の SAE）に認められた（表 10）。これらの SAE の PT は、それぞれいずれかの投与群で 1 件のみ報告された。

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。デュピルマブ群で認められた事象の転帰はいずれも消失又は軽快であった。

表 10 - 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=122)**	**Dupilumab (N=124)**
Any event	7 (5.7)	5 (4.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.8)	0
精神障害	1 (0.8)	1 (0.8)
うつ病	0	1 (0.8)
自殺既遂	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0
呼吸困難	1 (0.8)	0
胃腸障害	1 (0.8)	2 (1.6)
痔核	0	1 (0.8)
腸閉塞	0	1 (0.8)
上腹部痛	1 (0.8)	0
悪心	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	2 (1.6)
慢性特発性蕁麻疹	0	1 (0.8)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
特発性血管浮腫	0	1 (0.8)
血管浮腫	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)	0
変形性関節症	1 (0.8)	0
四肢痛	1 (0.8)	0

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one SAE during the treatment-emergent period.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_sae_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

5.8 治験薬投与中止に至った有害事象

全体として、治験担当医師の判断により治験薬投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ群の 2 名（1.6%）（治験薬投与下で発現した SAE の 1 件を含む）及びプラセボ群の 4 名（3.3%）に報告された（表 11）。治験薬投与中止に至った PT 別の TEAE は、いずれも 1 名に認められた。プラセボ群の 1 名に認められた関節炎（PT）の TEAE 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。境界性パーソナリティ障害（PT）及び自殺既遂（PT）を除き、いずれの事象も消失し、妊娠した被験者は合併症なく出産した。

表 11 - 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=122)	Dupilumab (N=124)
Any event	4 (3.3)	2 (1.6)
精神障害	1 (0.8)	1 (0.8)
境界性パーソナリティ障害	0	1 (0.8)
うつ病	0	1 (0.8)
自殺既遂	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	0
慢性特発性蕁麻疹	1 (0.8)	0
痒疹	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0
関節炎	1 (0.8)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.8)
妊娠	0	1 (0.8)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)

n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE leading to permanent study intervention discontinuation.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_endtrt_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:08)

5.9 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループ

治験薬投与下で発現したAESI又は特定AEグループ事象が認められた被験者数及び発現割合の概要をカテゴリー別に表12に示す。

治験薬投与下で発現したAESIは、デュピルマブ群の2名（1.6%）（医学的レビューにて確認された全身性過敏症反応1件、合併症なく出産を終えた妊娠1件）及びプラセボ群の2名（1.6%）（医学的レビューにて確認された全身性過敏症反応1件、妊娠1件）に報告された。デュピルマブ群の2名に報告されたAESIについての要約を以下に示す。

- デュピルマブ群の被験者はCOVID-19ワクチン（トジナメラン／コミナティ筋注）の初回接種及び治験薬投与後1日に非重篤なTEAEとして中等度の蕁麻疹（報告者の用語：hives and itching all over the body in reaction to the COVID 19 vaccine）を認めた。本事象は対処治療（prednisone）により10日後に消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。
- デュピルマブ群の女性被験者は、Day 42（Week 4の治験薬投与後13日）に妊娠した。治験実施計画書のとおり、Day 68（Week 10）の投与を最後に治験薬投与は中止された。妊娠中にAEは報告されなかった。当該被験者は合併症なくDay 324に出産した。新生児の状態についての詳細な情報はなかった。

全体的に、特定AEグループに該当するTEAEの発現割合は、両投与群で同程度（デュピルマブ群：16名［12.9%］、プラセボ群：15名［12.3%］）であった。最も発現割合が高かった治験薬投与下で発現した特定AEグループ事象は、注射部位反応（HLT）（デュピルマブ群：11名［8.9%］、プラセボ群：13名［10.7%］）であり、PT別では注射部位紅斑、注射部位反応、注射部位疼痛、注射部位硬結及び注射部位そう痒感であった。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。いずれの注射部位反応（HLT）も対処治療なしで、また、治験薬投与を中止することなく消失した。

薬剤に関連する可能性のある肝障害については、4名（3.2%）（いずれもデュピルマブ群、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び脂肪肝1名、脂肪肝1名、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1名、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加1名、いずれもPT）に認められた。これら4名のうち、1名はデュピルマブの最終投与後2か月に発現が認められ、2名はベースラインにALTの異常値が指摘され、また、2名は治験担当医師により潜在的な他の要因としてアルコール摂取が特定された。若年男性被験者で認められた自然に消失した軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）を除き、ほとんど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。いずれの事象も非重篤であり、治験薬投与中止に至るもの

ではなかった。いずれの被験者にも 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）に該当する肝機能の PCSA は認められなかった。

結膜炎（CMQ の狭域検索基準、CMQ の広域検索基準及び FDA の検索基準に基づく）は、それぞれの検索基準で非重度の同じ結膜炎の TEAE が 4 件（デュピルマブ群：2 名［1.6%］、プラセボ群：2 名［1.6%］）確認された。

重度又は重篤な感染症については、プラセボ群の 1 名に中等度のＣＯＶＩＤ－１９肺炎（PT）の SAE が認められた。本事象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。

次の治験薬投与下で発現した AESI 又は特定 AE グループ事象は両投与群で報告されなかった：アナフィラキシー反応、蠕虫感染、重度の結膜炎又は眼瞼炎、角膜炎、臨床的に症候性の好酸球増加症、重大な ALT の上昇、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、及び悪性腫瘍。

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

AE Category n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any treatment emergent AESI	2 (1.6)	2 (1.6)
Anaphylactic reactions (medically reviewed)	0	0
Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed)	1 (0.8)	1 (0.8)
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	1 (0.8)	1 (0.8)
Significant ALT elevation	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0
Other selected AEs	15 (12.3)	16 (12.9)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0
Severe or serious infection	1 (0.8)	0
Drug-related hepatic disorder	0	4 (3.2)
Injection site reaction	13 (10.7)	11 (8.9)
Malignancy	0	0
Conjunctivitis (narrow)	2 (1.6)	2 (1.6)
Conjunctivitis (broad)	2 (1.6)	2 (1.6)
Conjunctivitis (FDA) [a]	2 (1.6)	2 (1.6)
Keratitis (FDA) [a]	0	0

AE Category n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)

AESI: Adverse event of special interest, IMP: Investigational medicinal product, NIMP: Non investigational medicinal product
MedDRA 25.0

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 treatment-emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS CSU 2021/REPORT/PGM/ae aesi sum cat s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:48)

5.10 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）とは、デュピルマブの使用と合理的な関連がある有害事象と定義され、デュピルマブの薬理作用の一部として発現する場合もあれば、発現が予測できない場合もある。これはデュピルマブの使用中に認められた全ての事象ではなく、デュピルマブの使用と事象の発現との因果関係に合理的な可能性がある事象をいう。

ADR の主要評価は、併合安全性解析対象集団（246 名）を対象に実施した。

ADR は以下の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 : 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%以上の PT を特定し（5.5.2 項）、生物学的妥当性、潜在的交絡因子又は代替で説明可能な因子の存在、及び妥当と思われる曝露関係を考慮したデュピルマブとの潜在的な因果関係を評価した。
- 既承認の他の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN［ただし、EoE は国内未申請］）でこれまでに確立された ADR のうち、デュピルマブ群の発現割合が 2%以上かつプラセボ群の発現割合より高いものについても、デュピルマブとの潜在的な因果関係を評価した。

<u>定量基準</u>

上記の定量基準に該当する事象はなかった。

<u>定性基準</u>

以下の PT 別の TEAE は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%以上であり、デュピルマブとの潜在的な因果関係を評価した（図 16）。

- 注射部位反応 : 注射部位反応の TEAE はデュピルマブ群の 5 名（4.0%）及びプラセボ群の 3 名（2.5%）に報告された。いずれも非重篤及び重症度が軽度で、治験薬投与中止に至るものではなく、対処治療なしで消失した。8 名中 7 名（デュピルマブ群 : 4 名、プラセボ群 : 3 名）に認められた注射部位反応の TEAE 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。さらに、8 名中 6 名（デュピルマブ群 : 3 名、プラセボ群 : 3 名）に注射部位反応の TEAE の再発が認められた。注射部位反応は、CSU 患者における ADR と判断された。

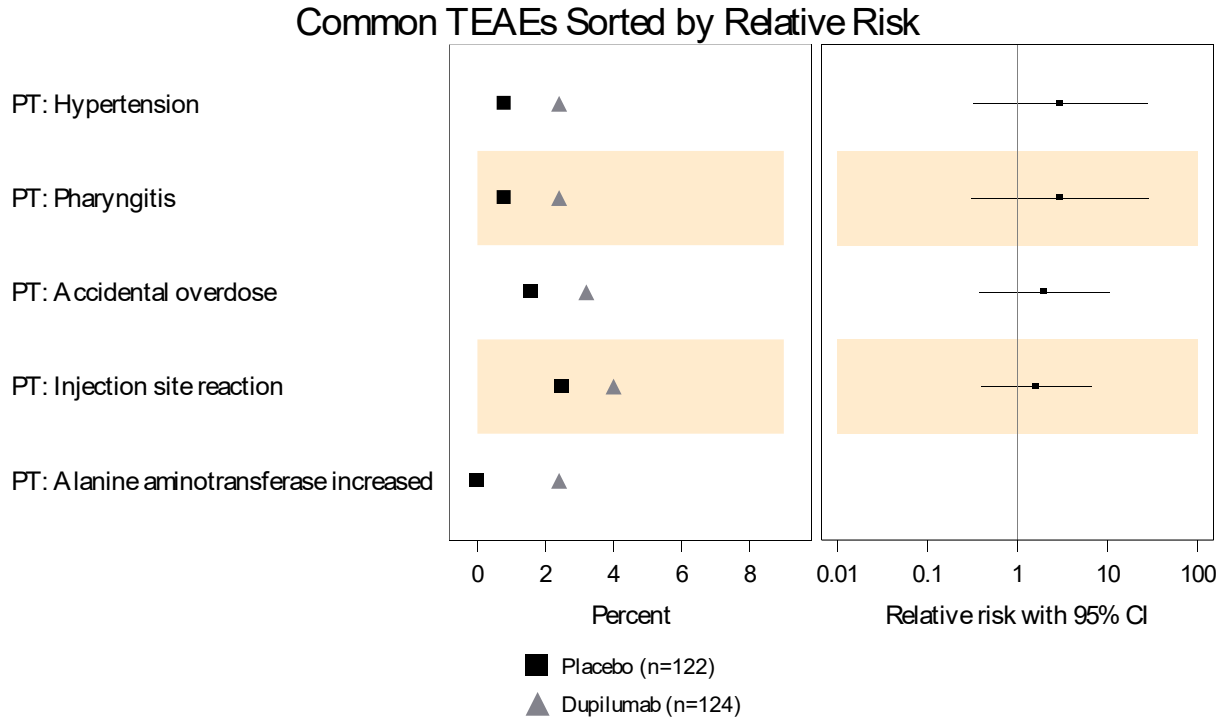
- 咽頭炎：咽頭炎の TEAE はデュピルマブ群の 3 名（2.4%）及びプラセボ群の 1 名（0.8%）に報告された。デュピルマブ群の 2 名に認められた咽頭炎の TEAE は後観察期間に報告された。咽頭炎の TEAE はいずれも非重篤及び重症度が軽度で、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。4 名中 3 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）が回復と報告された。咽頭炎の TEAE の再発が認められた被験者はいなかった。上咽頭炎（PT）及びウイルス性咽頭炎（PT）の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった。加えて、上気道感染（HLT）の発現割合も、プラセボ群（8 名［6.6%］）と比較してデュピルマブ群（5 名［4.0%］）で低かった。利用可能なデータに基づき、咽頭炎は CSU 患者における ADR ではないと判断された。

- 高血圧：高血圧の TEAE はデュピルマブ群の 3 名（2.4%）及びプラセボ群の 1 名（0.8%）に報告された。いずれも非重篤で、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を否定された。デュピルマブ群では、高血圧の TEAE が認められた被験者はいずれも 41 歳以上で、3 名中 2 名はデュピルマブへの曝露前に血圧降下薬により治療された高血圧の既往歴を、残りの 1 名は高コレステロール血症の既往歴を有していた。デュピルマブ群の 2 名は回復又は軽快と報告された。プラセボ群の 1 名は 51～60 歳の年齢層の被験者で、デュピルマブ群の 3 名と同様に高血圧の既往歴を有していた。本被験者は治験実施計画書の不遵守により本事象の発現日と同日に治験薬投与を中止した。本事象の転帰は未消失と報告された。利用可能なデータに基づき、高血圧は CSU 患者における ADR ではないと判断された。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE はデュピルマブ群の 3 名（2.4%）に報告され、プラセボ群では認められなかった。いずれも非重篤で、治験薬投与中止に至るものではなかった。デュピルマブ群の 3 名中 2 名が 70 歳以上で、1 名が 18～20 歳の年齢層であった。また、3 名中 2 名はデュピルマブへの曝露前にベースラインに ALT 高値が指摘された。さらに、3 名中 2 名は潜在的な他の要因としてアルコール摂取が特定されており、1 名には脂肪肝（PT）の TEAE も認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE の転帰は 3 名中 2 名で消失と報告された。利用可能なデータに基づき、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は CSU 患者における ADR ではないと判断された。

- 偶発的過量投与：偶発的過量投与の TEAE はデュピルマブ群の 4 名（3.2%）及びプラセボ群の 2 名（1.6%）に報告された。いずれも治験薬によるもので、無症候性であった。当該 6 名のうち、デュピルマブ群の 1 名は同日に 2 回の投与を受け、残りの 5 名は 11 日未満の投与間隔で治験薬の投与を受けた（デュピルマブ群の 1 名は 9 日、残りの 4 名は 10 日）。偶発的過量投与の TEAE が繰り返し見られた被験者はいなかった。利用可能なデータに基づき、偶発的過量投与は CSU 患者における ADR ではないと判断された。

図 16 - Forest plot of relative risk (95% CI) of TEAE(s) with PT ≥2% in dupilumab group and difference ≥1% versus placebo group - Pooled safety population



95% confidence interval calculated using Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by study
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/EXPLO/PGM/a_ae_pt_rr_diff_s_g.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_ae_pt_rr2_diff_s_g_i.rtf (27OCT2022 4:06)

既承認の他の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN［ただし、EoE は国内未申請］）でこれまでに確立された ADR

以下の PT 別の TEAE は、デュピルマブ群の発現割合が 2%以上かつプラセボ群の発現割合より高いことから、デュピルマブとの潜在的な因果関係について評価された。

- 注射部位反応：上記の考察を参照のこと。
- 咽頭炎：上記の考察を参照のこと。

デュピルマブ群で認められた他の PT 別の TEAE の発現割合は、いずれも 2%未満かつプラセボ群の発現割合以下、又はそのどちらかであった。

要約すると、CSU 患者において特定された ADR は、注射部位反応（PT）（デュピルマブ群：5 名［4.0%］、プラセボ群：3 名［2.5%］）であった。全体的に、デュピルマブ群の注射部位反応（PT）の発現割合は、既承認の適応症における発現割合と同程度又はそれ以下であった。

5.11　進行中の試験から得られた SUSAR 及び死亡

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（18 歳以上の PN 患者に対する承認申請資料の SUSAR 及び死亡のカットオフ日の翌日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間中に、被験者の適応症及び年齢に関係なく、新たに 2 名の SUSAR 及び 8 名の死亡が進行中の第 1/2/3 相試験及び第 4 相介入試験で特定された（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [SUSARs and deaths from ongoing studies]の CIOMS）。この 2 名で認められた SUSAR は、喘息患者の好酸球増加症及び多発性血管炎を伴う好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、並びに AD の児童患者の急性虫垂炎の SAE であった。8 名の死亡例のうち 6 名は 65 歳以上で、その大部分は慢性閉塞性肺疾患に対する臨床開発プログラムの進行中の盲検化試験で組み入れられた被験者であった。いずれの AE 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。

これらの SUSAR 及び死亡のレビューからは、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

5.12　臨床検査値

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

5.12.1 血液学的検査

デュピルマブ群及びプラセボ群ともに、treatment-emergent 期間を通して赤血球パラメータ、血小板数又は白血球パラメータの平均値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

血中好酸球数が 5×10^9/L 以上の被験者はいなかった。血中好酸球数が 0.5×10^9/L 以上であったのは、デュピルマブ群の 9/119 名（7.6%）及びプラセボ群の 9/118 名（7.6%）であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Appendix 5 [5.3.10]）。

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 と判断された血液学的検査の異常値を示した被験者はいなかった。

5.12.2 血液生化学検査

デュピルマブ群及びプラセボ群ともに、treatment-emergent 期間を通して代謝機能（グルコース、総コレステロール、総蛋白、及びクレアチンホスホキナーゼ［中央値］）、電解質、腎機能及び肝機能パラメータのベースラインからの変化量の各平均値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。

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 と判断された血液生化学検査パラメータに関する検査値異常が認められた被験者はいなかった。

肝機能パラメータの PCSA が認められた被験者数は少なかった。いずれの被験者にも 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 は認められなかった。ALT 高値の PCSA は、デュピルマブ群の 4 名に認められ、2 名は ALT が ULN の 3 倍超、残りの 2 名は ALT が ULN の 5 倍超であった。これら 4 名の ALT 値は治験薬の最終投与前に ULN の 3 倍以下に復した。プラセボ群では ALT 高値の PCSA は認められなかった。

5.13　その他の安全性に関する観察項目

デュピルマブ群及びプラセボ群ともに、treatment-emergent 期間を通してバイタルサインのパラメータ（SBP、DBP、心脈拍数、体重、呼吸数及び体温）のベースラインからの変化量の平均値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった。また、ECG パラメータについては、両投与群間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

5.14　薬物相互作用

5.14.1 薬物－人口統計学的相互作用及び薬物－疾患相互作用

5.14.1.1 内因性要因

以下の内因性要因について、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 の発現割合に及ぼす影響を検討した。

- 年齢層（中央値未満、中央値以上、12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、その他の人種）
- 民族性（ヒスパニック又はラテン、非ヒスパニック又は非ラテン）
- ベースラインの体重（ベースラインの体重の中央値である 75 kg 未満又は 75 kg 以上、60 kg 未満又は 60 kg 以上）
- ベースラインの BMI（25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）
- ベースラインの疾患特性：オマリズマブ投与歴（有、無）、血管性浮腫の存在（有、無）、罹病期間（2 年未満、2 年以上 10 年以下、10 年超）、UAS7 スコア（28 未満、28 以上）、ISS7 スコア（13 未満、13 以上）
- 併用薬又は基本治療薬：抗ヒスタミン薬（1 倍、1 倍超）
- バイオマーカー：ベースラインの血清中総 IgE（中央値未満、中央値以上、100 IU/mL 未満、100 IU/mL 以上）

各部分集団間で意味のある違いは認められなかった（Module 2.7.4 [表 20]、[表 21]）。

思春期被験者 6 名（各投与群 3 名）のうち、デュピルマブ群では TEAE が認められた被験者はいなかった。プラセボ群では思春期被験者 3 名中 2 名に TEAE（無症候性ＣＯＶＩＤ－１９［PT］1 名、軽度の処置後発熱［PT］［報告者の用語：pyrexia due to COVID vaccine injection］1 名）が認められた。

EFC16461 Study A に組み入れられた児童被験者 2 名に TEAE は報告されなかった。

5.14.1.2 外因性要因

以下の外因性要因について、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の発現割合に及ぼす影響を検討した（Module 2.7.4 [表 20]）。

- 地域（アジア［中国、日本］、ラテンアメリカ［アルゼンチン］、西洋諸国［カナダ、米国、フランス、ドイツ、スペイン、英国］、及び東ヨーロッパ［ハンガリー、ロシア］）
- テリトリー（北アメリカ、EU及び英国、その他の国・地域）

各部分集団間で意味のある違いは認められなかった。

5.14.2 有害事象－抗薬物（デュピルマブ）抗体の相互作用

ADAの反応状態別にTEAEの解析を実施した。さらに、アナフィラキシー反応、過敏症反応及び注射部位反応（重篤、重症度が重度又は全ての注射部位反応）に焦点を絞った解析も実施した。ADA/NAb解析対象集団におけるADA及びNAbの発現割合に関する要約は、Module 2.7.2 [4項]に、ADA陽性及び陰性の被験者のAEに関する解析はModule 2.7.4 [5.3.2項]に示す。

デュピルマブ群では、ADA陽性被験者13/19名（68.4%）及びADA陰性被験者56/100名（56.0%）にTEAEが1件以上認められた。

治験薬投与下で発現したADA陽性反応を示した22名中5名（いずれもデュピルマブ群、EFC16461 Study B）は、最初に確認されたADA陽性反応の発現日又はそれ以降の日にTEAEが認められた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.2.5.5]）。これら5名中4名に認められたAEは一般的にはADA陽性反応と関連しないもので、ＣＯＶＩＤ－１９（PT）及び持続性抑うつ障害（PT）1名、胆石症（PT）及び脂肪肝（PT）1名、排尿困難（PT）1名、並びに偶発的過量投与（PT）1名（無症候性、10日の投与間隔で治験薬の投与を2回受けた）であった。これらの事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。残りの1名ではDay 29（Week 4の来院）に初めてADA陽性反応（持続性の反応かつNAbが陽性）が確認され、有効性の欠如により治験薬の投与を中止し、Day 30に中等度の慢性特発性蕁麻疹（PT）（報告者の用語：generalized chronic spontaneous urticaria exacerbation）のため入院した。本被験者はDay 16に治験薬の最終投与を受けた。当該治験薬投与下で発現したSAE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。

ADA陽性反応を示した22名において、ADAの発現は安全性に対し顕著な影響を及ぼさなかった。

5.15　過量投与

EFC16461 Study A及びStudy Bで症候性の過量投与は報告されなかった。

5.16　依存症又は薬物乱用

中枢神経系活性又は薬物探索行動の可能性、薬物乱用又は依存（活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、又は精神異常作用など）を示唆するTEAEの種類について、併合安全性データを包括的にレ

ビューした。本レビューに基づき、デュピルマブは、中枢神経系活性への影響や、薬物乱用の徴候との関連性は示唆されていない。

5.17 反跳現象

併合安全性解析対象集団では、post-treatment AE の発現割合は低く（デュピルマブ群：2 名［1.6%］、プラセボ群：6 名［4.9%］）、両投与群ともに 24 週間の治験薬投与期間中の AE の発現割合より低かった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Appendix 4 [4.6.1]）。Post-treatment 期間に CSU の増悪又は悪化に関連する AE は報告されなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Appendix 4 [4.6.2]）。デュピルマブの投与中止後に AE の発現割合が上昇することはないと考えられる。

デュピルマブ投与後に 12 週間の後観察期間を完了した被験者においてデュピルマブの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 項]に示す。デュピルマブの投与中止後に、一部の被験者で CSU の再燃が認められたが、デュピルマブ群全体で反跳（ベースラインを超える病勢の悪化）は認められなかった。

5.18 市販後の使用経験

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後安全性データに基づき、承認された適応症全てにおけるデュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好のままである。

5.19 安全性に関する考察及び結論

デュピルマブの臨床開発プログラム全体で補足された CSU に対する臨床開発プログラムの安全性データは、抗ヒスタミン薬治療で効果不十分な CSU 患者に対する治療薬としてデュピルマブを承認申請するにあたり、安全性プロファイルの包括的な評価を支持するものである。

CSU に対する臨床開発プログラムにおいて、新たな安全性に関する懸念は特定されなかった。デュピルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。

併合安全性解析対象集団では、デュピルマブ群の 71 名（57.3%）及びプラセボ群の 69 名（56.6%）に TEAE が 1 件以上認められた。死亡に至った治験薬投与下で発現した SAE（自殺既遂［PT］）がプラセボ群で 1 件認められた。治験薬投与下で発現した SAE は、死亡に至った治験薬投与下で発現した SAE（自殺既遂［PT］）の 1 件を含み、全体で 12 名（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：7 名）に計 14 件認められた。これらの SAE は PT 別でいずれも各 1 件報告され、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。全体として、治験担当医師の判断により治験薬投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ群で 2 名（1.6%）及びプラセボ群で 4 名（3.3%）に報告された。最も発現割合が高かったプライマリーSOC 別の TEAE は「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合は両投与群で同程度（デュピルマブ群：27 名［21.8%］、プラセボ群：26 名［21.3%］）であった。次いで発現割合が高かったプライマリーSOC 別の TEAE は「皮膚および皮下組織障害」（デュピルマブ群：21 名［16.8%］、プラセボ群：24 名［19.7%］）であった。

治験薬投与下で発現した AESI は全体で 4 名（各投与群 2 名）に認められ、医学的レビューにて確認された全身性過敏症反応 2 名（デュピルマブ群 : 1 名［COVID-19 ワクチン接種と関連］、プラセボ群 : 1 名）、妊娠 2 名（デュピルマブ群 : 1 名［正常分娩］、プラセボ群 : 1 名［後観察期間中の妊娠］）であった。特定 AE グループ事象は 31 名（デュピルマブ群 : 16 名［12.9%］、プラセボ群 : 15 名［12.3%］）に認められた。最も発現割合が高かった特定 AE グループ事象は、注射部位反応（HLT）で、デュピルマブ群の 11 名（8.9%）及びプラセボ群の 13 名（10.7%）に認められた。

次の治験薬投与下で発現した AESI 又は特定 AE グループ事象は、両投与群で報告されなかった : アナフィラキシー反応、蠕虫感染、重度の結膜炎又は眼瞼炎、角膜炎、臨床的に症候性の好酸球増加症、重大な ALT の上昇、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、及び悪性腫瘍。

血液学的検査及び血液生化学検査のパラメータ、バイタルサイン並びに ECG パラメータにおいて、両投与群間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

Treatment-emergent 期間（24 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）中、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群の 19/121 名（15.7%）に認められた。このうちほとんどの被験者（19 名中 17 名）は低抗体価（1,000 未満）の ADA 陽性反応であった（残りの 2 名は中程度の抗体価［1,000 以上 10,000 以下］の ADA 陽性反応であった）。NAb 陽性反応はデュピルマブ群の 16/121 名（13.2%）に認められた。一方、治験薬投与期間中における治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群の 8/121 名（6.6%）に認められた。8 名中 7 名は低抗体価の ADA 陽性反応であった（残りの 1 名は中程度の抗体価の ADA 陽性反応であった）。NAb 陽性反応はデュピルマブ群の 2/121 名（1.7%）に認められた。また、5 名に最初に確認された ADA 陽性反応の発現日又はそれ以降の日に TEAE が認められたが、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。ADA の発現は安全性に対し顕著な影響を及ぼさなかった。

CSU に対する臨床開発プログラムでは、ADR の定量基準に該当する TEAE はなかった。注射部位反応（PT）は定量的な閾値を満たさなかったが、定性基準に基づき ADR とみなされた。

進行中のデュピルマブの試験及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの市販後データから得られた SUSAR 及び死亡の検討からは、デュピルマブの使用に伴う新たな安全性上の懸念は特定されなかった。安全性プロファイルは、全ての承認された適応症におけるデュピルマブの安全性プロファイルと一致している。

デュピルマブの長期使用については、52 週間投与で実施された複数の試験で広範囲に評価され、また、それより長期投与となる 5 年間の AD 患者を対象とした非盲検継続投与試験（R668-AD-1225）で裏付けられている。R668-AD-1225 のデータから、デュピルマブ 300 mg を qw 又は q2w で 5 年にわたり長期投与したときの安全性プロファイルは、短期投与したときと同様である、というエビデンスが得られており、また、本継続投与試験から得られた長期安全性データは AD と CSU の疾患の類似性及び両疾患の治療に対するデュピルマブの作用機序を踏まえると、CSU 患者に対するデュピルマブの長期投与を裏付けるデータとして利用することができる。

要約すると、抗ヒスタミン薬治療で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者におけるデュピルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。併合安全性解析対象集団において新たな安全性上の懸念は特定されず、全体的なデュピルマブの安全性プロファイルはこれまでのデュピルマブの臨床開発プログラムで確立された安全性プロファイルと一致していた。

EFC16461 Study A でランダム化された計 138 名の被験者のうち、12 名の日本人（いずれも成人被験者）がランダム化され、治験薬を投与された。EFC16461 Study B では、ランダム化された計 108 名の被験者のうち 13 名の日本人（成人被験者：12 名、思春期被験者：1 名）がランダム化され、治験薬を投与された。

日本人部分集団の安全性の結果は、Module 2.7.6 [2.1.2.3 項]及び[2.2.2.3 項]に詳細を示す。全体的に、TEAE、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合に基づいた日本人部分集団の安全性プロファイルは、全体集団のものと同様であった。

6　用法・用量を支持する根拠

6.1　用量選択のための臨床薬理の概要

EFC16461 Study A の結果、CSU 被験者において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性を示した。EFC16461 Study B では、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボと比較してデュピルマブに肯定的な数値傾向が示された。

EFC16461 Study A 及び Study B の結果並びに次項に要約した補足的解析に基づくと、抗ヒスタミン薬で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者に対するデュピルマブ皮下投与の推奨用法・用量は以下のとおりである。

- 成人（18 歳以上）患者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与
- 体重 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）患者：初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与
- 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期（12 歳以上 18 歳未満）患者：初回用量として 400 mg を投与し、その後 200 mg q2w 投与

本承認申請資料で提示したデータの大部分は、EFC16461 Study A 及び Study B でデュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人の CSU 被験者から得られた。PK、安全性及び有効性のデータは、抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人の CSU 患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量である 300 mg q2w 投与を直接的に支持するものである（6.1.1 項）。

思春期の CSU 患者に対する推奨用法・用量である 300 mg q2w 又は 200 mg q2w 投与は、EFC16461 Study A 及び Study B の実測データ並びに PK 及び PK/PD 解析の両方に基づく成人の CSU 被験者からの有効性の外挿に基づいており、思春期の AD 被験者の PK データによって支持されている。12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 患者に対するデュピルマブの用法・用量の設定根拠を 6.1.2 項に記載した。

6.1.1　成人の CSU 患者

成人の CSU 患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量は、初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与である。

抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない CSU 患者において、デュピルマブは許容可能な安全性プロファイルを示すとともに、CSU の症状及び疾患活動性の緩和に関して、本疾患の主要な側面にわたる主要有効性評価項目及び多重性を調整した副次有効性評価項目の大部分で、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性を示した。主要評価項目である Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量、並びに重要な副次評価項目である Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量及び Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量は、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減少した

（p <0.001）。EFC16461 Study B では統計的に有意ではなかったが、抗 IgE 療法を含む既承認の治療法で効果不十分な治療抵抗性が高い患者集団において、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボと比較してデュピルマブに肯定的な数値傾向が示された（Module 2.7.3 [2.1.2 項]、[2.2.2 項]）。安全性プロファイルは、デュピルマブに対する既承認の適応症でこれまでに得られたものと同様であった。

成人の CSU 被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の平均値は、EFC16461 Study A で 63.5 mg/L、EFC16461 Study B で 57.7 mg/L であり、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の成人患者集団における $C_{trough,ss}$（58.8～79.9 mg/L）の範囲内であった（Module 2.7.2 [表 6]）。CSU 被験者における PK/PD 解析の結果は、有効性の結果と一致している。モデルに基づく解析では、EFC16461 Study A において 300 mg q2w の用法・用量で ISS7 スコア及び UAS7 スコアのベースラインからの臨床的に著明な減少が予測された。CSU 被験者における ISS7 スコア及び UAS7 スコアのベースラインからの変化量において、EFC16461 Study A 及び Study B の濃度範囲で治療効果はほぼプラトーに達することが示された（Module 2.7.2 [3.3.2 項]）。

6.1.2　12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 患者

EFC16461 Study A 及び Study B に組み入れる全ての被験者のうち、約 5%が 12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者となるよう計画した。EFC16461 Study A では、思春期被験者 4 名（2.9%）がランダム化され、体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 名にデュピルマブ 300 mg q2w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者 1 名にデュピルマブ 200 mg q2w、体重 60 kg 以上の思春期被験者 2 名にプラセボが投与された。EFC16461 Study B では、思春期被験者 2 名（1.9%）がランダム化され、体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 名にデュピルマブ 300 mg q2w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者 1 名にプラセボが投与された。

EFC16461 Study A の結果、CSU 被験者の全体集団において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性を示した。思春期患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量は、EFC16461 Study A の思春期の CSU 被験者 4 名のデータによって支持され、EFC16461 Study B の思春期の CSU 被験者 2 名のデータ、PK 及び PK/PD 解析の両方に基づく成人の CSU 患者からの有効性の外挿、並びに思春期の AD 被験者の安全性データによって補足されている。

EFC16461 Study A における思春期被験者の結果を以下に要約した。

- 思春期被験者（デュピルマブ 300 mg q2w を投与された体重 60 kg 以上の 1 名及びデュピルマブ 200 mg q2w を投与された体重 30 kg 以上 60 kg 未満の 1 名）の $C_{trough,ss}$ 値は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人被験者の $C_{trough,ss}$ 値と同程度であり、成人被験者における個々の値の範囲内であった。
- 思春期の CSU 被験者において、PD バイオマーカーである血清中総 IgE 濃度はデュピルマブ投与期間中に低下し、その濃度は成人の CSU 被験者の個々の変化量の範囲内であった。

- デュピルマブを投与された思春期及び成人の被験者間で、有効性（ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコアのベースラインからの変化量）に差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 5.1.5]）。
- プラセボ群の思春期被験者 1 名に 1 件の TEAE が認められた。その他の思春期被験者に TEAE は認められなかった。

EFC16461 Study B における思春期被験者の結果を以下に要約した。

- デュピルマブ 300 mg q2w を投与された体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 名の $C_{trough,ss}$ 値は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人被験者の $C_{trough,ss}$ 値と同程度であり、成人被験者における個々の値の範囲内であった。
- 思春期の CSU 被験者において、PD バイオマーカーである血清中総 IgE 濃度はデュピルマブ投与期間中に低下し、その濃度は成人の CSU 被験者の個々の変化量の範囲内であった。
- 思春期被験者 1 名はデュピルマブ 300 mg q2w を投与され、全体集団での有効性の結果と同様に、ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコアで数値的な改善が見られた（Module 2.7.3 [2.2.2.8 項]）。
- プラセボ群の思春期被験者 1 名に 1 件の TEAE が認められた。その他の思春期被験者に TEAE は認められなかった。

思春期被験者の臨床データは、EFC16461 Study A の思春期被験者 4 名及び EFC16461 Study B の思春期被験者 2 名から得られた。このため、思春期患者に対するデュピルマブの用法・用量は、成人患者から思春期患者への有効性の外挿を正当化する追加解析によって支持されている。これは、以下に示す収集されたエビデンスに基づくと適切であると考えられる。

1. CSU の病因は 12 歳以上 18 歳未満の思春期患者及び成人患者で同様である。
2. 思春期患者及び成人患者で同一の治療ガイドラインが用いられており、CSU 治療に対する反応は同様である。
3. 思春期及び成人の CSU 被験者間で、デュピルマブに対する E-R 関係は同様であった。
4. 思春期及び成人の CSU 被験者間で、PK 曝露量は同様であった。

また、成人の CSU 患者における有効性を思春期の CSU 患者へ外挿することの妥当性は、他の疾患適応症（AD 及び喘息）におけるデュピルマブの経験によって支持される。AD 及び喘息患者を対象とした有効性及び安全性を検討するプラセボ対照の第 3 相試験において、小児（思春期を含む）及び成人で同様の PK（体重の違いを考慮した場合）及び同様の E-R 関係が示されており、このことからは思春期及び成人の患者でのデュピルマブに対する反応に年齢に基づく固有の違いはないことが裏付けられている。

6.1.2.1 薬物動態に基づく根拠

- 思春期の CSU 患者集団内での PK 曝露量の比較：体重 60 kg 以上の思春期被験者に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 を投与したときの Pop PK モデルに基づく事後推定曝露量（$C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、第 3 相試験である EFC16461 Study A 及び Study B の体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者に初回用量としてデュピルマブ 400 mg 投与後、デュピルマブ 200 mg q2w を投与したときの曝露量と同程度であった（図 17、図 18、表 13）。思春期被験者における $C_{trough,ss}$ の実測値（デュピルマブ 300 mg q2w を投与された体重 60 kg 以上の 2 名：78.8 mg/L［EFC16461 Study A］及び 64.6 mg/L［EFC16461 Study B］、デュピルマブ 200 mg q2w を投与された体重 30 kg 以上 60 kg 未満の 1 名：22.4 mg/L［EFC16461 Study A］）は、デュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与された思春期の CSU 被験者における $C_{trough,ss}$ の推定値の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの範囲内であった。

- 年齢層（思春期及び成人）を通しての CSU 患者集団内の PK 曝露量の比較：思春期被験者にデュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与したときの Pop PK モデルに基づく事後推定曝露量（$C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、成人被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの実測曝露量と同程度であった（図 17、図 18、表 13）。

- 皮膚疾患集団（CSU 及び AD）を通しての PK 曝露量の比較：思春期の CSU 被験者にデュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与したときの Pop PK モデルに基づく事後推定曝露量（$C_{trough,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は、思春期の AD 被験者集団に同じ用法・用量でデュピルマブを投与したときの実測曝露量及び成人の AD 被験者に承認用法・用量であるデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの実測曝露量と同程度であった。したがって、思春期の CSU 患者は成人の CSU 患者と同様の PK（体重の違いを考慮した場合）を示した（図 19、図 20、表 13）。

全体として、Pop PK モデルを用いた PK シミュレーションにより、思春期と成人の CSU 被験者集団の間で PK の類似性が示された。これは、AD 被験者で得られた結果と同様であった。PK シミュレーションにより、思春期の CSU 被験者における曝露量と思春期の AD 被験者における実測曝露量が同程度であることが示された。

表 13 - Model-predicted and observed steady state exposure of dupilumab in patients with CSU and AD

Population	Age group	Study identifier	Dose	Median body weight (kg)	Predicted/Simulated $C_{max,ss}$ (mg/L)			Observed/Simulated $C_{trough,ss}$ (mg/L)		
					N	Mean (SD)	P5-P95	N	Mean (SD)	P5-P95
CSU	Adults	EFC16461 Study A[a]	300 mg q2w	75.1	60	89.4 (36.0)	24.0-153	62	63.5 (34.2)	3.63-117
		EFC16461 Study B[a]	300 mg q2w	80.0	47	81.6 (35.1)	33.7-142	46	57.7 (35.5)	10.4-112
AD	Adults	R668-AD-1334 R668-AD-1416[b]	300 mg qw	75.2	5000	216 (84.3)	108-371	417	183 (77.0)	66.0-325
AD	Adults	R668-AD-1334 R668-AD-1416[b]	300 mg q2w	75.0	5000	105 (43.2)	48.3-186	438	75.0 (40.3)	12.4-141
CSU	Adolescents	POH0861[c]	300 mg q2w (≥60 kg)	73.7	1000	91.2 (35.7)	37.7-154	1000	68.6 (32.2)	22.2-125
			200 mg q2w (≥30-<60 kg)	51.3	1000	87.6 (31.5)	43.4-144	1000	66.9 (28.1)	28.4-118
AD	Adolescents	R668-AD-1526[b]	300 mg q2w (≥60 kg)	80.3	4140	87.0 (31.8)	41.0-144	36	57.9 (30.0)	13.7-102
			200 mg q2w (<60 kg)	49.0	3860	86.1 (28.8)	49.2-142	41	51.6 (24.0)	10.8-94.3

AD: atopic dermatitis; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; CSU: chronic spontaneous urticaria; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; NHANES: National Health and Nutrition Examination; P5: 5th percentile; P95: 95th percentile; Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks; qw: once weekly; SD: standard deviation

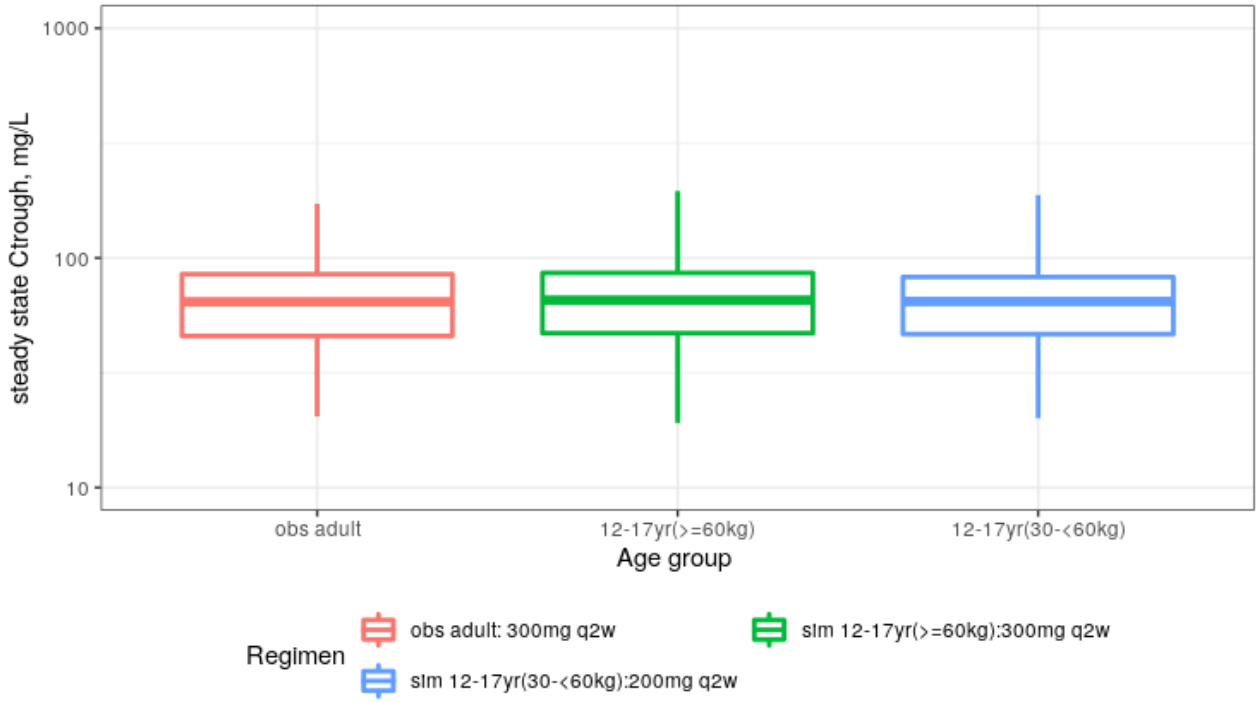
a Predicted $C_{max.ss}$ generated from Pop PK model predicted individual post hoc parameters using bayesian approach; observed $C_{trough,ss}$ for adult patients with CSU

b Simulated $C_{max.ss}$; observed $C_{trough,ss}$ for adults and adolescents with AD

c Simulated $C_{trough,ss}$ and $C_{max.ss}$ based on Pop PK model for 300 mg q2w and 200 mg q2w in adolescents with CSU (≥ 60 kg) and (30 to < 60 kg), respectively, using virtual pediatric population from NHANES.

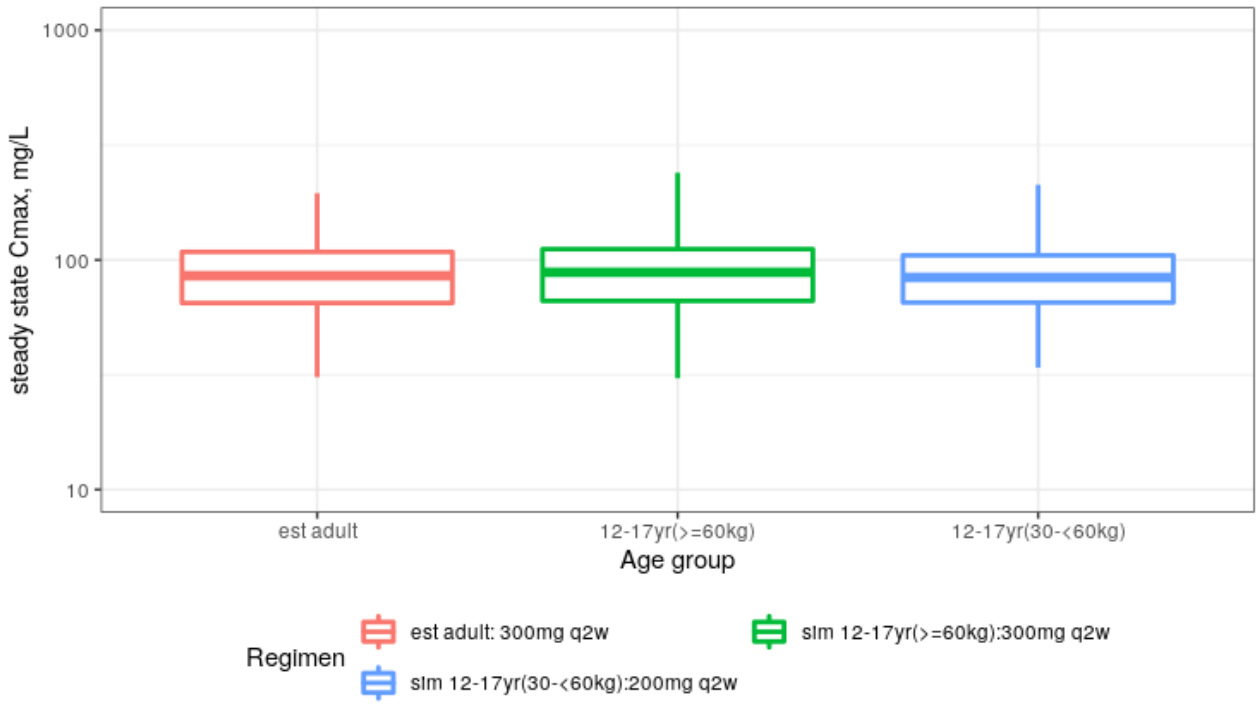
Source: 5.3.3.5 Study POH0861

図 17 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by age, treatment and body weight groups in patients with CSU



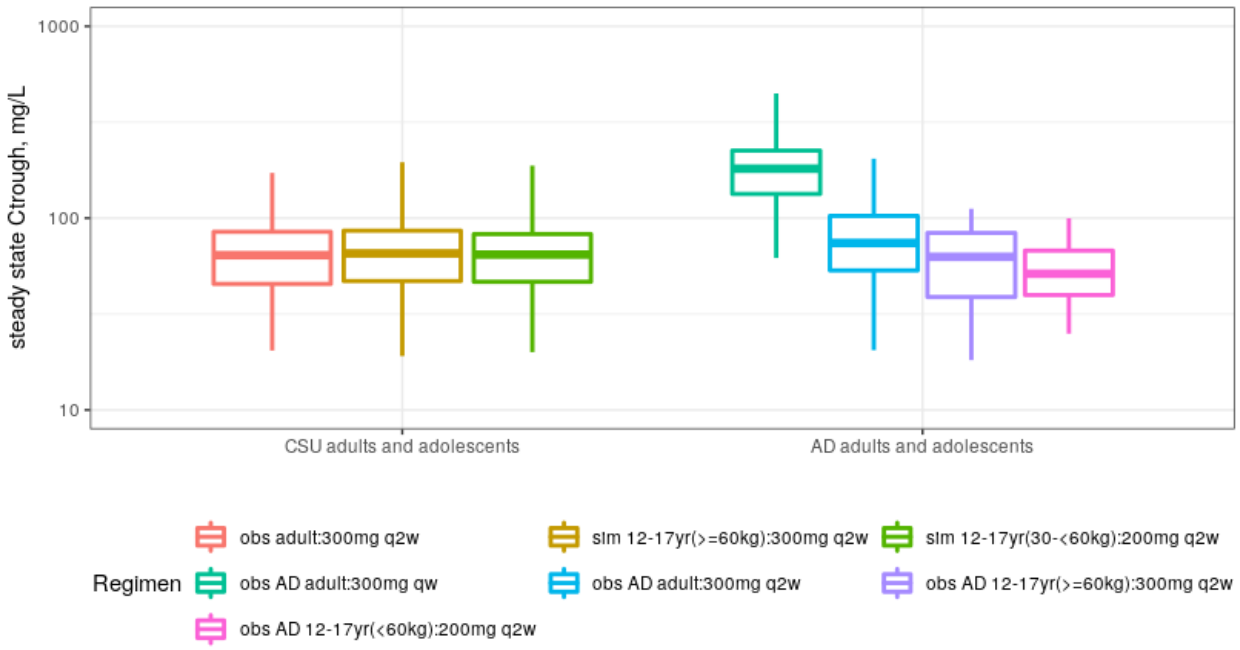
CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; IQR: interquartile range; NHANES: National Health and Nutrition Examination; obs: observed; Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks; sim: simulated; yr: years
Note: observed $C_{trough,ss}$ at 300 mg q2w in adults. $C_{trough,ss}$ were simulated at 300 mg q2w and 200 mg q2w in adolescents (≥ 60 kg) and (30 to < 60 kg), respectively, using global Pop PK model based on virtual adolescent population from NHANES.
The upper whisker of the box-plot is the largest dataset number smaller than 1.5 IQR above the third quartile. Similarly, the lower whisker of the box-plot is the smallest dataset number larger than 1.5 IQR below the first quartile.
Source: 5.3.3.5 Study POH0861

図 18 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by age, treatment and body weight groups in patients with CSU



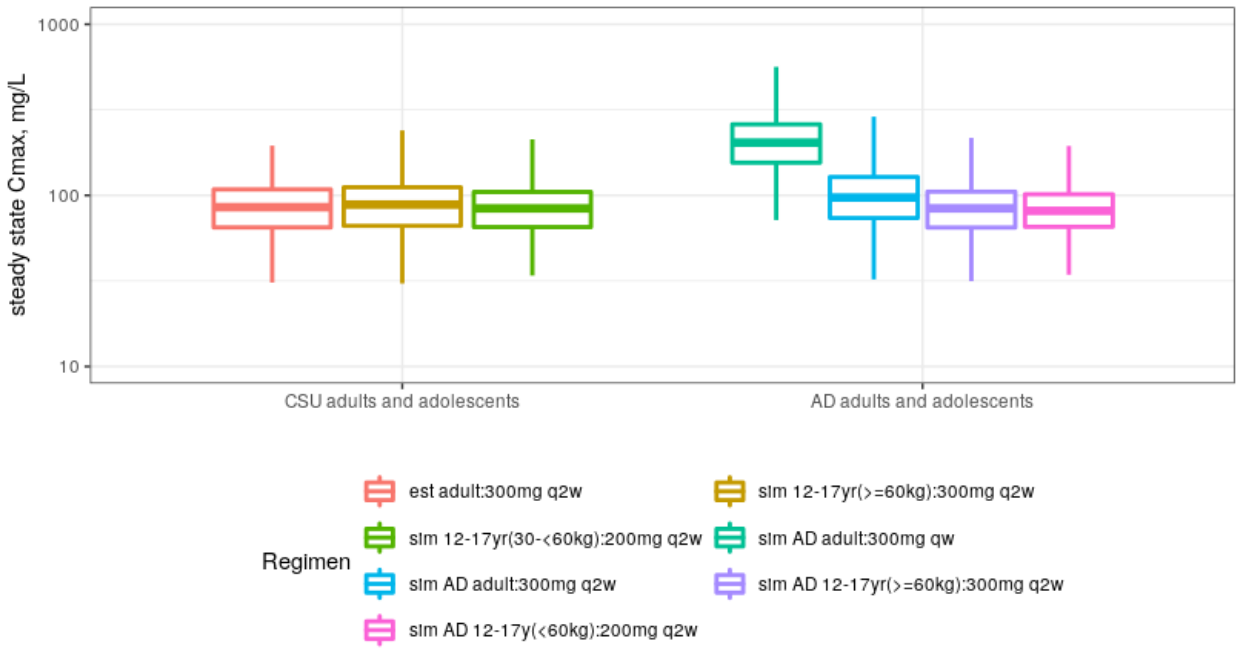
C_{max}: maximum concentration; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; CSU: chronic spontaneous urticaria; est: estimated using empirical bayesian approach in post hoc assessment; IQR: interquartile range; NHANES: National Health and Nutrition Examination; PK: pharmacokinetic(s); Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks; sim: simulated based on Pop PK models based on virtual adolescent population; yr: years
Note: Exposure ($C_{max,ss}$) for CSU adults were from post hoc estimates of individual PK parameters generated by Pop PK model using empirical bayesian approach in this analysis; Exposure ($C_{rmax,ss}$) at 300 mg q2w and 200 mg q2w for adolescents (≥ 60 kg) and (30 to < 60 kg), respectively, were simulated using global Pop PK model based on virtual adolescent population from NHANES.
The upper whisker of the box-plot is the largest dataset number smaller than 1.5 IQR above the third quartile. Similarly, the lower whisker of the box-plot is the smallest dataset number larger than 1.5 IQR below the first quartile.
Source: 5.3.3.5 Study POH0861

図 19 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by treatment and body weight groups in patients with CSU or AD



AD: atopic dermatitis; CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; IQR: interquartile range; NHANES: National Health and Nutrition Examination; obs: observed; Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks; qw: once weekly; sim: simulated; yr: years
Note: Exposure ($C_{trough,ss}$) simulated at 300 mg q2w and 200 mg q2w for adolescents (≥ 60 kg) and (30 to < 60 kg), respectively, using global Pop PK model based on virtual adolescent population from NHANES; observed $C_{trough,ss}$ for all other regimens. Exposures in adults and adolescents with AD were from studies R668-MX-16103-CP-01V1 and R668-PM-18124-SR-01V1, respectively.
The upper whisker of the box-plot is the largest dataset number smaller than 1.5 IQR above the third quartile. Similarly, the lower whisker of the box-plot is the smallest dataset number larger than 1.5 IQR below the first quartile.
Source: 5.3.3.5 Study POH0861

図 20 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by treatment and body weight groups in patients with CSU or AD



AD: atopic dermatitis; C_{max}: maximum concentration; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; CSU: chronic spontaneous urticaria; est: estimated using empirical bayesian approach in post hoc assessment; IQR: interquartile range; NHANES: National Health and Nutrition Examination; PK: pharmacokinetic(s); Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks; qw: once weekly; sim: simulated based on Pop PK models based on virtual adolescent population; yr: years
Note: Exposure ($C_{max,ss}$) for CSU adults were from post hoc estimates of individual PK parameters generated by Pop PK model using empirical bayesian approach in this analysis; Exposure ($C_{rmax,ss}$) at 300 mg q2w and 200 mg q2w for adolescents (≥ 60 kg) and (30 to < 60 kg), respectively, were simulated using global Pop PK model based on virtual adolescent population from NHANES; Exposure ($C_{max,ss}$) of 300 mg q2w and 300 mg qw in adults with AD was simulated from Study R668-PM-19142-SR-01V1; Exposure ($C_{max,ss}$) at 300 mg/200 mg q2w in adolescents with AD was simulated from Study R668-PM-18124-SR-01V1.
The upper whisker of the box-plot is the largest dataset number smaller than 1.5 IQR above the third quartile. Similarly, the lower whisker of the box-plot is the smallest dataset number larger than 1.5 IQR below the first quartile.
Source: 5.3.3.5 Study POH0861

6.1.2.2　薬物動態／薬力学に基づく根拠

ISS7 スコア及び UAS7 スコアのベースラインからの変化量の E-R 関係は、成人及び思春期の CSU 被験者で同様であった。EFC16461 Study A の重要な有効性評価項目に関するモデルに基づく E-R 解析では、思春期被験者にデュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与したときの実測曝露量範囲で、治療効果（E-R 曲線）はほぼプラトーに達することが示された。12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者にデュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与したときの $C_{trough,ss}$ の推定値は、成人の CSU 被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの値と同程度であった。このため、有効性の反応は、思春期の CSU 被験者と成人の CSU 被験者の間で同様であることが予測された（Module 2.7.2 [3.4.2.2 項]）。

6.1.2.3 安全性

推奨用法・用量（体重 60 kg 以上の思春期患者:デュピルマブを初回用量として 600 mg 投与後、300 mg q2w 投与、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期患者：デュピルマブを初回用量として 400 mg 投与後、200 mg q2w 投与）については、これまでに 12 歳以上 18 歳未満の思春期の AD 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、海外第 3 相試験及び生後 6 か月以上 18 歳未満の小児 AD 患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、国内第 3 相試験である EFC16823 で検討されている。ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験の 12 歳以上 18 歳未満の思春期の AD 被験者（日本人以外：250 名、日本人：17 名）で評価されたデュピルマブの用法・用量は、許容可能な安全性プロファイルを有しているとみなされている。

EFC16461 Study A 及び Study B において、デュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与された思春期の CSU 被験者の安全性プロファイルは、成人の CSU 被験者のものと同様であった。思春期被験者における他の適応症を通してのデュピルマブの安全性プロファイルは、成人におけるデュピルマブの既知の安全性プロファイルと同様であった。したがって、デュピルマブの AD に対する臨床開発プログラムでデュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与された思春期被験者の許容可能な安全性プロファイルは、思春期の CSU 患者に対する同じ用法・用量でのデュピルマブ投与を更に支持するものである。疾患集団間でのデュピルマブの PK の類似性及び年齢に特異的な安全性上の懸念はないことを考慮すると、このことは適切であると考えられる。

思春期の CSU 患者に対する推奨用法・用量は国内外で承認されている思春期の AD に対する用法・用量と同じであり、この用法・用量は AD に対して有効であり、許容可能な安全性プロファイルを有することが確認されている。

以上より、これらの臨床薬理データは、抗ヒスタミン薬で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量を支持するものである。

7　ベネフィットとリスクに関する結論

日本における CSU の定義及び診断は、米国及び欧州と同様である。また、CSU の治療は日本、米国及び欧州で同様であり、抗ヒスタミン薬が第一選択薬として使用される。EFC16461 Study A 及び Study B では、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者を組み入れた。選択基準に合致した日本人被験者は 25 名で、EFC16461 Study A（12 名）又は EFC16461 Study B（13 名）のいずれかに組み入れられた。EFC16461 Study A 及び Study B では、日本人部分集団と日本人以外の部分集団で主要有効性評価項目の結果に一貫性が示され、日本人部分集団と全体集団で安全性に明確な差異は認められなかった（Module 2.7.6 [2.1.2 項]、[2.2.2 項]）。さらに、Pop PK 解析では、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼす共変量として特定されなかった（Module 2.7.2 [3.1.5.1.4 項]）。これらの結果から、CSU 患者のデュピルマブに対する臨床反応に民族的要因に関する大きな差異はないと考えられる。

したがって、申請者は、EFC16461 Study A で得られた良好な結果及び EFC16461 Study B における数値的な改善に基づくデュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは、日本人の患者集団にも適用可能と結論づけた。

7.1　治療の背景

7.1.1　疾患又は症状

CSU は、特定の既知の原因が認められない、6 週間以上持続する自然発生性のそう痒を伴う膨疹（蕁麻疹）及び炎症性皮膚炎を特徴とする疾患であり(6)、患者の約 40%～50%に血管性浮腫（真皮深部及び皮下組織又は粘膜の急速な腫脹）を伴う場合がある。CSU で最も一般的な症状はそう痒である(63)。重度のそう痒並びに予測不可能な膨疹及び血管性浮腫の発現は、日常生活が制限される原因となり、学校や職場での患者のパフォーマンスを低下させる。加えて、これらの患者では併存疾患として精神障害の発現率が高いことが指摘されている(1)(3)。慢性蕁麻疹が著しく悪化した場合、頻回の外来受診、救急外来受診及び入院が必要となる可能性がある(4)。CSU は、患者やその家族、及び医療システムにとって疾病負荷が高い深刻な疾患である(3)。成人及び思春期の患者における CSU の臨床症状及び診断方法は同様である。詳細は 1.2 項に記載した。

7.1.2　現行の治療

CSU は、現行の治療ガイドラインでは薬物治療による治療選択肢が限られている疾病負荷が高い疾患である。思春期患者の治療反応性は、同様のガイドラインに反映されているように、成人のものと同様である。CSU 患者に対する最初の治療は、非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬の標準用量での使用であり、これは患者の 50%未満にのみ有効である(26)。この標準用量で効果不十分な患者に対する次の治療は、第二世代抗ヒスタミン薬の標準用量の 4 倍量までの適応外使用であり（日本では標準用量の 2 倍量まで）、これは第二世代抗ヒスタミン薬の標準用量投与で効果不十分な患者の約 50%にの

み有効である。抗ヒスタミン薬を更に高い用量で適応外使用することは、そう痒には効果があっても蕁麻疹には効果がない可能性があり、社会生活上のストレスや QoL の悪化に繋がり得る(3)。第一世代の抗ヒスタミン薬は神経認知に関する副作用があるため、その使用は避けることが推奨されている(6)。抗ヒスタミン薬で効果不十分な集団に対して、オマリズマブは 12 歳以上の CSU 患者における唯一の承認治療薬であり、その反応率は 26%～83%である(13)。したがって、その他の治療選択肢が必要とされている。オマリズマブ投与に対して効果不十分な集団について、シクロスポリンの適応外使用は各臨床ガイドラインで推奨されているが(6)(7)(21)、腎機能障害、高血圧及び悪性腫瘍のリスクの上昇を含む、用量依存的な副作用の高い発現率（5%～50%）を有する(30)。他の治療薬（抗うつ薬 : Doxepin［INN : Doxepin］、免疫抑制薬 : メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、スルホン : Dapsone［JAN：ジアフェニルスルホン］、Sulphasalazine［JAN：サラゾスルファピリジン］）については、有効性に関するデータがほとんど得られていない(6)(7)。極度の抵抗性を示す症例では、自己免疫性 CSU の治療に際し、血漿交換療法により機能性自己抗体を直接減少させることも選択肢の一つである(6)。薬物治療は多くの CSU 患者に対して有効であるが(33)(34)、IgE 依存性と IgE 非依存性の経路の両方に影響を及ぼし得るデュピルマブは、抗ヒスタミン薬で効果不十分な患者に対して新たな治療選択肢を提供できる可能性がある。

7.2 ベネフィット

デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムは、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者に対する使用を裏付けるためにデザインされた。

CSU 治療の目標は、症状及び疾患活動性の持続的なコントロールを達成し、疾患の悪化及び副作用のリスクを回避しつつ患者の QoL を向上させることである。

デュピルマブは、標準治療で効果不十分な CSU を有する成人及び思春期の患者に対して有効性が証明された最初の非 IgE 依存性の生物学的製剤である。

EFC16461 Study A で示された頑健なエビデンスは、これまでに抗ヒスタミン薬で効果不十分であった CSU 患者におけるデュピルマブ治療のベネフィットを支持している。これらの CSU 患者において、デュピルマブは CSU 疾患のアウトカム指標の大部分にわたって統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。この広範な効果は、これらの患者において最も負担がかかる症状であるそう痒の軽減だけでなく、膨疹の程度の全体的な改善、並びに総合的な疾患活動性及び疾患コントロールの改善によるものである。その他の承認された治療選択肢がない、治療抵抗性の高い患者集団であるオマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者（EFC16461 Study B）において、そう痒、膨疹及び蕁麻疹活動性の重要な評価項目で見られた数値的な改善は、CSU 患者におけるデュピルマブ治療のベネフィットを更に支持するものである。

EFC16461 Study A において、抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続する CSU 患者に対して、デュピルマブは以下を含む CSU 疾患の全ての重要な要素にわたってプラセボに対する統計的に有意な効果を示した。

- ISS7 で測定したそう痒（主要評価項目）
- HSS7 で測定した膨疹
- そう痒及び膨疹の複合スコアである UAS7 で測定した総合的な蕁麻疹活動性

いずれの試験においても、治療効果は介入期間を通して増大し、Week 24 でプラセボとの最も大きな数値的な改善の差が認められた。

いずれの試験（特に EFC16461 Study A）でも、デュピルマブ投与中止後に症状の漸次的な再燃が認められ、継続的な治療の必要性が裏付けられた。

Responder 解析では、CSU 治療におけるデュピルマブの有効性が更に支持された。EFC16461 Study A では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で CSU の症状が完全に消失した被験者（UAS7 スコアが 0）の割合及び CSU の症状が十分にコントロールされた被験者（UAS7 スコアが 6 以下）の割合が高かった。全体的に投与群間の治療効果の差は顕著であり、responder の閾値にかかわらず、そう痒及び蕁麻疹活動性の重症度の範囲全体にわたってデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも好ましい群間差を示した。EFC16461 Study B では、同様の responder 解析でプラセボと比較してデュピルマブに肯定的な数値傾向が示された。

これらの結果は、デュピルマブ投与によって UCT で測定した総合的な疾患コントロールが EFC16461 Study A で改善し、EFC16461 Study B では改善傾向を示したことからも更に支持されている。また、複数の質問票を用いた HRQoL を含む CSU による疾病負荷の他の指標についても、プラセボと比較して、デュピルマブ投与によって EFC16461 Study A で改善し、EFC16461 Study B では改善傾向が示されている。

治療効果は、検討した部分集団間でおおむね同様であった。EFC16461 Study A 及び Study B において、人口統計学的特性及び他のベースライン特性、ベースラインの CSU 疾患特性、併存疾患の既往歴、並びに併用薬又は基本治療薬による部分集団間で、臨床的に意味のある変動は認められなかった。EFC16461 Study A では、ベースラインの IgE にかかわらず同様の有効性が認められた。

デュピルマブの作用機序と一致して、デュピルマブ投与は Week 12 から Week 24 まで血清中総 IgE（2 型炎症バイオマーカー）の漸次的かつ持続的な抑制をもたらした。

成人の CSU 被験者から思春期の CSU 患者への有効性の外挿を支持するために、EFC16461 Study A 及び Study B で得られた PK、安全性及び有効性のデータ、これまでの AD 及び喘息に対する臨床開発プログラムで得られた補足的な安全性データ、並びに同様の疾患の病態生理学、自然歴及び治療に対する反応が用いられた。

デュピルマブは、そう痒、膨疹及び総合的な蕁麻疹活動性を含む臨床症状全般を治療し、QoL も改善させる、成人及び思春期の CSU 患者のための新たな治療方法となり得る。

7.3 リスク

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

全体として、TEAE、SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった。デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムでは、新たな ADR や安全性上の懸念は特定されなかった。

CSU 被験者で特定された ADR は、注射部位反応（PT）（デュピルマブ群：5 名［4.0%］、プラセボ群：3 名［2.5%］）であった。重度又は重篤な注射部位反応（PT）は認められず、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。全体として、デュピルマブ群における注射部位反応（PT）の発現割合は、他の既承認の適応症で認められたものと同程度又はそれよりも低かった。

デュピルマブ群の 1 名に COVID-19 ワクチンの初回接種の翌日に過敏症反応（非重篤）が発現した。デュピルマブに曝露された被験者において更なる過敏症反応は認められなかった。

アナフィラキシー反応、蠕虫感染、重度の結膜炎又は眼瞼炎、角膜炎、臨床的に症候性の好酸球増加症、治験薬又は非治験薬の症候性の過量投与、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、及び悪性腫瘍の報告はなかった。

ADA の発現とデュピルマブの安全性との間に関連は認められなかった。

7.4　ベネフィット・リスク評価

CSU は、患者やその家族、及び医療システムにとって疾病負荷が高い深刻な消耗性皮膚疾患である(3)。慢性蕁麻疹患者の約 30%は、少なくとも一つの併存する精神疾患を有している(19)。CSU 患者は、併存疾患として 2 型炎症性疾患（AD、喘息又はアレルギー性鼻炎）及び自己免疫性疾患を有している可能性があり、特に自己免疫性甲状腺疾患が最も多く報告されている(16)(17)(18)。

成人及び思春期の患者に対する CSU 管理のための現行の米国及び国際的な治療ガイドライン(6)(7)では、2 種類の既承認の薬剤の使用を推奨している。CSU 患者に対する最初の治療として承認用量での非鎮静性の経口抗ヒスタミン薬、この標準用量で効果不十分な患者に対する次の治療として承認用量の 4 倍までの適応外使用（日本では標準用量の 2 倍量まで）による非鎮静性の経口抗ヒスタミン薬があり、蕁麻疹の基本的治療薬である抗ヒスタミン薬で効果不十分な場合に使用が推奨される唯一の承認された生物学的製剤はオマリズマブである(6)。これらの治療選択肢にもかかわらず、多くの患者（25%～50%）において CSU は部分的又は完全にコントロール不十分である。全体として、CSU は既承認の治療選択肢が限られており、現行の治療ガイドラインでは有効性データが限られているいくつかの適応外の治療選択肢しかない疾病負荷が高い疾患である。

CSU 治療の目標は、そう痒、膨疹及び総合的な疾患活動性の持続的なコントロールを達成し、疾患の悪化及び利用可能な治療選択肢に関連するリスクを回避しつつ患者の QoL を向上させることである。

CSU 患者の治療において、デュピルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。注射部位反応（PT）が ADR として特定されたが、デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムでは、新たな ADR や安全性上の懸念は特定されなかった。

IgE 依存経路及び非 IgE 依存経路の両方を阻害する可能性があることから、デュピルマブは、抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続する成人及び思春期の CSU 患者に対して新たな治療法を

提供する。EFC16461 Study A では、そう痒（ISS7 で測定）、膨疹（HSS7 で測定）、総合的な蕁麻疹活動性及び蕁麻疹コントロール（UAS7 及び UCT で測定）を含む CSU 疾患の重要な要素の改善並びに QoL の改善において、デュピルマブのプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示され、このことはCSU患者に対するデュピルマブの有効性のエビデンスとなっている。また、これらの結果は疾患の独立した側面を評価する複数の評価項目にわたって頑健かつ高い一貫性を示すことも明らかになった。EFC16461 Study B では、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な被験者において、主要評価項目である ISS7 でのデュピルマブ群のプラセボ群との差は統計的に有意ではなかった。重要な副次評価項目である UAS7 について、デュピルマブ群ではプラセボ群に対する数値的な改善が認められ（名目上の p 値：$p < 0.0430$）、その改善は ISS7 及び HSS7 でいずれも同程度の改善が認められたことによるものであった。

IL-4 及び IL-13 によって引き起こされる炎症反応を阻害し、関連する IgE 依存経路及び非 IgE 依存経路に影響を与えることにより、デュピルマブは抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者の治療に対して新たな治療法を提供する。デュピルマブは、CSU の全ての臨床徴候・症状（そう痒、膨疹、蕁麻疹活動性及び蕁麻疹のコントロールを含む）の治療において実質的な有効性を示し、QoL を改善させ、オマリズマブの投与歴がない CSU 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。オマリズマブの使用にもかかわらず症状が持続する治療抵抗性が高い CSU 患者では、許容可能な安全性プロファイルとともに、同じ臨床徴候・症状及び QoL の指標にわたってデュピルマブによる数値的な改善が認められた。これは、その他の承認された治療選択肢がない、治療抵抗性の高いこの集団で注目すべきことである。以上より、デュピルマブは、抗ヒスタミン薬の使用で効果不十分な成人及び思春期の CSU 患者に対して更なる治療選択肢を提供する。

8　参考文献

1. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp M-M, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Oct;115(4):306-11.
2. Bitan DT, Berzin D, Cohen A. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study. Arch Dermatol Res. 2021 Jan;313(1):33-9.
3. Gonçalo M, Gimenéz-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. Br J Dermatol. 2021 Feb;184(2):226-36.
4. Coutinho IA, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 Nov 11;16(1):97.
5. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-word evidence from ASSURE-CSU. Allergy. 2017 Dec;72(12):2005-16.
6. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar;77(3):734-66.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014 May;133(5):1270-7.
8. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. Allergy. 2020 Feb;75(2):423-32.
9. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. Am J Clin Dermatol. 2015 Aug;16(4):313-21.
10. 田中稔彦、亀好良一、秀道広. 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数. アレルギー. 2006 Feb;55(2):134-9.
11. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. J Am Acad Dermatol. 2019 Jul;81(1):152-6.
12. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010 Dec;35(8):869-73.
13. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2021 Oct;76(10):2965-81.

14. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. Allergy. 2018 Aug;73(8):1724-34.
15. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018 Oct;79(4):599-614.
16. Shalom G, Magen E, Dreiher J, Freud T, Bogen B, Comaneshter D, et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):e96-7.
17. Chiu HY, Muo CH, Sung FC. Associations of chronic urticaria with atopic and autoimmune comorbidities: a nationwide population-based study. Int J Dermatol. 2018 Jul;57(7):822-9.
18. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. Autoimmun Rev. 2017 Dec;16(12):1196-208.
19. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Allergy. 2019 Aug 23;9:42.
20. Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2020 Jun 6;20(8):31.
21. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul-Aug;6(4):1144-51.
22. 秀道広、森桶聡、福永淳、平郡隆明、千貫祐子、猪又直子ら. 日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドライン改定委員会. 蕁麻疹診療ガイドライン 2018. 日皮会誌. 2018;128(12):2503-624.
23. XOLAIR (omalizumab) for injection, for subcutaneous use. Prescribing information [Internet]. Revised 07/2021 [Cited 2021 Sep 20]. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf
24. ゾレア皮下注用 150mg. ノバルティスファーマ株式会社, 日本:2022 年 4 月（改訂 4 版）.
25. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. Pediatr Allergy Immunol. 2016 Feb;27(1):55-61.
26. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy. 2011 Mar;66(3):317-30.
27. Conlon NP, Edgar JDM. Adherence to best practice guidelines in chronic spontaneous urticaria (CSU) improves patient outcome. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun;24(3):385-6.
28. van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I, van den Hurk K, Kouznetsova OI, Lokin ASHJ, et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy. 2017 Feb 14;7:4.
29. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016 Dec;175(6):1153-65.

30. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar-Apr;6(2):586-99.
31. Maurer M, Costa C, Gimenez-Arnau AM, Guillet G, Labrador-Horrillo M, Lapeere H, et al. Antihistamines-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from AWARE study. Clin Exp Allergy. 2020 Oct;50(10):1166-75.
32. Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical Remission of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): A Targeted Literature Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Jan;12(1):15-27.
33. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenéz-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or sponataneous urticaria. N Engl J Med. 2013 Mar;368(10):924-35.
34. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci. 2014 Jan;73(1):57-62.
35. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Front Immunol. 2019 Mar;10:627.
36. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bédard PM, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. J Allergy Clin Immunol. 1993 Jul;92(1 Pt 1):132-7.
37. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. Allergy. 2011 Aug;66(8):1107-13.
38. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S, et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. Clin Exp Allergy. 1997 Dec;27(12):1417-24.
39. Caproni M, Volpi W, Macchia D, Giomi B, Manfredi M, Campi P, et al. Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. Exp Dermatol. 2003 Oct;12(5):621-8.
40. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol. 2008 Aug;128(8):1956-63.
41. Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. Clin Exp Allergy. 2003 Mar;33(3):337-41.
42. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Immunol. 2020 Jun;200(3):242-9.
43. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med. 1993 Jun;328(22):1599-604.

44. Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment Considerations. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Nov;9(6):477-82.
45. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1772-81.
46. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Barry Kay A, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. J Allergy Clin Immunol. 2002 Apr;109(4):694-700.
47. Strait RT, Morris SC, Smiley K, Urban JF Jr, Finkelman FD. IL-4 exacerbates anaphylaxis. J Immunol. 2003 Apr;170(7):3835-42.
48. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunol Rev. 2018 Mar;282(1):232-47.
49. Caproni M, Cardinali C, Giomi B, Antiga E, D'Agato A, Walter S, et al. Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. J Dermatol Sci. 2004 Oct;36(1):57-9.
50. 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 Sep;171(1):217-28.e13.
51. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Rα antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. Allergy. 2020 May;75(5):1188-204.
52. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. Vaccines (Basel). 2021 Mar;9(3):303.
53. Fish SC, Donaldson DD, Goldman SJ, Williams CMM, Kasaian MT. IgE generation and mast cell effector function in mice deficient in IL-4 and IL-13. J Immunol. 2005 Jun;174(12):7716-24.
54. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 May-Jun;7(5):1659-61.e1.
55. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS and al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. Clin Exp Allergy. 2021 Jul;51(7):915-31.
56. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, et al. Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. Sep-Oct 2015;3(5):743-50.e1.
57. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy. 2008 Jun;63(6):777-80.
58. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the urticaria control test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. J Allergy Clin Immunol. 2014 May;133(5):1365-72, 1372.e1-e6.

59. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopatic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Jan;108(1):20-4.
60. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review of the EAACI Biologicals Guidelines. Allergy. 2021 Jan;76(1):59-70.
61. Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the dermatology life quality index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. Health Qual Life Outcomes. 2005;3:36.
62. Katelaris CH, Lima H, Marsland A, Weller K, Shah A, Waserman S. How to Measure Disease Activity, Impact, and Control in Patients with Recurrent Wheals, Angioedema, or Both. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2151-7.
63. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. Asian Pac J Allergy Immunol. 2016 Sep;34(3):190-200.