サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価（水疱性類天疱瘡）

Total number of pages: 108

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価（水疱性類天疱瘡） **1**

目　　次 **2**

表 目 次 **6**

図 目 次 **7**

略号と用語の定義 **8**

1　　製品開発の根拠 **11**

1.1　　薬理学的分類 11

1.2　　申請適応 11

1.3　　水疱性類天疱瘡の疾患背景 13

1.4　　水疱性類天疱瘡に対する現行の使用可能な治療法 15

1.5　　水疱性類天疱瘡患者のアンメットメディカルニーズ 16

1.6　　水疱性類天疱瘡に対する標的治療薬としてのデュピルマブ 17

1.7　　臨床に関する概括評価の構成 18

1.8　　水疱性類天疱瘡に対するデュピルマブの臨床開発プログラム 18

1.9　　規制当局との対面助言等の経緯 19

2　　生物薬剤学に関する概括評価 **20**

3　　臨床薬理に関する概括評価 **21**

3.1　　薬物動態 21

3.1.1　　2 型炎症性疾患を通してのデュピルマブ濃度（疾患間の比較） 21

3.1.2　　吸収、分布及び排泄 24

3.1.3　　用量比例性 24

3.1.4　　定常状態及び蓄積 24

3.1.5 薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因 24
3.1.5.1 体重 24
3.1.5.2 年齢 24
3.2 薬力学 25
3.3 免疫原性 25
3.4 濃度－反応関係 25
3.5 臨床薬理に関する結論 26
4 有効性の概括評価 28
4.1 緒言 28
4.2 試験デザイン及び方法 28
4.2.1 治験対象集団の選択 28
4.2.2 治験薬の用法・用量 29
4.2.3 対照薬の選択 30
4.2.4 有効性評価及び評価項目の選択 31
4.2.5 統計手法 32
4.2.6 新型コロナウイルス感染症が治験実施に与える影響 34
4.3 治験対象集団 34
4.3.1 被験者の内訳 34
4.3.2 人口統計学及びベースライン特性 35
4.4 水疱性類天疱瘡におけるデュピルマブの有効性 36
4.4.1 水疱性類天疱瘡の持続的な臨床的寛解の達成 41
4.4.2 水疱性類天疱瘡の臨床的な徴候及び症状の改善 47
4.4.3 水疱性類天疱瘡の治療における救済治療薬使用のリスクの低減及び経口ステロイド薬の節約効果 52
4.4.4 皮膚病変範囲の減少 56
4.4.5 心身の健康及び生活の質の改善 56
4.4.6 水疱性類天疱瘡の治療におけるバイオマーカー 56
4.4.7 バイオマーカーの探索的評価項目及びその他のバイオマーカー 57
4.5 部分集団における結果の比較 57

4.6 Week 36 以降の持続的な有効性 58
4.7 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 58
4.8 有効性に関する考察及び結論 58
5 安全性の概括評価 61
5.1 緒言 61
5.2 安全性評価計画 62
5.2.1 関連する非臨床データ 62
5.2.2 臨床安全性モニタリング計画 62
5.2.3 臨床安全性解析計画 63
5.3 治験対象集団の定義、試験における曝露状況、及び安全性データ 65
5.4 有害事象の概要 65
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 67
5.4.2 重症度別での治験薬投与下で発現した有害事象 69
5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象 70
5.4.4 死亡 70
5.4.5 重篤な有害事象 73
5.4.6 治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象 74
5.4.7 特に注目すべき有害事象 74
5.4.8 その他の注目すべき有害事象 76
5.4.9 器官別の有害事象の解析 78
5.4.10 部分集団における有害事象 79
5.4.11 デュピルマブと関連性のある有害事象 79
5.4.12 進行中の試験での予測できない重篤な副作用の疑い及び死亡 88
5.5 臨床検査パラメータ 88
5.5.1 好酸球 89
5.5.2 肝機能パラメータ 89
5.6 その他の安全性パラメータ 93
5.7 離脱症状及び反跳現象 93

5.8 依存性又は薬物乱用 93

5.9 過量投与 94

5.10 妊娠及び授乳時の使用 94

5.11 デュピルマブの市販後の使用経験 94

5.12 安全性に関する考察及び結論 94

6 ベネフィットとリスクに関する結論 97

6.1 治療の背景 97

6.1.1 疾患又は症状 97

6.1.2 現行の治療 97

6.2 ベネフィット 98

6.3 リスク 100

6.4 ベネフィット・リスク評価 101

7 参考文献 103

表 目 次

表 1 - R668-BP-1902 試験の概要 19

表 2 - Summary of Trough Concentrations of Functional Dupilumab in Serum at Steady-State by Indication and Study in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving SC Dupilumab 300 mg q2w (PKAS) 23

表 3 - Hierarchical Testing Order 33

表 4 - Primary and Secondary Efficacy Endpoint Results for the Prespecified Statistical Hierarchy (FAS) 38

表 5 - Summary of Sensitivity Analyses of Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 (FAS) 43

表 6 - Summary of Analyses of Each Component of the Primary Endpoint (FAS) 45

表 7 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 67

表 8 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 67

表 9 - Summary of Deaths in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (SAF) 72

表 10 - Liver Function Parameters Over Time for Participants in the Dupilumab 300 mg q2w Group with Liver Function PCSVs 92

図　目　次

図 1 - Concentrations of Functional Dupilumab in Serum by Nominal Time (weeks) and Indication in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving SC Dupilumab 300 mg q2w (PKAS) 22

図 2 - Line Chart: LS Mean (SE) Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 36 (FAS) 49

図 3 - Line Chart: LS Mean (SE) Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS Score from Baseline to Week 36 (FAS) 51

図 4 - Kaplan-Meier Curve: Time to First Use of Rescue Medication (Days) up to Week 36 (FAS) 54

図 5 - Kaplan-Meier Curve: Time to Discontinuation of OCS (Days) Without Re-initiation up to Week 36 (FAS) 55

略号と用語の定義

ABQOL:	autoimmune bullous disease quality of life／自己免疫性水疱性疾患の QoL
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
AIBD:	autoimmune bullous disease／自己免疫性水疱性疾患
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BP:	bullous pemphigoid／水疱性類天疱瘡
BPAG1e:	bullous pemphigoid antigen 1e
BPAG2:	bullous pemphigoid antigen 2
BPDAI:	Bullous Pemphigoid Disease Area Index
BSA:	body surface area／体表面積
CABG:	coronary artery bypass graft／冠動脈バイパス術
CCL17:	chemokine (C-C motif) ligand 17／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17
CCL18:	chemokine (C-C motif) ligand 18／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18
CD20:	cluster of differentiation 20／分化抗原群 20
CD4:	cluster of differentiation 4／分化抗原群 4
CI:	confidence interval／信頼区間
CIOMS:	Council for International Organizations of Medical Sciences／国際医科学組織委員会
CMQ:	custom MedDRA query／新たに構築した MedDRA 検索式
COA:	clinical outcome assessment
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
COVID-19:	Coronavirus disease 2019／2019 年新型コロナウイルス感染症
C-R:	concentration-response／濃度－反応
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}:	trough serum concentration／トラフ血清中濃度
EC:	European Community
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
EQ-5D-3L:	EuroQol group’s health questionnaire with 5 dimensions 3 levels／EuroQol グループの 5 項目 3 水準からなる生活の質質問票
EU:	European Union／欧州連合
FAS:	Full Analysis Set／最大の解析対象集団

FeNO:	fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
HLT:	high level term／高位語
HR:	hazard ratio／ハザード比
HRQoL:	health-related quality of life／健康関連の生活の質
ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
ICS:	inhaled corticosteroid／吸入ステロイド薬
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG:	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IgG4:	immunoglobulin G4／免疫グロブリン G4
IL:	interleukin／インターロイキン
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 subunit／インターロイキン-4 受容体αサブユニット
IL-5:	interleukin-5／インターロイキン-5
ISS:	Integrated Summary of Safety
IVIG:	intravenous immunoglobulin／大量ガンマグロブリン静注
IWRS:	interactive web response system／双方向ウェブ応答システム
LABA:	long-acting beta2-agonist／長時間作用性 β2 刺激薬
LAMA:	long-acting muscarinic antagonist／長時間作用性抗コリン薬
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
NC16A:	non-collagenous 16A
NRS:	numerical rating scale／数値評価スケール
OCS:	oral corticosteroids／経口ステロイド薬
PARC:	pulmonary and activation-regulated chemokine／肺及び活性化制御ケモカイン
PBRER:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PCSV:	potentially clinically significant value／臨床的に重要な検査異常値
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PGADS:	Patient Global Assessment of Disease Severity
PGAT:	Patient Global Assessment of Treatment
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAF:	safety analysis set／安全性解析対象集団
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬

SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	system organ class／器官別大分類
SUSAR:	suspected unexpected serious adverse reaction／予測できない重篤な副作用の疑い
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
TE-SAE:	treatment-emergent serious adverse event／治験薬投与下で発現した重篤な有害事象
Th2:	type 2 helper T cell／2 型ヘルパーT 細胞
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
V_{ss}:	volume of distribution at steady state

1　製品開発の根拠

1.1　薬理学的分類

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、IL-4 及び IL-13 受容体複合体が共有している IL-4Rα に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。デュピルマブは、1 型受容体を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、2 型受容体を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。デュピルマブが IL-4Rα を阻害すると、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出を含む IL-4 及び IL-13 のサイトカイン誘発性炎症反応が阻害され、2 型炎症が広範に抑制される。

デュピルマブは、薬理学的には免疫調節薬の IL 阻害薬に分類される。

1.2　申請適応

既承認の適応

デュピルマブは、AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN、CSU 及び COPD を含む 2 型炎症性疾患の治療薬として複数の国・地域で承認されている。これまでに承認された適応は以下のとおりである。

米国：

- アトピー性皮膚炎 : 外用薬でコントロール不十分又は外用薬の使用が推奨されない中等症から重症の生後 6 か月以上の AD 患者に対する治療に用いる。外用コルチコステロイドの併用の有無を問わず使用できる。
- 喘息：好酸球性又は OCS 依存性の中等症から重症の 6 歳以上の喘息患者に対する追加維持療法として用いる。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：コントロール不十分な成人及び 12 歳以上の思春期の CRSwNP 患者に対する追加維持療法として用いる。
- 好酸球性食道炎：体重 15 kg 以上の 1 歳以上の EoE 患者に対する治療に用いる。
- 結節性痒疹：成人の PN 患者に対する治療に用いる。
- 慢性閉塞性肺疾患 : 好酸球性フェノタイプを有するコントロール不十分な成人 COPD 患者に対する追加維持療法として用いる。

EU：

- アトピー性皮膚炎：
  成人及び思春期の患者：全身療法が適用となる中等症から重症の成人及び 12 歳以上の思春期の AD 患者に対する治療に用いる。
  生後 6 か月以上 11 歳以下の患者：全身療法が適用となる重症の生後 6 か月以上 11 歳以下の小児 AD 患者に対する治療に用いる。
- 喘息：
  成人及び思春期の患者：高用量 ICS を含む併用維持療法でコントロール不十分で、血中好酸球増加及び／又は FeNO 高値を特徴とする 2 型炎症を伴う重症の成人及び 12 歳以上の思春期の喘息患者に対する追加維持療法として用いる。
  6 歳以上 11 歳以下の患者：中用量から高用量の ICS を含む併用維持療法でコントロール不十分で、血中好酸球増加及び／又は FeNO 高値を特徴とする 2 型炎症を伴う重症の 6 歳以上 11 歳以下の小児喘息患者に対する追加維持療法として用いる。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：SCS 及び／又は手術による治療では十分な疾患コントロールが得られない重症の成人 CRSwNP 患者に対する鼻噴霧ステロイド薬への追加療法として用いる。
- 好酸球性食道炎：従来の薬物療法でコントロール不十分、薬物療法に不耐性、又は薬物療法の対象とならない体重 15 kg 以上の成人及び 1 歳以上の小児の EoE 患者に対する治療に用いる。
- 結節性痒疹：全身療法が適用となる中等症から重症の成人 PN 患者に対する治療に用いる。
- 慢性閉塞性肺疾患：血中好酸球増加を特徴とするコントロール不十分な成人 COPD 患者に対する ICS、LABA 及び LAMA との併用、又は LABA 及び LAMA との併用（ICS が適用ではない場合）で追加維持療法として用いる。

日本では、デュピルマブは 2025 年 9 月時点で以下の効能・効果で承認されている。

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人：2018 年 1 月承認、生後 6 か月以上の小児：2023 年 9 月承認）
- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）（成人及び 12 歳以上の小児：2019 年 3 月承認）
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）（成人：2020 年 3 月承認）
- 既存治療で効果不十分な結節性痒疹（成人：2023 年 6 月承認）
- 既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹（成人及び 12 歳以上の小児：2024 年 2 月承認）
- 慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）（成人：2025 年 3 月承認）

デュピルマブは、他の複数の国・地域でもこれらの適応症に対して承認されている。

申請適応（水疱性類天疱瘡）

本申請は、デュピルマブの新たな適応症として、成人の水疱性類天疱瘡の追加を目的としている。なお、米国では 2025 年 6 月に水疱性類天疱瘡に係る効能・効果で承認された。

1.3　水疱性類天疱瘡の疾患背景

水疱性類天疱瘡の臨床経過、特徴及び罹患率

BP は自己免疫性の表皮下水疱を生じるまれな疾患であり、数か月から数年にわたって慢性かつ再燃性の臨床経過をたどる。BP は主に高齢者で好発する疾患であり(1)(2)、小児での発症は極めてまれであることが知られている(3)(4)(5)。BP の平均発症年齢は 66～83 歳である(2)(6)。過去 20 年間で BP の罹患率は上昇しているが、これは平均寿命の延長と診断方法の改善によるものと考えられる(6)。最近のシステマティック・レビュー及びメタアナリシスでは、世界全体での 100 万人年当たりの BP の罹患率は 41.9 人と推定され、大陸別では、北米で 47 人、欧州で 41.9 人、アジアで 7.2 人、アフリカで 3 人と推定されている(7)。

BP は前駆期とされる非水疱期を特徴とし、数週間から数か月かけて主に体幹や四肢に緊満性水疱が生じ、激しいそう痒を伴う水疱性の発疹へと進行することがある。これらの病変は限局性又は広範囲に及ぶことがある。水疱期は、紅斑、膨疹又は湿疹のある皮膚に生じる漿液性又は出血性の大きな緊満性水疱の発生を特徴とする。水疱／びらん及び紅斑／膨疹はよく見られるが、口腔、食道及び生殖器の粘膜に出現する粘膜病変はそれほど多くはなく、BP 患者の約 10%～30%に見られる(1)(2)。BP は慢性かつ再燃性の疾患であり、再燃のほとんどは 6 か月以内に発生する(8)(9)(10)(11)。BP は難治性のそう痒と水疱性、びらん性又は膿疱性の病変の存在により、患者の QoL に深刻な悪影響を及ぼすことが多い(12)。

BP は高齢者に多く、再発しやすいことから、高い疾病負荷、罹患率及び死亡率と関連している。メタアナリシスでは、二次感染や病勢コントロールのために必要な薬剤による副作用などの疾患に関連する併存疾患のため、BP 患者の標準化死亡比は、年齢と性別を一致させた対照群よりも 3 倍以上高いと推定されている(13)。BP の水疱期における最初の 1 年間の死亡率は 10%～40%と報告されている(2)(13)(14)。さらに、BP は複数の感染症、心血管疾患及び神経精神疾患の併存疾患と関連しており、BP 患者は BP を有していない人よりも医療資源への負荷、入院率及び死亡率が高くなる(15)(16)(17)。高齢者集団では、BP は皮膚病変、疾患の慢性化及び関連する併存疾患による身体的不快感、疼痛、並びに激しいそう痒に加えて QoL へも悪影響を及ぼし、患者の心理的負担を増大させる。BP は、多発性硬化症、パーキンソン病及び認知症などの神経疾患と深く関連している(18)(19)。BP 患者では、年齢等を一致させた対照群よりも心血管疾患／血栓塞栓症の事象の発症リスクの上昇が認められており(20)(21)、発症リスクは心筋梗塞で 44%、肺塞栓症で 72%、及び脳卒中で 24%高くなることが報告されている(21)。これは、活動期の BP における血栓形成促進状態に起因する可能性がある(22)。システ

マティック・レビューにより、BP 患者集団では一般集団と比較して糖尿病の有病率が高いことが報告されている（BP 患者集団：20.0%、一般集団：10.5%）(23)。症例報告では、BP と乾癬の併存も報告されている(24)。BP 患者でよくみられる死因は、心血管疾患及び重度の感染症である(14)(25)(26)(27)(28)(29)。高齢であることに加えて、関連する併存疾患（心臓病、糖尿病など）による全身状態不良や疾患管理のための高用量ステロイド薬の長期使用が、副作用及び予後不良と関連している(6)(8)(14)。最近のレトロスペクティブコホート研究でも、外用ステロイド薬で治療した BP 患者と比較して、SCS で治療した BP 患者で死亡リスクの上昇が示されている(29)。以上より、BP は QoL と患者の日常的な機能に影響を及ぼす深刻な疾患である。日本では、BP は「類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む。）」として指定難病とされている（平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病、告示番号 162）。

水疱性類天疱瘡の病態生理及び診断

BP は、表皮と真皮の接着を担う表皮真皮接合部におけるヘミデスモソーム構成タンパクである BP180（BPAG2 又は XVII 型コラーゲン）及び BP230（BPAG1e［上皮アイソフォーム］）に対する自己抗体が血中に検出されることを特徴とし、表皮下水疱を生じる疾患である。BP180 の非コラーゲン性エクソドメインである NC16A は、BP 患者の自己抗体（主に IgG4 及び IgE）の主な標的である。BP180 NC16A ドメインのエピトープマッピングから、これらのエピトープは CD4 陽性 T 細胞の増殖を刺激し、IL-4 産生の亢進によって B 細胞を活性化させ、in vitro における自己抗体の分泌に寄与する(30)。NC16A に対する自己抗体が BP180 に結合すると、補体の活性化及び沈着、並びにプロテアーゼ及びエラスターゼの放出を伴う好中球の走化性とその結果としての基底膜の分解など、複数の経路が活性化される(31)。最初に BP180 に対する IgG 自己抗体が検出され、続いて BP230 に対する IgG 自己抗体が検出される。IgG 自己抗体と IgE 自己抗体の両方が表皮下水疱の誘発に関与しており、特に IgE 自己抗体は BP によるそう痒及び紅斑の原因であると推定されている(32)。BP180 に対する自己抗体の検出は BP の診断に有効である(11)。これらの BP180 に対する自己抗体価は、BP 患者において活動性の高い重症の BP 及び再燃のリスクと相関しており(33)(34)(35)(36)(37)、一般的に BP の消失とともに低下する傾向にあるが(2)、最近の 1,226 名の BP 患者を対象とした 14 件の臨床研究によるメタアナリシスでは、BP180 に対する IgG 自己抗体価と疾患重症度との相関は中程度であり、BP230 に対する IgG 自己抗体価は疾患重症度と相関しないことが示された(38)。

近年、2 型炎症が BP の発症に重要な役割を果たしていることを示唆する報告が増えている。2 型炎症は、主に Th2 細胞、2 型自然リンパ球、好酸球（BP180 に対する IgE 自己抗体により活性化）並びに IL-4、IL-5 及び IL-13 などの炎症性サイトカインが介在する免疫応答であり、BP の発症に重要な役割を果たしている(39)。好酸球は、血中好酸球数の増加とともに、BP の皮膚病変の組織学的分析で観察される最も一般的な細胞型である。BP 患者の大規模なコホートにおいて、血清中及び水疱液中の可溶性炎症性 Th2 細胞応答メディエーター（IL-4、IL-13、TARC/CCL17 など）の値の上昇が報告されている(40)(41)。TARC/CCL17 及び PARC/CCL18 の値は疾患活動性と相関している(42)(43)。2 型炎症性サイトカイン（IL-4 及び IL-13）は、BP における主要な免疫グロブリンであり、疾患活動性と相関している IgG4 及び IgE の産生促進に働く(44)。さらに、BP 患者の水疱液及び末梢血中では、皮膚ホーミ

ング（皮膚リンパ球関連抗原陽性）IL-4／IL-13 産生細胞の増加が認められている(41)。臨床所見（膨疹又は湿疹性病変上の水疱、激しいそう痒）、組織学的特徴（好酸球性海綿状態、又は主に表皮及び真皮中の好酸球、リンパ球及び肥満細胞の血管周囲浸潤による表皮下水疱）及びトランスクリプトーム解析により、2 型又は Th2 細胞を介した免疫応答が BP の発症に中心的な役割を果たすことが示唆されている(39)(45)。

BP の診断は、特徴的な臨床所見（紅斑、膨疹若しくは湿疹のある皮膚に生じる漿液性又は出血性の大きな緊満性水疱）及び表皮真皮接合部に沿った IgG 又は補体 C3 の線状沈着に関連する蛍光抗体直接法に基づいて行われ、酵素結合免疫吸着法又は蛍光抗体間接法による BP180 又は BP230 に対する血清 IgG 自己抗体の検出によって確定される(11)。

1.4　水疱性類天疱瘡に対する現行の使用可能な治療法

BP の管理に関する海外の最新のガイドラインでは、BP の疾患重症度及び患者の併存疾患に基づく BP の治療を推奨しており、通常は最初にステロイド薬による治療を開始する(11)。高齢の BP 患者集団に対する治療方針は、併存疾患に対する負荷の増大、加齢に伴う薬物代謝の変化、多剤併用に関連するリスク、通院に関する配慮、及び治療の副作用が QoL に及ぼす影響のため、特別な考慮が必要である。

BP の治療は病変の出現を阻止し、皮膚の治癒及びそう痒のコントロールを可能にすることを目的としている。通常、限局性の軽症から中等症の BP の治療には potent（Group III）又は very potent（Group IV）の外用ステロイド薬が用いられ、広範囲に及ぶ BP の治療には very potent（Group IV）の外用ステロイド薬又は OCS が用いられる。Very potent（Group IV）の外用ステロイド薬は BP 患者において有効であり、高用量 OCS よりも安全である可能性はあるが(8)(11)(29)、very potent（Group IV）の外用ステロイド薬は皮膚萎縮、皮膚線条及び毛包炎を引き起こすおそれがある。また、再燃を避けるために推奨される数か月にわたる全身維持療法は、高齢患者が全身に外用ステロイド薬を自己塗布することに対する実際的な課題がある(11)(46)。皮膚の薄い部位（顔、股間、腋窩など）や広範囲の体表面への very potent（Group IV）の外用ステロイド薬の長期使用は、全身に吸収されて SCS と同様の副作用プロファイルを伴うおそれがあり、推奨されない(46)(47)。このため、臨床現場では中等症又は重症の BP に対しては外用ステロイド薬よりも OCS が好まれることが多く、特に重症例に対しては第一選択薬として OCS を推奨している BP 治療ガイドラインもある(46)(48)(49)。

OCS は通常、迅速な病勢コントロールを達成するために投与開始されるが、高用量 OCS を長期使用することは特に高齢の BP 患者集団において有害で、多くの治療副作用を引き起こし、BP に関連する死亡率が上昇する一因となる(8)(14)(29)(50)。したがって、これらの患者では OCS の累積投与量を制限し、高用量で開始した OCS を病勢コントロールが可能な最小有効用量まで速やかに漸減することが推奨される(46)。特に OCS の漸減中又は非使用下では、BP の再燃が頻繁に起こる(10)。寛解後における BP の再発率は 27.87%～53%であるが、再燃の大部分は寛解中の早期（6 か月以内）に起こる(10)。ドキシサイクリンやジアフェニルスルホンも、ステロイド薬の減量を目的としてステロイド薬と併用

されてきた。OCS への反応性が低い難治の BP 及び OCS の漸減に関連する再燃した BP に対しては、全身性免疫抑制薬（ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミドなど）又は生物学的製剤（リツキシマブ、オマリズマブなど）を上乗せすることがある(9)(11)(46)。難治の BP 患者では、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブの使用が考慮される(11)。その一方で、これらの薬剤による治療には、感染症及び他の起こり得る重篤な事象（ミコフェノール酸モフェチル：骨髄抑制及び胃腸毒性、メトトレキサート：骨髄抑制及び肝毒性、リツキシマブ：死亡に至る可能性がある注入に伴う反応及び重度の粘膜皮膚反応）が生じるリスクの上昇など、更なる望ましくない副作用がある(46)(51)(52)(53)。抗 IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブの症例報告、小規模症例集及びレトロスペクティブコホート研究では BP 患者の疾患活動性の改善が示唆されており(54)(55)(56)、オマリズマブは蕁麻疹様炎症性病変を有する患者及び血清中 IgE が高値の患者での使用が考慮され得るが(11)、免疫抑制薬及び生物学的製剤についてはそれらの有効性が検証され、臨床現場での使用を導くための厳密な臨床的エビデンスが限られている。

日本の診療ガイドラインでは、OCS で十分な効果が得られない、又は OCS の漸減により再燃した中等症から重症の BP 患者に対する治療選択肢として、IVIG 療法及び血漿交換療法が挙げられている(48)。IVIG 療法に関しては、ステロイド薬で効果不十分な BP 患者を対象とした IVIG 療法の観察研究において、IVIG 療法を 1 クール又は複数クール実施された 234 名の患者のうち、最終クール開始後 30 日に BPDAI スコアが 0 で定義された寛解を達成した患者は一部（44%）であった(57)。IVIG 療法への反応が見られた場合でも、IVIG 療法の効果は一過的かつ一時的であり、再燃率が高いため（システマティック・レビューでは平均追跡期間 22.7 か月で 52.6%(58)）、IVIG 療法を複数クール繰り返す必要がある。IVIG 療法実施後に少なくとも 12 か月持続する長期寛解は、IVIG 療法を実施された 41 名中 7 名（17%）に認められたと報告されている(59)。血漿交換療法に関しては、その効果は主に少数の患者の症例報告として公表されていることに留意する必要がある。さらに、41 名中 24 名の患者が血漿交換療法を受けた研究(60)では、ステロイド薬の漸減による短期的なベネフィットが示されたように見えたが（ただし、全ての患者で達成された寛解後の再発率に差はなかった）、6 か月間にわたって実施された 100 名中 32 名の患者がプレドニゾロンに血漿交換療法を上乗せした別の研究(61)では、中間解析においてプレドニゾロンに血漿交換療法を上乗せしても明らかなベネフィットは見られなかったため、当該研究は中間解析後に中止された。

1.5　水疱性類天疱瘡患者のアンメットメディカルニーズ

1.4 項で詳述したように、現行の標準治療は重大な副作用を伴うため、BP 及び関連する併存疾患を有する脆弱な高齢者集団への使用が制限される。BP 患者は、年齢等を一致させた対照群と比較して、併存疾患の負荷が大きく、死亡率も高くなる（1.3 項）。ステロイド薬の漸減に伴う頻回の再燃、並びに BP の超過罹患率及び超過死亡率の多くが BP の水疱期における最初の 1 年間の OCS 及び免疫抑制薬による影響に関連していることを踏まえると、代替治療が早急に求められる。BP に対しては、病勢コントロールを達成し、再燃を防止できる効果的で安全な治療を早期に開始することが重要である。

BP の根底にある 2 型炎症過程を標的として病勢をコントロールし、再燃のリスクを低減させるとともに、ステロイド薬及び全身性免疫抑制薬の必要性を最小限に抑え、脆弱な高齢者集団における長期使用に対して良好な安全性プロファイルを有するより安全な治療選択肢に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

1.6　水疱性類天疱瘡に対する標的治療薬としてのデュピルマブ

デュピルマブは、IL-4Rα に結合し、リガンドである IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、これにより BP の発症に関与する 2 型炎症経路を選択的に阻害する。BP の発症における 2 型炎症の役割は、総 IgE の上昇、組織及び血清中の好酸球数の増加、血清中及び水疱液中の様々な可溶性炎症性 Th2 細胞応答メディエーター（IL-4、IL-13、TARC/CCL17 など）の値の上昇、並びにトランスクリプトームデータにより支持されている（1.3 項）。

広範にわたる臨床開発プログラムにおいて、デュピルマブは、AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び COPD を含む複数の慢性 2 型炎症性疾患に対して、許容可能な安全性プロファイルとともに有効性が確認されている。デュピルマブが IL-4Rα を阻害すると、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン及び IgE の放出、並びに BP における組織損傷の原因となる肥満細胞及び好酸球（BP180 に対する IgE 自己抗体により活性化）の浸潤など、IL-4 及び IL-13 の 2 型細胞及びサイトカイン誘導応答が阻害される。BP の発症に関与する 2 型炎症経路を選択的に阻害することで、デュピルマブは、全身性免疫抑制薬の使用に通常伴う重大な副作用や very potent（Group IV）の外用ステロイド薬の長期使用の必要性を伴わない、BP に対する新しい治療法となる。このエビデンスは、BP 患者におけるデュピルマブの有効性及び安全性に関する症例報告(62)で最初に示された。

本承認申請資料では、成人における BP の申請適応を支持する R668-BP-1902 試験の臨床データの概要を提示する。有効性データの総合的な評価により、BP の根底にある 2 型炎症経路を標的とするデュピルマブが、脆弱な高齢者集団における有効な治療法に対する高いアンメットメディカルニーズが存在するこの深刻でまれな疾患に対する現行の使用可能な治療法を顕著に改善することが支持されている。

1.7　臨床に関する概括評価の構成

成人 BP 患者を対象とした臨床開発プログラムの概要を 1.8 項に記載した。

成人 BP 患者を対象としたデュピルマブ投与の評価計画及び結果の概要は、生物薬剤学（2 項）、臨床薬理（3 項）、有効性（4 項）及び安全性（5 項）について記載されている。

本 Module から他の Module への参照は、それぞれ Module 番号（Module [2.7.1]、Module [2.7.2]、Module [2.7.3]、Module [2.7.4]）で示した。

1.8　水疱性類天疱瘡に対するデュピルマブの臨床開発プログラム

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

BPに対するデュピルマブの使用を評価するための臨床開発プログラムは、第2/3相ピボタル試験1試験（R668-BP-1902 試験）で構成される。R668-BP-1902 試験は、成人 BP 患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する国際共同（日本を含む）、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として設計された（表 1）。

本承認申請資料に提示した結果には、完了した有効性の主要な解析（最後の被験者が主要評価項目のための Week 36 来院を完了した時点、又は治験を中止した時点）、及び安全性に関して使用可能な最大患者曝露に基づいてより包括的に評価するため、データカットオフ日（2024 年 7 月 12 日）時点の 52 週間の治験薬投与期間を含む利用可能な全ての安全性データが反映されている。また、データベース固定日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの全ての死亡（発現時期を問わない）が要約されている。さらに、治験完了時の最終解析（最終データベース固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果も反映されており、有効性に関しては Week 52 までの有効性評価項目のデータ、後観察期間中（Week 52 から Week 64 まで）の疾患活動性評価及び救済治療薬の使用状況の結果、安全性に関しては個々の被験者の治験終了日までの 52 週間の治験薬投与期間を含む全ての安全性データ、最終データベース固定日までの全ての死亡（発現時期を問わない）、並びに全ての PK 及び PD のデータが含まれている。

R668-BP-1902 試験では、主要な解析のデータカットオフ日時点で、ランダム化された全 106 名の被験者が Week 36 の来院を完了又は治験を中止していた（ただし、Week 36 より前に治験薬投与を中止し、早期中止来院がデータカットオフ日より後［データベース固定日より前］に実施されたプラセボ群の 1 名を除く）。被験者の 17.0%（18/106 名）は 52 週間の治験薬投与期間を継続中であり、7.5%（8/106 名）は治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間を継続中であった。

主な試験デザイン及び試験の目的は Module 2.7.3 [1.2 項]に記載した。

表 1 - R668-BP-1902 試験の概要

試験番号／ 試験デザイン／ データカットオフ日／ 進行状況	治験対象集団	治験治療： 用法・用量、 投与経路	治験薬が投与された被験者数	治験薬 投与期間	主要有効性 評価項目
R668-BP-1902／ ランダム化（1：1）、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験／ 2024 年 7 月 12 日（主要な解析のデータカットオフ日）及び 2025 年 1 月 5 日（最後の被験者の最終来院日）／完了	組織病理学、免疫病理学及び血清学的検査に基づき BP と確定診断された記録があり、BPDAI スコアが 24 以上、ベースラインにおける最大のかゆみの強度を示す最大のそう痒 NRS スコアが 4 以上、及びスクリーニング来院時の Karnofsky Performance Status Scale スコアが 50%以上である中等症から重症の成人 BP 患者	デュピルマブ： 初回用量として 600 mg を投与し、その後は 300 mg q2w、皮下投与 プラセボ： 初回用量を投与し、その後は q2w、皮下投与 全ての被験者は OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）の基本治療を受け、病勢コントロールを 2 週間維持した時点で OCS 漸減を開始することとした。	組入れ：106 名 デュピルマブ群：53 名 プラセボ群：53 名	52 週間	Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合 [a]

BP：水疱性類天疱瘡、BPDAI：Bullous Pemphigoid Disease Area Index、NRS：数値評価スケール、OCS：経口ステロイド薬、q2w：隔週 1 回

a 以下の 3 つの項目を全て満たした場合、被験者を responder（すなわち、Week 36 で持続的な寛解を達成した）とみなした。
(1) Week 16 までに、完全寛解かつ OCS 非使用が達成される。
(2) 被験者が OCS の漸減を完了した時点から Week 36 まで疾患の再燃がない。
(3) 36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療の必要がない。
以下の 2 つの項目のいずれかに合致した場合、被験者を non-responder とみなした。
(1) Prednisone（又はプレドニゾロン）の必要量が 0.75 mg/kg/日を超え、Week 4 までに病勢コントロールが達成されなかった。
(2) OCS 漸減期間中に病勢コントロールの喪失（新たな病変が形成され、既存の病変が治癒しなくなる）を経験した。

1.9 規制当局との対面助言等の経緯

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

BP の適応について、デュピルマブは厚生労働省により希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R7 薬）第 686 号）。

2　生物薬剤学に関する概括評価

R668-BP-1902 試験で用いたデュピルマブ製剤は、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。

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（Module [2.7.1]）。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 及び NAb 評価に用いた生物学的分析法により、臨床試験においてデュピルマブに対する免疫応答を特異的に検出することが可能であった。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態

健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び COPD の患者にデュピルマブを皮下投与したときの血清中機能性デュピルマブの PK については、該当する承認申請資料（Module 2.7.2、ただし EoE は国内では非該当）に記載されており、試験が実施された全ての患者集団と健康被験者間で一貫していることが示されている。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伴う非線形の PK を示す。標的介在性経路を飽和させる高い濃度では、デュピルマブの PK は線形かつ用量比例性のプロファイルに移行する。体重はデュピルマブの曝露量の変動を説明する上で最も影響力のある共変量であり、体重が重い患者では分布容積及びクリアランスが大きく、曝露量が低くなることが示されている。

成人 BP 患者におけるデュピルマブの PK は、R668-BP-1902 試験で得られたデータ（Module 2.7.2 [2.2.1 項]）、Pop PK 解析（Module 2.7.2 [2.3 項]）及び試験間の PK の比較解析（Module 2.7.2 [3.1 項]）により評価した。

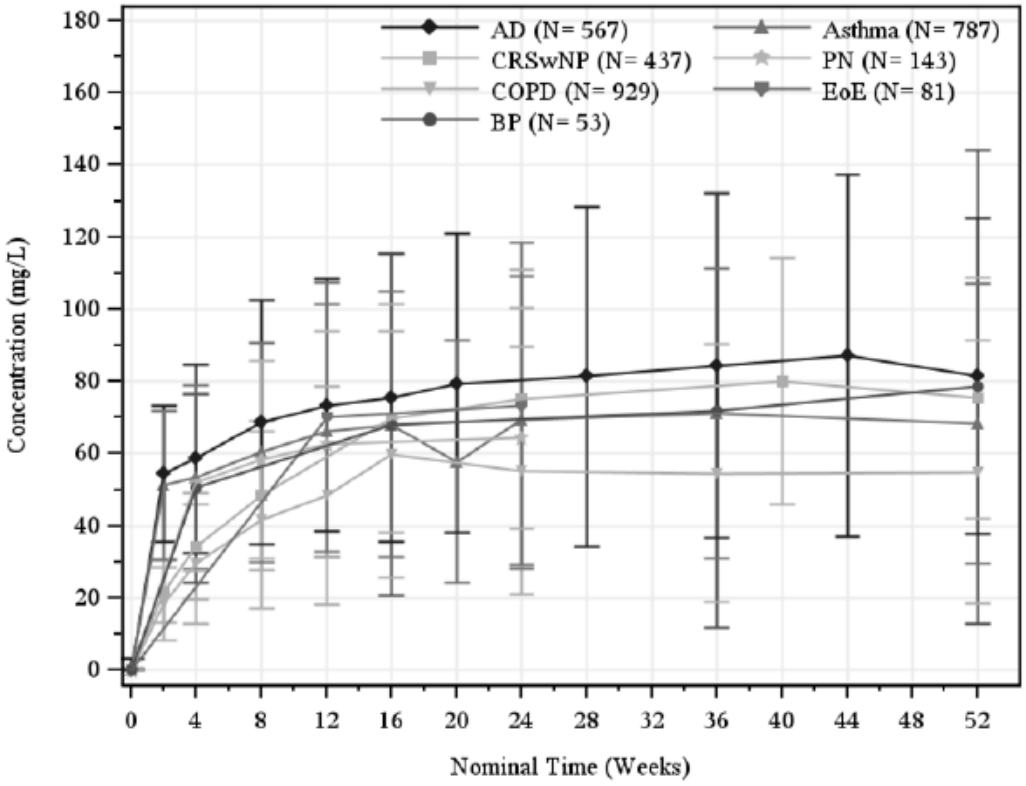
本項では、デュピルマブの PK 結果を要約した。日本人部分集団の結果は Module 2.7.6 [2.1.2 項]及び[2.2.2 項]に記載した。

3.1.1　2 型炎症性疾患を通してのデュピルマブ濃度（疾患間の比較）

R668-BP-1902 試験の BP 患者における機能性デュピルマブの C_{trough} の平均値の経時的変化を、最長 52 週間にわたってデュピルマブ 300 mg q2w を投与された AD、喘息、CRSwNP、PN、COPD 及び EoE の患者における結果と比較した（図 1）。機能性デュピルマブ濃度の解析対象集団には、それぞれの疾患を評価した試験における成人患者、並びにデュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人及び思春期の両方の患者を含む試験における思春期の患者が含まれた。BP 患者集団における機能性デュピルマブ濃度の平均値は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された他の疾患集団で観察されたデュピルマブ濃度の範囲内であった。

定常状態での機能性デュピルマブの C_{trough} の平均値は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された BP、AD、喘息、CRSwNP、PN、COPD 及び EoE の患者で同程度であった（表 2）。成人 BP 患者での Week 36 における定常状態でのデュピルマブの C_{trough} の平均値（SD）は 71.0（60.0）mg/L（n = 46）であり、これはデュピルマブ 300 mg q2w を投与された他の疾患集団で観察されたデュピルマブ濃度の範囲内であった。

図 1 - Concentrations of Functional Dupilumab in Serum by Nominal Time (weeks) and Indication in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving SC Dupilumab 300 mg q2w (PKAS)



Note: Concentrations below the LLOQ (0.078 mg/L) are set to 0. Participants shown during treatment with dupilumab 300 mg Q2W for 0 to 52 weeks and pooled by indication.
Studies by indication include AD (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224), Asthma (EFC13579, DRI12544), CRSwNP (EFC14280, EFC14146), PN (EFC16459, EFC16460), COPD (EFC15804, EFC15805), EoE (R668-EE-1774 Part B), and BP (R668-BP-1902).
Dupilumab was administered with a 600 mg loading dose on Day 1 in AD, Asthma, PN, and BP studies. No loading dose was used in CRSwNP, COPD, and EoE studies.
Study EFC13579 included adult and adolescent participants with asthma.
Study R668-EE-1774 Part B included adult and adolescent participants with EoE.
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; BP=bullous pemphigoid; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP=chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EoE=eosinophilic esophagitis; LLOQ=lower limit of quantification; N=number of participants in each indication; PKAS=pharmacokinetic analysis set; PN=prurigo nodularis; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous.
Source: Module 5.3.5.3 R668-SCP-BP_20[redacted] Figure 1.2.01

表 2 - Summary of Trough Concentrations of Functional Dupilumab in Serum at Steady-State by Indication and Study in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving SC Dupilumab 300 mg q2w (PKAS)

Indication Study	Concentration of Functional Dupilumab in Serum (mg/L) 300 mg Q2W (N=2440) n	 Mean (SD)
AD	542	75.9 (41.1)
R668-AD-1224	100	81.5 (43.9)
R668-AD-1334	220	73.0 (40.2)
R668-AD-1416	222	76.1 (40.6)
Asthma	580	66.3 (38.6)
DRI12544	148	60.6 (37.5)
EFC13579	432	68.3 (38.9)
CRSwNP	231	71.8 (35.6)
EFC14146	136	69.2 (36.9)
EFC14280	95	75.5 (33.5)
PN	132	64.5 (35.9)
EFC16459	65	60.2 (34.7)
EFC16460	67	68.6 (36.7)
COPD	830	55.2 (34.4)
EFC15804	418	61.8 (34.4)
EFC15805	412	48.6 (33.1)
EoE	75	73.4 (45.2)
R668-EE-1774 Part B	75	73.4 (45.2)
BP	46	71.0 (60.0)
R668-BP-1902	46	71.0 (60.0)

Participants were included if they had an observed value at the respective time point at steady-state.
Note: Concentrations below the LLOQ (0.078 mg/L) were set to 0. Trough concentrations of participants receiving dupilumab 300 mg Q2W are presented from Week 16 for Studies R668-AD-1334 and R668-AD-1416, from Week 52 for Studies R668-AD-1224, EFC13579, and EFC14280, from Week 24 for Studies R668-EE-1774 Part B, EFC14146, DRI12544, EFC16459, EFC16460, EFC15804, and EFC15805, and from Week 36 for Study R668-BP-1902.
Dupilumab was administered with a 600 mg loading dose on Day 1 in AD, Asthma, PN, and BP studies. No loading dose was used in CRSwNP, COPD, and EoE studies.
Study EFC13579 included adult and adolescent participants with asthma.
Study R668-EE-1774 Part B included adult and adolescent participants with EoE.
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; BP=bullous pemphigoid; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; CRSwNP=chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EoE=eosinophilic esophagitis; LLOQ=lower limit of quantification; n=number of participants contributing to the statistical results; PKAS=pharmacokinetic analysis set; PN=prurigo nodularis; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous; SD=standard deviation.
Source: Module 5.3.5.3 R668-SCP-BP_20[redacted]Table 1.1.01; Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Appendix 16.1.14 Table 7.2.1.01

3.1.2 吸収、分布及び排泄

BP 患者におけるデュピルマブの動態パラメータは、実測データ及び参照 Pop PK モデルを用いた Pop PK 解析（Module 2.7.2 [2.3 項]）に基づくと、AD、喘息、CRSwNP、PN、COPD 及び EoE の患者集団におけるデュピルマブの動態パラメータと同様であった。デュピルマブはよく吸収され、皮下投与時の推定バイオアベイラビリティは 66%であった。基準体重が 70 kg の典型的な患者に基づくと、BP 患者集団における典型的な V_{ss} は 5.01 L であった。

3.1.3 用量比例性

デュピルマブは、他の多くのモノクローナル抗体治療薬と同様に、標的介在性の線形及び非線形の動態を特徴とする。この非線形 PK プロファイルは通常、標的介在性経路を飽和させるのに必要な薬物濃度を下回る濃度で見られ、用量比例性を上回って曝露量が増加する（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 2.7.2）。標的介在性経路を飽和させるために必要なレベルよりも薬物濃度が高くなると、PK プロファイルは線形及び用量比例性のプロファイルとなる。用量比例性の詳細については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.2（3.1.4 項）に記載した。

3.1.4 定常状態及び蓄積

R668-BP-1902 試験で観察された機能性デュピルマブの濃度－時間プロファイルにより、デュピルマブの投与開始後 Week 16 までにデュピルマブ濃度がほぼ定常状態に達することが示唆された。予測された機能性デュピルマブの濃度－時間プロファイルを Module 2.7.2 [図 4]に示した。

3.1.5 薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因

3.1.5.1 体重

成人 BP 患者（R668-BP-1902 試験の被験者における体重の範囲：39.8～150 kg）において、体重はデュピルマブの PK に影響を及ぼす主要な共変量であり、これは他の疾患集団及び年齢層におけるこれまでの結果と一致していた。固定用量のデュピルマブ投与では、体重の増加はデュピルマブ濃度の低下と関連する。

3.1.5.2 年齢

Pop PK 解析の結果、体重を考慮した場合、最終モデルでは年齢（R668-BP-1902 試験の被験者における年齢の範囲：42～89 歳）はデュピルマブの PK に対する有意な共変量ではないことが示された（Module 5.3.3.5 [R668-PK-23108-SR-01V1]）。BP 患者において、デュピルマブの曝露量の予測値（定常状態での C_{trough} の平均値）は、各年齢層間で同程度であった（18 歳以上 65 歳未満：68.9 mg/L、65 歳以上 75 歳未満：63.6 mg/L、75 歳以上：63.1 mg/L）。

3.2 薬力学

R668-BP-1902 試験では、デュピルマブ 300 mg q2w 群（以下、デュピルマブ群）及びプラセボ群のいずれにおいても 2 型炎症バイオマーカー（血清中の TARC 及び総 IgE）のベースラインからの低下が認められたが、デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して血清中の TARC 及び総 IgE がベースラインから大きく低下した（Module 2.7.2 [3.2 項]）。SCS の使用は 2 型炎症バイオマーカーに対する抑制効果を示すことから(63)(64)、プラセボ群での反応は、基本治療としての OCS の使用及び救済治療薬の使用が多かったことによるものと考えられた。プラセボ群での TARC 及び総 IgE の反応は、OCS 漸減期間の終了に伴って、Week 16 以降で部分的な再上昇を示したが、デュピルマブ群では持続的な反応が認められた。

3.3 免疫原性

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。

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人 BP 患者における免疫原性は低かった。デュピルマブ群の 52 名中 2 名（3.8%）に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた（Module 2.7.2 [4.1 項]）。どちらの被験者も Week 64 に判定不能な反応（検体の欠測に関係なく、最終検体採取時点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）を示した。最大抗体価は 1 名が低抗体価、もう 1 名が中程度の抗体価であり、どちらの被験者も NAb 陽性反応を示した。これら 2 名におけるデュピルマブ濃度は、ADA 陰性の被験者で観察されたデュピルマブ濃度の範囲内であり、ADA はデュピルマブの PK に影響を及ぼさなかった。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合がいずれの投与群でも 5%未満であったため、R668-BP-1902 試験の SAP（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.9.1]）で事前に規定したように、免疫原性と安全性及び有効性の関連性についての更なる解析は実施しなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示した被験者の AE プロファイルを被験者レベルで検討した結果、ADA の発現と安全性に意味のある関連性は示されなかった（Module 2.7.4 [4.4.1 項]）。

3.4 濃度－反応関係

デュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与は、BP の疾患の複数の側面において顕著かつ意味のある治療上のベネフィットを示した。デュピルマブ投与による顕著な治療上のベネフィットが示された一方で、主要有効性評価項目（Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合）及び重要な副次有効性評価項目（BPDAI スコアのベースラインから Week 36 までの変化率）に関する C-R 関係では、いずれもデュピルマブの曝露量の増加は反応の改善と関連がないことが示された（Module 2.7.2 [3.3 項]）。評価したデュピルマブの濃度範囲にわたって、デュピルマブの C_{trough} と被験者が Week 36 で持続的な寛解を達成する確率に明らかな C-R 関係は示されなかった。機能性デュピルマブ濃度は、持続的な寛解を達成した被験者と達成しなかった被験者で同程度であった。デュピルマブの C_{trough} と BPDAI スコアのベースラインからの変化率の C-R 関係については、評価したデュピルマブの濃度範囲にわたってデュ

ピルマブの C_{trough} の四分位群による順位付けと BPDAI スコアのベースラインからの変化率に関連が見られなかった。デュピルマブ 300 mg q2w 投与とプラセボ投与では、BPDAI スコアに差が認められ、デュピルマブ群ではプラセボ群と比較して、Week 16（OCS 漸減期間の終了時）以降の BPDAI スコアのベースラインからの変化率の平均値が大きく低下した。

安全性に関する C-R 解析では、Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} と被験者が Week 52 までに結膜炎（7 つの PT を含むクラスター用語［以下、クラスター用語］）を発現する確率に明らかな C-R 関係は示されなかった。

3.5 臨床薬理に関する結論

成人 BP 患者に対するデュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与は、BP と同様の主に皮膚に影響を及ぼす 2 型炎症性疾患（以下、2 型炎症性皮膚疾患）（AD 及び PN）及び他の 2 型炎症性疾患（喘息、CRSwNP、EoE 及び COPD）の成人患者を対象とした臨床経験の総合的な評価に基づいて選択された。この用法・用量は、これまでに検討された 2 型炎症性疾患（AD、CRSwNP、PN など）全体にわたって有効であり、良好な忍容性が示されている。また、デュピルマブの有効濃度に迅速に到達させ、臨床反応の発現までの時間を短縮させるために、初回用量として 600 mg 投与を含めた。

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人 BP 患者におけるデュピルマブの C_{trough} の実測値は、AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び COPD を含むこれまでに検討された患者集団における同一用法・用量での実測値と同程度であった。また、これまでに開発した Pop PK モデルで予測されたデュピルマブ濃度は、成人 BP 患者の実測デュピルマブ濃度と同程度である。これまでの結果と同様に、体重はデュピルマブの曝露量の変動に最も影響を及ぼす要因である。

成人 BP 患者にデュピルマブを投与したとき、2 型炎症バイオマーカーである血清中の TARC 及び総 IgE は低下した。基本治療としての OCS の使用はデュピルマブ群及びプラセボ群の両方で血清中の TARC 及び総 IgE の低下に寄与する可能性があるが、プラセボ群では基本治療の OCS の漸減に伴って血清中の TARC 及び総 IgE の部分的な再上昇が認められた。

デュピルマブ 300 mg q2w は、プラセボと比較して、Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合及びベースラインから Week 36 までの BPDAI スコアの変化率において顕著な改善を示した。有効性に関する C-R 解析では、デュピルマブ濃度の上昇と被験者が Week 36 で持続的な寛解を達成する確率の上昇に明らかな関連性は示されなかった。同様に、BPDAI スコアのベースラインからの変化率の平均値の経時的な推移では、デュピルマブの C_{trough} の四分位群による順位付けと関連が見られなかった。安全性に関する C-R 解析では、デュピルマブ濃度と被験者が結膜炎を発現する確率に明らかな関連性は示されなかった。

デュピルマブを投与された成人 BP 患者における免疫原性は低く、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は 3.8%（2/52 名）であった。最大抗体価は 1 名が低抗体価、もう 1 名が中程度の抗体価であり、どちらの被験者も NAb 陽性反応を示した。ADA はデュピルマブの PK 及び安全性評価項目に影響を及ぼさなかった。

以上より、これらの臨床薬理データは、成人 BP 患者に対するデュピルマブの申請用法・用量（300 mg q2w［初回用量 600 mg］皮下投与）を支持するものである。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本項では、R668-BP-1902 試験の BP 患者から得られた有効性データの概要を示す。成人における BP の申請適応を支持するデュピルマブの有効性の評価は 1.8 項に記載したとおり、完了した主要有効性解析（全ての被験者が Week 36 来院を完了、又は治験を中止した時点）の結果に基づいている。R668-BP-1902 試験は、データベース固定日（20■ 年 ■月 ■日）時点で進行中であり、実施した Week 36 までの有効性評価の詳細を 4.2.4 項に記載した。本治験の主要な解析時の有効性の結果は CSR（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.1]）に記載されており、Module [2.7.3]に要約した。日本人部分集団の結果は Module 2.7.6 [2.1.2 項]に記載した。

なお、治験完了時の最終解析の結果は CSR 補遺に記載されており、被験者の内訳、人口統計学的及びその他の特性、前治療及び併用療法、並びに曝露を含む治験対象集団の背景情報については Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 4]に、Week 52 までの有効性評価項目のデータ、並びに後観察期間中（Week 52 から Week 64 まで）の疾患活動性評価及び救済治療薬の使用状況を含む有効性の結果については Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.1]に提示し、これらの内容は Module 2.7.3 に要約した。日本人部分集団の結果は Module 2.7.6 [2.2.2 項]に記載した。

全体として、BP の治療において、デュピルマブは、プラセボと比較して持続的な寛解を達成し、疾患活動性及びかゆみが軽減され、また、病勢コントロールを維持しながら顕著な救済治療薬使用のリスクの低減が認められるなど、BP の疾患の様々な側面にわたって有意かつ臨床的に意義のある有益な効果を示した。OCS の総累積投与量においても数値的なベネフィットが認められ、ステロイド節約効果を有することが示唆された。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　治験対象集団の選択

R668-BP-1902 試験の対象患者集団には、安全かつ効果的な治療法を使用できない、アンメットメディカルニーズが高い BP 患者が含まれた（1.5 項）。選択基準及び除外基準は、BP の代表的な特徴を有する患者集団が組み入れられるように設計された。本治験の対象となる適格な被験者は、ベースラインでの BPDAI スコアが 24 以上、かつ最大のかゆみ強度を示す最大のそう痒 NRS スコアが 4 以上と定義される、中等症から重症の成人 BP 患者であった。全ての被験者は、スクリーニング来院時に BP の臨床的特徴（蕁麻疹様、湿疹性若しくは紅斑、水疱又はそう痒など）の記録を有すること、並びにベースライン来院時までに組織病理学、免疫病理学及び血清学的検査に基づき BP と確定診断されていることが必要とされた。本治験は世界中で実施され、米国、欧州及びアジア（日本を含む）の患者が対象となった。被験者は、ベースラインでの BP の疾患重症度（中等症［BPDAI スコアが 24 以上

60 未満］、重症［BPDAI スコアが 60 以上］）、地域（北米、欧州、日本）及びステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴（あり、なし）で層別した上でランダム化した。治験対象集団の約 10%は日本から組み入れる計画であった。日本の実施医療機関で組み入れられた被験者は、ベースラインの疾患重症度及びステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴で層別しなかった。

除外基準は、本治験に参加することで安全が脅かされる可能性のある、又は試験結果を不明確にする可能性のある被験者の組入れを防ぐために適用された。

選択基準及び除外基準の一覧は治験実施計画書に記載した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 3 [Section 7.2]）。

4.2.2 治験薬の用法・用量

R668-BP-1902 試験の設計時に、デュピルマブの用法・用量として、Day 1 で初回用量 600 mg を投与後、300 mg q2w を皮下投与が選択された。これは、他の 2 型炎症性皮膚疾患の適応症（AD 及び PN）において、この用法・用量が有効かつ良好な安全性プロファイルを示すことに基づいた。また、デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）を皮下投与した BP 患者の症例報告においても、BP におけるデュピルマブの有効性に関する予備的な臨床的エビデンスが得られた(62)。選択された用法・用量は、被験者の大多数において標的を飽和させる血清中濃度に到達することが予想され、それによって治療が困難な BP 患者集団において、最大のベネフィットが得られ、最適なベネフィット・リスク比が達成されることが期待された。

AD では、有効な薬物濃度により迅速に到達するために初回用量を投与したことによって、AD の特徴であるそう痒の改善によって示される迅速な PD 反応が得られた。BP でもそう痒は中心的な症状であることから、有効な薬物濃度により迅速に到達するために、R668-BP-1902 試験で初回用量が選択された。

基本治療

OCS は現在、BP に対する治療の中心となっている（1.4 項）。投与群に関係なく、全ての被験者は、Day 1／ベースラインで OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）の標準用量による基本治療を開始し、Week 16 までに OCS 非使用まで漸減することを目標とした。具体的には、中等症の BP（BPDAI スコアが 24 以上 60 未満）の被験者には、初回用量として prednisone（又はプレドニゾロン）0.5 mg/kg/日を投与し、重症の BP（BPDAI スコアが 60 以上）の被験者には、初回用量として prednisone（又はプレドニゾロン）0.75 mg/kg/日を投与した。

病勢コントロール（新たな病変が認められず、既存の病変が治癒し始めることと定義）は、上記の OCS 初回用量を開始して、ランダム化後 2 週間までに達成されると予想されたが、一部の患者では更に長い時間を要する可能性があった。病勢コントロールは、通常、4 週間以内に達成される(8)(65)。ベースライン来院前 7 日以内の SCS の使用は禁止された。

OCS の漸減は、病勢コントロールを達成し、その状態を 2 週間維持した後に開始されることとした。したがって、初回の病勢コントロールがいつ達成されたかによって、OCS の漸減は Week 4 又は Week 6

に開始することができた（例えば、初回の病勢コントロールが Week 4 に達成された場合、OCS の漸減は Week 6 に開始される必要がある）。本治験で採用された治験実施計画書で規定した OCS 漸減法は、被験者が Week 16 までに OCS 非使用となることを目標として、BP に特有なスケジュールが用いられた。

Prednisone（又はプレドニゾロン）の漸減に関する詳細は、CSR（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 3.4.1.1]）に記載し、Module 2.7.3 [1.2 項]に要約した。

救済治療

BP の臨床経過が慢性かつ再燃性であるため、治験期間中に耐えられないほどつらい BP の症状を全体的にコントロールするためには救済治療の必要性が重要となる可能性がある。多くの BP 患者では、OCS 漸減時に BP の再燃が認められる(10)。

OCS 漸減期間（Week 16 まで）の終了後、寛解期間が設けられ、Week 52 まで BP の再燃の状態を観察した（Week 36 までの持続的な寛解が主要評価項目として評価された）。OCS 漸減期間中に、病勢コントロールが得られなくなった（新たな病変［水疱、蕁麻疹様紅斑など］が認められ、既存の病変が治癒しない）場合、病勢コントロールが得られた用量まで OCS の増量が可能であった。漸減期間中、被験者は OCS を 1 回増量することができ、その後の OCS の増量は救済治療とみなされた。被験者が 2 回目の OCS 漸減方法を完了できなかった場合、又は OCS を完全に漸減し OCS 非使用となった後に BP が再燃した場合は、治験担当医師の判断により、外用ステロイド薬、OCS、非ステロイド性免疫抑制薬、又は免疫調節作用のある生物学的製剤による救済治療が検討された。被験者は外用ステロイド薬又は OCS による救済治療を受けた場合、治験薬投与を継続することが許容された。

R668-BP-1902 試験では、very potent（Group IV）の外用ステロイド薬の使用（治験期間全体を通して）、BP に対して使用された全身性非ステロイド性の免疫抑制薬又は免疫調節作用のある生物学的製剤（治験期間全体を通して）、OCS 漸減期間中での OCS の 2 回目の増量、OCS の漸減完了後（OCS 非使用となった後）の OCS の再開、及び Week 16 以降の OCS の使用は救済治療とみなされた。本治験での救済治療の定義と、救済治療薬として具体的に定義されている薬剤は、CSR（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 3.4.1.2]）に記載し、Module 2.7.3 [1.2 項]に要約した。

4.2.3　対照薬の選択

R668-BP-1902 試験は、デュピルマブの有効性及び安全性を最も確実に評価するため、プラセボ対照試験として設計された。中等症から重症の BP 患者が R668-BP-1902 試験に組み入れられることとなっていたため、治験実施計画書で規定した OCS 漸減法を用いて病勢をコントロールするために、Day 1 ／ベースラインで OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）の標準用量による基本治療を受けるプラセボ群を含めることが適切であると考えられた。さらに、Module 2.7.3 1.2 項に記載したとおり、治験期間全体を通して、全ての被験者に対して救済治療が許容された。

4.2.4 有効性評価及び評価項目の選択

BP の治療目標は、BP の臨床症状をコントロールすること、すなわち、水疱又は蕁麻疹様紅斑の形成及び皮膚の炎症を軽減し、自覚症状、特に難治性のそう痒を改善しながら、再燃のリスクを低減することである。OCS の使用は病勢コントロールに効果的であるが、OCS には重大な副作用のリスクがあり、また、減量や使用中止に伴う BP の高い再燃率がある。

R668-BP-1902 試験の有効性パラメータは、客観的な徴候及び主観的な症状の両方を考慮して BP の疾患活動性を包括的に評価し、患者の疾病負荷及び QoL に影響を与える BP の重要な側面、並びに救済治療薬の使用に対するデュピルマブの効果を反映するように選択した。主要評価項目である Week 36 の持続的な寛解に関する複合評価項目は、Week 16 までに完全寛解（つまり、完全な疾患の消失）かつ OCS 非使用を達成し、OCS 非使用下で疾患の再燃がなく、36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療薬の使用がないことについて、投与のベネフィットを評価するように設計された。OCS には副作用があり、高齢者集団での使用は予後不良につながるため、OCS の使用の回避又は減量は BP の治療目標の重要な部分である。このため、OCS の使用期間及び OCS の累積投与量は、主要評価項目の不可欠な部分かつ重要な副次評価項目であった。

治験担当医師は、治験期間中の被験者の全ての来院で、病勢コントロール（新たな病変が認められず、既存の病変が治癒し始めることと定義される）、完全寛解、再燃の状態、及び救済治療の必要性を評価した。さらに、電話での診察中に BP の悪化が報告された場合、規定外来院を実施し BP の再燃の状態を評価した。

持続的な寛解を達成するためには、被験者は以下の 3 つの項目を全て満たす必要があった。

- Week 16 までに、完全寛解かつ OCS 非使用が達成される（完全寛解は、新たな病変が認められることなく、既存の病変の上皮化が認められることと定義される。）
- OCS の漸減を完了した時点から Week 36 まで疾患の再燃がない（再燃は、1 か月に 3 か所以上の新たな病変［水疱、湿疹性病変又は蕁麻疹様紅斑］又は 1 週間以内に治癒しない 1 か所以上の大きな［直径 10 cm を超える］湿疹性病変若しくは蕁麻疹様紅斑が出現することと定義される。）
- 36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療の必要がない（Module 2.7.3 [1.2 項]に記載）

階層的検定手順に含まれた重要な副次評価項目の一覧を表 3 に示した。

これらの評価項目では、病勢コントロール、自覚症状の改善、及びステロイド薬や救済治療薬の必要性の低下を評価した。さらに、患者の QoL の向上には、手に負えないかゆみ、皮膚疼痛及び睡眠障害など、BP に関連する症状及び影響を軽減することも含まれる。その他の副次評価項目及び探索的評価項目には、BSA に占める BP 病変の割合、ABQOL、皮膚疼痛 NRS、睡眠の質 NRS、PGADS、PGAT、EQ-5D-3L 及び BPDAI そう痒の評価が含まれた。

BPDAI スコアは、治験担当医師によって記入される、BP 患者での使用に対して検証済みのツールである(66)。ABQOL は QoL への影響を評価するための PRO の一種であり、当初は AIBD の組織学的な診断を受けた成人を対象に開発された。BP の症状及び影響を評価するために、当初は AD や線維筋

痛などの他の疾患で開発され、検証された 3 つの PRO 尺度（最大のそう痒 NRS、皮膚疼痛 NRS、睡眠の質 NRS）が、BP 患者での使用に対して適用され、検証された。BPDAI スコア、最大のそう痒 NRS、ABQOL、皮膚疼痛 NRS 及び睡眠の質 NRS が、BP 患者集団及び特に R668-BP-1902 試験に組み入れられた患者集団で使用される状況においてデュピルマブの有効性の主張を支持するために適していることを示す根拠を、COA Dossier（Module 5.3.5.4 [COA Dossier]）に要約した。

主要評価項目並びに重要な副次評価項目は Week 36 で、その他の副次評価項目は Week 16 及び Week 36 でそれぞれ評価された。R668-BP-1902 試験での評価方法の概要は Module 2.7.3 [1.3 項]に記載した。また、有効性及びバイオマーカーの評価項目の概要は Module 2.7.3 [表 1]に記載した。

4.2.5 統計手法

計画された解析、比較、統計学的検定及び被験者数の決定については、SAP の改訂履歴を含む、最終版の SAP（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Appendix 16.1.9.1]）に記載した。解析対象集団については、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Section 3]に記載した。R668-BP-1902 試験は盲検試験として計画され、Week 36 の主要有効性解析の時点で進行中であったため、コミュニケーションプランで解析を実施する非盲検チーム（統計家を含む）及び全ての解析関連業務を特定した。

解析方法

全ての有効性変数の解析は FAS で実施された。FAS は、ランダム化された全ての被験者を含む有効性に関する主たる解析対象集団で、ランダム化時に割り当てられた投与群に基づいて解析される。

主要な解析は、全ての被験者が Week 36 までの治験薬投与期間を完了、又は Week 36 より前に治験を中止した時点で実施された。主要な解析は、Week 16 及び Week 36 の主要、副次、探索的な有効性評価項目の最終解析とみなされた。

Week 36 に持続的な寛解を達成した被験者の割合に関する主要な解析では、Barnard の正確検定を用いて p 値を示し、Miettinen-Nurminen の両側 95% CI（文献(67)に記載された方法に基づく）を用いてリスク差を示した。BP が主に高齢者集団に影響を及ぼすまれな疾患であり、当初の統計学的仮定に影響を与える早期中止が本治験において予想よりも多く観察されたため、治験実施計画書改訂第 3 版で、有意水準を $\alpha = 0.01$ から $\alpha = 0.05$ に変更した。SAP は治験実施計画書改訂第 3 版の固定後に最終化され、この両側有意水準 0.05 は最終版の SAP に記載された。

Week 16 及び Week 36 での二値応答を測定する副次有効性評価項目は、主要評価項目と同様の方法で解析された。Week 16 及び Week 36 での連続量の副次評価項目は、投与群、ベースラインでの BP の疾患重症度（中等症、重症）、地域（北米、欧州、アジア）、ステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴（あり、なし）及びベースラインでの測定値（該当する場合）を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

主要評価項目における中間事象の取扱い及び欠測データの代入並びに感度分析

主要有効性評価項目の主要な解析における中間事象の取扱い及び欠測データの代入に対して以下の方法を用いた。

- 救済治療薬の使用後は当該被験者を non-responder とみなした。
- 有効性の欠如、治験薬との因果関係が否定できない AE 又は死亡による Week 36 より前の治験中止により、Week 36 での持続的な寛解の評価が欠測となった被験者を non-responder とみなした。
- その他の理由により Week 36 での持続的な寛解の評価が欠測となった被験者は、多重代入法を用いてデータを補完した。

中間事象の取扱い又は欠測データの代入に対して異なる方法を用いた主要評価項目の感度分析には、以下が含まれた。

- 各投与群の欠測データのある被験者間で responder の数を変化させた tipping point 解析
- 被験者の Week 36 のデータが欠測していた場合（理由を問わない）、当該被験者を non-responder とみなした解析
- 被験者が Week 36 より前に治験薬投与を中止した場合（治験薬投与中止の理由を問わない）、当該被験者を non-responder とみなした解析

さらに、主要評価項目を構成する各項目は、主要評価項目の主要な解析と同様の手法及びデータの取扱い方法を用いて解析された。感度分析及び追加解析は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Section 7.2.1.1]に詳細を記載した。

多重性の調整

デュピルマブ群とプラセボ群を比較する主要評価項目及び特定の副次評価項目の検定に対し、全体の第一種の過誤確率を 0.05 で制御するため、階層的検定手順を用いた。各仮説は、先行する仮説が両側有意水準 0.05 で有意であった場合にのみ、正式に検定された。評価項目に対して事前に規定した階層的検定は表 3 に示した。

表 3 - Hierarchical Testing Order

	Endpoints	Testing Order
Primary Endpoint	Proportion of participants achieving sustained remission at week 36	1
Key Secondary Endpoints	Percent change in BPDAI activity score from baseline to week 36	2
	Time to first use of rescue medication (up to week 36)	3
	Proportion of participants with improvement (reduction) of weekly average of daily peak pruritus NRS ≥4 from baseline to week 36	4

	Percent change in weekly average of daily peak pruritus NRS from baseline to week 36	5
	Total cumulative dose of OCS from baseline to week 36	6
Other Secondary Endpoints	Duration of complete remission while not requiring OCS (up to week 36)	7
	Proportion of participants who achieve a reduction in BPDAI activity score of at least 90% from baseline to week 36	8
	Change from baseline to week 36 in percent BSA of BP involvement	9
	Change in BP180 autoantibody (IgG) titers from baseline to week 36	10
	Change in ABQOL from baseline to week 36	11

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 Table 6

部分集団解析

主要な解析と同様な手法を用いて、主要評価項目について、年齢、性別、民族、人種、人種区分、ベースラインでの体重区分及び地域に基づく部分集団解析が実施された。

補足的な解析及び事後解析

最終版 SAP 及び Week 36 のデータベース固定後、海外規制当局から要請された補足的な解析が事後的に実施された。詳細は Module 2.7.3 [1.4.4 項]に記載した。

4.2.6 新型コロナウイルス感染症が治験実施に与える影響

R668-BP-1902 試験の最初の被験者の初回来院日は、世界的な COVID-19 パンデミックの最中の 2020 年 10 月 28 日であった。患者の治験薬へのアクセス、来院及び各種評価の実施、有効性を裏付けるデータの提供、又は安全性モニタリングの実施を含め、COVID-19 パンデミックが本治験の実施に与えた影響は最小限であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 3.1.2.1]）。

4.3 治験対象集団

本項では、プラセボ対照のピボタル試験である R668-BP-1902 試験の治験対象集団の概要を示す。本治験では中等症から重症の成人 BP 患者を組み入れた。

4.3.1 被験者の内訳

合計 106 名がデュピルマブ群又はプラセボ群の 2 つの投与群のうちいずれかに 1 : 1 の比でランダム化された（デュピルマブ群：53 名、プラセボ群：53 名）（Module 2.7.3 [3.1.3 項]）。

ランダム化された全 106 名の被験者に治験薬が投与された。主要な解析のためのデータカットオフ日時点で、ランダム化された全ての被験者は Week 36 までの来院を完了、又は Week 36 より前に治験を中止していた（ただし、後述した治験薬投与中止後の早期中止来院がデータカットオフ日より後に

実施されたプラセボ群の1名を除く）。さらに、Week 52までの来院を完了した被験者は61.3%（65/106名、デュピルマブ群：35名、プラセボ群：30名）、Week 52より前に治験を中止した被験者は20.8%（22/106名、デュピルマブ群：7名、プラセボ群：15名）であり、治験薬投与期間終了後の12週間の後観察期間を含む、治験を完了した被験者は50.0%（53/106名、デュピルマブ群：33名、プラセボ群：20名）であった。プラセボ群の1名は、Week 36より前に治験薬投与を中止し、早期中止来院まで治験を継続した。当該被験者は早期中止来院をデータカットオフ日以降（ただし、データベース固定日より前）で実施したため、データカットオフ日時点で治験を継続中と集計された。

被験者の82.1%（87/106名）がWeek 36までの来院を完了し、17.0%（18/106名）がWeek 36より前に治験を中止した。Week 36までに治験を中止した被験者の割合は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった（デュピルマブ群：13.2%［7/53名］、プラセボ群：20.8%［11/53名］）。この差は、プラセボ群で有効性の欠如によって治験を中止した被験者数が多かったことが一因であった（デュピルマブ群：1名、プラセボ群：4名）。

4.3.2 人口統計学及びベースライン特性

R668-BP-1902試験では、既存の併存疾患を有する割合が高い、高齢のBP患者集団が主に組み入れられた。被験者の大多数は過去にステロイド薬によるBP治療を受けていた。

年齢、人種、民族、地域及び体重を含む被験者の人口統計学的特性は、両投与群間でおおむね均衡しており、BP患者集団に関する公表文献とおおむね一致していた(68)(69)(70)。プラセボ群ではデュピルマブ群より男性の割合が高かった（デュピルマブ群：39.6%［21/53名］、プラセボ群：54.7%［29/53名］）。全体として、被験者の多くは白人（67.9%［72/106名］）、非ヒスパニック又は非ラテン系（80.2%［85/106名］）であった。アジア人は15.1%（16/106名）であった。組み入れられた治験対象集団の平均年齢（SD）は71.3（9.72）歳で、65歳以上が77.4%、75歳以上が41.5%であった（Module 2.7.3 [表 5]）。

BPDAIスコア、ステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴、BPの罹病期間、最大のそう痒NRSスコア、及びびらん／水疱の数を含むベースラインでの疾患特性は、両投与群間でおおむね均衡していた（Module 2.7.3 [表 6]）。被験者は、本治験の選択基準に従って中等症から重症のBPを有しており、高い疾病負荷を有していた。BP発症時の平均年齢（SD）は71.0（9.79）歳、ベースラインでの罹病期間の平均年数（SD）は0.95（1.591）年であり、被験者の65.1%では新規発症疾患であった。

本治験の適格性要件として、被験者はスクリーニング及びベースライン来院時にBPDAIスコアが24以上であることが必要とされた。BPDAIスコア（総スコア）は0～360の範囲であり、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。全体として、ベースラインのBPDAIスコアの平均値（SD）は60.5（29.99）であった。組み入れられた被験者のうち34.0%（36/106名）が、重症のBP（ベースラインでのBPDAIスコアが60以上）を有していた。

ベースラインで、皮膚の水疱／びらんは全ての被験者（106/106名）に認められ、皮膚の膨疹／紅斑は被験者の95.3%（101/106名）、粘膜の水疱／びらんは27.4%（29/106名）に認められた。これは、粘膜病変が認められるBP患者は僅か10%～30%であるという報告と一致している(1)(2)。

IWRS のデータに基づくと、ステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴を有する被験者は 58.5%（62/106 名）であった。

ベースラインでの BSA に占める BP 病変の割合の平均値（SD）は 30.8%（20.37%）であり、被験者の 58.5%（62/106 名）がベースラインで 50 個超のびらん／水疱を有していた。

本治験の適格性要件として、被験者はランダム化前 7 日間におけるそう痒 NRS スコアの日内最大値の平均に基づき、ベースラインにおける最大のそう痒 NRS スコアが 4 以上であることが必要とされた。ベースラインでの最大のそう痒 NRS スコアの平均値（SD）は 7.5（1.59）で、重度の症状を示していた（最大のそう痒 NRS スコアの範囲は 0～10 であり、スコアが高いほどそう痒が重度であることを示す）。また、ベースラインでの ABQOL スコアの平均値（SD）は 22.3（9.45）で、BP が QoL に悪影響を及ぼしていることが報告された（ABQOL スコアの範囲は 0～51 であり、スコアが高いほど QoL が不良であることを示す）。

4.4 水疱性類天疱瘡におけるデュピルマブの有効性

Week 36 の主要有効性解析では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群でより多くの被験者が、OCS 非使用下での持続的な寛解、BP の疾患活動性及びかゆみの改善、並びに救済治療薬使用のリスクの低減を達成するなど、BP の疾患の複数の側面においてデュピルマブの優越性が示された。

本治験は主要評価項目を達成し、プラセボと比較して、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された被験者において、救済治療を必要とせずに OCS 非使用下で Week 36 における持続的な寛解を達成した割合が約 5 倍高いことが示された。中等症から重症の成人 BP 患者におけるデュピルマブ 300 mg q2w の優越性は、BP の複数の重要な側面にわたって認められ、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善で示された。

注目すべきは、全ての被験者は割り当てられた投与群に関係なく、迅速に病勢をコントロールするために Day 1 から OCS の標準用量による基本治療を開始し、病勢コントロールが維持される限り、Week 16 までに OCS 非使用への漸減を目標としていたことである。治験期間中、被験者は BP の悪化・再燃に対して救済治療を受けることができた。したがって、ベースラインから Week 36 までの有効性の結果を解釈する際には、割り当てられた投与群に関係なく、全ての被験者で迅速な病勢コントロールの達成が予測されていたことに留意することが重要である。

階層的に順位付けて検定した 11 の評価項目のうち、Week 36 の BPDAI スコアの改善、Week 36 までの救済治療薬の初回使用までの時間、及びそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の改善を含む、疾患のアウトカムの様々な側面を評価する 5 つの有効性評価項目では、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が示された。事前に規定した階層的検定手順は、11 の順位付けされた評価項目のうち、6 番目の評価項目（ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量）で終了した。当該評価項目（6 番目）の後、階層的検定手順の残りの評価項目（OCS 非使用下での完全寛解の期間［Week 36 まで］、ベースラインから Week 36 までに BPDAI スコアが少なくとも 90%低下した被験者の割合、ベースラインから Week 36 までの BSA に占める BP 病変の割合の変化量、ベースラインから Week 36

までの BP180 に対する自己抗体（IgG）価の変化量、ベースラインから Week 36 までの ABQOL の変化量）の p 値は、名目上の値とみなされた（表 4）。

表 4 - Primary and Secondary Efficacy Endpoint Results for the Prespecified Statistical Hierarchy (FAS)

Endpoint at Week 36 (Presented in Hierarchical Testing Order)	**Dupilumab (N=53)**	**Placebo (N=53)**	**Treatment Difference (95% CI) P-value**
Primary Endpoint			
1. Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 [1]	18.2% [2]	4.0% [2]	14.2% (1.97%, 27.74%) [3] **p = 0.0250** [4]
Key Secondary Endpoints			
2. Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 36, LS Mean % Change (SE) [5]	-76.7 (6.89) [6]	-50.5 (7.04) [6]	-26.2 (-42.83, -9.50) [6] **p = 0.0021** [6]
3. Time to First Use of Rescue Medication (Days) up to Week 36, Restricted Mean Event Time (SE), HR [7]	168.9 (10.96) [8]	126.8 (8.17) [8]	0.48 (0.300, 0.770) [9] **p = 0.0023** [9]
4. Proportion of Participants with Improvement (Reduction) of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 36	39.8% [10]	10.5% [10]	29.3% (12.79%, 45.04%) [3] **p = 0.0006** [4]
5. Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 36, LS Mean % Change (SE) [5]	-51.8 (6.66) [6]	-26.7 (6.59) [6]	-25.2 (-41.47, -8.85) [6] **p = 0.0025** [6]
6. Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 36, LS Mean (SE) [11]	4184.93 (454.733) [6]	5121.15 (473.034) [6]	-936.21 (-2085.387, 212.961) [6] **p = 0.1092** [6]
Other Secondary Endpoints in the Statistical Testing Hierarchy			
7. Duration of Complete Remission (Days) While Not Requiring OCS up to Week 36, LS Mean (SE) [12]	38.7 (7.88) [13]	12.9 (8.08) [13]	25.7 (5.85, 45.63) [13] p = 0.0112 [13]
8. Proportion of Participants who Achieved a Reduction in BPDAI Activity Score of at Least 90% from Baseline to Week 36	38.6% [10]	9.8% [10]	28.8% (12.79%, 44.06%) [3] p = 0.0006 [4]
9. Change from Baseline to Week 36 in Percent BSA of BP Involvement, LS Mean Change (SE) [5]	-24.07 (2.411) [6]	-17.51 (2.544) [6]	-6.57 (-12.659, -0.478) [6] p = 0.0345 [6]
10. Change in BP180 Autoantibody IgG Titers from Baseline to Week 36, LS Mean Change (SE) [5]	-162.80 (26.497) [6]	-155.26 (26.745) [6]	-7.54 (-67.140, 52.059) [6] p = 0.8042 [6]
11. Change in ABQOL from Baseline to Week 36, LS Mean Change (SE) [14]	-7.09 (1.458) [6]	-3.41 (1.492) [6]	-3.68 (-7.320, -0.039) [6] p = 0.0476 [6]

Note: The hierarchical testing procedure broke at position 6 for the secondary endpoint assessing the total cumulative dose of OCS from baseline to week 36. P-values that are multiplicity-controlled are **bolded**. P-values after the hierarchy break are nominal values (unbolded).

[1] Participants were considered responders (ie, achieved sustained remission at week 36) if they met the following 3 criteria: (i) achievement of complete remission and off OCS no later than week 16 after randomization; (ii) absence of disease relapse from the time the participant completed the OCS taper to week 36; and (iii) absence of need for rescue therapy during the 36-week double-blind treatment period. Participants were considered non-responders if they met either of the following 2 criteria: (i) required doses greater than 0.75 mg/kg/day of prednisone (or prednisolone) and did not achieve control of disease activity by week 4; (ii) experienced a loss of control of disease activity (new lesions form and old lesions cease to heal) during the OCS taper period.

[2] Estimated proportion (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 caused by discontinuation from the study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 due to other reasons were imputed using multiple imputation).

[3] CI for the difference between dupilumab and placebo is based on the Miettinen and Nurminen method.

[4] P-value is based on Barnard's exact test.

[5] Values after first rescue treatment were set to missing and were imputed with the worst value from the closest visit on or prior to rescue medication use and afterwards up to and including week 36. Missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were imputed by the WOCF method. Missing values due to other reasons were imputed by multiple imputation.

[6] LS means, mean changes, differences, corresponding SEs and CIs, and p-values are based on an ANCOVA model with treatment group, baseline disease severity (moderate versus severe BP), region (North America versus Europe versus Asia), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

[7] Participants were considered to have used recue treatment at the time of discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants were censored at the time of discontinuation from the study due to other reasons.

[8] Restricted mean event time and corresponding SE are based on the Kaplan-Meier method. The restricted mean event time was calculated up to study day 253 (ie, week 36).

[9] Hazard ratio, CI, and p-value are based on a Cox proportional hazards model including treatment group, baseline disease severity (moderate versus severe BP), region (North America versus Europe versus Asia), and prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No) as covariates.

[10] Estimated proportion (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing values caused by discontinuation from the study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Missing values due to other reasons were imputed using multiple imputation).

[11] Days after non-OCS systemic rescue treatment use were imputed by the WOCF method (ie, the highest daily OCS dose prior to any non-OCS systemic rescue treatment use). Missing data after study discontinuation were imputed with the average daily OCS dose among week 36 completers in each treatment group.

[12] Participants were considered as not achieving complete remission after rescue treatment use. Participants with missing assessment of complete remission caused by discontinuation from the study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered as not achieving complete remission. Participants with missing assessment of complete remission due to other reasons were imputed using multiple imputation.

[13] LS means and differences, corresponding SEs and CIs, and p-values are based on an ANCOVA model with treatment group, baseline disease severity (moderate versus severe BP), region (North America versus Europe versus Asia), and prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No) included in the model as covariates.

[14] Values after first rescue treatment were set to missing and were imputed with the worst value from the closest visit on or prior to rescue medication use and afterwards up to and including week 36. Missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were imputed by the WOCF method. Missing values due to other reasons were imputed by multiple imputation. Note: For ABQOL questionnaires with one or more missing items, the ABQOL scores were set to missing and were subsequently imputed according to the aforementioned data handling approaches.

Abbreviations: ABQOL=autoimmune bullous disease quality of life; AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; BPDAI=Bullous Pemphigoid Disease Area Index; BSA=body surface area; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HR=hazard ratio; IgG=immunoglobulin G; LS=least squares; NRS=numerical rating scale; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 2.7.3 Table 14

4.4.1 水疱性類天疱瘡の持続的な臨床的寛解の達成

主要評価項目（Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合）は厳格な複合評価項目であり、被験者は Week 36 で持続的な寛解を達成するために、以下の 3 つの項目を全て満たす必要があった。

- ランダム化後 Week 16 までに、完全寛解かつ OCS 非使用が達成される（完全寛解は、新たな病変が認められることなく、既存の病変の上皮化が認められることと定義される。）
- OCS の漸減を完了した時点から Week 36 まで疾患の再燃がない（再燃は、1 か月に 3 か所以上の新たな病変［水疱、湿疹性病変又は蕁麻疹様紅斑］又は 1 週間以内に治癒しない 1 か所以上の大きな［直径 10 cm を超える］湿疹性病変若しくは蕁麻疹様紅斑が出現することと定義される。）
- 36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療の必要がない（Module 2.7.3 [1.2 項]に記載）

本治験は主要評価項目を達成し、プラセボと比較して、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された被験者において、OCS 非使用下で Week 36 における持続的な寛解を達成した割合が約 5 倍高いことが示された。Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で統計学的に有意に高かった（デュピルマブ群：18.2%、プラセボ群：4.0%、p = 0.0250）（表 5）。感度分析の結果は中間事象の取扱い又は欠測データの代入に対して用いた方法を問わず、主要な解析の結果と一致しており、主要評価項目の結果の頑健性が確認された（表 5）。

OCS 非使用下で Week 36 における持続的な寛解を達成するために、被験者は主要評価項目を構成する 3 つの項目全てを満たす必要があった（表 6）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では、OCS 漸減完了後から Week 36 まで疾患の再燃を認めなかった被験者の割合が高く（デュピルマブ群：48.6%、プラセボ群：15.9%、名目上の p = 0.0161）、36 週間の二重盲検治験薬投与期間全体を通して救済治療薬を使用しなかった被験者の割合も高かった（デュピルマブ群：40.1%、プラセボ群：11.8%、名目上の p = 0.0009）。さらに、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では、Week 16（治験実施計画書で規定した OCS 漸減期間）までに完全寛解（完全な疾患の消失）かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合が高いという傾向が見られた（デュピルマブ群：34.6%、プラセボ群：26.6%）。

海外規制当局により要請された、救済治療薬の使用後又は何らかの理由により評価が欠測した被験者を non-responder とみなす補足的な解析を、主要評価項目を構成する各項目について事後的に実施した。その結果、これらの解析では、上述した各項目に関する主要な解析と同様の結果が得られた（Module 2.7.3 [表 20]）。

OCS 非使用下での完全寛解の期間（Week 36 まで）は、副次評価項目であった（事前に規定した階層的検定手順が当該評価項目の前で終了したため、p 値は名目上の値とみなされた）。Week 36 までに OCS 非使用下で完全寛解（新たな病変が認められることなく、既存の病変の上皮化が認められること）を維持した日数は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に長かった（最小二乗平均：デュピルマブ群 38.7 日、プラセボ群 12.9 日、名目上の p = 0.0112）（Module 2.7.3 [表 30]）。被験者の圧倒的大多数は OCS の投与開始後に病勢コントロールを達成したが、デュピルマブ群でより多くの被験者が完

全寛解を達成し、病勢コントロールを達成後に再燃を認めなかったことは、BP の疾患活動性の改善におけるデュピルマブのベネフィットを更に示している。

デュピルマブ群の被験者では、36 週間の二重盲検治験薬投与期間を通して救済治療薬使用のリスクが全体的に低かったことに加えて、プラセボ群と比較して OCS の再開を伴わない OCS の使用中止の可能性も高かったため（4.4.3 項）、主要評価項目の構成要素の関連性が更に支持された。

表 5 - Summary of Sensitivity Analyses of Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 (FAS)

Analysis Approach	Treatment	Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 (%)	Treatment Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]
Primary Analysis				
Participants were considered as non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 caused by discontinuation from study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered as non-responders. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 due to other reasons were imputed using multiple imputation.	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) Placebo (N=53)	18.2 [1] 4.0 [1]	14.2 (1.97, 27.74)	0.0250**
Sensitivity Analyses				
Participants were considered as non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 due to any reason were considered non-responders.	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) Placebo (N=53)	17.0 3.8	13.2 (1.78, 26.11)	0.0268^^
Participants were considered as non-responders after rescue treatment use or discontinuation of study treatment. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 were imputed using multiple imputation.	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) Placebo (N=53)	17.2 [1] 4.1 [1]	13.1 (1.38, 26.18)	0.0317^^

Intercurrent Event and Missing Data Handling: The analysis method and data handling was the same as the primary analysis unless otherwise specified.

**= multiplicity-controlled p-value.

^^= Statistical testing performed outside hierarchy; therefore the p-value is considered nominal.

Participants were considered responders if they met the following 3 criteria: (1) achievement of complete remission and off OCS no later than week 16 after randomization; (2) absence of disease relapse from the time the participant completed the OCS taper to week 36; (3) absence of need for rescue therapy during the 36-week double-blind treatment period. Participants were considered non-responders if they met either of the following 2 criteria: (1) required doses greater than 0.75 mg/kg/day of prednisone (or prednisolone) and did not achieve control of disease activity by week 4; (2) experienced a loss of control of disease activity during the OCS taper period.

[1] Estimated proportion with imputation.
[2] CI for the difference between dupilumab and placebo is based on the Miettinen and Nurminen method.
[3] P-value is based on Barnard's exact test.
Abbreviations: AE=adverse event; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 2.7.3 Table 18

表 6 - Summary of Analyses of Each Component of the Primary Endpoint (FAS)

Endpoint Component(s)	**Treatment**	**Proportion of Responders (%)**	**Treatment Difference (%) (95% CI) [3]**	**P-value [4]**
Primary Analysis				
Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	18.2 [2]	14.2 (1.97, 27.74)	0.0250**
	Placebo (N=53)	4.0 [2]		
Analyses of Each Component of the Primary Endpoint				
Participants with Absence of Disease Relapse from Completion of OCS Taper to Week 36 [5]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=31)	48.6 [6]	32.7 (5.34, 54.54)	0.0161^^
	Placebo (N=20)	15.9 [6]		
Participants with Absence of Rescue Treatment During the 36-week Treatment Period	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	40.1 [6]	28.2 (11.66, 43.90)	0.0009^^
	Placebo (N=53)	11.8 [6]		
Participants Achieving Complete Remission and Off OCS No Later than Week 16 After Randomization	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	34.6 [7]	8.0 (-9.75, 25.35)	0.5283^^
	Placebo (N=53)	26.6 [7]		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Analysis of each component of the primary endpoint was performed using the same strategy and data handling method as the primary analysis.

**=multiplicity-controlled p-value.

^^= Statistical testing performed outside hierarchy; therefore, the p-value is considered nominal.

[1] Participants were considered responders if they met the following 3 criteria: (1) achievement of complete remission and off OCS no later than week 16 after randomization; (2) absence of disease relapse from the time the participant completed the OCS taper to week 36; (3) absence of need for rescue therapy during the 36-week double-blind treatment period. Participants were considered non-responders if they met either of the following 2 criteria: (1) required doses greater than 0.75 mg/kg/day of prednisone (or prednisolone) and did not achieve control of disease activity by week 4; (2) experienced a loss of control of disease activity during the OCS taper period.
[2] Estimated proportion with imputation (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 caused by discontinuation from the study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36 due to other reasons were imputed using multiple imputation).
[3] CI for the difference between dupilumab and placebo is based on the Miettinen and Nurminen method.
[4] P-value is based on Barnard's exact test.
[5] Full Analysis Set - Participants Who Completed the OCS Taper by Week 16.
[6] Estimated proportion with imputation (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessments caused by discontinuation from the study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessments before week 36 due to other reasons were imputed using multiple imputation).
[7] Estimated proportion with imputation (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of complete remission caused by discontinuation from the study before week 16 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessment of complete remission before week 16 due to other reasons were imputed using multiple imputation).
Abbreviations: AE=adverse event; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 2.7.3 Table 19

4.4.2　水疱性類天疱瘡の臨床的な徴候及び症状の改善

BP 治療の主な目的は、皮膚の発疹を抑制し、症状（特に激しいそう痒）を緩和し、OCS 又はその他の免疫抑制薬の使用を最小限に抑えることである。デュピルマブの投与により、皮膚の水疱／びらん、皮膚の膨疹／紅斑、及び粘膜の水疱／びらん（BPDAI スコアで評価）並びにそう痒（かゆみ、最大のそう痒 NRS スコアで評価）を含む BP の重要な徴候と症状において、Week 36 で有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。

予想していたとおり、ベースライン来院時に SCS の投与を開始した両投与群の被験者において、BPDAI スコア及びそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均のベースラインからの平均減少率でそれぞれ評価した、BP の疾患活動性（疾患の徴候）の急速な改善及びそう痒の軽減が認められた。デュピルマブ群の被験者では BP の疾患活動性及びそう痒に対する治療効果が Week 36 まで持続したこととは対照的に、プラセボ群では OCS の漸減又は使用を中止するにつれて BP の疾患活動性及びかゆみが徐々に悪化し、特に OCS 漸減期間の終了後（Week 16 後）にこれらの悪化が最も著明に見られた。重要な点として、デュピルマブ群では、プラセボ群と比較して、36 週間の二重盲検治験薬投与期間を通して BP の病勢をコントロールするために救済治療薬を使用又は OCS を継続使用した被験者の割合が低かった。

デュピルマブは BP の疾患活動性を改善する

治験担当医師によって評価された BP の疾患活動性には、BPDAI スコア、病勢コントロール、疾患の完全寛解及び再燃の評価が含まれた。

BPDAI スコアは、BP で見られる皮膚及び粘膜の様々な形態を網羅する 3 つの項目（皮膚の水疱／びらん、皮膚の膨疹／紅斑、粘膜の水疱／びらん）で構成される。BPDAI スコア（総スコア）は 0～ 360（皮膚の水疱／びらんスコア：最大 120、皮膚の膨疹／紅斑スコア：最大 120、粘膜の水疱／びらんスコア：最大 120）の範囲で、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。本治験の適格性要件として、被験者はスクリーニング及びベースライン来院時に BPDAI スコア（総スコア）が 24 以上であることが必要とされた。中等症の BP は BPDAI スコアが 24 以上 60 未満、重症の BP は BPDAI スコアが 60 以上と定義した。全体として、被験者の 34.0%がベースラインで重症の BP を有していた。ベースラインでの BPDAI を構成する各項目のスコアの平均値は、投与群間で同程度であった。ベースラインでの BPDAI スコア（総スコア）の平均値（SD）は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：62.51［31.580］、プラセボ群：58.55［28.469］）（Module 2.7.3 [表 6]、[表 32]）。

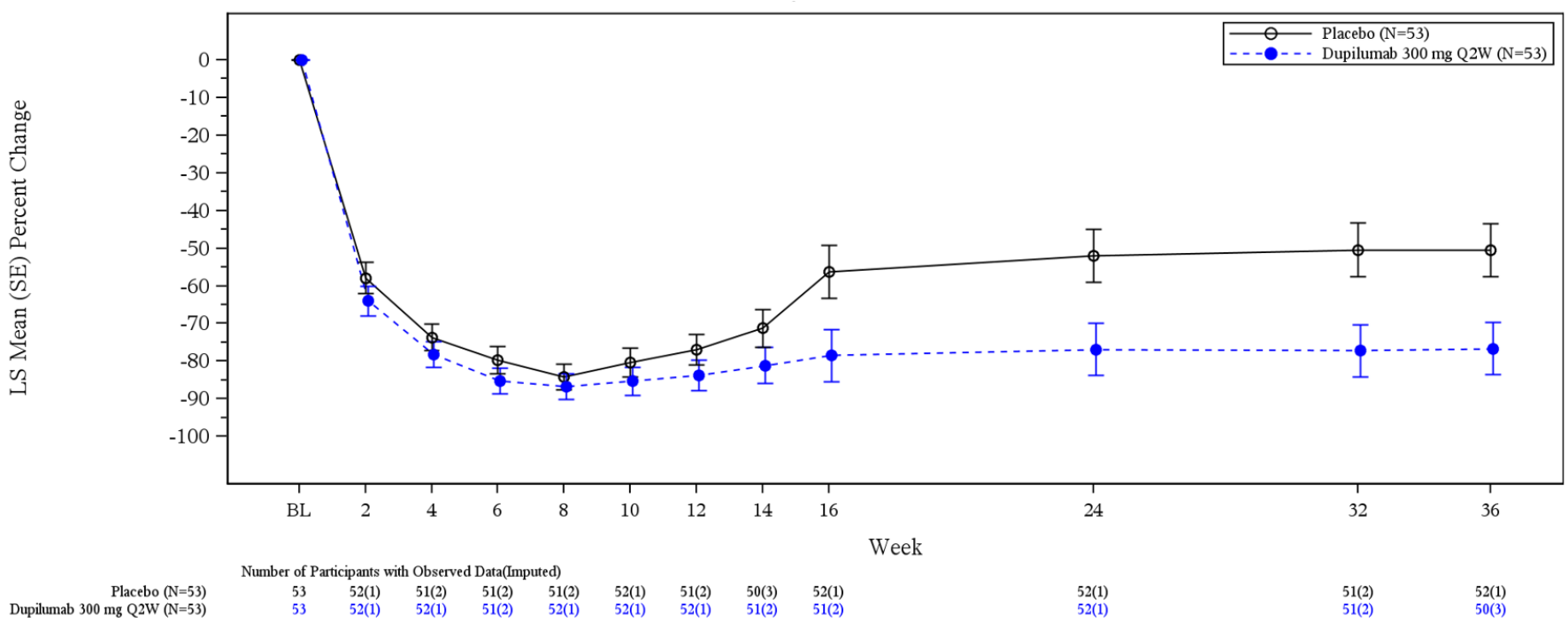
ベースラインから Week 36 までの BPDAI スコアの変化率は、多重性を調整した重要な副次評価項目であった。プラセボと比較して、デュピルマブ 300 mg q2w 投与では、Week 36 での BPDAI スコアのベースラインからの平均減少率が統計学的に有意に大きかった（変化率の最小二乗平均［SE］：デュピルマブ群−76.7%［6.89%］、プラセボ群−50.5%［7.04%］、プラセボ群よりもデュピルマブ群を支持する投与群間の差：−26.2%［95% CI：−42.83%, −9.50%］、p = 0.0021）（表 4、図 2）。ベースラインから Week 36 までに BPDAI スコアが少なくとも 90%低下した被験者の割合は、副次評価項目であった（事前に規定した階層的検定手順が当該評価項目の前で終了したため、p 値は名目上の値とみな

された）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36 でほぼ完全な疾患の消失を達成（すなわち、BPDAI スコアがベースラインから 90%以上低下）した被験者の割合が数値的に高かった（デュピルマブ群：38.6%、プラセボ群：9.8%、名目上の p = 0.0006）（表 4）。プラセボと比較した際のデュピルマブ投与のベネフィットは、ベースラインから Week 36 までに BPDAI スコアが少なくとも 50%及び 75%低下した被験者の割合でも同様に認められた（BPDAI スコアが少なくとも 50%低下した被験者の割合：デュピルマブ群 41.0%、プラセボ群 13.2%、名目上の p = 0.0012、BPDAI スコアが少なくとも 75%低下した被験者の割合：デュピルマブ群 38.8%、プラセボ群 12.5%、名目上の p = 0.0024）（Module 2.7.3 [表 35]）。

ベースライン来院で SCS の投与を開始したことにより、どちらの投与群においても疾患活動性のベースラインからの急速な低下が認められた。OCS が漸減されると、プラセボ群ではおおよそ Week 10 から BPDAI スコア（総スコア）が徐々に悪化（すなわち、病勢コントロールが喪失）したが、デュピルマブ群では病勢コントロールが持続した（図 2）。BPDAI スコアのベースラインからの変化率におけるプラセボ群よりもデュピルマブ群を支持する投与群間の差は、Week 16（OCS 漸減期間の終了時）から顕著となり（名目上の p<0.05）、以降の Week 36 までの治験薬投与期間を通して持続した（Week 36 までの全ての評価時点で名目上の p<0.05）（図 2）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.2.4.r]）。これは、プラセボ群の被験者で認められた OCS 漸減期間中に始まった疾患の悪化と比較して、デュピルマブ群では Week 36 まで病勢コントロールを維持できるというベネフィットを強く示している。

BPDAI を構成する各項目に関して海外規制当局により要請された補足的な解析を事後的に実施した。ベースラインにおける BPDAI の各項目のスコアの平均値はいずれも投与群間で同程度であったが、ほとんどの被験者でベースラインにおける粘膜の水疱／びらんスコアが 0 であった（デュピルマブ群：66.0%［35/53 名］、プラセボ群：79.2%［42/53 名］）（Module 2.7.3 [表 6]）。これは、粘膜病変が認められる BP 患者は僅か 10%～30%であるという報告と一致している(1)(2)。解析の結果、デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、プラセボと比較して、Week 36 に BPDAI の各項目、すなわち皮膚の水疱／びらんスコア（デュピルマブ群：−76.1%、プラセボ群：−44.9%、以下同順）、皮膚の膨疹／紅斑スコア（−66.1%、−36.9%）及び粘膜の水疱／びらんスコア（−84.1%、−68.0%）のベースラインからの変化率の最小二乗平均が数値的に改善（低下）したことが示された（Module 2.7.3 [表 34]）。全ての項目にわたり見られた改善は、BPDAI スコア（総スコア）の低下におけるデュピルマブの全般的なベネフィットを支持している。

図 2 - Line Chart: LS Mean (SE) Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 36 (FAS)



Intercurrent Event and Missing Data Handling: Values after first rescue treatment were set to missing and were imputed with the worst value from the closest visit on or prior to rescue medication use and afterwards up to and including week 36. Missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were imputed by the WOCF method. Missing values due to other reasons were imputed by multiple imputation.

Note: All participants in both treatment groups were started on OCS at randomization with taper beginning by week 6 with the objective to taper off by week 16. Compared to the dupilumab 300 mg Q2W group, more participants in the placebo group used rescue medication and/or remained on OCS to control BP disease activity.

Abbreviations: AE=adverse event; BPDAI=bullous pemphigoid disease area index; FAS=full analysis set; LS=least squares; MI=multiple imputation; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 2.7.3 Figure 5

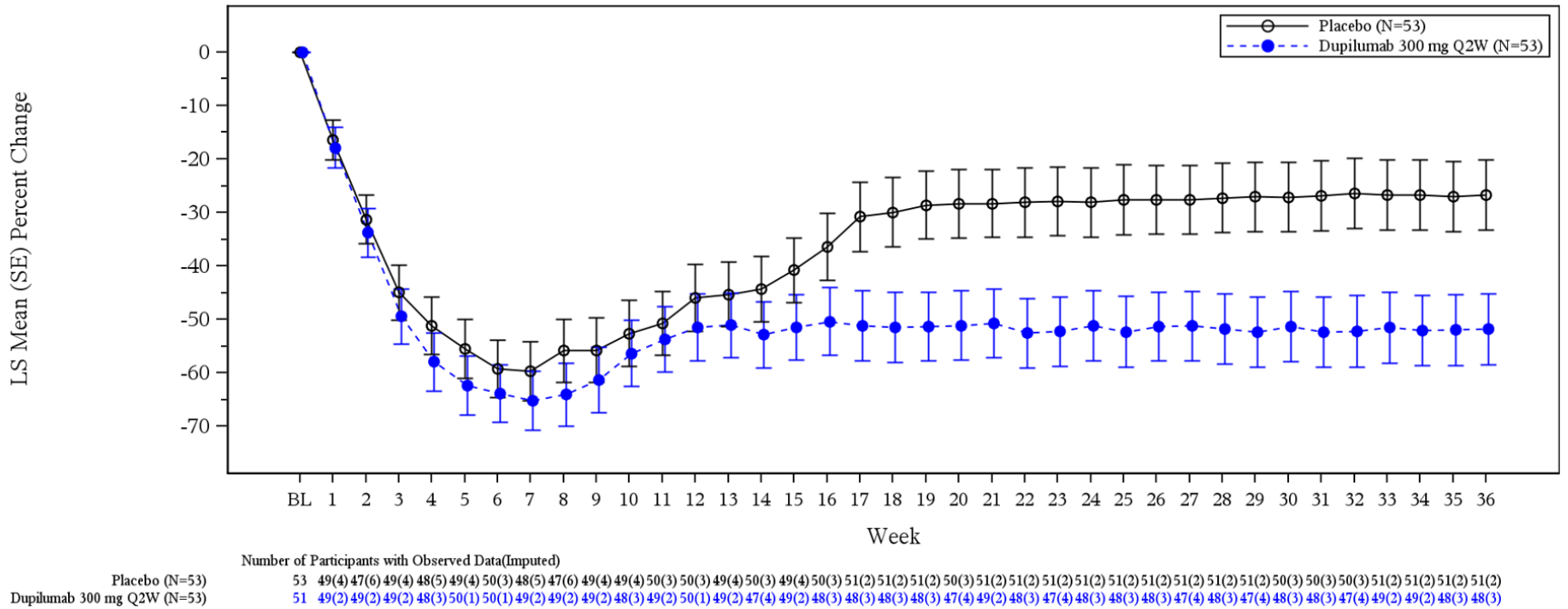
デュピルマブは水疱性類天疱瘡に伴うそう痒を軽減する

最大のそう痒 NRS スコアの範囲は 0～10 で、スコアが高いほどそう痒が重度であることを示す。そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 以上改善することは、中等症から重症の BP 患者にとって臨床的に意味のある変化を示している。ベースラインにおけるそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の平均値（SD）は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：7.56［1.644］、プラセボ群：7.42［1.543］）（Module 2.7.3 [表 38]）。

ベースラインから Week 36 までにそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 以上改善した被験者の割合、及びベースラインから Week 36 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率は、それぞれ多重性を調整した重要な副次評価項目であった。ベースラインから Week 36 までにそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 以上低下し、臨床的に意味のある改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計学的に有意に高かった（p = 0.0006）（表 4）。Week 36 におけるそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均のベースラインからの平均減少率は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で統計学的に有意に大きかった（p = 0.0025）（表 4）。

疾患活動性の急速な改善と同様に、どちらの投与群でも OCS の投与開始後にそう痒の急速な改善が認められた。OCS が漸減されると、そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均のベースラインからの変化率を示す曲線がデュピルマブ群とプラセボ群の間で乖離し始め、プラセボ群では最大のそう痒 NRS スコアが徐々に悪化した一方で、デュピルマブ群では最大のそう痒 NRS スコアの低下（改善）が Week 36 まで持続した。そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均のベースラインからの変化率の平均値におけるプラセボ群よりもデュピルマブ群を支持する投与群間の差は、Week 17（治験実施計画書で規定した OCS 漸減期間の終了後 1 週間）から顕著となり（名目上の $p<0.05$）、以降の Week 36 までの治験薬投与期間を通して持続した（Week 36 までの全ての評価時点で名目上の $p<0.05$）（図 3、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.2.2.r]）。

図 3 - Line Chart: LS Mean (SE) Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS Score from Baseline to Week 36 (FAS)



Intercurrent Event and Missing Data Handling: Values after first rescue treatment were set to missing and were imputed with the worst value from the closest visit on or prior to rescue medication use and afterwards up to and including week 36. Missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were imputed by the WOCF method. Missing values due to other reasons were imputed by multiple imputation.

Note: All participants in both treatment groups were started on OCS at randomization with taper beginning by week 6 with the objective to taper off by week 16. Compared to the dupilumab 300 mg Q2W group, more participants in the placebo group used rescue medication and/or remained on OCS to control BP disease activity which also improved the symptoms of pruritus.

Abbreviations: AE=adverse event; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; NRS=numerical rating scale; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 2.7.3 Figure 7

4.4.3 水疱性類天疱瘡の治療における救済治療薬使用のリスクの低減及び経口ステロイド薬の節約効果

複数の併存疾患を抱える脆弱な高齢の BP 患者集団においては、救済治療薬（免疫抑制薬）の使用を減らし、OCS への曝露を最小限に抑えることが重要な考慮事項となる。デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、Week 36 までのステロイド薬の総累積投与量を減少させ、OCS 節約効果を有することが示唆された。また、デュピルマブを投与された被験者では救済治療薬使用のリスクが有意に低く、デュピルマブにより救済治療薬の初回使用までの時間が遅延した。

ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量は、多重性を調整した重要な副次評価項目であった。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者では、36 週間の治験薬投与期間を通して OCS の総累積投与量が平均して 0.936 g 少なく（最小二乗平均：デュピルマブ群 4,184.93 mg、プラセボ群 5,121.15 mg、p = 0.1092）（表 4）、この高齢者集団において臨床的に意味のある OCS の総累積投与量の減少が見られた。

パラメトリック手法に基づく主要な解析で用いた ANCOVA（p = 0.1092）とノンパラメトリック手法に基づく補足的な解析で用いた Wilcoxon 順位和検定（名目上の p = 0.0003）の p 値の差は、ANCOVA モデルで要求される正規性の仮定に反していることを示唆している（Module 2.7.3 [3.2.2.2.3 項]）。診断プロット（カーネル密度推定及び Q-Q プロット）は、OCS の総累積投与量が右に裾の重い分布であることを示している（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Figure 14.2.2.1.r.3]、[Post-text Figure 14.2.2.1.r.4]）。データが正規性の仮定を満たさないことを踏まえて、ノンパラメトリック手法に基づく補足的な解析では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36 までの OCS の総累積投与量が 1.244 g 少ないと推定された（中央値：デュピルマブ群 2,808.85 mg、プラセボ群 4,112.36 mg、名目上の p = 0.0003）。したがって、ベースラインから Week 36 の評価時点までの OCS の総累積投与量について、投与群間の差を評価する統計解析手法としては、パラメトリック手法に基づく ANCOVA よりも Wilcoxon 順位和検定の方が適切であると考える。

Week 36 までの救済治療薬の初回使用までの時間は、多重性を調整した重要な副次評価項目であった。救済治療薬の初回使用までの制限付き平均イベント時間は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で長く（デュピルマブ群：168.9 日、プラセボ群：126.8 日）、救済治療薬使用のリスクはプラセボ群と比較してデュピルマブ群の被験者で統計学的に有意に 52%低減した（HR：0.48、95% CI［0.300, 0.770］、p = 0.0023）（表 4）。図 4（Kaplan-Meier 曲線：Week 36 までの救済治療薬の初回使用までの時間）に示すように、OCS が漸減されるにつれて、デュピルマブ群とプラセボ群の 2 つの曲線は Day 71 と Day 85（Week 10 と Week 12）の間で分離し始めた。おおよそ Day 113（Week 16［OCS 漸減期間の終了時］）以降、プラセボ群よりもデュピルマブ群を支持する 2 つの曲線の分離は Week 36 まで持続した。これは、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者で救済治療薬を必要とする可能性が低かったことを示している。

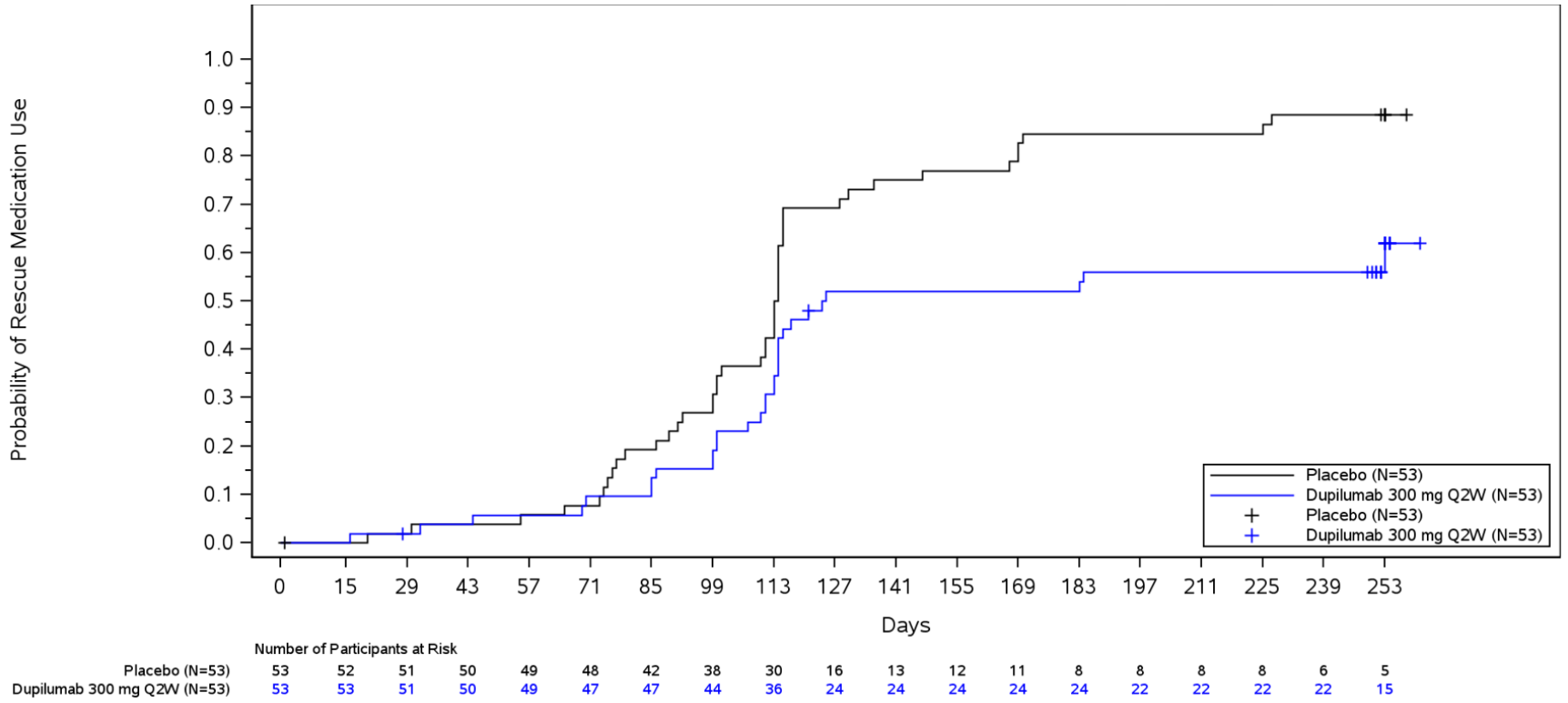
プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者では Week 36 までの救済治療薬の使用を伴わない、OCS の使用中止後に OCS 非使用が持続する可能性が高かった。Week 36 までの OCS の再開を伴わな

い、OCS の使用中止の確率を図 5 に示した。OCS の再開を伴わない OCS の使用中止を評価する事後解析において、Week 36 までの OCS の使用中止後に OCS 非使用が持続する可能性はプラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者で 5 倍高かった（HR：5.00、名目上の p = 0.0006）（Module 2.7.3 [3.2.2.2.4 項]）。Week 36 までの救済治療薬の使用を伴わない、OCS の使用中止後に OCS 非使用が持続する確率は、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者で高かった（デュピルマブ群：39.6%、プラセボ群：11.3%、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：28.3%［95% CI：12.61%, 43.99%］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.2.1.11.r]、図 5）。

Week 36 までの OCS の再開を伴わない、OCS の使用中止までの制限付き平均イベント時間は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で短かった（デュピルマブ群：191.4 日、プラセボ群：234.1 日）。これは、デュピルマブ群の被験者はプラセボ群の被験者よりも早く OCS の使用を中止し、OCS 非使用を持続できたことを示唆している（Module 2.7.3 3.2.2.2.4 項）。

全体として、これらの結果は、BP を有する高齢者集団において、デュピルマブが救済治療薬使用のリスクを低減させることを示している。また、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では、Week 36 までの OCS の総累積投与量の数値的な減少が認められ、デュピルマブによるステロイド節約効果が示唆された。

図 4 - Kaplan-Meier Curve: Time to First Use of Rescue Medication (Days) up to Week 36 (FAS)



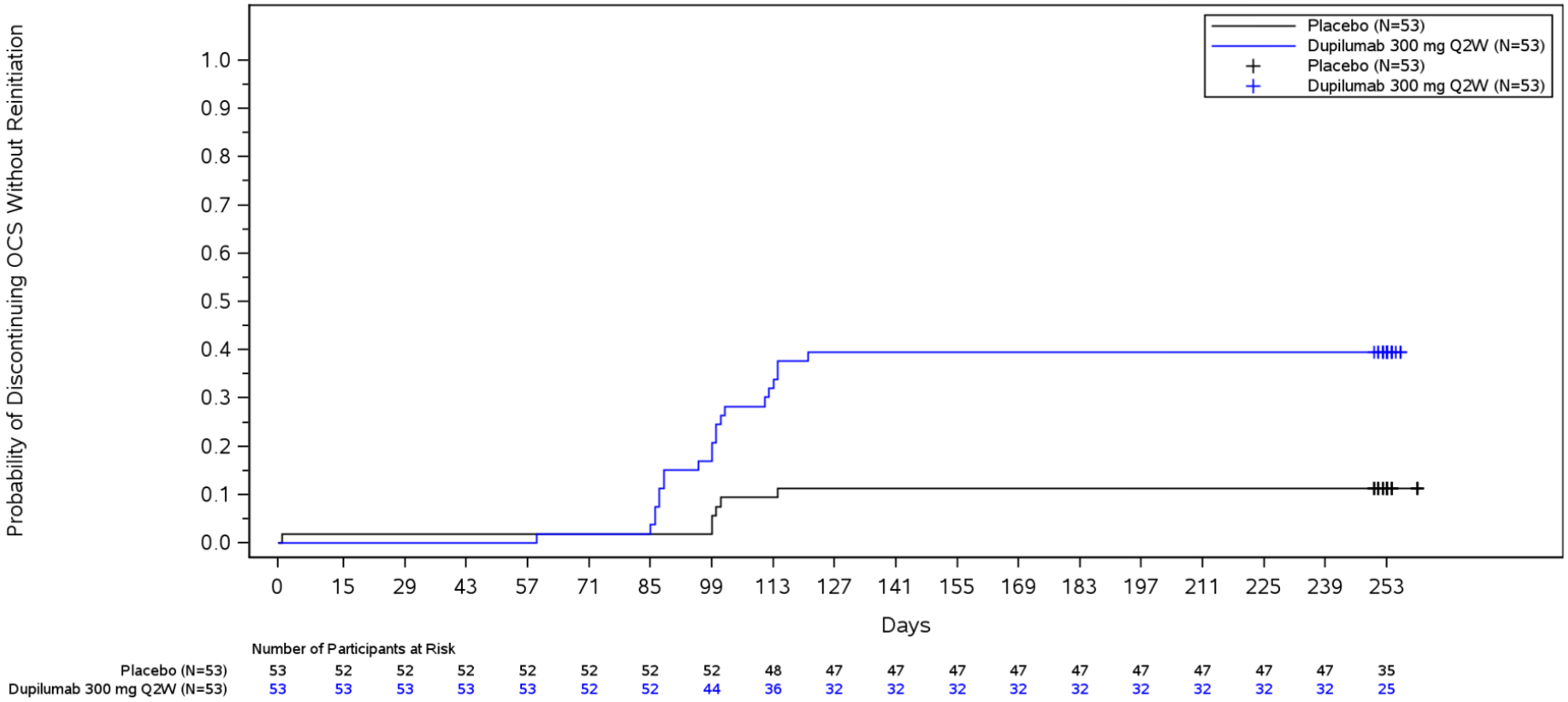
Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered to have used recue treatment at the time of discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants were censored at the time of discontinuation from the study due to other reasons.

Note: All participants in both treatment groups were started on OCS at randomization with taper beginning by week 6 with the objective to taper off by week 16.

Abbreviations: AE=adverse event; FAS=full analysis set; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.

Source: Module 2.7.3 Figure 4

図 5 - Kaplan-Meier Curve: Time to Discontinuation of OCS (Days) Without Re-initiation up to Week 36 (FAS)



Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants who used rescue treatment were considered to be on OCS through week 36 and were censored at week 36. Participants who discontinued from the study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered to be on OCS through week 36 and were censored at the week 36 target date. For participants who discontinued from the study before week 36 due to other reasons, those who were on OCS at the time of study discontinuation were considered to be on OCS through week 36 and were censored at the week 36 target date, while those who were off OCS at the time of study discontinuation were considered to have achieved discontinuation of OCS without re-initiation on the day after the date of last recorded usage of OCS.
The date of discontinuation of OCS without re-initiation was defined as the day after the date of last recorded usage of OCS
Note: All participants in both treatment groups were started on OCS at randomization with taper beginning by week 6 with the objective to taper off by week 16.
Abbreviations: AE=adverse event; FAS=full analysis set; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 2.7.3 Figure 3

4.4.4　皮膚病変範囲の減少

ベースラインから Week 36 までの BSA に占める BP 病変の割合の変化量は、副次評価項目であった（事前に規定した階層的検定手順が当該評価項目の前で終了したため、p 値は名目上の値とみなされた）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者では、ベースラインから Week 36 までの BSA に占める BP 病変の割合が数値的に減少（改善）した（名目上の p = 0.0345）（Module 2.7.3 [3.2.2.7 項]）。

4.4.5　心身の健康及び生活の質の改善

HRQoL は、ABQOL 質問票を用いて評価された。ABQOL スコアの範囲は 0～51 であり、スコアが高いほど QoL が不良であることを示す。ベースラインから Week 36 までの ABQOL の変化量は副次評価項目の一つであった。当該評価項目の検定前に事前に規定した階層的検定が終了したため、当該評価項目の p 値は名目上の値とみなされた（表 4）。ベースラインにおける ABQOL スコアの平均値（SD）は、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：22.92［9.819］、プラセボ群：21.70［9.115］）。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では、Week 36 で ABQOL スコアのベースラインからのより大きな数値的な改善（低下）が見られた（ベースラインから Week 36 までの ABQOL スコアの変化量の最小二乗平均：デュピルマブ群−7.09、プラセボ群−3.41、デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差：−3.68［95% CI：−7.320, −0.039］、名目上の p = 0.0476）（Module 2.7.3 [3.2.2.8 項]）。

Week 36 におけるデュピルマブ投与の有益な効果は、毎日の皮膚疼痛 NRS スコア、毎日の睡眠の質 NRS スコア、PGADS、PGAT、EQ-5D-3L 及び BPDAI そう痒スコアの数値的な改善によっても支持された（Module 2.7.3 [3.2.3 項]）。

4.4.6　水疱性類天疱瘡の治療におけるバイオマーカー

R668-BP-1902 試験では、ベースラインから Week 36 までの BP180 に対する IgG 自己抗体価の変化量を、副次評価項目とした（事前に規定した階層的検定手順が当該評価項目の前で終了したため、p 値は名目上の値とみなされた）（表 4）。

ベースラインにおける BP180 に対する IgG 自己抗体価の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 153.54（310.807）U/mL 及びプラセボ群で 320.58（1,004.320）U/mL であった。ベースラインから Week 4、Week 16 及び Week 36 までの BP180 に対する IgG 自己抗体価の低下（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［SE］）は両投与群で同程度であった。Week 36 における BP180 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は、デュピルマブ群で−162.80（26.497）U/mL 及びプラセボ群で−155.26（26.745）U/mL であった（名目上の p = 0.8042）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.4.1.1.r]）。Week 36 における BP180 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、プラセボ群で−34.76%（142.248%）（中央値：−61.56%）であったのに対し、デュピルマブ群では−46.51%（62.359%）（中央値：−50.44%）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.4.1.3]）。

ベースラインから Week 36 までの BP230 に対する IgG 自己抗体価の変化量も、副次評価項目であった。ベースラインにおける BP230 に対する IgG 自己抗体価の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 82.37（207.320）U/mL 及びプラセボ群で 40.08（36.379）U/mL であった。BP230 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの低下（ベースラインからの変化量の最小二乗平均［SE］）は両投与群ともに Week 4（デュピルマブ群：−7.66［3.895］U/mL、プラセボ群：−7.99［3.880］U/mL、名目上の p = 0.9427）及び Week 16（デュピルマブ群：−17.92［36.652］U/mL、プラセボ群：−29.07［35.655］U/mL、名目上の p = 0.7954）で同程度であった。Week 36 における BP230 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの変化量の最小二乗平均（SE）は、プラセボ群で−27.51（36.406）U/mL であったのに対し、デュピルマブ群では−3.80（37.423）U/mL であった（名目上の p = 0.5892）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.4.2.1]）。

BP180 及び BP230 に対する IgG 自己抗体価で、Week 36 における低下がデュピルマブ群とプラセボ群の間で同様に見られたことは、全ての被験者が最初に受けた病勢をコントロールするための最長 16 週間の OCS 投与及びプラセボ群での OCS／救済治療薬の使用頻度の高さに起因すると考えられる。また、注目すべきことに、最近の BP 患者を対象とした 14 件の臨床研究によるメタアナリシスでは、BP180 に対する IgG 自己抗体価は疾患活動性と中程度にしか相関していないこと、及び BP230 に対する IgG 自己抗体価は疾患活動性と相関していないことが示されている(38)。

4.4.7 バイオマーカーの探索的評価項目及びその他のバイオマーカー

2 型炎症バイオマーカー（エオタキシン-3、TARC、PARC 及び総 IgE）のベースラインと比較した低下は、両投与群で見られた。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36 におけるエオタキシン-3、TARC、PARC 及び総 IgE が数値的に大きく低下した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.5.2]、[Section 5.5.3.1]）。

4.5 部分集団における結果の比較

主要評価項目について部分集団解析を実施し、年齢（65 歳未満、65 歳以上、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別、民族（非ヒスパニック又は非ラテン系、報告なし）、人種（白人、アジア人、報告なし）、人種区分（白人、白人以外）、ベースラインの体重区分（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）、ベースラインでの BP の疾患重症度（中等症［BPDAI スコア：24 以上 60 未満］、重症［BPDAI スコア：60 以上］）、ステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴（あり、なし）、地域（北米、欧州、アジア）及びスクリーニング時の BP の状態（新規発症疾患、再燃性活動性疾患）の部分集団にわたって治療効果を要約した（Module 2.7.3 [3.3 項]）。日本人部分集団と日本人以外の部分集団の間で実施した部分集団解析は、Module 2.7.6 [2.1.2 項]に記載した。

デュピルマブ 300 mg q2w 投与のプラセボと比較した治療効果は解析した全ての部分集団で一貫した傾向を示しており（Module 2.7.3 [図 10]）、主要評価項目の結果の内部一貫性が示された。なお、部分集団は小規模で CI の幅が広いため、結果を解釈する際には留意することが重要である。SAP で規定

したとおり、部分集団内の被験者数が全体の被験者数の 10%未満の場合、主要評価項目の部分集団解析は実施しないこととした。

4.6 Week 36 以降の持続的な有効性

R668-BP-1902 試験は、52 週間の治験薬投与期間を通して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、二重盲検試験である。主要有効性評価項目では、Week 36 までの持続的な BP の寛解を評価した（4.4.1 項）。Week 52 までの副次及び探索的有効性評価項目の結果は CSR 補遺に提示されており、Module [2.7.3]に要約した。

4.7 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

R668-BP-1902 試験で用いられたデュピルマブ 300 mg q2w の用法・用量は有効であることが示された。当該用法・用量は、デュピルマブの他の適応症で承認されている。

中等症から重症の成人 BP 被験者における Week 36 でのデュピルマブの PK は、デュピルマブの既承認の適応症（AD、CRSwNP、PN 及び COPD）に対して成人患者を対象に過去に実施された、ランダム化、プラセボ対照試験の結果と一致していた。安全性に関する C-R 解析では、Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} と被験者が Week 52 までに結膜炎（クラスター用語）を発現する確率に明らかな C-R 関係は示されなかった（3.4 項）。

4.8 有効性に関する考察及び結論

第 2/3 相ピボタル試験である R668-BP-1902 試験は、中等症から重症の成人 BP 患者におけるデュピルマブの有効性及び安全性を評価するために設計された。被験者は、デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）又はプラセボを投与する群のいずれかに 1：1 の比でランダム化された。全ての被験者は、Day 1 から OCS の標準用量による基本治療を開始し、BP の病勢コントロールを達成すること及び Week 16 までに迅速に OCS 非使用へと漸減することを目標とした。被験者は、治験期間中に BP の悪化・再燃が認められた場合、救済治療薬（OCS、very potent［Group IV］の外用ステロイド薬、免疫抑制薬を含む）を使用することができた。Week 36 の主要有効性解析では、OCS 非使用下での持続的な寛解、BP の疾患活動性及びかゆみの改善、並びに救済治療薬及び OCS の使用の減少を評価した。

中等症から重症の成人 BP 患者における、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w の優越性は、OCS 非使用下での持続的な寛解の達成、BP の疾患活動性及び BP に関連するかゆみの改善、並びに顕著な救済治療薬使用のリスクの低減を含む、BP の疾患の複数の重要な側面において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善によって示された。また、プラセボ群よりもデュピルマブ群を支持する、Week 36 までの OCS の総累積投与量の数値的な減少が認められ、デュピルマブによるステロイド節約効果が示唆された。

主要評価項目は Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合であり、持続的な寛解は、Week 16 までに完全寛解（完全な疾患の消失）かつ OCS 非使用を達成すること、ステロイド薬の漸減完了後か

ら Week 36 まで疾患の再燃がないこと（1 か月に 3 か所以上の新たな病変、又は 1 週間以内に治癒しない 1 か所以上の大きな病変の出現がないこと）、及び 36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療薬（例：very potent［Group IV］の外用ステロイド薬、OCS、その他の広範な免疫抑制薬）の使用がないことを全て満たした場合と定義された。OCS 非使用下で Week 36 における持続的な寛解を達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して、デュピルマブ群で約 5 倍高いことが示され（デュピルマブ群：18.2%、プラセボ群：4.0%、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：14.2%［95% CI：1.97%, 27.74%］、p = 0.0250）、主要評価項目が達成された。主要な解析及び複数の感度分析でこのような厳格で複合的な主要評価項目を統計学的な有意性をもって達成したことは、BP 患者におけるデュピルマブ投与の有益性が確実に示されたことを強調している。

デュピルマブ投与のベネフィットは、副次評価項目及びその他の探索的評価項目にわたって確認された。副次評価項目では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では BP の疾患活動性の重症度（BPDAI スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均：デュピルマブ群−76.7%、プラセボ群−50.5%、p = 0.0021）及びかゆみ（そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均のベースラインからの変化率の最小二乗平均：デュピルマブ群−51.8%、プラセボ群−26.7%、p = 0.0025）について、ベースラインからの統計学的に有意な低下が示され、また、Week 36 でほぼ完全な疾患活動性の抑制が認められた被験者の割合（BPDAI スコアがベースラインから少なくとも 90%低下した被験者の割合：デュピルマブ群 38.6%、プラセボ群 9.8%、名目上の p = 0.0006）が数値的に高いこと、及びそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 以上低下した被験者の割合（デュピルマブ群：39.8%、プラセボ群：10.5%、p = 0.0006）が統計学的に有意に高いことが示されており、デュピルマブを投与された被験者で BP の重要な臨床症状の改善が認められた。

基本治療としての OCS の漸減中及び OCS 漸減期間の終了後に、プラセボ群で疾患の顕著な悪化（すなわち、病勢コントロールの喪失）が見られたこととは対照的に、デュピルマブ群では疾患活動性（BPDAI スコア）及びかゆみの抑制が Week 36 まで維持され、デュピルマブの有益な治療効果がより明白となった。疾患活動性及びかゆみの改善を反映して、探索的評価項目である毎日の皮膚疼痛 NRS スコアの週平均、毎日の睡眠の質 NRS スコアの週平均、及び疾患の全般的評価（PGADS、PGAT）の各 PRO の数値的な改善とともに、QoL（ABQOL）の数値的な改善が認められ（名目上の p = 0.0476）、患者の観点からデュピルマブ投与の臨床的な意義が支持された。

36 週間の治験薬投与期間中の OCS の総累積投与量はプラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者で平均して 0.936 g 少なかった（最小二乗平均：デュピルマブ群 4,184.93 mg、プラセボ群 5,121.15 mg、p = 0.1092）。データが正規性の仮定を満たさないことを踏まえて、ノンパラメトリック手法に基づく補足的な解析では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36 までの OCS の総累積投与量が 1.244 g 少ないと推定された（中央値：デュピルマブ群 2,808.85 mg、プラセボ群 4,112.36 mg、名目上の p = 0.0003）。したがって、ベースラインから Week 36 の評価時点までの OCS の総累積投与量について、投与群間の差を評価する統計解析手法としては、パラメトリック手法に基づく ANCOVA よりも Wilcoxon 順位和検定の方が適切であると考える。

プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者では Week 36 までの救済治療薬の使用が少なく、救済治療薬の初回使用までの時間が遅延し（デュピルマブ群：168.9 日、プラセボ群：126.8 日）、OCS 非使用下での完全寛解（すなわち、完全な疾患の消失）の期間の最小二乗平均が名目上は長かった（デュピルマブ群：38.7 日、プラセボ群：12.9 日）。同様に、救済治療薬の使用を伴わない OCS の使用中止について評価する事後解析では、Week 36 までの救済治療薬の使用を伴わない、OCS の使用中止後に OCS 非使用が持続する可能性はプラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者で 5 倍高かった（HR：5.00、名目上の p = 0.0006）。また、Week 36 での救済治療薬の使用を伴わない、OCS の使用中止後に OCS 非使用が持続する確率はプラセボ群と比較して、デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：39.6%、プラセボ群：11.3%、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：28.3%［95% CI：12.61%, 43.99%］）。全体として、脆弱な高齢者集団において、疾患活動性を管理しながらステロイド薬を節約する利点は、患者のケアの重要な側面の一つである。

Week 36 における BP180 及び BP230 に対する IgG 自己抗体価の低下がデュピルマブ群とプラセボ群で同様に見られたことは、基本治療としての OCS の使用及びプラセボ群での救済治療薬の使用頻度の高さに起因すると考えられた。一方で、2 型炎症バイオマーカー（エオタキシン-3、TARC、PARC 及び総 IgE）の低下は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に大きかった。

以上より、本治験の結果は、デュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与が、OCS 非使用下での持続的な寛解の達成、BP の疾患活動性及び BP に関連するかゆみの改善、並びに顕著な救済治療薬使用のリスクの低減を含む、BP の疾患の複数の重要な側面にわたって有効であることを頑健性をもって証明した。また、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36 までの OCS の総累積投与量の数値的な減少を反映して、デュピルマブによるステロイド節約効果が示唆された。これらの結果は、デュピルマブが、この深刻な疾患に対する現行の使用可能な治療を上回る大幅な改善をもたらすことを示している。

5 安全性の概括評価

5.1 緒言

成人 BP 患者への適応を支持するデュピルマブの安全性評価は、第 2/3 相ピボタル試験である R668-BP-1902 試験のデータに基づいている。主要な解析のデータベース固定日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、本治験は進行中であった。

本項では、R668-BP-1902 試験の安全性データの概要を示す。主要な解析時の安全性データには、データカットオフ日（2024 年 7 月 12 日）以前に発現した全ての事象を含めた。さらに、データベース固定日時点での全ての死亡（発現時期を問わない）を要約した。評価された安全性データの詳細は、5.2.3 項に記載した。

なお、R668-BP-1902 試験の治験完了時の最終解析の安全性の結果は CSR 補遺（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.2]）に記載されており、Module [2.7.4]に要約した。

主要な解析のデータカットオフ日時点での被験者の状況は以下のとおりであった（Module 2.7.4 [1.2.1 項]）。

- ランダム化された 106 名全員が Week 36 までの来院を完了、又は Week 36 より前に治験を中止していた（ただし、Week 36 より前に治験薬投与を中止し、早期中止来院がデータカットオフ日より後［データベース固定日より前］に実施されたプラセボ群の 1 名を除く）。
- 少なくとも Week 52 までの来院を完了した被験者は 61.3%（65/106 名）、Week 36 から Week 52 までの治験薬投与期間を継続中であった被験者は 17.0%（18/106 名）、残りの被験者は Week 52 より前に治験中止となった。
- Week 64 までの治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間を含む治験を完了した被験者は 50.0%（53/106 名）、後観察期間を継続中であった被験者は 7.5%（8/106 名）であった。

全体として、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は成人 BP 患者において忍容性が良好で、許容可能な安全性プロファイルを有していた。デュピルマブは 2017 年に AD に対する治療薬として米国で最初に承認されて以降、これまでに複数の 2 型炎症性疾患に対する治療薬として承認され、さらに生後 6 か月以上の小児に対する使用が可能となっている（1.2 項）。デュピルマブの成人 BP 患者における全体的な安全性プロファイルは、これらの承認取得を通して十分に特徴付けられた安全性プロファイルと一致していた。また、BP 患者において、安全性に関する新たな懸念又は BP に特有の懸念は特定されなかった。

5.2 安全性評価計画

5.2.1 関連する非臨床データ

非臨床の安全性は、成人 AD 承認申請資料（Module 2.4）にて提出した包括的プログラムにおいて評価された。成人 BP に係る本承認申請資料には、新たな非臨床毒性試験は含まれていない。重要性に基づいた評価（weight-of-evidence）の結果、デュピルマブはがん原性リスクを増加させないことが示されており、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。

5.2.2 臨床安全性モニタリング計画

R668-BP-1902 試験の被験者に対する安全性モニタリングは、他の 2 型炎症性疾患を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムで用いた方法と同様であった。R668-BP-1902 試験では、独立データモニタリング委員会が集積した安全性データを正式にレビューすることにより、被験者の安全性を独立して監視した。安全性モニタリング計画は、デュピルマブの作用機序、モノクローナル抗体の皮下注射に伴うリスク、BP に伴う合併症及び併存疾患、デュピルマブの臨床開発プログラムから集積されたデータ、市販後安全性データ、並びに一般的な安全性モニタリングに基づいて設計された。安全性評価には、AE 及び SAE のモニタリング及び報告、臨床検査値、身体検査、バイタルサイン評価、並びに心電図が含まれた。安全性モニタリング計画により、AESI はデュピルマブの既知の安全性プロファイルに基づき、速やかに報告することとした。本治験で評価及び解析された AESI は、アナフィラキシー反応、全身性過敏症反応、蠕虫感染、重度の結膜炎又は重度の眼瞼炎、角膜炎、並びに臨床的に症候性の好酸球増加症（又は臨床症状を伴う好酸球増加症）であった。

安全性の要約の目的で AESI を特定するために使用した検索基準は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Appendix 14.4]に記載した。全身性過敏症反応及び臨床的に症候性の好酸球増加症については、本治験のメディカルモニターによる盲検下判定により特定された。

その他の注目すべき AE は、注射部位反応（治験担当医師により特定）、COVID-19 に関連のある TEAE（COVID-19 の狭域 SMQ）、ヘルペスウイルス感染症（検索用語：ヘルペスウイルス感染症［HLT］）、及び皮膚感染（本治験のメディカルモニターによる全ての AE の盲検下判定により特定）であった。

結膜炎及び結膜炎様事象とみなすことができる特定の眼関連障害の事象については、結膜炎 CMQ（広域及び狭域）により特定した。

- 結膜炎 CMQ（広域）：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（いずれも PT）
- 結膜炎 CMQ（狭域）：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（いずれも PT）

また、結膜炎及び角膜炎に関連のある事象はクラスターにより特定した。

- 結膜炎のクラスター：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、眼の炎症、眼刺激、巨大乳頭結膜炎（いずれも PT）
- 角膜炎のクラスター：角膜炎、アレルギー性角膜炎、アトピー性角結膜炎、潰瘍性角膜炎、眼部単純ヘルペス（いずれも PT）

デュピルマブに対する免疫原性は、ADA 及び NAb 反応の測定により観察された。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合がいずれの投与群でも 5%未満であったため（ADA 陽性反応が検出されたのはデュピルマブ群の 2 名のみ）、SAP に規定したとおり、免疫原性と安全性の潜在的な関連性は評価しなかった。代わりに、ADA 陽性反応が認められた 2 名の AE プロファイルを被験者ごとに検討した。

本承認申請資料では、デュピルマブの安全性評価を更に支持するため、サノフィ社の Global Pharmacovigilance データベースを利用して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（デュピルマブの[redacted]での直近の承認申請［[redacted]］における SUSAR 及び死亡のカットオフ日）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本申請での SUSAR 及び死亡のカットオフ日）までにデュピルマブの臨床開発プログラムで進行中の第 2/3 相試験及び第 4 相試験で報告された SUSAR 及び死亡を検索した。これは R668-BP-1902 試験の主要な解析時に入手可能であった最新のデータに基づいている。

5.2.3 臨床安全性解析計画

臨床安全性解析の目的は、R668-BP-1902 試験において 52 週間の治験薬投与期間にわたり成人 BP 被験者におけるデュピルマブの安全性プロファイルを評価することであった。

安全性解析対象集団

安全性解析は SAF で実施された。SAF 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解析（as-treated 解析）を行った。

解析対象期間

主要な解析時の安全性データには、データカットオフ日（2024 年 7 月 12 日）以前に発現した全ての事象を含めた。さらに、データベース固定日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での全ての死亡（発現時期を問わない）を要約した。

本項では安全性結果の報告に以下の定義を用いる（以下に示す時点はいずれも個々の被験者ごとに適用される）。

- Week 52 までの on-treatment 期間は、治験薬の初回投与日から最終投与後 14 日までの期間とした。
- Follow-up 期間は、on-treatment 期間終了日の翌日から治験終了日までの期間とした。
- TEAE は、on-treatment 期間若しくは follow-up 期間に発現、又はベースラインより重症度が悪化した AE とした。

- 治験終了日の翌日以降に発現した事象は TEAE とはみなさない。
- 死亡については発現時期を問わずデータベース固定日までに収集されたものを含む。

本承認申請資料における R668-BP-1902 試験の安全性データの提示では、主要な解析のデータカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間中の全ての利用可能なデータに焦点を当て（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2]、Module [2.7.4]）、安全性に関して利用可能な最大患者曝露に基づいてより包括的に評価する。

解析方法

安全性パラメータの解析では、記述統計量を用いて評価した。

AE 及び SAE の情報は同意取得時点から治験終了時まで収集することとした。加えて、治験終了後に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE を全て収集することとした。全ての AE は、MedDRA のバージョン 27.0 を用いて、治験担当医師による報告者の用語からプライマリーSOC、HLT 及び PT にコード化し分類した。また、治験薬との因果関係及び AE の重症度は治験担当医師により評価された。

曝露で調整した発現率

投与群間で観察された曝露時間の差を考慮するため、TEAE、TE-SAE、及び治験薬投与中止に至った TEAE について、曝露で調整した発現率（すなわち、被験者 100 人年当たりの TEAE が 1 件以上認められた被験者の数）を要約した。特定の事象が認められた被験者については最初のイベント発現日までの人年数を算出し、特定の事象が認められなかった被験者については人年数を治験薬投与期間の長さと一致させた。

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）は、デュピルマブの使用と合理的な関連がある AE 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。この定義にはデュピルマブの使用中に認められた全ての TEAE は含まれず、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 TEAE のみが含まれる。

ADR は、最初に客観的基準として定量的閾値を適用し、次いで臨床評価により合理的な因果関係が確立できるかを判定する連続的なプロセスにより特定した。PT で構成される事象のクラスター（類似の医学用語で構成される医学的概念［MedDRA CMQ］に基づき特定）に合致していない又は定量的閾値に達していない TEAE は、臨床的関連性に基づき追加で評価する場合もある。

以下の定量的基準の両方に合致する TEAE の PT を潜在的な ADR とした。

- デュピルマブ群で発現割合が 5%以上かつプラセボ群との差が 2%以上
- プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR の 95% CI の下限が 1 以上

その後、潜在的な ADR と特定された TEAE について、ADR として含めるか否かを医学的判断により更に評価した。また、既承認の他の適応症（AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び COPD［ただし、EoE は国内非該当］）で既に確立されたデュピルマブの ADR に該当する特定 AE 及び特定 AE グルー

プ事象について、両投与群間の数値的不均衡を評価した。最初の定量的基準に合致しない発現割合の低い PT についても、病態生理学的機序又は医学的判断により ADR と特定できるかを評価した。

以下に重点を置いて ADR の医学的判断及び臨床評価を行った。

1. 妥当な発現機序
2. 交絡因子又は代替説明の存在
3. 妥当な用量又は曝露との関連

5.3 治験対象集団の定義、試験における曝露状況、及び安全性データ

全体として、本申請を支持する安全性データベースには、成人 BP 患者 106 名が含まれており、そのうち 53 名にデュピルマブが Day 1 に初回用量として 600 mg、その後 300 mg q2w で投与された。

組み入れられた治験対象集団の大部分は、基本治療としてのステロイド薬を使用した併存疾患保有割合が高い高齢者であった（4.3.2 項、Module 2.7.4 [1.3 項]）。全体として、人種では白人（67.9%［72/106 名］）が最も多く、次いでアジア人（15.1%［16/106 名］）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人（1.9%［2/106 名］）であり、民族では非ヒスパニック又は非ラテン系（80.2%［85/106 名］）が最も多かった。組み入れられた治験対象集団の年齢の平均値（SD）は 71.3（9.72）歳で、65 歳以上が 77.4%（82/106 名）、75 歳以上が 41.5%（44/106 名）であった。性別では女性が 52.8%（56/106 名）であった。治験対象集団は世界の国・地域を代表して、ドイツ、米国、フランス、日本、台湾、オーストラリア、イスラエル、ポーランド及びスペインの被験者で構成された。治験対象集団の人口統計学的特性は、BP 患者集団に関する公表文献とおおむね一致しており（4.3.2 項）、結果の外的妥当性を支持している。

主要な解析のデータカットオフ日時点で、Week 36 までに治験中止となった被験者の割合はデュピルマブ群と比較してプラセボ群で高く（デュピルマブ群：13.2%［7/53 名］、プラセボ群：20.8%［11/53 名］、以下同順）、Week 52 までに治験中止となった被験者の割合も同様であった（13.2%［7/53 名］、28.3%［15/53 名］）（Module 2.7.4 [表 1]）。

データカットオフ日時点において、治験薬の投与回数はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で多く、治験薬の曝露期間もプラセボ群と比較してデュピルマブ群で長かった（Module 2.7.4 [表 3]）。

- データカットオフ日時点における治験薬の投与回数の平均値（SD）はデュピルマブ群で 21.8（7.26）回、プラセボ群で 19.1（8.07）回であった。
- データカットオフ日時点における治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 310.2（102.99）日、プラセボ群で 270.1（112.11）日であった。

5.4 有害事象の概要

安全性データの解析結果から、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は成人 BP 患者において忍容性が良好で、許容可能な安全性プロファイルを有していることが示された。全体的な安全性プロファイルは、

既承認の他の 2 型炎症性疾患の適応症で十分に特徴付けられたデュピルマブの安全性プロファイルと一致していた。また、BP 患者において安全性に関する新たな懸念又は BP に特有の懸念は特定されなかった。日本人部分集団における安全性の結果は Module 2.7.6 [2.1.2 項]及び[2.2.2 項]に記載した。

主要な解析のデータカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した AE の概要を以下に示す（表 7）。

- 1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は両投与群で同じであった（いずれも 96.2%［51/53 名］）。
- 両投与群の多くの被験者において、報告された TEAE は非重篤で、治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と判断された。
- 治験担当医師により重症度が重度と判断された TEAE の発現割合は、デュピルマブ群（17.0%［9/53 名］）と比較してプラセボ群（22.6%［12/53 名］）で高かった。
- 治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群（3.8%［2/53 名］）と比較してプラセボ群（9.4%［5/53 名］）で高かった。
- TE-SAE が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群（22.6%［12/53 名］）と比較してプラセボ群（30.2%［16/53 名］）で高かった。
- 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は被験者の大多数で認められなかったが、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合はデュピルマブ群（26.4%［14/53 名］）と比較してプラセボ群（15.1%［8/53 名］）で低かった。治験薬との因果関係が否定できない TE-SAE が認められた被験者はいなかった。
- 曝露で調整した TEAE の発現率でも同様の結果が得られた（Module 2.7.4 [表 6]）。
- データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した死亡に至った TEAE は、プラセボ群の 2 名（3.8%）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（5.4.4 項）。さらに、on-treatment 期間終了後に発現した死亡に至った AE は合計 5 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：3 名）に認められ、このうち follow-up 期間中に発現した TEAE は 4 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：3 名）に、治験終了後に発現した AE は 1 名（デュピルマブ群）に認められた（5.4.4 項）。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が否定された。

表 7 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg q2w (N=53)**
TEAE	51 (96.2%)	51 (96.2%)
TEAE with severity		
Mild	19 (35.8%)	15 (28.3%)
Moderate	20 (37.7%)	27 (50.9%)
Severe	12 (22.6%)	9 (17.0%)
TE-SAE	16 (30.2%)	12 (22.6%)
Treatment-related TEAE	8 (15.1%)	14 (26.4%)
Treatment-related TE-SAE	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation	5 (9.4%)	2 (3.8%)
TEAE leading to death [1]	2 (3.8%)	0

[1] 5 additional participants (3 in the placebo group and 2 in the dupilumab group) had fatal-outcome events with an onset of the AE after the end of the on-treatment period: 4 participants with TEAEs with onset in the follow-up period and 1 with an AE with onset after the end of study. Further details are provided in Section 5.4.4.
Abbreviations: Q2W=every 2 weeks; TE=treatment-emergent; TEAE=treatment-emergent adverse event; SAE=serious adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.1.1.b and PTT 14.3.1.4.b

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

TEAE の評価において、新たな懸念かつ BP に特有の重大な安全性の懸念は特定されなかった。

プラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が 5%以上高かった TEAE（PT）は、結膜炎、便秘、末梢性浮腫、霧視及び喘息であった（表 8）。これらの TEAE の詳細については、5.4.11 項に記載した。

一方で、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 5%以上高かった TEAE（PT）は、蜂巣炎、胃腸炎、類天疱瘡、間擦疹、高血糖、食欲減退、白内障及び呼吸困難であった（表 8）。

表 8 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**
Number of participants with at least 1 TEAE	51 (96.2)	51 (96.2)
感染症および寄生虫症	27 (50.9)	28 (52.8)
上咽頭炎	8 (15.1)	7 (13.2)
結膜炎	0	4 (7.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (5.7)	3 (5.7)
上気道感染	1 (1.9)	3 (5.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
口腔カンジダ症	3 (5.7)	2 (3.8)
蜂巣炎	3 (5.7)	0
胃腸炎	3 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害	26 (49.1)	25 (47.2)
類天疱瘡	12 (22.6)	6 (11.3)
そう痒症	4 (7.5)	3 (5.7)
間擦疹	3 (5.7)	0
胃腸障害	17 (32.1)	18 (34.0)
下痢	6 (11.3)	6 (11.3)
便秘	1 (1.9)	4 (7.5)
上腹部痛	3 (5.7)	2 (3.8)
悪心	3 (5.7)	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	11 (20.8)	17 (32.1)
関節痛	3 (5.7)	5 (9.4)
背部痛	2 (3.8)	4 (7.5)
傷害、中毒および処置合併症	15 (28.3)	16 (30.2)
転倒	8 (15.1)	6 (11.3)
四肢損傷	2 (3.8)	3 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (24.5)	13 (24.5)
末梢性浮腫	5 (9.4)	8 (15.1)
神経系障害	14 (26.4)	13 (24.5)
頭痛	5 (9.4)	4 (7.5)
代謝および栄養障害	13 (24.5)	12 (22.6)
高血糖	4 (7.5)	1 (1.9)
食欲減退	4 (7.5)	0
眼障害	8 (15.1)	10 (18.9)
霧視	0	4 (7.5)
白内障	4 (7.5)	1 (1.9)
血管障害	9 (17.0)	10 (18.9)
高血圧	3 (5.7)	4 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (17.0)	9 (17.0)
喘息	1 (1.9)	4 (7.5)
呼吸困難	3 (5.7)	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）	6 (11.3)	6 (11.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
基底細胞癌	3 (5.7)	1 (1.9)
精神障害	6 (11.3)	6 (11.3)
不眠症	2 (3.8)	3 (5.7)

MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events. Sorted by decreasing frequency at all levels in the dupilumab 300 mg Q2W group.
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.2.1.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m25_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m25_ae_socpt_s_t_5pct_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

5.4.2 重症度別での治験薬投与下で発現した有害事象

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に認められた TEAE の大部分は、治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と判断された（表 7）。Week 52 までの on-treatment 期間中に 1 件以上の重度の TEAE が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群（17.0%［9/53 名］）と比較してプラセボ群（22.6%［12/53 名］）で高かった。

報告された重度の TEAE に明確な傾向は認められなかった（Module 2.7.4 [2.1.2.2 項]）。2 名以上に認められた重度の TEAE（PT）は、転倒（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）、低カリウム血症（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2 名）、及び類天疱瘡（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2 名）であった。

デュピルマブ群の 1 名に ALT 及び AST の上昇を伴う重度の薬物性肝障害（PT）（報告者の用語：acute drug-induced hepatitis、発現期間：Day 3～Day 12）が報告された。これらの臨床検査値は治験終了時に基準範囲内に復した（表 10、Participant 1）。当該被験者には、Day −5 に重症度が中等度と判断された肝機能異常（PT）の治験薬投与前に発現した AE も認められた。当該被験者では、Day −1 に ALT の上昇（103 IU/L［基準範囲：10～33 IU/L］）及び AST の上昇（46 IU/L［基準範囲：10～36 IU/L］）が認められ、Day 3 に ALT が 237 IU/L 及び AST が 167 IU/L となった。これらの検査値は Week 4 までに基準範囲内に復し、Week 36（ALT のみ）及び Week 52（ALT 及び AST）で僅かに上昇したが、Week 64（治験終了時）に再び基準範囲内に復した。ビリルビン値は全ての来院時において基準範囲内であった。当該被験者は 52 週間の治験薬投与期間を通して、中断することなく継続してデュピルマブ 300 mg q2w の投与を受けた。肝機能異常（治験薬投与前に発現した AE）の発現前 2 週間以内に、次の薬剤の投与が開始されていた：アルプラゾラム（Day −9～Day 4）、エノキサパリンナトリウム（Day −9～Day 14）、pantoprazole（Day −9～Day 448）、paracetamol（Day −9～Day 15）、炭酸カルシウム（Day −8～Day 448）、リドカイン（Day −8～Day 14）、及びオキシコドン（Day −5～Day 13）。当該被験者に胆道系疾患及び薬物乱用の既往歴はなかった。薬物性肝障害の 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、対処治療なしで消失した。本事象のために Day 4 にアルプラゾラムの投与は中止されたが、治験担当医師により直接の因果関係は不明と判断された（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.2.2.3]）。

5.4.3 治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象

治験担当医師による TEAE の治験薬との因果関係の評価では、5.4.1 項での TEAE の解析結果と比較して、新たな安全性の懸念や注目すべき所見は認められなかった。

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に、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 が 1 件以上認められた被験者の割合は、デュピルマブ群（26.4%［14/53 名］）と比較してプラセボ群（15.1%［8/53 名］）で低かった（表 7）。この差は主に SOC の「感染症および寄生虫症」によるものであった（デュピルマブ群：13.2%［7/53 名］、プラセボ群：3.8%［2/53 名］）（Module 2.7.4 [表 9]）。SOC の「感染症および寄生虫症」において、治験薬との因果関係が否定できない結膜炎（PT）がデュピルマブ群の 2 名に認められたが、プラセボ群では認められなかった。デュピルマブ群で認められた他の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT は全て 1 名のみに認められた。

プラセボ群では、2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、ドライアイのみであった（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2 名）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE はいずれも、治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と判断され、非重篤であった。

5.4.4 死亡

主要な解析のデータベース固定日までに、合計 7 名の被験者に死亡に至った AE が認められた（デュピルマブ群：2 名［3.8%］、プラセボ群：5 名［9.4%］）（表 9）。治験期間中の死亡例の評価において、新たな安全性の懸念や注目すべき所見は認められなかった。

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した死亡に至った TEAE は、プラセボ群の 2 名に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（表 9）。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が否定された。プラセボ群で認められたこれらの事象の概要を以下に示す。

- 被験者（6[redacted]歳男性）は、大うつ病エピソード、2 型糖尿病、高コレステロール血症、心房細動及び動脈性高血圧の合併症を有していた。当該被験者は Day 1（治験薬の初回かつ唯一の投与が行われた日と同日であり、治験終了日でもある）に全身健康状態悪化（PT）の死亡に至った TE-SAE を発現し、同日に治験中止となった。被験者は Day 1 のベースライン来院時に、全身状態の急激な悪化、血行動態及び呼吸の悪化、並びに BP の著しい悪化が認められた。BPDAI スコアは初回のスクリーニング来院時（スコア：47）からベースライン来院時（スコア：144）の間に著しく悪化した。被験者がこの時点で急性腎不全を呈していたことも報告された（慢性腎不全の既往歴は報告されていない）。被験者はその後、呼吸窮迫（Day 15）、アスペルギルス感染（Day 18、報告者の用語：aspergillosis）、腸球菌感染（Day 27）、及び心停止（Day 27、報告者の用語：hypoxic cardiac arrest）（いずれも PT）の重度の事象を発現した。被験者は Day 33 に全身健康状態悪化のため死亡した。

- 被験者（8[redacted]歳男性）は、2 型糖尿病及び高血圧（いずれも死亡時に継続中）並びに結核（消失の既往）の合併症を有する被験者であり、on-treatment 期間中に呼吸不全（PT）の死亡に至った TE-SAE を発現し（発現日不明）、follow-up 期間中の Day 382 に死亡した。治験薬の最終投与日は Day 268 であった。被験者は死亡の約 3 か月前に入院を要する COVID-19（PT）の TE-SAE を発現した（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された）。COVID-19（報告者の用語：COVID-19 positive infection）及び呼吸不全（報告者の用語：lung failure）の TE-SAE の発現時期の前後に報告された他の TEAE には、誤嚥性肺炎、基底細胞癌（左額結節性）、心房細動、うっ血性心不全、低リン血症及び低マグネシウム血症が含まれた。治験薬の最終投与は死亡の 114 日前であったが、呼吸不全の正確な事象発現日は記録されていなかったため、当該事象は on-treatment 期間中に発現したものとして記録された。

さらに、on-treatment 期間終了後に発現した死亡に至った AE は合計 5 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：3 名）に認められ、このうち follow-up 期間中に発現した TEAE は 4 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：3 名）に、治験終了後に発現した AE は 1 名（デュピルマブ群）に認められた。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が否定された。各投与群で認められたこれらの事象の概要を以下に示す。

- デュピルマブ群：
  - 被験者（6[redacted]歳女性）は、喘息、背部痛、白内障、膀胱炎、鼻茸、糖尿病、高血圧、脂肪肝及び慢性腎臓病の合併症を有していた。当該被験者は follow-up 期間中の Day 413（治験薬の最終投与日は Day 357）に心不全（PT）の死亡に至った TE-SAE を発現し、同日死亡した。被験者は睡眠中に死亡し、死因は suspected heart failure（報告者の用語）と報告された。剖検は行われなかった。本事象の発現前に、当該被験者からの症状の訴えは認められなかった。死亡時に継続していた TEAE は、軽度の心房細動（発現日：Day 113）及び軽度のうつ病（発現日：Day 134）であった。
  - 被験者（7[redacted]歳女性）は、糖尿病及び高血圧の合併症を有していた。当該被験者は治験終了後の Day 217（治験薬の最終投与日は Day 155、治験終了来院日は Day 207）に心原性ショック（PT、報告者の用語：cardiogenic shock［post-surgical CABG］）の死亡に至った SAE を発現し、Day 222 に死亡した。被験者は Day 162 に狭心症（PT）の TE-SAE を発現し、Day 167 に入院した。狭心症の TE-SAE の治療（治療開始日：Day 181）には、心肺バイパス術、CABG（心停止を伴う on-pump arrest CABG）及び冠動脈内膜剥離術が含まれた。被験者は経皮的冠動脈インターベンションも受けた。当該狭心症は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されたが、治験薬投与中止に至った。被験者は Day 217 に CABG 術後の重度の心原性ショックを発現し、死亡した。

- プラセボ群：
  - 被験者（7[redacted]歳男性）は、高血圧、大動脈瘤及び心臓動脈瘤嚢の合併症を有していた。当該被験者は follow-up 期間中の Day 77（治験薬の最終投与日は Day 57）に心血管障害（PT）の死亡に至った TE-SAE を発現し、同日死亡した。当該事象以外に報告された AE は、転倒の TEAE が 2 件のみであり、これらは重症度が軽度と判断された。
  - 被験者（7[redacted]歳男性）は、糖尿病、脳梗塞、高血圧及び心電図 QT 間隔延長の合併症を有していた。当該被験者は follow-up 期間中の Day 287（治験薬の最終投与日は Day 264 で、Day 274 に食欲減退［PT］の TE-SAE により治験薬投与が中断され、Day 287 にクリプトコッカス性髄膜炎［PT］の TE-SAE により治験薬投与が中止された。）にクリプトコッカス性髄膜炎の死亡に至った TE-SAE を発現し、治験終了後の Day 289（治験終了日は Day 288）に死亡した。Day 274 に食欲減退の TE-SAE により入院し、その後、他の TEAE に加えて肺空洞形成（発現日：Day 276）及びクリプトコッカス性髄膜炎（発現日：Day 287）と診断された。これ以前に、被験者は 2 件の蜂巣炎（PT、1 回目の事象の発現期間は Day 142～Day 150、2 回目の事象の発現期間は Day 247～Day 254）の TE-SAE を発現していたが、両事象は死亡時には消失していた。当該被験者はヒト免疫不全ウイルス陰性であった。
  - 被験者（6[redacted]歳男性）は、高血圧及び 2 型糖尿病の合併症を有し、喫煙歴及びアルコールの摂取歴があった。当該被験者は follow-up 期間中の Day 424（治験薬の最終投与日は Day 365）に死亡（PT）（報告者の用語：death from natural causes）の TE-SAE を発現した。

全ての死亡に関する個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]に記載した。

表 9 - Summary of Deaths in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (SAF)

PRIMARY CAUSE OF DEATH/ PT of TEAE with Fatal Outcome	TEAE (Y/N)	Day of Last Dose of Study Drug	Study Period/Day of TEAE Onset	Study Period/Day of Death	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
Number of deaths					5 (9.4%)	2 (3.8%)
LUNG FAILURE/ 呼吸不全	Y	268	On-treatment/ UNK [1]	Follow-up/382	1 (1.9%)	0
RAPID DETERIORATION OF GENERAL CONDITION/ 全身健康状態悪化	Y	1	On-treatment/1	After EOS/33	1 (1.9%)	0
MASSIVE CARDIAC EVENT/ 心血管障害	Y	57	Follow-up/77	Follow-up/77	1 (1.9%)	0

PRIMARY CAUSE OF DEATH/ PT of TEAE with Fatal Outcome	TEAE (Y/N)	Day of Last Dose of Study Drug	Study Period/Day of TEAE Onset	Study Period/Day of Death	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
CRYPTOCOCCAL MENINGITIS/ クリプトコッカス性髄膜炎	Y	264	Follow-up/287	After EOS/289	1 (1.9%)	0
NATURAL CAUSES / 死亡	Y	365	Follow-up/424	Follow-up/424	1 (1.9%)	0
SUSPECTED HEART FAILURE/ 心不全	Y	357	Follow-up/413	Follow-up/413	0	1 (1.9%)
CARDIOGENIC SHOCK(POST-SURGICAL CABG) / 心原性ショック	N	155	After EOS/217	After EOS/222	0	1 (1.9%)

Table includes all deaths, regardless of timing, up to database lock.
The on-treatment period through week 52 is the time from the administration of the first dose of study drug to the date of the last dose of study drug +14 days.
The follow-up period is the time from the day after the end of the on-treatment period to the end of study date.
[1] Exact event start date was unknown.
Abbreviations: CABG=coronary artery bypass grafting; EOS=end of study; N=no; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event; UNK=unknown; Y=yes.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.3.1, PTL 16.2.1.1, PTL 16.2.7.3

5.4.5 重篤な有害事象

主要な解析のデータカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に TE-SAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、デュピルマブ群（22.6%［12/53 名］）と比較してプラセボ群（30.2%［16/53 名］）で高かった（表 7）。曝露で調整した TE-SAE の発現率でも、同様の結果が得られた（Module 2.7.4 [表 12]）。

いずれの TE-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た。

デュピルマブ群で 2 名以上に認められた TE-SAE は、肺炎のみであった（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）。この 2 名はいずれも肺炎の発現時にステロイド薬の投与を受けており、うち 1 名は糖尿病を併発していた。1 名は Day 2 に肺炎を発現した。他の 1 名は、Day 185 に肺炎を発現し、この事象により治験薬の投与が中断された。

プラセボ群で 2 名以上に認められた TE-SAE は、蜂巣炎（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2 名）及び類天疱瘡（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2 名）であった（Module 2.7.4 [表 11]）。

Follow-up 期間中に発現した TE-SAE 及び治験終了後に発現した SAE については、Module 2.7.4 [2.1.4.1 項]に記載した。

SAE に関する個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]に記載した。

5.4.6 治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象

主要な解析のデータカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に 1 件以上の治験薬投与中止に至った TEAE が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群（3.8%［2/53 名］）と比較してプラセボ群（9.4%［5/53 名］）で高かった（表 7）。曝露で調整した治験薬投与中止に至った TEAE の発現率でも、同様の結果が得られた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.2.6.b]）。

治験薬投与中止に至った特定の TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.2.5.b]）。

- デュピルマブ群で認められた治験薬投与中止に至った TEAE は、急性汎発性発疹性膿疱症（5.4.7 項）及び狭心症（各 1 名）であった。
- プラセボ群で認められた治験薬投与中止に至った TEAE は、類天疱瘡、全身健康状態悪化（死亡に至った TE-SAE、5.4.4 項）、COVID-19（5.4.8 項）、中咽頭癌及び前立腺癌（各 1 名）であった。

2 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）に認められた治験薬投与中止に至った TEAE は、on-treatment 期間を対象とした解析結果には含まれなかった。デュピルマブ群の被験者では、治験薬投与中止に至った心停止（PT）が、実際は on-treatment 期間中の発現であったにもかかわらず、誤りにより治験終了日以降の発現として記録された。本事象は、被験者が非重篤な胃潰瘍の発現及び貧血の悪化により入院中、上部及び下部消化管内視鏡検査を受けた後の経過観察期間中に発現し、同日に消失した。この心停止の SAE は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。プラセボ群の被験者では、死亡に至ったクリプトコッカス性髄膜炎（PT）が認められた（5.4.4 項）。

治験薬投与中止に至った TEAE に関する個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]に記載した。

5.4.7 特に注目すべき有害事象

治験薬投与下で発現した AESI は 5.2.2 項のとおり定義し、デュピルマブ投与との潜在的な関連性を検討するために包括的に評価された。AESI の評価では、新たな安全性の懸念や注目すべき所見は認められなかった。

全体として、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与下で発現した AESI は、デュピルマブ群の 4 名に認められ、プラセボ群では認められなかった（Module 2.7.4 [表 13]）。デュピルマブ群で認められたこれらの事象の概要を以下に示す。

- 被験者（7[redacted]歳女性）に 2 件の角膜炎（PT）が認められた。1 回目の角膜炎は Day 89 から Day 95 にかけて認められた。当該事象は治験担当医師により重症度が軽度で、眼の中に見られた異物（ナイロン紐）によるものと判断された。対処治療として、シプロフロキサシン、トブラマイシン点眼液及びヒアルロン酸ナトリウム点眼液が投与された。2 回目の角膜炎は Day 157 に認められ、データカットオフ日時点で継続していた。当該事象は重症度が中等度と判断された。

対処治療として、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液及び軽質流動パラフィン／流動パラフィン／ワセリン／レチノールパルミチン酸エステル／ラノリンの点眼液が投与された。2回目の角膜炎は、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。両事象とも治験薬投与中止には至らなかった。

- 被験者（6[redacted]歳女性）に1件の軽度の角膜炎が認められ、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た。本事象はDay 271に認められ、データカットオフ日時点での転帰は、Day 446（Week 64／治験終了来院）で軽快と判断された。対処治療は行われなかった。当該被験者は白内障手術を受け（Day 70）、結膜出血（PT）（Day 92～Day 110）及び眼の異常感覚（PT）（Day 109～Day 278）の非重篤なTEAEを発現した。両事象とも治験担当医師により重症度が中等度と判断され、治験薬との因果関係が否定された。

- 被験者（7[redacted]歳男性）にアナフィラキシー反応のAESIが認められた。当該被験者はDay 69からDay 71にかけて中等度の循環虚脱（PT）のTE-SAEを発現した。当該事象は事前に定義したアルゴリズムによるアプローチに基づきアナフィラキシー反応のAESIと特定されたが、本事象は血圧の変動に対して投与されたramiprilの過量投与に起因するものであり、真のアナフィラキシー反応ではなかったため、治験担当医師によって特定されたAESIには含まれなかった。また、本事象は治験薬との因果関係が否定された。

- 被験者（6[redacted]歳女性）に全身性過敏症反応のAESIが認められた。当該被験者は中等度の急性汎発性発疹性膿疱症（PT）を発現した。日付は不明であるが、被験者の右下腿に少数の膿疱及び紅斑の落屑を伴う新しい病変が出現し始めた。Day 101に、皮膚剥脱（PT、報告者の用語：desquamation left leg）の軽度の非重篤なAEが発現した。Day 109に、被験者は脱力及び疲労を訴え、外皮全体の紅斑数の顕著な増加が認められた。Day 114に、生検による組織検査（鑑別診断：膿疱性乾癬）で急性汎発性発疹性膿疱症と診断された。同日、血液検査で好中球及び血小板の増加が認められた。発熱及び粘膜病変は認められなかった。当該急性汎発性発疹性膿疱症により治験薬投与中止及び治験中止に至った。また、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。被験者は連日、クロベタゾールプロピオン酸エステルの局所投与（用量不明）及びプレドニゾロン30 mgの経口投与を受け、1週間後に軽度の改善が認められた。治験中止時点で、本事象の転帰は軽快と判断された。急性汎発性発疹性膿疱症は主に薬剤、特に抗生物質及び植物薬の服用が原因の皮膚反応であるが、ウイルス、細菌及び寄生虫の感染症など他の因子によっても引き起こされる。原因因子への曝露から発症までの潜伏期間は通常短く、新しく薬剤を服用し始めてから1～5日後に発症することが多い。原因因子への曝露後10日以内に発症することもあるが、これを超えて発症に至ることはまれである。時間的関係は、急性汎発性発疹性膿疱症が疑われる患者において潜在的な因果関係の可能性を評価する上で重要な因子である。当該被験者の場合、デュピルマブの投与を8回受けた後のDay 109に急性汎発性発疹性膿疱症を発現した。

蠕虫感染、重度の結膜炎又は重度の眼瞼炎、及び臨床的に症候性の好酸球増加症（又は臨床症状を伴う好酸球増加症）の AESI は認められなかった。

全ての AESI に関する個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]に記載した。

5.4.8 その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき AE（注射部位反応、COVID-19 と関連のある TEAE、結膜炎及び角膜炎、ヘルペスウイルス感染、皮膚感染）の評価では、報告された TEAE に特定の傾向は認められず、新たな安全性の懸念は特定されなかった。詳細は Module 2.7.4 [2.1.5.3 項]～[2.1.5.8 項]に記載した。結膜炎は、BP 患者においてデュピルマブの ADR であると考えられる（5.4.11 項）。

注射部位反応

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に 1 件以上認められた治験薬投与下で発現した注射部位反応は、両投与群で各 1 名（いずれも 1.9%［1/53 名］）に報告された（Module 2.7.4 2.1.5.3 項）。プラセボ群の 1 名（1.9%）では注射部位紅斑（PT）が認められた。デュピルマブ群の 1 名では注射部位内出血、注射部位紅斑及び注射部位腫脹（いずれも PT）が認められた。いずれの注射部位反応も非重篤で、重症度が軽度で治験薬投与中止に至ったものはなく、消失した。

COVID-19 感染

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した COVID-19 と関連のある TEAE（COVID-19 の狭域 SMQ により特定、Module 2.7.4 [2.1.5.4 項]）の発現割合は、両投与群とも 5.7%（3/53 名）であった。COVID-19 と関連のある TEAE が認められた被験者のうち、3 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：1 名）は 1 年以内に COVID-19 ワクチンの接種を受けていた。

プラセボ群の 1 名に認められた COVID-19 と関連のある TEAE は重篤かつ重度であり、治験薬投与中止に至った。当該被験者は follow-up 期間中に呼吸不全（PT）により死亡した（5.4.4 項）。これを除き、他の COVID-19 と関連のある TEAE はいずれも非重篤で、重症度が軽度又は中等度と判断され、治験薬投与中止には至らなかった。COVID-19 と関連のある TEAE は全て、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

結膜炎

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に、7 つの PT で構成される結膜炎のクラスター及び狭域 CMQ（5.2.2 項の定義に基づき解析）による結膜炎関連事象は 4 名に認められた（いずれもデュピルマブ群、PT：いずれも結膜炎）。このうち 2 名の結膜炎は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

広域 CMQ による結膜炎関連事象は、追加で 2 名（いずれもプラセボ群、PT：いずれもドライアイ）に認められた。さらに、ドライアイは、前述の結膜炎（PT）を発現したデュピルマブ群の 1 名でも認められた。3 名中 2 名（いずれもプラセボ群）のドライアイは、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。合計で、広域 CMQ による結膜炎関連事象は 6 名（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：2 名）に 7 件認められた。

結膜炎及びドライアイの事象はいずれも、治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度又は中等度と判断され、治験薬投与中止には至らなかった。いずれの被験者も TEAE の発現時に OCS による治療が行われていた。7 件中 3 件の事象が対処治療により消失し、4 件がデータカットオフ日時点で継続していた。

結膜炎は、BP 患者においてデュピルマブの ADR と考えられる（5.4.11 項）。

角膜炎

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与下で発現した角膜炎関連事象（5.2.2 項の定義に基づき解析）は、デュピルマブ群の 2 名に 3 件報告された（5.4.7 項、Module 2.7.4 [2.1.5.6 項]）。角膜炎関連事象はいずれも非重篤で、治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と判断され、治験薬投与中止には至らなかった。角膜炎の 1 件は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。3 件中 1 件で TEAE の発現時に OCS による治療が行われていた。

ヘルペスウイルス感染

BP 患者のうち、免疫抑制薬（OCS など）使用者又は高齢者では、一般集団と比較してヘルペスウイルス感染のリスクが高い(71)(72)(73)。帯状疱疹は初回感染後に知覚神経節に潜伏感染した水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化により発症する。特に免疫不全者は再活性化のリスクが高い。帯状疱疹の発症率は 50 歳を過ぎると急激に上昇する。

単純ヘルペスウイルス感染症は、通常、若年層（50 歳未満）にみられる。単純ヘルペスの再活性化又は再発は、免疫正常者でも発熱又はストレスを含む様々な状況で生じるが、免疫不全者ではそのリスクが高い。最近の研究では、口腔病変を有する BP 患者の約半数（45.2%［19/42 名］）はそれらの口腔病変で単純ヘルペスウイルス陽性であった(73)。

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した帯状疱疹（PT）はデュピルマブ群の 2 名に認められた（Module 2.7.4 [2.1.5.7 項]）。このうち 1 名では、TEAE の発現時（Day 230）に OCS による治療が中止されていたが、TEAE の発現以前には 100 日間を超えて OCS 治療が中止されていた。他の 1 名は、TEAE の発現時（Day 303）に OCS による治療が行われていた。両事象は非重篤で、重症度は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が否定され、治験薬投与中止には至らなかった。両事象は消失した（1 名は対処治療にアシクロビルが使用された）。

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した単純ヘルペス及び口腔ヘルペス（いずれも PT）の TEAE は、デュピルマブ群の各 1 名に認められた。これら 2 つの事象はそれぞれ Day 57 及び Day 159 に発現した。両事象はいずれも非重篤で、重症度が軽度であり、治験薬投与中止には至らず、対処治療により消失した。単純ヘルペス 1 件の発現時に OCS による治療が行われていた。口腔ヘルペス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。

詳細については 5.4.11 項に記載した。

皮膚感染

皮膚感染の AE は、本治験のメディカルモニターによる全ての AE の盲検下判定により特定された。データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に 1 件以上の皮膚感染の TEAE を発現

した被験者の割合は、デュピルマブ群（11.3%［6/53 名］）と比較してプラセボ群（22.6%［12/53 名］）で高かった（Module 2.7.4 [2.1.5.8 項]）。プラセボ群の 2 名は合計 3 件の蜂巣炎（PT）の TE-SAE を発現した。このうち 2 件は重症度が重度と判断された（両事象とも同一の被験者で発現）。他の 1 名は丹毒（PT）の重度の TEAE を発現した。デュピルマブ群では重篤又は重度の皮膚感染の TEAE は認められなかった。治験薬投与中止に至った皮膚感染の TEAE はなかった。

5.4.9　器官別の有害事象の解析

BP 及び関連合併症、デュピルマブ又は治験対象集団における発現割合と AE との潜在的な関連性に基づき、次の MedDRA SOC に属する AE を評価した：「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「代謝および栄養障害」、「血管障害」及び「心臓障害」。

これらの SOC に属する TEAE の評価では、新たな安全性の懸念は特定されなかった。SOC 別の TEAE の詳細な検討については、Module 2.7.4 [2.1.6 項]及び Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.2.2]に記載した。

5.4.10 部分集団における有害事象

年齢

R668-BP-1902 試験において、全体として、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は高齢（65 歳以上）の被験者で忍容性が良好であった（Module 2.7.4 [5.1.1 項]）。本治験では 65 歳未満の被験者が少なかった（65 歳未満：22.6%［24/106 名］、65 歳以上：77.4%［82/106 名］）。年齢の部分集団間又は年齢の部分集団別での投与群間で報告された TEAE の発現頻度に著明な差は認められなかった。

追加の部分集団解析

性別、民族、人種、ベースラインの体重区分又は地域別で、部分集団内又は部分集団間のいずれでも、報告された TEAE の発現頻度に臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 2.7.4 [5.1.2 項]）。日本人部分集団における安全性の結果は Module 2.7.6 [2.1.2 項]に記載した。

5.4.11 デュピルマブと関連性のある有害事象

ADR は 5.2.3 項に示した方法に基づいて特定した（主要な解析のみ）。ADR を評価する際には、R668-BP-1902 試験に組み入れられた高齢者集団における合併症、BP 及び合併症に対する前治療及び継続中の治療、並びに多剤併用のリスクの投与群間差を考慮することが重要である。

Week 52 までの on-treatment 期間において、ADR の 2 つの定量的基準（デュピルマブ群で発現割合が 5%以上かつプラセボ群との差が 2%以上、プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR の 95% CI の下限が 1 以上）の両方に合致した PT はなかった（SOC 及び PT 別の要約 : Module 5.3.5.3 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Post Hoc Analysis [Post-text Table 14.3.3.20.b]、SOC、HLT 及び PT 別の要約 : Post Hoc Analysis [Post-text Table 14.3.3.21.b]）。

デュピルマブ群で発現割合が 5%以上かつプラセボ群との差が 2%以上の PT 又は PT のクラスターの要約を Module 2.7.4 [表 21]に示し、更に考察を記述する。全ての事象でプラセボ群に対するデュピルマブ群の HR は 95% CI の下限が 1 未満で、デュピルマブとプラセボの間に名目上の有意な差を示さなかったか又は算出不能であった。

プラセボ群で発現割合が 5%以上かつデュピルマブ群との差が 2%以上の PT 又は PT のクラスターは、類天疱瘡、転倒、食欲減退、白内障、高血糖、悪心、蜂巣炎、間擦疹、呼吸困難、胃腸炎及び基底細胞癌（表 8）であった。

デュピルマブ群で発現割合が 5%以上かつプラセボ群との差が 2%以上の PT 又は PT のクラスターは、以下のとおりであった。

結膜炎

結膜炎は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と特定された。結膜炎は既承認の適応症である AD、CRSwNP 及び PN で既に ADR と特定されている。共通の医学的概念の特定には、2 つの結膜炎 CMQ（狭域又は広域）及び結膜炎のクラスター（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、眼の炎症、眼刺激、及び巨大乳頭結膜炎［いずれも PT］）の 3 つを検索基準として用いた。結膜炎関連事象はデュピルマブ群の 4 名（7.5%）に認められ、いずれも結膜炎（PT）であった。プラ

セボ群では結膜炎関連事象は認められなかった。PT 別では、プラセボ群で結膜炎関連事象が認められなかったことから、プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は算出不能であった。本事象の発現までの期間は治験薬投与開始後 56～177 日である。治験薬投与中止に至った TEAE はなかった。結膜炎 4 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が否定できないと判断された。また、2 件は治験期間中に消失した。結膜炎を再発した被験者はいなかった。治験担当医師により重篤又は重症度が重度と判断された事象はなかった。結膜炎は既承認の適応症で既に確立されたデュピルマブの ADR であり、報告された症例で交絡因子が限られていることを考慮すると、結膜炎は BP に対しても ADR と判断される。結膜炎の詳細は 5.4.8 項に記載した。

末梢性浮腫

末梢性浮腫は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。末梢性浮腫（PT）はデュピルマブ群の 8 名（15.1%）及びプラセボ群の 5 名（9.4%）に認められた。プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は 1.47（0.48, 4.50）であった。

- 注目すべきは、末梢性浮腫に類似の事象、すなわち末梢腫脹及びリンパ浮腫（いずれも PT）がプラセボ群の各 1 名（1.9%）に認められたことである。対照的に、このような事象はデュピルマブ群では認められなかった。
- さらに、カルシウムチャネル遮断薬及び慢性腎臓病は体液のバランスを崩し、組織における体液貯留を促進するため末梢性浮腫のリスク因子として認識されている。ベースラインでカルシウムチャネル遮断薬を服用していた被験者の割合は、プラセボ群（17.0%［9/53 名］）と比較してデュピルマブ群（28.3%［15/53 名］）で高く、慢性腎臓病を有する被験者の割合も高かった（デュピルマブ群：5.7%［3/53 名］、プラセボ群：0 名）。このことから、デュピルマブ群では治験薬投与開始前から末梢性浮腫に対し易罹患性があった可能性が示唆される。
- 末梢性浮腫の発現とデュピルマブへの曝露に時間的な関連は認められなかった。デュピルマブ群における本事象の発現までの期間は、治験薬投与開始後 22～305 日と幅があった。
- デュピルマブの投与中止に至った末梢性浮腫の TEAE はなく、既に治験薬の投与中止となっていた 1 名で報告された事象を除き、いずれの事象もデュピルマブ投与継続中に消失した。
- 末梢性浮腫を 2 件発現したデュピルマブ群の 1 名を除き、本事象を再発した被験者はいなかった。
- デュピルマブ群で認められた末梢性浮腫はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- デュピルマブ群の全ての被験者に潜在的な交絡因子が認められた。これには合併症（例：慢性腎臓病、糖尿病、心不全又は静脈瘤）及び末梢性浮腫のリスクを高める薬剤（例：カルシウムチャネル遮断薬又はステロイド薬）による治療、又はその一方が含まれた。

ベースラインでのリスク因子の差（デュピルマブ群での慢性腎臓病の高い有病割合及びカルシウムチャネル遮断薬の高い使用割合）、全ての事象に関連する交絡因子、及びデュピルマブ投与継続中に全ての事象が消失したことを考慮すると、末梢性浮腫とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの十分な証拠は得られていない。類似の事象（末梢腫脹及びリンパ浮腫）では末梢性浮腫とは逆の不均衡が見られたことは、上記の結果が偶発的性質であることを支持している。

関節痛

関節痛は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。関節痛（PT）はデュピルマブ群の 5 名（9.4%）及びプラセボ群の 3 名（5.7%）に認められた。プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は 1.48（0.35, 6.22）であった。

- ベースラインで関節痛の既往歴はデュピルマブ群の 3 名（5.7%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。このことから、プラセボ群と比較してデュピルマブ群では治験薬投与開始前から関節痛に対し易罹患性があった可能性が示唆される。
- 関節痛の発現とデュピルマブへの曝露に時間的な関連は認められなかった。デュピルマブ群における本事象の発現までの期間は、治験薬投与開始後 36～275 日と幅があった。
- デュピルマブの投与中止に至った関節痛の TEAE はなく、2 件はデュピルマブ投与継続中に消失した。
- 治験期間中に関節痛を発現したデュピルマブ群の 5 名中 4 名で可能性のある交絡因子が特定された。
    - 既存の関節痛が継続していた 1 名は Day 191 に関節痛の悪化が報告された。当該事象は重症度が軽度で、デュピルマブ投与継続中に対処治療なしに消失した。
    - ベースラインで膝関節置換術を受けた 1 名は、Day 52 に転倒し膝を損傷した。当該被験者は Day 273 に膝の関節痛を発現し、本事象はデータカットオフ日時点で継続していた。
    - 50 年以上前に発現した関節痛が継続していた 1 名は、Day 77 に関節痛の悪化が報告された。当該事象は重症度が中等度であり治験薬との因果関係が否定され、データカットオフ日時点で継続していた。
    - Day 275 に関節痛を発現した 1 名は、脊椎の椎弓切除術（2022 年）の手術歴を有していた。持続性疼痛は脊椎の手術を受けた患者の 40%に発現し、椎間板切除術と比較して固定術及び椎弓切除術の後は持続性疼痛の発現率が高い(74)。当該被験者は左臀部及び右膝の疼痛を同時に発現した。椎弓切除術の手術歴を考慮すると、右膝の疼痛は脊椎が原因の関連痛である可能性がある。

ベースラインにおいてデュピルマブ群で関節痛の既往歴を有していた被験者の割合が高かったこと、4 件の関節痛に関連する交絡因子、及びデュピルマブ投与継続中に 5 件中 2 件が消失したことを考慮すると、関節痛とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの十分な証拠は得られていない。

喘息

喘息は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。喘息（PT）はデュピルマブ群の 4 名（7.5%）及びプラセボ群の 1 名（1.9%）に認められた。プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は 3.37（0.38, 30.22）であった。

- ベースラインで喘息の既往歴を有していた被験者の割合は、プラセボ群（3.8%［2/53 名］）と比較してデュピルマブ群（11.3%［6/53 名］）で高かった。このことから、治験期間中にデュピルマブ群で喘息に関連のある事象の発現割合が増加する可能性が示唆される。
- 喘息の TEAE を発現したデュピルマブ群の 4 名のうち 2 名が、ベースラインで喘息の既往歴を有していた。1 名は肺炎（PT）を発現した 3 週間後に新たな喘息の診断を受けた。肺炎は成人発症喘息のきっかけとなる可能性があり、本事例はこのような関連性の一例である可能性がある。
- 喘息の発現とデュピルマブへの曝露に時間的な関連は認められなかった。デュピルマブ群における本事象の発現までの期間は、治験薬投与開始後 19～346 日と幅があった。
- デュピルマブの投与中止に至った喘息の TEAE はなかった。本事象を発現したデュピルマブ群の 4 名のうち、ベースラインで喘息の既往歴を有していた 1 名は喘息の TEAE が消失したが、3 名はデータカットオフ日時点で継続していた。デュピルマブ群では喘息の再発はなかった。デュピルマブ群で認められた 4 件の喘息の TEAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

ベースラインにおいてデュピルマブ群で喘息の既往歴を有していた被験者の割合が高かったこと、本喘息の多くに関連する交絡因子、及びデュピルマブ投与継続中に 4 件中 1 件が消失したことを考慮すると、喘息とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの十分な証拠は得られていない。

背部痛

背部痛は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。背部痛（PT）はデュピルマブ群の 4 名（7.5%）及びプラセボ群の 2 名（3.8%）に認められた。プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は 1.64（0.30, 8.97）であった。ベースラインで背部痛の既往歴は両投与群で各 1 名に認められた。背部痛の発現とデュピルマブへの曝露に時間的な関連は認められなかった。デュピルマブ群における本事象の発現までの期間は、治験薬投与開始後 43～362 日と幅があった。デュピルマブ群で認められた背部痛の TEAE には、重篤、重度、治験薬投与中止に至った、又は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった。いずれの被験者も背部痛は 1 件のみ発現した。2 件はデュピルマブ投与継続中に消失した。

デュピルマブ群の 4 名中 3 名で、可能性のある代替病因及び交絡因子、又はその一方が特定された。

- 変形性関節症の既往歴を有する 1 名は Day 43 に背部痛を発現した。当該被験者は治験薬投与期間中に後遺症（L4/L5 の椎間板ヘルニアを伴う腰椎変形）を残して回復した。さらに、治験期間中（Day 116）に変形性脊椎症を発現した。

- 1名はDay 362に背部痛を発現した。本事象発現の約7か月前に坐骨神経痛（PT）を発現し、データカットオフ日時点で両事象は継続していた。背部痛は治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与は変更されなかった。

- 1名はDay 243に転倒のTEAEの発現と同時に背部痛を発現した。当該被験者は治験期間を通して継続していた筋力低下の病歴を有しており、これが転倒及び背部痛の要因となった可能性がある。データカットオフ日時点で背部痛は継続していた。

本背部痛の多くに関連する交絡因子及び4件中2件がデュピルマブ投与継続中に消失したことを考慮すると、背部痛とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの十分な証拠は得られていない。

霧視

霧視は、BP患者におけるデュピルマブのADRと判断されなかった。霧視（PT）はデュピルマブ群の4名（7.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。プラセボ群で霧視が認められなかったことから、プラセボ群に対するデュピルマブ群のHR（95% CI）は算出不能であった。

- ベースラインで「眼障害（SOC）」の既往歴を有していた被験者の割合は、プラセボ群（17.0%［9/53名］）と比較してデュピルマブ群（26.4%［14/53名］）で高かった。ベースラインで白内障（PT）の既往歴を有していた被験者は、プラセボ群（6名［11.3%］）と比較してデュピルマブ群（9名［17.0%］）で多かった。さらに、白内障手術を受けた被験者はプラセボ群（1名［1.9%］）と比較してデュピルマブ群（5名［9.4%］）で多かった。

- 霧視は様々な眼疾患から生じる可能性のある非特異的な症状である。白内障は水晶体の混濁を特徴とし、視力が進行性に低下する。さらに、白内障手術は一般的に視力を改善させる一方で、術後の正常な後遺症又は後嚢混濁若しくは角膜浮腫などの潜在的な合併症により一過性の霧視を誘発することもある。

- 霧視のTEAEは4件報告され、いずれも非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬投与中止には至らなかった。

- 1名はDay 34に霧視を発現した。当該事象は非重篤で、重症度が中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。また、治験薬投与期間中のDay 59に消失した。別の1名はDay 1に霧視を発現した。当該事象は非重篤で、重症度が軽度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブに対する用量変更を伴う措置はなく、データカットオフ日時点で軽快していた。

- 治験期間中に霧視を発現したデュピルマブ群の4名のうち、2名で可能性のある交絡因子が特定された。

  - 1名は発現日不明で霧視を発現した。当該被験者はベースラインで白内障及びドライアイの症状を報告しており、これらは霧視の発現時に継続中であった。霧視は治験担当医師に

より治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中断には至らず、データカットオフ日時点で継続していた。

- 1名はDay 1に霧視を発現した。当該被験者はベースラインで霧視及び長期の近視の症状を報告しており、これらは霧視の発現時に継続中であった。また、2年前に白内障手術を受け、片頭痛を有していた。霧視はデータカットオフ日時点で継続していた。

要約すると、デュピルマブ群ではベースラインにおいて白内障及び白内障の手術歴を含む霧視の既往歴を有していた被験者の割合が高かったこと、霧視の4件中2件に関連する交絡因子が存在していたこと、非典型的な発現時期であること、及び本事象の一部がデュピルマブ投与継続中に消失したことを考慮すると、霧視とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの十分な証拠は得られていない。

さらに注目すべきは、視力障害（PT）（霧視と性質が類似している）がデュピルマブ群では認められなかったのに対し、プラセボ群で数値的に高い発現割合（3.8%［2名］）で報告されたことであり、これは上記の結果が偶発的性質であることを支持している。

上気道感染

上気道感染は、BP患者におけるデュピルマブのADRと判断されなかった。上気道感染（PT）はデュピルマブ群の3名（5.7%）及びプラセボ群の1名（1.9%）に認められた。プラセボ群に対するデュピルマブ群のHR（95% CI）は2.37（0.25, 22.90）であった。上気道感染の発現とデュピルマブへの曝露に時間的な関連は認められなかった。デュピルマブ群における本事象の発現までの期間は治験薬投与開始後98～383日であった。上気道感染のTEAEはいずれも、非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬投与中止には至らなかった。また、いずれも治験期間中に消失した。デュピルマブ群で認められた4件のうち、1件は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、3件は治験薬との因果関係が否定された。

- 注目すべきは、上気道感染の発現割合は、PT別ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に高かったが、HLT（上気道感染）別ではプラセボ群（17.0%［9/53名］）と比較してデュピルマブ群（15.1%［8/53名］）で数値的に低かったことであり、これは概念のより包括的な見解を反映している。
- 完全を期すために、上気道徴候および症状（HLT）も評価した結果、デュピルマブ群では報告されたPTが発声障害のみであり（1名［1.9%］）、プラセボ群では認められなかった。
- 症状の重複を考慮して、上気道感染、上咽頭炎及びCOVID-19を総合的に評価した。なお、上咽頭炎（PT）は上気道感染（HLT）に含まれている。この結果、上気道感染（HLT）とCOVID-19（PT）を合わせた発現割合はプラセボ群（22.6%［12/53名］）と比較してデュピルマブ群（20.8%［11/53名］）で低かった。

したがって、以下を考慮すると、上気道感染とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの十分な証拠は得られていない。

1. 上気道感染（PT）の数値的不均衡が小さい（HR の 95% CI の下限が 1 未満）。
2. 上気道感染（HLT）の発現割合がプラセボ群と比較してデュピルマブ群で低い（COVID-19［PT］の併発の有無を問わない）。
3. 上気道徴候および症状（HLT）に有意な所見がない。
4. デュピルマブ群で認められたいずれの事象もデュピルマブ投与継続中に消失した。
5. 発現時期に全ての事象で一貫した傾向が見られない。

便秘

便秘は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。便秘（PT）はデュピルマブ群の 4 名（7.5%）及びプラセボ群の 1 名（1.9%）に認められた。プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は 3.80（0.42, 34.09）であった。便秘の発現とデュピルマブへの曝露に時間的な関連は認められなかった。デュピルマブ群における本事象の発現までの期間は治験薬投与開始後 3～284 日であった。便秘の TEAE はいずれも非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬投与中止には至らなかった。データカットオフ日時点で、デュピルマブ群で認められた 4 件のうち、2 件は継続中であり、1 件は軽快、1 件は治験期間中に消失していた。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ群の 4 名のうち、2 名に可能性のある代替病因及び交絡因子、又はその一方が特定された。当該 2 名は便秘に関連のある非ステロイド性抗炎症薬の併用投与を受けていた(75)。便秘は高齢者集団でよく見られる問題であり、本治験に組み入れられた被験者の平均年齢は 71.3 歳であった。両投与群間の僅かな数値的な発現割合の差は、偶発的な差、又はこの共通の問題の原因となり得る種々の要因におけるベースラインでの差を反映している可能性が高い。

以下の事象は ADR の定量的基準のいずれにも合致しなかったが、臨床的関連性に基づき更に評価するために選択された。

角膜炎

角膜炎は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。共通の医学的概念の特定には CMQ を用いたが、角膜炎関連事象は角膜炎のクラスターで特定された角膜炎（PT）のみであった。角膜炎（PT）はデュピルマブ群の 2 名（3.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。PT 別では、プラセボ群で角膜炎が認められなかったことから、プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は算出不能であった。角膜炎は本治験では AESI と定義されており、詳細は 5.4.7 項に記載した。いずれの事象も重要な交絡因子が認められた。1 件は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬投与中止に至った事象はなかった。要約すると、数値的不均衡が小さいこと及び両被験者の交絡因子（5.4.7 項）を考慮すると、角膜炎とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの証拠は十分に得られていない。

ヘルペスウイルス感染

単純ヘルペスウイルス感染では、通常、初回感染と同様の疾患症状を伴う頻回な再活性化が示され、多くの場合、原発部位に局在する。その発症率は加齢とともに低下し、再活性化は様々な環境的要因及び生理的要因により引き起こされる。対照的に、帯状疱疹は、通常、人生の後半に、多くの人は一度のみ再活性化する。その発症率は加齢や細胞免疫の低下とともに上昇する。帯状疱疹の再活性化は、より広範な神経節転移とより大きな病変を伴い、体のどこにでも発症し得る臨床的に異なる疾患を引き起こす。糖尿病などの特定の併存疾患は帯状疱疹のリスクを増大させることが知られている(76)(77)。この異なる挙動は、研究や臨床診療においてこれらのウイルスを独立して評価する必要があることを示している。

ベースラインで免疫抑制薬及び選択的免疫抑制薬の投与を受けていた被験者の割合は、プラセボ群（それぞれ 11.3%［6/53 名］及び 0 名）と比較してデュピルマブ群（それぞれ 24.5%［13/53 名］及び 7.5%［4/53 名］）で高かった。これは、デュピルマブ群において治験薬投与開始前からヘルペスウイルス感染に対する潜在的な素因が存在していた可能性を示唆している。

- **帯状疱疹**は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。帯状疱疹（PT）はデュピルマブ群の 2 名（3.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。プラセボ群で帯状疱疹が認められなかったことから、プラセボ群に対するデュピルマブ群の HR（95% CI）は算出不能であった。帯状疱疹の TEAE はいずれも、非重篤で、治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至らなかった。

  - 1 名は 75 歳の女性で、Day 22 にステロイド糖尿病（PT）を発現した。デュピルマブに対する用量変更を伴う措置はなく、当該事象は対処治療により Day 84 に消失した。当該被験者は Day 303 に軽度の帯状疱疹を発現し、バシトラシン、バラシクロビル及びスルファジアジン銀の投与を含む対処治療を受けた。本事象はデュピルマブに対する用量変更を伴う措置はなく Day 350 に消失した。本事象の発現中もデュピルマブ及び OCS の投与を受け、Day 351 に直近のデュピルマブの投与を受けた。年齢及び OCS の服用を含む被験者のリスク因子及びデュピルマブ投与継続中における事象の消失を考慮すると、帯状疱疹と治験薬との因果関係が否定できる可能性が高い。

  - 1 名は糖尿病の既往歴を有する 84 歳の男性で、Day 55 に右膝の細菌性関節炎を発現し、継続していた。Day 230 に重症度が中等度の帯状疱疹を発現した。当該事象はファムシクロビルの対処治療により Day 240 に消失した。治験薬投与中断には至らず、帯状疱疹の再発もなかった。

  - 帯状疱疹のリスク因子には高齢、糖尿病及び OCS の使用が含まれ、これらはプラセボ群及びデュピルマブ群の両方に関連している。帯状疱疹の発現件数が少なかったこと、両事象がデュピルマブ投与継続中に消失したこと、及び再発なくデュピルマブ投与が継続され

たことを考慮すると、帯状疱疹とデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの証拠は十分に得られておらず、本観察結果は偶発的性質である可能性が高い。

- **単純ヘルペス**は、BP 患者におけるデュピルマブの ADR と判断されなかった。2 名に 2 件の単純ヘルペスウイルス感染が報告され、1 件は単純ヘルペス（PT）、他の 1 件は口腔ヘルペス（PT）であった。両事象ともデュピルマブ群で認められ、対処治療でアシクロビルが投与された。
  - 1 名は Day 57 に単純ヘルペスを発現した。当該事象は治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度と判断され、治験薬との因果関係が否定された。本事象は Day 70 に消失した。ベースラインから Day 52 までの間、当該被験者は添付文書に骨髄抑制、顆粒球減少及び白血球減少の副作用の記載があるコルヒチンの投与を受けていた。また、OCS の投与も受けていた。デュピルマブ投与に変更はなく、最終投与日の Day 295 まで継続され、単純ヘルペスの再発はなかった。
  - 1 名は Day 159 に口腔ヘルペスを発現した。当該事象は治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度と判断された。また、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は Day 165 に消失した。デュピルマブ投与に変更はなく、最終投与日の Day 309 まで継続され、本事象の再発はなかった。
  - 単純ヘルペスウイルス感染の発現件数が少なかったこと、デュピルマブ群ではベースラインで免疫抑制薬の使用割合が高かったこと、両事象がデュピルマブ投与継続中に消失したこと、再発なくデュピルマブ投与が継続されたこと、及び 1 件の事象に関連する交絡因子を考慮すると、単純ヘルペスとデュピルマブとの因果関係を確立できるほどの証拠は十分に得られておらず、本観察結果は偶発的性質である可能性が高い。

デュピルマブの安全性プロファイルは、複数の既承認の適応症にわたって十分に特徴付けられており、デュピルマブが免疫抑制効果を持たないことがデータにより支持されている。全体として、本治験のデータはこれを支持するものであった。SOC 別では「感染症および寄生虫症」の発現割合は両投与群で同程度であった。HLT 別では明確な傾向はなく、HLT 別の AE は、デュピルマブ群でより高い発現割合で認められたものもあれば、プラセボ群でより高い発現割合で認められたものもあり、また、投与群間で発現割合が同程度のものもあった。これらの観察結果より、R668-BP-1902 試験でのヘルペスウイルス感染の数値的な発現割合の差は、デュピルマブとの因果関係よりも、偶発的な差であることを支持している。

その他の既承認の適応で ADR として既に確立された事象については、R668-BP-1902 試験のデュピルマブ群において 52 週間の on-treatment 期間に報告されなかった（アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、眼瞼炎、眼そう痒症、血清病、血清病様反応、血管浮腫、潰瘍性角膜炎、顔面皮疹）か、デュピルマブ群とプラセボ群で同程度の発現割合で報告された。注射部位反応については、注射部位内出血がデュピルマブ群 1 名（1.9%）及びプラセボ群 0 名、注射部位紅斑がデュピルマブ群 1 名（1.9%）及

びプラセボ群 1 名（1.9%）、注射部位腫脹がデュピルマブ群 1 名（1.9%）及びプラセボ群 0 名に認められた。ドライアイは、デュピルマブ群 1 名（1.9%）及びプラセボ群 2 名（3.8%）に認められた。好酸球増加症は、デュピルマブ群 1 名（1.9%）及びプラセボ群 1 名（1.9%）に認められた。

要約すると、既承認の適応で確立されている ADR の検討及び R668-BP-1902 試験の安全性データの解析に基づき、結膜炎（デュピルマブ群：4 名［7.5%］、プラセボ群：0 名）は BP 患者におけるデュピルマブの ADR と特定された。

5.4.12 進行中の試験での予測できない重篤な副作用の疑い及び死亡

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（デュピルマブの[redacted]での直近の承認申請［[redacted]］における SUSAR 及び死亡のカットオフ日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本申請での SUSAR 及び死亡のカットオフ日）までの期間中に、新たな SUSAR 及び死亡は報告されなかった。これは R668-BP-1902 試験の主要な解析時に入手可能であった最新のデータに基づいている。

追跡調査中であった SUSAR に関する更新が 1 件特定された。本件の CIOMS は Module 5.3.5.3 ISS [SUSARs and deaths from ongoing studies]に示した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発現した脳血管炎の SAE は、喘息を合併する重度の CRSwNP を有する被験者を組み入れた LPS16747 試験で以前に報告され、現在も盲検性が維持されている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入手した追加情報に基づき、本事象に関連する LLT がチャーグ・ストラウス症候群に更新された。

5.5 臨床検査パラメータ

R668-BP-1902 試験では、被験者は Week 16 までに OCS 非使用へ漸減することを目標として Day 1（ベースライン）から OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）の標準用量による基本治療を受けることを規定していた。OCS は多くの臨床検査パラメータに影響を及ぼし、白血球増加症、リンパ球減少症、好酸球減少症、高血糖及びヘモグロビン A1c の上昇などを引き起こす可能性があり、臨床検査値の評価ではこれらを考慮する必要がある。また、臨床検査所見は、治験対象集団の高齢化及びそれに伴う併存疾患の影響も受けると考えられる。

R668-BP-1902 試験では、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に全ての血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査において、臨床的に意味のある PCSV、又はベースラインからの変化量の平均値及び中央値で投与群内の臨床的に意味のある経時的変化若しくは投与群間の差異は認められなかった（Module 2.7.4 [3 項]）。血中好酸球数のベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びに PCSV については 5.5.1 項に、肝機能パラメータの PCSV については 5.5.2 項に記載した。全ての臨床検査パラメータの詳細については、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3]に記載した。

5.5.1　好酸球

ベースラインからの変化量の平均値及び中央値

血中好酸球数の平均値について、過去に一部のデュピルマブの試験又は適応症で、デュピルマブ投与開始後にベースラインと比較して一時的に増加し、その後デュピルマブ投与期間中にベースライン時の値に戻ることが観察された。本治験の好酸球数の結果は、OCS が併用されていたことを考慮して解釈する必要がある。これは SCS が血中好酸球数を減少させることが知られているためである(78)。

ベースライン時の好酸球数の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 1.1046（1.48220）× 10^9/L 及びプラセボ群で 0.9430（1.16090）× 10^9/L であった。これらの好酸球数の平均値は両投与群とも ULN の 0.8 × 10^9/L を上回っており、これは BP 患者に関する公表文献で示されている 2 型炎症バイオマーカーの上昇の報告と一致している(79)。OCS 投与開始で予想されたように、両投与群で好酸球数の平均値はベースライン時と比較して Week 4 で急速に減少した（ベースラインから Week 4 までの変化量の平均値：デュピルマブ群で−1.0221 × 10^9/L、プラセボ群で−0.9147 × 10^9/L）。好酸球数は、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中にベースライン時の値に戻らず、ベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で大きかった（ベースラインから Week 52 までの変化量の平均値：デュピルマブ群で−0.9813 × 10^9/L、プラセボ群で−0.6768 × 10^9/L）（Module 2.7.4 [図 1]）。

臨床的に重要な検査異常値

被験者 3 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：2 名）に好酸球数増加の PCSV が認められた。当該 3 名はいずれも、好酸球数増加が一過性で、被験者の最終来院までに基準範囲内に復し、関連する臨床症状を伴わず、治験薬投与の中断又は中止に至らなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.8.1]、[Post-text Listing 16.2.7.1]、[Post-text Listing 16.2.5.1]）。

デュピルマブ群の 3 名及びプラセボ群の 2 名は、Week 52 までの on-treatment 期間中にベースライン後の血中好酸球数のピークが 1,000/μL（1.0 × 10^9/L）以上となり、そのうちプラセボ群の 1 名は血中好酸球数のピークが 5,000/μL（5.0 × 10^9/L）以上となった（Module 2.7.4 [表 22]）。なお、ベースラインの血中好酸球数の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 1.1046（1.48220）× 10^9/L、プラセボ群で 0.9430（1.16090）× 10^9/L であり、両投与群ともに ULN を上回っていた。これらの好酸球数増加はいずれも、臨床症状を伴わず、治験薬投与の中断又は中止に至らなかった。また、これらの好酸球数の増加は AE として報告されておらず、AESI にも該当しなかった（5.4.7 項）。

5.5.2　肝機能パラメータ

臨床的に重要な検査異常値

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に肝機能検査値で 1 回以上治験薬投与下で発現した PCSV が認められた被験者の割合は、両投与群とも低かった（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：2.0%［1/51 名］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.2.3]）。概要を以下に示す。

- デュピルマブ群の 4 名に認められた肝機能検査値の治験薬投与下で発現した PCSV は、以下のとおりであった。
  - 1 名（表 10、Participant 1）は、Day 3 の規定外来院時に、ALT（237 IU/L の PCSV［ベースライン時に ULN の 5 倍以下で、かつ ULN の 5 倍超 10 倍以下への上昇、ULN：33 IU/L］）及び AST（167 IU/L の PCSV［ベースライン時に ULN の 3 倍以下で、かつ ULN の 3 倍超 5 倍以下への上昇、ULN：36 IU/L］）の単一の治験薬投与下で発現した PCSV を認めた。両パラメータの値は Week 4 までに基準範囲内となり、Week 36（ALT のみ）及び Week 52（ALT 及び AST）に再び僅かに上昇したが、Week 64（治験終了時）に基準範囲内に復した。なお、アルカリホスファターゼ値は、Week 16 を除き、ベースライン時から Week 64 までの全ての評価時点で ULN を上回っていた。ビリルビン値は全ての評価時点で基準範囲内であった。これらの PCSV は Day 3 に発現した重度の TEAE（PT：薬物性肝障害）として報告され、当該 TEAE は Day 12 に消失した（5.4.2 項）。また、これらの PCSV による治験薬投与の中断又は中止はなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.5.1]）。
  - 2 名（表 10、Participant 2、Participant 3）は、アルカリホスファターゼの治験薬投与下で発現した PCSV（ベースライン時に ULN の 1.5 倍以下で、かつ ULN の 1.5 倍超への上昇）のみを認めた。発生時期は 1 名が Week 36、他の 1 名が Week 52 であった。それ以後の値は ULN（115 IU/L）を上回ったままであったが、治験薬投与下で発現した PCSV ではなかった。前者は Week 36 で 174 U/L の PCSV を示した。また、当該被験者はアルカリホスファターゼ値が全ての評価時点で ULN を超えており、スクリーニング時で 130 IU/L から Week 52 で 168 IU/L であった。なお、本被験者の ALT、AST 及びビリルビンの各値はいずれも、基準範囲内であった。後者は Week 52 で 174 IU/L の PCSV を示した。当該被験者は Week 52 以外の評価時点でのアルカリホスファターゼの値が、Week 16 で 110 IU/L であったことを除き、その他の全ての評価時点で ULN を超えており、ベースライン時で 121 IU/L から Week 64 で 160 IU/L であった。なお、本被験者の ALT、AST 及びビリルビンの各値は ALT が Day 1 で 46 IU/L の高値を示したが、それ以外はいずれも基準範囲内であった。どちらの被験者にも肝臓関連の TEAE は認められず、PCSV による治験薬投与の中断又は中止はなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Post-text Listing 16.2.5.1）。
  - 1 名（表 10、Participant 4）は、アルカリホスファターゼの治験薬投与下で発現した PCSV が複数回認められ（Week 4、Week 16、Day 196 及び Day 224 の 2 回の規定外来院時、並びに Week 36）、その値は Week 36 での 186 IU/L から Day 196 での 730 IU/L であった。スクリーニング時、Day −1 及び Day 280 にも、PCSV ではないアルカリホスファターゼ値の上昇が認められた。また、当該被験者は Day 196 に ALT（309 IU/L の PCSV）及び AST（164 IU/L の PCSV）の治験薬投与下で発現した PCSV を認めたが、両パラメータの値は Week 36 ま

でに基準範囲内に復した。ALT 値の上昇は Day −1 及び Day 224 に、AST 値の上昇はスクリーニング時、Day −1 及び Day 224 にも認められたが、これらは PCSV ではなかった。ビリルビン値は全ての評価時点で基準範囲内であった。Week 16（Day 112）に認められたアルカリホスファターゼ値の上昇（329 IU/L の PCSV）は、血中アルカリホスファターゼ増加（PT）の軽度の TEAE として報告され、データカットオフ日時点で継続中である。また、当該被験者には、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（PT）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PT）の軽度のベースライン前に発現した AE が認められたが、いずれも Day 14 までに消失した。さらに、中等度の慢性肝炎（PT）の TEAE が Day 178 に認められ、データカットオフ日時点で継続中である。当該事象の発現により治験薬投与が Day 182 から Day 283 まで中断された（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.5.1]）。以上の AE はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

- プラセボ群の 1 名は、Week 4 にビリルビン値上昇の治験薬投与下で発現した PCSV が認められた。同来院時にビリルビン及び直接ビリルビンが高値を示したが、他の肝酵素値は乳酸脱水素酵素が低値を示したことを除き、基準範囲内であった。

表 10 - Liver Function Parameters Over Time for Participants in the Dupilumab 300 mg q2w Group with Liver Function PCSVs

	Screening	Baseline	UNS	Week 4	Week 16	UNS	UNS	Week 36	UNS	Week 52 /EOT	Week 64 /EOS
Participant 1											
ALT (normal range: 10-33 IU/L)	16 (-d7)	103 (d1)	237* (d3)	19 (d31)	20 (d114)			35 (d255)		51 (d366)	20 (d448)
AST (normal range: 10-36 IU/L)	18 (-d7)	46 (-d1)	167* (d3)	13 (d31)	21 (d114)			31 (d255)		50 (d366)	20 (d448)
Participant 2											
ALP (normal range: 30-115 IU/L)	168 (-d17)	154 (d1)		130 (d29)	142 (d113)			174* (d253)		138 (d365)	
Participant 3											
ALP (normal range: 43-115 IU/L)	76 (-d8)	121 (d1)		126 (d29)	110 (d111)			160 (d251)		174* (d363)	146 (d453)
Participant 4											
ALP (normal range: 30-115 IU/L)	167 (-d20)		166 (-d1)	237* (d27)	329* (d112)	730* (d196)	328* (d224)	186* (d252)	134 (d280)		
ALT (normal range: 10-33 IU/L)	32 (-d20)		115 (-d1)	32 (d27)	22 (d112)	309* (d196)	45 (d224)	28 (d252)	28 (d280)		
AST (normal range: 10-36 IU/L)	42 (-d20)		82 (-d1)	23 (d27)	23 (d112)	164* (d196)	41 (d224)	28 (d252)	23 (d280)		

*Indicates PCSV (ALT: >5 ULN and ≤10 ULN and ≤5 ULN at baseline; ALP: >1.5 ULN and ≤1.5 ULN at baseline; AST: >3 ULN and ≤5 ULN and ≤3 ULN at baseline)
Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; EOS = end of study; EOT = end of treatment; PCSV = potentially clinically significant value; Q2W = every 2 weeks; ULN = upper limit of normal; UNS = unscheduled.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTL 16.2.8.1

5.6 その他の安全性パラメータ

R668-BP-1902 試験において、デュピルマブ及びプラセボの両投与群のバイタルサイン及び心電図の評価、身体検査、並びに免疫原性評価の結果は、本治験の BP 患者集団にとって特筆すべきものはなく、安全性の懸念も特定されなかった。

- バイタルサイン及び心電図の各パラメータにおいて、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に投与群内での臨床的に意味のある経時的な傾向又は投与群間の差は認められなかった（Module 2.7.4 [4.1 項]、[4.2 項]）。
- 各身体検査の判定結果において、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中にいずれの投与群でも、ベースラインからの変化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 2.7.4 [4.3 項]）。
- 治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示したデュピルマブ群の 2 名の AE プロファイルを被験者レベルで検討した結果、ADA の発現と安全性に意味のある関連性は示されなかった（3.3 項）。

5.7 離脱症状及び反跳現象

本申請は、R668-BP-1902 試験の主要な解析の結果に基づいており、治験薬投与期間の最初の 36 週間の有効性データに重点を置いた。データベース固定日時点で本治験は進行中であった。

主要な解析を実施した時点では、全ての被験者が治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間を完了していなかった。利用可能な AE データに離脱症状は認められなかった。データカットオフ日時点で、follow-up 期間中の TEAE の発現割合は、両投与群ともに 50.0%（デュピルマブ群：20/40 名、プラセボ群：19/38 名）であった（Module 2.7.4 [5.6 項]）。また、データカットオフ日時点で、follow-up 期間中の TE-SAE の発現割合は、デュピルマブ群で 17.5%（7/40 名）及びプラセボ群で 15.8%（6/38 名）であった。Follow-up 期間中に報告された TE-SAE はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。Follow-up 期間中の個々の TEAE 及び TE-SAE の発現割合はいずれも低く、両投与群間で臨床的に意味のある差を認めなかった。

5.8 依存性又は薬物乱用

デュピルマブ分子の構造及び質量、既知の作用機序、末梢投与経路、並びに代謝経路により、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、薬物依存又は乱用の懸念を生じる所見は認められなかった。

臨床的安全性データから、活性化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸感、又は精神異常作用など中枢神経系活性又は薬物探索行動の可能性、薬物乱用又は依存を示唆する TEAE の種類について、包括的に

レビューした。報告された TEAE により、デュピルマブは中枢神経系活性に影響及び薬物乱用の徴候との関連がないことが示唆された。

5.9 過量投与

治験薬の過量投与に関連する PT は報告されなかった。

5.10 妊娠及び授乳時の使用

R668-BP-1902 試験で妊娠は報告されなかった。

5.11 デュピルマブの市販後の使用経験

デュピルマブは、中等症から重症の成人 AD に対する治療薬として、2017 年 3 月 28 日に米国で最初に承認されて以降、2 型炎症性疾患（喘息、CRSwNP、PN、EoE［国内非該当］及び CSU）に対する治療薬として複数の国・地域において承認されている。有効性の主要な解析時点では、デュピルマブは成人 BP 患者に対する治療薬としていずれの国・地域でも承認されていなかった。

デュピルマブの PBRER（調査期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の市販後データから、新たな安全性の懸念は特定されていない。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、承認された全ての適応症でのデュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であった。これは R668-BP-1902 試験の主要な解析時に入手可能であった最新のデータに基づいている。

5.12 安全性に関する考察及び結論

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は成人 BP 患者において忍容性が良好で、許容可能な安全性プロファイルを有していた。BP 患者において、安全性に関する新たな懸念又は BP に特有の懸念は特定されなかった。結膜炎は BP 患者においてデュピルマブの ADR と特定された。結膜炎は既承認の適応症で既に ADR と特定されている。

R668-BP-1902 試験において、基本治療としてステロイド薬を使用した併存疾患保有割合が高い高齢者が大部分を占める BP 患者集団では、Week 52 までの on-treatment 期間中の全体的な TEAE の発現頻度はデュピルマブ群とプラセボ群で同じ（いずれも 96.2%［51/53 名］）であった。また、認められた TEAE の種類は両投与群で同様であった。治験担当医師により重症度が重度と判断された TEAE（デュピルマブ群：17.0%［9/53 名］、プラセボ群：22.6%［12/53 名］）、治験薬投与中止に至った TEAE（主要な解析時：デュピルマブ群で 3.8%［2/53 名］、プラセボ群で 9.4%［5/53 名］、治験完了時の最終解析：デュピルマブ群で 5.7%［3/53 名］、プラセボ群で 11.3%［6/53 名］）、及び TE-SAE（デュピルマブ群：22.6%［12/53 名］、プラセボ群：30.2%［16/53 名］）は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった。被験者の大多数で、報告された 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たが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、デュピルマブ群（26.4%［14/53 名］）と比較してプラセボ群（15.1%［8/53 名］）で低かった。2 名

以上（投与群を問わず）で報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、結膜炎（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）及びドライアイ（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2 名）のみであった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE はいずれも、治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度又は中等度と判断された。

主要な解析時では、本治験では 7 名の被験者が死亡した（デュピルマブ群：2 名［3.8%］、プラセボ群：5 名［9.4%］）。死亡に至った AE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した死亡に至った TEAE はプラセボ群の 2 名に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。さらに、on-treatment 期間終了後に発現した死亡に至った AE は合計 5 名（デュピルマブ群 : 2 名、プラセボ群 : 3 名）に認められ、このうち、4 名は follow-up 期間中に発現した TEAE、1 名は治験終了後に発現した AE であった。治験完了時の最終解析では、8 名の被験者が死亡した（デュピルマブ群：2/53 名［主要な解析時からの変更なし］、プラセボ群：6/53 名［主要な解析時から 1 名増加］）。死亡に至った AE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した死亡に至った TEAE は、プラセボ群の 1 名（主要な解析時では 2 名であったが、1 名の死亡に至った事象の発現日に更新があった）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。さらに、on-treatment 期間終了後に発現した死亡に至った AE は合計 7 名（デュピルマブ群 : 2 名［主要な解析時からの変更なし］、プラセボ群 : 5 名［主要な解析時の 3 名から増加］）に認められた。このうち、5 名（デュピルマブ群の 1 名及びプラセボ群の 4 名）は follow-up 期間中に発現した TEAE、2 名（デュピルマブ群の 1 名及びプラセボ群の 1 名）は治験終了後に発現した AE であった。

AESI はデュピルマブ群の 4 名（7.5%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの AESI も治験担当医師により重症度が軽度又は中等度と判断された。特定された AESI は角膜炎（PT：角膜炎、2 名［3.8%］）、全身性過敏症（PT：急性汎発性発疹性膿疱症、1 名［1.9%］）、及びアナフィラキシー反応（PT：循環虚脱、1 名［1.9%］）であった。循環虚脱（PT）の AESI は、事前に定義したアルゴリズムによるアプローチに基づき特定されたが、本事象は血圧の変動に対して投与された ramipril の過量投与に起因するものであり、真のアナフィラキシー反応ではなかったため、治験担当医師によって特定された AESI には含まれなかった。蠕虫感染、重度の結膜炎又は重度の眼瞼炎、及び臨床的に症候性の好酸球増加症（又は臨床症状を伴う好酸球増加症）の AESI は報告されなかった。

注射部位反応（HLT）の発現割合は低く、各投与群の 1.9%（1/53 名）に 1 件以上の注射部位反応が発現した。結膜炎（PT）の発現割合はプラセボ群（0%）と比較してデュピルマブ群（7.5%［4/53 名］）で高かった。角膜炎（PT）はデュピルマブ群の 2 名（3.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。帯状疱疹（PT）はデュピルマブ群の 2 名（3.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。単純ヘルペス及び口腔ヘルペス（いずれも PT）は、いずれもデュピルマブ群の 1 名（1.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。注射部位反応、結膜炎、角膜炎及びヘルペスウイルス感染の事象はいずれも治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度又は中等度と判断され、治験薬投

与中止には至らなかった。結膜炎は BP 患者においてデュピルマブの ADR と特定された。角膜炎及びヘルペスウイルス感染は、可能性のある代替病因及び交絡因子、又はその一方が特定されたため ADR とは判断されなかった。特定された皮膚感染の発現割合は、デュピルマブ群（11.3%［6/53 名］）と比較してプラセボ群（22.6%［12/53 名］）で高かった。

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び身体的所見について、投与群内での臨床的に意味のある変化や経時的な傾向又は投与群間の差は認められなかった。デュピルマブは免疫原性が低く、安全性への影響は認められなかった。

要約すると、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は成人 BP 患者において忍容性が良好で、許容可能な安全性プロファイルを有していた。BP 患者において、安全性に関する新たな懸念又は BP に特有の懸念は特定されなかった。結膜炎は BP 患者においてデュピルマブの ADR と特定された。結膜炎は既承認の適応症（AD、CRSwNP、PN）で既に ADR と特定されている。全体的に、安全性プロファイルは、既承認の複数の 2 型炎症性疾患の適応症で十分に特徴付けられたデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

日本での BP の定義及び診断は、米国及び欧州で用いられているものと同様である。BP の治療も日本、米国及び欧州で同様であり、外用ステロイド薬又は OCS が通常の治療選択肢として用いられている。R668-BP-1902 試験は Regeneron Pharmaceuticals 社により日本を含む世界中で実施され、適格性に合致し、ランダム化された日本人被験者は 10 名であった。R668-BP-1902 試験では、主要有効性評価項目において日本人部分集団と日本人以外の部分集団での一貫性が確認され、安全性の結果において日本人部分集団と全体集団で大きな差は認められなかった（Module 2.7.6 [2.1.2 項]）。これらの結果は、BP 患者でのデュピルマブに対する臨床反応において、民族的要因に基づく大きな違いはないことを示している。

したがって、申請者は、R668-BP-1902 試験の良好な結果に基づくデュピルマブのベネフィット及びリスクが日本人集団に適用可能であると結論付けた。

6.1　治療の背景

本申請は、デュピルマブの新たな適応症として、成人の水疱性類天疱瘡の追加を目的としている。申請用法・用量は、300 mg q2w（初回用量 600 mg［300 mg の注射を 2 回］）皮下投与である。

6.1.1　疾患又は症状

BP はまれで深刻な自己免疫性の表皮下水疱を生じる疾患であり、慢性かつ再燃性の臨床経過をたどり、高い罹患率及び死亡率と関連している。水疱性、びらん性又は膿疱性の病変に関連する難治性のそう痒及び疼痛／不快感のため、BP は患者の睡眠、気分及び QoL に深刻な悪影響を及ぼすことが多い。2 型炎症過程は、BP の発症において重要な役割を果たす。BP の疾患背景については 1.3 項に詳述した。

6.1.2　現行の治療

BP に対する現行の使用可能な治療法については 1.4 項に詳述した。BP の治療の主な目的は、皮膚の発疹やかゆみをコントロールし、QoL を向上させ、疾患の再燃のリスクを予防又は低減し、治療に関連する副作用を最小限に抑えることである。高齢の BP 患者集団に対する治療方針は、併存疾患に対する負荷の増大、加齢に伴う薬物代謝の変化、多剤併用に関連するリスク、通院に関する配慮、及び治療の副作用が QoL に及ぼす影響のため、特別な考慮が必要である。

OCS は中等症から重症の BP に対する治療の中心と考えられるが、高用量 OCS の慢性的な使用は、特に高齢者では有害でときに重篤な副作用を引き起こし、BP に関連する死亡率が高くなる一因となる。また、特に OCS の漸減下で疾患の再燃が頻繁に起こる。Very potent（Group IV）の外用ステロイド薬は有効性が実証されており、OCS よりも死亡率が低いことが示されている一方で、BP の再燃率は OCS よりも高く、皮膚への副作用、全身吸収及び長期持続使用の実現が難しいことから、単独での使用は

制限される。ステロイド薬に対する反応性が低い再燃若しくは難治の BP の場合、又はステロイド薬が禁忌の場合は、免疫抑制薬又は免疫調節薬を使用することができる。これらの全身性免疫抑制療法は、特に高齢の BP 患者集団に用いる際には死亡率の上昇を含む、重篤な副作用を伴うため、短期間の使用や断続的な治療に限定される。このことにより、治療の中止や疾患の再燃につながることが多く、罹患率及び死亡率に悪影響を及ぼすことになる。

以上より、BP に対する現行の標準治療は重大な副作用を伴うため、BP 及び関連する併存疾患を有する脆弱な高齢者集団への使用が制限される。BP の根底にある 2 型炎症過程を標的として病勢をコントロールし、ステロイド薬及び全身性免疫抑制薬の必要性を最小限に抑え、脆弱な高齢者集団における長期使用に対して良好な安全性プロファイルを有するより安全な治療選択肢に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

6.2 ベネフィット

第 2/3 相ピボタル試験である R668-BP-1902 試験は、成人 BP 患者におけるデュピルマブの使用を支持するために設計された。本治験には、人口統計学的特性及び疾患特性に関して、デュピルマブ投与の対象となる集団を代表する中等症から重症の BP を有する高齢の患者集団が組み入れられた。本治験は米国、欧州及びアジア（日本を含む）で実施され、白人、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者が含まれた。

BP の新しい治療薬としてのデュピルマブの目標は、特に高齢者集団におけるステロイド薬非使用下での疾患の持続的な寛解の達成、BP に関連する徴候及び症状の軽減、疾患の再燃の防止であり、特に重要な点は、OCS の使用及びステロイド薬に関連する重大な副作用、並びに罹患率を最小限に抑えることである。

R668-BP-1902 試験の結果から、デュピルマブ 300 mg q2w が OCS 非使用下での持続的な寛解の達成、BP の疾患活動性及び BP に関連するかゆみの改善、並びに救済治療薬使用のリスクの低減を含む、BP の疾患の複数の重要な側面にわたって有効であることが示された。また、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では OCS の総累積投与量の数値的な減少が認められ、デュピルマブによるステロイド節約効果が示唆された。注目すべき点は、R668-BP-1902 試験では、デュピルマブ群及びプラセボ群の全ての被験者が、Day 1（ランダム化）から OCS の投与を開始し、Week 16 までに OCS 非使用へと漸減することを目標としたことである。OCS 非使用へと漸減した後に再燃が認められた被験者は、OCS の再開を含む救済治療を受けることができた。

主要評価項目は、Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合という厳格な複合評価項目であり、各被験者は以下に示す BP の臨床的に意義のある 3 つの側面の全てを満たす必要があった。

1. Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成すること
2. OCS の漸減を完了した時点から Week 36 まで疾患の再燃がないこと
3. 36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療の必要がないこと

プラセボ群と比較して、デュピルマブ群ではOCS非使用下でWeek 36に持続的な寛解を達成した被験者の割合が約5倍高かった（デュピルマブ群：18.2%、プラセボ群：4.0%）。また、主要評価項目を構成する各項目の結果から、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群ではより多くの被験者がWeek 36までOCS非使用下で疾患の再燃がない持続的な寛解及びWeek 36まで救済治療の必要ない持続的な寛解を達成したことが明らかになった。

BPの症状を緩和することはBP患者にとって重要である。主要なベネフィットである持続的な寛解の達成に加えて、デュピルマブは、Week 36でのそう痒（かゆみ：最大のそう痒NRSスコアで評価）、並びに皮膚の水疱／びらん、皮膚の膨疹／紅斑、及び粘膜の水疱／びらん（BPDAIスコアで評価）において、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。プラセボ群ではOCS使用量が多かったにもかかわらず、デュピルマブ群でプラセボ群を上回るこれらのベネフィットが示されたことは注目すべきである。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では36週間の治験薬投与期間を通してOCSの総累積投与量が平均して0.936 g少なかった（最小二乗平均：デュピルマブ群4,184.93 mg、プラセボ群5,121.15 mg）。データが正規性の仮定を満たさないことを踏まえて、ノンパラメトリック手法に基づく補足的な解析では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群ではWeek 36までのOCSの総累積投与量が1.244 g少ないと推定された（中央値:デュピルマブ群2,808.85 mg、プラセボ群4,112.36 mg、名目上のp = 0.0003）。また、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では救済治療薬を使用した被験者が少なく、救済治療薬の初回使用までの時間で評価した場合、36週間の治験薬投与期間における救済治療薬使用のリスクはプラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計学的に有意に52%低減した（HR：0.48、p = 0.0023）。OCS非使用へと漸減した場合、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では36週間の治験薬投与期間を通して再燃が認められることなく、救済治療を使用せずに病勢コントロールが持続した被験者が多かった。プラセボ群では、かゆみ及びBPDAIスコアの悪化に伴って病勢コントロールが喪失し、OCS非使用を達成できなかった又は病勢コントロールを得るための救済治療薬の使用を必要とした被験者が多かった。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群ではWeek 36におけるBSAに占めるBP病変の割合も低下した。デュピルマブ投与のベネフィットは、QoLの指標（ABQOL）、BPDAIそう痒スコア、並びに毎日の睡眠の質NRSスコア及び毎日の皮膚疼痛NRSスコアの週平均の数値的な改善で示されたPROの改善にも反映された。複合主要評価項目について評価した部分集団（年齢、性別、民族、人種、人種区分、ベースラインの体重区分、ベースラインの疾患重症度、ステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴、地域、スクリーニング時のBPの状態）にわたって、各部分集団の被験者数が少ない場合でも、デュピルマブ投与のベネフィットはおおむね一貫していた。

成人BP患者にデュピルマブを投与したとき、2型炎症バイオマーカーである血清中のTARC及び総IgEは低下した。注目すべきことに、BP患者における初期のOCS治療は、デュピルマブ群及びプラセボ群の両方でTARC及び総IgEの低下に寄与した可能性があるが、デュピルマブ群ではプラセボ群よりも血清中のTARC及び総IgEが数値的に大きく低下した。プラセボ群におけるTARC及び総IgE

の反応は、OCS 漸減期間の終了に伴って、Week 16 以降で部分的な再上昇を示したが、デュピルマブ群では持続的な反応が認められた。

以上より、全身性の 2 型炎症反応を標的とすることで、デュピルマブは BP の様々な側面を網羅する複数の評価項目において顕著な有効性を示した。デュピルマブ投与のベネフィットには、現行の使用可能な治療法に関連する重大な副作用のために治療選択肢が非常に限られている BP の脆弱な高齢者集団において、OCS 非使用下での持続的な寛解の達成、BP の徴候及び症状の軽減、疾患の再燃の防止、顕著なステロイド節約効果、並びに HRQoL の改善が含まれる。

6.3 リスク

BP の治療におけるデュピルマブの安全性は、適切に設計及び実施された二重盲検、プラセボ対照試験で 52 週間の治験薬投与期間にわたって特徴付けられた。SAF は、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性において投与群間で均衡しており、被験者の 77.4%が 65 歳以上とデュピルマブ投与の対象となる患者集団を適切に代表している。

全体として、成人 BP 患者の治療においてデュピルマブ 300 mg q2w は忍容性が良好であり、許容可能な安全性プロファイルを有していた。R668-BP-1902 試験における安全性データの総合的な評価では、新たな安全性の懸念又は注目すべき知見は特定されなかった。全体的な安全性プロファイルは、2017 年以降に承認された他の 2 型炎症性疾患の適応症で十分に特徴付けられているデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

R668-BP-1902 試験では、ほとんどの被験者において治験担当医師により軽度又は中等度で、非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定された TEAE が認められた。デュピルマブ群と比較して、プラセボ群では、TE-SAE（デュピルマブ群：22.6%［12/53 名］、プラセボ群：30.2%［16/53 名］、以下同順）、最大重症度が重度の TEAE（17.0%［9/53 名］、22.6%［12/53 名］）、治験薬投与中止に至った TEAE（主要な解析時：3.8%［2/53 名］、9.4%［5/53 名］、治験完了時の最終解析：5.7%［3/53 名］、11.3%［6/53 名］）及び死亡に至った TEAE（主要な解析時：0%、3.8%［2/53 名］、治験完了時の最終解析：0%、1.9%［1/53 名］）の発現割合が高かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE はプラセボ群と比較してデュピルマブ群で発現割合が高かったが（デュピルマブ群：26.4%［14/53 名］、プラセボ群：15.1%［8/53 名］）、重度又は重篤な事象はなかった。

デュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致して、結膜炎（PT）の発現割合は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：0%）。これらの事象はいずれも重度又は重篤ではなく、治験薬投与中止には至らなかった。結膜炎は、BP の治療におけるデュピルマブの ADR として特定されており、デュピルマブの他の既承認の適応症でこれまでに ADR として特定されている。

R668-BP-1902 試験では、臨床的に症候性の好酸球増加症（又は臨床症状を伴う好酸球増加症）、重度の結膜炎又は重度の眼瞼炎、及び蠕虫感染の AESI は認められなかった。「感染症および寄生虫症

（SOC）」の TEAE の発現割合は、デュピルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（デュピルマブ群：52.8%［28/53 名］、プラセボ群：50.9%［27/53 名］）。

R668-BP-1902 試験の安全性データの解析に基づき、新たな安全性の懸念は特定されなかった。成人 BP 患者におけるデュピルマブ 300 mg q2w 投与は忍容性が良好であった。全体的な安全性プロファイルは、既承認の他の 2 型炎症性疾患の適応症で十分に特徴付けられているデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

6.4 ベネフィット・リスク評価

BP は自己免疫性の表皮下水疱を生じるまれな疾患であり、患者を衰弱させて生命を脅かすことがある深刻な疾患で、慢性かつ再燃性の臨床経過をたどる。また、主に高齢者で好発し、QoL の低下、並びに罹患率及び死亡率の上昇と関連している。BP に対する現行の標準治療では、通常、限局性又は軽症の場合には potent（Group III）又は very potent（Group IV）の外用ステロイド薬が用いられ、広範囲に及ぶ病変又は重症の場合には very potent（Group IV）の外用ステロイド薬又は OCS が用いられる。良好な安全性プロファイルを有するより効果的な治療法に対するアンメットメディカルニーズは依然として高い。

デュピルマブは、許容可能な安全性プロファイルとともに、OCS 及び救済治療薬の非使用下での持続的な寛解の達成、BP の疾患活動性及びそれに伴うかゆみの改善、並びに救済治療薬使用の顕著なリスクの低減を含む、BP の複数の重要な側面において顕著かつ臨床的に意味のある改善を示す、最初の 2 型炎症を標的とした生物学的製剤である。また、OCS の総累積投与量の数値的な減少が認められ、ステロイド節約効果を有することが示唆されている。病勢コントロールを維持しながら、複数の併存疾患を有する可能性がある高齢者集団に対するステロイド節約効果を示すことは、BP 患者のケアの重要な側面である。このステロイド節約効果に伴って HRQoL も改善した。デュピルマブの IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害するという作用機序は、BP の根底にある主要な病態生理学的因子を直接標的とし、BP 患者におけるデュピルマブの治療効果に関する強力なメカニズム的エビデンスを支持するものである。全体として、デュピルマブ投与は、現行の治療法に伴う重大な副作用のために治療選択肢が非常に限られている BP の脆弱な高齢者集団において、現行の使用可能な治療法を上回る顕著な改善を示す。

以上より、成人 BP 患者において、デュピルマブは忍容性が良好であった。デュピルマブの安全性プロファイルは、既承認の他の 2 型炎症性疾患の適応症で十分に特徴付けられているデュピルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。結膜炎は、成人 BP 患者におけるデュピルマブの ADR と特定されており、デュピルマブの他の適応症（AD、CRSwNP、PN）で特定された ADR であった。エビデンスの総合的な評価により、BP におけるデュピルマブの全体的に良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。R668-BP-1902 試験で認められたデュピルマブのベネフィット・リスクプロファイルは、BP に対する他の全身療法及び局所療法とは一線を画していた。現行の治療法に対する選択肢が限られていることを踏まえると、デュピルマブは、BP の病因に関与する根底にある 2 型炎症経路

を標的とすることで、ステロイド及び他の全身性免疫抑制薬の使用に通常伴う重大な副作用を伴わずに、BP の治療に対して効果的かつ新しい治療選択肢を提供することが期待される。

7　参考文献

1. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. An Bras Dermatol. 2019;94(2):133-46.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet. 2013;381(9863):320-32.
3. Fisler RE, Saeb M, Liang MG, Howard RM, McKee PH. Childhood Bullous Pemphigoid: A Clinicopathologic Study and Review of the Literature. Am J Dermatopathol. 2003;25(3):183-9.
4. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):41-8.
5. Patsatsi A, Kyriakou A, Werth VP. Bullous pemphigoid in adolescence. Pediatr Dermatol. 2019;36(2):184-8.
6. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. Front Med. 2018;5:220.
7. Lu L, Chen L, Xu Y, Liu A. Global incidence and prevalence of bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. J Cosmet Dermatol. 2022;21(10):4818-35.
8. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. N Engl J Med. 2002;346(5):321-7.
9. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. Front Immunol. 2018;9:248.
10. Wang Y, Mao X, Wang Y, Zeng Y, Liu Y, Jin H, et al. Relapse of bullous pemphigoid: an update on this stubborn clinical problem. Ann Med. 2018;50(3):234-9.
11. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(10):1689-704.
12. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, Armyra K, Korkoliakou P, Stefanaki C, et al. Quality of life, depression, anxiety and loneliness in patients with bullous pemphigoid. A case control study. An Bras Dermatol. 2016;91(5):601-3.
13. Kridin K, Schwartz N, Cohen AD, Zelber-Sagi S. Mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis of standardized mortality ratios. J Dermatol. 2018;45(9):1094-100.
14. Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of Survival for Patients With Bullous Pemphigoid: A Prospective Study. Arch Dermatol. 2005;141(6):691-8.
15. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. Br J Dermatol. 2011;165(3):593-9.
16. Langan SM, Groves RW, West J. The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: A Population-Based Case-Control Study. J Invest Dermatol. 2011;131(3):631-6.

17. Ren Z, Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Langan SM, Silverberg JI. Hospitalization, inpatient burden and comorbidities associated with bullous pemphigoid in the U.S.A. Br J Dermatol. 2017;176(1):87-99.
18. Kibsgaard L, Rasmussen M, Lamberg A, Deleuran M, Olesen AB, Vestergaard C. Increased frequency of multiple sclerosis among patients with bullous pemphigoid: a population-based cohort study on comorbidities anchored around the diagnosis of bullous pemphigoid. Br J Dermatol. 2017;176(6):1486-91.
19. Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review. Eur J Dermatol. 2017;27(5):472-81.
20. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased Risk of Stroke in Patients With Bullous Pemphigoid: A Population-Based Follow-up Study. Stroke. 2011;42(2):319-23.
21. Kridin K, Goychberg R, Kridin M, Kafri N, Barhoum M, Cohen AD. The cardiovascular risk in bullous pemphigoid: Insights from a population-based study. Australas J Dermatol. 2024;65(7):e187-93.
22. Marzano AV, Tedeschi A, Polloni I, Crosti C, Cugno M. Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. Clin Exp Immunol. 2013;171(1):76-81.
23. Guo W, Rathi S, Marquez J, Smith H, Kuruvilla A, Tonnesen MG, et al. Prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients in the absence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2023;315(8):2207-13.
24. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, et al. Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. J Am Acad Dermatol. 2015;73(1):50-5.
25. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. Br J Dermatol. 2005;153(2):424-7.
26. Barrick BJ, Lohse CM, Lehman JS. Specific causes of death in patients with bullous pemphigoid as measured by death certificate data: a retrospective cohort study. Int J Dermatol. 2015;54(1):56-61.
27. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MBY. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. Br J Dermatol. 2014;170(6):1319-26.
28. Shen WC, Chiang HY, Chen PS, Lin YT, Kuo CC, Wu PY. Risk of All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease Mortality, and Cancer Mortality in Patients With Bullous Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2022;158(2):167-75.
29. Kridin K, Bieber K, Vorobyev A, Moderegger EL, Hernandez G, Schmidt E, et al. Risk of death, major adverse cardiac events and relapse in patients with bullous pemphigoid treated with systemic or topical corticosteroids. Br J Dermatol. 2024;191(4):539-47.
30. Pickford WJ, Gudi V, Haggart AM, Lewis BJ, Herriot R, Barker RN, et al. T cell participation in autoreactivity to NC16a epitopes in bullous pemphigoid. Clin Exp Immunol. 2015;180(2):189-200.
31. Ujiie H, Nishie W, Shimizu H. Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. Dermatol Clin. 2011;29(3):439-46.

32. Chen F, Wang Y, Chen X, Yang N, Li L. Targeting interleukin 4 and interleukin 13: a novel therapeutic approach in bullous pemphigoid. Ann Med. 2023;55(1):1156-70.
33. Amo Y, Ohkawa T, Tatsuta M, Hamada Y, Fujimura T, Katsuoka K, et al. Clinical significance of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. J Dermatol Sci. 2001;26(1):14-8.
34. Bernard P, Reguiai Z, Tancrède-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk Factors for Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid in Clinical Remission: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. Arch Dermatol. 2009;145(5):537-42.
35. Kalowska M, Ciepiela O, Kowalewski C, Demkow U, Schwartz RA, Wozniak K. Enzyme-linked Immunoassay Index for Anti-NC16a IgG and IgE Auto-antibodies Correlates with Severity and Activity of Bullous Pemphigoid. Acta Derm Venereol. 2016;96(2):191-6.
36. Zhou XP, Liu B, Xu Q, Yang Y, He CX, Zuo YG, et al. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. J Dermatol. 2016;43(2):141-8.
37. van Beek N, Lüttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, et al. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. JAMA Dermatol. 2017;153(1):30-8.
38. Chou PY, Yu CL, Wen CN, Tu YK, Chi CC. Bullous Pemphigoid Severity and Levels of Antibodies to BP180 and BP230: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Dermatol. 2024;160(11):1192-200.
39. Zhang L, Chen Z, Wang L, Luo X. Bullous pemphigoid: The role of type 2 inflammation in its pathogenesis and the prospect of targeted therapy. Front Immunol. 2023;14:1115083.
40. Cozzani E, Gasparini G, Di Zenzo G, Parodi A. Immunoglobulin E and bullous pemphigoid. Eur J Dermatol. 2018;28(4):440-8.
41. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Skin-Homing Interleukin-4 and -13-Producing Cells Contribute to Bullous Pemphigoid: Remission of Disease is Associated with Increased Frequency of Interleukin-10-Producing Cells. J Invest Dermatol. 2001;117(5):1097-102.
42. Kakinuma T, Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Matsushima K, Tamaki K. High level of thymus and activation-regulated chemokine in blister fluid and sera of patients with bullous pemphigoid. Br J Dermatol. 2003;148(2):203-10.
43. Günther C, Carballido-Perrig N, Kopp T, Carballido JM, Pfeiffer C. CCL18 is expressed in patients with bullous pemphigoid and parallels disease course. Br J Dermatol. 2009;160(4):747-55.
44. Büdinger L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H, et al. Identification and Characterization of Autoreactive T cell Responses to Bullous Pemphigoid Antigen 2 in Patients and Healthy Controls. J Clin Invest. 1998;102(12):2082-9.

45. Liu T, Wang Z, Xue X, Wang Z, Zhang Y, Mi Z, et al. Single-cell transcriptomics analysis of bullous pemphigoid unveils immune-stromal crosstalk in type 2 inflammatory disease. Nat Commun. 2024;15(1):5949.
46. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. Br J Dermatol. 2012;167(6):1200-14.
47. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. Indian Dermatol Online J. 2014;5(4):416-25.
48. 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン作成委員会：氏家 英之、岩田 浩明、山上 淳、名嘉眞 武国、青山 裕美、池田 志斈ら．類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン．日皮会誌．2017;127(7):1483-521.
49. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13(8):833-44.
50. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High Risk of Death in Elderly Patients With Extensive Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol. 1998;134(4):465-9.
51. CELLCEPT (mycophenolate mofetil) capsules, for oral use, CELLCEPT (mycophenolate mofetil) tablets, for oral use, CELLCEPT Oral Suspension (mycophenolate mofetil), for oral suspension, CELLCEPT Intravenous (mycophenolate mofetil) for injection, for intravenous use. Prescribing information [Internet]. Revised: 2021 Oct. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050722s045s046,050723s045s046,050758s042s043,050759s050s051lbl.pdf
52. RITUXAN (rituximab) injection, for intravenous use. Prescribing information [Internet]. Revised: 2021 Jun. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s5464lbl.pdf
53. TREXALL (methotrexate tablets), for oral use. Prescribing information [Internet]. Revised: 2021 Apr. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=e942f8db-510f-44d6-acb5-b822196f5e8c&type=pdf
54. Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, Omalizumab, and Dupilumab Treatment Outcomes in Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. Front Immunol. 2022;13:928621.
55. Chebani R, Lombart F, Chaby G, Dadban A, Debarbieux S, Viguier MA, et al. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients. Br J Dermatol. 2024;190(2):258-65.

56. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidoth M, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. Am J Clin Dermatol. 2019;20(2):209-16.
57. Ujiie H, Arakawa M, Aoyama Y. Intravenous immunoglobulin in patients with bullous pemphigoid insufficient response to corticosteroids: Nationwide post-marketing surveillance in Japan. J Dermatol Sci. 2023;109(1):22-9.
58. Kianfar N, Dasdar S, Daneshpazhooh M, Aryanian Z, Goodarzi A. A systematic review on efficacy, safety and treatment durability of intravenous immunoglobulin in autoimmune bullous dermatoses: Special focus on indication and combination therapy. Exp Dermatol. 2023;32(7):934-44.
59. Gaitanis G, Alexis I, Pelidou SH, Gazi IF, Kyritsis AP, Elisaf MS, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. Eur J Dermatol. 2012;22(3):363-9.
60. Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. Lancet. 1984;2(8401):486-8.
61. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled Trial of Azathioprine and Plasma Exchange in Addition to Prednisolone in the Treatment of Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol. 1993;129(1):49-53.
62. Abdat R, Waldman RA, de Bedout V, Czernik A, Mcleod M, King B, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):46-52.
63. Kubin ME, Hellberg L, Palatsi R. Glucocorticoids: The mode of action in bullous pemphigoid. Exp Dermatol. 2017;26(12):1253-60.
64. Smith SJ, Piliponsky AM, Rosenhead F, Elchalal U, Nagler A, Levi-Schaffer F. Dexamethasone inhibits maturation, cytokine production and FcεRI expression of human cord blood-derived mast cells. Clin Exp Allergy. 2002;32(6):906-13.
65. Simon D, Yousefi S, Cazzaniga S, Bürgler C, Radonjic S, Houriet C, et al. Mepolizumab failed to affect bullous pemphigoid: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 pilot study. Allergy. 2019.
66. Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ, Ishii N, Hashimoto T, et al. The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? Acta Derm Venereol. 2017;97(1):24-31.
67. Lu K, Guo H. Multiple imputation analysis of Miettinen-Nurminen interval for difference in proportions. Pharm Stat. 2022;21(1):196-208.
68. Chung JG, Ramji R, Coomarasamy C, Jarrett P, Rademaker M, Patel DC. Bullous pemphigoid: Its incidence, mortality and clinical outcome in New Zealand. Australas J Dermatol. 2022;63(2):197-203.
69. Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. J Invest Dermatol. 2016;136(12):2495-8.

70. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris — incidence and mortality in the UK: population based cohort study. BMJ. 2008;337(7662):a180.
71. Barrick BJ, Barrick JD, Weaver CH, Lohse CM, Wieland CN, Kalaaji AN, et al. Herpes zoster in patients with bullous pemphigoid: a population-based case-control and cohort study. Br J Dermatol. 2016;174(5):1112-4.
72. Chovatiya R, Silverberg JI. Association of herpes zoster and chronic inflammatory skin disease in US inpatients. J Am Acad Dermatol. 2021;85(6):1437-45.
73. Zhang H, Yu M, Liang G, Li S, Zhao C, Jing K, et al. Prevalence and clinical markers of herpes simplex virus infection in oral lesions of bullous pemphigoid. Front Immunol. 2024;15:1387503.
74. Chan CW, Peng P. Failed Back Surgery Syndrome. Pain Med. 2011;12(4):577-606.
75. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Constipation and diarrhoea - common adverse drug reactions? A cross sectional study in the general population. BMC Clin Pharmacol. 2011;11:2.
76. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. Diabetes Ther. 2018;9(2):545-50.
77. Saadatian-Elahi M, Bauduceau B, Del-Signore C, Vanhems P. Diabetes as a risk factor for herpes zoster in adults: A synthetic literature review. Diabetes Res Clin Pract. 2020;159:107983.
78. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. J Allergy Clin Immunol. 1994;94(6 Pt 2):1202-13.
79. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. Br J Dermatol. 2018;179(5):1141-7.