サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 11

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **3**

略号と用語の定義 **4**

1　　背景及び概観 **5**

1.1　　背景 5

1.2　　臨床及び市販製剤の開発の概要 5

1.3　　生物学的分析法の概要 5

2　　個々の試験結果の要約 **7**

2.1　　生物学的分析法 7

2.1.1　　機能性デュピルマブ濃度 7

2.1.2　　抗デュピルマブ抗体 7

2.1.3　　中和抗体 7

3　　結論 **8**

4　　参考文献 **9**

5　　付録 **10**

表　目　次

表 1 - Summary of Bioanalytical Methods Used in Clinical Studies 11

表 2 - Summary of Incurred Sample Reanalysis Conducted in Clinical Studies 11

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSU:	chronic spontaneous urticaria／特発性の慢性蕁麻疹
DTL:	drug tolerance limit
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
ISR:	incurred sample reanalysis
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
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

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は IL-4Rα に特異的に結合し、ヒト IL-4（1 型及び 2 型）及びヒト IL-13（2 型）シグナル伝達を阻害する完全ヒト型モノクローナル抗体である。デュピルマブは、病態生理学的に 2 型免疫応答が優位である複数のアトピー性及びその他の疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。デュピルマブは、AD、喘息及び CRSwNP に対する治療薬として世界の複数の地域で承認されており、さらに米国では好酸球性食道炎及び結節性痒疹に対する治療薬としても承認されている。

成人及び思春期（12 歳以上 18 歳未満）の CSU を適応症とした本申請について、EFC16461 Study A 及び Study B で用いたデュピルマブ製剤は、既承認の適応症に対して世界中で市販されているデュピルマブ製剤と同一の方法及び工程を用いて製造された。

デュピルマブ注射液は、無色～微黄色の澄明又は僅かに乳白光を呈する液で、皮下投与用として単回使用の安全装置（針シールド）付き PFS 又は単回使用の PFP で供給される。安全装置（針シールド）付き PFS 又は PFP は、2 mL 中にデュピルマブ 300 mg（150 mg/mL）又は 1.14 mL 中にデュピルマブ 200 mg（175 mg/mL）となるように充填されている。

1.2　臨床及び市販製剤の開発の概要

EFC16461 Study A 及び Study B では、2 mL 中にデュピルマブ 300 mg（デュピルマブ 150 mg/mL 液剤 2 mL）を含む PFS 製剤又は 1.14 mL 中にデュピルマブ 200 mg（デュピルマブ 175 mg/mL 液剤 1.14 mL）を含む PFS 製剤を評価した。日本での市販予定製剤は、300 mg 安全装置（針シールド）付き PFS 製剤及び PFP 製剤並びに 200 mg 安全装置（針シールド）付き PFS 製剤である。

デュピルマブ 150 mg/mL 及び 175 mg/mL 製剤の開発、並びに臨床開発中に生じた原薬や製剤の製造工程及び製剤の外観の変更については、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）及びその後の承認申請資料（Module 2.7.1、Module 3.2.S.2.6 及び Module 3.2.P.2.3）で考察した。AD 及び CSU の臨床試験では、同等の原薬及び製剤を用いた。既承認の原薬及び安全装置（針シールド）付き PFS 製剤と臨床開発段階で使用された原薬及び PFS 製剤の同等性／同質性は、これまでの承認申請資料に示されている。デュピルマブ 300 mg 及び 200 mg PFP 製剤は一部の地域で承認されており、PFS 及び PFP の機器の同等性も示されている。

1.3　生物学的分析法の概要

機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074）、デュピルマブ ADA 分析法（REGN668-AV-15153）及び NAb 分析法（REGN668-AV-13112）は、成人及び思春期の喘息患者を対象にこれまで実施された臨床開発プログラムの生物学的分析法と同じ分析法を用いた。

REGN668-AV-13074 及び REGN668-AV-13112 の分析法は成人 AD 承認申請資料に詳述し、REGN668-AV-15153 の分析法は喘息に対する承認申請資料（以下、喘息承認申請資料）に詳述した。

2　個々の試験結果の要約

機能性デュピルマブ濃度分析法、ADA 分析法及び NAb 分析法を用いて EFC16461 Study A 及び Study B の被験者から得られた検体を分析した。これらの分析法は十分に検証されており、結果は各バリデーションプロトコールに規定した全ての許容基準を満たしていた。

2.1　生物学的分析法

2.1.1　機能性デュピルマブ濃度

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

EFC16461 Study A 及び Study B で得られた検体を用いて、機能性デュピルマブ濃度分析法の ISR を実施した（表 2）。ISR は許容基準を満たし、CSU 患者集団で頑健なデータが得られることが示された。ISR の最終データを EFC16461 Study B の生物学的分析報告書（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.5.2.1 Bioanalytical Report [EFC16461-BA-02V1]）に示した。

2.1.2　抗デュピルマブ抗体

デュピルマブに対する ADA 検出のためのバリデートされた生物学的分析法（REGN668-AV-15153-VA-01V2）は、抗体価に基づく電気化学発光ブリッジング免疫測定法である。分析法の特性を表 1 に要約した。

デュピルマブの ADA に対する生物学的分析法のカットポイントは、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁ガイダンス文書(1)(2)、並びに文献(3)(4)で推奨された統計手法に基づいて設定した。スクリーニングのカットポイント値を用いた場合、未希釈血清における REGN668-AV-15153-VA-01V2 分析法のモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は、13.9 ng/mL であった。未希釈血清におけるデュピルマブの DTL は、250 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照存在下で約 213 µg/mL であった（Module 5.3.1.4 [REGN668-AV-15153-VA-01V2]）。

2.1.3　中和抗体

バリデートされた NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V1）については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。その後更新した NAb 分析法（REGN668-AV-13112-VA-01V2）については、喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。分析法の特性を表 1 に要約した。偽陽性率を 1%としたカットポイントを用いた場合、未希釈血清における REGN668-AV-13112-VA-01V2 分析法のモノクローナル抗体陽性対照に対する感度は、125 ng/mL であった。未希釈血清におけるデュピルマブの DTL は、500 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照存在下で約 298 ng/mL であった（REGN668-AV-13112-VA-01V2）。

3　結論

1.2 項に記載したとおり、AD 及び CSU に対する臨床開発プログラムでは、同等のデュピルマブ原薬及び製剤を用いた。製剤の開発、製剤の製造工程及び製剤の外観については、これまでに成人 AD 承認申請資料及びその後の承認申請資料で検討されている。同等性／同質性の結果については、これまでの承認申請資料に示されている。

CSU に対するデュピルマブの有効性を評価した EFC16461 Study A 及び Study B で用いた製剤は、既承認の適応症に対して市販されているデュピルマブと同一の方法及び工程を用いて製造された。

CSU 患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラム全体で、バリデートされた分析法を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濃度分析法を用いてヒト血清中の機能性デュピルマブ濃度を定量した。本分析条件下において、本分析法の機能性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。

4 参考文献

1. FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. January 2019.
2. EMA Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1).
3. Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K, Bowsher RR. Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points. AAPS J. 2017;19(5):1487-98.
4. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

5　付録

表 1 - Summary of Bioanalytical Methods Used in Clinical Studies

Bioanalytical Method Validation Report	Analyte	Matrix	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Accuracy (%AR)	Within-run Precision (CV%)	Between-run Precision (CV%)	Clinical Studies
REGN668-AV-13074-VA-01V1	functional dupilumab	human serum	78	96 - 105	≤9	≤9	EFC16461 Study A EFC16461 Study B
REGN668-AV-15153-VA-01V2	anti-dupilumab antibodies	human serum	13.9	NA	NA	NA	EFC16461 Study A EFC16461 Study B
REGN668-AV-13112-VA-01V2	dupilumab neutralizing antibodies	human serum	125	NA	NA	NA	EFC16461 Study A EFC16461 Study B

%AR, %analytical recovery; CV%, coefficient of variation%; LLOQ, lower limit of quantitation; NA, not applicable.

表 2 - Summary of Incurred Sample Reanalysis Conducted in Clinical Studies

Bioanalytical Method Validation Report	Analyte	ISR Conducted in Clinical Studies	Bioanalytical Report
REGN668-AV-13074-VA-01V1	functional dupilumab	EFC16461 (Study A & Study B)	EFC16461-BA-02V1

Note: ISR criteria were that at least 67% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.
ISR, incurred sample reanalysis.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 73

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **5**

図　目　次 **6**

略号と用語の定義 **7**

1　　背景及び概観 **9**

1.1　　背景 9

1.2　　概観及び評価方法 11

1.2.1　　薬物動態データ及び解析の概観 15
1.2.1.1　生物学的分析法 15
1.2.1.2　薬物動態データ及び解析 15
1.2.1.3　母集団薬物動態解析 15

1.2.2　　薬力学バイオマーカーデータ及び解析 16
1.2.2.1　生物学的分析法 16
1.2.2.2　薬力学解析 16

1.2.3　　薬物動態／薬力学解析 16

1.2.4　　免疫原性及び解析の概観 17
1.2.4.1　抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体評価を行った免疫原性試験 17
1.2.4.2　生物学的分析法 17
1.2.4.3　免疫原性データ及び解析 17

1.2.5　　用法・用量の選択 18

2　　個々の試験結果の要約 **21**

2.1　　臨床試験に関連する分析法 21

2.2　　CSU 患者における有効性／安全性試験 21

2.2.1　　EFC16461 Study A 21

2.2.2　　EFC16461 Study B 23

2.3 母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析 24
2.3.1 POH0861 24
2.3.2 CTS0083 25

3 全試験を通しての結果の比較と解析 28

3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 28
3.1.1 CSU 患者における薬物動態パラメータの概要 29
3.1.2 吸収、分布及び排泄 29
3.1.3 CSU 患者及び成人の他疾患患者間のデュピルマブの薬物動態の比較 30
3.1.4 定常状態－累積 33
3.1.5 薬物動態の変動要因 33
3.1.5.1 内因性要因 33
3.1.5.2 外因性要因 37
3.1.6 結論 37

3.2 全試験を通しての薬力学の比較 37
3.2.1 血清中総 IgE 38

3.3 薬物動態／薬力学の関係 42
3.3.1 記述的曝露－反応解析データ 43
3.3.1.1 ISS7 の記述的四分位解析 43
3.3.1.2 UAS7 の記述的四分位解析 45
3.3.1.3 HSS7 の記述的四分位解析 47
3.3.2 モデルに基づく曝露－反応解析 47
3.3.2.1 ISS7 の経験則的薬物動態／薬力学モデル 47
3.3.2.2 UAS7 の経験則的薬物動態／薬力学解析 48
3.3.3 薬物動態／薬力学解析の概要 49

3.4 用法・用量設定の概要 50
3.4.1 成人の CSU 患者 50
3.4.2 12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 患者 51
3.4.2.1 薬物動態に基づく根拠 52
3.4.2.2 薬物動態／薬力学に基づく根拠 58
3.4.2.3 安全性 59

4 特別な試験 —免疫原性データ及び解析 60

5 全体的な結論 65

6 参考文献 67

7 付録 70

表 目 次

表 1 - 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価 13

表 2 - Observed* and PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo in EFC16461 Study A) in ISS7 change from baseline versus C_{trough} at Week 24 (Study CTS0083) 26

表 3 - Observed* and PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo in EFC16461 Study A) in UAS7 change from baseline versus C_{trough} at Week 24 (Study CTS0083) 27

表 4 - Mean (SD) steady state exposure of dupilumab in patients with CSU (EFC16461 Study A and Study B) 29

表 5 - Predicted and observed dupilumab steady state exposure by age category in patients with CSU in EFC16461 Study A and Study B (Study POH0861) 34

表 6 - Mean (SD) observed steady state exposure of dupilumab in adults and/or adolescents with CSU, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN 35

表 7 - ISS7 change from baseline by quartiles of observed C_{trough} at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083) 45

表 8 - UAS7 change from baseline by quartiles of observed C_{trough} at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083) 47

表 9 - Model-predicted and observed steady state exposure of dupilumab in patients with CSU and AD ... 56

表 10 - ADA incidence in Phase 3 studies in patients with CSU (EFC16461 Study A and Study B) through Week 36 (on-treatment period and follow-up period) 60

表 11 - ADA incidence in Phase 3 studies in patients with CSU (EFC16461 Study A and Study B) through Week 24 (on-treatment period) 61

表 12 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in patients with CSU from EFC16461 by covariates tested in Pop PK analysis (Study POH0861) 70

表 13 - Summary of dupilumab concentrations in serum in patients with CSU 71

表 14 - ADA incidence in patients with CSU, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN 72

図　目　次

図 1 - Mean (SD) trough concentration-time profiles of dupilumab in serum at 300 mg q2w in patients with CSU, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN 31

図 2 - Typical concentration-time profiles of dupilumab at 300 mg q2w in adult patients with CSU, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN as predicted by Pop PK models 32

図 3 - Median percent change in total IgE in serum over time following dupilumab or placebo in adults and adolescents with CSU, adults with AD, adults with CRSwNP, adults with PN, adults and adolescents with asthma, and adults and adolescents with EoE 39

図 4 - Scatter plot of ISS7 change from baseline (%) versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083) 44

図 5 - Scatter plot of UAS7 change from baseline (%) versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083) 46

図 6 - PK/PD model-predicted ISS7 change from baseline versus observed* C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 Study A (Study CTS0083) 48

図 7 - PK/PD model-predicted UAS7 change from baseline versus observed* C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 Study A (Study CTS0083) 49

図 8 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by age, treatment and body weight groups in patients with CSU 54

図 9 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by age, treatment and body weight groups in patients with CSU 55

図 10 - Box-plot of dupilumab C_{trough} at steady state by treatment and body weight groups in patients with CSU or AD 57

図 11 - Box-plot of dupilumab C_{max} at steady state by treatment and body weight groups in patients with CSU or AD 58

図 12 - Individual concentration-time profiles of dupilumab by ADA titer category through Week 36 (on-treatment period and follow-up period) in EFC16461 in patients with CSU 64

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
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
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
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}:	trough concentration／トラフ濃度
$C_{trough,ss}$:	trough concentration at steady state／定常状態におけるトラフ濃度
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
E_{max}:	maximum treatment effect／最大薬物効果
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
E-R:	exposure-response／曝露－反応
FcεRI:	Fc epsilon receptor I／高親和性 IgE 受容体
HSS7:	Hives Severity Score over 7 days／7 日間の膨疹重症度スコア
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
ISS7:	Itch Severity Score over 7 days／7 日間のそう痒重症度スコア
ITT:	intent-to-treat
K_e:	linear elimination rate constant／消失速度定数
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
LTE4:	leukotriene E4／ロイコトリエン E4
MAP:	maximum a posteriori
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
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

t_{max}:	time to maximum concentration／最高濃度到達時間
UAS7:	Urticaria Activity Score over 7 days／7 日間の蕁麻疹活動性スコア
V_2:	volume of the central compartment／中央分布容積
V_{max}:	maximum rate of action potential rise／最大立ち上がり速度

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、複数の 2 型炎症性／アトピー性疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。デュピルマブは、複数の 2 型炎症性疾患に対して承認されており（AD、喘息及び CRSwNP が 50 か国超以上、米国では EoE 及び PN）、これらの疾患では IL-4 及び IL-13 の両サイトカインが病因の中心的かつ重要な要因となっている(1)。本 Module は、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者の治療に係るデュピルマブの適応追加を支持するものである。

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(2)、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(3)。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(4)(5)。慢性蕁麻疹が著しく悪化した場合、救急外来受診や入院が必要となる可能性がある(5)(6)。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(5)。

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(2)(7)(8)。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(9)。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(10)。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(11)(12)(13)(14)(15)。

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(16)。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(9)(17)。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(18)。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(19)。

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(20)。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(21)。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(22)(23)(24)(25)。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(25)。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(25)。また、CSU 患者では血清中 IL-4 濃度が上昇しており(26)、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(20)。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(23)(24)。

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(25)。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(27)。

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。

デュピルマブの臨床開発プログラムに含まれるいずれの適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN）においても、デュピルマブ投与による血清中総 IgE の抑制が見られており、また、AD では高親和性 IgE 受容体である FcεRI の発現が抑制されている(28)。IgE 関連マーカーの抑制に加えて、デュピルマブはより広い作用機序を有する可能性がある。デュピルマブの有意な有効性が示された疾患である CRSwNP では、デュピルマブ投与により肥満細胞活性化のバイオマーカーである LTE4 などの尿中バイオマーカーが抑制され（CRSwNP に対する承認申請資料［以下、CRSwNP 承認申請資料］ Module 2.7.2）、nasal brushing 法における肥満細胞数が減少した(29)。

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。

本 Module では、CSU 患者を対象に実施した有効性及び安全性を検討する第 3 相試験で、完了した試験である EFC16461 Study A 及び Study B で得られたデュピルマブに関する PK、PD 及び E-R データを含む臨床薬理データを要約した。また、POH0861 では CSU 被験者のデータを用いた Pop PK 解析の結果、CTS0083 では CSU 患者を対象とした有効性評価項目の PK/PD 解析の結果を含めた。CSU 被験者の免疫原性（ADA 及び NAb の発現）及び免疫原性とデュピルマブの曝露量の潜在的な関連性を評価するための解析についての全般的な考察は 4 項に記載し、さらに有効性及び安全性に関する免疫原性の潜在的な臨床的影響を評価するための解析については、Module 2.7.3 [2.1.4 項]（EFC16461 Study A）及び[2.2.4 項]（EFC16461 Study B）並びに Module 2.7.4 [5.3 項]で考察した。

デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムで用いた生物学的分析法については、Module 2.7.1 [2.1 項]に記載した。

1.2 概観及び評価方法

デュピルマブの PK 及び PD プロファイルは、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（EFC16461 Study A）、並びに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（EFC16461 Study B）を対象に評価した。EFC16461 Study A 及び Study B の治験薬投与期間はいずれも 24 週間であった。これらの試験で設定したデュピルマブ皮下投与の用法・用量は以下のとおりであり、さらに表 1 に要約した。

- 成人（18 歳以上、体重は問わない）及び体重 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）の被験者：Day 1 に初回用量として 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）及び児童（6 歳以上 12 歳未満）の被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg を投与し、その後 200 mg q2w 投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の児童（6 歳以上 12 歳未満）の被験者（EFC16461 Study A のみ）：Day 1 に初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q4w 投与

EFC16461 Study A 及び Study B で CSU 被験者に対して選択されたこれらの用法・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。これらの用法・用量により、IL-4Rα を飽和

させる血清中デュピルマブ濃度が達成され、この患者集団に許容可能なベネフィット・リスクプロファイルがもたらされることが期待された。

PK、PD、Pop PK 及び PK/PD 解析並びに免疫原性評価は、EFC16461 Study A 及び Study B（試験別のデータ又は併合データ）の ITT 集団を対象に実施された。CSU 患者を対象とした臨床試験で用いられた上述の用法・用量はまとめてデュピルマブ投与とし、CSU 患者を対象とした臨床試験の図表では単に「デュピルマブ（Dupilumab）」と表記した。EFC16461 Study A 及び Study B の治験対象集団を年齢層及び用法・用量別に表 1 に要約した。EFC16461 Study A では、成人被験者でデュピルマブ 300 mg q2w を投与された 66 名及びプラセボを投与された 66 名、並びに体重 60 kg 以上の思春期被験者でデュピルマブ 300 mg q2w を投与された 1 名、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者でデュピルマブ 200 mg q2w を投与された 1 名及び体重 60 kg 以上の思春期被験者でプラセボを投与された 2 名からのデータが得られた。体重 30 kg 以上 60 kg 未満の児童被験者でデュピルマブ 200 mg q2w を投与された 2 名のうち、1 名は Week 10、もう 1 名は Week 4 に治験薬投与を中止した。EFC16461 Study A では、デュピルマブ 300 mg q4w を投与される計画であった体重 15 kg 以上 30 kg 未満の児童被験者は組み入れられなかった。EFC16461 Study B では成人及び思春期の被験者のみを組み入れることとした。成人被験者では、53 名がデュピルマブ 300 mg q2w を投与され、53 名がプラセボを投与された。さらに、体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 名がデュピルマブ 300 mg q2w を投与され、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者 1 名がプラセボを投与された。

デュピルマブの PK は十分に明らかになっており、様々な疾患集団における内因性及び外因性要因の影響については、これまでの承認申請資料で詳述されている。デュピルマブの PK は、様々な疾患集団（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN）及び年齢層（体重を考慮した場合）にわたって同様であることが示されている。このため、これまでに構築された疾患横断的な Pop PK ベースモデル（POH0668：CRSwNP 承認申請資料 Module 2.7.2）を用いた MAP ベイズ法（POH0861：1.2.1.3 項）によって CSU 患者における PK を評価した。予測濃度と実測濃度の間で良好な一致を得るため、標準的な診断基準に基づいてモデルの許容性を確認した後、CSU 患者におけるデュピルマブの PK に対する内因性及び外因性要因の影響を、疾患横断的な Pop PK ベースモデルから得られた PK 曝露量の事後推定値の比較によって評価した。CSU 患者における重要な有効性評価項目の E-R 又は PK/PD 関係は、曝露量の四分位ごとの記述的 E-R 解析、並びに EFC16461 Study A 及び Study B のデータを用いたモデルに基づく PK/PD 解析（CTS0083）を用いて評価した。

これらの Pop PK 及び PK/PD 解析は、成人及び思春期の CSU 患者に対するデュピルマブ皮下投与の推奨用法・用量を支持するものである。CSU の病因及び治療に対する反応は成人及び思春期の 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(2)(7)）、適応症全体で構築さ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患者へ外挿することは適切であると考えられる。思春期の CSU 患者に対する用法・用量は、EFC16461 Study A 及び Study B の思春期の CSU 被験者から得られたデータによって支持され、さらに、デュピルマブの臨床開発プログラム全体を通して得られた思春期集団のデータだけでなく、モデルに基づく解析も、成人の CSU 患

者からの有効性データの外挿を支持している。したがって、本承認申請資料で提示したデータ及び解析には、思春期の AD 被験者の安全性データとともに、PK 及び PK/PD 解析の両方に基づく成人の CSU 患者からの思春期の CSU 患者への有効性の外挿を含めた。この要約を 1.2.5 項に記載し、詳細は 3.4 項に記載した。

本申請に含まれる臨床試験の概要を表 1 に示した。EFC16461 Study A 及び Study B、並びに本 Module に要約されている Pop PK 及び PK/PD 解析は、Module [5.2]に含めた。

表 1 - 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験及び解析におけるデュピルマブの薬物動態及び薬力学評価

試験の種類	試験番号	年齢層	デュピルマブの用法・用量／投与期間	組入れ被験者数
CSU 患者を対象とした有効性／安全性試験における PK 及び PD 評価				
反復皮下投与、第 3 相試験（24 週間）	EFC16461 Study A[a]	成人（18 歳以上）	Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与（体重は問わない）	デュピルマブ群：66 名 プラセボ群：66 名
		思春期（12 歳以上 18 歳未満）	体重 60 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与（成人の用法・用量と同じ） 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 400 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 200 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与	デュピルマブ群：2 名 • 体重 60 kg 以上の被験者：1 名 • 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：1 名 プラセボ群：2 名 • 体重 60 kg 以上の被験者：2 名

試験の種類	試験番号	年齢層	デュピルマブの用法・用量／投与期間	組入れ被験者数
		児童（6 歳以上 12 歳未満）	体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 400 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 200 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与（同じ体重区分の思春期被験者の用法・用量と同じ） 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q4w、24 週間投与 [d]	デュピルマブ群：2 名 • 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：2 名 プラセボ群：0 名
反復皮下投与、第 3 相試験（24 週間）	EFC16461 Study B[a]	成人（18 歳以上）	Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与（体重は問わない）	デュピルマブ群：53 名 プラセボ群：53 名
		思春期（12 歳以上 18 歳未満）	体重 60 kg 以上の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与（成人の用法・用量と同じ） 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 400 mg 又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 200 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与	デュピルマブ群：1 名 • 体重 60 kg 以上の被験者：1 名 プラセボ群：1 名 • 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の被験者：1 名
CSU 患者を対象とした第 3 相試験データの Pop PK 解析				
Pop PK	POH0861	成人、思春期及び児童	第 3 相試験（EFC16461 Study A 及び Study B）のデータ	118 名 [b]
CSU 患者を対象とした第 3 相試験データの PK/PD 解析				
PK/PD	CTS0083	成人、思春期及び児童	第 3 相試験（EFC16461 Study A 及び Study B）のデータ	246 名 [c]

試験の種類	試験番号	年齢層	デュピルマブの用法・用量／投与期間	組入れ被験者数

CSU：特発性の慢性蕁麻疹、IgE：免疫グロブリン E、PD：薬力学、PK：薬物動態、Pop PK：母集団薬物動態、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週毎に 1 回

a PK 及び総 IgE 評価用検体は、治験薬投与前（Week 0）、治験薬投与期間中（Week 12 及び Week 24）及び後観察期間（Week 36）に採取した。

b 解析の最終データセットは、EFC16461 Study A 及び Study B の PK 解析対象集団に含まれるそれぞれ 67 名及び 51 名の被験者で構成された。

c プラセボが投与された被験者を含む。

d EFC16461 Study A には体重 15 kg 以上 30 kg 未満の児童被験者は組み入れられなかった。

1.2.1 薬物動態データ及び解析の概観

1.2.1.1 生物学的分析法

バリデートされたELISA法を用いて、ヒト血清検体中の機能性デュピルマブ（標的分子であるIL-4Rαと結合可能な部位が 1 又は 2 か所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒト血清中機能性デュピルマブの LLOQ は 0.078 mg/L であった。本測定法の詳細は、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）Module 2.7.1 [2 項]に記載した。本 Module では、簡略化のため、血清中機能性デュピルマブ濃度をデュピルマブ濃度と表記する。

1.2.1.2 薬物動態データ及び解析

EFC16461 Study A 及び Study B の CSU 被験者におけるデュピルマブ濃度は、少数時点検体採取（治験薬投与前、治験薬投与期間中の Week 12 及び Week 24、並びに後観察期間の Week 36［試験終了時］に採血）で測定した。記述統計量を用いて各試験の CSU 被験者における経時的な濃度データを要約した。CSU 患者集団で測定されたデュピルマブ濃度を、健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団のデュピルマブ濃度と比較した。

1.2.1.3 母集団薬物動態解析

MAPベイズ法を用いて、これまでに構築された疾患横断的なPop PKベースモデル（POH0668：CRSwNP 承認申請資料 Module 5.3.3.5）により、CSU 被験者のデータを用いて Pop PK 解析を実施した（POH0861：2.3.1 項）。この疾患横断的な Pop PK ベースモデルは、健康被験者（成人）、AD 患者（成人）及び喘息患者（成人及び思春期）を対象とした第 1 相から第 3 相試験で得られたデュピルマブの併合データを用いて構築した。また、この疾患横断的な Pop PK の構造モデル（線形と非線形の消失過程を有する 2-コンパートメントモデル）は、成人 AD 承認申請資料及び喘息に対する承認申請資料に含まれる Pop PK 解析で用いたものと同様であり、CRSwNP 患者の PK 評価に適用された。EFC16461 Study A 及び Study B の CSU 被験者のデータは、疾患横断的な Pop PK ベースモデルには含めず、MAP ベイズ法を用いて評価した。CSU 患者の PK データを評価するための疾患横断的な Pop PK ベースモデルに基づいた MAP ベイズ法の適切性は、標準的な診断基準（外部バリデーション）によって確認し、その後、

モデルから得られた曝露量推定値を用いて、CSU 患者集団におけるデュピルマブの PK に対する内因性及び外因性要因の影響を評価した。

1.2.2 薬力学バイオマーカーデータ及び解析

CSU の病理学的発症メカニズムは完全には解明されていないが、主に肥満細胞と好塩基球の活性化（IgE 媒介性及び非 IgE 媒介性メカニズムを含む）に関連していると考えられている(7)。これまでのところ、疾患活動性評価や治療効果評価に使用できる利用可能なバリデートされた CSU に特異的なバイオマーカーはない。

デュピルマブは、AD(30)、喘息(31)、CRSwNP(32)、EoE(33)及び PN を含む臨床試験が実施された疾患全体で、総 IgE 及び抗原特異的 IgE 濃度の両方を低下させることが示されている。CSU におけるデュピルマブの作用機序をより理解して更に特徴づけるため、デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムでは総 IgE を用いて評価した。

1.2.2.1 生物学的分析法

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

1.2.2.2 薬力学解析

血清中総 IgE に対するデュピルマブ投与による経時的な効果を試験別（EFC16461 Study A、EFC16461 Study B）に 2.2 項で考察し、試験間の比較結果を 3.2 項に記載した。血清中総 IgE に対するデュピルマブ投与の効果について、これまでに報告されている AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者の解析結果との比較を 3.2 項に記載した。

1.2.3 薬物動態／薬力学解析

CSU 患者における重要な有効性評価項目の E-R 関係を、記述的解析及びモデルに基づく解析の両方を用いて検討した。

EFC16461 Study A 及び Study B の患者集団間の前治療の違いによって両集団（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）の CSU の疾患状態が区別されるため、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（Module 2.7.3 [3.2 項]）。

一変量記述的解析（3.3 項）では、CSU 患者を対象とした EFC16461 Study A 及び Study B のデータを用いて、重要な有効性評価項目である Week 24 における ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコアについてデュピルマブの $C_{trough,ss}$ 値の四分位ごとに E-R 関係を探索した。

主要評価項目である Week 24 における ISS7 スコアの変化量（減少）について、EFC16461 Study A では統計的に有意であった。一方、EFC16461 Study B では主要有効性評価項目である Week 24 における ISS7 スコアの変化量（減少）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

れたが、統計的に有意ではなかった（Module 2.7.3 [2.2.2 項]）。このため、上記の有効性評価項目について、CSU 患者を対象とした EFC16461 Study A のデータを用いて経験則的モデルに基づく PK/PD 解析（CTS0083 : 2.3.2 項）を実施した。本 PK/PD 解析では、人口統計学的特性（年齢、体重、人種など）及びベースラインの疾患特性・病歴（ベースラインの ISS7 スコア、ベースラインの UAS7 スコア、ベースラインの血管性浮腫の有無、ベースラインにおける抗ヒスタミン薬の使用、ベースラインの血清中総 IgE など）を含む複数の因子が、デュピルマブ投与に対する反応の変動に及ぼす寄与を評価した。

1.2.4 免疫原性及び解析の概観

1.2.4.1 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体評価を行った免疫原性試験

全てのモノクローナル抗体と同様に、デュピルマブも抗薬物抗体（ADA）を誘導する可能性がある。このため、EFC16461 Study A 及び Study B でデュピルマブの免疫原性を評価し、ADA 陽性を示した検体については抗体価を測定した。ADA 陽性検体については、抗デュピルマブ NAb も測定した。

1.2.4.2 生物学的分析法

バリデートされた非定量的な抗体価に基づく電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いて、CSU 患者を対象とした EFC16461 Study A 及び Study B で得られた血清検体中の ADA を評価した。EFC16461 Study A 及び Study B で ADA 陽性が確認された検体は、バリデートされた競合リガンド結合法を用いて NAb 活性を評価した。ADA 及び NAb の測定に用いられた生物学的分析法の要約は Module 2.7.1 [2.1 項]に記載した。

1.2.4.3 免疫原性データ及び解析

ADA の発現割合を試験別に要約した（4 項）。治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた安全性解析対象集団の全ての被験者を ADA 解析対象集団に含めた。ベースラインの検体が欠測している被験者の場合、ベースラインの ADA 測定結果は陰性と設定した。以下の ADA の定義を用いた。

- 既存の免疫反応（pre-existing immunoreactivity）：ベースラインで ADA 陽性かつ初回投与後の全ての時点で ADA 陰性、又はベースラインで ADA 陽性かつ初回投与後の全ての時点でベースラインの 4 倍未満の抗体価を伴う ADA 陽性反応
- 治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（treatment-boosted response）：ベースラインで ADA 陽性、かつ初回投与後にベースラインの 4 倍以上の抗体価を伴う ADA 陽性反応
- 治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（treatment-emergent response）：ベースラインで ADA 陰性又は欠測、かつ初回投与後の ADA 陽性反応
    - 持続性反応（persistent）：12 週間（84 日間）を超えた間隔で 2 つ以上連続した検体が ADA 陽性で、その間に ADA 陰性がない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応

- 判定不能な反応（indeterminate）：最終検体のみが陽性であった治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応
- 一過性反応（transient）：持続性反応にも判定不能な反応にも分類されない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応

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

治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない NAb の結果を有する ADA 陰性又は ADA 陽性であった ADA 解析対象集団の全ての被験者を、NAb 解析対象集団とした。NAb の発現割合を EFC16461 Study A 及び Study B ごとに要約した。

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

1.2.5 用法・用量の選択

デュピルマブに関する既知の PK、安全性及び有効性に基づき、第 3 相試験である EFC16461 Study A 及び Study B ではデュピルマブ皮下投与の用法・用量として以下を選択した。

- 成人（18 歳以上、体重は問わない）及び体重 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）の被験者：Day 1 に初回用量として 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）及び児童（6 歳以上 12 歳未満）の被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg を投与し、その後 200 mg q2w 投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の児童（6 歳以上 12 歳未満）の被験者（EFC16461 Study A のみ）：Day 1 に初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q4w 投与

EFC16461 Study A 及び Study B で成人及び思春期の CSU 被験者に対して選択されたこれらの用法・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。EFC16461 Study A で 6 歳以上 12 歳未満の児童被験者に対して選択された用法・用量は、海外で承認されている同じ年齢層の AD に対する用法・用量と同じである。これらの用量により、IL-4Rα を飽和させる血清中デュピルマブ濃度が達成され、この患者集団に許容可能なベネフィット・リスクプロファイルがもたらされることが期待された。

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、CSU でもそう痒は中心的な症状であることから、CSU 患者を対象とした評価でも有効な薬物濃度をより迅速に達成するために、初回用量を含めた用法・用量を選択した。

EFC16461 Study A 及び Study B の結果並びに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（1.2 項、表 1）。これらのデータは、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。

CSU の病因及び治療に対する反応は成人、思春期及び児童の 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(2)(7)）、CSU に対する臨床開発プログラムでは、6 歳以上の被験者を組み入れることとした。CSU の有病率(2)に基づき、EFC16461 Study A 及び Study B に組み入れる全ての被験者のうち、約 5%は 12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者、約 5%は 6 歳以上 12 歳未満の児童被験者（EFC16461 Study A のみ）となるよう計画した。EFC16461 Study A の思春期被験者 4 名（2.9%）のうち、2 名にデュピルマブが投与され、2 名にプラセボが投与された。また、EFC16461 Study B の思春期被験者 2 名（1.9%）のうち、1 名にデュピルマブが投与され、1 名にプラセボが投与された（表 1）。EFC16461 Study A に組み入れられた 6 歳以上 12 歳未満の児童被験者 2 名は、治験薬投与を中止した。EFC16461 Study A 及び Study B で得られた PK、安全性及び有効性データに加え、これまでに得られている AD 患者及び喘息患者におけるデータを、思春期の CSU 患者に対するデュピルマブの用法・用量を支持するために用いた（3.1.5.1.2 項、3.4 項）。CSU の病因及び治療に対する反応は、成人と思春期で同一の治療ガイドラインが用いられているように、成人及び思春期の CSU 患者で同様であると考えられるため(2)(7)(8)、適応症全体で構築さ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患者へ外挿することは適切であると考えられる。本承認申請資料で提示したデータ及び解析には、下記の概略のとおり、思春期の AD 被験者の安全性データとともに、PK 及び PK/PD 解析の両方に基づく成人の CSU 患者からの思春期の CSU 患者への有効性の外挿を含めた。

- EFC16461 Study A 及び Study B で得られた 12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 被験者における PK、有効性及び安全性の結果
- Pop PK モデルを用いた PK シミュレーションでは、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、成人被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときと同程度の曝露量が得られることが示された。
- EFC16461 Study A の重要な有効性評価項目（ISS7、UAS7 及び HSS7）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 を投与したときに

得られた曝露量範囲で、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。成人及び思春期の CSU 被験者における $C_{trough,ss}$ の推定値は同程度であることから、有効性の反応は成人及び思春期の CSU 被験者で同程度であることが予想された。

- 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 モデルを用いた PK シミュレーションによる曝露量と、思春期の AD 被験者に同じ用法・用量でデュピルマブを投与したときに得られた実測曝露量は同程度であることが示された。
- AD に対する臨床開発プログラムにおいて、同じ用法・用量でデュピルマブを投与された思春期被験者から得られた安全性データは、CSU に対するデュピルマブの推奨用法・用量を更に支持するものであった。

以上より、これらの臨床薬理データは、EFC16461 Study A 及び Study B におけるデュピルマブの用法・用量の選択及び 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。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床試験に関連する分析法

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

2.2　CSU 患者における有効性／安全性試験

2.2.1　EFC16461 Study A

EFC16461 Study A（Module 5.3.5.1 [EFC16461 Study A]）：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 患者を対象としたデュピルマブ投与試験

試験デザイン：本試験は、24 週間投与、二重盲検、ランダム化、第 3 相試験で、主要目的は、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 患者を対象に、デュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。成人被験者、12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者及び一部の国では 6 歳以上 12 歳未満の児童被験者に対して、デュピルマブを年齢層及び体重区分ごとに定義した用法・用量を用いて q2w 又は q4w で投与することとした（1.2.5 項）。70 名がデュピルマブ群、68 名がプラセボ群にそれぞれランダム化された。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性は、それぞれ Module 2.7.3 [1.2.2 項]及び[2.1 項]に要約した。血清中デュピルマブ濃度、血清中 ADA 測定及び血清中総 IgE 測定用の血液検体を治験実施計画書で規定した時点（ベースライン、治験薬投与期間中の Week 12 及び Week 24、後観察期間の Week 36）で採取した。

結果

薬物動態の結果：初回用量の投与後にデュピルマブ 300 mg q2w（成人又は体重 60 kg 以上の思春期被験者）又は 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期及び児童の被験者）を投与したとき、デュピルマブ群では血清中デュピルマブの C_{trough} の平均値は上昇して Week 12（60.0 mg/L）までに定常状態に達し、Week 24（63.1 mg/L）までの投与期間を通して定常状態濃度を維持していた。治験薬投与期間終了後、デュピルマブ濃度の平均値は経時的に低下し、Week 36 でほぼベースラインに戻った。

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（それぞれ 78.8 mg/L 及び 22.4 mg/L）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（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.2.1.3]、[16.2.5.4.2.1.4]）。

デュピルマブ 200 mg q2w を投与された体重 30 kg 以上 60 kg 未満の児童被験者 2 名は、24 週間の投与期間終了前（1 名は Week 10、もう 1 名は Week 4）に治験薬投与を中止した。デュピルマブ濃度は、

最終投与が Week 10 の被験者では Week 13（初回投与後 91 日目）で 94.0 mg/L、最終投与が Week 4 の被験者ではおよそ Week 7（初回投与後 52 日目）で 19.6 mg/L であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.5 [16.2.5.2.2.2]）。これら 2 名の被験者は早期に治験薬投与を中止したため、デュピルマブ濃度が定常状態に達していなかった。このため、成人及び児童の CSU 被験者でデュピルマブの $C_{trough,ss}$ 値を直接比較することはできなかった（3.1.5.1.2 項）。

薬力学の結果：血清中総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群では投与期間を通して持続的かつ顕著な低下が認められた一方、プラセボ群では顕著な変化が認められなかった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群で 109 IU/mL、プラセボ群で 96.5 IU/mL であった。血清中総 IgE 濃度のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24 ではデュピルマブ群で 48.2%、プラセボ群で 6.3%であり、治験薬投与期間終了後の Week 36（後観察来院）では、それぞれ 45.2%及び 7.7%であった（図 3、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.1]）。

思春期被験者では、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された 1 名の思春期被験者は Week 24 で IgE 濃度が検出され、そのベースラインからの低下率が 62.2%であった。デュピルマブ 200 mg q2w を投与されたもう 1 名の思春期被験者は、比較のためのベースラインの血清中 IgE 濃度が欠測していた。他の 2 名の思春期被験者にはプラセボが投与され、そのうち 1 名は血清中総 IgE 濃度が Week 24 に約 44%低下し、もう 1 名（治験薬投与中止例）は血清中総 IgE 濃度が Week 13 に約 24%低下した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.4]）。

上述のとおり、デュピルマブ 200 mg q2w を投与された体重 30 kg 以上 60 kg 未満の児童被験者 2 名は 24 週間の投与期間終了前（1 名は Week 10、もう 1 名は Week 4）に治験薬投与を中止した。いずれの被験者も血清中総 IgE 濃度がベースラインから低下していた（低下率はそれぞれ Week 13 で 16.1%、Week 7 で 23.7%）（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.4]）。

免疫原性の結果：36 週間（24 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）を通して治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群 9 名（13.0%）（持続性反応：3 名、一過性反応：1 名、判定不能な反応：5 名）、プラセボ群 1 名（1.5%）（一過性反応）に認められ、いずれも最高抗体価が低抗体価（1,000 未満）の反応であった。デュピルマブ群で ADA 陽性反応を示した 9 名のうち、8 名は NAb 陽性であった。プラセボ群で ADA 陽性反応を示した 1 名は NAb 陰性であった。デュピルマブ群では、既存の免疫反応を示した被験者が 1 名認められたが、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（ベースラインの 4 倍以上の抗体価を伴う ADA 陽性反応）は認められなかった。

24 週間（治験薬投与期間）を通して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 4 名（5.8%）（一過性反応：2 名、判定不能な反応：2 名）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれも最高抗体価が低抗体価（1,000 未満）の反応であった。デュピルマブ群の 4 名の ADA 陽性被験者のうち、1 名は NAb 陽性であった。

2.2.2 EFC16461 Study B

EFC16461 Study B（Module 5.3.5.1 [EFC16461 Study B]）：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 患者を対象としたデュピルマブ投与試験

試験デザイン：本試験は、24 週間投与、二重盲検、ランダム化、第 3 相試験で、主要目的は、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 患者を対象に、デュピルマブの有効性をプラセボと比較して評価することであった。成人被験者及び 12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者に対して、デュピルマブを年齢層及び体重区分ごとに定義した用法・用量を用いて q2w で投与した（1.2.5 項）。54 名がデュピルマブ群、54 名がプラセボ群にそれぞれランダム化された。試験デザイン及び被験者の人口統計学的特性は、それぞれ Module 2.7.3 [1.2.2 項]及び[2.2 項]に要約した。血清中デュピルマブ濃度、血清中 ADA 測定及び PD バイオマーカー測定用の血液検体を治験実施計画書で規定した時点（ベースライン、治験薬投与期間中の Week 12 及び Week 24、後観察期間の Week 36）で採取した。中間解析は、最初の 83 名のランダム化された被験者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、中間解析で有効性を評価し、試験の継続又は無益性による中止を判断できるようにした（Module 2.7.3 [1.2.3 項]）。最終来院を完了した全ての組入れ被験者について、PK、PD 及び免疫原性の最終解析を実施した。

結果

薬物動態の結果：成人及び思春期の被験者に対して初回用量の投与後にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したとき、デュピルマブ群では血清中デュピルマブの C_{trough} の平均値は上昇して Week 12（53.3 mg/L）までに定常状態に達し、Week 24（57.8 mg/L）までの投与期間を通して定常状態濃度を維持していた。

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（64.6 mg/L）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（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.2.1.3]、[16.2.5.4.2.1.4]）。

薬力学の結果：血清中総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群では投与期間を通して持続的かつ顕著な低下が認められた一方、プラセボ群では顕著な変化が認められなかった。ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値は、デュピルマブ群で 72.1 IU/mL、プラセボ群で 85.8 IU/mL であった。血清中総 IgE 濃度のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24 ではデュピルマブ群で 63.0%、プラセボ群で 0.0%であり、治験薬投与期間終了後の Week 36（後観察来院）では、それぞれ 58.6%及び 0.38%であった（図 3、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.1]）。

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された 1 名の思春期被験者は Week 24 で IgE 濃度が検出され、血清中総 IgE 濃度のベースラインからの低下率が 70.8%であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.2.4]）。

免疫原性の結果：36 週間（24 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）を通して治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群 10 名（19.2%）、プラセボ群 2 名（3.8%）に認められた。NAb 陽性反応は、デュピルマブ群 8 名（15.4%）、プラセボ群 2 名（3.8%）に認められた。ADA の持続性反応は、デュピルマブ群で 5 名（9.6%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。高抗体価（10,000 超）を示した被験者はいなかった。

24 週間（治験薬投与期間）を通して治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群 4 名（7.7%）、プラセボ群 1 名（1.9%）に認められ、大部分は最高抗体価が低抗体価（1,000 未満）の反応であった。デュピルマブ群の 4 名の ADA 陽性被験者のうち、1 名は NAb 陽性であった。ADA の持続性反応は、デュピルマブ群で 1 名（1.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

2.3　母集団薬物動態及び母集団薬物動態／薬力学解析

本項では CSU 患者を対象とした Pop PK 及び PK/PD 解析について要約する。Pop PK 解析の項では、これまでのデータに基づく疾患横断的な Pop PK ベースモデル（POH0668：1.2.1.3 項）とそのモデルを用いた CSU 患者集団のモデル構築について要約する（Module 5.3.3.5 [Study POH0861]）。また、CSU 患者における重要な有効性評価項目に関する経験則的モデルに基づく PK/PD 解析の結果を示す（Module 5.3.3.5 [Study CTS0083]）。CSU 固有の解析に含まれる臨床試験（EFC16461 Study A 及び Study B）を表 1 に要約した。

2.3.1　POH0861

POH0861（Module 5.3.3.5 [Study POH0861]）：CSU 患者を対象とした第 3 相試験で得られた併合データを用いたデュピルマブの母集団薬物動態解析

目的及び方法：本解析の主要目的は、これまでに構築された疾患横断的な Pop PK ベースモデルに基づいてデュピルマブの PK を明らかにすること（外部バリデーション）並びに CSU 患者におけるデュピルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を事後評価することであった。

本解析には、EFC16461 Study A 及び Study B の CSU 被験者のデータ（表 1）を含めた。Pop PK 解析の PK データ（初期データセット）は、EFC16461 Study A の被験者 70 名及び EFC16461 Study B の被験者 54 名で構成された。診断プロットに負の影響を及ぼす、定量限界未満、条件付き重み付き残差の絶対値が 5 以上である 3 つの外れ値、及び投与時間の欠測であったデータを除外した最終データセットには、118 名（EFC16461 Study A：67 名、EFC16461 Study B：51 名）から得られた計 239 点のデュピルマブ濃度が含まれた。Pop PK 解析は、LINUX クラスター上で NONMEM（version 7.5.1）により実施した。

本解析では、健康被験者（成人）、AD 患者（成人）及び喘息患者（成人及び思春期）を対象とした第 1 相から第 3 相試験のデュピルマブの併合データを用いた POH0668（CRSwNP 承認申請資料 Module 5.3.3.5）の疾患横断的なベースモデルを用いた。EFC16461 Study A 及び Study B で得られたデータは、疾患横断的な Pop PK ベースモデルの構築には用いなかったが、全ての Pop PK モデルのパラメータは疾患横断的な PK モデルの値で固定し、CSU 患者の個々の濃度は MAP ベイズ法を用いて評価

した。この方法は、実測 PK データが様々な疾患の患者集団（AD、喘息及び CRSwNP）間で類似していることを考慮すると妥当と考えられる（POH0668）。CSU 患者におけるデュピルマブの PK を評価するための疾患横断的な Pop PK ベースモデルの適切性は、診断プロット、visual predictive check 及び品質基準を用いて評価し、その後、事後曝露量パラメータを算出した。以下の内因性及び外因性要因に及ぼす影響を事後評価で検討した。

- 人口統計学的特性：年齢、性別、体重、人種
- 臨床検査パラメータ：クレアチニンクリアランス、アルブミン
- ADA 発現状況：被験者レベルにおける ADA の発現状況（陽性、陰性）
- ベースラインの疾患特性：ベースラインの疾患重症度（ベースラインの ISS7 スコア、ベースラインの UAS7 スコア、ベースラインの HSS7 スコア）
- 併用薬（抗ヒスタミン薬の使用）
- CSU 患者集団（オマリズマブ投与歴がない患者、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）

結果：CSU 患者におけるデュピルマブの PK は、ベースモデルに共変量として体重を含む、線形と非線形の消失過程を有する 2-コンパートメントモデルである疾患横断的な Pop PK ベースモデルにより適切に示された。これにより、デュピルマブの適応症である疾患集団全体で PK の類似性が確認された。CSU 患者に顕著な影響を及ぼす要因は体重のみであり、体重増加に伴ってデュピルマブ濃度が低下した。事後評価の結果、人口統計学的特性（性別、年齢及び人種）、ベースラインの臨床検査パラメータ（クレアチニンクリアランス及びアルブミン）、免疫原性、ベースラインの疾患特性（ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコア）、併用薬（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、その他の評価した内因性及び外因性要因のいずれもデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.3.2 CTS0083

CTS0083（Module 5.3.3.5 [Study CTS0083]）：CSU 患者を対象としたデュピルマブの第 3 相試験における ISS7、UAS7 及び HSS7 の経験則的 E-R 解析

目的及び方法：本経験則的 PK/PD 解析の目的は、CSU 患者において重要な有効性評価項目に関するデュピルマブの E-R 関係を明らかにし、E-R 関係に影響を及ぼす共変量を特定することであった。評価された有効性評価項目は Week 24 における 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であった。解析には、EFC16461 Study A の Week 24 のデータを用いたモデルに基づく解析及び記述的解析、並びに EFC16461 Study B の Week 24 のデータを用いた記述的解析の両方を含めた。

EFC16461 Study A のモデルに基づく解析では、E-R 関係の 3 つのベースモデルである、線形モデル、対数線形モデル及び E_{max} モデルを適切な共変量とともに比較し、適合度の基準（サンプルサイズ補正を伴う赤池情報量基準）によって最良のモデルを選択した。EFC16461 Study A 及び Study B における ISS7、UAS7 及び HSS7 の記述的 E-R 解析については、3.3 項に記載した。曝露量変数は Week 24 における C_{trough} の実測値とし、欠測の場合は last observation carry forward 法を用いて Week 12 の値で補完した。

結果：EFC16461 Study A のモデルに基づく解析では、デュピルマブ濃度の上昇に伴って治療効果が増大し、平坦な E-R 関係が示されたが、EFC16461 Study A 及び Study B の記述的解析では明らかな E-R 関係は認められなかった。EFC16461 Study A では、ISS7 スコア（Week 24 におけるベースラインからの変化量）と Week 24 におけるデュピルマブ濃度の C_{trough} 値の関係は、対数線形モデルによって最もよく示された。表 2 に示すように、モデルにより予測された ISS7 反応は実測値と同程度であった。

表 2 - Observed* and PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo in EFC16461 Study A) in ISS7 change from baseline versus C_{trough} at Week 24 (Study CTS0083)

Comparison vs placebo	Observed LS mean (95% CI)[a]	Model-predicted mean (95% CI)[b]	Median C_{trough} at Week 24 (mg/L)
Dupilumab	-4.47 (-7.13, -1.81)	-5.09 (-7.72, -2.45)	56.9

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; C_{trough}: trough concentration; ISS7: Itch Severity Score over 7 days; LS: least square; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s)
*Observed effects were based on PD analysis of observed ISS7 change at Week 24 as response and the treatment arm, ISS7 at baseline, region (Asia, East Europe, Latin America and Western Countries), and angioedema at Baseline (Y/N) as covariates.
a Observed LS mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo in EFC16461 Study A from analysis of covariance (ANCOVA model)
b Predicted mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo at median C_{trough} from PK/PD model
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

EFC16461 Study A では、UAS7 スコア（Week 24 におけるベースラインからの変化量）と Week 24 におけるデュピルマブ濃度の C_{trough} 値の関係は、対数線形モデルによって最もよく示された。表 3 に示すように、モデルにより予測された UAS7 反応は実測値と同程度であった。

表 3 - Observed* and PK/PD model-predicted treatment differences (active versus placebo in EFC16461 Study A) in UAS7 change from baseline versus C_{trough} at Week 24 (Study CTS0083)

Comparison vs placebo	Observed LS mean (95% CI)[a]	Model-predicted mean (95% CI)[b]	Median C_{trough} at Week 24 (mg/L)
Dupilumab	-8.23 (-13.4, -3.08)	-8.24 (-13.1, -3.34)	56.9

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; C_{trough}: trough concentration; LS: least square; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days
*Observed effects were based on PD analysis of observed UAS7 change at Week 24 as response and the treatment arm, UAS7 at baseline, region (Asia, East Europe, Latin America and Western Countries) and angioedema at Baseline (Y/N) as covariates.
a Observed LS mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo in Study EFC16461 Study A from analysis of covariance (ANCOVA model)
b Predicted mean (95% CI) treatment differences of active versus placebo at median C_{trough} from PK/PD model
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

EFC16461 Study A 及び Study B における HSS7 の記述的解析の結果は、ISS7 及び UAS7 の結果と同様であった（Module 5.3.3.5 [Study CTS0083]）。

Worst-observation carried forward 法の混成手法で補完した有効性データの欠測値についての感度分析の結果、PK/PD 解析対象集団での E-R 関係は同様であった（Module 5.3.3.5 Study CTS0083）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、観察されたデュピルマブの PK（3.1 項）及び PD（3.2 項）の結果、デュピルマブの PK/PD 解析（3.3項）並びにCSU患者に対するデュピルマブの推奨用法･用量を支持するモデルに基づく Pop PK 解析及びシミュレーション（3.4 項）について記載する。

- Pop PK モデルを用いた PK シミュレーションでは、12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 被験者にデュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与したときの曝露量は、成人の CSU 被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときと同程度であり、モデルに基づく E-R 解析では、検討したデュピルマブの濃度範囲内でおおむね平坦な E-R 関係が示された。
- 12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 被験者は、成人の CSU 被験者と同様の PK（体重の違いを考慮した場合）、PD バイオマーカー反応（総 IgE 濃度）及び PK/PD 関係（ISS7 及び UAS7）を示した。これにより、成人及び思春期の被験者で同一の有効曝露量範囲の達成を目的とした第 3 相試験でのデュピルマブの用法・用量は適切であることが確認された。
- EFC16461 Study A の全体的な臨床データ（PK、PD、有効性及び安全性）及び補助的な EFC16461 Study B のデータ並びに成人及び思春期の被験者間における疾患の類似性により、成人の CSU 患者から思春期の CSU 患者への有効性の外挿が可能となった。
- 成人被験者におけるデュピルマブの PK プロファイルが CSU を含む評価された様々な疾患の患者集団にわたって一貫していたこと、また、思春期の CSU 患者が思春期の AD 患者と同様の PK プロファイルを示したことから、成人の CSU 被験者のデータを用いた思春期の CSU 患者への安全性の外挿を支持するために思春期の AD 被験者の安全性データを使用することは、妥当な方法である。

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者におけるデュピルマブの PK については、該当する承認申請資料（Module 2.7.2、ただし、EoE は国内未申請）に詳述されている。一般的に、デュピルマブは、線形及び非線形の標的介在性の消失経路を持つ非線形の PK を示す。皮下投与後、デュピルマブの濃度－時間プロファイルは、皮下吸収相（t_{max} の中央値：3～7 日間）に続く多次指数関数的な消失相を示した。標的介在性経路が飽和する高い濃度では緩やかな線形の消失相を示し、ほとんどが非特異的な異化過程を介して消失すると考えられる。その後、低い濃度では標的介在性経路により急速な非線形の最終消失相を示す。デュピルマブ動態の変動に影響を及ぼす最も重要な要因は体重である。

本項では、CSU 患者における PK の結果を解析するとともに、これまでに得られている AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団での皮下投与後のデュピルマブの PK と比較することを主な目的としている。12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者のデータは 3.1.5.1.2 項に要約した。

3.1.1 CSU 患者における薬物動態パラメータの概要

EFC16461 Study A 及び Study B におけるデュピルマブの $C_{trough,ss}$ の実測値と Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を表 4 に要約した。定常状態のデュピルマブの曝露量は、EFC16461 Study A 及び Study B の間で高い類似性が認められた。Pop PK モデルによる C_{trough} の推定値は実測値と同程度であり、このモデルが CSU 患者集団でのデュピルマブの PK を表していることの頑健性が示された。

表 4 - Mean (SD) steady state exposure of dupilumab in patients with CSU (EFC16461 Study A and Study B)

Study identifier	$AUC_{\tau,ss}$ (mg•day/L)		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{trough,ss}$ (mg/L)		
	N[a]	Predicted[b]	Predicted[b]	Predicted[b]	N	Observed[d]
EFC16461 Study A	62	1120 (479)	89.2 (35.8)	66.5 (31.9)	64	63.1 (34.1)[c]
EFC16461 Study B	48	1030 (471)	81.8 (34.8)	60.3 (31.2)	47	57.8 (35.1) [c]

AUC: area under the concentration time curve; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; CSU: chronic spontaneous urticaria; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; PK: pharmacokinetic(s); Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation

a For predicted PK exposures, out of 118 patients as PK population in Final Dataset, 115 patients (112 adults and 2 adolescents) received 300 mg q2w and 3 patients (1 adolescents and 2 children 6 to <12 years of age) received 200 mg q2w. Due to dose discontinuation before Week 22, 6 adult patients receiving 300 mg q2w and 2 children 6 to <12 years of age receiving 200 mg q2w were exclude in this post assessment.

b Predicted: summary statistics of post hoc estimates of exposure parameters in Study POH0861.

c Observed summary statistics of $C_{trough,ss}$ at Week 24 in EFC16461 Study A or Study B.

d Observed mean (SD) $C_{trough,ss}$ of 60.8 (34.5) mg/L at Week 24 of pooled EFC16461 Study A and Study B.

$AUC_{\tau,ss}$ = AUC [Week 22 – Week 24] for 300 mg q2w and 200 mg q2w

$C_{trough,ss}$ represents the mean trough concentration at Week 24.

Sources: Study POH0861 CSU Pop PK analysis report, 5.3.3.5 Study POH0861; PK appendices of Studies EFC16461 Study A and Study B: 5.3.5.1 Study EFC16461 Study A and Study B, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data, 16.2.5.4.2

3.1.2 吸収、分布及び排泄

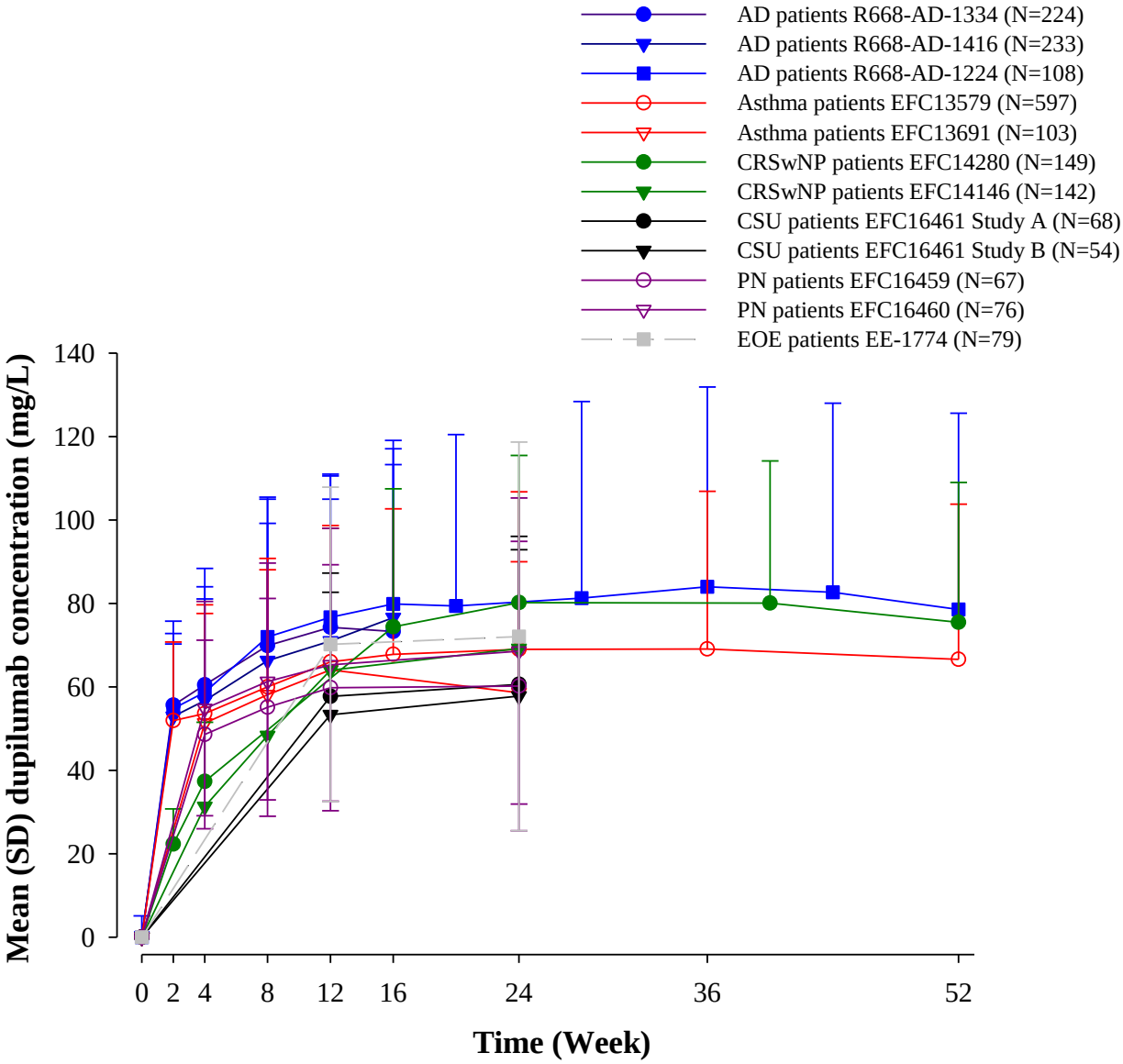
CSU 患者におけるデュピルマブの動態は、実測データ並びにこれまでに健康被験者、AD 患者及び喘息患者から得られたデータで構築された疾患横断的な PK モデルを用いた Pop PK 解析に基づいた AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団で報告された結果と同様であった（3.1.3 項）。デュピルマブはよく吸収され（疾患横断的な Pop PK ベースモデルによる皮下投与時の推定バイオアベイラビリティ：62.8%）、主に血管内のコンパートメントに分布する（疾患横断的な Pop PK ベースモデルによる推定分布容積：4.46 L）ことがこれまでに示されており、CSU 患者で飽和性を持つ標的介在性消失を示した。EFC16461 Study A 及び Study B では、Week 24 の治験薬最終投与後、Week 36（後観察来院）のデュピルマブ濃度の中央値は LLOQ（0.078 mg/L）未満に低下した。実測デュピルマブ濃度－時間プロファイルと同様に、定常状態での最終皮下投与後、デュピルマブ濃度が定常状態から LLOQ

（0.078 mg/L）未満に低下するまでの時間の中央値は、典型的な成人の CSU 患者では Pop PK ベースモデルにより 12 週間と予測された。

3.1.3 CSU 患者及び成人の他疾患患者間のデュピルマブの薬物動態の比較

図 1 に示すように、CSU 患者の実測濃度－時間プロファイルは CSU 患者を対象とした EFC16461 Study A 及び Study B の間で類似しており、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団に対して異なる投与期間にわたってデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときに認められたものと同様であった。なお、CRSwNP 患者では初回用量を投与していなかったため、定常状態に達するまでの時間が他疾患患者と異なっていた。デュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの定常状態の実測曝露量（C_{trough}）は、CSU、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団で同程度であった。

図 1 - Mean (SD) trough concentration-time profiles of dupilumab in serum at 300 mg q2w in patients with CSU, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN

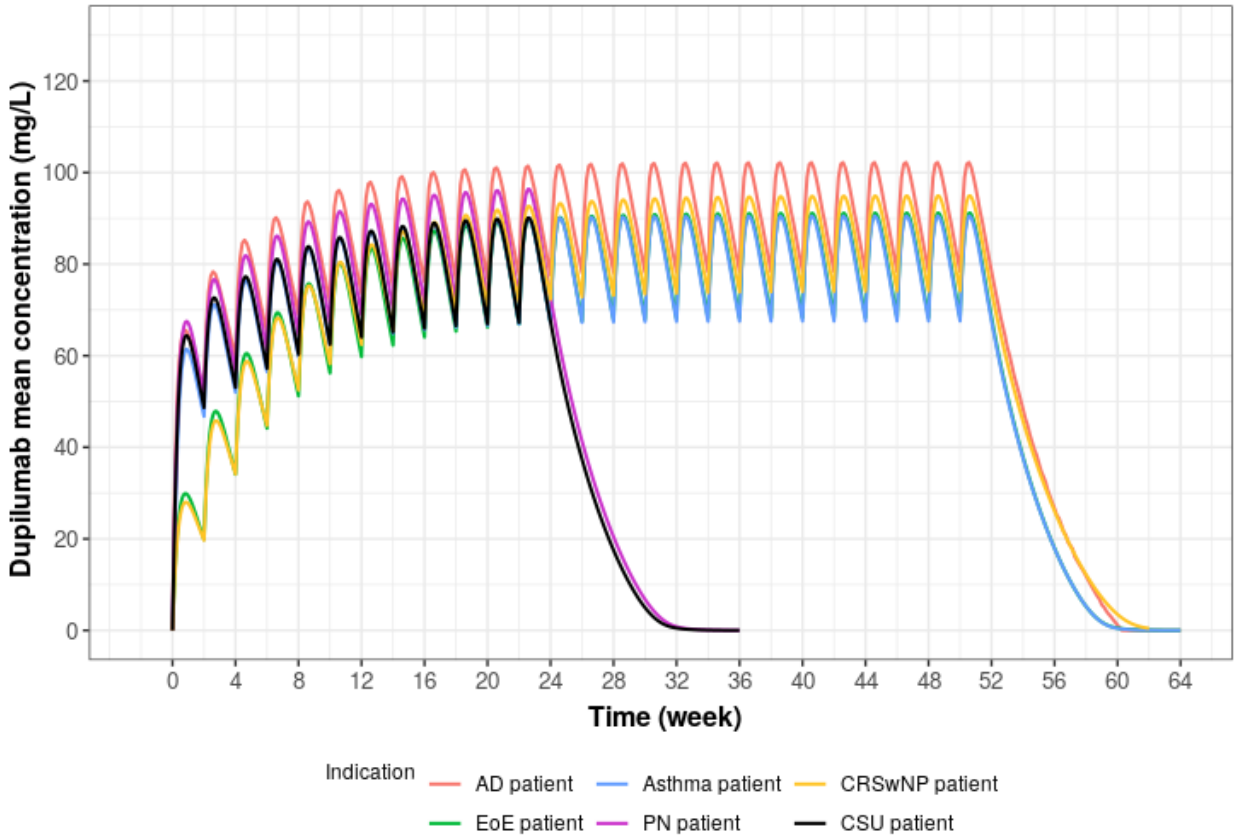


AD: atopic dermatitis; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; CSU: chronic spontaneous urticaria; EoE: eosinophilic esophagitis; PK: pharmacokinetic(s); PN: prurigo nodularis; q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation

Sources: EFC16461 Study A (with a loading dose) PK appendices: 5.3.5.1 EFC16461 Study A, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data, 16.2.5.4.2.1; EFC16461 Study B (with a loading dose) PK appendices: 5.3.5.1 EFC16461 Study B, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data, 16.2.5.4.2.1; prior marketing application for CRSwNP for studies EFC14146 and EFC14280 (without a loading dose of 600 mg), PK appendices: 5.3.5.1 Studies EFC14146 and EFC14280, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data, 16.2.5.4.1.1; prior marketing application for asthma for studies EFC13579 and EFC13691 (with a loading dose of 600 mg) PK appendices: 5.3.5.1 Studies EFC13579 and EFC13691, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data, 16.2.5.4.1.1; for PN for Studies EFC16459 and EFC16460 (a loading dose of 600 mg), PK appendices: 5.3.5.1 Studies EFC16459 and EFC16460, Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data, 16.2.5.4.2.1; for EoE for study R668-EE-1774_CP_03V1 (without a loading dose) in the US; original marketing application for AD, 5.3.5.4 Other Study Reports: clinical pharmacology reports R668-AD-1416-CP-01V1, R668-AD-1334-CP-01V1, and R668-AD-1224-CP-01V1 (with a loading dose of 600 mg).

CSU 患者集団を対象とした Pop PK 解析（POH0861）の結果は、CSU、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団間におけるデュピルマブの PK の類似性を更に支持するものであった（図 2）。

図 2 - Typical concentration-time profiles of dupilumab at 300 mg q2w in adult patients with CSU, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN as predicted by Pop PK models



AD: atopic dermatitis; ADA: anti-drug antibody; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; CSU: chronic spontaneous urticaria; EoE: eosinophilic esophagitis; PN: prurigo nodularis; Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks

Note: The typical profile simulation was conducted at 300 mg q2w using Pop PK models of CRSwNP and EoE (without a loading dose), CSU, asthma, AD and PN (with a loading dose) for a typical Caucasian adult with CSU, CRSwNP, asthma, AD, PN or EoE, respectively with demographics described as follows: weight of 75 kg (78 kg for asthma, 73 for PN, 79 kg for CRSwNP, 77 kg for CSU), albumin of 45 g/L, body mass index (BMI) of 25.1 kg/m^2, creatinine clearance normalized to body surface area (CLCRN) of 111 mL/min/1.73 m^2, and eczema area severity index (EASI) of 29.5 (AD only) and negative ADA (median values of the covariates for the respective populations).
Source: 5.3.3.5 Study POH0861

デュピルマブの濃度ー時間プロファイルは、CSU、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団の間で非常に類似していた（図 2）。これらの患者集団で特定されたデュピルマブの PK の主な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。これと同様に、健康被験者、AD 患者及び喘息患者から得られたデータを用いて構築された一つの共変量（体重）のみを含む疾患横断的な Pop PK ベースモデル（POH0668）により、CSU 患者におけるデュピルマブの PK が適切に示された。この解析により、CSU 患者集団におけるデュピルマブの PK の主な変動要因は体重であることが確認された。

全体として、これらのデータは、CSU、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団全体におけるデュピルマブの PK の類似性を十分に支持するものである。

3.1.4 定常状態ー累積

EFC16461 Study A 及び Study B（初回用量を含む）の Week 24 における $C_{trough,ss}$ の平均値は、それぞれ 63.1 mg/L 及び 57.8 mg/L であった。治験薬投与期間中にデュピルマブを q2w で投与された CSU 被験者の C_{trough} 値は、Week 12 までに定常状態に達した（図 1）。

Pop PK 解析（POH0861）に基づくと、初回用量投与後にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したとき、典型的な患者で定常状態に達するまでの時間の中央値は 10 週間であり、AD 患者及び喘息患者を対象とした試験と同程度であった。モデルに基づく予測は試験デザインに依存しないことから、PK 用検体採取スケジュールに部分的に依存している実測データから得られたものと比較して、定常状態に達するまでの時間がより正確に評価できる。

3.1.5 薬物動態の変動要因

3.1.5.1 内因性要因

3.1.5.1.1 体重

CSU 患者（体重の範囲：33～136 kg）において、体重はデュピルマブの PK の被験者間変動を説明する主要な要因であり、これは様々な疾患・年齢層でこれまでに認められた結果と同様であった。CSU 患者では、体重減少に伴ってクリアランスに関する PK パラメータ（K_e 及び V_{max}）及び容積（V_2）は低下した（したがって、曝露量は増加した）（Module 5.3.3.5 [Study POH0861]）。CSU 被験者での定常状態における個々の曝露量の事後推定値の要約を表 5 に示した。体重 60 kg 以上の思春期被験者に

デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）を投与したときのモデルによる $C_{trough,ss}$ の推定値は、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者にデュピルマブ 200 mg q2w（初回用量 400 mg）を投与したときの曝露量と同程度であった。

3.1.5.1.2 年齢

EFC16461 Study A 及び Study B の CSU 被験者での Pop PK モデルに基づく定常状態における個々の曝露量の事後推定値の要約を年齢層ごとに表 5 に示した。12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者（デュピルマブ 300 mg q2w を投与された体重 60 kg 以上の 2 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）の定常状態 PK パラメータは、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人被験者の定常状態 PK パラメータと同程度であり、成人被験者における個々のパラメータの範囲内であった。

表 5 - Predicted and observed dupilumab steady state exposure by age category in patients with CSU in EFC16461 Study A and Study B (Study POH0861)

Age Group	Dose[a]	Predicted PK Parameters[b]				Observed PK Parameter[b]	
		N (median weight)	$AUC_{\tau,SS}$[c] (mg•day/L)	$C_{max,SS}$ (mg/L)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)	N (median weight)	$C_{trough,SS}$ (mg/L)
Adults	300 mg q2w	107 (77.1 kg)	1080 (479)	86.0 (35.6)	63.9 (31.9)	108 (79.3 kg)	61.0 (34.7)
Adolescents ≥12 to <18 years	300 mg q2w	2 (66.1 kg)	1280	102	76.4	2 (66.1 kg)	71.7
	200 mg q2w	1 (57.0 kg)	637	52.5	35.3	1 (57.0 kg)	22.4

AUC: area under the concentration time curve; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; CSU: chronic spontaneous urticaria; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; N: number of patients; PK: pharmacokinetic(s); q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation

a 200 mg q2w with an initial loading dose of 400 mg and 300 mg q2w with an initial loading dose of 600 mg.

b Mean (SD)

c $AUC_{\tau,ss}$ = AUC [Week 22 – Week 24] for 200 mg q2w and 300 mg q2w

Children (aged ≥ 6 to < 12 years) are not presented in the table because they discontinued study intervention early at Week 4 or Week 10 and thus had no predicted steady state exposure.

Descriptive statistics represent the post hoc estimates of steady state exposure for EFC16461 Study A and Study B.

Source: 5.3.3.5 Study POH0861, 5.3.5.3 ISS Appendix 7, 7.1.3

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人の CSU 被験者の $C_{trough,ss}$ の実測値（表 6）は、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の成人被験者でこれまでに報告された結果と同程度であった。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 未満の思春期被験者におけるデュピルマブの $C_{trough,ss}$ の実測値は、同じ用法・

用量で投与された AD、喘息及び EoE の思春期被験者で得られた値の範囲内であった（表 6）。全体として、これらのデータは CSU、AD、喘息及び EoE の思春期の患者におけるデュピルマブの PK の類似性の結論を支持するものである。

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

Population	Age group	Study identifier	Dose	$C_{trough,ss}$ (SD) (mg/L)	
				N	Observed[a]
CSU	Adults	EFC16461 Study A	300 mg q2w	62	63.5 (34.2)
		EFC16461 Study B		46	57.7 (35.5)
AD		R668-AD-1334	300 mg q2w	219	73.3 (40.0)
		R668-AD-1416		219	76.6 (40.5)
		R668-AD-1224		101	79.9 (39.2)
Asthma		EFC13579	300 mg q2w	544	69.0 (37.8)
		EFC13691		99	58.8 (31.4)
CRSwNP		EFC14146	300 mg q2w without loading dose	136	69.2 (36.9)
		EFC14280		95	75.5 (33.5)
EoE		R668-EE-1774 Part B	300 mg q2w without loading dose	46	69.8 (35.9)
PN		EFC16459	300 mg q2w	65	60.2 (34.7)
		EFC16460		67	68.6 (36.7)
CSU	Adolescents	EFC16461 Study A	300 mg q2w (≥60 kg)	1	78.8
			200 mg q2w (≥30-<60 kg)	1	22.4
		EFC16461 Study B	300 mg q2w (≥60 kg)	1	64.6
AD		R668-AD-1526	300 mg q2w (≥60 kg)	36	57.9 (30.0)
			200 mg q2w (<60 kg)	40	51.3 (24.2)
Asthma		EFC13579	300 mg q2w (≥60 kg)	15	65.5 (36.2)[b]
			200 mg q2w (<60 kg)	18	60.2 (26.9)[b]
EoE		R668-EE-1774 Part B	300 mg q2w without loading dose	22	77.0 (64.3)

AD: atopic dermatitis; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; CSU: chronic spontaneous urticaria; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; EoE: eosinophilic esophagitis; N: number of patients; PK: pharmacokinetic(s); PN: prurigo nodularis; q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation
Dose regimen of 200 mg q2w, and 300 mg q2w with a loading dose of 400 and 600 mg, respectively, in AD, asthma, CSU and PN population. No loading dose in CRSwNP or EoE populations.

a The observed $C_{trough,ss}$ at Week 24 in CSU and asthma population, at Week 16 in AD population.

b The observed $C_{trough,ss}$ at Week 16 in adolescents with asthma for the subgroups with the matched body weight and dose regimens as adolescents with AD.

Children (aged ≥ 6 to < 12 years) are not presented in the table because they discontinued study intervention early at Week 4 or Week 10. They were not included in the global base model and thus had no predicted steady state exposure PK values.
Source:
5.3.5.1 Study EFC16461 Study A, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data, 16.2.5.4.2.1 of the current submission;

5.3.5.1 Study EFC16461 Study B, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data, 16.2.5.4.2.1 of the current submission;
5.3.5.1 (Studies R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224), previously submitted in the marketing application for adults with AD;
5.3.5.1 (Study R668-AD-1526), previously submitted in the marketing application for adolescents with AD;
5.3.5.1 (Studies EFC13579 and EFC13691), previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma;
5.3.5.1 (Studies EFC14146 and EFC14280), previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with CRSwNP;
5.3.5.1 (Studies EFC16459 and EFC16460), previously submitted in the marketing application for adults with PN;
5.3.5.1 (Study R668-EE-1774 Part B), previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with EoE in the US.

3.1.5.1.3 性別

男性被験者 45 名（38%）、女性被験者 73 名（62%）について、Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH0861）、CSU 患者を対象とした EFC16461 Study A 及び Study B では、デュピルマブの推定曝露量に男女間の差は認められなかった（表 12）。これは、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者でのこれまでの結果と同様であった。性別による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.5.1.4 人種／民族

白人 84 名（71%）、アジア人 25 名（21%）、黒人 4 名（3%）及びその他の人種／民族 3 名（3%）について、Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH0861）、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者でのこれまでの結果と同様に、人種は CSU 患者のデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった。

非アジア人と比較してアジア人で曝露量の平均値が高かったが（表 12）、これは主に体重の差によるものと考えられる（体重の平均値はアジア人で 66.4 kg、白人で 82.1 kg）。

同様に、日本及び中国で組み入れられた CSU 被験者の部分集団で得られたデータを見ると、日本人以外及び中国人以外の部分集団と比較して、日本人及び中国人の部分集団で曝露量が高かったが（表 12）、これも主に体重の差によるものと考えられる。

人種又は民族間で有効性及び安全性に臨床的に意義のある違いは認められていないため（Module 2.7.3 [3.3 項]、Module 2.7.4 [6.1 項]）、人種及び民族による用量調節は必要ないと考えられる。

3.1.5.1.5 その他の臨床検査パラメータ

Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH0861）、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者でのこれまでの結果と同様に、アルブミンは CSU 患者のデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった（表 12）。

3.1.5.1.6 ベースラインのバイオマーカー及びベースラインの疾患マーカー

Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH0861）、ベースラインの疾患特性（ベースラインの ISS7 スコア、ベースラインの UAS7 スコア及びベースラインの HSS7 スコア）は、CSU 患者のデュピルマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった（表 12）。

3.1.5.1.7 疾患集団

デュピルマブの $C_{trough,ss}$ の実測値は、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 患者のうち、オマリズマブ投与歴がない患者（EFC16461 Study A）と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（EFC16461 Study B）の間で同程度であった。Pop PK モデルで予測した曝露量の事後推定値を比較した結果（POH0861）、オマリズマブ投与歴（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）は、CSU 患者のデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった（表 12）。

CSU 患者におけるデュピルマブの $C_{trough,ss}$ の実測値は、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者で認められた値と同程度であり（3.1.4 項）、これまでに報告されている疾患集団間における患者の PK の類似性と同様であることが MAP ベイズ法による Pop PK 解析で確認された。

3.1.5.2 外因性要因

3.1.5.2.1 併用薬

Pop PK モデルで予測した個々の定常状態における曝露量の事後推定値を比較した結果（POH0861）、併用薬（抗ヒスタミン薬）の使用は CSU 患者のデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった（表 12）。

3.1.6 結論

CSU 患者のデュピルマブの PK は、健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN 患者の PK と同様であった。デュピルマブの PK の主要な変動要因は体重であり、体重減少に伴って曝露量は増加した。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 患者のものと同様であった。

3.2 全試験を通しての薬力学の比較

デュピルマブは IL-4Rα を阻害することで、この経路を介した炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出といった IL-4 及び IL-13 の（2 型）サイトカイン誘導性反応を阻害する。EFC16461 Study A 及び Study B では、血清中総 IgE を評価した。デュピルマブ投与で総 IgE は漸減することから、本項ではデュピルマブがこの PD バイオマーカーに経時的に及ぼす影響について考察する。有効性評価項目（ISS7、UAS7 及び HSS7）については、Module 2.7.3 [2.1 項]及び[2.2 項]で考察した。

3.2.1　血清中総 IgE

EFC16461 Study A 及び Study B でデュピルマブ又はプラセボを 24 週間皮下投与したときの血清中総 IgE（ベースラインからの変化率の中央値）の経時的な推移を図 3 に示した。

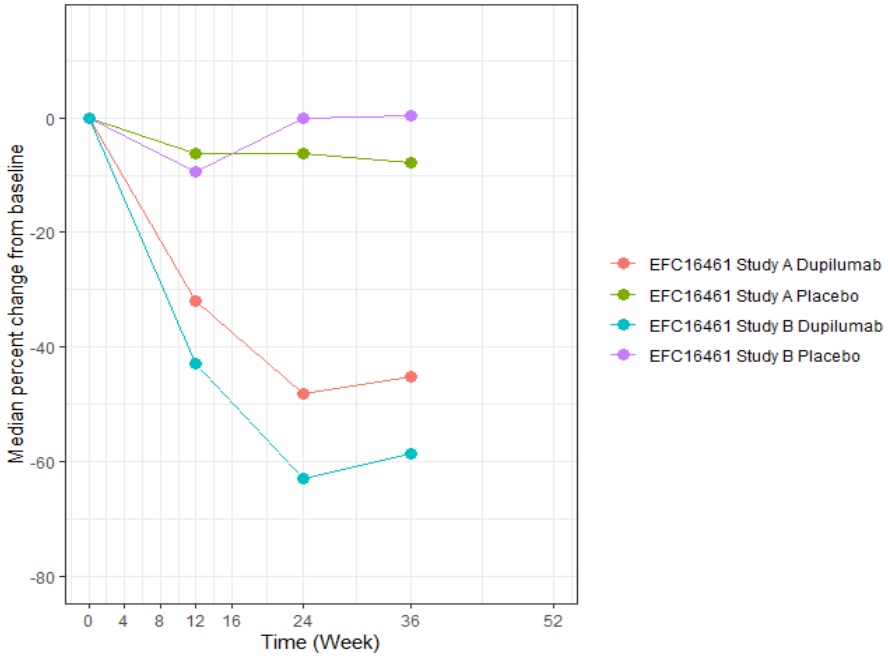
血清中総 IgE 濃度は、デュピルマブ群では治験薬投与期間を通して持続的に低下した一方、プラセボ群では顕著な影響が認められなかった。ベースラインの総 IgE 濃度の中央値は、EFC16461 Study A 及び Study B のデュピルマブ群でそれぞれ 109 IU/mL 及び 72.1 IU/mL、プラセボ群でそれぞれ 96.5 IU/mL 及び 85.8 IU/mL であった。EFC16461 Study A 及び Study B のデュピルマブ群における総 IgE 濃度のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24 でそれぞれ 48.2%及び 63.0%、治験薬投与期間終了後の Week 36（後観察来院）でそれぞれ 45.2%及び 58.6%であり、EFC16461 Study A 及び Study B の間で意味のある差は認められなかった。総 IgE 濃度の特異的な低下は、2 型免疫応答を介する免疫グロブリンのアレルギー表現型へのクラススイッチ（IgM から IgE への変換）が、デュピルマブ投与によって効果的に阻害されたことを示している。総 IgE 濃度プロファイルより、ベースラインからの変化率の中央値の経時推移からみた効果の大きさは CSU、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の患者集団で同様であることが示された（図 3）。

思春期及び児童の CSU 被験者における血清中総 IgE 濃度はデュピルマブ投与期間中に低下し、その濃度は対応する時点での成人の CSU 被験者の個々の変化量の範囲内であった（2.2 項）。

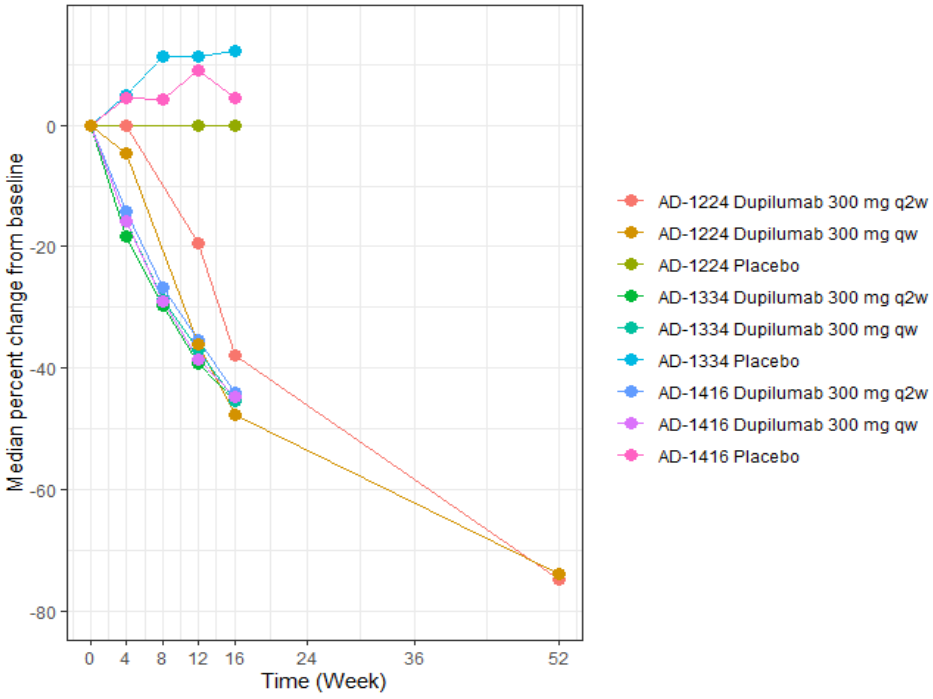
EFC16461 Study A では、ベースラインの血清中総 IgE の中央値（100 IU/mL）を含む部分集団間で有効性の指標である ISS7 及び UAS7 について解析した。EFC16461 Study A では、ベースラインの血清中総 IgE の部分集団（100 IU/mL 未満又は 100 IU/mL 以上）によらず ISS7 スコア及び UAS7 スコアは一貫して減少した（Module 2.7.3 [図 2]及び[図 6]）。EFC16461 Study B でも、ベースラインの血清中総 IgE の中央値（77 IU/mL）を用いて有効性の指標である ISS7 及び UAS7 について解析した。EFC16461 Study B では、ベースラインの血清中総 IgE が 77 IU/mL 未満の部分集団と比較して、77 IU/mL 以上の部分集団で ISS7 スコア及び UAS7 スコアの減少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 [図 13]及び[図 17]）。EFC16461 Study A では、ベースラインの総 IgE 濃度によらず ISS7 スコア及び UAS7 スコアが一貫して減少したことから、ベースラインの総 IgE 濃度は、オマリズマブ投与歴がない被験者においてデュピルマブに対する反応の予測因子ではないことが示された。

図 3 - Median percent change in total IgE in serum over time following dupilumab or placebo in adults and adolescents with CSU, adults with AD, adults with CRSwNP, adults with PN, adults and adolescents with asthma, and adults and adolescents with EoE

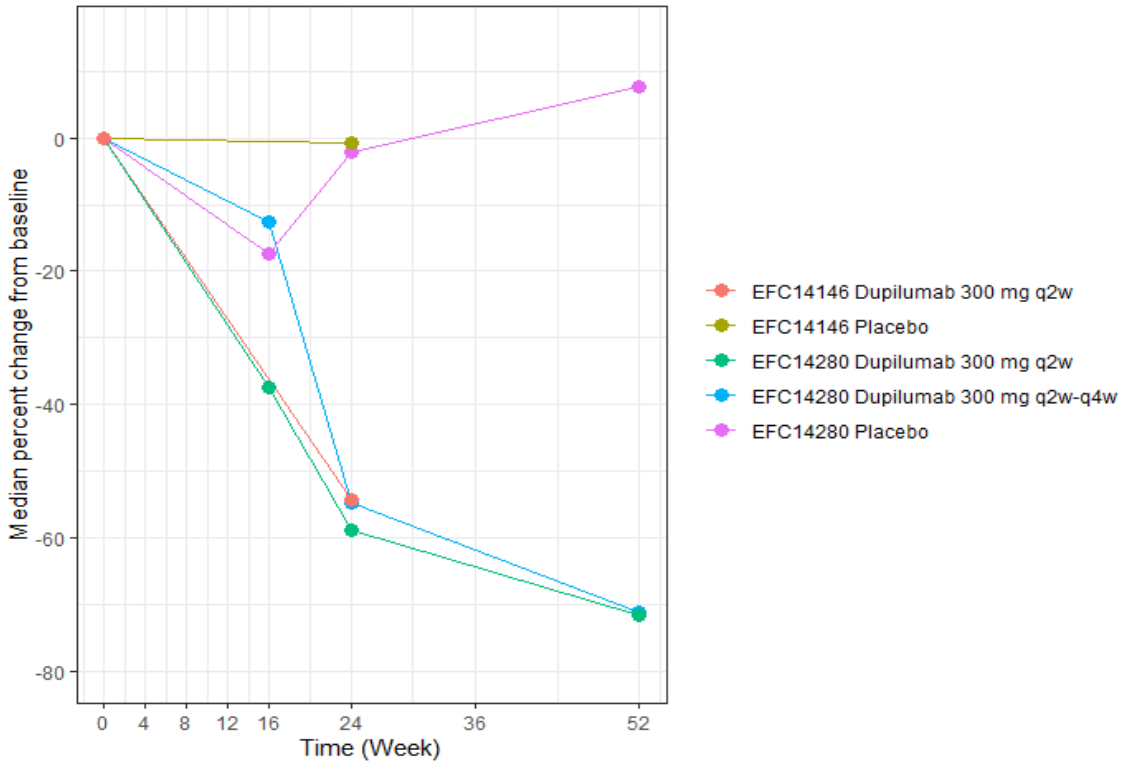
Adults and adolescents with CSU (EFC16461 Study A and Study B) [a]



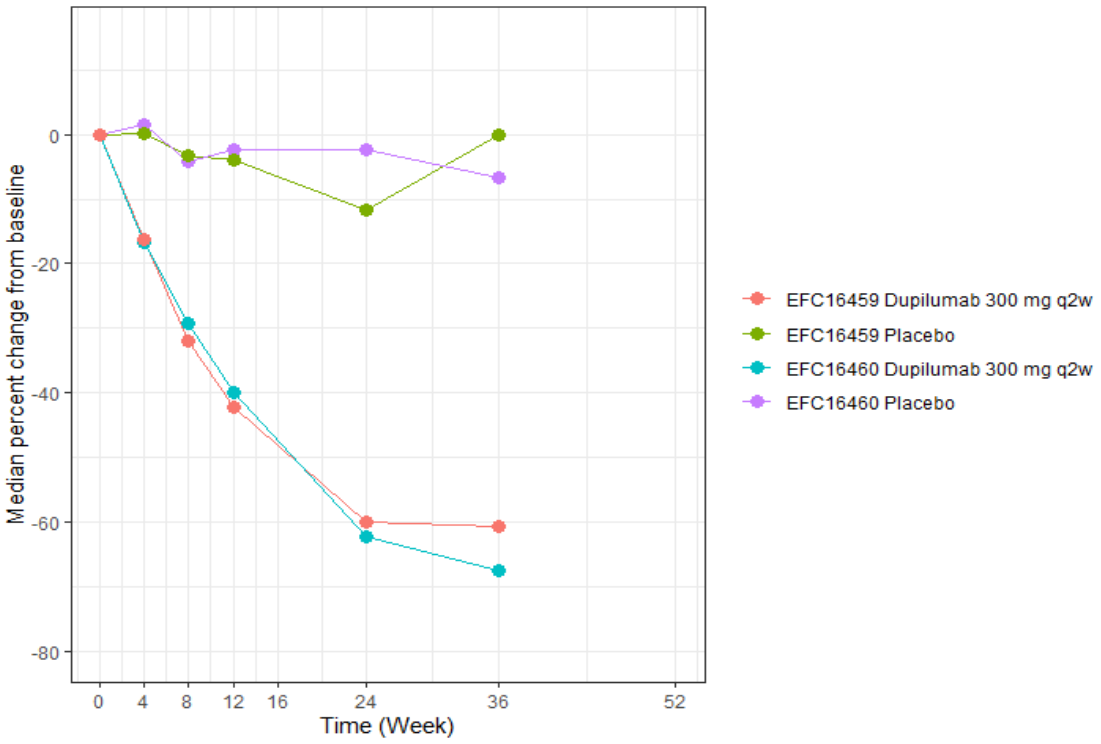
Adults with AD (Studies R668-AD-1224[b], R668-AD-1334[c] and R668-AD-1416[d])



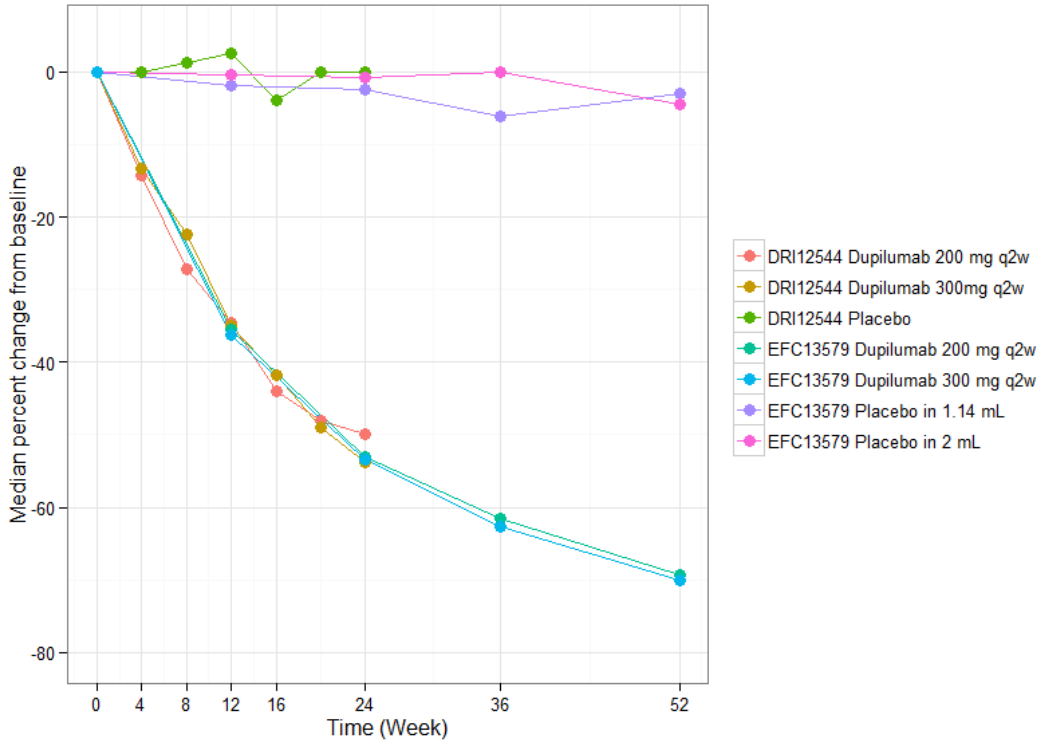
Adults with CRSwNP (Studies EFC14146[e] and EFC14280[f])



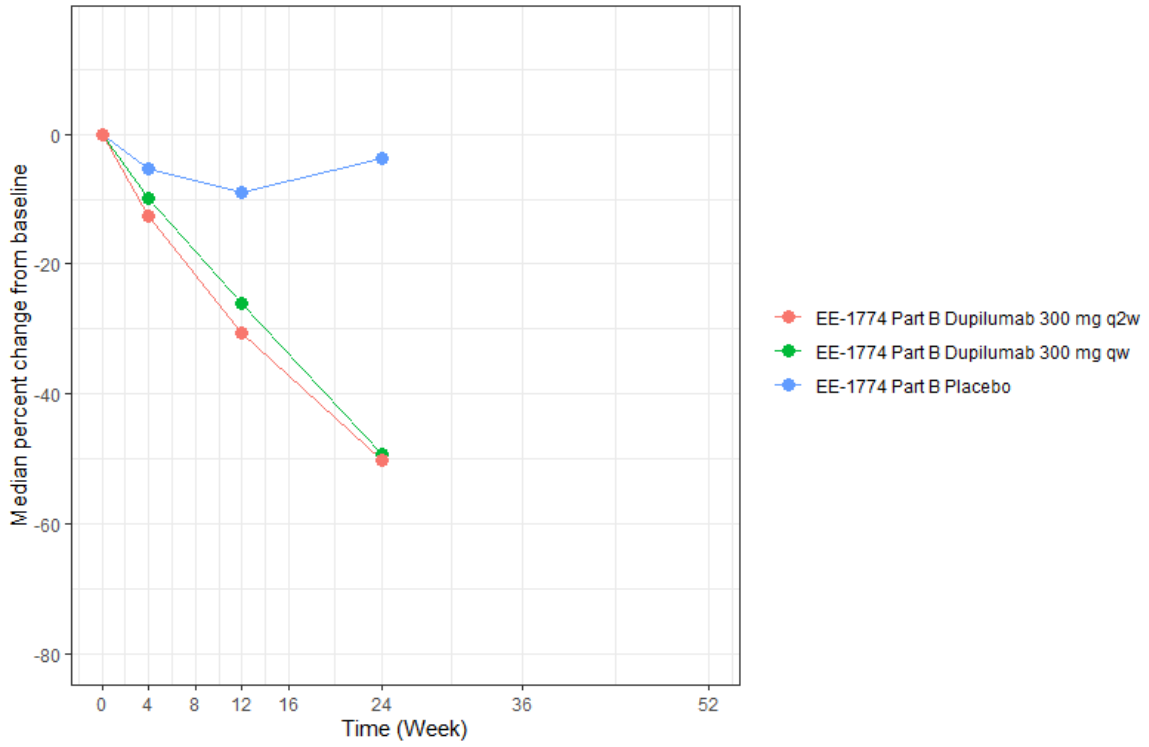
Adults with PN (Studies EFC16459 and EFC16460)[g]



Adults and adolescents with asthma (Studies DRI12544[h] and EFC13579[i])



Adults and adolescents with EoE (Study R668-EE-1774 Part B)[j]



AD: atopic dermatitis; CSU: chronic spontaneous urticaria; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; EoE: eosinophilic esophagitis; EOS: end of study; EOT: end of treatment; IgE: immunoglobulin E; N: number of patients; PN: prurigo nodularis; q2w: every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; qw: once weekly

a EFC16461 Study A dupilumab N = 66, placebo N = 65. EOT = 24 weeks; EOS = 36 weeks. EFC16461 Study B dupilumab N = 52, placebo N = 52. EOT = 24 weeks; EOS = 36 weeks.
b R668-AD-1224 300 mg q2w N = 89, 300 mg qw N =270, placebo N = 264. EOT = 52 weeks.
c R668-AD-1334 300 mg q2w N = 224, 300 mg qw N =223, placebo N = 224. EOT = 16 weeks; EOS = 28 weeks.
d R668-AD-1416 300 mg q2w N =233, 300 mg qw N =239, placebo N = 236. EOT = 16 weeks; EOS = 28 weeks.
e EFC14146 300 mg q2w N =143, placebo N = 132. EOT = 24 weeks; EOS = 48 weeks.
f EFC14280 300 mg q2w N =148, 300 mg q2w-q4w N =148, placebo N = 150. EOT = 52 weeks; EOS = 64 weeks.
g EFC16459 dupilumab N = 74, placebo N = 73. EOT = 24 weeks; EOS = 36 weeks; EFC16460 dupilumab N = 76, placebo N = 79. EOT = 24 weeks; EOS = 36 weeks
h DRI12544 200 mg q2w N = 148, 300 mg q2w N = 156, placebo N = 158. EOT = 24 weeks; EOS = 40 weeks.
i EFC13579 200 mg q2w N = 629, 300 mg q2w N = 632, placebo 1.14 mL (matching placebo for 200 mg q2w) N = 315, placebo 2 mL (matching placebo for 300 mg q2w) N = 321. EOT = 52 weeks; EOS = 64 weeks.
j R668-EE-1774 Part B dupilumab 300 mg q2w = 81, dupilumab 300 mg qw = 80, placebo N = 79

The figure shows the on-treatment data for AD, CRSwNP, asthma and EoE, and including the off-treatment data (at Week 36) for CSU and PN.

3.3 薬物動態／薬力学の関係

CSU 被験者において、EFC16461 Study A ではデュピルマブ投与によって Week 24 に ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコアの統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された（Module 2.7.3 [3.2 項]）。EFC16461 Study B では統計的に有意ではなかったが、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 [3.2 項]）。

次項では、CSU 患者における重要な有効性評価項目である ISS7、UAS7 及び HSS7 に関する E-R 関係を要約する。以下に示す記述的（EFC16461 Study A 及び Study B）及びモデルに基づく方法（EFC16461 Study A）を用いた EFC16461 Study A 及び Study B の Week 24 のデータ解析により、デュピルマブの推奨用法・用量を支持するエビデンスが得られた。

3.3.1 記述的曝露－反応解析データ

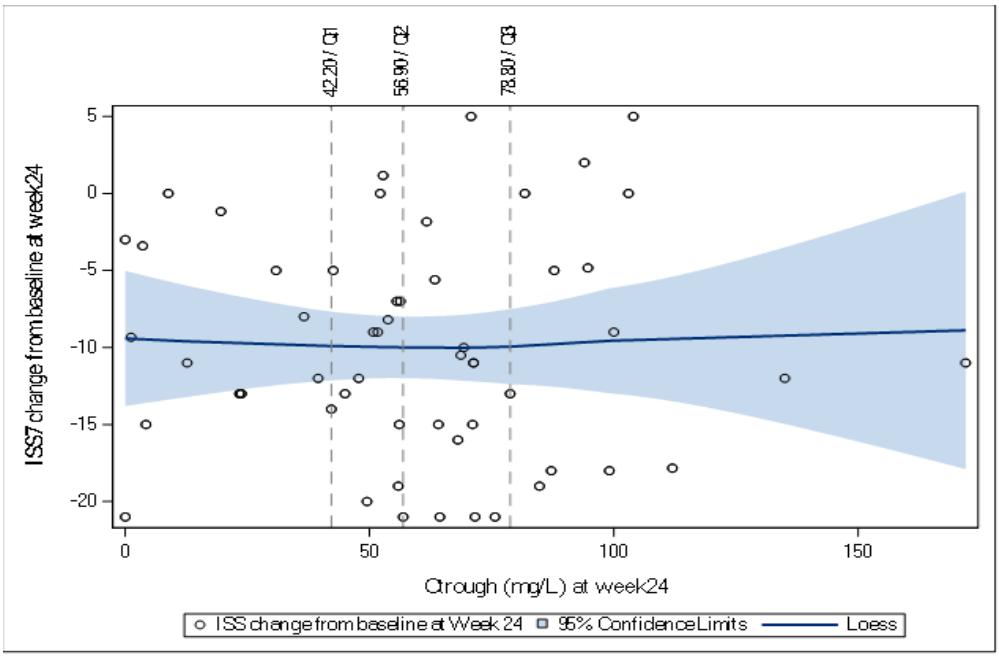
デュピルマブ濃度の四分位ごとに記述的 E-R 解析を実施し、デュピルマブに対する反応と C_{trough} 値との関連性について検討した。

3.3.1.1 ISS7 の記述的四分位解析

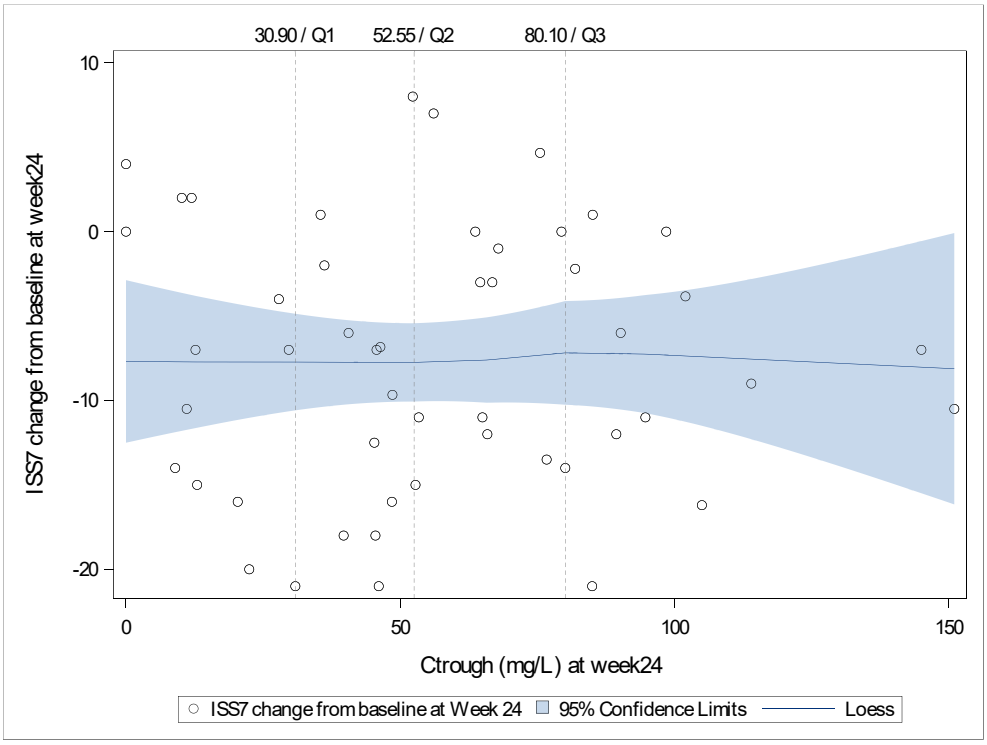
EFC16461 Study A 及び Study B でデュピルマブを投与された被験者の個々の ISS7 反応（Week 24 におけるベースラインからの変化量）とそれに対応する Week 24 における C_{trough} の実測値を図 4 に示した。デュピルマブ群及びプラセボ群における C_{trough} の実測値の四分位ごとの ISS7 スコアのベースラインからの変化量を表 7 に要約した。その結果、EFC16461 Study A 及び Study B のいずれにおいてもデュピルマブ濃度の範囲内でおおむね平坦な E-R 関係が示された一方で、ISS7 スコアの改善の程度は EFC16461 Study B よりも EFC16461 Study A で高かった。ベースラインの血中好酸球、ベースラインの ISS7 スコア及びベースラインの抗ヒスタミン薬の使用は、曝露量の各四分位範囲でおおむね同様であった。

図 4 - Scatter plot of ISS7 change from baseline (%) versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083)

Study A



Study B



CI: confidence interval; CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; ISS7: Itch Severity Score over 7 days; Q: quartile

Note: Vertical lines represent the concentration quartiles cuts for the dupilumab. Shaded areas are LOESS smooth lines with 95% CI.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

表 7 - ISS7 change from baseline by quartiles of observed C_{trough} at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083)

Study	C_{trough} quartile	ISS7 change mean	ISS7 change standard error	C_{trough} mean (mg/L)	C_{trough} standard error	ISS7 BL Mean	EOS BL mean (Giga/L)	H1-AH BL dose % standard dose	BL weight (kg)
Study A	Placebo	-5.62	1.1	0	NA	15.81	0.20	60.3%	73.5
	1	-8.84	1.7	15.73	3.9	15.72	0.18	46.2%	98.0
	2	-9.79	1.7	50.88	1.3	15.29	0.23	35.7%	83.4
	3	-12.50	2.1	67.74	1.3	16.86	0.16	42.9%	72.7
	4	-8.62	2.2	102.44	6.6	15.50	0.13	50.0%	59.0
Study B	Placebo	-4.95	1.1	0	NA	16.58	0.13	31.9%	74.4
	1	-7.13	2.3	14.05	2.7	16.33	0.16	33.3%	89.9
	2	-9.92	2.5	43.18	1.7	15.69	0.21	38.5%	86.8
	3	-4.82	2.1	65.65	2.5	14.94	0.13	41.7%	77.4
	4	-8.59	1.8	101.68	6.3	16.08	0.14	30.8%	69.3

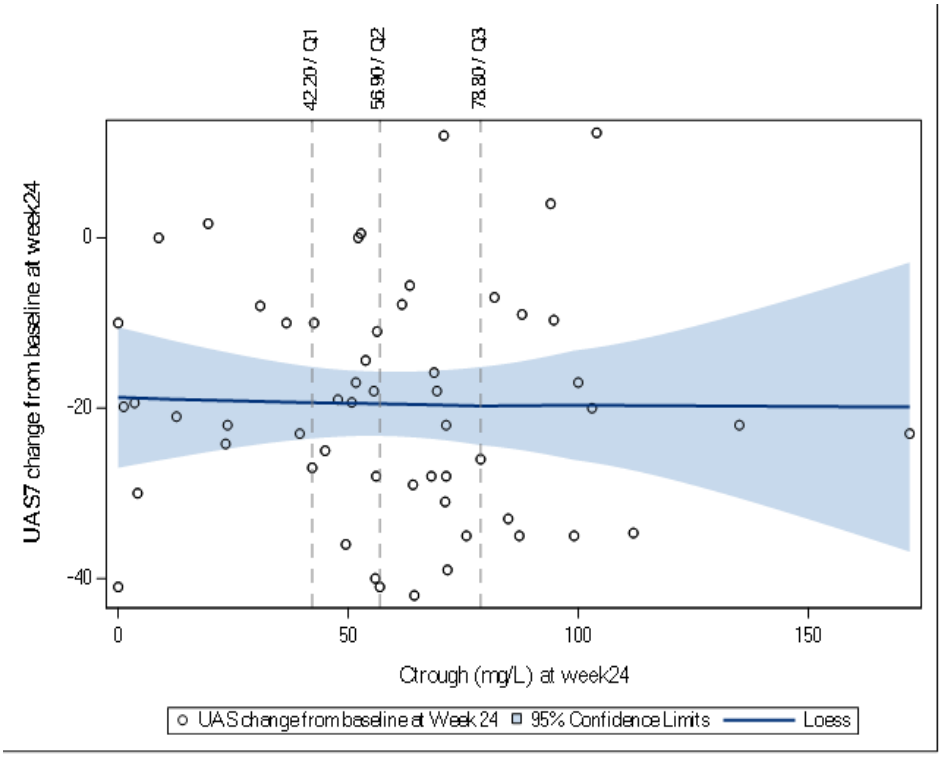
BL: baseline; CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; EOS: eosinophils; H1-AH: H1-antihistamine; ISS7: Itch Severity Score over 7 days; N: number of patients; NA: not applicable; Q: quartile
Quartile values: Q1 = 42.2; Q2 = 56.9; Q3 = 78.8 mg/L for dupilumab in Study A; Q1 = 30.9; Q2= 52.6; Q3= 80.1 mg/L for dupilumab in Study B
N = 13 to 14 per quartile in Study A; N = 12 to 13 per quartile in Study B.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

3.3.1.2 UAS7 の記述的四分位解析

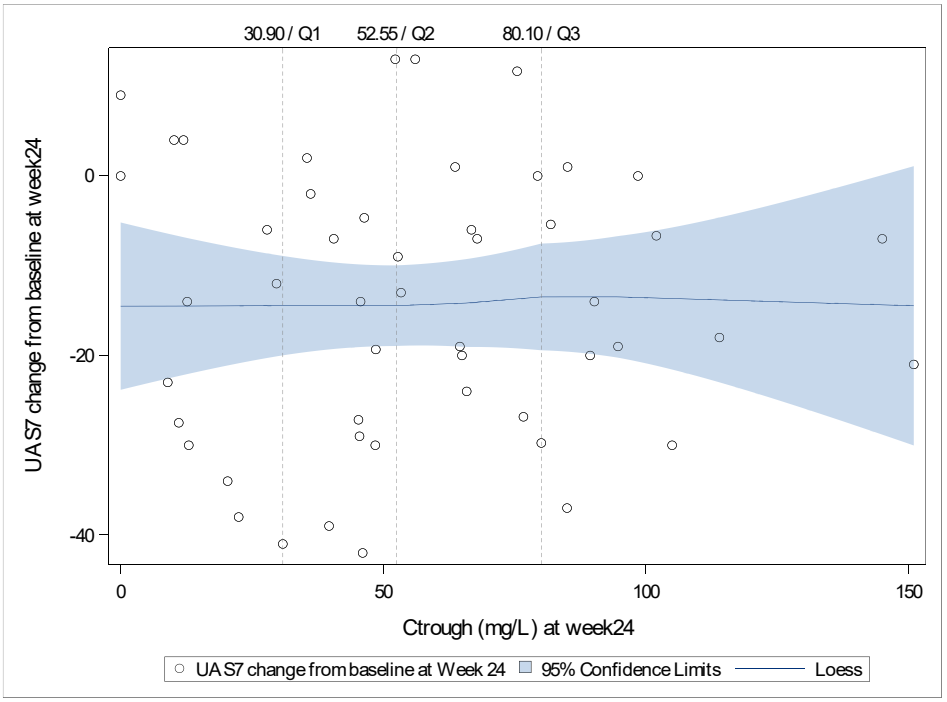
EFC16461 Study A 及び Study B でデュピルマブを投与された被験者の個々の UAS7 反応（Week 24 におけるベースラインからの変化量）とそれに対応する Week 24 における C_{trough} の実測値を図 5 に示した。デュピルマブ群及びプラセボ群における C_{trough} の実測値の四分位ごとの UAS7 スコアのベースラインからの変化量を表 8 に要約した。その結果、EFC16461 Study A 及び Study B のいずれにおいてもデュピルマブ濃度の範囲内でおおむね平坦な E-R 関係が示された一方で、UAS7 スコアの改善の程度は EFC16461 Study B よりも EFC16461 Study A で高かった。ベースラインの血中好酸球、ベースラインの UAS7 スコア及びベースラインの抗ヒスタミン薬の使用は、曝露量の各四分位範囲でおおむね同様であった。

図 5 - Scatter plot of UAS7 change from baseline (%) versus observed C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083)

Study A



Study B



CI: confidence interval; CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; Q: quartile; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days
Note: Vertical lines represent the concentration quartiles cuts for the dupilumab. Shaded areas are LOESS smooth lines with 95% CI.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

表 8 - UAS7 change from baseline by quartiles of observed C_{trough} at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 (Study CTS0083)

Study	C_{trough} quartile	UAS7 change mean	UAS7 change standard error	C_{trough} mean (mg/L)	C_{trough} standard error	UAS7 BL Mean	EOS BL mean (Giga/L)	H1-AH BL dose % standard dose	BL weight (kg)
Study A	Placebo	-10.93	2.0	0	NA	30.67	0.20	60.3%	73.5
	1	-17.44	3.3	15.73	3.9	31.38	0.18	46.2%	98.0
	2	-18.87	3.2	50.88	1.3	30.29	0.23	35.7%	83.4
	3	-23.59	4.1	67.74	1.3	32.93	0.16	42.9%	72.7
	4	-18.21	4.0	102.44	6.6	30.21	0.13	50.0%	59.0
Study B	Placebo	-8.78	2.1	0	NA	32.69	0.13	31.9%	74.4
	1	-13.96	4.7	14.05	2.7	33.00	0.16	33.3%	89.9
	2	-18.47	5.0	43.18	1.7	29.92	0.21	38.5%	86.8
	3	-8.26	3.8	65.65	2.5	30.28	0.13	41.7%	77.4
	4	-15.91	3.3	101.68	6.3	30.00	0.14	30.8%	69.3

BL: baseline; CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; EOS: eosinophils; H1-AH: H1-antihistamine; N: number of patients; NA: not applicable; Q: quartile; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days
Quartile values: Q1 = 42.2; Q2 = 56.9; Q3 = 78.8 mg/L for dupilumab in Study A; Q1 = 30.9; Q2= 52.6; Q3= 80.1 mg/L for dupilumab in Study B
N = 13 to 14 per quartile in Study A; N = 12 to 13 per quartile in Study B.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

3.3.1.3 HSS7 の記述的四分位解析

ISS7 スコア及び UAS7 スコアと同様に、Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量はおおむね平坦な E-R 関係を示した（Module 5.3.3.5 [Study CTS0083]）。

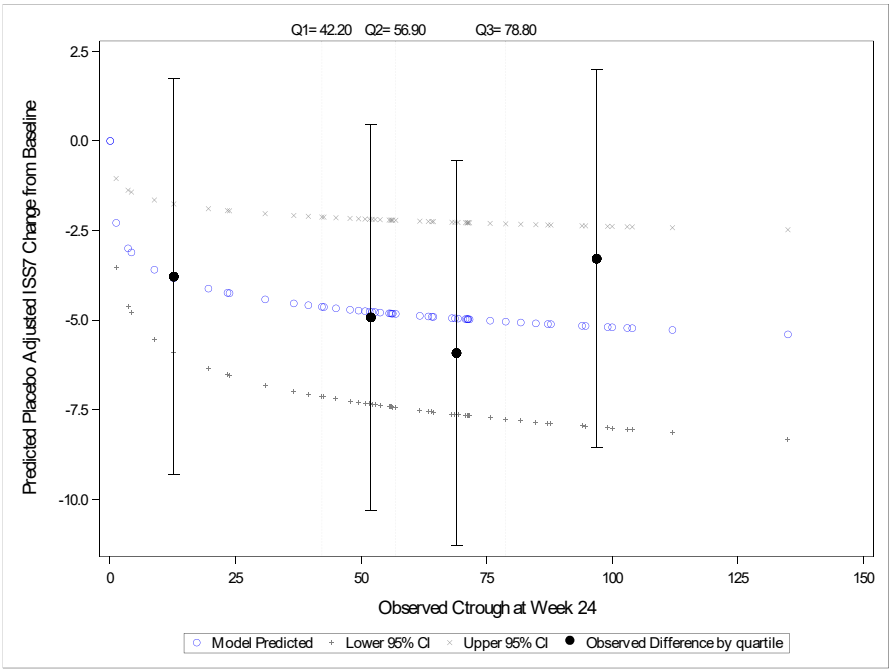
3.3.2 モデルに基づく曝露－反応解析

3.3.2.1 ISS7 の経験則的薬物動態／薬力学モデル

EFC16461 Study A のモデルに基づく解析の結果、ISS7 スコアは Week 24 にデュピルマブの C_{trough} 値の上昇に伴って減少し、曝露量の第 2 四分位でプラトーに達した（C_{trough} の平均値 : 50.9 mg/L）。ISS7 スコアのベースラインからの改善は、第 2 四分位（4.67）と比較して、第 3 四分位（5.01）及び第 4 四分位（5.41）では僅かであることが予測された。モデルにより推定された ISS7 反応は、EFC16461 Study A

での臨床所見と一致した（図 6）。体重、ADA の発現状況、ベースラインの血管性浮腫の有無及びベースラインの血清中総 IgE は、曝露量との有意な相互作用を示さなかった（Module 5.3.3.5 [Study CTS0083]）。

図 6 - PK/PD model-predicted ISS7 change from baseline versus observed* C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 Study A (Study CTS0083)

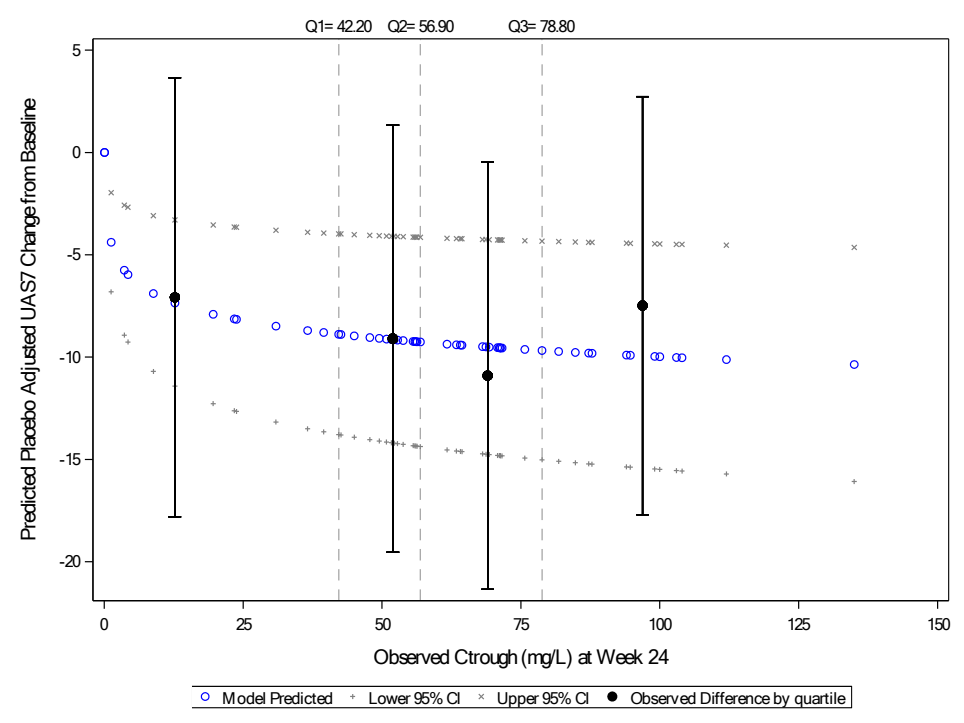


CI: confidence interval; CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; ISS7: Itch Severity Score over 7 days; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); Q: quartile
Predicted based on the final PK/PD model and median baseline covariate.
*Observed effects were based on PD analysis of observed ISS7 change at Week 24 as response and the quartiles groups, ISS7 at baseline, region (Asia, East Europe, Latin America and Western Countries) and Angioedema at Baseline (Y/N) as covariates.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

3.3.2.2 UAS7 の経験則的薬物動態／薬力学解析

EFC16461 Study A のモデルに基づく解析の結果、UAS7 スコアは Week 24 にデュピルマブの C_{trough} 値の上昇に伴って減少し、曝露量の第 2 四分位でプラトーに達した（C_{trough} の平均値：50.9 mg/L）。UAS7 スコアのベースラインからの改善は、第 2 四分位（8.65）と比較して、第 3 四分位（9.27）及び第 4 四分位(10.0)では僅かであることが予測された。モデルにより推定された UAS7 反応は、EFC16461 Study A での臨床所見と一致した（図 7）。体重、ADA の発現状況、ベースラインの血管性浮腫の有無及びベースラインの血清中総 IgE は、曝露量との有意な相互作用を示さなかった（Module 5.3.3.5 Study CTS0083）。

図 7 - PK/PD model-predicted UAS7 change from baseline versus observed* C_{trough} (mg/L) at Week 24 in patients with CSU in EFC16461 Study A (Study CTS0083)



CI: confidence interval; CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; PD: pharmacodynamic(s); PK: pharmacokinetic(s); Q: quartile; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days
Predicted based on the final PK/PD model and median baseline covariate.
*Observed effects were based on PD analysis of observed UAS7 change at Week 24 as response and the treatment arm, UAS7 at baseline, region (Asia, East Europe, Latin America and Western Countries) and Angioedema at Baseline (Y/N) as covariates.
Source: 5.3.3.5 Study CTS0083

3.3.3 薬物動態／薬力学解析の概要

全体として、モデルに基づく解析では、EFC16461 Study A の CSU 患者において ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコアの臨床的に有意な改善が予測された。モデルに基づく PK/PD 解析により、EFC16461 Study A 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、プラトーに達することが示された。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解析の結果、濃度範囲にわたって平坦な E-R 関係が示されたが、EFC16461 Study A 及び Study B の記述的解析では明らかな E-R 関係は認められなかった。

3.4 用法・用量設定の概要

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 では統計的に有意ではなかったが、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（3.4.1 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 患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 3.4.2 項に記載した。

以上より、これらの臨床薬理データは、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。

3.4.1 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 療法を含む既存治療で効果

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、ほぼ 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（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。

3.4.2　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成人及び思春期の被験者間で、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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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 患者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。

3.4.2.1　薬物動態に基づく根拠

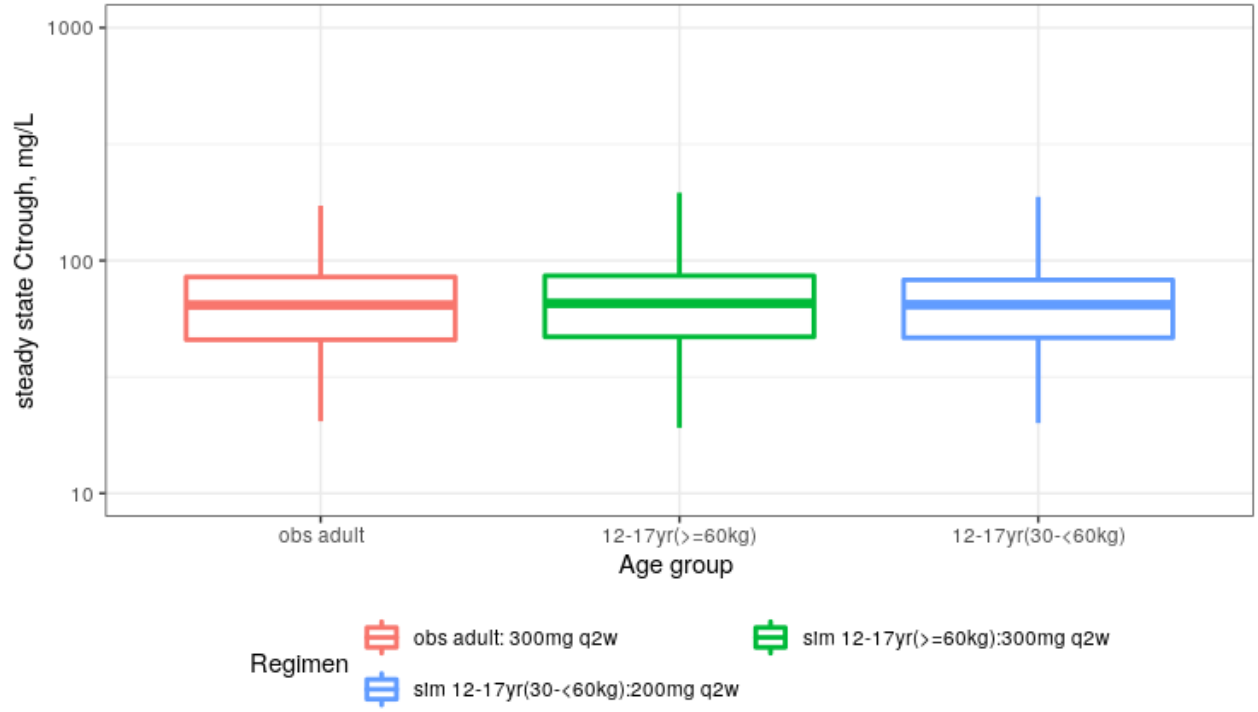
思春期患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量は、以下の PK 解析によって支持された。

- 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 モデルで予測した曝露量の事後推定値（$C_{trough,ss}$ 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 8、図 9、表 9）。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 モデルで予測した曝露量の事後推定値（$C_{trough,ss}$ 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 8、図 9、表 9）。
- 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 モデルで予測した曝露量の事後推定値（$C_{trough,ss}$ 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（図 10、図 11、表 9）。

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。

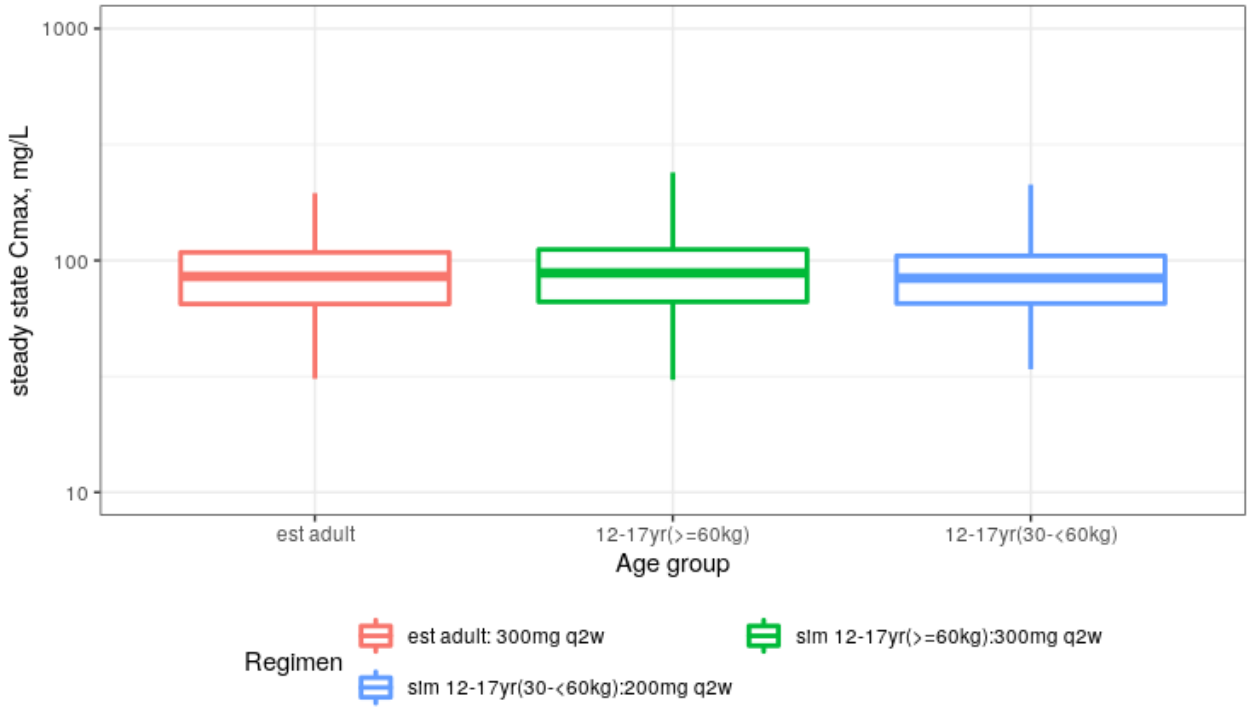
全体として、Pop PK モデルを用いた PK シミュレーションにより、思春期と成人の CSU 被験者集団の間で PK の類似性が示された。これは、AD 被験者で得られた結果と同様であった。PK シミュレーションにより、思春期の CSU 被験者における曝露量と思春期の AD 被験者における実測曝露量が同程度であることが示された。

図 8 - 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 9 - 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

表 9 - 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

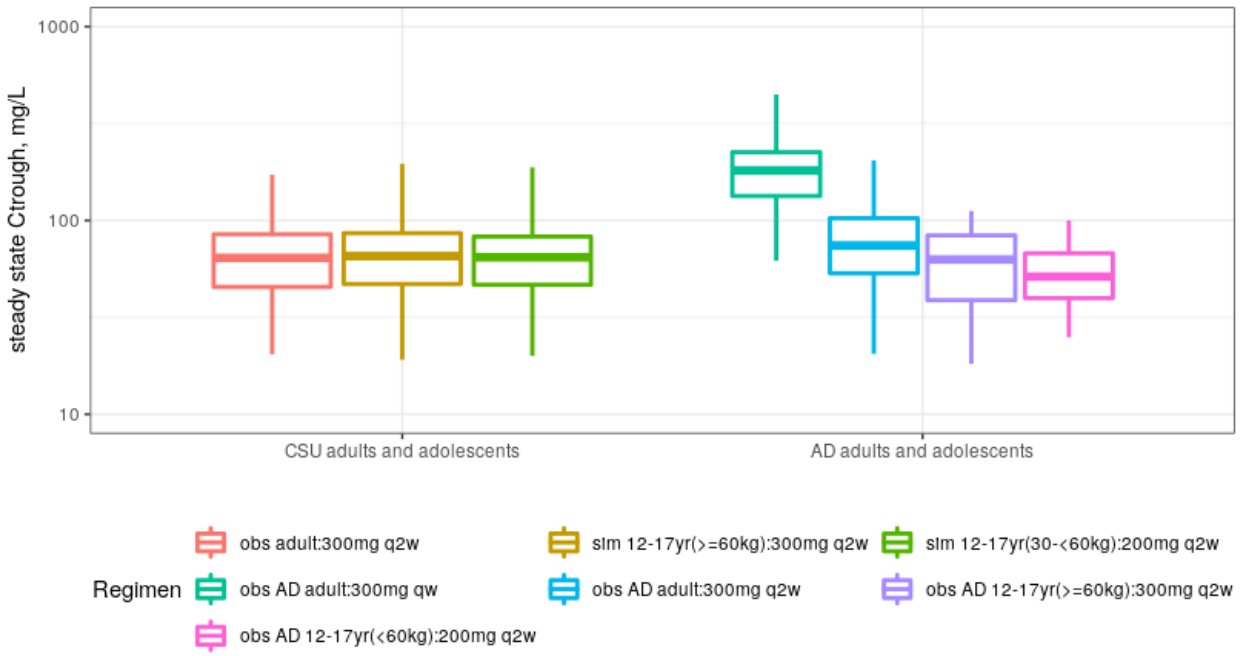
a Predicted $C_{max.ss}$ generated from Pop PK model predicted individual post hoc parameters using bayesian approach; observed $C_{trough,ss}$ for adult patients with CSU

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.

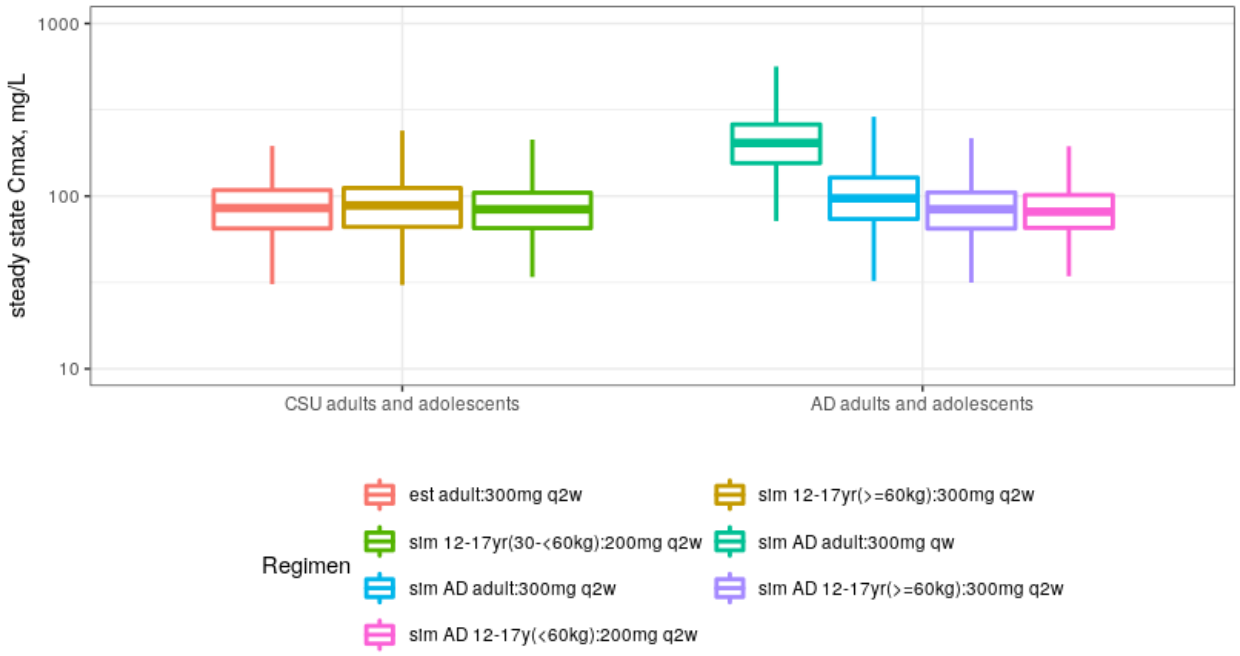
Source: 5.3.3.5 Study POH0861

図 10 - 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 11 - 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

3.4.2.2　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。

3.4.2.3 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 歳未満の思春期の日本人以外の AD 被験者 250 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 でデュピルマブを投与された思春期被験者 3 名に TEAE は認められなかったため、思春期の CSU 患者に対して安全性に関する更なる懸念はなかった。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（3.1.5.1.7 項）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。

4 特別な試験 —免疫原性データ及び解析

免疫原性データは、測定法の感度と特異性に大きく依存している。分析法が異なると、以下に記載したデュピルマブの臨床試験での ADA 発現割合とその他の薬剤での ADA 発現割合の意味のある比較が不可能となる。さらに、測定された抗体陽性発現割合は、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患などの様々な因子の影響を受ける可能性がある。

ADA 及び NAb 分析法の詳細は Module 2.7.1 [2.1 項]に記載した。ADA の定義は 1.2.4.3 項に記載した。

EFC16461 Study A 及び Study B のデュピルマブ群の 36 週間（24 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の後観察期間）にわたる併合データを、CSU 患者における ADA 反応を評価するためのデータとした。24 週間の投与期間は ADA の持続性反応を適切に評価可能である。

36 週間を通して治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 15.7%、プラセボ群で 2.5%に認められた（表 10）。ADA の持続性反応は、デュピルマブ群で 6.6%に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められたデュピルマブ群の 19 名のうち、17 名は低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示し、中程度の抗体価（1,000 以上 10,000 以下）を示した被験者は 2 名のみであった。高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示した被験者はいなかった。デュピルマブ群の 13.2%、プラセボ群の 1.7%が NAb 陽性に分類された（表 10）。EFC16461 Study B のオマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者集団での ADA 反応は、EFC16461 Study A のオマリズマブ投与歴がない CSU 患者集団での結果と同様であった（表 10）。

表 10 - ADA incidence in Phase 3 studies in patients with CSU (EFC16461 Study A and Study B) through Week 36 (on-treatment period and follow-up period)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	EFC16461 Study A		EFC16461 Study B		Pool (Study A and Study B)	
	Placebo (N=66)	Dupilumab[a] (N=69)	Placebo (N=53)	Dupilumab[a] (N=52)	Placebo (N=119)	Dupilumab[a] (N=121)
Pre-existing ADA[b]	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Treatment-emergent response[c]	1 (1.5%)	9 (13.0%)	2 (3.8%)	10 (19.2%)	3 (2.5%)	19 (15.7%)
Persistent response[d]	0 (0%)	3 (4.3%)	0 (0%)	5 (9.6%)	0 (0%)	8 (6.6%)
Indeterminate response[e]	0 (0%)	5 (7.2%)	0 (0%)	5 (9.6%)	0 (0%)	10 (8.3%)
Transient response[f]	1 (1.5%)	1 (1.4%)	2 (3.8%)	0 (0%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)
Peak post-baseline titer						
Low (<1,000)	1 (1.5%)	9 (13.0%)	2 (3.8%)	8 (15.4%)	3 (2.5)	17 (14.0%)
Moderate (1,000-10,000)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0 (0%)	2 (1.7%)
High (>10,000)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	EFC16461 Study A		EFC16461 Study B		Pool (Study A and Study B)	
	Placebo (N=66)	Dupilumab[a] (N=69)	Placebo (N=53)	Dupilumab[a] (N=52)	Placebo (N=119)	Dupilumab[a] (N=121)
Treatment-boosted response[g]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutralizing antibodies	0 (0%)	8 (11.6%)	2 (3.8%)	8 (15.4%)	2 (1.7%)	16 (13.2%)

ADA: anti-drug antibody; CSU: chronic spontaneous urticaria; ISS: integrated summary of safety; N: number of patients; q2w: every 2 weeks

a Dupilumab dosing regimen: including both 300 mg q2w and 200 mg q2w regimens (see Table 1).

b Either an ADA-positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold over baseline titer levels.

c A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.

d Treatment-emergent ADA-positive response with two or more consecutive ADA-positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.

e Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.

f Treatment-emergent ADA-positive response that is not considered persistent or indeterminate.

g A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

Source: 5.3.5.1 Studies EFC16461 Study A and Study B, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data, 16.2.5.4.2.2.1 and 16.2.5.4.2.2.5; 5.3.5.3 ISS Appendix 7, 7.2.1 and 7.2.5

24 週間（治験薬投与期間）を通して治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 6.6%、プラセボ群で 0.8%に認められた（表 11）。ADA の持続性反応は、デュピルマブ群で 0.8%に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められたデュピルマブ群の 8 名のうち、7 名は低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示し、中程度の抗体価（1,000 以上 10,000 以下）を示した被験者は 1 名のみであった。高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示した被験者はいなかった。デュピルマブ群の 1.7%、プラセボ群の 0.8%が NAb 陽性に分類された（表 11）。EFC16461 Study B のオマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者集団での治験薬投与期間中の ADA 反応は、EFC16461 Study A のオマリズマブ投与歴がない CSU 患者集団での結果と同様であった（表 11）。

表 11 - ADA incidence in Phase 3 studies in patients with CSU (EFC16461 Study A and Study B) through Week 24 (on-treatment period)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	EFC16461 Study A		EFC16461 Study B		Pool (Study A and Study B)	
	Placebo (N=66)	Dupilumab[a] (N=69)	Placebo (N=53)	Dupilumab[a] (N=52)	Placebo (N=119)	Dupilumab[a] (N=121)
Pre-existing ADA[b]	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Treatment-emergent response[c]	0 (0%)	4 (5.8%)	1 (1.9%)	4 (7.7%)	1 (0.8%)	8 (6.6%)
Persistent response[d]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (0.8%)

Anti-dupilumab antibodies N (%)	EFC16461 Study A		EFC16461 Study B		Pool (Study A and Study B)	
	Placebo (N=66)	Dupilumab[a] (N=69)	Placebo (N=53)	Dupilumab[a] (N=52)	Placebo (N=119)	Dupilumab[a] (N=121)
Indeterminate response[e]	0 (0%)	2 (2.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	1 (0.8%)	4 (3.3%)
Transient response[f]	0 (0%)	2 (2.9%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0 (0%)	3 (2.5%)
Peak post-baseline titer						
Low (<1,000)	0 (0%)	4 (5.8%)	1 (1.9%)	3 (5.8%)	1 (0.8%)	7 (5.8%)
Moderate (1,000-10,000)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0 (0%)	1 (0.8%)
High (>10,000)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Treatment-boosted response[g]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutralizing antibodies	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)

ADA: anti-drug antibody; CSU: chronic spontaneous urticaria; N: number of patients; q2w: every 2 weeks

a Dupilumab dosing regimen: including both 300 mg q2w and 200 mg q2w regimens (see Table 1).

b Either an ADA-positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.

c A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.

d Treatment-emergent ADA-positive response with two or more consecutive ADA-positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.

e Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.

f Treatment-emergent ADA-positive response that is not considered persistent or indeterminate.

g A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

Source:
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/EXPLO/PGM/a_pk_sum_ada_cat_a_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_sum_ada_cat_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]3:52)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/EXPLO/PGM/a_pk_sum_ada_cat_a_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_sum_ada_cat_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]3:51)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_20[redacted]/EXPLO/PGM/a_pk_sum_ada_cat_a_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_sum_ada_cat_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]11:20)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/EXPLO/PGM/a_pk_ada_nab_a_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_ada_nab_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]3:52)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/EXPLO/PGM/a_pk_ada_nab_a_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_ada_nab_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]3:51)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/EXPLO/PGM/a_pk_ada_nab_a_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_ada_nab_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]11:20)

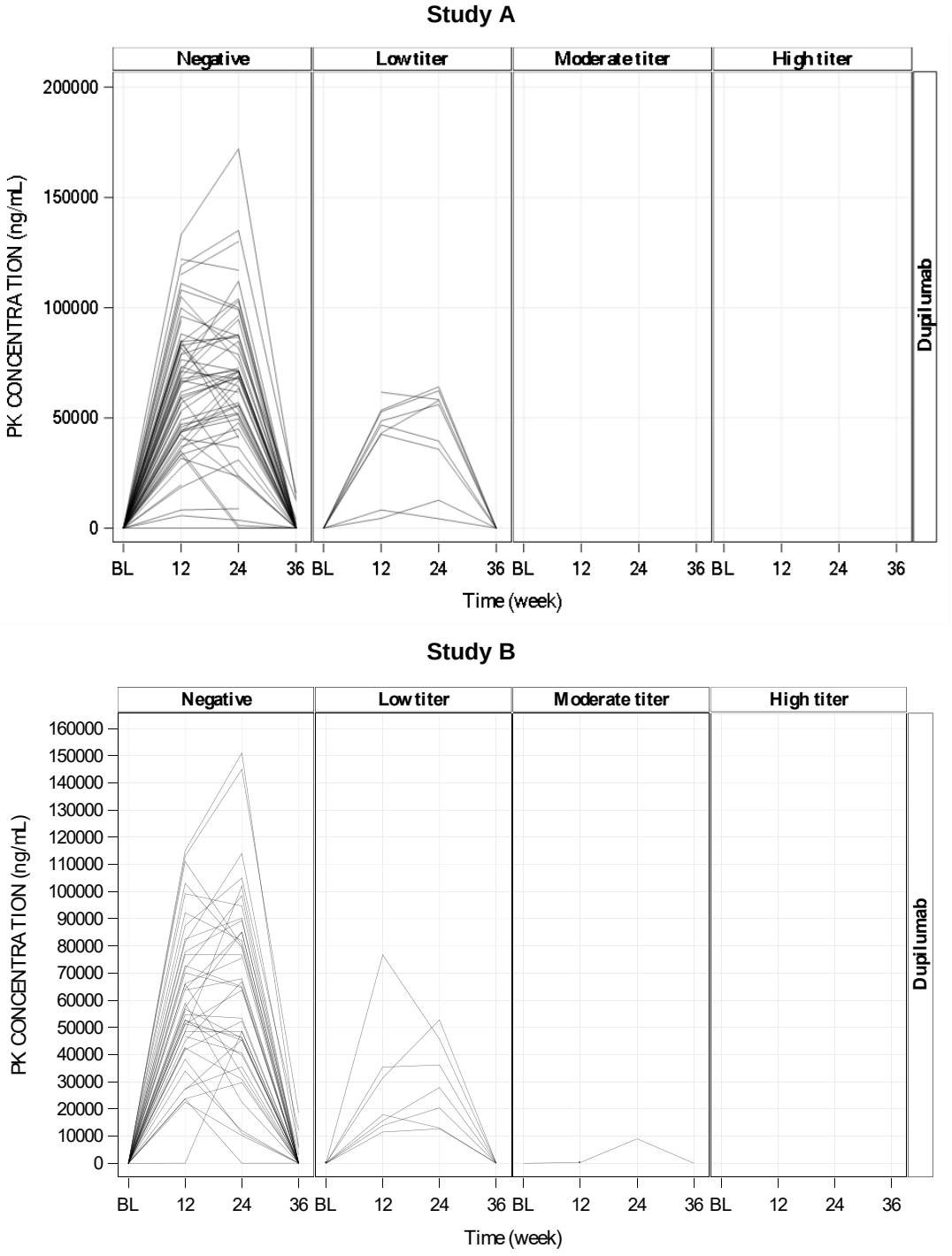
治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者の割合は、デュピルマブを 24 週間投与した治験薬投与期間中（Week 12 及び Week 24）では同程度（6.6%及び 7.1%）であったが、後観察期間（Week 36）では 15.7%に増加した。

CSU、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の被験者における ADA 及び NAb の発現割合を表 14 に示した。ADA 及び NAb の発現割合は、CSU、AD、喘息及び EoE の被験者では治験薬投与期間、CRSwNP 及び PN の被験者では主に治験薬投与期間（一部の被験者の 12 週間の後観察期間の結果を含む）について要約した。

異なる患者集団にわたってデュピルマブの免疫原性を比較することには限界があるが、治験薬投与期間における ADA の発現割合は、AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び CSU の患者集団間でおおむね同程度であり、デュピルマブを 300 mg q2w（初回用量の有無を問わない）で 24 週間又は 52 週間投与したときの治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は 2.6%～7.7%、ADA の持続性反応は 0%～2.1%、NAb 陽性反応は 1.0%～3.4%であった。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した CSU 被験者は、治験薬投与期間及び後観察期間にわたって ADA 陰性被験者と比較して曝露量の平均値が低かったが、低抗体価の ADA 反応を示した被験者での個々の曝露量の実測値は、おおむね ADA 陰性被験者の曝露量分布の範囲内であった（EFC16461 Study A 及び Study B）（図 12）。低抗体価の ADA 陽性反応（NAb 陽性を含む）を示した被験者 17 名では、有効性の欠如又は喪失の明らかなエビデンスは認められなかった（Module 2.7.3 [3.4 項]）。ADA 陽性被験者の安全性プロファイルは、ADA 陰性被験者の安全性プロファイルと同様であった（Module 2.7.4 [5.3.2 項]）。

図 12 - Individual concentration-time profiles of dupilumab by ADA titer category through Week 36 (on-treatment period and follow-up period) in EFC16461 in patients with CSU



ADA: anti-drug antibody; BL: baseline; CSU: chronic spontaneous urticaria; PK: pharmacokinetic(s)
Source: 5.3.5.1 Studies EFC16461 Study A and Study B, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data, 16.2.5.4.2.1.5

5　全体的な結論

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 の範囲内であった。

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 LLOQ 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。

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(34)。IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害及び他の炎症性疾患を対象とした臨床試験の結果と一致して、CSU 患者における血清中総 IgE 濃度は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低下した。

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。

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。

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

第 3 相試験である 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。第 3 相試験である EFC16461 Study B では統計的に有意ではなかったが、抗 IgE 療法を含む既存治療で効果不十分な難治性の患者集団において、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。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。EFC16461 Study A 及び Study B の小児（思春期被験者 6 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。

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。

6 参考文献

1. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(5):425-37.
2. 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;77(3):734-66.
3. 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;34(3):190-200.
4. 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;115(4):306-11.
5. Goncalo 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;184(2):226-36.
6. 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;16(1):97.
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;133(5):1270-7.
8. Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2020;20(8):31.
9. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Front Immunol. 2019;10:627.
10. 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;92(1 Pt 1):132-7.
11. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. Allergy. 2011;66(8):1107-13.
12. 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;27(12):1417-24.
13. 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;12(5):621-8.
14. 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;128(8):1956-63.

15. 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;33(3):337-41.
16. 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;200(3):242-9.
17. 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;328(22):1599-604.
18. Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment Considerations. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(6):477-82.
19. 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;139(6):1772-81.
20. 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;109(4):694-700.
21. Strait RT, Morris SC, Smiley K, Urban JF Jr, Finkelman FD. IL-4 exacerbates anaphylaxis. J Immunol. 2003;170(7):3835-42.
22. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunol Rev. 2018;282(1):232-47.
23. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. Cell. 2017;171(1):217-28.e13.
24. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. Vaccines (Basel). 2021;9(3):303.
25. 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;75(5):1188-204.
26. Caproni M, Cardinali C, Giomi B, Antiga E, D'Agata 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;36(1):57-9.
27. 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;174(12):7716-24.
28. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):155-72.

29. Bachert C, Cho S, Laidlaw T, Swanson B, Harel S, Mannent L, et al. Dupilumab Reduces Blood, Urine, and Nasal Biomarkers of Type 2 Inflammation in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps in the Phase 3 SINUS-52 Trial. J Allergy Clin Immunol. 2020. 145(2):pAB185.
30. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.
31. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-96.
32. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell L-O, Tian N, Wang Y, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy. 2019;74(4):743-52.
33. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. Clin Exp Allergy. 2021;51(7):915-31.
34. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. Allergy Asthma Immunol Res. 2021;13(2):206-18.

7 付録

表 12 - Mean (SD) for post hoc estimates of steady state exposure of dupilumab in patients with CSU from EFC16461 by covariates tested in Pop PK analysis (Study POH0861)

Tested covariates		N[b] (mean weight)	$AUC_{\tau,ss}$[c] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[c] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[c] (mg/L)
All		110 (79.1 kg)	1080 (476)	86.0 (35.4)	63.8 (31.6)
Dose regimen[a]	200 mg q2w	1 (57.0 kg)	637	52.5	35.3
	300 mg q2w	109 (79.3 kg)	1090 (476)	86.3 (35.4)	64.1 (31.7)
Age (year)	12-<18 yr	3 (63.1 kg)	1070 (399)	85.3 (30.5)	62.7 (25.7)
	≥18 yr	107 (79.6 kg)	1080 (479)	86.0 (35.6)	63.9 (31.9)
Weight (kg)	<60 kg	22 (55.6 kg)	1520 (524)	119 (37.8)	92.2 (35.5)
	≥60 kg	88 (85.0 kg)	971 (394)	77.6 (29.5)	56.7 (26.4)
Stationary ADA	Negative ADA	92 (77.4 kg)	1160 (465)	91.6 (34.5)	68.8 (31.0)
	Positive ADA	18 (87.8 kg)	690 (319)	56.9 (24.6)	38.2 (21.0)
Sex	Male	42 (84.5 kg)	1110 (372)	87.7 (27.8)	65.6 (24.8)
	Female	68 (75.8 kg)	1060 (532)	84.9 (39.5)	62.7 (35.3)
Race	White	78 (82.1 kg)	1040 (505)	82.6 (37.4)	61.2 (33.6)
	Black	4 (84.7 kg)	1000 (190)	79.9 (13.8)	58.7 (13.1)
	Asian	25 (66.4 kg)	1250 (401)	99.0 (30.3)	74.1 (27.2)
	Other	3 (99.7 kg)	902 (206)	72.0 (15.4)	52.6 (13.7)
Ethnicity	Japanese	12 (62.8 kg)	1170 (424)	93.3 (31.6)	68.4 (27.7)
	Non-Japanese	98 (81.1 kg)	1070 (482)	85.1 (35.9)	63.3 (32.2)
	Chinese	11 (71.5 kg)	1290 (411)	102 (31.6)	77.7 (28.8)
	Non-Chinese	99 (80.0 kg)	1060 (479)	84.2 (35.5)	62.3 (31.7)
Albumin (g/L)	30 - <40	3 (86.7 kg)	773 (571)	62.8 (41.9)	44.0 (37.9)
	40 - <50	94 (78.4 kg)	1090 (483)	86.6 (36.0)	64.4 (32.2)
	≥ 50	13 (82.7 kg)	1090 (407)	86.6 (30.4)	64.6 (26.8)
Renal function[d]	Normal	97 (81.0 kg)	1050 (451)	83.8 (33.7)	62.0 (29.8)
	Mild renal impairment	13 (65.0 kg)	1290 (611)	102 (44.4)	77.6 (41.6)
AD	With	6 (69.8 kg)	1380 (625)	108 (45.9)	83.4 (42.0)
	Without	104 (79.7 kg)	1060 (464)	84.7 (34.5)	62.7 (30.8)
ISS7	<13	23 (80.2 kg)	1000 (379)	79.9 (28.3)	58.0 (24.7)
	≥13	87 (78.9 kg)	1100 (498)	87.6 (37.0)	65.4 (33.2)
UAS7	<28	29 (79.1 kg)	1090 (535)	86.5 (39.5)	64.2 (35.4)
	≥28	81 (79.1 kg)	1080 (456)	85.8 (34.0)	63.7 (30.4)
HSS7	<13	26 (77.6 kg)	1150 (514)	90.9 (38.0)	68.1 (34.2)
	≥13	84 (79.6 kg)	1060 (464)	84.4 (34.6)	62.5 (30.9)
H1-AH	without	1 (97.1 kg)	404	39.4	23.3
	standard dose	34 (76.5 kg)	1160 (550)	92.1 (41.1)	69.4 (36.8)
	2-3 fold standard dose	48 (80.3 kg)	1020 (429)	81.7 (31.9)	59.9 (28.6)
	4 fold standard dose	27 (79.7 kg)	1110 (446)	87.5 (33.0)	65.3 (29.4)
Patient Population	CSU patients who were naïve to omalizumab (Study A)	62 (78.1 kg)	1120 (479)	89.2 (35.8)	66.5 (31.9)

Tested covariates		N[b] (mean weight)	$AUC_{\tau,ss}$[c] (mg.day/L)	$C_{max,ss}$[c] (mg/L)	$C_{trough,ss}$[c] (mg/L)
	CSU patients who were intolerant of or were incomplete responders omalizumab treatment (Study B)	48 (80.5 kg)	1030 (471)	81.8 (34.8)	60.3 (31.2)

AD: atopic dermatitis; ADA: anti-drug antibody; AUC: area under the concentration time curve; $AUC_{\tau,ss}$: area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state; CLCR: creatinine clearance; $C_{max,ss}$: maximum concentration at steady state; CSU: chronic spontaneous urticaria; $C_{trough,ss}$: trough concentration at steady state; GFR: glomerular filtration rate; H1-AH: H1-antihistamines; HSS7: Hives Severity Score over 7 days; ISS7: Itch Severity Score over 7 days; N: number of patients; PK: pharmacokinetic(s), Pop PK: population pharmacokinetics; q2w: every 2 weeks; SD: standard deviation; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days; yr: years

a 200 mg q2w with an initial loading dose of 400 mg or 300 mg q2w with an initial loading dose of 600 mg.

b Out of 118 patients as PK population in Final Dataset, 115 patients were received 300 mg q2w and 3 patients were received 200 mg q2w. Due to dose discontinuation before Week 22, 6 patients receiving 300 mg q2w and 2 patients received 200 mg q2w were exclude in this post assessment.

c $AUC_{\tau,ss}$ = AUC [Week 24 – Week 22] for 200 mg q2w and 300 mg q2w. $C_{max,ss}$ and $C_{trough,ss}$ were calculated over Week 22 and Week 24 for 200 mg and 300 mg q2w in EFC16461 Study A and Study B.

d For adults, CLCR value (mL/min) was derived using the euqation of Cockroft and Gault and renal function categories were based on the following creteria: Normal: CLCR ≥ 90 mL/min; Mild renal impairment: 60 ≤ CLCR < 90 mL/min; Moderate renal impairment: 30≤ CLCR≤ 60 mL/min. For adolescents and chidlren, CLCR value (mL/min/1.73 m^2) was derived using the equation of GFR Bedside Schwartz and same renal function catogories were used: Normal: CLCR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2; Mild renal impairment: 60 ≤ CLCR < 90 mL/min/1.73 m^2; Moderate renal impairment: 30≤ CLCR ≤ 60 mL/min/1.73 m^2.

Source: 5.3.3.5 Study POH0861

表 13 - Summary of dupilumab concentrations in serum in patients with CSU

Study identifier	Dupilumab dose (N)	Mean (SD) C_{trough} (mg/L)			
		Week 0	Week 12	Week 24	Week 36
EFC16461 Study A	300 mg q2w SC[a] (69)	0.00 (0.00)	60.0 (29.7)	63.1 (34.1)	1.06 (3.41)[b]
EFC16461 Study B	300 mg q2w SC (52)	0.00 (0.00)	53.3 (29.4)	57.8 (35.1)	1.00 (3.37)

BLQ: below the limit of quantitation (0.078 mg/L); CSU: chronic spontaneous urticaria; C_{trough}: trough concentration; ITT: intent-to-treat; N: number of patients; q2w: every 2 weeks; SC: subcutaneous; SD: standard deviation

a ITT population: includes 300 mg q2w (N = 66) and 200 mg q2w (N = 3), as described in Table 1.

b Represents the concentration at follow-up visits where the last dose was at Week 24.

Source: 5.3.5.1 Studies EFC16461 Study A and Study B, Appendix 16.2.5 Dosing and drug concentration data,16.2.5.4.2.1.1

表 14 - ADA incidence in patients with CSU, AD, asthma, CRSwNP, EoE and PN

Anti-dupilumab antibodies N (%)	Study EFC14280 (CRSwNP)		Study EFC13579 (asthma)		Study R668-AD-1224 (AD)		Study R668-EE-1774 Part B (EoE)[b]		Pooled EFC16459 and EFC16460 (PN)[a]		Pooled EFC16461 Study A and Study B (CSU)[a]	
	Adults		Adults and Adolescents		Adults		Adults and Adolescents		Adults		Adults and Adolescents	
	52 Weeks with partial F/U		52 Weeks on-treatment		52 Weeks on-treatment		24 Weeks on-treatment		24 Weeks with partial F/U		24 Weeks on-treatment	
	Placebo (N=149)	300 mg q2w (N=148)	Placebo[c] (N=630)	300 mg q2w (N=626)	Placebo (N=305)	300 mg q2w (N=105)	Placebo (N=77)	300 mg q2w (N=77)	Placebo (N=147)	300 mg q2w (N=143)	Placebo (N=119)	Dupilumab[d] (N=121)
Pre-existing ADA[e]	4 (2.7%)	4 (2.7%)	7 (1.1%)	9 (1.4%)	18 (5.9%)	3 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Treatment-emergent response[f]	6 (4.0%)	8 (5.4%)	22 (3.5%)	32 (5.1%)	20 (6.6%)	6 (5.7%)	0 (0%)	2 (2.6%)	3 (2.0%)	11 (7.7%)	1 (0.8%)	8 (6.6%)
Persistent response[g]	1 (0.7%)	3 (2.0%)	7 (1.1%)	13 (2.1%)	9 (3.0%)	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.4%)	0 (0%)	1 (0.8%)
Indeterminate response[h]	2 (1.3%)	2 (1.4%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	7 (2.3%)	2 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.7%)	7 (4.9%)	1 (0.8%)	4 (3.3%)
Transient response[i]	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (0.3%)	10 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (2.6%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0%)	3 (2.5%)
High titer	0 (0%)	2 (1.4%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Treatment-boosted response[j]	1 (0.7%)	0 (0%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutralizing antibodies	3 (2.0%)	5 (3.4%)	10 (1.6%)	14 (2.2%)	2 (0.7%)	1 (1.0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)

AD: atopic dermatitis; ADA: anti-drug antibody; CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; CSU: chronic spontaneous urticaria; EoE: eosinophilic esophagitis; F/U: follow-up; N: number of patients; PN: prurigo nodularis; q2w: every 2 weeks

Data for adults with CRSwNP, AD or PN, and adults and adolescents with asthma CSU or EoE, are included in the table.

a 24-weeks treatment duration (PN and CSU)

b 24-weeks treatment (data cut off in EoE EE-1774 Part B)

c Combined ADA data from placebo 1.14 mL and placebo 2 mL treatments in Study EFC13579.

d For EFC16461 Study A, the dosing regimen included 300 mg q2w (N = 66) and 200 mg q2w (N = 3).
e Either an ADA-positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative, OR a positive response at baseline in the ADA assay with all post first dose ADA results less than 4-fold baseline titer levels.
f A positive response in the ADA assay post first dose when baseline results are negative or missing.
g Treatment-emergent ADA-positive response with two or more consecutive ADA-positive sampling time points separated by greater than 12-week period (greater than 84 days), with no ADA negative samples in between.
h Treatment-emergent response with only the last collected sample positive in the ADA assay.
i Treatment-emergent ADA-positive response that is not considered persistent or indeterminate.
j A positive response in the ADA assay post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer levels, when baseline results are positive.

Source:
5.3.5.1 (Study R668-AD-1224), previously submitted in the original application for adults and adolescents with AD;
5.3.5.1 (Study EFC14280), previously submitted in the marketing application for adults with CRSwNP;
5.3.5.1 (Study EFC13579), previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with asthma;
5.3.5.1 (Studies EFC16459 and EFC16460), previously submitted in the marketing application for adults with PN;
5.3.5.1 (Study R668-EE-1774 Part B), previously submitted in the marketing application for adults and adolescents with EoE in the US; and
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/EXPLO/PGM/a_pk_sum_ada_cat_a_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_sum_ada_cat_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]11:20)
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/EXPLO/PGM/a_pk_ada_nab_a_t.sas OUT=EXPLO/OUTPUT/a_pk_ada_nab_a_t_i.rtf ([redacted]20[redacted]11:20)

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 132

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **5**

図　目　次 **7**

略号と用語の定義 **9**

1　　背景及び概観 **11**

1.1　　緒言 11

1.1.1　　CSU の疾患背景 11

1.1.2　　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 12

1.1.3　　CSU の病態生理学及びデュピルマブの作用機序 13

1.1.4　　デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラム 15

1.2　　試験の方法 15

1.2.1　　試験の目的 16

1.2.2　　試験デザイン 17

1.2.3　　有効性評価及びパラメータ 18

1.2.3.1　　評価期間並びに主要及び副次有効性評価項目の定義 18

1.2.3.2　　症例数の考察 21

1.2.4　　データ解析の考察 22

1.2.4.1　　解析対象集団 23

1.2.4.2　　主要有効性評価項目の解析 23

1.2.4.3　　主要有効性評価項目の感度分析及び補足的解析 23

1.2.4.4　　副次有効性評価項目及びその他の評価項目の解析 24

1.2.4.5　　多重性の調整 24

1.2.4.6　　臨床アウトカム評価 25

2　　個々の試験結果の要約 **26**

2.1　　EFC16461 Study A 26

2.1.1 試験対象集団 26
2.1.1.1 被験者の内訳 26
2.1.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.1.2 有効性の結果 33
2.1.2.1 ISS7 34
2.1.2.2 UAS7 43
2.1.2.3 HSS7 53
2.1.2.4 UCT 55
2.1.2.5 AAS7 56
2.1.2.6 救済治療薬の使用 57
2.1.2.7 デュピルマブによる QoL の改善 57
2.1.2.8 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 61
2.1.3 薬力学的評価 62
2.1.4 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 63
2.1.5 COVID-19 パンデミック 63
2.2 EFC16461 Study B 63
2.2.1 試験対象集団 63
2.2.1.1 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 65
2.2.2 有効性の結果 71
2.2.2.1 ISS7 73
2.2.2.2 UAS7 80
2.2.2.3 HSS7 89
2.2.2.4 UCT 92
2.2.2.5 AAS7 93
2.2.2.6 救済治療薬の使用 94
2.2.2.7 デュピルマブによる QoL の改善 94
2.2.2.8 思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）の有効性データ 98
2.2.3 薬力学的評価 98
2.2.4 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 98
2.2.5 COVID-19 パンデミック 99
3 全試験を通しての結果の比較と解析 100
3.1 試験対象集団 100
3.1.1 被験者の内訳 100
3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 100

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 102
3.2.1 主要有効性評価項目 106
3.2.2 重要な副次有効性評価項目 106
3.3 部分集団における結果の比較 107
3.4 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性 107
3.5 心理測定的な評価の比較 107
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 109
5 効果の持続、耐薬性 111
5.1 Week 24 までの有効性の持続 111
5.2 治験薬投与終了後の有効性パラメータの評価 111
6 総合的な有効性の結論 115
7 参考文献 119
8 付録 124
8.1 EFC16461 Study A 及び Study B の限定的な併合解析 124
8.2 有効性パラメータの経時的変化 125

表 目 次

表 1 - 臨床的有効性の概要で評価した CSU 患者を対象とした第 3 相試験の概要 16

表 2 - 階層的検定手順 - EFC16461 Study A 及び Study B 25

表 3 - Participant disposition – EFC16461 Study A 26

表 4 - Demographics and participant characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study A 28

表 5 - Disease characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study A 30

表 6 - Summary of the primary and secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population – EFC16461 Study A 34

表 7 - Change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 35

表 8 - Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 12 and Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 40

表 9 - Change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 43

表 10 - Proportion of participants with UAS7 <=6 at Week 12 and Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 48

表 11 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12 and Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 49

表 12 - Change from baseline in DLQI at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 58

表 13 - Change from baseline in CU-Q2oL at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 59

表 14 - Change from baseline in VAS for EQ-5D at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 60

表 15 - Listing of e-diary data (ISS7, HSS7, UAS7, AAS7) and questionnaire data (UCT) in adolescents and children - ITT population – EFC16461 Study A 62

表 16 - Participant disposition – EFC16461 Study B 64

表 17 - Demographics and participant characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study B 65

表 18 - Disease characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study B 67

表 19 - Summary of the primary and secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population – EFC16461 Study B 72

表 20 - Primary Analysis: Change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B73

表 21 - Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 77

表 22 - Change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 80

表 23 - Proportion of participants with UAS7 <=6 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 85

表 24 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 86

表 25 - Change from baseline in DLQI at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 94

表 26 - Change from baseline in CU-Q2oL at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 95

表 27 - Change from baseline in VAS for EQ-5D at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 97

表 28 - Listing of e-diary data (ISS7, HSS7, UAS7, AAS7) and questionnaire data (UCT) in adolescents - ITT population – EFC16461 Study B 98

表 29 - Comparison of EFC16461 Study A and Study B baseline demographics and disease characteristics - Randomized populations 101

表 30 - Summary of the primary and secondary endpoints according to the Study A hierarchical testing procedure - ITT population – EFC16461 Study A and Study B 103

表 31 - Summary of mean change from baseline in ISS7, UAS7, HSS7, and UCT, at Week 24 and Week 36 - ITT population – EFC16461 Study A and Study B 112

表 32 - Summary of proportion of ISS7 and UAS7 responders at Week 24 and loss of response at end of study - ITT population – EFC16461 Study A 113

表 33 - Summary of proportion of ISS7 and UAS7 responders at Week 24 and loss of response at end-of-study - ITT population – EFC16461 Study B 114

表 34 - Summary of the primary and secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - Pooled ITT population 124

図　目　次

図 1 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study A 37

図 2 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study A 38

図 3 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A 39

図 4 - Cumulative probability function of change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 42

図 5 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study A 46

図 6 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study A 47

図 7 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A 50

図 8 - Cumulative probability function of change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 52

図 9 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A 53

図 10 - Cumulative probability function of change from baseline in HSS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A 55

図 11 - Plot of mean change from baseline in UCT over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study A 56

図 12 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study B 75

図 13 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study B 76

図 14 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B 78

図 15 - Cumulative probability function of change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 79

図 16 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study B 83

図 17 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study B 84

図 18 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B 87

図 19 - Cumulative probability function of change from baseline in UAS7 at Week 24 – ITT population – EFC16461 Study B 89

図 20 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B 90

図 21 - Cumulative probability function of change from baseline in HSS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B 92

図 22 - Plot of mean change from baseline in UCT over time during the 24-week treatment period - ITT population – EFC16461 Study B 93

図 23 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time - ITT population – EFC16461 Study A 125

図 24 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time - ITT population – EFC16461 Study B 126

図 25 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time - ITT population – EFC16461 Study A 127

図 26 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time - ITT population – EFC16461 Study B 128

図 27 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time - ITT population – EFC16461 Study A 129

図 28 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time - ITT population – EFC16461 Study B 130

図 29 - Plot of mean change from baseline in UCT over time - ITT population – EFC16461 Study A 131

図 30 - Plot of mean change from baseline in UCT over time - ITT population – EFC16461 Study B 132

略号と用語の定義

AAS:	angioedema activity score／血管性浮腫活動性スコア
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
ASSURE-CSU:	ASSessment of the Economic and Humanistic Burden of Chronic Spontaneous/Idiopathic URticaria patiEnts
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
CDLQI:	Children’s Dermatology Life Quality Index
CI:	confidence interval／信頼区間
CIU:	chronic idiopathic urticaria／特発性の慢性蕁麻疹
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
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
CSU:	chronic spontaneous urticaria／特発性の慢性蕁麻疹
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
EQ-5D:	EuroQol 5-dimensional questionnaire／欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目質問票
EQ-5D-3L:	EuroQol 5-dimensional questionnaire 3-level／欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、3 段階質問票
EQ-5D-5L:	EuroQol 5-dimensional questionnaire 5-level／欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階質問票
EQ-5D-Y:	EuroQol 5-dimensional questionnaire youth／欧州 QOL ワーキンググループの小児用健康アンケート、5 項目質問票
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
FcεRI:	Fc epsilon receptor I／高親和性 IgE 受容体
HRQoL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
HSS:	hives severity score／膨疹重症度スコア
HSS7:	Hives Severity Score over 7 days／7 日間の膨疹重症度スコア
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
ITT24:	intent-to-treat24／中間解析における ITT
JAN:	Japanese Accepted Name／医薬品一般的名称
MCID:	minimal clinically important difference／臨床的に重要な最小変化量
MID:	minimal important difference／重要な最小変化量
OCS:	oral corticosteroids／経口ステロイド薬
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PGIC:	Patient Global Impression of Change
PGIS:	Patient Global Impression of Severity
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PMM:	pattern mixture modeling／混合パターンモデル
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
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
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
Th2:	type 2 helper T cell／2 型ヘルパーT 細胞
UAS:	urticaria activity score／蕁麻疹活動性スコア
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
WOCF:	worst-observation carried forward

1　背景及び概観

1.1　緒言

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、複数の 2 型炎症性／アトピー性疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。デュピルマブは、複数の 2 型炎症性疾患に対して承認されており（AD、喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎が 50 か国超以上、米国では好酸球性食道炎及び結節性痒疹）、これらの疾患では IL-4 及び IL-13 の両サイトカインが病因の中心的かつ重要な要因となっている(1)。本 Module は、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者の治療に係るデュピルマブの適応追加を支持するものである。

1.1.1　CSU の疾患背景

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(2)、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(3)。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(4)(5)。慢性蕁麻疹が著しく悪化した場合、救急外来受診や入院が必要となる可能性がある(5)(6)。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(5)。

CSU は世界的に蔓延している衰弱性皮膚疾患である(2)(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。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(10)。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）(11)。CSU の臨床徴候・症状は全年齢にわたって同様である(2)(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間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(5)(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(2)。

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）(20)。

1.1.2 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）(2)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)。

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(2)(22)(23)。

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(24)(25)。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(2)。

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(5)(26)(27)。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(28)、社会生活上のストレスや QoL の悪化に繋がり得る(5)。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(2)。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(2)(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(29)。他の治療薬（抗鬱薬：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(2)(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(2)。

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(30)(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(30)(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(2)。

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。

1.1.3 CSU の病態生理学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(2)(7)(12)。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みられる(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。

1.1.4 デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラム

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 の有効性データを含めた。

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。

これらの第 3 相プラセボ対照試験の試験デザインに関する重要な特徴の詳細は 1.2 項に示した。重要な有効性の結果に関する要約は 2 項に示し、EFC16461 Study A 及び Study B を通しての有効性の結果は 3 項に示した。4 項では有効性に基づく推奨用法・用量を要約した。

1.2 試験の方法

本 Module に示した EFC16461 Study A 及び Study B の試験デザインを表 1 に要約し、詳細を各試験の CSR に記載した。

表 1 - 臨床的有効性の概要で評価した 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。

1.2.1 試験の目的

EFC16461 Study A 及び Study B の主要目的は、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 A）及び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（EFC16461 Study B）

を対象に、そう痒重症度スコア（ISS7）のベースラインから Week 24 までの減少を指標としてデュピルマブの有効性を評価することである。

EFC16461 Study A 及び Study B の有効性に関する副次目的は以下のとおりである。

- そう痒（ISS7）及び膨疹（HSS7）の重症度の合計で定義される蕁麻疹活動性（UAS7）、並びにそう痒（ISS7）及び膨疹（HSS7）それぞれに対するデュピルマブの有効性を評価する。
- 蕁麻疹コントロール（UCT）に対するデュピルマブの有効性を評価する。
- HRQoL、全般的疾患状態及び重症度の改善を評価する。
- OCS の投与を必要とする被験者の割合がデュピルマブによりどの程度減少するかを評価する。

1.2.2 試験デザイン

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、EFC16461 の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 の各試験は、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（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（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。

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

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］）。

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、被験者は治験期間を通して 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。

1.2.3 有効性評価及びパラメータ

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など）、HRQoL（例：DLQI 及び CU-Q2oL など）に対する疾患の影響、並びに全般的健康状態を含めた。

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。

1.2.3.1 評価期間並びに主要及び副次有効性評価項目の定義

主要評価項目

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(54)。

多重性を調整した副次評価項目

EFC16461 Study A では、Week 24 及び Week 12 における多重性を調整した副次評価項目として以下を設定した（表 2）。

- UAS7 スコアのベースラインからの変化量
- UAS7 スコアが 6 以下であった被験者の割合
- UAS7 スコアが 0 であった被験者の割合

- HSS7 スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量
- ISS7 スコアの MID（5 点以上減少）を達成した被験者の割合
- UCT スコアのベースラインからの変化量

EFC16461 Study B では、Week 24 における多重性を調整した副次評価項目として以下を設定した（表 2）。

- UAS7 スコアのベースラインからの変化量
- HSS7 スコアのベースラインからの変化量
- UAS7 スコアが 6 以下であった被験者の割合
- UAS7 スコアが 0 であった被験者の割合
- ISS7 スコアの MID（5 点以上減少）を達成した被験者の割合
- UCT スコアのベースラインからの変化量

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(55)。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)(54)、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［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 への影響並びに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(56)。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(56)。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。

その他の評価項目

EFC16461 Sutdy A ではその他の評価項目として以下を設定した。

- Week 24 における AAS7 スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 における AAS7 スコアが 0 であった被験者の割合
- Week 24 における HRQoL スコア（16 歳以上の被験者は DLQI、6 歳以上 16 歳未満の被験者は CDLQI で測定）のベースラインからの変化量
- Week 24 における CU-Q2oL スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 における CSU の PGIC スコア
- Week 12 及び Week 24 における CSU の PGIS スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 における EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量

EFC16461 Sutdy B ではその他の評価項目として以下を設定した。

- Week 24 における AAS7 スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 における AAS7 スコアが 0 であった被験者の割合
- Week 24 における HRQoL スコア（16 歳以上の被験者は DLQI、6 歳以上 16 歳未満の被験者は CDLQI で測定）のベースラインからの変化量
- Week 24 における CU-Q2oL スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 における CSU の PGIC スコア
- Week 24 における CSU の PGIS スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 における EQ-VAS スコアのベースラインからの変化量

AAS7 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 AAS の合計である。AAS は、血管性浮腫の活動性を評価するバリデートされた PRO 評価法である(57)。AAS は直近の 24 時間における血管性浮腫の有無を被験者が毎日記録した日誌に基づく。血管性浮腫が認められた場合、被験者は腫脹が認められた 1 日の時間帯、腫脹による不快感、腫脹が日常生活及び外見に及ぼす影響、並びに腫脹の重症度に関する 5 つの質問に回答する。AAS の各項目は 0～3 のスコアが付けられ、1 日の AAS の最小及び最大スコアはそれぞれ 0 及び 15 となる。AAS の 7 日分を合計した AAS7 スコアの範囲は 0～105 となる(57)。

DLQI は、16 歳以上の患者の皮膚疾患に特化した HRQoL を評価するために開発された PRO である(58)。一方、CDLQI は、6 歳以上 16 歳未満の小児患者の HRQoL に及ぼす皮膚疾患の影響を評価するためのバリデートされた質問票である(59)。これらの評価法は、症状、余暇活動、仕事・学業又は休日の時間、親しい人を含む人間関係、治療の副作用及び皮膚疾患による感情の反応を含む 10 項目から成り、過去 1 週間に皮膚疾患が患者の HRQoL に与えた影響を評価する。これらは実診療及び臨床試験で用いられているバリデートされた質問票である(60)。反応スケールは、9 項目が 4 段階の Likert スケール（0 = 「まったくなかった」、3 = 「非常によくあった」）である。DLQI では、仕

事・学業に関する残りの 1 項目は、仕事／学業が妨げられたかどうかを尋ね、続いて（「なかった」の場合）、皮膚の状態が仕事／学業においてどの程度問題となったかを尋ねる。この 1 項目は 3 段階の Likert スケール（「まったくなかった」から「よくあった」）で評価する。総合スコアの範囲は 0～30 点であり、スコアが高いほど、HRQoL が不良であることを示す。

CU-Q2oL は、成人の慢性蕁麻疹患者の QoL を評価するための疾患に特化した評価法である(61)。CU-Q2oL は、6 領域の QoL（そう痒、腫脹、身体活動への影響、睡眠障害、制限及び外観）を含む、23 項目の自己回答式質問票である。各項目について、5 段階の Likert スケール（1 = 「まったく」から 5 = 「非常に」）によりスコアを付け、被験者は各項目での障害の程度を回答する。各項目を合計して全体の CU-Q2oL スコアを算出する（スコア：0～100）。スコアが高いほど QoL の低下が大きいことを表す。

PGIC は、被験者が治験薬投与開始直前と比較して、過去 1 週間の CSU の状態の変化についての全般的自己評価を 7 段階のスケールで回答する 1 項目の質問票である。回答の選択肢は 0 = 「非常に改善」から 6 = 「非常に悪化」の範囲となる。

PGIS は、被験者が治験薬投与開始直前と比較して、過去 1 週間の CSU の重症度についての全般的自己評価を 4 段階のスケールで回答する 1 項目の質問票である。回答の選択肢は 1 = 「なし」から 4 = 「重度」の範囲となる。

EQ-5D-5L は、健康状態に関する標準化された PRO の評価法であり、16 歳以上の患者の臨床的及び経済的評価において、簡便で一般的な健康指標を提供するために欧州 QoL ワーキンググループが開発したものである(62)。EQ-5D-Y は、12 歳以上 16 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童の患者を対象とする(63)。EQ-5D は記述システム及び EQ-VAS の 2 つのパートで構成される。EQ-VAS は患者自身の採点により健康状態を縦線上に記録する。VAS の両端には「想像できる最も良い健康状態」（100）及び「想像できる最も悪い健康状態」（0）が表記されている。この情報は各被験者の判定に基づく健康状態のアウトカムの定量的な評価として使用できる。EQ-5D-Y は EQ-5D-3L に基づき、基本的に EQ-5D の記述システム及び EQ-VAS の 2 つのパートで構成される。EQ-VAS は小児患者自身の採点により健康状態を縦線上に記録する。VAS の両端には「1 番良いと思える体調」（100）及び「1 番悪いと思える体調」（0）が表記されている。

1.2.3.2 症例数の考察

EFC16461 Study A 及び Study B は、各試験から統計学的な推論を導き出すためによく管理され十分な検出力を有するようデザインした。

EFC16461 Study A はエフェクトサイズを 0.7 以上と仮定した。ISS7 スコアの 5 点の変化量及び UAS7 スコアの 10 点の変化量をそれぞれ MCID とみなした。SD を 7 とすると、ISS7 スコアの変化量が 5 点のときのエフェクトサイズは約 0.7 であった。また SD を 14 とすると、UAS7 スコアの変化量が 10 点のときのエフェクトサイズは約 0.7 であった。脱落率を 15%と仮定し、両側 t 検定（有意水準 5%）を用いると、各群の被験者が 65 名であれば、デュピルマブ群のプラセボ群に対するエフェクトサイズ 0.7 以上を検出力 96%で示すことが可能あった。

EFC16461 Study B はエフェクトサイズを 0.7 以上と仮定した。ISS7 スコアの 5 点の変化量及び UAS7 スコアの 10 点の変化量をそれぞれ MCID とみなした。SD を 7 とすると、ISS7 スコアの変化量が 5 点のときのエフェクトサイズは約 0.7 であった。また SD を 14 とすると、UAS7 スコアの変化量が 10 点のときのエフェクトサイズは約 0.7 であった。脱落率を 15%と仮定し、両側 t 検定（有意水準 5%）を用いると、各群の被験者が 52 名であれば、デュピルマブ群のプラセボ群に対するエフェクトサイズ 0.7 以上を検出力 90%で示すことが可能あった。

EFC16461 Study B では、ITT24 集団を対象にした中間解析で有効性を評価し、試験の継続又は無益性による中止を判断するために、事前に計画された中間解析を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（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Section 2]、[Section 4.9]）。中間解析までに被験者の組入れ目標は達成され、それ以上の組入れは行われなかった。そう痒及び蕁麻疹の減少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が、この事前に規定された中間解析の有効性の結果は主要評価項目（ISS7）及び重要な副次評価項目（UAS7）で統計的有意差を示さなかった。

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。

中間解析（ITT24 集団）に含まれなかった 25 名の被験者の状況は、無益性の一般開示（2022 年 2 月 18 日）以降で、以下のとおりであった。

- 1 名の被験者が治験薬投与を中止（20■ 年 ■ 月 ■ 日）
- 9 名の被験者が治験薬投与終了来院を完了
- 12 名の被験者が 1 か月以内に治験薬投与終了来院を予定し、治験薬投与期間を完了
- 3 名の被験者が治験薬投与を中止（2022 年 2 月 18 日より後）

EFC16461 Study B でランダム化された全 108 名の被験者が最終来院を完了したとき、最終データベース固定に基づく最終データ解析を実施した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 5]）。本承認申請資料には有効性の最終解析結果を示した。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。

1.2.4 データ解析の考察

統計手法の簡潔な説明を以下に示す。解析の詳細は各試験の 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]）。

連続変数のデータは入手可能な測定値、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリー変数及び順序変数は被験者の数及び割合を用いて要約した。

1.2.4.1 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。

1.2.4.2 主要有効性評価項目の解析

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、主要評価項目の主とする estimand として、治療方針ストラテジー又は仮想ストラテジーによる方法を用いた。主要有効性評価項目（Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量）は、ベースライン値、投与群、ベースラインの血管性浮腫の有無及び地域を共変量とする共分散分析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。併用禁止薬又は救済治療薬（各 SAP にて事前に規定され、盲検下のメディカルレビューによって CSU 治療が効果不十分だったために使用されたものとして特定された）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。

主要な統計モデル及び共変量の調整、中間事象の取扱い方針、欠測データの取り扱い、並びに部分集団解析の詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.1.9 [Section 4.3.2]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Section 4.3.2]に示した。

1.2.4.3 主要有効性評価項目の感度分析及び補足的解析

EFC16461 Study A 及び Study B の主要解析では、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、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 解析を含む異なる方法で欠測データを取り扱った感度分析を行い、欠測データに対する主要解析結果の頑健性を評価した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.1.9 [Section 4.3.3]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Section 4.3.3]）。

EFC16461 Study A 及び Study B では、各 SAP にて事前に規定され、盲検下のメディカルレビューによって CSU 治療が効果不十分だったために使用されたものと判断された、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、並びに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を実施し、主要解析結果の頑健性を評価した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.1.9 [Section 4.3.4]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Section 4.3.4]）。

EFC16461 Study B では、2022 年 2 月 18 日付の中間解析における無益性に関する治験担当医師及び実施医療機関への通知並びに一般開示の後に収集されたデータを打切りとして扱い、追加の補足的解析（修正した主要な解析）を実施した。治験担当医師及び実施医療機関への通知及び一般開示の前に WOCF 法の基準を満たしていなかった被験者では、この日より後に収集された全てのデータは欠測として扱い、多重代入法を用いてデータを補完した。

1.2.4.4　副次有効性評価項目及びその他の評価項目の解析

副次評価項目（EFC16461 Study A 及び Study B）：

連続変数の副次評価項目（Week 24 及び Week 12 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量、Week 12 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量、Week 24 及び Week 12 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量、並びに Week 24 及び Week 12 における UCT スコアのベースラインからの変化量など）の解析には主要有効性評価項目と同じ方法を用いた。

カテゴリー変数の評価項目（Week 12 及び Week 24 の UAS7 スコアが 6 以上の被験者の割合、Week 12 及び Week 24 の UAS7 スコアが 0 の被験者の割合、並びに Week 12 及び Week 24 で ISS7 スコアの MID［5 点以上減少］を達成した被験者の割合）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（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.1.9 [Section 4.4]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Section 4.4]）。

その他の評価項目（EFC16461 Study A 及び Study B）：

連続変数の評価項目について、ベースラインからの割合の変化量を階層的検定手順に従い要約及び解析した。Week 24 までの各 Week での反応率は、割合で示されるその他の評価項目と同じ方法を用いて、投与群ごとに要約及びプロットした（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.1.9 [Section 4.5]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Section 4.5]）。

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。

1.2.4.5　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 $\alpha = 0.05$ 未満で階層的検定手順を適用した（表 2）。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）。

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（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.1.9 [Statistical analysis plan]）。

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、主要評価項目で統計的に有意であったときに肯定的な結果と判断されることとした。各試験はそれぞれ独立に検定を実施した。

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.

1.2.4.6 臨床アウトカム評価

Mathias らにより、ISS7、UAS7 及び HSS7 の MID の範囲はそれぞれ 4.5～5.0 点、9.5～10.5 点、5.0～5.5 点と報告されている(64)。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、アンカー及び分布に基づく被験者内 CMT を推定した。アンカー及び分布に基づく方法は Module 5.3.5.4 [Patient-reported outcome evidence dossier]に詳細を記載した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 EFC16461 Study A

2.1.1 試験対象集団

2.1.1.1 被験者の内訳

合計 138 名の被験者が各投与群（デュピルマブ群：70 名、プラセボ群：68 名）にランダム化され、ITT 集団を構成した。全てのランダム化された被験者は治験薬の投与を受けた。治験薬投与中止率はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも低かった（デュピルマブ群：6 名［8.6%］、プラセボ群：18 名［26.5%］）。全体として、EFC16461 Study A の実施に対する COVID-19 パンデミックによる実質的な影響はなかった（表 3）。

合計 114 名（82.6%）の被験者が治験薬投与期間を完了した。

表 3 - Participant disposition – EFC16461 Study A

n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Exposed and not randomized	0	0	0
Randomized and not exposed	0	0	0
Randomized and exposed	68 (100)	70 (100)	138 (100)
Completed the study intervention period	50 (73.5)	64 (91.4)	114 (82.6)
Did not complete the study intervention period	18 (26.5)	6 (8.6)	24 (17.4)
Reason for permanent study intervention withdrawal			
Adverse event	4 (5.9)	2 (2.9)	6 (4.3)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	4 (5.9)	2 (2.9)	6 (4.3)
Lack of efficacy	4 (5.9)	1 (1.4)	5 (3.6)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (11.8)	2 (2.9)	10 (7.2)
Other[a]	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Reason for study intervention withdrawal by subject[b]			
Adverse event	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Study procedure	0	0	0
Lack of efficacy	3 (4.4)	2 (2.9)	5 (3.6)

n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Other[a]	4 (5.9)	0	4 (2.9)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	4 (5.9)	0	4 (2.9)
Completed the study period	55 (80.9)	63 (90.0)	118 (85.5)
Did not complete the study period	13 (19.1)	7 (10.0)	20 (14.5)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	3 (4.4)	2 (2.9)	5 (3.6)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (11.8)	4 (5.7)	12 (8.7)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other[a]	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Status at last contact			
Alive	67 (98.5)	70 (100)	137 (99.3)
Dead	1 (1.5)	0	1 (0.7)

a Verbatim terms for these discontinuations are provided in the listing of participants with permanent study intervention discontinuation

b This is a further breakdown of the reasons for withdrawal by subject reported above, as collected in the standard CRF form.

Percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (04MAR2022 6:34)

2.1.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.1.1.2.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性及び被験者のベースラインの特性は投与群間で均衡していた。被験者の平均年齢（SD）は 41.3（15.5）歳（範囲：8～77 歳）、性別は 65.9%が女性で、人種は被験者の大半（68.8%）が白人であった。成人被験者 132 名（95.7%）、思春期被験者（12 歳以上 18 歳未満）4 名（2.9%）、児童被験者（6 歳以上 12 歳未満）2 名（1.4%）がランダム化された。スクリーニング時の体重の平均値は 76.48 kg であり、60 kg 未満の被験者は 26 名（19.0%）、60 kg 以上の被験者は 111 名（81.0%）であった。スクリーニング時の体重が 30 kg 未満の被験者はいなかった（表 4）。

表 4 - Demographics and participant characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study A

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Age (years)			
Number	68	70	138
Mean (SD)	41.9 (14.8)	40.7 (16.2)	41.3 (15.5)
Median	41.0	41.5	41.0
Q1 ; Q3	28.5 ; 52.5	27.0 ; 52.0	28.0 ; 52.0
Min ; Max	12 ; 77	8 ; 75	8 ; 77
Age group (years) [n (%)]			
Number	68	70	138
6-11	0	2 (2.9)	2 (1.4)
12-17	2 (2.9)	2 (2.9)	4 (2.9)
18-39	30 (44.1)	28 (40.0)	58 (42.0)
40-64	32 (47.1)	30 (42.9)	62 (44.9)
65-74	3 (4.4)	7 (10.0)	10 (7.2)
≥75	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)
Region[a] [n (%)]			
Number	68	70	138
Asia	16 (23.5)	17 (24.3)	33 (23.9)
Latin America	10 (14.7)	9 (12.9)	19 (13.8)
East Europe	12 (17.6)	11 (15.7)	23 (16.7)
Western Countries	30 (44.1)	33 (47.1)	63 (45.7)
Territory[b] [n (%)]			
Number	68	70	138
North America	27 (39.7)	29 (41.4)	56 (40.6)
European Union & United Kingdom	4 (5.9)	4 (5.7)	8 (5.8)
Rest of World	37 (54.4)	37 (52.9)	74 (53.6)
Sex [n (%)]			
Number	68	70	138
Male	18 (26.5)	29 (41.4)	47 (34.1)
Female	50 (73.5)	41 (58.6)	91 (65.9)
Race [n (%)]			
Number	68	70	138
White	48 (70.6)	47 (67.1)	95 (68.8)
Black or African American	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Asian	16 (23.5)	19 (27.1)	35 (25.4)
Japanese	6 (8.8)	6 (8.6)	12 (8.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Multiple	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)
Not reported	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)
Unknown	0	0	0

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Ethnicity [n (%)]			
Number	68	70	138
Hispanic or Latino	12 (17.6)	13 (18.6)	25 (18.1)
Not Hispanic or Latino	56 (82.4)	57 (81.4)	113 (81.9)
Weight (kg)			
Number	67	70	137
Mean (SD)	75.79 (18.36)	77.15 (21.49)	76.48 (19.96)
Median	72.00	74.00	73.00
Q1 ; Q3	64.50 ; 87.00	60.00 ; 92.90	63.00 ; 91.00
Min ; Max	43.0 ; 119.0	32.5 ; 135.9	32.5 ; 135.9
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	67	70	137
<60	10 (14.9)	16 (22.9)	26 (19.0)
≥60	57 (85.1)	54 (77.1)	111 (81.0)
BMI (kg/m^2)			
Number	67	70	137
Mean (SD)	27.90 (6.19)	27.45 (6.77)	27.67 (6.47)
Median	27.15	26.19	26.77
Q1 ; Q3	23.15 ; 30.76	22.30 ; 31.77	22.72 ; 30.82
Min ; Max	17.6 ; 44.8	17.3 ; 53.1	17.3 ; 53.1
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	67	70	137
<30	47 (70.1)	51 (72.9)	98 (71.5)
≥30	20 (29.9)	19 (27.1)	39 (28.5)

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/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (04MAR2022 7:52)

2.1.1.2.2 ベースラインの疾患特性及び治療歴

2.1.1.2.2.1 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡しており、重度かつコントロール不十分な疾患であることを示した。CSU 発症時の平均年齢（SD）は 36.1（16.2）歳であった。CSU の初回診断から試験組入れまでの期間の平均値（SD）は 5.7（8.5）年であった。被験者の 70.3%は試験参加前に CSU の診断から 1 年を超える期間を有していた。ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコアの平均値（SD）はそれぞれ 15.9（4.0）及び 31.3（7.7）であり、組み入れられた被験者はベースラインで重度のそう痒及び重症の蕁麻疹活動性を有していたことが示された。被験者の大半（70.3%）はベースラ

インの UAS7 スコアが 28 以上であり、62 名（44.9%）はベースラインで血管性浮腫を有していた（AAS7 スコアが 0 超）。ベースラインでは全被験者が CSU 治療のために抗ヒスタミン薬を使用しており、被験者の 52.2%は標準用量、31.2%は標準用量の 2～3 倍、16.7%は標準用量の 4 倍で使用していた。ベースラインの総 IgE の平均値は 540.3 IU/mL、中央値は 101.0 IU/mL であった（表 5）。

事前に規定された既往歴のうち最も多かったのは血管性浮腫で、全被験者の 52.2%で報告された。その他の事前に規定された既往歴（全被験者の 10%超で報告されたもの）はアレルギー性鼻炎（29.0%）、喘息（15.2%）及びアレルギー性結膜炎（10.1%）であった。治験実施計画書の適格性基準で定めたとおり EFC16461 Study A への組入れ時に活動性の AD を有していた被験者はいなかったが、被験者の 5.8%は AD の既往歴を有していた。8 名の被験者は CSU に関連する自己免疫性甲状腺炎（6 名［4.3%］）、バセドウ病（グレーブス病）（2 名［1.4%］）などの自己免疫疾患の既往歴を有していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]、[16.2.4.2.3]）。

表 5 - Disease characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study A

	Placebo (N=68)	**Dupilumab (N=70)**	**All (N=138)**
Age at onset of CSU (years)			
Number	68	70	138
Mean (SD)	36.7 (16.0)	35.5 (16.6)	36.1 (16.2)
Median	36.5	37.0	37.0
Q1 ; Q3	24.0 ; 50.0	20.0 ; 46.0	24.0 ; 50.0
Min ; Max	5 ; 77	6 ; 73	5 ; 77
Time since first diagnosis of CSU (years)			
Number	68	70	138
Mean (SD)	5.7 (7.7)	5.8 (9.3)	5.7 (8.5)
Median	2.2	2.0	2.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 7.3	0.9 ; 5.7	0.9 ; 6.0
Min ; Max	1 ; 35	1 ; 60	1 ; 60
Baseline ISS7 score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	15.7 (4.1)	16.1 (4.0)	15.9 (4.0)
Median	15.5	16.0	16.0
Q1 ; Q3	13.0 ; 20.0	14.0 ; 20.0	13.0 ; 20.0
Min ; Max	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21
Baseline ISS7 score [n (%)]			
Number	68	70	138
<13	16 (23.5)	12 (17.1)	28 (20.3)
≥13	52 (76.5)	58 (82.9)	110 (79.7)
Baseline UAS7 score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	30.8 (8.2)	31.9 (7.2)	31.3 (7.7)
Median	31.0	32.5	32.0

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Q1 ; Q3	24.0 ; 37.5	28.0 ; 37.0	26.0 ; 37.0
Min ; Max	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42
Baseline UAS7 score [n (%)]			
Number	68	70	138
<28	24 (35.3)	17 (24.3)	41 (29.7)
≥28	44 (64.7)	53 (75.7)	97 (70.3)
Baseline HSS7 score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	15.0 (4.8)	15.8 (3.8)	15.4 (4.3)
Median	15.5	16.0	16.0
Q1 ; Q3	10.5 ; 19.5	14.0 ; 19.0	12.0 ; 19.0
Min ; Max	2 ; 21	8 ; 21	2 ; 21
Presence of angioedema at baseline[a] [n (%)]			
Number	68	70	138
Yes	34 (50.0)	28 (40.0)	62 (44.9)
No	34 (50.0)	42 (60.0)	76 (55.1)
Baseline AAS7 score for participants with angioedema[a]			
Number	34	28	62
Mean (SD)	35.3 (27.4)	32.1 (23.2)	33.9 (25.4)
Median	28.0	33.5	31.5
Q1 ; Q3	14.0 ; 53.0	9.5 ; 48.0	13.0 ; 48.0
Min ; Max	4 ; 95	4 ; 92	4 ; 95
Baseline UCT score			
Number	68	69	137
Mean (SD)	3.6 (2.3)	3.8 (2.3)	3.7 (2.3)
Median	3.5	4.0	4.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 5.0	2.0 ; 5.0	2.0 ; 5.0
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 10	0 ; 10
Baseline DLQI score[b]			
Number	67	66	133
Mean (SD)	15.3 (6.7)	13.5 (5.9)	14.4 (6.4)
Median	16.0	13.0	14.0
Q1 ; Q3	10.0 ; 20.0	10.0 ; 18.0	10.0 ; 20.0
Min ; Max	2 ; 28	2 ; 27	2 ; 28
Baseline CU-Q2oL score			
Number	68	69	137
Mean (SD)	46.7 (20.3)	41.0 (17.3)	43.9 (19.0)
Median	45.7	38.0	41.3
Q1 ; Q3	31.0 ; 60.9	27.2 ; 52.2	29.3 ; 57.6
Min ; Max	11 ; 84	12 ; 85	11 ; 85

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Baseline PGIS score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	3.5 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)
Median	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4
Baseline Total IgE (IU/mL)			
Number	65	66	131
Mean (SD)	442.3 (1851.8)	636.8 (2886.3)	540.3 (2421.4)
Median	96.5	109.4	101.0
Q1 ; Q3	27.9 ; 221.0	49.2 ; 381.0	38.9 ; 274.0
Min ; Max	1 ; 14827	5 ; 23388	1 ; 23388
Baseline Total IgE (IU/mL) [n (%)]			
Number	65	66	131
<100	34 (52.3)	31 (47.0)	65 (49.6)
≥100	31 (47.7)	35 (53.0)	66 (50.4)
Baseline H1-antihistamines [n (%)]			
Number	68	70	138
standard dose	41 (60.3)	31 (44.3)	72 (52.2)
2-3-fold standard dose	16 (23.5)	27 (38.6)	43 (31.2)
4-fold standard dose	11 (16.2)	12 (17.1)	23 (16.7)

ISS7: itch-severity score over 7 days (0-21); UAS7: urticaria activity score over 7 days (0-42); HSS7: hives-severity score over 7 days (0-21); AAS7: angioedema activity score over 7 days (0-105); UCT: urticaria control test (0-16); DLQI/CDLQI: Dermatology Quality of Life/Children's Dermatology Quality of Life (0-30); PGIS: Patient Global Impression of Severity (1-4); CU-Q2oL: chronic urticaria quality of life questionnaire (0-100)

a Participants with an AAS7 baseline score > 0

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/dem_disease_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_intext_r_t_i.rtf (04MAR2022 7:53)

2.1.1.2.2.2 治療歴

全被験者は CSU 治療のための抗ヒスタミン薬の治療歴を有していた。EFC16461 Study A の選択基準に一致し、組入れ前にオマリズマブの投与を受けていた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.1]）。被験者の大半（63.0%）はスクリーニングの 1 か月以内に CSU 以外の理由で前治療薬を使用していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.3]、[16.2.4.3.4]）。CSU 以外のための前治療薬で最も頻繁に使用されていたのはレボチロキシンナトリウム（13 名［9.4%］）であり、さらに 2 名の被験者（1.4%）はレボチロキシンを使用していた。これら 15 名のうち、6 名の被験者は甲状腺疾患の既往歴とレボチロキシン又はレボチロキシンナトリウムによる前治療歴の両方を有していた。

2.1.1.2.3 治験薬への曝露

治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）への累積曝露はデュピルマブ群（30.9 人年）の方がプラセボ群（26.2 人年）より長かった。曝露期間の中央値は両投与群ともに 169.0 日であった。両投与群の被験者の大半は治験薬投与期間の全 24 週間にわたって治験薬投与を受け、デュピルマブ群の 84.3%及びプラセボ群の 72.1%は試験デザイン上の最大注射回数である 13 回（初回用量投与時の 2 回の注射を含む）の治験薬の注射を受けた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 12]）。

治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）投与の遵守率の平均値は両投与群ともに高かった（99%超）。デュピルマブ群の被験者 1 名は、治験実施計画書で規定したものよりも短い 11 日未満の投与間隔でデュピルマブの投与を受け、過量投与と判断された。この被験者で過量投与と関連した症状は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 13]）。

2.1.2 有効性の結果

ITT 集団（治験実施計画書で事前に規定された有効性の主たる解析対象集団）における有効性の重要な結果を表 6 に要約した。多重性を調整するため階層的検定手順を用いて、主要有効性評価項目、重要な副次有効性評価項目及びその他の有効性評価項目について統計的検定を行った。

EFC16461 Study A の有効性の結果、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者の徴候、症状及び疾患活動性の改善において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与のプラセボ投与に対する優越性が示された。

統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善は多重性を調整した主要評価項目及び大部分の副次評価項目で認められ、Week 24 におけるそう痒（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）でいずれも $p < 0.001$、Week 12 における ISS7 及び UAS7 でそれぞれ $p = 0.0377$ 及び $p = 0.0223$ であった（表 6）。

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。図 3 は ISS7 スコア、図 7 は UAS7 スコア、図 9 は HSS7 スコアについて、それぞれベースラインからの変化量の平均値を Week 24 までプロットしたものである（ITT 集団）。

階層的検定手順は 10 番目の評価項目（Week 12 で ISS7 スコアの MID［5 点以上減少］を達成した被験者の割合）で終了したが、11 番目以降の評価項目のうち Week 12 及び Week 24 における UCT、並びに Week 12 における HSS7 では名目上の顕著な差が示された。

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 症状が完全寛解した（UAS7 スコアが 0）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顕著に高かった（2.1.2.2.4.2 項）。さらに、CSU の症状が良好にコントロールされた（UAS7 スコアが 6 以下）被験者の割合も、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（2.1.2.2.4.1 項）。

プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では UCT で測定される総合的な疾患コントロールの名目上の改善が Week 12 及び Week 24 で認められ、このことは疾患症状の改善と一致していた（2.1.2.4.1 項）。

EFC16461 Study A の ITT 集団における主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の結果を表 6 に示した。

個々の思春期及び児童の被験者の結果は 2.1.2.8 項（表 15）に示した。

表 6 - Summary of the primary and secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population – EFC16461 Study A

Parameter	Placebo[a] (N=68)	Dupilumab[a] (N=70)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Primary endpoint				
Change from baseline in ISS7 at Week 24	-6.01 (0.94)	-10.24 (0.91)	-4.23 (-6.63, -1.84)	**0.0005**
Secondary endpoints				
Change from baseline in UAS7 at Week 24	-12.00 (1.81)	-20.53 (1.76)	-8.53 (-13.16, -3.90)	**0.0003**
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 24	16 (23.5)	32 (45.7)	2.848 (1.301, 6.234)	**0.0075**
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24	9 (13.2)	22 (31.4)	2.908 (1.173, 7.209)	**0.0199**
Change from baseline in HSS7 at Week 24	-5.90 (0.93)	-10.28 (0.91)	-4.38 (-6.78, -1.98)	**0.0003**
Change from baseline in ISS7 at Week 12	-6.01 (0.85)	-8.37 (0.84)	-2.37 (-4.60, -0.13)	**0.0377**
Change from baseline in UAS7 at Week 12	-11.79 (1.64)	-16.81 (1.62)	-5.02 (-9.32, -0.72)	**0.0223**
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 12	12 (17.6)	24 (34.3)	2.645 (1.154, 6.061)	**0.0215**
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 24	29 (42.6)	51 (72.9)	3.413 (1.596, 7.299)	**0.0014**
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 12	36 (52.9)	49 (70.0)	1.872 (0.893, 3.923)	0.0971
Change from baseline in HSS7 at Week 12	-5.69 (0.83)	-8.39 (0.83)	-2.70 (-4.90, -0.50)	0.0160
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12	6 (8.8)	11 (15.7)	1.970 (0.676, 5.743)	0.2152
Change from baseline in UCT at Week 24	4.88 (0.61)	7.71 (0.59)	2.84 (1.27, 4.40)	0.0004
Change from baseline in UCT at Week 12	4.62 (0.57)	6.48 (0.57)	1.86 (0.35, 3.36)	0.0155

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ISS7: itch-severity score over 7 days (0-21); UAS7: urticaria activity score over 7 days (0-42); HSS7: hives-severity score over 7 days (0-21); 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

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)

2.1.2.1 ISS7

2.1.2.1.1 主要解析 - Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量

そう痒の重症度は ISS（範囲：0［なし］～3［重症］）で測定される。ISS7 は 7 日間にわたって記録された各日の ISS の合計で、全体の範囲は 0～21、MID は 5.0 点である(64)。

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（表 7）。

ベースラインにおける ISS7 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 16.10 及び 15.74 であった。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）（表 7）。

表 7 - Change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

ISS7	**Placebo (N=68)**	**Dupilumab (N=70)**
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	15.74 (4.11)	16.10 (3.98)
Median	15.50	16.00
Q1 ; Q3	13.00 ; 20.00	14.00 ; 20.00
Min ; Max	8.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 24		
Number	58	66
Mean (SD)	10.19 (7.52)	5.83 (6.08)
Median	10.00	4.50
Q1 ; Q3	3.00 ; 17.00	0.00 ; 10.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	58 (46/12)	66 (60/6)
Mean (SD)	-5.62 (8.07)	-10.24 (7.03)
Median	-6.00	-11.00
Q1 ; Q3	-13.00 ; 0.50	-16.00 ; -5.00
Min ; Max	-21.0 ; 10.0	-21.0 ; 5.0
LS Mean (SE)[a]	-6.01 (0.94)	-10.24 (0.91)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-4.23 (-6.63, -1.84)
P-value vs. placebo[a]		0.0005

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_iss7_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:26)

2.1.2.1.2 主要有効性評価項目の感度分析及び補足的解析

欠測データの取扱いに関する様々な統計的手法を用いて、ISS7 の感度分析を実施した。これらの解析には 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、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 解析を含めた。これらの解析によって EFC16461 Study A の結果の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 5.1.2.1.2]）。

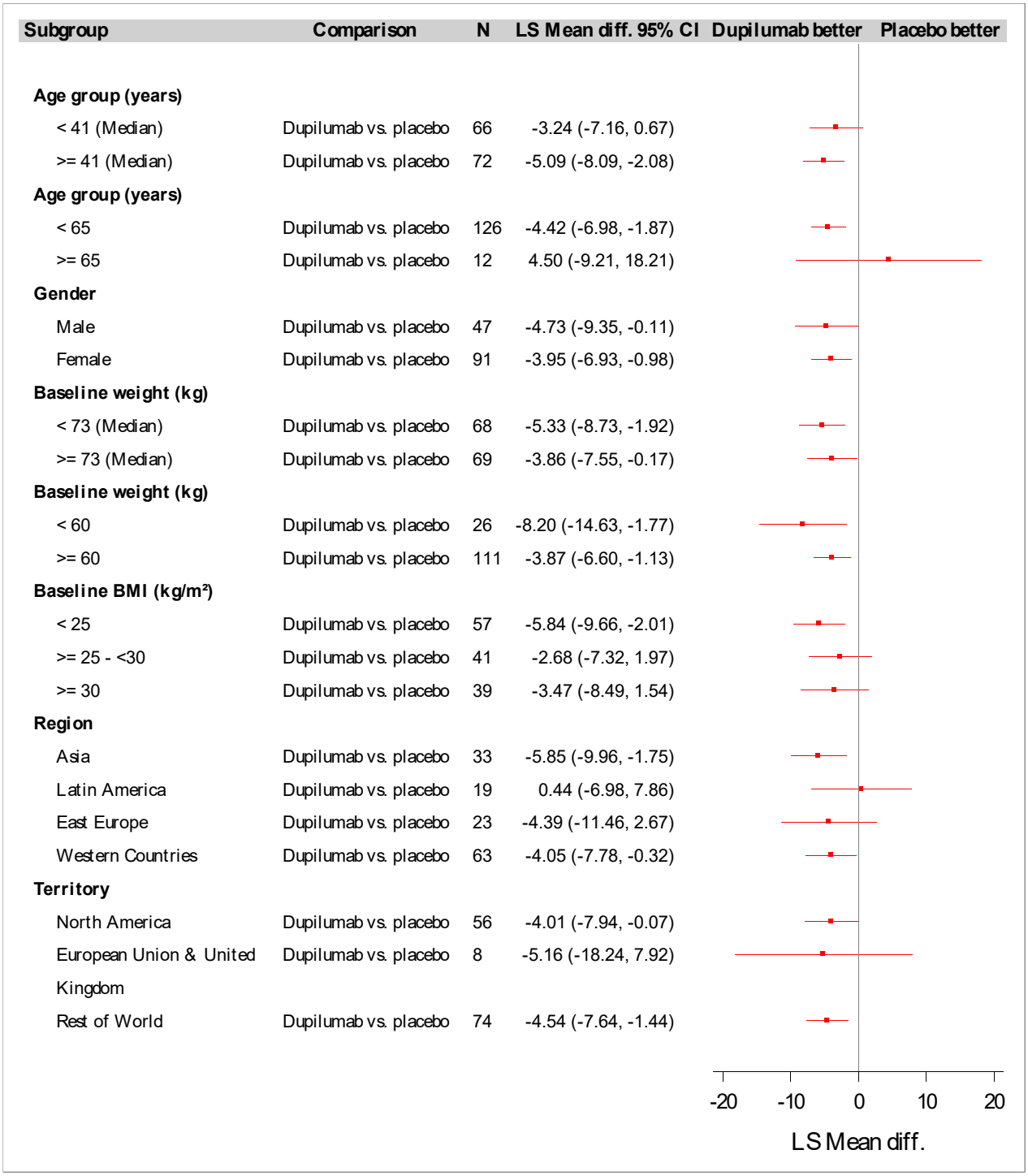
さらに、併用禁止薬又は救済治療薬を受けた後に収集された全てのデータを含めた as-observed 解析、並びに併用禁止薬又は救済治療薬を受けた後の最悪のスコアを用いた解析によっても、主要有効性評価項目の頑健性が支持され、主要解析の結果との一貫性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Section 5.1.2.1.2）。

2.1.2.1.3 部分集団間の結果の比較

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 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 に対するベネフィットに一貫した傾向が見られた。CI の幅が広かった 2 つの部分集団（65 歳以上［12 名］及びラテンアメリカ［19 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と比較して数値的に大きな治療効果が示された。65 歳以上及びラテンアメリカの 2 つの部分集団では、デュピルマブ群の反応は全 ITT 集団における有効性の結果と一致していたが、プラセボ群は全 ITT 集団よりも良い反応を示していた（図 1、図 2）。

ISS7 に関する個々の小児被験者の結果は 2.1.2.8 項（表 15）に示した。

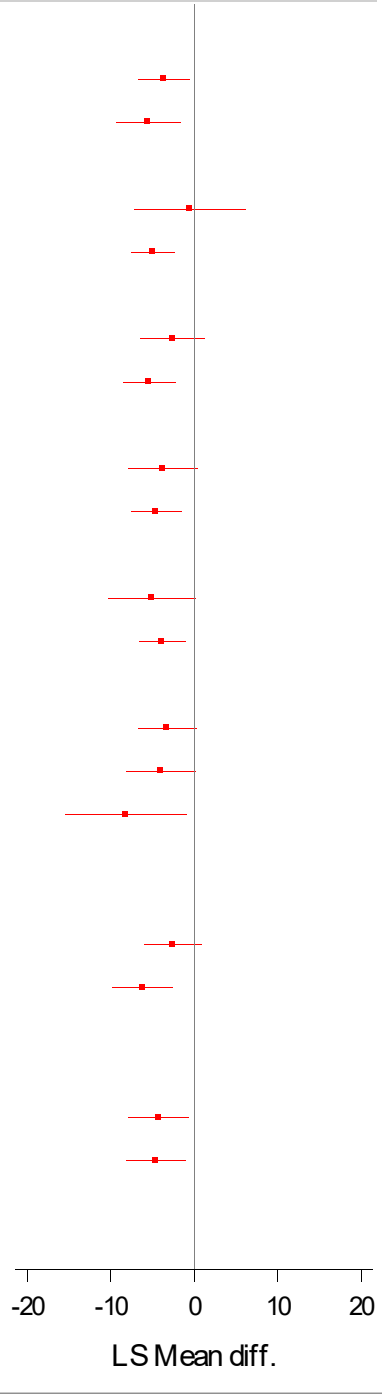
図 1 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study A



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_iss7_wk24_1_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:04)

図 2 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study A

Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Race			
White	Dupilumab vs. placebo	95	-3.65 (-6.75, -0.55)
All the Others	Dupilumab vs. placebo	41	-5.54 (-9.38, -1.70)
Ethnicity			
Hispanic	Dupilumab vs. placebo	25	-0.52 (-7.23, 6.19)
Non-Hispanic	Dupilumab vs. placebo	113	-4.95 (-7.54, -2.36)
Angioedema at baseline			
Yes	Dupilumab vs. placebo	62	-2.59 (-6.44, 1.26)
No	Dupilumab vs. placebo	76	-5.41 (-8.54, -2.27)
Baseline UAS7 score			
< 28	Dupilumab vs. placebo	41	-3.72 (-7.89, 0.45)
>= 28	Dupilumab vs. placebo	97	-4.55 (-7.57, -1.53)
Baseline ISS7 score			
< 13	Dupilumab vs. placebo	28	-5.05 (-10.29, 0.20)
>= 13	Dupilumab vs. placebo	110	-3.86 (-6.64, -1.08)
Duration of disease (years)			
< 2	Dupilumab vs. placebo	67	-3.22 (-6.72, 0.28)
2 - 10	Dupilumab vs. placebo	47	-4.00 (-8.18, 0.18)
> 10	Dupilumab vs. placebo	24	-8.14 (-15.45, -0.83)
Baseline H1-antihistamines dose			
Standard dose	Dupilumab vs. placebo	72	-2.55 (-6.01, 0.91)
2 to 4-fold standard dose	Dupilumab vs. placebo	66	-6.20 (-9.80, -2.60)
Baseline serum Total IgE (IU/mL)			
< 100	Dupilumab vs. placebo	65	-4.24 (-7.86, -0.62)
>= 100	Dupilumab vs. placebo	66	-4.63 (-8.22, -1.04)



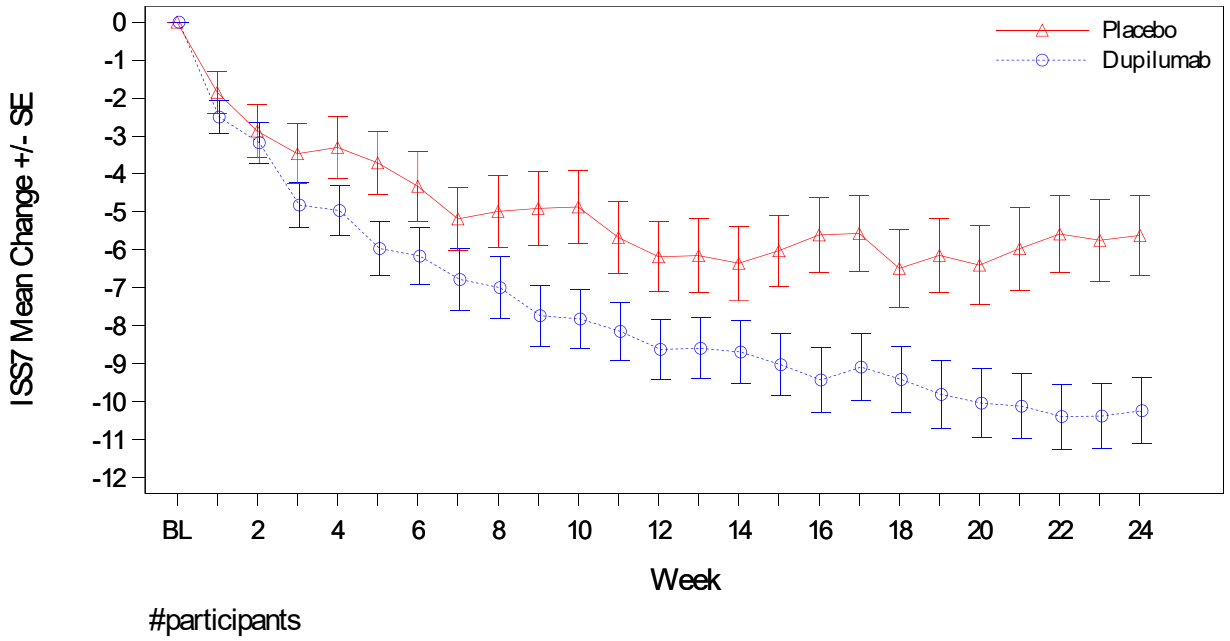
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_iss7_wk24_2_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:04)

2.1.2.1.4 主要有効性評価項目のその他の解析

2.1.2.1.4.1 そう痒の重症度に対する経時的効果

デュピルマブ投与による ISS7 の統計的に有意な改善は、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 ISS7 スコアのベースラインからの変化量でも認められ、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（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.10]）。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 3）。

図 3 - 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)

2.1.2.1.4.2 Week 24 及び Week 12 で ISS7 スコアの MID（5 点以上減少）を達成した被験者の割合

ISS7 スコア（範囲：0～21）では、ベースラインからの 5 点の変化量が MID と見なされている(64)(65)。したがって、EFC16461 Study A では治験薬投与後のベースラインからの 5 点以上の減少を ISS7 スコアの MID 反応とした。

Week 24 で ISS7 スコアの MID 反応を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも統計的に有意に高く（72.9%対 42.6%）、デュピルマブ群のプラセボ群に対するオッズ比は 3.413（95% CI：1.596, 7.299、p = 0.0014）であった（表 8）。

Week 12 で ISS7 スコアの MID 反応を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群 70.0%、プラセボ群 52.9%（プラセボ群に対するオッズ比：1.872［95% CI：0.893, 3.923］、名目上の p 値：p = 0.0971）であった（表 8）。

表 8 - Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 12 and Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

	Placebo (N=68)	**Dupilumab (N=70)**
Week 12		
ISS7 reduction from baseline of ≥5 points		
Responders	36 (52.9)	49 (70.0)
Non-responders	32 (47.1)	21 (30.0)
Imputed non-responders	15 (22.1)	7 (10.0)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		1.872 (0.893, 3.923)
P-value vs. placebo[b]		0.0971
Week 24		
ISS7 reduction from baseline of ≥5 points		
Responders	29 (42.6)	51 (72.9)
Non-responders	39 (57.4)	19 (27.1)
Imputed non-responders	22 (32.4)	10 (14.3)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		3.413 (1.596, 7.299)
P-value vs. placebo[b]		0.0014

CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ISS7: Hives Severity Score over 7 days; ITT: intent-to-treat; OR: Odds ratio; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days

a Derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by baseline disease severity (UAS7 <28, ≥28), presence of angioedema at baseline, and region.

Note: Participants who received selected prohibited medications and/or rescue medications before the given week were considered as non-responders, missing data were considered as non-responders.

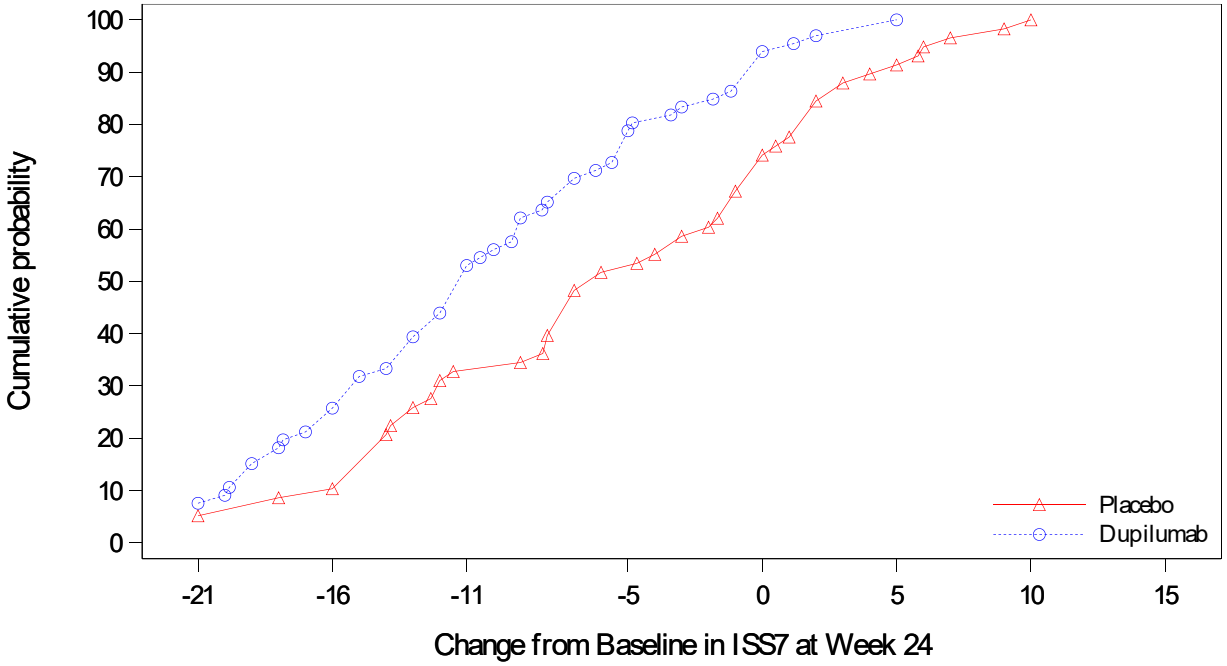
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_iss7_chg5_wk12_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:53)
and PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_iss7_chg5_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:52)

2.1.2.1.5 累積確率関数の事後解析

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 4 には、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(64)(65)。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 の特定の使用状況で定義されており（1.2.4.6 項）、EFC16461 Study A での ISS7 に関する被験者内 CMT の推定値は 5.30～11.00 点の改善であった（3.5 項、Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

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 4）。

図 4 - 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)

2.1.2.1.6 そう痒に対する効果に関する結論

ベースラインにおいて、被験者の ISS7 スコアの中央値は 16（範囲：8～21）であり、被験者の 79.7%は ISS7 スコアの平均値が 13 以上であった。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において、デュピルマブ群でプラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のあるそう痒の重症度の減少が示され（p = 0.0005）、デュピルマブのプラセボに対する優越性が検証された。Week 24 で ISS7 スコアの MID を達成した被験者の割合において、デュピルマブ群はプラセボ群の約 2 倍の改善を示した。さらに、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して、Week 12 で ISS7 の統計的に有意な改善を示した（p = 0.0377）。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。デュピルマブ群はプラセボ群よりも ISS7 スコアの改善反応（5 点以上減少）を達成した被験者の割合が顕著に高く、その治療効果は大部分の部分集団間で一貫した傾向を示した。

2.1.2.2 UAS7

2.1.2.2.1 Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量

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(64)。

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。

ベースラインにおける UAS7 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 31.86 及び 30.76 であり、このことはベースラインで被験者の大部分が重症の蕁麻疹活動性を有していたことを示唆していた。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）（表 9）。

さらに、デュピルマブ群では UAS7 スコアの平均値（SD）がベースラインで 31.86（7.18）から Week 24 で 11.54（12.22）へ減少し、蕁麻疹の重症度カテゴリーは重症の蕁麻疹活動性から軽症の蕁麻疹活動性へ改善した。対照的に、プラセボ群では UAS7 スコアの平均値（SD）がベースラインで 30.76（8.19）から Week 24 で 19.75（14.58）へ減少し、蕁麻疹の重症度カテゴリーの変化は重症の蕁麻疹活動性から中等症の蕁麻疹活動性への改善に限定された。

蕁麻疹活動性の重症度においてカテゴリーの改善が認められた被験者の割合に関する事後解析の結果は 2.1.2.2.5 項に示した。

表 9 - Change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

UAS7	**Placebo (N=68)**	**Dupilumab (N=70)**
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	30.76 (8.19)	31.86 (7.18)
Median	31.00	32.50
Q1 ; Q3	24.00 ; 37.50	28.00 ; 37.00
Min ; Max	16.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 24		
Number	58	66
Mean (SD)	19.75 (14.58)	11.54 (12.22)
Median	20.00	9.90
Q1 ; Q3	5.83 ; 35.00	0.00 ; 19.60
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0

UAS7	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	58 (46/12)	66 (60/6)
Mean (SD)	-10.93 (15.06)	-20.25 (13.29)
Median	-10.00	-20.50
Q1 ; Q3	-23.00 ; 1.00	-30.00 ; -10.00
Min ; Max	-42.0 ; 21.0	-42.0 ; 12.3
LS Mean (SE)[a]	-12.00 (1.81)	-20.53 (1.76)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-8.53 (-13.16, -3.90)
P-value vs. placebo[a]		0.0003

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_uas7_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:27)

2.1.2.2.2 UAS7 の感度分析及び補足的解析

欠測データの取扱いに関する様々な統計的手法を用いて、UAS7 の感度分析を実施した。これらの解析には 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、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 解析を含めた。これらの解析によって EFC16461 Study A の結果の頑健性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 5.1.2.2.2]）。

さらに、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、並びに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によっても、この有効性評価項目の頑健性が支持された（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Section 5.1.2.2.2）。

2.1.2.2.3 部分集団間の結果の比較

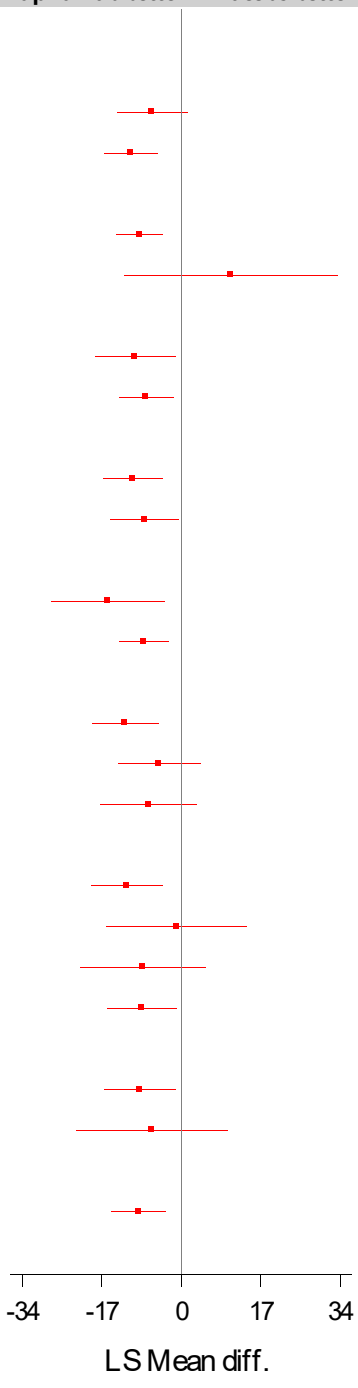
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団解析の結果、UAS7 において投与群と部分集団の間に統計的に有意な交互作用は認められず、大部分の部分集団（ベースラインの血管性浮腫の有無、ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコア、罹病期間、ベースラインの抗ヒスタミン薬の用量及びベースラインの血清中総 IgE）にわたって、デュピルマブ治療の UAS7 に対するベネフィットに一貫した傾向が見られた。CI の幅が広かった 1 つの部分集団（65 歳以上［12 名］）を除くほとんどの部分集団では、Week 24 における UAS7 スコアの減少に関して、デュピルマブのプラセボと比較して数値的に大きな治療効果が示された。65 歳以上の部分集団では、デュピルマブ群の反

応は全 ITT 集団における有効性の結果と一致していたが、プラセボ群は全 ITT 集団よりも良い反応を示していた（図 5、図 6）。

UAS7 に関する個々の小児被験者の結果は 2.1.2.8 項（表 15）に示した。

図 5 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study A

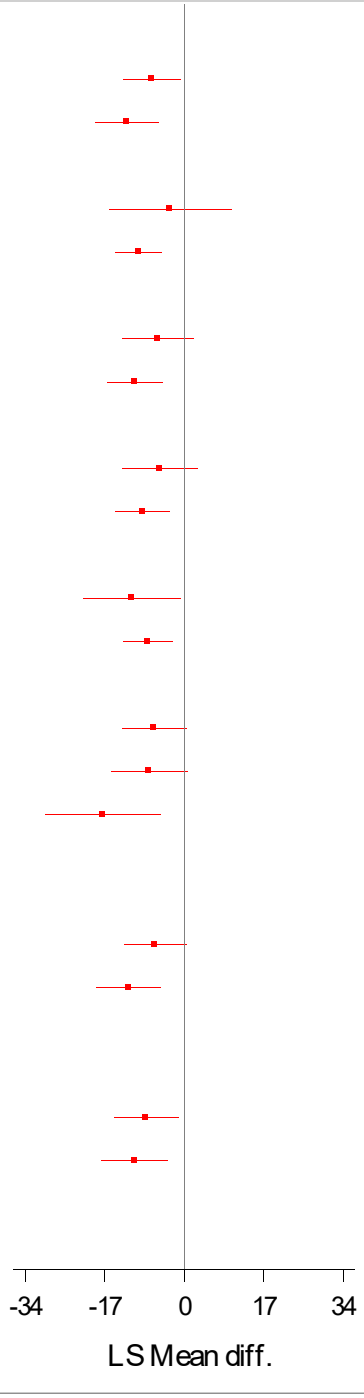
Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Age group (years)			
< 41 (Median)	Dupilumab vs. placebo	66	-6.25 (-13.74, 1.24)
>= 41 (Median)	Dupilumab vs. placebo	72	-10.80 (-16.55, -5.05)
Age group (years)			
< 65	Dupilumab vs. placebo	126	-8.87 (-13.80, -3.93)
>= 65	Dupilumab vs. placebo	12	10.67 (-12.19, 33.52)
Gender			
Male	Dupilumab vs. placebo	47	-9.83 (-18.42, -1.23)
Female	Dupilumab vs. placebo	91	-7.48 (-13.34, -1.61)
Baseline weight (kg)			
< 73 (Median)	Dupilumab vs. placebo	68	-10.41 (-16.73, -4.09)
>= 73 (Median)	Dupilumab vs. placebo	69	-7.86 (-15.20, -0.53)
Baseline weight (kg)			
< 60	Dupilumab vs. placebo	26	-15.73 (-27.90, -3.56)
>= 60	Dupilumab vs. placebo	111	-7.95 (-13.23, -2.68)
Baseline BMI (kg/m²)			
< 25	Dupilumab vs. placebo	57	-12.02 (-19.08, -4.96)
>= 25 - <30	Dupilumab vs. placebo	41	-4.70 (-13.52, 4.13)
>= 30	Dupilumab vs. placebo	39	-6.98 (-17.29, 3.33)
Region			
Asia	Dupilumab vs. placebo	33	-11.53 (-19.17, -3.89)
Latin America	Dupilumab vs. placebo	19	-1.03 (-16.05, 13.99)
East Europe	Dupilumab vs. placebo	23	-8.12 (-21.55, 5.31)
Western Countries	Dupilumab vs. placebo	63	-8.35 (-15.75, -0.95)
Territory			
North America	Dupilumab vs. placebo	56	-8.83 (-16.49, -1.16)
European Union & United Kingdom	Dupilumab vs. placebo	8	-6.19 (-22.37, 9.98)
Rest of World	Dupilumab vs. placebo	74	-9.13 (-14.95, -3.31)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uas7_wk24_1_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:04)

図 6 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study A

Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Race			
White	Dupilumab vs. placebo	95	-6.88 (-13.02, -0.75)
All the Others	Dupilumab vs. placebo	41	-12.25 (-19.01, -5.49)
Ethnicity			
Hispanic	Dupilumab vs. placebo	25	-3.03 (-16.12, 10.06)
Non-Hispanic	Dupilumab vs. placebo	113	-9.74 (-14.74, -4.73)
Angioedema at baseline			
Yes	Dupilumab vs. placebo	62	-5.59 (-13.23, 2.04)
No	Dupilumab vs. placebo	76	-10.53 (-16.49, -4.57)
Baseline UAS7 score			
< 28	Dupilumab vs. placebo	41	-5.17 (-13.21, 2.87)
>= 28	Dupilumab vs. placebo	97	-8.92 (-14.77, -3.08)
Baseline ISS7 score			
< 13	Dupilumab vs. placebo	28	-11.13 (-21.60, -0.65)
>= 13	Dupilumab vs. placebo	110	-7.84 (-13.09, -2.60)
Duration of disease (years)			
< 2	Dupilumab vs. placebo	67	-6.44 (-13.39, 0.50)
2 - 10	Dupilumab vs. placebo	47	-7.55 (-15.76, 0.67)
> 10	Dupilumab vs. placebo	24	-17.46 (-29.78, -5.14)
Baseline H1-antihistamines dose			
Standard dose	Dupilumab vs. placebo	72	-6.20 (-12.86, 0.46)
2 to 4-fold standard dose	Dupilumab vs. placebo	66	-11.89 (-18.75, -5.04)
Baseline serum Total IgE (IU/mL)			
< 100	Dupilumab vs. placebo	65	-8.17 (-15.04, -1.29)
>= 100	Dupilumab vs. placebo	66	-10.63 (-17.72, -3.54)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uas7_wk24_2_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:04)

2.1.2.2.4 UAS7 に関するその他の解析

2.1.2.2.4.1 Week 24 及び Week 12 における UAS7 スコアが 6 以下であった被験者の割合

UAS7 スコア（範囲：0～42）を用いた蕁麻疹コントロールの評価において、UAS7 スコアが 6 以下をコントロール良好の蕁麻疹と定義する（CSU 症状の完全寛解を意味する UAS7 スコアが 0 を含む）(66)。

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%（オッズ比：2.848、95% CI：1.301, 6.234、p = 0.0075）、Week 12 では 34.3%対 17.6%（オッズ比：2.645、95% CI：1.154, 6.061、p = 0.0215）であった（表 10）。

表 10 - Proportion of participants with UAS7 <=6 at Week 12 and Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

	Placebo (N=68)	**Dupilumab (N=70)**
Week 12		
UAS7 ≤6		
Responders	12 (17.6)	24 (34.3)
Non-responders	56 (82.4)	46 (65.7)
Imputed non-responders	15 (22.1)	7 (10.0)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		2.645 (1.154, 6.061)
P-value vs. placebo[b]		0.0215
Week 24		
UAS7 ≤6		
Responders	16 (23.5)	32 (45.7)
Non-responders	52 (76.5)	38 (54.3)
Imputed non-responders	22 (32.4)	10 (14.3)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		2.848 (1.301, 6.234)
P-value vs. placebo[b]		0.0075

CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: intent-to-treat; OR: Odds ratio; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days

a Derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by baseline disease severity (UAS7 <28, ≥28), presence of angioedema at baseline, and region.

Note: Participants who received selected prohibited medications and/or rescue medications before the given week were considered as non-responders, missing data were considered as non-responders.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_uas7_le6_wk12_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:53)
and PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_uas7_le6_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:53)

2.1.2.2.4.2 Week 24 及び Week 12 における UAS7 スコアが 0 であった被験者の割合

CSU 患者において、UAS7 スコアが 0 であることはそう痒及び膨疹がなく CSU 症状が完全寛解していることを示唆している。

Week 24 で UAS7 スコアが 0 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群と比較して顕著に高かった（31.4%対 13.2%、オッズ比：2.908、95% CI：1.173, 7.209、p = 0.0199）（表 11）。Week 12 で UAS7 スコアが 0 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群より数値的に高かったが（15.7%対 8.8%）、統計的に有意ではなかった（名目上の p 値：p = 0.2152）（表 11）。

表 11 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12 and Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

	Placebo (N=68)	**Dupilumab (N=70)**
Week 12		
UAS7 = 0		
Responders	6 (8.8)	11 (15.7)
Non-responders	62 (91.2)	59 (84.3)
Imputed non-responders	15 (22.1)	7 (10.0)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		1.970 (0.676, 5.743)
P-value vs. placebo[b]		0.2152
Week 24		
UAS7 = 0		
Responders	9 (13.2)	22 (31.4)
Non-responders	59 (86.8)	48 (68.6)
Imputed non-responders	22 (32.4)	10 (14.3)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		2.908 (1.173, 7.209)
P-value vs. placebo[b]		0.0199

CI: confidence interval; CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ITT: intent-to-treat; OR: Odds ratio; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days

a Derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by baseline disease severity (UAS7 < 28, ≥ 28), presence of angioedema at baseline, and region.

Note: Participants who received selected prohibited medications and/or rescue medications before the given week were considered as non-responders, missing data were considered as non-responders.

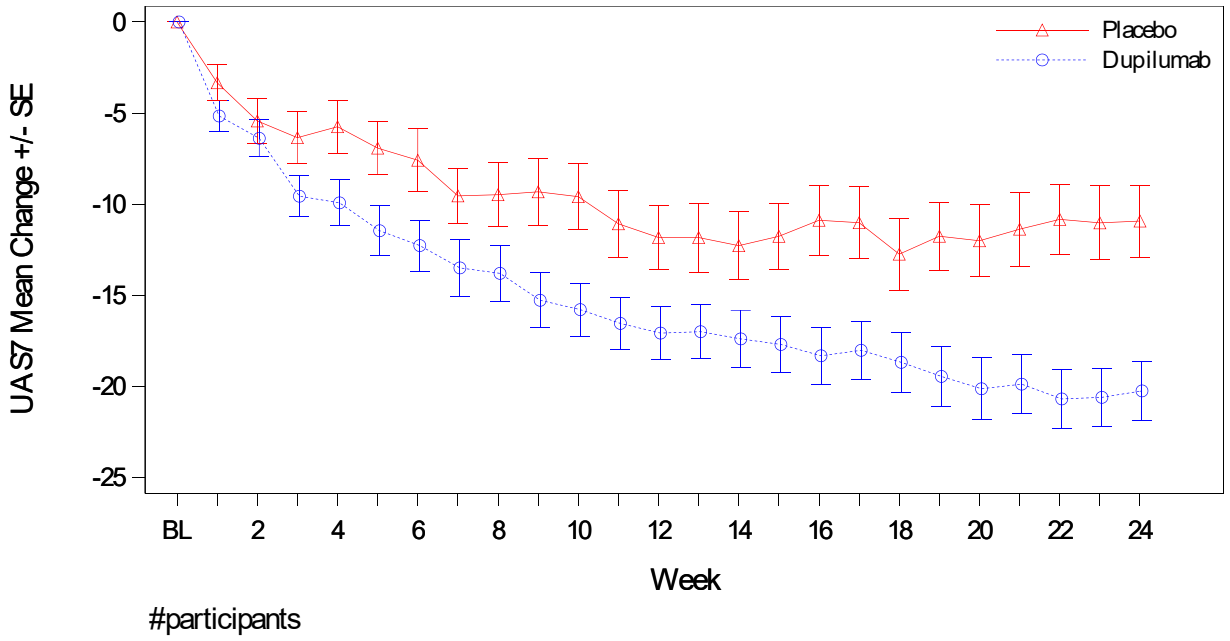
Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_uas7_eq0_wk12_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:53)
and PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_uas7_eq0_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:53)

2.1.2.2.4.3 蕁麻疹活動性に対する経時的効果

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]）。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 7）。

図 7 - 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)

2.1.2.2.5 蕁麻疹の活動性・重症度におけるベースラインからのカテゴリー別改善に関する事後解析

ベースラインで被験者の大半（全体の 70.3%：デュピルマブ群の 75.7%、プラセボ群の 64.7%）は重症の蕁麻疹活動性（UAS7 スコア：28～42）を有しており、その他の被験者（全体の 29.7%：デュピルマブ群の 24.3%、プラセボ群の 35.3%）は中等症の蕁麻疹活動性（UAS7 スコア：16～27）を有していた（表 5）。これらの結果は 2.1.2.2.4.1 項及び 2.1.2.2.4.2 項に示した UAS7 の responder 解析（UAS7 スコアが 6 以下及び UAS7 スコアが 0）の結果を支持するものである。

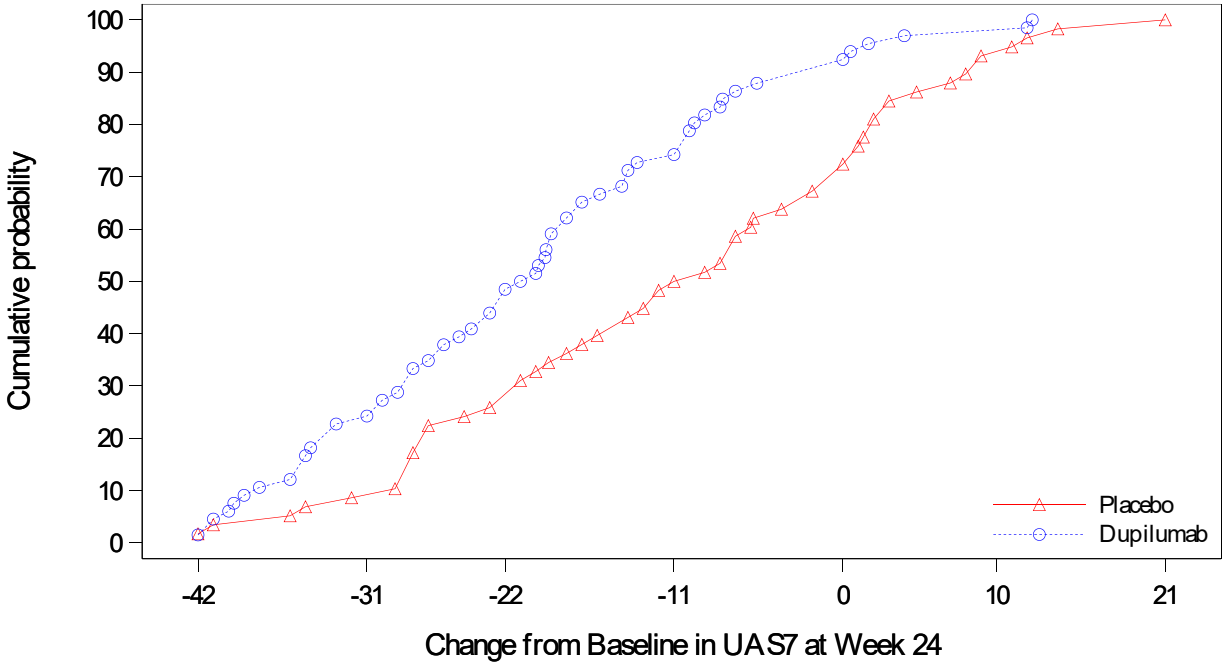
デュピルマブ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者のほとんど（83.7%［41/49 名］）で Week 24 に蕁麻疹活動性の低下が認められ、34.7%の被験者で UAS7 スコアが 0 で定義される症状の完全寛解が認められた。対照的に、プラセボ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者の 54.1%（20/37 名）で Week 24 に蕁麻疹活動性の低下が認められたが、完全寛解を達成したのは 16.2%のみであった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Table 23]）。

2.1.2.2.6 累積確率関数の事後解析

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 8 には、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(64)。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 の特定の使用状況で定義されており（1.2.4.6 項）、EFC16461 Study A での UAS7 に関する被験者内 CMT の推定値は 10.72～21.75 点の改善であった（3.5 項、Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

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 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 8）。

図 8 - 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)

2.1.2.2.7 蕁麻疹の疾患活動性に対する効果に関する結論

要約すると、Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量で測定される CSU の総合的な疾患活動性について、ITT 集団及び異なる部分集団にわたって、デュピルマブによる統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。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。さらに、デュピルマブ群はプラセボ群よりも Week 24 で CSU 症状の完全寛解（UAS7 スコアが 0）に至った被験者の割合が顕著に高く、また、Week 24 及び Week 12 で CSU 症状の良好なコントロール（UAS7 スコアが 6 以下）に至った被験者の割合も高かった。Week 24 における UAS7 の改善には、その構成要素である ISS7（プラセボ群との調整平均の差−4.23、95% CI：−6.63, −1.84）及び HSS7（プラセボ群との調整平均の差：−4.38、95% CI：−6.78, −1.98）のどちらも同様に寄与していた（表 6）。

2.1.2.3 HSS7

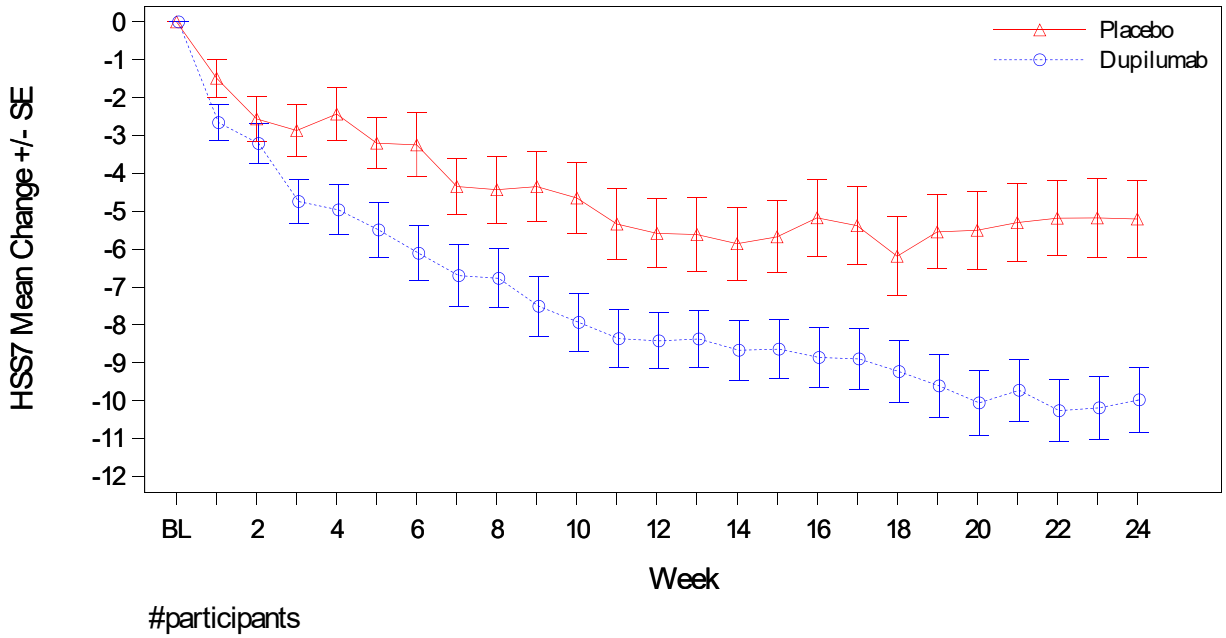
2.1.2.3.1 Week 24 及び Week 12 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量

HSS7 は 1 日の膨疹の重症度スコア（HSS：0［膨疹なし］～3［50 個超の膨疹］）を 7 日間分合計したものであり、その範囲は 0～21 となる。分布及びアンカーに基づく方法により、HSS7 の MID の上限は 5.5 点と報告されている(64)。

ITT 集団において、デュピルマブはプラセボと比較して、Week 24 で膨疹数を顕著に減少させた。

ベースラインの HSS7 スコアの平均値はデュピルマブ群 15.75、プラセボ群 15.03 であった。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−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]）。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（プラセボ群との調整平均の差：−2.70、95% CI：−4.90, −0.50、名目上の p 値：p = 0.0160）（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）。

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



#participants

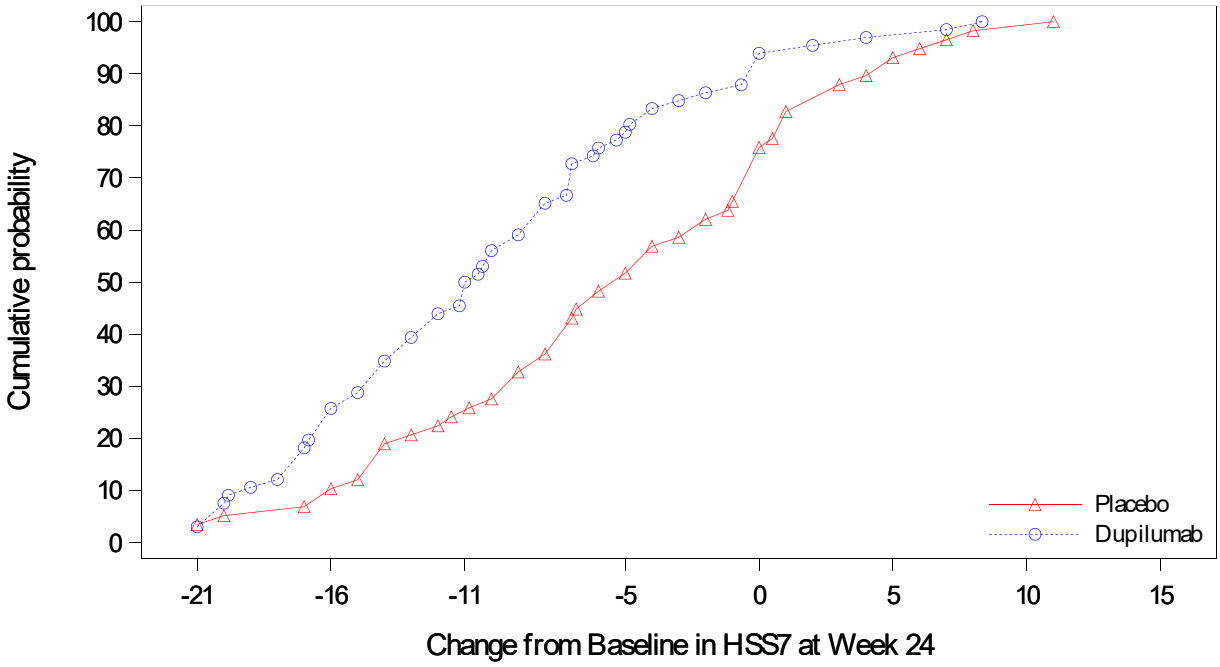
Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66

2.1.2.3.2 累積確率関数の事後解析

HSS7 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、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 10 には、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(64)。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 の特定の使用状況で定義されており（1.2.4.6 項）、EFC16461 Study A での HSS7 に関する被験者内 CMT の推定値は 5.23～10.80 点の改善であった（3.5 項、Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

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 10）。

図 10 - 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)

2.1.2.4 UCT

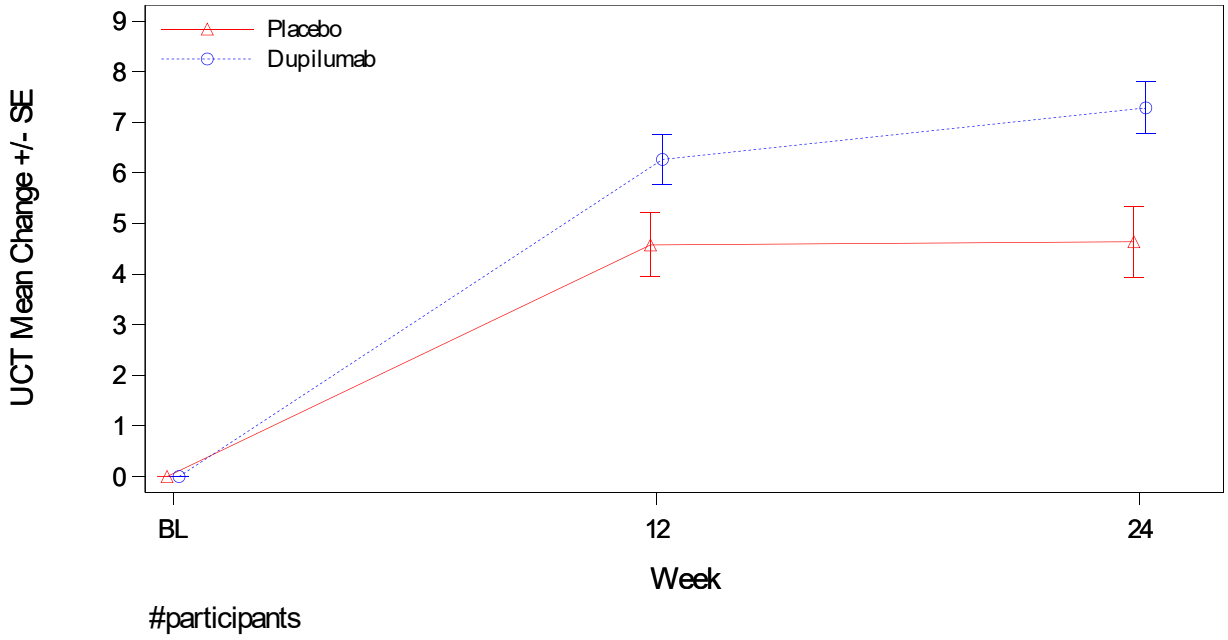
2.1.2.4.1 Week 24 及び Week 12 における UCT スコアのベースラインからの変化量

UCT は、4 つの要素（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 への影響並びに全般的な蕁麻疹コントロールの状態）に基づき、0～16 の範囲のスコア（スコアが高いほど良好な疾患コントロールを表す）で蕁麻疹コントロールを評価する方法である(56)。12 以上の UCT スコアは蕁麻疹の疾患状態が良好にコントロールされていることを表す。

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 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 11）。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 11 - 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)

2.1.2.5 AAS7

血管性浮腫の活動性はバリデートされた PRO 評価法である AAS（範囲：0～15）で測定される(57)。AAS7 スコアは 1 日の AAS を 7 日間分合計したものであり、その範囲は 0～105 となる。

ベースラインで活動性の血管性浮腫（AAS7 スコアが 0 超）を有していた被験者は、デュピルマブ群では 28 名（40%）及びプラセボ群では 34 名（50%）のみであり、AAS7 スコアの平均値はそれぞれ 32.14 及び 35.29 であった。Week 24 における AAS7 スコアの変化量（調整平均）は、デュピルマ

ブ群−22.51、プラセボ群−23.13 であり、両投与群間に差は見られなかった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.6.1]）。

2.1.2.6 救済治療薬の使用

2.1.2.6.1 救済治療としての抗ヒスタミン薬の使用

試験への組入れ時点で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。

全被験者はベースラインで CSU 治療のために抗ヒスタミン薬を使用しており、被験者の 52.2%は標準用量、47.8%は標準用量の 2〜4 倍で抗ヒスタミン薬を使用していた。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]）。

2.1.2.6.2 ステロイド薬の使用

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]）。

2.1.2.7 デュピルマブによる QoL の改善

2.1.2.7.1 DLQI

皮膚疾患に特化した HRQoL は 16 歳以上の患者用の DLQI（範囲：0〜30）を用いて測定した。DLQI はスコアが高いほど QoL が悪いことを示唆する。CSU 患者における文献で報告されている DLQI の MID は 2.24〜3.21 点である(67)。

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 であった。Week 24 における DLQI で測定した皮膚疾患に特化した HRQoL について、デュピルマブ群はプラセボ群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）（表 12）。

表 12 - Change from baseline in DLQI at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

DLQI	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	67	66
Mean (SD)	15.31 (6.72)	13.48 (5.89)
Median	16.00	13.00
Q1 ; Q3	10.00 ; 20.00	10.00 ; 18.00
Min ; Max	2.0 ; 28.0	2.0 ; 27.0
Week 24		
Number	61	64
Mean (SD)	7.61 (7.63)	3.80 (5.11)
Median	5.00	2.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 13.00	0.50 ; 5.00
Min ; Max	0.0 ; 24.0	0.0 ; 18.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	61 (49/12)	64 (60/4)
Mean (SD)	-7.56 (8.13)	-9.50 (5.92)
Median	-7.00	-9.00
Q1 ; Q3	-13.00 ; 0.00	-13.00 ; -6.00
Min ; Max	-27.0 ; 4.0	-23.0 ; 4.0
LS Mean (SE)[a]	-7.61 (0.77)	-10.77 (0.78)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-3.16 (-5.22, -1.10)
P-value vs. placebo[a]		0.0026

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation; DLQI: Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Excludes 3 adolescents/children who completed the CDLQI, 1 adult who incorrectly completed the CDLQI, and 1 child who incorrectly completed the DLQI.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_dlqi_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:29)

2.1.2.7.2 CU-Q2oL

慢性蕁麻疹患者を対象とした疾患に特化した QoL は CU-Q2oL（範囲：0～100）で測定した。CU-Q2oL はスコアが低いほど QoL が良いことを示す。文献で報告されている CU-Q2oL の MID は 3（軽度の改善）～19（大幅な改善）点である(68)。

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 であった。Week 24 における CU-Q2oL について、デュピルマブ群はプラセボ群よりも大きな改

善を示した（プラセボ群との調整平均の差：−8.58、95% CI：−14.56, −2.61、名目上の p 値：p = 0.0049）（表 13）。

表 13 - Change from baseline in CU-Q2oL at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

CU-Q2oL	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	69
Mean (SD)	46.74 (20.31)	41.01 (17.33)
Median	45.65	38.04
Q1 ; Q3	30.98 ; 60.87	27.17 ; 52.17
Min ; Max	10.9 ; 83.7	12.0 ; 84.8
Week 24		
Number	61	67
Mean (SD)	25.18 (22.00)	14.42 (15.00)
Median	18.48	10.87
Q1 ; Q3	7.61 ; 35.87	2.17 ; 21.74
Min ; Max	0.0 ; 82.6	0.0 ; 78.3
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	61 (49/12)	67 (62/5)
Mean (SD)	-21.54 (22.62)	-26.05 (18.88)
Median	-13.04	-23.91
Q1 ; Q3	-40.22 ; -3.26	-36.96 ; -10.87
Min ; Max	-78.3 ; 12.0	-79.3 ; 10.9
LS Mean (SE)[a]	-21.03 (2.30)	-29.61 (2.24)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-8.58 (-14.56, -2.61)
P-value vs. placebo[a]		0.0049

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_cuq2ol_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:30)

2.1.2.7.3 PGIC 及び PGIS

PGIC は、治験薬投与前と比較して、治験薬投与後における CSU の状態の変化を被験者が自己評価する質問票である。PGIC のスケールは、0 = 「非常に改善」、1 = 「かなり改善」、2 = 「少し改善」、3 = 「変化なし」、4 = 「少し悪化」、5 = 「かなり悪化」、6 = 「非常に悪化」である。PGIS は、疾患重症度を被験者が自己評価する質問票である（スケールは 1 = 「なし」、2 = 「軽度」、3 = 「中等度」、4 = 「重度」）。

ベースラインの PGIS 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 3.44 及び 3.46 であった。Week 24 における PGIC 及び PGIS において、デュピルマブ群はプラセボ群よりも大きな改善を示した（PGIC：プラセボ群との調整平均の差：−0.71、95% CI：−1.23, −0.20、名目上の p 値：p = 0.0069；PGIS：プラセボ群との調整平均の差：−0.49、95% CI：−0.83, −0.15、名目上の p 値：p = 0.0044）（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.9.1]、[16.2.6.1.10.1]）。PGIC 及び PGIS ともに、Week 12 の早期においても同様の傾向が見られた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.9.2]、[16.2.6.1.10.2]）。

2.1.2.7.4 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。

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）（表 14）。

表 14 - Change from baseline in VAS for EQ-5D at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study A

VAS for EQ-5D	**Placebo (N=68)**	**Dupilumab (N=70)**
Baseline		
Number	67	65
Mean (SD)	66.78 (21.90)	68.11 (20.29)
Median	70.00	73.00
Q1 ; Q3	59.00 ; 83.00	60.00 ; 80.00
Min ; Max	9.0 ; 100.0	5.0 ; 100.0
Week 24		
Number	61	63
Mean (SD)	76.46 (18.41)	83.08 (12.58)
Median	80.00	85.00
Q1 ; Q3	70.00 ; 90.00	75.00 ; 90.00
Min ; Max	21.0 ; 99.0	30.0 ; 100.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	61 (49/12)	63 (60/3)
Mean (SD)	8.64 (21.07)	15.21 (21.60)
Median	4.00	12.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 13.00	0.00 ; 25.00
Min ; Max	-39.0 ; 71.0	-23.0 ; 91.0
LS Mean (SE)[a]	9.77 (1.92)	15.80 (1.96)

VAS for EQ-5D	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		6.03 (0.91, 11.15)
P-value vs. placebo[a]		0.0210

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation; EQ-5D-5L: 5-level EuroQol 5-dimensional questionnaire; EQ-5D-Y 5L: EuroQol 5-dimensional questionnaire youth

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Excludes 3 adolescents/children who completed the EQ-5D-Y 5L, 1 adult who incorrectly completed the EQ-5D-Y 5L, and 1 child who incorrectly completed the EQ-5D-5L.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_vaseq5d_wk24_i_t_i.rtf (07MAR2022 2:31)

2.1.2.8 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

全体として、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（表 15）。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（表 15）。

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（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。この 2 名の被験者の有効性データは表 15 参照。

表 15 - Listing of e-diary data (ISS7, HSS7, UAS7, AAS7) and questionnaire data (UCT) in adolescents and children - ITT population – EFC16461 Study A

Participant	Intervention group	Age (yrs)/ Sex[a]/ Weight (kg)	Timepoint	ISS7	HSS7	UAS7	AAS7	UCT
Adolescents								
[redacted]	Placebo	1[redacted]/M/97	Baseline	13	8	21	8	5
			Week 12	0	0	0	0	14
			Week 24	0	0	0	0	15
[redacted]	Placebo	1[redacted]/F/67.4	Baseline	18	18	36	0	7
			Week 12	17.5	12.83	30.33	0	9
[redacted]	Dupilumab 200 mg q2w	1[redacted]/F/57	Baseline	14	13	27	0	4
			Week 12	0	0	0	0	12
			Week 24	0	0	0	0	11
[redacted]	Dupilumab 300 mg q2w	1[redacted]/F/60.2	Baseline	20	20	40	0	5
			Week 12	18.67	19.83	38.5	0	10
			Week 24	7[b]	7[b]	14[b]	0[b]	13
Children								
[redacted]	Dupilumab 200 mg q2w	[redacted]/M/32.5	Baseline	8	8	16	0	2
			Week 12	7	7	14	0	2
[redacted]	Dupilumab 200 mg q2w	1[redacted]/F/55.7	Baseline	14	17	31	9	10
			Week 6[c]	7	21	28	0	-

AAS7: Angioedema Activity Score over 7 days (0-105); HSS7: Hives Severity Score over 7 days (0-21); IMP: investigational medicinal product; ISS7: Itch Severity Score over 7 days (0-21); ITT: intent-to-treat; q2w: every 2 weeks; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days (0-42); UCT: urticaria control test (0-16)

a M=Male, F=Female.

b Assessment collected after end of study intervention date.

c The participant stopped IMP after Week 4 and received rescue therapy during the week prior to the end of study visit (Week 7)

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_diary_adochild_i_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_diary_adochild_i_1_x.rtf (07MAR2022 3:01)
and PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_qs_adochild_i_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qs_adochild_i_1_x.rtf (07MAR2022 3:02)

2.1.3 薬力学的評価

24 週間の治験薬投与期間を通して、デュピルマブ群で血清中総 IgE 濃度の中央値に持続的な低下が見られたが、プラセボ群では明らかな影響は認められなかった（Module 2.7.2 [3.2.1 項]）。ISS7 及び UAS7 に関する治療効果は、ベースラインの IgE 値が中央値超の被験者と中央値未満の被験者で一貫していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.15]、[16.2.6.1.4.15]）。

2.1.4 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

ADA と臨床反応（ISS7 及び UAS7 のベースラインからの変化量）の関係を、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。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応と、Week 24 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との関係を、少数の集団（デュピルマブ群：9 名、プラセボ群：1 名）で評価した（Module 2.7.2 [2.2.1 項]）。

デュピルマブ群の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者（9 名）において、Week 24 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の平均値はそれぞれ−10.30 及び−20.70 であった。デュピルマブ群の既存の免疫反応を有する又は全ての時点で ADA 反応が陰性であった 57 名の被験者において、Week 24 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の平均値はそれぞれ−10.23 及び−20.18 であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.2.4.1]、[16.2.5.4.2.4.2]）。ADA 陽性反応を示した限られた数の被験者において、ADA の発現と有効性反応の欠如又は喪失の間に意味のある関係性は見られなかった。

2.1.5 COVID-19 パンデミック

EFC16461 Study A 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。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（自宅での自己投与が推奨された）、治験来院の完了、有効性評価項目を支持するデータの提供、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。そのため、治験データの完全性及び治験の科学的妥当性は維持された。

予定された治験薬投与期間中の電子日誌遵守率の平均値は両投与群ともに 80%以上と高かった（デュピルマブ群：91.93%、プラセボ群：89.08%）。

COVID-19 と関連がある重大又は重要な治験実施計画書からの逸脱を経験した被験者はいなかった。COVID-19 パンデミックは治験実施計画書からの重要な逸脱の頻度又は内容に影響せず、治験全体の品質又は結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

2.2 EFC16461 Study B

2.2.1 試験対象集団

合計 108 名の被験者が各投与群（デュピルマブ群：54 名、プラセボ群：54 名）にランダム化され、ITT 集団を構成した。全てのランダム化された被験者は治験薬の投与を受けた。治験薬投与中止率はデュピルマブ群の方がプラセボ群よりも低かった（デュピルマブ群：6 名［11.1%］、プラセボ群：10 名［18.5%］）。全体として、EFC16461 Study B の実施に対する COVID-19 パンデミックによる影響は限られており、被験者組入れに関連したもののみであった（表 16）。

合計 92 名（85.2%）の被験者が治験薬投与期間を完了した。

表 16 - Participant disposition – EFC16461 Study B

n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)
Exposed and not randomized	0	0	0
Randomized and not exposed	0	0	0
Randomized and exposed	54 (100)	54 (100)	108 (100)
Completed the study intervention period	44 (81.5)	48 (88.9)	92 (85.2)
Did not complete the study intervention period	10 (18.5)	6 (11.1)	16 (14.8)
Reason for permanent study intervention withdrawal			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Lack of efficacy	5 (9.3)	2 (3.7)	7 (6.5)
Poor compliance to protocol	1 (1.9)	0	1 (0.9)
Withdrawal by subject	3 (5.6)	3 (5.6)	6 (5.6)
Other[a]	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)
Reason for study intervention withdrawal by subject[b]			
Adverse event	0	0	0
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	0	0	0
Study procedure	0	0	0
Lack of efficacy	2 (3.7)	0	2 (1.9)
Other[a]	1 (1.9)	3 (5.6)	4 (3.7)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (1.9)	3 (5.6)	4 (3.7)
Completed the study period	47 (87.0)	49 (90.7)	96 (88.9)
Did not complete the study period	7 (13.0)	5 (9.3)	12 (11.1)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	0	0	0
Poor compliance to protocol	1 (1.9)	0	1 (0.9)
Withdrawal by subject	5 (9.3)	2 (3.7)	7 (6.5)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other[a]	1 (1.9)	3 (5.6)	4 (3.7)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (1.9)	3 (5.6)	4 (3.7)
Status at last contact			
Alive	54 (100)	54 (100)	108 (100)
Dead	0	0	0

a Verbatim terms for these discontinuations are provided in the listing of participants with permanent study intervention discontinuation

b This is a further breakdown of the reasons for withdrawal by subject reported above, as collected in the standard CRF form.

Percentages are calculated using the number of participants randomized as denominator

n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (08AUG2022 6:02)

2.2.1.1 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.2.1.1.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性及び被験者のベースラインの特性は投与群間で均衡していた。被験者の平均年齢（SD）は 47.7（15.9）歳（範囲：14～79 歳）、性別は 72.2%が女性で、人種は被験者の大半（77.8%）が白人であった。成人被験者 106 名（98.1%）、思春期被験者（12 歳以上 18 歳未満）2 名（1.9%）がランダム化された。スクリーニング時の体重の平均値は 77.68 kg であり、60 kg 未満の被験者は 21 名（19.4%）、60 kg 以上の被験者は 87 名（80.6%）であった（表 17）。

表 17 - Demographics and participant characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study B

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)
Age (years)			
Number	54	54	108
Mean (SD)	46.8 (16.3)	48.6 (15.6)	47.7 (15.9)
Median	48.5	49.0	49.0
Q1 ; Q3	33.0 ; 59.0	41.0 ; 56.0	36.0 ; 58.5
Min ; Max	16 ; 77	14 ; 79	14 ; 79
Age group (years) [n (%)]			
Number	54	54	108
12-17	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)
18-39	18 (33.3)	12 (22.2)	30 (27.8)
40-64	27 (50.0)	31 (57.4)	58 (53.7)
65-74	6 (11.1)	8 (14.8)	14 (13.0)
≥75	2 (3.7)	2 (3.7)	4 (3.7)
Region[a] [n (%)]			
Number	54	54	108
Asia	7 (13.0)	6 (11.1)	13 (12.0)
Latin America	7 (13.0)	8 (14.8)	15 (13.9)
East Europe	11 (20.4)	11 (20.4)	22 (20.4)
Western Countries	29 (53.7)	29 (53.7)	58 (53.7)
Territory[b] n (%)]			
Number	54	54	108
North America	16 (29.6)	18 (33.3)	34 (31.5)
European Union & United Kingdom	15 (27.8)	13 (24.1)	28 (25.9)
Rest of World	23 (42.6)	23 (42.6)	46 (42.6)

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)
Sex [n (%)]			
Number	54	54	108
Male	13 (24.1)	17 (31.5)	30 (27.8)
Female	41 (75.9)	37 (68.5)	78 (72.2)
Race [n (%)]			
Number	54	54	108
White	41 (75.9)	43 (79.6)	84 (77.8)
Black or African American	2 (3.7)	3 (5.6)	5 (4.6)
Asian	11 (20.4)	6 (11.1)	17 (15.7)
Japanese	7 (13.0)	6 (11.1)	13 (12.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (1.9)	1 (0.9)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not reported	0	1 (1.9)	1 (0.9)
Unknown	0	0	0
Ethnicity [n (%)]			
Number	54	54	108
Hispanic or Latino	7 (13.0)	7 (13.0)	14 (13.0)
Not Hispanic or Latino	46 (85.2)	47 (87.0)	93 (86.1)
Not reported	1 (1.9)	0	1 (0.9)
Weight (kg)			
Number	54	54	108
Mean (SD)	75.26 (18.37)	80.10 (17.70)	77.68 (18.12)
Median	73.65	79.60	77.00
Q1 ; Q3	59.50 ; 87.00	68.10 ; 93.00	61.40 ; 90.00
Min ; Max	36.6 ; 114.1	49.0 ; 135.0	36.6 ; 135.0
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	54	54	108
<60	14 (25.9)	7 (13.0)	21 (19.4)
≥60	40 (74.1)	47 (87.0)	87 (80.6)
BMI (kg/m^2)			
Number	54	54	108
Mean (SD)	27.27 (5.68)	28.57 (6.25)	27.92 (5.98)
Median	26.37	28.22	27.44
Q1 ; Q3	22.72 ; 30.86	24.16 ; 32.54	23.30 ; 31.94
Min ; Max	14.3 ; 44.5	17.6 ; 47.3	14.3 ; 47.3
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	54	54	108
<30	34 (63.0)	33 (61.1)	67 (62.0)
≥30	20 (37.0)	21 (38.9)	41 (38.0)

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;

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)

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/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (08AUG2022 5:03)

2.2.1.1.2 ベースラインの疾患特性及び治療歴

2.2.1.1.2.1 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は投与群間で均衡していた。CSU 発症時の平均年齢（SD）は 39.1（17.1）歳であった。CSU の初回診断から試験組入れまでの期間の平均値（SD）は 9.1（9.0）年であった。被験者の 98.1%は試験参加前に CSU の診断から 1 年を超える期間を有していた。ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコアの平均値（SD）はそれぞれ 16.0（3.9）及び 31.5（8.0）であり、組み入れられた被験者はベースラインで重度のそう痒及び重症の蕁麻疹活動性を有していたことが示された。被験者の大半（69.4%）はベースラインの UAS7 スコアが 28 以上であり、53 名（49.1%）はベースラインで血管性浮腫を有していた（AAS7 スコアが 0 超）。ベースラインにおいて、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 か月以上オマリズマブの投与を受けていた。被験者の 81.5%は過去にオマリズマブの承認用法・用量である 300 mg q4w に曝露されたことがあり、3.7%はオマリズマブの承認用法・用量の最高用量である 300 mg を超える用量に曝露されたことがあった。ベースラインでは全被験者が CSU 治療のために抗ヒスタミン薬を使用しており（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 36.4%は標準用量、38.3%は標準用量の 2～3 倍、25.2%は標準用量の 4 倍で使用していた。ベースラインの総 IgE の平均値は 223.2 IU/mL、中央値は 77.0 IU/mL であった（表 18）。

事前に規定された既往歴のうち最も多かったのは血管性浮腫で、全被験者の 64.8%で報告された。その他の事前に規定された既往歴（全被験者の 10%超で報告されたもの）は喘息（19.4%）及びアレルギー性鼻炎（17.6%）であった。被験者の 5.6%は AD の既往歴を有していた。11 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及びバセドウ病［グレーブス病］それぞれ 4 名ずつを含む計 8 名［7.4%］）及び尋常性白斑（4 名［3.7%］）などの自己免疫疾患の既往歴を有していた。このうち 1 名の被験者はバセドウ病と尋常性白斑の両方を有していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]、[16.2.4.2.3]）。

表 18 - Disease characteristics at baseline - Randomized population – EFC16461 Study B

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)
Age at onset of CSU (years)			
Number	54	54	108

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)
Mean (SD)	37.3 (18.0)	40.9 (16.1)	39.1 (17.1)
Median	34.0	43.0	40.5
Q1 ; Q3	24.0 ; 52.0	33.0 ; 51.0	25.5 ; 51.5
Min ; Max	2 ; 76	6 ; 72	2 ; 76
Time since first diagnosis of CSU (years)			
Number	54	54	108
Mean (SD)	9.9 (10.1)	8.3 (7.8)	9.1 (9.0)
Median	7.0	6.2	6.6
Q1 ; Q3	2.8 ; 15.0	2.7 ; 10.0	2.7 ; 12.5
Min ; Max	1 ; 53	1 ; 37	1 ; 53
Baseline ISS7 score			
Number	54	54	108
Mean (SD)	16.2 (3.8)	15.9 (4.0)	16.0 (3.9)
Median	16.0	16.0	16.0
Q1 ; Q3	13.0 ; 21.0	13.0 ; 20.0	13.0 ; 20.0
Min ; Max	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21
Baseline ISS7 score [n (%)]			
Number	54	54	108
<13	9 (16.7)	13 (24.1)	22 (20.4)
≥13	45 (83.3)	41 (75.9)	86 (79.6)
Baseline UAS7 score			
Number	54	54	108
Mean (SD)	31.9 (8.1)	31.0 (7.9)	31.5 (8.0)
Median	31.5	31.5	31.5
Q1 ; Q3	26.0 ; 40.0	24.0 ; 37.0	25.5 ; 38.5
Min ; Max	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42
Baseline UAS7 score [n (%)]			
Number	54	54	108
<28	18 (33.3)	15 (27.8)	33 (30.6)
≥28	36 (66.7)	39 (72.2)	75 (69.4)
Baseline HSS7 score			
Number	54	54	108
Mean (SD)	15.7 (5.0)	15.1 (4.7)	15.4 (4.8)
Median	16.5	16.0	16.0
Q1 ; Q3	12.0 ; 21.0	12.0 ; 19.0	12.0 ; 20.5
Min ; Max	4 ; 21	6 ; 21	4 ; 21
Presence of angioedema at baseline[a] [n (%)]			
Number	54	54	108
Yes	33 (61.1)	20 (37.0)	53 (49.1)
No	21 (38.9)	34 (63.0)	55 (50.9)

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)
Baseline AAS7 score for participants with angioedema[a]			
Number	33	20	53
Mean (SD)	42.9 (24.9)	38.0 (27.4)	41.1 (25.8)
Median	40.0	32.0	40.0
Q1 ; Q3	23.0 ; 62.0	16.5 ; 62.0	17.0 ; 62.0
Min ; Max	7 ; 104	4 ; 85	4 ; 104
Baseline UCT score			
Number	53	53	106
Mean (SD)	4.1 (2.9)	4.5 (3.2)	4.3 (3.1)
Median	4.0	4.0	4.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 6.0	2.0 ; 7.0	2.0 ; 6.0
Min ; Max	0 ; 11	0 ; 11	0 ; 11
Baseline DLQI score[b]			
Number	51	49	100
Mean (SD)	13.8 (7.2)	13.1 (7.0)	13.5 (7.1)
Median	15.0	12.0	13.0
Q1 ; Q3	7.0 ; 19.0	8.0 ; 20.0	8.0 ; 19.0
Min ; Max	2 ; 30	1 ; 28	1 ; 30
Baseline CU-Q2oL score			
Number	53	53	106
Mean (SD)	44.4 (20.7)	42.7 (20.0)	43.6 (20.3)
Median	44.6	40.2	43.5
Q1 ; Q3	29.3 ; 54.3	26.1 ; 58.7	27.2 ; 58.7
Min ; Max	5 ; 93	9 ; 86	5 ; 93
Baseline PGIS score			
Number	54	54	108
Mean (SD)	3.4 (0.7)	3.4 (0.6)	3.4 (0.7)
Median	3.5	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4
Baseline Total IgE (IU/mL)			
Number	52	52	104
Mean (SD)	182.9 (322.6)	263.5 (688.5)	223.2 (536.5)
Median	85.8	72.1	77.0
Q1 ; Q3	22.2 ; 204.5	19.2 ; 216.5	20.0 ; 204.5
Min ; Max	1 ; 1595	1 ; 4699	1 ; 4699
Baseline Total IgE (IU/mL) [n (%)]			
Number	52	52	104
<50	22 (42.3)	24 (46.2)	46 (44.2)
≥50	30 (57.7)	28 (53.8)	58 (55.8)

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)	All (N=108)
Baseline H1-antihistamines [n (%)]			
Number	53	54	107
standard dose	18 (34.0)	21 (38.9)	39 (36.4)
2-3-fold standard dose	22 (41.5)	19 (35.2)	41 (38.3)
4-fold standard dose	13 (24.5)	14 (25.9)	27 (25.2)
Incomplete response to Omalizumab vs Intolerant to Omalizumab [n (%)]			
Number	54	54	108
Incomplete responder	50 (92.6)	54 (100)	104 (96.3)
Intolerant	4 (7.4)	0	4 (3.7)
Duration of prior Omalizumab treatment [n (%)]			
Number	54	54	108
<6 months	25 (46.3)	22 (40.7)	47 (43.5)
6-12 months	14 (25.9)	13 (24.1)	27 (25.0)
>12 months	15 (27.8)	19 (35.2)	34 (31.5)
Time from the last Omalizumab intake to randomization			
Number	54	54	108
Mean (SD)	17.9 (18.1)	15.2 (15.4)	16.6 (16.8)
Median	10.3	7.6	9.3
Q1 ; Q3	6.0 ; 18.8	6.0 ; 17.4	6.0 ; 18.1
Min ; Max	5 ; 85	4 ; 63	4 ; 85
Last dose of Omalizumab prior to study[c]			
Number	54	54	108
300 mg q2w	6 (11.1)	9 (16.7)	15 (13.9)
150 mg q2w	0	1 (1.9)	1 (0.9)
600 mg q4w	0	2 (3.7)	2 (1.9)
450 mg q4w	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)
300 mg q4w	47 (87.0)	41 (75.9)	88 (81.5)

ISS7: itch-severity score over 7 days (0-21); UAS7: urticaria activity score over 7 days (0-42); HSS7: hives-severity score over 7 days (0-21); AAS7: angioedema activity score over 7 days (0-105); UCT: urticaria control test (0-16); DLQI: Dermatology Quality of Life (0-30); PGIS: Patient Global Impression of Severity (1-4); CU-Q2oL: chronic urticaria quality of life questionnaire (0-100)

a Participants with an AAS7 baseline score > 0

b Excludes 1 adolescent who completed the CDLQI and 5 adults who incorrectly completed the CDLQI.

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

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/dem_disease_r_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_intext_r_t_i.rtf (13OCT2022 10:35)

2.2.1.1.2.2 治療歴

全被験者は CSU 治療のための抗ヒスタミン薬の治療歴を有していた。全被験者は試験組入れ前にオマリズマブの投与を受けており、104 名の被験者はオマリズマブに対して効果不十分、4 名の被験者はオマリズマブ投与に対して不耐容であると治験担当医師により判断された（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.1]、[16.2.4.3.2]）。被験者の大半（70.4%）はスクリーニン

グの 1 か月以内に CSU 以外の理由で前治療薬を使用していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.4 [16.2.4.3.3]、[16.2.4.3.4]）。CSU 以外のための前治療薬で最も頻繁に使用されていたうちの 1 つはレボチロキシンナトリウム（10 名［9.3%］）であり、さらに 5 名の被験者（4.6%）はレボチロキシンを使用していた。これら 15 名のうち、5 名の被験者は甲状腺疾患の既往歴とレボチロキシン又はレボチロキシンナトリウムによる前治療歴の両方を有していた。

2.2.1.1.3 治験薬への曝露

治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）への累積曝露はデュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 23.3 人年、22.7 人年）。曝露期間の中央値は両投与群ともに 169.0 日であった。両投与群の被験者の大半は治験薬投与期間の全 24 週間にわたって治験薬投与を受け、デュピルマブ群の 87.0%及びプラセボ群の 74.1%は試験デザイン上の最大注射回数である 13 回（初回用量投与時の 2 回の注射を含む）の治験薬の注射を受けた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 12]）。

治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）投与の遵守率の平均値は両投与群ともに高かった（99%超）。デュピルマブ群の被験者 3 名（5.6%）及びプラセボ群の被験者 2 名（3.7%）は、治験実施計画書で規定したものよりも短い 11 日未満の投与間隔で治験薬の投与を受け（うち、デュピルマブ群の 1 名の被験者は同日に 2 回の投与を受けた）、過量投与と判断された。これら 5 名の被験者で過量投与と関連した症状は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 13]）。

2.2.2 有効性の結果

有効性に関する最終解析の結果、主要評価項目である Week 24 における ISS7 スコアの減少についてプラセボ群と比較してデュピルマブ群に肯定的な数値傾向が示されたが、統計的に有意ではなかった（最終解析における有意水準 α = 0.0430 に対して p = 0.0449［1.2.4.5 項］）。副次評価項目である Week 24 における UAS7 スコアの減少では一貫した改善が示された（名目上の p 値：p = 0.0390）。EFC16461 Study B の全体的な最終解析の結果では、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 患者において、多数の有効性評価項目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（表 19）。

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（UAS7 で測定）を含む CSU の重要な指標において、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見られた。

- ISS7：Week 24 におけるベースラインからの変化量について、プラセボ群との調整平均の差は−2.87（95% CI：−5.68, −0.07、p = 0.0449）であり、統計的に有意ではなかった（SAP で規定した閾値である p <0.0430 を満たさなかった）。
- UAS7：Week 24 におけるベースラインからの変化量について、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。
- HSS7：Week 24 におけるベースラインからの変化量について、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。

欠測データを様々な方法で取り扱った感度分析、並びに併用禁止薬又は救済治療薬を受けた後のデータを様々な方法で取り扱った補足的解析（それぞれ as-observed データ及び考えられる最悪のスコアを用いた）を実施した結果、Week 24 における ISS7 及び UAS7 の改善について、デュピルマブ群のプラセボ群に対する一貫した治療効果の差が示された（2.2.2.1.2 項、2.2.2.2.2 項）。

さらに、中間解析における無益性についての治験担当医師及び実施医療機関への通知並びに一般開示した後のデータを打切りとして扱うように修正した主要な解析でも、Week 24 における ISS7 及び UAS7 の改善について、デュピルマブ群のプラセボ群に対する一貫した治療効果の差が示された（2.2.2.1.2 項、2.2.2.2.2 項）。

ISS7 スコアの MID 反応及び UCT スコアのベースラインからの変化量を含む、多重性を調整した Week 24 におけるその他の副次評価項目についても、プラセボ群と比較してデュピルマブ群に肯定的な数値傾向が見られた（表 19）。

デュピルマブ投与により ISS7、UAS7 及び HSS7 の各スコアは 24 週間の投与期間を通して経時的に減少した。図 14 は ISS7 スコア、図 18 は UAS7 スコア、図 20 は HSS7 スコアについて、それぞれベースラインからの変化量の平均値を Week 24 までプロットしたものである（ITT 集団）。

EFC16461 Study B の ITT 集団における主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の結果を表 19 に示した。

個々の思春期被験者の結果は 2.2.2.8 項（表 28）に示した。

表 19 - Summary of the primary and secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population – EFC16461 Study B

Parameter	Placebo[a] (N=54)	Dupilumab[a] (N=54)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Primary endpoint				
Change from baseline in ISS7 at Week 24	-4.81 (1.08)	-7.68 (1.10)	-2.87 (-5.68, -0.07)	0.0449
Secondary endpoints				
Change from baseline in UAS7 at Week 24	-8.54 (2.14)	-14.37 (2.16)	-5.83 (-11.37, -0.30)	0.0390
Change from baseline in HSS7 at Week 24	-3.63 (1.11)	-6.64 (1.11)	-3.01 (-5.88, -0.14)	0.0397
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 24	21 (38.9)	32 (59.3)	1.987 (0.835, 4.729)	0.1203
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 24	10 (18.5)	13 (24.1)	1.899 (0.577, 6.247)	0.3107
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24	5 (9.3)	7 (13.0)	1.180 (0.268, 5.201)	0.8373
Change from baseline in UCT at Week 24	3.38 (0.74)	5.33 (0.77)	1.94 (-0.03, 3.92)	0.0534

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ISS7: itch-severity score over 7 days (0-21); UAS7: urticaria activity score over 7 days (0-42); HSS7: hives-severity score over 7 days (0-21); 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

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)

2.2.2.1 ISS7

2.2.2.1.1 主要解析 - Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量

そう痒の重症度は ISS（範囲：0［なし］～3［重症］）で測定される。ISS7 は 7 日間にわたって記録された各日の ISS の合計で、全体の範囲は 0～21、MID は 5.0 点である(64)。

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。

ベースラインにおける ISS7 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 15.86 及び 16.19 であった。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（95% CI：−5.68, −0.07、p = 0.0449）であった（SAP で規定した閾値である p <0.0430 を満たさなかった）（表 20）。

表 20 - Primary Analysis: Change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

ISS7	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Baseline		
Number	54	54
Mean (SD)	16.19 (3.80)	15.86 (3.98)
Median	16.00	16.00
Q1 ; Q3	13.00 ; 21.00	13.00 ; 20.00
Min ; Max	8.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 24		
Number	48	51
Mean (SD)	11.64 (7.29)	8.12 (6.66)
Median	13.00	7.00
Q1 ; Q3	6.50 ; 19.00	3.00 ; 11.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	48 (36/12)	51 (43/8)
Mean (SD)	-4.95 (7.42)	-7.63 (7.70)
Median	-3.00	-7.00
Q1 ; Q3	-9.50 ; 0.00	-14.00 ; -1.00
Min ; Max	-21.0 ; 8.0	-21.0 ; 8.0
LS Mean (SE)[a]	-4.81 (1.08)	-7.68 (1.10)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-2.87 (-5.68, -0.07)
P-value vs. placebo[a]		0.0449

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_iss7_wk24_i_t_i.rtf (16AUG2022 8:58)

2.2.2.1.2 主要有効性評価項目の感度分析及び補足的解析

欠測データの取扱いに関する様々な統計的手法を用いて、ISS7 の感度分析を実施した。これらの解析には 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、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 を含めた。これらの解析結果でも一貫して数値的な改善（治療効果の差）が見られた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 5.1.2.1.2]）。

さらに、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、並びに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によっても、主要有効性評価項目におけるデュピルマブ治療のプラセボに対する数値的な改善（治療効果の差）が支持され、主要解析の結果との一貫性が確認された（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Section 5.1.2.1.2）。

中間解析における無益性についての通知後のデータを打切りとして扱うように修正した主要な解析

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（1.2.3.2 項）した後のデータを打ち切った追加解析でも、Week 24 における ISS7 スコアの減少についてデュピルマブ群のプラセボ群に対する数値的な改善（治療効果の差）が支持され、プラセボ群との調整平均の差は−3.41（95% CI：−6.45, −0.36、名目上の p 値：p = 0.0282）であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 17]）。

2.2.2.1.3 部分集団間の結果の比較

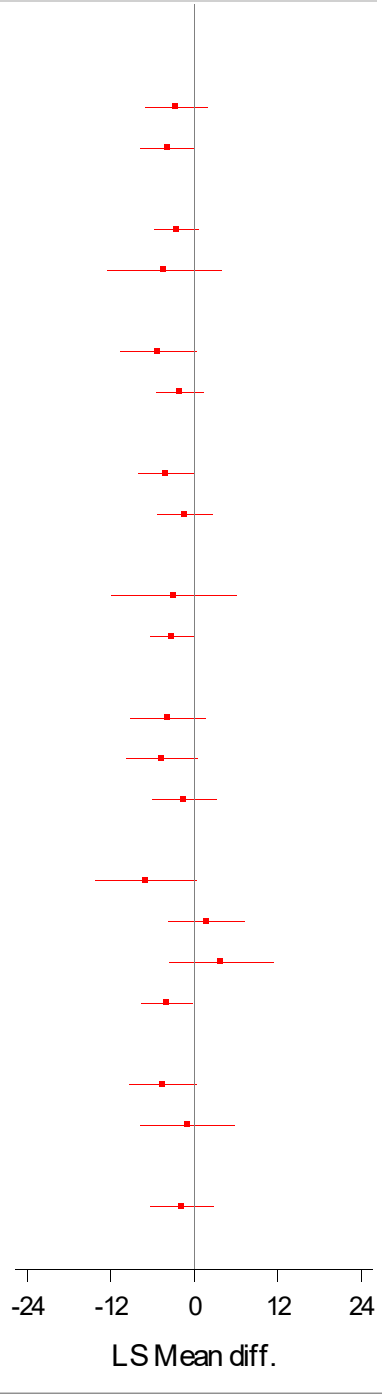
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団解析の結果、ISS7 において投与群と部分集団の間に統計的に有意な交互作用は認められず、大部分の部分集団にわたって、デュピルマブ治療の ISS7 に対するベネフィットに一貫した傾向が見られた。デュピルマブ群よりプラセボ群の方がベースラインからの変化量が数値的に大きい、又は CI の幅が広かった 5 つの部分集団（ラテンアメリカ［15 名］、東欧［22 名］、ヒスパニック人種［14 名］、ベースラインの抗ヒスタミン薬が標準用量［39 名］及びベースラインの IgE の中央値が 77 IU/mL 未満［52 名］）を除くほとんどの部分集団では、Week 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と比較して数値的に大きな治療効果が示された（図 12、図 13）。

これら 5 つの部分集団では、プラセボ群のベースラインからの変化量（調整平均）がおおむね全 ITT 集団のプラセボ群よりも大きかった一方で、デュピルマブ群のベースラインからの変化量（調整平均）はおおむね全 ITT 集団のデュピルマブ群よりも小さかった。

ISS7 に関する個々の思春期被験者の結果は 2.2.2.8 項（表 28）に示した。

図 12 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study B

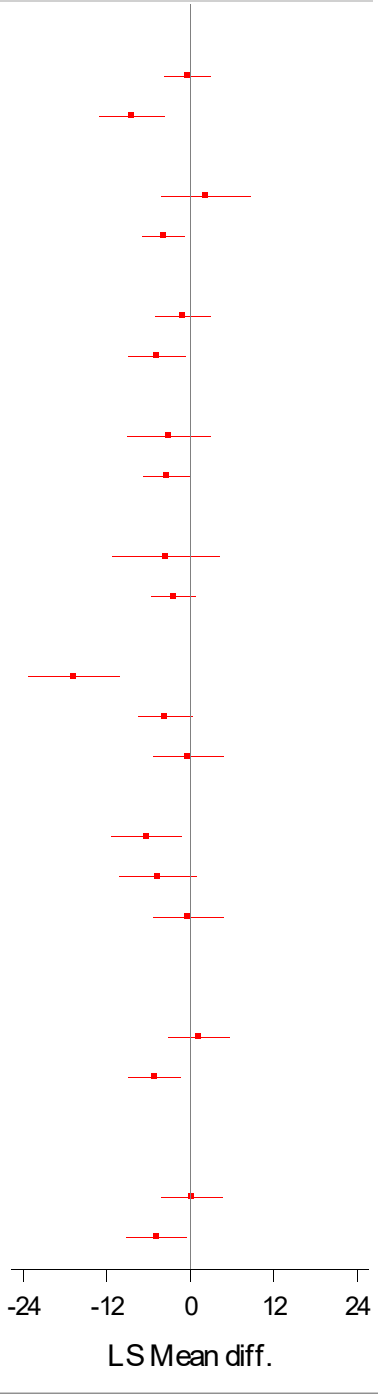
Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Age group (years)			
< 49 (Median)	Dupilumab vs. placebo	53	-2.59 (-7.10, 1.92)
>= 49 (Median)	Dupilumab vs. placebo	55	-3.81 (-7.74, 0.11)
Age group (years)			
< 65	Dupilumab vs. placebo	90	-2.53 (-5.71, 0.65)
>= 65	Dupilumab vs. placebo	18	-4.31 (-12.53, 3.90)
Gender			
Male	Dupilumab vs. placebo	30	-5.17 (-10.64, 0.31)
Female	Dupilumab vs. placebo	78	-2.10 (-5.52, 1.33)
Baseline weight (kg)			
< 77 (Median)	Dupilumab vs. placebo	52	-4.01 (-8.02, -0.01)
>= 77 (Median)	Dupilumab vs. placebo	56	-1.37 (-5.39, 2.65)
Baseline weight (kg)			
< 60	Dupilumab vs. placebo	21	-2.86 (-11.91, 6.20)
>= 60	Dupilumab vs. placebo	87	-3.17 (-6.37, 0.04)
Baseline BMI (kg/m²)			
< 25	Dupilumab vs. placebo	39	-3.80 (-9.26, 1.65)
>= 25 - <30	Dupilumab vs. placebo	28	-4.58 (-9.72, 0.56)
>= 30	Dupilumab vs. placebo	41	-1.44 (-6.09, 3.20)
Region			
Asia	Dupilumab vs. placebo	13	-6.91 (-14.18, 0.35)
Latin America	Dupilumab vs. placebo	15	1.80 (-3.71, 7.30)
East Europe	Dupilumab vs. placebo	22	3.89 (-3.60, 11.38)
Western Countries	Dupilumab vs. placebo	58	-3.86 (-7.57, -0.15)
Territory			
North America	Dupilumab vs. placebo	34	-4.46 (-9.29, 0.37)
European Union & United Kingdom	Dupilumab vs. placebo	28	-0.93 (-7.73, 5.87)
Rest of World	Dupilumab vs. placebo	46	-1.82 (-6.41, 2.77)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_iss7_wk24_1_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:12)

図 13 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study B

Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Race			
White	Dupilumab vs. placebo	84	-0.37 (-3.68, 2.95)
All the Others	Dupilumab vs. placebo	23	-8.34 (-13.02, -3.65)
Ethnicity			
Hispanic	Dupilumab vs. placebo	14	2.28 (-4.16, 8.71)
Non-Hispanic	Dupilumab vs. placebo	93	-3.83 (-6.88, -0.78)
Angioedema at baseline			
Yes	Dupilumab vs. placebo	53	-1.02 (-4.99, 2.96)
No	Dupilumab vs. placebo	55	-4.86 (-9.02, -0.70)
Baseline UAS7 score			
< 28	Dupilumab vs. placebo	33	-3.00 (-8.98, 2.98)
>= 28	Dupilumab vs. placebo	75	-3.32 (-6.74, 0.11)
Baseline ISS7 score			
< 13	Dupilumab vs. placebo	22	-3.44 (-11.17, 4.29)
>= 13	Dupilumab vs. placebo	86	-2.37 (-5.54, 0.80)
Duration of disease (years)			
< 2	Dupilumab vs. placebo	17	-16.80 (-23.39, -10.21)
2 - 10	Dupilumab vs. placebo	60	-3.64 (-7.59, 0.31)
> 10	Dupilumab vs. placebo	31	-0.28 (-5.37, 4.82)
Duration of disease (years)			
< 5	Dupilumab vs. placebo	43	-6.27 (-11.35, -1.19)
5 - 10	Dupilumab vs. placebo	34	-4.70 (-10.29, 0.90)
> 10	Dupilumab vs. placebo	31	-0.28 (-5.37, 4.82)
Baseline H1-antihistamines dose			
Standard dose	Dupilumab vs. placebo	39	1.26 (-3.16, 5.68)
2 to 4-fold standard dose	Dupilumab vs. placebo	68	-5.11 (-8.87, -1.35)
Baseline serum Total IgE (IU/mL)			
< 77 (Median)	Dupilumab vs. placebo	52	0.28 (-4.16, 4.72)
>= 77 (Median)	Dupilumab vs. placebo	52	-4.86 (-9.18, -0.55)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_iss7_wk24_2_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:12)

2.2.2.1.4 主要有効性評価項目のその他の解析

2.2.2.1.4.1 Week 24 で ISS7 スコアの MID（5 点以上減少）を達成した被験者の割合

ISS7 スコア（範囲：0～21）では、ベースラインからの 5 点の変化量が MID と見なされている(64)(65)。したがって、EFC16461 Study B では治験薬投与後のベースラインからの 5 点以上の減少を ISS7 スコアの MID 反応とした。

Week 24 で ISS7 スコアの MID 反応を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも約 20%高く（59.3%対 38.9%）、デュピルマブ群のプラセボ群に対するオッズ比は 1.987（95% CI：0.835, 4.729、名目上の p 値：p = 0.1203）であった（表 21）。

表 21 - Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

	Placebo (N=54)	**Dupilumab (N=54)**
Week 24		
ISS7 reduction from baseline of ≥ 5 points		
Responders	21 (38.9)	32 (59.3)
Non-responders	33 (61.1)	22 (40.7)
Imputed non-responders	18 (33.3)	11 (20.4)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		1.987 (0.835, 4.729)
P-value vs. placebo[b]		0.1203

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; OR: Odds ratio

a Derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by baseline disease severity (UAS7 < 28, ≥ 28), presence of angioedema at baseline, and region.

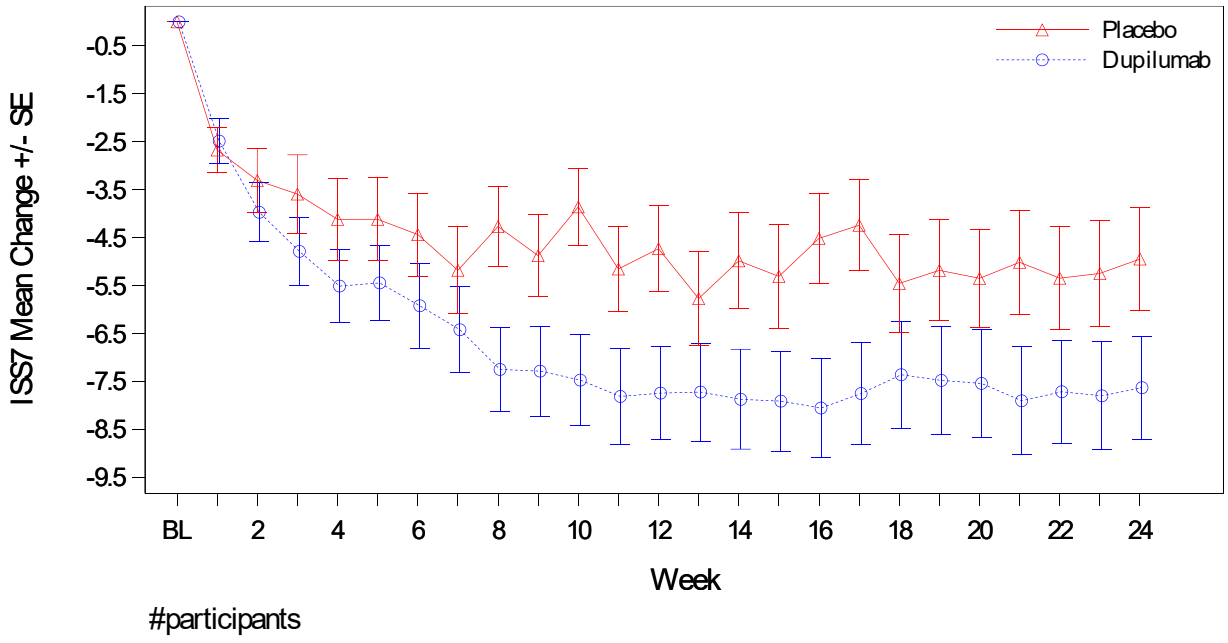
Note: Participants who received selected prohibited medications and/or rescue medications before Week 24 were considered as non-responders, missing data were considered as non-responders.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_iss7_chg5_wk24_i_t_i.rtf (08AUG2022 4:23)

2.2.2.1.4.2 そう痒の重症度に対する経時的効果

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から Week 24 まで継続して認められた（図 14）。

図 14 - Plot of mean change from baseline in ISS7 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_iss7_all24_i_g_i.rtf (10OCT2022 14:26)

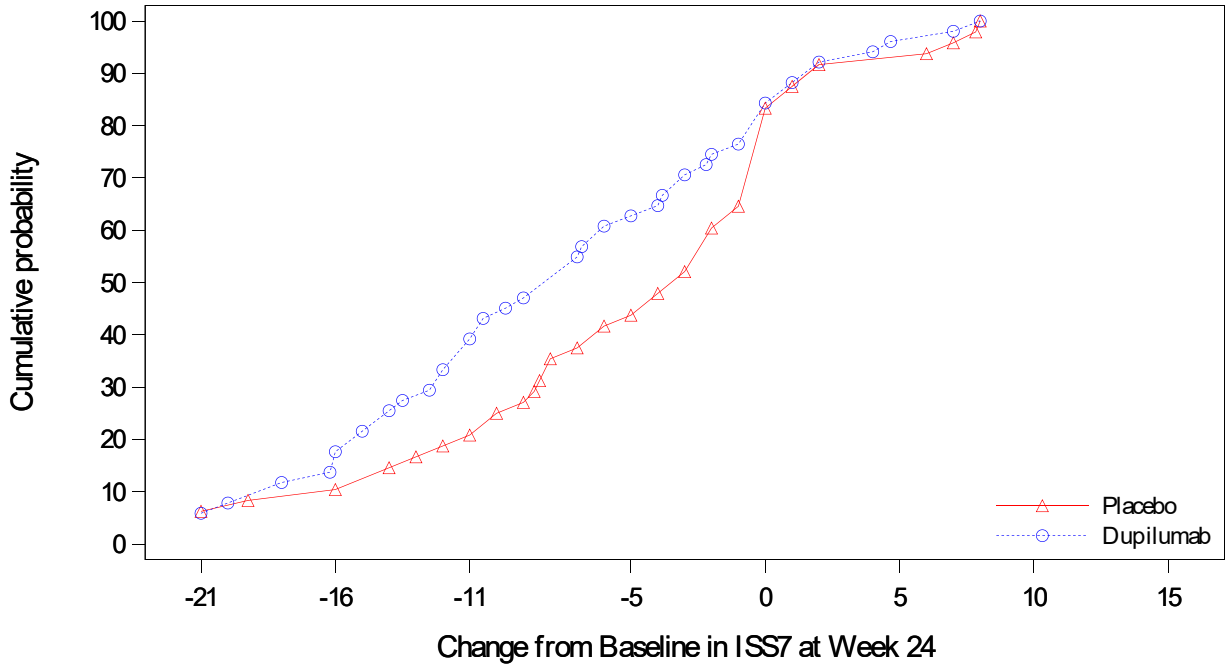
2.2.2.1.5 累積確率関数の事後解析

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 15 には、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(64)(65)。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 B の特定の使用状況で定義されており（1.2.4.6 項）、EFC16461 Study B での ISS7 に関する被験者内 CMT の推定値は 4.92～10.50 点の改善であった（3.5 項、Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

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 15）。

図 15 - 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)

2.2.2.1.6 そう痒に対する効果に関する結論

ベースラインにおいて、被験者の ISS7 スコアの中央値は 16（範囲：8～21）であり、被験者の 79.6%は ISS7 スコアの平均値が 13 以上であった。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において、デュピルマブ群のプラセボ群に対する統計的有意差は示され

なかったが、この治療抵抗性の高い集団において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 において ISS7 スコアの改善反応（5 点以上減少）を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも高かった。これらの結果は異なる感度分析によっても更に支持され、大部分の部分集団でおおむね一貫していた。

2.2.2.2 UAS7

2.2.2.2.1 Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量

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］）。UAS7 スコアの MID は 9.5～10.5 点である(64)。

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。

ベースラインにおける UAS7 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 30.99 及び 31.93 であり、このことはベースラインで被験者の大部分が重症の蕁麻疹活動性を有していたことを示唆していた。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（表 22）。

蕁麻疹活動性の重症度においてカテゴリーの改善が認められた被験者の割合に関する事後解析の結果は 2.2.2.2.5 項に示した。

表 22 - Change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

UAS7	**Placebo (N=54)**	**Dupilumab (N=54)**
Baseline		
Number	54	54
Mean (SD)	31.93 (8.09)	30.99 (7.89)
Median	31.50	31.50
Q1 ; Q3	26.00 ; 40.00	24.00 ; 37.00
Min ; Max	16.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 24		
Number	48	51
Mean (SD)	23.91 (14.98)	16.56 (13.34)
Median	28.00	14.00
Q1 ; Q3	12.30 ; 38.00	6.00 ; 24.00
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	48 (36/12)	51 (43/8)

UAS7	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Mean (SD)	-8.78 (14.80)	-14.21 (14.87)
Median	-2.50	-14.00
Q1 ; Q3	-21.20 ; 0.13	-27.17 ; -2.00
Min ; Max	-42.0 ; 19.8	-42.0 ; 13.0
LS Mean (SE)[a]	-8.54 (2.14)	-14.37 (2.16)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-5.83 (-11.37, -0.30)
P-value vs. placebo[a]		0.0390

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_uas7_wk24_i_t_i.rtf (16AUG2022 8:59)

2.2.2.2.2 UAS7 の感度分析及び補足的解析

欠測データの取扱いに関する様々な統計的手法を用いて、UAS7 の感度分析を実施した。これらの解析には 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 を含めた。これらの解析の結果はデュピルマブ群に肯定的な数値的な改善（治療効果の差）が見られた結果と一貫していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 5.1.2.2.2]）。

さらに、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、並びに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によっても、この有効性評価項目におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する数値的な改善（治療効果の差）は支持された（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Section 5.1.2.2.2）。

中間解析における無益性についての通知後のデータを打切りとして扱うように修正した主要な解析

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（1.2.3.2 項）した後のデータを打ち切った追加解析でも、Week 24 における UAS7 スコアの減少についてデュピルマブ群のプラセボ群に対する数値的な改善（治療効果の差）が支持され、プラセボ群との調整平均の差は−6.36（95% CI：−12.20, −0.51、名目上の p 値：p = 0.0330）であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 19]）。

2.2.2.2.3 部分集団間の結果の比較

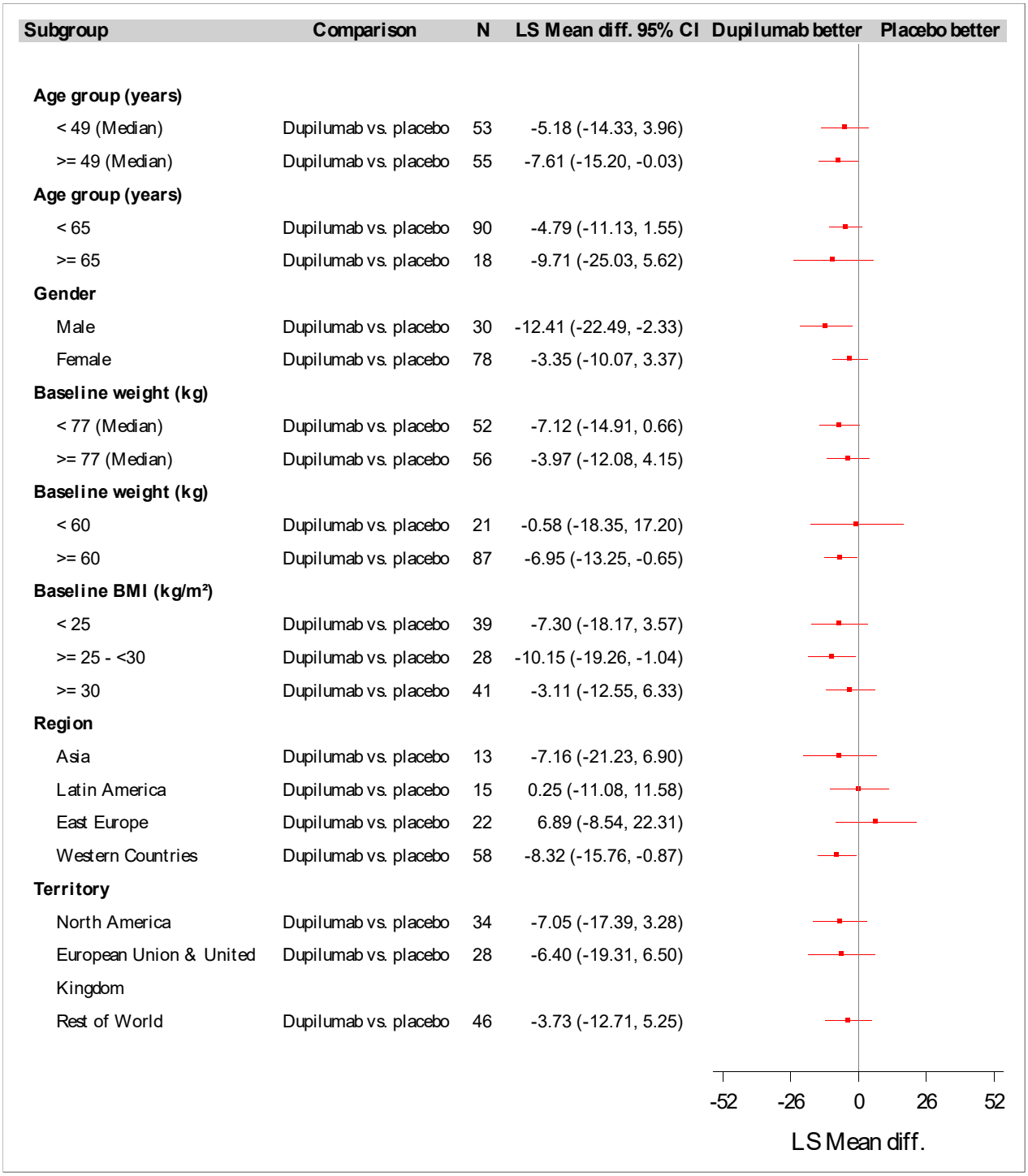
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団解析の結果、UAS7 において投与群と部分集団の間に統計的に有意な交互作用は認められず、大部分の部分集団にわたって、デュピルマ

ブ治療の UAS7 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 4 つの部分集団（ラテンアメリカ［15 名］、東欧［22 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 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 UAS7 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（図 16、図 17）。

これら 4 つの部分集団では、プラセボ群のベースラインからの変化量（調整平均）が全 ITT 集団のプラセボ群よりも概して大きかった一方で、デュピルマブ群のベースラインからの変化量（調整平均）は全 ITT 集団のデュピルマブ群よりも概して小さかった。

UAS7 に関する個々の思春期被験者の結果は 2.2.2.8 項（表 28）に示した。

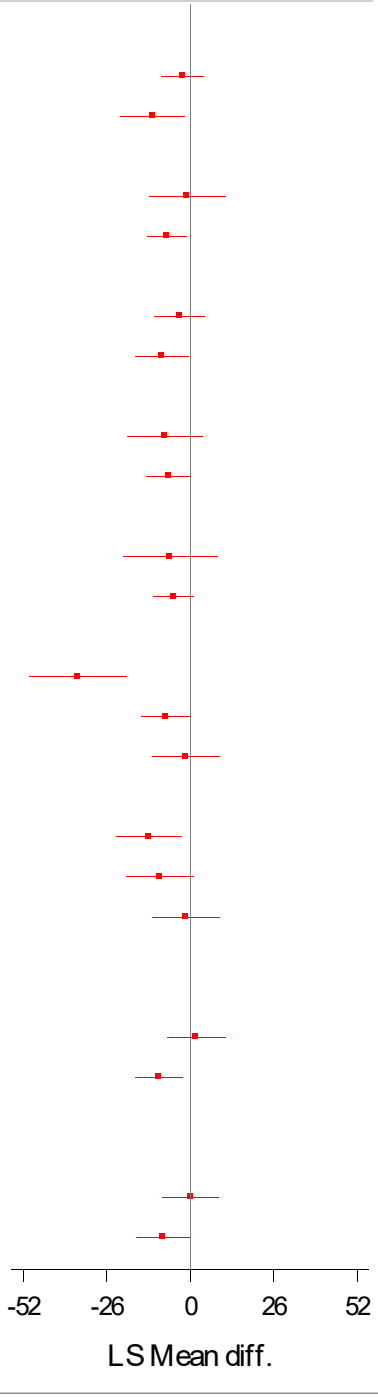
図 16 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population – EFC16461 Study B



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uas7_wk24_1_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:12)

図 17 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population (Continued) – EFC16461 Study B

Subgroup	Comparison	N	LS Mean diff. 95% CI
Race			
White	Dupilumab vs. placebo	84	-2.34 (-8.97, 4.28)
All the Others	Dupilumab vs. placebo	23	-11.66 (-21.76, -1.57)
Ethnicity			
Hispanic	Dupilumab vs. placebo	14	-1.03 (-12.98, 10.91)
Non-Hispanic	Dupilumab vs. placebo	93	-7.40 (-13.48, -1.31)
Angioedema at baseline			
Yes	Dupilumab vs. placebo	53	-3.30 (-11.23, 4.63)
No	Dupilumab vs. placebo	55	-8.80 (-17.16, -0.44)
Baseline UAS7 score			
< 28	Dupilumab vs. placebo	33	-7.97 (-19.70, 3.76)
>= 28	Dupilumab vs. placebo	75	-6.75 (-13.71, 0.22)
Baseline ISS7 score			
< 13	Dupilumab vs. placebo	22	-6.32 (-21.04, 8.40)
>= 13	Dupilumab vs. placebo	86	-5.12 (-11.42, 1.18)
Duration of disease (years)			
< 2	Dupilumab vs. placebo	17	-34.85 (-50.05, -19.64)
2 - 10	Dupilumab vs. placebo	60	-7.49 (-15.20, 0.22)
> 10	Dupilumab vs. placebo	31	-1.25 (-11.76, 9.27)
Duration of disease (years)			
< 5	Dupilumab vs. placebo	43	-12.94 (-23.20, -2.67)
5 - 10	Dupilumab vs. placebo	34	-9.59 (-20.09, 0.91)
> 10	Dupilumab vs. placebo	31	-1.25 (-11.76, 9.27)
Baseline H1-antihistamines dose			
Standard dose	Dupilumab vs. placebo	39	1.80 (-7.31, 10.92)
2 to 4-fold standard dose	Dupilumab vs. placebo	68	-9.63 (-17.09, -2.17)
Baseline serum Total IgE (IU/mL)			
< 77 (Median)	Dupilumab vs. placebo	52	0.16 (-8.67, 9.00)
>= 77 (Median)	Dupilumab vs. placebo	52	-8.37 (-16.84, 0.09)



PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_sub_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_sub_uas7_wk24_2_i_g_i.rtf (14SEP2022 4:12)

2.2.2.2.4 UAS7 に関するその他の解析

2.2.2.2.4.1 Week 24 における UAS7 スコアが 6 以下であった被験者の割合

UAS7 スコア（範囲：0～42）を用いた蕁麻疹コントロールの評価において、UAS7 スコアが 6 以下をコントロール良好の蕁麻疹と定義する（CSU 症状の完全寛解を意味する UAS7 スコアが 0 を含む）(66)。

Week 24 で 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 24.1%、プラセボ群 18.5%（オッズ比：1.899、95% CI：0.577, 6.247、名目上の p 値：p = 0.3107）であった（表 23）。

表 23 - Proportion of participants with UAS7 <=6 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

	Placebo (N=54)	**Dupilumab (N=54)**
Week 24		
UAS7 ≤ 6		
Responders	10 (18.5)	13 (24.1)
Non-responders	44 (81.5)	41 (75.9)
Imputed non-responders	18 (33.3)	11 (20.4)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		1.899 (0.577, 6.247)
P-value vs. placebo[b]		0.3107

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; OR: Odds ratio

a Derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by baseline disease severity (UAS7 < 28, ≥ 28), presence of angioedema at baseline, and region.

Note: Participants who received selected prohibited medications and/or rescue medications before Week 24 were considered as non-responders, missing data were considered as non-responders.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_uas7_le6_wk24_i_t_i.rtf (08AUG2022 4:23)

2.2.2.2.4.2 Week 24 における UAS7 スコアが 0 であった被験者の割合

CSU 患者において、UAS7 スコアが 0 であることはそう痒及び膨疹がなく CSU 症状が完全寛解していることを示唆している。

Week 24 で CSU 症状の完全寛解（UAS7 スコアが 0）を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群 13.0%、プラセボ群 9.3%（オッズ比：1.180、95% CI：0.268, 5.201、名目上の p 値：p = 0.8373）であった（表 24）。

表 24 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Week 24		
UAS7 = 0		
Responders	5 (9.3)	7 (13.0)
Non-responders	49 (90.7)	47 (87.0)
Imputed non-responders	18 (33.3)	11 (20.4)
OR, 95% CI vs. placebo[a]		1.180 (0.268, 5.201)
P-value vs. placebo[b]		0.8373

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; OR: Odds ratio

a Derived from the Mantel-Haenszel estimator

b CMH test was performed on the association between the responder status and intervention group, adjusted by baseline disease severity (UAS7 < 28, ≥ 28), presence of angioedema at baseline, and region.

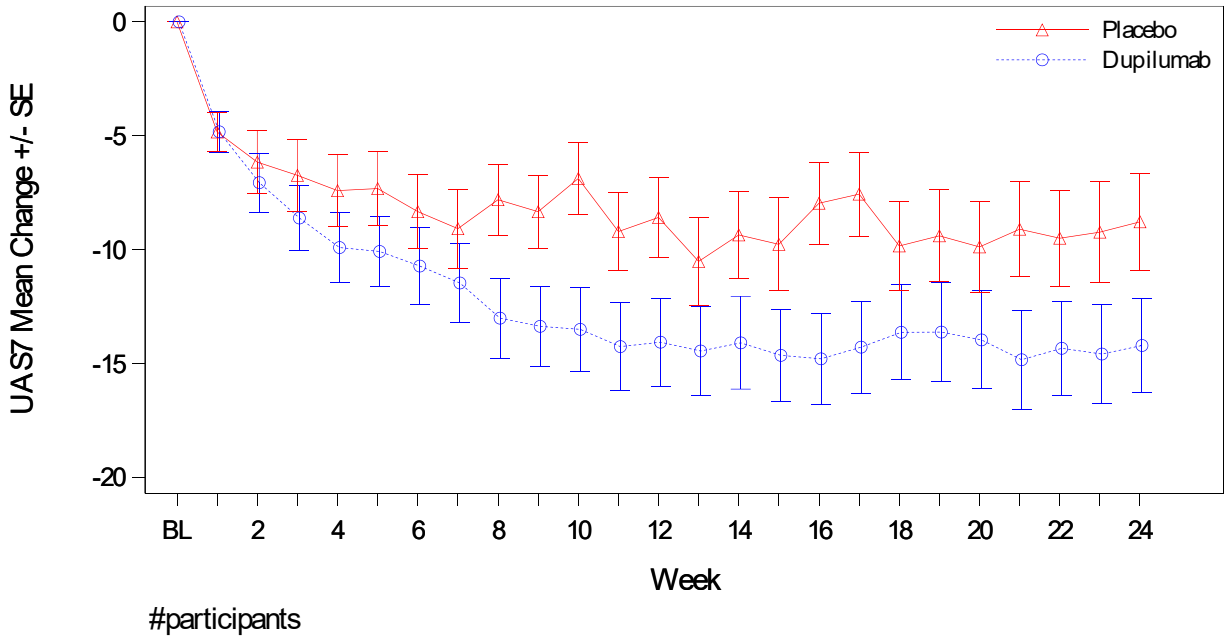
Note: Participants who received selected prohibited medications and/or rescue medications before Week 24 were considered as non-responders, missing data were considered as non-responders.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_resp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_resp_uas7_eq0_wk24_i_t_i.rtf (08AUG2022 4:23)

2.2.2.2.4.3 蕁麻疹活動性に対する経時的効果

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 18）。

図 18 - 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)

2.2.2.2.5 蕁麻疹の活動性・重症度におけるベースラインからのカテゴリー別改善に関する事後解析

ベースラインで被験者の大半（全体の 69.4%：デュピルマブ群の 72.2%、プラセボ群の 66.7%）は重症の蕁麻疹活動性（UAS7 スコア：28～42）を有しており、その他の被験者（全体の 30.6%：デュピルマブ群の 27.8%、プラセボ群の 33.3%）は中等症の蕁麻疹活動性（UAS7 スコア：16～27）を有していた（表 18）。これらの結果は 2.2.2.2.4.1 項及び 2.2.2.2.4.2 項に示した UAS7 の responder 解析（UAS7 スコアが 6 以下及び UAS7 スコアが 0）の結果を支持するものである。

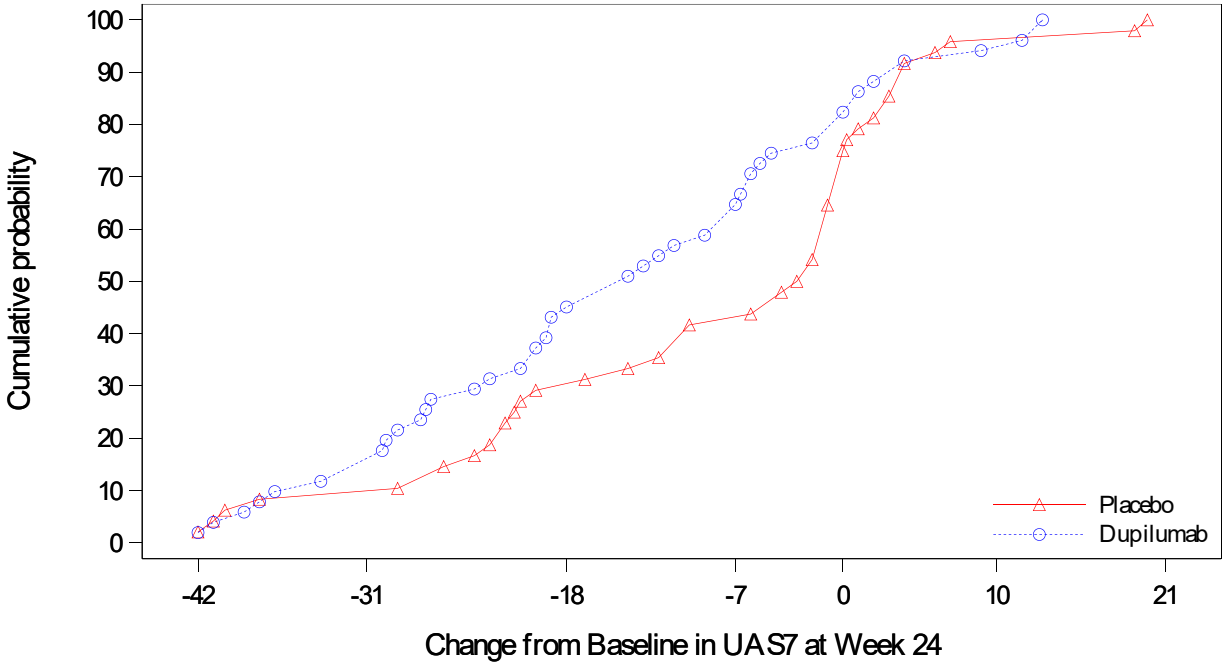
デュピルマブ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者のほとんど（73.0%［27/37 名］）で Week 24 に蕁麻疹活動性の低下が認められ、13.5%の被験者で UAS7 スコアが 0 で定義される症状の完全寛解が認められた。対照的に、プラセボ群ではベースラインで重症の蕁麻疹活動性を有していた被験者の 39.4%（13/33 名）で Week 24 に蕁麻疹活動性の低下が認められたが、完全寛解を達成したのは 9.1%のみであった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 24]）。

2.2.2.2.6 累積確率関数の事後解析

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 19 には、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(64)。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 B の特定の使用状況で定義されており（1.2.4.6 項）、EFC16461 Study B での UAS7 に関する被験者内 CMT の推定値は 6.85～18.00 点の改善であった（3.5 項、Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

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 19）。

図 19 - 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)

2.2.2.2.7 蕁麻疹の疾患活動性に対する効果に関する結論

要約すると、Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量で測定される CSU の総合的な疾患活動性について、ITT 集団及び当該治療抵抗性が高い集団で解析された大部分の部分集団にわたって、デュピルマブによる数値的な改善（名目上の p 値：p = 0.0390）が示された。Week 24 における UAS7 の改善には、その構成要素である ISS7（プラセボ群との調整平均の差：−2.87、95% CI：−5.68, −0.07）及び HSS7（プラセボ群との調整平均の差−3.01、95% CI：−5.88, −0.14）のどちらも同様に寄与していた（表 19）。

2.2.2.3 HSS7

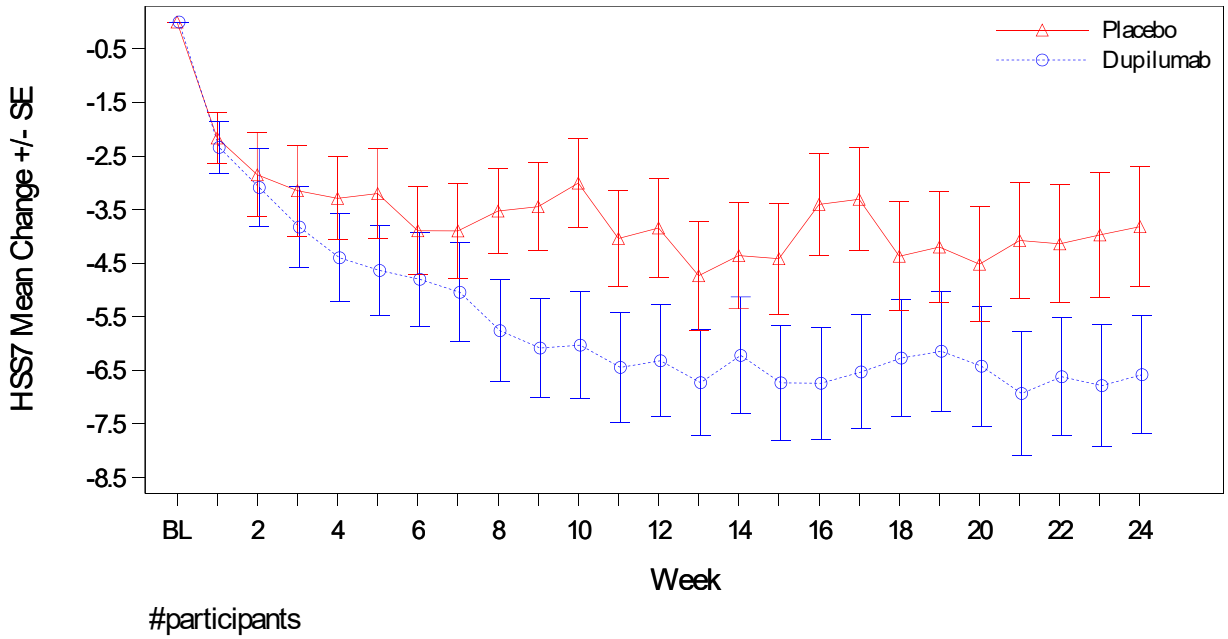
2.2.2.3.1 Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量

HSS7 は 1 日の膨疹の重症度スコア（HSS：0［膨疹なし］～3［50 個超の膨疹］）を 7 日間分合計したものであり、その範囲は 0～21 となる。分布及びアンカーに基づく方法により、HSS7 の MID の上限は 5.5 点と報告されている(64)。

ITT 集団において、デュピルマブはプラセボと比較して、Week 24 で膨疹数を大きく減少させた。

ベースラインの HSS7 スコアの平均値はデュピルマブ群 15.13、プラセボ群 15.74 であった。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]）。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 20）。

図 20 - Plot of 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)

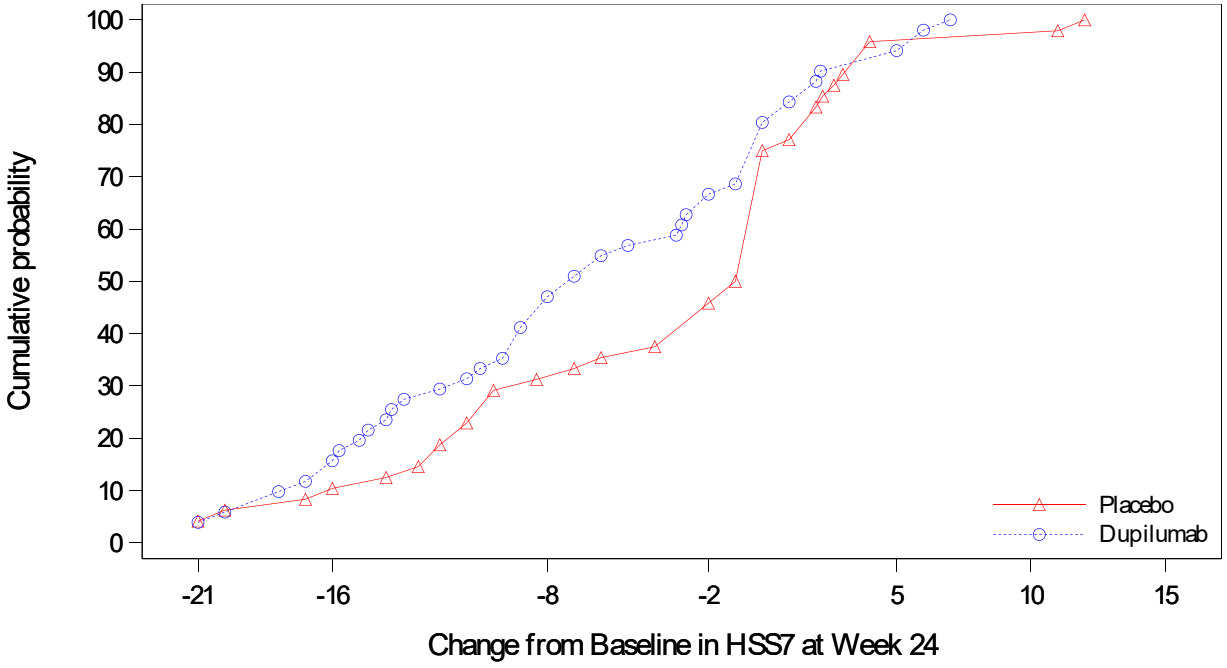
2.2.2.3.2 累積確率関数の事後解析

HSS7 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、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 21 には、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(64)。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 B の特定の使用状況で定義されており（1.2.4.6 項）、EFC16461 Study B での HSS7 に関する被験者内 CMT の推定値は 1.50～8.00 点の改善であった（3.5 項、Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

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 21）。

図 21 - 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)

2.2.2.4 UCT

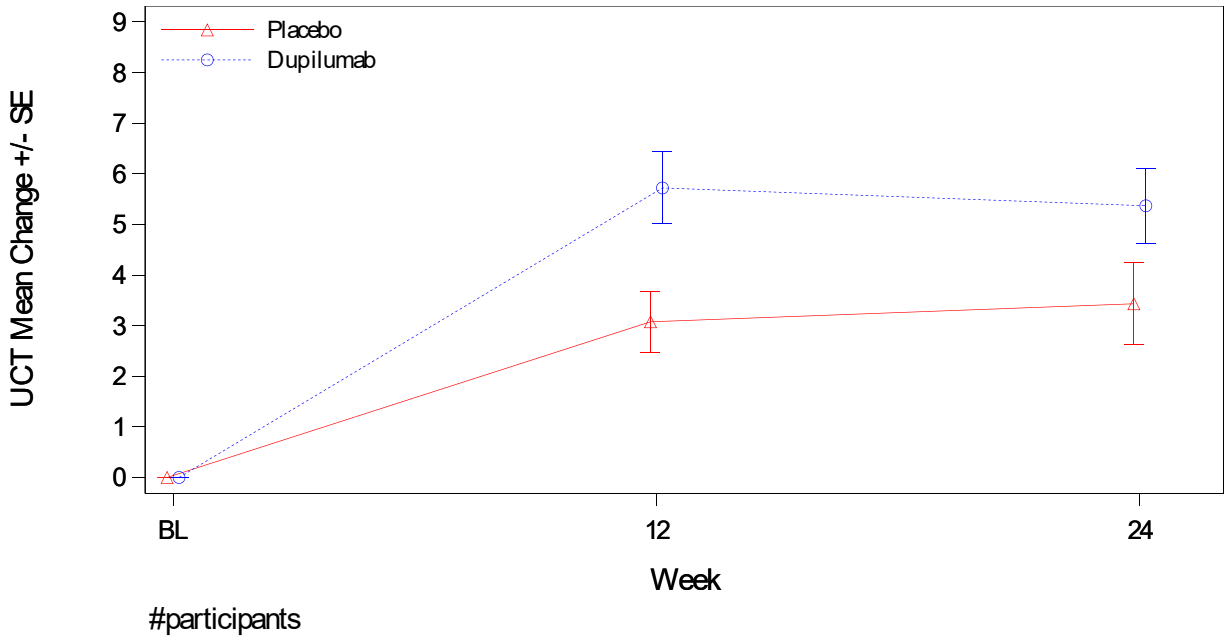
2.2.2.4.1 Week 24 における UCT スコアのベースラインからの変化量

UCT は、4 つの要素（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 への影響並びに全般的な蕁麻疹コントロールの状態）に基づき、0～16 の範囲のスコア（スコアが高いほど良好な疾患コントロールを表す）で蕁麻疹コントロールを評価する方法である(56)。12 以上の UCT スコアは蕁麻疹の疾患状態が良好にコントロールされていることを表す。

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。デュピルマブ群ではプラセボ群よりも Week 24 における UCT スコアの上昇が大きかった（変化量［調整平均］の群間差：1.94、名目上の p 値：p = 0.0534）（図 22、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 25]）。また、Week 24 で疾患

コントロールが良好（UCT スコアが 12 以上）であった被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Table 26]）。

図 22 - 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)

2.2.2.5 AAS7

血管性浮腫の活動性はバリデートされた PRO 評価法である AAS（範囲：0～15）で測定される(57)。AAS7 スコアは 1 日の AAS を 7 日間分合計したものであり、その範囲は 0～105 となる。

ベースラインで活動性の血管性浮腫（AAS7 スコアが 0 超）を有していた被験者は、デュピルマブ群では 20 名（37.0%）及びプラセボ群では 33 名（61.1%）のみであり、AAS7 スコアの平均値はそれぞれ 38.00 及び 42.94 であった。Week 24 における AAS7 スコアの変化量（調整平均）は、デュピルマブ群−16.29、プラセボ群−16.54 であり、両投与群間に差は見られなかった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.6.1]）。

2.2.2.6 救済治療薬の使用

2.2.2.6.1 救済治療としての抗ヒスタミン薬の使用

試験への組入れ時点で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。

全被験者はベースラインで CSU 治療のために抗ヒスタミン薬を使用しており、被験者の 36.4%は標準用量、63.6%は標準用量の 2～4 倍で抗ヒスタミン薬を使用していた。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を増量した被験者数は、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]）。

2.2.2.6.2 ステロイド薬の使用

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]）。

2.2.2.7 デュピルマブによる QoL の改善

2.2.2.7.1 DLQI

皮膚疾患に特化した HRQoL は 16 歳以上の患者用の DLQI（範囲：0～30）を用いて測定した。DLQI はスコアが高いほど QoL が悪いことを示唆する。CSU 患者における文献で報告されている DLQI の MID は 2.24～3.21 点である(67)。

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 であった。Week 24 における DLQI で測定した皮膚疾患に特化した HRQoL について、デュピルマブ群はプラセボ群よりも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）（表 25）。

表 25 - Change from baseline in DLQI at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

DLQI	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Baseline		
Number	51	49
Mean (SD)	13.84 (7.16)	13.14 (7.03)
Median	15.00	12.00
Q1 ; Q3	7.00 ; 19.00	8.00 ; 20.00
Min ; Max	2.0 ; 30.0	1.0 ; 28.0

DLQI	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Week 24		
Number	49	45
Mean (SD)	9.12 (7.63)	6.36 (7.17)
Median	8.00	3.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 13.00	1.00 ; 9.00
Min ; Max	0.0 ; 27.0	0.0 ; 25.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	49 (39/10)	45 (37/8)
Mean (SD)	-4.96 (6.87)	-6.91 (7.51)
Median	-3.00	-6.00
Q1 ; Q3	-11.00 ; 0.00	-10.00 ; -2.00
Min ; Max	-17.0 ; 11.0	-26.0 ; 7.0
LS Mean (SE) [a]	-5.14 (0.97)	-7.08 (1.01)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI)[a]		-1.94 (-4.51, 0.64)
P-value vs. placebo[a]		0.1406

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation; DLQI: Dermatology Life Quality Index;

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

Excludes 1 adolescent who completed the CDLQI and 5 adults who incorrectly completed the CDLQI.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_dlqi_wk24_i_t_i.rtf (16AUG2022 9:00)

2.2.2.7.2 CU-Q2oL

慢性蕁麻疹患者を対象とした疾患に特化した QoL は CU-Q2oL（範囲：0～100）で測定した。CU-Q2oL はスコアが低いほど QoL が良いことを示す。文献で報告されている CU-Q2oL の MID は 3（軽度の改善）～19（大幅な改善）点である(68)。

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 の CU-Q2oL について、デュピルマブ群はプラセボ群よりも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）（表 26）。

表 26 - Change from baseline in CU-Q2oL at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

CU-Q2oL	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Baseline		
Number	53	53
Mean (SD)	44.36 (20.66)	42.74 (20.05)
Median	44.57	40.22

CU-Q2oL	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Q1 ; Q3	29.35 ; 54.35	26.09 ; 58.70
Min ; Max	5.4 ; 93.5	8.7 ; 85.9
Week 24		
Number	52	50
Mean (SD)	28.83 (22.82)	22.22 (24.21)
Median	23.37	13.59
Q1 ; Q3	10.33 ; 44.57	3.26 ; 27.17
Min ; Max	0.0 ; 84.8	0.0 ; 96.7
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	51 (41/10)	49 (41/8)
Mean (SD)	-16.22 (19.89)	-20.25 (20.29)
Median	-15.22	-18.48
Q1 ; Q3	-30.43 ; 0.00	-32.61 ; -5.43
Min ; Max	-68.5 ; 23.9	-65.2 ; 17.4
LS Mean (SE)[a]	-16.52 (2.89)	-20.67 (3.00)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-4.15 (-11.79, 3.49)
P-value vs. placebo[a]		0.2873

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_cuq2ol_wk24_i_t_i.rtf (16AUG2022 9:01)

2.2.2.7.3 PGIC 及び PGIS

PGIC は、治験薬投与前と比較して、治験薬投与後における CSU の状態の変化を被験者が自己評価する質問票である。PGIC のスケールは、0 = 「非常に改善」、1 = 「かなり改善」、2 = 「少し改善」、3 = 「変化なし」、4 = 「少し悪化」、5 = 「かなり悪化」、6 = 「非常に悪化」である。PGIS は、疾患重症度を被験者が自己評価する質問票である（スケールは 1 = 「なし」、2 = 「軽度」、3 = 「中等度」、4 = 「重度」）。

ベースラインの PGIS 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 3.37 及び 3.39 であった。Week 24 の PGIC 及び PGIS において、デュピルマブ群はプラセボ群よりも優れた数値的改善を示した（PGIC：プラセボ群との調整平均の差：−0.38、95% CI：−1.01, 0.26、名目上の p 値：p = 0.2465；PGIS：プラセボ群との調整平均の差：−0.38、95% CI：−0.78, 0.02、名目上の p 値：p = 0.0616）（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.9.1]、[16.2.6.1.10.1]）。

2.2.2.7.4 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。

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）（表 27）。

表 27 - Change from baseline in VAS for EQ-5D at Week 24 - ITT population – EFC16461 Study B

VAS for EQ-5D	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Baseline		
Number	51	49
Mean (SD)	65.08 (23.72)	60.55 (22.16)
Median	63.00	60.00
Q1 ; Q3	50.00 ; 85.00	41.00 ; 79.00
Min ; Max	19.0 ; 100.0	15.0 ; 100.0
Week 24		
Number	49	45
Mean (SD)	72.49 (23.16)	71.91 (23.40)
Median	80.00	80.00
Q1 ; Q3	50.00 ; 90.00	60.00 ; 90.00
Min ; Max	19.0 ; 100.0	12.0 ; 100.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	49 (39/10)	45 (37/8)
Mean (SD)	7.41 (21.26)	11.69 (26.13)
Median	0.00	10.00
Q1 ; Q3	-4.00 ; 19.00	-1.00 ; 20.00
Min ; Max	-30.0 ; 64.0	-38.0 ; 76.0
LS Mean (SE)[a]	8.71 (3.21)	9.96 (3.41)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		1.25 (-7.42, 9.91)
P-value vs. placebo[a]		0.7778

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation; EQ-5D-5L: 5-level EuroQol 5-dimensional questionnaire;

a Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.

Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_ancova_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_vaseq5d_wk24_i_t_i.rtf (16AUG2022 9:02)

2.2.2.8 思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）の有効性データ

全体として、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（表 28）。

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（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（表 28）。

表 28 - Listing of e-diary data (ISS7, HSS7, UAS7, AAS7) and questionnaire data (UCT) in adolescents - ITT population – EFC16461 Study B

Participant	Intervention group	Age (yrs)/ Sex[a]/ Weight	Timepoint	ISS7	HSS7	UAS7	AAS7	UCT
Adolescents								
[redacted]	Placebo	1[redacted]/F/44.2	Baseline	15	21	36	0	4
			Week 12	13	13	26	0	10
			Week 24	7	7	14	0	15
[redacted]	Dupilumab 300 mg q2w	1[redacted]/F/72	Baseline	14	21	35	0	6
			Week 12	1	1	2	4	12
			Week 24	11	5	16	0	12

AAS7: Angioedema Activity Score over 7 days (0-105); HSS7: Hives Severity Score over 7 days (0-21); ISS7: Itch Severity Score over 7 days (0-21); ITT: intent-to-treat; q2w: every 2 weeks; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days (0-42); UCT: urticaria control test (0-16)

a M=Male, F=Female.

Extracted from: PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_diary_ado_i_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_diary_ado_i_1_i.rtf (08SEP2022 6:10)
and PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_qs_ado_i_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_qs_ado_i_1_i.rtf (08AUG2022 4:21)

2.2.3 薬力学的評価

24 週間の治験薬投与期間を通して、デュピルマブ群で血清中総 IgE 濃度の中央値に持続的な低下が見られたが、プラセボ群では明らかな影響は認められなかった（Module 2.7.2 [3.2.1 項]）。ISS7 及び UAS7 に関する治療効果は、ベースラインの IgE 値が中央値超の被験者と中央値未満の被験者で一貫していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.15]、[16.2.6.1.4.15]）。

2.2.4 抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

ADA と臨床反応（ISS7 及び UAS7 のベースラインからの変化量）の関係を、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。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応と、Week 24 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との関係を、少数の集団（デュピルマブ群：9 名、プラセボ群：2 名）で評価した。（Module 2.7.2 [2.2.2 項]）。

デュピルマブ群の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者（9 名）において、Week 24 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の平均値はそれぞれ−8.44 及び−13.67 であった。デュピルマブ群の既存の免疫反応を有する又は全ての時点で ADA 反応が陰性であった 41 名の被験者において、Week 24 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の平均値はそれぞれ−7.51 及び−14.41 であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.2.4.1]、[16.2.5.4.2.4.2]）。ADA 陽性反応を示した限られた数の被験者において、ADA の発現と有効性反応の欠如又は喪失の間に意味のある関係性は見られなかった。

2.2.5 COVID-19 パンデミック

EFC16461 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。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（1.2.3.2 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（自宅での自己投与が推奨された）、治験来院の完了、有効性評価項目を支持するデータの提供、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。そのため、治験データの完全性及び治験の科学的妥当性は維持された。

予定された治験薬投与期間中の電子日誌遵守率の平均値は両投与群ともに 90%以上と高かった（デュピルマブ群：91.73%、プラセボ群：90.09%）。

COVID-19 と関連がある重大又は重要な治験実施計画書からの逸脱を経験した被験者はいなかった。COVID-19 パンデミックは治験実施計画書からの重要な逸脱の頻度又は内容に影響せず、治験全体の品質又は結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳

EFC16461 Study A 及び Study B の被験者全体の内訳はそれぞれ表 3 及び表 16 に示した。被験者の内訳及び試験の中止は両投与群ともに同程度の分布であった。

3.1.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、罹病期間、高用量の抗ヒスタミン薬の使用及びベースラインの総 IgE を除き、EFC16461 Study A 及び Study B ともにおおむね同様であった（表 29）。

治験実施計画書のとおり、児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者は EFC16461 Study A のみに組み入れられ（2 名）（表 4）、EFC16461 Study B の全被験者はオマリズマブの投与歴を有していた（表 18）。

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、ベースラインの ISS7 スコア（範囲：0～21）の平均値は約 16 で同程度であり、被験者の約 70%は UAS7 スコア（範囲：0～42）が 28 以上で定義される重症の蕁麻疹活動性を有していた。

予想されたとおり、EFC16461 Study B の被験者の多くは EFC16461 Study A の被験者より高齢であり（EFC16461 Study A：41.3 歳、EFC16461 Study B：47.7 歳、以下同順）、蕁麻疹の罹病期間も長かった（5.7 年、9.1 年）。EFC16461 Study B のほぼ全ての被験者（98.1%）は試験参加の 1 年超前に CSU と診断されていたが、EFC16461 Study A では同様の被験者の割合は 70.3%のみであった。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（33.9、41.1）。

児童被験者 2 名及び思春期被験者 4 名が EFC16461 Study A に、思春期被験者 2 名が EFC16461 Study B に組み入れられた。

併合安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び被験者のベースライン特性は Module 2.7.4 [表 10]に示した。

表 29 - Comparison of EFC16461 Study A and Study B baseline demographics and disease characteristics - Randomized populations

	EFC16461 Study A			EFC16461 Study B		
	Placebo N=68	**Dupilumab N=70**	**Overall N=138**	**Placebo N=54**	**Dupilumab N=54**	**Overall N=108**
Age (years), 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)
Female, n (%)	50 (73.5)	41 (58.6)	91 (65.9)	41 (75.9)	37 (68.5)	78 (72.2)
Weight (kg), 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)
Region, n (%)						
Asia	16 (23.5)	17 (24.3)	33 (23.9)	7 (13.0)	6 (11.1)	13 (12.0)
Latin America	10 (14.7)	9 (12.9)	19 (13.8)	7 (13.0)	8 (14.8)	15 (13.9)
East Europe	12 (17.6)	11 (15.7)	23 (16.7)	11 (20.4)	11 (20.4)	22 (20.4)
Western Countries	30 (44.1)	33 (47.1)	63 (45.7)	29 (53.7)	29 (53.7)	58 (53.7)
Disease duration (years)	5.7 (7.7)	5.8 (9.3)	5.7 (8.5)	9.9 (10.1)	8.3 (7.8)	9.1 (9.0)
ISS7, 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)
UAS7, 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)
UAS7 (severe, ≥28), n (%)	44 (64.7)	53 (75.7)	97 (70.3)	36 (66.7)	39 (72.2)	75 (69.4)
HSS7, mean (SD)	15.0 (4.8)	15.8 (3.8)	15.4 (4.3)	15.7 (5.0)	15.1 (4.7)	15.4 (4.8)
Angioedema, BL, n (%)	34 (50.0)	28 (40.0)	62 (44.9)	33 (61.1)	20 (37.0)	53 (49.1)
Total IgE (IU/mL), median	96.5	109.4	101.0	85.8	72.1	77.0
Antihistamine – Standard dose, n (%)	41 (60.3)	31 (44.3)	72 (52.2)	18 (34.0)	21 (38.9)	39 (36.4)
Antihistamine – ≥2X Standard dose, n (%)	27 (39.7)	39 (55.7)	66 (47.8)	35 (66.0)	33 (61.1)	68 (63.6)

BL: baseline; HSS7: Hives Severity Score over 7 days; IgE: immunoglobulin E; ISS7: Itch Severity Score over 7 days; ITT: intent-to-treat; IU: international unit; SD: standard deviation; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では EFC16461 Study A 及び Study B の有効性の結果を比較した。3.2.1 項には主要有効性評価項目の比較を、3.2.2 項には重要な副次有効性評価項目の比較を示した。

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。

両試験の集団は、ベースラインの ISS7 スコア（範囲：0～21）の平均値が約 16、UAS7 スコア（範囲：0～42）が 28 以上で定義される、ベースラインの重症の蕁麻疹活動性を有する被験者の割合が約 70%と類似していた。オマリズマブ投与歴がない被験者を対象に実施した EFC16461 Study A では大部分の評価項目で統計的に有意な改善が認められた一方で、オマリズマブを含む全ての既承認薬による治療が奏効せず、治療抵抗性が高い被験者集団を対象に実施した EFC16461 Study B では数値的な改善が認められた。さらに、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 30）。

表 30 - 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)

3.2.1 主要有効性評価項目

EFC16461 Study A の ITT 集団では、24 週間の治験薬投与期間中のそう痒（ISS7 で測定）について、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して顕著な減少を示し、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、p = 0.0005）。EFC16461 Study B の ITT 集団では、24 週間の治験薬投与期間のそう痒（ISS7 で測定）について、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して数値的に大幅な改善を示した（プラセボ群との調整平均の差：−2.87、名目上の p 値：p = 0.0449）。この試験間での主要有効性評価項目の結果の違いは、EFC16461 Study B が EFC16461 Study A と比較して治療抵抗性が高い集団を対象としたことに起因していると考えられる。

3.2.2 重要な副次有効性評価項目

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 患者のうち、オマリズマブ投与歴がない患者を対象とした EFC16461 Study A の ITT 集団では、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して、24 週間の治験薬投与期間中の UAS7 スコアの減少で反映されているように、CSU の総合的な疾患活動性について顕著な改善を示し、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、p = 0.0003）。UAS7 の改善にはその構成要素である ISS7 及び HSS7 が均等に寄与していた。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た EFC16461 Study B の ITT 集団では、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して、24 週間の治験薬投与期間中の UAS7 スコアの減少で反映されているように、CSU の総合的な疾患活動性について改善を示した（プラセボ群との調整平均の差：−5.83、名目上の p 値：p = 0.0390）。UAS7 の改善にはその構成要素である ISS7 及び HSS7 が同様に寄与していた。

EFC16461 Study A では、デュピルマブ群はプラセボ群よりも多くの被験者で CSU の疾患が良好にコントロールされていた。Week 24 で UAS7 スコアが 6 以下を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも顕著に高かった（オッズ比：2.848、p = 0.0075）。EFC16461 Study B では、Week 24 で UAS7 スコアが 6 以下を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群 24.1%（13/54 名）、プラセボ群 18.5%（10/54 名）であった（オッズ比：1.899、名目上の p 値：p = 0.3107）。

EFC16461 Study A では、デュピルマブ群はプラセボ群よりも多くの被験者が CSU 症状の完全寛解を達成した。Week 24 で UAS7 スコアが 0 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群の方がプラセボ群よりも顕著に高かった（オッズ比：2.908、p = 0.0199）。EFC16461 Study B では、Week 24 で UAS7 スコアが 0 を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（オッズ比：1.180、名目上の p 値：p = 0.8373）。

EFC16461 Study A の ITT 集団では、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して、24 週間の治験薬投与期間中の HSS7 スコアの減少で反映されているように、Week 24 における膨疹数について顕著な改善を示し、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、p = 0.0003）。EFC16461 Study B の ITT 集団では、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して、Week 24 における膨疹数について大幅な減少を示した（プラセボ群との調整平均の差：−3.01、名目上の p 値：p = 0.0397）。

3.3　部分集団における結果の比較

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、ISS7 及び UAS7 について、各部分集団と投与群の間に意味のある交互作用は認められなかった。24 週間の治験薬投与期間中の ISS7 スコア及び UAS7 スコアについて、デュピルマブ群はプラセボ群と比較して、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づいた全ての部分集団にわたって、一貫した減少を示したが、CI の幅が広かった EFC16461 Study A の 2 つの部分集団（ISS7 及び UAS7 では 65 歳以上［12 名］、ISS7 ではラテンアメリカ［19 名］）及び EFC16461 Study B の 4～5 つの部分集団（ISS7 と UAS7 ではラテンアメリカ［15 名］、東欧［22 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 IgE の中央値が 77 IU/mL 未満［52 名］、並びに ISS7 ではヒスパニック人種［14 名］）は例外であった（図 1、図 2、図 5、図 6、図 12、図 13、図 16、図 17）。

3.4　抗薬物（デュピルマブ）抗体及び有効性

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意味のある影響は認められなかった（2.1.4 項、2.2.4 項）。

3.5　心理測定的な評価の比較

文献のレビュー及び被験者からの聴取に基づくと、UAS は成人 CSU 患者において妥当な評価項目であり、思春期 CSU 患者においても、適切なトレーニング及び介護者によるサポート、又はその一方が与えられることにより適切な評価項目となり得る。文献の報告、並びに第 3 相 EFC16461 Study A 及び Study B の各 ITT 集団のデータを使用して得られた新たなエビデンスを合わせると、UAS7（ISS7 及び HSS7）は EFC16461 Study A 及び Study B の成人及び思春期の CSU 被験者の疾患活動性、そう痒重症度及び膨疹数の評価において、信頼性があり、構成も妥当で、感度が高い指標であることが示された。したがって、UAS7 はその構成尺度である ISS7 及び HSS7 とともに、EFC16461 Study A 及び Study B の主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目及び探索的評価項目を支持するための目的にかなった評価尺度であると考えられる（Module 5.3.5.4 [Patient-reported outcome evidence dossier]）。

ISS7 について、被験者内 CMT の推定値は、EFC16461 Study A と EFC16461 Study B で同様で、文献で報告されている重要な変化量とも同程度であった(64)(65)。UAS7 及び HSS7 について、EFC16461 Study A では被験者内 CMT の推定値は文献で報告されている重要な変化量と同程度であったが、EFC16461 Study B では、HSS7 で閾値が低かったことから、EFC16461 Study A 及び文献で報告されている重要な変化量よりも低かった（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。このことは、EFC16461 Study A はオマリズマブ投与歴がない被験者を対象に実施されたのに対し、EFC16461 Study B はオマリズマブを含む全ての既承認薬が奏効しない治療抵抗性が高い被験者集団を対象にして実施されたことと関連があると考えられる。

EFC16461 Study A では、ISS7、UAS7 及び HSS7 のカテゴリー変化に関する事後解析の結果、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異なる CMT を含む被験者内 responder の定義の広範囲にわたって、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（Module 5.3.5.4 Patient-reported outcome evidence dossier [Section 5.3.4]）。

全体として、EFC16461 Study A 及び Study B では、ISS7、UAS7 及び HSS7 に関する被験者内の responder 閾値の広範囲にわたって、プラセボと比較してより大きなデュピルマブの治療反応が示された。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

EFC16461 Study A の有効性の結果、CSU 患者においてデュピルマブ投与はプラセボと比較して顕著で臨床的に意味のある有効性をもたらすことが示された。また、EFC16461 Study B の有効性の結果、主要評価項目及び副次有効性評価項目においてデュピルマブ投与を受けた被験者に肯定的な数値傾向が示された。

これらの試験の結果及び Module 2.7.2 [3.4 項]に要約した補足的解析に基づき、抗ヒスタミン薬で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者における、デュピルマブ皮下投与の推奨用法・用量を以下に示す。

- 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

EFC16461 Study A の総合的な結果は、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 患者におけるデュピルマブの有益な効果を示す根拠となる。EFC16461 Study A の ITT 集団では、Week 24 におけるそう痒（ISS7：主要評価項目）、膨疹（HSS7：副次評価項目）及び総合的な蕁麻疹活動性（UAS7：重要な副次評価項目）を含む、CSU の重要な指標について、デュピルマブ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改善を示した（p <0.001）（表 6）。EFC16461 Study A でのこれらの頑健な結果は、Week 24 における多重性を調整した重要な副次評価項目及び Week 12 における複数の多重性を調整した評価項目で示された実質的な改善によって支持され、さらに、全ての既承認治療で効果が認められなかった最も難治性の CSU 患者集団を対象とした EFC16461 Study B で、Week 24 における主要評価項目及び副次評価項目で示されたプラセボと比較してデュピルマブに肯定的な数値傾向によって支持されている（表 19）。

前述の 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。本承認申請資料に含まれるデータの大部分は、用法・用量として 300 mg q2w 投与を受けた成人 CSU 被験者（EFC16461 Study A に組み入れられた被験者の 95.6%及び EFC16461 Study B に組み入れられた被験者の 98.1%）に由来する。EFC16461 Study A 及び Study B の総合的な有効性の結果は、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者における 300 mg q2w の推奨用法・用量を直接的に支持するものである。

CSU の病因及び治療に対する反応は、成人、思春期及び児童の CSU 患者で同じと考えられるため（同一の治療ガイドラインに反映されている）、デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラム

は 6 歳以上の被験者を組み入れることとした(2)(7)。思春期及び児童における CSU の有病率に基づき(2)、EFC16461 Study A 及び Study B では全被験者の約 5%が思春期患者（12 歳以上 18 歳未満）、EFC16461 Study A では全被験者の約 5%が児童患者（6 歳以上 12 歳未満）となるよう組入れを計画した。EFC16461 Study A では思春期被験者 4 名（2.9%）がデュピルマブ（2 名）又はプラセボ（2 名）に、EFC16461 Study B では思春期被験者 2 名（1.9%）がデュピルマブ（1 名）又はプラセボ（1 名）に曝露された。また、EFC16461 Study A で組み入れられた児童被験者（6 歳以上 12 歳未満）2 名は治験薬投与を中止した。

EFC16461 Study A に組み入れられた思春期被験者 4 名のうち、デュピルマブ群の 2 名はそれぞれ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w 投与を受けた。両被験者ともに ISS7、HSS7 及び UAS7 に改善が認められた（2.1.2.8 項）。EFC16461 Study B に組み入れられた思春期被験者 2 名のうち、デュピルマブ群の 1 名は 300 mg q2w 投与を受け、ISS7、HSS7 及び UAS7 に数値的な改善が認められた（2.2.2.8 項）。

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 患者で同様であるため（同一の治療ガイドラインが適用される）(2)、疾患横断的に得られたデュピルマブの知見を踏まえると、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。

本承認申請資料で提示したデータ及び解析には、思春期の AD（他の皮膚疾患）被験者の補足的安全性データとともに、PK 及び PK/PD 解析の両方に基づく成人の CSU 患者からの思春期の CSU 患者への有効性の外挿を含めた（Module 2.7.2 [3 項]）。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 名のデータ、並びにモデルに基づく外挿の結果から、思春期患者（300 mg q2w 又は 200 mg q2w）及び成人患者（300 mg q2w）の間で類似した PK（体重の違いを考慮した場合）及び PK/PD、並びに類似した有効性の傾向が見られた。また、思春期患者における用法・用量である 300 mg q2w 又は 200 mg q2w は、以前に AD（他の皮膚疾患）を有する思春期患者で評価されており、許容可能な安全性プロファイルとともに有効性が示されている。総合すると、CSU 患者と AD 患者の間での PK の類似性、並びに思春期と成人の CSU 患者間での PK 及び PK/PD の類似性は、AD 患者における補足的安全性データと合わせ、思春期の CSU 患者における推奨用法・用量を正当化するものである。

PK/PD 解析の追加の詳細と結果は Module 2.7.2 [3.4 項]に示した。

5　効果の持続、耐薬性

EFC16461 Study A 及び Study B における経時的な有効性（最大 24 週間の投与）については 2 項に示した。本項では EFC16461 Study A 及び Study B における最大 Week 36 までのデータを示す。

5.1　Week 24 までの有効性の持続

EFC16461 Study A では、Week 24 における主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目の大部分について、デュピルマブ投与による統計的に有意な改善が認められた。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、UAS7 及び HSS7 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。

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、ISS7 及び UAS7 の両方でデュピルマブのプラセボに対する統計的な有意差が認められた時点である Week 12 までにトラフ濃度が定常状態に達した。Week 12 を超えたデュピルマブの継続投与は、全ての評価項目について Week 24 までプラトーに達することなく更に漸次的な改善を示した（ISS7：図 3 及び図 14、UAS7：図 7 及び図 18、HSS7：図 9 及び図 20、UCT：図 11 及び図 22）。

これらの結果は、a）この用法・用量ではデュピルマブへの耐薬性は認められず、b）この用法・用量は継続投与により治験薬投与期間にわたって有効であったことを示唆している。

5.2　治験薬投与終了後の有効性パラメータの評価

EFC16461 Study A では、デュピルマブ群 56 名及びプラセボ群 51 名の被験者において、治験薬投与終了後の Week 36 における ISS7、UAS7 及び HSS7 のデータが報告された（図 23、図 25、図 27）。また、デュピルマブ群 65 名及びプラセボ群 59 名の被験者において、治験薬投与終了後の Week 36 における UCT のデータが報告された（図 29）。

EFC16461 Study B では、デュピルマブ群 40 名及びプラセボ群 44 名の被験者において、治験薬投与終了後の Week 36 における ISS7、UAS7 及び HSS7 のデータが報告された（図 24、図 26、図 28）。また、デュピルマブ群 48 名及びプラセボ群 47 名の被験者において、治験薬投与終了後の Week 36 における UCT のデータが報告された（図 30）。

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）、蕁麻疹活動性（UAS7）及び膨疹（HSS7）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（表 31）。

EFC16461 Study A 及び Study B ともに、ISS7 スコアが 5 以上減少した被験者の割合、UAS7 スコアが 6 以下であった被験者の割合、及び UAS7 スコアが 0 であった被験者の割合は、Week 36 で Week 24 と比較して低下した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.20]、[16.2.6.1.4.20]、[16.2.6.1.4.26]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.3.18]、[16.2.6.1.4.18]、[16.2.6.1.4.22]）。

Week 24 で ISS7 スコアが 5 以上減少した被験者、UAS7 スコアが 6 以下であった被験者、及び UAS7 スコアが 0 であった被験者において、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（表 32、表 33）。デュピルマブ群ではプラセボ群に比べ治験終了来院時でデータの欠測があった被験者が多かったため、反応が消失した被験者の割合が高くなった。

デュピルマブ群では、反跳現象（ベースラインを超える病勢の悪化）は後観察期間中に評価したいずれの評価項目においても認められなかった。治験薬投与終了後に認められた症状の再燃は、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。

表 31 - Summary of mean change from baseline in ISS7, UAS7, HSS7, and UCT, at Week 24 and Week 36 - ITT population – EFC16461 Study A and Study B

					Change from baseline		
		Baseline		at Week 24		at Week 36	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EFC16461 Study A							
ISS7							
	Dupilumab group	70	16.10 (3.98)	66	-10.24 (7.03)	56	-9.37 (8.38)
	Placebo group	68	15.74 (4.11)	58	-5.62 (8.07)	51	-6.15 (8.56)
UAS7							
	Dupilumab group	70	31.86 (7.18)	66	-20.25 (13.29)	56	-18.92 (15.70)
	Placebo group	68	30.76 (8.19)	58	-10.93 (15.06)	51	-12.14 (16.03)
HSS7							
	Dupilumab group	70	15.75 (3.82)	66	-9.98 (6.94)	56	-9.42 (7.96)
	Placebo group	68	15.03 (4.81)	58	-5.20 (7.67)	51	-5.85 (8.11)
UCT							
	Dupilumab group	69	3.75 (2.28)	67	7.28 (4.21)	65	6.92 (4.79)
	Placebo group	68	3.63 (2.27)	61	4.64 (5.51)	59	4.97 (5.71)
EFC16461 Study B							
ISS7							
	Dupilumab group	54	15.86 (3.98)	51	-7.63 (7.70)	40	-5.81 (7.33)
	Placebo group	54	16.19 (3.80)	48	-4.95 (7.42)	44	-3.21 (6.17)
UAS7							
	Dupilumab group	54	30.99 (7.89)	51	-14.21 (14.87)	40	-11.30 (14.11)
	Placebo group	54	31.93 (8.09)	48	-8.78 (14.80)	44	-6.04 (12.85)
HSS7							
	Dupilumab group	54	15.13 (4.65)	51	-6.58 (7.87)	40	-5.46 (7.06)
	Placebo group	54	15.74 (4.97)	48	-3.82 (7.79)	44	-2.77 (7.39)

	Baseline		Change from baseline at Week 24		Change from baseline at Week 36	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
UCT						
Dupilumab group	53	4.49 (3.18)	49	5.37 (5.15)	48	4.65 (5.36)
Placebo group	53	4.11 (2.95)	51	3.43 (5.76)	47	3.28 (4.99)

HSS7: Hives Severity Score over 7 days (0-21); ISS7: Itch Severity Score over 7 days (0-21); ITT: intent-to-treat; SD: standard deviation; UAS7: Urticaria Activity Score over 7 days (0-42); UCT: urticaria control test (0-16); WOCF: worst-observation carried forward
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF.
Extracted from:
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_iss7_all_i_t_x.rtf (07MAR2022 2:57)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uas7_all_i_t_x.rtf (07MAR2022 2:57)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_hss7_all_i_t_x.rtf (07MAR2022 2:57)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uct_all_i_t_x.rtf (07MAR2022 2:58)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_iss7_all_i_t_x.rtf (16AUG2022 8:58)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uas7_all_i_t_x.rtf (16AUG2022 8:58)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_hss7_all_i_t_x.rtf (16AUG2022 8:59)
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uct_all_i_t_x.rtf (16AUG2022 8:59)

表 32 - Summary of proportion of ISS7 and UAS7 responders at Week 24 and loss of response at end of study - ITT population – EFC16461 Study A

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
ISS7 reduction from baseline of ≥ 5 points		
Week 24 Responders	29 (42.6)	51 (72.9)
Loss of Response[a]	4/29 (13.8)	13/51 (25.5)
Imputed Loss of Response	2/29 (6.9)	10/51 (19.6)
UAS7 ≤ 6		
Week 24 Responders	16 (23.5)	32 (45.7)
Loss of Response[a]	3/16 (18.8)	10/32 (31.3)
Imputed Loss of Response	0/16	5/32 (15.6)
UAS7 = 0		
Week 24 Responders	9 (13.2)	22 (31.4)
Loss of Response[a]	2/9 (22.2)	7/22 (31.8)
Imputed Loss of Response	0/9	2/22 (9.1)

a Loss of response considers the responder status and the participant's EOS visit for participants who completed the study (e.g. If participant came in early on Day 249 the Week 35 visit was used)
Note: Denominator for loss of response is the number of participants who were responders at Week 24.

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/EXPLO/PGM/eff_sum_lossresp_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/eff_sum_lossresp_i_t_i.rtf (12OCT2022 5:11)

表 33 - Summary of proportion of ISS7 and UAS7 responders at Week 24 and loss of response at end-of-study - ITT population – EFC16461 Study B

	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
ISS7 reduction from baseline of ≥ 5 points		
Week 24 Responders	21 (38.9)	32 (59.3)
Loss of Response[a]	8/21 (38.1)	12/32 (37.5)
Imputed Loss of Response	3/21 (14.3)	7/32 (21.9)
UAS7 ≤ 6		
Week 24 Responders	10 (18.5)	13 (24.1)
Loss of Response[a]	7/10 (70.0)	5/13 (38.5)
Imputed Loss of Response	2/10 (20.0)	2/13 (15.4)
UAS7 = 0		
Week 24 Responders	5 (9.3)	7 (13.0)
Loss of Response[a]	3/5 (60.0)	2/7 (28.6)
Imputed Loss of Response	0/5	1/7 (14.3)

a Loss of response considers the responder status and the participant's EOS visit for participants who completed the study (e.g. If participant came in early on Day 249 the Week 35 visit was used)

Note: Denominator for loss of response is the number of participants who were responders at Week 24.
PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/EXPLO/PGM/a_eff_sum_lossresp_i_t.sas
OUT=EXPLO/OUTPUT/a_eff_sum_lossresp_i_t_i.rtf (12OCT2022 5:12)

6　総合的な有効性の結論

CSU 治療におけるデュピルマブの有効性と安全性は、ランダム化、プラセボ対照、24 週間反復投与としてデザインされた EFC16461 Study A（138 名）及び EFC16461 Study B（108 名）の 2 試験で評価した。被験者は、既存の抗ヒスタミン薬（最大で承認用量の 4 倍まで）による治療に加え、デュピルマブ又はプラセボを以下の用法・用量で 24 週間皮下投与し、その後 12 週間の後観察期間に移行することとした。

- 成人（18 歳以上）被験者（EFC16461 Study A 及び Study B）：Day 1 に初回用量として 600 mg 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）被験者（EFC16461 Study A 及び Study B）：Day 1 に初回用量として 600 mg 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）被験者（EFC16461 Study A 及び Study B）及び体重 30 kg 以上 60 kg 未満の児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者（EFC16461 Study A のみ）：Day 1 に初回用量として 400 mg 投与し、その後 200 mg q2w 投与
- 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者（EFC16461 Study A のみ）：Day 1 に初回用量として 600 mg 投与し、その後 300 mg q4w 投与

EFC16461 Study A 及び Study B の有効性の解析には、それぞれ合計 138 名（男性：47 名、女性：91 名）及び 108 名（男性：30 名、女性：78 名）の被験者が含まれた。被験者の大半（72.8%）は白人で、21.1%はアジア人、3.3%は黒人又はアフリカンアメリカンであった。EFC16461 Study A 及び Study B ともに、アジア、ラテンアメリカ、東欧及び西洋諸国を含む代表的な地域で世界的に実施された。

EFC16461 Study A 及び Study B は、いずれも重度かつコントロール不十分な被験者を組み入れた。ベースラインの ISS7 スコア（範囲：0～21）の平均値は約 16 と両試験で同様で、UAS7 スコア（範囲：0～42）が 28 以上で定義される重症の蕁麻疹活動性を有する被験者は約 70%であった。重症の蕁麻疹活動性を有する集団は、実臨床における重症度分布の約 3.5 倍高かった(30)。EFC16461 Study A 及び Study B で、血管性浮腫の既往歴を有する被験者はそれぞれ 52.2%及び 64.8%、ベースラインで血管性浮腫を有する被験者はそれぞれ 44.9%及び 49.1%であった。EFC16461 Study A 及び Study B の被験者は、抗ヒスタミン薬の投与を受けていたにもかかわらず（標準用量の 2～4 倍の高用量で抗ヒスタミン薬の投与を受けていた被験者は EFC16461 Study A 及び Study B でそれぞれ 47.8%及び 63.6%）、ベースラインの UCT スコア（範囲：0～16）の平均値がそれぞれ 3.7 及び 4.3 とコントロールが不良であった。EFC16461 Study A 及び Study B は、重度かつコントロール不十分な被験者を組み入れた。EFC16461 Study A で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被験者を組み入れたのに対し、EFC16461 Study B では抗ヒスタミン薬及びオマリズマブ（蕁麻疹の基本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た。EFC16461 Study A の被

験者と比較して、EFC16461 Study B の被験者は治療がより困難であり、罹病期間の平均値が約 2 倍長く、ベースラインの総 IgE の中央値が低値で、高用量の抗ヒスタミン薬の使用率が高かった。

デュピルマブは、抗ヒスタミン薬治療にもかかわらず 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 が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。

また、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）(2)、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。

デュピルマブは、その作用機序と一致して、2 型炎症バイオマーカーである血清中総 IgE を Week 12 から Week 24 にかけて漸次的かつ持続的に抑制した。

ADA 陽性反応を示した被験者におけるデュピルマブの有効性は、Week 24 の ISS7 スコア及び UAS7 スコアで評価されたとおり、ADA 陰性被験者で見られた有効性の範囲内であった。

モデルに基づく PK、PK/PD 解析及び臨床的有効性の結果は、300 mg q2w（成人及び体重 60 kg 以上の思春期の患者）及び 200 mg q2w（体重 60 kg 未満の思春期患者）を推奨用法・用量として選択することを支持するものであった。

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(2)。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。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。

7 参考文献

1. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(5):425-37.
2. 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;77(3):734-66.
3. 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;34(3):190-200.
4. 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;115(4):306-11.
5. Goncalo 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;184(2):226-36.
6. 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;16(1):97.
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;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;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;16(4):313-21.
10. 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;81(1):152-6.
11. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010;35(8):869-73.
12. Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2020;20(8):31.
13. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2021;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;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;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;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;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;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;9:42.
20. 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;313(1):33-9.
21. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1144-51.
22. 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
23. 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）.
24. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy. 2011;66(3):317-30.
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;27(1):55-61.
26. Conlon NP, Edgar JDM. Adherence to best practice guidelines in chronic spontaneous urticaria (CSU) improves patient outcome. Eur J Dermatol. 2014;24(3):385-6.
27. 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;7:4.
28. 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;175(6):1153-65.
29. 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;6(2):586-99.
30. 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;72(12):2005-16.

31. Maurer M, Costa C, Giménez-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;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;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 spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2013;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;73(1):57-62.
35. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Front Immunol. 2019;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;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;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;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;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;128(8):1956-63.
41. Grattan CE, 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;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;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;328(22):1599-604.
44. Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: Pathogenesis and Treatment Considerations. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;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;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;109(4):694-700.
47. Strait RT, Morris SC, Smiley K, Urban JF Jr, Finkelman FD. IL-4 exacerbates anaphylaxis. J Immunol. 2003;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;282(1):232-47.
49. Caproni M, Cardinali C, Giomi B, Antiga E, D'Agata 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;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;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;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;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;174(12):7716-24.
54. 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. 2015;3(5):743-50.e1.
55. 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;63(6):777-80.
56. 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;133(5):1365-72, 1372.e1-e6.
57. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. Allergy. 2013;68(9):1185-92.
58. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol.1994;19(3):210-6.
59. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol.1995;132(6):942-9.
60. Chernyshov PV. The evolution of quality of life assessment and use in dermatology. Dermatology. 2019;235(3):167-74.

61. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). Allergy. 2005;60(8):1073-8.
62. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.
63. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. Qual Life Res. 2010;19(6):875-86.
64. 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 idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;108(1):20-4.
65. 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 for the EAACI Biologicals Guidelines. Allergy. 2021;76(1):59-70.
66. Hollis K, Proctor C, McBride D, Balp MM, McLeod L, Hunter S, et al. Comparison of urticaria activity score over 7 days (UAS7) values obtained from once-daily and twice-daily versions: Results from the ASSURE-CSU study. Am J Clin Dermatol. 2018;19(2):267-74.
67. 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.
68. 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;9(6):2151-7.

8 付録

8.1 EFC16461 Study A 及び Study B の限定的な併合解析

表 34 - Summary of the primary and secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - Pooled ITT population

Parameter	Placebo[a] (N=122)	Dupilumab[a] (N=124)	Difference (95% CI)[b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value[c]
Primary endpoint for US and US ref. countries (key secondary endpoint for EU and EU ref countries)				
Change from baseline in ISS7 at Week 24	-5.40 (0.69)	-9.11 (0.68)	-3.71 (-5.50, -1.92)	<.0001
Primary endpoint for EU and EU ref. countries (key secondary endpoint for US and US ref countries)				
Change from baseline in UAS7 at Week 24	-10.37 (1.34)	-17.74 (1.33)	-7.38 (-10.87, -3.88)	<.0001
Secondary endpoints				
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 24	26 (21.3)	45 (36.3)	2.531 (1.320, 4.852)	0.0052
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24	14 (11.5)	29 (23.4)	2.292 (1.069, 4.916)	0.0351
Change from baseline in HSS7 at Week 24	-4.86 (0.69)	-8.63 (0.69)	-3.77 (-5.58, -1.96)	<.0001
Change from baseline in ISS7 at Week 12	-5.31 (0.62)	-7.90 (0.62)	-2.59 (-4.21, -0.96)	0.0018
Change from baseline in UAS7 at Week 12	-10.20 (1.22)	-15.23 (1.22)	-5.03 (-8.22, -1.84)	0.0020
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 12	17 (13.9)	37 (29.8)	2.416 (1.227, 4.757)	0.0092
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 24	50 (41.0)	83 (66.9)	2.707 (1.533, 4.779)	0.0006
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 12	61 (50.0)	84 (67.7)	1.762 (1.002, 3.100)	0.0510
Change from baseline in HSS7 at Week 12	-4.82 (0.63)	-7.31 (0.63)	-2.49 (-4.14, -0.84)	0.0032
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12	7 (5.7)	18 (14.5)	2.458 (0.948, 6.370)	0.0637
Change from baseline in UCT at Week 24	4.10 (0.46)	6.63 (0.47)	2.53 (1.31, 3.75)	<.0001
Change from baseline in UCT at Week 12	3.90 (0.43)	6.03 (0.43)	2.13 (1.00, 3.26)	0.0002

CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ISS7: itch-severity score over 7 days (0-21); UAS7: urticaria activity score over 7 days (0-42); HSS7: hives-severity score over 7 days (0-21)

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

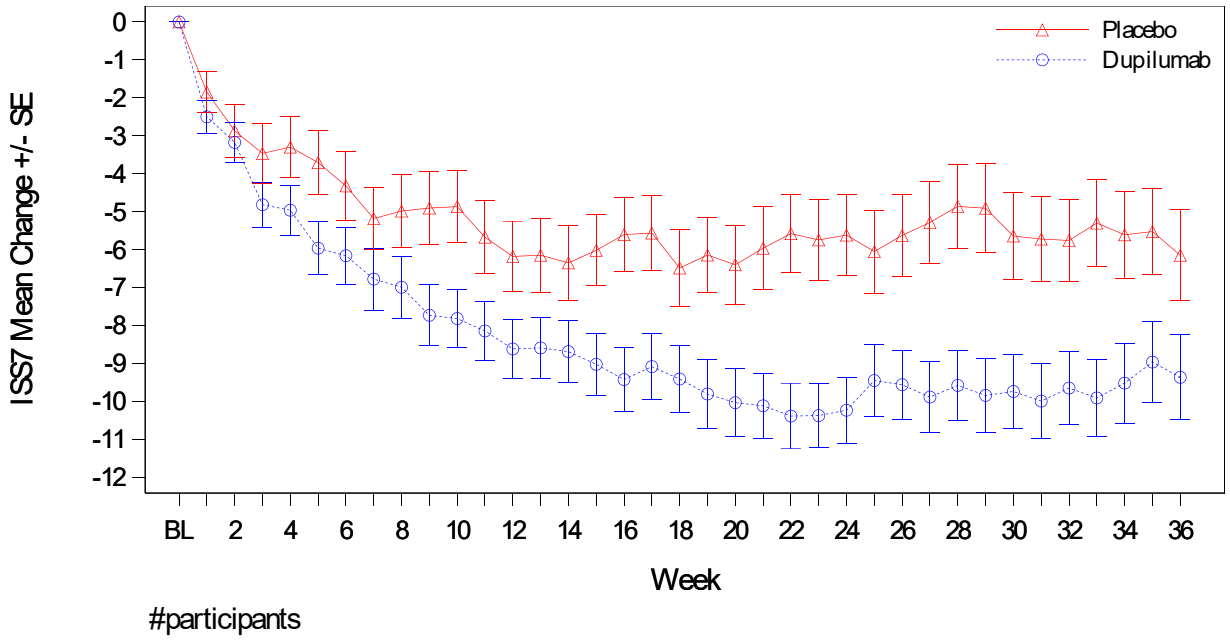
[b] Difference is LS mean difference for continuous variables and CMH odds ratio for binary variables

[c] Nominal p-values

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)

8.2 有効性パラメータの経時的変化

図 23 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time - ITT population – EFC16461 Study A

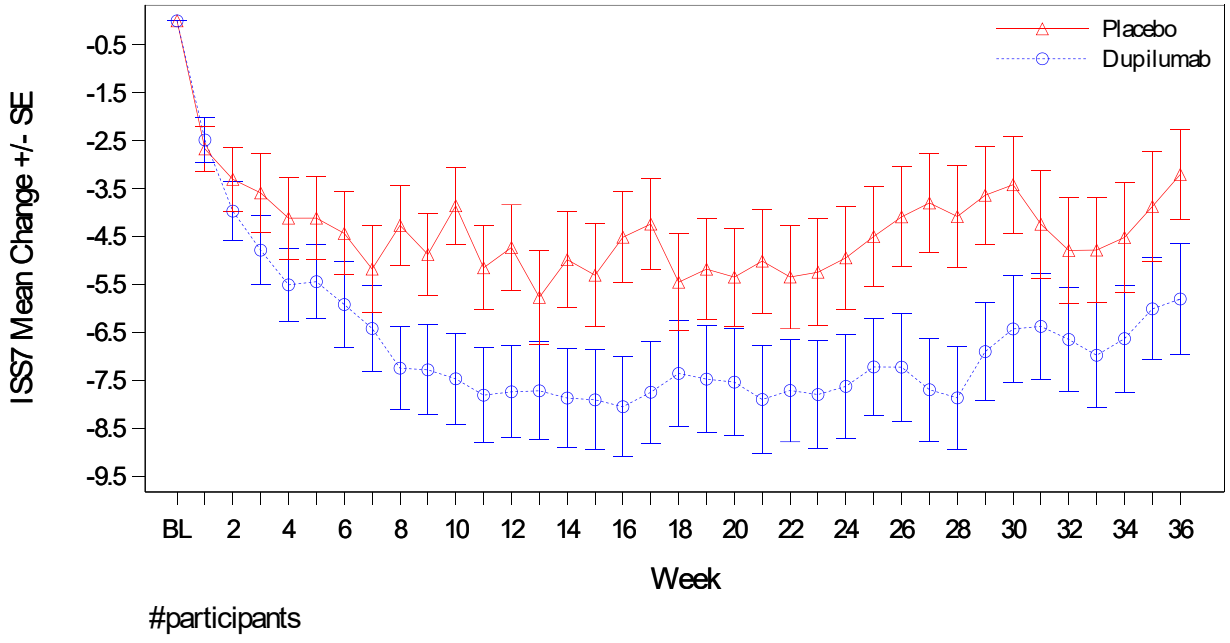


#participants

	BL	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58	56	55	55	57	54	51
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66	63	65	60	63	61	56

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_iss7_all_i_g_i.rtf (07MAR2022 2:59)

図 24 - Plot of mean change from baseline in ISS7 over time - ITT population – EFC16461 Study B

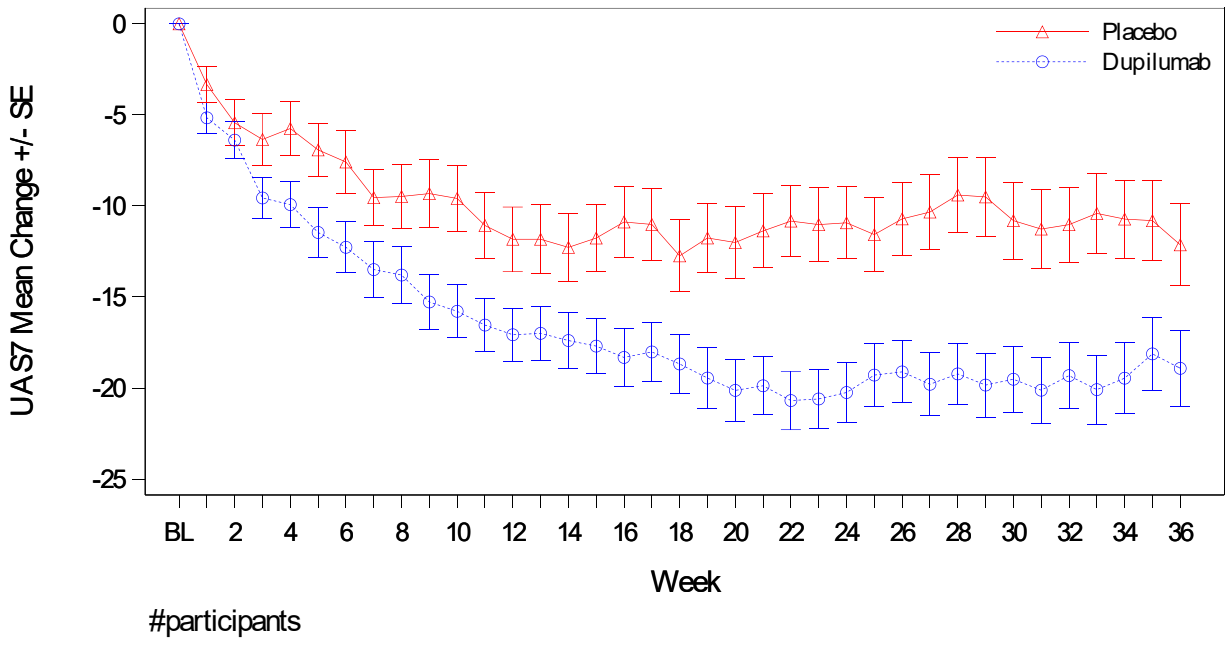


#participants

Placebo	54	54	54	53	50	53	53	51	50	51	49	47	48	46	44	44	45	44	44
Dupilumab	54	54	54	53	52	53	52	50	51	49	50	51	51	46	46	45	47	45	40

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_iss7_all_i_g_i.rtf (08AUG2022 4:28)

図 25 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time - ITT population – EFC16461 Study A

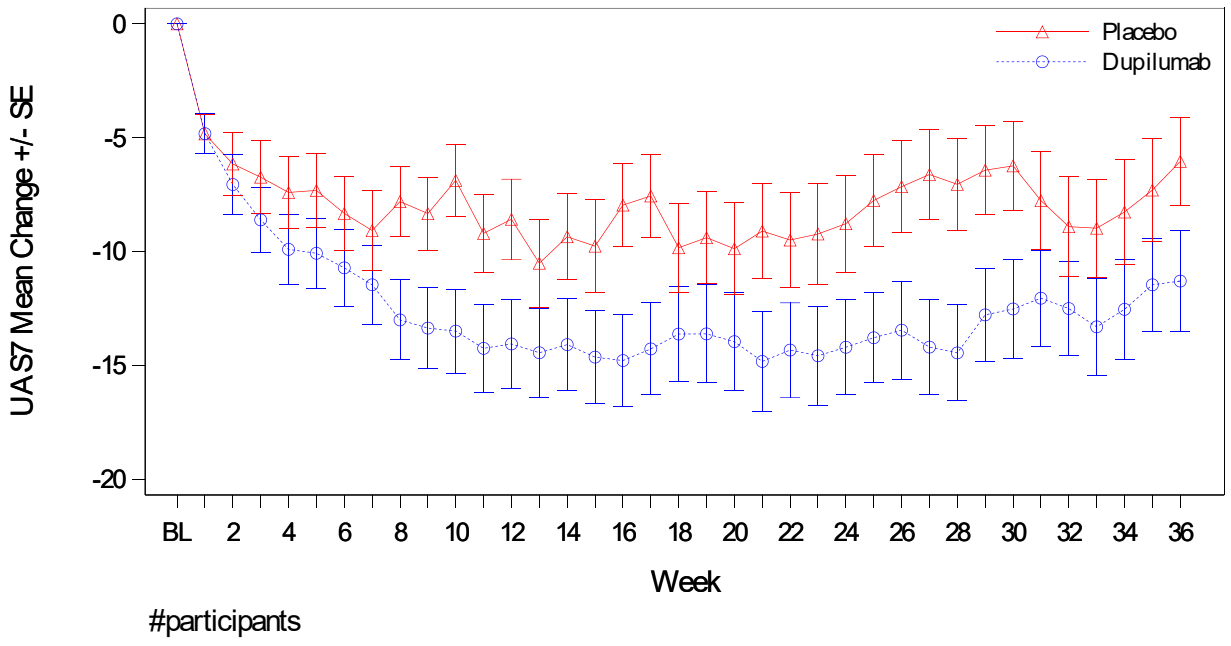


#participants

Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58	56	55	55	57	54	51
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66	63	65	60	63	61	56

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uas7_all_i_g_i.rtf (07MAR2022 2:59)

図 26 - Plot of mean change from baseline in UAS7 over time - ITT population – EFC16461 Study B

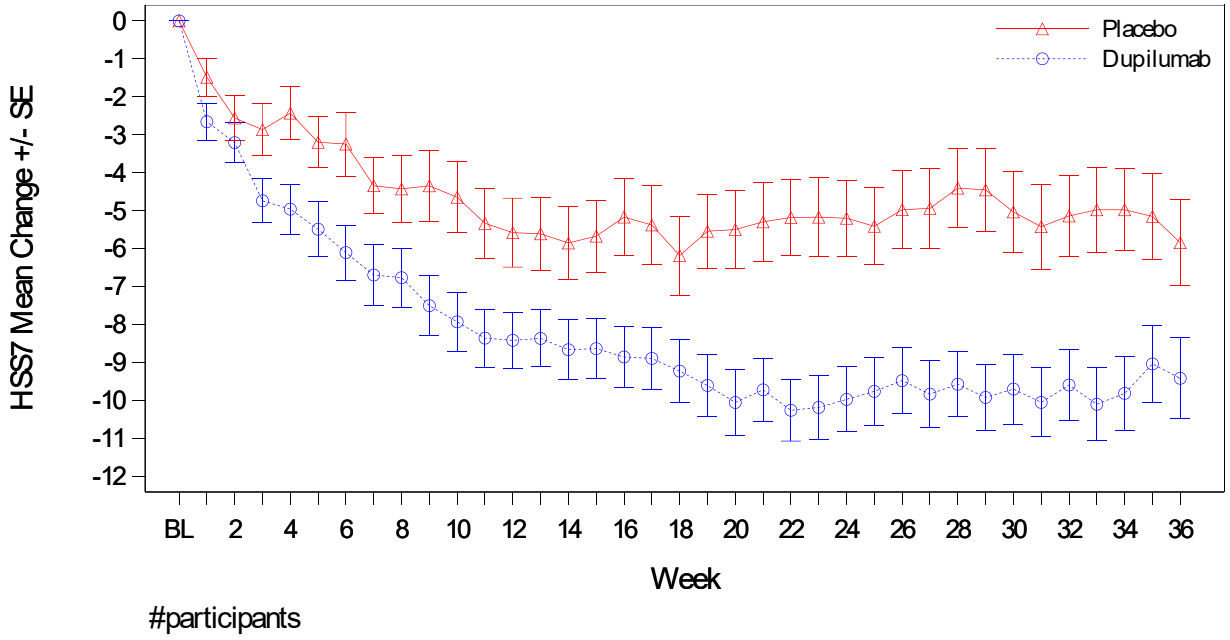


#participants

	BL	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	54	54	54	53	50	53	53	51	50	51	49	47	48	46	44	44	45	44	44
Dupilumab	54	54	54	53	52	53	52	50	51	49	50	51	51	46	46	45	47	45	40

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uas7_all_i_g_i.rtf (08AUG2022 4:28)

図 27 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time - ITT population – EFC16461 Study A

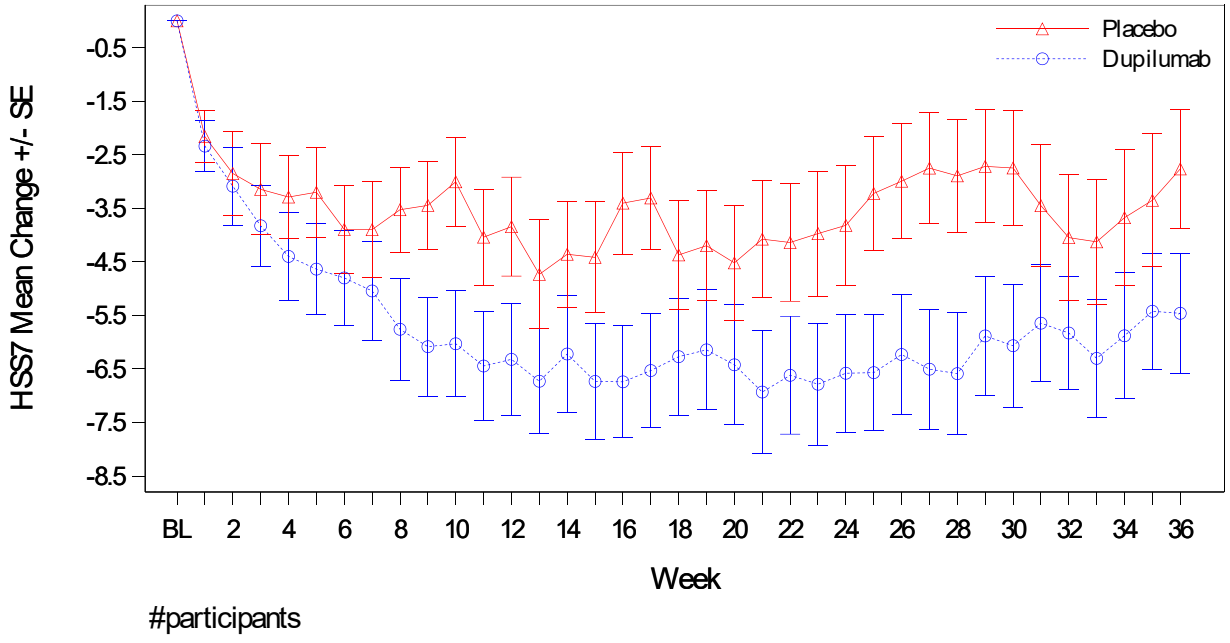


#participants

	BL	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58	56	55	55	57	54	51
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66	63	65	60	63	61	56

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_hss7_all_i_g_i.rtf (07MAR2022 2:59)

図 28 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time - ITT population – EFC16461 Study B

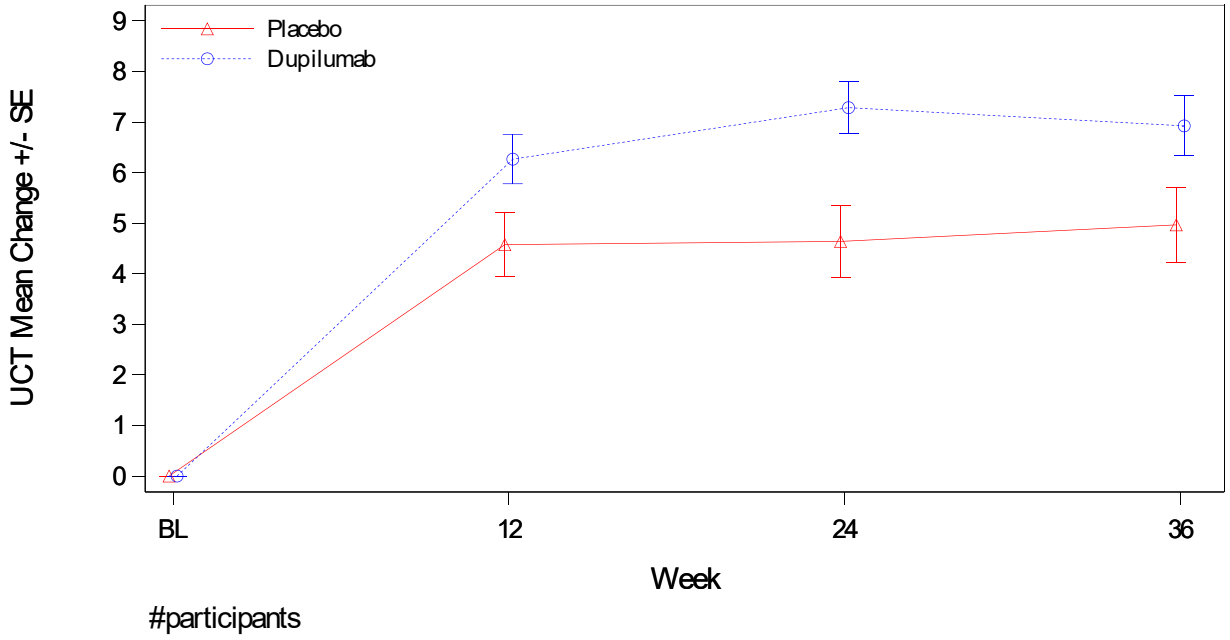


#participants

Placebo	54	54	54	53	50	53	53	51	50	51	49	47	48	46	44	44	45	44	44
Dupilumab	54	54	54	53	52	53	52	50	51	49	50	51	51	46	46	45	47	45	40

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_hss7_all_i_g_i.rtf (08AUG2022 4:28)

図 29 - Plot of mean change from baseline in UCT over time - ITT population – EFC16461 Study A

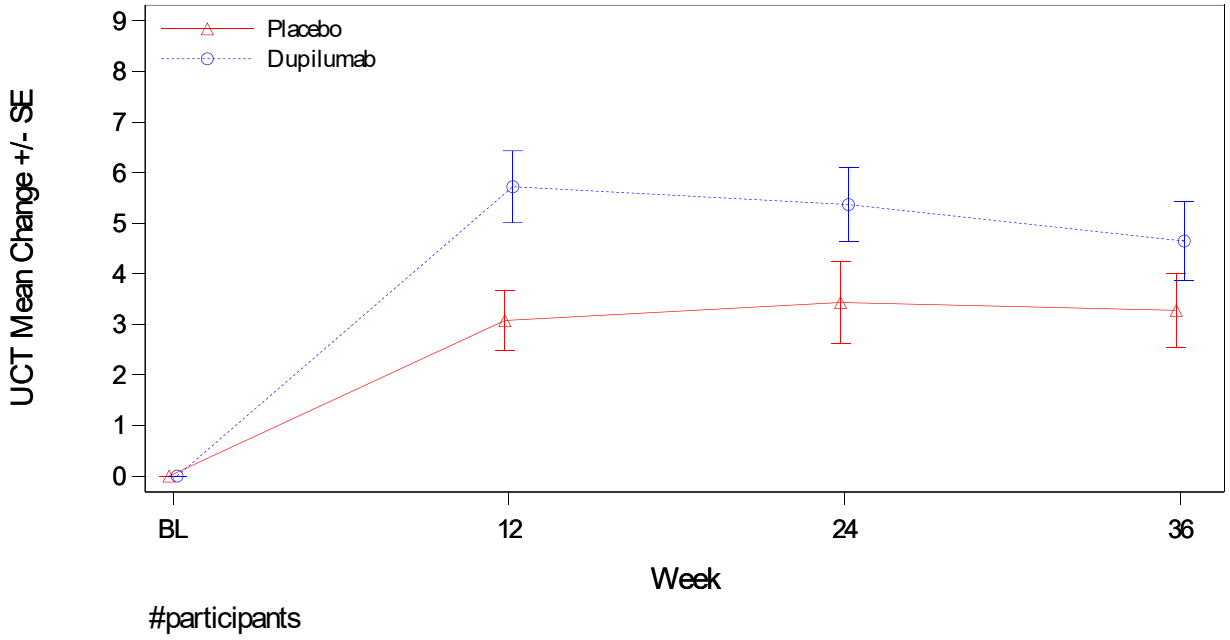


#participants

Placebo	68	66	61	59
Dupilumab	69	68	67	65

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uct_all_i_g_i.rtf (07MAR2022 2:59)

図 30 - Plot of mean change from baseline in UCT over time - ITT population – EFC16461 Study B



#participants

Placebo	53	53	51	47
Dupilumab	53	50	49	48

PGM=PRODOPS/SAR231893/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/eff_sum_vis_all_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sum_uct_all_i_g_i.rtf (08AUG2022 4:28)

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 117

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **8**

略号と用語の定義 **9**

1　　背景及び概観 **11**

1.1　　緒言 11

1.2　　類薬の安全性情報 13

1.3　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 13

2　　医薬品への曝露 **14**

2.1　　総括的安全性評価計画 14

2.1.1　　安全性評価に使用した試験 14

2.1.1.1　　試験の概観 14

2.1.1.2　　進行中の試験 16

2.1.1.3　　安全性データの構成 16

2.1.2　　市販後データ 17

2.1.3　　評価方法 17

2.1.3.1　　安全性評価項目及びその定義 17

2.1.3.2　　データ解析の考察 20

2.1.4　　試験の記述 22

2.1.4.1　　EFC16461 Study A 22

2.1.4.2　　EFC16461 Study B 27

2.2　　安全性の併合データにおける全体の曝露状況 32

2.2.1　　被験者の内訳 32

2.2.2　　曝露状況 33

2.3 併合安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.3.1 人口統計学 35
2.3.2 ベースラインの特性 39
2.3.2.1 ベースラインの疾患特性 39
2.3.2.2 既往歴及び CSU に関連する併存疾患 45
2.3.3 前治療薬及び併用薬 45
2.3.4 試験間の比較 46

3 有害事象 47

3.1 有害事象の解析 47
3.1.1 比較的よく見られる TEAE 48
3.1.1.1 CSU 対象試験間の TEAE の比較 53
3.1.1.2 思春期及び児童の被験者の有害事象 54
3.1.2 因果関係別の TEAE 54
3.1.3 重症度別の TEAE 55
3.1.4 死亡 55
3.1.5 その他の重篤な有害事象 55
3.1.6 治験薬投与中止に至った有害事象 57
3.1.7 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定有害事象（AE）グループ 58
3.1.7.1 AESI 及び AE グループの概要 58
3.1.7.2 アナフィラキシー反応及び全身性過敏症反応（医学的レビュー）（AESI） 60
3.1.7.3 蠕虫感染（AESI） 60
3.1.7.4 重度の結膜炎（AESI）及び結膜炎（狭域、広域及び FDA；特定 AE グループ） 60
3.1.7.5 重度の眼瞼炎（AESI） 61
3.1.7.6 角膜炎（AESI 及び特定 AE グループ） 61
3.1.7.7 臨床的に症候性の好酸球増加症（AESI） 61
3.1.7.8 妊娠（AESI） 61
3.1.7.9 重大な ALT の上昇（AESI）及び薬剤に関連する可能性のある肝障害（特定 AE グループ） 62
3.1.7.10 治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与（AESI） 62
3.1.7.11 注射部位反応（特定 AE グループ） 62
3.1.7.12 重度又は重篤な感染症（特定 AE グループ） 65
3.1.7.13 悪性腫瘍（特定 AE グループ） 65
3.1.8 その他の重大な TEAE 65
3.1.9 COVID-19 感染症又は COVID-19 ワクチン接種と関連のある有害事象 66

3.2 デュピルマブと関連性のある有害事象 67

3.3 進行中の試験での SUSAR 及び死亡 70

3.4 個別有害事象の文章による説明 70

4 臨床検査値の評価 72

4.1 血液学的検査 72

4.1.1 臨床検査値の推移 72

4.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 72

4.1.3 個々の臨床的に重要な異常 73

4.2 血液生化学検査 73

4.2.1 代謝機能検査 73

4.2.1.1 臨床検査値の推移 73

4.2.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 73

4.2.1.3 個々の臨床的に重要な異常 74

4.2.2 電解質検査 74

4.2.2.1 臨床検査値の推移 74

4.2.2.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 74

4.2.2.3 個々の臨床的に重要な異常 74

4.3 腎機能検査 74

4.3.1 臨床検査値の推移 74

4.3.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 74

4.3.3 個々の臨床的に重要な異常 75

4.4 肝機能検査 75

4.4.1 臨床検査値の推移 75

4.4.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 75

4.4.3 個々の臨床的に重要な異常 76

5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 77

5.1 バイタルサイン 77

5.1.1 測定値の推移 77

5.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 77

5.1.3 個々の臨床的に重要な異常 77

5.2 心電図 78
5.2.1 臨床的に意義のある可能性のある異常 78
5.2.2 個々の臨床的に重要な異常 78
5.3 免疫原性 78
5.3.1 抗薬物（デュピルマブ）抗体の発現割合及び特性 78
5.3.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有害事象との関連性 79
6 特別な患者集団及び状況下における安全性 80
6.1 内因性要因 80
6.2 外因性要因 83
6.3 薬物相互作用 83
6.4 妊娠及び授乳時の使用 83
6.5 過量投与 83
6.6 薬物乱用 84
6.7 離脱症状及び反跳現象 84
6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 84
7 市販後データ 85
8 成人及び思春期において承認された他の適応症の臨床試験データ 86
9 安全性に関する総括 88
10 参 考 文 献 90
11 付録 92
11.1 治験薬投与下で発現した有害事象 92
11.1.1 全ての治験薬投与下で発現した有害事象 92
11.1.2 曝露補正後の治験薬投与下で発現した有害事象 98
11.1.3 治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下で発現した有害事象 102
11.1.4 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性部分集団 105
11.2 臨床的に意義のある可能性のある異常 109

表 目 次

表 1 - 臨床的安全性の概要で評価した第 3 相 CSU 患者対象試験の一覧 14

表 2 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準 18

表 3 - 安全性併合解析のための併合データ 21

表 4 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in EFC16461 Study A - Safety population 26

表 5 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT in EFC16461 Study A - Safety population 26

表 6 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in EFC16461 Study B - Safety population 30

表 7 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT in EFC16461 Study B - Safety population 31

表 8 - Participant disposition - Pooled safety population 33

表 9 - Patient-years exposure to investigational medicinal product by study - Pooled safety population 34

表 10 - Demographics and participant characteristics at baseline – Safety population from EFC16461 Study A, EFC16761 Study B and the pooled safety population 36

表 11 - Disease characteristics at baseline - Safety populations from EFC16461 Study A and EFC16461 Study B and the pooled safety population 40

表 12 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 48

表 13 - 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 52

表 14 - Number (%) of participants with treatment-emergent SAE(s) by Primary SOC and PT - Pooled safety population 57

表 15 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation by Primary SOC and PT - Pooled safety population 58

表 16 - Number (%) of participants with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Pooled safety population 59

表 17 - Summary of participants with injection site reactions high level term - Pooled safety population 63

表 18 - Number (%) of participants with injection site reactions by PT during the treatment-emergent period - Pooled safety population 65

表 19 - CSR の個別症例の詳細の記載箇所 71

表 20 - Overview of adverse event profile by baseline demographic subgroups: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 81

表 21 - Overview of adverse event profile with risk differences and hazard ratios (95% CI) by baseline disease characteristics subgroups: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 82

表 22 - Number (%) of participants with TEAE(s) by Primary SOC and PT - Pooled safety population..... 92

表 23 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any treatment group by Primary SOC and PT - Pooled safety population 97

表 24 - Overview of adverse event profile with number of participants per 100 patient-years: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population 98

表 25 - Number (%) of participants with TEAE(s) per 100 patient-years that occurred with a frequency >=2% in any treatment group by Primary SOC and PT - Pooled safety population 99

表 26 - Number (%) of participants with treatment-emergent SAE(s) per 100 patient-years by Primary SOC and PT - Pooled safety population 100

表 27 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation per 100 patient-years by Primary SOC and PT - Pooled safety population 101

表 28 - Number (%) of participants with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events per 100 patient-years by category - Pooled safety population 101

表 29 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to IMP as per Investigator's judgment by Primary SOC and PT - Pooled safety population 102

表 30 - Red blood cells, platelets and coagulation-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population 109

表 31 - White blood cells-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population 110

表 32 - Metabolism-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population 112

表 33 - Renal Function-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population 113

表 34 - Liver Function-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population 114

表 35 - Vital signs - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population 116

図　目　次

図 1 - 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 70

図 2 - Forest plot of risk difference (95% CI) for TEAE(s) by baseline demographic subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population 105

図 3 - Forest plot of hazard ratio (95% CI) for TEAE(s) by baseline demographic subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population 106

図 4 - Forest plot of risk difference (95% CI) for TEAE(s) by baseline disease characteristics subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population 107

図 5 - Forest plot of hazard ratio (95% CI) for TEAE(s) by baseline disease characteristics subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population 108

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
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI:	body mass index／体格指数
CI:	confidence interval／信頼区間
CIOMS:	Council for International 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
CMQ:	custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
CPK:	creatine phosphokinase／クレアチンホスホキナーゼ
CRSwNP:	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis／鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
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
DBP:	diastolic blood pressure／拡張期血圧
ECG:	electrocardiogram／心電図
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
HLGT:	high level group term／高位グループ語
HLT:	high level term／高位語
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
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
ISS:	Integrated Summary of Safety
ISS7:	Itch Severity Score over 7 days／7 日間のそう痒重症度スコア
ITT:	intent-to-treat
LLT:	lowest level term／下層語
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
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

PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
q4w:	every 4 weeks／4 週毎に 1 回
QTc:	corrected QT interval／補正 QT 間隔
qw:	once weekly／毎週 1 回
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SBP:	systolic blood pressure／収縮期血圧
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
UAS7:	Urticaria Activity Score over 7 days／7 日間の蕁麻疹活動性スコア
UCT:	uriticaria 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

1　背景及び概観

1.1　緒言

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、複数の 2 型炎症性／アトピー性疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。デュピルマブは、複数の 2 型炎症性疾患に対して承認されており（AD、喘息及び CRSwNP が 50 か国超以上、米国では EoE 及び PN）、これらの疾患では IL-4 及び IL-13 の両サイトカインが病因の中心的かつ重要な要因となっている(1)。本 Module は、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者の治療に係るデュピルマブの適応追加を支持するものである。

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性を伴う膨疹（蕁麻疹）及び炎症性皮膚炎を特徴とする疾患であり(2)、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(3)。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(4)(5) 。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(5)(6)。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(5)。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間になる可能性が高く、抗ヒスタミン薬への抵抗性(7)又は血管性浮腫の併発(5)(8)と関連している。

CSU 患者の約 30%は慢性蕁麻疹のもう 1 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(9)。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、アトピー性皮膚炎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(10)(11)。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(12)。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 1 つの精神障害を合併している(13)。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）(14)。

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）(2)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(15)(16)。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力な科学的エビデンスを有していると報告されている(16)。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。オマリズマブは 12 歳以上の CSU 患者に対する治療として承認されている(2)(17)(18)。

デュピルマブは IL-4 ヘテロ二量体受容体 1 型（IL-4 リガンドのみ）及び 2 型（IL-4 及び IL-13 リガンドの両方）から構成される IL-4Rα に対するヒトモノクローナル抗体である。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。

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 で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 で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。本 Module には完了した EFC16461 Study A 及び Study B の安全性データが含まれる。

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 の結果並びに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Moduleでは、CSUにおけるデュピルマブ投与時の安全性の統合評価は、完了したEFC16461 Study A及びStudy Bで治験薬を投与された被験者の併合データに基づいている。

1.2 類薬の安全性情報

デュピルマブを除き、既承認の薬剤でIL-4とIL-13の両方を阻害する薬剤はない。

1.3 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床安全性情報は、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、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。当初のがん原性リスク評価の結論が変更される可能性のある追加情報が存在するかを確認するため、定期的な文献レビューを実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後のがん原性リスクの定期的な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。

2 医薬品への曝露

2.1 総括的安全性評価計画

2.1.1 安全性評価に使用した試験

2.1.1.1 試験の概観

本Moduleは、申請データのデータカットオフ日である20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、完了したEFC16461 Study A（138名）及びEFC16461 Study B（108名）から得られた安全性の結果に基づいている。これら2試験の主な特徴を要約して表1に示す。EFC16461 Study A及びEFC16461 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]）。

表1 - 臨床的安全性の概要で評価した第3相CSU患者対象試験の一覧

試験番号／申請データのデータカットオフ時点の状況	主な試験情報の要約	予定された試験期間	安全性評価対象被験者数
EFC16461 Study A 完了	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、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、並行群間比較試験 対象：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 用法・用量（皮下注射）： 成人（体重を問わない）及び体重60 kg以上の思春期の被験者：Day 1に初回用量としてデュピルマブ600 mg（300 mgを2回皮下注射）又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ300 mg又は対応するプラセボをq2w、24週間投与 体重30 kg以上60 kg未満の思春期及び児童の被験者：Day 1に初回用量としてデュピルマブ400 mg（200 mgを2回皮下注射）又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ200 mg又は対応するプラセボをq2w、24週間投与 体重15 kg以上30 kg未満の児童の被験者：Day 1に初回用量としてデュピルマブ600 mg（300 mgを2回皮下注射）を投与後、デュピルマブ300 mg又は対応するプラセボをq4w、24週間投与	ランダム化後36週間 （24週間の投与期間＋12週間の後観察期間）	138名 （デュピルマブ群：70名／プラセボ群：68名）

試験番号／申請データのデータカットオフ時点の状況	主な試験情報の要約	予定された試験期間	安全性評価対象被験者数
EFC16461 Study B 完了	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、並行群間比較試験 対象：成人及び思春期（12 歳以上 18 歳未満）の患者 用法・用量（皮下注射）： 成人（体重を問わない）及び体重 60 kg 以上の思春期の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg（300 mg を 2 回皮下注射）又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 300 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与 体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期の被験者：Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 400 mg（200 mg を 2 回皮下注射）又は対応するプラセボを投与後、デュピルマブ 200 mg 又は対応するプラセボを q2w、24 週間投与	ランダム化後 36 週間 （24 週間の投与期間 + 12 週間の後観察期間）	108 名 （デュピルマブ群：54 名 / プラセボ群：54 名）

CSU：特発性の慢性蕁麻疹、q2w：隔週 1 回、q4w：4 週に 1 回

2.1.1.1.1 EFC16461 Study A の概要

EFC16461 Study A は、オマリズマブ投与歴がない成人、12 歳以上 18 歳未満の思春期及び 6 歳以上 12 歳未満の児童の CSU 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

主要目的は、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 患者を対象に、プラセボと比較したときのデュピルマブの有効性を評価することであった。

安全性の概要に関する副次及び探索的目的は、プラセボと比較したときのデュピルマブの安全性及び忍容性、並びにデュピルマブの全身曝露量及び治験薬投与下で発現した ADA の発現割合を評価することであった。

表 1 の用法・用量に従い、デュピルマブ又はプラセボを 24 週間皮下投与した。

EFC16461 Study A は以下の期間で構成され、各被験者の治験期間は合計で 38 週 ± 2 週間であった。

- スクリーニング期間（2～4 週間）：本期間に被験者候補が治験に参加するための適格性を確認した。
- 治験薬投与期間（最長 24 週間）：被験者はデュピルマブ又はプラセボを q2w（又は q4w）で皮下投与された。被験者はデュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比でランダム化された。

- 後観察期間（12 週間）

2.1.1.1.2 EFC16461 Study B の概要

EFC16461 Study B は、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 12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

EFC16461 Study B の治験対象集団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 患者であり、主要目的及び副次目的は治験対象集団を除いて EFC16461 Study A と同じであった。

オマリズマブ投与に対して効果不十分な患者とは、少なくとも 3 か月間にわたりオマリズマブ 300 mg 以上を q4w で投与（3 回以上の注射）された後、効果不十分によりオマリズマブの投与中止に至ったことが治験担当医師により確認された患者と定義した。

デュピルマブ又はプラセボ（1：1 の比でランダム化）は、EFC16461 Study A と同一に設定した成人及び思春期の被験者に対する用法・用量に従い、24 週間皮下投与した。

EFC16461 Study B は EFC16461 Study A と同じ期間で構成され、治験期間も同じであった。

ITT24 集団を対象に中間解析で有効性を評価し、試験の継続又は無益性による中止を判断するために、事前に計画された中間解析を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。本中間解析の結果は、治験実施計画書で規定された無益性に関する有効性の統計的基準を満たした。詳細は Module 2.7.3 [1.2.3.2 項]に示す。

2.1.1.2 進行中の試験

本承認申請資料のデュピルマブの安全性評価を裏付けるため、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である 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）までの期間に受領し、デュピルマブの臨床開発プログラムにおいて実施中の第 1/2/3 相試験及び第 4 相介入試験より報告され、デュピルマブの Sanofi Global Pharmacovigilance データベースで確認された SUSAR 及び死亡についても記載している。

2.1.1.3 安全性データの構成

本 Module では、完了した EFC16461 Study A（138 名）及び EFC16461 Study B（108 名）において、表 1 の用法・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。

- 進行中の第 1/2/3 相試験及び第 4 相介入試験（2.1.1.2 項）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である 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（3.3 項、CIOMS は Module 5.3.5.3 ISS [SUSARs and deaths from ongoing studies]に示した）。

- 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］）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（8 項）。

2.1.2 市販後データ

7 項を参照のこと。

2.1.3 評価方法

本項では、CSU 患者を対象としたデュピルマブの完了した第 3 相試験である EFC16461 Study A 及び Study B で実施された、データ併合の方法及び統計解析について記述する。

安全性データの併合及び部分集団解析の統計解析手法、定義及びデータ取扱規則の詳細は、ISS SAP（Module 5.3.5.3 ISS [Statistical Analysis Plan]）を参照のこと。EFC16461 Study A 及び Study B の安全性解析は、個々の試験の SAP（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]）に記載のとおりに実施された。

2.1.3.1 安全性評価項目及びその定義

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。

臨床検査、バイタルサイン及び ECG の PCSA は、文献及び申請者による定義に従い事前に定義された基準又は閾値に基づき、申請者が医学的に重要と判断した異常値と定義した。解析は、データベース固定の時点で申請者で有効な PCSA リストに基づき実施した。

2.1.3.1.1 有害事象

AE の報告は TEAE に焦点を当てた。TEAE は treatment-emergent 期間に発現若しくは悪化した、又は重篤となった AE と定義した。Treatment-emergent 期間は治験薬の初回投与から最終投与後 98 日までの期間（治験薬投与期間［治験薬の初回投与から最終投与後 14 日まで］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。

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。治験担当医師は AESI について治験依頼者に速やかに報告し、継続的に観察することとした。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。

表 2 - 特に注目すべき有害事象及び特定有害事象グループの検索基準

AE グループ	検索基準
AESI	
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書第 18.1 版）: アナフィラキシー反応の狭域 SMQ（20000021）用語、及びアルゴリズムの基準に合致した 2 つ以上の PT の発現（互いの事象は 24 時間以内）に基づき臨床開発プログラムで同定された被験者を含む。後者の場合、アルゴリズムで同定された被験者がアナフィラキシー反応であるかを最終決定するために、互いの事象の発現時期及び治験薬の投与時期を考慮して盲検下で医学的レビューを行った。
全身性過敏症反応	過敏症の狭域 SMQ（20000214）で、AE 治療／対症治療＝「Y」、又は治験薬に対する措置＝「治験薬の投与中止」、又は治験薬に対する措置＝「治験薬投与中断」のいずれかに該当し、関連する全身性過敏症事象を選択するため、盲検下で医学的レビュー（文書化されたプロセス）を行った。
蠕虫感染	蠕虫感染症（HLGT）に含まれる全ての PT に基づく CMQ10544。
重度の結膜炎	PT[a] に基づく CMQ10498 かつ eCRF の AE のページで「Severe」にチェックがついているもの。
重度の眼瞼炎	眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症（HLT）に基づく CMQ10497 かつ eCRF の AE のページで「Severe」にチェックがついているもの。
角膜炎	次の PT に基づく CMQ10642 : 角膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、アトピー性角結膜炎、ヘルペス眼感染、眼部単純ヘルペス、角膜感染。
臨床的に症候性の好酸球増加症（臨床症状に関連する好酸球増加症）[b]	好酸球障害（HLT）又は好酸球数増加（PT）に基づく CMQ10641。
治験薬／非治験薬の治験に組み入れられた女性被験者の妊娠、及び治験に組み入れられた男性被験者のパートナーの妊娠	治験担当医師により eCRF の妊娠のページで「Pregnancy」又は「Partner Pregnancy」にチェックがついているもの。
重大な ALT の上昇	事象名が「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」で、治験担当医師により eCRF の AE のページで AESI に該当するかどうかの回答が「Yes」であるもの（ベースラインの ALT が ULN の 2 倍以下の被験者において ALT が ULN の 5 倍超、又はベースラインの ALT が ULN の 2 倍超の被験者において ALT が ULN の 8 倍超）。
治験薬による症候性の過量投与	eCRF の AE のページで症候性の過量投与かどうかの回答が「Yes」、かつ治験薬の過量投与かどうかの回答が「Yes」であるもの。

AE グループ	検索基準
治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与	eCRF の AE のページで症候性の過量投与かどうかの回答が「Yes」、かつ治験薬以外の薬剤による過量投与かどうかの回答が「Yes」であるもの。
特定 AE グループ	
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	注射部位反応（HLT）で、重篤なもの又は重症度が重度かつ AE の発現日時から消失日時までの時間が 24 時間以上持続した若しくは継続中のもの。
重度又は重篤な感染症	感染症および寄生虫症（プライマリーSOC）で、重症度が重度のもの又は重篤なもの。
薬物関連肝障害	薬剤に関連する肝障害—狭域 SMQ の包括的検索（20000006）。
注射部位反応	注射部位反応（HLT）。
悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍の狭域 SMQ（20000091）。
結膜炎（狭域）	次の PT に基づく CMQ10644：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎。
結膜炎（広域）	次の PT に基づく CMQ10645：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血。
結膜炎（FDA[c]）	次の PT に基づく CMQ10643：結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、眼刺激、眼の炎症、巨大乳頭結膜炎。
角膜炎（FDA[c]）	次の PT に基づく CMQ30102：角膜炎、潰瘍性角膜炎、アレルギー性角膜炎、アトピー性角結膜炎、眼部単純ヘルペス。

AE：有害事象、AESI：特に注目すべき有害事象、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、CMQ：新たに構築した MedDRA 検索式、eCRF：電子症例報告書、FDA：米国食品医薬品局、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、MedDRA：国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類、ULN：基準範囲上限

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

b TEAE として報告された好酸球増加症は全て解析に含まれている。臨床症状を伴う症例の詳細は、CSR に詳述した。

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

2.1.3.1.2 その他の安全性評価

臨床安全性検査評価

両試験では、血液学的検査及び血液生化学検査の一般的な項目を測定した。加えて、妊娠検査及び尿試験紙検査（さらに、尿試験紙検査に異常がある場合は、治験担当医師の判断による尿検査）も実施した。

理学的診察・検査

両試験では、完全な理学的診察・検査（身体所見は皮膚、鼻腔、眼、耳、呼吸器系、心血管系、消化器系、神経系、リンパ系及び筋骨格系の診察を含む）を実施した。治験担当医師は重篤な既往疾患に関連する臨床的徴候に特に注意を払い、全ての新規発現事象及び既にある事象が悪化した場合は新たな AE として報告することとした。

バイタルサイン

両試験では、バイタルサインは収縮期及び拡張期血圧（mm Hg）、脈拍数（回／分）（血圧及び脈拍数は同じ腕を用いて測定）、呼吸数（回／分）及び体温（℃）を含み、5 分間の安静後、半臥位又は座位にて測定した。身長（cm）はスクリーニング来院時に測定した。体重（kg）は、スクリーニング来院時及び投与終了又は治験終了の来院時に測定した。

心電図

標準 12 誘導 ECG は、心拍数、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔の自動測定が可能な心電計を用いてスクリーニング時及び Week 24 に測定した。ECG は仰臥位で 10 分間安静にした後に記録した。各実施医療機関にて ECG データを収集し、判読した。

抗薬物（デュピルマブ）抗体

ADA 分析用の血清検体は、EFC16461 Study A 及び Study B の治験期間中、治験実施計画書で規定された時点で採取した。ADA の発現割合及び抗体価、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の種類、並びに NAb を評価した。

ADA 変数の定義については、Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 5.4]に示した。

2.1.3.2 データ解析の考察

全ての安全性解析は次の 2.1.3.2.1 項で定義している安全性解析対象集団を対象に実施し、記述的に示した。

2.1.3.2.1 解析対象集団

安全性解析対象集団は、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。

PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の欠測ではない血清中機能性デュピルマブの濃度の結果が得られた全ての被験者とした。実際に受けた治療に基づいて被験者の解析を行った。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者とした。実際に受けた治療に基づいて被験者の解析を行った。

2.1.3.2.2 併合安全性解析対象集団に対する統計手法

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（表 3）。

表 3 - 安全性併合解析のための併合データ

投与	EFC16461 Study A	EFC16461 Study B	併合安全性解析対象集団	主要目的
プラセボ	68 名	54 名	122 名	本申請適応症におけるデュピルマブとプラセボを比較したときの併合安全性評価
デュピルマブ [a]	70 名	54 名	124 名	

a 初回用量 600 mg 後に 300 mg を隔週 1 回及び初回用量 400 mg 後に 200 mg 隔週 1 回の用法・用量を含む。

詳細は Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 2.2]に示した。

2.1.3.2.3 曝露状況

治験薬への曝露状況は、予定外の一時的な中断の有無にかかわらず、曝露期間を「最終投与日－初回投与日 + 15 日」と定義し、治験薬への曝露期間別に要約した。人年法による総曝露期間及び部分集団又は因子別の総曝露期間も要約した。詳細は Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.2]に示した。

2.1.3.2.4 安全性評価

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。

AE の報告は TEAE に焦点を当てた。併合した AE の要約及び解析は主に記述統計量で示した。曝露期間で補正した AE の発現率も示した。AE の特定のカテゴリーについては、リスク差及びハザード比の 95% CI を示した。

以下の解析の詳細は ISS SAP に示した。

- 全ての TEAE（治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及び重症度別の TEAE を含む）、死亡、治験薬投与下で発現した SAE、治験薬投与中止に至った TEAE、AESI、特定 AE グループ

事象、治験薬投与前に発現した AE 及び治験薬投与後に発現した AE（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.3]）。

- 臨床検査パラメータ及びバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量、並びに PCSA の発現割合は、投与群別に要約した（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.4]、[Section 4.5]）。
- EFC16461 Study A と EFC16461 Study B を区別するオマリズマブの前治療を含む、特別な患者集団及び状況下における安全性（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.6]）。
- ADA の発現割合、免疫原性と安全性との関連（Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 4.8]）。

2.1.4 試験の記述

併合安全性解析対象集団に含まれる EFC16461 Study A 及び Study B の概要を以下に示す。詳細は、個々の CSR に示した（Module 5.3.5.1 [EFC16461 Study A]、[EFC16461 Study B]）。

2.1.4.1 EFC16461 Study A

2.1.4.1.1 被験者の内訳

EFC16461 Study A（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験）では、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 被験者合計 138 名（デュピルマブ群：70 名、プラセボ群：68 名）が治験薬を投与された。治験薬投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群（18/68 名［26.5%］）と比較してデュピルマブ群（6/70 名［8.6%］）で低かった。

本治験には、12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者は全体で 4/138 名（2.9%）（デュピルマブ群：2/70 名［2.9%］、プラセボ群：2/68 名［2.9%］）、6 歳以上 12 歳未満の児童被験者は全体で 2/138 名（1.4%）（8 歳及び 10 歳、いずれもデュピルマブ群［2/70 名、2.9%］）が組み入れられた。これらの思春期及び児童被験者のうち、プラセボ群の思春期被験者 1 名及びデュピルマブ群の児童被験者 2 名は有効性の欠如に関連する理由により治験薬投与中止に至った（治験担当医師により判断された有効性の欠如 1 名、有効性の欠如を理由とした被験者による同意撤回 2 名）。

被験者の内訳の詳細は EFC16461 Study A の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 4.1]）。

2.1.4.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性、並びにベースラインの疾患特性

全体的に、人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性並びにベースラインの疾患特性は、EFC16461 Study A の両投与群間で均衡していた。

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 41.3（15.5）歳（範囲：8～77 歳）であった。被験者の大部分は 18 歳以上 64 歳以下の成人（120/138 名［87.0%］）で、12 歳以上 17 歳以下の思春期は 4/138 名（2.9%）、6 歳以上 11 歳以下の児童は 2/138 名（1.4%）であった。65 歳以上の高齢者は 12 名（65 歳以上 74 歳以下が 10/138 名［7.2%］、75 歳以上が 2/138 名［1.4%］）であった。

全体として、被験者の 34.1%（47/138 名）は男性、65.9%（91/138 名）は女性であった。体重の平均値（SD）は 76.48（19.96）kg で、被験者の 19.0%（26/138 名）は 60 kg 未満、81.0%（111/138 名）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。

組入れ前における CSU の初回診断からの期間の平均値（SD）は 5.7（8.5）年、ベースラインの ISS7 スコアの平均値（SD）は 15.9（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 31.3（7.7）（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。被験者の大部分（97/138 名［70.3%］）が重症 CSU の疾患活動性（UAS7 スコアが 28 以上 42 以下）を有していた。残りの被験者（41/138 名［29.7%］）は中等症 CSU の疾患活動性（UAS7 スコアが 16 以上 28 未満）を有していた。ベースラインの UCT スコアの平均値（SD）は 3.7（2.3）（範囲：0～10）であり、これは本ランダム化した被験者集団が蕁麻疹のコントロールが不十分（UCT スコアが 12 未満）な集団であることを示している。ベースラインで、62/138 名（44.9%）が血管性浮腫を有しており（AAS7 スコアが 0 超）、ベースラインの AAS7 スコアの平均値（SD）は 33.9（25.4）（範囲：4～95）であった。

ベースラインで、いずれの被験者も CSU 治療のために抗ヒスタミン薬の投与を受けており、その投与量は 72/138 名（52.2%）が標準用量、43/138 名（31.2%）が標準用量の 2～3 倍用量、及び 23/138 名（16.7%）が標準用量の 4 倍用量であった。

人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性並びにベースラインの疾患特性の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 4.4.1]及び [Section 4.4.2]に示した。

2.1.4.1.3 既往歴及び CSU に関連する併存疾患

全体的に、既往歴及び CSU に関連する併存疾患は EFC16461 Study A の両投与群間で均衡していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.2]）。

最もよく見られた CSU に関連する既往歴は、被験者の 52.2%（72/138 名）に報告された血管性浮腫であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。ベースラインで継続していたその他の CSU に関連する既往歴（被験者全体の 10%超）は、アレルギー性鼻炎（27.5%［38/138 名］）、喘息（13.8%［19/138 名］）及びアレルギー性結膜炎（10.1%［14/138 名］）であった。EFC16461 Study A の組入れ時に AD の既往歴を有する被験者は 5.8%（8/138 名）であったが、活動性の AD を有する被験者はいなかった（除外基準 E 04 のとおり）。

被験者全体で 8 名が、自己免疫性甲状腺炎（6 名［4.3%］）及びバセドウ病（グレーブス病）（2 名［1.4%］）などの CSU に関連する自己免疫疾患の既往歴を有していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.3]）。

2.1.4.1.4 CSU に使用された前治療薬

CSU 治療のために使用された前治療薬（抗ヒスタミン薬及び OCS を含む）は、両投与群間で均衡していた。本試験の選択基準 I 07 のとおり、前治療薬としてオマリズマブを投与された被験者はいな

かった。被験者 1 名は、本 EFC16461 Study A への組入れの 3 年以上前に ligelizumab（QGE031C2201 試験で当時開発中の抗 IgE 製剤である被験薬）に曝露されていた。

前治療薬及び併用療法の詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 4.5]に示した。

2.1.4.1.5 安全性の結果の概要

EFC16461 Study A において、デュピルマブは CSU 被験者で許容できる安全性プロファイルを示し、忍容性は良好であった。

全体として、デュピルマブ群の 38/70 名（54.3%）及びプラセボ群の 40/68 名（58.8%）に TEAE が 1 件以上認められた（表 4）。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 10/70 名（14.3%）及びプラセボ群の 16/68 名（23.5%）に認められた。

最も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」で、そ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%］）で低かった。当該 SOC で発現割合が高かった PT 別の TEAE は、慢性特発性蕁麻疹（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（デュピルマブ群：1/70 名［1.4%］、プラセボ群：5/68 名［7.4%］）であった（表 5）。次いで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」（デュピルマブ群：14/70 名［20.0%］、プラセボ群：13/68 名［19.1%］）であり、当該 SOC で最も発現割合が高かった TEAE は、COVID-19 に関連する事象（ＣＯＶＩＤ－１９、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎及び無症候性ＣＯＶＩＤ－１９［いずれも PT］）（デュピルマブ群：2/70 名［2.9%］、プラセボ群：3/68 名［4.4%］）であった。全体として、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）は、慢性特発性蕁麻疹（デュピルマブ群：3/70 名［4.3%］、プラセボ群：6/68 名［8.8%］、以下同順）、注射部位紅斑（3/70 名［4.3%］、4/68 名［5.9%］）、血管浮腫（1/70 名［1.4%］、5/68 名［7.4%］）、及び注射部位反応（4/70 名［5.7%］、2/68 名［2.9%］）であった（3.1.1 項）。

CSU と潜在的に関連する TEAE（血管浮腫および蕁麻疹［HLGT］）は、被験者全体で 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%］）に認められ、PT 別では慢性特発性蕁麻疹（デュピルマブ群：3/70 名［4.3%］、プラセボ群：6/68 名［8.8%］、以下同順）、血管浮腫（1/70 名［1.4%］、5/68 名［7.4%］）、特発性蕁麻疹（0 名、1/68 名［1.5%］）、及び蕁麻疹（3/70 名［4.3%］、1/68 名［1.5%］）であった。2 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）に重度の血管浮腫（PT）が認められ、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、CSU の悪化に起因すると判断された。この 2 名を除き、ほとんどの被験者に認められた事象は重症度が軽度又は中等度の事象であった。19 名中 17 名は当該事象から回復した。7 名（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：4 名）は対処治療又は救済治療なしで、10 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：8 名）は対処治療又は救済治療により回復した。残りの 2 名（デュピルマブ群：ルパタジンの投与を受けた 1 名、プラセボ群：プレドニゾロンの投与を受けた 1 名）は治験終了時に当該事象から回復していなかった。使用された対処治療及び救済治療は、主に抗ヒスタミン薬及びステロイド薬であった（ステロイド薬はデュピルマブ群の 3 名中 2 名及びプラセボ群の 9 名中 5 名で使用された）。プラセボ群の 1 名に認められた血管浮腫（PT）1 件が SAE として報告され（3.1.5 項）、プラセボ群の 1 名に認めら

れた慢性特発性蕁麻疹（PT）1 件が治験薬投与中止に至った（3.1.6 項）。さらに、5 件（デュピルマブ群：3 件、プラセボ群：2 件）が治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。CSU 対象試験での CSU に関連する TEAE の詳細は 3.1.1.1 項を参照のこと。

全体的に、各投与群とも TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度で、重症度別の TEAE の発現割合は軽度及び中等度の事象間で同程度であった。重度と判断された TEAE はデュピルマブ群の 2/70 名（2.9%）及びプラセボ群の 4/68 名（5.9%）に報告された。

治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群の 2/70 名（2.9%）（うつ病［PT］及び痔核［PT］各 1 名）及びプラセボ群の 5/68 名（7.4%）（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎［PT］、自殺既遂［PT］、血管浮腫［PT］及びアトピー性皮膚炎［PT］各 1 名、呼吸困難［PT］／上腹部痛［PT］／悪心［PT］1 名）に報告された。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE はなかった。プラセボ群の 1 名に 1 件の死亡に至った TEAE（自殺既遂［PT］）が認められた。治験薬投与中止に至った TEAE（治験担当医師による判断）は、デュピルマブ群の 2/70 名（2.9%）及びプラセボ群の 4/68 名（5.9%）に報告された。治験薬投与中止に至った TEAE が認められた 6 名のうち 1 名の事象（プラセボ群、関節炎［PT］）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

EFC16461 Study A の思春期被験者 4 名（12 歳以上 18 歳未満、各投与群 2 名）のうち、プラセボ群の 1 名に 1 件の TEAE（無症候性ＣＯＶＩＤ－１９［PT］）が認められた。児童被験者 2 名（6 歳以上 12 歳未満、いずれもデュピルマブ群）に TEAE は報告されなかった。

治験薬投与下で発現した AESI は、デュピルマブ群の 2/70 名（2.9%）に報告された。1 名に全身性過敏症反応（蕁麻疹［PT］、報告者の用語：hives and itching all over the body in reaction to the COVID 19 vaccine、発現日：COVID-19 ワクチンの初回接種後 1 日）が認められ、当該被験者は OCS の投与を Day 120 に受け回復し、2 回目の COVID-19 ワクチン接種時に再発はなかった。もう 1 名は EFC16461 Study A の治験期間中に妊娠が報告され、その後合併症なく出産した。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：8/70 名［11.4%］、プラセボ群：9/68 名［13.2%］）であった。

次の AESI 又は特定 AE グループ事象はいずれの投与群でも報告されなかった：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。

EFC16461 Study A の被験者 138 名のうち、6 名（各投与群 3 名）に COVID-19 感染症と関連のある TEAE（ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９、無症候性ＣＯＶＩＤ－１９及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性［いずれも PT］、5 名の事象は非重篤及び重症度が軽度又は中等度、プラセボ群の 1 名の事象は中等度のＣＯＶＩＤ－１９肺炎［PT］で SAE［3.1.5 項］）が認められた。また、COVID-19 ワクチンの接種を受けた 21 名のうちデュピルマブ群の 2 名に COVID-19 ワクチン接種と関連のある TEAE（蕁麻疹［PT］、いずれも非重篤及び中等度）（3.1.9 項）が認められた。

表 4 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in EFC16461 Study A - Safety population

n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Participants with any TEAE	40 (58.8)	38 (54.3)
Participants with any severe TEAE	4 (5.9)	2 (2.9)
Participants with any treatment emergent SAE	5 (7.4)	2 (2.9)
Participants with any TEAE leading to death	1 (1.5)	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	4 (5.9)	2 (2.9)
Participants with any treatment emergent AESI	0	2 (2.9)
Participants with any treatment emergent other selected AE	10 (14.7)	9 (12.9)
Participants with any TEAE related to IMP	16 (23.5)	10 (14.3)

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/EFC16461/CSR_A3/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (07MAR2022 3:39)

表 5 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT in EFC16461 Study A - Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Any event	40 (58.8)	38 (54.3)
皮膚および皮下組織障害	18 (26.5)	10 (14.3)
慢性特発性蕁麻疹	6 (8.8)	3 (4.3)
血管浮腫	5 (7.4)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (14.7)	9 (12.9)
注射部位反応	2 (2.9)	4 (5.7)
注射部位紅斑	4 (5.9)	3 (4.3)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE during the treatment-emergent period.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in Dupilumab group.
Only PTs with at least 5% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/a3_ae_socpt_freq5_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/a3_ae_socpt_freq5_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

血液学的検査及び血液生化学パラメータ、バイタルサイン及び ECG パラメータに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。

EFC16461 Study A の 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）中に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、全体で 10 名（デュピルマブ群：9/69 名［13.0%］、プラセボ群：1/66 名［1.5%］）に認められた。治験薬投与期間に言及した場合、この割合はデュピル

マブ群では 5.8%（4/69 名）に低下する。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、期間にかかわらずいずれも低抗体価（1,000 未満）であった。NAb 陽性は、treatment-emergent 期間中にデュピルマブ群の 8/69 名（11.6%）に認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった（治験薬投与期間に言及した場合、この割合はデュピルマブ群では 1.4%［1/69 名］に低下する）。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 が認められた被験者はいなかった。

2.1.4.2 EFC16461 Study B

2.1.4.2.1 被験者の内訳

EFC16461 Study B（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験）は、抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続かつ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合計 108 名（デュピルマブ群：54 名、プラセボ群：54 名）が治験薬を投与された。

治験薬投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群（10/54 名［18.5%］）と比較してデュピルマブ群（6/54 名［11.1%］）で低かった。治験薬投与中止に至った主な理由は有効性の欠如（治験担当医師により判断された有効性の欠如又は被験者による有効性の欠如を理由とした同意撤回）で、デュピルマブ群（2/54 名［3.7%］、いずれも成人）よりもプラセボ群（7/54 名［13.0%］、いずれも成人）で多く報告された。EFC16461 Study B では TEAE により治験薬投与を中止（治験担当医師による判断又は被験者による AE を理由とした同意撤回）した被験者はいなかった。

被験者の内訳の詳細は EFC16461 Study B の CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 4.1]）。

2.1.4.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性、並びにベースラインの疾患特性

全体的に、人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性並びにベースラインの疾患特性は、EFC16461 Study B の両投与群間で均衡していた。

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 47.7（15.9）歳、（範囲：14～79 歳）であった。被験者の大部分は 18 歳以上 64 歳以下の成人（88/108 名［81.5%］）で、12 歳以上 17 歳以下の思春期は 2/108 名（1.9%）であった。65 歳以上の高齢者は 18 名（65 歳以上 74 歳以下は 14/108 名［13.0%］、75 歳以上は 4/108 名［3.7%］）であった。全体として、被験者の 27.8%（30/108 名）は男性、72.2%（78/108 名）は女性であった。体重の平均値（SD）は 77.68（18.12）kg で、被験者の 19.4%（21/108 名）は 60 kg 未満、80.6%（87/108 名）は 60 kg 以上であった。治験実施計画書の規定のとおり、ベースラインの体重が 30 kg 未満の被験者はいなかった。

組入れ前における CSU の初回診断からの期間の平均値（SD）は 9.1（9.0）年、ベースラインの ISS7 スコアの平均値（SD）は 16.0（3.9）（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 31.5（8.0）（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。被験者の大部分（75/108

名［69.4%］）はベースラインの UAS7 スコアが 28 以上であり、ベースラインで重症 CSU の疾患活動性を有していた。残りの被験者（33/108 名［30.6%］）は中等症 CSU 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 4.3（3.1）（範囲：0～11）であり、これは本ランダム化した被験者集団が蕁麻疹のコントロールが不十分（UCT スコアが 12 未満）な集団であることを示している。被験者の約半数（53/108 名［49.1%］）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）、ベースラインの AAS7 スコアの平均値（SD）は 41.1（25.8）（範囲：4～104）であった。

ベースラインで、いずれの被験者も CSU 治療のために抗ヒスタミン薬の投与を受けており、その投与量は 39/107 名（36.4%）が標準用量、41/107 名（38.3%）が標準用量の 2～3 倍用量、及び 27/107 名（25.2%）が標準用量の 4 倍用量であった。被験者の大部分（88/108 名［81.5%］）は、EFC16461 Study B への組入れ前にオマリズマブの CSU に対する最大承認用量である 300 mg q4w での投与を受けていた。被験者の約半数（61/108 名［56.5%］）が過去に 6 か月以上オマリズマブの投与を受けており、前回のオマリズマブへの曝露から EFC16461 Study B へランダム化されるまでの平均期間は 16.6 か月であった。被験者の大部分（104/108 名［96.3%］）はオマリズマブに対して効果不十分であった。

人口統計学的特性及びベースラインの被験者特性並びにベースラインの疾患特性の詳細は、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 4.4.1]及び [Section 4.4.2]に示した。

2.1.4.2.3 既往歴及び CSU に関連する併存疾患

全体的に、既往歴及び CSU に関連する併存疾患は EFC16461 Study B の両投与群間で均衡していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.2]）。

最もよく見られた CSU に関連する既往歴は、被験者の 64.8%（70/108 名）に報告された血管性浮腫であった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。ベースラインで継続していたその他の CSU に関連する既往歴（被験者全体の 10%超）は、喘息（17.6%［19/108 名］）及びアレルギー性鼻炎（17.6%［19/108 名］）であった。被験者全体で 11 名が自己免疫性甲状腺疾患（自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病［グレーブス病］各 4 名［3.7%］）及び尋常性白斑（4 名［3.7%］）などの CSU に関連する自己免疫疾患の既往歴を有していた。1 名はバセドウ病（グレーブス病）と尋常性白斑の両方を有していた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.3]）。

2.1.4.2.4 CSU に使用された前治療薬

CSU 治療のために使用された前治療薬（抗ヒスタミン薬及び OCS を含む）は、両投与群間で均衡していた（2.1.4.2.2 項）。

前治療薬及び併用療法の詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 4.5]に示した。

2.1.4.2.5 安全性の結果の概要

EFC16461 Study B において、デュピルマブは CSU 被験者で許容できる安全性プロファイルを示し、忍容性は良好であった。

全体として、デュピルマブ群の 33/54 名（61.1%）及びプラセボ群の 29/54 名（53.7%）に TEAE が 1 件以上認められた（表 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、両投与群でそれぞれ 5/54 名（9.3%）に認められた。

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、その発現割合はデュピルマブ群とプラセボ群で同じ（いずれも 13/54 名［24.1%］）であり、当該 SOC に属する主な事象はＣＯＶＩＤ－１９（PT）（デュピルマブ群 : 5/54 名［9.3%］、プラセボ群 : 4/54 名［7.4%］）であった。「皮膚および皮下組織障害（SOC）」の TEAE の発現割合はプラセボ群（6/54 名［11.1%］）と比較してデュピルマブ群（11/54 名［20.4%］）で高く、当該 SOC に属する主な事象は血管浮腫および蕁麻疹（HLGT）（デュピルマブ群 : 10/54 名［18.5%］、プラセボ群 : 4/54 名［7.4%］）であった。全体として、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）は、慢性特発性蕁麻疹（デュピルマブ群 : 7/54 名［13.0%］、プラセボ群 : 3/54 名［5.6%］、以下同順）、ＣＯＶＩＤ－１９（5/54 名［9.3%］、4/54 名［7.4%］）、上咽頭炎（1/54 名［1.9%］、4/54 名［7.4%］）、偶発的過量投与（無症候性、3/54 名［5.6%］、2/54 名［3.7%］）、高血圧（3/54 名［5.6%］、1/54 名［1.9%］）、及び注射部位紅斑（0 名、3/54 名［5.6%］）（表 7、3.1.1 項）であった。

CSU と潜在的に関連する TEAE（血管浮腫および蕁麻疹［HLGT］）は、被験者全体で 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%］）に認められ、PT 別では慢性特発性蕁麻疹（デュピルマブ群 : 7/54 名［13.0%］、プラセボ群 : 3/54 名［5.6%］、以下同順）、血管浮腫（2/54 名［3.7%］、0 名）、特発性血管浮腫（1/54 名［1.9%］、0 名）、及び蕁麻疹（0 名、1/54 名［1.9%］）であった。いずれの事象も重症度が軽度又は中等度であり、ほとんどが主に抗ヒスタミン薬及びステロイド薬を含む対処治療又は救済治療により消失した（ステロイド薬はデュピルマブ群の 10 名中 5 名及びプラセボ群の 4 名中 3 名で使用された）。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。CSU と潜在的に関連する治験薬投与下で発現した SAE（血管浮腫および蕁麻疹［HLGT］）は、デュピルマブ群の 2/54 名（3.7%）に認められた（慢性特発性蕁麻疹［PT］及び特発性血管浮腫［PT］、3.1.5 項）。CSU 対象試験での CSU に関連する TEAE の詳細は 3.1.1.1 項に示す。

発現割合が高かった PT 別の TEAE（いずれかの投与群で被験者が 5%以上）は、慢性特発性蕁麻疹、ＣＯＶＩＤ－１９、上咽頭炎、偶発的過量投与、高血圧及び注射部位紅斑であった（表 7、3.1.1 項）。

全体的に、各投与群とも TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。重度と判断された TEAE は被験者全体で 2 名に認められた（各投与群 1/54 名［1.9%］）。

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（注射部位反応［HLT］を含む）は、両投与群にそれぞれ 5/54 名（9.3%）報告された。

治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群の 3/54 名（5.6%）（腸閉塞［PT］、慢性特発性蕁麻疹［PT］、及び特発性血管浮腫［PT］各 1 名）及びプラセボ群の 2/54 名（3.7%）（変形性関節症［PT］及び四肢痛［PT］各 1 名）に報告された。治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した

SAE 及び治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下で発現した SAE はなかった。

EFC16461 Study B では死亡に至った TEAE（又は別の理由による死亡）及び治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

EFC16461 Study B の思春期（12 歳以上 18 歳未満）の被験者 2 名のうち、プラセボ群の 1 名に 1 件の TEAE（COVID-19 ワクチン接種に関連する、処置後発熱［PT］）が認められた。もう 1 名に TEAE は報告されなかった。

治験薬投与下で発現した AESI は、プラセボ群の 2/54 名（3.7%）（1 名に発現した全身性過敏症反応[医学的レビューの結果 COVID-19 ワクチン接種に関連した全身性の蕁麻疹の悪化と確認された]、他の 1 名に報告された妊娠）に報告された。

治験薬投与下で発現した特定 AE グループ事象は 12 名（デュピルマブ群：7/54 名［13.0%］、プラセボ群：5/54 名［9.3%］）に認められ、注射部位反応（HLT）（デュピルマブ群：3/54 名［5.6%］、プラセボ群：4/54 名［7.4%］）、狭域、広域及び FDA の検索基準に基づく結膜炎（いずれもデュピルマブ群：2/54 名［3.7%］、プラセボ群：1/54 名［1.9%］）、並びに薬剤に関連する可能性のある肝障害（デュピルマブ群：2/54 名［3.7%］、プラセボ群：0 名）が認められた。

次の AESI 又は特定 AE グループ事象はいずれの投与群でも報告されなかった: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、重度又は重篤な感染症及び悪性腫瘍。

EFC16461 Study B の被験者 108 名のうち、10 名（デュピルマブ群：6/54 名［11.1%］、プラセボ群：4/54 名［7.4%］）に COVID-19 感染症（ＣＯＶＩＤ－１９［PT］及びＣＯＶＩＤ－１９の疑い［PT］、いずれも非重篤）が認められた。また、COVID-19 ワクチンの接種を受けた 23 名のうちプラセボ群の 4 名（ワクチン接種時期が不明の 1 名を含む）に COVID-19 ワクチン接種と関連のある TEAE（いずれも非重篤、治験依頼者による医学的レビューの結果、全身性過敏症反応として報告された蕁麻疹［PT］1 件を含む）が認められた。

表 6 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events in EFC16461 Study B - Safety population

n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Participants with any TEAE	29 (53.7)	33 (61.1)
Participants with any severe TEAE	1 (1.9)	1 (1.9)
Participants with any treatment emergent SAE	2 (3.7)	3 (5.6)
Participants with any TEAE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0
Participants with any treatment emergent AESI	2 (3.7)	0

n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Participants with any treatment emergent other selected AE	5 (9.3)	7 (13.0)
Participants with any TEAE related to IMP	5 (9.3)	5 (9.3)

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/EFC16461/CSR_B4/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (08AUG2022 5:18)

表 7 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=5% in any treatment group by primary SOC and PT in EFC16461 Study B - Safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Any event	29 (53.7)	33 (61.1)
感染症および寄生虫症	13 (24.1)	13 (24.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (7.4)	5 (9.3)
上咽頭炎	4 (7.4)	1 (1.9)
血管障害	2 (3.7)	3 (5.6)
高血圧	1 (1.9)	3 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (11.1)	11 (20.4)
慢性特発性蕁麻疹	3 (5.6)	7 (13.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.0)	4 (7.4)
注射部位紅斑	3 (5.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.4)	5 (9.3)
偶発的過量投与	2 (3.7)	3 (5.6)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE 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 5% in at least one group are presented.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/b4_ae_socpt_freq5_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/b4_ae_socpt_freq5_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

血液学的検査及び血液生化学パラメータ、バイタルサイン及び ECG パラメータに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。

EFC16461 Study B の 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）中に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、全体で 12 名（デュピルマブ群：10/52 名［19.2%］、プラセボ群：2/53 名［3.8%］）に認められた。治験薬投与期間に言及した場合、この割合はデュピルマブ群では 7.7%（4/52 名）に低下する。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、treatment-emergent

期間中に全体で 10 名（デュピルマブ群：8/52 名［15.4%］、プラセボ群：2/53 名［3.8%］）が低抗体価（1,000 未満）、デュピルマブ群の 2/52 名（3.8%）が中程度の抗体価（1,000 以上 10,000 以下）であった。治験薬投与期間に言及した場合、これらの低抗体価及び中程度の抗体価の ADA 陽性反応はそれぞれデュピルマブ群では 3/52 名（5.8%）及び 1/52 名（1.9%）に減少する。

NAb 陽性は、treatment-emergent 期間中にデュピルマブ群では 8/52 名（15.4%）であったのに対し、プラセボ群では 2/53 名（3.8%）であった（治験薬投与期間に言及した場合、この割合はデュピルマブ群では 1.9%［1/52 名］に低下する）。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 が認められた被験者は 5 名（いずれもデュピルマブ群）であった。詳細は 5.3.2 項に示した。ADA 陽性反応を示した 12 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。

2.2 安全性の併合データにおける全体の曝露状況

2.2.1 被験者の内訳

併合安全性解析対象集団には 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（表 8）。

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（28/122 名［23.0%］）と比較してデュピルマブ群（12/124 名［9.7%］）で低かった。

治験薬投与中止に至った主な理由は有効性の欠如（治験担当医師により判断された有効性の欠如又は被験者による有効性の欠如を理由とした同意撤回）で、デュピルマブ群（5/124 名［4.0%］）よりプラセボ群（14/122 名［11.5%］）で多く報告された。7 名が COVID-19 に関連がない AE により治験薬投与を中止した。6 名の AE による治験薬投与の中止（デュピルマブ群 2/124 名［1.6%］、プラセボ群：4/122 名［3.3%］）は治験担当医師の判断によるものであった（投与群別の TEAE の PT は表 15 参照）。それ以外の 1 名に認められた AE による治験薬投与の中止は AE を理由とした被験者の同意撤回によるものであり、これは TEAE として片頭痛（発現日：Day 1）及び傾眠（発現日：Day 16）を発現したプラセボ群の 1 名（0.8%）で発生した。

全体で、12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者 6/246 名（2.4%）（デュピルマブ群：3/124 名［2.4%］、プラセボ群：3/122 名［2.5%］）及び 6 歳以上 12 歳未満の児童被験者 2/246 名（0.8%）（8 歳及び 10 歳、EFC16461 Study A のデュピルマブ群）が組み入れられた。プラセボ群の思春期被験者 1 名及びデュピルマブ群の児童被験者 2 名が有効性の欠如を理由として治験薬投与を中止した（治験担当医師により判断された有効性の欠如 1 名、有効性の欠如を理由とした被験者による同意撤回 2 名）。

Week 0 から Week 24 までの期間中における何らかの理由及び AE による治験薬投与の中止までの時間に関する Kaplan-Meier プロットは、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 1 [1.1.2]及び[1.1.3]にそれぞれ示した。

EFC16461 Study A 又は EFC16461 Study B の被験者の内訳の詳細は、それぞれの CSR に示した（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 4.1]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 4.1]）。

表 8 - Participant disposition - Pooled safety population

n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	All (N=246)
Randomized and exposed	122 (100)	124 (100)	246 (100)
Completed the study intervention period	94 (77.0)	112 (90.3)	206 (83.7)
Did not complete the study intervention period	28 (23.0)	12 (9.7)	40 (16.3)
Reason for permanent study intervention withdrawal			
Adverse event	4 (3.3)	2 (1.6)	6 (2.4)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	4 (3.3)	2 (1.6)	6 (2.4)
Lack of efficacy	9 (7.4)	3 (2.4)	12 (4.9)
Poor compliance to protocol	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Withdrawal by subject	11 (9.0)	5 (4.0)	16 (6.5)
Other	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
Reason for study intervention withdrawal by subject[a]			
Adverse event	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Study procedure	0	0	0
Lack of efficacy	5 (4.1)	2 (1.6)	7 (2.8)
Other	5 (4.1)	3 (2.4)	8 (3.3)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	5 (4.1)	3 (2.4)	8 (3.3)
Completed the study period	102 (83.6)	112 (90.3)	214 (87.0)
Did not complete the study period	20 (16.4)	12 (9.7)	32 (13.0)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
Poor compliance to protocol	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Withdrawal by subject	13 (10.7)	6 (4.8)	19 (7.7)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other	3 (2.5)	4 (3.2)	7 (2.8)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	3 (2.5)	4 (3.2)	7 (2.8)

a This is a further breakdown of the reasons for withdrawal by subject reported above, as collected in the standard CRF form.

Percentages are calculated using the number of participants exposed as denominator

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS CSU 2021/REPORT/PGM/dis dispo s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:42)

2.2.2 曝露状況

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、デュピルマブ群で 159.7（31.1）日、

プラセボ群で 146.3（44.4）日であり、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、デュピルマブ群では 76.6%（95/124 名）、プラセボ群では 67.2%（82/122 名）であった。

併合安全性解析対象集団における曝露状況の詳細は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3 [3.1.2]に示した。

EFC16461 Study A、EFC16461 Study B 及び併合安全性解析対象集団における人年法による治験薬への曝露状況を表 9 に要約する。

表 9 - Patient-years exposure to investigational medicinal product by study - Pooled safety population

Studies	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
EFC16461-A		
N=exposed	68	70
Patient-years	26.2	30.9
EFC16461-B		
N=exposed	54	54
Patient-years	22.7	23.3
All		
N=exposed	122	124
Patient-years	48.9	54.2

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/cdc_exposure_sum_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_sum_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:43)

部分集団別の曝露状況

部分集団別の人年法によるデュピルマブへの曝露状況は Module 5.3.5.3 ISS Appendix 3 [3.1.3]に示した。

被験者の多くは 18 歳以上 65 歳未満（208/246 名［84.6%］）、白人（179/246 名［72.8%］）、及び女性（169/246 名［68.7%］）（表 10）で、これらのカテゴリーにおいて治験薬への曝露期間が最も長かった：18 歳以上 65 歳未満（デュピルマブ群：44.8 人年、プラセボ群：42.5 人年）、白人（デュピルマブ群：38.7 人年、プラセボ群：35.6 人年）、女性（デュピルマブ群：33.6 人年、プラセボ群：36.9 人年）。

地域別では、西洋諸国で治験薬への曝露期間が最も長かった（デュピルマブ群：26.3 人年、プラセボ群：23.1 人年）。西洋諸国にはカナダ、フランス、ドイツ、スペイン、英国及び米国が含まれる。

思春期被験者の治験薬への累積曝露期間は、デュピルマブ群で 1.4 人年、プラセボ群で 1.2 人年であった。

2.3　併合安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.1　人口統計学

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（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（208/246 名［84.6%］）で、12 歳以上 17 歳以下の思春期は 6/246 名（2.4%）、6 歳以上 11 歳以下の児童は 2/246 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 24/246 名［9.8%］、75 歳以上は 6/246 名［2.4%］）であった。全体として、被験者の 31.3%（77/246 名）が男性、68.7%（169/246 名）が女性であった。体重の平均値（SD）は 77.01（19.14）kg で、被験者の 19.2%（47/246 名）は 60 kg 未満、80.8%（198/246 名）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。

表 10 - 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)

	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)
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)
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)

2.3.2 ベースラインの特性

2.3.2.1 ベースラインの疾患特性

全体的に、ベースラインの疾患特性は、併合安全性解析対象集団の両投与群間で均衡していた（表 11）。

組入れ前における CSU の初回診断からの期間の平均値（SD）は 7.2（8.9）年であり、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。被験者の大部分（172/246 名［69.9%］）はベースラインの UAS7 スコアが 28 以上であり、ベースラインで重症 CSU の疾患活動性を有していた。残りの被験者（74/246 名［30.1%］）は中等症 CSU 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 4.0（2.7）（範囲：0～11）であり、蕁麻疹のコントロールが不十分（UCT スコアが 12 未満）な集団であることを示している。被験者の約半数（115/246 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）、ベースラインの AAS7 スコアの平均値（SD）は 37.2（25.7）（範囲：4～104）であった。

ベースラインで、いずれの被験者も CSU 治療のために抗ヒスタミン薬の投与を受けており、その用量は 111/245 名（45.3%）が標準用量、84/245 名（34.3%）が標準用量の 2～3 倍用量、及び 50/245 名（20.4%）が標準用量の 4 倍用量であった。

表 11 - Disease characteristics at baseline - Safety populations from EFC16461 Study A and 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)									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
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)
Median	36.5	37.0	37.0	34.0	43.0	40.5	36.0	39.0	38.0
Q1 ; Q3	24.0 ; 50.0	20.0 ; 46.0	24.0 ; 50.0	24.0 ; 52.0	33.0 ; 51.0	25.5 ; 51.5	24.0 ; 51.0	25.0 ; 49.0	24.0 ; 50.0
Min ; Max	5 ; 77	6 ; 73	5 ; 77	2 ; 76	6 ; 72	2 ; 76	2 ; 77	6 ; 73	2 ; 77
Time since first diagnosis of CSU (years)[a]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
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)
Median	2.2	2.0	2.0	7.0	6.2	6.6	3.5	3.7	3.7
Q1 ; Q3	1.0 ; 7.3	0.9 ; 5.7	0.9 ; 6.0	2.8 ; 15.0	2.7 ; 10.0	2.7 ; 12.5	1.3 ; 10.0	1.3 ; 8.2	1.3 ; 9.0
Min ; Max	1 ; 35	1 ; 60	1 ; 60	1 ; 53	1 ; 37	1 ; 53	1 ; 53	1 ; 60	1 ; 60
Baseline ISS7 score									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
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)
Median	15.5	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Q1 ; Q3	13.0 ; 20.0	14.0 ; 20.0	13.0 ; 20.0	13.0 ; 21.0	13.0 ; 20.0	13.0 ; 20.0	13.0 ; 21.0	14.0 ; 20.0	13.0 ; 20.0
Min ; Max	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21
Baseline ISS7 score [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
<13	16 (23.5)	12 (17.1)	28 (20.3)	9 (16.7)	13 (24.1)	22 (20.4)	25 (20.5)	25 (20.2)	50 (20.3)
≥13	52 (76.5)	58 (82.9)	110 (79.7)	45 (83.3)	41 (75.9)	86 (79.6)	97 (79.5)	99 (79.8)	196 (79.7)
Baseline UAS7 score									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
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)

	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)
Median	31.0	32.5	32.0	31.5	31.5	31.5	31.0	32.0	32.0
Q1 ; Q3	24.0 ; 37.5	28.0 ; 37.0	26.0 ; 37.0	26.0 ; 40.0	24.0 ; 37.0	25.5 ; 38.5	25.0 ; 39.0	26.5 ; 37.0	26.0 ; 38.0
Min ; Max	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42
Baseline UAS7 score [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
<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 HSS7 score									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
Mean (SD)	15.0 (4.8)	15.8 (3.8)	15.4 (4.3)	15.7 (5.0)	15.1 (4.7)	15.4 (4.8)	15.3 (4.9)	15.5 (4.2)	15.4 (4.5)
Median	15.5	16.0	16.0	16.5	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Q1 ; Q3	10.5 ; 19.5	14.0 ; 19.0	12.0 ; 19.0	12.0 ; 21.0	12.0 ; 19.0	12.0 ; 20.5	11.0 ; 21.0	13.5 ; 19.0	12.0 ; 20.0
Min ; Max	2 ; 21	8 ; 21	2 ; 21	4 ; 21	6 ; 21	4 ; 21	2 ; 21	6 ; 21	2 ; 21
Presence of angioedema at baseline[b] [n (%)]									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
Yes	34 (50.0)	28 (40.0)	62 (44.9)	33 (61.1)	20 (37.0)	53 (49.1)	67 (54.9)	48 (38.7)	115 (46.7)
No	34 (50.0)	42 (60.0)	76 (55.1)	21 (38.9)	34 (63.0)	55 (50.9)	55 (45.1)	76 (61.3)	131 (53.3)
Baseline AAS7 score for participants with angioedema[b]									
Number	34	28	62	33	20	53	67	48	115
Mean (SD)	35.3 (27.4)	32.1 (23.2)	33.9 (25.4)	42.9 (24.9)	38.0 (27.4)	41.1 (25.8)	39.1 (26.3)	34.6 (24.9)	37.2 (25.7)
Median	28.0	33.5	31.5	40.0	32.0	40.0	35.0	33.5	35.0
Q1 ; Q3	14.0 ; 53.0	9.5 ; 48.0	13.0 ; 48.0	23.0 ; 62.0	16.5 ; 62.0	17.0 ; 62.0	16.0 ; 61.0	14.0 ; 48.5	15.0 ; 59.0
Min ; Max	4 ; 95	4 ; 92	4 ; 95	7 ; 104	4 ; 85	4 ; 104	4 ; 104	4 ; 92	4 ; 104
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)

	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)
Median	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 5.0	2.0 ; 5.0	2.0 ; 5.0	2.0 ; 6.0	2.0 ; 7.0	2.0 ; 6.0	2.0 ; 5.0	2.0 ; 6.0	2.0 ; 6.0
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 10	0 ; 10	0 ; 11	0 ; 11	0 ; 11	0 ; 11	0 ; 11	0 ; 11
Baseline DLQI score[c]									
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)
Median	16.0	13.0	14.0	15.0	12.0	13.0	15.5	13.0	13.0
Q1 ; Q3	10.0 ; 20.0	10.0 ; 18.0	10.0 ; 20.0	7.0 ; 19.0	8.0 ; 20.0	8.0 ; 19.0	9.0 ; 20.0	9.0 ; 19.0	9.0 ; 19.0
Min ; Max	2 ; 28	2 ; 27	2 ; 28	2 ; 30	1 ; 28	1 ; 30	2 ; 30	1 ; 28	1 ; 30
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)
Median	45.7	38.0	41.3	44.6	40.2	43.5	44.6	38.6	42.4
Q1 ; Q3	31.0 ; 60.9	27.2 ; 52.2	29.3 ; 57.6	29.3 ; 54.3	26.1 ; 58.7	27.2 ; 58.7	30.4 ; 59.8	26.1 ; 55.4	28.3 ; 57.6
Min ; Max	11 ; 84	12 ; 85	11 ; 85	5 ; 93	9 ; 86	5 ; 93	5 ; 93	9 ; 86	5 ; 93
Baseline PGIS score									
Number	68	70	138	54	54	108	122	124	246
Mean (SD)	3.5 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.7)	3.4 (0.6)	3.4 (0.7)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)
Median	3.0	3.0	3.0	3.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4
Baseline Total IgE (IU/mL)									
Number	65	66	131	52	52	104	117	118	235
Mean (SD)	442.3 (1851.8)	636.8 (2886.3)	540.3 (2421.4)	182.9 (322.6)	263.5 (688.5)	223.2 (536.5)	327.0 (1398.0)	472.3 (2206.7)	400.0 (1846.3)
Median	96.5	109.4	101.0	85.8	72.1	77.0	96.4	90.1	95.9
Q1 ; Q3	27.9 ; 221.0	49.2 ; 381.0	38.9 ; 274.0	22.2 ; 204.5	19.2 ; 216.5	20.0 ; 204.5	24.9 ; 206.0	34.3 ; 259.0	30.4 ; 225.0
Min ; Max	1 ; 14827	5 ; 23388	1 ; 23388	1 ; 1595	1 ; 4699	1 ; 4699	1 ; 14827	1 ; 23388	1 ; 23388

	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)
Baseline Total IgE (IU/mL) [n (%)]									
Number	65	66	131	52	52	104	117	118	235
<100	34 (52.3)	31 (47.0)	65 (49.6)	27 (51.9)	31 (59.6)	58 (55.8)	61 (52.1)	62 (52.5)	123 (52.3)
≥100	31 (47.7)	35 (53.0)	66 (50.4)	25 (48.1)	21 (40.4)	46 (44.2)	56 (47.9)	56 (47.5)	112 (47.7)
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)
2-3-fold standard dose	16 (23.5)	27 (38.6)	43 (31.2)	22 (41.5)	19 (35.2)	41 (38.3)	38 (31.4)	46 (37.1)	84 (34.3)
4-fold standard dose	11 (16.2)	12 (17.1)	23 (16.7)	13 (24.5)	14 (25.9)	27 (25.2)	24 (19.8)	26 (21.0)	50 (20.4)
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[d] [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)
Time from the last Omalizumab intake to randomization[d]									
Number	-	-	-	54	54	108	54	54	108
Mean (SD)	-	-	-	17.9 (18.1)	15.2 (15.4)	16.6 (16.8)	17.9 (18.1)	15.2 (15.4)	16.6 (16.8)
Median	-	-	-	10.3	7.6	9.3	10.3	7.6	9.3
Q1 ; Q3	-	-	-	6.0 ; 18.8	6.0 ; 17.4	6.0 ; 18.1	6.0 ; 18.8	6.0 ; 17.4	6.0 ; 18.1
Min ; Max	-	-	-	5 ; 85	4 ; 63	4 ; 85	5 ; 85	4 ; 63	4 ; 85

	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)
Last dose prior to study[d,e]									
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)

ISS7: itch-severity score over 7 days (0-21); UAS7: urticaria activity score over 7 days (0-42); HSS7: hives-severity score over 7 days (0-21); AAS7: angioedema activity score over 7 days (0-105); UCT: urticaria control test (0-16); DLQI/CDLQI: Dermatology Quality of Life/Children's Dermatology Quality of Life (0-30); PGIS: Patient Global Impression of Severity (1-4); CU-Q2oL: chronic urticaria quality of life questionnaire (0-100)

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

b Participants with an AAS7 baseline score > 0

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

d Collected in EFC16461 Study B only

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

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)

2.3.2.2　既往歴及び CSU に関連する併存疾患

全体的に、既往歴及び CSU に関連する併存疾患は両投与群間で均衡していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.2]）。

最もよく見られた CSU に関連する既往歴は、被験者の 57.7%（142/246 名）に報告された血管性浮腫であった。ベースラインで継続していたその他の CSU に関連する既往歴（被験者全体の 10%超）は、アレルギー性鼻炎（23.2%［57/246 名］）及び喘息（15.4%［38/246 名］）であった。なお、21/246 名（8.5%）は組入れ時点で食物アレルギーを有していた。AD の既往歴を有する被験者は 14/246 名（5.7%）であった。

19 名が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 CSU に関連する自己免疫疾患の既往歴を有していた。1 名はバセドウ病（グレーブス病）と尋常性白斑の両方を有していた。

2.3.3　前治療薬及び併用薬

前治療薬

CSU 治療のために使用された前治療薬（抗ヒスタミン薬及びステロイド薬を含む）は、両投与群間で均衡していた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.1]、[2.3.2]）。

ベースラインで、いずれの被験者も CSU 治療のために抗ヒスタミン薬の投与を受けており（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.1]）、108/246 名（43.9%）は前治療薬としてオマリズマブを投与されていた（4/108 名［3.7%］は忍容性が認められず、104/108 名［96.3%］は効果不十分であった）。

CSU 治療以外で最も多く使用された前治療薬は、レボチロキシンナトリウム（23 名［9.3%］）であった。このうち 11 名は甲状腺疾患の既往歴とレボチロキシンナトリウムの使用歴があった。

EFC16461 Study A 及び Study B の組入れ前 30 日以内に使用した薬剤は、解剖学的分類及び標準薬剤名に従って投与群別に要約した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.3.4]）。

併用薬

治験薬投与期間中に使用された併用薬は Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4]に要約した。

EFC16461 Study A の期間中、治験実施計画書では禁止とされていたが、全体で 5 名（デュピルマブ群：3/70 名［4.3%］、プラセボ群：2/68 名［2.9%］）がオマリズマブの投与を受けた。プラセボ群の 1 名を除き全ての被験者が治験薬投与スケジュールを完了した後、オマリズマブの投与を受けた。デュピルマブ群では、1 名が治験薬の最終投与（Week 22）（治験薬投与終了時の来院と同日）後 14 日に、2 名がそれぞれ後観察期間の治験薬の最終投与（Week 22）後 35 日又は 37 日にオマリズマブの投与を受けた。プラセボ群では、1 名が治験薬の最終投与（Week 22）後 37 日に、もう 1 名が Week 2 の治験薬投与後 10 日にオマリズマブの投与を受け、有効性の欠如のため Week 2 の後に治験薬投与を中止した。5 名のうち、オマリズマブの使用と同時に AE を発現した被験者はいなかった。

OCS の使用は救済治療として認められていた。デュピルマブ群の 16/124 名（12.9%）及びプラセボ群の 18/122 名（14.8%）が OCS の併用投与を受けた。詳細は Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.6]に示した。

デュピルマブ群の 28/124 名（22.6%）及びプラセボ群の 16/122 名（13.1%）（ワクチン接種時期が不明の 1 名を含む）が COVID-19 ワクチンの接種を受けた。詳細は Module 5.3.5.3 ISS Appendix 2 [2.4.5]及び 3.1.9 項に示した。

2.3.4　試験間の比較

ベースラインの疾患特性は、EFC16461 Study A と Study B で同様であった。

EFC16461 Study A と比較して、Study B に組み入れられた被験者は、ベースラインにおける蕁麻疹の罹病期間が全体的に長かった（EFC16461 Study A：5.7 年、EFC16461 Study B：9.1 年）。EFC16461 Study A 及び Study B には重症 CSU の疾患活動性（UAS7 スコアが 28～42）を有する被験者が同程度の割合（EFC16461 Study A：70.3%、EFC16461 Study B：69.4%）で組み入れられたが、EFC16461 Study B の方が AAS7 スコアの平均値が高く（EFC16461 Study A：33.9、EFC16461 Study B：41.1）、ベースラインで高用量の抗ヒスタミン薬投与を受けていた被験者の割合が高かった（EFC16461 Study A：47.8%、EFC16461 Study B：63.6%）。選択基準のとおり、EFC16461 Study A にはオマリズマブ投与歴がない被験者が組み入れられた。EFC16461 Study B にはオマリズマブ投与歴がある被験者が組み入れられ、被験者の大部分（104/108 名［96.3%］）がオマリズマブに対し効果不十分であった。

EFC16461 Study A と比較して、EFC16461 Study B に組み入れられた被験者は既承認の治療法（抗 IgE 療法を含む）でコントロール不十分で、より治療が困難な集団であった。

3　有害事象

併合安全性解析対象集団は 246 名（EFC16461 Study A：138 名、EFC16461 Study B：108 名）で構成され、投与群別ではデュピルマブ群が 124 名及びプラセボ群が 122 名であった。

EFC16461 Study A 及び Study B の安全性の結果の概要は、それぞれ 2.1.4.1.5 項及び 2.1.4.2.5 項に示した。EFC16461 Study A 及び Study B の AE の詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 5.2]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 5.2]に示した。各試験の有害事象の叙述の添付先は 3.4 項に示した。

3.1　有害事象の解析

併合安全性解析対象集団で報告された TEAE の概要を表 12 に示す。

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%［71/124 名］、プラセボ群：56.6%［69/122 名］）。

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 15/124 名（12.1%）及びプラセボ群の 21/122 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 3/124 名（2.4%）及びプラセボ群の 5/122 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：5/124 名［4.0%］、プラセボ群：7/122 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 2/124 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 4/122 名（3.3%）に報告された。

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（表 25）。

TEAE のカテゴリー別の詳細は、3.1.1 項（比較的よく見られる TEAE）、3.1.2 項（因果関係別の TEAE）、3.1.3 項（重症度別の TEAE）、3.1.4 項（死亡）、3.1.5 項（その他の重篤な有害事象）、3.1.6 項（治験薬投与中止に至った有害事象）、及び 3.1.7 項（特に注目すべき有害事象［AESI］及び特定有害事象［AE］グループ）に示す。

デュピルマブと関連性のある有害事象として特定された TEAE は 3.2 項に記載する。

表 12 - 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)

3.1.1 比較的よく見られる TEAE

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の TEAE を、リスク差及びハザード比とともにプライマリーSOC 及び PT 別に表 13 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 : 27/124 名［21.8%］、プラセボ群 : 26/122 名［21.3%］、以下同順）
- 皮膚および皮下組織障害（21/124 名［16.9%］、24/122 名［19.7%］）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（13/124 名［10.5%］、17/122 名［13.9%］）
- 傷害、中毒および処置合併症（14/124 名［11.3%］、8/122 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 ISS 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、少数の被験者に認められた。

- 注射部位反応（デュピルマブ群 : 5/124 名［4.0%］、プラセボ群 : 3/122 名［2.5%］、以下同順）
- 偶発的過量投与（4/124 名［3.2%］、2/122 名［1.6%］）
- 咽頭炎（3/124 名［2.4%］、1/122 名［0.8%］）
- 高血圧（3/124 名［2.4%］、1/122 名［0.8%］）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3/124 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（表 13）。

これら TEAE の詳細は 3.2 項に記載した。高血圧（PT）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）の TEAE が認められた被験者については以下に示した。

高血圧

高血圧（PT）の TEAE はデュピルマブ群の 3/124 名（2.4%）及びプラセボ群の 1/122 名（0.8%）に報告された。いずれの事象も非重篤で、治験薬投与中止に至ったものはなく、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。上記以外の 2 名（各投与群 1 名）に「SBP が高値かつベースラインから上昇（160 mm Hg 以上かつベースラインから 20 mm Hg 以上の上昇）」の孤立性の PCSA が認められた。両被験者ともベースライン値は正常又は欠測であった。当該 2 名に高血圧（PT）の TEAE は報告されなかった。

デュピルマブ群（全て EFC16461 Study B）：

- 被験者は 41～50 歳の年齢層で高血圧（ロサルタンによる治療）及び肥満の既往歴を有していた。Day 132（治験薬投与終了時の来院の約 1 か月前）に SBP/DBP が 140/82 mm Hg（ベースライン：132/87 mm Hg）となり、非重篤な TEAE として中等度の高血圧（PT）が認められた。「SBP が高値かつベースラインから上昇（160 mm Hg 以上かつベースラインから 20 mm Hg 以上の上昇）」の PCSA は認められなかった。治験終了時点で、本事象は追加の治療なしで軽快していた。治験薬投与終了時の SBP/DBP は 140/78 mm Hg であった。治験終了時の SBP/DBP は 140/82 mm Hg であった。
- 被験者は 41～50 歳の年齢層で高血圧（ペリンドプリルによる治療）の既往歴を有していた。Day 166（治験薬投与終了時の来院）に SBP/DBP が 204/124 mm Hg（ベースライン：176/111 mm Hg）となり、非重篤な TEAE として中等度の高血圧（PT）が認められた。本事象は「SBP が高値かつベースラインから上昇」の PCSA として特定された。治験終了時点で、本事象は追加治療（アムロジピン）にもかかわらず消失していなかった。治験終了時の SBP/DBP は 178/104 mm Hg であった。
- 被験者は 51～60 歳の年齢層で高コレステロール血症の既往歴を有していた。Day 91（治験薬投与終了時の来院前約 3 か月）に SBP/DBP が 170/90 mm Hg（ベースライン：100/62 mm Hg）となり、非重篤な TEAE として中等度の高血圧（PT）が認められた。本事象は「SBP が高値かつベースラインから上昇」の PCSA として特定された。他に関連する TEAE は認められなかった。治験薬投与は継続された。当該事象に対する治療（ジアゼパム）が行われ Day 99 に消失した。治験終了時の SBP/DBP は 117/55 mm Hg であった。
- 被験者は 70 歳以上の年齢層で高血圧（イルベサルタン、nebivolol、ニフェジピン及びフロセミドによる治療）及び高コレステロール血症の既往歴を有していた。治験終了時（Week 36）

に SBP/DBP が 160/87 mm Hg（ベースライン：133/79 mm Hg）となり、「SBP が高値かつベースラインから上昇」の PCSA として特定された。高血圧（PT）の TEAE は報告されなかった。

プラセボ群：

- 被験者（EFC16461 Study B）は 51～60 歳の年齢層で高血圧（治療なし）の既往歴を有していた。Day 82 に SBP/DBP が 168/95 mm Hg（ベースライン：151/82 mm Hg）となり、非重篤な TEAE として軽度の高血圧（PT）が認められた。「SBP が高値かつベースラインから上昇」の PCSA は認められなかった。治験実施計画書の不遵守により同日に治験薬投与が中止された。当該事象に対する治療（スピロノラクトン）が行われたが、治験終了時点で、本事象は消失していなかった。SBP/DBP 値はこれ以上報告されなかった。

- 被験者（EFC16461 Study A）は 70 歳以上の年齢層で高血圧（トリメタジジンによる治療）、高コレステロール血症及び狭心症の既往歴を有していた。Week 24 に SBP/DBP が 163/94 mm Hg（ベースライン：135/62 mm Hg）となり、「SBP が高値かつベースラインから上昇」の PCSA として特定された。Week 36（治験終了時）の SBP/DBP は 152/110 mm Hg であった。

高血圧（PT）の TEAE 及び SBP 上昇の孤立性の PCSA、又はその一方が認められた全ての被験者（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：2 名）は、高血圧、心血管疾患、肥満又は高コレステロール血症の既往歴などの関連するリスク又は交絡因子を有していた。全体的に、高血圧（PT）の TEAE 又は PCSA に治験薬投与期間における投与群間の不均衡は認められなかった（デュピルマブ群の 1 名は後観察期終了時の Week 36 に TEAE が認められた）。高血圧（PT）の TEAE はいずれも非重篤で、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定され、治験薬投与の中止を要するものはなかった。利用可能なデータに基づくと、デュピルマブと高血圧の因果関係を裏付ける十分なエビデンスはない。

<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</u>

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）の TEAE は、デュピルマブ群の 3/124 名（2.4%）（EFC16461 Study A の 2 名及び Study B の 1 名［3.1.7.9 項］）に報告され、プラセボ群では報告されなかった。当該 TEAE 3 件のうち 2 件は PCSA として特定された。

- 被験者（EFC16461 Study B、18～20 歳の年齢層）には、関連する既往歴及び既知の誘発因子はなかった。Day 85（Week 12 の治験薬投与日）に ALT が ULN の 3.73 倍（ベースライン：ULN の 2.40 倍）に上昇し、非重篤な TEAE として軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）が認められた。本事象は ALT が ULN の 3 倍超の PCSA として特定された（4.4.2 項）。ビリルビン、AST 及びアルカリホスファターゼは治験期間を通して基準範囲内であった。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与は中断されることなく継続された。Week 24（治験薬投与終了時）に自然に基準範囲内に復し、当該事象は消失した。

- 被験者（EFC16461 Study A、70 歳以上の年齢層）は、少なくとも週に 1 回は 2 杯以上のアルコールを摂取する習慣があり、その他の関連する既往歴はなかった。Day 85 に非重篤な TEAE

としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）（ULN の 3.53 倍）が認められた（同日に AST が ULN の 3.12 倍）。Day 88 には最大で ULN の 5.03 倍を示し、本事象は PCSA として特定された（ベースライン : ULN の 2.35 倍、Week 24 に基準範囲内に改善した［4.4.2 項］）。ビリルビンも Day 88 に ULN の 1.42 倍（ベースライン : ULN の 0.88 倍）と僅かに上昇したが、アルカリホスファターゼは治験期間を通して基準範囲内であった。報告された誘発因子は本事象の発現前のアルコール摂取（7 日間で 12 杯）であり、関連する徴候又は症状はそう痒であった。治験薬の投与は中断されることなく継続された。当該事象に対する治療は行われなかった。本被験者は Day 107 に当該事象から回復した。Day 149 に TEAE として脂肪肝（PT）も認められたが、重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定され、当該事象は治験終了時点で消失していなかった。

- 被験者（EFC16461 Study A、70 歳以上の年齢層）は、1 日に 1～2 杯のアルコールを摂取する習慣があり、その他の関連する既往歴はなかった。Day 169 に非重篤な TEAE として軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（PT）が認められ、Day 251（治験終了時）に ALT が最大で ULN の 2.93 倍、AST が最大で ULN の 2.07 倍を示した（ベースライン : ALT 及び AST とも基準範囲内）。ビリルビン及びアルカリフォスファターゼは治験期間を通して基準範囲内であった。報告された誘発因子は本事象の発現前 7 日以内のアルコール摂取（摂取量不明）であった。関連する徴候又は症状はなかった。当該事象に対する治療は行われなかった。当該事象は治験終了時点で消失していなかった。ベースライン後の ALT の上昇の PCSA は認められなかった。

デュピルマブ群の 3 名に認められた全てのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）の TEAE について、ベースラインでの肝機能検査値増加及びアルコール摂取、又はその一方を含む関連するリスク又は交絡因子が同定された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）の TEAE はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止や追加の治療を要するものはなかった。TEAE 3 件のうち 2 件は治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE については、治験薬の継続投与中に自然に消失した。PCSA のレビューでは、治験期間中の ALT の上昇の新たな発生又は悪化は認められなかった（4.4.2 項）。現在までの前臨床及び臨床データ並びに既知の安全性プロファイルによると、デュピルマブと ALT の上昇との関連は知られていない。利用可能なデータに基づくと、ALT の上昇とデュピルマブの因果関係を裏付ける十分なエビデンスはない。

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 : 3/124 名［2.4%］、プラセボ群 : 7/122 名［5.7%］、以下同順）
- 上咽頭炎（2/124 名［1.6%］、7/122 名［5.7%］）
- 血管浮腫（3/124 名［2.4%］、5/122 名［4.1%］）

- 頭痛（2/124 名［1.6%］、4/122 名［3.3%］）
- 接触皮膚炎（1/124 名［0.8%］、3/122 名［2.5%］）
- 尿路感染（1/124 名［0.8%］、3/122 名［2.5%］）
- アトピー性皮膚炎（0 名、3/122 名［2.5%］）
- 背部痛（0 名、3/122 名［2.5%］）
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0 名、3/122 名［2.5%］）

SOC 及び PT 別では、TEAE の曝露補正前の発現割合（表 23）と比較して、曝露補正後の発現率（表 25）に注目すべき違いは認められなかった。

表 13 - 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)
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)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	Dupilumab vs Placebo Risk difference (95% CI)[a]	 Hazard ratio (95% CI)[b]
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)

3.1.1.1 CSU 対象試験間の TEAE の比較

部分集団解析（オマリズマブの前治療なし［EFC16461 Study A］又はオマリズマブの前治療あり［EFC16461 Study B］）については 6.1 項に記載する。TEAE の概要について、EFC16461 Study A の結果を表 4、EFC16461 Study B の結果を表 6 に示した。また、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）について、EFC16461 Study A の結果を表 5、EFC16461 Study B の結果を表 7 に示した。

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（SOC）」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%］）で低かった。これらは、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%］）（2.1.4.1.5 項）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（SOC）」の発現割合は、プラセボ群（6/54 名［11.1%］）と比較してデュピルマブ群（11/54 名［20.4%］）で高かった。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%］）（2.1.4.2.5 項）に報告された。注目すべきことに、慢性特発性蕁麻疹（PT）の TEAE が認められたデュピルマブ群の 7 名全員が、ベースラインの UAS7 スコアが 28～42（重症の蕁麻疹活動性）であった。プラセボ群では慢性特発性蕁麻疹（PT）の TEAE が認められた 3 名中 1 名のみが、UAS7 スコアが 28～42 であった。

併合安全性解析対象集団では、CSU に関連する TEAE（血管浮腫および蕁麻疹［HLGT］に属する）は、両投与群間で均衡していた（デュピルマブ群 : 16/124 名［12.9%］、プラセボ群 : 17/122 名［13.9%］、デュピルマブ群の 16 名中 4 名及びプラセボ群の 17 名中 3 名の当該事象は後観察期間中に発現したものであった）。

3.1.1.2 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（表 20）。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（表 20）。

3.1.2 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（21/122 名［17.2%］）よりもデュピルマブ群（15/124 名［12.1%］）で低かった（表 12）。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：9/124 名［7.3%］、プラセボ群：12/122 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：3/124 名［2.4%］、プラセボ群：6/122 名［4.9%］、以下同順）、注射部位反応（4/124 名［3.2%］、3/122 名［2.5%］）、注射部位疼痛（2/124 名［1.6%］、3/122 名［2.5%］）、

注射部位硬結（2/124 名［1.6%］、0 名）及び注射部位そう痒感（0 名、1/122 名［0.8%］）であった（表 17、表 29）。

3.1.3 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 3/124 名（2.4%）（うつ病［PT］［3.1.6 項］、血管浮腫［PT］、及び腸閉塞［PT］各 1 名）及びプラセボ群の 5/122 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 ISS Appendix 4 [4.1.25]）。

3.1.4 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。当該被験者（51～60 歳の年齢層）は EFC16461 Study A に組み入れられた被験者で、本事象は Day 48 に発現した自殺既遂（PT）であった。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。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 8.3.3 [Participant narratives - Death]に示した。

3.1.5 その他の重篤な有害事象

治験薬投与下で発現した SAE は、全体で 12 名に認められ、デュピルマブ群では 5/124 名（4.0%）、プラセボ群では 7/122 名（5.7%）（うち 1 名には 3 件の SAE）に認められた（表 14）。

治験薬投与下で発現した 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（表 29）。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。

デュピルマブ群の被験者に認められた治験薬投与下で発現した SAE について、以下に記載する。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 8.3.3 [Participant narratives - SAE]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 8.3.3 [Participant narratives - SAE] に示した。

- 被験者（EFC16461 Study A）は、うつ病の既往歴を有しており、Day 114（Week 16 の治験薬投与後 1 日）に重度のうつ病（PT）の SAE のため入院した。同日、非重篤な TEAE として中等度の境界性パーソナリティ障害（PT）が報告された。これらの事象により Week 16 より後の治験薬投与は中止された。当該被験者はうつ病から回復したが、境界性パーソナリティ障害からは回復しなかった。
- 被験者（EFC16461 Study A）は、痔核の既往歴を有しており、Day 20（Week 2 の治験薬投与後 5 日）より新たに痔核（PT）を訴えた。当該被験者は Day 92 に入院し、手術を受け、本事象から回復した。

- 被験者（EFC16461 Study B）は、Day 30（Week 2 の治験薬投与後 14 日）に慢性特発性蕁麻疹（PT）（報告者の用語：generalized chronic spontaneous urticaria exacerbation）の SAE が認められ、3 日間入院した。当該被験者は本事象から回復した。Week 2 より後の治験薬投与は、有効性の欠如により中止された。当該被験者は Day 29 に低抗体価（titer：60）で持続性の治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示し、NAb が陽性であった。
- 被験者（EFC16461 Study B）は、50 年以上前に受けた腹部手術及び慢性便秘の既往歴を有しており、Day 252（Week 22 及び治験薬の最終投与後 3 か月）に重度の腸閉塞（PT）の SAE が認められ、9 日間入院した。本承認申請資料のデータカットオフ日時点で軽快していた。
- 被験者（EFC16461 Study B）は、血管浮腫の既往歴を有しており、Day 113（治験薬投与日と同日）に中等度の特発性血管浮腫（PT）（軽度から中等度へ悪化）の SAE が認められ、7 日間入院した。当該被験者は本事象から回復した。ADA は全ての時点で陰性であった。

プラセボ群では、自殺既遂（PT）の致死的事象（EFC16461 Study A の 1 名、3.1.4 項）に加え、次の治験薬投与下で発現した SAE（PT）が認められた：ＣＯＶＩＤ－１９肺炎及び虫垂炎（EFC16461 Study A の 1 名）、アトピー性皮膚炎（EFC16461 Study A の 1 名）、血管浮腫（EFC16461 Study A の 1 名）、呼吸困難、上腹部痛及び悪心（EFC16461 Study A の 1 名）、変形性関節症（EFC16461 Study B の 1 名）、並びに四肢痛（EFC16461 Study B の 1 名）。

表 14 - 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)
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)

3.1.6 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 2/124 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 4/122 名（3.3%）に報告された（表 15）。これらはいずれも EFC16461 Study A で報告されたものであった。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。

デュピルマブ群では、治験薬投与中止に至った TEAE（PT）は、1 名に非重篤な TEAE として中等度の境界性パーソナリティ障害及び SAE として重度のうつ病（3.1.5 項）、他の 1 名に妊娠（3.1.7.8 項）が認められた。

プラセボ群では、致死的事象（自殺既遂［PT］、3.1.4 項）に加え、治験薬投与中止に至った TEAE（PT）は、中等度の痒疹、中等度の関節炎及び軽度の慢性特発性蕁麻疹（CSU の再燃）が各 1 名に認められた。

表 15 - 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
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)

3.1.7 特に注目すべき有害事象（AESI）及び特定有害事象（AE）グループ

3.1.7.1 AESI 及び AE グループの概要

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 16 に示す。

治験薬投与下で発現した AESI は、デュピルマブ群の 2/124 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 2/122 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。

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：11/124 名［8.9%］、プラセボ群：13/122 名［10.7%］）であった。

薬剤に関連する可能性のある肝障害については、デュピルマブ群の 4/124 名（3.2%）に 6 件の非重篤な TEAE が認められた。詳細は 3.1.7.9 項に示す。

結膜炎（狭域、広域及び FDA の検索基準）は、それぞれの検索基準でデュピルマブ群の 2/124 名（1.6%）及びプラセボ群の 2/122 名（1.6%）に報告された。

重度又は重篤な感染症は、プラセボ群の 1/122 名（0.8%）に報告された（重篤なＣＯＶＩＤ－１９肺炎［PT］、3.1.5 項）。

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。

AESI 及び特定 AE グループ事象の詳細を、次項以降に示す。

表 16 - 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)

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

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)

3.1.7.2 アナフィラキシー反応及び全身性過敏症反応（医学的レビュー）（AESI）

アナフィラキシー反応は報告されなかった。

治験依頼者による医学的レビューの結果、全身性過敏症反応の事象は 2 名の被験者に認められ、デュピルマブ群の 1/124 名（0.8%）（以下に簡単な要約を示す）及びプラセボ群の 1/122 名（0.8%）（非重篤、中等度の蕁麻疹［PT］［報告者の用語：generalized urticaria exacerbatio 48h post Vazevria vaccine [COVID19]］）であった。

デュピルマブ群の 1 名（EFC16461 Study A）に、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（PT）（報告者の用語：hives and itching all over the body in reaction to the COVID 19 vaccine）が認められた。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（3.1.9 項）。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 8.3.3 [Participant narratives – AESI]に示した。

3.1.7.3 蠕虫感染（AESI）

蠕虫感染は報告されなかった。

3.1.7.4 重度の結膜炎（AESI）及び結膜炎（狭域、広域及び FDA；特定 AE グループ）

3.1.7.4.1 重度の結膜炎（AESI）

AESI の検索基準に該当する重度の結膜炎は報告されなかった。

3.1.7.4.2 結膜炎（狭域、広域及び FDA；特定 AE グループ）

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同じ非重度の結膜炎の TEAE が 4 件（デュピルマブ群：2/124 名［1.6%］、プラセボ群：2/122 名［1.6%］）確認された（表 16）。

デュピルマブ群の 2 名（いずれも EFC16461 Study B）に報告された非重度の結膜炎の要約を、以下に示す。

- 被験者に結膜炎の既往歴はなかった。Day 15（Week 2 の治験薬投与と同日）に非重篤な TEAE として軽度のアレルギー性結膜炎（PT）が認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかったが、治験薬の投与は中断することなく継続され、本事象に対する治療も行われなかった。本承認申請資料のデータカットオフ日時点で本事象は消失していなかった。
- 被験者に結膜炎の既往歴はなかった。Day 155（Week 22 の治験薬投与と同日）に非重篤な TEAE として軽度の結膜炎（PT）が認められた。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係を否定され、治験薬投与は中断なく継続された。本事象は sulfacyl sodium 10% eye drops による治療後に消失した。

3.1.7.5 重度の眼瞼炎（AESI）

AESI の検索基準に該当する重度の眼瞼炎は報告されなかった。

3.1.7.6 角膜炎（AESI 及び特定 AE グループ）

AESI の検索基準に該当する角膜炎及び特定 AE グループの FDA の検索基準に基づく角膜炎は報告されなかった。

3.1.7.7 臨床的に症候性の好酸球増加症（AESI）

臨床的に症候性の好酸球増加症（臨床症状を伴う好酸球増加症）は報告されなかった。

3.1.7.8 妊娠（AESI）

デュピルマブ群の女性被験者 1 名で認められた治験薬投与期間中の妊娠についての要約を以下に示す。

- 被験者（EFC16461 Study A）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。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 8.3.3 [Participant narratives – AEs leading to discontinuation]を参照のこと。

EFC16461 Study B のプラセボ群の 1 名が後観察期間中に妊娠した。

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

重大な ALT の上昇（AESI）は、ベースラインの ALT が ULN の 2 倍以下の被験者において ALT が ULN の 5 倍超、又はベースラインの ALT が ULN の 2 倍超の被験者において ALT が ULN の 8 倍超と定義された。該当する事象は報告されなかった。

治験薬投与下で発現した薬剤に関連する可能性のある肝障害（特定 AE グループ）の事象は、全てデュピルマブ群の 4/124 名（3.2%）に報告され、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。

4 名のうち 1 名で治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［PT］、3.1.1 項）が認められた。

残りの 3 名に認められた事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。

- 被験者（EFC16461 Study B、41～50 歳の年齢層）は、肥満の既往歴を有しており、Day 232（Week 22 のデュピルマブの最終投与後 2 か月以上）の後観察期間中に軽度の胆石症（PT）とともに非重篤な TEAE として軽度の脂肪肝（PT）が認められた。本承認申請資料のデータカットオフ日時点で当該事象は消失していなかったが、安定していた。
- 被験者（EFC16461 Study A、70 歳以上の年齢層）のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び脂肪肝（いずれも PT、［3.1.1 項］）。
- 被験者（EFC16461 Study A、70 歳以上の年齢層）の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（いずれも PT、［3.1.1 項］）。

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。

3.1.7.10 治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与（AESI）

治験薬又は治験薬以外の薬剤による症候性の過量投与は報告されなかった。

3.1.7.11 注射部位反応（特定 AE グループ）

3.1.7.11.1 注射部位反応（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）

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、いずれの投与群でも報告されなかった（表 16）。

3.1.7.11.2 注射部位反応（HLT）

注射部位反応（HLT）に属する TEAE（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の PT を含む）の発現割合は、両投与群で同程度（デュピルマブ群：11/124 名［8.9%］、プラセボ群：13/122 名［10.7%］）であった（表 17）。注射部位反応（HLT）のうち発現割合が高かった PT 別の TEAE は、注射部位紅斑（デュピルマブ群：3/124 名［2.4%］、プラセボ群：

7/122 名［5.7%］、以下同順）、注射部位反応（5/124 名［4.0%］、3/122 名［2.5%］）、及び注射部位疼痛（3/124 名［2.4%］、3/122 名［2.5%］）であった（表 18）。このうち、ほとんどの被験者（デュピルマブ群：11 名中 9 名、プラセボ群：13 名中 12 名）の事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

注射部位反応（HLT）の事象（デュピルマブ群：36 件、プラセボ群：40 件）はいずれも非重篤で、重症度が軽度又は中等度（デュピルマブ群では 36 件が軽度、プラセボ群では 38 件が軽度及び 2 件が中等度）であった。いずれの事象も対処治療なしで、また、治験薬投与を中止することなく消失した。

注射部位反応（HLT）が認められた被験者のうち、注射部位反応（HLT）の事象発現又はそれ以前の時点で ADA 陽性反応が認められた被験者はいなかった。

表 17 - Summary of participants with injection site reactions high level term - Pooled safety population

Injection site reactions	**Placebo (N=122)**	**Dupilumab (N=124)**
Participants with any TEAE	13 (10.7)	11 (8.9)
Participants with any SAE	0	0
Participants with any treatment-emergent SAE	0	0
Participants with any AE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0
Participants with any TEAE related to IMP reported by investigator	12 (9.8)	9 (7.3)
Number of participants with any TEAE per 100 Patient-years	19.37	14.58
Maximal intensity		
Moderate	2 (1.6)	0
Severe	0	0
Corrective treatment		
Yes	0	0
Outcome		
Fatal	0	0
Not recovered/Not resolved	0	0
Recovered	13 (10.7)	11 (8.9)
Recovered with sequelae	0	0
Recovering	0	0
Unknown	0	0
Time to onset of first TEAE (days)		
Number	13	11
Mean (SD)	33.8 (37.2)	28.9 (29.8)
Median	17.0	15.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 57.0	1.0 ; 43.0
Min ; Max	1 ; 127	1 ; 84

Injection site reactions	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with ≥1 TEAE (95% CI) up to		
12 weeks	0.100 (0.054 to 0.161)	0.089 (0.047 to 0.148)
24 weeks	0.109 (0.061 to 0.172)	0.089 (0.047 to 0.148)
Average duration of TEAEs (days)[a]		
Number	13	11
Mean (SD)	0.8 (1.7)	1.8 (2.3)
Median	0.1	1.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 1.0	0.1 ; 2.0
Min ; Max	0 ; 6	0 ; 7
Average duration of TEAEs [n(%)][a]		
>0 to ≤2 days	12 (9.8)	9 (7.3)
>2 to ≤7 days	1 (0.8)	2 (1.6)
>7 days to ≤1 month	0	0
>1 to ≤3 months	0	0
>3 to ≤6 months	0	0
>6 months	0	0
Cumulative duration of TEAEs (days)[b]		
Number	13	11
Mean (SD)	4.5 (14.0)	3.5 (3.6)
Median	0.3	2.0
Q1 ; Q3	0.0 ; 2.0	1.0 ; 7.0
Min ; Max	0 ; 51	0 ; 11
Number of participants who have ISR associated with / Number of participants who have		
Week 0 injection	4/122 (3.3)	4/124 (3.2)
Week 2 injection	3/121 (2.5)	4/120 (3.3)
Week 4 injection	5/119 (4.2)	4/122 (3.3)
Week 6 injection	2/111 (1.8)	4/119 (3.4)
Week 8 injection	4/109 (3.7)	2/119 (1.7)
Week 10 injection	4/105 (3.8)	4/118 (3.4)
Week 12 injection	4/100 (4.0)	3/113 (2.7)
Week 14 injection	2/96 (2.1)	2/114 (1.8)
Week 16 injection	2/96 (2.1)	2/113 (1.8)
Week 18 injection	4/95 (4.2)	2/113 (1.8)
Week 20 injection	2/94 (2.1)	1/112 (0.9)
Week 22 injection	2/92 (2.2)	1/112 (0.9)
Participants with		
1 episode of ISR	4/13 (30.8)	5/11 (45.5)
2 episodes of ISRs	6/13 (46.2)	1/11 (9.1)
≥3 episodes of ISRs	3/13 (23.1)	5/11 (45.5)
Number of ISRs with duration		
<24 hours	25/40 (62.5)	17/36 (47.2)

Injection site reactions	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
≥24-<72 hours	10/40 (25.0)	16/36 (44.4)
≥72 hours	5/40 (12.5)	3/36 (8.3)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, NIMP: Non Investigational Medicinal Product, ISR: Injection site reaction, HLT: High level term
MedDRA 25.0

a Average duration is the average over all occurrences that resolved.

b Cumulative duration is the total duration of the event over time.

Injection site reactions are identified as AE with HLT as injection site reactions.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/ae_isr_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_isr_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:54)

表 18 - Number (%) of participants with injection site reactions by PT during the treatment-emergent period - Pooled safety population

Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any Class	13 (10.7)	11 (8.9)
注射部位反応	3 (2.5)	5 (4.0)
注射部位紅斑	7 (5.7)	3 (2.4)
注射部位疼痛	3 (2.5)	3 (2.4)
注射部位硬結	0	2 (1.6)
注射部位そう痒感	1 (0.8)	0

PT: Preferred term, HLT: High level term
MedDRA/J 25.0
Injection site reactions are identified as AE with HLT as injection site reactions.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_isrpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_isrpt_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

3.1.7.12 重度又は重篤な感染症（特定 AE グループ）

デュピルマブ群では重度又は重篤な感染症は報告されなかった。プラセボ群の 1/122 名（0.8%）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（EFC16461 Study A、3.1.5 項）。

3.1.7.13 悪性腫瘍（特定 AE グループ）

悪性腫瘍は報告されなかった。

3.1.8 その他の重大な TEAE

併合安全性解析対象集団では、ヘルペスウイルス感染（HLT）は、デュピルマブ群の 1/124 名（0.8%）及びプラセボ群の 3/122 名（2.5%）に認められた。PT 別では口腔ヘルペス（デュピルマブ群：1/124 名［0.8%］、プラセボ群：2/122 名［1.6%］）及び帯状疱疹（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：1/122 名［0.8%］）であった。デュピルマブ群の 1 名（EFC16461 Study A）は Day 62 から非重篤な軽度の口唇ヘルペス（PT）を認め、ペンシクロビルクリームによる治療を受けた後、Day 74 に回復した。本事

象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。いずれの投与群でもヘルペス性状湿疹（PT）の TEAE は認められなかった。

併合安全性解析対象集団では、関節痛（PT）はデュピルマブ群の 1/124 名（0.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。EFC16461 Study B の 1 名（19～30 歳の年齢層）は Day 15 に「worsening right hip pain（報告者の用語）」の事象を認め、当該事象は治験担当医師により非重篤及び重症度は軽度と評価され、治験薬との因果関係を否定された。本承認申請資料のデータカットオフ日時点で、本事象は消失していなかった。

併合安全性解析対象集団では、心血管性及び血栓塞栓性の事象（心血管死、非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中）はいずれの投与群でも報告されなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.4]）。

3.1.9　COVID-19 感染症又は COVID-19 ワクチン接種と関連のある有害事象

COVID-19 感染症と関連のある有害事象

COVID-19 感染症と関連のある TEAE は、全体で 16 名（デュピルマブ群：9 名、プラセボ群：7 名）に認められ、うち 1 件が SAE（プラセボ群の 1 名、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎［PT］）であった（3.1.5 項）。他の事象（ＣＯＶＩＤ－１９、ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９の疑い、無症候性ＣＯＶＩＤ－１９及びＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２検査陽性［いずれも PT］）は非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、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 COVID-19 感染症が認められた被験者 16 名のうち、当該事象発現以前に COVID-19 ワクチン接種を受けていた被験者は 1 名であった。

詳細は各試験の CSR（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 5.2.1]、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 5.2.1]）に示した。

COVID-19 ワクチン接種と関連のある有害事象

本承認申請資料のデータカットオフ日時点で、治験薬投与期間中に 44 名（デュピルマブ群 : 28 名、プラセボ群：16 名［ワクチン接種時期が不明の 1 名を含む］）が COVID-19 ワクチンを 1 回以上接種していた。COVID-19 ワクチン接種と関連のある SAE は報告されなかった。COVID-19 ワクチン接種後 2 週間以内に TEAE を発現した 8 名中 5 名（デュピルマブ群 : 2 名、プラセボ群 : 3 名）に、COVID-19 ワクチン接種と関連があると報告された非重篤な TEAE が認められた。デュピルマブ群の 2 名（いずれも EFC16461 Study A）について要約を以下に示す。

- 被験者には COVID-19 ワクチン（トジナメラン／コミナティ筋注）接種後 1 日の Day 114 に非重篤な TEAE として中等度の蕁麻疹（PT）（報告者の用語：hives and itching all over the body in reaction to the COVID 19 vaccine）が認められた。本事象は治験依頼者による医学的レビューの結果、全身性過敏症反応と確認された（3.1.7.2 項）。当該被験者は OCS の投与を Day 120 に受け回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。当該被験者は後に 2 回目の COVID-19 ワクチン接種を受けたが（治験薬投与期間中）、ワクチン接種後 2 週間以内に AE は認められなかった。

治験期間中、当該被験者に ADA 陽性反応は認められなかった（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.5 [16.2.5.4.2.5.14]）。詳細は Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 8.3.3 [Participant narratives – AESI]に示した。

- 被験者には COVID-19 ワクチン（エラソメラン／スパイクバックス筋注）の初回接種と同日の Day 206（治験薬の最終投与［Week 22］後 49 日）に非重篤な TEAE として中等度の蕁麻疹（PT）（報告者の用語：hives from neck to feet & itching - 1 hr post COVID vaccine）が認められた。本事象は後観察期間中に認められ、当該事象に対する治療なしで消失した。本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。治験依頼者による医学的レビューの結果、本事象は全身性過敏症反応とはみなされなかった。当該被験者は後に 2 回目の COVID-19 ワクチン接種を受けたが、AE は認められなかった。

COVID-19 ワクチン接種後 2 週間以内に TEAE が認められた 8 名中 3 名に、アフタ性潰瘍（プラセボ群の 1 名）、靭帯捻挫（デュピルマブ群の 1 名）、及び胃腺腫（デュピルマブ群の 1 名）（いずれも PT）が認められた。これらの TEAE はいずれも COVID-19 ワクチン接種とは関連がないとみなされた。

上記の 8 名の他に、プラセボ群の 1 名（EFC16461 Study B）に COVID-19 ワクチン接種と関連のある事象として、筋肉痛及びワクチン接種部位疼痛（いずれも PT）の非重篤な TEAE が認められた。当該被験者に認められた 2 事象は COVID-19 ワクチン接種時期が不明であったことから、ワクチン接種後 2 週間以内の TEAE の集計に含まれていない。

残りの被験者は COVID-19 ワクチンに忍容性を示し、COVID-19 ワクチン接種と関連のある AE は報告されなかった。COVID-19 ワクチンを接種した被験者のうち、TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

3.2 デュピルマブと関連性のある有害事象

デュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）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（3.1.1 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。

定量基準

上記の定量基準に該当する事象はなかった（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 4 [4.1.20]）。

定性基準

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。

- 注射部位反応：注射部位反応の TEAE はデュピルマブ群の 5/124 名（4.0%）及びプラセボ群の 3/122 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 3/124 名（2.4%）及びプラセボ群の 1/122 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（表 22）。加えて、上気道感染（HLT）の発現割合も、プラセボ群（8/122 名［6.6%］）と比較してデュピルマブ群（5/124 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 3/124 名（2.4%）及びプラセボ群の 1/122 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、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 3/124 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で 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 4/124 名（3.2%）及びプラセボ群の 2/122 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。

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

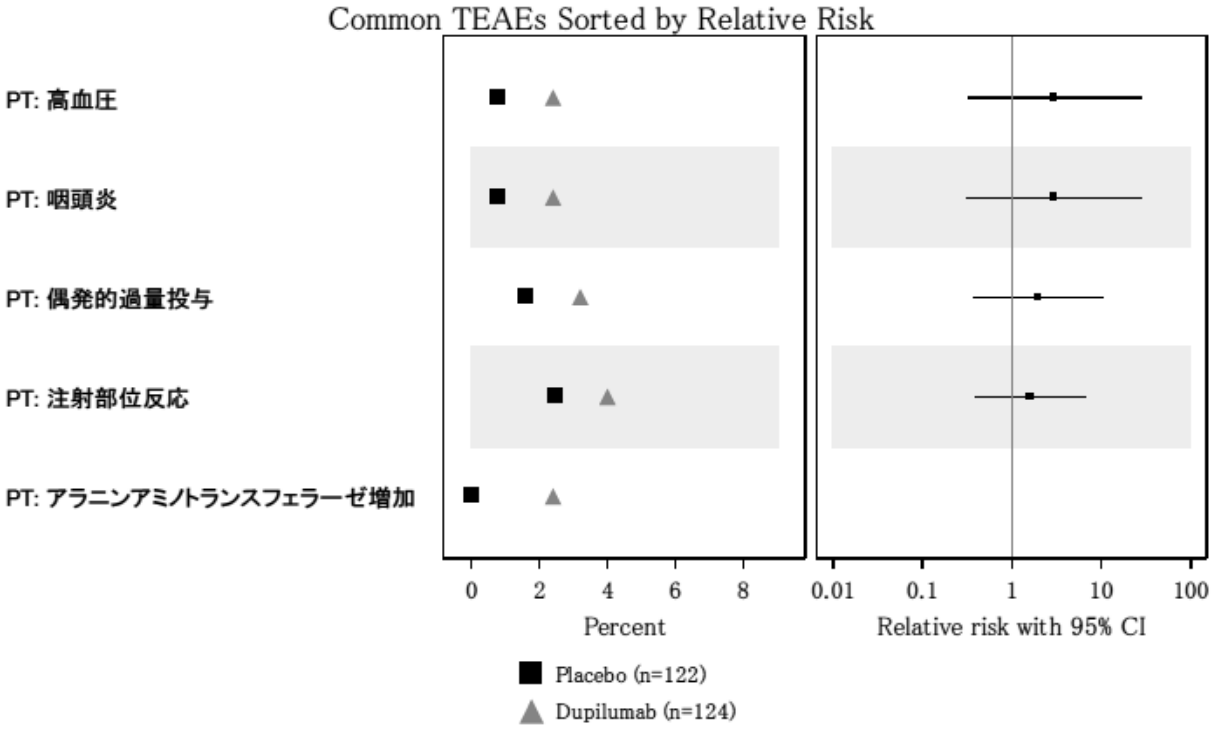
以下の PT 別の TEAE は、デュピルマブ群の発現割合が 2%以上かつプラセボ群の発現割合より高いことから、デュピルマブとの潜在的な因果関係について評価された。

- 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：5/124 名［4.0%］、プラセボ群：3/122 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。

図 1 - 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/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_pt_rr2_diff_s_g_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_pt_rr2_diff_s_g_j_i.rtf (09NOV2022 5:52)

3.3 進行中の試験での 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 ISS [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。

3.4 個別有害事象の文章による説明

SAE、治験薬投与中止に至った AE 及び AESI の叙述を Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 8.3.3] 及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 8.3.3]に示した。

個別症例の詳細の記載箇所の一覧を表 19 に示す。

表 19 - CSR の個別症例の詳細の記載箇所

Module	Study Number	Participant narrative appendices
Module 5.3.5.1	EFC16461 Study A	5.3.5.1 EFC16461 Study A [8.3.3 Comprehensive list of all participant number/narratives] [8.3.3 Safety narratives – Deaths] [8.3.3 Safety narratives – SAEs] [8.3.3 Safety narratives – AEs leading to discontinuation] [8.3.3 Safety narratives – AESIs]
Module 5.3.5.1	EFC16461 Study B	5.3.5.1 EFC16461 Study B [8.3.3 Comprehensive list of all participant number/narratives] [8.3.3 Safety narratives – SAEs] [8.3.3 Safety narratives – AESIs]

4　臨床検査値の評価

併合安全性解析対象集団の臨床検査値を評価した。

4.1　血液学的検査

4.1.1　臨床検査値の推移

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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.1]、[5.2.6]）。

血中好酸球数

ベースラインの血中好酸球数の平均値（SD）は両投与群で同程度であり（デュピルマブ群：0.164［0.143］× 10^9/L、プラセボ群：0.172［0.144］× 10^9/L）、成人の ULN（0.8 × 10^9/L）未満であった。ベースラインの最大値は両投与群で 0.78 × 10^9/L であった。

デュピルマブ群では、血中好酸球数はベースラインから Week 24 に僅かに増加（ベースラインからの変化量［SD］：+0.032［0.243］× 10^9/L）したが、これは少数の外れ値によるものであり、Week 36 にベースラインの値に復した（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.12]、4.1.2 項）。この血中好酸球数の僅かな増加は EFC16461 Study B で認められ、EFC16461 Study A では認められず、臨床的に意味のあるものではなかった。

赤血球パラメータ、血小板数及び白血球パラメータのベースラインからの平均変化量の経時推移は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.2]～[5.2.5]、[5.2.7]～[5.2.12]に示した。

4.1.2　臨床的に意義のある可能性のある異常

Treatment-emergent 期間中、ベースラインの状態別に血液学的パラメータに関する PCSA が認められた被験者数は全体的に少なく、両投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 30、表 31）。

ベースライン値が正常又は欠測であった被験者のうち、血液学的パラメータの PCSA が認められた被験者の割合は両投与群で同程度であった。ヘマトクリット、血小板数又はリンパ球数の PCSA は認められず、他の臨床的に意味のある傾向も認められなかった。ベースライン後に好中球数高値の PCSA がデュピルマブ群の思春期被験者 1 名に認められた。

血中好酸球数の PCSA

血中好酸球数（基準範囲：0.0～0.8 × 10^9/L）について、ベースライン後に血中好酸球数高値の PCSA はデュピルマブ群の 5/124 名（4.1%）及びプラセボ群の 2/122 名（1.7%）に認められた（表 31）。当該 7 名のうち、3 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：2 名）はピーク値が 0.8 × 10^9/L 超かつ 1.1 × 10^9/L 未満であり、デュピルマブ群の残りの 4 名のピーク値は、それぞれ Week 24 で 1.33 × 10^9/L（ベースライン値：0.74 × 10^9/L）、Week 36 で 1.55 × 10^9/L（ベースライン値：0.78 × 10^9/L）、Week 24 で 1.60 × 10^9/L

（ベースライン値：0.03 × 10^9/L、スクリーニング値：3.16 × 10^9/L）、及び Week 24 で 1.71 × 10^9/L（ベースライン値：0.05 × 10^9/L）であった。好酸球増加症に関連する臨床症状が認められた被験者はいなかった。Week 24 に血中好酸球数のピーク値が 1.71 × 10^9/L であった被験者は、2 日前に打撲による挫傷（PT）の TEAE が認められた。他の 6 名に同時期に発現した AE は報告されなかった。

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 ISS Appendix 5 [5.3.10]）。

白血球パラメータ（血中好酸球数を含む）の PCSA が認められた被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.2]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.2]に示した。

4.1.3 個々の臨床的に重要な異常

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。

両投与群の被験者において TEAE と判断された好酸球増加症はなく、全て関連する症状を伴わない自己限定的な臨床検査所見であった。

4.2 血液生化学検査

4.2.1 代謝機能検査

4.2.1.1 臨床検査値の推移

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パラメータ（グルコース、総コレステロール、CPK［中央値］及び総蛋白）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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.13]）。

代謝機能パラメータのベースラインからの平均変化量の経時推移は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.14]～[5.2.19]に示した。

4.2.1.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

代謝機能パラメータの PCSA が認められた被験者の割合は両投与群で低く、同程度であった（表 32）。

デュピルマブ群の 1 名（EFC16461 Study B、18～30 歳の年齢層）は、慢性胃炎及びジルベール症候群の既往歴を有し、CPK 値がベースラインに 711 IU/L、Week 12 に 1,657 IU/L（基準範囲：24～207 IU/L）で、CPK 高値の PCSA を認めた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.3]）。本 PCSA は TEAE と判断されなかった。治験期間中、当該被験者に TEAE は認められなかった。CPK 値は Week 24（138 IU/L）及び Week 36（134 IU/L）に基準範囲内に復した。

ベースライン値が正常又は欠測であった被験者のうち、代謝機能パラメータの PCSA が認められた被験者の割合は両投与群でおおむね同程度であった。臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

4.2.1.3 個々の臨床的に重要な異常

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 と判断された代謝機能パラメータに関する異常が認められた被験者はいなかった。

4.2.2 電解質検査

4.2.2.1 臨床検査値の推移

デュピルマブ群及びプラセボ群ともに、treatment-emergent 期間を通して電解質パラメータ（ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム及び重炭酸塩）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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.20]）。

電解質パラメータのベースラインからの平均変化量の経時推移は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.21]～[5.2.26]に示した。

4.2.2.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

Treatment-emergent 期間を通して、ナトリウム、クロール、重炭酸塩及びカルシウムの PCSA は認められなかったが、デュピルマブ群でカリウム低値及びカリウム高値の PCSA が各 1 件認められた（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.4.4]）。

4.2.2.3 個々の臨床的に重要な異常

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 と判断された電解質パラメータの検査値異常が認められた被験者はいなかった。

4.3 腎機能検査

4.3.1 臨床検査値の推移

デュピルマブ群及びプラセボ群ともに、treatment-emergent 期間を通して腎機能パラメータ（クレアチニン、血中尿素窒素、尿酸及びクレアチニンクリアランス）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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.27]）。

腎機能パラメータのベースラインからの平均変化量の経時推移は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.28]～[5.2.34]に示した。

4.3.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

Treatment-emergent 期間中に腎機能パラメータの PCSA が認められた被験者数をベースラインの状態別に表 33 に示した。

Treatment-emergent 期間中に腎機能パラメータの PCSA（ベースライン値に関係なく）が認められた被験者の割合は低く、両投与群で同様であった。ベースラインに正常又は欠測であった成人被験者では、「クレアチニンクリアランスが低値かつ軽度減少」の PCSA の発現割合は、プラセボ群（3.9%［4/103 名］）と比較してデュピルマブ群（10.7%［11/103 名］）で高かった。プラセボ群では 1 名にクレアチニン増加（高値又は Grade 2 以上のベースラインからの増加［成人のみ］）が認められた。デュピルマブ群ではクレアチニン増加（高値又は Grade 2 以上のベースラインからの増加［成人のみ］）が認められた被験者はいなかった。デュピルマブ群の 1 名では初回投与前に横紋筋融解症が認められたが、2 回目の投与が実施された。横紋筋融解症の消失後、当該被験者は残りの治験薬投与を継続した。

思春期被験者 6 名及び児童被験者 2 名（糸球体濾過速度データ）では、PCSA は認められなかった。

腎機能パラメータの PCSA が認められた被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.5]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.5]に示した。

4.3.3 個々の臨床的に重要な異常

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 と判断された腎機能パラメータの検査値異常が認められた被験者はいなかった。

4.4 肝機能検査

4.4.1 臨床検査値の推移

デュピルマブ群及びプラセボ群ともに、treatment-emergent 期間を通して肝機能パラメータ（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン及びアルブミン）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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.35]）。

肝機能パラメータのベースラインからの平均変化量の経時推移は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.2.36]～[5.2.42]に示した。

4.4.2 臨床的に意義のある可能性のある異常

Treatment-emergent 期間中に肝機能パラメータの PCSA が認められた被験者数をベースラインの状態別に表 34 に示した。

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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 5 [5.5.3]）。

ALT 高値の PCSA はデュピルマブ群の 4/121 名（3.3%）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。プラセボ群では認められなかった。

上記 4 名のうち 2 名（いずれも EFC16461 Study A）にはベースラインで ALT の異常値が認められた。当該異常値は TEAE として報告されていない。1 名は ALT が ULN の 3 倍超（ベースラインで ALT が ULN の 4.18 倍及び AST が ULN の 17.53 倍）で、もう 1 名は ALT が ULN の 5 倍超（ベースラインで ALT

が ULN の 5.33 倍及び AST が ULN の 3.47 倍）であった。これら 2 名の ALT 及び AST は、治験薬の最終投与前に ULN の 3 倍以下に復した。

残りの 2 名には TEAE として報告された ALT 値の上昇が認められた（3.1.1 項、3.1.7.9 項）。

- 被験者（EFC16461 Study A）は、ALT がベースラインの ULN の 2.35 倍からベースライン後に ULN の 5.03 倍に上昇したが、治験薬の最終投与前にベースラインの状態に復し、本事象から回復した。
- 被験者（EFC16461 Study B）は、ALT 値がベースラインの ULN の 2.40 倍から Week 12 に ULN の 3.73 倍に上昇したが、治験薬の最終投与前にベースラインの状態に復し、本事象から回復した。

肝機能パラメータの PCSA が認められた被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.6]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.8 [16.2.8.5.6]に示した。

4.4.3 個々の臨床的に重要な異常

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 と判断された肝機能異常が認められた被験者はいなかった。

AESI の検索基準（2.1.3.1.1 項）に該当する重大な ALT の上昇は認められなかった。

特定 AE グループの検索基準（2.1.3.1.1 項）に該当する非重篤な薬剤に関連する可能性のある肝障害が、4 名（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 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脂肪肝 1 名、並びに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、いずれも PT、3.1.7.9 項）に認められた。プラセボ群では認められなかった。

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.1　バイタルサイン

5.1.1　測定値の推移

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、脈拍数、体重、呼吸数及び体温）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（Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.1.1]）。

バイタルサインのパラメータのベースラインからの平均変化量の経時推移は、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 6 [6.1.2]～[6.1.8]に示した。

5.1.2　臨床的に意義のある可能性のある異常

Treatment-emergent期間中にバイタルサインのPCSAが認められた被験者数をベースラインの状態別に表 35 に示した。

ベースラインのバイタルサインが正常又は欠測であった被験者では、デュピルマブ群の2/114名（1.8%）（うち 1 名には非重篤な TEAE も報告された、3.1.1 項）及びプラセボ群の 1/114 名（0.9%）に認められたベースライン後に「SBP が高値かつベースラインから上昇（160 mm Hg 以上かつベースラインから 20 mm Hg 以上の上昇）」の PCSA を除き、treatment-emergent 期間を通してベースライン後に PCSA は認められなかった。

体重関連の PCSA は全体で 36 名に認められ、そのうち 16 名（デュピルマブ群：7/120 名［5.8%］、プラセボ群：9/114 名［7.9%］）に顕著な体重減少（ベースラインから 5%以上減少）が、20 名（デュピルマブ群：11/115 名［9.6%］、プラセボ群：9/111 名［8.1%］）に顕著な体重増加（ベースラインから 5%以上増加）が認められたが、いずれも両投与群で均衡していた。

バイタルサインの PCSA が認められた被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.7 [16.2.7.2.4]及びModule 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.7 [16.2.7.2.4]に示した。

5.1.3　個々の臨床的に重要な異常

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と判断されたバイタルサインの異常が認められた被験者はいなかった。

デュピルマブ群の2名において、ベースライン後に「SBPが高値かつベースラインから上昇」のPCSAが高血圧（PT）の非重篤な TEAE として報告された（EFC16461 Study B、3.1.1 項）。

5.2 心電図

5.2.1 臨床的に意義のある可能性のある異常

Treatment-emergent 期間中に ECG パラメータの PCSA が認められた被験者数を、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.7 Other safety observations [16.2.7.3.2]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.7 Other safety observations [16.2.7.3.2]に示した。

EFC16461 Study A では、Grade 1 の補正 QT 間隔延長の PCSA（デュピルマブ群：4/68 名［5.9%］、プラセボ群：5/64 名［7.8%］）を除き、ベースライン後に ECG パラメータに関する PCSA を示した被験者の割合は両投与群で 5%未満であった。Grade 3 の PCSA は認められなかった。

EFC16461 Study B では、デュピルマブ群でベースライン後に発現割合が 5%以上の PCSA は認められなかった。

ECG の PCSA が認められた被験者の一覧は、Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 16.2.7 Other safety observations [16.2.7.3.3]及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 16.2.7 Other safety observations [16.2.7.3.3]に示した。

5.2.2 個々の臨床的に重要な異常

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 ECG パラメータの異常はなかった。

5.3 免疫原性

5.3.1 抗薬物（デュピルマブ）抗体の発現割合及び特性

併合 ADA 解析対象集団では、被験者の大部分（デュピルマブ群：102/121 名［84.3%］、プラセボ群：116/119 名［97.5%］）は治験薬投与下で発現又は増強した ADA 陽性反応に該当しなかった。

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 陽性反応は全体で 22 名に認められ、デュピルマブ群では 19/121 名（15.7%）、プラセボ群では 3/119 名（2.5%）であった。このうちほとんどの被験者（デュピルマブ群：17/121 名［14.0%］、プラセボ群：3/119 名［2.5%］）は、低抗体価（1,000 未満）の ADA 陽性反応であった。既存の免疫反応がデュピルマブ群の 2/121 名（1.7%）及びプラセボ群の 1/119 名（0.8%）に認められたが、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（ADA 抗体価がベースラインの 4 倍以上）は認められなかった。NAb 陽性は、デュピルマブ群では 16/121 名（13.2%）に認められたのに対しプラセボ群では 2/119 名（1.7%）に認められた。

治験薬投与期間中、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は全体で 9 名に認められ、デュピルマブ群では 8/121 名（6.6%）、プラセボ群では 1/119 名（0.8%）であった。ほとんどの被験者（デュピルマブ群：7/121 名［5.8%］、プラセボ群：1/119 名［0.8%］）は、低抗体価（1,000 未満）の ADA 陽性反応であった。既存の免疫反応がデュピルマブ群の 2/121 名（1.7%）及びプラセボ群の 1/119 名（0.8%）

に認められたが、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（ADA 抗体価がベースラインの 4 倍以上）は認められなかった。NAb 陽性は、デュピルマブ群では 2/121 名（1.7%）に認められたのに対し、プラセボ群では 1/119 名（0.8%）に認められた。

CSU を対象とした第 3 相臨床試験における免疫原性の結果の詳細な要約は、Module 2.7.2 の[4 項]、[表 10]及び[表 11]に記載した。要約としては、ADA の反応状態別及び ADA 解析対象集団での抗体価カテゴリー別に ADA の発現割合を示した。

5.3.2 抗薬物（デュピルマブ）抗体と有害事象との関連性

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。これらの結果は Module 5.3.5.3 ISS Appendix 7 [7.4]に示した。

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 名のうち 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（治験薬投与下で発現した SAE、3.1.5 項）。本被験者は Day 16 に治験薬の最終投与を受けた。当該 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。

全体的に、デュピルマブ群及びプラセボ群の ADA 陽性の被験者集団と ADA 陰性の被験者集団の間で、TEAE の発現割合に意味のある違いは認められなかった。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

6.1　内因性要因

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（表 20、表 21、Module 5.3.5.3 ISS Appendix 8 [8.1.1]、[8.2.1]）。

- 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。

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］1 名［報告者の用語：pyrexia due to COVID vaccine injection］）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。

表 20 - Overview of adverse event profile by baseline demographic subgroups: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population

Subgroup n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	Dupilumab vs placebo	
			Risk difference (95% CI)[a]	Hazard ratio (95% CI)[b]
Age group 1 (years)				
<43 (Median)	34/59 (57.6)	30/56 (53.6)	-0.04 (-0.21 to 0.14)	0.85 (0.52 to 1.41)
≥43 (Median)	35/63 (55.6)	41/68 (60.3)	0.05 (-0.12 to 0.21)	0.98 (0.62 to 1.54)
Age group 2 (years)				
<12	0/0	0/2	NC (NC to NC)	NC (NC to NC)
≥12-<18	2/3 (66.7)	0/3	-0.22 (-0.74 to 0.30)	0.00 (0.00 to NC)
≥18-<65	62/107 (57.9)	60/101 (59.4)	0.01 (-0.12 to 0.15)	0.94 (0.66 to 1.35)
≥65	5/12 (41.7)	11/18 (61.1)	0.14 (-0.18 to 0.47)	1.40 (0.47 to 4.13)
Gender				
Male	14/31 (45.2)	23/46 (50.0)	0.04 (-0.18 to 0.25)	0.88 (0.45 to 1.72)
Female	55/91 (60.4)	48/78 (61.5)	0.01 (-0.13 to 0.16)	0.97 (0.66 to 1.43)
Race				
White	48/89 (53.9)	53/90 (58.9)	0.05 (-0.10 to 0.19)	1.09 (0.74 to 1.61)
Other	20/32 (62.5)	17/32 (53.1)	-0.09 (-0.32 to 0.14)	0.55 (0.28 to 1.07)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	7/19 (36.8)	12/20 (60.0)	0.19 (-0.09 to 0.48)	2.00 (0.78 to 5.16)
Not Hispanic or Latino	61/102 (59.8)	59/104 (56.7)	-0.03 (-0.16 to 0.10)	0.82 (0.57 to 1.18)
Baseline weight group 1 (kg)				
<75 (Median)	38/64 (59.4)	34/57 (59.6)	-0.01 (-0.18 to 0.16)	0.85 (0.53 to 1.35)
≥75 (Median)	30/57 (52.6)	37/67 (55.2)	0.02 (-0.15 to 0.19)	1.00 (0.62 to 1.62)
Baseline weight group 2 (kg)				
<60	17/24 (70.8)	12/23 (52.2)	-0.16 (-0.42 to 0.10)	0.57 (0.25 to 1.30)
≥60	51/97 (52.6)	59/101 (58.4)	0.06 (-0.08 to 0.19)	1.04 (0.72 to 1.52)
Baseline BMI group (kg/m^2)				
<25	27/47 (57.4)	27/49 (55.1)	-0.04 (-0.23 to 0.16)	0.79 (0.46 to 1.37)
≥25- < 30	18/34 (52.9)	22/35 (62.9)	0.09 (-0.13 to 0.32)	1.20 (0.64 to 2.26)
≥30	23/40 (57.5)	22/40 (55.0)	-0.02 (-0.23 to 0.18)	0.82 (0.45 to 1.47)
Region[c]				
Asia	16/23 (69.6)	12/23 (52.2)	-0.17 (-0.43 to 0.09)	0.33 (0.15 to 0.72)
Latin America	7/17 (41.2)	12/17 (70.6)	0.25 (-0.05 to 0.54)	2.34 (0.87 to 6.31)
Eastern Europe	13/23 (56.5)	15/22 (68.2)	0.11 (-0.16 to 0.37)	1.25 (0.59 to 2.64)
Western Countries	33/59 (55.9)	32/62 (51.6)	-0.04 (-0.21 to 0.13)	0.88 (0.54 to 1.44)
Territory[d]				
North America	23/43 (53.5)	22/47 (46.8)	-0.06 (-0.26 to 0.14)	0.87 (0.48 to 1.56)

Subgroup n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	Dupilumab vs placebo	
			Risk difference (95% CI)[a]	Hazard ratio (95% CI)[b]
European Union & United Kingdom	11/19 (57.9)	11/17 (64.7)	0.05 (-0.25 to 0.35)	1.06 (0.45 to 2.46)
Rest of World	35/60 (58.3)	38/60 (63.3)	0.04 (-0.12 to 0.21)	0.89 (0.56 to 1.42)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, BMI: Body Mass Index

n (%) = number and percentage of participants with at least one AE out of the number of participants within the intervention group and subgroup level

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.

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

d 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/sub_ae_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_ae_demo_s_t_i.rtf (29SEP2022 4:07)

表 21 - Overview of adverse event profile with risk differences and hazard ratios (95% CI) by baseline disease characteristics subgroups: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population

Subgroup n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)	Dupilumab vs placebo	
			Risk difference (95% CI)[a]	Hazard ratio (95% CI)[b]
Prior omalizumab treatment				
Yes	29/54 (53.7)	33/54 (61.1)	0.07 (-0.11 to 0.26)	1.13 (0.69 to 1.86)
No	40/68 (58.8)	38/70 (54.3)	-0.05 (-0.21 to 0.12)	0.78 (0.50 to 1.22)
Angioedema at baseline				
Yes	42/67 (62.7)	33/48 (68.8)	0.05 (-0.12 to 0.23)	1.08 (0.68 to 1.71)
No	27/55 (49.1)	38/76 (50.0)	0.01 (-0.16 to 0.18)	0.91 (0.56 to 1.50)
Baseline UAS7				
<28	23/42 (54.8)	19/32 (59.4)	0.04 (-0.18 to 0.26)	1.11 (0.61 to 2.05)
≥28	46/80 (57.5)	52/92 (56.5)	-0.01 (-0.15 to 0.14)	0.85 (0.57 to 1.27)
H1 antihistamine baseline dose				
1-fold	33/59 (55.9)	30/52 (57.7)	0.02 (-0.16 to 0.20)	1.04 (0.63 to 1.71)
>1-fold	36/62 (58.1)	41/72 (56.9)	-0.00 (-0.17 to 0.16)	0.81 (0.52 to 1.27)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, UAS7: urticaria activity score over 7 days; ISS7: itch-severity score over 7 days

n (%) = number and percentage of participants with at least one AE out of the number of participants within the intervention group and subgroup level

a 95% confidence interval calculated using Miettinen and Nurminen method. The analyses were stratified by study except in the prior omalizumab treatment subgroups.

b Calculated from Cox proportional hazards model with intervention in the model. The analyses were stratified by study except in the prior omalizumab treatment subgroups. Participants without an event were censored at end of treatment-emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/sub_ae_disease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_ae_disease_s_t_i.rtf (29SEP2022 4:07)

6.2 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（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。

6.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する新たなデータは得られていない。

6.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠は女性被験者 2 名に報告された。

そのうち、EFC16461 Study A のデュピルマブ群で報告された 1 名は妊娠により治験薬投与が中止された。当該被験者は Day 42（Week 4 の治験薬投与後 13 日）に妊娠した。詳細は 3.1.7.8 項及び Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A Appendix 8.3.3 [Participant narratives – AEs leading to discontinuation]に示した。

また、EFC16461 Study B のプラセボ群の 1 名は後観察期間中に妊娠が認められた（Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B Appendix 8.3.3 [Participant narratives – AESIs]）。

デュピルマブを投与された成人及び思春期の被験者の妊娠に関する情報は、成人 AD 承認申請資料並びにその後の AD（小児）、CRSwNP、喘息、EoE 及び PN に対する承認申請資料（ただし、EoE は国内未申請）に示されている。

最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report のデータロックポイント（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで利用可能なレジストリデータとともに、デュピルマブで報告された妊娠症例に関するサノフィ社のグローバル安全性データベースの累積評価より、合計 2042 名の妊娠例（2045 件の妊娠イベントを含む）が得られた。2045 件の妊娠イベントのうち、1952 件は市販後データで、93 件は臨床試験で報告された。妊娠の転帰の詳細な分析に基づき、デュピルマブが先天異常又は有害な転帰に関連すると示唆する明確なエビデンスはなかった。

6.5 過量投与

CSU に対する臨床開発プログラムに含まれる臨床試験期間において、症候性の過量投与は報告されなかった。

6.6 薬物乱用

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

中枢神経系活性又は薬物探索行動の可能性、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。

6.7 離脱症状及び反跳現象

併合安全性解析対象集団では、post-treatment AE の発現割合は低く（デュピルマブ群：2/124 名［1.6%］、プラセボ群：6/122 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 ISS 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 ISS 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]に示した。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。

6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

デュピルマブ投与後の自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する試験は実施していない。完全ヒト型モノクローナル抗体（IgG4^{P} アイソタイプ）で分子量が約 147 kDa であることから、デュピルマブが多量に血液脳関門を通過する可能性は低い(19)。

併合安全性解析対象集団では、協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的能力障害（例：意識障害）の可能性がある AE の種類について、包括的にレビューした。

デュピルマブ群では、協調運動障害又は精神的能力障害を誘発する TEAE が報告された被験者はいなかった。

7　市販後データ

デュピルマブは、外用剤による治療ではコントロール不十分な中等症から重症の成人 AD 患者に対する治療薬として、2017 年 3 月 28 日に米国で FDA により初めて承認された。その後、複数の国・地域において他の適応症（CRSwNP、喘息、EoE 及び PN）について承認された。

CSU の治療薬としてはいずれの国でも承認されていない。

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。

8　成人及び思春期において承認された他の適応症の臨床試験データ

CSU の併合安全性解析対象集団の大多数（238/246 名［96.7%］）は成人で、300 mg q2w で投与された。併合安全性解析対象集団の思春期被験者 6 名のうち、3 名はデュピルマブを投与された（1 名：200 mg q2w、2 名：300 mg q2w）。デュピルマブ群の思春期被験者で TEAE は認められず（3.1.1.2 項）、1 名にベースライン後に好中球数高値の PCSA が認められた。

デュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの成人 CSU 被験者の $C_{trough,ss}$ は、AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN の成人患者集団の値と類似していた。思春期 CSU 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 2 名、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 $C_{trough,ss}$ は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人 CSU 被験者の $C_{trough,ss}$ 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。さらに、モデルから予測した曝露量は、（体重差を考慮すると）デュピルマブを投与された思春期 CSU 被験者と成人 CSU 被験者及び思春期 AD 被験者との間で一致していた（Module 2.7.2 [3.4 項]）。

以下の 1 か国以上で承認された適応症を対象としたデュピルマブのプラセボ対照試験の安全性併合データを用いて、適応症間及び成人と思春期の患者集団間における安全性プロファイルを比較した。

- 成人 AD 患者（初回申請）における主要な安全性併合データ：1047 名がデュピルマブ 300 mg q2w 又は 300 mg qw を投与された（R668-AD-1021、R668-AD-1334 及び R668-AD-1416、投与 16 週間の安全性併合データ）。思春期 AD 患者は、R668-AD-1526 で 16 週間にわたり、165 名がデュピルマブを体重に基づく固定用量（60 kg 未満の場合は 200 mg、60 kg 以上の場合は 300 mg）で q2w 投与された。
- 成人及び思春期の喘息患者における主要な安全性併合データ：成人喘息患者 1449 名及び思春期喘息患者 68 名がデュピルマブ 300 mg q2w 又は 200 mg q2w を投与された（DRI12544：投与 24 週間の安全性併合データ［成人のみ］、EFC13579：投与 52 週間の安全性併合データ［成人及び思春期］）。
- 成人 CRSwNP 患者における主要な安全性併合データ：440 名がデュピルマブ 300 mg q2w を投与された（EFC14146 及び EFC14280：投与 24 週間の安全性併合データ）。
- 成人及び思春期の EoE 患者における主要な安全性併合データ：成人 EoE 患者 54 名及び思春期 EoE 患者 27 名がデュピルマブ 300 mg q2w、成人 EoE 患者 108 名及び思春期 EoE 患者 37 名がデュピルマブ 300 mg qw を投与された（R668-EE-1774 Part A 及び Part B：投与 24 週間の治験薬投与期間、R668-EE-1324：投与 12 週間の治験薬投与期間）。
- 成人 PN 患者における主要な安全性併合データ：152 名がデュピルマブ 300 mg q2w を投与された（EFC16460 及び EFC16459：投与 24 週間の安全性併合データ）。

全体的に、完了したデュピルマブの臨床開発プログラムにおけるデュピルマブの安全性プロファイルは良好であり、既承認の適応症間及び思春期と成人の患者集団間で一致していた。

完了したデュピルマブの臨床開発プログラムにおいて、ある適応症と他の適応症との間又はある年齢層と他の年齢層との間で関連する不均衡が認められた、これまでに特定されたデュピルマブの安全性に関する懸念は以下のとおりであった。

- 結膜炎又は角膜炎は、AD 試験の成人及び思春期の患者集団、並びに CRSwNP 及び PN 試験の成人患者集団で認められたが、喘息、EoE 及び CSU 試験の成人及び思春期の患者集団では認められなかった。
- ヘルペス感染は、AD 試験の成人患者集団で認められたが、CRSwNP 及び PN 試験の成人患者集団、並びに喘息、EoE 及び CSU 試験の成人及び思春期の患者集団では認められなかった。
- 喘息試験で報告された好酸球性肺炎などの好酸球性の疾患及び血管炎である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は、喘息試験の成人患者集団及び CRSwNP 試験の喘息の合併症を有する患者集団のみで認められた。

報告されたデータからは新たな安全性上の懸念は特定されず、CSU 患者集団における安全性プロファイルは、成人 AD 患者の主要な安全性併合データ、思春期の AD 患者を対象とした R668-AD-1526 試験、成人及び思春期の喘息患者の安全性併合データ、成人 CRSwNP 患者の安全性併合データ、成人及び思春期の EoE 患者の安全性併合データ、成人 PN 患者の安全性併合データで認められたものと一致していた。

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。デュピルマブ治療による TEAE の種類及び発現割合は、AD、喘息及び CRSwNP 試験の 52 週の投与期間中に増加しなかった。したがって、CSU 患者においても、デュピルマブ治療による TEAE の種類が 52 週間の投与期間中に増加することはないと予想される。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、デュピルマブ 300 mg q2w 又は 300 mg qw を投与した R668-AD-1224 及び R668-AD-1225 の長期安全性データは、CSU 患者に適用できる。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いる(20)（Module 5.3.5.4 [R668-AD-1225]）。これらの利用可能なデータは成人及び思春期の CSU 患者に対する 24 週間を超え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。

結論として、CSU に対する臨床開発プログラムの成人及び思春期の患者集団における安全性プロファイルは、完了した他の適応症に対する臨床開発プログラム（AD、喘息、CRSwNP、EoE 及び PN）における成人及び思春期の患者集団のものと一致していた。CSU に対する臨床開発プログラムでは、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

9　安全性に関する総括

CSU 治療におけるデュピルマブの安全性評価は、抗ヒスタミン薬治療で効果不十分な CSU 患者を対象とした完了した 2 試験（マスタープロトコルの下で実施された EFC16461 Study A 及び Study B）の併合データを用いて実施した。併合安全性解析対象集団には、EFC16461 Study A（試験を完了又は治験薬投与期間中に中止した 70 名）又は EFC16461 Study B（試験を完了又は治験薬投与期間中に中止した 54 名）でデュピルマブを投与された合計 124 名が含まれた。この 2 試験の被験者集団は、オマリズマブ投与歴に関して異なっていた（EFC16461 Study B にはオマリズマブ前治療［不耐容又は効果不十分］がある患者が組み入れられた）が、治験実施計画書でウォッシュアウト期間が規定されていたことから、EFC16461 Study B におけるオマリズマブへの曝露歴は、安全性の結果に大きな影響を及ぼさなかった。EFC16461 Study A 及び Study B に組み入れられた被験者集団は共通する病態生理を有しており、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性が僅かに異なっていたが、臨床的に意味のある安全性の違いは認められなかった。

併合安全性解析対象集団では、EFC16461 Study A 及び Study B の治験期間中に、思春期被験者 3 名（Study A：2 名、Study B：1 名）が体重に基づく固定用量でデュピルマブを投与された。PK の外挿により、思春期 CSU 被験者において、成人 CSU 被験者及び他の適応症に対する臨床試験での思春期被験者と同程度の曝露量が確認された。これらのデータは、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 71/124 名（57.3%）及びプラセボ群の 69/122 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：5/124 名［4.0%］、プラセボ群：7/122 名［5.7%］）に計 14 件認められた。これらの SAE は PT 別で各 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 2/124 名（1.6%）及びプラセボ群で 4/122 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：27/124 名［21.8%］、プラセボ群：26/122 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：21/124 名［16.9%］、プラセボ群：24/122 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（デュピルマブ群 : 2/124 名［1.6%］、プラセボ群 : 2/122 名［1.6%］）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：16/124 名［12.9%］、プラセボ群：15/122 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 11/124 名（8.9%）及びプラセボ群の 13/122 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、両投与群ともに報告されなかった：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。

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。CSU の併合安全性解析対象集団で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。

10 参 考 文 献

1. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(5):425-37.
2. 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;77(3):734-66.
3. 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;34(3):190-200.
4. 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;115(4):306-11.
5. Goncalo M, Gimenez-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;184(2):226-36.
6. 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;16(1):97.
7. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2021;76(10):2965-81.
8. Sussman G, Abuzakouk M, Berard F, Canonica W, Oude Elberink H, Gimenez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. Allergy. 2018;73(8):1724-34.
9. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018;79(4):599?614.
10. 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;177(4):e96-e97.
11. Chiu HY, Muo CH, Sung FC. Associations of chronic urticaria with atopic and autoimmune comorbidities: a nationwide population-based study. Int J Dermatol. 2018;57(7):822-9.
12. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. Autoimmun Rev. 2017;16(12):1196-208.
13. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Allergy. 2019;9:42.
14. 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;313(1):33-9.

15. 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;133(5):1270-7.
16. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1144-51.
17. 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
18. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007;24(9):1759-71.
19. 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）.
20. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2022;23(3):393?408.

11　付録

11.1　治験薬投与下で発現した有害事象

11.1.1 全ての治験薬投与下で発現した有害事象

表 22 - Number (%) of participants with TEAE(s) by Primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	**Placebo (N=122)**	**Dupilumab (N=124)**
Any event	69 (56.6)	71 (57.3)
感染症および寄生虫症	26 (21.3)	27 (21.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (4.1)	6 (4.8)
咽頭炎	1 (0.8)	3 (2.4)
膀胱炎	0	2 (1.6)
上咽頭炎	7 (5.7)	2 (1.6)
ウイルス性上気道感染	0	2 (1.6)
歯槽骨炎	0	1 (0.8)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)
結膜炎	2 (1.6)	1 (0.8)
細菌性膀胱炎	1 (0.8)	1 (0.8)
丹毒	0	1 (0.8)
毛包炎	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (0.8)
口腔カンジダ症	0	1 (0.8)
口腔ヘルペス	2 (1.6)	1 (0.8)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.8)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.8)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.8)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	1 (0.8)
足部白癬	0	1 (0.8)
歯感染	0	1 (0.8)
尿路感染	3 (2.5)	1 (0.8)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.8)	0
細菌性腟症	1 (0.8)	0
気管支炎	1 (0.8)	0
細菌性気管支炎	1 (0.8)	0
胃腸炎	1 (0.8)	0
淋疾	1 (0.8)	0
帯状疱疹	1 (0.8)	0
伝染性単核症	1 (0.8)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
中耳炎	1 (0.8)	0
扁桃炎	1 (0.8)	0
気管気管支炎	1 (0.8)	0
上気道感染	1 (0.8)	0
細菌性尿路感染	1 (0.8)	0
クラミジア性膣炎	1 (0.8)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.8)	0
クラミジア外陰膣炎	1 (0.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	3 (2.4)
乳房の良性新生物	0	1 (0.8)
胃腺腫	0	1 (0.8)
脂肪腫	0	1 (0.8)
下垂体の良性腫瘍	0	1 (0.8)
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	3 (2.4)
失血性貧血	0	1 (0.8)
リンパ節症	0	1 (0.8)
赤血球増加症	0	1 (0.8)
白血球増加症	1 (0.8)	0
内分泌障害	1 (0.8)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	2 (1.6)	1 (0.8)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.8)
ビタミンD欠乏	1 (0.8)	1 (0.8)
高コレステロール血症	1 (0.8)	0
高尿酸血症	1 (0.8)	0
精神障害	1 (0.8)	5 (4.0)
うつ病	1 (0.8)	2 (1.6)
境界性パーソナリティ障害	0	1 (0.8)
不眠症	0	1 (0.8)
神経過敏	0	1 (0.8)
持続性抑うつ障害	0	1 (0.8)
自殺既遂	1 (0.8)	0
神経系障害	7 (5.7)	3 (2.4)
頭痛	4 (3.3)	2 (1.6)
神経圧迫	0	1 (0.8)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
坐骨神経痛	0	1 (0.8)
手根管症候群	1 (0.8)	0
浮動性めまい	1 (0.8)	0
片頭痛	1 (0.8)	0
傾眠	1 (0.8)	0
眼障害	0	1 (0.8)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)	2 (1.6)
耳鳴	0	1 (0.8)
回転性めまい	0	1 (0.8)
頭位性回転性めまい	1 (0.8)	0
心臓障害	1 (0.8)	1 (0.8)
頻脈	0	1 (0.8)
心房細動	1 (0.8)	0
心室性期外収縮	1 (0.8)	0
血管障害	2 (1.6)	3 (2.4)
高血圧	1 (0.8)	3 (2.4)
末梢静脈疾患	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.1)	2 (1.6)
咳嗽	0	1 (0.8)
肺気腫	0	1 (0.8)
呼吸困難	2 (1.6)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8)	0
肺腫瘤	1 (0.8)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0
胃腸障害	11 (9.0)	4 (3.2)
食中毒	0	1 (0.8)
痔核	0	1 (0.8)
腸閉塞	0	1 (0.8)
悪心	1 (0.8)	1 (0.8)
上腹部痛	2 (1.6)	0
アフタ性潰瘍	2 (1.6)	0
慢性胃炎	1 (0.8)	0
便秘	1 (0.8)	0
下痢	1 (0.8)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0
歯肉痛	1 (0.8)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
大腸ポリープ	2 (1.6)	0
歯痛	2 (1.6)	0
肝胆道系障害	0	2 (1.6)
脂肪肝	0	2 (1.6)
胆石症	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	24 (19.7)	21 (16.9)
慢性特発性蕁麻疹	9 (7.4)	10 (8.1)
血管浮腫	5 (4.1)	3 (2.4)
蕁麻疹	2 (1.6)	3 (2.4)
接触皮膚炎	3 (2.5)	1 (0.8)
湿疹	2 (1.6)	1 (0.8)
特発性血管浮腫	0	1 (0.8)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.8)
皮膚剥脱	0	1 (0.8)
皮膚腫瘤	0	1 (0.8)
ざ瘡	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	3 (2.5)	0
異汗性湿疹	1 (0.8)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8)	0
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	10 (8.2)	5 (4.0)
関節痛	0	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.8)
筋膜攣縮	0	1 (0.8)
骨端症	0	1 (0.8)
骨減少症	0	1 (0.8)
横紋筋融解症	0	1 (0.8)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.8)
関節炎	1 (0.8)	0
背部痛	3 (2.5)	0
筋肉痛	1 (0.8)	0
頚部痛	1 (0.8)	0
変形性関節症	1 (0.8)	0
四肢痛	2 (1.6)	0
足底筋膜炎	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	0	3 (2.4)
排尿困難	0	1 (0.8)
血尿	0	1 (0.8)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
腎嚢胞	0	1 (0.8)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8)	1 (0.8)
妊娠	1 (0.8)	1 (0.8)
絨毛膜下血腫	1 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1 (0.8)
頻発月経	0	1 (0.8)
乳房腫瘤	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (13.9)	13 (10.5)
注射部位反応	3 (2.5)	5 (4.0)
注射部位紅斑	7 (5.7)	3 (2.4)
注射部位疼痛	3 (2.5)	3 (2.4)
注射部位硬結	0	2 (1.6)
無力症	0	1 (0.8)
疲労	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	0	1 (0.8)
カテーテル留置部位血腫	1 (0.8)	0
全身性浮腫	1 (0.8)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0
注射部位そう痒感	1 (0.8)	0
末梢腫脹	1 (0.8)	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.8)	0
臨床検査	7 (5.7)	4 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (0.8)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.5)	0
血中クレアチニン減少	1 (0.8)	0
血中尿酸増加	1 (0.8)	0
体温上昇	1 (0.8)	0
心電図ＰＲ短縮	1 (0.8)	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	0
体重減少	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (6.6)	14 (11.3)
偶発的過量投与	2 (1.6)	4 (3.2)
靭帯捻挫	0	2 (1.6)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
挫傷	0	1 (0.8)
上顎炎	0	1 (0.8)
転倒	0	1 (0.8)
四肢損傷	0	1 (0.8)
処置によるめまい	1 (0.8)	1 (0.8)
処置による頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)
処置による疼痛	0	1 (0.8)
皮膚擦過傷	0	1 (0.8)
皮膚裂傷	0	1 (0.8)
眼外傷	1 (0.8)	0
手骨折	1 (0.8)	0
肉離れ	1 (0.8)	0
処置後発熱	1 (0.8)	0
交通事故	1 (0.8)	0
社会環境	0	1 (0.8)
閉経	0	1 (0.8)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
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
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

表 23 - Number (%) of participants with TEAE(s) that occurred with a frequency >=2% in any treatment group by Primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any event	69 (56.6)	71 (57.3)
感染症および寄生虫症	26 (21.3)	27 (21.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (4.1)	6 (4.8)
咽頭炎	1 (0.8)	3 (2.4)
上咽頭炎	7 (5.7)	2 (1.6)
尿路感染	3 (2.5)	1 (0.8)
神経系障害	7 (5.7)	3 (2.4)
頭痛	4 (3.3)	2 (1.6)
血管障害	2 (1.6)	3 (2.4)
高血圧	1 (0.8)	3 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	24 (19.7)	21 (16.9)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
慢性特発性蕁麻疹	9 (7.4)	10 (8.1)
血管浮腫	5 (4.1)	3 (2.4)
蕁麻疹	2 (1.6)	3 (2.4)
接触皮膚炎	3 (2.5)	1 (0.8)
アトピー性皮膚炎	3 (2.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (8.2)	5 (4.0)
背部痛	3 (2.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (13.9)	13 (10.5)
注射部位反応	3 (2.5)	5 (4.0)
注射部位紅斑	7 (5.7)	3 (2.4)
注射部位疼痛	3 (2.5)	3 (2.4)
臨床検査	7 (5.7)	4 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (6.6)	14 (11.3)
偶発的過量投与	2 (1.6)	4 (3.2)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
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_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_freq2_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

11.1.2 曝露補正後の治験薬投与下で発現した有害事象

表 24 - Overview of adverse event profile with number of participants per 100 patient-years: Treatment-emergent adverse events - Pooled safety population

nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Participants with any TEAE	69/41.7 (165.5)	71/49.9 (142.2)
Participants with any severe TEAE	5/72.0 (6.9)	3/80.0 (3.8)
Participants with any treatment emergent SAE	7/72.1 (9.7)	5/79.4 (6.3)
Participants with any TEAE leading to death	1/73.6 (1.4)	0/80.8
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	4/73.0 (5.5)	2/80.3 (2.5)
Participants with any treatment emergent AESI	2/72.9 (2.7)	2/80.1 (2.5)
Participants with any treatment emergent other selected AE	15/66.3 (22.6)	16/73.8 (21.7)
Participants with any TEAE related to IMP	21/63.4 (33.1)	15/72.4 (20.7)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SAE: Serious adverse event, AESI: Adverse event of special interest

nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)

nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 patient-years.

Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the treatment-emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/ae_overview_py_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_py_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:55)

表 25 - Number (%) of participants with TEAE(s) per 100 patient-years that occurred with a frequency >=2% in any treatment group by Primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any event	69/41.7 (165.5)	71/49.9 (142.2)
感染症および寄生虫症	26/61.8 (42.0)	27/72.2 (37.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	5/72.4 (6.9)	6/79.4 (7.6)
咽頭炎	1/73.2 (1.4)	3/80.3 (3.7)
上咽頭炎	7/69.9 (10.0)	2/80.1 (2.5)
尿路感染	3/71.8 (4.2)	1/80.4 (1.2)
神経系障害	7/70.8 (9.9)	3/79.3 (3.8)
頭痛	4/71.6 (5.6)	2/79.8 (2.5)
血管障害	2/73.1 (2.7)	3/79.8 (3.8)
高血圧	1/73.6 (1.4)	3/79.8 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	24/63.4 (37.8)	21/71.8 (29.2)
慢性特発性蕁麻疹	9/69.5 (12.9)	10/76.8 (13.0)
血管浮腫	5/71.2 (7.0)	3/79.4 (3.8)
蕁麻疹	2/72.7 (2.8)	3/79.6 (3.8)
接触皮膚炎	3/72.6 (4.1)	1/80.2 (1.2)
アトピー性皮膚炎	3/72.9 (4.1)	0/80.8
筋骨格系および結合組織障害	10/70.6 (14.2)	5/78.1 (6.4)
背部痛	3/72.3 (4.2)	0/80.8
一般・全身障害および投与部位の状態	17/65.5 (26.0)	13/74.1 (17.5)
注射部位反応	3/72.2 (4.2)	5/78.1 (6.4)
注射部位紅斑	7/70.4 (9.9)	3/79.1 (3.8)
注射部位疼痛	3/71.7 (4.2)	3/79.8 (3.8)
臨床検査	7/70.8 (9.9)	4/79.0 (5.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0/73.6	3/79.6 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3/72.2 (4.2)	0/80.8

Primary System Organ Class Preferred Term nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
傷害、中毒および処置合併症	8/69.9 (11.4)	14/74.7 (18.8)
偶発的過量投与	2/72.9 (2.7)	4/78.9 (5.1)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 patient-years.
Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the treatment-emergent period.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in Dupilumab 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_py_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_py_freq2_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

表 26 - Number (%) of participants with treatment-emergent SAE(s) per 100 patient-years by Primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any event	7/72.1 (9.7)	5/79.4 (6.3)
感染症および寄生虫症	1/73.3 (1.4)	0/80.8
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1/73.3 (1.4)	0/80.8
精神障害	1/73.6 (1.4)	1/80.7 (1.2)
うつ病	0/73.6	1/80.7 (1.2)
自殺既遂	1/73.6 (1.4)	0/80.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1/73.6 (1.4)	0/80.8
呼吸困難	1/73.6 (1.4)	0/80.8
胃腸障害	1/73.6 (1.4)	2/80.1 (2.5)
痔核	0/73.6	1/80.1 (1.2)
腸閉塞	0/73.6	1/80.8 (1.2)
上腹部痛	1/73.6 (1.4)	0/80.8
悪心	1/73.6 (1.4)	0/80.8
皮膚および皮下組織障害	2/72.7 (2.8)	2/80.2 (2.5)
慢性特発性蕁麻疹	0/73.6	1/80.5 (1.2)
特発性血管浮腫	0/73.6	1/80.4 (1.2)
血管浮腫	1/72.9 (1.4)	0/80.8
アトピー性皮膚炎	1/73.3 (1.4)	0/80.8
筋骨格系および結合組織障害	2/73.2 (2.7)	0/80.8
変形性関節症	1/73.4 (1.4)	0/80.8
四肢痛	1/73.3 (1.4)	0/80.8

Primary System Organ Class Preferred Term nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 patient-years.
Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the treatment-emergent period.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_socpt_py_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_sae_py_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

表 27 - Number (%) of participants with TEAE(s) leading to permanent study intervention discontinuation per 100 patient-years by Primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any event	4/73.0 (5.5)	2/80.3 (2.5)
精神障害	1/73.6 (1.4)	1/80.7 (1.2)
境界性パーソナリティ障害	0/73.6	1/80.7 (1.2)
うつ病	0/73.6	1/80.7 (1.2)
自殺既遂	1/73.6 (1.4)	0/80.8
皮膚および皮下組織障害	2/73.0 (2.7)	0/80.8
慢性特発性蕁麻疹	1/73.3 (1.4)	0/80.8
痒疹	1/73.3 (1.4)	0/80.8
筋骨格系および結合組織障害	1/73.6 (1.4)	0/80.8
関節炎	1/73.6 (1.4)	0/80.8
妊娠、産褥および周産期の状態	0/73.6	1/80.4 (1.2)
妊娠	0/73.6	1/80.4 (1.2)

TEAE: Treatment-emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 patient-years.
Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the treatment-emergent period.
Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing percentage of PT in Dupilumab group
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_socpt_py_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_endtrt_py_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

表 28 - Number (%) of participants with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events per 100 patient-years by category - Pooled safety population

Category nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any treatment emergent AESI	2/72.9 (2.74)	2/80.1 (2.50)
Anaphylactic reactions (medically reviewed)	0/73.6	0/80.8

Category nP/PY (nP/100 PY)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed)	1/73.0 (1.37)	1/80.4 (1.24)
Helminthic infections	0/73.6	0/80.8
Any severe type of conjunctivitis	0/73.6	0/80.8
Any severe type of blepharitis	0/73.6	0/80.8
Keratitis	0/73.6	0/80.8
Clinically symptomatic eosinophilia (or eosinophilia associated with clinical symptoms)	0/73.6	0/80.8
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	1/73.5 (1.36)	1/80.4 (1.24)
Significant ALT elevation	0/73.6	0/80.8
Symptomatic overdose with IMP	0/73.6	0/80.8
Symptomatic overdose with NIMP	0/73.6	0/80.8
Other selected AEs	15/66.3 (22.63)	16/73.8 (21.69)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0/73.6	0/80.8
Severe or serious infection	1/73.3 (1.36)	0/80.8
Drug-related hepatic disorder	0/73.6	4/79.6 (5.03)
Injection site reaction	13/67.1 (19.37)	11/75.4 (14.58)
Malignancy	0/73.6	0/80.8
Conjunctivitis (narrow)	2/72.5 (2.76)	2/79.9 (2.50)
Conjunctivitis (broad)	2/72.5 (2.76)	2/79.9 (2.50)
Conjunctivitis (FDA)[a]	2/72.5 (2.76)	2/79.9 (2.50)
Keratitis (FDA) [a]	0/73.6	0/80.8

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.

nP= number of participants with an event, PY=total patient-years in the treatment-emergent period, nP/100 PY = number of participants with at least one event per 100 patient-years.

Note: For participants with event, patient-years are calculated up to the date of the first incidence; for participants without event, patient-years correspond to the length of the treatment-emergent period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/ae_aesi_sum_cat_py_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_sum_cat_py_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:47)

11.1.3 治験薬との因果関係が否定できないと判断された治験薬投与下で発現した有害事象

表 29 - Number (%) of participants with TEAE(s) related to IMP as per Investigator's judgment by Primary SOC and PT - Pooled safety population

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Any event	21 (17.2)	15 (12.1)
感染症および寄生虫症	3 (2.5)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	2 (1.6)	1 (0.8)
結膜炎	1 (0.8)	0

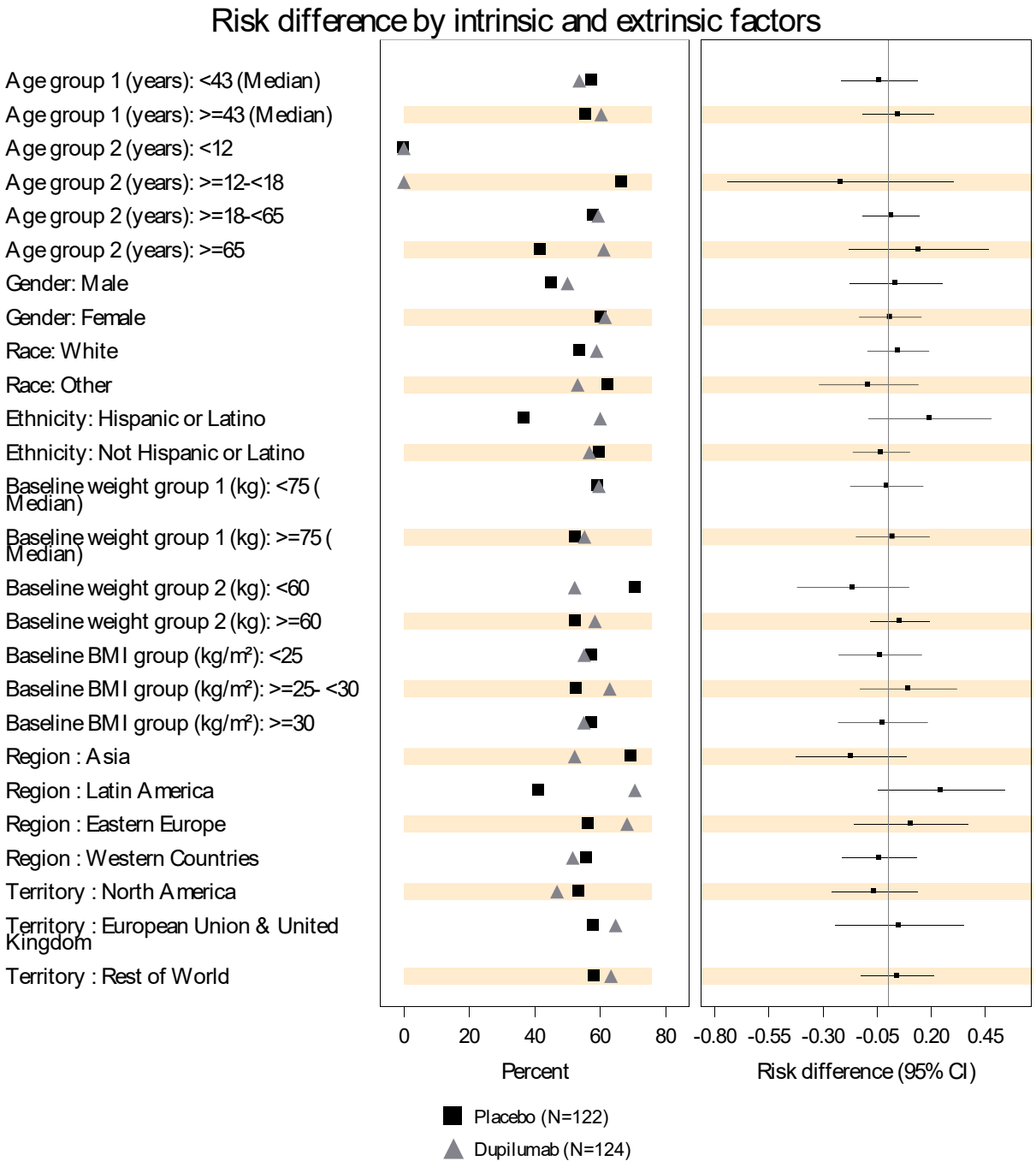
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0
神経系障害	2 (1.6)	0
頭痛	1 (0.8)	0
片頭痛	1 (0.8)	0
傾眠	1 (0.8)	0
眼障害	0	1 (0.8)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)	1 (0.8)
回転性めまい	0	1 (0.8)
頭位性回転性めまい	1 (0.8)	0
胃腸障害	1 (0.8)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.5)	2 (1.6)
慢性特発性蕁麻疹	1 (0.8)	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.8)	1 (0.8)
皮脂欠乏性湿疹	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
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (9.8)	11 (8.9)
注射部位反応	3 (2.5)	4 (3.2)
注射部位紅斑	6 (4.9)	3 (2.4)
注射部位硬結	0	2 (1.6)
注射部位疼痛	3 (2.5)	2 (1.6)
無力症	0	1 (0.8)
疲労	0	1 (0.8)
注射部位そう痒感	1 (0.8)	0
臨床検査	0	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.5)	2 (1.6)
処置によるめまい	1 (0.8)	1 (0.8)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
処置による頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)
偶発的過量投与	1 (0.8)	0

TEAE: Treatment-emergent adverse event, IMP: Investigational medicinal product, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
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.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/ab_ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ab_ae_socpt_relation_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 6:07)

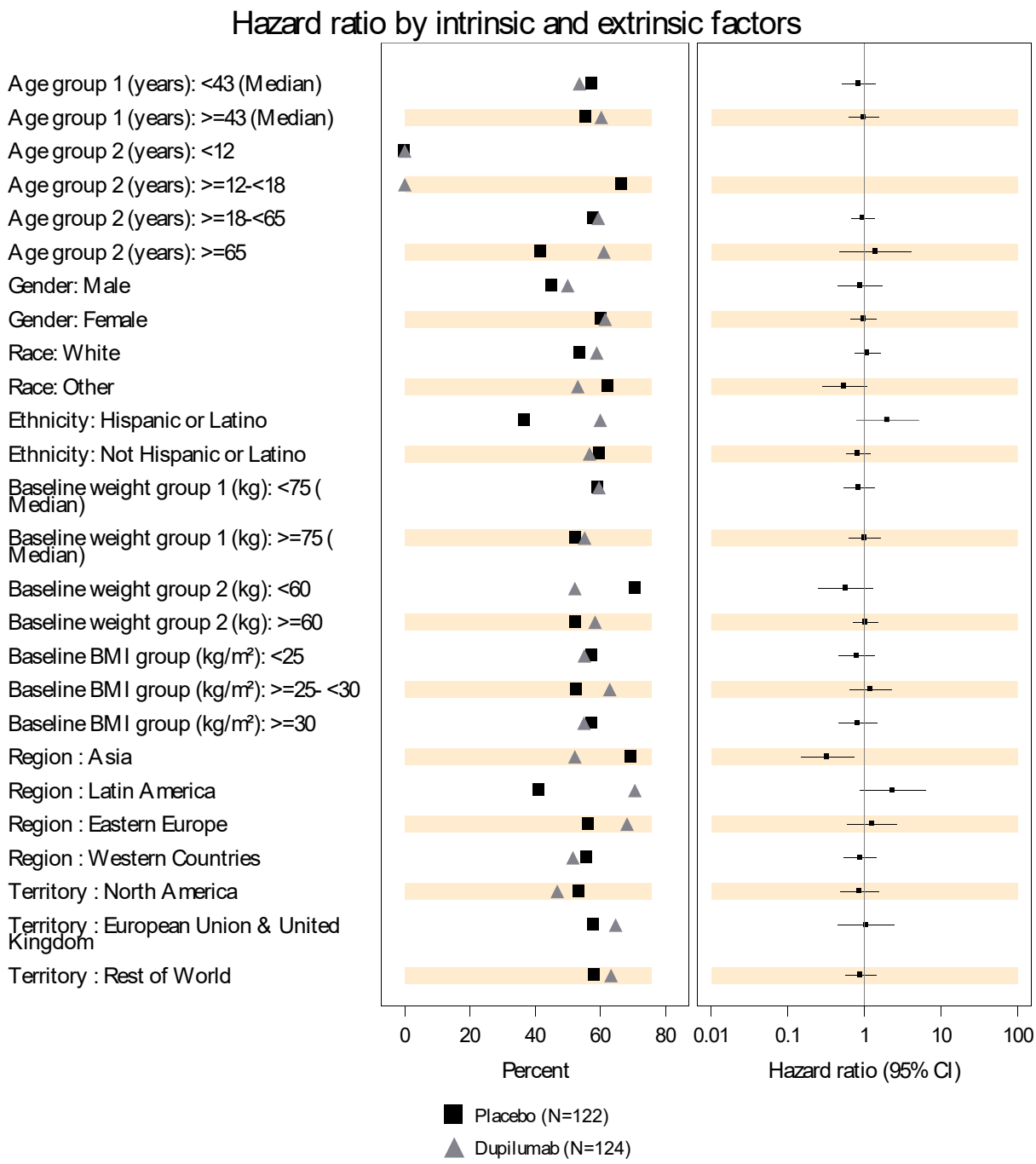
11.1.4 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性部分集団

図 2 - Forest plot of risk difference (95% CI) for TEAE(s) by baseline demographic subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population



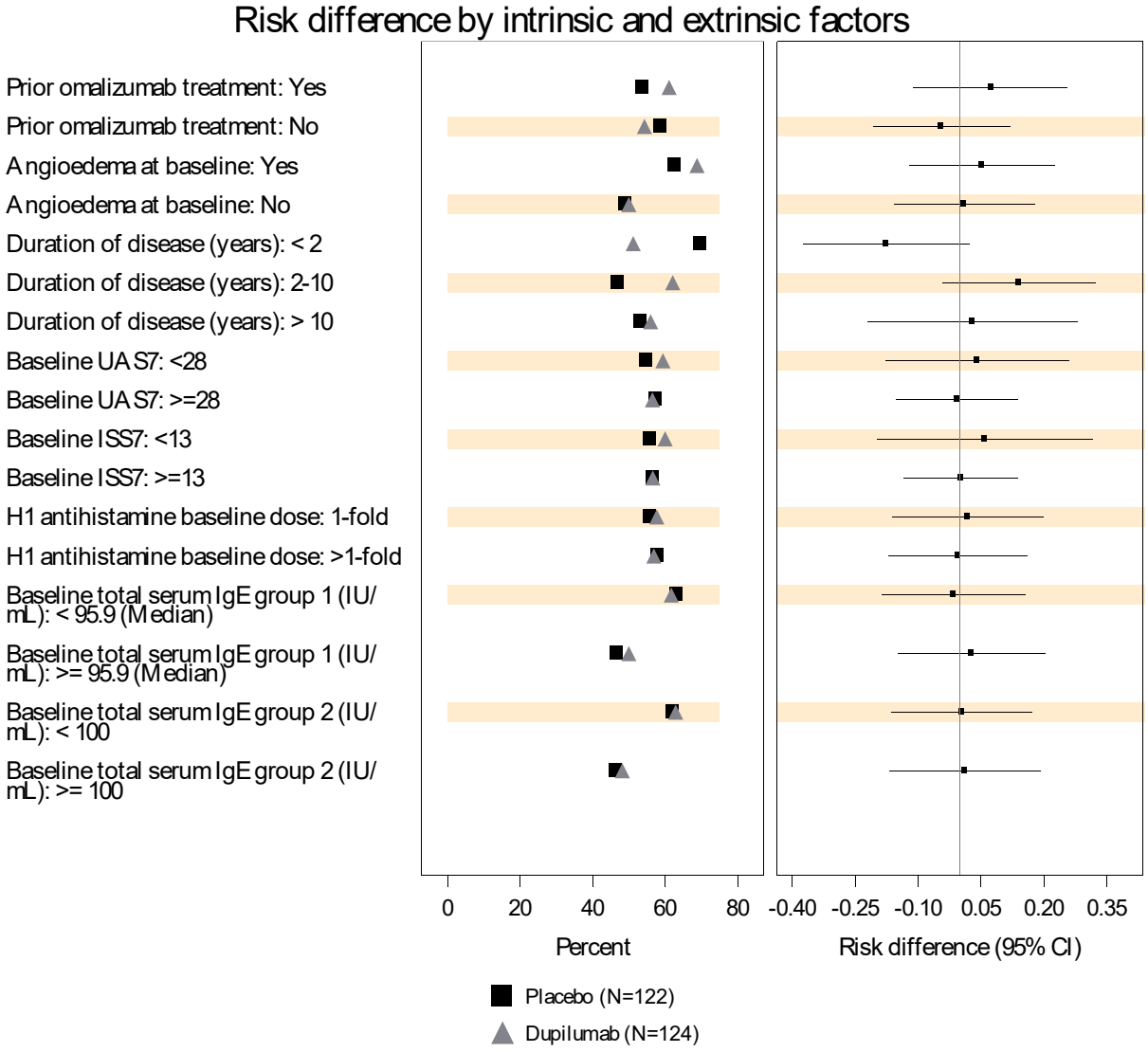
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/sub_demo_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_rd_demo_s_g_i.rtf (24AUG2022 4:46)

図 3 - Forest plot of hazard ratio (95% CI) for TEAE(s) by baseline demographic subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population



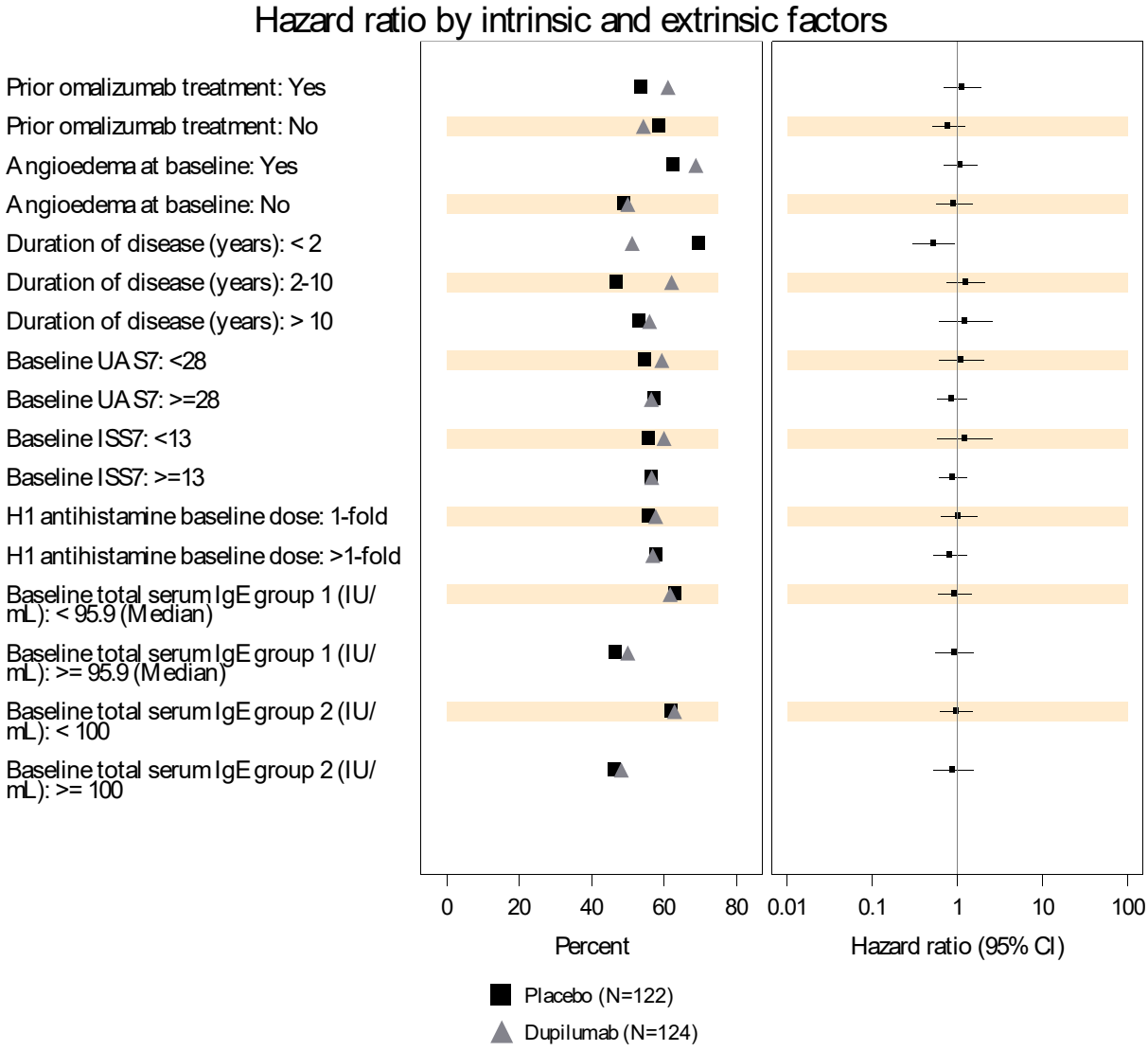
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/sub_demo_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_rd_demo_s_g_i.rtf (24AUG2022 4:46)

図 4 - Forest plot of risk difference (95% CI) for TEAE(s) by baseline disease characteristics subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/sub_disease_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_rd_disease_s_g_i.rtf (24AUG2022 4:47)

図 5 - Forest plot of hazard ratio (95% CI) for TEAE(s) by baseline disease characteristics subgroups (dupilumab vs placebo) - Pooled safety population



PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/sub_disease_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/sub_hr_disease_s_g_i.rtf (24AUG2022 4:47)

11.2　臨床的に意義のある可能性のある異常

表 30 - Red blood cells, platelets and coagulation-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population

Laboratory parameter **Baseline,** **PCSA criteria n/N1 (%)**	**Placebo** **(N=122)**	**Dupilumab** **(N=124)**
Hemoglobin		
Total[a]		
Low	0/118	2/121 (1.7)
Decrease from baseline	5/117 (4.3)	4/121 (3.3)
High (adults)	0/115	5/116 (4.3)
Normal/Missing		
Low	0/117	2/117 (1.7)
Decrease from baseline	5/116 (4.3)	4/117 (3.4)
High (adults)	0/114	4/112 (3.6)
Low		
Decrease from baseline	0/0	0/2
High (adults)	0/0	0/2
High (adults)		
Low	0/1	0/2
Decrease from baseline	0/1	0/2
Hematocrit		
Total[a]		
Low	0/118	0/121
High	14/118 (11.9)	21/121 (17.4)
Normal/Missing		
Low	0/109	0/111
High	9/109 (8.3)	17/111 (15.3)
Low		
High	0/0	0/2
High		
Low	0/9	0/8
Erythrocyte Count (RBC)		
Total[a]		
High (adults)	0/115	6/116 (5.2)
Normal/Missing		
High (adults)	0/115	4/114 (3.5)
Platelet Count		
Total[a]		
Low	0/118	0/121
High	0/118	0/121
Normal/Missing		
Low	0/118	0/121

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
High	0/118	0/121
Low		
High	0/0	0/0
High		
Low	0/0	0/0

TE: Treatment-emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

a Regardless of baseline status

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period. The denominator (/N1) for each parameter within an intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed during the TE period.

N1 is adjusted if only adults or adolescents/children are concerned.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period.

For PCSA including two conditions one based on change from baseline and the second one on the value, the PCSA criteria is restricted to threshold based on value only for any baseline record or in case of the first condition being missing due to missing baseline. And the denominator is restricted to participants having at least one post-baseline value during the TE period.

Only the worst case during the TE period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_rbc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_rbc_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:48)

表 31 - White blood cells-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Leukocyte Count (WBC)		
Total[a]		
Low	2/118 (1.7)	2/121 (1.7)
High	1/118 (0.8)	2/121 (1.7)
Normal/Missing		
Low	2/118 (1.7)	0/119
High	1/118 (0.8)	2/119 (1.7)
Low		
High	0/0	0/2
High		
Low	0/0	0/0
Neutrophils		
Total[a]		
Low	1/118 (0.8)	2/120 (1.7)
High (children)	0/3	1/5 (20.0)
Normal/Missing		
Low	1/117 (0.9)	0/118
High (children)	0/3	1/5 (20.0)
Low		
High (children)	0/0	0/0

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
High (children)		
Low	0/0	0/0
Lymphocytes		
Total[a]		
Low (children)	0/3	0/5
High	2/118 (1.7)	2/121 (1.7)
Normal/Missing		
Low (children)	0/3	0/5
High	1/115 (0.9)	2/120 (1.7)
Low (children)		
High	0/0	0/0
High		
Low (children)	0/0	0/0
Monocytes		
Total[a]		
High (adults)	18/115 (15.7)	19/116 (16.4)
Normal/Missing		
High (adults)	11/105 (10.5)	14/106 (13.2)
Basophils		
Total[a]		
High (adults)	5/115 (4.3)	6/115 (5.2)
Normal/Missing		
High (adults)	4/112 (3.6)	4/113 (3.5)
Eosinophils		
Total[a]		
High	2/118 (1.7)	5/121 (4.1)
Normal/Missing		
High	2/118 (1.7)	5/121 (4.1)

TE: Treatment-emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

a Regardless of baseline status

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period. The denominator (/N1) for each parameter within an intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed during the TE period.

N1 is adjusted if only adults or adolescents/children are concerned.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period.

For PCSA including two conditions one based on change from baseline and the second one on the value, the PCSA criteria is restricted to threshold based on value only for any baseline record or in case of the first condition being missing due to missing baseline. And the denominator is restricted to participants having at least one post-baseline value during the TE period.

Only the worst case during the TE period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_wbc_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:45)

表 32 - Metabolism-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Glucose		
Total[a]		
Low	4/119 (3.4)	3/121 (2.5)
High	2/119 (1.7)	1/121 (0.8)
Normal/Missing		
Low	4/119 (3.4)	3/119 (2.5)
High	2/119 (1.7)	0/119
Low		
High	0/0	0/1
High		
Low	0/0	0/1
Cholesterol		
Total[a]		
High	1/119 (0.8)	8/121 (6.6)
Normal/Missing		
High	1/116 (0.9)	7/120 (5.8)
Creatine Kinase (CK)		
Total[a]		
High	3/119 (2.5)	2/121 (1.7)
Normal/Missing		
High	3/117 (2.6)	0/119

TE: Treatment-emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

a Regardless of baseline status

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period. The denominator (/N1) for each parameter within an intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed during the TE period.

N1 is adjusted if only adults or adolescents/children are concerned.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period.

For PCSA including two conditions one based on change from baseline and the second one on the value, the PCSA criteria is restricted to threshold based on value only for any baseline record or in case of the first condition being missing due to missing baseline. And the denominator is restricted to participants having at least one post-baseline value during the TE period.

Only the worst case during the TE period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_met_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:45)

表 33 - Renal Function-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Creatinine		
Total[a]		
High	1/119 (0.8)	0/121
Increase from baseline, at least grade 1 (adults)	11/115 (9.6)	12/116 (10.3)
Increase from baseline, at least grade 2 (adults)	1/115 (0.9)	0/116
Normal/Missing		
High	1/119 (0.8)	0/121
Increase from baseline, at least grade 1 (adults)	11/115 (9.6)	12/116 (10.3)
Increase from baseline, at least grade 2 (adults)	1/115 (0.9)	0/116
High		
Increase from baseline, at least grade 1 (adults)	0/0	0/0
Increase from baseline, at least grade 2 (adults)	0/0	0/0
Glomular Filtration Rate (GFR, Bedside Schwartz)		
Total[a]		
Low (children)	0/3	0/5
Normal/Missing		
Low (children)	0/3	0/5
Creatinine Clearance		
Total[a]		
Low, mild decrease (adults)	14/115 (12.2)	23/116 (19.8)
Low, moderate decrease (adults)	2/115 (1.7)	0/116
Low, severe decrease (adults)	1/115 (0.9)	0/116
Low, end stage renal disease (adults)	0/115	0/116
Normal/Missing		
Low, mild decrease (adults)	4/103 (3.9)	11/103 (10.7)
Low, moderate decrease (adults)	0/103	0/103
Low, severe decrease (adults)	1/103 (1.0)	0/103
Low, end stage renal disease (adults)	0/103	0/103
Low, mild decrease (adults)		
Low, moderate decrease (adults)	1/10 (10.0)	0/13
Low, severe decrease (adults)	0/10	0/13
Low, end stage renal disease (adults)	0/10	0/13
Low, moderate decrease (adults)		
Low, severe decrease (adults)	0/2	0/0
Low, end stage renal disease (adults)	0/2	0/0
Low, severe decrease (adults)		
Low, end stage renal disease (adults)	0/0	0/0
Urea Nitrogen (BUN)		
Total[a]		
High	2/119 (1.7)	0/121
Normal/Missing		
High	2/119 (1.7)	0/121

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Urate		
Total[a]		
Low	0/119	0/121
High	7/119 (5.9)	20/121 (16.5)
Normal/Missing		
Low	0/111	0/106
High	3/111 (2.7)	5/106 (4.7)
Low		
High	0/0	0/0
High		
Low	0/8	0/15

TE: Treatment-emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

a Regardless of baseline status

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period. The denominator (/N1) for each parameter within an intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed during the TE period.

N1 is adjusted if only adults or adolescents/children are concerned.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period.

For PCSA including two conditions one based on change from baseline and the second one on the value, the PCSA criteria is restricted to threshold based on value only for any baseline record or in case of the first condition being missing due to missing baseline. And the denominator is restricted to participants having at least one post-baseline value during the TE period.

Only the worst case during the TE period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_ren_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_ren_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:47)

表 34 - Liver Function-Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Albumin		
Total[a]		
≤ 25 g/L (adults)	0/116	0/116
Normal/Missing		
≤ 25 g/L (adults)	0/116	0/116
Alanine Aminotransferase (ALT)		
Total[a]		
> 3 ULN	0/119	4/121 (3.3)
> 5 ULN	0/119	2/121 (1.7)
> 10 ULN	0/119	0/121
> 20 ULN	0/119	0/121
Normal/Missing		
> 3 ULN	0/119	2/119 (1.7)

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
> 5 ULN	0/119	1/119 (0.8)
> 10 ULN	0/119	0/119
> 20 ULN	0/119	0/119
> 3 ULN and ≤ 5 ULN		
> 5 ULN	0/0	0/1
> 10 ULN	0/0	0/1
> 20 ULN	0/0	0/1
> 5 ULN and ≤ 10 ULN		
> 10 ULN	0/0	0/1
> 20 ULN	0/0	0/1
> 10 ULN and ≤ 20 ULN		
> 20 ULN	0/0	0/0
Aspartate Aminotransferase (AST)		
Total[a]		
> 3 ULN	0/119	3/121 (2.5)
> 5 ULN	0/119	2/121 (1.7)
> 10 ULN	0/119	1/121 (0.8)
> 20 ULN	0/119	0/121
Normal/Missing		
> 3 ULN	0/119	1/119 (0.8)
> 5 ULN	0/119	0/119
> 10 ULN	0/119	0/119
> 20 ULN	0/119	0/119
> 3 ULN and ≤ 5 ULN		
> 5 ULN	0/0	1/1 (100)
> 10 ULN	0/0	0/1
> 20 ULN	0/0	0/1
> 5 ULN and ≤ 10 ULN		
> 10 ULN	0/0	0/0
> 20 ULN	0/0	0/0
> 10 ULN and ≤ 20 ULN		
> 20 ULN	0/0	0/1
Alkaline Phosphatase		
Total[a]		
> 1.5 ULN	1/119 (0.8)	2/121 (1.7)
Normal/Missing		
> 1.5 ULN	0/118	1/119 (0.8)
Total Bilirubin		
Total[a]		
> 1.5 ULN (> 1.3 ULN in adolescents/children)	1/119 (0.8)	1/121 (0.8)
> 2 ULN	1/119 (0.8)	0/121

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Normal/Missing		
> 1.5 ULN (> 1.3 ULN in adolescents/children)	0/117	0/120
> 2 ULN	0/117	0/120
> 1.5 ULN (> 1.3 ULN in adolescents/children) and ≤ 2 ULN		
> 2 ULN	0/1	0/1

TE: Treatment-emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

a Regardless of baseline status

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period. The denominator (/N1) for each parameter within an intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed during the TE period.

N1 is adjusted if only adults or adolescents/children are concerned.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period.

For PCSA including two conditions one based on change from baseline and the second one on the value, the PCSA criteria is restricted to threshold based on value only for any baseline record or in case of the first condition being missing due to missing baseline. And the denominator is restricted to participants having at least one post-baseline value during the TE period.

Only the worst case during the TE period for each participant with worsening from baseline is presented. If there is no participant with worsening in a baseline category, the row is not presented.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/lab_pcsa_shift_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_liver_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:47)

表 35 - Vital signs - Number of participants with abnormality (PCSA) during the treatment-emergent period according to baseline PCSA status - Pooled safety population

Vital signs parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
Systolic Blood Pressure		
Total[a]		
Low and decrease from baseline	0/119	0/121
High and increase from baseline	1/119 (0.8)	3/121 (2.5)
Normal/Missing		
Low and decrease from baseline	0/114	0/114
High and increase from baseline	1/114 (0.9)	2/114 (1.8)
Low		
High and increase from baseline	0/4	0/4
High		
Low and decrease from baseline	0/1	0/3
Diastolic Blood Pressure		
Total[a]		
Low and decrease from baseline	0/119	0/121
High and increase from baseline	1/119 (0.8)	1/121 (0.8)
Normal/Missing		
Low and decrease from baseline	0/117	0/119
High and increase from baseline	1/117 (0.9)	0/119
Low		

Vital signs parameter Baseline, PCSA criteria n/N1 (%)	Placebo (N=122)	Dupilumab (N=124)
High and increase from baseline	0/1	0/0
High		
Low and decrease from baseline	0/1	0/2
Pulse Rate		
Total[a]		
Low and decrease from baseline (adults)	0/116	0/116
High and increase from baseline (adults)	0/116	0/116
Normal/Missing		
Low and decrease from baseline (adults)	0/116	0/113
High and increase from baseline (adults)	0/116	0/113
Low (adults)		
High and increase from baseline	0/0	0/3
High (adults)		
Low and decrease from baseline	0/0	0/0
Weight		
Total[a]		
Decrease from baseline	9/114 (7.9)	7/120 (5.8)
Increase from baseline (adults)	9/111 (8.1)	11/115 (9.6)

TE: Treatment-emergent, PCSA: Potentially clinically significant abnormality

a Regardless of baseline status

The number (n) represents the subset of the total number of participants who met the criterion in question at least once during the TE period

The denominator (/N1) for each parameter within an intervention group is the number of participants for the intervention group who had that parameter assessed post-baseline during the TE period by baseline PCSA status

N1 is adjusted if only adults or only adolescents/children are concerned.

For PCSA including condition based only on change from baseline, the denominator is restricted to participants having a baseline and at least one post-baseline value during the TE period.

For PCSA including two conditions one based on the value and the second one based on the change from baseline, the PCSA criteria is restricted to threshold based only on the value for any baseline record or in case of the change from baseline is missing (due to missing baseline). The denominator is restricted to participants having at least one post-baseline value during the TE period.

PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/ISS_CSU_2021/REPORT/PGM/osa_vs_pcsa_shift_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_shift_s_t_i.rtf (24AUG2022 4:43)

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 2

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

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 41

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

表 目 次 **3**

1　　臨床試験報告書一覧表 **4**

2　　個々の試験の概要 **5**

2.1　EFC16461 Study A：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特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第 3 相試験（Final CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料） 5

2.1.1　概要 5

2.1.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ 13

2.1.2.1　日本人被験者の内訳及び背景 13

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性 13

2.1.2.3　日本人部分集団での安全性 17

2.1.3　有害事象 18

2.1.4　個別症例の詳細 23

2.2　EFC16461 Study B：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特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第 3 相試験（Final CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料） 24

2.2.1　概要 24

2.2.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ 32

2.2.2.1　日本人被験者の内訳及び背景 32

2.2.2.2　日本人部分集団での有効性 32

2.2.2.3　日本人部分集団での安全性 36

2.2.3　有害事象 37

2.2.4　個別症例の詳細 41

表　目　次

表 1 - 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 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study A） 14

表 2 - 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 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study A） 15

表 3 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study A） 16

表 4 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study A） 17

表 5 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16461 Study A） 19

表 6 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16461 Study A） 22

表 7 - 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 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study B） 33

表 8 - 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 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study B） 34

表 9 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study B） 35

表 10 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study B） 36

表 11 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団（EFC16461 Study B） 37

表 12 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16461 Study B） 41

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2 個々の試験の概要

2.1 EFC16461 Study A：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特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第 3 相試験（Final CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module 5.3.5.1 [EFC16461 Study A]

2.1.1 概要

治験の標題：

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study of dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic despite the use of H1-antihistamine treatment in patients naïve to omalizumab (LIBERTY CSU-CUPID Study A)

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特発性の慢性蕁麻疹（CSU）患者を対象としたデュピルマブのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験（LIBERTY CSU-CUPID Study A）

治験実施計画書番号：EFC16461

治験のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

本治験は、9 か国（アルゼンチン、カナダ、中国、日本、フランス、ハンガリー、スペイン、ロシア及び米国）の 55 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施した。55 施設のうち、9 か国の 53 施設で 1 名以上の被験者が組み入れられ、ランダム化された。

公表文献：

該当なし

治験期間：

治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）

治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

本治験総括報告書は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベース固定日に基づく解析の結果を示す。

本治験の実施根拠：

CSU（以前は chronic idiopathic urticaria［CIU］及び慢性蕁麻疹とも呼ばれた）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皮膚疾患である。CSU に対する標準治療の第一選択薬はヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）であり、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者に対しては、現在オマリズマブ（抗免疫グロブリン E［IgE］モノクローナル抗体）が承認されているが、デュピルマブのような IgE 依存経路及び非 IgE 依存経路の両方に影響を与える新しい治療法は、抗ヒスタミン薬又は抗ヒスタミン薬とオマリズマブの併用療法で効果不十分な CSU 患者に対する新たな治療選択肢となり得る。

EFC16461 Study A は、抗ヒスタミン薬で効果不十分なオマリズマブ投与歴がない CSU 患者（6 歳以上 80 歳以下）を対象にデュピルマブの有効性及び安全性を評価するためにデザインされ、実施された。

目的及び評価項目：

本治験の主要目的及び副次目的、並びに主要評価項目及び副次評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• 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（Study A：オマリズマブ投与歴がない患者）を対象に、デュピルマブの有効性を検証する。	• 欧州連合（EU）及び EU 参照国以外：Week 24 における Itch Severity Score over 7 days（ISS7）スコアのベースラインからの変化量 • EU 及び EU 参照国のみ：Week 24 における Urticaria Activity Score over 7 days（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
副次	
• 様々な時点における蕁麻疹活動性の複合評価項目及びそう痒又は膨疹の個別の評価項目に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• EU 及び EU 参照国以外：Week 24[a] における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 • EU 及び EU 参照国のみ：Week 24[a] における ISS7 スコアのベースラインからの変化量 • Week 12[a] における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 • Week 12[a] における ISS7 スコアのベースラインからの変化量 • Week 12 及び Week 24 における Hives Severity Score over 7 days（HSS7）スコアのベースラインからの変化量 • ISS7 スコアの重要な最小変化量（MID）（ISS7 スコアが 5 点以上減少）を達成するまでの時間 • Week 12[a] 及び Week 24[a] で ISS7 スコアの MID（5 点以上減少）を達成した被験者の割合 • 全ての時点における ISS7 スコアのベースラインからの変化量（プラセボ群との有意差［p <0.05］が Week 24 まで継続して認められた最初の時点を効果発現時点とする） • Week 12[a] 及び Week 24[a] で UAS7 スコアが 6 以下であった被験者の割合 • Week 12[a] 及び Week 24[a] で UAS7 スコアが 0 であった被験者の割合

目的	評価項目
• 血管性浮腫に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• Week 12 及び Week 24 における Angioedema Activity Score over 7 days（AAS7）スコアのベースラインからの変化量
• 蕁麻疹のコントロールに対するデュピルマブの有効性を検証する。	• Week 12 及び Week 24 における蕁麻疹コントロールテスト（UCT）スコアのベースラインからの変化量 • Week 12 及び Week 24 で良好なコントロール（UCT スコアが 12 以上）を達成した被験者の割合
• 健康関連の生活の質（HRQoL）、総合的な病態及び重症度の改善を検証する。	• Week 12 及び Week 24 における Dermatology Life Quality Index（DLQI）（16 歳以上の被験者）及び Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）（6 歳以上 16 歳未満の被験者）により評価した HRQoL のベースラインからの変化量 • Week 12 及び Week 24 における CSU の Patient Global Impression of Change（PGIC） • Week 12 及び Week 24 における CSU の Patient Global Impression of Severity（PGIS）のベースラインからの変化量
• 経口ステロイド薬（OCS）の投与を必要とする被験者の割合がデュピルマブによりどの程度減少するかを評価する。	• 予定された治験薬投与期間中における CSU に対する OCS の投与を受けた被験者の割合及びそのイベント発生までの時間
• 安全性評価項目を評価する。	• 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）又は重篤な有害事象（SAE）が認められた被験者の割合
• デュピルマブの免疫原性を評価する。	• 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体（ADA）の経時的な発現割合

a 重要な副次評価項目

治験方法：

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 患者を対象に、デュピルマブの有効性及び安全性を評価する 24 週間投与、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。デュピルマブの有効性は、個別スコア及び複合スコア（蕁麻疹活動性スコア）によるそう痒及び膨疹の頻度／重症度、血管性浮腫の活動性、蕁麻疹コントロール、並びに被験者の HRQoL 及び健康状態に対するデュピルマブの効果に基づいて評価された。

EFC16461 Study A は世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック中に実施されたが、本パンデミックによる本治験への影響は限定的なものであった。

被験者数（計画及び解析）：

EFC16461 Study A では、合計約 130 名をランダム化し、そのうち 12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者を約 5%、6 歳以上 12 歳未満の児童被験者（一部の特定の国で組入れ）を約 5%含める計画とした。

EFC16461 Study A で実際にランダム化された被験者は 138 名であり、うち思春期被験者は 4 名及び児童被験者は 2 名であった。解析対象集団を以下に要約した。

- 計画時予定被験者数：130 名
- ランダム化された被験者数：138 名（デュピルマブ群：70 名、プラセボ群：68 名）
- 治験薬が投与された被験者数：138 名（デュピルマブ群：70 名、プラセボ群：68 名）
- 評価対象被験者数：
  - Intent-to-treat（ITT）集団：138 名（デュピルマブ群：70 名、プラセボ群：68 名）
  - 安全性解析対象集団：138 名（デュピルマブ群：70 名、プラセボ群：68 名）
  - 薬物動態（PK）解析対象集団：69 名（デュピルマブ群：69 名、プラセボ群：該当なし）
  - ADA 解析対象集団：135 名（デュピルマブ群：69 名、プラセボ群：66 名）

診断並びに主な選択及び除外基準：

EFC16461 Study A は、同意取得時点において抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU と診断されており、かつオマリズマブ投与歴がない 6 歳以上 80 歳以下の患者を組み入れる計画とした。選択基準に基づき、組み入れた全ての被験者は、ベースラインの ISS7 スコアが 8 以上かつ UAS7 スコアが 16 以上であり、一定用量の抗ヒスタミン薬による維持療法を受けていた。除外基準に基づき、アトピー性皮膚炎を有する患者、又は全身性過敏症反応若しくはアナフィラキシーの既往のある患者は本治験から除外した。

治験治療、用量及び投与方法：

適格性基準を満たした被験者は、デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比でランダム化され、以下のいずれかの用法・用量で治験薬を投与された。

- デュピルマブ群
  - 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 Week 2 から 300 mg 隔週 1 回（q2w）投与
  - スクリーニング時の体重が 60 kg 未満の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者及びスクリーニング時の体重が 30 kg 以上の児童（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 Week 2 から 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 Week 4 から 300 mg 4 週毎に 1 回（q4w）投与*

- プラセボ群
  - 対応するプラセボ（初回用量の投与を含む）

*注：デュピルマブ 300 mg q4w 投与が計画されたが、本治験ではランダム化された被験者に体重 30 kg 未満の児童被験者がいなかったため、当該用法・用量は使用されなかった。
投与経路：皮下投与（200 mg 用量の場合は 1.14 mL を注射、300 mg 用量の場合は 2 mL を注射）

治験期間：

- スクリーニング期間（2～4 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（24 週間 ± 3 日）
- 後観察期間（12 週間 ± 3 日）

統計手法：

米国及び米国参照国の主要有効性評価項目は、Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量であり、これは EU 及び EU 参照国では重要な副次有効性評価項目であった。EU 及び EU 参照国の主要有効性評価項目は、Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量であり、これは米国及び米国参照国の重要な副次有効性評価項目であった。このため、主要有効性評価項目及び一部の副次有効性評価項目に対して多重性を調整した階層的解析をそれぞれの地域で個別に実施した。有効性評価項目の主要な解析は ITT 集団（ランダム化された全ての被験者と定義し、ランダム化された投与群に従って解析を実施）を対象に実施した。主要有効性評価項目及び連続変数の副次有効性評価項目は、ベースライン値、投与群、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共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析し、中間事象及び欠測データは worst-observation carried forward 法及び多重代入法を合わせた混成手法により取り扱った。被験者の割合についての副次評価項目は、ベースラインの血管性浮腫の有無、地域及びベースラインの疾患重症度（UAS7 スコア：28 未満、28 以上）で調整した Cochran-Mantel Haenszel 検定を用いて解析した。全ての安全性解析は、安全性解析対象集団（治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者と定義し、実際に投与された投与群に従って解析を実施）を対象に記述的に要約した。

結果の概要及び結論：

人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性：

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡しており、ベースラインで重度かつコントロール不十分な CSU であることを示した。被験者の平均年齢は 41.3 歳（範囲：8～77 歳）、65.9%は女性で、被験者の大部分（68.8%）は白人であった。本治験でランダム化された被験者は、児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者が 2 名（1.4%）（いずれもデュピルマブ群）、思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者が 4 名（2.9%）（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：2 名）及び成人被験者が 132 名（95.7%）であった。組入れ前の CSU 罹病期間の平均値（標準偏差［SD］）は 5.7（8.5）年であった。ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコアの平均値（SD）は、それぞれ 15.9（4.0）及び 31.3（7.7）であり、62 名（44.9%）がベースラインで血管性浮腫（AAS7 スコアが 0 超）を有してい

た。全ての被験者がベースラインで CSU 治療のための抗ヒスタミン薬を投与されており、52.2%は標準用量、31.2%は標準用量の 2～3 倍及び 16.7%は標準用量の 4 倍の抗ヒスタミン薬を投与されていた。

治験薬への曝露：

デュピルマブ群では、70 名のうち 67 名（95.7%）がデュピルマブ 300 mg q2w、3 名（4.3%）（思春期被験者：1 名、児童被験者：2 名）がデュピルマブ 200 mg q2w を投与された。

治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）への累積曝露は、プラセボ群（26.2 人年）と比較してデュピルマブ群（30.9 人年）で長かった。治験薬への曝露期間の中央値は、両投与群でともに 169.0 日であった。両投与群の被験者の大多数（デュピルマブ群：84.3%、プラセボ群：72.1%）は、24 週間の投与期間中に予定された全 13 回の治験薬投与を受けた。

有効性の結果：

本治験の結果、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の優れた有効性が示された。本治験では、ITT 集団における Week 24 での CSU の重要な指標にわたって、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改善（p <0.001）を示した。これらの指標には、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（UAS7 で測定）が含まれる。

- 米国及び米国参照国の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（減少）において、デュピルマブのプラセボに対する優越性が検証された。デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差は−4.23（95%信頼区間［CI］：−6.63, −1.84、p = 0.0005）であった。
- EU 及び EU 参照国の主要評価項目である Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量（減少）において、デュピルマブのプラセボに対する優越性が検証された。デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差は−8.53（95% CI：−13.16, −3.90、p = 0.0003）であった。
- 副次評価項目である Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量（減少）について、デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差は−4.38（95% CI：−6.78, −1.98、p = 0.0003）であった。

主要評価項目の結果の頑健性は、欠測データを様々な方法で取り扱った感度分析、並びに併用禁止薬又は救済治療薬を受けた後のデータを様々な方法で取り扱った補足的解析（それぞれ as-observed データ及び考えられる最悪のスコアを用いた）によって確認された。

主要評価項目の結果は、Week 24 における多重性を調整した副次評価項目及び Week 12 における多重性を調整した複数の評価項目の改善によっても支持された（p <0.05）。

- レスポンダー解析でも、CSU 治療におけるデュピルマブの有効性が支持された。デュピルマブ群ではプラセボ群に比べ、Week 24 に CSU の症状が完全に消失した被験者（UAS7 スコアが 0）の割合（デュピルマブ群：31.4%、プラセボ群：13.2%、p = 0.0199）及び Week 24 に

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（デュピルマブ群：45.7%、プラセボ群：23.5%、p = 0.0075）が高かった。

- デュピルマブ投与により、UCT で測定された総合的な疾患コントロールも改善した（Week 24 におけるデュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差［95% CI］：2.84［1.27, 4.40］、名目上の p 値：p = 0.0004）。

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。

安全性の結果：

デュピルマブの忍容性は良好であり、CSU 被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された。

全体として、treatment-emergent 期間中にデュピルマブ群の 38 名（54.3%）及びプラセボ群の 40 名（58.8%）に少なくとも 1 件の TEAE が認められた。全体で発現割合が最も高かった器官別大分類（SOC）別の TEAE は「皮膚および皮下組織障害」であり、プラセボ群（18 名［26.5%］）と比較してデュピルマブ群（10 名［14.3%］）で発現割合が低かった。当該 SOC で比較的よくみられる TEAE の基本語（PT）は、慢性特発性蕁麻疹（デュピルマブ群：3 名［4.3%］、プラセボ群：6 名［8.8%］）及び血管浮腫（デュピルマブ群：1 名［1.4%］、プラセボ群：5 名［7.4%］）であった。

TEAE の大多数は重症度が軽度又は中等度であり、いずれの投与群でも軽度と中等度の発現割合は同程度であった。重度の TEAE は、デュピルマブ群で 2 名（2.9%）、プラセボ群で 4 名（5.9%）に認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE（高位語の注射部位反応を含む）は、デュピルマブ群で 10 名（14.3%）、プラセボ群で 16 名（23.5%）に認められた。

治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群で 2 名（2.9%）（PT：うつ病及び痔核各 1 名）、プラセボ群で 5 名（7.4%）（PT：ＣＯＶＩＤ－１９肺炎、自殺既遂、血管浮腫及びアトピー性皮膚炎各 1 名、呼吸困難／上腹部痛／悪心 1 名）に認められた。いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

本治験中に死亡に至った TEAE が 1 件（プラセボ群の自殺既遂［PT］）認められた。本治験では他に死亡した被験者はいなかった。

治験薬投与中止に至った TEAE（治験担当医師による判断）は、デュピルマブ群で 2 名（2.9%）、プラセボ群で 4 名（5.9%）に認められた。1 件（プラセボ群の関節炎［PT］）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

本治験では、思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者 4 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：2 名）のうち、プラセボ群の 1 名に 1 件の TEAE が認められた（PT：無症候性ＣＯＶＩＤ－１９）。本治

験では、児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者 2 名（いずれもデュピルマブ群）に TEAE は認められなかった。
治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象は、デュピルマブ群の 2 名（2.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。デュピルマブ群では、1 名に全身性過敏症反応（蕁麻疹［PT］：COVID-19 ワクチンの初回接種翌日に発現した「hives and itching all over the body in reaction to the COVID 19 vaccine」として報告された事象）が認められた。当該事象は OCS の 1 日投与による治療で消失し、2 回目の COVID-19 ワクチン接種時に再発することはなかった。本治験中に妊娠（その後、正常分娩）が 1 名に認められた。
いずれの投与群においても、次の治験薬投与下で発現した事象（特に注目すべき有害事象又は他の特定有害事象グループ）は報告されなかった：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、重大なアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、治験薬／非治験薬の症候性の過量投与、重篤な注射部位反応若しくは 24 時間以上持続する重度の注射部位反応、又は悪性腫瘍。
血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータについて、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。

薬物動態の結果：

デュピルマブ 300 mg q2w（成人被験者及び体重 60 kg 以上の思春期被験者）又は 200 mg q2w（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者及び児童被験者）を投与した後、血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は上昇して Week 12 までに定常状態に達し、その定常状態の濃度は Week 24 まで持続した。

免疫原性の結果：

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、成人被験者 10 名（デュピルマブ群：9 名［13.0%］、プラセボ群：1 名［1.5%］）に認められ、いずれも低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示した。
ADA 陽性被験者 10 名のうち、8 名（いずれもデュピルマブ群）は中和抗体も陽性であった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。デュピルマブの曝露量は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者と ADA 陰性被験者の間で重なっていた。本治験では、ADA の発現と TEAE 又はデュピルマブの有効性との間に関連は認められなかった。

結論：

以上の結果から、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 CSU 疾患の重要な指標の改善において、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。これらの結果により、複数の評価項目にわたって頑健で高い一貫性があることも示された。
デュピルマブの忍容性は良好であり、CSU 被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された。

2.1.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ

日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の人口統計学的特性、有効性及び PK データの要約、並びに日本人部分集団の安全性の要約を Module 5.3.5.4 EFC16461 [Study A Japanese subgroup]に示す。

2.1.2.1　日本人被験者の内訳及び背景

EFC16461 Study A でランダム化された合計 138 名の被験者のうち、12 名の日本人（いずれも成人）がランダム化され、治験薬を投与された。全ての日本人被験者が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた（デュピルマブ群：6 名［いずれも 300 mg q2w］、プラセボ群：6 名）。これらの日本人被験者のうち、プラセボ群の 2 名は 24 週間の治験薬投与期間中に治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した理由は「有害事象」及び「被験者による同意撤回（有効性の欠如）」であった。

体重は、CSU 患者におけるデュピルマブの PK の被験者間変動を説明する最も重要な因子であり、これは様々な疾患又は年齢層の集団においてこれまでに認められた知見と一致していた。ランダム化された集団でのベースラインの体重の平均値は、日本人以外の部分集団で 78.20 kg、日本人部分集団で 58.60 kg であった。

ITT 集団の体重区分別（60 kg 未満、60 kg 以上）の部分集団解析では、ISS7 に対する治療効果の大きさに顕著な差は認められなかった（Module 2.7.3 [2.1.2.1.3 項]）。

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性

主要有効性評価項目について、全体集団と日本人部分集団の結果の一貫性を示す目的で、日本人被験者数を「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき設定した結果、本治験に 16 名の被験者を組み入れることにより、約 80%の確率で一貫性を示すことが可能であると考えた。

主要有効性評価項目について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。次の条件を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

条件：主要評価項目について、デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を下回ること。

- D_Japanese <0 かつ D_Non-Japanese <0

D_Japanese：日本人部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差

D_Non-Japanese：日本人以外の部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差

EFC16461 Study A では、Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量の調整平均のプラセボ群との差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ−8.78 及び−3.83 であった。いずれも 0 を下回っており、一貫性の達成基準として設定した条件を満たした。

表 1 - 主要評価項目：Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study A）

ISS7	**Placebo (N=6)**	**Dupilumab (N=6)**
Baseline		
Number	6	6
Mean (SD)	18.17 (4.49)	15.50 (3.67)
Median	21.00	16.00
Q1 ; Q3	14.00 ; 21.00	12.00 ; 18.00
Min ; Max	11.0 ; 21.0	11.0 ; 20.0
Week 24		
Number	6	6
Mean (SD)	13.22 (7.77)	4.50 (4.04)
Median	13.67	5.00
Q1 ; Q3	7.00 ; 21.00	0.00 ; 8.00
Min ; Max	3.0 ; 21.0	0.0 ; 9.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	6 (3/3)	6 (6/0)
Mean (SD)	-4.94 (9.32)	-11.00 (4.24)
Median	-2.33	-11.00
Q1 ; Q3	-14.00 ; 0.00	-12.00 ; -9.00
Min ; Max	-18.0 ; 7.0	-18.0 ; -5.0
LS Mean (SE) [a]	-2.98 (3.21)	-11.76 (3.00)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-8.78 (-18.48, 0.92)
P-value vs. placebo [a]		0.0703

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/a3_eff_ancova_iss7_wk24_jp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/a3_eff_ancova_iss7_wk24_jp_i_t_i.rtf (20NOV2022 23:19)

表 2 - 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 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study A）

ISS7	**Placebo (N=62)**	**Dupilumab (N=64)**
Baseline		
Number	62	64
Mean (SD)	15.50 (4.03)	16.16 (4.03)
Median	15.00	16.00
Q1 ; Q3	13.00 ; 18.00	14.00 ; 20.50
Min ; Max	8.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 24		
Number	52	60
Mean (SD)	9.84 (7.49)	5.96 (6.25)
Median	10.00	4.50
Q1 ; Q3	1.58 ; 16.57	0.00 ; 10.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	52 (43/9)	60 (54/6)
Mean (SD)	-5.70 (8.01)	-10.16 (7.27)
Median	-6.50	-11.00
Q1 ; Q3	-12.67 ; 0.75	-16.00 ; -5.00
Min ; Max	-21.0 ; 10.0	-21.0 ; 5.0
LS Mean (SE) [a]	-6.22 (1.01)	-10.05 (0.97)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-3.83 (-6.42, -1.23)
P-value vs. placebo [a]		0.0038

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/a3_eff_ancova_iss7_wk24_njp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/a3_eff_ancova_iss7_wk24_njp_i_t_i.rtf (20NOV2022 23:19)

重要な副次評価項目（EU 及び EU 参照国の主要評価項目）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の調整平均のプラセボ群との差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ−18.26 及び−7.62 であった。

表 3 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study A）

UAS7	**Placebo (N=6)**	**Dupilumab (N=6)**
Baseline		
Number	6	6
Mean (SD)	36.00 (8.76)	31.50 (6.09)
Median	41.00	31.50
Q1 ; Q3	28.00 ; 42.00	28.00 ; 36.00
Min ; Max	22.0 ; 42.0	23.0 ; 39.0
Week 24		
Number	6	6
Mean (SD)	27.22 (12.23)	9.17 (8.30)
Median	29.17	10.00
Q1 ; Q3	14.00 ; 36.00	0.00 ; 16.00
Min ; Max	13.0 ; 42.0	0.0 ; 19.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	6 (3/3)	6 (6/0)
Mean (SD)	-8.78 (15.08)	-22.33 (8.94)
Median	-3.00	-22.50
Q1 ; Q3	-27.00 ; 1.33	-28.00 ; -17.00
Min ; Max	-28.0 ; 7.0	-35.0 ; -9.0
LS Mean (SE) [a]	-5.32 (5.43)	-23.58 (4.97)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-18.26 (-34.51, -2.01)
P-value vs. placebo [a]		0.0320

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/a3_eff_ancova_uas7_wk24_jp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/a3_eff_ancova_uas7_wk24_jp_i_t_i.rtf (20NOV2022 23:32)

表 4 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study A）

UAS7	Placebo (N=62)	Dupilumab (N=64)
Baseline		
Number	62	64
Mean (SD)	30.26 (8.03)	31.89 (7.31)
Median	31.00	32.50
Q1 ; Q3	24.00 ; 36.00	27.50 ; 37.50
Min ; Max	16.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 24		
Number	52	60
Mean (SD)	18.88 (14.68)	11.78 (12.57)
Median	19.50	9.90
Q1 ; Q3	3.50 ; 32.00	0.00 ; 20.50
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	52 (43/9)	60 (54/6)
Mean (SD)	-11.17 (15.18)	-20.04 (13.69)
Median	-11.50	-19.92
Q1 ; Q3	-22.00 ; 1.00	-30.50 ; -10.00
Min ; Max	-42.0 ; 21.0	-42.0 ; 12.3
LS Mean (SE) [a]	-12.54 (1.97)	-20.16 (1.88)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-7.62 (-12.65, -2.59)
P-value vs. placebo [a]		0.0030

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/a3_eff_ancova_uas7_wk24_njp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/a3_eff_ancova_uas7_wk24_njp_i_t_i.rtf (20NOV2022 23:33)

以上の結果より、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（減少）及び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（減少）について、一貫性の達成基準として設定した条件を満たしたことから、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の結果の一貫性が示された。日本人部分集団でのその他の副次評価項目については、Module 5.3.5.4 EFC16461 [Study A Japanese subgroup]に示した。

2.1.2.3 日本人部分集団での安全性

日本人部分集団で、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、デュピルマブ群で 50.0%（3/6 名）、プラセボ群で 66.7%（4/6 名）であった。デュピルマブ群では、2 名以上で発現した有害事象

は認められなかった（詳細は Module 5.3.5.4 EFC16461 Study A Japanese subgroup 参照）。日本人部分集団における PT 別の全ての TEAE を以下に示す。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（デュピルマブ群：1 名［16.7%］、プラセボ群：0 名［0%］、以下同順）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 名［16.7%］、0 名［0%］）
- 慢性特発性蕁麻疹（1 名［16.7%］、2 名［33.3%］）
- 足部白癬（1 名［16.7%］、0 名［0%］）
- 背部痛（0 名［0%］、1 名［16.7%］）
- 便秘（0 名［0%］、1 名［16.7%］）
- アトピー性皮膚炎（0 名［0%］、1 名［16.7%］）
- 接触皮膚炎（0 名［0%］、2 名［33.3%］）
- 異汗性湿疹（0 名［0%］、1 名［16.7%］）
- 帯状疱疹（0 名［0%］、1 名［16.7%］）
- 痒疹（0 名［0%］、1 名［16.7%］）

日本人部分集団では、治験薬投与下で発現した SAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬投与中止に至った TEAE はプラセボ群の 1 名（PT：痒疹）に報告された。

全体として、TEAE の発現割合に基づく日本人部分集団での安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

2.1.3 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 5 及び表 6 に示す。

死亡及び SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.1]に示す。

表 5 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16461 Study A）

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Any event	40 (58.8)	38 (54.3)
感染症および寄生虫症	13 (19.1)	14 (20.0)
咽頭炎	0	2 (2.9)
ウイルス性上気道感染	0	2 (2.9)
歯槽骨炎	0	1 (1.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.5)	1 (1.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (1.5)	1 (1.4)
細菌性膀胱炎	0	1 (1.4)
毛包炎	0	1 (1.4)
インフルエンザ	0	1 (1.4)
上咽頭炎	3 (4.4)	1 (1.4)
口腔ヘルペス	2 (2.9)	1 (1.4)
ウイルス性肺炎	0	1 (1.4)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (1.4)
足部白癬	0	1 (1.4)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.5)	0
細菌性気管支炎	1 (1.5)	0
結膜炎	1 (1.5)	0
帯状疱疹	1 (1.5)	0
中耳炎	1 (1.5)	0
気管気管支炎	1 (1.5)	0
上気道感染	1 (1.5)	0
尿路感染	1 (1.5)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (1.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	1 (1.4)
下垂体の良性腫瘍	0	1 (1.4)
皮膚乳頭腫	1 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.4)
リンパ節症	0	1 (1.4)
内分泌障害	1 (1.5)	0
甲状腺機能低下症	1 (1.5)	0
精神障害	1 (1.5)	3 (4.3)
うつ病	1 (1.5)	2 (2.9)
境界性パーソナリティ障害	0	1 (1.4)
不眠症	0	1 (1.4)
自殺既遂	1 (1.5)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
神経系障害	6 (8.8)	2 (2.9)
頭痛	3 (4.4)	2 (2.9)
手根管症候群	1 (1.5)	0
浮動性めまい	1 (1.5)	0
片頭痛	1 (1.5)	0
傾眠	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	0	2 (2.9)
耳鳴	0	1 (1.4)
回転性めまい	0	1 (1.4)
心臓障害	0	1 (1.4)
頻脈	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.9)	1 (1.4)
咳嗽	0	1 (1.4)
呼吸困難	1 (1.5)	0
肺腫瘤	1 (1.5)	0
胃腸障害	7 (10.3)	2 (2.9)
食中毒	0	1 (1.4)
痔核	0	1 (1.4)
上腹部痛	2 (2.9)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	0
慢性胃炎	1 (1.5)	0
便秘	1 (1.5)	0
下痢	1 (1.5)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	0
大腸ポリープ	1 (1.5)	0
悪心	1 (1.5)	0
歯痛	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	0	1 (1.4)
脂肪肝	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	18 (26.5)	10 (14.3)
慢性特発性蕁麻疹	6 (8.8)	3 (4.3)
蕁麻疹	1 (1.5)	3 (4.3)
血管浮腫	5 (7.4)	1 (1.4)
接触皮膚炎	3 (4.4)	1 (1.4)
湿疹	1 (1.5)	1 (1.4)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.4)
皮膚腫瘤	0	1 (1.4)
ざ瘡	1 (1.5)	0
アトピー性皮膚炎	2 (2.9)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
異汗性湿疹	1 (1.5)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.5)	0
特発性蕁麻疹	1 (1.5)	0
痒疹	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.8)	3 (4.3)
筋膜攣縮	0	1 (1.4)
骨端症	0	1 (1.4)
骨減少症	0	1 (1.4)
横紋筋融解症	0	1 (1.4)
関節炎	1 (1.5)	0
背部痛	3 (4.4)	0
四肢痛	1 (1.5)	0
足底筋膜炎	1 (1.5)	0
腎および尿路障害	0	2 (2.9)
血尿	0	1 (1.4)
腎嚢胞	0	1 (1.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.4)
妊娠	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.5)	0
乳房腫瘤	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (14.7)	9 (12.9)
注射部位反応	2 (2.9)	4 (5.7)
注射部位紅斑	4 (5.9)	3 (4.3)
注射部位硬結	0	2 (2.9)
無力症	0	1 (1.4)
注射部位疼痛	3 (4.4)	1 (1.4)
カテーテル留置部位血腫	1 (1.5)	0
注射部位そう痒感	1 (1.5)	0
末梢腫脹	1 (1.5)	0
臨床検査	3 (4.4)	3 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.4)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	1 (1.4)
血中コレステロール増加	1 (1.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	0
血中クレアチニン減少	1 (1.5)	0
血中尿酸増加	1 (1.5)	0
体温上昇	1 (1.5)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.9)	9 (12.9)
偶発的過量投与	0	1 (1.4)
挫傷	0	1 (1.4)
靭帯捻挫	0	1 (1.4)
四肢損傷	0	1 (1.4)
処置によるめまい	1 (1.5)	1 (1.4)
処置による頭痛	1 (1.5)	1 (1.4)
処置による疼痛	0	1 (1.4)
皮膚擦過傷	0	1 (1.4)
皮膚裂傷	0	1 (1.4)
眼外傷	1 (1.5)	0
手骨折	1 (1.5)	0
交通事故	1 (1.5)	0
社会環境	0	1 (1.4)
閉経	0	1 (1.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE during the 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/a3_ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/a3_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 5:52)

表 6 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）
- 安全性解析対象集団（EFC16461 Study A）

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Any event	16 (23.5)	10 (14.3)
感染症および寄生虫症	2 (2.9)	1 (1.4)
口腔ヘルペス	2 (2.9)	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	0
皮膚乳頭腫	1 (1.5)	0
神経系障害	2 (2.9)	0
頭痛	1 (1.5)	0
片頭痛	1 (1.5)	0
傾眠	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.4)
回転性めまい	0	1 (1.4)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
胃腸障害	1 (1.5)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (4.4)	2 (2.9)
慢性特発性蕁麻疹	1 (1.5)	1 (1.4)
蕁麻疹	1 (1.5)	1 (1.4)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0
関節炎	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (13.2)	8 (11.4)
注射部位紅斑	4 (5.9)	3 (4.3)
注射部位反応	2 (2.9)	3 (4.3)
注射部位硬結	0	2 (2.9)
無力症	0	1 (1.4)
注射部位疼痛	3 (4.4)	1 (1.4)
注射部位そう痒感	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.9)	2 (2.9)
処置によるめまい	1 (1.5)	1 (1.4)
処置による頭痛	1 (1.5)	1 (1.4)

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 24.1
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP during the 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/a3_ae_socpt_rel_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/a3_ae_socpt_rel_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 5:52)

2.1.4 個別症例の詳細

死亡及び SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 EFC16461 Study A [Section 8.3.3]に示す。

2.2 EFC16461 Study B：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特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした第 3 相試験（Final CSR、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module 5.3.5.1 [EFC16461 Study B]

2.2.1 概要

治験の標題：

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study of dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic despite the use of H1-antihistamine treatment in patients who are intolerant or incomplete responders to omalizumab (LIBERTY CSU-CUPID Study B)

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特発性の慢性蕁麻疹（CSU）患者を対象としたデュピルマブのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験（LIBERTY CSU-CUPID Study B）

治験実施計画書番号：EFC16461

治験のフェーズ：第 3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：

本治験は、11 か国（アルゼンチン、カナダ、中国、日本、フランス、ドイツ、ハンガリー、ロシア、スペイン、英国及び米国）の 61 施設（1 名以上スクリーニングした施設）で実施した。61 施設のうち、中国及び英国を除く 9 か国の 53 施設で 1 名以上の被験者が組み入れられ、ランダム化された。

公表文献：

該当なし

治験期間：

治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）

治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

本治験総括報告書は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の最終データベース固定日に基づく解析の結果を示す。

本治験の実施根拠：

CSU（以前は chronic idiopathic urticaria［CIU］及び慢性蕁麻疹とも呼ばれた）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皮膚疾患である。CSU に対する標準治療の第一選択薬はヒスタミン H1 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）であり、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者に対しては、現在オマリズマブ（抗免疫グロブリン E［IgE］モノクローナル抗体）が承認されているが、デュピルマブのような IgE 依存経路及び非 IgE 依存経路の両方に影響を与える新しい治療法は、抗ヒスタミン薬又は抗ヒスタミン薬とオマリズマブの併用療法で効果不十分な CSU 患者に対する新たな治療選択肢となり得る。EFC16461 Study B は、抗ヒスタミン薬で効果不十分かつ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（12 歳以上 80 歳以下）を対象にデュピルマブの有効性及び安全性を評価するためにデザインされ、実施された。

目的及び評価項目：

本治験の主要目的及び副次目的、並びに主要評価項目及び副次評価項目は以下のとおりである。

目的	評価項目
主要	
• 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（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患者）を対象に、デュピルマブの有効性を検証する。	• 欧州連合（EU）及び EU 参照国以外：Week 24 における Itch Severity Score over 7 days（ISS7）スコアのベースラインからの変化量 • EU 及び EU 参照国のみ：Week 24 における Urticaria Activity Score over 7 days（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
副次	
• 様々な時点における蕁麻疹活動性の複合評価項目及びそう痒又は膨疹の個別の評価項目に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• EU 及び EU 参照国以外：Week 24[a] における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 • EU 及び EU 参照国のみ：Week 24[a] における ISS7 スコアのベースラインからの変化量 • Week 12 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 • Week 12 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量 • Week 12 及び Week 24 における Hives Severity Score over 7 days（HSS7）スコアのベースラインからの変化量 • ISS7 スコアの重要な最小変化量（MID）（ISS7 スコアが 5 点以上減少）を達成するまでの時間 • Week 12 及び Week 24 で ISS7 スコアの MID（5 点以上減少）を達成した被験者の割合 • 全ての時点における ISS7 スコアのベースラインからの変化量（プラセボ群との有意差［p <0.05］が Week 24 まで継続して認められた最初の時点を効果発現時点とする） • Week 12 及び Week 24 で UAS7 スコアが 6 以下であった被験者の割合 • Week 12 及び Week 24 で UAS7 スコアが 0 であった被験者の割合
• 血管性浮腫に対するデュピルマブの有効性を検証する。	• Week 12 及び Week 24 における Angioedema Activity Score over 7 days（AAS7）スコアのベースラインからの変化量

目的	評価項目
• 蕁麻疹のコントロールに対するデュピルマブの有効性を検証する。	• Week 12 及び Week 24 における蕁麻疹コントロールテスト（UCT）スコアのベースラインからの変化量 • Week 12 及び Week 24 で良好なコントロール（UCT スコアが 12 以上）を達成した被験者の割合
• 健康関連の生活の質（HRQoL）、総合的な病態及び重症度の改善を検証する。	• Week 12 及び Week 24 における Dermatology Life Quality Index（DLQI）（16 歳以上の被験者）及び Children's Dermatology Life Quality Index（CDLQI）（6 歳以上 16 歳未満の被験者）により評価した HRQoL のベースラインからの変化量 • Week 12 及び Week 24 における CSU の Patient Global Impression of Change（PGIC） • Week 12 及び Week 24 における CSU の Patient Global Impression of Severity（PGIS）のベースラインからの変化量
• 経口ステロイド薬（OCS）の投与を必要とする被験者の割合がデュピルマブによりどの程度減少するかを評価する。	• 予定された治験薬投与期間中における CSU に対する OCS の投与を受けた被験者の割合及びそのイベント発生までの時間
• 安全性評価項目を評価する。	• 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）又は重篤な有害事象（SAE）が認められた被験者の割合
• デュピルマブの免疫原性を評価する。	• 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体（ADA）の経時的な発現割合

a 重要な副次評価項目

治験方法：

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 患者を対象に、デュピルマブの有効性及び安全性を評価する 24 週間投与、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。デュピルマブの有効性は、個別スコア及び複合スコア（蕁麻疹活動性スコア）によるそう痒及び膨疹の頻度／重症度、血管性浮腫の活動性、蕁麻疹コントロール、並びに被験者の生活の質及び健康状態に対するデュピルマブの効果に基づいて評価された。

EFC16461 Study B は世界的な 2019 年新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック中に実施されたが、本パンデミックによる本治験への影響は限定的なものであった。

被験者数（計画及び解析）：

EFC16461 Study B では、合計約 104 名をランダム化し、そのうち 12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者（一部の特定の国で組入れ）を約 5%含める計画とした。

EFC16461 Study B で実際にランダム化された被験者は 108 名であり、うち思春期被験者は 2 名であった。解析対象集団を以下に要約した。

- 計画時予定被験者数：104 名
- ランダム化された被験者数：108 名（デュピルマブ群：54 名、プラセボ群：54 名）
- 治験薬が投与された被験者数：108 名（デュピルマブ群：54 名、プラセボ群：54 名）
- 評価対象被験者数：
  - Intent-to-treat（ITT）集団：108 名（デュピルマブ群：54 名、プラセボ群：54 名）
  - 安全性解析対象集団：108 名（デュピルマブ群：54 名、プラセボ群：54 名）
  - 薬物動態（PK）解析対象集団：52 名（デュピルマブ群：52 名、プラセボ群：該当なし）
  - ADA 解析対象集団：105 名（デュピルマブ群：52 名、プラセボ群：53 名）

診断並びに主な選択及び除外基準：

EFC16461 Study B は、同意取得時点において抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU と診断されており、かつオマリズマブ投与に対して不耐容又は少なくとも 300 mg（4 週毎に 1 回）のオマリズマブを 3 か月間以上投与されても効果不十分（治験担当医師による確認）であった 12 歳以上 80 歳以下の患者を組み入れる計画とした。選択基準に基づき、組み入れた全ての被験者は、ベースラインの ISS7 スコアが 8 以上かつ UAS7 スコアが 16 以上であり、一定用量の抗ヒスタミン薬による維持療法を受けていた。除外基準に基づき、アトピー性皮膚炎を有する患者、又は全身性過敏症反応若しくはアナフィラキシーの既往のある患者は本治験から除外した。

治験治療、用量及び投与方法：

適格性基準を満たした被験者は、デュピルマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比でランダム化され、以下のいずれかの用法・用量で治験薬を投与された。

- デュピルマブ群
  - 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 Week 2 から 300 mg 隔週 1 回（q2w）投与
  - スクリーニング時の体重が 60 kg 未満の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者：Day 1 に初回用量として 400 mg 投与し、その後 Week 2 から 200 mg q2w 投与*
- プラセボ群
  - 対応するプラセボ（初回用量の投与を含む）

*注：デュピルマブ 200 mg q2w 投与が計画されたが、本治験ではランダム化された被験者に体重 60 kg 未満の思春期被験者がいなかったため、当該用法・用量は使用されなかった。

投与経路：皮下投与（200 mg 用量の場合は 1.14 mL を注射、300 mg 用量の場合は 2 mL を注射）

治験期間：

- スクリーニング期間（2～4 週間）
- ランダム化治験薬投与期間（24 週間 ± 3 日）
- 後観察期間（12 週間 ± 3 日）

統計手法：

米国及び米国参照国の主要有効性評価項目は、Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量であり、これは EU 及び EU 参照国では重要な副次有効性評価項目であった。EU 及び EU 参照国の主要有効性評価項目は、Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量であり、これは米国及び米国参照国の重要な副次有効性評価項目であった。このため、主要有効性評価項目及び一部の副次有効性評価項目に対して多重性を調整した階層的解析をそれぞれの地域で個別に実施した。主要有効性評価項目及び連続変数の副次有効性評価項目は、ベースライン値、投与群、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共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析し、中間事象及び欠測データは worst-observation carried forward 法及び多重代入法を合わせた混成手法により取り扱った。被験者の割合についての副次評価項目は、ベースラインの血管性浮腫の有無、地域及びベースラインの疾患重症度（UAS7 スコア：28 未満、28 以上）で調整した Cochran-Mantel Haenszel 検定を用いて解析した。全ての安全性解析は、安全性解析対象集団（治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者と定義し、実際に投与された投与群に従って解析を実施）を対象に記述的に要約した。

結果の概要及び結論：

人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性：

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡しており、ベースラインで重度かつコントロール不十分な CSU であることを示した。被験者の平均年齢は 47.7 歳（範囲：14～79 歳）、72.2%は女性で、被験者の大部分（77.8%）は白人であった。本治験でランダム化された被験者は、思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者が 2 名（1.9%）（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）及び成人被験者が 106 名（98.1%）であった。組入れ前の CSU 罹病期間の平均値（標準偏差［SD］）は 9.1（9.0）年であった。ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコアの平均値（SD）は、それぞれ 16.0（3.9）及び 31.5（8.0）であり、53 名（49.1%）がベースラインで血管性浮腫（AAS7 スコアが 0 超）を有していた。全ての被験者がベースラインで CSU 治療のための抗ヒスタミン薬を投与されており（データベース固定後に投与理由が確認されたプラセボ群の 1 名を含む）、36.4%は標準用量、38.3%は標準用量の 2～3 倍及び 25.2%は標準用量の 4 倍の抗ヒスタミン薬を投与されていた。本治験への組入れ前に、全ての被験者がオマリズマブの投与歴を有しており、104 名（96.3%）はオマリズマブ投与で効果不十分な被験者であり、4 名（3.7%）はオマリズマブ投与に対して不耐容な被験者であった。

治験薬への曝露：

デュピルマブ群では、全ての被験者がデュピルマブ 300 mg q2w を投与された。

治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）への累積曝露は、投与群間で同程度（デュピルマブ群：23.3 人年、プラセボ群：22.7 人年）であった。治験薬への曝露期間の中央値は、両投与群でともに 169.0 日であった。両投与群の被験者の大多数（デュピルマブ群：87.0%、プラセボ群：74.1%）は、24 週間の投与期間中に予定された全 13 回の治験薬投与を受けた。

有効性の結果：

本治験の有効性に関する最終解析の結果、主要評価項目（米国及び米国参照国の主要評価項目）である Week 24 における ISS7 スコアの変化量（減少）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が、統計的に有意ではなかった（最終解析における有意水準 α = 0.043 に対して p = 0.0449）。主要評価項目（EU 及び EU 参照国の主要評価項目）である Week 24 における UAS7 スコアの変化量（減少）については、統計的に有意であった（p = 0.0390）。本治験の全般的な最終解析の結果、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 患者において、複数の有効性評価項目にわたっ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。

プラセボと比較してデュピルマブに肯定的な数値傾向は、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（UAS7 で測定）を含む CSU の重要な指標全体にわたって認められた。

- ISS7：Week 24 におけるベースラインからの変化量について、デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差は−2.87（95%信頼区間［CI］：−5.68, −0.07、p = 0.0449）であり、統計的に有意ではなかった（治験実施計画書で規定した閾値である p <0.0430 を満たさなかった）。
- UAS7：Week 24 におけるベースラインからの変化量について、デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差は−5.83（95% CI：−11.37, −0.30、p = 0.0390）であり、EU 及び EU 参照国の主要評価項目として統計的に有意であった（治験実施計画書で規定した閾値である p <0.0430 を満たした）。一方、米国及び米国参照国では重要な副次評価項目として名目上の有意差が示された。
- HSS7：Week 24 におけるベースラインからの変化量について、デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差は−3.01（95% CI：−5.88, −0.14、p = 0.0397）であり、名目上の有意差が示された。

欠測データを様々な方法で取り扱った感度分析、並びに併用禁止薬又は救済治療薬を受けた後のデータを様々な方法で取り扱った補足的解析（それぞれ as-observed データ及び考えられる最悪のスコアを用いた）の結果、Week 24 における ISS7 スコア及び UAS7 スコアについて、デュピルマブでプラセボを上回る改善を示す一貫した差が認められた。

また、中間解析における無益性についての治験担当医師及び実施医療機関への通知並びに一般開示の後のデータを打切りとして扱うように修正した主要な解析でも、Week 24 における ISS7 及び UAS7 の改善について、デュピルマブでプラセボを上回る一貫した治療効果の差が示された。
ISS7 スコアの MID を達成した被験者の割合及び UCT スコアのベースラインからの変化量を含む、多重性を調整した Week 24 におけるその他の副次評価項目においても、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。
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から Week 24 まで継続して認められた。

安全性の結果：

デュピルマブの忍容性は良好であり、CSU 被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された。
全体として、treatment-emergent 期間中にデュピルマブ群の 33 名（61.1%）及びプラセボ群の 29 名（53.7%）に少なくとも 1 件の TEAE が認められた。全体で発現割合が最も高かった器官別大分類（SOC）別の TEAE は「感染症および寄生虫症」（いずれの投与群でも 24.1%）であった。当該 SOC で最もよくみられる TEAE の基本語（PT）は、ＣＯＶＩＤ－１９（デュピルマブ群：5 名［9.3%］、プラセボ群：4 名［7.4%］）であった。
SOC の「皮膚および皮下組織障害」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%］）で発現割合が高かった（差が 5%超）。これは、主に高位グループ語の「血管浮腫および蕁麻疹」（デュピルマブ群：10 名［18.5%］、プラセボ群：4 名［7.4%］）によるものであった。
TEAE のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。2 名（デュピルマブ群及びプラセボ群の各 1 名［1.9%］）に重度の TEAE（各 1 件）が認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE（高位語の注射部位反応を含む）は、デュピルマブ群及びプラセボ群の各 5 名（9.3%）に認められた。これらのうち、治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。
治験薬投与下で発現した SAE は、デュピルマブ群で 3 名（5.6%）（PT：腸閉塞、慢性特発性蕁麻疹及び特発性血管浮腫）、プラセボ群で 2 名（3.7%）（PT：変形性関節症及び四肢痛）に認められた。いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した SAE は認められなかった。
本治験では、死亡に至った TEAE 又はその他の死亡は認められなかった。また、治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。
本治験では、思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者 2 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）のうち、プラセボ群の 1 名に 1 件の TEAE が認められた（処置後発熱［PT］：COVID-19 ワクチン接種に関連）。

治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象は、プラセボ群の 2 名（3.7%）に認められ（それぞれ全身性過敏症反応［COVID-19 ワクチンに関連する蕁麻疹］及び妊娠）、デュピルマブ群では認められなかった。
いずれの投与群においても、次の治験薬投与下で発現した事象（特に注目すべき有害事象又は他の特定有害事象グループ）は報告されなかった：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、重大なアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、治験薬／非治験薬の症候性の過量投与、重篤な注射部位反応若しくは 24 時間以上持続する重度の注射部位反応、重度若しくは重篤な感染症、又は悪性腫瘍。
血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータについて、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。

薬物動態の結果：

成人被験者及び体重 60 kg 以上の思春期被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与した後、血清中機能性デュピルマブのトラフ濃度の平均値は上昇して Week 12 までに定常状態に達し、その定常状態の濃度は Week 24 まで持続した。

免疫原性の結果：

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、成人被験者 12 名（デュピルマブ群：10 名［19.2%］、プラセボ群：2 名［3.8%］）に認められ、ほとんどの被験者が低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示し、2 名（いずれもデュピルマブ群）は中程度の抗体価（1,000 以上 10,000 以下）の ADA 反応を示した。ADA 陽性被験者 12 名のうち、10 名（デュピルマブ群：8 名［15.4%］、プラセボ群：2 名［3.8%］）は中和抗体も陽性であった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。
デュピルマブの曝露量は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者と ADA 陰性被験者の間で重なっていた。本治験では、ADA の発現と TEAE 又はデュピルマブの有効性との間に関連は認められなかった。

結論：

以上の結果から、国内外のガイドラインにおいて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であるオマリズマブに対して不耐容又は効果不十分な難治性の患者集団において、そう痒、膨疹及び総合的な蕁麻疹活動性を含む CSU の疾患活動性の重要な指標の改善について、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。プラセボと比較したデュピルマブの治療効果は、Week 24 における UAS7（EU 及び EU 参照国の主要有効性評価項目）で統計的に有意であったが、Week 24 における ISS7（米国及び米国参照国の主要有効性評価項目）では統計的に有意ではなかった。
デュピルマブの忍容性は良好であり、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された。

2.2.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ

日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の人口統計学的特性、有効性及び PK データの要約、並びに日本人部分集団の安全性の要約を Module 5.3.5.4 EFC16461 [Study B Japanese subgroup]に示す。

2.2.2.1　日本人被験者の内訳及び背景

EFC16461 Study B でランダム化された合計 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。全ての日本人被験者が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた（デュピルマブ群：6 名［いずれも 300 mg q2w］、プラセボ群：7 名）。これらの日本人被験者のうち、プラセボ群の 1 名は 24 週間の治験薬投与期間中に治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した理由は「有効性の欠如」であった。

体重は、CSU 患者におけるデュピルマブの PK の被験者間変動を説明する最も重要な因子であり、これは様々な疾患又は年齢層の集団においてこれまでに認められた知見と一致していた。ランダム化された集団でのベースラインの体重の平均値は、日本人以外の部分集団で 79.55 kg、日本人部分集団で 63.98 kg であった。

ITT 集団の体重区分別（60 kg 未満、60 kg 以上）の部分集団解析では、ISS7 に対する治療効果の大きさに顕著な差は認められなかった（Module 2.7.3 [2.2.2.1.3 項]）。

2.2.2.2　日本人部分集団での有効性

主要有効性評価項目について、全体集団と日本人部分集団の結果の一貫性を示す目的で、日本人被験者数を「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき設定した結果、本治験に 16 名の被験者を組み入れることにより、約 80%の確率で一貫性を示すことが可能であると考えた。

主要有効性評価項目について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。次の条件を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

条件：主要評価項目について、デュピルマブ群のプラセボ群との調整平均の差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を下回ること。

- D_Japanese <0 かつ D_Non-Japanese <0

D_Japanese：日本人部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差
D_Non-Japanese：日本人以外の部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差

EFC16461 Study B では、Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量の調整平均のプラセボ群との差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ−6.91 及び−1.89 であった。いずれも 0 を下回っており、一貫性の達成基準として設定した条件を満たした。

表 7 - 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 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study B）

ISS7	**Placebo (N=7)**	**Dupilumab (N=6)**
Baseline		
Number	7	6
Mean (SD)	17.29 (4.92)	11.83 (2.79)
Median	20.00	11.00
Q1 ; Q3	15.00 ; 21.00	11.00 ; 14.00
Min ; Max	8.0 ; 21.0	8.0 ; 16.0
Week 24		
Number	7	6
Mean (SD)	16.71 (6.34)	5.17 (4.12)
Median	20.00	6.00
Q1 ; Q3	8.00 ; 21.00	1.00 ; 7.00
Min ; Max	7.0 ; 21.0	0.0 ; 11.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	7 (3/4)	6 (6/0)
Mean (SD)	-0.57 (4.12)	-6.67 (4.23)
Median	0.00	-7.00
Q1 ; Q3	-2.00 ; 0.00	-11.00 ; -4.00
Min ; Max	-8.0 ; 6.0	-11.0 ; 0.0
LS Mean (SE) [a]	-0.37 (2.16)	-7.28 (2.72)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-6.91 (-14.18, 0.35)
P-value vs. placebo [a]		0.0598

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/b4_eff_ancova_iss7_wk24_jp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/b4_eff_ancova_iss7_wk24_jp_i_t_i.rtf (25NOV2022 6:16)

表 8 - 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 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study B）

ISS7	Placebo (N=47)	Dupilumab (N=48)
Baseline		
Number	47	48
Mean (SD)	16.02 (3.64)	16.36 (3.84)
Median	16.00	17.00
Q1 ; Q3	13.00 ; 21.00	14.00 ; 20.00
Min ; Max	8.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 24		
Number	41	45
Mean (SD)	10.77 (7.15)	8.52 (6.87)
Median	12.60	7.00
Q1 ; Q3	4.00 ; 16.00	3.50 ; 13.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	41 (33/8)	45 (37/8)
Mean (SD)	-5.69 (7.63)	-7.76 (8.07)
Median	-4.00	-7.00
Q1 ; Q3	-10.00 ; 0.00	-14.00 ; -1.00
Min ; Max	-21.0 ; 8.0	-21.0 ; 8.0
LS Mean (SE) [a]	-6.11 (1.23)	-8.00 (1.16)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-1.89 (-4.95, 1.17)
P-value vs. placebo [a]		0.2254

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/b4_eff_ancova_iss7_wk24_njp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/b4_eff_ancova_iss7_wk24_njp_i_t_i.rtf (25NOV2022 6:16)

重要な副次評価項目（EU 及び EU 参照国の主要評価項目）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の調整平均のプラセボ群との差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ−7.16 及び−4.77 であった。

表 9 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人被験者（EFC16461 Study B）

UAS7	**Placebo (N=7)**	**Dupilumab (N=6)**
Baseline		
Number	7	6
Mean (SD)	35.86 (9.10)	26.17 (7.08)
Median	39.00	25.00
Q1 ; Q3	36.00 ; 42.00	20.00 ; 31.00
Min ; Max	16.0 ; 42.0	19.0 ; 37.0
Week 24		
Number	7	6
Mean (SD)	33.29 (12.92)	15.67 (11.13)
Median	40.00	14.00
Q1 ; Q3	15.00 ; 42.00	10.00 ; 24.00
Min ; Max	14.0 ; 42.0	0.0 ; 32.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	7 (3/4)	6 (6/0)
Mean (SD)	-2.57 (9.13)	-10.50 (7.01)
Median	0.00	-12.50
Q1 ; Q3	-4.00 ; 3.00	-14.00 ; -6.00
Min ; Max	-22.0 ; 6.0	-19.0 ; 1.0
LS Mean (SE) [a]	-3.03 (4.24)	-10.20 (5.52)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-7.16 (-21.23, 6.90)
P-value vs. placebo [a]		0.2788

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/b4_eff_ancova_uas7_wk24_jp_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/b4_eff_ancova_uas7_wk24_jp_i_t_i.rtf (25NOV2022 6:30)

表 10 - 重要な副次評価項目：Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量 - ITT 集団 - 日本人以外の被験者（EFC16461 Study B）

UAS7	Placebo (N=47)	Dupilumab (N=48)
Baseline		
Number	47	48
Mean (SD)	31.34 (7.87)	31.59 (7.85)
Median	30.00	33.00
Q1 ; Q3	26.00 ; 39.00	26.00 ; 37.50
Min ; Max	16.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 24		
Number	41	45
Mean (SD)	22.31 (14.85)	16.68 (13.71)
Median	26.00	14.00
Q1 ; Q3	8.00 ; 36.00	6.00 ; 24.00
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	41 (33/8)	45 (37/8)
Mean (SD)	-9.84 (15.40)	-14.70 (15.61)
Median	-4.00	-14.00
Q1 ; Q3	-21.40 ; 0.00	-27.50 ; -2.00
Min ; Max	-42.0 ; 19.8	-42.0 ; 13.0
LS Mean (SE) [a]	-10.98 (2.44)	-15.75 (2.28)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-4.77 (-10.83, 1.29)
P-value vs. placebo [a]		0.1229

WOCF: Worst observation carried forward; MI: Multiple imputation
[a] Each of the imputed complete data were analyzed by fitting an ANCOVA model with the corresponding baseline value, intervention group, presence of angioedema at baseline, and regions as covariates.
Note: Data collected after study intervention discontinuation were included. Data post select prohibited/rescue medications were set to missing and imputed by WOCF. Missing data after study intervention discontinuation for lack of efficacy were imputed by WOCF; other missing data were imputed by MI. Descriptive statistics at Week 24 include participants after WOCF at Week 24, and participants whose values were imputed by MI at Week 24 were excluded from the descriptive analysis.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2022_02_JPN/REPORT/PGM/b4_eff_ancova_uas7_wk24_njp_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/b4_eff_ancova_uas7_wk24_njp_i_t_i.rtf (25NOV2022 6:30)

以上の結果より、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（減少）について、一貫性の達成基準として設定した条件を満たしたことから、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の結果の一貫性が示された。日本人部分集団での副次評価項目については、Module 5.3.5.4 EFC16461 [Study B Japanese subgroup]に示した。

2.2.2.3 日本人部分集団での安全性

日本人部分集団で、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、デュピルマブ群で 50.0%（3/6 名）、プラセボ群で 42.9%（3/7 名）であった。デュピルマブ群では、2 名以上で発現した有害事象は認められなかった（詳細は Module 5.3.5.4 EFC16461 Study B Japanese subgroup 参照）。日本人部分集団における PT 別の全ての TEAE を以下に示す。

- 慢性特発性蕁麻疹（デュピルマブ群：1 名［16.7%］、プラセボ群：0 名［0%］、以下同順）
- 疲労（1 名［16.7%］、0 名［0%］）
- 腸閉塞（1 名［16.7%］、0 名［0%］）
- 上咽頭炎（1 名［16.7%］、1 名［14.3%］）
- 偶発的過量投与（0 名［0%］、1 名［14.3%］）
- アフタ性潰瘍（0 名［0%］、1 名［14.3%］）
- 結膜炎（0 名［0%］、1 名［14.3%］）
- 湿疹（0 名［0%］、1 名［14.3%］）
- 高コレステロール血症（0 名［0%］、1 名［14.3%］）
- 高尿酸血症（0 名［0%］、1 名［14.3%］）
- 処置後発熱（0 名［0%］、1 名［14.3%］）
- 尿路感染（0 名［0%］、1 名［14.3%］）

日本人部分集団では、死亡に至った TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE はデュピルマブ群の 1 名（PT：腸閉塞）に報告された。

全体として、TEAE の発現割合に基づく日本人部分集団での安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

2.2.3 有害事象

安全性解析対象集団における全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 11 及び表 12 に示す。

本治験中に死亡例の報告はなかった。SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.2]に示す。

表 11 - 全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団

（EFC16461 Study B）

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Any event	29 (53.7)	33 (61.1)
感染症および寄生虫症	13 (24.1)	13 (24.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (7.4)	5 (9.3)
膀胱炎	0	2 (3.7)
結膜炎	1 (1.9)	1 (1.9)
丹毒	0	1 (1.9)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
上咽頭炎	4 (7.4)	1 (1.9)
口腔カンジダ症	0	1 (1.9)
咽頭炎	1 (1.9)	1 (1.9)
ウイルス性気道感染	0	1 (1.9)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	1 (1.9)
歯感染	0	1 (1.9)
尿路感染	2 (3.7)	1 (1.9)
細菌性膣症	1 (1.9)	0
気管支炎	1 (1.9)	0
細菌性膀胱炎	1 (1.9)	0
胃腸炎	1 (1.9)	0
淋疾	1 (1.9)	0
伝染性単核症	1 (1.9)	0
扁桃炎	1 (1.9)	0
細菌性尿路感染	1 (1.9)	0
クラミジア性膣炎	1 (1.9)	0
クラミジア外陰膣炎	1 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (3.7)
乳房の良性新生物	0	1 (1.9)
胃腺腫	0	1 (1.9)
脂肪腫	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	2 (3.7)
失血性貧血	0	1 (1.9)
赤血球増加症	0	1 (1.9)
白血球増加症	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	2 (3.7)	1 (1.9)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)
ビタミンD欠乏	1 (1.9)	1 (1.9)
高コレステロール血症	1 (1.9)	0
高尿酸血症	1 (1.9)	0
精神障害	0	2 (3.7)
神経過敏	0	1 (1.9)
持続性抑うつ障害	0	1 (1.9)
神経系障害	1 (1.9)	1 (1.9)
神経圧迫	0	1 (1.9)
坐骨神経痛	0	1 (1.9)
頭痛	1 (1.9)	0
眼障害	0	1 (1.9)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.9)

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
耳および迷路障害	1 (1.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.9)	0
心臓障害	1 (1.9)	0
心房細動	1 (1.9)	0
心室性期外収縮	1 (1.9)	0
血管障害	2 (3.7)	3 (5.6)
高血圧	1 (1.9)	3 (5.6)
末梢静脈疾患	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.6)	1 (1.9)
肺気腫	0	1 (1.9)
呼吸困難	1 (1.9)	0
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	1 (1.9)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.9)	0
胃腸障害	4 (7.4)	2 (3.7)
腸閉塞	0	1 (1.9)
悪心	0	1 (1.9)
アフタ性潰瘍	1 (1.9)	0
歯肉痛	1 (1.9)	0
大腸ポリープ	1 (1.9)	0
歯痛	1 (1.9)	0
肝胆道系障害	0	1 (1.9)
胆石症	0	1 (1.9)
脂肪肝	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (11.1)	11 (20.4)
慢性特発性蕁麻疹	3 (5.6)	7 (13.0)
血管浮腫	0	2 (3.7)
特発性血管浮腫	0	1 (1.9)
皮膚剥脱	0	1 (1.9)
アトピー性皮膚炎	1 (1.9)	0
湿疹	1 (1.9)	0
蕁麻疹	1 (1.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.4)	2 (3.7)
関節痛	0	1 (1.9)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.9)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.9)
筋肉痛	1 (1.9)	0
頚部痛	1 (1.9)	0
変形性関節症	1 (1.9)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
四肢痛	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	0	1 (1.9)
排尿困難	0	1 (1.9)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.9)	0
妊娠	1 (1.9)	0
絨毛膜下血腫	1 (1.9)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.9)
頻発月経	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.0)	4 (7.4)
注射部位疼痛	0	2 (3.7)
疲労	0	1 (1.9)
注射部位反応	1 (1.9)	1 (1.9)
末梢性浮腫	0	1 (1.9)
全身性浮腫	1 (1.9)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.9)	0
注射部位紅斑	3 (5.6)	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (1.9)	0
臨床検査	4 (7.4)	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.7)	0
心電図ＰＲ短縮	1 (1.9)	0
心電図ＱＴ延長	1 (1.9)	0
体重減少	1 (1.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.4)	5 (9.3)
偶発的過量投与	2 (3.7)	3 (5.6)
上顆炎	0	1 (1.9)
転倒	0	1 (1.9)
靭帯捻挫	0	1 (1.9)
肉離れ	1 (1.9)	0
処置後発熱	1 (1.9)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE 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/b4_ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/b4_ae_socpt_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 5:52)

表 12 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団（EFC16461 Study B）

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Placebo (N=54)	Dupilumab (N=54)
Any event	5 (9.3)	5 (9.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	0
結膜炎	1 (1.9)	0
眼障害	0	1 (1.9)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.9)
耳および迷路障害	1 (1.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.6)	3 (5.6)
疲労	0	1 (1.9)
注射部位疼痛	0	1 (1.9)
注射部位反応	1 (1.9)	1 (1.9)
注射部位紅斑	2 (3.7)	0
臨床検査	0	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9)	0
偶発的過量投与	1 (1.9)	0

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA/J 25.0
n (%) = number and percentage of participants with at least one TEAE related to IMP 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/b4_ae_socpt_rel_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/b4_ae_socpt_rel_s_t_j_i.rtf (09NOV2022 5:52)

2.2.4 個別症例の詳細

SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 EFC16461 Study B [Section 8.3.3]に示す。