サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（水疱性類天疱瘡）

Total number of pages: 12

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（水疱性類天疱瘡） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **3**

略号と用語の定義 **4**

1　　背景及び概観 **5**

1.1　　製剤間の分析上の同等性／同質性及び製造工程変更の程度の概要 5

1.2　　生物学的分析法の概要 6

2　　個々の試験結果の要約 **7**

2.1　　生物学的分析法 7

2.1.1　　ヒト血清中機能性デュピルマブ定量のための生物学的分析法 7

2.1.2　　ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法 7

2.1.3　　ヒト血清中抗デュピルマブ中和抗体検出のための生物学的分析法 7

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 **8**

3.1　　全般的な結論 8

4　　参考文献 **9**

5　　付録 **10**

表　目　次

表 1 - 生物学的分析法の概要 6

表 2 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Functional Dupilumab Concentrations in Clinical Studies 11

表 3 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Immunogenicity in Clinical Studies 11

表 4 - Incurred Sample Reanalysis for Functional Dupilumab Conducted in Clinical Studies 12

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
BP:	bullous pemphigoid／水疱性類天疱瘡
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
DTL:	drug tolerance limit
IgG4:	immunoglobulin G4／免疫グロブリン G4
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
ISR:	incurred sample reanalysis
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回

1　背景及び概観

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、IL-4Rα に特異的に結合し、ヒト IL-4（1 型及び 2 型）及びヒト IL-13（2 型）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。成人における BP の疾患背景及び現行の使用可能な治療法の詳細については、それぞれ Module 2.5 [1.3 項]及び[1.4 項]に記載した。

デュピルマブは、複数の国・地域で以下の疾患に対する治療薬として承認されている。なお、効能・効果及び投与対象年齢は国・地域によって異なる。

- アトピー性皮膚炎（成人及び生後 6 か月以上の小児）
- 喘息（成人及び 6 歳以上の小児）
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（成人及び 12 歳以上の小児）
- 好酸球性食道炎（成人及び 1 歳以上の小児）
- 結節性痒疹（成人）
- 特発性の慢性蕁麻疹（成人及び 12 歳以上の小児）
- 慢性閉塞性肺疾患（成人）

既承認の適応については、Module 2.5 [1.2 項]に詳述した。

本 Module では、成人 BP 患者に対する 300 mg q2w（初回用量 600 mg）皮下投与の用法・用量でのデュピルマブの承認申請を支持するための情報を提示した。BP 患者におけるデュピルマブ投与を支持するデータは、第 2/3 相ピボタル臨床試験である R668-BP-1902 試験で得られた。デュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与の用法・用量は、これまでに他の適応症に対して承認されている。

デュピルマブの生物薬剤学的プロファイルは広範に検討されており、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）及び成人・思春期の喘息に対する承認申請資料（以下、成人・思春期喘息承認申請資料）の Module 2.7.1 で詳細に報告されている。本 Module では、デュピルマブの臨床開発プログラム全体で用いたヒト血清中の機能性デュピルマブ、ADA 及び NAb を評価するために開発及びバリデートされた生物学的分析法を要約した（2 項）。

1.1　製剤間の分析上の同等性／同質性及び製造工程変更の程度の概要

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。デュピルマブの製剤開発の詳細は、成人 AD 承認申請資料及びその後の承認申請資料の Module 3.2.P.2.2 に記載した。

1.2　生物学的分析法の概要

R668-BP-1902 試験で得られた検体中の機能性デュピルマブ濃度及び免疫原性（ADA 及び NAb）を評価するために用いた方法は、いずれも成人 AD 承認申請資料及び成人・思春期喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に詳述した方法と同じである。R668-BP-1902 試験で用いた生物学的分析法を 2 項に要約した。

米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁ガイダンス文書(1)(2)(3)(4)に従ってこれらの生物学的分析法をバリデートした。ヒト検体中の分析物の定量に対する適合性を確認するために、事前に規定した一連のバリデーションパラメータについて、各生物学的分析法の性能特性をバリデートした（表 1）。臨床試験における機能性デュピルマブ濃度及びデュピルマブの免疫原性の評価に用いた生物学的分析法の要約をそれぞれ表 2 及び表 3、臨床試験で実施した機能性デュピルマブ濃度に対する ISR の要約を表 4 に示した。

表 1 - 生物学的分析法の概要

生物学的分析法	性能特性
ヒト血清中機能性デュピルマブの定量的測定	詳細な方法及び結果を成人 AD 承認申請資料（Module 2.7.1）に記載した。 本分析法の感度及び ISR についても上記を参照のこと。
ヒト血清中抗デュピルマブ抗体の検出	詳細な方法及び結果を成人・思春期喘息承認申請資料（Module 2.7.1）に記載した。 本分析法の感度及び DTL についても上記を参照のこと。
ヒト血清中抗デュピルマブ中和抗体の検出	詳細な方法及び結果を成人 AD 承認申請資料（Module 2.7.1）に記載した。 本分析法の感度及び DTL についても上記を参照のこと。

AD：アトピー性皮膚炎、DTL：drug tolerance limit、ISR：incurred sample reanalysis

2　個々の試験結果の要約

本申請を支持する臨床試験の最終結果及び生物学的分析法の結果は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.15]に記載した。

2.1　生物学的分析法

2.1.1　ヒト血清中機能性デュピルマブ定量のための生物学的分析法

バリデートされた機能性デュピルマブ濃度分析法（REGN668-AV-13074）については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。

未希釈血清における本分析法の定量下限は 78 ng/mL であった。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。本分析法のパラメータを表 2 に要約した。

R668-BP-1902 試験では、機能性デュピルマブ濃度分析法の ISR を実施した。ISR は許容基準を満たし、本分析法により R668-BP-1902 試験で頑健なデータが得られることが示された。ISR の結果を生物学的分析報告書に記載した（表 4）。

2.1.2　ヒト血清中抗デュピルマブ抗体検出のための生物学的分析法

ADA を検出するためのバリデートされた ADA 分析法（REGN668-AV-15153）である抗体価に基づく電気化学発光ブリッジング免疫測定法については、成人・思春期喘息承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。本分析法のパラメータを表 3 に要約した。

本分析法のカットポイントは、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁ガイダンス文書(1)(2)、並びに文献(5)(6)で推奨されている統計学的手法に基づいて設定した。設定したカットポイントは、BP 患者集団の ADA 分析に対して適切なものであった。

スクリーニング試験のカットポイントを用いた場合、未希釈血清における本分析法の感度は、モノクローナル抗体陽性対照存在下で約 13.9 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の DTL は、250 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照存在下で約 213 µg/mL であった。

2.1.3　ヒト血清中抗デュピルマブ中和抗体検出のための生物学的分析法

バリデートされた NAb 分析法（REGN668-AV-13112）については、成人 AD 承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。本分析法のパラメータを表 3 に要約した。

偽陽性率を 1%としたときのカットポイントを用いた場合、未希釈血清における本分析法の感度は、モノクローナル抗体陽性対照存在下で約 125 ng/mL であった。未希釈血清における本分析法の DTL は、500 ng/mL のモノクローナル抗体陽性対照存在下で約 298 ng/mL であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全般的な結論

成人 BP 患者を対象にデュピルマブを評価した 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。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。

4 参考文献

1. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. 2017.
3. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: M10 Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. 2022.
4. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). ICH Guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. EMA/CHMP/ICH/172948/2019. 2022.
5. Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K, Bowsher RR. Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points. AAPS J. 2017;19(5):1487-98.
6. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

5　付録

表 2 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Functional Dupilumab Concentrations in Clinical Studies

Validation Report	Analyte	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Clinical Studies	Bioanalytical Report and Location
REGN668-AV-13074-VA-01V1	Functional dupilumab	78	R668-BP-1902	R668-BP-1902-BA-01V2 Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.15]

CSR, clinical study report; LLOQ, lower limit of quantitation.

表 3 - Summary of Bioanalytical Methods to Assess Immunogenicity in Clinical Studies

Validation Report	Analyte	Sensitivity (ng/mL)	DTL	Clinical Studies	Bioanalytical Report and Location
REGN668-AV-15153-VA-01V2	ADA	13.9	213 µg/mL[a]	R668-BP-1902	R668-BP-1902-BA-01V2 Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.15]
REGN668-AV-13112-VA-01V2	NAb	125	298 ng/mL[b]	R668-BP-1902	R668-BP-1902-BA-01V2 Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.15]

ADA, anti-drug antibody; CSR, clinical study report; DTL, drug tolerance limit; NAb, neutralizing antibody.
a Established with 250 ng/mL of the positive control.
b Established with 500 ng/mL of the positive control.

表 4 - Incurred Sample Reanalysis for Functional Dupilumab Conducted in Clinical Studies

Bioanalytical Method	ISR Conducted in Clinical Studies (Study Population)	Bioanalytical Report and Location
Quantitative Measurement of Functional Dupilumab in Human Serum	R668-BP-1902 (BP)	R668-BP-1902-BA-01V2 Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.15]

BP, bullous pemphigoid; CSR, clinical study report; ISR, incurred sample reanalysis.
Note: ISR acceptance criteria are that at least 67% of the reanalysis results must be within ±30% variability of the original result.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要（水疱性類天疱瘡）

Total number of pages: 45

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要（水疱性類天疱瘡） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **5**

図　目　次 **6**

略号と用語の定義 **7**

1　　背景及び概観 **9**

1.1　　背景 9

1.2　　薬物動態及び薬力学データの概観 10

1.2.1　　薬物動態及び薬力学データ 10

1.3　　薬物動態データ及び解析の概観 10

1.3.1　　生物学的分析法 10

1.3.2　　薬物動態解析対象集団 11

1.3.3　　薬物動態データの収集及び解析 11

1.4　　母集団薬物動態解析の概観 11

1.5　　薬力学データ及び解析の概観 12

1.5.1　　薬力学バイオマーカーの解析対象集団 12

1.5.2　　薬力学バイオマーカーの解析 12

1.6　　濃度－反応解析の概要 13

1.6.1　　濃度－反応解析対象集団 13

1.6.2　　濃度－反応解析 13

1.7　　免疫原性及び解析の概観 14

1.7.1　　抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体を評価した試験 14

1.7.2　　生物学的分析法 14

1.7.3　　免疫原性の解析対象集団 14

1.7.4 免疫原性データ及び解析 15

1.8 用法・用量の選択 16

2 個々の試験結果の要約 18

2.1 臨床試験の要約 18

2.2 水疱性類天疱瘡患者を対象とした臨床試験 19

2.2.1 R668-BP-1902 試験：第 2/3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、52 週間投与試験 19

2.3 併合データの母集団薬物動態解析 22

3 全試験を通しての結果の比較と解析 25

3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 25

3.1.1 臨床開発プログラムを通しての薬物動態の概要 25

3.1.2 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） 25

3.1.3 吸収、分布及び排泄 28

3.1.4 用量比例性 28

3.1.5 定常状態及び蓄積 28

3.1.6 薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因 29

3.1.6.1 体重 29

3.1.6.2 年齢 29

3.1.6.3 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体 30

3.1.7 結論 30

3.2 全試験を通しての薬力学の比較 30

3.2.1 血清中 TARC 30

3.2.2 血清中総免疫グロブリン E 32

3.2.3 結論 34

3.3 濃度－反応関係 34

3.3.1 有効性に関する濃度－反応関係 34

3.3.1.1 Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合に関する濃度－反応関係 34

3.3.1.2 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濃度－反応関係 37

3.3.2 安全性に関する濃度－反応関係 38

3.3.3 結論 41

4 特別な試験 42

4.1 免疫原性 42

4.2 結論 43

5 全体的な結論 44

6 参考文献 45

表　目　次

表 1 - 成人 BP 患者を対象とした第 2/3 相試験の要約 18

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) 27

表 3 - Summary of ADA Status, ADA Category, Maximum Titer Category, and NAb Status by Treatment Group in Adult Participants with Moderate to Severe BP (Study R668-BP-1902, AAS) 43

図 目 次

図 1 - Mean (SD) Concentrations of Functional Dupilumab in Serum by Time and Treatment Group (Study R668-BP-1902, PKAS) 21

図 2 - External Prediction-Corrected Visual Predictive Check 24

図 3 - Concentrations of Functional Dupilumab in Serum by Nominal Time (Weeks) and Indication in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving Dupilumab 300 mg q2w (PKAS) 26

図 4 - Predicted Concentration-Time Profiles at Dupilumab 300 mg q2w in Participants with BP (N = 1,000)29

図 5 - Median Percent Change from Baseline in TARC Concentration in Serum by Indication, in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, EoE, and BP Receiving Dupilumab 300 mg q2w or Placebo (SAF) 31

図 6 - Median Percent Change from Baseline in Total IgE Concentration in Serum by Indication, in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving Dupilumab 300 mg q2w or Placebo (SAF) 33

図 7 - Logistic Regression Relating Probability of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 with Concentrations of Functional Dupilumab in Serum at Week 36 as a Predictor in Adult Participants with Moderate to Severe BP on Dupilumab (Study R668-BP-1902, CRAS, Primary Analysis) 36

図 8 - Mean (SD) Percent Change from Baseline in BPDAI Activity Score by Nominal Time and Quartile of Functional Dupilumab Concentrations in Adult Participants with Moderate to Severe BP (Study R668-BP-1902, CRAS, Primary Analysis) 38

図 9 - Logistic Regression Relating Probability of Participants Developing Conjunctivitis (Cluster Terms) Through Week 52 with Concentrations of Functional Dupilumab in Serum at Week 36 as a Predictor in Adult Participants with Moderate to Severe BP on Dupilumab (Study R668-BP-1902, PKAS, Primary Analysis) 40

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AUC_{τ}:	area under the concentration versus time curve over the dosing interval (τ)／投与間の濃度－時間曲線下面積
BP:	bullous pemphigoid／水疱性類天疱瘡
BPDAI:	Bullous Pemphigoid Disease Area Index
CCL17:	chemokine (C-C motif) ligand 17／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17
CL:	clearance／クリアランス
C_{max}:	maximum serum concentration／最高血清中濃度
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease／慢性閉塞性肺疾患
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
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IgG4:	immunoglobulin G4／免疫グロブリン G4
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
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
mRNA:	messenger ribonucleic acid／メッセンジャーリボ核酸
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
OCS:	oral corticosteroids／経口ステロイド薬
pcVPC:	prediction corrected visual predictive check
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
Pop PK:	population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
qw:	once weekly／毎週 1 回
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬
SD:	standard deviation／標準偏差
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン

V_{max}: maximum target-mediated rate of elimination／最大消失速度
V_{ss}: volume of distribution at steady state

1　背景及び概観

1.1　背景

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、IL-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、その結果、2 型炎症が広範に抑制される。

デュピルマブは、複数の 2 型炎症性疾患に対する治療薬として、Regeneron Pharmaceuticals 社及びサノフィ社により開発されている。デュピルマブは、2 型ヘルパーT 細胞を含む 2 型免疫応答を選択的に阻害し、2 型炎症性疾患の管理に治療効果をもたらす標的免疫調節薬である。デュピルマブは、広域又は非選択性の全身性免疫抑制薬でよくみられるような副作用がなく、許容可能な安全性プロファイルを有し、顕著で臨床的に意味のあるベネフィットを示す。デュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与は、AD、喘息、CRSwNP、PN、CSU 及び COPD を含む 2 型炎症性疾患に対する治療薬として、世界の複数の国・地域で承認されている。さらに、デュピルマブ 300 mg qw 皮下投与は、EoE に対して承認されている（国内では非該当）。

デュピルマブの免疫原性プロファイルは一貫しており、2 型炎症性疾患によらず、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合が低いことが示されている。

これまでに検討された 2 型炎症性疾患では、試験対象とした特定の炎症性疾患（AD、喘息など）によるデュピルマブの PK への影響は認められなかった。膜結合型タンパク質を標的とする多くのモノクローナル抗体治療薬で一般的であるように、デュピルマブの PK は、並行する非飽和性の異化過程と標的介在性の動態経路を特徴とする。2 型炎症性疾患を有する患者において、デュピルマブの皮下投与時の推定バイオアベイラビリティは 61%～64%と一貫していることが報告されている。体重はデュピルマブの分布及び排泄に影響を及ぼす主な共変量であり、体重が重い患者ほどデュピルマブの曝露量が低くなる。

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、平均発症年齢は 66～83 歳である(1)(2)。BP は前駆期とされる非水疱性期を特徴とし、数週間から数か月かけて進行して全身性の激しいそう痒を伴う水疱性の発疹が体幹や四肢に生じ、病変は限局性又は広範囲に及ぶことがある。BP の標準治療は OCS の長期使用であり、BP の超過死亡率の多くは SCS に関連していることを踏まえると、BP の高齢者集団ではステロイド節約効果のある薬剤に対する大きなアンメットニーズが存在する。BP は、主要な 2 型サイトカインである IL-4 及び IL-13 介在性の他の 2 型炎症性疾患と病態生

理学的経路を共有している(3)。このため、デュピルマブは、BP に対して長期投与しても良好な安全性プロファイルを有する効果的な治療薬となる可能性がある。

本申請は、成人 BP 患者に対するデュピルマブの 300 mg q2w（初回用量 600 mg）皮下投与の用法・用量での適応追加を目的としている。申請適応症及び用法・用量は、中等症から重症の成人 BP 患者を対象としたデュピルマブ 300 mg q2w の有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照の第 2/3 相ピボタル試験である R668-BP-1902 試験のデータによって支持される。R668-BP-1902 試験の結果は、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までのデータを用いて提示した（Week 36 での主要有効性解析のためのデータカットオフ日：2024 年 7 月 12 日［有効性及び安全性のデータ］、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［PK 及び ADA のデータ］）（Module 5.3.5.1 [R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1]）。その後、R668-BP-1902 試験の結果は最終データベース固定日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて更新され、最終解析結果は Primary Analysis CSR Amendment 1 に対する補遺に含まれている（Module 5.3.5.1 [R668-BP-1902 CSR Addendum]）。更なる補足的なデータは、BP 患者集団における Pop PK 報告書（Module 5.3.3.5 [R668-PM-24222-SR-01V1]）及び R668-BP-1902 試験の臨床薬理報告書（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Appendix 16.1.14]、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.14]）に提示した C-R データから得られた。本 Module では、成人 BP 患者集団におけるデュピルマブの用法・用量を支持するために中等症から重症の成人 BP 患者におけるデュピルマブの PK、C-R 関係、PD 及び免疫原性の解析結果を提示した。

1.2 薬物動態及び薬力学データの概観

1.2.1 薬物動態及び薬力学データ

中等症から重症の BP 患者にデュピルマブを投与したときの機能性デュピルマブ濃度、免疫原性及び PD のデータは、成人を対象とした第 2/3 相試験である R668-BP-1902 試験で得られた。R668-BP-1902 試験は、中等症から重症の成人 BP 患者を対象とした国際共同（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、並行群間比較試験である（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Amendment 3 [Section 6.1]）。R668-BP-1902 試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間で構成された。

R668-BP-1902 試験の PK、C-R 関係及び免疫原性の結果を 2.2.1 項に要約した。

1.3 薬物動態データ及び解析の概観

1.3.1 生物学的分析法

バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法を用いて、ヒト血清検体中の機能性デュピルマブ（標的分子である IL-4Rα と結合可能な部位が 1 又は 2 か所あるデュピルマブ）を定量した。未希釈のヒ

ト血清中機能性デュピルマブの LLOQ は 0.078 mg/L であった。本測定法については、AD（成人）に対する初回承認申請資料（以下、成人 AD 承認申請資料）の Module 2.7.1 に記載した。詳細は Module [2.7.1]に記載した。なお、本 Module では、簡略化のため、血清中機能性デュピルマブ濃度をデュピルマブ濃度と表記する。

1.3.2 薬物動態解析対象集団

PK 解析対象集団には、R668-BP-1902 試験でランダム化された全ての被験者のうち、デュピルマブを投与され、デュピルマブの初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた被験者が含まれた。

1.3.3 薬物動態データの収集及び解析

R668-BP-1902 試験では、治験実施計画書で規定した少数時点検体採取スケジュールに従って、デュピルマブ濃度分析用検体を採取した。これには、ベースライン測定用検体（治験薬の初回投与前に採取）並びに Week 4、Week 16、Week 36、Week 52（投与終了時）及び Week 64（治験終了時）に採取される C_{trough} 測定用検体が含まれた。

デュピルマブ濃度は、名目上の検体採取時間ごとに記述統計量を用いて示した。これらの記述的評価では、幾何平均を除き、LLOQ 未満の濃度を 0 とした。幾何平均では LLOQ 未満の濃度を LLOQ の半分の値で補完した。濃度の平均値の推移を名目上の検体採取時間ごとに示した。線形スケールの推移図では LLOQ 未満の濃度を 0 とし、対数スケールの推移図では LLOQ 未満の濃度を LLOQ の半分の値で補完した。

1.4 母集団薬物動態解析の概観

BP 患者におけるデュピルマブの Pop PK 解析（Module 5.3.3.5 [R668-PM-24222-SR-01V1]）は、健康被験者及び EoE 患者におけるデュピルマブの PK を記述するために開発された最近の Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-23108-SR-01V1]）を用いた外部検証法に基づいている。本 Pop PK モデルは、PK パラメータに対するアロメトリーの影響を明らかにするために 1 歳の小児から成人までの幅広い体重の患者を含むことから、参照モデルとして選択した。本解析は、NONMEM（version 7.5.0）ソフトウェアを用いて非線形混合効果モデル法により実施した。

参照モデルによって BP 患者でのデュピルマブの曝露量を記述することができ、BP 患者集団全体でのデュピルマブの曝露量が偏りなく予測できることを検証するために外部検証法を用いた。本外部検証法には、治験対象集団の PK パラメータの事後推定値のモデル適合度評価及び BP 患者集団における pcVPC が含まれた。

pcVPC では、参照モデルを用いて予測した BP 患者集団におけるデュピルマブの濃度－時間プロファイル（中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値とそれらの 90%信頼区間）をプロットし、R668-BP-1902 試験で得られた実測デュピルマブ濃度と重ねて示した。シミュレーションでは、ランダムに生成された仮想の BP 患者集団（N = 1,000）を用いて、R668-BP-1902 試験の試験デザイン

などを再現した。シミュレーションデータの予測区間と R668-BP-1902 試験で得られた実測データを重ねることで、BP 患者集団を予測するモデルの性能を評価した。試験対象とした BP 患者集団及びより広範な BP 患者集団におけるデュピルマブの PK を参照モデルにより適切かつ効果的に記述可能であったことから、新しい Pop PK モデルを開発しなかった。外部検証後、R668-BP-1902 試験に参加した BP 患者における個々のデュピルマブの曝露量及び BP 患者集団で想定されるデュピルマブの曝露量を、参照モデルを用いて予測した。

1.5 薬力学データ及び解析の概観

1.5.1 薬力学バイオマーカーの解析対象集団

PD 評価項目は、安全性解析対象集団を用いて評価した。安全性解析対象集団には、R668-BP-1902 試験でランダム化された全ての被験者のうち、いずれかの治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）を投与された被験者が含まれ、被験者が実際に受けた治療（as-treated）に基づき評価した。治験薬投与の遵守状況／治験薬投与状況及び全ての安全性評価項目も安全性解析対象集団を用いて解析した。

1.5.2 薬力学バイオマーカーの解析

IL-4 及び IL-13 は、炎症細胞を組織に引き寄せる 2 型ケモカインである TARC（CCL17）の mRNA 発現を誘導する。したがって、血清中 TARC はデュピルマブによる IL-4Rα のシグナル伝達の阻害に対する PD マーカーである。また、デュピルマブは新たな IgE を産生する B 細胞アイソタイプのクラススイッチを阻害し、全身の総 IgE を低下させる。血清中の TARC 及び総 IgE は、2 型炎症経路のバイオマーカーとして知られている。これらのバイオマーカーは BP の病態生理学にも関連していると考えられており、デュピルマブ治療に対する反応のサロゲートマーカーとして評価した。

R668-BP-1902 試験の二重盲検治験薬投与期間中に、ベースライン、Week 4、Week 16、Week 36 及び Week 52（投与終了時）における血清中の TARC 及び総 IgE を測定した。

R668-BP-1902 試験の Week 36 までの二重盲検治験薬投与期間における血清中の TARC 及び総 IgE のベースラインからの変化率を投与群ごとに要約した。データが利用可能な場合は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された BP、AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び COPD の患者間で、血清中の TARC 及び総 IgE のベースラインからの変化率を比較した。

これらの 2 型炎症バイオマーカーの結果を適応症間で評価する場合、BP 患者集団に使用された OCS による基本治療を考慮することが重要である。R668-BP-1902 試験の全ての被験者は、Day 1（ランダム化）から OCS の標準用量による基本治療を開始し、病勢コントロールを達成した後、Week 16 までに OCS 非使用へと漸減することを目標とした。OCS 又は他の救済治療薬（very potent［Group IV］の外用ステロイド薬、全身性免疫抑制薬など）は、BP の悪化・再燃が認められた被験者の救済治療として使用できた。なお、デュピルマブ 300 mg q2w 群（以下、デュピルマブ群）と比較して、プラセボ群では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高かった。

1.6　濃度－反応解析の概要

1.6.1　濃度－反応解析対象集団

本 Module に提示した C-R 解析対象集団には、R668-BP-1902 試験の PK 解析対象集団に含まれる全ての被験者のうち、各 C-R 評価に該当する Week 36 で持続的な寛解が認められた、又は BPDAI スコアについて 1 回の欠測ではないベースラインの値及び少なくとも 1 回の治験薬投与後の値が得られた被験者が含まれた。

1.6.2　濃度－反応解析

デュピルマブ濃度と臨床反応変数の関係を評価するために C-R 解析を実施した。薬物濃度に対する反応が平坦又は非単調に増加すれば、デュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与の用法・用量の選択を支持し、より高用量の用法・用量を使用する必要性がないことを示す。有効性に関する臨床反応変数は、主要有効性評価項目である 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である BPDAI スコアのベースラインから Week 36 までの変化率（すなわち、BP の疾患活動性）に基づいた。安全性に関する臨床反応変数には、Week 52 までの on-treatment 期間及び follow-up 期間中の結膜炎（7 つの PT を含むクラスター用語［以下、クラスター用語］）の評価が含まれた。結膜炎（クラスター用語）には、PT の結膜炎、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が含まれた。

有効性評価項目について 2 つの C-R 解析を実施した。主要有効性評価項目に関するロジスティック回帰分析を実施し、被験者が Week 36 で持続的な寛解を達成する確率と Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} の関係を検討した。重要な副次有効性評価項目に関しては、経時的な四分位群解析及び Week 36 における散布図を用いて、BPDAI スコアのベースラインからの変化率とデュピルマブの C_{trough} の関係を検討した。これらの解析では、C_{trough} は LLOQ 未満の濃度を 0 とし、last observation carried forward 法を用いて欠測値を補完した。持続的な寛解の反応変数については実測値のみを用い、欠測値は当該変数の解析から除外した。BPDAI スコアについては、被験者が救済治療薬を使用した場合を除き、worst-observation carried forward 法を用いて欠測値を補完した。被験者が救済治療薬を使用した場合、最初の救済治療薬使用後の値は欠測として救済治療薬を使用した日又は直前の来院における最悪値で補完し、その後は Week 36 まで最悪値で補完した。

安全性の C-R 解析では、被験者が Week 52 までに結膜炎を発現する確率に対する Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} のロジスティック回帰分析を実施した。結膜炎は、これまでに実施した AD、CRSwNP 及び PN の患者を対象とした試験において ADR として特定された。結膜炎（クラスター用語）は、R668-BP-1902 試験での発現頻度は低かったが、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。いずれの事象も軽度又は中等度で、非重篤であり、治験薬投与中止には至らなかった。プラセボ群と比較したデュピルマブ群での結膜炎（クラスター用語）の高い発現割合を考慮して、被験者が Week 52 までに結膜炎を発現する確率と Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} の C-R

関係を評価した。AD での結果と同様に、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で結膜炎（クラスター用語）の発現割合が高かった。

Week 36 で PK データが欠測していない全ての被験者のデータを用いて、Week 36 におけるデュピルマブ濃度と被験者が結膜炎（クラスター用語）を発現する確率の関係を評価する曝露－安全性解析を実施した。結膜炎（クラスター用語）に関する曝露－安全性解析は、PK 解析対象集団を用いて実施した。

1.7　免疫原性及び解析の概観

1.7.1　抗薬物（デュピルマブ）抗体及び中和抗体を評価した試験

全てのモノクローナル抗体と同様に、デュピルマブも抗薬物抗体（ADA）を誘導する可能性がある。ADA 分析用検体は、ベースライン、Week 16、Week 36、Week 52（投与終了時）及び Week 64（治験終了時）に採取した。ADA 陽性検体については NAb も測定した。

中等症から重症の成人 BP 患者の免疫原性は、第 2/3 相ピボタル試験である R668-BP-1902 試験で評価した。

1.7.2　生物学的分析法

バリデートされた電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いて、血清検体中の ADA を評価した。ADA 陽性が確認された検体は、バリデートされた競合リガンド結合法を用いて NAb 活性を評価した。免疫原性を評価するためのバリデートされた ADA 及び NAb の生物学的分析法については、成人 AD 承認申請資料及び成人・思春期の喘息に対する承認申請資料の Module 2.7.1 に記載した。詳細は Module [2.7.1]に記載した。

1.7.3　免疫原性の解析対象集団

ADA 解析対象集団には、R668-BP-1902 試験の全ての被験者のうち、いずれかの治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）を投与され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた被験者が含まれた。ADA 解析対象集団はランダム化された投与群ではなく、実際に受けた治療（as-treated）に基づく。

NAb 解析対象集団には、R668-BP-1902 試験の ADA 解析対象集団に含まれる全ての被験者のうち、全ての時点で ADA の結果が陰性であった、又は治験薬投与後の ADA 評価で少なくとも 1 回は陽性を示し、治験薬投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない NAb の結果（推定された結果又は分析結果のいずれか）が得られた被験者が含まれた。ADA 陰性検体は NAb 分析を実施せず、対応する NAb の結果を陰性とみなし、当該被験者を陰性の被験者として NAb 解析対象集団に含めた。NAb 解析対象集団の被験者で、治験薬投与後の ADA の結果が複数あり、ADA 陰性検体に基づき NAb 陰性と推定された結果及び ADA 陽性に対する NAb の結果が欠測であった場合は、NAb 陰性とみなした。

NAb 解析対象集団の被験者で、治験薬投与後の NAb 評価で少なくとも 1 回陽性であった場合は、他の NAb の結果が欠測していても NAb 陽性とした。

1.7.4 免疫原性データ及び解析

各被験者の ADA 発現状況は、R668-BP-1902 試験の治験期間中及び治験終了時に採取した検体を用いて判定した。ADA 分析法は、スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定試験の 3 つのステップで構成された。最初のスクリーニング試験の ADA 検体が陰性であった場合、結果を陰性として報告した。スクリーニング試験の結果が陽性かつ確認試験の結果が陰性であった場合、結果を陰性として報告した。確認試験の結果が陽性であった場合、抗体価を測定した。抗体価が最小希釈倍数である 1：30 未満の場合、抗体価を 30 で補完し、それ以外の場合は抗体価分析の結果を報告した。ベースラインの ADA 検体が欠測している場合、ADA のベースラインの結果を陰性とした。

各被験者の ADA 発現状況を以下のいずれかに分類した。

- 陽性
- 既存の免疫反応（pre-existing immunoreactivity）：ベースラインで ADA 陽性かつ初回投与後の全ての時点でベースラインの 4 倍未満の抗体価を伴う ADA 陽性反応
- 陰性：全ての時点で ADA 陰性

ADA 陽性反応を示した各被験者の ADA のカテゴリーを以下のとおり分類した。

- 治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（treatment-boosted response）：ベースラインで ADA 陽性、かつ初回投与後にベースラインの 4 倍以上の抗体価を伴う ADA 陽性反応
- 治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応（treatment-emergent response）：ベースラインで ADA 陰性又は欠測、かつ初回投与後の少なくとも 1 回の ADA 陽性反応。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、更に以下のとおり分類した。
  - 持続性反応（persistent response）：検体の欠測に関係なく、少なくとも 12 週間のベースライン後の期間（名目上の検体採取時間に基づく）で 2 つ以上連続した検体が ADA 陽性で、その間に ADA 陰性がない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応
  - 判定不能な反応（indeterminate response）：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
  - 一過性反応（transient response）：検体の欠測に関係なく、持続性反応にも判定不能な反応にも分類されない治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応

R668-BP-1902 試験では、ADA 発現状況のベースラインを Day 1 の治験薬投与前と定義した。

さらに、各被験者の最大反応抗体価（最大抗体価）のカテゴリーを以下の 3 つに分類した。

- 低抗体価（1,000 未満）

- 中程度の抗体価（1,000 以上 10,000 以下）
- 高抗体価（10,000 超）

ADA 陽性であった検体については、NAb 発現状況も評価した。ADA 陰性であった検体については、NAb の結果を陰性とし、当該被験者を陰性の被験者として NAb 解析対象集団に含めた。NAb 発現状況を以下のとおり分類した。

- 陰性：ADA 陰性の検体、又は ADA 陽性であったが NAb 陰性の検体
- 陽性：NAb 陽性の検体

免疫原性（ADA カテゴリー、最大抗体価及び NAb 発現状況）がデュピルマブ濃度に及ぼす影響を、時間及び最大抗体価カテゴリー別の被験者ごとのデュピルマブ濃度の推移図により評価した。

免疫原性と安全性及び有効性の関連性について、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合が意味のある結論を導くのに十分である場合（すなわち、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）に追加解析を実施する計画であった。

1.8 用法・用量の選択

BP 患者に選択されたデュピルマブ皮下投与の用法・用量は、300 mg q2w（初回用量 600 mg）であった。300 mg q2w の用法・用量は、既に良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されており、AD、喘息、CRSwNP、PN、CSU 及び COPD の成人患者に対して承認されている。治験対象集団となった全ての患者集団及び健康被験者全体で、体重がデュピルマブの PK 変動の最大の要因であることが一貫して示されていることから、BP 患者におけるデュピルマブの PK は、AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び COPD の患者における PK と同様であることが予測された。

BP の治療におけるデュピルマブ 300 mg q2w の有効性に関する仮説を支持する予備的な臨床的エビデンスは、レトロスペクティブコホート研究及び症例報告から得られている(4)(5)(6)。また、他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）においてデュピルマブ 300 mg q2w の有効性が示されたことから、BP 患者の試験においてもこの用法・用量を用いることが適切であると考えた。選択された用法・用量により、BP 患者の大多数において関連する作用部位の IL-4 及び IL-13 受容体を飽和させる血清中濃度に到達し、それによって最大のベネフィットがもたらされることが期待された。これまでの曝露－安全性解析では、いずれの適応症においても、デュピルマブ濃度と被験者が有害事象を発現する確率の上昇に臨床的に意味のある関連性は示されていない。また、結膜炎についてはデュピルマブ濃度と当該事象の発現に逆相関の関係が認められている。このことから、選択された用法・用量であるデュピルマブ 300 mg q2w 皮下投与により、治療が困難な成人 BP 患者集団において最適なベネフィット・リスク比を達成することが期待された。

AD において、初回用量はデュピルマブの有効濃度に迅速に到達させるために投与され、それにより AD の特徴であるそう痒が投与開始後 2 週という早期に改善したことで示されているように、迅速

な効果発揮を可能とした。BP でもそう痒が中核症状であるため、初回用量の投与は BP 患者を対象としてデュピルマブを評価する R668-BP-1902 試験に含められた。

以上より、300 mg q2w（初回用量 600 mg）皮下投与の用法・用量が承認されている適応症の患者集団にわたって PK 関係の類似性が予測されること、BP でも他の 2 型炎症性皮膚疾患と同様の C-R 関係が予測されること、及び BP 患者の症例報告において当該用法・用量でデュピルマブを投与したときに良好な有効性プロファイルが得られたことに基づき、R668-BP-1902 試験では、BP 患者に対するデュピルマブの用法・用量として 300 mg q2w（初回用量 600 mg）皮下投与を選択した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床試験の要約

中等症から重症の成人 BP 患者を対象としたデュピルマブの第 2/3 相ピボタル試験である R668-BP-1902 試験の要約を表 1 に示した。

R668-BP-1902 試験で得られた PK 及び免疫原性の結果を 2.2.1 項に記載した。

表 1 - 成人 BP 患者を対象とした第 2/3 相試験の要約

試験番号／添付資料番号／試験の状況	治験対象集団／解析対象集団	PK 及び免疫原性に関連する試験の目的	試験デザイン及び治験期間	治験治療：用法・用量、投与経路／安全性解析対象集団
BP－皮下投与（第 2/3 相試験）				
R668-BP-1902 Module 5.3.5.1 [Primary Analysis CSR Amendment 1], [Addendum to Primary Analysis CSR Amendment 1] 完了	中等症から重症の成人 BP 患者（42～89 歳） デュピルマブを投与された 53 名が PK 解析対象集団に含まれた。 デュピルマブ又はプラセボを投与された 102 名が ADA 解析対象集団に含まれた。	• BP 患者にデュピルマブを投与したときの経時的な機能性デュピルマブのトラフ濃度を特徴付ける。 • BP 患者におけるデュピルマブの免疫原性を経時的に評価する。	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、第 2/3 相試験で、最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間で構成された。	Day 1 に初回用量としてデュピルマブ 600 mg 又は対応するプラセボを皮下投与し、その後はデュピルマブ 300 mg 又はプラセボを q2w で皮下投与。 プラセボ群：53 名 デュピルマブ群：53 名 全ての被験者は OCS の基本治療を受け、病勢コントロールが得られた場合には漸減することを目標とした。治験実施計画書で規定した OCS 漸減法に従って、Week 16 までに OCS の使用を中止することとした。

ADA：抗デュピルマブ抗体、BP：水疱性類天疱瘡、CSR：治験総括報告書、OCS：経口ステロイド薬、PK：薬物動態、q2w：隔週 1 回

2.2 水疱性類天疱瘡患者を対象とした臨床試験

2.2.1 R668-BP-1902 試験：第 2/3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、52 週間投与試験

試験デザイン：

R668-BP-1902 試験は、中等症から重症の成人 BP 患者を対象にデュピルマブの有効性、安全性、忍容性、PK 及び免疫原性を検討する国際共同（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、第 2/3 相試験である（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Amendment 3 [Section 6.1]）。R668-BP-1902 試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間で構成された。Primary Analysis CSR では、最初の 36 週間の治験薬投与期間の結果に焦点を当て、その期間を通して評価された主要評価項目である Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合を含む、Week 36 での主要有効性解析のためのデータカットオフ日（2024 年 7 月 12 日）時点での試験成績を報告した。R668-BP-1902 試験は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の最終データベース固定日をもって完了し、Primary Analysis CSR Amendment 1 に対する補遺が作成された（Module 5.3.5.1 [R668-BP-1902 CSR Addendum]）。本 CSR 補遺には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の最終データベース固定日までの全ての PK 及び PD データを含む最終解析結果が提示されている。

Day 1 に適格性が確認された被験者はデュピルマブ 300 mg q2w（Day 1 に初回用量として 600 mg）又はプラセボを皮下投与する群のいずれかに 1：1 の比でランダム化され、それぞれ治験薬を投与された（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Amendment 3 [Section 8.6]）。また、病勢コントロールを得るため、全ての被験者は Day 1 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た（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Amendment 3 Section 6.1）。病勢コントロールが達成されるまで（新たな病変が認められることなく、既存の病変が治癒し始めることと定義）、被験者は OCS を指示された一定の用法・用量で投与された。病勢コントロールを達成し、その状態を 2 週間維持させた後、病勢コントロールが持続することを条件に、被験者は治験実施計画書で規定した OCS 漸減法に従って、通常、Week 4 又は遅くとも Week 6 までに OCS の漸減を開始することとした。

OCS 漸減期間の終了後（ステロイド薬の非使用への漸減が完了した後）、被験者は OCS 非使用下での再燃について観察され、完全寛解期間（Week 36 及び Week 52 までの完全寛解期間）を評価することとした。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）の出現、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の出現と定義した。OCS 漸減期間の終了後に OCS 非使用下で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。

52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間中に、治験薬投与前及び治験期間中の治験実施計画書で規定した時点で採取した血液検体（少数時点検体採取法）

を用いてデュピルマブ濃度及び ADA を測定した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Amendment 3 [Table 1]、[Table 2]）。

R668-BP-1902 試験の主要評価項目は、Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Amendment 3 [Section 4.1.1]）。治験薬は Week 50 まで q2w で皮下投与した。52 週間の二重盲検治験薬投与期間の終了後、被験者は治験実施計画書で規定した時点で電話による診察を受け、その後 Week 64（治験終了時）に対面による診察のため来院した。

BP 患者における Week 36 での持続的な寛解は以下の全てを満たすことと定義した。

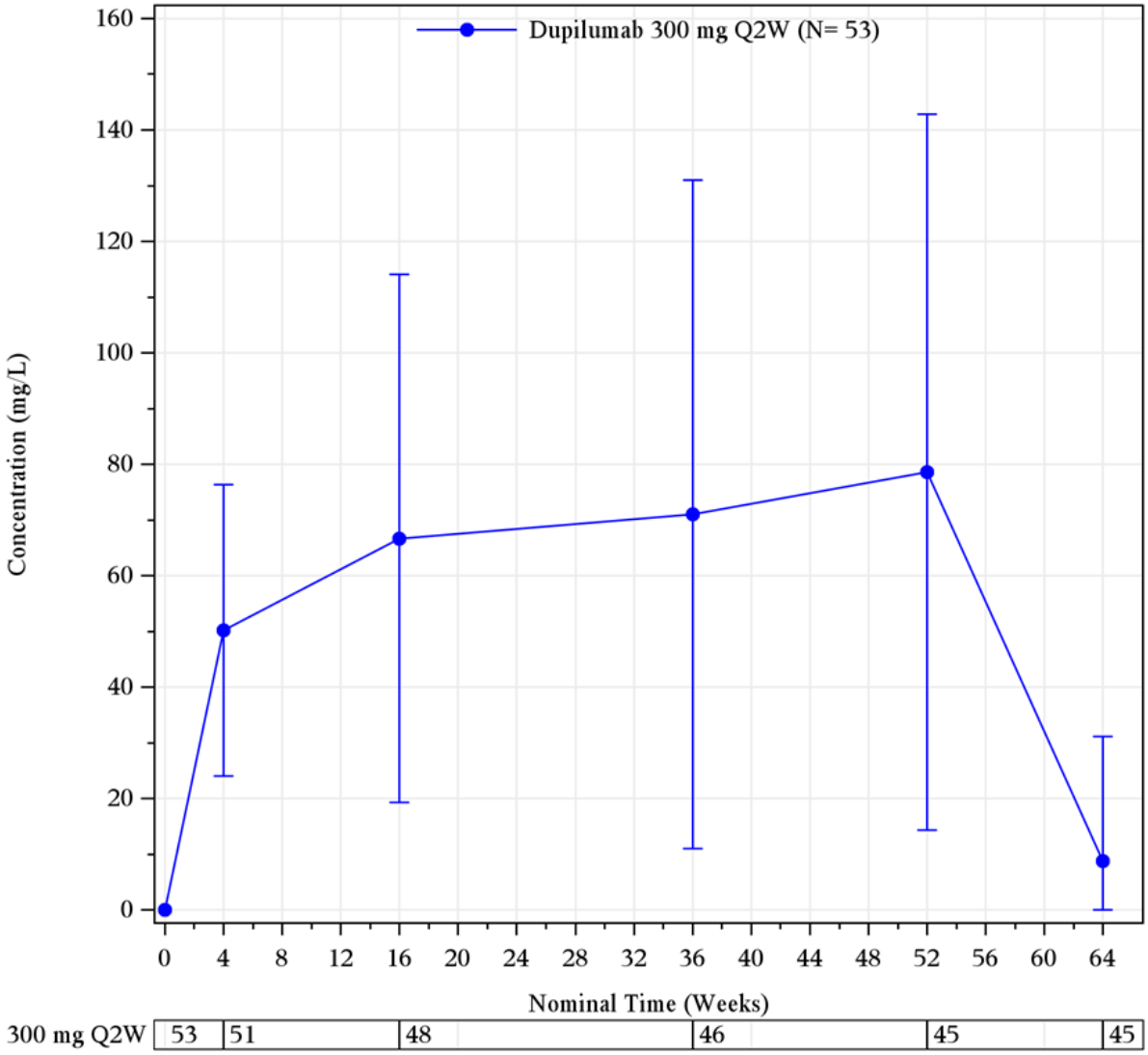
- ランダム化後 Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成すること（完全寛解は、新たな病変が認められることなく、既存の病変の上皮化が認められることと定義）
- 被験者が OCS の漸減を完了した時点（ランダム化後 Week 16 まで）から Week 36 まで疾患の再燃がないこと（再燃は、1 か月に 3 か所以上の新たな病変［水疱、湿疹性病変又は蕁麻疹様紅斑］の出現、又は 1 週間以内に治癒しない 1 か所以上の大きな［直径 10 cm を超える］湿疹性病変若しくは蕁麻疹様紅斑の出現と定義）
- 36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療を必要としないこと（救済治療には、OCS 漸減期間中の OCS の増量、OCS 漸減完了後の OCS の再開、又は BP に対する治療の開始が含まれる）

結果：

<u>全身曝露量</u>

BP 患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したとき、デュピルマブの C_{trough} は Week 16 までにほぼ定常状態に達した（図 1）。デュピルマブの C_{trough} の平均値（SD）は、Week 16 で 66.7（47.4）mg/L、Week 36 で 71.0（60.0）mg/L 及び Week 52 で 78.6（64.3）mg/L であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.3.1]）。

図 1 - Mean (SD) Concentrations of Functional Dupilumab in Serum by Time and Treatment Group (Study R668-BP-1902, PKAS)



Note: Concentrations below the LLOQ are set to 0. The table under the figure presents the number contributing to the statistics for the corresponding visits and treatment group.
Abbreviations: LLOQ=lower limit of quantification; N=number of participants in each treatment group; PK=pharmacokinetic; PKAS=pharmacokinetic analysis set; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Appendix 16.1.14 PTF 7.2.4.01.

濃度－反応関係

C-R 解析の結果、評価した濃度範囲にわたって、デュピルマブ濃度の上昇に伴い有効性に関する反応（持続的な寛解及び BPDAI スコアのベースラインからの変化率）が増大するという一貫した傾向は示されなかった。同様に、安全性に関しても、Week 36 におけるデュピルマブ濃度と結膜炎の発現

に明らかな関連性は示されなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.3.2]）。C-R 関係の解析の詳細については 3.3 項に記載した。

免疫原性

R668-BP-1902 試験におけるデュピルマブ群の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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.6]）。ADA 反応、最大抗体価カテゴリー及び NAb 発現状況の詳細については 4.1 項に記載した。

2.3 併合データの母集団薬物動態解析

BP 患者におけるデュピルマブの Pop PK 解析（Module 5.3.3.5 [R668-PM-24222-SR-01V1]）は、健康被験者及び EoE 患者におけるデュピルマブの PK を記述するために開発された最近の Pop PK モデル（Module 5.3.3.5 [R668-PK-23108-SR-01V1]）を用いた外部検証法に基づいている。本 Pop PK モデルは、1 歳の小児から成人までの幅広い体重の患者を含むため、PK パラメータに関するアロメトリーの影響を明らかにするための参照モデルとして選択した。参照モデル構造は、線形及び非線形（ミカエリス・メンテン）の消失過程、並びに吸収遅延を伴う一次皮下吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルで構成された。参照モデルには、CL 及び分布容積に対する体重の共変量効果、CL に対するアルブミンの共変量効果、V_{ss}、CL 及び V_{max} に対する患者集団の効果、並びに健康被験者と患者集団間、及び試験デザイン間でこれらのパラメータを調整する残差誤差も含まれた。本解析は、NONMEM（version 7.5.0）ソフトウェアを用いて非線形混合効果モデル法により実施した。

デュピルマブの Pop PK 解析のデータセットには、合計 53 名の BP 患者から得られた 225 点の PK 用検体が含まれ、このうち 198 点（88%）は定量可能な検体、27 点（12%）は LLOQ 未満を示した治験薬投与後の検体であった（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Section 5.1]）。

BP 患者において観察されたデュピルマブ濃度を明らかにするための参照モデルの妥当性は、pcVPC を用いて評価した。パラメータ推定値を参照モデルで得られた推定値に固定し、それを用いて R668-BP-1902 試験の試験デザイン、用法・用量、被験者数及び被験者に対する共変量分布を再現したデータセット（N = 1,000）を生成した。デュピルマブ濃度の適切な統計量を用いた区間（中央値、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値）を実測データセット及び各予測データセットの名目上の PK 評価時点で算出した。実測データセット及び予測データセットから算出した統計量をプロットし、成人 BP 患者における先の PK モデルの予測性能を視覚的に評価できるようにした。

その後、参照モデルを用いて、R668-BP-1902 試験の被験者における PK パラメータの事後推定値を算出した。BP 患者の個々の変量効果の事後推定値の分布を、参照モデルの開発に用いた集団の分布と比較した。

定常状態でのデュピルマブの曝露量を明らかにするため、BP 患者のデータセットから 1,000 名のランダムな仮想被験者を生成し、母集団シミュレーションを実施した。リサンプリングした被験者のベースラインの体重及びベースラインのアルブミンをランダムノイズ（変動係数：10%）で調整し、これらの値を用いて R668-BP-1902 試験で評価したデュピルマブ 300 mg q2w（Day 1 に初回用量とし

て 600 mg）の用法・用量による 52 週間投与をシミュレートした。定常状態でのデュピルマブの曝露量の記述統計量を決定した。R668-BP-1902 試験に組み入れられた被験者に対する事後シミュレーションも実施した。

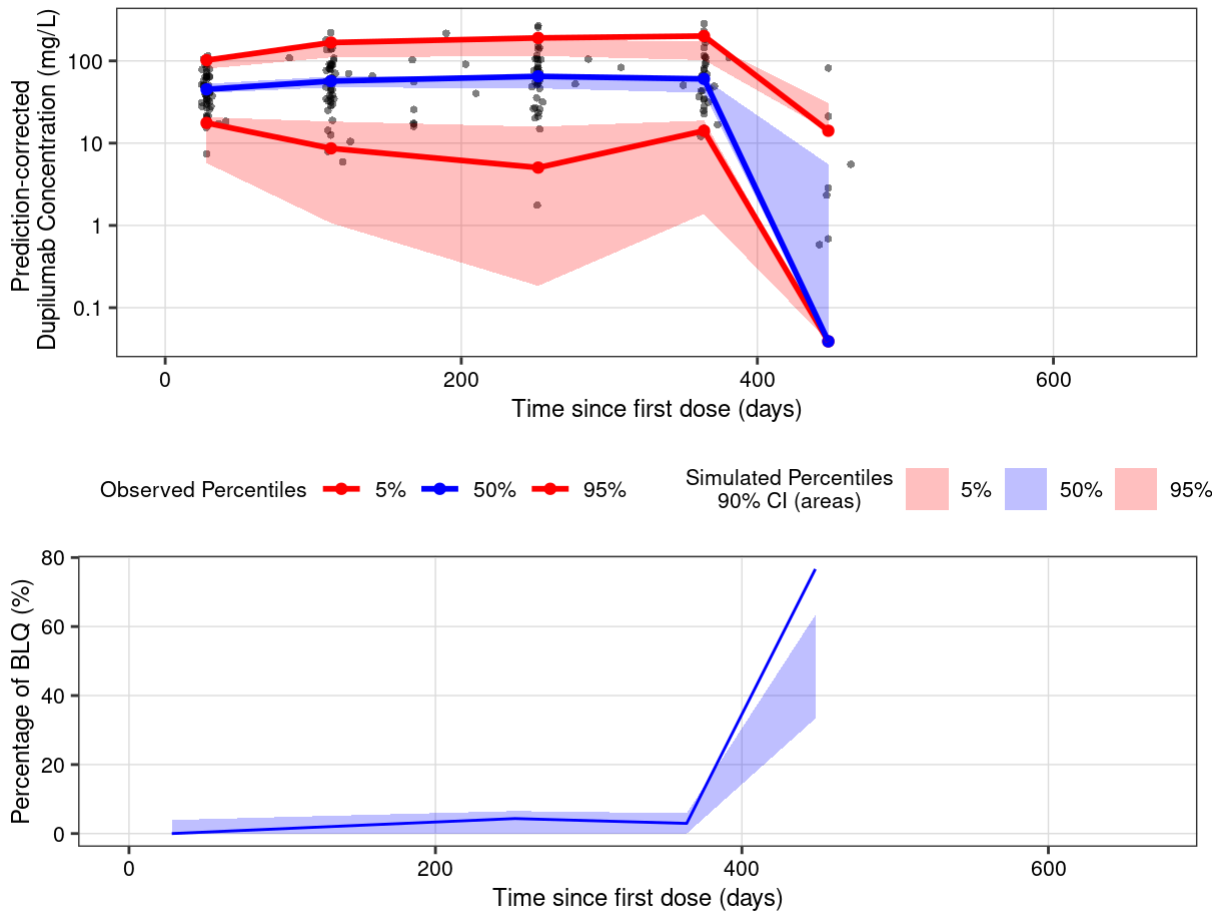
結果：

BP 患者のデータを用いてデュピルマブの PK の参照モデルの外部検証を実施した（図 2）。pcVPC によりデータが適切に記述された。図 2 より、参照モデルによって予測されたデュピルマブ濃度は、R668-BP-1902 試験の成人 BP 患者の実測デュピルマブ濃度と同程度であることが示された。

BP 患者のデータ及び参照モデルで得られた CL 及び V_{ss} に対する変量効果の事後分布は、ほぼ正規分布であった（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Figure 10]）。BP 患者におけるデータの変量効果の事後推定値の分布では、1 標本 t 検定によって定量化された偏りは認められなかったため（CL：p = 0.479、V_{ss}：p = 0.788）、シミュレーションに用いる前に参照モデルを更新する必要はなかった。

予測されたデュピルマブの濃度－時間プロファイルを図 4 に示した。仮想被験者（N = 1,000）には、治験実施計画書で規定したデュピルマブの用法・用量である 300 mg q2w を割り当て、毎日検体採取したときのデュピルマブ濃度を 52 週間シミュレートした。デュピルマブ濃度の日次値を Week 52 までプロットした（図 4）。実線は中央値を表し、網掛けの領域は 90%予測区間を示す。事後シミュレーションで得られた全体集団での C_{trough} の平均値は 68.8 mg/L であり（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Table 9]）、これは母集団シミュレーションで得られた全体集団での C_{trough} の平均値である 64.6 mg/L と同程度であった（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Table 12]）。Pop PK モデルでは、ベースラインのアルブミンが高値であるほど定常状態でのデュピルマブの曝露量（C_{max}、C_{trough}、AUC_{τ}）が高くなり、ベースラインの体重が増加するほど定常状態でのデュピルマブの曝露量が減少することが示された（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Table 13]）。

図 2 - External Prediction-Corrected Visual Predictive Check



The population median is provided by the blue line, and the 5th and 95th percentiles are indicated by the red lines. The shaded bands represent the 90% CIs of the median and percentiles generated from the model. The observed data is plotted using time since first dose and represented by the black points. Data were grouped by bins at 70, 240, 308, and 406 days. The LLOQ of dupilumab was 0.078 mg/L.
Abbreviations: BLQ=below the limit of quantification; CI=confidence interval; LLOQ=lower limit of quantification.
Source: Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 Figure 9.

結論：

pcVPC により、参照モデルで予測されたデュピルマブ濃度は、R668-BP-1902 試験の成人 BP 患者の実測デュピルマブ濃度と同程度であることが示された。BP 患者集団におけるデータを用いたデュピルマブの PK の参照モデルに関する外部検証の結果、CL 及び分布容積に対する変量効果の事後分布に偏りは認められず、参照モデルが母集団シミュレーションに使用できることが示された。事後シミュレーションで得られた全体集団での C_{trough} の平均値は、母集団シミュレーションで得られた全体集団での C_{trough} の平均値と同程度であった。これまでの適応症での結果と一致して、ベースラインの体重が増加するほどデュピルマブの曝露量は減少した。ベースラインのアルブミンはデュピルマブの曝露量と正の相関を示した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

3.1.1　臨床開発プログラムを通しての薬物動態の概要

健康被験者並びに AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び COPD の患者におけるデュピルマブの PK については、該当する承認申請資料（Module 2.7.2、ただし EoE は国内では非該当）に記載した。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 CL が大きく、曝露量が低くなることが示されている。

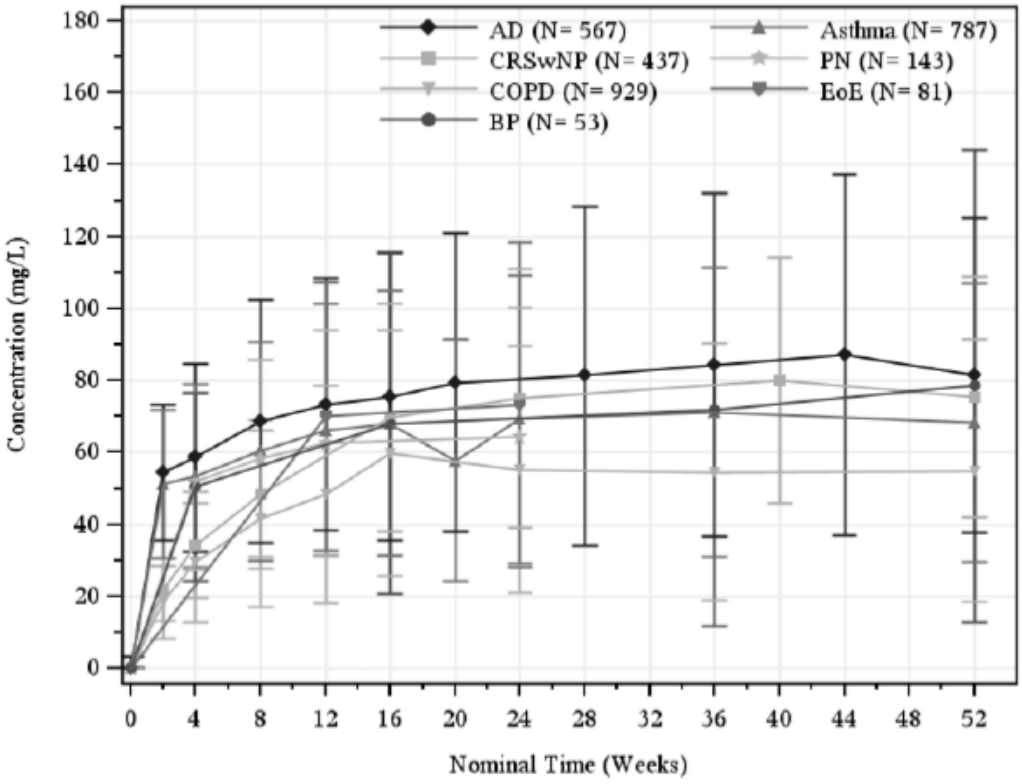
本項では、主に、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された BP 患者における PK 結果の分析に焦点をあてており、これには同じ用法・用量を評価した AD、喘息、CRSwNP、PN、COPD 及び EoE の患者との比較も含まれている。

3.1.2　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 3）。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。図 3 で示されたとおり、BP 患者集団における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。

表 2 に示したように、定常状態でのデュピルマブの 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。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 3 - Concentrations of Functional Dupilumab in Serum by Nominal Time (Weeks) and Indication in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving 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 adults and adolescent participants with asthma.
Study R668-EE-1774 Part B included adults 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.
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)

	Concentration of Functional Dupilumab in Serum (mg/L) 300 mg Q2W (N=2440)	
Indication Study	**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) are 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 adults and adolescent participants with asthma.
Study R668-EE-1774 Part B included adults 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.

3.1.3 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（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（Module 5.3.3.5 [R668-PM-24222-SR-01V1]）。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。

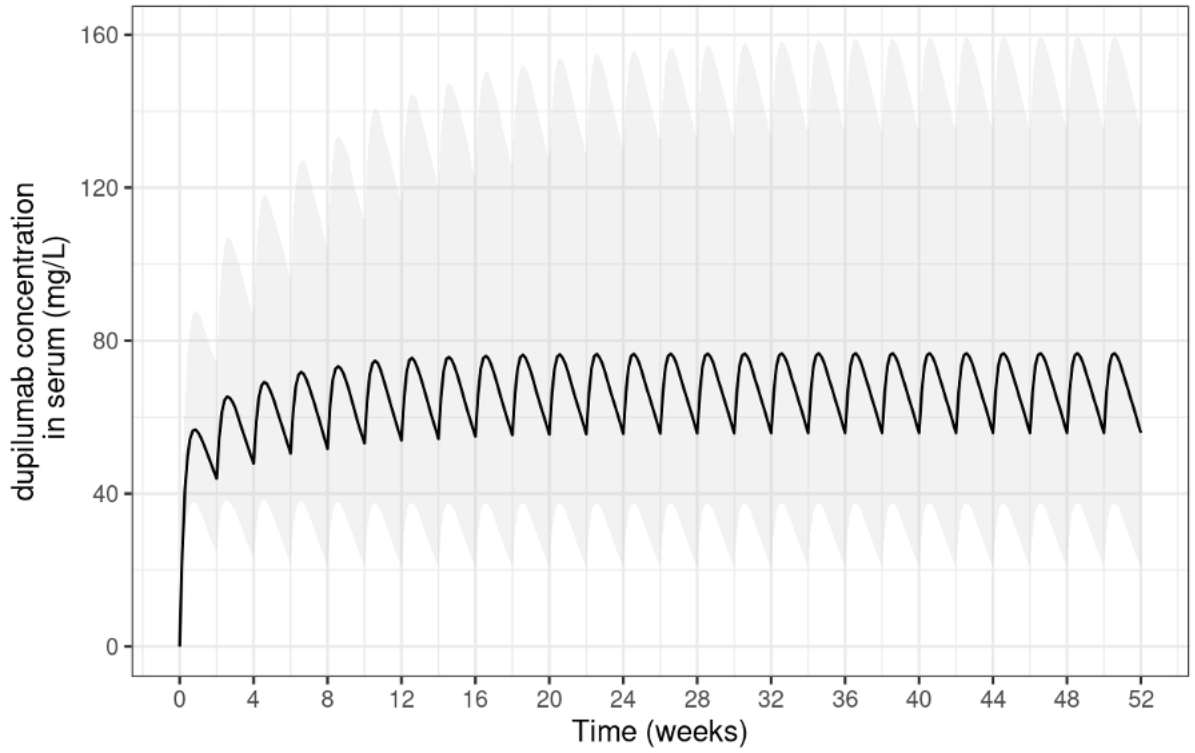
3.1.4 用量比例性

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（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。

3.1.5 定常状態及び蓄積

R668-BP-1902 試験で観察された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。予測されたデュピルマブの濃度－時間プロファイルを図 4 に示した。実線は中央値を表し、網掛けの領域は 90%予測区間を示す。全体集団における定常状態でのデュピルマブの曝露量の平均値（SD）及び中央値（5 パーセンタイル値、95 パーセンタイル値）は、AUC_{τ} が 1,080（552）mg•day/L 及び 953 （433、2,080）mg•day/L、C_{max} が 85.5（40.7）mg/L 及び 76.7（37.6、159）mg/L、C_{trough} が 64.6 （37.4）mg/L 及び 55.9（21、134）mg/L であった（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Table 12]）。

図 4 - Predicted Concentration-Time Profiles at Dupilumab 300 mg q2w in Participants with BP (N = 1,000)



The population median is provided by the line, and the 5th and 95th percentiles are indicated by shaded region.
Abbreviations: BP=bullous pemphigoid; N=number of subjects; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 Figure 11.

3.1.6 薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因

3.1.6.1 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（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Table 13]）。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。

3.1.6.2 年齢

参照モデルの開発において、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）（Module 5.3.3.5 R668-PM-24222-SR-01V1 [Table 12]）。

3.1.6.3 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体

ADA 解析の結果は 4.1 項に記載した。

3.1.7 結論

デュピルマブの PK は、300 mg q2w 投与について広範に特徴付けられている。疾患間で比較すると、300 mg q2w の用法・用量におけるデュピルマブの C_{trough} は同程度である。また、実測データ及び Pop PK モデルに基づく比較の両方で、300 mg q2w の用法・用量について、BP、AD、喘息、CRSwNP、PN、COPD 及び EoE の患者におけるデュピルマブの曝露量の疾患間での類似性が確認された。これまでの結果と同様に、体重はデュピルマブの PK に影響を及ぼす主要な要因であった。体重を考慮した場合、年齢はデュピルマブの PK に対して臨床的に意味のある共変量ではなかった。

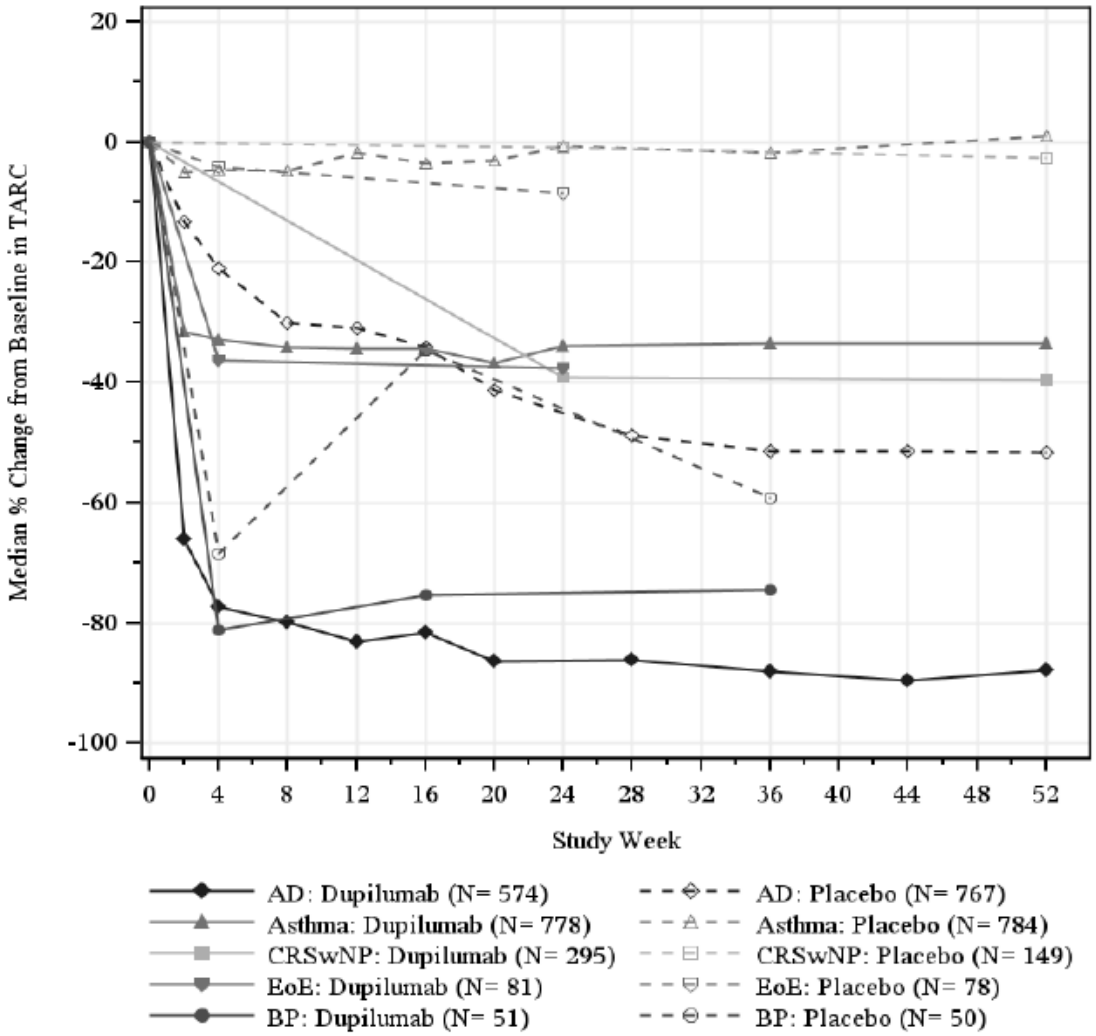
3.2 全試験を通しての薬力学の比較

3.2.1 血清中 TARC

TARC（CCL17）はヘルパーT 細胞の走化性を誘導し、2 型炎症性疾患において重要な役割を果たすケモカインである。

TARC を測定した様々な適応症（BP、AD、喘息、EoE 及び CRSwNP）における血清中 TARC のベースラインから Week 52 までの変化率の中央値を図 5 に示した。デュピルマブ 300 mg q2w を投与された BP 患者集団では、TARC は迅速に低下し、36 週間の二重盲検治験薬投与期間を通して低下した状態が持続した。この反応は、デュピルマブを投与された AD 患者集団で認められた結果と一致しており、デュピルマブを投与された喘息、EoE 及び CRSwNP の患者集団と比較してより大きな低下であった。R668-BP-1902 試験の全ての被験者がベースラインで OCS の投与を開始したことに伴い、BP 患者集団ではプラセボ群でも TARC の低下を示した。同様に、救済治療薬として外用ステロイド薬が使用できた AD 患者集団のプラセボ群でも TARC は低下した。一方、OCS の使用が禁止されていた喘息、EoE 及び CRSwNP の患者集団のプラセボ群では、TARC のベースラインからの変化量は小さかった。BP 患者集団のプラセボ群では、OCS 漸減期間が終了となる Week 16 で TARC の部分的な再上昇が認められた。BP 患者集団のプラセボ群で見られたベースラインと比較したときの血清中 TARC の平均値の持続的な低下は、一部の被験者における基本治療としての OCS の継続使用又は救済治療薬の使用が一因として考えられる。

図 5 - Median Percent Change from Baseline in TARC Concentration in Serum by Indication, in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, EoE, and BP Receiving Dupilumab 300 mg q2w or Placebo (SAF)

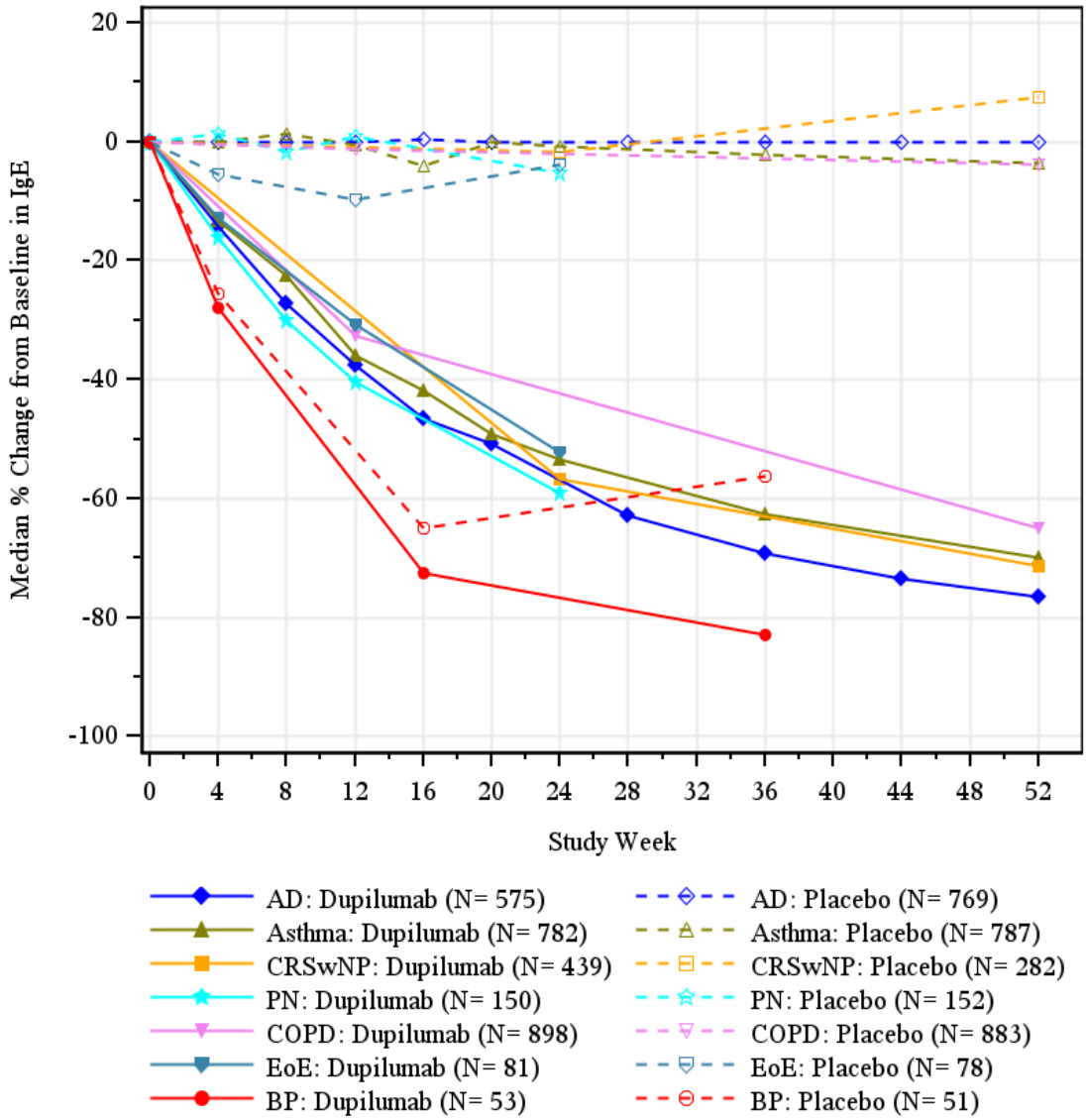


Participants were included if they had an observed value at Baseline and at least 1 non-missing post-dose value.
Treated participants received dupilumab 300 mg Q2W for 16 weeks (R668-AD-1334, R668-AD-1416), 24 weeks (R668-EE-1774 Part B, DRI12544, EFC14146), or 52 weeks (R668-BP-1902, R668-AD-1224, EFC13579, EFC14280).
Studies by indication include AD (R668-AD-1334, R668-AD-1416, R668-AD-1224), Asthma (EFC13579, DRI12544), CRSwNP (EFC14280, EFC14146), 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, and BP studies. No loading dose was used in CRSwNP and EoE studies.
All participants in the BP population received OCS with the intent to taper once disease control was obtained. According to the pre-specified OCS taper, OCS was to be discontinued by Week 16.
Participants with AD in study R688-AD-1224 received dupilumab concomitantly with topical corticosteroids.
Study EFC13579 included adults and adolescent participants with asthma.
Study R668-EE-1774 Part B included adults and adolescent participants with EoE.
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; BP=bullous pemphigoid; CRSwNP=chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EoE=eosinophilic esophagitis; N=number of participants in each indication; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TARC=thymus and activation-regulated chemokine.
Source: Module 5.3.5.3 R668-SCP-BP_20[redacted] Figure 2.1.01.

3.2.2 血清中総免疫グロブリン E

デュピルマブは、新たな IgE を産生するための B 細胞アイソタイプのクラススイッチを阻害し、全身の IgE を低下させる。様々な適応症（BP、AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び COPD）における血清中総 IgE のベースラインから Week 52 までの変化率の中央値を図 6 に示した。これは、デュピルマブを投与された BP、AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び COPD の患者間で一貫した反応が見られたことを示している。特に、BP における投与効果は他の適応症で観察された投与効果よりも僅かに大きかった。これは BP の病勢コントロールを得るために Week 16 まで（OCS 漸減期間）全ての被験者に投与された基本治療としての OCS に部分的に起因している可能性がある。同様に、BP 患者集団のプラセボ群では、OCS を併用せずベースラインからの総 IgE の変化量が小さかった他の適応症の患者集団のプラセボ群と比較して、総 IgE のベースラインからの低下が示された。BP 患者集団のプラセボ群では、OCS 漸減期間が終了となる Week 16 の後で総 IgE の部分的な再上昇が認められた。BP 患者集団のプラセボ群で見られたベースラインと比較したときの総 IgE の平均値の持続的な低下は、一部の被験者における基本治療としての OCS の継続使用又は救済治療薬の使用が一因として考えられる。

図 6 - Median Percent Change from Baseline in Total IgE Concentration in Serum by Indication, in Participants with AD, Asthma, CRSwNP, PN, COPD, EoE, and BP Receiving Dupilumab 300 mg q2w or Placebo (SAF)



Participants were included if they had an observed value at Baseline and at least 1 non-missing post-dose value.
Treated participants received dupilumab 300 mg Q2W for 16 weeks (R668-AD-1334, R668-AD-1416), 24 weeks (R668-EE-1774 Part B, DRI12544, EFC14146, EFC16459, EFC16460), or 52 weeks (R668-BP-1902, R668-AD-1224, EFC13579, EFC14280, EFC15804, EFC15805).
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 adults and adolescent participants with asthma.
Study R668-EE-1774 Part B included adults 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; IgE=immunoglobulin E; N=number of participants in each indication; PN=prurigo nodularis; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set.
Source: Module 5.3.5.3 R668-SCP-BP_20[redacted] Figure 2.2.01.

3.2.3 結論

BP 患者において、デュピルマブ群では、2 型炎症バイオマーカー（血清中の TARC 及び総 IgE）がプラセボ群と比較して低下した。TARC 及び総 IgE は、デュピルマブ群ではベースラインから大きく低下した一方で、プラセボ群でもベースラインから低下した。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(7)(8)、BP 患者集団の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。BP 患者集団のデュピルマブ群における TARC の反応及び推移は、AD 患者集団で認められた結果と同様であったが、BP 及び AD の患者集団におけるデュピルマブに対する TARC の反応は、喘息、EoE 及び CRSwNP の患者集団における反応よりも顕著に大きかった。BP 及び AD の患者集団のプラセボ群では、ベースラインからの TARC の変化量が小さかった喘息、EoE 及び CRSwNP の患者集団のプラセボ群と比較して、TARC のベースラインからの低下が示された。BP 患者集団のデュピルマブ群における総 IgE の反応は、これまでに試験が実施された適応症（AD、喘息、CRSwNP、PN、EoE 及び COPD）での結果と同様であった。総 IgE のベースラインから Week 52 までの変化率の中央値は、様々な適応症でデュピルマブを投与された患者間で一貫して低下し、BP 患者集団では Week 36 までに僅かに大きな投与効果が示された。これは、Week 16 まで投与された基本治療としての OCS によるものと考えられた。TARC 及び総 IgE の反応は、BP 患者集団のプラセボ群では 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 濃度－反応関係

C-R 解析の方法については 1.6.2 項に記載した。

3.3.1 有効性に関する濃度－反応関係

3.3.1.1 Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合に関する濃度－反応関係

Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合は、R668-BP-1902 試験で評価した主要有効性評価項目であった。持続的な寛解は以下の全てを満たすことと定義した。

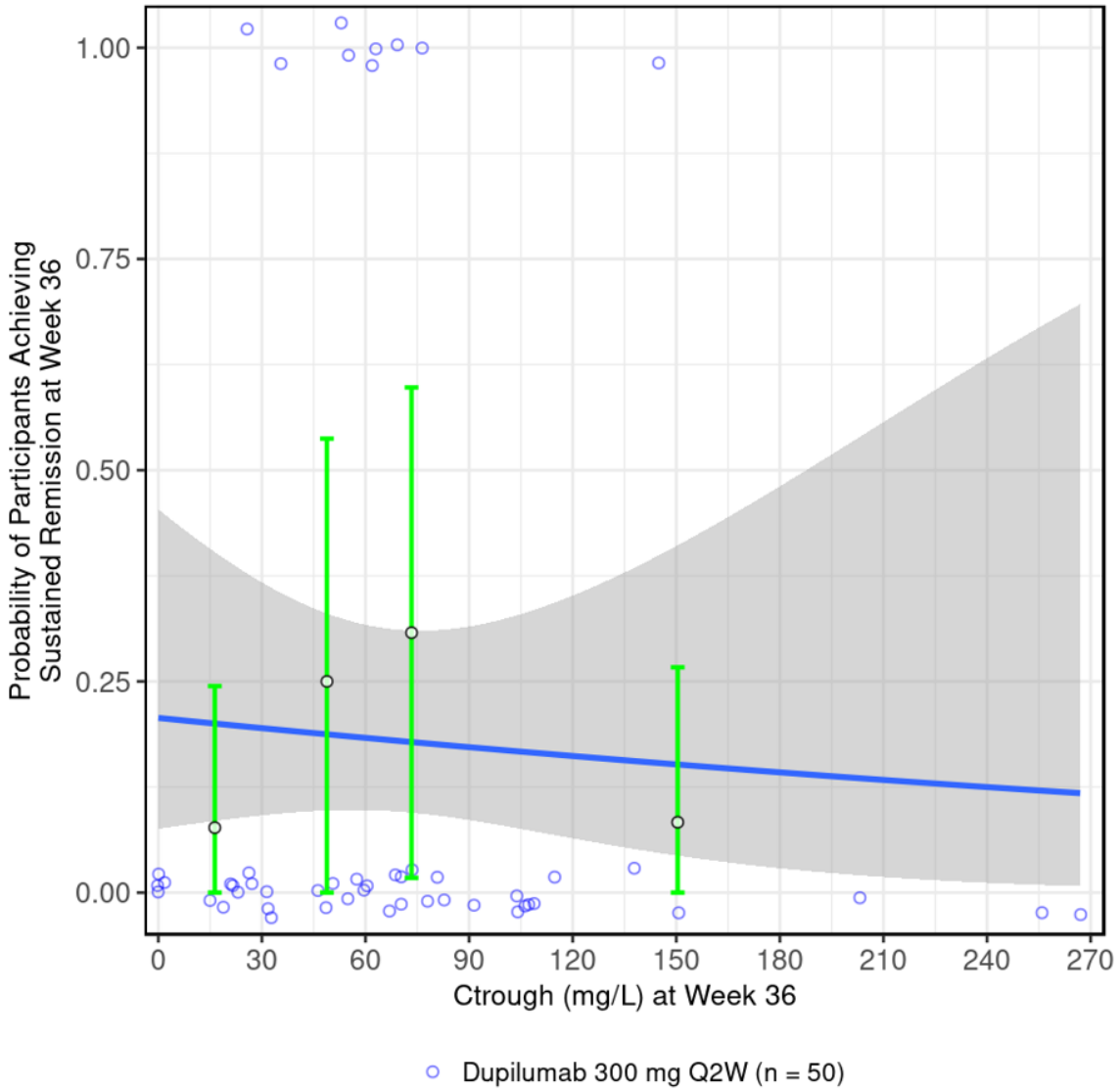
- ランダム化後 Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成すること（完全寛解は、新たな病変が認められることなく、既存の病変の上皮化が認められることと定義）
- 被験者が OCS の漸減を完了した時点（ランダム化後 Week 16 まで）から Week 36 まで疾患の再燃がないこと（再燃は、1 か月に 3 か所以上の新たな病変［水疱、湿疹性病変又は蕁麻疹様紅斑］の出現、又は 1 週間以内に治癒しない 1 か所以上の大きな［直径 10 cm を超える］湿疹性病変若しくは蕁麻疹様紅斑の出現と定義）

- 36 週間の二重盲検治験薬投与期間中に救済治療を必要としないこと（2.2.1 項）

Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群でプラセボ群よりも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）。

被験者が Week 36 で持続的な寛解を達成する確率に対する Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} のロジスティック回帰分析では、デュピルマブの曝露量の増加に伴って反応が増大するという一貫した傾向は示されなかった（図 7）。デュピルマブ濃度は、Week 36 で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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.14 [Post-text Figure 7.4.1.07]）。

図 7 - Logistic Regression Relating Probability of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 with Concentrations of Functional Dupilumab in Serum at Week 36 as a Predictor in Adult Participants with Moderate to Severe BP on Dupilumab (Study R668-BP-1902, CRAS, Primary Analysis)



Note: Placebo results are not shown. Concentrations below the LLOQ are set to 0 and missing concentrations are imputed with a LOCF approach. If a participant is missing sustained remission status at Week 36, they are excluded from the analysis.
Mean regression line - blue, confidence area around regression line - grey. Non-responders (0) and responders (1) individual concentration values are jittered. Means of response and 95% confidence intervals (green vertical lines) around the means are presented in the figure by exposure quartiles. These vertical lines are placed at the means of interquartile ranges of an exposure on the x-axis.
Abbreviations: BP=bullous pemphigoid; CRAS=concentration-response analysis set; Ctrough=trough concentration; LLOQ=lower limit of quantification; LOCF=last observation carried forward; n=number of participants; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.14 PTF 7.4.1.01.

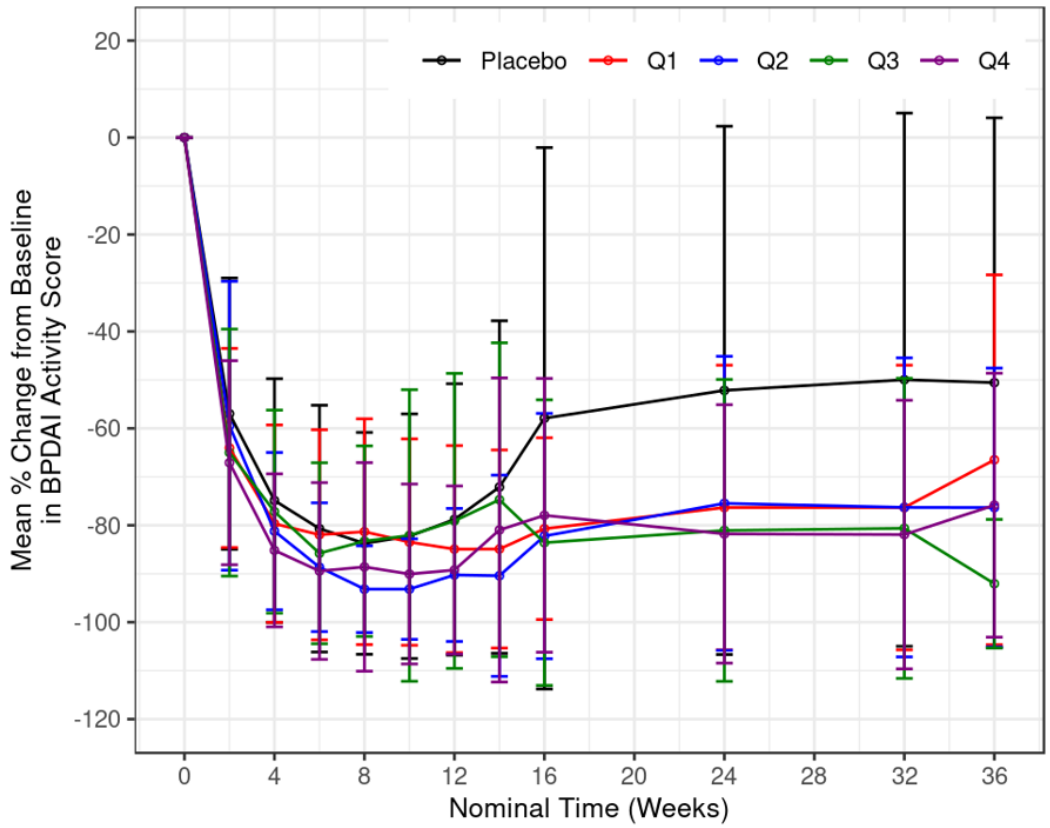
3.3.1.2 BPDAI スコアのベースラインから Week 36 までの変化率に関する濃度－反応関係

BPDAI スコアのベースラインから Week 36 までの変化率は、R668-BP-1902 試験で評価した多重性を調整した重要な副次有効性評価項目であった。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。

Week 36 における BPDAI スコア（総スコア）は、デュピルマブ 300 mg q2w 投与によりベースラインから統計学的に有意に改善（低下）し、BPDAI スコア（総スコア）のベースラインから Week 36 までの変化率の最小二乗平均はデュピルマブ群でプラセボ群と比較して大きかった（デュピルマブ群：−76.7%、プラセボ群：−50.5%、最小二乗平均のプラセボ群との差：−26.2%、p = 0.0021）。

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。デュピルマブの C_{trough} の各四分位群をプラセボ群と比較すると、BPDAI スコアのベースラインからの変化率の平均値は Week 16 まで同様に推移した。その後はデュピルマブの C_{trough} の各四分位群ではベースラインからの改善が維持されたが、プラセボ群では BPDAI スコアの再上昇が示された（図 8）。OCS の漸減はおおよそ Week 4 から Week 6 までに開始し、Week 16 までに OCS 非使用への漸減を完了することとしていた。OCS 漸減期間中及び終了後、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（病勢コントロールが喪失）した一方、デュピルマブ群では病勢コントロールが持続し、Week 16（OCS 漸減期間の終了時）以降はプラセボ群と比較して顕著な群間差が認められ、その後も 36 週間の二重盲検治験薬投与期間を通してその状態が持続した。

図 8 - Mean (SD) Percent Change from Baseline in BPDAI Activity Score by Nominal Time and Quartile of Functional Dupilumab Concentrations in Adult Participants with Moderate to Severe BP (Study R668-BP-1902, CRAS, Primary Analysis)



	Baseline	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 10	Wk 12	Wk 14	Wk 16	Wk 24	Wk 32	Wk 36
Placebo	51	51	51	51	51	52	51	50	52	52	51	52
Q1	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Q2	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	12
Q3	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Q4	13	13	13	12	13	13	13	12	12	13	12	12

Note: This figure includes participants in the CRAS and placebo participants.
Concentrations below the LLOQ are set to 0 and missing concentrations are imputed with a LOCF approach.
Response variables are imputed according to the primary analysis method. The table under the figure presents the number contributing to the statistics for the corresponding quartile at each visit.
Abbreviations: BP=bullous pemphigoid; BPDAI=Bullous Pemphigoid Disease Area Index; CRAS=concentration-response analysis set; LLOQ=lower limit of quantification; LOCF=last observation carried forward; Q1=first quartile; Q2=second quartile; Q3=third quartile; Q4=fourth quartile; SD=standard deviation; Wk=Week.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.14 PTF 7.4.2.03.

3.3.2 安全性に関する濃度－反応関係

R668-BP-1902 試験では、結膜炎（クラスター用語）の発現は少なかったものの、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（デュピルマブ群：4 件、プラセボ群：0 件）。いずれ

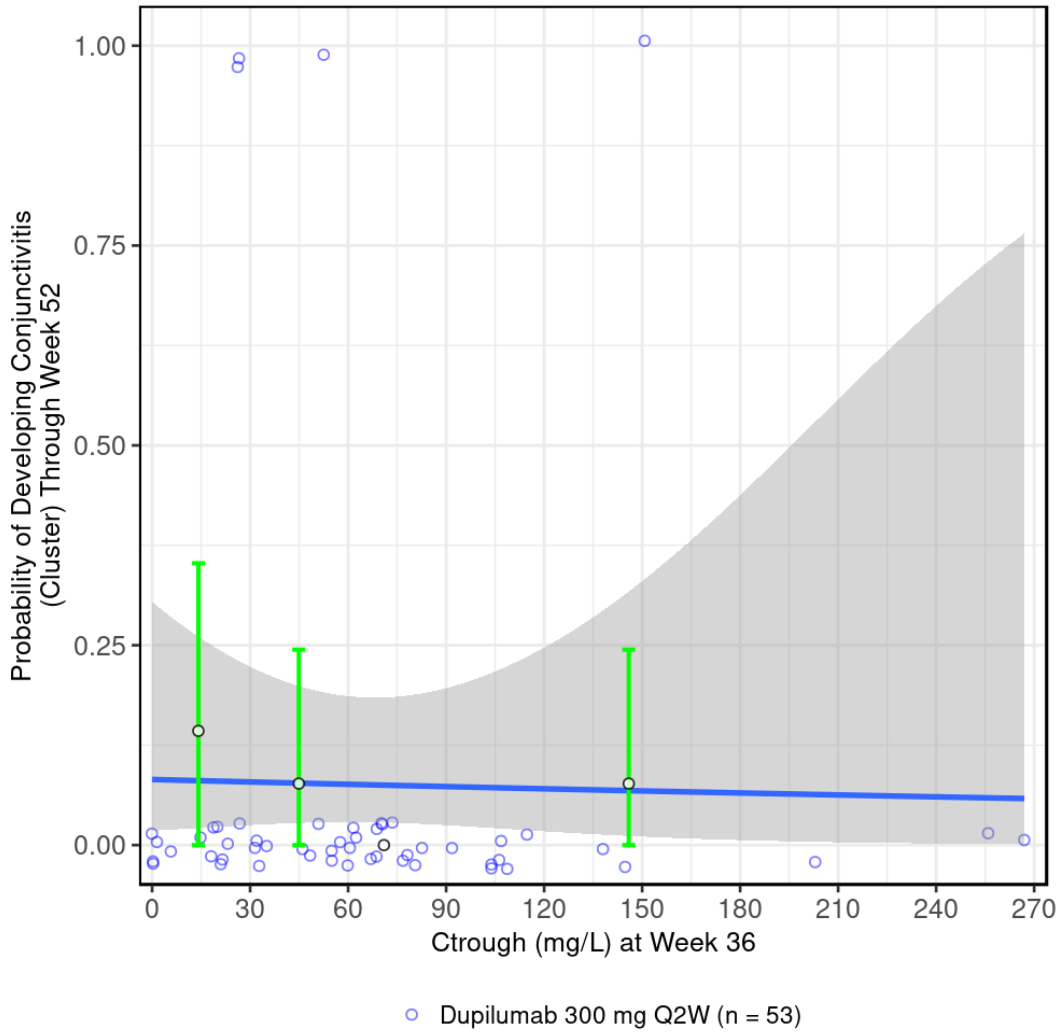
の事象も軽度又は中等度で、非重篤であり、治験薬投与中止には至らなかった。プラセボ群と比較してデュピルマブ群で結膜炎（クラスター用語）の発現割合が高かったことを踏まえて、被験者が Week 52 までに結膜炎を発現する確率と Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} の C-R 関係を評価した。

安全性に関する C-R 解析では、被験者が Week 52 までに結膜炎（クラスター用語）を発現する確率に対する Week 36 におけるデュピルマブの C_{trough} のロジスティック回帰分析を実施した（図 9）。

ロジスティック回帰分析の結果、Week 36 におけるデュピルマブ濃度と結膜炎（クラスター用語）の発現に明らかな関連性はないことが示された。

なお、主要な解析のデータカットオフ日以降、Week 52 までの on-treatment 期間中に新たな結膜炎の発現は認められなかった。

図 9 - Logistic Regression Relating Probability of Participants Developing Conjunctivitis (Cluster Terms) Through Week 52 with Concentrations of Functional Dupilumab in Serum at Week 36 as a Predictor in Adult Participants with Moderate to Severe BP on Dupilumab
(Study R668-BP-1902, PKAS, Primary Analysis)



Note: Only participants who had a Week 36 concentration within the analysis window as defined in the SAP are included. Concentrations below the LLOQ are set to 0 and missing concentrations are imputed with a LOCF approach. Mean regression line - blue, confidence area around regression line - grey. Participants who experienced (1) or did not experience (0) an event are jittered. Means of response and 95% confidence intervals (green vertical lines) around the means are presented in the figure by exposure quartiles. These vertical lines are placed at the means of interquartile ranges of an exposure on the x-axis.
Abbreviations: BP=bullous pemphigoid; Ctrough=trough concentration; LLOQ=lower limit of quantification; LOCF=last observation carried forward; n=number of participants; PKAS=pharmacokinetic analysis set; Q2W=every 2 weeks; SAP=statistical analysis plan.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.14 PTF 7.4.3.03.

3.3.3 結論

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。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。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（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。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

R668-BP-1902 試験で成人 BP 患者におけるデュピルマブの免疫原性プロファイルを評価した。投与群ごとの被験者の ADA 発現状況、ADA カテゴリー、最大抗体価カテゴリー及び NAb 発現状況を表 3 に要約した。

ADA 解析対象集団の被験者のうち、デュピルマブ群の 52 名中 2 名（3.8%）は治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示し、プラセボ群の 50 名中 1 名（2.0%）は既存の免疫反応を示した。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 名は、いずれも後観察期間中（Week 64）に判定不能な反応を示した。1 名は最大抗体価が 60 の低抗体価、もう 1 名は最大抗体価が 3,840 の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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Appendix 16.1.14 [Post-text Listing 7.6.4.01]）。治験期間中、両被験者に ADA 陽性反応に関連する可能性のある治験薬投与下で発現した有害事象（血清病、アナフィラキシー反応など）は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.6.1]、Appendix 16.1.14 Post-text Listing 7.6.4.01、[Post-text Listing 16.2.7.1]）。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った（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Appendix 16.1.14 [Post-text Figure 7.3.2.01]）。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応が認められた被験者はいなかった。

観察される ADA の持続性反応の発現割合や分析試験での中和活性は、用いられる分析法の感度と特異度に大きく依存する。また、分析試験で観察される抗体陽性率は、分析法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、個々の被験者の基礎疾患の状態などの様々な因子による影響を受ける可能性がある。これらの理由により、抗デュピルマブ抗体の発現割合を、他のタンパク質製剤に対する ADA の発現割合と比較することや試験間で比較することは、誤った解釈を与える可能性がある。

表 3 - Summary of ADA Status, ADA Category, Maximum Titer Category, and NAb Status by Treatment Group in Adult Participants with Moderate to Severe BP (Study R668-BP-1902, AAS)

ADA Status/Category Max. Titer Category NAb Status	Placebo n (%)	Dupilumab 300 mg Q2W n (%)	Overall n (%)
ADA			
ADA Analysis Set	50 (100%)	52 (100%)	102 (100%)
Negative	49 (98.0%)	50 (96.2%)	99 (97.1%)
Pre-existing Immunoreactivity	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Treatment-Boosted Response	0	0	0
Treatment-Emergent Response	0	2 (3.8%)	2 (2.0%)
Persistent	0	0	0
Transient	0	0	0
Indeterminate	0	2 (3.8%)	2 (2.0%)
TE & TB Maximum Titer Category			
Low (<1,000)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	1 (1.9%)	1 (1.0%)
High (>10,000)	0	0	0
NAb			
NAb Analysis Set	50 (100%)	52 (100%)	102 (100%)
NAb Negative	50 (100%)	50 (96.2%)	100 (98.0%)
NAb Positive	0	2 (3.8%)	2 (2.0%)

Note: Percentages are based on the ADA analysis set for ADA status, subcategories, and titer categories. Percentages are based on the NAb analysis set for NAb status.
Abbreviations: AAS=ADA analysis set; ADA=anti-drug antibody; BP=bullous pemphigoid; Max=maximum; n=number of participants; NAb=neutralizing antibody; Q2W=every 2 weeks; TB=treatment-boosted; TE=treatment-emergent.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Appendix 16.1.14 PTT 7.3.1.01.

4.2 結論

成人 BP 患者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの免疫原性は低かった。デュピルマブ群の 2 名に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた。どちらの被験者においても判定不能な反応であり、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った。どちらの被験者も NAb 陽性反応を示した。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。これら 2 名におけるデュピルマブ濃度は、ADA 陰性の被験者で認めら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。

5　全体的な結論

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 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適応症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、これまでの他の適応症での結果と同程度かそれを上回る程度の大きさで低下した。BP 患者に対する基本治療としての 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、36 週間の二重盲検治験薬投与期間において、プラセボ群では血清中の TARC 及び総 IgE の部分的な再上昇が認められたのに対して、デュピルマブ群では他の適応症と一貫して持続した投与効果が認められた。

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 BPDAI スコアのベースラインから Week 36 まで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。

6 参考文献

1. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. Front Med. 2018;5:220.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet. 2013;381(9863):320-32.
3. 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.
4. 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.
5. Miller AC, Temiz LA, Adjei S, Duran MA, Sassmannshausen J, Dominguez A, et al. Treatment of Bullous Pemphigoid With Dupilumab: A Case Series of 30 Patients. J Drugs Dermatol. 2024;23(6):e144-8.
6. Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, Yiu N, Yang B, et al. Evaluation of Dupilumab in Patients With Bullous Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2023;159(9):953-60.
7. Kubin ME, Hellberg L, Palatsi R. Glucocorticoids: The mode of action in bullous pemphigoid. Exp Dermatol. 2017;26(12):1253-60.
8. 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.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要（水疱性類天疱瘡）

Total number of pages: 142

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要（水疱性類天疱瘡） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **5**

図　目　次 **8**

略号と用語の定義 **9**

1　　背景及び臨床的有効性の概観 **11**

1.1　　背景 11

1.1.1　　水疱性類天疱瘡の疾患背景 11

1.1.2　　水疱性類天疱瘡に対する現行の使用可能な治療法 13

1.2　　有効性を評価する臨床開発プログラムの概要 14

1.3　　有効性評価及び評価項目の概要 16

1.3.1　　主要有効性評価：BP の持続的な寛解 18

1.3.2　　副次評価項目に関する有効性評価 19

1.3.2.1　Bullous Pemphigoid Disease Area Index スコア（重要な副次有効性評価項目） 19

1.3.2.2　救済治療薬の初回使用までの時間（重要な副次有効性評価項目） 19

1.3.2.3　最大のそう痒数値評価スケール（重要な副次有効性評価項目） 19

1.3.2.4　経口ステロイド薬の総累積投与量（重要な副次有効性評価項目） 19

1.3.2.5　体表面積 20

1.3.2.6　自己免疫性水疱性疾患の生活の質 20

1.3.3　　探索的評価項目に関する有効性評価 20

1.3.3.1　皮膚疼痛数値評価スケール 20

1.3.3.2　睡眠の質数値評価スケール 20

1.3.3.3　Patient Global Assessment of Disease Severity（PGADS） 20

1.3.3.4　Patient Global Assessment of Treatment（PGAT） 21

1.3.3.5　患者評価の EQ-5D-3L 21

1.3.3.6　Bullous Pemphigoid Disease Area Index そう痒 21

1.4　　有効性評価項目の解析 21

1.4.1 主要有効性解析 22
1.4.2 副次有効性解析 22
1.4.3 探索的有効性解析 23
1.4.4 事後解析 23
1.5 臨床的有効性の要約の構成 23
2 個々の試験結果の要約 25
3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1 治験対象集団 27
3.1.1 主な選択及び除外基準 27
3.1.2 ランダム化 27
3.1.3 被験者の内訳 27
3.1.3.1 治験の完了状況 32
3.1.3.2 治験薬投与の完了状況 34
3.1.4 被験者数及び有効性解析 35
3.1.5 人口統計学 36
3.1.6 ベースラインでの疾患特性 39
3.1.7 既往歴及び併存疾患 45
3.1.8 前治療及び併用療法 47
3.1.8.1 BP 以外の疾患に対する前治療薬 47
3.1.8.2 BP に対する前治療薬 47
3.1.8.3 過去の療法 49
3.1.8.4 BP 以外の疾患に対する併用薬 49
3.1.8.5 BP に対する併用薬（基本治療としての OCS、救済治療薬及び併用禁止薬を含む） 49
3.1.8.6 併用療法 51
3.1.8.7 併用禁止薬及び併用禁止療法 51
3.1.9 曝露 53
3.1.10 治験薬遵守状況 55
3.2 全試験の有効性に関する結果の比較 56
3.2.1 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 65
3.2.1.1 主要な解析 65
3.2.1.2 主要評価項目の感度分析 66
3.2.1.3 主要評価項目を構成する各項目の解析 70

3.2.2 副次有効性評価項目 73
3.2.2.1 Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合 74
3.2.2.2 ベースラインから Week 36（重要な副次有効性評価項目）及び Week 52 までの OCS の総累積投与量 78
3.2.2.3 救済治療薬の初回使用までの時間（Week 36 まで）（重要な副次有効性評価項目） 85
3.2.2.4 OCS 非使用下での完全寛解の期間（Week 36 及び Week 52 まで） 89
3.2.2.5 BPDAI スコア（総スコア）に関する有効性評価項目 90
3.2.2.6 最大のそう痒 NRS スコアに関する副次有効性評価項目 104
3.2.2.7 ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの体表面積に占める BP 病変の割合の変化量 110
3.2.2.8 ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの自己免疫性水疱性疾患の生活の質の変化量 113
3.2.2.9 病勢のコントロールを達成しなかった、病勢のコントロールを達成した後に再燃した、又は完全寛解を達成しなかった被験者の割合（Week 36 及び Week 52 まで） 116
3.2.3 生活の質及び患者報告アウトカムに関する探索的有効性評価項目 119
3.2.4 バイオマーカーに関する副次評価項目 120
3.2.4.1 BP180 に対する血清免疫グロブリン G 自己抗体価 120
3.2.4.2 BP230 に対する血清免疫グロブリン G 自己抗体価 122
3.2.5 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 125
3.3 部分集団における結果の比較 125
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 130
5 効果の持続、耐薬性 131
6 結論 132
7 参考文献 137

表 目 次

表 1 - 第 2/3 相ピボタル試験（R668-BP-1902 試験）における Week 36（主要な解析）及び Week 52 までの有効性及びバイオマーカーの評価項目 16

表 2 - 水疱性類天疱瘡治療を対象としたデュピルマブの第 2/3 相臨床的有効性の試験の概要 26

表 3 - Disposition of Study Participants (All Randomized Participants) 32

表 4 - Study Drug Completion Status and Primary Reason for Premature Discontinuation of the Study Drug (All Randomized Participants) 34

表 5 - Demographics (FAS) 37

表 6 - Baseline Disease Characteristics (FAS) 40

表 7 - Medical History by SOC and PT (SOC Findings Reported in ≥20% or PT Findings Reported in ≥5% of the Total Population; FAS) 45

表 8 - Prior Medications for BP by Therapeutic Class (Reported in ≥5% of the Total Population; FAS) 48

表 9 - Concomitant Medications for BP by Therapeutic Class During the 52-Week Treatment Period (Reported in ≥5% of the Total Population; FAS) 50

表 10 - Participants Receiving Prohibited Medications During the 52-Week Treatment Period (FAS) 52

表 11 - Study Drug Administration During the 52-Week Treatment Period (SAF) 53

表 12 - Treatment Exposure and Duration of Observation (SAF) 54

表 13 - Treatment Compliance (SAF) 55

表 14 - Summary of Primary and Secondary Endpoint Results for the Prespecified Statistical Hierarchy (FAS) 60

表 15 - Summary of Secondary Endpoint Results at Week 52 (FAS) 62

表 16 - Primary Analysis of the Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 (FAS) 65

表 17 - Tipping Point Sensitivity Analysis of Difference (p-value) in Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 Between Dupilumab 300 mg q2w and Placebo (FAS) 67

表 18 - Summary of Sensitivity Analyses of Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 (FAS) 69

表 19 - Summary of Analyses of Each Component of the Primary Endpoint (FAS) 71

表 20 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of the Primary Endpoint Components (FAS) 73

表 21 - Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 52 (FAS) 74

表 22 - Summary of Analyses of Each Component of the Endpoint of the Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36/Week 52 (FAS) 76

表 23 - Primary Analysis of Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 36 (FAS)..... 78

表 24 - Summary of Sensitivity Analyses for the Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 36 (FAS) 79

表 25 - Supplemental Analysis of Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 36 (FAS) .. 81

表 26 - Analysis of Time to Discontinuation of OCS (Days) Without Re-initiation up to Week 36 (FAS) 82

表 27 - Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 52 (FAS)..... 85

表 28 - Primary Analysis of Time to First Use of Rescue Medication (Days) up to Week 36 (FAS)..... 86

表 29 - Rescue Medications During the 36-Week Treatment Period (FAS) 88

表 30 - Primary Analysis of Duration of Complete Remission (Days) While Not Requiring OCS up to Week 36 (FAS) 89

表 31 - Primary Analysis of Duration of Complete Remission (Days) While Not Requiring OCS up to Week 52 (FAS) 89

表 32 - Primary Analysis of Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 36 (FAS)..... 91

表 33 - Primary Analysis of Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 52 (FAS)..... 93

表 34 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of Percent Change in Each of the BPDAI Component Scores from Baseline to Week 36 (FAS) 95

表 35 - Primary Analysis of Proportion of Participants Achieving a Reduction in BPDAI Activity Score of ≥90%, ≥75%, and ≥50% from Baseline to Week 36 (FAS)..... 98

表 36 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of Proportion of Participants Achieving a Reduction in BPDAI Activity Score of ≥90%, ≥75%, and ≥50% from Baseline to Week 36 (FAS)..... 99

表 37 - Primary Analysis of Proportion of Participants Achieving a Reduction in BPDAI Activity Score of ≥90%, ≥75%, and ≥50% from Baseline to Week 52 (FAS)..... 103

表 38 - Primary Analysis of Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 36 (FAS)..... 105

表 39 - Primary Analysis of Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 52 (FAS)..... 107

表 40 - Primary Analysis of Proportion of Participants with Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 36 (FAS) 108

表 41 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of Proportion of Participants with Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 36 (FAS) 109

表 42 - Primary Analysis of Proportion of Participants with Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 52 (FAS) 109

表 43 - Primary Analysis of Change in Percent BSA of BP Involvement from Baseline to Week 36 (FAS) 111

表 44 - Primary Analysis of Change in Percent BSA of BP Involvement from Baseline to Week 52 (FAS) 112

表 45 - Primary Analysis of Change in ABQOL Score from Baseline to Week 36 (FAS) 114

表 46 - Primary Analysis of Change in ABQOL Score from Baseline to Week 52 (FAS) 115

表 47 - Primary Analysis of Proportion of Participants Who Did Not Achieve Control of Disease Activity Before Week 36, Who Relapsed After Achieving Control of Disease Activity up to Week 36*, and Who Did Not Achieve Complete Remission Before Week 36 (FAS) 117

表 48 - Primary Analysis of Proportion of Participants Who Did Not Achieve Control of Disease Activity Before Week 52, Who Relapsed After Achieving Control of Disease Activity up to Week 52*, and Who Did Not Achieve Complete Remission Before Week 52 (FAS) 118

表 49 - Primary Analysis of Change from Baseline in BP180 IgG Autoantibody Titer (U/mL) up to Week 52 (FAS) 121

表 50 - Primary Analysis of Change from Baseline in BP230 IgG Autoantibody Titer (U/mL) up to Week 52 (FAS) 123

図　目　次

図 1 - 主要な解析時における被験者の内訳 29

図 2 - 最終解析時における被験者の内訳 30

図 3 - Kaplan-Meier Curve: Time to Discontinuation of OCS (Days) Without Re-initiation up to Week 36 (FAS) 84

図 4 - Kaplan-Meier Curve: Time to First Use of Rescue Medication (Days) up to Week 36 (FAS) 87

図 5 - Line Chart: LS Mean (SE) Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 36 (FAS)92

図 6 - CDF Chart: Proportion of Participants Achieving Different Thresholds of Reduction in BPDAI Activity Score at Week 36 (FAS) 101

図 7 - Line Chart: LS Mean (SE) Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS Score from Baseline to Week 36 (FAS) 106

図 8 - Line Chart: LS Mean (SE) Change from Baseline in BP180 IgG Autoantibody Titer (U/mL) in Serum up to Week 36 (FAS) 122

図 9 - Line Chart: LS Mean (SE) Change from Baseline in BP230 IgG Autoantibody Titer (U/mL) in Serum up to Week 36 (FAS) 125

図 10 - Forest Plot: Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 by Subgroups127

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
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
ATC:	Anatomic Therapeutic Chemical／解剖治療化学
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
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
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
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
EQ-VAS:	EuroQol visual analogue scale／EuroQol グループのビジュアルアナログスケール
FAS:	Full Analysis Set／最大の解析対象集団
HR:	hazard ratio／ハザード比
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
IWRS:	interactive web response system／双方向ウェブ応答システム
JAK:	Janus kinase／ヤヌスキナーゼ

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
PGADS:	Patient Global Assessment of Disease Severity
PGAT:	Patient Global Assessment of Treatment
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
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
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
SOC:	system organ class／器官別大分類
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン
Th2:	type 2 helper T cell／2 型ヘルパーT 細胞

1　背景及び臨床的有効性の概観

1.1　背景

1.1.1　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、全身性ステロイド薬で治療した 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。

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)。

1.1.2 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、全身に吸収されて全身性ステロイド薬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。

1.2 有効性を評価する臨床開発プログラムの概要

成人BP患者を対象としたデュピルマブの有効性と安全性を評価する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。本 Module は、中等症から重症の成人 BP 患者を対象とした R668-BP-1902 試験（ピボタル試験）のデータで構成される。本 Module の有効性の結果は、Week 36 における主要有効性解析の結果（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、データカットオフ日：2024 年 7 月 12 日）、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の結果を反映している。

R668-BP-1902 試験は Week 36 での主要有効性解析のためのデータベース固定日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で進行中であった。Week 52 での副次評価項目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は、52 週間の治験薬投与期間及び後観察期間の終了後に解析され、CSR 補遺（最終解析のデータベース固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に提示した。

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ための、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計画された。治験対象集団は、スクリーニング及びベースラインでの BPDAI スコアが 24 以上であり、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 以上と定義される、中等症から重症の BP を有する成人被験者で構成された。

R668-BP-1902 試験の主要目的は、BP 患者における OCS 非使用下での Week 36 での持続的な寛解の達成に関して、プラセボに対するデュピルマブの優越性を示すことであった。副次目的には、BP の他のアウトカム評価（OCS の総累積投与量及び救済治療薬の使用、BPDAI スコア及び最大のそう痒 NRS スコア、並びに健康関連の QoL を含む）にわたるデュピルマブの有効性、デュピルマブの安全性及び忍容性、並びにデュピルマブの薬物動態及び免疫原性の評価が含まれる。有効性評価については 1.3 項に記載した。

R668-BP-1902 試験には、最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間が含まれた。スクリーニング期間では、R668-BP-1902 試験の適格性要件に従い、BP に対する前治療を適宜ウォッシュアウトした。

全体として、106 名の被験者を、デュピルマブ 300 mg q2w（Day 1 に初回用量 600 mg）を投与する群（以下、デュピルマブ群）又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。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［オーストラリア、イスラエル及び台湾を含む］、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とした。日本の実施医療機関で組み入れられた被験者は、ベースラインでの BP 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が、これらの情報は IWRS に記録された。デュピルマブ又は対応するプラセボは、初回用量投与後、Week 52 まで（Week 50 での治験薬の最終投与に基づく）q2w 皮下投与することとした。

全ての被験者は投与群に関係なく、BP の病勢をコントロールするために、Day 1（ランダム化）に OCS の標準用量による基本治療を開始することとした（病勢コントロールは、新たな病変が認められることなく、既存の病変が治癒し始めることと定義された）。中等症又は重症の BP は BPDAI を用いて定義され、中等症の場合は prednisone 又はプレドニゾロン 0.5 mg/kg/日を投与し、重症の場合は prednisone 又はプレドニゾロン 0.75 mg/kg/日を投与することとした。被験者は、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、治験実施計画書で規定された OCS 漸減法に従って通常 Week 4 又は Week 6 までに OCS 漸減を開始し、Week 16 までに OCS 非使用となり、病勢コントロールが維持されることを目標とした。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。被験者が 2 回目の OCS 漸減法を完了できなかった場合、救済治療を検討した。OCS 漸減期間（Week 16 まで）の完了後、BP の再燃の状態を観察した（Week 36 での持続的な寛解が主要評価項目として評価された）。BP の再燃は、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（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た。

OCS を完全に漸減した後に再燃が認められた被験者は救済治療を受けることができた。解析において、救済治療薬は 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 漸減完了後（すなわち、OCS 非使用となった後）の OCS の再開、及び Week 16 以降の OCS の使用と定義された。外用ステロイド薬又は OCS の救済治療を受けた場合、被験者は治験薬投与の継続を許容された。

1.3 有効性評価及び評価項目の概要

主要評価項目及び重要な副次評価項目の有効性評価には、BP の持続的な寛解、OCS の総累積投与量、最大のそう痒 NRS スコア、BPDAI スコア、及び救済治療薬の初回使用までの時間のアウトカム評価が含まれた。Week 36（主要な解析）及び Week 52 までの有効性及びバイオマーカーの評価項目は表 1 に示した。全ての評価項目は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 3 [Section 4]に示した。

表 1 - 第 2/3 相ピボタル試験（R668-BP-1902 試験）における
Week 36（主要な解析）及び Week 52 までの有効性及びバイオマーカーの評価項目

評価項目（階層的検定の順序で記載した）
主要有効性評価項目
1. Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合。以下の全てを満たすことと定義される。 • 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。 • 被験者が OCS の漸減を完了した時点（ランダム化後 Week 16 まで）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。救済治療には、OCS 漸減期間中の OCS の増量、OCS 漸減完了後の OCS の再開、又は BP に対する治療の開始が含まれる。
重要な副次有効性評価項目
2. ベースラインから Week 36 までの BPDAI スコアの変化率 3. 救済治療薬の初回使用までの時間（Week 36 まで） 4. 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（低下）した被験者の割合 5. 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 6. ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量
その他の副次有効性及びバイオマーカーの評価項目
7. OCS 非使用下での完全寛解の期間（Week 36 まで） 8. 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 9. 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 10. 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 11. ベースラインから Week 36 までの ABQOL の変化量

その他の副次有効性及びバイオマーカーの評価項目（階層的検定に含まれない）

- Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合
- ベースラインから Week 52 までの BPDAI スコアの変化率
- ベースラインから Week 52 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（低下）した被験者の割合
- ベースラインから Week 52 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率
- ベースラインから Week 52 までの OCS の総累積投与量
- OCS 非使用下での完全寛解の期間（Week 52 まで）
- ベースラインから Week 52 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 52 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 52 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 52 までの ABQOL の変化量
- 病勢コントロールを達成しなかった、病勢コントロールを達成した後に再燃した、又は完全寛解を達成しなかった被験者の割合（Week 36 及び Week 52 まで）。病勢コントロールは、新たな病変が認められることなく、既存の病変が治癒し始めることと定義される。
- ベースラインから Week 36 及び Week 52 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
- ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの BP230 に対する自己抗体（IgG）価の変化量
- Week 16 で完全寛解かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合 *a*
- ベースラインから Week 16 までの BPDAI スコアの変化率 *b*
- ベースラインから Week 16 までに BPDAI スコアが少なくとも 50%、75%及び 90%低下した被験者の割合 *b*
- ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率 *b*
- ベースラインから Week 16 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（低下）した被験者の割合 *b*

探索的な有効性及びバイオマーカーの評価項目

- 病勢コントロールを達成した後の初回再燃までの時間（Week 52 まで）[b]
- 病勢をコントロールするために必要とされた用量と比較した Week 36 での OCS 用量の減少率[b]
- 病勢をコントロールするために必要とされた用量と比較した Week 52 での OCS 用量の減少率[b]
- 病勢をコントロールするために必要とされた用量と比較した Week 16 での OCS 用量の減少率[b]
- ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの毎日の睡眠の質 NRS の週平均の変化（変化量及び変化率）
- ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの毎日の皮膚疼痛 NRS の週平均の変化（変化量及び変化率）
- 規定の各採血時点での血中の総 IgE、CCL17 及び CCL18 のベースラインと比較した変化
- 規定の各採取時点での BP180 及び BP230 に対する血清自己抗体価（IgG4 及び IgE サブクラスの両方）のベースラインと比較した変化[c]
- Week 36 で PGADS に「症状はない／軽度の症状」と回答した被験者の割合
- Week 36 で PGAT に「ずっと良くなった／少し良くなった」と回答した被験者の割合
- ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの EQ-5D-3L における変化量
- ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの BPDAI そう痒における変化量

a 本評価項目は主要評価項目の一部として解析された。

b これらの評価項目の解析は本 Module に含まれない（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.1.3.9]、[Section 5.1.4.1]、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.1.4.1.1]、[Section 5.1.4.2.5]参照）。

c 自己抗体価（BP180 及び BP230 に特異的な IgG4 及び IgE サブクラス）並びに BP 患者の病変周辺の皮膚における炎症性及び転写プロファイルに対するデュピルマブの効果を評価するための皮膚生検検体の分析を含む探索的解析は、最終解析のデータベース固定日時点では利用不可であったため、本 Module には含まれない。

ABQOL：自己免疫性水疱性疾患の QoL、BP：水疱性類天疱瘡、BPDAI：Bullous Pemphigoid Disease Area Index、BSA：体表面積、CCL17：ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 17、CCL18：ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18、EQ-5D-3L：EuroQol グループの 5 項目 3 水準からなる生活の質質問票、IgE：免疫グロブリン E、IgG：免疫グロブリン G、NRS：数値評価スケール、OCS：経口ステロイド薬、PGADS：Patient Global Assessment of Disease Severity、PGAT：Patient Global Assessment of Treatment

1.3.1 主要有効性評価：BP の持続的な寛解

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を評価する複合評価項目であった。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。）
- 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（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（1.2 項に記載）

治験担当医師は、治験期間中の全ての来院で、病勢コントロール、完全寛解及び再燃の状態を評価した。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。併用薬（BP に対する何らかの治療薬の使用を含む）は、治験期間全体を通して記録された。

1.3.2 副次評価項目に関する有効性評価

1.3.2.1 Bullous Pemphigoid Disease Area Index スコア（重要な副次有効性評価項目）

BPDAI スコアは、BP 患者の疾患活動性を測定するために十分に開発され、検証されたツールである(57)。BPDAI スコア（総スコア）は、3 つのサブ項目（皮膚の水疱／びらん、皮膚の膨疹／紅斑、粘膜の水疱／びらん）の各スコアの算術和である。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。BPDAI スコアの臨床的に重要な最小変化量は、以前に別の臨床集団で確立されており、臨床的改善の評価に関しては患者内で 4 ポイントの減少、悪化の評価に関しては患者内で 3 ポイントの増加である(57)。

1.3.2.2 救済治療薬の初回使用までの時間（重要な副次有効性評価項目）

併用薬（BP に対する何らかの救済治療薬の使用を含む）は、治験期間全体を通して記録された。

解析において、救済治療薬は 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 漸減完了後（すなわち、OCS 非使用となった後）の OCS の再開、及び Week 16 以降の OCS の使用と定義された。

1.3.2.3 最大のそう痒数値評価スケール（重要な副次有効性評価項目）

最大のそう痒 NRS は、被験者が 24 時間の想起期間にそう痒（かゆみ）の強度を報告するために使用する簡易評価ツールである。スクリーニング及びベースライン来院時に、被験者は被験者日記を使用したそう痒の NRS スコアの記録方法について指導を受けた。被験者は治験期間を通して毎日、NRS スコアを評価した。最大のかゆみの強度を示す最大のそう痒 NRS スコアは、7 日間の毎日の NRS スコアの平均（毎日の NRS スコアの範囲は 0～10 で、スコアが高いほどかゆみが重度であることを示す）に基づき決定された。毎日の NRS スコアの平均を算出するためには、7 日間のうち少なくとも 4 日間のスコアが必要であった。最大のそう痒 NRS スコアの 4 ポイント以上の低下は、臨床的に意味のある患者内変化として一般的に認められている(58)(59)。

1.3.2.4 経口ステロイド薬の総累積投与量（重要な副次有効性評価項目）

両投与群の全ての被験者は、病勢をコントロールするためにランダム化の時点で OCS の投与を開始し、病勢コントロールが維持される限り、Week 4 又は Week 6 までに OCS の漸減を開始して Week 16

までに OCS 非使用への漸減を目標とした（1.2 項）。BP が悪化した場合は、OCS の増量又は再開が可能であった。OCS の総累積投与量は、Week 36 及び Week 52 までに BP に対して使用された OCS の総投与量として算出した。

OCS の基本治療及び OCS 漸減法に関する詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 3.4.1.1]に記載した。Prednisone 以外の全身性ステロイド薬が BP に対して使用された場合、その用量は SAP（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Appendix 16.1.9.1]）に記載したとおり、解析のために prednisone／プレドニゾロンの同等用量に換算された。

1.3.2.5　体表面積

BSA に占める BP 病変は、治験期間中の複数の時点で身体の主要部位別に評価され（部位別のスコアの最大値：頭頸部［9%］、前部体幹［18%］、背部［18%］、上肢［18%］、下肢［36%］及び生殖器［1%］）、全ての主要部位別スコアの合計の割合として報告された。

1.3.2.6　自己免疫性水疱性疾患の生活の質

ABQOL は、良好な妥当性及び信頼性を有することが示されている(60)。本質問票は、疾患による身体的負担、精神的影響及び日常生活機能への影響を含む 17 項目で構成される。各質問では、0～3 ポイントの数値が割り当てられた Likert 尺度で QoL を評価する。スコアが高いほど、QoL が不良であることを示す。ABQOL スコアの最大値は 51 である。被験者は、治験期間中の複数の時点で質問票に回答した。

1.3.3　探索的評価項目に関する有効性評価

1.3.3.1　皮膚疼痛数値評価スケール

皮膚疼痛を、検証済みの皮膚疼痛 NRS を用いて測定した。本 NRS の範囲は 11 段階（0～10）で、0 は疼痛なし、10 は想像しうる最悪の疼痛を示す。被験者は治験期間を通して毎日、皮膚疼痛を評価した。

1.3.3.2　睡眠の質数値評価スケール

睡眠の質を、検証済みの睡眠の質 NRS を用いて測定した。本 NRS の範囲は 11 段階（0～10）で、0 は考えうる最悪の睡眠、10 は考えうる最良の睡眠を示す。被験者は治験期間を通して毎日、睡眠の質を評価した。

1.3.3.3　Patient Global Assessment of Disease Severity（PGADS）

被験者は、病気の全般評価（疾患の重症度）を 5 段階で評価した。被験者は、「全体的に、今このときのご自分の水疱性類天疱瘡の症状をどのように評価しますか？」と質問され、「症状はない」、「軽度の症状」、「中等度の症状」、「重度の症状」、「とても重度の症状」のいずれかで回答した。被験者は、治験期間中の複数の時点で病気の全般評価（疾患の重症度）を評価した。

1.3.3.4 Patient Global Assessment of Treatment（PGAT）

被験者は、治験治療に対する満足度を 5 段階で評価した。被験者は、「治験の開始前と比べて、今このときのご自分の水疱性類天疱瘡の症状をどのように評価しますか？」と質問され、「ずっと良くなった」、「少し良くなった」、「変化はない」、「少し悪くなった」、「ずっと悪くなった」のいずれかで回答した。被験者は、治験期間中の複数の時点で治験治療に対する満足度を評価した。

1.3.3.5 患者評価の EQ-5D-3L

EQ-5D-3L は、臨床的及び経済的評価に関する簡便で一般的な健康状態の尺度を提供するための、標準化された健康状態の測定法であり、あらゆる疾患で使用可能である。EQ-5D-3L は、2 つのパート（記述システム及び EQ-VAS）で構成される。EQ-5D-3L 記述システムは、次の 5 項目で構成される：移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込み。各項目は次の 3 つの問題意識レベルから成る：「問題なし」（レベル 1）、「いくらか問題がある」（レベル 2）、「ひどく問題がある」（レベル 3）。回答者は 5 項目それぞれに対して最も当てはまるレベル（問題なし、いくらか問題がある、ひどく問題がある）の横の四角にレ点（又は×印）をつけて、回答者自身の健康状態を示すように求められる。結果は、各項目のレベルを示す 1 桁の数字として表現される。5 項目の数値を組み合わせることで、回答者の健康状態を示す 5 桁の数字が得られる。EQ-5D-3L のユーティリティインデックススコアは 0（死亡）～1（完全な健康状態）の範囲をとる。

EQ-VAS では、回答者の自己評価による健康状態を、垂直のビジュアルアナログスケール上に記録する。本スケールの両端にはそれぞれ、「想像できる最も良い健康状態（100）」、「想像できる最も悪い健康状態（0）」と表示がある。得られたデータは、個々の回答者が判断した健康アウトカムの定量的尺度として使用できる。EQ-VAS は、回答者の健康状態に関する全体的な評価を 0（想像できる最も悪い健康状態）～100（想像できる最も良い健康状態）の範囲で示す。

1.3.3.6 Bullous Pemphigoid Disease Area Index そう痒

BPDAI そう痒は、そう痒を評価するために使用される BPDAI の主観的評価項目の一部である。そう痒の強度は、ビジュアルアナログスケール（0 はかゆみなし、10 は最大のかゆみを示す）を使用して主観的に評価された。被験者は、過去 24 時間、過去 1 週間、及び過去 1 か月間のかゆみの重症度を示す箇所に「x」マークを付け、30 点満点の総スコアを算出した。被験者は、治験期間中の複数の時点で質問票に回答した。

1.4 有効性評価項目の解析

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。階層的検定の順序は表 1 に示した。

R668-BP-1902 試験の有効性評価に FAS を用いた。有効性データの解析は、SAP（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Appendix 16.1.9.1]）に記載のとおり実施した。

1.4.1 主要有効性解析

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、複合的な主要評価項目を構成する各項目は、主要有効性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。

1.4.2 副次有効性解析

Week 36 での二値の副次評価項目

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した。

Week 36 での連続量の副次評価項目

連続量の副次評価項目である「ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量」は、投与群ごとに要約し、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 OCS の投与量を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

個別の感度分析を、SAP（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Appendix 16.1.9.1]）で規定のとおり実施した。

Week 36 での連続量のその他の副次有効性評価項目は、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）及び関連するベースラインでの測定値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

Week 36 でのイベントまでの時間に関する副次評価項目

副次評価項目である「救済治療薬の初回使用までの時間」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）及びステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴（あり、なし）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、HR、95% CI 及び p 値を示した。Kaplan-Meier 法を用いて、制限付き平均イベント時間（Day 253［Week 36 の目標日］までで算出される）及び対応する SE、並びにイベントまでの時間の中央値及び対応する CI を示した。

1.4.3 探索的有効性解析

特に規定がない限り、探索的有効性評価項目は記述的な解析を行った。正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。

観察された全ての値を解析に用いた（救済治療薬の使用、又は治験薬投与中止の有無を問わない）。欠測値は補完しなかった。

1.4.4 事後解析

最終版 SAP 及び Week 36 のデータベース固定後、海外規制当局により要請された補足的な解析を事後的に実施した。この補足的な解析では、BPDAI を構成する各項目におけるベースラインからの変化率の解析、及び以下に示す二値の評価項目の解析を行った（救済治療薬の使用後又は何らかの理由により評価若しくはデータが欠測した被験者を non-responder とみなした）。

- 主要評価項目を構成する各項目（ランダム化後 Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合、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被験者の割合、及び 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被験者の割合）の個別解析
- ベースラインから Week 16 又は 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（低下）した被験者の割合の解析
- ベースラインから Week 16 又は Week 36 までに、BPDAI スコアが 50%以上、75%以上又は 90%以上低下した被験者の割合の解析

また、追加の事後解析として、Week 36 までの OCS の再開を伴わない OCS の使用中止までの時間に関する評価、及びベースラインから Week 36 までの BPDAI スコアの変化率の累積分布関数曲線の解析を行った。

1.5 臨床的有効性の要約の構成

成人 BP 患者の治療におけるデュピルマブの有効性は、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、並行群間比較の第 2/3 相ピボタル試験 1 試験で評価された（表 2）。本治験の概要の表は 2 項に示した。治験対象集団／ベースラインでの人口統計学／疾患特性、及び有

効性の結果の詳細な説明は 3 項に記載した。主要評価項目の部分集団における解析（性別、人種など）は 3.3 項に要約した。推奨用法・用量を支持するデータの要約は 4 項に示した。

2　　個々の試験結果の要約

本 Module に記載されている臨床的有効性の試験の概要は表 2 に示した。治験の安全性の結果は Module [2.7.4]に記載した。成人 BP 患者におけるデュピルマブの有効性は、第 2/3 相ピボタル試験 1 試験（R668-BP-1902 試験）から評価された。本治験の有効性の結果は 3 項に示し、本項には重複した記載をしない。

表 2 - 水疱性類天疱瘡治療を対象としたデュピルマブの第 2/3 相臨床的有効性の試験の概要

試験番号／ データカットオフ日／ 試験の状況	**治験対象集団**	**有効性に関する主要目的**	**試験デザイン及び治験期間**	**治験治療：用法・用量、投与経路（ランダム化された被験者数）**
R668-BP-1902／ 2024 年 7 月 12 日（主要な解析のため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	中等症から重症の成人 BP 患者で、次の基準を満たすこと：ベースライン来院時に、組織病理学、免疫病理学及び血清学的検査に基づき BP と診断された記録を有すること、BPDAI スコアが 24 以上であること、最大のかゆみの強度を示す最大のそう痒NRSスコアが 4 以上であること。	BP を有する被験者における OCS非使用での持続的な寛解の達成に関し、プラセボに対するデュピルマブの優越性を示す。 Week 36 における重要な有効性の結果を表 14 に要約する。 Week 52 における有効性の結果を表 15 に要約する。	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 治験期間の詳細は 1.2 項を参照。	デュピルマブ：初回用量 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg q2w を皮下投与（53 名）。 デュピルマブに対応するプラセボ：初回用量及びその後は q2w を皮下投与（53 名）。 基本治療：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。

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
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 [Primary Analysis CSR Amendment 1]; Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 [CSR Addendum]

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、BP 患者を対象とした第 2/3 相の R668-BP-1902 試験の治験対象集団（3.1 項）及び有効性の結果（3.2 項）を示す。

3.1　治験対象集団

3.1.1　主な選択及び除外基準

本治験では成人 BP 患者を組み入れた。被験者は、スクリーニング来院時に BP の臨床的特徴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。また、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（中等症：24 以上 60 未満、重症：60 以上）に基づき中等症又は重症の BP であること、並びに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（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）が 4 以上であることが必要とされた。また、被験者はスクリーニング来院時に Karnofsky Performance Status Scale スコアが 50%以上であることも必要とされた。

選択及び除外基準の詳細は、治験実施計画書（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 3 [Section 7.2]）に示した。

3.1.2　ランダム化

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［オーストラリア、イスラエル及び台湾を含む］、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とした。日本の実施医療機関で組み入れられた被験者は、ベースラインでの BP 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が、これらの情報は IWRS に記録された。

3.1.3　被験者の内訳

合計 163 名の被験者がスクリーニングされ、うち 35.0%（57/163 名）がスクリーニング脱落となった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.1.1]）。最も多く見られたスクリーニング脱落理由は「選択／除外基準に合致せず」であった。

全体として、38 の施設で被験者がランダム化された（ドイツ：9 施設、米国：8 施設、フランス：5 施設、日本：5 施設、ポーランド：3 施設、オーストラリア：2 施設、イスラエル：2 施設、スペイン：2 施設、及び台湾：2 施設）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.1.5]）。

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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.1.3]）。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：

全体として、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、デュピルマブ群：35 名、プラセボ群：30 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。

主要な解析時における被験者の内訳を図 1 に要約した。

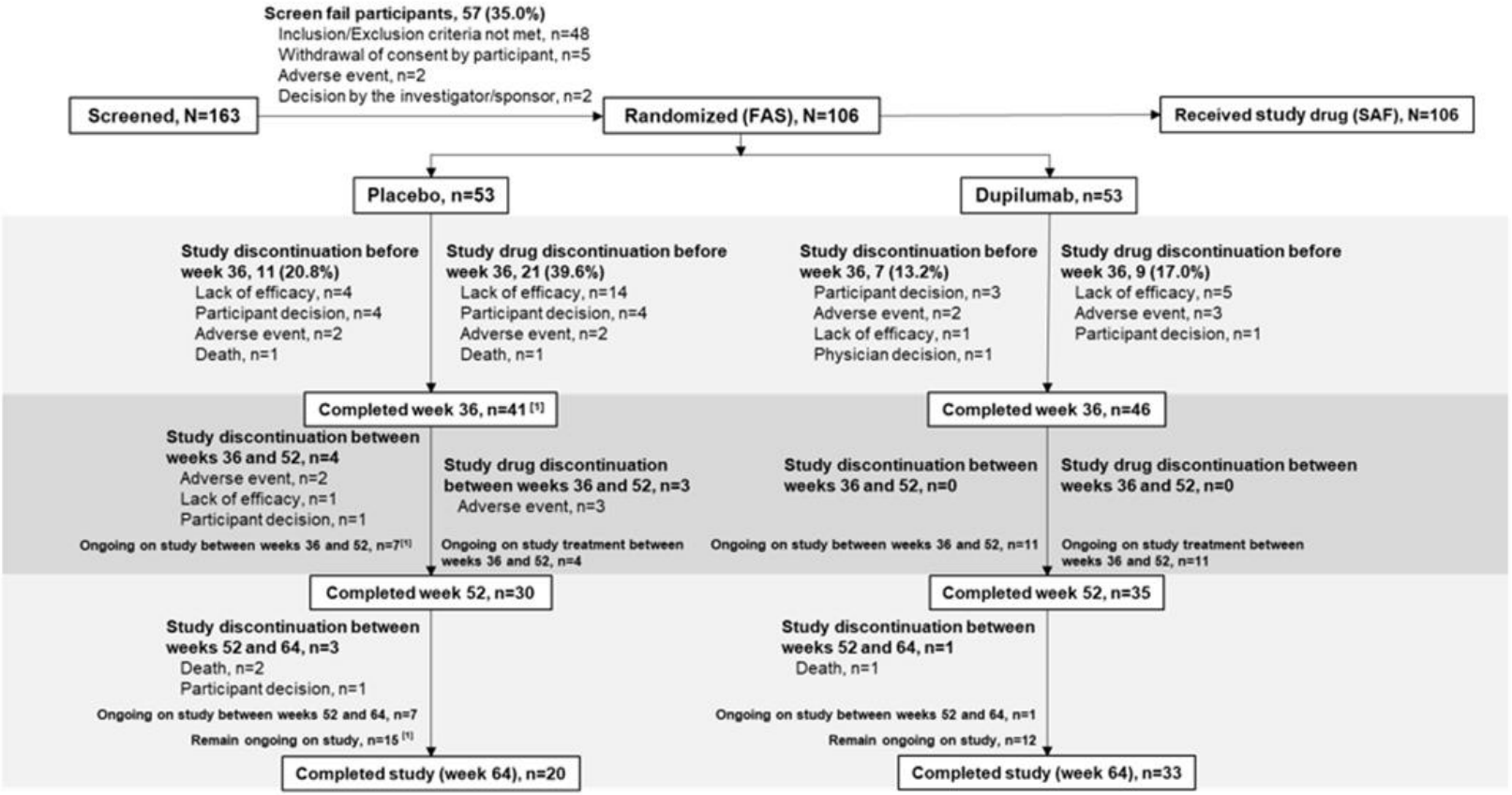
最終解析：

全体として、少なくとも Week 36 までの来院を完了した被験者は 83.0%（88/106 名、デュピルマブ群：86.8%［46/53 名］、プラセボ群：79.2%［42/53 名］）であり、少なくとも Week 52 までの来院を完了した被験者は 77.4%（82/106 名、デュピルマブ群：86.8%［46/53 名］、プラセボ群：67.9%［36/53 名］）であった。

全体として、Week 52 から Week 64 までの後観察期間に移行した被験者は 76.4%（81/106 名、デュピルマブ群：86.8%［46/53 名］、プラセボ群：66.0%［35/53 名］）であり、治験を完了した（すなわち、Week 64 までの来院を完了した）被験者は 72.6%（77/106 名、デュピルマブ群 : 84.9%［45/53 名］、プラセボ群：60.4%［32/53 名］）であった。残りの被験者は治験を中止していた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.1.1.2.B]）。

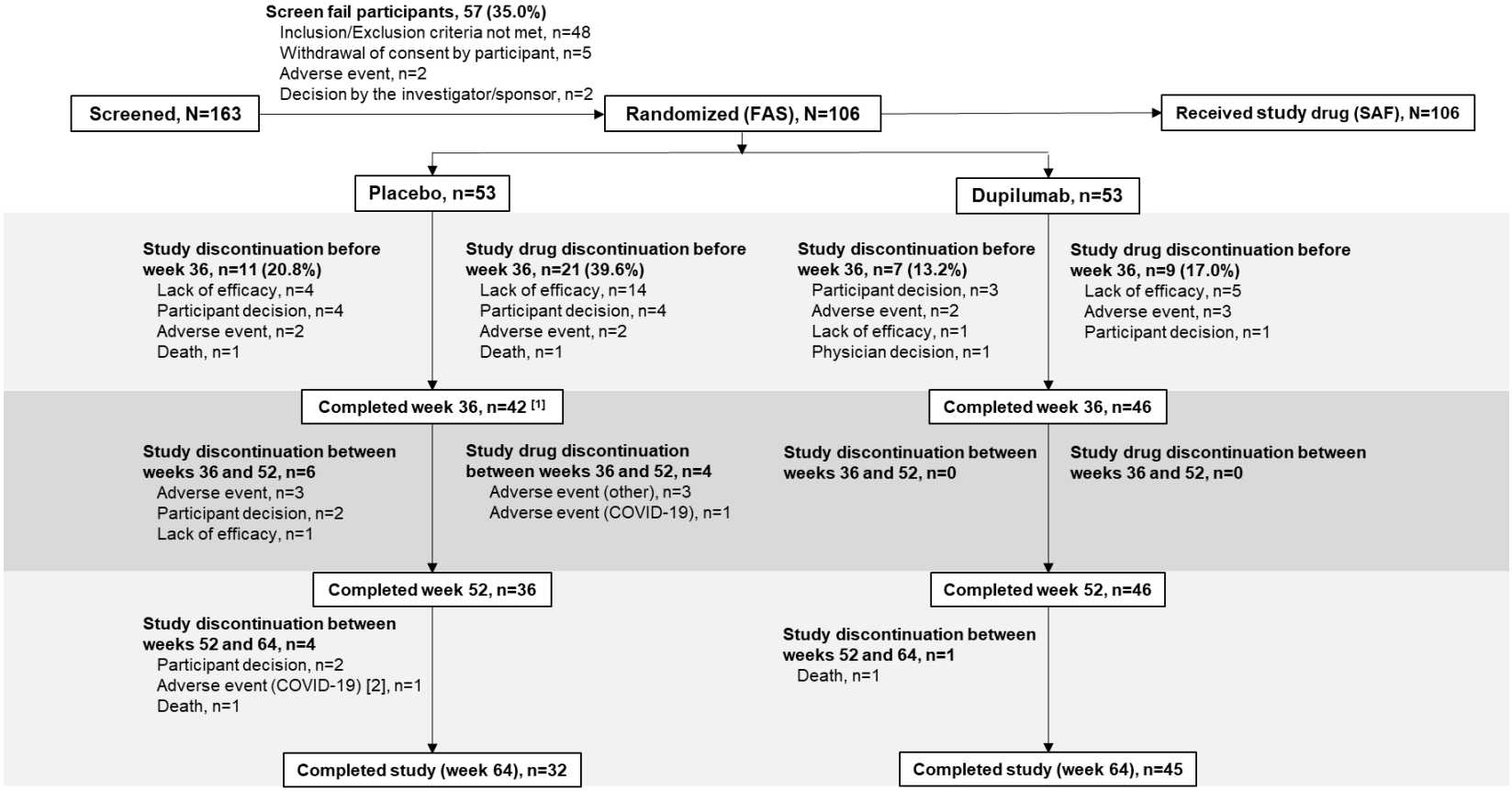
最終解析時における被験者の内訳を図 2 に要約した。

図 1 - 主要な解析時における被験者の内訳



Note: Study was ongoing at the time of the primary analysis database lock.
[1] 1 participant in the placebo group discontinued study drug before week 36 and remained on study until their early termination visit. The early termination visit occurred after the data cutoff date (but prior to the database lock date) and therefore this participant is counted as ongoing in the study before week 36. All other randomized participants had completed visits through week 36 or discontinued prior to week 36 at the time of data cutoff.
Abbreviations: FAS=full analysis set; SAF=safety analysis set.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.1.1.1, 14.1.1.2.r, and 14.1.1.3

図 2 - 最終解析時における被験者の内訳



[1] At the time of the Primary Analysis CSR Amendment 1 data cutoff date, 1 participant in the placebo group discontinued study drug before week 36 and remained on study until their early termination visit. The early termination visit occurred after the data cutoff date (but prior to the database lock date) for the Primary Analysis CSR Amendment 1, and therefore, this participant was counted as ongoing in the study before weeks 36, 52, and 64. As of the database lock date for this CSR addendum, the participant had completed the early termination visit and is now considered as having completed the study through week 36 and discontinued before week 52.
[2] At the time of the Primary Analysis CSR Amendment 1 data cutoff date, there were 2 participants in the placebo group who were considered as having discontinued the study between week 52 and week 64 due to death. As of the database lock date for this CSR addendum, follow-up information was received on 1 of these 2 participants, and the disposition status for this participant was updated to study discontinuation due to COVID-19-related AE.

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; CSR=clinical study report; FAS=full analysis set; SAF=safety analysis set.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.1.1; Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTTs 14.1.1.2.B and 14.1.1.3.B

3.1.3.1 治験の完了状況

被験者の 83.0%（88/106 名）が少なくとも 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（デュピルマブ群：7 名、プラセボ群：11 名）。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。当該被験者はデータカットオフ日より後（ただし、データベース固定日より前）に早期中止来院を実施したため、主要な解析時において Week 36 より前は治験を継続中と集計された。Week 36 より前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］）（表 3）。この差は、有効性の欠如によって治験を中止した被験者数がプラセボ群で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）。合計 7 名（デュピルマブ群：3 名、プラセボ群：4 名）が被験者の判断により Week 36 より前に治験を中止し、デュピルマブ群の 1 名が医師の判断により治験を中止した。各投与群のそれぞれ 2 名が、AE により Week 36 より前に治験を中止した（デュピルマブ群：SAE の狭心症及び AESI の急性汎発性発疹性膿疱症、プラセボ群：SAE の全身健康状態悪化及び SAE の前立腺癌）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Listing 16.2.1.1.B]、[Post-text Listing 16.2.7.2.B]）。プラセボ群の 1 名が死亡により Week 36 より前に治験を中止した。

Week 36 から Week 52 の間に、デュピルマブ群で治験を中止した被験者はいなかった。プラセボ群では Week 36 から Week 52 の間に 6 名が治験を中止した。治験中止の理由は 3 名が TEAE（治験薬投与下で発現した SAE のクリプトコッカス性髄膜炎及び中咽頭癌、並びに TEAE の類天疱瘡）、1 名が有効性の欠如、及び 2 名が被験者の判断であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Post-text Listing 16.2.1.1.B、Post-text Listing 16.2.7.2.B）。

Week 52 から Week 64 の後観察期間中に治験を中止した被験者の割合は、両投与群ともに低かった。デュピルマブ群では 1 名が後観察期間中に治験を中止し、治験中止の理由は死亡（PT：心不全）であった。プラセボ群では 4 名が後観察期間中に治験を中止し、治験中止の理由は 1 名が死亡（PT：死亡［報告者の用語：death from natural causes］）、1 名が COVID-19 と関連のある AE、2 名が被験者の判断であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Post-text Listing 16.2.1.1.B、Post-text Listing 16.2.7.2.B、[Post-text Listing 16.2.7.3.B]）。

各時点別での被験者の内訳は以下の表 3 に示し、詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 4.1.1]に示した。

表 3 - Disposition of Study Participants (All Randomized Participants)

	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Total (N=106)**
Participants who completed study through week 36 [1]	42 (79.2%)	46 (86.8%)	88 (83.0%)
Participants who discontinued from study before week 36	11 (20.8%)	7 (13.2%)	18 (17.0%)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Reason for study discontinuation before week 36			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	11 (100%)	7 (100%)	18 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	2 (18.2%)	2 (28.6%)	4 (22.2%)
Lack of Efficacy	4 (36.4%)	1 (14.3%)	5 (27.8%)
Physician Decision	0	1 (14.3%)	1 (5.6%)
Participant Decision	4 (36.4%)	3 (42.9%)	7 (38.9%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (9.1%)	0	1 (5.6%)
Other	0	0	0
Participants who completed study through week 52	36 (67.9%)	46 (86.8%)	82 (77.4%)
Participants who discontinued from study before week 52	17 (32.1%)	7 (13.2%)	24 (22.6%)
Reason for study discontinuation before week 52			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	5 (29.4%)	2 (28.6%)	7 (29.2%)
Lack of Efficacy	5 (29.4%)	1 (14.3%)	6 (25.0%)
Physician Decision	0	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Participant Decision	6 (35.3%)	3 (42.9%)	9 (37.5%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (5.9%)	0	1 (4.2%)
Other	0	0	0
Participants who completed study through week 64	32 (60.4%)	45 (84.9%)	77 (72.6%)
Participants who discontinued from study	21 (39.6%)	8 (15.1%)	29 (27.4%)
Reason for study discontinuation			
Due to COVID-19 [2]	1 (4.8%)	0	1 (3.4%)
Adverse Event	1 (4.8%)	0	1 (3.4%)
Not Due to COVID-19	20 (95.2%)	8 (100%)	28 (96.6%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	5 (23.8%)	2 (25.0%)	7 (24.1%)
Lack of Efficacy	5 (23.8%)	1 (12.5%)	6 (20.7%)
Physician Decision	0	1 (12.5%)	1 (3.4%)
Participant Decision	8 (38.1%)	3 (37.5%)	11 (37.9%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death [2]	2 (9.5%)	1 (12.5%)	3 (10.3%)
Other	0	0	0
Participants who entered the study follow-up period (week 52 to week 64) [3]	35 (66.0%)	46 (86.8%)	81 (76.4%)

Note: The percentage for reason for study discontinuation before each time point is calculated based on the number of participants who discontinued from the study before the time point in the respective treatment group.

[1] At the time of the Primary Analysis CSR Amendment 1 data cutoff date, 1 participant in the placebo group discontinued study drug before week 36 and remained on study until their early termination visit. The early termination visit occurred after the data cutoff date (but prior to the database lock date) for the Primary Analysis CSR Amendment 1, and therefore, this participant was counted as ongoing in the study before weeks 36, 52, and 64. As of the database lock date for this CSR addendum, the participant had completed the early termination visit and is now considered as having completed the study through week 36 and discontinued before week 52.
[2] At the time of the Primary Analysis CSR Amendment 1 data cutoff date, there were 2 participants in the placebo group who were considered as having discontinued the study between week 52 and week 64 due to death. As of the database lock date for this CSR addendum, follow-up information was received on 1 of these 2 participants, and the disposition status for this participant was updated to study discontinuation due to COVID-19-related AE.
[3] Participants who entered the study follow-up period are those who had at least one visit after the week 52 visit (or after the week 52 target date for those who did not complete the week 52 visit).
Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=coronavirus disease 2019; CSR=clinical study report; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.1.1.2.B

3.1.3.2　治験薬投与の完了状況

デュピルマブ群と比較して、プラセボ群では Week 36 より前に治験薬投与を中止した被験者の割合が高かった（デュピルマブ群：17.0%［9/53 名］、プラセボ群：39.6%［21/53 名］）。プラセボ群で Week 36 より前に治験薬投与を中止した被験者の割合が高かった主な理由は、有効性の欠如（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：14 名）及び被験者の判断による中止（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：4 名）であった（表 4）。3.1.3.1 項で述べた Week 36 より前に治験中止に至った AE（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：2 名、いずれの事象も治験薬投与中止に至った）に加えて、デュピルマブ群の 1 名に治験薬投与中止に至った AE（SAE の心停止、当該事象は治験中止には至らなかった）が認められた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Listing 16.2.1.1.B]、[Post-text Listing 16.2.7.2.B]）。

Week 52 までの治験薬投与を完了した被験者の割合は、デュピルマブ群で 83.0%（44/53 名）、プラセボ群で 52.8%（28/53 名）であった。

各時点別での治験薬投与の状況は以下の表 4 に要約し、詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 4.1.2]に示した。

表 4 - Study Drug Completion Status and Primary Reason for Premature Discontinuation of the Study Drug (All Randomized Participants)

	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Total (N=106)**
Participants who completed study drug through week 36	32 (60.4%)	44 (83.0%)	76 (71.7%)
Participants who discontinued study drug before week 36	21 (39.6%)	9 (17.0%)	30 (28.3%)
Reason for study drug discontinuation before week 36			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	21 (100%)	9 (100%)	30 (100%)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	2 (9.5%)	3 (33.3%)	5 (16.7%)
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	14 (66.7%)	5 (55.6%)	19 (63.3%)
Physician Decision	0	0	0
Subject Decision	4 (19.0%)	1 (11.1%)	5 (16.7%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (4.8%)	0	1 (3.3%)
Other	0	0	0
Participants who completed study drug through week 52	28 (52.8%)	44 (83.0%)	72 (67.9%)
Participants who discontinued study drug before week 52	25 (47.2%)	9 (17.0%)	34 (32.1%)
Reason for study drug discontinuation before week 52			
Due to COVID-19 [1]	1 (4.0%)	0	1 (2.9%)
Adverse Event	1 (4.0%)	0	1 (2.9%)
Not Due to COVID-19	24 (96.0%)	9 (100%)	33 (97.1%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	5 (20.0%)	3 (33.3%)	8 (23.5%)
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	14 (56.0%)	5 (55.6%)	19 (55.9%)
Physician Decision	0	0	0
Participant Decision	4 (16.0%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (4.0%)	0	1 (2.9%)
Other	0	0	0

Note: The percentage for reason for study drug discontinuation before each time point is calculated based on the number of participants who discontinued from study drug before the time point in the respective treatment group. Of note, if a participant received rescue treatment with a systemic non-steroidal immunosuppressive drug or immunomodulating biologic, study drug was to be permanently discontinued immediately.
[1] In the Primary Analysis CSR Amendment 1, 1 participant in the placebo group discontinued from the study drug due to an SAE of COVID-19. However, the Supplemental form - Study/Treatment Discontinuation due to COVID-19 CRF was not completed, so the study drug discontinuation was not flagged as being COVID-19-related and was designated as study drug discontinuation due to adverse event. As of the database lock date for this CSR addendum, follow-up information was received, and the study drug disposition status for this participant was updated to discontinuation due to COVID-19-related adverse event.
Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; CRF=case report form; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.1.1.2.B

3.1.4 被験者数及び有効性解析

FAS は、ランダム化された全ての被験者（合計 106 名）と定義され、実際の治験薬投与の有無を問わず、ランダム化によって割り当てられた投与群に従って（as randomized）解析した。

全ての有効性評価項目は FAS を用いて評価され、FAS を主たる Week 50 での治験薬の最終投与に基づくとみなした。

3.1.5　人口統計学

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いた（表 5）。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。組み入れられた被験者の平均年齢（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。

組み入れられた被験者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いた(61)(62)(63)。

表 5 - Demographics (FAS)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Age (years)			
n	53	53	106
Mean (SD)	71.5 (9.52)	71.2 (10.01)	71.3 (9.72)
Median	73.0	72.0	72.0
Q1 : Q3	66.0 : 78.0	65.0 : 79.0	65.0 : 79.0
Min : Max	42 : 87	48 : 89	42 : 89
Age group, n (%)			
<65 years	11 (20.8%)	13 (24.5%)	24 (22.6%)
≥65 years	42 (79.2%)	40 (75.5%)	82 (77.4%)
≥65 to <75 years	20 (37.7%)	18 (34.0%)	38 (35.8%)
≥75 years	22 (41.5%)	22 (41.5%)	44 (41.5%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (5.7%)	0	3 (2.8%)
Not Hispanic or Latino	42 (79.2%)	43 (81.1%)	85 (80.2%)
Unknown	1 (1.9%)	2 (3.8%)	3 (2.8%)
Not Reported	7 (13.2%)	8 (15.1%)	15 (14.2%)
Race, n (%)			
White	37 (69.8%)	35 (66.0%)	72 (67.9%)
Black or African American	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Asian	7 (13.2%)	9 (17.0%)	16 (15.1%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Not Reported	6 (11.3%)	8 (15.1%)	14 (13.2%)
Region (IWRS), n (%) [1]			
North America	12 (22.6%)	12 (22.6%)	24 (22.6%)
Europe	35 (66.0%)	37 (69.8%)	72 (67.9%)
Japan	6 (11.3%)	4 (7.5%)	10 (9.4%)
Region, n (%) [1]			
North America	12 (22.6%)	12 (22.6%)	24 (22.6%)
Europe	34 (64.2%)	32 (60.4%)	66 (62.3%)
Asia	7 (13.2%)	9 (17.0%)	16 (15.1%)
Country, n (%)			
Australia	3 (5.7%)	2 (3.8%)	5 (4.7%)
France	7 (13.2%)	8 (15.1%)	15 (14.2%)
Germany	18 (34.0%)	16 (30.2%)	34 (32.1%)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Israel	2 (3.8%)	3 (5.7%)	5 (4.7%)
Japan	6 (11.3%)	4 (7.5%)	10 (9.4%)
Poland	2 (3.8%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)
Spain	2 (3.8%)	1 (1.9%)	3 (2.8%)
Taiwan	1 (1.9%)	5 (9.4%)	6 (5.7%)
United States	12 (22.6%)	12 (22.6%)	24 (22.6%)
Sex, n (%)			
Male	29 (54.7%)	21 (39.6%)	50 (47.2%)
Female	24 (45.3%)	32 (60.4%)	56 (52.8%)
Height (cm)			
n	53	53	106
Mean (SD)	166.66 (10.275)	166.36 (11.901)	166.51 (11.066)
Median	168.50	167.00	168.00
Q1 : Q3	158.00 : 174.00	156.00 : 174.00	157.00 : 174.00
Min : Max	147.1 : 188.0	140.0 : 200.0	140.0 : 200.0
Weight (kg)			
n	53	53	106
Mean (SD)	78.35 (15.766)	76.57 (20.439)	77.46 (18.187)
Median	79.00	75.00	76.00
Q1 : Q3	68.90 : 90.00	63.50 : 85.00	65.30 : 90.00
Min : Max	39.8 : 118.0	40.4 : 150.0	39.8 : 150.0
Weight group, n (%)			
<60 kg	6 (11.3%)	9 (17.0%)	15 (14.2%)
≥60 to <90 kg	33 (62.3%)	31 (58.5%)	64 (60.4%)
≥90 kg	14 (26.4%)	13 (24.5%)	27 (25.5%)
BMI (kg/m^2)			
n	53	53	106
Mean (SD)	28.27 (5.774)	27.51 (6.141)	27.89 (5.944)
Median	27.60	27.20	27.20
Q1 : Q3	24.80 : 32.00	23.20 : 30.20	23.50 : 31.20
Min : Max	18.4 : 46.7	17.9 : 48.8	17.9 : 48.8
BMI group, n (%)			
<15 kg/m^2	0	0	0
≥15 to <25 kg/m^2	15 (28.3%)	17 (32.1%)	32 (30.2%)
≥25 to <30 kg/m^2	21 (39.6%)	22 (41.5%)	43 (40.6%)
≥30 kg/m^2	17 (32.1%)	14 (26.4%)	31 (29.2%)

Percentages are based on the number of randomized participants in each treatment group as denominator.
[1] Regions for stratification were as follows: North America vs. Europe (including Australia, Israel and Taiwan) vs. Japan. Regions used for subgroup analyses were as follows: North America vs. Europe (including Australia and Israel) vs. Asia (Taiwan and Japan).
Abbreviations: BMI=body mass index; FAS=full analysis set; IWRS=interactive web response system; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.2.1

3.1.6 ベースラインでの疾患特性

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（表 6）。

全体として、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。

被験者は、R668-BP-1902 試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、PGADS（疾患の重症度を 5 段階で評価し、スコアが高いほど疾患が重度であることを示す）に基づき高い疾病負荷を有していた。

R668-BP-1902 試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、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：0～120、皮膚の膨疹／紅斑：0～120、粘膜の水疱／びらん：0～120）の各スコアで構成される。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。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）であり、ベースラインでの BP の疾患重症度が重症の被験者は 34.0%（36/106 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。

R668-BP-1902 試験の適格性要件として、被験者はベースラインにおける最大のそう痒 NRS スコア（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く）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）。ABQOL スコアの平均値は公表文献と一貫性があり、ABQOL の高スコアは疾患の悪化又は活動性疾患と関連する(64)。

公表文献と同様に、R668-BP-1902 試験の被験者において、ベースラインでの血中好酸球数、血清中総 IgE、血漿中エオタキシン-3、血清中 TARC 及び血清中 PARC を含む 2 型炎症バイオマーカーが高値であった(43)(65)(66)(67)。

表 6 - Baseline Disease Characteristics (FAS)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Duration of bullous pemphigoid (years)			
n	53	53	106
Mean (SD)	0.94 (1.769)	0.96 (1.408)	0.95 (1.591)
Median	0.30	0.50	0.30
Q1 : Q3	0.10 : 0.70	0.20 : 1.10	0.20 : 0.80
Min : Max	0.0 : 8.9	0.0 : 7.5	0.0 : 8.9
Status of disease at baseline, n (%)			
New onset	34 (64.2%)	35 (66.0%)	69 (65.1%)
Relapsed active disease	19 (35.8%)	18 (34.0%)	37 (34.9%)
Age at bullous pemphigoid onset (years)			
n	53	53	106
Mean (SD)	71.1 (9.52)	70.9 (10.13)	71.0 (9.79)
Median	73.0	71.0	72.0
Q1 : Q3	66.0 : 78.0	64.0 : 79.0	65.0 : 79.0
Min : Max	41 : 87	47 : 90	41 : 90
Prior corticosteroid/immunosuppressant use (IWRS), n (%)			
Yes	32 (60.4%)	30 (56.6%)	62 (58.5%)
No	21 (39.6%)	23 (43.4%)	44 (41.5%)
Baseline BPDAI activity score			
n	53	53	106
Mean (SD)	58.5 (28.47)	62.5 (31.58)	60.5 (29.99)
Median	57.0	56.0	57.0
Q1 : Q3	35.0 : 72.0	42.0 : 74.0	39.0 : 72.0
Min : Max	24 : 144	25 : 162	24 : 162
Baseline BPDAI cutaneous blisters/erosions score			
n	53	53	106
Mean (SD)	29.6 (16.66)	35.9 (22.13)	32.7 (19.75)
Median	27.0	30.0	27.0
Q1 : Q3	21.0 : 37.0	22.0 : 47.0	21.0 : 40.0
Min : Max	2 : 82	3 : 104	2 : 104
Baseline BPDAI cutaneous blisters/erosions score category, n (%)			
0	0	0	0
≥1	53 (100%)	53 (100%)	106 (100%)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Baseline BPDAI cutaneous urticaria/erythema score			
n	53	53	106
Mean (SD)	27.9 (20.47)	25.0 (16.45)	26.5 (18.54)
Median	26.0	21.0	23.0
Q1 : Q3	15.0 : 34.0	15.0 : 30.0	15.0 : 33.0
Min : Max	0 : 110	0 : 77	0 : 110
Baseline BPDAI cutaneous urticaria/erythema score category, n (%)			
0	4 (7.5%)	1 (1.9%)	5 (4.7%)
≥1	49 (92.5%)	52 (98.1%)	101 (95.3%)
Baseline BPDAI mucosal blisters/erosions score			
n	53	53	106
Mean (SD)	1.0 (3.94)	1.6 (3.49)	1.3 (3.71)
Median	0.0	0.0	0.0
Q1 : Q3	0.0 : 0.0	0.0 : 1.0	0.0 : 1.0
Min : Max	0 : 27	0 : 15	0 : 27
Baseline BPDAI mucosal blisters/erosions score category, n (%)			
0	42 (79.2%)	35 (66.0%)	77 (72.6%)
≥1	11 (20.8%)	18 (34.0%)	29 (27.4%)
Baseline disease severity (IWRS), n (%)			
Moderate (BPDAI activity score ≥24 to <60)	36 (67.9%)	34 (64.2%)	70 (66.0%)
Severe (BPDAI activity score ≥60)	17 (32.1%)	19 (35.8%)	36 (34.0%)
Baseline BPDAI pruritus score			
n	52	53	105
Mean (SD)	23.0 (4.26)	22.5 (5.21)	22.7 (4.75)
Median	24.0	23.0	23.0
Q1 : Q3	20.5 : 26.0	19.0 : 27.0	20.0 : 26.0
Min : Max	14 : 30	9 : 30	9 : 30
Baseline peak pruritus NRS score [1]			
n	53	51	104
Mean (SD)	7.4 (1.54)	7.6 (1.64)	7.5 (1.59)
Median	7.8	7.7	7.7
Q1 : Q3	6.3 : 8.5	6.6 : 9.0	6.4 : 8.8
Min : Max	5 : 10	4 : 10	4 : 10

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Baseline skin pain NRS score [1]			
n	53	51	104
Mean (SD)	5.8 (2.52)	6.4 (2.22)	6.1 (2.38)
Median	5.7	7.0	6.6
Q1 : Q3	3.7 : 8.0	5.1 : 8.0	4.4 : 8.0
Min : Max	0 : 10	1 : 10	0 : 10
Baseline sleep quality NRS score [1]			
n	53	51	104
Mean (SD)	5.1 (1.93)	4.0 (1.98)	4.6 (2.02)
Median	5.0	3.7	4.4
Q1 : Q3	3.7 : 6.6	2.6 : 5.1	3.1 : 5.7
Min : Max	1 : 8	0 : 9	0 : 9
Baseline BSA affected by bullous pemphigoid (%)			
n	53	53	106
Mean (SD)	32.2 (21.63)	29.4 (19.13)	30.8 (20.37)
Median	29.0	25.5	26.5
Q1 : Q3	16.0 : 47.0	12.5 : 46.0	13.0 : 46.0
Min : Max	0 : 99	4 : 69	0 : 99
Baseline ABQOL score			
n	47	48	95
Mean (SD)	21.7 (9.12)	22.9 (9.82)	22.3 (9.45)
Median	21.0	24.5	23.0
Q1 : Q3	15.0 : 29.0	15.5 : 32.0	15.0 : 31.0
Min : Max	2 : 39	2 : 38	2 : 39
Baseline EQ-5D-3L utility index			
n	53	53	106
Mean (SD)	0.4184 (0.39986)	0.4479 (0.37326)	0.4332 (0.38522)
Median	0.5870	0.5870	0.5870
Q1 : Q3	0.0880 : 0.7270	0.0880 : 0.7960	0.0880 : 0.7270
Min : Max	-0.429 : 1.000	-0.594 : 1.000	-0.594 : 1.000
Baseline EQ-VAS score			
n	52	53	105
Mean (SD)	46.9 (26.93)	50.3 (22.98)	48.6 (24.95)
Median	50.0	50.0	50.0
Q1 : Q3	23.5 : 70.0	35.0 : 70.0	30.0 : 70.0
Min : Max	0 : 95	0 : 95	0 : 95
Baseline PGADS, n (%)			
No symptoms	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Mild symptoms	0	0	0
Moderate symptoms	19 (35.8%)	19 (35.8%)	38 (35.8%)
Severe symptoms	18 (34.0%)	19 (35.8%)	37 (34.9%)
Very severe symptoms	15 (28.3%)	15 (28.3%)	30 (28.3%)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Baseline erosions/blisters count, n (%)			
0	2 (3.8%)	3 (5.7%)	5 (4.7%)
1-2	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
3-5	0	3 (5.7%)	3 (2.8%)
6-10	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
10-20	6 (11.3%)	3 (5.7%)	9 (8.5%)
20-50	11 (20.8%)	13 (24.5%)	24 (22.6%)
50-100	18 (34.0%)	13 (24.5%)	31 (29.2%)
>100	13 (24.5%)	18 (34.0%)	31 (29.2%)
Baseline urticarial, eczematous or erythematous plaques count, n (%)			
0	6 (11.3%)	4 (7.5%)	10 (9.4%)
1-2	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)
3-5	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
6-10	2 (3.8%)	3 (5.7%)	5 (4.7%)
10-20	5 (9.4%)	8 (15.1%)	13 (12.3%)
20-50	14 (26.4%)	14 (26.4%)	28 (26.4%)
50-100	12 (22.6%)	9 (17.0%)	21 (19.8%)
>100	13 (24.5%)	13 (24.5%)	26 (24.5%)
Baseline Karnofsky performance status scale score			
n	53	53	106
Mean (SD)	79.4 (16.10)	83.4 (12.70)	81.4 (14.57)
Median	80.0	80.0	80.0
Q1 : Q3	70.0 : 90.0	80.0 : 90.0	70.0 : 90.0
Min : Max	50 : 100	60 : 100	50 : 100
Baseline eosinophils (10^9/L)			
n	53	53	106
Mean (SD)	0.9430 (1.16090)	1.1046 (1.48220)	1.0238 (1.32741)
Median	0.4800	0.6500	0.5000
Q1 : Q3	0.2300 : 0.9600	0.3200 : 1.0300	0.2600 : 1.0300
Min : Max	0.015 : 5.100	0.015 : 6.320	0.015 : 6.320
Baseline total IgE (kU/L)			
n	51	53	104
Mean (SD)	1860.6 (3102.72)	1502.0 (3041.51)	1677.8 (3062.02)
Median	580.0	424.0	510.0
Q1 : Q3	204.0 : 2511.0	157.0 : 1060.0	169.0 : 1486.0
Min : Max	15 : 18220	2 : 15070	2 : 18220
Baseline BP180 IgG (U/mL)			
n	51	53	104
Mean (SD)	329.6 (913.36)	291.7 (841.92)	310.3 (873.60)
Median	77.0	67.0	70.0
Q1 : Q3	23.0 : 107.0	30.0 : 104.0	25.5 : 105.0
Min : Max	2 : 6200	1 : 5625	1 : 6200

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Baseline BP230 IgG (U/mL)			
n	51	53	104
Mean (SD)	53.1 (86.85)	82.5 (211.20)	68.1 (162.48)
Median	31.0	6.0	13.5
Q1 : Q3	4.0 : 75.0	1.0 : 61.0	2.0 : 67.5
Min : Max	0 : 560	0 : 1050	0 : 1050
Baseline serum TARC (CCL17) (pg/mL)			
n	50	51	101
Mean (SD)	7244.6 (32725.38)	2562.5 (3850.93)	4880.4 (23188.69)
Median	1175.0	1420.0	1310.0
Q1 : Q3	391.0 : 4700.0	582.0 : 2450.0	520.0 : 3070.0
Min : Max	142 : 233000	180 : 19500	142 : 233000
Baseline serum PARC (CCL18) (pg/mL)			
n	44	52	96
Mean (SD)	263327.3 (319681.98)	266975.0 (336883.70)	265303.1 (327394.68)
Median	161500.0	140500.0	146000.0
Q1 : Q3	84050.0 : 384500.0	79100.0 : 345000.0	80250.0 : 380000.0
Min : Max	43000 : 1920000	26900 : 1920000	26900 : 1920000
Baseline plasma eotaxin-3 (pg/mL)			
n	43	52	95
Mean (SD)	550.5 (538.37)	391.3 (364.70)	463.3 (456.08)
Median	296.0	280.5	281.0
Q1 : Q3	131.0 : 802.0	132.5 : 570.0	131.0 : 628.0
Min : Max	30 : 2010	59 : 1700	30 : 2010

The total BPDAI activity score ranges from 0 to 360, with higher scores indicating greater disease activity. The peak pruritus NRS, skin pain NRS, and sleep quality NRS scores all range from 0 to 10. For the peak pruritus NRS and skin pain NRS, higher scores indicate worse symptom intensity; for sleep quality NRS the score is reversed and higher scores indicate better sleep quality. The total ABQOL score ranges from 0 to 51, with higher scores indicating worse quality of life. The EQ-5D-3L utility index score is anchored with 0 (death) and 1 (full health). The EQ-VAS captures the respondent's overall assessment of their health on a scale from 0 (worst health imaginable) to 100 (best health imaginable). The Karnofsky Performance Scale ranges from 0 to 100. The higher the score, the more independent the person is.

Percentages are based on the number of randomized participants in each treatment group as denominator.

[1] Determined based on the average of daily NRS scores in the 7 days prior to baseline. If there was an available measurement on Day 1 prior to the time of administration of the first dose of study drug, the baseline window was defined as Day -6 to Day 1; otherwise, the baseline window was defined as Day -7 to Day -1. A minimum of 4/7 daily values were required to calculate the weekly average.

Abbreviations: ABQOL=Autoimmune Bullous Disease Quality of Life; BPDAI=Bullous Pemphigoid Disease Area Index; BSA=body surface area; CCL17=chemokine (C-C motif) ligand 17; CCL18=chemokine (C-C motif) ligand 18; EQ-5D-3L=European Quality of Life 5-Dimension 3-Level; EQ-VAS=EuroQol visual analogue scale; FAS=full analysis set; IgE=immunoglobulin E; IgG=immunoglobulin G; IWRS=interactive web response system; NRS=numerical rating scale; PARC=pulmonary- and activation-regulated chemokine; PGADS=Patient Global Assessment of Disease Severity; Q2W=every 2 weeks; TARC=thymus- and activation-regulated chemokine.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.1.2.2.B

3.1.7　既往歴及び併存疾患

R668-BP-1902 試験で報告された既往歴及び併発疾患は、高齢者や BP 患者に典型的に見られるものと一致していた。既往歴として報告された SOC と PT は、投与群間でおおむね同様であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.2.3]）。

SOC 別の既往歴は、高齢の BP 患者で予想されたように(68)、「皮膚および皮下組織障害」、「血管障害」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「心臓障害」がよく見られた（表 7）。さらに、高齢者層で予測されるものとして、「筋骨格系および結合組織障害」及び「外科および内科処置」（いずれも SOC）もよく見られた。

被験者の 20%以上で報告された SOC 別の既往歴、又は 5%以上で報告された PT 別の既往歴を表 7 に要約した。

R668-BP-1902 試験で報告された PT 別の特定アトピー性・アレルギー性疾患は、投与群間でおおむね同様であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Table 9]）。

表 7 - Medical History by SOC and PT

(SOC Findings Reported in ≥20% or PT Findings Reported in ≥5% of the Total Population; FAS)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Participants with at least one medical history finding	53 (100)	53 (100)	106 (100)
皮膚および皮下組織障害	53 (100)	53 (100)	106 (100)
類天疱瘡	53 (100)	53 (100)	106 (100)
血管障害	41 (77.4)	37 (69.8)	78 (73.6)
高血圧	38 (71.7)	35 (66.0)	73 (68.9)
代謝および栄養障害	30 (56.6)	35 (66.0)	65 (61.3)
２型糖尿病	13 (24.5)	5 (9.4)	18 (17.0)
高コレステロール血症	8 (15.1)	9 (17.0)	17 (16.0)
高脂血症	6 (11.3)	10 (18.9)	16 (15.1)
糖尿病	4 (7.5)	10 (18.9)	14 (13.2)
脂質異常症	4 (7.5)	2 (3.8)	6 (5.7)
痛風	2 (3.8)	4 (7.5)	6 (5.7)
肥満	5 (9.4)	1 (1.9)	6 (5.7)
外科および内科処置	25 (47.2)	27 (50.9)	52 (49.1)
子宮摘出	4 (7.5)	6 (11.3)	10 (9.4)
胆嚢切除	3 (5.7)	4 (7.5)	7 (6.6)
股関節形成	3 (5.7)	4 (7.5)	7 (6.6)
虫垂切除	4 (7.5)	2 (3.8)	6 (5.7)
白内障手術	1 (1.9)	5 (9.4)	6 (5.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
甲状腺摘除	2 (3.8)	4 (7.5)	6 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害	20 (37.7)	23 (43.4)	43 (40.6)
変形性関節症	8 (15.1)	4 (7.5)	12 (11.3)
骨粗鬆症	1 (1.9)	7 (13.2)	8 (7.5)
神経系障害 [1]	19 (35.8)	20 (37.7)	39 (36.8)
感染症および寄生虫症 [1]	16 (30.2)	14 (26.4)	30 (28.3)
心臓障害	13 (24.5)	15 (28.3)	28 (26.4)
心房細動	7 (13.2)	4 (7.5)	11 (10.4)
胃腸障害	14 (26.4)	14 (26.4)	28 (26.4)
胃食道逆流性疾患	7 (13.2)	3 (5.7)	10 (9.4)
精神障害	13 (24.5)	13 (24.5)	26 (24.5)
うつ病	4 (7.5)	5 (9.4)	9 (8.5)
不眠症	4 (7.5)	4 (7.5)	8 (7.5)
不安	4 (7.5)	3 (5.7)	7 (6.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (20.8)	15 (28.3)	26 (24.5)
喘息	2 (3.8)	6 (11.3)	8 (7.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.9)	6 (11.3)	7 (6.6)
眼障害	9 (17.0)	14 (26.4)	23 (21.7)
白内障	6 (11.3)	9 (17.0)	15 (14.2)
腎および尿路障害	7 (13.2)	14 (26.4)	21 (19.8)
腎不全	3 (5.7)	3 (5.7)	6 (5.7)
内分泌障害	12 (22.6)	8 (15.1)	20 (18.9)
甲状腺機能低下症	9 (17.0)	6 (11.3)	15 (14.2)
生殖系および乳房障害	10 (18.9)	5 (9.4)	15 (14.2)
良性前立腺肥大症	8 (15.1)	4 (7.5)	12 (11.3)
免疫系障害	8 (15.1)	4 (7.5)	12 (11.3)
季節性アレルギー	4 (7.5)	3 (5.7)	7 (6.6)
薬物過敏症	3 (5.7)	3 (5.7)	6 (5.7)

A participant who reported 2 or more medical history findings with the same PT is counted only once for that term.
A participant who reported 2 or more medical history findings with different PTs within the same SOC is counted only once for that SOC.
MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
[1] For the SOCs of Nervous system disorders and Infections and infestations, no specific PTs were reported in ≥5% of participants.
Abbreviations: FAS=full analysis set; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.2.3

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)

Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m273_dem_medhist_pct_f_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m273_dem_medhist_pct_f_t_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

3.1.8 前治療及び併用療法

3.1.8.1 BP 以外の疾患に対する前治療薬

全体として、被験者の 98.1%（104/106 名）で、BP 以外の疾患に対して少なくとも 1 種類の前治療薬の使用が認められた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.3.1]）。BP 以外の疾患に対して使用された前治療薬は、投与群間でおおむね均衡していた。

BP 以外の疾患に対する使用頻度が高かった ATC 分類第 2 レベル別の前治療薬は、以下のとおりであった。

- レニン・アンジオテンシン系作用薬（デュピルマブ群：50.9%［27/53 名］、プラセボ群：50.9%［27/53 名］、以下同順）
- 脂質修飾剤（41.5%［22/53 名］、43.4%［23/53 名］）
- 胃酸関連疾患用薬（39.6%［21/53 名］、37.7%［20/53 名］）
- 抗血栓薬（34.0%［18/53 名］、39.6%［21/53 名］）

3.1.8.2 BP に対する前治療薬

全体として、被験者の 94.3%（100/106 名）で、BP に対して少なくとも 1 種類の前治療薬の使用が認められた。BP に対して使用された前治療薬は、投与群間でおおむね均衡していた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.3.2]）。

BP に対する使用頻度が高かった ATC 分類第 2 レベル別の前治療薬は、以下のとおりであった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Post-text Table 14.1.3.2）。

- 副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤（デュピルマブ群：75.5%［40/53 名］、プラセボ群：73.6%［39/53 名］、ほぼ全てが外用ステロイド薬であった）。外用ステロイド薬のうち、very potent（Group IV）の製剤（例：クロベタゾールプロピオン酸エステル／clobetasol）が最も頻繁に使用された（デュピルマブ群：43.4%［23/53 名］、プラセボ群：41.5%［22/53 名］、以下同順）。
- 全身用副腎皮質ステロイド（62.3%［33/53 名］、64.2%［34/53 名］）
- 全身用抗ヒスタミン薬（37.7%［20/53 名］、34.0%［18/53 名］）
- 全身用抗菌薬(テトラサイクリン系抗生物質[例: ドキシサイクリン]を含む)(20.8%[11/53 名]、24.5%［13/53 名］）（表 8）。

プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では前治療として全身性免疫抑制薬を使用した割合が高かった（デュピルマブ群：24.5%［13/53 名］、プラセボ群：11.3%［6/53 名］）（表 8）。BP に対する治療のために前治療薬として使用された主な全身性免疫抑制薬又は生物学的製剤は以下のとおりであった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.3.2]）。

- アザチオプリン（デュピルマブ群：18.9%［10/53 名］、プラセボ群：3.8%［2/53 名］、以下同順）
- メトトレキサート（5.7%［3/53 名］、5.7%［3/53 名］）
- ミコフェノール酸モフェチル（7.5%［4/53 名］、0%［0/53 名］）
- トファシチニブ（JAK 阻害薬）（1.9%［1/53 名］、1.9%［1/53 名］）
- オマリズマブ（5.7%［3/53 名］、1.9%［1/53 名］）
- リツキシマブ（0%［0/53 名］、1.9%［1/53 名］）

表 8 - Prior Medications for BP by Therapeutic Class (Reported in ≥5% of the Total Population; FAS)

ATC Level 2	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Participants with at least one prior medication for bullous pemphigoid	51 (96.2%)	49 (92.5%)	100 (94.3%)
Corticosteroids, dermatological preparations	39 (73.6%)	40 (75.5%)	79 (74.5%)
Corticosteroids for systemic use	34 (64.2%)	33 (62.3%)	67 (63.2%)
Antihistamines for systemic use	18 (34.0%)	20 (37.7%)	38 (35.8%)
Antibacterials for systemic use [1]	13 (24.5%)	11 (20.8%)	24 (22.6%)
Immunosuppressants [2]	6 (11.3%)	13 (24.5%)	19 (17.9%)
Emollients and protectives	7 (13.2%)	8 (15.1%)	15 (14.2%)
Analgesics	3 (5.7%)	6 (11.3%)	9 (8.5%)
Antipruritic, incl. antihistamines, anesthetics, etc.	2 (3.8%)	7 (13.2%)	9 (8.5%)
Antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	1 (1.9%)	7 (13.2%)	8 (7.5%)
Antimycotics for systemic use [3]	4 (7.5%)	4 (7.5%)	8 (7.5%)
Drugs for acid related disorders	2 (3.8%)	5 (9.4%)	7 (6.6%)
Psycholeptics	2 (3.8%)	5 (9.4%)	7 (6.6%)

WHODrug-Global-B3 dictionary applied.
A participant for whom 2 or more medications with different standardized medication names within the same ATC level have been reported is counted only once for that ATC level.
The table is sorted by descending order of frequency of ATC level 2 in the total group.
[1] Includes tetracycline class of antibiotics used for BP (eg, doxycycline)
[2] Includes systemic immunosuppressants or biologics (eg, methotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine, tofacitinib)
[3] Includes dapsone
Abbreviations: ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; BP= bullous pemphigoid; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.3.2

3.1.8.3　過去の療法

各投与群の被験者が過去に受けた療法を SOC 及び PT 別で Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.1.3.5]に示した。2 名以上が過去に受けた療法は「PT：白内障手術」（2 名）のみであった。

3.1.8.4　BP 以外の疾患に対する併用薬

52 週間の治験薬投与期間中での BP 以外の疾患に対する併用薬の使用に関して、投与群間で意味のある差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.1.3.3.1.B]）。前治療薬と同様に、使用頻度が高かった ATC 分類第 2 レベル別の併用薬は、胃酸関連疾患用薬（デュピルマブ群：52.8%［28/53 名］、プラセボ群：64.2%［34/53 名］）及びレニン・アンジオテンシン系作用薬（デュピルマブ群：54.7%［29/53 名］、プラセボ群：52.8%［28/53 名］）であった。

3.1.8.5　BP に対する併用薬（基本治療としての OCS、救済治療薬及び併用禁止薬を含む）

治験実施計画書の規定のとおり、割り当てられた投与群に関係なく、全ての被験者は BP の病勢のコントロールを得るために OCS の標準用量による基本治療を受け、その後、治験実施計画書で規定された OCS の漸減を行うこととした。プラセボ群の 1 名を除き、全ての被験者は OCS の基本治療を受けた。当該被験者 1 名はランダム化の日に OCS の基本治療を受けなかったが、Day 2 より開始した。Day 1 が当該被験者の治験終了来院でもあったため、この全身性ステロイド薬の使用は併用薬の概要に含まれていない（詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.1.3.3.2.B] 参照）。

52 週間の治験薬投与期間中に BP に対する使用頻度が高かった ATC 分類第 2 レベル別のその他の併用薬（救済治療薬及び併用禁止薬として使用されたものを含む）は、以下のとおりであった（表 9）。

- 副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤（デュピルマブ群：43.4%［23/53 名］、プラセボ群：58.5%［31/53 名］）
- 全身用抗ヒスタミン薬（デュピルマブ群：28.3%［15/53 名］、プラセボ群：17.0%［9/53 名］）

救済治療薬に関する詳細は 3.2.2.3 項に記載した。
併用禁止薬は 3.1.8.7 項に要約した。

表 9 - Concomitant Medications for BP by Therapeutic Class During the 52-Week Treatment Period (Reported in ≥5% of the Total Population; FAS)

ATC Level 2 ATC Level 4	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Participants with at least one concomitant medication for bullous pemphigoid	53 (100%)	53 (100%)	106 (100%)
Corticosteroids for systemic use	52 (98.1%) [1]	53 (100%)	105 (99.1%)
Glucocorticoids	52 (98.1%)	53 (100%)	105 (99.1%)
Corticosteroids, dermatological preparations	31 (58.5%)	23 (43.4%)	54 (50.9%)
Corticosteroids, very potent (group IV)	21 (39.6%)	14 (26.4%)	35 (33.0%)
Corticosteroids, potent (group III)	15 (28.3%)	10 (18.9%)	25 (23.6%)
Corticosteroids, moderately potent (group II)	5 (9.4%)	9 (17.0%)	14 (13.2%)
Antihistamines for systemic use	9 (17.0%)	15 (28.3%)	24 (22.6%)
Other antihistamines for systemic use	8 (15.1%)	11 (20.8%)	19 (17.9%)
Piperazine derivatives	3 (5.7%)	9 (17.0%)	12 (11.3%)
Emollients and protectives	10 (18.9%)	7 (13.2%)	17 (16.0%)
Other emollients and protectives	6 (11.3%)	3 (5.7%)	9 (8.5%)
Carbamide products	3 (5.7%)	3 (5.7%)	6 (5.7%)
Antibacterials for systemic use	7 (13.2%)	6 (11.3%)	13 (12.3%)
Tetracyclines	6 (11.3%)	4 (7.5%)	10 (9.4%)
Antipruritic, incl. antihistamines, anesthetics, etc.	2 (3.8%)	6 (11.3%)	8 (7.5%)
Other antipruritics [2]	1 (1.9%)	6 (11.3%)	7 (6.6%)
Immunosuppressants	6 (11.3%)	4 (7.5%)	10 (9.4%)
Other immunosuppressants	5 (9.4%)	1 (1.9%)	6 (5.7%)
Selective immunosuppressants	2 (3.8%)	4 (7.5%)	6 (5.7%)
Analgesics	4 (7.5%)	5 (9.4%)	9 (8.5%)
Other dermatological preparations [3]	5 (9.4%)	4 (7.5%)	9 (8.5%)
Antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	3 (5.7%)	6 (11.3%)	9 (8.5%)

WHODrug-Global-B3 dictionary applied.

A participant for whom 2 or more medications with different standardized medication names within the same ATC level have been reported is counted only once for that ATC level.

The table is sorted by descending order of frequency of ATC level 2 in the total group.

Medications used for BP summarized in Table 9 include background OCS, rescue medications, and prohibited medications (summarized in Table 10).

[1] 1 participant in the placebo group did not receive their background OCS on the day of randomization but was started on day 2. As day 1 was also their end-of-study visit, this systemic corticosteroid use is not included in the summary of concomitant medications.

[2] Medications included: doxepin/doxepin hydrochloride, omalizumab, and calamine

[3] Medications included: dupilumab, tacrolimus monohydrate, and guaiazulene

Abbreviations: ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; FAS=full analysis set; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.1.3.3.2.B

3.1.8.6 併用療法

全体として、被験者の 48.1%（51/106 名）が少なくとも 1 つの併用療法を受けた。52 週間の治験薬投与期間中での併用療法の使用に関して、投与群間で意味のある差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.1.3.6.B]）。

使用頻度が高かった PT 別の併用療法（合計 5 名以上）は、「皮膚生検」（デュピルマブ群：1.9%［1/53 名］、プラセボ群：11.3%［6/53 名］、以下同順）、「白内障手術」（5.7%［3/53 名］、3.8%［2/53 名］）、「抜歯」（3.8%［2/53 名］、5.7%［3/53 名］）であった。

3.1.8.7 併用禁止薬及び併用禁止療法

全身性ステロイド薬、very potent（Group IV）の外用ステロイド薬、全身性免疫抑制薬、又は免疫調節作用のある生物学的製剤などの薬剤は、治験期間中の BP の悪化・再燃に対する救済治療薬として使用することが許容された（救済治療薬は 1.3.2.2 項、表 29 に記載）。BP の疾患活動性の悪化・再燃に対する救済治療薬としての使用を除き、治験期間中、以下の行為は禁止された。

1. BP 又は BP の症状を改善する可能性のある併用薬による治療の開始（例：ジアフェニルスルホン、テトラサイクリン系の抗生物質［ただし、これらの薬剤に感受性のある感染症への使用は許容された］又はニコチン酸アミドを含む、BP に対する治療薬の使用）
2. ベースライン来院後に全身性抗ヒスタミン薬の開始、中止又は用法・用量の変更
3. BP を引き起こす又は悪化させることが知られている治療薬の開始、中止又は用法・用量の変更（一定用量は許容された）（例：アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ペニシラミン、フロセミド、フェナセチン、ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬）。

併用禁止薬は上記の基準に基づいて判定された。

デュピルマブ群と比較してプラセボ群では、以下に記載のとおり、少なくとも 1 種類の併用禁止薬を使用した被験者の割合が高かった（デュピルマブ群：52.8%［28/53 名］、プラセボ群：62.3%［33/53 名］）（表 10）。

- テトラサイクリン系の全身用抗菌薬は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で使用頻度が高かった（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：15.1%［8/53 名］）。
- 禁止された外用ステロイド薬の使用（BP 以外に対する使用、又は救済治療の開始の基準を満たさない使用）の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（デュピルマブ群：9.4%［5/53 名］、プラセボ群：13.2%［7/53 名］）。禁止された外用ステロイド薬のうち使用頻度が高かったものは very potent（Group IV）の製剤（例：クロベタゾールプロピオン酸エステル／clobetasol）であった（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：5.7%［3/53 名］）（表 10）。これら 7 名の、very potent（Group IV）の外用ステロイド薬を使用した理由は以下のとおりであった。
  - 4 名は AE に対して使用した（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：2 名）。

- 3名はBPに対して使用したが、治験実施計画書で定義された救済治療の開始の基準を満たさなかったため、併用禁止薬の使用とみなされた（デュピルマブ群：2名、プラセボ群：1名）。

- 禁止された全身性ステロイド薬の使用（BPの基本治療又は救済治療のための使用ではなく、AE［喘息の悪化、COVID-19］の治療又は副腎機能不全の予防のための使用）の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（デュピルマブ群：9.4%［5/53名］、プラセボ群：7.5%［4/53名］）。
- デュピルマブ群と比較してプラセボ群では、ベースライン来院後に全身性抗ヒスタミン薬を開始、中止又は変更した被験者の割合が高かった（デュピルマブ群：3.8%［2/53名］、プラセボ群：13.2%［7/53名］）。
- 各投与群で同程度の割合の被験者が、BPを引き起こす又は悪化させる可能性があることが知られている治療薬を開始、中止又は用法・用量を変更した。フロセミド、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、又はジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬を含む糖尿病で使用される薬剤などは、通常、慢性疾患の管理に使用される。

表 10 - Participants Receiving Prohibited Medications During the 52-Week Treatment Period (FAS)

ATC Level 2 **ATC Level 4**	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Total (N=106)**
Participants with at least one prohibited medication during the 52-week treatment period	33 (62.3%)	28 (52.8%)	61 (57.5%)
Agents acting on the renin-angiotensin system	10 (18.9%)	12 (22.6%)	22 (20.8%)
Ace inhibitors, plain	9 (17.0%)	12 (22.6%)	21 (19.8%)
ACE inhibitors and calcium channel blockers	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Diuretics	8 (15.1%)	6 (11.3%)	14 (13.2%)
Sulfonamides, plain	8 (15.1%)	6 (11.3%)	14 (13.2%)
Antibacterials for systemic use	8 (15.1%)	4 (7.5%)	12 (11.3%)
Tetracyclines	8 (15.1%)	4 (7.5%)	12 (11.3%)
Corticosteroids, dermatological preparations	7 (13.2%)	5 (9.4%)	12 (11.3%)
Corticosteroids, very potent (Group IV)	3 (5.7%)	4 (7.5%)	7 (6.6%)
Corticosteroids, potent (Group III)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	3 (2.8%)
Corticosteroids, moderately potent (Group II)	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Corticosteroids, potent, combinations with antibiotics	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Antihistamines for systemic use [1]	7 (13.2%)	2 (3.8%)	9 (8.5%)
Other antihistamines for systemic use	3 (5.7%)	0	3 (2.8%)
Piperazine derivatives	1 (1.9%)	2 (3.8%)	3 (2.8%)
Aminoalkyl ethers	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Phenothiazine derivatives	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Corticosteroids for systemic use	4 (7.5%)	5 (9.4%)	9 (8.5%)
Glucocorticoids	4 (7.5%)	5 (9.4%)	9 (8.5%)

ATC Level 2 ATC Level 4	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Drugs used in diabetes	3 (5.7%)	4 (7.5%)	7 (6.6%)
Combinations of oral blood glucose lowering drugs	2 (3.8%)	3 (5.7%)	5 (4.7%)
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Vitamins (nicotinamide)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)
Other plain vitamin preparations	2 (3.8%)	2 (3.8%)	4 (3.8%)
Antimycobacterials	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)
Drugs for treatment of lepra	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)
Other dermatological preparations	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Agents for dermatitis, excluding corticosteroids	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Psycholeptics	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)
Diphenylmethane derivatives	1 (1.9%)	0	1 (0.9%)

Notes: WHODrug-Global-B3 dictionary applied.
A participant for whom 2 or more medications with the same standardized medication name have been reported is counted only once for that term.
A participant for whom 2 or more medications with different standardized medication names within the same ATC level have been reported is counted only once for that ATC level.
The table is sorted by descending order of frequency of ATC level 2 and ATC level 4 in the total group.
[1] For 1 participant in the placebo group, a prohibited medication was incorrectly and inadvertently reclassified as a permitted medication after the primary analysis, and thus no longer appears in this table.
Abbreviations: ACE= angiotensin converting enzyme; ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.1.3.8.B

R668-BP-1902 試験では、待機的大手術は禁止された。52 週間の治験薬投与期間中に禁止された療法を受けた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.1.3.9.B]）。

3.1.9 曝露

被験者 1 人当たりの治験薬投与の平均回数（SD）は、デュピルマブ群で 22.5（7.36）回、プラセボ群で 19.3（8.16）回であった（表 11）。治験薬曝露期間の平均値（SD）は、全体で 296.7（111.40）日、デュピルマブ群で 320.0（104.90）日、プラセボ群で 273.5（113.80）日であった（表 12）。治験薬投与中止に関する詳細は、3.1.3.2 項に記載した。

表 11 - Study Drug Administration During the 52-Week Treatment Period (SAF)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Number of administrations of study drug			
n	53	53	106
Mean (SD)	19.3 (8.16)	22.5 (7.36)	20.9 (7.89)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Median	25.0	26.0	26.0
Q1 : Q3	12.0 : 26.0	25.0 : 26.0	16.0 : 26.0
Min : Max	1 : 26	3 : 26	1 : 26
Cumulative number of administrations of study drug, n (%)			
≥1	53 (100%)	53 (100%)	106 (100%)
≥2	52 (98.1%)	53 (100%)	105 (99.1%)
≥3	51 (96.2%)	53 (100%)	104 (98.1%)
≥4	51 (96.2%)	51 (96.2%)	102 (96.2%)
≥5	50 (94.3%)	51 (96.2%)	101 (95.3%)
≥6	49 (92.5%)	50 (94.3%)	99 (93.4%)
≥7	48 (90.6%)	49 (92.5%)	97 (91.5%)
≥8	46 (86.8%)	48 (90.6%)	94 (88.7%)
≥9	46 (86.8%)	45 (84.9%)	91 (85.8%)
≥10	44 (83.0%)	45 (84.9%)	89 (84.0%)
≥11	43 (81.1%)	45 (84.9%)	88 (83.0%)
≥12	41 (77.4%)	45 (84.9%)	86 (81.1%)
≥13	39 (73.6%)	44 (83.0%)	83 (78.3%)
≥14	38 (71.7%)	44 (83.0%)	82 (77.4%)
≥15	36 (67.9%)	44 (83.0%)	80 (75.5%)
≥16	36 (67.9%)	44 (83.0%)	80 (75.5%)
≥17	33 (62.3%)	44 (83.0%)	77 (72.6%)
≥18	33 (62.3%)	44 (83.0%)	77 (72.6%)
≥19	32 (60.4%)	44 (83.0%)	76 (71.7%)
≥20	32 (60.4%)	44 (83.0%)	76 (71.7%)
≥21	30 (56.6%)	43 (81.1%)	73 (68.9%)
≥22	30 (56.6%)	43 (81.1%)	73 (68.9%)
≥23	30 (56.6%)	42 (79.2%)	72 (67.9%)
≥24	29 (54.7%)	42 (79.2%)	71 (67.0%)
≥25	27 (50.9%)	42 (79.2%)	69 (65.1%)
≥26	24 (45.3%)	38 (71.7%)	62 (58.5%)
≥27	0	0	0

Note: The loading doses of study drug administered on Day 1 are counted as a single administration of study drug.
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; Q1=first quartile; Q2W=every 2 weeks; Q3=third quartile; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.1.4.1.B

表 12 - Treatment Exposure and Duration of Observation (SAF)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Duration of treatment exposure (days)			
n	53	53	106
Mean (SD)	273.5 (113.80)	320.0 (104.90)	296.7 (111.40)
Median	361.0	364.0	363.0
Q1 : Q3	173.0 : 364.0	363.0 : 365.0	224.0 : 364.0

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Min : Max	14 : 378	41 : 441	14 : 441
Duration of participant observation (days)			
n	53	53	106
Mean (SD)	361.2 (142.10)	412.7 (117.52)	386.9 (132.32)
Median	447.0	449.0	449.0
Q1 : Q3	288.0 : 449.0	448.0 : 451.0	405.0 : 450.0
Min : Max	1 : 512	28 : 665 [1]	1 : 665 [1]

Note: Duration of treatment exposure is defined as: (Date of last study drug injection - date of first study drug injection) + 14. Duration of participant observation is defined as: (Date of last visit - date of first study drug injection) + 1.
[1] End-of-study visit was significantly delayed for 1 participant due to the occurrence of a road traffic accident which occurred during the follow-up period.
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; Q1=first quartile; Q2W=every 2 weeks; Q3=third quartile; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTTs 14.1.4.1.B and 14.1.4.3.B

3.1.10 治験薬遵守状況

全体として、治験薬（デュピルマブ又はプラセボ）投与の遵守率の平均値及び中央値は、それぞれ98.8%及び100.0%であった（表 13）。

表 13 - Treatment Compliance (SAF)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Compliance (%)			
n	53	53	106
Mean (SD)	98.6 (3.78)	99.0 (3.86)	98.8 (3.80)
Median	100.0	100.0	100.0
Q1 : Q3	100.0 : 100.0	100.0 : 100.0	100.0 : 100.0
Min : Max	80 : 100	77 : 100	77 : 100
Compliance category, n (%)			
≥80%	53 (100%)	52 (98.1%)	105 (99.1%)
<80%	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)

Note: Treatment compliance is defined as: (Number of study drug injections during exposure period)/(Number of planned study drug injections during exposure period)*100%. The loading doses of study drug administered on Day 1 are considered to be a single study drug injection for the purposes of calculating compliance; that is, participants who took at least one of the two loading dose injections on Day 1 are considered to be compliant for that study drug injection.
Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; Q1=first quartile; Q2W=every 2 weeks; Q3=third quartile; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.1.4.2.B

3.2 全試験の有効性に関する結果の比較

本項では、R668-BP-1902 試験の有効性の結果を論じる。

本治験は主要評価項目を達成し、BP の治療においてプラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w 投与の総合的な優越性が示された。これは、本治験の BP の重要なアウトカム評価にわたり統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められたことによる。

事前に規定した階層的検定手順に含まれる主要な解析時の Week 36 における主要評価項目及び副次評価項目の結果並びに最終解析時の Week 52 における副次評価項目の結果の要約を表 14 及び表 15 にそれぞれ示した。仮説検定には両側有意水準 0.05 が使用された（多重性の調整は、事前に規定した特定の Week 36 の評価項目のみに対して実施した）。

本治験の結果は、持続的な臨床的寛解の達成並びに BP の疾患活動性及びかゆみの改善とともに、救済治療薬の使用のリスクを有意に減少させる、デュピルマブの有益な効果が Week 36 の主要な解析で明確に示され、この効果が Week 52 まで持続したことを示している。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（p = 0.1092）。なお、階層的検定手順の終了後に得られる各評価項目に対する p 値は、名目上の値とみなされた。

主要評価項目の解析では、プラセボと比較して、デュピルマブ 300 mg q2w を投与した被験者において、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（デュピルマブ群：18.2%、プラセボ群：4.0%、リスク差に関する p = 0.0250）。また、プラセボ群と比較して、デュピルマブ 300 mg q2w を投与した被験者では、Week 52 まで持続的な寛解を達成した被験者の割合が高かった。

- 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る事前に規定した感度分析では、Week 36 における主要評価項目と同様の結果が得られ、主要評価項目の結果の頑健性が確認された。
- さらに、主要評価項目を構成する各項目に関する事前に規定した解析では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で、Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成した、OCS の漸減完了から Week 36 まで疾患の再燃がなかった、及び Week 36 まで救済治療の必要がない被験者の割合が高かった。
- Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群で 18.2%及びプラセボ群で 4.0%（主要評価項目、p = 0.0250）、Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群で 14.2%及びプラセボ群で 4.0%であった（名目上の p = 0.0736）。
- プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36 及び Week 52 における持続的な寛解の評価項目を構成する各項目を達成した被験者の割合が高かった。

- ランダム化後 Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合（デュピルマブ群：34.6%、プラセボ群：26.6%、名目上の p = 0.5283）
- 遅くとも Week 16 までの 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被験者の割合（デュピルマブ群：48.6%、プラセボ群：15.9%、名目上の p = 0.0161）及び OCS の漸減を完了した時点から Week 52 まで疾患の再燃がない被験者の割合（デュピルマブ群：41.2%、プラセボ群：15.8%、名目上の p = 0.0606）
- Week 36 まで救済治療薬を必要としなかった被験者の割合（デュピルマブ群：40.1%、プラセボ群：11.8%、名目上の p = 0.0009）及び Week 52 まで救済治療薬を必要としなかった被験者の割合（デュピルマブ群：38.1%、プラセボ群：9.8%、名目上の p = 0.0006）

Week 36 までの救済治療薬の初回使用までの時間に関する重要な副次評価項目の解析では、プラセボと比較して、デュピルマブ 300 mg q2w 投与で救済治療薬使用のリスクの低減が示された。

- 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 36 週間の治験薬投与期間中の救済治療薬の使用に関するリスクが 52%低減した（HR：0.48、p = 0.0023）。Week 36 までの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、デュピルマブ群の被験者で大幅に遅延した（デュピルマブ群：168.9 日、プラセボ群：126.8 日）。OCS の再開を伴わない 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 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ずに 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%］）。
- 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）。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。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）。
- 52 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 2,026.06 mg 少なかった（最小二乗平均：デュピルマブ群 5,133.03 mg、プラセボ群 7,159.09 mg、名目上の p = 0.0463）。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 52 までの OCS の総累積投与量が 2,133.55 mg少ないと推定された（中央値:デュピルマブ群3,147.35 mg、プラセボ群5,307.42 mg、名目上の p<0.0001）。

他の重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目では、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、BP の疾患重症度（BPDAI スコア）及びかゆみ（最大のそう痒 NRS スコア）の軽減を含む、Week 36 における BP の疾患の様々な臨床的側面にわたり顕著な改善を示し、その効果は Week 52 まで持続した。

予想されたとおり、ランダム化時に全身性ステロイド薬を開始した両投与群の被験者において、BP の疾患活動性及びかゆみのスコアの低下を含む、迅速な病勢コントロールが認められた。重要なことに、OCS 漸減中及び漸減完了後に、デュピルマブ群の被験者では Week 52 まで治療効果が持続したこととは対照的に、プラセボ群では疾患活動性の悪化が認められた。また、プラセボ群ではデュピルマブ群よりも救済治療薬を使用した被験者の割合が高かった。

追加の重要な及びその他の副次評価項目

- プラセボと比較して、デュピルマブ 300 mg q2w 投与では、Week 36 及び Week 52 における BPDAI スコアのベースラインからの平均減少率が大きかった（Week 36 における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、Week 52 における変化率の最小二乗平均：デュピルマブ群−76.1%、プラセボ群−49.1%、名目上の p = 0.0014）。また、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では、Week 36 及び Week 52 までにほぼ完全に疾患が消失した被験者の割合（すなわち、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）が数値的に高かった（Week 36：デュピルマブ群 38.6%、プラセボ群 9.8%、名目上の p = 0.0006、Week 52：デュピルマブ群 34.4%、プラセボ群 9.9%、名目上の p = 0.0024）。
- 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 及び Week 52 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が大きかった（Week 36 における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、Week 52 における変化率の最小二乗平均：デュピルマブ群−53.0%、プラセボ群−23.4%、名目上の p = 0.0002）。また、ベースラインから Week 36 及び Week 52 までにそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 以上低下した被験者の割合は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で高かった（Week 36：デュピルマブ群 39.8%、プラセボ群 10.5%、p = 0.0006、Week 52：デュピルマブ群 36.4%、プラセボ群 8.3%、名目上の p = 0.0006）。

特筆すべきその他の副次評価項目

- 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 及び Week 52 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（Week 36 における変化量の最小二乗平均：デュピルマブ群−24.07%、プラセボ群−17.51%、名目上の p = 0.0345、Week 52 における変化量の最小二乗平均：デュピルマブ群−23.89%、プラセボ群−16.59%、名目上の p = 0.0206）。
- 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 及び Week 52 までに OCS 非使用下で完全寛解を維持した日数が数値的に長かった（Week 36 における最小二乗平均：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、Week 52 における最小二乗平均：デュピルマブ群 67.2 日、プラセボ群 24.7 日、名目上の p = 0.0198）。
- ABQOL の解析では、プラセボ群と比較してデュピルマブ群の被験者で、Week 36 での QoL がベースラインから数値的に改善したことが示された（Week 36 における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、名目上の p = 0.0476）。ABQOL の改善は Week 52 においても持続していた（Week 52 における変化量の最小二乗平均：デュピルマブ群−7.29、プラセボ群−3.27、名目上の p = 0.0311）。

Week 52 から Week 64 までの 12 週間の後観察期間中、Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者は、Week 64 まで寛解が持続した（デュピルマブ群：14.3%、プラセボ群：4.1%）。後観察期間に移行した被験者では、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で Week 52 から Week 64 の間に BP が再燃した被験者の割合（デュピルマブ群：10.9%、プラセボ群：20.0%）及び少なくとも 1 種類の救済治療薬を使用した被験者の割合（デュピルマブ群：32.6%、プラセボ群：74.3%）が低かった。デュピルマブ投与終了後、基本治療としての救済治療薬使用の有無にかかわらず、デュピルマブ群では Week 52 から Week 64 の間に疾患活動性のコントロールが喪失する傾向が認められ、BP に関連したかゆみが僅かに悪化した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.1.5]）。

全体として、デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、持続的な寛解の達成、疾患活動性の低下、かゆみの改善、及び救済治療薬使用のリスクの低減を含む、BP の様々な側面にわたり意味のある治療効果を示した。また、デュピルマブ投与により、OCS の総累積投与量の数値的な減少が認められた。

表 14 - Summary of Primary and Secondary 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 rescue 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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.1.1.r, 14.2.2.1.r, 14.2.2.2.r, 14.2.2.3.1.r, 14.2.2.4.r, 14.2.2.5.r, 14.2.2.6.r, 14.2.2.8.3.1.r, 14.2.2.9.r, 14.2.2.10, and 14.2.4.1.1.r

表 15 - Summary of Secondary Endpoint Results at Week 52 (FAS)

Secondary Endpoint at Week 52	**Dupilumab (N=53)**	**Placebo (N=53)**	**Treatment Difference (95% CI) Nominal P-value**
Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 52 [1]	14.2% [2]	4.0% [2]	10.2% (-1.35%, 23.11%) [3] p = 0.0736 [4]
Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 52, LS Mean % Change (SE) [5]	-76.1 (6.85) [6]	-49.1 (7.02) [6]	-27.0 (-43.54, -10.37) [6] p = 0.0014 [6]
Proportion of Participants with Improvement (Reduction) of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 52	36.4% [7]	8.3% [7]	28.1% (12.44%, 43.55%) [3] p = 0.0006 [4]
Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 52, LS Mean % Change (SE) [5]	-53.0 (6.44) [6]	-23.4 (6.41) [6]	-29.5 (-45.23, -13.80) [6] p = 0.0002 [6]
Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 52, LS Mean (SE) [8]	5133.03 (788.414) [6]	7159.09 (820.144) [6]	-2026.06 (-4018.490, -33.624) [6] p = 0.0463 [6]
Duration of Complete Remission (Days) While Not Requiring OCS up to Week 52, LS Mean (SE) [9]	67.2 (14.13) [10]	24.7 (15.11) [10]	42.5 (6.77, 78.24) [9] p = 0.0198 [10]
Proportion of Participants who Achieved a Reduction in BPDAI Activity Score of at Least 90% from Baseline to Week 52	34.4% [7]	9.9% [7]	24.5% (8.89%, 39.75%) [3] p = 0.0024 [4]
Proportion of Participants who Achieved a Reduction in BPDAI Activity Score of at Least 75% from Baseline to Week 52	36.6% [7]	10.6% [7]	26.0% (10.05%, 41.40%) [3] p =0.0016 [4]
Proportion of Participants who Achieved a Reduction in BPDAI Activity Score of at Least 50% from Baseline to Week 52	37.2% [7]	11.2% [7]	25.9% (9.86%, 41.36%) [3] p = 0.0019 [4]
Change from Baseline to Week 52 in Percent BSA of BP Involvement, LS Mean Change (SE) [5]	-23.89 (2.445) [6]	-16.59 (2.588) [6]	-7.30 (-13.470, -1.122) [6] p = 0.0206 [6]

Secondary Endpoint at Week 52	Dupilumab (N=53)	Placebo (N=53)	Treatment Difference (95% CI) Nominal P-value
Change in BP180 Autoantibody IgG Titers from Baseline to Week 52, LS Mean Change (SE) [5]	-137.60 (53.315) [6]	-133.02 (57.248) [6]	-4.58 (-139.885, 130.728) [6] p = 0.9471 [6]
Change in BP230 Autoantibody IgG Titers from Baseline to Week 52, LS Mean Change (SE) [5]	-18.83 (27.802) [6]	-33.33 (29.392) [6]	14.49 (-56.142, 85.130) [6] p = 0.6876 [6]
Change in ABQOL from Baseline to Week 52, LS Mean Change (SE) [11]	-7.29 (1.465) [6]	-3.27 (1.508) [6]	-4.02 (-7.680, -0.365) [6] p = 0.0311 [6]
Proportion of participants who do not achieve control of disease activity (up to week 52), n (%) [12]	1 (1.9)	4 (7.5)	-5.7 (-16.31, 3.34) [3] p = 0.2414 [4]
Proportion of participants who relapse after achieving control of disease activity (up to week 52), n (%) [13]	40 (76.9)	45 (91.8)	-14.9 (-29.39, -0.65) [3] p = 0.0461 [4]
Proportion of participants who do not achieve complete remission (up to week 52), n (%) [14]	18 (34.0)	27 (50.9)	-17.0 (-34.74, 1.93) [3] p = 0.0843 [4]

Note: All P-values for week 52 endpoints are nominal.

[1] Participants were considered responders (ie, achieved sustained remission at week 52) 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 52; (3) absence of need for rescue therapy during the 52-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 (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of sustained remission at week 52 caused by discontinuation from the study before week 52 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessment of sustained remission at week 52 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 52. 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] Estimated proportion (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing values caused by discontinuation from the study before week 52 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).

[8] 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 52 completers in each treatment group.

[9] 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 52 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.

[10] 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.

[11] 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 52. 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.

[12] Participants who achieved initial control of disease activity after rescue treatment use were considered to not have achieved control of disease activity before week 52. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved control of disease activity before week 52.

[13] Endpoint was assessed in participants in the FAS who achieved control of disease activity (dupilumab 300 mg Q2W group: N=52; placebo group: N=49) . Participants who used rescue treatment were considered to have relapsed after achieving control of disease activity. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to have relapsed after achieving control of disease activity.

[14] Participants who achieved initial complete remission after rescue treatment use were considered to not have achieved complete remission before week 52. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved complete remission before week 52.

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 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTTs 14.2.2.11.1.B, 14.2.2.17.B, 14.2.2.16.B, 14.2.2.15.B, 14.2.2.12.B, 14.2.2.13.B, 14.2.2.18.3.B, 14.2.2.18.2.B, 14.2.2.18.1.B, 14.2.2.20.B, 14.2.4.1.4.B, 14.2.4.2.4.B, 14.2.2.19.B, 14.2.2.14.1.B, 14.2.2.14.2.B, and 14.2.2.14.3.B

3.2.1 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

3.2.1.1 主要な解析

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 16）。

持続的な寛解は、以下の 3 つの項目を全て満たすことと定義された。

1. 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。）
2. 被験者が OCS の漸減を完了した時点（ランダム化後 Week 16 まで）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。）
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（1.2 項に記載）

表 16 - Primary Analysis of the Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 (FAS)

Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Sustained Remission at Week 36	Estimated Proportion (%)*	Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	50	9	18.2	14.2 (1.97, 27.74)	0.0250**
Placebo (N=53)	50	2	4.0		

***Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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.**

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.

**= multiplicity-controlled p-value.

[1] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.

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

Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Sustained Remission at Week 36	Estimated Proportion (%)*	Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]

[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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.1.1.r

3.2.1.2 主要評価項目の感度分析

感度分析では、以下の項に記載したように、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。感度分析の結果、主要な解析と同様の結果が得られ、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仮定を問わず、デュピルマブ 300 mg q2w 投与はプラセボと比較して大きな臨床効果をもたらすことが示された。これらの感度分析についてはSAPに詳述されている（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Section 7.2.1.1]）。

3.2.1.2.1 Tipping point 解析

Tipping point 解析を用いて、治験中止又はその他の理由による欠測データがデュピルマブ群とプラセボ群の Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合の比較に及ぼす影響を検討した。

各投与群内で欠測データのある被験者について responder の数を変化させた tipping point 解析では、デュピルマブ群で欠測データのある 3 名中 0 名が responder であると仮定すると、0.05 以上の p 値を得るためには、プラセボ群で欠測データのある 3 名中少なくとも 1 名が responsder である必要があることが示された（表 17）。

表 17 - Tipping Point Sensitivity Analysis of Difference (p-value) in Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 Between Dupilumab 300 mg q2w and Placebo (FAS)

	Number of Responders in Dupilumab Among Participants with Missing Data at Week 36 n1/NM (%)			
Number of Responders in Placebo Among Participants with Missing Data at Week 36 n1/NM (%)	3/3 (100.0%)	2/3 (66.7%)	1/3 (33.3%)	0/3 (0.0%)
0/3 (0.0%)	18.9 (0.0046)	17.0 (0.0084)	15.1 (0.0148)	13.2 (0.0268)
1/3 (33.3%)	17.0 (0.0148)	15.1 (0.0250)	13.2 (0.0409)	11.3 (0.0736)
2/3 (66.7%)	15.1 (0.0328)	13.2 (0.0619)	11.3 (0.0982)	9.4 (0.1514)
3/3 (100.0%)	13.2 (0.0694)	11.3 (0.1204)	9.4 (0.2089)	7.5 (0.2853)

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered non-responders after rescue treatment use and the number of responders varied for participants with missing data at week 36.
NM is the number of participants with missing assessment at week 36 for each treatment group; n1 is the assumed number of responders among the participants with missing assessment at week 36 for each treatment group; Percentage = n1/ NM*100.
P-values are based on Barnard's exact test.
Abbreviations: FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.1.2.r

3.2.1.1.2.2 その他の感度分析

事前に規定した感度分析は以下のとおり実施した。

1. 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。
2. 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。

これらの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 18）。

表 18 - 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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.1.1.r, 14.2.1.3.r, and 14.2.1.4.r

3.2.1.3 主要評価項目を構成する各項目の解析

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、以下の 3 つの項目で構成される複合評価項目であった。

- ランダム化後 Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合（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被験者の割合（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被験者の割合（1.2 項に記載）

主要評価項目を構成する各項目に関する事前に規定した解析は、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実施した。

主要評価項目の 3 つの項目の解析結果は以下のとおりであった（表 19）。

- ランダム化後 Week 16（治験実施計画書で規定した OCS 漸減期間の終了時）までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で数値的に高かった（デュピルマブ群：34.6%、プラセボ群：26.6%、名目上の p = 0.5283）。
- Week 16 までに OCS の漸減を完了した被験者のうち、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被験者の割合は、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で高かった（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中に救済治療薬の必要がない被験者の割合は、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群で高かった（デュピルマブ群：40.1%、プラセボ群：11.8%、名目上の p = 0.0009）。

主要評価項目を構成する各項目に関する解析により、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。さらに、デュピルマブ群ではより多くの被験者が Week 16 までに完全寛解（疾患の消失）かつ OCS 非使用を達成する傾向が見られた。

表 19 - 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) Placebo (N=53)	18.2 [2] 4.0 [2]	14.2 (1.97, 27.74)	0.0250**
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) Placebo (N=20)	48.6 [6] 15.9 [6]	32.7 (5.34, 54.54)	0.0161^^
Participants with Absence of Rescue Treatment During the 36-week Treatment Period	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) Placebo (N=53)	40.1 [6] 11.8 [6]	28.2 (11.66, 43.90)	0.0009^^
Participants Achieving Complete Remission and Off OCS No Later than Week 16 After Randomization	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) Placebo (N=53)	34.6 [7] 26.6 [7]	8.0 (-9.75, 25.35)	0.5283^^

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: (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; (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 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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.1.1.r, 14.2.1.5.r, 14.2.1.6.r, and 14.2.1.7.r

3.2.1.3.1 主要評価項目を構成する各項目に関する海外規制当局により要請された補足的な解析

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、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（表 20）。

表 20 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of the Primary Endpoint Components (FAS)

Component of the Primary Endpoint	**Treatment**	**n (%)**	**Treatment Difference (%) (95% CI) [1]**	**P-value [2]**
Participants with Absence of Disease Relapse from Completion of OCS Taper to Week 36 [3,4]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=31) Placebo (N=20)	14 (45.2) 3 (15.0)	30.2 (3.66, 51.39)	0.0297^^
Participants with Absence of Rescue Treatment During the 36-week Treatment Period [3]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) Placebo (N=53)	20 (37.7) 6 (11.3)	26.4 (10.37, 41.78)	0.0016^^
Participants Achieving Complete Remission and Off OCS No Later than Week 16 After Randomization [5]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) Placebo (N=53)	18 (34.0) 14 (26.4)	7.5 (-10.04, 24.76)	0.5284^^

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered non-responders after rescue treatment and due to data missing regardless of reason.
^^= Statistical testing performed outside hierarchy; therefore the p-value is considered nominal.
[1] CI for the difference between dupilumab and placebo is based on the Miettinen and Nurminen method.
[2] P-value is based on Barnard's exact test.
[3] Participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessments before week 36 due to any reason were considered non-responders.
[4] Full Analysis Set - Participants Who Completed the OCS Taper by Week 16.
[5] Participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of complete remission before week 16 due to any reason were considered non-responders.
Abbreviations: CI=confidence interval; FAS=full analysis set; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.1.5.1.r, 14.2.1.6.1.r, and 14.2.1.7.1.r

3.2.2 副次有効性評価項目

以下の項に示した副次有効性評価項目は、疾患の様々な側面を反映するアウトカム評価に従って分類した。本項において、「主要な解析」は各評価項目に関する主な解析方法を指す。

3.2.2.1 Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合

Week 36 で認められたデュピルマブの治療効果は、Week 52 まで維持されていた。Week 52 で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、デュピルマブ群で数値的に高かった（デュピルマブ群：14.2%、プラセボ群：4.0%、名目上の p = 0.0736）（表 21）。Week 36 で持続的な寛解が認められたデュピルマブ群の 9 名中 7 名、プラセボ群の 2 名中 2 名は、Week 52 でも持続的な寛解を達成した。Week 36 から Week 52 まで持続的な寛解を維持できなかったデュピルマブ群の 2 名のうち、1 名は Week 36 から Week 52 の間に BP の再燃が認められた。もう 1 名は、疾患の悪化は報告されていないが、Week 52 の来院時に市販のデュピルマブによる治療を受けた。治験実施計画書の定義に従って、当該被験者は救済治療を受けたとみなされ、Week 52 では持続的な寛解を達成していないと判断された。

表 21 - Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 52 (FAS)

Treatment	**Number of Participants with Observed Data [1]**	**Number of Participants with Observed Sustained Remission at Week 52**	**Estimated Proportion (%)**	**Difference (%) (95% CI) [2]**	**Nominal P-value [3]**
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	50	7	14.2	10.2 (-1.35, 23.11)	0.0736
Placebo (N=53)	50	2	4.0		

*Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of sustained remission at week 52 caused by discontinuation from the study before week 52 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessment of sustained remission at week 52 due to other reasons were imputed using multiple imputation.
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 52; (3) absence of need for rescue therapy during the 52-week 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] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.
[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 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.11.1.B

3.2.2.1.1 Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合を構成する各項目の解析

持続的な寛解を達成した被験者の割合は、3.2.1.3 項で定義した 3 つの項目で構成される複合評価項目である。

Week 36 及び Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合の評価項目を構成する 3 つの項目の結果を表 22 に示した。Week 16 までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合に関しては、Week 52（最終解析時）の結果は Week 36（主要な解析時）の結果と一致していた。その他の 2 つの項目においては、Week 52（最終解析時）の結果は Week 36（主要な解析時）の結果と同程度であった。

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被験者の割合は、デュピルマブ群で 48.6%及びプラセボ群で 15.9%（名目上の p = 0.0161）、OCS の漸減を完了した時点から Week 52 まで疾患の再燃がない被験者の割合は、デュピルマブ群で 41.2%及びプラセボ群で 15.8%（名目上の p = 0.0606）であった。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36（デュピルマブ群：40.1%、プラセボ群：11.8%、名目上の p = 0.0009）及び Week 52（デュピルマブ群：38.1%、プラセボ群：9.8%、名目上の p = 0.0006）まで救済治療薬を必要としなかった被験者の割合が高かった。

表 22 - Summary of Analyses of Each Component of the Endpoint of the Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36/Week 52 (FAS)

Endpoint Component(s)	Treatment	Primary Analysis (Week 36 Endpoint)			Final Analysis (Week 52 Endpoint)		
		Proportion of Responders (%)	Treatment Difference (%) (95% CI) [3]	P-value [4]	Proportion of Responders (%)	Treatment Difference (%) (95% CI) [3]	Nominal P-value [4]
Secondary Endpoint Analysis							
Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36/52 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	18.2 [2]	14.2 (1.97, 27.74)	0.0250**	14.2 [2]	10.2 (-1.35, 23.11)	0.0736
	Placebo (N=53)	4.0 [2]			4.0 [2]		
Analyses of Each Component of the Endpoint							
Proportion of Participants Achieving Complete Remission and Off OCS No Later than Week 16 After Randomization	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	34.6 [5]	8.0 (-9.75, 25.35)	0.5283^^	34.6 [5]	8.0 (-9.75, 25.35)	0.5283
	Placebo (N=53)	26.6 [5]			26.6 [5]		
Proportion of Participants with Absence of Disease Relapse from Completion of OCS Taper to Week 36/52 [6]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=31)	48.6 [7]	32.7 (5.34, 54.54)	0.0161^^	41.2 [7]	25.4 (-1.57, 47.66)	0.0606
	Placebo (N=20)	15.9 [7]			15.8 [7]		
Proportion of Participants with Absence of Rescue Treatment During the 36/52-week Treatment Period	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	40.1 [7]	28.2 (11.66, 43.90)	0.0009^^	38.1 [7]	28.3 (12.33, 43.73)	0.0006
	Placebo (N=53)	11.8 [7]			9.8 [7]		

**= multiplicity-controlled p-value.

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

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Analysis of each component of the endpoint was performed using the same strategy and data handling method as the analysis of sustained remission at week 36/52.

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.

[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 36/52; (3) absence of need for rescue therapy during the 36/52-week 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 36/52 caused by discontinuation from the study before week 36/52 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessment of sustained remission at week 36/52 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] 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).

[6] Full Analysis Set - Participants who completed the OCS taper by week 16.

[7] 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 36/52 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessments before week 36/52 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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Table 20; Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTTs 14.2.2.11.1.B, 14.2.1.5.B, 14.2.2.11.4.B, and 14.2.2.11.3.B

3.2.2.2 ベースラインから Week 36（重要な副次有効性評価項目）及び Week 52 までの OCS の総累積投与量

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。

3.2.2.2.1 ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量に関する主要な解析

ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に低かった（デュピルマブ群：4,184.93 mg、プラセボ群：5,121.15 mg、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：−936.21 mg［p = 0.1092］）（表 23）。

表 23 - Primary Analysis of Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 36 (FAS)

Treatment	LS Mean (SE) [1]	LS Mean 95% CI [1]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [1]	P-value [1]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	4184.93 (454.733)	(3282.643, 5087.221)	-936.21 (-2085.387, 212.961)	0.1092**
Placebo (N=53)	5121.15 (473.034)	(4182.544, 6059.747)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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.
**= multiplicity-controlled p-value.
[1] 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.
Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.1.r

3.2.2.2.2 ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量（mg）に関する感度分析

事前に規定した感度分析の結果は、ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量に関する主要な解析の結果と一致していた。OCS を除く全身性の救済治療薬の使用開始以後の日に係る投与量の補完に用いた方法又は治験中止の取扱い方法を問わず、ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量の平均値は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に低かった（表 24）。

表 24 - Summary of Sensitivity Analyses for the Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 36 (FAS)

Analysis Approach	Treatment	LS Mean (SE) (95% CI) [1]	LS Mean 95% CI [1]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [1]	P-value [1]
Primary Analysis					
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	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	4184.93 (454.733)	(3282.643, 5087.221)	-936.21 (-2085.387, 212.961)	0.1092**
	Placebo (N=53)	5121.15 (473.034)	(4182.544, 6059.747)		
Sensitivity Analysis					
If a participant had non-OCS systemic rescue treatment, days after non-OCS systemic rescue treatment use were excluded from the calculation of the total cumulative dose of OCS. Missing data after study discontinuation were imputed with the average daily OCS dose among week 36 completers in each treatment group	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	3859.09 (312.004)	(3240.004, 4478.172)	-659.45 (-1447.925, 129.032)	0.1002^^
	Placebo (N=53)	4518.53 (324.561)	(3874.536, 5162.534)		

Analysis Approach	Treatment	LS Mean (SE) (95% CI) [1]	LS Mean 95% CI [1]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [1]	P-value [1]
Observed OCS dose data after non-OCS systemic rescue treatment use were included in the calculation of the total cumulative dose of OCS. Missing data after study discontinuation were imputed with the average daily OCS dose among week 36 completers in each treatment group	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	3385.91 (173.800)	(3041.053, 3730.765)	-795.63 (-1234.844, -356.412)	0.0005^^
	Placebo (N=53)	4181.54 (180.794)	(3822.802, 4540.272)		
Days after non-OCS systemic rescue treatment use and after discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were imputed by the WOCF method (ie, the highest daily OCS dose prior to any non-OCS systemic rescue treatment use). Missing data after discontinuation from the study due to other reasons were imputed with the average daily OCS dose among week 36 completers in each treatment group	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	4478.98 (500.410)	(3486.059, 5471.901)	-1242.76 (-2507.368, 21.843)	0.0540^^
	Placebo (N=53)	5721.74 (520.549)	(4688.861, 6754.624)		

**= multiplicity-controlled p-value.

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

[1] 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

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

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.2.1.r, 14.2.2.1.1.r, 14.2.2.1.2.r, and 14.2.2.1.3.r

3.2.2.2.3 ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量（mg）に関する補足的な解析

ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量のノンパラメトリック手法に基づく事前に規定した補足的な解析ではプラセボ群よりもデュピルマブ群で OCS 使用量が 1,244 mg 少なかったことが示され、デュピルマブのステロイド節約効果が支持された。

ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量の中央値は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的に低かった（デュピルマブ群：2,808.85 mg、プラセボ群：4,112.36 mg、プラセボ群に対する中央値の差：−1,244.06 mg、名目上の p = 0.0003）（表 25）。

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。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]）。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。

表 25 - Supplemental Analysis of Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 36 (FAS)

Treatment	Median	Median Difference Shift vs. Placebo (95% CI) [1]	P-value [2]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	2808.85	-1244.06 (-1850.535, -646.435)	0.0003^^
Placebo (N=53)	4112.36		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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.
^^= Statistical testing performed outside hierarchy; therefore the p-value is considered nominal.
[1] Difference is Dupilumab group minus Placebo group. Difference and corresponding CI are based on the Hodges-Lehmann estimator.
[2] P-value is based on the Wilcoxon rank-sum test.
Abbreviations: CI=confidence interval; FAS=full analysis set; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; WOCF=worst observation carried forward.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.1.4.r

3.2.2.2.4 Week 36 までの OCS の再開を伴わない使用中止までの時間に関する事後解析

Week 36 までの OCS の再開及び救済治療薬の使用を伴わない、OCS の使用を中止するまでの時間を評価する事後解析を実施した（表 26）。OCS の再開を伴わない使用中止日は、OCS の最後の使用が記録された日の翌日と定義した。

Week 36 までの OCS の再開を伴わない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。

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）。

表 26 - Analysis of Time to Discontinuation of OCS (Days) Without Re-initiation up to Week 36 (FAS)

Treatment	Number of Participants with Events (Censored)*	Restricted Mean Event Time (SE) [1]	Median Event Time (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	P-value [2]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	21 (32)	191.4 (10.52)	NE (114.00, NE)	5.00 (1.999, 12.528)	0.0006^^
Placebo (N=53)	6 (47)	234.1 (7.49)	NE (NE, NE)		

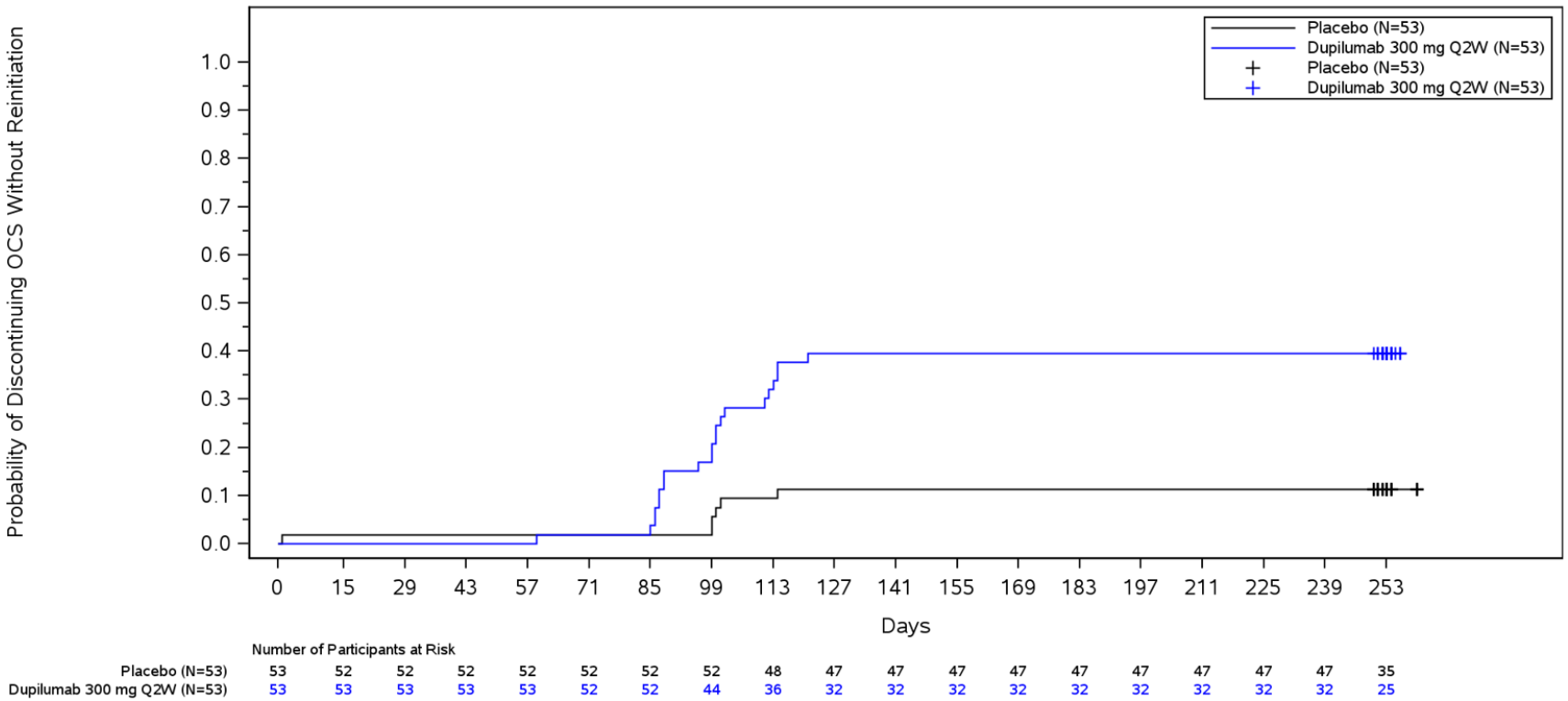
***Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants who used rescue treatment were considered to be on OCS through week 36 and were censored at week 36. Participants who discontinued from the study before week 36 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered to be 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.
^^= Statistical testing performed outside hierarchy; therefore the p-value is considered nominal.
[1] Restricted mean event time and corresponding SE and median event time and corresponding CI are based on the Kaplan-Meier method. The restricted mean event time was calculated up to study day 253 (ie, week 36).
[2] 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.
Abbreviations: AE=adverse event; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; HR=hazard ratio; NE=not estimable; OCS=oral corticosteroids; PTT=post-text table; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.1.10.r

Week 36 までの OCS の再開を伴わない使用中止の確率は、Week 16（OCS 漸減期間の終了時）でプラセボ群と比較してデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群 : 0.340、プラセボ群 : 0.094）、Week 24、Week 32 及び Week 36 でもデュピルマブ群で高かった（各 Week でいずれも、デュピルマブ群 : 0.396、プラセボ群：0.113）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.2.1.11.r]）。

Week 36 までの OCS の再開を伴わない使用中止の確率を図 3 に示した。Kaplan-Meier 曲線を解釈する際には、治験実施計画書に従って、両投与群の全ての被験者がランダム化時に OCS を投与開始し、Week 6 までに漸減開始し、Week 16 までに使用中止することを目標としたことに留意する必要がある。OCS 漸減期間中に、被験者が病勢のコントロールを喪失した場合（すなわち、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かった場合）、病勢のコントロールが可能となる用量まで OCS を増量することが許容された。被験者が OCS 漸減法を 2 回完了できなかった場合、救済治療の開始を考慮することとした。また、被験者に BP の再燃が認められた場合、救済治療として OCS を再開することとした。

図 3 に示すように、治験実施計画書に従って OCS が漸減されたため、2 つの曲線はおおよそ Day 85（Week 12）までに分離し始めた。おおよそ Day 113（Week 16［OCS 漸減期間の終了時］）以降、デュピルマブ 300 mg q2w 投与を支持する 2 つの曲線の分離は Week 36 まで維持された。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は Week 36 まで OCS の使用中止後に OCS 非使用が持続する可能性が高いことを示している。

図 3 - 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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.2.1.1.r

3.2.2.2.5 ベースラインから Week 52 までの OCS の総累積投与量

ベースラインから Week 52 までの OCS の総累積投与量の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で低かった（デュピルマブ群：5,133.03 mg、プラセボ群：7,159.09 mg）。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は−2,026.06 mg であった（名目上の p = 0.0463）（表 27）。

表 27 - Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 52 (FAS)

Treatment	**LS Mean (SE) [1]**	**LS Mean 95% CI [1]**	**LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [1]**	**Nominal P-value [1]**
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	5133.03 (788.414)	(3568.646, 6697.415)	-2026.06 (-4018.490, -33.624)	0.0463
Placebo (N=53)	7159.09 (820.144)	(5531.744, 8786.430)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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 52 completers in each treatment group.
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.
[1] 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.
Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.12.B

3.2.2.3 救済治療薬の初回使用までの時間（Week 36 まで）（重要な副次有効性評価項目）

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。

デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、Week 36 までの救済治療薬の初回使用までの時間が大幅に遅延し、救済治療薬使用のリスクが顕著に低減したことが示された。治験期間中、被験者は疾患の悪化に備えてステロイド薬及び非ステロイド薬による救済治療薬の使用を許容された（1.2 項）。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）、プラセボ群と比較してデュピルマブ群の被験者では救済治療薬使用のリスクが統計学的に有意に 52%低減した（HR：0.48、p = 0.0023）（表 28）。

表 28 - Primary Analysis of Time to First Use of Rescue Medication (Days) up to Week 36 (FAS)

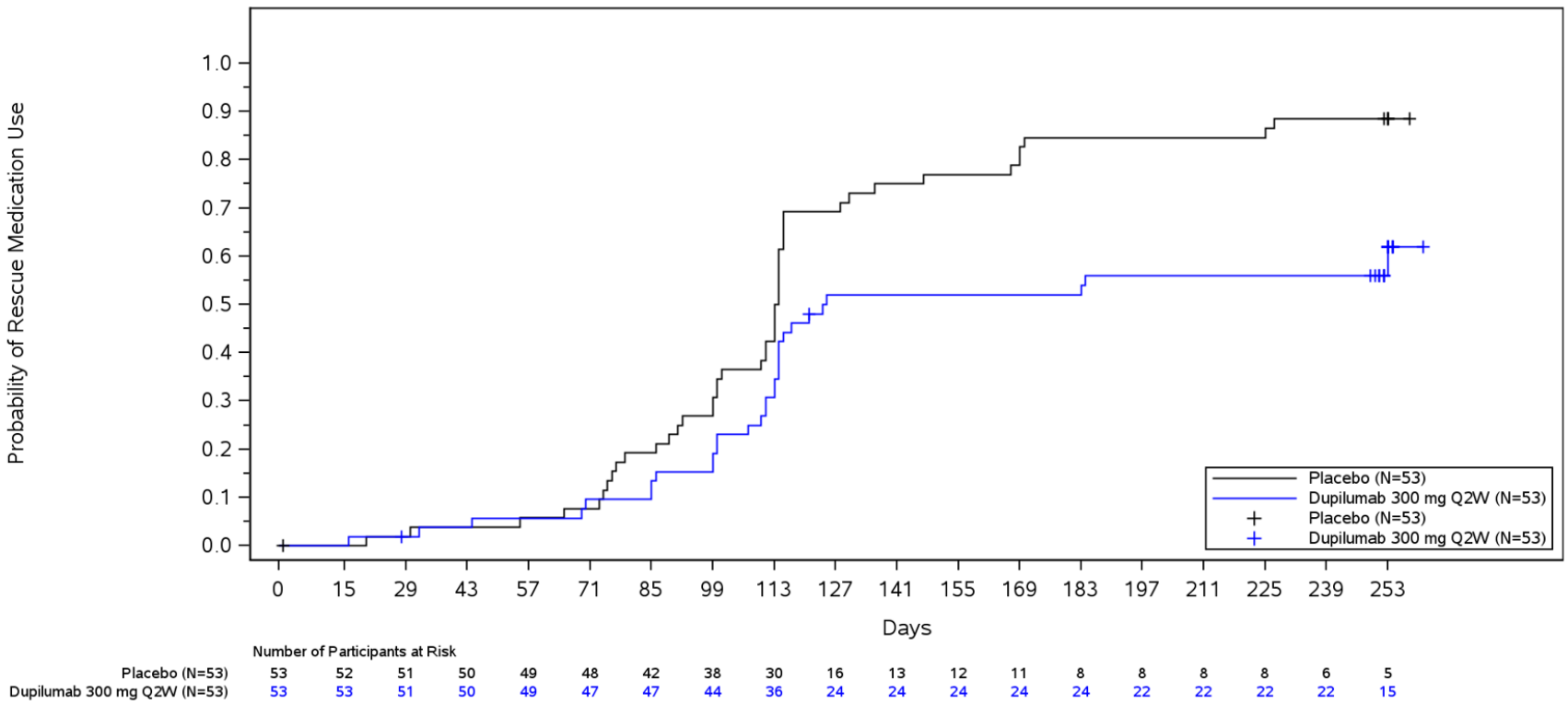
Treatment	Number of Participants with Events (Censored)*	Restricted Mean Event Time (SE) [1]	Median Event Time (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	P-value [2]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	31 (22)	168.9 (10.96)	124.0 (114.00, NE)	0.48 (0.300, 0.770)	0.0023**
Placebo (N=53)	46 (7)	126.8 (8.17)	113.5 (110.00, 115.00)		

***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**.
**=multiplicity-controlled p-value
[1] Restricted mean event time and corresponding SE and median event time and corresponding CI are based on the Kaplan-Meier method. The restricted mean event time was calculated up to study day 253 (ie, week 36).
[2] 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.
Abbreviations: AE=adverse event; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; NE=not estimable; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.5.r

Week 36 までの救済治療薬の初回使用までの時間（日）を図 4 に示した。3.2.2.2.4 項に記載したように、Kaplan-Meier 曲線を解釈する際には、治験実施計画書に従って、両投与群の全ての被験者がランダム化時に OCS を投与開始し、Week 6 までに漸減開始し、Week 16 までに使用中止することを目標としたことに留意する必要がある。

図 4 に示すように、OCS が漸減されるにつれて、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、デュピルマブ 300 mg q2w 投与を支持する 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は救済治療薬を必要とする可能性が低いことを示している。

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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.2.4.r

BP に対する救済治療薬

プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 36 までに救済治療薬を使用した被験者の割合が低かった（デュピルマブ群：54.7%［29/53 名］、プラセボ群：79.2%［42/53 名］）。使用された特定の救済治療薬を表 29 に記載した。

表 29 - Rescue Medications During the 36-Week Treatment Period (FAS)

ATC Level 2 ATC Level 4 Standardized Medication Name	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Participants with at least one rescue medication during the first 36 weeks of the treatment period	42 (79.2%)	29 (54.7%)	71 (67.0%)
Corticosteroids for systemic use	39 (73.6%)	26 (49.1%)	65 (61.3%)
Glucocorticoids	39 (73.6%)	26 (49.1%)	65 (61.3%)
Prednisolone	19 (35.8%)	15 (28.3%)	34 (32.1%)
Prednisone	22 (41.5%)	10 (18.9%)	32 (30.2%)
Hydrocortisone	0	1 (1.9%)	1 (0.9%)
Corticosteroids, dermatological preparations	20 (37.7%)	14 (26.4%)	34 (32.1%)
Corticosteroids, very potent (group IV)	20 (37.7%)	14 (26.4%)	34 (32.1%)
Clobetasol propionate	14 (26.4%)	11 (20.8%)	25 (23.6%)
Clobetasol	6 (11.3%)	3 (5.7%)	9 (8.5%)
Immunosuppressants	5 (9.4%)	4 (7.5%)	9 (8.5%)
Other immunosuppressants	4 (7.5%)	1 (1.9%)	5 (4.7%)
Methotrexate	3 (5.7%)	0	3 (2.8%)
Azathioprine	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)
Selective immunosuppressants	1 (1.9%)	4 (7.5%)	5 (4.7%)
Mycophenolate mofetil	1 (1.9%)	4 (7.5%)	5 (4.7%)
Antineoplastic agents	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
CD20 (clusters of differentiation 20) inhibitors	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Rituximab	0	2 (3.8%)	2 (1.9%)
Antipruritics, incl. antihistamines, anesthetics, etc.	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Other antipruritics	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Omalizumab	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Other dermatological preparations	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Agents for dermatitis, excluding corticosteroids	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Dupilumab [1]	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)

WHODrug-Global-B3 dictionary applied.
A participant for whom 2 or more medications with the same standardized medication name have been reported is counted only once for that term.
A participant for whom 2 or more medications with different standardized medication names within the same ATC level have been reported is counted only once for that ATC level.
[1] These cases were use of commercial dupilumab as rescue treatment after early discontinuation of study drug due to lack efficacy.
Abbreviations: ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.3.7.a.r

3.2.2.4 OCS 非使用下での完全寛解の期間（Week 36 及び Week 52 まで）

Week 36 までの OCS 非使用下での完全寛解の期間は、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。

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した。

主要な解析（Week 36）時において、Week 36 までの OCS 非使用下での完全寛解の期間の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に長かった（デュピルマブ群：38.7 日、プラセボ群 : 12.9 日）（表 30）。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は 25.7 日であった（名目上の p = 0.0112）。

Week 52 までの OCS 非使用下での完全寛解の期間の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に長かった（デュピルマブ群：67.2 日、プラセボ群：24.7 日）。デュピルマブ群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差は 42.5 日であった（名目上の p = 0.0198）（表 31）。

表 30 - Primary Analysis of Duration of Complete Remission (Days) While Not Requiring OCS up to Week 36 (FAS)

Treatment	LS Mean (SE) [1]	LS Mean 95% CI [1]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [1]	P-value [1]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	38.7 (7.88)	(23.20, 54.11)	25.7 (5.85, 45.63)	0.0112^^
Placebo (N=53)	12.9 (8.08)	(-2.91, 28.75)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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.

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

[1] 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.

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; SE=standard error; Q2W=every 2 weeks.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.6.r

表 31 - Primary Analysis of Duration of Complete Remission (Days) While Not Requiring OCS up to Week 52 (FAS)

Treatment	LS Mean (SE) [1]	LS Mean 95% CI [1]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [1]	Nominal P-value [1]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	67.2 (14.13)	(39.49, 94.88)	42.5 (6.77, 78.24)	0.0198
Placebo (N=53)	24.7 (15.11)	(-4.93, 54.30)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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 52 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.
[1] 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.
Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; Q2W= every 2 weeks; SE=standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.13.B

3.2.2.5 BPDAI スコア（総スコア）に関する有効性評価項目

3.2.2.5.1 ベースラインから Week 36（重要な副次有効性評価項目）及び Week 52 までの BPDAI スコアの変化率

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。

BPDAI スコア（総スコア）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）の各スコアで構成される。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。R668-BP-1902 試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で BPDAI スコア（総スコア）が 24 以上である必要があった。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。ベースラインにおける BPDAI スコア（総スコア）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 : 62.51［31.580］、プラセボ群 : 58.55［28.469］）。

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、プラセボと比較して、Week 36 で BPDAI スコア（総スコア）のベースラインからの統計学的に有意な改善（すなわち、減少率）を示した。Week 36 における BPDAI スコア（総スコア）のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で大きかった（デュピルマブ群：−76.7%、プラセボ群：−50.5%、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：−26.2%、p = 0.0021）（表 32）。

ベースラインから Week 36 までの経時的な BPDAI スコアの変化率を図 5 に示した。ベースラインで全身性ステロイド薬の投与を開始したことにより、いずれの投与群で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。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）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1

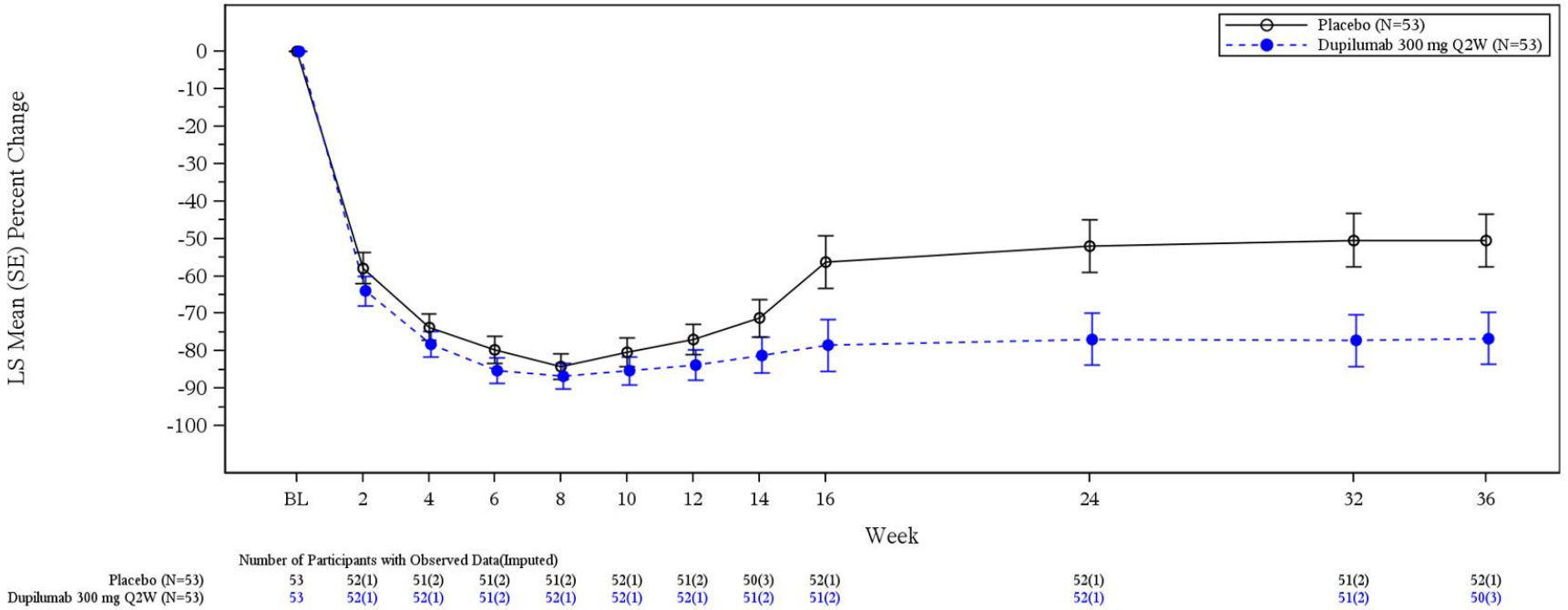
[Post-text Table 14.2.2.4.r]）。これは、プラセボ群で認められた OCS 漸減期間中に始まった疾患の悪化と比較して、デュピルマブ群では Week 36 まで治療上のベネフィットが持続したことを強く示している。なお、この結果を解釈する際には、デュピルマブ群と比較して、プラセボ群ではより多くの被験者が BP の病勢をコントロールするために救済治療薬の投与又は OCS の継続投与を受けていたことも考慮する必要がある。

表 32 - Primary Analysis of Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 36 (FAS)

Visit	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean % Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/ Imputed Data	LS Mean % Change (SE) [2]	LS Mean % Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	P-value [2]
Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	62.51 (31.580)	-78.4 (28.44)	50/3	-76.7 (6.89)	(-90.15, -63.15)	-26.2 (-42.83, -9.50)	0.0021**
	Placebo (N=53)	58.55 (28.469)	-51.1 (54.26)	52/1	-50.5 (7.04)	(-64.28, -36.70)		

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.
**=multiplicity-controlled p-value.
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.
The total BPDAI activity score ranges from 0 to 360, with higher scores indicating greater disease activity.
[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.
[2] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes vs No), and baseline measurement included in the model as covariates.
Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; BPDAI=bullous pemphigoid disease area index; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.4.r

図 5 - 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; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.2.3.r

Week 36 で認められたデュピルマブの治療効果は、Week 52 まで維持されていた。Week 52 における BPDAI スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均は、デュピルマブ群で−76.1%、プラセボ群で−49.1%であった（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:−27.0%、名目上の p = 0.0014）（表 33）。

表 33 - Primary Analysis of Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 52 (FAS)

Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean % Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/ Imputed Data	LS Mean % Change (SE) [2]	LS Mean % Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	Nominal P-value [2]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	62.51 (31.580)	-77.8 (28.82)	51/2	-76.1 (6.85)	(-89.48, -62.64)	-27.0 (-43.54, -10.37)	0.0014
Placebo (N=53)	58.55 (28.469)	-49.5 (54.18)	52/1	-49.1 (7.02)	(-62.85, -35.35)		

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 52. 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.
[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.
[2] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.
Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; BPDAI=bullous pemphigoid disease area index; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; Q2W=every 2 weeks; SD= standard deviation; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.17.B

3.2.2.5.1.1 BPDAI を構成する各項目に関する海外規制当局により要請された補足的な解析

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］）（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)。ベースラインで粘膜病変が認められなかった被験者（ベースラインにおける粘膜の水疱／びらんスコアが 0 であった被験者）については、粘膜の水疱／びらんスコアのベースラインからの変化率の結果を算出することができなかった。

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（表 34）。全ての項目にわたって見られた改善は、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。

各来院における BPDAI の各項目のベースラインからの変化率の解析結果を Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Prinary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.2.4.b]、[Post-text Table 14.2.2.4.d.r]、[Post-text Table 14.2.2.4.f]に示した。

表 34 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of Percent Change in Each of the BPDAI Component Scores from Baseline to Week 36 (FAS)

	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean % Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/ Imputed Data	LS Mean % Change (SE) [2]	LS Mean % Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	P-value [2]
Key Secondary Endpoint								
Percent Change in BPDAI Activity Score (Range 0 – 360) from Baseline to Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	62.51 (31.580)	-78.4 (28.44)	50/3	-76.7 (6.89)	(-90.15, -63.15)	-26.2 (-42.83, -9.50)	0.0021**
	Placebo (N=53)	58.55 (28.469)	-51.1 (54.26)	52/1	-50.5 (7.04)	(-64.28, -36.70)		
BPDAI Component								
Percent Change in BPDAI Cutaneous Blisters/Erosions (Range 0 - 120) from Baseline to Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	35.89 (22.129)	-80.0 (30.19)	50/3	-76.1 (14.82)	(-105.15, -47.05)	-31.2 (-66.71, 4.23)	0.0843^^
	Placebo (N=53)	29.58 (16.657)	-44.2 (124.21)	52/1	-44.9 (14.66)	(-73.59, -16.13)		
Percent Change in BPDAI Cutaneous Urticaria/Erythema (Range from 0 - 120) from Baseline to Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	24.98 (16.446)	-64.5 (82.53)	49/3	-66.1 (11.37)	(-88.43, -43.87)	-29.3 (-58.17, -0.41)	0.0469^^
	Placebo (N=53)	27.92 (20.472)	-39.9 (65.70)	48/1	-36.9 (12.41)	(-61.19, -12.52)		
Percent Change in BPDAI Mucosal Blisters/Erosions (Range from 0 - 120) from Baseline to Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	1.64 (3.487)	-84.6 (24.76)	16/2	-84.1 (8.28)	(-100.30, -67.86)	-16.1 (-42.36, 10.25)	0.2315^^
	Placebo (N=53)	1.04 (3.937)	-69.7 (38.21)	10/1	-68.0 (10.71)	(-89.02, -47.03)		

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

Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean % Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/ Imputed Data	LS Mean % Change (SE) [2]	LS Mean % Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	P-value [2]

[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[2] LS mean changes 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 vs Europe versus Asia), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; BPDAI=bullous pemphigoid disease area index; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.2.4.r, 14.2.2.4.b, 14.2.2.4.d.r, and 14.2.2.4.f

3.2.2.5.2 ベースラインからWeek 36及びWeek 52までにBPDAIスコアが少なくとも90%、75%及び50%低下した被験者の割合

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。

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（すなわち、ほぼ完全に疾患が消失した）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35）。

プラセボと比較したとき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）（表35）。

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データが欠測した被験者をnon-responderとみなす補足的な解析を、ベースラインからWeek 36までにBPDAIスコアが少なくとも50%、75%及び90%低下した被験者の割合について事後的に実施した。それらの結果は、デュピルマブ300 mg q2w投与がプラセボよりも優れていたという主要な解析の結果と一致しており（表36）、欠測データに用いた仮定を問わず、試験結果の頑健性が示された。

表 35 - Primary Analysis of Proportion of Participants Achieving a Reduction in BPDAI Activity Score of ≥90%, ≥75%, and ≥50% from Baseline to Week 36 (FAS)

BPDAI Activity Score Endpoint	Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Specified Reduction in BPDAI Activity Score	Estimated Proportion (%)	Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]
Reduction in BPDAI activity score of at least 90% from baseline to week 36	Dupilumab 300 mg Q2W	50	18	38.6	28.8 (12.79, 44.06)	0.0006^^
	Placebo	52	5	9.8		
Reduction in BPDAI activity score of at least 75% from baseline to week 36	Dupilumab 300 mg Q2W	50	18	38.8	26.3 (9.68, 42.11)	0.0024^^
	Placebo	52	6	12.5		
Reduction in BPDAI activity score of at least 50% from baseline to week 36	Dupilumab 300 mg Q2W	50	19	41.0	27.8 (11.13, 43.56)	0.0012^^
	Placebo	52	6	13.2		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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 of the continuous data of the BPDAI activity score.

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

[1] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.

[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; BPDAI=bullous pemphigoid disease area index; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.2.8.1.1.r, 14.2.2.8.2.1.r, and 14.2.2.8.3.1.r

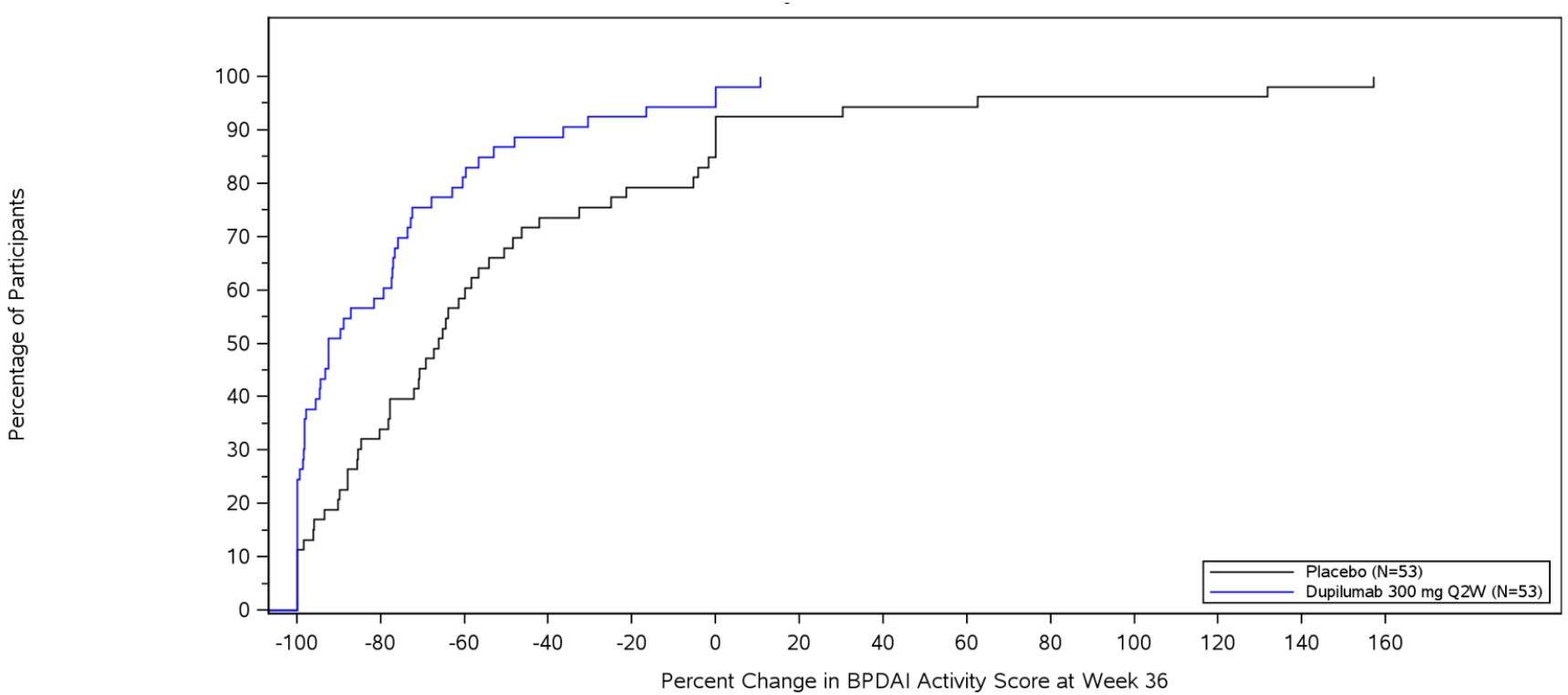
表 36 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of Proportion of Participants Achieving a Reduction in BPDAI Activity Score of ≥90%, ≥75%, and ≥50% from Baseline to Week 36 (FAS)

BPDAI Activity Score Endpoint	Treatment	Participants with Specified Reduction in BPDAI Activity Score (n, %)	Difference (%) (95% CI) [1]	P-value [2]
Reduction in BPDAI activity score of ≥90% from baseline to week 36.	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	18 (34.0)	24.5 (9.22, 39.57)	0.0024^^
	Placebo (N=53)	5 (9.4)		
Reduction in BPDAI activity score of ≥75% from baseline to week 36.	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	18 (34.0)	22.6 (6.92, 37.96)	0.0056^^
	Placebo (N=53)	6 (11.3)		
Reduction in BPDAI activity score of ≥50% from baseline to week 36.	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	19 (35.8)	24.5 (8.64, 39.88)	0.0030^^
	Placebo (N=53)	6 (11.3)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing values at week 36 due to any reason were considered non-responders.
^^=Statistical testing performed outside hierarchy; therefore the p-value is considered nominal.
[1] CI for the difference between dupilumab and placebo is based on the Miettinen and Nurminen method.
[2] P-value is based on Barnard's exact test.
Abbreviations: BPDAI=bullous pemphigoid disease area index; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.2.8.1.1.1.r, 14.2.2.8.2.1.1.r, and 14.2.2.8.3.1.1.r

Week 36 において BPDAI スコアの異なる反応閾値を達成した被験者の割合の累積分布関数曲線（事後解析）を図 6 に示した。ベースラインから Week 36 までの BPDAI スコアの変化率について、Week 36 において BPDAI スコアの所定の低下率を達成した被験者の割合は、全ての反応閾値にわたって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（すなわち、曲線が十分に乖離した）。

図 6 - CDF Chart: Proportion of Participants Achieving Different Thresholds of Reduction in BPDAI Activity Score at Week 36 (FAS)



Number of Participants with Percent Change Less than or Equal to

Placebo (N=53)	6	18	32	39	42	49	49	50	50	51	51	51	52	53
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	13	31	43	47	49	52	53	53	53	53	53	53	53	53

Abbreviations: BPDAI=Bullous Pemphigoid Disease Area Index; CDF=cumulative distribution function; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.2.3.1.r

Week 36 における BPDAI スコアに対するデュピルマブの有益な効果（ベースラインからの様々な低下率の閾値を達成した被験者の割合で示される）は、Week 52 でも維持されていた。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群ではベースラインから Week 52 までの BPDAI スコアが少なくとも 90%低下した被験者の割合（デュピルマブ群：34.4%、プラセボ群：9.9%、名目上の p = 0.0024）、少なくとも 75%低下した被験者の割合（デュピルマブ：36.6%、プラセボ群：10.6%、名目上の p = 0.0016）及び少なくとも 50%低下した被験者の割合（デュピルマブ群：37.2%、プラセボ群：11.2%、名目上の p = 0.0019）がいずれも数値的に高かった（表 37）。

表 37 - Primary Analysis of Proportion of Participants Achieving a Reduction in BPDAI Activity Score of ≥90%, ≥75%, and ≥50% from Baseline to Week 52 (FAS)

BPDAI Activity Score Endpoint	Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Specified Reduction in BPDAI Activity Score	Estimated Proportion (%)	Difference (%) (95% CI) [2]	Nominal P-value [3]
Reduction in BPDAI activity score of at least 90% from baseline to Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	51	17	34.4	24.5 (8.89, 39.75)	0.0024
	Placebo (N=53)	52	5	9.9		
Reduction in BPDAI activity score of at least 75% from baseline to Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	51	18	36.6	26.0 (10.05, 41.40)	0.0016
	Placebo (N=53)	52	5	10.6		
Reduction in BPDAI activity score of at least 50% from baseline to Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	51	18	37.2	25.9 (9.86, 41.36)	0.0019
	Placebo (N=53)	52	5	11.2		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing values caused by discontinuation from the study before week 52 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 of the continuous data of the BPDAI activity score.

[1] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.

[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; BPDAI=bullous pemphigoid disease area index; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTTs 14.2.2.18.3.B, 14.2.2.18.2.B, and 14.2.2.18.1.B

3.2.2.6 最大のそう痒 NRS スコアに関する副次有効性評価項目

3.2.2.6.1 ベースラインから Week 36（重要な副次有効性評価項目）及び Week 52 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率

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、多重性を調整した重要な副次評価項目であった。

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。

R668-BP-1902 試験の適格性要件として、被験者はベースライン来院前 7 日間の最大のかゆみ強度についてのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 以上である必要があった。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］）（表 38）。

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変化率の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で大きく、その差は統計学的に有意であった（デュピルマブ群：−51.8%、プラセボ群：−26.7%、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：−25.2%、p = 0.0025）（表 38）。

ベースラインから Week 36 までの経時的なそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率の平均値を図 7 に示した。ベースライン来院時に全身性ステロイド薬の投与を開始したことにより、いずれの投与群でもベースラインからのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の急速な低下が認められた。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、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）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.2.2.r]）。なお、この結果を解釈する際には、デュピルマブ群と比較して、プラセボ群ではより多くの被験者が BP の疾患活動性をコントロールするために救済治療薬の投与又は OCS の継続投与を受けていたことで、そう痒の症状も改善されたことに留意する必要がある。

Week 36 におけるそう痒に対するデュピルマブの有益な効果（そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の低下率の平均値で示される）は、Week 52 でも維持されていた。Week 52 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変化率の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で高く（デュピルマブ群：−53.0%、プラセボ群：−23.4%）、デュピルマブ群とプラセボ群の最小二乗平均の差は−29.5%であった（名目上の p = 0.0002）（表 39）。

表 38 - Primary Analysis of Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 36 (FAS)

Visit	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean % Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/Imputed Data	LS Mean % Change (SE) [2]	LS Mean % Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	P-value [2]
Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	7.56 (1.644)	-51.4 (39.21)	48/3	-51.8 (6.66)	(-64.90, -38.78)	-25.2 (-41.47, -8.85)	0.0025**
	Placebo (N=53)	7.42 (1.543)	-25.3 (38.93)	51/2	-26.7 (6.59)	(-39.59, -13.77)		

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.

**=multiplicity-controlled p-value.

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.

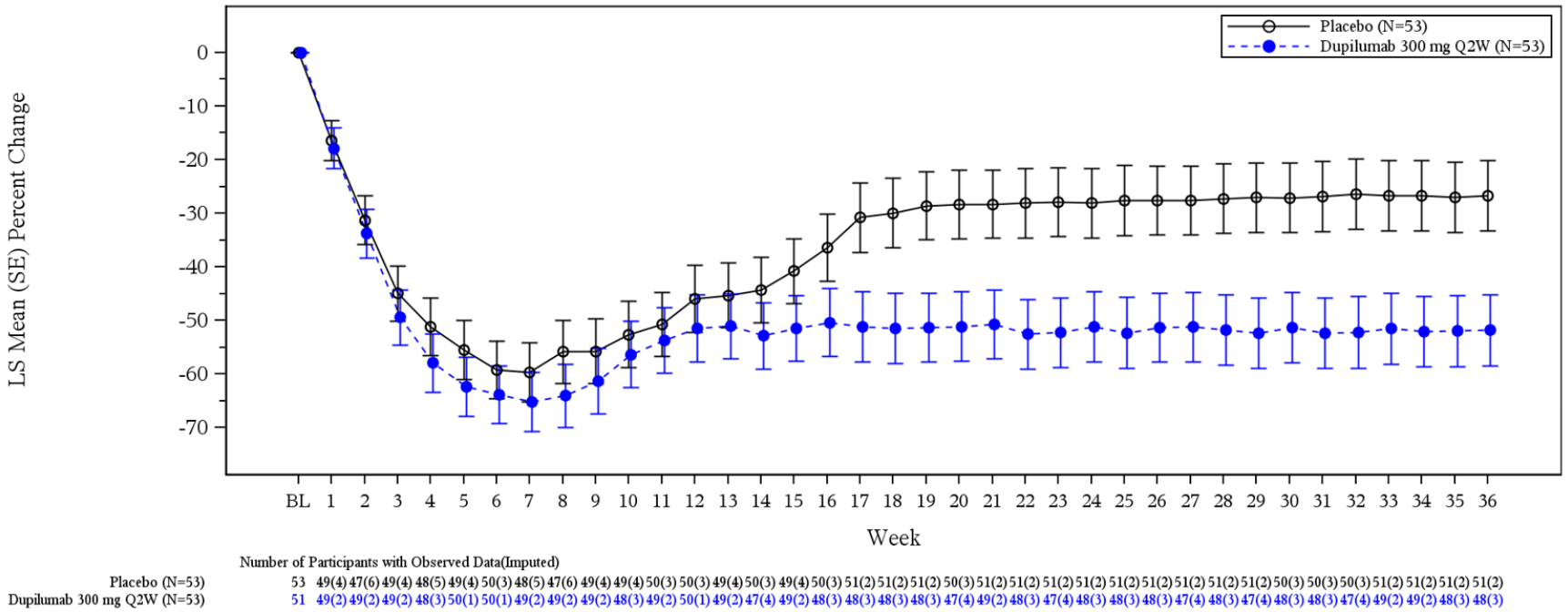
[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[2] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

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

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.2.r

図 7 - 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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.2.2.r

表 39 - Primary Analysis of Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 52 (FAS)

Treatment	**Baseline Mean (SD)**	**Mean % Change (SD)**	**Number of Participants with Observed Data [1]/Imputed Data**	**LS Mean % Change (SE) [2]**	**LS Mean % Change 95% CI [2]**	**LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]**	**Nominal P-value [2]**
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	7.56 (1.644)	-53.1 (38.24)	46/5	-53.0 (6.44)	(-65.59, -40.32)	-29.5 (-45.23, -13.80)	0.0002
Placebo (N=53)	7.42 (1.543)	-22.6 (38.61)	51/2	-23.4 (6.41)	(-36.00, -10.88)		

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 52. 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.

[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[2] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

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

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.15.B

3.2.2.6.2 ベースラインから Week 36（重要な副次有効性評価項目）及び Week 52 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（低下）した被験者の割合

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（低下）した被験者の割合は、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 以上改善（低下）した被験者はプラセボ群よりもデュピルマブ群で著明に高い割合で認められ、その投与群間の差は統計学的に有意であった（デュピルマブ群：39.8%、プラセボ群：10.5%、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：29.3%、p = 0.0006）（表 40）。

表 40 - Primary Analysis of Proportion of Participants with Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 36 (FAS)

Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4	Estimated Proportion (%)*	Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	48	19	39.8	29.3 (12.79, 45.04)	0.0006**
Placebo (N=53)	51	5	10.5		

***Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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 of the continuous data of the weekly average of daily peak pruritus NRS**.
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.
**=multiplicity-controlled p-value.
[1] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.
[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; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; NRS=numerical rating scale; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.3.1.r

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データが欠測した被験者を non-responder とみなす補足的な解析を、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（低下）した被験者の割合について事後的に実施した。その結果

は、主要な解析の結果と一致しており、欠測データに用いた仮定を問わず、試験結果の頑健性が示された（デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：26.4%、名目上の p = 0.0012）（表 41）。

表 41 - Supplemental Analysis Requested by a Health Authority of Proportion of Participants with Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 36 (FAS)

Treatment	Participants with Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4, n (%)	Difference (%) (95% CI) [1]	P-value [2]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	19 (35.8)	26.4 (10.93, 41.48)	0.0012^^
Placebo (N=53)	5 (9.4)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing values at week 36 due to any reason were considered non-responders.
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.
^^= Statistical testing performed outside hierarchy; therefore the p-value is considered nominal.
[1] CI for the difference between dupilumab and placebo is based on the Miettinen and Nurminen method.
[2] P-value is based on Barnard's exact test.
Abbreviations: AE=adverse event; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; NRS=numerical rating scale; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.3.1.1

デュピルマブの治療効果は Week 52 まで維持されていた。プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では、ベースラインから Week 52 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（低下）した被験者の割合が高かった（デュピルマブ群：36.4%、プラセボ群：8.3%）。デュピルマブ群のプラセボ群に対する差は 28.1%であった（名目上の p = 0.0006）（表 42）。

表 42 - Primary Analysis of Proportion of Participants with Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 52 (FAS)

Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Improvement of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4	Estimated Proportion (%)	Difference (%) (95% CI) [2]	Nominal P-value [3]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	46	15	36.4	28.1 (12.44, 43.55)	0.0006
Placebo (N=53)	51	4	8.3		

Intercurrent Event and Missing Data Handling: Participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing values caused by discontinuation from the study before week 52 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 of the continuous data of the weekly average of daily peak pruritus NRS.

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, a higher proportion of 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.
[1] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.
[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; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; NRS=numerical rating scale; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.16.B

3.2.2.7 ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの体表面積に占める 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。

ベースラインにおける BSA に占める BP 病変の割合の平均値（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：29.42%［19.127%］、プラセボ群：32.22%［21.628%］）。

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の最小二乗平均は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に高かった（デュピルマブ群：−24.07%、プラセボ群：−17.51%、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：−6.57%、名目上の p = 0.0345）（表 43）。

ベースラインから Week 52 までの体表面積に占める BP 病変の割合の最小二乗平均の変化率は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に大きかった（デュピルマブ群：–23.89%、プラセボ群：–16.59%）。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は–7.30%であった（名目上のp = 0.0206）（表 44）。

表 43 - Primary Analysis of Change in Percent BSA of BP Involvement from Baseline to Week 36 (FAS)

Visit	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/Imputed Data	LS Mean Change (SE) [2]	LS Mean Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	P-value [2]
Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	29.42 (19.127)	-22.30 (17.914)	50/3	-24.07 (2.411)	(-28.801, -19.348)	-6.57 (-12.659, -0.478)	0.0345^^
	Placebo (N=53)	32.22 (21.628)	-17.12 (21.842)	52/1	-17.51 (2.544)	(-22.493, -12.520)		

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.

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

[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[2] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; BSA=body surface area; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; SD=standard deviation; SE=standard error; Q2W=every 2 weeks; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.10

表 44 - Primary Analysis of Change in Percent BSA of BP Involvement from Baseline to Week 52 (FAS)

Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/Imputed Data	LS Mean Change (SE) [2]	LS Mean Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	Nominal P-value [2]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	29.42 (19.127)	-22.15 (18.169)	51/2	-23.89 (2.445)	(-28.681, -19.096)	-7.30 (-13.470, -1.122)	0.0206
Placebo (N=53)	32.22 (21.628)	-16.24 (22.508)	52/1	-16.59 (2.588)	(-21.665, -11.520)		

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 52. 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.

[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[2] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; BSA=body surface area; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.20.B

3.2.2.8 ベースラインから Week 36 及び Week 52 までの自己免疫性水疱性疾患の生活の質の変化量

ABQOL 質問票は、疾患による身体的負担、精神的影響及び日常生活機能への影響を含む 17 項目で構成される。各質問のスコアは 0～3 で、スコアが高いほど QoL が不良であることを示す。ABQOL の最大スコアは 51 である。

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であった。当該評価項目の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 14）。

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］）。

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は、プラセボ群よりもデュピルマブ群で数値的に高かった（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、名目上の p = 0.0476）（表 45）。

ベースラインから Week 52 までの ABQOL スコアの最小二乗平均の減少（改善）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（デュピルマブ群：–7.29、プラセボ群：–3.27、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：–4.02、名目上の p = 0.0311）（表 46）。

表 45 - Primary Analysis of Change in ABQOL Score from Baseline to Week 36 (FAS)

Visit	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/Imputed Data	LS Mean Change (SE) [2]	LS Mean Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	P-value [2]
Week 36	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	22.92 (9.819)	-7.01 (8.071)	46/2	-7.09 (1.458)	(-9.946, -4.231)	-3.68 (-7.320, -0.039)	0.0476^^
	Placebo (N=53)	21.70 (9.115)	-3.01 (9.809)	46/1	-3.41 (1.492)	(-6.332, -0.485)		

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.

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

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.

[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[2] LS mean changes 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 vs Europe versus Asia), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

Abbreviations: ABQOL=autoimmune bullous disease quality of life; AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; SD=standard deviation; SE=standard error; Q2W=every 2 weeks; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.2.2.9.r

表 46 - Primary Analysis of Change in ABQOL Score from Baseline to Week 52 (FAS)

Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [1]/Imputed Data	LS Mean Change (SE) [2]	LS Mean Change 95% CI [2]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [2]	Nominal P-value [2]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	22.92 (9.819)	-7.34 (8.265)	46/2	-7.29 (1.465)	(-10.163, -4.421)	-4.02 (-7.680, -0.365)	0.0311
Placebo (N=53)	21.70 (9.115)	-2.99 (9.764)	46/1	-3.27 (1.508)	(-6.226, -0.313)		

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 52. 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.

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.

[1] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[2] LS mean changes 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 vs Europe versus Asia), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

Abbreviations: ABQOL=autoimmune bullous disease quality of life; AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; FAS=full analysis set; LS=least squares; Q2W=every 2 weeks, SD=standard deviation; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTT 14.2.2.19.B

3.2.2.9 病勢のコントロールを達成しなかった、病勢のコントロールを達成した後に再燃した、又は完全寛解を達成しなかった被験者の割合（Week 36 及び Week 52 まで）

Week 36 までに病勢のコントロールを達成できなかった被験者の割合は、デュピルマブ群よりもプラセボ群で数値的に高かった（デュピルマブ群：1.9%［1/53 名］、プラセボ群：7.5%［4/53 名］、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：−5.7%、名目上の p = 0.2414）（表 47）。Week 52 までに病勢のコントロールを達成できなかった被験者の割合も同じ結果であった（表 48）。

Week 36 までに病勢のコントロールを達成した後に再燃した被験者の割合は、デュピルマブ群よりもプラセボ群で数値的に高かった（デュピルマブ群：73.1%［38/52 名］、プラセボ群：91.8%［45/49 名］、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：−18.8%、名目上の p = 0.0165）（表 47）。Week 36 までの結果と一致して、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 52 までに病勢のコントロールを達成した後に再燃した被験者の割合が低かった（デュピルマブ群：76.9%［40/52 名］、プラセボ群：91.8%［45/49 名］、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：–14.9%、名目上の p = 0.0461）（表 48）。

また、Week 36 までに完全寛解を達成しなかった被験者の割合は、デュピルマブ群よりもプラセボ群で数値的に高かった（デュピルマブ群：39.6%［21/53 名］、プラセボ群：50.9%［27/53 名］、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：−11.3%、名目上の p = 0.2758）（表 47）。Week 36 までの結果と一致して、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 52 までに完全寛解を達成しなかった被験者の割合が低かった（デュピルマブ群：34.0%［18/53 名］、プラセボ群：50.9%［27/53 名］、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：–17.0%、名目上の p = 0.0843）（表 48）。

他の結果と一致して、デュピルマブ 300 mg q2w 投与により、完全寛解の達成及び再燃の減少におけるベネフィットが示された。

表 47 - Primary Analysis of Proportion of Participants Who Did Not Achieve Control of Disease Activity Before Week 36, Who Relapsed After Achieving Control of Disease Activity up to Week 36*, and Who Did Not Achieve Complete Remission Before Week 36 (FAS)

	Treatment	Number of Participants (n, %)	95% CI [1]	Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]
Participants who did not achieve control of disease activity before week 36 [4]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	1 (1.9)	(0.05, 10.07)	-5.7 (-16.31, 3.34)	0.2414^^
	Placebo (N=53)	4 (7.5)	(2.09, 18.21)		
Participants who relapsed after achieving control of disease activity up to week 36 [5]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	38 (73.1)	(58.98, 84.43)	-18.8 (-33.52, -4.05)	0.0165^^
	Placebo (N=49)	45 (91.8)	(80.40, 97.73)		
Participants who did not achieve complete remission before week 36 [6]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	21 (39.6)	(26.45, 54.00)	-11.3 (-29.52, 7.67)	0.2758^^
	Placebo (N=53)	27 (50.9)	(36.84, 64.94)		

^^= Statistical testing performed outside hierarchy; therefore the p-value is considered nominal.
*FAS – participants who achieved control of disease activity.
[1] CI for the proportion of participants who did not achieve control of disease activity before week 36 in each treatment group; for the proportion of participants who relapsed after achieving control of disease activity up to week 36 in each treatment group; and for the proportion of participants who did not achieve complete remission before week 36 in each treatment group is based on the exact binominal method.
[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.
[4] Participants who achieved initial control of disease activity after rescue treatment use were considered to not have achieved control of disease activity before week 36. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved control of disease activity before week 36.
[5] Participants who used rescue treatment were considered to have relapsed after achieving control of disease activity. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to have relapsed after achieving control of disease activity.
[6] Participants who achieved initial complete remission after rescue treatment use were considered to not have achieved complete remission before week 36. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved complete remission before week 36.
Abbreviations: CI=confidence interval; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTTs 14.2.2.7.1, 14.2.2.7.2.r, and 14.2.2.7.3

表 48 - Primary Analysis of Proportion of Participants Who Did Not Achieve Control of Disease Activity Before Week 52, Who Relapsed After Achieving Control of Disease Activity up to Week 52*, and Who Did Not Achieve Complete Remission Before Week 52 (FAS)

	Treatment	**Number of Participants (n, %)**	**95% CI [1]**	**Difference (%) (95% CI) [2]**	**Nominal P-value [3]**
Participants who did not achieve control of disease activity before week 52 [4]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	1 (1.9)	(0.05, 10.07)	-5.7 (-16.31, 3.34)	0.2414
	Placebo (N=53)	4 (7.5)	(2.09, 18.21)		
Participants who relapsed after achieving control of disease activity up to week 52 [5]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	40 (76.9)	(63.16, 87.47)	-14.9 (-29.39, -0.65)	0.0461
	Placebo (N=49)	45 (91.8)	(80.40, 97.73)		
Participants who did not achieve complete remission before week 52 [6]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	18 (34.0)	(21.52, 48.27)	-17.0 (-34.74, 1.93)	0.0843
	Placebo (N=53)	27 (50.9)	(36.84, 64.94)		

*FAS – participants who achieved control of disease activity.

[1] CI for the proportion of participants who did not achieve control of disease activity before week 52 in each treatment group; for the proportion of participants who relapsed after achieving control of disease activity up to week 52 in each treatment group; and for the proportion of participants who did not achieve complete remission before week 52 in each treatment group is based on the exact binominal method.

[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.

[4] Participants who achieved initial control of disease activity after rescue treatment use were considered to not have achieved control of disease activity before week 52. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved control of disease activity before week 52.

[5] Participants who used rescue treatment were considered to have relapsed after achieving control of disease activity. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to have relapsed after achieving control of disease activity.

[6] Participants who achieved initial complete remission after rescue treatment use were considered to not have achieved complete remission before week 52. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved complete remission before week 52.

Abbreviations: CI=confidence interval; FAS=full analysis set; Q2W=every 2 weeks.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum PTTs 14.2.2.14.1.B, 14.2.2.14.2.B, 14.2.2.14.3.B

3.2.3 生活の質及び患者報告アウトカムに関する探索的有効性評価項目

デュピルマブ群では、Week 36 及び Week 52 において毎日の皮膚疼痛 NRS スコア及び毎日の睡眠の質 NRS スコアの週平均、並びに PGADS、PGAT、EQ-5D-3L 及び BPDAI そう痒スコアの数値的な改善が認められた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.1.4.2]、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.1.4.2]）。

- ベースラインにおける毎日の皮膚疼痛 NRS スコア（範囲：0～10、スコアが高いほど皮膚疼痛がひどいことを示す）の週平均の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 6.40（2.218）、プラセボ群で 5.83（2.519）であった。Week 36 における毎日の皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の変化量（低下）の平均値は、デュピルマブ群で−4.73、プラセボ群で−3.72 であった。Week 52 における毎日の皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の変化量（低下）の平均値は、デュピルマブ群で−5.05、プラセボ群で−3.79 であった。
- ベースラインにおける毎日の睡眠の質 NRS スコア（範囲：0～10、スコアが高いほど睡眠の質が良いことを示す）の週平均の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 4.02（1.983）、プラセボ群で 5.08（1.927）であった。Week 36 における毎日の睡眠の質 NRS スコアの週平均の変化量（上昇）の平均値は、デュピルマブ群で 2.73、プラセボ群で 1.58 であった。Week 52 における毎日の睡眠の質の NRS スコアの週平均の変化量（上昇）の平均値は、デュピルマブ群で 2.78、プラセボ群で 2.08 であった。
- Week 36 の PGADS で「症状はない」又は「軽度の症状」と回答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高かった（デュピルマブ群：89.4%、プラセボ群：60.5%）。
- Week 36 の PGAT で「ずっと良くなった」又は「少し良くなった」と回答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高かった（デュピルマブ群：97.8%、プラセボ群：83.7%）。
- ベースラインにおける EQ-5D-3L インデックススコアの平均値（SD）は、デュピルマブ群で 0.4479（0.37326）、プラセボ群で 0.4184（0.39986）であった。ベースラインから Week 36 までの EQ-5D-3L インデックススコアの変化量（上昇）の平均値は、デュピルマブ群で 0.2893、プラセボ群で 0.2117 であった。ベースラインから Week 52 までの EQ-5D-3L インデックススコアの変化量（上昇）の平均値は、デュピルマブ群で 0.3138、プラセボ群で 0.2505 であった。
- ベースラインにおける BPDAI そう痒スコア（範囲：0～30、スコアが高いほどそう痒が重度であることを示す）の平均値（SD）は、デュピルマブ群で 22.48（5.214）、プラセボ群で 23.02（4.259）であった。ベースラインから Week 36 までの BPDAI そう痒スコアの変化量（低下）の平均値は、デュピルマブ群で−16.28、プラセボ群で−12.42 であった。ベースラインから Week 52 までの BPDAI そう痒スコアの変化量（低下）の平均値は、デュピルマブ群で−18.41、プラセボ群で−14.16 であった。

3.2.4 バイオマーカーに関する副次評価項目

3.2.4.1 BP180 に対する血清免疫グロブリン G 自己抗体価

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。

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 291.70（841.915）U/mL 及びプラセボ群で 329.59（913.355）U/mL であった（表 49）。

図 8 及び表 49 に示したように、Week 4、Week 16、Week 36 及び Week 52 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］）は両投与群で同様に見られた。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−136.33（53.247）U/mL 及びプラセボ群で −137.57（57.125）U/mL であった（群間差に関する名目上の p = 0.9857）。Week 52 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）は両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：−137.60［53.315］U/mL、プラセボ群：−133.02［57.248］U/mL、群間差に関する名目上の p = 0.9471）。

BP180 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの変化量及び変化率の解析結果を、それぞれ来院（実測データ）ごとに Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.2.4.1.5.B]及び[Post-text Table 14.2.4.1.6.B]に示した。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率の平均値（SD）は、プラセボ群で−33.97%（133.547%）（中央値：−56.45%）であったのに対し、デュピルマブ群では−48.53%（62.668%）（中央値：−68.14%）であった。Week 52 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 −46.54%（84.118%）（中央値：−64.29%）であったのに対し、デュピルマブ群では−51.81%（53.722%）（中央値：−67.86%）であった。

Week 36 及び Week 52 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、両投与群の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 治療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た。また、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が示されている(38)。

表 49 - Primary Analysis of Change from Baseline in BP180 IgG Autoantibody Titer (U/mL) up to Week 52 (FAS)

Visit	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [2]/ Imputed Data	LS Mean Change (SE) [3]	LS Mean Change 95% CI [3]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [3]	Nominal P-value [3]
Week 4 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	291.70 (841.915)	-120.05 (805.248)	52/1	-108.95 (50.076)	(-207.098, -10.805)	40.04 (-87.065, 167.150)	0.5369
	Placebo (N=53)	329.59 (913.355)	-190.75 (661.352)	45/6	-148.99 (53.874)	(-254.587, -43.402)		
Week 16 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	291.70 (841.915)	-147.29 (834.404)	51/2	-141.40 (53.196)	(-245.664, -37.140)	3.86 (-130.992, 138.703)	0.9553
	Placebo (N=53)	329.59 (913.355)	-180.20 (657.745)	50/1	-145.26 (57.077)	(-257.126, -33.388)		
Week 36 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	291.70 (841.915)	-141.21 (832.352)	51/2	-136.33 (53.247)	(-240.696, -31.973)	1.23 (-133.738, 136.207)	0.9857
	Placebo (N=53)	329.59 (913.355)	-171.58 (658.000)	50/1	-137.57 (57.125)	(-249.532, -25.606)		
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	291.70 (841.915)	-143.49 (833.387)	51/2	-137.60 (53.315)	(-242.094, -33.105)	-4.58 (-139.885, 130.728)	0.9471
	Placebo (N=53	329.59 (913.355)	-168.22 (656.662)	50/1	-133.02 (57.248)	(-245.226, -20.815)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling:

Week 4 to week 36 data: 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.

Week 52 data: 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 52. 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.

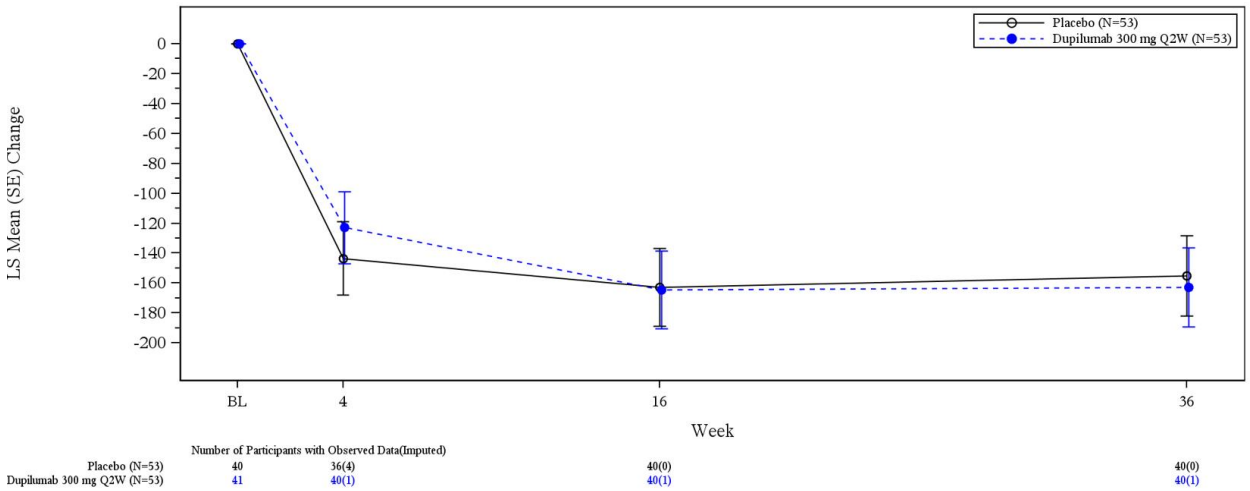
All participants in both treatment groups were started on OCS at randomization with taper beginning by week 6 with the objective to taper off by week 16.

[1] Data for some participants were not available for BP180 IgG autoantibody titers as of the week 36 data cutoff date for inclusion in the Primary Analysis CSR Amendment 1. Analyses of these autoantibody titer subclasses were performed for this CSR addendum using all available data as of the final database lock date. Results for week 4, week 16, and week 36 are based on the EDC datasets from the week 36 primary analysis database lock combined with the full BP180 dataset from the final database lock, while the week 52 results are based on the EDC data from the final database lock and the full BP180 dataset.

[2] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[3] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.
Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; EDC=electronic data capture; FAS=full analysis set; IgG=immunoglobulin G; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 51

図 8 - Line Chart: LS Mean (SE) Change from Baseline in BP180 IgG Autoantibody Titer (U/mL) in Serum up 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.
Abbreviations: AE=adverse event; FAS=full analysis set; IgG=immunoglobulin G; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.4.1.r

3.2.4.2　BP230 に対する血清免疫グロブリン G 自己抗体価

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 82.47（211.202）U/mL 及びプラセボ群で 53.08（86.847）U/mL であった（表 50）。

図 9 及び表 50 に示したように、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、Week 16、Week 36 及び Week 52

で同様に見られた。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−33.91（29.380）U/mL であったのに対し、デュピルマブ群では−18.49（27.705）U/mL であった（群間差に関する名目上の p = 0.6680）。Week 36 まで認められた最小二乗平均の低下は、Week 52 でも維持されていた。Week 52 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−33.33（29.392）U/mL であったのに対し、デュピルマブ群では−18.83（27.802）U/mL であった（群間差に関する名目上の p = 0.6876）。

BP230 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの変化量及び変化率の解析結果を、それぞれ来院（実測データ）ごとに Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.2.4.2.5.B]及び[Post-text Table 14.2.4.2.6.B]に示した。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率の平均値（SD）は、プラセボ群で−8.04%（103.320%）（中央値：−28.96%）であったのに対し、デュピルマブ群では−9.65%（104.758%）（中央値：0.00%）であった。Week 52 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率の平均値（SD）は、プラセボ群で 3.03%（185.500%）（中央値：−36.67%）であったのに対し、デュピルマブ群では−28.23%（49.314%）（中央値：−31.15%）であった。

デュピルマブ群とプラセボ群で Week 36 及び Week 52 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低下が同様に見られたことは、両投与群の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 治療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た。また、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、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)。

表 50 - Primary Analysis of Change from Baseline in BP230 IgG Autoantibody Titer (U/mL) up to Week 52 (FAS)

Visit	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [2]/ Imputed Data	LS Mean Change (SE) [3]	LS Mean Change 95% CI [3]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [3]	Nominal P-value [3]
Week 4 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	82.47 (211.202)	-12.27 (49.346)	52/1	-11.13 (5.167)	(-21.255, -1.003)	0.34 (-13.016, 13.695)	0.9602
	Placebo (N=53)	53.08 (86.847)	-9.04 (18.534)	45/6	-11.47 (5.639)	(-22.523, -0.415)		
Week 16 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	82.47 (211.202)	-17.55 (254.943)	51/2	-29.28 (27.181)	(-82.558, 23.990)	4.55 (-64.627, 73.725)	0.8974
	Placebo (N=53)	53.08 (86.847)	-9.19 (23.749)	50/1	-33.83 (28.858)	(-90.393, 22.728)		

Visit	Treatment	Baseline Mean (SD)	Mean Change (SD)	Number of Participants with Observed Data [2]/ Imputed Data	LS Mean Change (SE) [3]	LS Mean Change 95% CI [3]	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI) [3]	Nominal P-value [3]
Week 36 [1]	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	82.47 (211.202)	-4.72 (259.669)	51/2	-18.49 (27.705)	(-72.792, 35.809)	15.42 (-55.036, 85.872)	0.6680
	Placebo (N=53)	53.08 (86.847)	-6.85 (22.720)	50/1	-33.91 (29.380)	(-91.494, 23.675)		
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	82.47 (211.202)	-5.42 (260.527)	51/2	-18.83 (27.802)	(-73.324, 35.659)	14.49 (-56.142, 85.130)	0.6876
	Placebo (N=53	53.08 (86.847)	-6.49 (23.472)	50/1	-33.33 (29.392)	(-90.933, 24.280)		

Intercurrent Event and Missing Data Handling:

Week 4 to Week 36 data: 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.

Week 52 data: 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 52. 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.

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.

[1] Data for some participants were not available for BP230 IgG autoantibody titers as of the week 36 data cutoff date for inclusion in the Primary Analysis CSR Amendment 1. Analyses of these autoantibody titer subclasses were performed for this CSR addendum using all available data as of the final database lock date. Results for week 4, week 16, and week 36 are based on the EDC datasets from the week 36 primary analysis database lock combined with the full BP230 dataset from the final database lock, while the week 52 results are based on the EDC data from the final database lock and the full BP230 dataset.

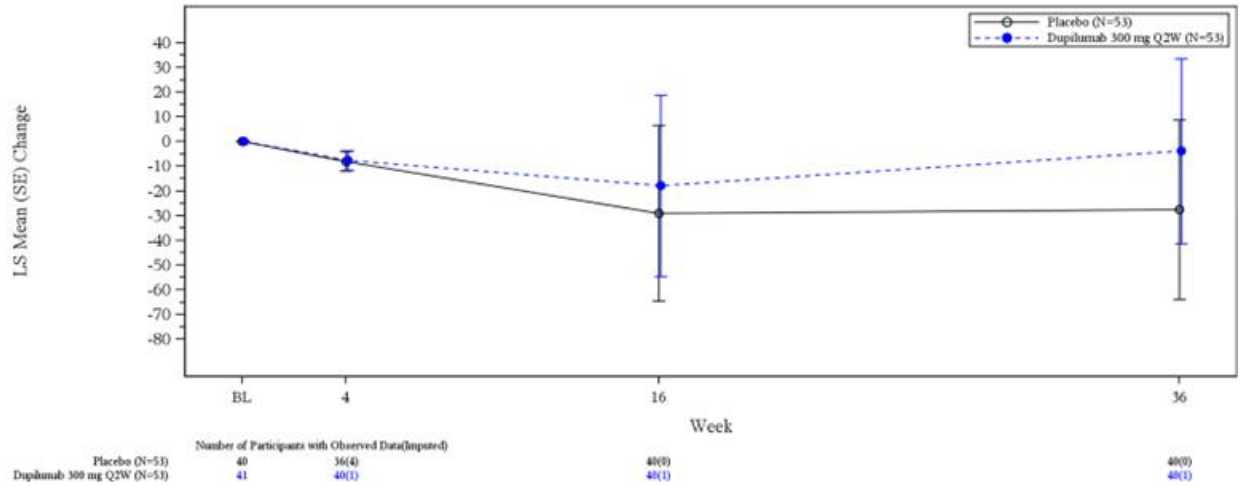
[2] Note that participants with observed data includes participants with worst value imputation due to rescue treatment and participants with WOCF imputation due to missing values caused by discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death. Participants with imputed data consists of participants with imputed values for missing data due to other reasons.

[3] LS mean changes 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), prior corticosteroid/immunosuppressant use (Yes versus No), and baseline measurement included in the model as covariates.

Abbreviations: AE=adverse event; ANCOVA=analysis of covariance; BP=bullous pemphigoid; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; FAS=full analysis set; IgG=immunoglobulin G; LS=least squares; OCS=oral corticosteroids; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 52

図 9 - Line Chart: LS Mean (SE) Change from Baseline in BP230 IgG Autoantibody Titer (U/mL) in Serum up 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.

Abbreviations: AE=adverse event; FAS=full analysis set; IgG=immunoglobulin G; LS=least squares; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.4.2

3.2.5 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 及び Week 52 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 CSR Addendum [Section 5.5.2]、[Section 5.5.3.1]）。

3.3 部分集団における結果の比較

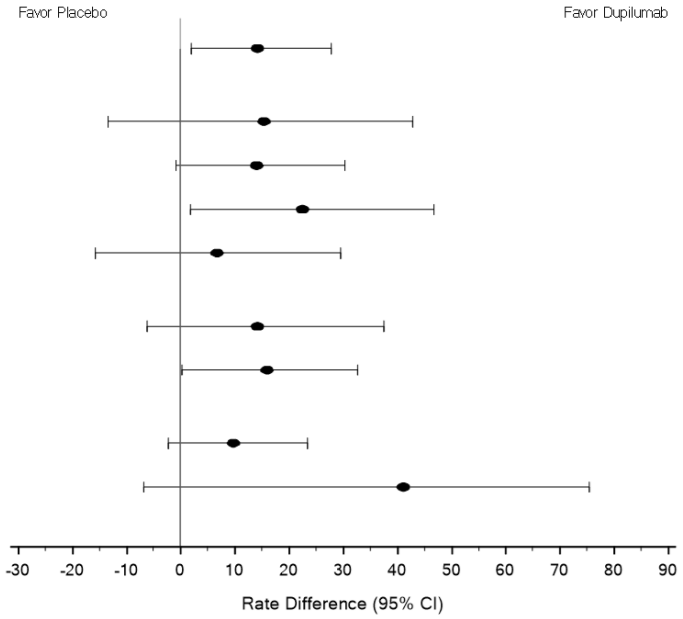
SAP で規定したとおり、部分集団内の被験者数が全体の被験者数の 10%未満の場合、部分集団解析は実施しないこととした。

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／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

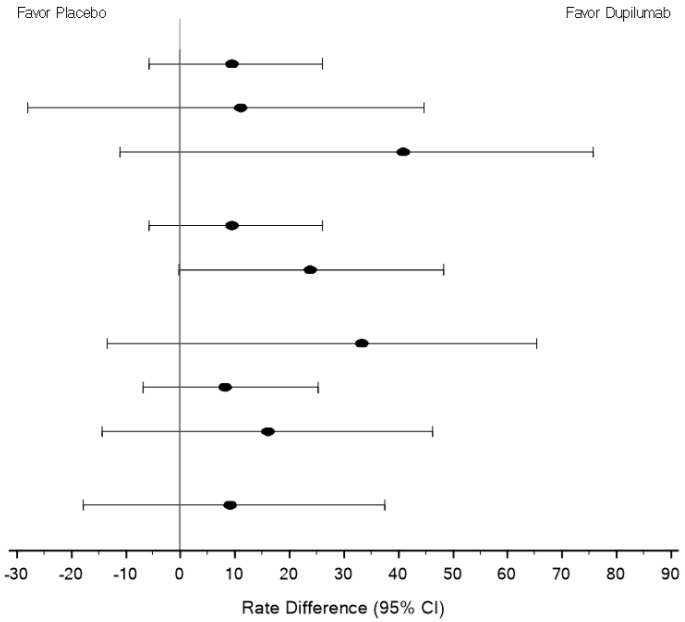
わたって治療効果を要約した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.2.1.1.1.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.2.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.3.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.4.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.5.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.6.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.7.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.8.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.9.r]、[Post-text Table 14.2.1.1.10.r]）。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（図 10）、主要な解析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。

図 10 - Forest Plot: Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 36 by Subgroups

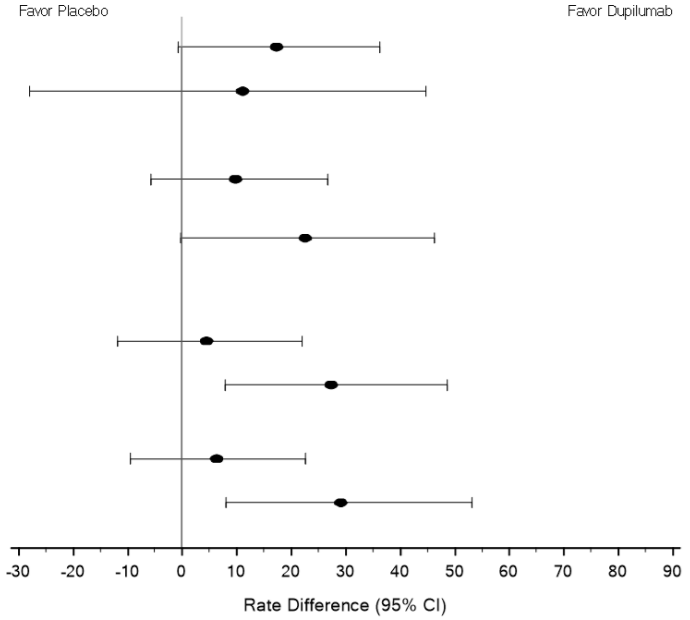
Subgroup	Placebo Rate	Dupilumab Rate	Rate Diff. (95% CI)
Overall			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) vs Placebo (N=53)	4.0	18.2	14.2 (1.97, 27.74)
Age Group			
<65 years			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=13) vs Placebo (N=11)	0.0	15.4	15.4 (-13.37, 42.86)
>=65 years			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=40) vs Placebo (N=42)	5.0	19.1	14.1 (-0.79, 30.29)
>=65 to <75 years			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=18) vs Placebo (N=20)	0.6	23.1	22.5 (1.84, 46.74)
>=75 years			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=22) vs Placebo (N=22)	9.1	15.8	6.7 (-15.73, 29.48)
Sex			
Male			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=21) vs Placebo (N=29)	7.2	21.3	14.2 (-6.24, 37.53)
Female			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=32) vs Placebo (N=24)	0.2	16.1	16.0 (0.31, 32.66)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=43) vs Placebo (N=42)	2.5	12.2	9.8 (-2.22, 23.51)
NOT REPORTED			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=8) vs Placebo (N=7)	1.1	42.3	41.1 (-6.85, 75.50)



Subgroup	Placebo Rate	Dupilumab Rate	Rate Diff. (95% CI)
Race			
WHITE			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=35) vs Placebo (N=37)	5.5	15.0	9.5 (-5.63, 26.10)
ASIAN			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=9) vs Placebo (N=7)	0.0	11.1	11.1 (-27.96, 44.65)
NOT REPORTED			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=8) vs Placebo (N=6)	1.3	42.3	40.9 (-10.98, 75.70)
Race Group			
WHITE			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=35) vs Placebo (N=37)	5.5	15.0	9.5 (-5.63, 26.10)
NON-WHITE			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=18) vs Placebo (N=16)	0.5	24.3	23.8 (-0.21, 48.29)
Baseline Weight Group			
<60 kg			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=9) vs Placebo (N=6)	0.0	33.3	33.3 (-13.37, 65.48)
>=60 to <90 kg			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=31) vs Placebo (N=33)	3.2	11.4	8.3 (-6.78, 25.35)
>=90 kg			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=13) vs Placebo (N=14)	7.7	23.8	16.1 (-14.24, 46.24)
Region			
North America			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=12) vs Placebo (N=12)	0.0	9.2	9.2 (-17.81, 37.60)



Subgroup	Placebo Rate	Dupilumab Rate	Rate Diff. (95% CI)
Europe			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=32) vs Placebo (N=34)	6.2	23.6	17.3 (-0.66, 36.33)
Asia			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=9) vs Placebo (N=7)	0.0	11.1	11.1 (-27.96, 44.65)
Baseline Disease Severity			
Moderate (BPDAI activity score >=24 to <60)			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=34) vs Placebo (N=36)	5.7	15.5	9.8 (-5.74, 26.77)
Severe (BPDAI activity score >=60)			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=19) vs Placebo (N=17)	0.5	23.1	22.6 (-0.19, 46.27)
Prior Corticosteroid/Immunosuppressant Use			
Yes			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=30) vs Placebo (N=32)	6.4	10.9	4.5 (-11.82, 21.96)
No			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=23) vs Placebo (N=21)	0.4	27.7	27.4 (7.91, 48.73)
BP Status			
New onset			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=35) vs Placebo (N=34)	6.2	12.5	6.3 (-9.45, 22.71)
Relapsed active disease			
Dupilumab 300 mg Q2W (N=18) vs Placebo (N=19)	0.1	29.2	29.1 (8.04, 53.18)



Intercurrent Event and Missing Data Handling: 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.

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.

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

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

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.2.1.1.1.r

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

R668-BP-1902 試験におけるデュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）の用法・用量は、主に同様の 2 型炎症性皮膚疾患（AD 及び PN）及び他の 2 型炎症性疾患（CRSwNP 及び COPD）の成人患者を対象とした臨床研究の総合的な評価に基づいて選択された。BP 患者を対象に実施したレトロスペクティブコホート研究及び症例報告は、BP 患者集団における当該用法・用量を支持する更なる予備的な臨床的エビデンスを提供するものである(69)(70)(71)。デュピルマブの有効濃度に迅速に達成させ、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。

R668-BP-1902 試験の有効性の結果は、中等症から重症の成人 BP 患者において、デュピルマブ 300 mg q2w（初回用量 600 mg）投与により、プラセボと比較して有意で臨床的に意味のある有効性が得られることを示した（表 14）。

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トラフ濃度の実測値は、AD、喘息、CRSwNP、EoE、PN 及び COPD を含むこれまでに試験が実施された患者集団における同一用法・用量での結果と同様であった（Module 2.7.2 [2.2.1 項]、[3.1.2 項]）。

主要有効性評価項目及び重要な副次有効性評価項目を用いて実施した C-R 解析では、デュピルマブの曝露量の増加に伴って反応が増大するという一貫した傾向は示されず、より高い用量の投与がより有効な反応と関連するものではないことが示唆された（Module 2.7.2 [3.3.1 項]）。安全性に関する C-R 解析では、デュピルマブの曝露量と被験者が結膜炎（クラスター用語）を発現する確率に臨床的に意味のある関連性は認められなかった（Module 2.7.2 [3.3.2 項]）。

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）の選択を支持するものである。当該用法・用量により、治療が困難な BP を有する成人患者集団において最適なベネフィット・リスク比を達成することが期待された。

C-R 解析の詳細及び結果は Module 2.7.2 [3.3 項]に記載した。

5　効果の持続、耐薬性

3.2 項で提示した R668-BP-1902 試験での有効性データは、プラセボとの比較で評価した 52 週間の治療効果の維持において、デュピルマブ 300 mg q2w 投与の長期にわたる持続的な効果を示した。

R668-BP-1902 試験では、主要評価項目（Week 36 での持続的な寛解を達成した被験者の割合）を達成した。この厳格な複合評価項目を達成するために、デュピルマブは BP の臨床的に重要な 3 つの側面について 36 週間にわたる持続的かつ有益な効果を示す必要があり、すなわち被験者は以下の 3 つの項目を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 非使用が達成されること
2. OCS の漸減完了から 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を必要としないこと

OCS 及び救済治療薬の使用、BP の疾患重症度（BPDAI スコア）、かゆみ（最大のそう痒 NRS スコア）並びに皮膚病変の範囲（BSA に占める BP 病変の割合）による評価を含む重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目の結果は、52 週間にわたるデュピルマブの反応の持続性を更に支持するものであった。

注目すべきこととして、OCS の漸減中及び漸減完了後にデュピルマブ群では BP の病勢（BPDAI スコア及び最大のそう痒 NRS スコアによって評価される）のコントロールが Week 52 まで持続した一方で、プラセボ群では BP の悪化が認められた。

6　結論

デュピルマブは IL-4 及び IL-13（2 型炎症の重要かつ中心的なドライバー）の活性を阻害するヒト抗 IL-4Rα モノクローナル抗体であり、中等症から重症の BP の治療において、複数の疾患パラメータにわたって頑健かつ統計学的に有意な有効性のエビデンスを示した。

R668-BP-1902 試験（ピボタル試験）では、主要評価項目が達成され、また、BP の重要なアウトカム評価にわたって統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められ、プラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w 投与の総合的な優越性が示された。本治験の結果は、デュピルマブ 300 mg q2w 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 関連のかゆみの改善、救済治療薬使用のリスクの顕著な低減を指標とした BP の複数の側面にわたって有効であることを示した。また、OCS の総累積投与量において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。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。

BP は自己免疫性の表皮下水疱を生じる深刻でまれな疾患であり、慢性かつ再燃性の臨床経過をたどり、難治性のかゆみ、緊満性水疱／大水疱及びびらんにより、痛み、感染症及び QoL の低下が生じる高い疾病負荷を引き起こす(1)(2)。ステロイド薬やその他の広範な免疫抑制薬を含む現行の標準治療は、重大な副作用を伴うため、BP の高齢者への使用が制限されている。ステロイド薬の漸減中及び漸減完了後に再燃が頻繁に起こること、並びに BP の超過罹患率及び超過死亡率の多くが全身性ステロイド薬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、安全で効果的な代替治療の選択肢に対する高いアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

R668-BP-1902 試験では、被験者にデュピルマブ 300 mg（初回用量 600 mg）又は対応するプラセボのいずれかを皮下投与した。さらに、全ての被験者は、割り当てられた投与群を問わず、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することとした。OCS の漸減は Week 4 から Week 6 まで（病勢コントロールを達成し、2 週間維持した後）に開始され、病勢コントロールが維持される限り漸減を継続し、Week 16 までに OCS 非使用になることを目標とした。治験期間中、治験実施計画書で規定された OCS の漸減期間中又はその後の治験期間中のいずれの時点でも、被験者は治験担当医師の判断により疾患活動性の悪化に対して救済治療を開始することができた。

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を評価する厳格な複合評価項目であり、各被験者は以下の 3 つの臨床的に重要な側面を全て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. Week 36 までの OCS 非使用下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

主要評価項目は統計学的に有意で達成され、デュピルマブ 300 mg q2w 投与ではプラセボと比較して、OCS 非使用下で Week 36 に持続的寛解を達成した被験者の割合が約 5 倍高いことが示された（デュピルマブ群：18.2%、プラセボ群：4.0%、リスク差に関する p = 0.0250）。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る事前に規定した感度分析では、Week 36 における主要評価項目と同様の結果が得られ、結果の頑健性が確認された。また、複合的な主要有効性評価項目の持続的な寛解の各項目において、プラセボと比較してデュピルマブに大幅な治療効果があることが示された。

- プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では OCS の漸減完了後に再燃を認めずに疾患活動性の改善を維持した被験者の割合が高かった（デュピルマブ群：48.6%、プラセボ群：15.9%、名目上の p = 0.0161）。
- 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中に救済治療薬を使用しなかった被験者の割合が高かった（デュピルマブ群：40.1%、プラセボ群：11.8%、名目上の p = 0.0009）。プラセボ群ではより多くの被験者が Week 16 までに OCS 非使用を達成できなかったか、病勢をコントロールするために救済治療薬の使用が必要であった。
- プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 16 までに OCS 非使用下で完全寛解を達成した被験者の割合が数値的に高かった（デュピルマブ群：34.6%、プラセボ群：26.6%、名目上の p = 0.5283）。

デュピルマブ 300 mg q2w は、OCS の総累積投与量を数値的に減少させるとともに、救済治療薬使用のリスクを統計学的に有意に低減し、OCS 節約効果を示した。デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、プラセボと比較して、Week 36 までの救済治療薬の初回使用までの時間を大幅に遅延し（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を 52%低減した（HR：0.48、p = 0.0023）。Week 36 までの 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、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：–936.21 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）。さらに、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では、Week 36 までに OCS 非使用下で完全寛解（新しい病変の形成が認められず、既存の病変の上皮化が認められる）を維持した日数が数値的に長かった（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）。OCS の再開及び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 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%］）。これらの結果を総合的に見ると、デュピルマブ 300 mg

q2w のステロイド節約効果が明らかになり、これは脆弱な高齢者集団において重要な安全性上の考慮事項である。

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は、BPDAI スコア及びそう痒（最大のそう痒 NRS スコア）の統計学的に有意な改善に反映されているとおり、病勢のコントロールの有意な改善をもたらした。BP の疾患活動性の改善は、Week 36 における BPDAI スコアのベースラインからの変化率が有意に大きかったことで証明された（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）。補足的な解析では、BPDAI を構成する全ての項目（皮膚の水疱／びらん、皮膚の膨疹／紅斑、粘膜の水疱／びらん）にわたって改善が認められた。さらに、デュピルマブ群ではほぼ完全に疾患が消失した被験者の割合（すなわち、Week 36 で 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）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［事前に規定した階層的検定手順は、当該評価項目の前で終了した。］）。同様に、難治性のかゆみに対する効果は、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群でそう痒 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が有意に大きかったこと（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）、また、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 以上低下した被験者の割合が有意に高かったことによって示された（デュピルマブ群：39.8%、プラセボ群：10.5%、p = 0.0006）。予想されたとおり、BP の疾患活動性の評価指標は両投与群でベースラインでの OCS の投与開始後に迅速な改善を示したが、デュピルマブの最も顕著な利点は OCS 漸減期間後（つまり、Week 16 の後）に見られた。デュピルマブは Week 36 までの BP の疾患活動性の低下において治療効果を維持したが、プラセボを投与した被験者では顕著な疾患の悪化が見られた。プラセボと比較したデュピルマブの治療効果の維持は、Week 36 での BSA に占める BP 病変の割合の数値的な改善と並行して見られた（ベースラインからの変化量の最小二乗平均：デュピルマブ群−24.07%、プラセボ群−17.51%、名目上の p = 0.0345［事前に規定した階層的検定手順は、当該評価項目の前で終了した。］）。QoL（ABQOL）の改善は、疾患活動性の改善を反映している（ベースラインから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、名目上の p = 0.0476［事前に規定した階層的検定手順は、当該評価項目の前で終了した。］）。デュピルマブ投与の有益な効果は、デュピルマブ群で病勢コントロール達成後に再燃した被験者が少なかったこと、また、BPDAI そう痒並びに毎日の睡眠の質 NRS 及び毎日の皮膚疼痛 NRS スコアの週平均で数値的な改善が認められたことを含む他の評価項目の結果によっても支持された。

Week 36 における BP180 及び BP230 に対する IgG 自己抗体価の低下は、デュピルマブ群とプラセボ群で同様に見られた。これは、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高い使用頻度によるものと考えられる。2 型炎症バイオマーカー（エオタキシン-3、TARC、PARC 及び総 IgE）の低下は両投与群で見られたが、Week 36 ではプラセボ群と比較してデュピルマブ群で数値的により大きな低下であった。

デュピルマブ 300 mg q2w は、成人 BP 被験者において 52 週間の治験薬投与期間中に BP の複数の側面にわたってプラセボを上回る持続的な臨床的ベネフィットを示した。この結果は主要な解析時に認められた Week 36 における有効性とおおむね一致しており、詳細は以下のとおりであった。

- Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合は、デュピルマブ群で 14.2%及びプラセボ群で 4.0%であった（名目上の p = 0.0736）。
- Week 52 における BPDAI スコアのベースラインからの改善（低下）で示されたように、BP の疾患活動性が低下した（Week52 における変化率の最小二乗平均：デュピルマブ群−76.1%、プラセボ群−49.1%、名目上の p = 0.0014）。また、デュピルマブ群では、Week 52 までにほぼ完全に疾患が消失した被験者の割合（すなわち、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）が数値的に高かった（デュピルマブ群：34.4%、プラセボ群：9.9%、名目上の p = 0.0024）。
- プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者では、Week 52 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減少が大きく（Week 52 における変化率の最小二乗平均：デュピルマブ群−53.0%、プラセボ群−23.4%、名目上の p = 0.0002）、また、ベースラインから Week 52 までにそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 以上低下した被験者の割合が高かった（デュピルマブ群：36.4%、プラセボ群：8.3%、名目上の p = 0.0006）。
- プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では、Week 52 までの被験者当たりの OCS の総累積投与量が平均して約 2.026 g 少なかった（最小二乗平均：デュピルマブ群 5,133.03 mg、プラセボ群 7,159.09 mg、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：−2,026.06 mg、名目上の p = 0.0463）。この結果は、ノンパラメトリック手法に基づく補足的な解析の結果によって支持されており、プラセボ群と比較して、デュピルマブ群では Week 52 までの OCS の総累積投与量が 2.134 g 少ないと推定された（中央値：デュピルマブ群 3,147.35 mg、プラセボ群 5,307.42 mg、デュピルマブ群のプラセボ群に対する差：−2,133.55 mg、名目上の p<0.0001）。データが正規性の仮定を満たさないことを踏まえて、当該評価項目における投与群間の差を評価するには、ノンパラメトリック手法に基づく補足的な解析による結果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、ベースラインから Week 52 までの BSA に占める BP 病変の割合が数値的に減少した（Week 52 における変化量の最小二乗平均：デュピルマブ群−23.89%、プラセボ群−16.59%、名目上の p = 0.0206）。
- プラセボ群と比較して、デュピルマブ群の被験者では、Week 52 での ABQOL スコアがベースラインから数値的に改善（低下）した（Week 52 における変化量の最小二乗平均：デュピルマブ群−7.29、プラセボ群−3.27、名目上の p = 0.0311）。

全体として、デュピルマブ 300 mg q2w は、BP の複数の重要な側面にわたって有意かつ臨床的に意味のある治療効果を示した。デュピルマブを投与した被験者の著明に多くの割合が厳格な主要評価項目である Week 36 での持続的な臨床的寛解を達成し、その治療効果は Week 52 まで維持されていた。さらに、BP に関するその他の複数の側面の評価により、結果の頑健性が確認され、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含む広範な治療効果が明らかになった。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た。BP を有する脆弱な高齢者において、疾患の症状を管理し、ステロイド薬／免疫抑制薬の使用とそれに伴う副作用を最小限に抑える効果的な治療法に対する高いアンメットメディカルニーズがある。有効性データの総合的な評価から、デュピルマブは BP の根底にある 2 型炎症性経路を標的とすることで、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大幅に改善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. 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.
58. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021;157(9):1047-55.
59. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Nat Med. 2023;29(5):1180-90.
60. Sebaratnam DF, Hanna AM, Chee SN, Frew JW, Venugopal SS, Daniel BS, et al. Development of a Quality-of-Life Instrument for Autoimmune Bullous Disease: The Autoimmune Bullous Disease Quality of Life Questionnaire. JAMA Dermatol. 2013;149(10):1186-91.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Kalinska-Bienias A, Jakubowska B, Kowalewski C, Murrell DF, Wozniak K. Measuring of quality of life in autoimmune blistering disorders in Poland. Validation of disease - specific Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) and the Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) questionnaires. Adv Med Sci. 2017;62(1):92-6.
65. Asbrink E, Hovmark A. Serum IgE Levels in Patients with Bullous Pemphigoid and Its Correlation to the Activity of the Disease and Anti-basement Membrane Zone Antibodies. Acta Derm Venereol. 1984;64(3):243-6.
66. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. Br J Dermatol. 2018;179(5):1141-7.
67. Suzuki M, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kanaoka M, Matsukura S, Takahashi K, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) may be useful to predict the disease activity in patients with bullous pemphigoid. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(2):e121-4.
68. Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: up-date and clinical implications. Front Immunol. 2023;14:1196999.
69. 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.

70. Miller AC, Temiz LA, Adjei S, Duran MA, Sassmannshausen J, Dominguez A, et al. Treatment of Bullous Pemphigoid With Dupilumab: A Case Series of 30 Patients. J Drugs Dermatol. 2024;23(6):e144-8.
71. Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, Yiu N, Yang B, et al. Evaluation of Dupilumab in Patients With Bullous Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2023;159(9):953-60.

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要（水疱性類天疱瘡）

Total number of pages: 125

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要（水疱性類天疱瘡） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **6**

図　目　次 **9**

略号と用語の定義 **10**

1　　医薬品への曝露 **12**

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12

1.1.1　背景 12

1.1.1.1　水疱性類天疱瘡の疾患背景 12

1.1.1.2　水疱性類天疱瘡の現在使用可能な治療法 14

1.1.2　安全性評価に使用した試験の概観 15

1.1.3　安全性評価計画 16

1.1.3.1　解析計画 16

1.1.3.2　安全性評価及び解析の概要 17

1.1.4　臨床的安全性の要約の構成 21

1.1.5　水疱性類天疱瘡を対象とした試験（R668-BP-1902 試験：第 2/3 相、52 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）の文章による説明 21

1.1.5.1　試験デザイン 21

1.1.5.2　安全性結果の要約 22

1.2　全般的な曝露状況 23

1.2.1　被験者の内訳 23

1.2.2　曝露状況 27

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 29

2　　有害事象 **33**

2.1　有害事象の解析 33

2.1.1　有害事象の概要 33

2.1.2 比較的よく見られる有害事象 35
2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象 35
2.1.2.2 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度 38
2.1.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 41
2.1.3 死亡 43
2.1.4 その他の重篤な有害事象 47
2.1.4.1 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 47
2.1.5 その他の重要な有害事象 53
2.1.5.1 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 53
2.1.5.2 特に注目すべき有害事象 54
2.1.5.3 注射部位反応 57
2.1.5.4 COVID-19 と関連のある TEAE 57
2.1.5.5 結膜炎 58
2.1.5.6 角膜炎 61
2.1.5.7 ヘルペスウイルス感染 62
2.1.5.8 皮膚感染 64
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 66
2.1.7 デュピルマブと関連性のある有害事象 70
2.1.8 有害事象の総括 80
2.2 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 82
2.3 個別有害事象の文章による説明 82
3 臨床検査値の評価 83
3.1 血液学的検査 83
3.1.1 ベースラインからの変化量の平均値及び中央値 83
3.1.2 ベースラインからの変化 84
3.1.3 臨床的に重要な検査異常値 84
3.2 血液生化学検査 86
3.2.1 ベースラインからの変化量の平均値及び中央値 86
3.2.2 ベースラインからの変化 87
3.2.3 臨床的に重要な検査異常値 87
3.3 尿検査 90

3.4 臨床検査値の評価の総括 90

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 91

4.1 バイタルサイン 91
4.1.1 ベースラインからの変化量の平均値及び中央値 91
4.1.2 臨床的に重要な異常値 91
4.2 心電図 91
4.2.1 ベースラインからの変化量の平均値及び中央値 91
4.2.2 ベースラインからの変化 92
4.2.3 臨床的に重要な異常値 92
4.3 身体的所見 92
4.3.1 ベースラインからの変化 92
4.4 免疫原性 92
4.4.1 免疫原性と安全性 93
4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の総括 93

5 特別な患者集団及び状況下における安全性 94

5.1 部分集団解析 94
5.1.1 年齢別の治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度 94
5.1.2 追加の部分集団解析 96
5.2 薬物相互作用 96
5.3 妊娠及び授乳時の使用 96
5.4 過量投与 96
5.5 薬物乱用 96
5.6 離脱症状及び反跳現象 97
5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 98

6 市販後データ 100

7 安全性に関する総括 101

8 参考文献 103

9 付録 108

9.1 R668-BP-1902 試験 最終解析 108
9.1.1 全般的な曝露状況 108
9.1.1.1 被験者の内訳 108
9.1.1.2 曝露状況 111
9.1.2 有害事象 112
9.1.2.1 有害事象の概要 112
9.1.2.2 比較的よく見られる有害事象 115
9.1.2.3 死亡 118
9.1.2.4 その他の重篤な有害事象 119

表 目 次

表 1 - Disposition of Study Participants in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (All Randomized Participants) 24

表 2 - Study Drug Completion Status and Primary Reason for Premature Discontinuation of the Study Drug in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (All Randomized Participants) 26

表 3 - Study Drug Administration, Treatment Exposure, and Duration of Observation Period in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (SAF) 28

表 4 - Medical History by SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SOC Findings Reported in ≥20% or PT Findings Reported in ≥5% of the Total Population; FAS) 30

表 5 - 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) 34

表 6 - Overview of the Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 34

表 7 - 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) 36

表 8 - Summary of Severe TEAEs During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 38

表 9 - Summary of Treatment-Related TEAEs During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 41

表 10 - Summary of Deaths in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (SAF) 46

表 11 - Number of Participants with Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 48

表 12 - Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 50

表 13 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent AESIs During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 55

表 14 - Number of Participants with Conjunctivitis-Related Events (Cluster) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 59

表 15 - Number of Participants with Conjunctivitis-Related Events (Broad CMQ) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 60

表 16 - Number of Participants with Conjunctivitis-Related Events (Narrow CMQ) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 60

表 17 - Number of Participants with Keratitis-Related Events (Cluster) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 62

表 18 - Number of Participants with Treatment-Emergent Herpes Viral Infection Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 63

表 19 - Number of Participants with Treatment-Emergent Skin Infection AEs During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 64

表 20 - Number of Participants with Cardiovascular Thromboembolic Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 69

表 21 - Number of Participants with TEAEs with an Incidence ≥5% in the Dupilumab 300 mg q2w Group and a Difference ≥2% vs the Placebo Group by PT During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 71

表 22 - Number of Participants with Blood Eosinophil Counts ≥1000 or ≥5000 cells per Microliter During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 86

表 23 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group by Age Group and Overall: by Primary SOC and PT During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 94

表 24 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group During the Follow-up Period up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF – Participants who Entered the Follow-up Period) 97

表 25 - Disposition of Study Participants in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (All Randomized Participants) 108

表 26 - Study Drug Completion Status and Primary Reason for Premature Discontinuation of the Study Drug in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (All Randomized Participants) 109

表 27 - Study Drug Administration During the 52-Week Treatment Period in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (SAF) 111

表 28 - Treatment Exposure and Duration of Observation in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (SAF) 112

表 29 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis and Final Analysis) (SAF) 112

表 30 - Overview of the Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis and Final Analysis) (SAF) 113

表 31 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events During the Follow-up Period in Study R668-BP-1902 (SAF - Participants Who Entered the Follow-up Period) 114

表 32 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group During the On-Treatment Period Through Week 52 by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 115

表 33 - Summary of Severe TEAEs During the On-Treatment Period Through Week 52 by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 116

表 34 - Summary of Deaths in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (SAF) 118

表 35 - Number of Participants with Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 119

表 36 - Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF) 121

表 37 - Treatment-emergent Serious Adverse Events by Primary System Organ Class and Preferred Term During the Follow-up Period in Study R668-BP-1902 (SAF - Participants Who Entered the Follow-up Period) 124

図　目　次

図 1 - Line Chart: Mean (SE) Change in Eosinophils (10^9/L) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF) 84

略号と用語の定義

AD:	atopic dermatitis／アトピー性皮膚炎
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物（デュピルマブ）抗体
ADR:	adverse drug reaction／デュピルマブと関連性のある有害事象
AE:	adverse event／有害事象
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC:	Anatomic Therapeutic Chemical／解剖治療化学
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
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
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
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
EoE:	eosinophilic esophagitis／好酸球性食道炎
HbA1c:	hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c
HLT:	high level term／高位語
IDMC:	Independent Data Monitoring Committee／独立データモニタリング委員会
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-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-5:	interleukin-5／インターロイキン-5
ISS:	Integrated Summary of Safety
IWRS:	interactive web response system／双方向ウェブ応答システム
LLT:	lowest level term／下層語
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集

NC16A:	non-collagenous 16A
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
PN:	prurigo nodularis／結節性痒疹
PT:	preferred term／基本語
q2w:	every 2 weeks／隔週 1 回
QoL:	quality of life／生活の質
QTcB:	QT interval corrected with Bazett's formula／Bazett 補正 QT 間隔
SAE:	serious adverse event／重篤な有害事象
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SCS:	systemic corticosteroid／全身性ステロイド薬
SD:	standard deviation／標準偏差
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／2 型ヘルパーT
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景

1.1.1.1　水疱性類天疱瘡の疾患背景

水疱性類天疱瘡の臨床経過、特徴及び発症率

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。

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)。

1.1.1.2 水疱性類天疱瘡の現在使用可能な治療法

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(9)。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(9)。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(10)(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。

1.1.2 安全性評価に使用した試験の概観

R668-BP-1902 試験は、成人 BP 患者を対象にデュピルマブの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原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、並行群間比較試験で、主要な解析を実施した時点では進行中であった。本治験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間で構成される。R668-BP-1902 試験の試験デザインの要約は 1.1.5.1 項に記載した。

本 Module では、R668-BP-1902 試験の主要な解析のためのデータカットオフ日（2024 年 7 月 12 日）時点におけるデュピルマブの投与を受けた BP 患者の安全性データの要約を記載する（Module 5.3.5.1 [R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1]）。主要な解析は、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で行われた。データベース固定日（20■■年■月 ■■日）時点で、本治験は進行中であった。本 Module では、主要な解析のデータカットオフ日時点での 52 週間の治験薬投与期間を含む全ての利用可能な安全性データを示した。さらに、発現時期を問わず主要な解析のデータベース固定日までに報告された全ての死亡を要約した。被験者の内訳は 1.2.1 項に要約した。

本治験での最後の被験者の最終来院日は 2025 年 1 月 5 日であった。最終データベース固定は 20■■年■月 ■■日に行われ、Primary Analysis CSR Amendment 1 に対する補遺（Module 5.3.5.1 [R668-BP-1902 CSR Addendum]、20■■年■月■日）が作成された。本 CSR 補遺には、Week 52 までの on-treatment 期間における全ての累積安全性データ及び治験薬投与期間終了後の follow-up 期間における全ての安全性データを含む最終解析の結果が含まれている。また、本 Module には、最終解析で得られた主な安全性結果も提示され、簡潔に要約されている。これには、全体的な曝露状況及び AE 並びに最終解析のデータベース固定日までに報告された全ての死亡が含まれており、主要な解析時以降の安全性結果の変更点を補完する内容となっている。

進行中の臨床試験からの補足情報

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（2.2 項）。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。

1.1.3 安全性評価計画

1.1.3.1 解析計画

安全性解析対象集団

R668-BP-1902 試験の安全性解析対象集団は、ランダム化され、治験薬投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。実際に受けた治療に基づいて解析（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 Module 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 Module 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ている。データカットオフ日時点で、Week 52 までの来院を完了した被験者は 61.3%（65/106 名）であり、Week 36 から Week 52 までの治験薬投与期間を継続中の被験者は 17.0%（18/106 名）であった。残りの被験者は治験中止となった。

最終解析では、Week 52 までの on-treatment 期間における全ての累積安全性データ及び治験薬投与期間終了後の follow-up 期間における全ての安全性データを示し、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した。累積安全性データについては、発現日が最終データベース

固定日（20■年■月 ■日）以前にある全ての事象が CSR 補遺に含まれた。全体として、少なくとも Week 52 までの来院を完了した被験者は 77.4%（82/106 名）であった。Week 52 から Week 64 までの後観察期間に移行した被験者は 76.4%（81/106 名）で、治験（Week 64 まで）を完了した被験者は 72.6%（77/106 名）であった。残りの被験者は治験中止となった。

部分集団解析

安全性について、以下の部分集団で解析した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 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（白人、白人以外）
- ベースラインの体重（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）
- 地域（北米、欧州、アジア）

SAP（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Section 7.2.1.2]）に規定したとおり、部分集団の被験者数が総被験者数の 10%未満であった場合、部分集団解析は実施しなかった。以下の部分集団の被験者数は総被験者数の 10%未満であったため、安全性解析を実施しなかった。

- 民族（ヒスパニック又はラテン系、不明）
- 人種（黒人又はアフリカ系アメリカ人、アメリカ先住民又はアラスカ先住民、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民、その他）

安全性の部分集団解析では、SOC 別又は PT 別の TEAE の発現状況を評価した。各部分集団の被験者数が限られているため、結果の解釈には注意が必要である。

1.1.3.2 安全性評価及び解析の概要

R668-BP-1902 試験において、安全性は、TEAE、TE-SAE、治験薬投与中止又は死亡に至った AE 及び治験薬投与下で発現した AESI の情報を収集し評価した。治験薬投与下で発現した臨床検査値異常（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン及び心電図も評価した。臨床検査変数、心電図及びバイタルサインにおける治験薬投与下で発現した PCSV の基準は、事前に SAP で定義した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Section 14.3]）。これらの PCSV は、各安全性パラメータの正常参照範囲（基準範囲）からの臨床的に重要な可能性のある逸脱を特定するために用いた。さらに、身体検査を実施し、ベースラインからの変化を解析した。

IDMC は、治験依頼者及び治験担当医師から独立したメンバーで構成され、集積した安全性データを正式に審査することにより、被験者の安全性を独立して監視した。必要な場合、IDMC は治験薬割付コードやその他の要請されたデータを、リスク・ベネフィット評価を目的として閲覧することができる。本治験に組み入れられた被験者の保護及び安全性の確保のため、IDMC は治験依頼者に臨床試験の実施に関する適切な勧告を行うこととした。

1.1.3.2.1 有害事象

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（主要な解析）又はバージョン 27.1（最終解析）を用いて、関連するプライマリーSOC、HLT 及び PT にコード化し分類した。

TEAE を発現した被験者の数及び割合は、主要な解析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 期間及び follow-up 期間、最終解析では最終解析のデータベース固定日時点で入手可能な全てのデータを用いて Week 52 までの on-treatment 期間及び follow-up 期間で要約した。

特に注目すべき有害事象

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、治験担当医師により治験依頼者に 24 時間以内に速やかに報告することとした。

以下の事象が R668-BP-1902 試験の AESI として定義された（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.1 [Section 10.1.3]）。

- 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
- 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）

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（又は臨床症状を伴う好酸球増加症）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有害事象

さらに、本 Module では、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（検索用語：ヘルペスウイルス感染［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）についても要約した。

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）

デュピルマブと関連性のある有害事象（主要な解析のみ）

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 300 mg q2w 群（以下、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ハザード比の 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

1.1.3.2.2 臨床検査値の評価

R668-BP-1902 試験の SAP で定められた臨床検査パラメータを解析した。臨床検査には血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査が含まれた。各臨床検査パラメータの来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別に記述統計量を用いて要約した。また、治験薬投与下で発現した PCSV が認められた被験者の数及び割合を要約した。

1.1.3.2.3 バイタルサイン

バイタルサインの来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別に記述統計量を用いて要約した。また、治験薬投与下で発現した PCSV が認められた被験者の数及び割合を要約した。

1.1.3.2.4 心電図

心電図パラメータの来院ごとの測定値及びベースラインからの変化量を、投与群別に記述統計量を用いて要約した。また、治験薬投与下で発現した PCSV が認められた被験者の数及び割合を要約した。

1.1.3.2.5 身体的所見

身体検査パラメータの結果（正常、異常）を、投与群別にシフトテーブルで示した。

1.1.3.2.6 免疫原性

免疫原性は、ADA 及び中和抗体について、バリデーション済みの分析法を用いた血清検体の分析により評価及び観察した。要約を Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Appendix 16.1.14]（主要な解析）、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Appendix 16.1.14]（最終解析）及び Module [2.7.1]に記載した。

ADA の結果は、ADA 解析対象集団の投与群別に記述統計量を用いて要約した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Section 10.5.2]）。SAP（Appendix 16.1.9.1 [Section 10.5.3]）に規定したとおり、いずれの投与群でも治験薬投与下で発現し

た ADA 陽性反応の発現割合が 5%未満であったことから、免疫原性と安全性の潜在的な関連性は評価しなかった。ADA 陽性反応を示した被験者の AE プロファイルは被験者ごとに検討した。

1.1.4 臨床的安全性の要約の構成

本申請に含まれる 1 試験（R668-BP-1902 試験）の概略は 1.1.5 項に示す。デュピルマブの全般的な曝露状況の包括的な評価は 1.2 項に提示する。安全性の結果は以下のとおり論じる。

- 2 項：有害事象
- 3 項：臨床検査値の評価
- 4 項：バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目
- 5 項：特別な患者集団及び状況下における安全性
- 6 項：市販後データ

最終解析で得られた追加の安全性結果を 9.1 項に提示した。詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 [CSR Addendum]に記載した。

1.1.5 水疱性類天疱瘡を対象とした試験（R668-BP-1902 試験：第 2/3 相、52 週間投与、二重盲検、プラセボ対照試験）の文章による説明

1.1.5.1 試験デザイン

R668-BP-1902 試験は、成人 BP 患者を対象に、デュピルマブの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性を評価する第 2/3 相、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、並行群間比較試験である。

本治験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間で構成される。スクリーニング期間では、適格性の要件に従い、BP に対する治療を適宜ウォッシュアウトした。ベースライン来院時に、適格な被験者を、デュピルマブ 300 mg q2w（Day 1 のみ初回用量 600 mg）又は対応するプラセボを皮下投与する群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。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］）、地域（北米、欧州［オーストラリア、イスラエル及び台湾を含む］、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。本治験では、治験対象集団の約 10%は日本から組み入れる計画とした。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が、これらの情報は IWRS に記録した。デュピルマブ又は対応するプラセボは、初回用量を投与した後、Week 52 まで（Week 50 での治験薬の最終投与に基づく）q2w 皮下投与することとした。

全ての被験者は割り当てられた投与群に関係なく、BP の病勢をコントロールする（新たな病変が生じなくなり、既存の病変が治癒し始めたときと定義される）(46)(57)ために OCS の標準用量による基本治療を開始した。OCS の用量は、治験実施計画書で規定した漸減法に従って、ランダム化後最初の 16 週間をかけて漸減することが予定されていた。BP の病勢のコントロールは、通常、OCS の標準用量による基本治療の開始から 2 週間以内に達成されると期待されるが、患者によってはそれ以上の期間がかかる場合もあり、通常長くとも 4 週間以内に達成される(8)(58)。BP の病勢のコントロールを達成し、2 週間維持した後、被験者は病勢のコントロールが維持できた場合、治験実施計画書で規定された漸減法を通常 Week 4 又は Week 6 に開始した。OCS の漸減完了後（OCS 非使用まで漸減した後かつ Week 16 以内）、OCS 非使用下で Week 36 及び Week 52 までの寛解期間中の BP の再燃について評価することとした。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。OCS を完全に漸減し、OCS 非使用下で BP が再燃した被験者は、OCS の再開を含む救済治療を受けることができた。OCS の基本治療及び漸減法に関する詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 3.4.1.1]に記載した。

合計 106 名の被験者がデュピルマブ 300 mg q2w を投与する群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比でランダム化された（デュピルマブ群：53 名、プラセボ群：53 名）。ランダム化された全ての被験者は治験薬を投与された。主要な解析のデータカットオフ日時点で、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）、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）、後観察期間を継続中であった被験者は 7.5%（8/106 名）、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）であった。被験者の内訳は 1.2.1 項に要約した。

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

全体として、少なくとも Week 36 までの来院を完了した被験者は 83.0%（88/106 名）、少なくとも Week 52 までの来院を完了した被験者は 77.4%（82/106 名）であった。Week 52 から Week 64 までの後観察期間に移行した被験者は 76.4%（81/106 名）で、治験（Week 64 まで）を完了した被験者は 72.6%（77/106 名）であった。残りの被験者は治験中止となった（表 25）。

1.1.5.2　安全性結果の要約

本 Module で示した AE データ、臨床検査値の評価、バイタルサイン及び身体的所見の解析結果を含む安全性の結果より、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におけ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。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。

安全性結果の総括は以下の項に示す。

- 有害事象：2.1.8 項
- 臨床検査値の評価：3.4 項
- バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目：4.5 項

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

合計 106 名の被験者がデュピルマブ 300 mg q2w を投与する群又はプラセボ群のいずれかにランダム化された（デュピルマブ群：53 名、プラセボ群：53 名）。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）。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。

- 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。

主要な解析時における治験薬投与及び治験来院の完了状況を以下に示す。

Week 36 まで治験を完了した被験者は、デュピルマブ群で 86.8%（46/53 名）及びプラセボ群で 77.4%（41/53 名）であった（表 1）。プラセボ群の 1 名は Week 36 より前に治験薬投与が中止され、早期中止来院まで治験を継続した。当該被験者の早期中止来院日はデータカットオフ日より後（ただし、データベース固定日より前）であったため、当該被験者は、Week 36 より前は治験継続中として集計されており、治験中止又は完了した被験者に含まれていない。データカットオフ日時点で、Week 52 まで治験を完了した被験者はデュピルマブ群で 66.0%（35/53 名）及びプラセボ群で 56.6%（30/53 名）であり、Week 52 より前に治験中止となった被験者はデュピルマブ群で 13.2%（7/53 名）及びプラセボ群で 28.3%（15/53 名）であった。また、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デュピルマブ群で 20.8%（11/53 名）及びプラセボ群で 13.2%（7/53 名）であった。

Week 36 まで治験薬の投与を受けた被験者はデュピルマブ群で 83.0%（44/53 名）及びプラセボ群で 60.4%（32/53 名）であった（表 2）。残りの被験者（デュピルマブ群：17.0%［9/53 名］、プラセボ群：39.6%［21/53 名］）は Week 36 より前に治験薬投与が中止された。Week 36 より前に治験薬投与が中止され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、この差は主に有効性の欠如（デュピルマブ群：5 名、プラセボ群：14 名）及び被験者の判断（デュピルマブ群：1 名、プラ

セボ群：4名）によるものであった。Week 36より前に発現した治験薬投与中止に至ったAEは、デュピルマブ群の3名及びプラセボ群の2名に報告された。データカットオフ日時点で、Week 52までの治験薬投与を完了した被験者はデュピルマブ群で62.3%（33/53名）及びプラセボ群で47.2%（25/53名）であり、Week 52までの治験薬投与を継続中であった被験者はデュピルマブ群で20.8%（11/53名）及びプラセボ群で7.5%（4/53名）であった。Week 36からWeek 52までの期間に治験薬投与が中止されたのはプラセボ群の3名のみ（デュピルマブ群：0名）であった（Week 52より前に治験薬投与が中止された被験者の割合：デュピルマブ群で17.0%［9/53名］、プラセボ群で45.3%［24/53名］）。当該3名の治験薬投与中止の理由はAEであった。

被験者の内訳に関する詳細及び概要図を、それぞれModule 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 4.1]及び[Figure 2]に示した。

表 1 - Disposition of Study Participants in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis)
(All Randomized Participants)

	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Total (N=106)**
Participants who completed study through week 36	41 (77.4%) [1]	46 (86.8%)	87 (82.1%) [1]
Participants who discontinued from study before week 36	11 (20.8%)	7 (13.2%)	18 (17.0%)
Reason for study discontinuation before week 36			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	11 (100%)	7 (100%)	18 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	2 (18.2%)	2 (28.6%)	4 (22.2%)
Lack of Efficacy	4 (36.4%)	1 (14.3%)	5 (27.8%)
Physician Decision	0	1 (14.3%)	1 (5.6%)
Participant Decision	4 (36.4%)	3 (42.9%)	7 (38.9%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (9.1%)	0	1 (5.6%)
Other	0	0	0
Participants who completed study through week 52	30 (56.6%)	35 (66.0%)	65 (61.3%)
Participants who are ongoing for study completion between week 36 and week 52	7 (13.2%)	11 (20.8%)	18 (17.0%)
Participants who discontinued from study before week 52	15 (28.3%) [1]	7 (13.2%)	22 (20.8%) [1]

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Reason for study discontinuation before week 52			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	15 (100%)	7 (100%)	22 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	4 (26.7%)	2 (28.6%)	6 (27.3%)
Lack of Efficacy	5 (33.3%)	1 (14.3%)	6 (27.3%)
Physician Decision	0	1 (14.3%)	1 (4.5%)
Participant Decision	5 (33.3%)	3 (42.9%)	8 (36.4%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (6.7%)	0	1 (4.5%)
Other	0	0	0
Participants who completed study through week 64	20 (37.7%)	33 (62.3%)	53 (50.0%)
Participants who are ongoing for study completion through week 64	15 (28.3%) [1]	12 (22.6%)	27 (25.5%) [1]
Participants who are ongoing for study completion between week 52 and week 64	7 (13.2%)	1 (1.9%)	8 (7.5%)
Participants who discontinued from study before week 64	18 (34.0%)	8 (15.1%)	26 (24.5%)
Reason for study discontinuation			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	18 (100%)	8 (100%)	26 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	4 (22.2%)	2 (25.0%)	6 (23.1%)
Lack of Efficacy	5 (27.8%)	1 (12.5%)	6 (23.1%)
Physician Decision	0	1 (12.5%)	1 (3.8%)
Participant Decision	6 (33.3%)	3 (37.5%)	9 (34.6%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	3 (16.7%)	1 (12.5%)	4 (15.4%)
Other	0	0	0

The percentage for reason for study discontinuation at each time point is calculated based on the number of participants who discontinued from study before the time point in the respective treatment group.
[1] 1 participant in the placebo group discontinued study drug before week 36 and remained on study until their early termination visit. The early termination visit occurred after the data cutoff date (but prior to the database lock date) and therefore this participant is counted as ongoing in the study before weeks 36, 52 and 64. As such, they are not shown as having completed or discontinued the study.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.1.2.r

表 2 - Study Drug Completion Status and Primary Reason for Premature Discontinuation of the Study Drug in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (All Randomized Participants)

	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Total (N=106)**
Participants who completed study drug through week 36	32 (60.4%)	44 (83.0%)	76 (71.7%)
Participants who are ongoing for study drug completion through week 36	0	0	0
Participants who discontinued study drug before week 36	21 (39.6%)	9 (17.0%)	30 (28.3%)
Reason for study drug discontinuation before week 36			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	21 (100%)	9 (100%)	30 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	2 (9.5%)	3 (33.3%)	5 (16.7%)
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	14 (66.7%)	5 (55.6%)	19 (63.3%)
Physician Decision	0	0	0
Participant Decision	4 (19.0%)	1 (11.1%)	5 (16.7%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (4.8%)	0	1 (3.3%)
Other	0	0	0
Participants who completed study drug through week 52	25 (47.2%)	33 (62.3%)	58 (54.7%)
Participants who are ongoing for study drug completion through week 52	4 (7.5%)	11 (20.8%)	15 (14.2%)
Participants who discontinued study drug before week 52	24 (45.3%)	9 (17.0%)	33 (31.1%)
Reason for study drug discontinuation before week 52			
Due to COVID-19 [1]	0	0	0
Not Due to COVID-19 [1]	24 (100%)	9 (100%)	33 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	5 (20.8%)	3 (33.3%)	8 (24.2%)
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	14 (58.3%)	5 (55.6%)	19 (57.6%)
Physician Decision	0	0	0
Participant Decision	4 (16.7%)	1 (11.1%)	5 (15.2%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (4.2%)	0	1 (3.0%)
Other	0	0	0

The percentage for reason for study drug discontinuation at each time point is calculated based on the number of participants who discontinued from study drug before the time point in the respective treatment group. Of note, if a participant receives rescue treatment with a systemic non-steroidal immunosuppressive drug or immunomodulating biologic, study drug is to be permanently discontinued immediately.

[1] 1 participant discontinued from study drug due to an SAE of COVID-19. However, the Supplemental form - Study/Treatment Discontinuation due to COVID-19 CRF was not completed.

Abbreviations: CRF=case report form; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.1.2.r

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

全体として、少なくとも Week 36 までの来院を完了した被験者は 83.0%（88/106 名）（デュピルマブ群：86.8%［46/53 名］、プラセボ群：79.2%［42/53 名］）、少なくとも Week 52 までの来院を完了した被験者は 77.4%（82/106 名）（デュピルマブ群：86.8%［46/53 名］、プラセボ群：67.9%［36/53 名］）であった（表 25）。プラセボ群の 1 名は、主要な解析時ではデータカットオフ日時点で Week 36 より前は治験継続中として集計されていたが、早期中止来院を完了したため、最終解析では Week 36 まで治験を完了し、Week 52 より前に中止したとみなされた。

デュピルマブ群では、Week 36 から Week 52 までの期間に新たに治験中止となった被験者はいなかった（両時点とも 7 名）。プラセボ群では、新たに 6 名が Week 36 から Week 52 までの期間に治験中止となった（Week 36：11 名、Week 52：17 名）。

Week 36 まで及び Week 52 までの各期間に治験薬投与が中止された被験者は、プラセボ群と比較してデュピルマブ投与群で少なかった（表 26）。Week 52 までの治験薬投与を完了した被験者は、デュピルマブ群で 83.0%（44/53 名）及びプラセボ群で 52.8%（28/53 名）であった。全体として、Week 36 までに治験薬投与が中止された被験者は 28.3%（30/106 名）（デュピルマブ群：17.0%［9/53 名］、プラセボ群：39.6%［21/53 名］）、Week 52 までに治験薬投与が中止された被験者は 32.1%（34/106 名）（デュピルマブ群：17.0%［9/53 名］、プラセボ群：47.2%［25/53 名］）であった。

デュピルマブ群では、Week 36 から Week 52 までの期間に新たに治験薬投与が中止された被験者はいなかった（両時点とも 9 名）。プラセボ群では、新たに 4 名が Week 36 から Week 52 までの期間に治験薬投与が中止された（Week 36：21 名、Week 52：25 名）。このうち、3 名は COVID-19 と関連のない AE により治験薬投与が中止され、1 名は COVID-19（報告者の用語：COVID-19 positive infection）の SAE により治験薬投与が中止され、その後 follow-up 期間中に発現した呼吸不全（PT）の SAE により死亡した（2.1.3 項）。

1.2.2 曝露状況

主要な解析のデータカットオフ日時点で、治験薬の投与回数の平均値（SD）は、デュピルマブ群では 21.8（7.26）回、プラセボ群では 19.1（8.07）回であった（表 3）。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は全体で 290.2（109.02）日で、デュピルマブ群では 310.2 （102.99）日、プラセボ群では 270.1（112.11）日であった。

表 3 - Study Drug Administration, Treatment Exposure, and Duration of Observation Period in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis) (SAF)

	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Total (N=106)**
Number of administrations of study drug through data cutoff			
n	53	53	106
Mean (SD)	19.1 (8.07)	21.8 (7.26)	20.4 (7.76)
Median	23.0	26.0	26.0
Q1 : Q3	12.0 : 26.0	22.0 : 26.0	16.0 : 26.0
Min : Max	1 : 26	3 : 26	1 : 26
Cumulative number of administrations of study drug, n (%)			
≥1	53 (100%)	53 (100%)	106 (100%)
≥2	52 (98.1%)	53 (100%)	105 (99.1%)
≥3	51 (96.2%)	53 (100%)	104 (98.1%)
≥4	51 (96.2%)	51 (96.2%)	102 (96.2%)
≥5	50 (94.3%)	51 (96.2%)	101 (95.3%)
≥6	49 (92.5%)	50 (94.3%)	99 (93.4%)
≥7	48 (90.6%)	49 (92.5%)	97 (91.5%)
≥8	46 (86.8%)	48 (90.6%)	94 (88.7%)
≥9	46 (86.8%)	45 (84.9%)	91 (85.8%)
≥10	44 (83.0%)	45 (84.9%)	89 (84.0%)
≥11	43 (81.1%)	45 (84.9%)	88 (83.0%)
≥12	41 (77.4%)	45 (84.9%)	86 (81.1%)
≥13	39 (73.6%)	44 (83.0%)	83 (78.3%)
≥14	38 (71.7%)	44 (83.0%)	82 (77.4%)
≥15	36 (67.9%)	44 (83.0%)	80 (75.5%)
≥16	36 (67.9%)	44 (83.0%)	80 (75.5%)
≥17	33 (62.3%)	43 (81.1%)	76 (71.7%)
≥18	33 (62.3%)	43 (81.1%)	76 (71.7%)
≥19	32 (60.4%)	43 (81.1%)	75 (70.8%)
≥20	31 (58.5%)	43 (81.1%)	74 (69.8%)
≥21	28 (52.8%)	42 (79.2%)	70 (66.0%)
≥22	27 (50.9%)	41 (77.4%)	68 (64.2%)
≥23	27 (50.9%)	36 (67.9%)	63 (59.4%)
≥24	26 (49.1%)	34 (64.2%)	60 (56.6%)
≥25	26 (49.1%)	34 (64.2%)	60 (56.6%)
≥26	24 (45.3%)	31 (58.5%)	55 (51.9%)
≥27	0	0	0
Duration of treatment exposure (days) through data cutoff			
n	53	53	106
Mean (SD)	270.1 (112.11)	310.2 (102.99)	290.2 (109.02)
Median	318.0	363.0	363.0
Q1 : Q3	173.0 : 364.0	308.0 : 365.0	224.0 : 364.0
Min : Max	14 : 378	41 : 441	14 : 441

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Duration of participant observation (days) through data cutoff			
n	53	53	106
Mean (SD)	336.6 (134.73)	381.0 (122.92)	358.8 (130.27)
Median	393.0	448.0	424.5
Q1 : Q3	268.0 : 449.0	295.0 : 449.0	295.0 : 449.0
Min : Max	1 : 475	28 : 665 [1]	1 : 665 [1]

The loading doses of study drug administered on day 1 are counted as a single administration of study drug.
Duration of treatment exposure through data cutoff is defined as: (Date of last study drug injection - date of first study drug injection) + 14. Duration of participant observation is defined as: (Date of last visit - date of first study drug injection) + 1.
[1] End-of-study visit was significantly delayed for 1 participant due to the occurrence of a road traffic accident which occurred during the follow-up period.
Abbreviations: SAF=safety analysis set; Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.4.1 and 14.1.4.3

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

治験薬の投与回数の平均値（SD）は、デュピルマブ群では 22.5（7.36）回、プラセボ群では 19.3（8.16）回であった（表 27）。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は全体で 296.7（111.40）日で、デュピルマブ群では 320.0（104.90）日、プラセボ群では 273.5（113.80）日であった（表 28）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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いた。男性被験者の割合はデュピルマブ群（39.6%［21/53 名］）よりもプラセボ群（54.7%［29/53 名］）で高かった。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。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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Table 6]）。

ベースラインの BPDAI スコアの平均値（SD）は 60.5（29.99）で、疾患重症度が重症（BPDAI スコアが 60 以上、IWRS データに基づく）の被験者は 34.0%（36/106 名）であった。体表面積に占める 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）がベースラインに 50 個超のびらん／水疱を有していた。ベースラインの 2 型炎症性バイオマーカーの値は高く、これには血中好酸球数（平均値［SD］：1.0238［1.32741］× 10^9/L）及び血清中総 IgE（平均値［SD］：1,677.8［3,062.02］kU/L）が含まれた。ベースラインの BP180 に対する IgG 自己抗体価及び BP230 に対する IgG 自己抗体価の平均値（SD）は、主要な解析時（解析対象被験者数：各項目ともに全体で 81 名）ではそれぞれ 236.0（739.65）U/mL 及び 61.5（150.30）U/mL、治験完了時の最終解析（解析対象被験者数：各項目ともに全体で 104 名）ではそれぞれ 310.3（873.60）U/mL 及び

68.1 （162.48）U/mL であった（主要な解析：Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Table 7]、最終解析：Module 2.7.3 [表 6]）。

BP 患者の既知の併存疾患と一致して、既往歴は、SOC では「皮膚および皮下組織障害」、「血管障害」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「心臓障害」の割合が高かった。さらに、高齢者集団で予想されるとおり、SOC の「筋骨格系および結合組織障害」及び「外科および内科処置」の割合も高かった（表 4）。

表 4 - Medical History by SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SOC Findings Reported in ≥20% or PT Findings Reported in ≥5% of the Total Population; FAS)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Participants with at least one medical history finding	53 (100)	53 (100)	106 (100)
皮膚および皮下組織障害	53 (100)	53 (100)	106 (100)
類天疱瘡	53 (100)	53 (100)	106 (100)
血管障害	41 (77.4)	37 (69.8)	78 (73.6)
高血圧	38 (71.7)	35 (66.0)	73 (68.9)
代謝および栄養障害	30 (56.6)	35 (66.0)	65 (61.3)
２型糖尿病	13 (24.5)	5 (9.4)	18 (17.0)
高コレステロール血症	8 (15.1)	9 (17.0)	17 (16.0)
高脂血症	6 (11.3)	10 (18.9)	16 (15.1)
糖尿病	4 (7.5)	10 (18.9)	14 (13.2)
脂質異常症	4 (7.5)	2 (3.8)	6 (5.7)
痛風	2 (3.8)	4 (7.5)	6 (5.7)
肥満	5 (9.4)	1 (1.9)	6 (5.7)
外科および内科処置	25 (47.2)	27 (50.9)	52 (49.1)
子宮摘出	4 (7.5)	6 (11.3)	10 (9.4)
胆嚢切除	3 (5.7)	4 (7.5)	7 (6.6)
股関節形成	3 (5.7)	4 (7.5)	7 (6.6)
虫垂切除	4 (7.5)	2 (3.8)	6 (5.7)
白内障手術	1 (1.9)	5 (9.4)	6 (5.7)
甲状腺摘除	2 (3.8)	4 (7.5)	6 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害	20 (37.7)	23 (43.4)	43 (40.6)
変形性関節症	8 (15.1)	4 (7.5)	12 (11.3)
骨粗鬆症	1 (1.9)	7 (13.2)	8 (7.5)
神経系障害 [1]	19 (35.8)	20 (37.7)	39 (36.8)
感染症および寄生虫症 [1]	16 (30.2)	14 (26.4)	30 (28.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
心臓障害	13 (24.5)	15 (28.3)	28 (26.4)
心房細動	7 (13.2)	4 (7.5)	11 (10.4)
胃腸障害	14 (26.4)	14 (26.4)	28 (26.4)
胃食道逆流性疾患	7 (13.2)	3 (5.7)	10 (9.4)
精神障害	13 (24.5)	13 (24.5)	26 (24.5)
うつ病	4 (7.5)	5 (9.4)	9 (8.5)
不眠症	4 (7.5)	4 (7.5)	8 (7.5)
不安	4 (7.5)	3 (5.7)	7 (6.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (20.8)	15 (28.3)	26 (24.5)
喘息	2 (3.8)	6 (11.3)	8 (7.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.9)	6 (11.3)	7 (6.6)
眼障害	9 (17.0)	14 (26.4)	23 (21.7)
白内障	6 (11.3)	9 (17.0)	15 (14.2)
腎および尿路障害	7 (13.2)	14 (26.4)	21 (19.8)
腎不全	3 (5.7)	3 (5.7)	6 (5.7)
内分泌障害	12 (22.6)	8 (15.1)	20 (18.9)
甲状腺機能低下症	9 (17.0)	6 (11.3)	15 (14.2)
生殖系および乳房障害	10 (18.9)	5 (9.4)	15 (14.2)
良性前立腺肥大症	8 (15.1)	4 (7.5)	12 (11.3)
免疫系障害	8 (15.1)	4 (7.5)	12 (11.3)
季節性アレルギー	4 (7.5)	3 (5.7)	7 (6.6)
薬物過敏症	3 (5.7)	3 (5.7)	6 (5.7)

A participant who reported 2 or more medical history findings with the same PT is counted only once for that term. A participant who reported 2 or more medical history findings with different PTs within the same system organ class is counted only once for that SOC.
MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
[1] For the SOCs of Nervous system disorders and Infections and infestations, no specific PTs were reported in ≥5% of participants.
Abbreviations: FAS=full analysis set; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.1.2.3
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_dem_medhist_pct_f_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_dem_medhist_pct_f_t_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

BP 以外の疾患に対して 1 種類以上の前治療薬を使用していた被験者の割合は全体で 98.1%（104/106 名）で、両投与群間でおおむね均衡していた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 4.5.1.1]）。

BP に対して 1 種類以上の前治療薬を使用していた被験者の割合は全体で 94.3%（100/106 名）で、両投与群間でおおむね均衡していた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 4.5.1.2]）。最も多く報告された BP に対する ATC 分類第 2 レベル別の前治療薬は以下のとおりであった。

- 副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤（デュピルマブ群：75.5%［40/53 名］、プラセボ群：73.6%［39/53 名］［ほぼ全てが外用ステロイド薬］）。外用ステロイド薬のうち、very potent（Group IV）の製剤（例：クロベタゾールプロピオン酸エステル／clobetasol）が最も多く使用された（デュピルマブ群：43.4%［23/53 名］、プラセボ群：41.5%［22/53 名］）。
- 全身用副腎皮質ステロイド（デュピルマブ群：62.3%［33/53 名］、プラセボ群：64.2%［34/53 名］）
- 全身用抗ヒスタミン薬（デュピルマブ群：37.7%［20/53 名］、プラセボ群：34.0%［18/53 名］）
- 全身用抗菌薬（テトラサイクリン系抗生剤［例：ドキシサイクリン］を含む）（デュピルマブ群：20.8%［11/53 名］、プラセボ群：24.5%［13/53 名］）

BP に対する前治療薬として全身性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（11.3%［6/53 名］）と比較してデュピルマブ群（24.5%［13/53 名］）で高かった。

データカットオフ日時点での 52 週間の治験薬投与期間中の BP 以外の適応で使用された併用薬において、両投与群間で意味のある差異はなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 4.5.2.1]）。

治験実施計画書に従って、全ての被験者は割り当てられた投与群に関係なく、Day 1（ベースライン）に OCS の標準用量による基本治療を開始し、治験実施計画書で規定された OCS の漸減法により疾患活動をコントロールすることとしていた。データカットオフ日までの 52 週間の治験薬投与期間中に最も多く使用された BP に対する薬効分類別のその他の併用薬（救済治療薬及び禁止薬として使用されたものを含む）は以下のとおりである（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 4.5.2.2]）。

- 副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤（デュピルマブ群：43.4%［23/53 名］、プラセボ群：58.5%［31/53 名］）
- 全身用抗ヒスタミン薬（デュピルマブ群：28.3%［15/53 名］、プラセボ群：17.0%［9/53 名］）

人口統計学的特性、ベースライン特性、前治療薬及び併用薬、既往歴、救済治療薬の使用、並びに治験薬投与の遵守に関する詳細は、Module 2.7.3 [3.1.5 項]～[3.1.10 項]に示した。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

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におけ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。

2.1.1　有害事象の概要

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 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］）（表 5）。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。重度と判断された事象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。TE-SAE が認められた被験者の割合も、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。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、そ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（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 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。詳細は 2.1.3 項に記載した。

表 5 - 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 2.1.3.
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 14.3.1.4.b

表 6 - Overview of the Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Participants with at least one	Placebo (N=53) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) nP/PY (nP/100 PY)
TEAE	51/7.5 (679.35)	51/9.5 (534.51)
Moderate or severe TEAE	32/23.0 (139.08)	36/21.1 (170.43)
Severe TEAE	12/35.4 (33.94)	9/39.6 (22.73)
TE-SAE	16/34.6 (46.22)	12/38.8 (30.92)
Treatment-related TEAE	8/34.0 (23.54)	14/36.1 (38.74)
TEAE leading to study drug discontinuation	5/39.2 (12.75)	2/45.1 (4.43)
TEAE leading to death	2/39.0 (5.13)	0/45.2 (0.00)

Note: For participants with the given event, the number of participant-years is calculated up to the date of the first such event; for participants without the given event, the number of participant-years corresponds to the length of the treatment period. Participants who experienced more than 1 TEAE were counted only once in each category.
Abbreviations: nP=number of participants with an event; PY=participant-years; nP/100 PY=number of participants with at least 1 event per 100 participant-years; 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 14.3.1.2.b

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に、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り（いずれも 96.2%［51/53 名］）、主要な解析時からの変更はなかった（表 29）。また、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、主要な解析と比較して最終解析で高く、いずれの投与群でも主要な解析時以降に該当事象が新たに 1 名ずつ報告された。

最終解析時における曝露で調整した Week 52 までの on-treatment 期間中の TEAE の発現率は、主要な解析時に報告された発現率と一致していた（表 30）。

Follow-up 期間中に TEAE 又は TE-SAE が認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（表 31）。

本治験では 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］、表 34）。Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した死亡に至った TEAE は 1 名（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：1 名）に認められた（表 29）。さらに、follow-up 期間中に発現した死亡に至った TEAE は 5 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：4 名、表 31）に、治験終了後に発現した死亡に至った AE は 2 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）に認められた。

2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象

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 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］）（表 7）。

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。

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。

SOC 別の TEAE の解析は、2.1.6 項に記載した。

表 7 - 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)
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)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
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)
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/m274_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_s_t_5pct_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に 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り（いずれも 96.2%［51/53 名］）、主要な解析時からの変更はなかった（表 32）。

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、霧視及び喘息であり、主要な解析時からの変更はなかった。

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、食欲減退、白内障及び呼吸困難であり、高血糖を除き、主要な解析時からの変更はなかった。高血糖は、主要な解析時ではデュピルマブ群（1.9%［1/53 名］）と比較してプラセボ群（7.5%［4/53 名］）で発現割合が 5%以上高いことが報告されていたが、最終解析ではデュピルマブ群（3.8%［2/53 名］）とプラセボ群（7.5%［4/53 名］）間の発現割合の差は 5%未満であった。

2.1.2.2 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度

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と比較してプラセボ群で高かった（表 8）。

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。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（PT）（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]）。

表 8 - Summary of Severe TEAEs 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 severe TEAE	12 (22.6)	9 (17.0)
感染症および寄生虫症	4 (7.5)	3 (5.7)
細菌性関節炎	0	1 (1.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.9)	0
肺炎	0	1 (1.9)
尿路感染	1 (1.9)	0
処置後感染	0	1 (1.9)
尿路性敗血症	0	1 (1.9)
蜂巣炎	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
丹毒	1 (1.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)	2 (3.8)
転倒	1 (1.9)	2 (3.8)
脊椎骨折	0	1 (1.9)
処置による疼痛	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	3 (5.7)	1 (1.9)
高血糖	1 (1.9)	0
高ナトリウム血症	0	1 (1.9)
食欲減退	1 (1.9)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (1.9)	0
低カリウム血症	2 (3.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	1 (1.9)
関節痛	0	1 (1.9)
背部痛	1 (1.9)	0
骨炎	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.8)	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.9)	0
疼痛	0	1 (1.9)
全身健康状態悪化	1 (1.9)	0
心臓障害	2 (3.8)	1 (1.9)
狭心症	0	1 (1.9)
急性心筋梗塞	1 (1.9)	0
心不全	1 (1.9)	0
血管障害	1 (1.9)	1 (1.9)
低血圧	0	1 (1.9)
四肢壊死	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	1 (1.9)
肺塞栓症	0	1 (1.9)
呼吸不全	1 (1.9)	0
胃腸障害	0	1 (1.9)
痔核	0	1 (1.9)
肝胆道系障害	0	1 (1.9)
薬物性肝障害	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	0
類天疱瘡	2 (3.8)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
臨床検査	2 (3.8)	0
血圧上昇	1 (1.9)	0
体重減少	1 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.8)	0
基底細胞癌	1 (1.9)	0
中咽頭癌	1 (1.9)	0
神経系障害	1 (1.9)	0
軸索型ニューロパチー	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	1 (1.9)	0
急性腎障害	1 (1.9)	0

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 14.3.2.3.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t_sev.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_s_t_sev_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

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：3.8%［2/53 名］、プラセボ群：1.9%［1/53 名］）、低カリウム血症（デュピルマブ群：0%、プラセボ群：3.8%［2/53 名］）、及び類天疱瘡（デュピルマブ群：0%、プラセボ群：3.8%［2/53 名］）であり（表 33）、主要な解析時からの変更はなかった。

主要な解析時以降に受領した 2 名の追加情報に基づき、PT 別での Week 52 までの on-treatment 期間中に SAE を発現した被験者の割合が変更された。これら 2 名に認められた AE の更新内容について、概要を以下に示す。

- デュピルマブ群で認められた 1 件の心停止の重度の TE-SAE は、主要な解析時では治験薬の投与下で発現した事象とみなされていなかったが、最終解析では Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与下で発現した事象として再分類された。この変更は当該被験者の治験終了来院日が約 2 か月後の日付に更新されたことによる。
- プラセボ群で認められた 1 件の呼吸不全は、主要な解析時では Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した重度の TE-SAE とみなされていたが（表 8）、最終解析では Week 52 までの on-treatment 期間中ではなく、follow-up 期間中に発現した事象と判断された。この変更は当該事象の発現月が特定され、当該事象の AE 発現日が更新されたことによる。

2.1.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に、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 9）。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］）。ただし、SOC の「感染症および寄生虫症」に属する PT は、結膜炎を除き、各 1 名のみに認められた。

皮膚感染に関する治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、両投与群で各 2 名に報告された（デュピルマブ群：毛包炎及び口腔ヘルペス、プラセボ群：蜂巣炎及び真菌性足感染）。皮膚感染に関する TEAE の詳細は 2.1.5.8 項に記載した。

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）、筋痙縮（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：1 名）及びドライアイ（デュピルマブ群：0 名、プラセボ群：2 名）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重症度が軽度又は中等度と判断され、非重篤であった。治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT）は、デュピルマブ群の 1 名に認められた急性汎発性発疹性膿疱症の 1 件のみであった（2.1.5.2 項）。

表 9 - Summary of Treatment-Related TEAEs 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 treatment-related TEAE	8 (15.1)	14 (26.4)
感染症および寄生虫症	2 (3.8)	7 (13.2)
結膜炎	0	2 (3.8)
毛包炎	0	1 (1.9)
上咽頭炎	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)
上気道感染	0	1 (1.9)
尿路感染	0	1 (1.9)
蜂巣炎	1 (1.9)	0
真菌性足感染	1 (1.9)	0
気道感染	1 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (5.7)	4 (7.5)
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1 (1.9)
多汗症	0	1 (1.9)
爪破損	0	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	0	1 (1.9)
間擦疹	1 (1.9)	0
そう痒症	1 (1.9)	0
紫斑	1 (1.9)	0
丘疹性皮疹	1 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (3.8)
貧血	0	1 (1.9)
好酸球増加症	0	1 (1.9)
眼障害	2 (3.8)	2 (3.8)
角膜炎	0	1 (1.9)
霧視	0	1 (1.9)
ドライアイ	2 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	2 (3.8)
注射部位内出血	0	1 (1.9)
注射部位紅斑	0	1 (1.9)
注射部位腫脹	0	1 (1.9)
粘膜乾燥	0	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.9)	0
疼痛	1 (1.9)	0
胃腸障害	1 (1.9)	1 (1.9)
鼓腸	0	1 (1.9)
上腹部痛	1 (1.9)	0
消化不良	1 (1.9)	0
臨床検査	0	1 (1.9)
尿中結晶陽性	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0	1 (1.9)
高コレステロール血症	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	1 (1.9)
筋痙縮	1 (1.9)	1 (1.9)
腎および尿路障害	0	1 (1.9)
血尿	0	1 (1.9)
血管障害	1 (1.9)	1 (1.9)
高血圧	0	1 (1.9)
血管炎	1 (1.9)	0
神経系障害	2 (3.8)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
浮動性めまい	1 (1.9)	0
錯感覚	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	0
呼吸困難	1 (1.9)	0

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 14.3.2.4.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_s_t_rel_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に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について、主要な解析時からの変更はなかった（表 29）。いずれかの投与群で 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、結膜炎（デュピルマブ群：3.8%［2/53 名］、プラセボ群：0%）及びドライアイ（デュピルマブ群：0%、プラセボ：3.8%［2/53 名］）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.2.2.2.4]及び [Post-text Table 14.3.2.4.b.B]）。

Follow-up 期間中に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群の 1 名（2.3%［1/44 名］）に認められ（PT：気管支炎、主要な解析時からの変更なし）、デュピルマブ群では認められなかった（表 31 及び Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.4.B.f]）。

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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。

2.1.3 死亡

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 10）。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、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、治験終了・中止後の Day 33 に死亡した。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 Day 1 に治験薬の初回及び唯一の投与を受け、同日に治験中止となった。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。関連する合併症には、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が含まれた。

- 被験者（8[redacted]歳男性）は、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 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 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。関連する合併症には、2 型糖尿病（死亡時に継続中）、高血圧（死亡時に継続中）及び結核（消失の既往）が含まれた。
  備考：主要な解析時では、上記の呼吸不全の死亡に至った TE-SAE は Week 52 までの on-treatment 期間中に発現したとみなされていた。主要な解析時以降に受領した追加情報に基づき、当該事象の発現日が更新された。本更新により、最終解析では、当該事象は治験薬投与期間終了後の follow-up 期間中に発現したとみなされた（表 34 及び Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Listing 16.2.7.3.B]）。このため、当該事象は Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した事象数に含まれていない（表 29）。

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、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。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。関連する合併症には、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が含まれた。

- 被験者（7■歳女性）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。関連する合併症には、糖尿病及び高血圧が含まれた。

- プラセボ群：
  - 被験者（7■歳男性）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。関連する合併症には、高血圧、大動脈瘤及び心臓動脈瘤嚢が含まれた。
  - 被験者（7■歳男性）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。関連する合併症には、糖尿病、脳梗塞、高血圧及び QT 間隔延長が含まれた。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■歳男性）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。関連する合併症には、高血圧、2 型糖尿病、喫煙及びアルコール摂取が含まれた。

死亡の詳細及び個別症例の詳細は、それぞれ Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.2.3]及び[Section 8]に記載した。

表 10 - 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
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

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

主要な解析時以降に、新たに 1 名が死亡した。また、主要な解析時に既に報告されていた 1 件の死亡に更新があった。概要を以下に示す。

- プラセボ群の 1 名は、治験終了後に遠隔転移を伴う小細胞肺癌（PT）の死亡に至った SAE（主要な解析時以降に新たに報告された事象）を発現した。
- プラセボ群の 1 名に発現した呼吸不全の死亡に至った SAE は、主要な解析のデータカットオフ日以降に受領した追加情報に基づき、発現時期が Week 52 までの on-treatment 期間から follow-up 期間に更新された。

これら 2 件の死亡の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Table 41]に示した。

本治験では合計 8 名が死亡に至った事象を発現した（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］、表 34）。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。概要を以下に示す。

- デュピルマブ群
  - Week 52 までの on-treatment 期間中に死亡は報告されなかった。
  - 1 名は follow-up 期間中に死亡に至った TE-SAE を発現した（PT：心不全）。
  - 1 名は治験終了後に死亡に至った SAE を発現した（PT：心原性ショック）。
- プラセボ群
  - 1 名は Week 52 までの on-treatment 期間中に死亡に至った TE-SAE を発現した（PT：全身健康状態悪化）。
  - 4 名は follow-up 期間中に死亡に至った TE-SAE を発現した（PT：呼吸不全、心血管障害、クリプトコッカス性髄膜炎及び死亡）。
  - 1 名は治験終了後に死亡に至った SAE を発現した（PT：遠隔転移を伴う小細胞肺癌）。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 治験薬投与下で発現した重篤な有害事象

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（デュピルマブ群：22.6%［12/53 名］、プラセボ群：30.2%［16/53 名］）又は治験薬投与中止に至った TE-SAE（デュピルマブ群：1.9%［1/53 名］、プラセボ群：9.4%［5/53 名］）を 1 件以上発現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（表 11）。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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.1.4.b]）。

2 名以上に認められた TE-SAE（PT）は、肺炎（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）、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。

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（表 12）。

全体として、follow-up 期間中に 1 件以上の TE-SAE を発現した被験者は、13 名（デュピルマブ群：7 名、プラセボ群：6 名）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.3.19]）。プラセボ群で認められた TE-SAE（PT）は、貧血（2 名）、心血管障害、冠動脈疾患、壊疽、クリプトコッカス性髄膜炎、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、転倒、死亡、痛風及び末梢性虚血（各 1 名）であった。デュピルマブ群で認められた TE-SAE（PT）は、心房細動、心不全、心筋梗塞、嚥下障害、ブドウ球菌皮膚感染、交通事故、肩骨

折、胸骨骨折、錯乱状態、腎機能障害及び類天疱瘡（各 1 名）であった。治験終了後に SAE が発現した被験者は 3 名であった（デュピルマブ群：2 名［PT：心原性ショック、心停止各 1 名］、プラセボ群：1 名［PT：アスペルギルス感染及び心停止］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.7.6]）。Follow-up 期間中又は治験終了後に発現した SAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。SAE の個別症例の詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]に記載した。

表 11 - Number of Participants with Treatment-Emergent Serious Adverse Events 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 TE-SAE	16 (30.2)	12 (22.6)
感染症および寄生虫症	4 (7.5)	4 (7.5)
肺炎	0	2 (3.8)
細菌性関節炎	0	1 (1.9)
処置後感染	0	1 (1.9)
尿路性敗血症	0	1 (1.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.9)	0
蜂巣炎	2 (3.8)	0
尿路感染	1 (1.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.7)	2 (3.8)
転倒	0	1 (1.9)
脊椎骨折	0	1 (1.9)
頭蓋顔面骨折	1 (1.9)	0
関節損傷	1 (1.9)	0
処置による疼痛	1 (1.9)	0
上肢骨折	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	0	2 (3.8)
腎結石症	0	1 (1.9)
腎不全	0	1 (1.9)
心臓障害	2 (3.8)	1 (1.9)
狭心症	0	1 (1.9)
急性心筋梗塞	1 (1.9)	0
心不全	1 (1.9)	0
胃腸障害	1 (1.9)	1 (1.9)
痔核	0	1 (1.9)
鼠径ヘルニア	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
代謝および栄養障害	3 (5.7)	1 (1.9)
糖尿病	0	1 (1.9)
食欲減退	1 (1.9)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (1.9)	0
高血糖	1 (1.9)	0
低カリウム血症	1 (1.9)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.9)
閉経後出血	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.8)	1 (1.9)
肺塞栓症	0	1 (1.9)
肺空洞形成	1 (1.9)	0
呼吸不全	1 (1.9)	0
血管障害	1 (1.9)	1 (1.9)
循環虚脱	0	1 (1.9)
四肢壊死	1 (1.9)	0
眼障害	1 (1.9)	0
白内障	1 (1.9)	0
緑内障	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	0
全身健康状態悪化	1 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.7)	0
基底細胞癌	1 (1.9)	0
中咽頭癌	1 (1.9)	0
前立腺癌	1 (1.9)	0
神経系障害	2 (3.8)	0
軸索型ニューロパチー	1 (1.9)	0
一過性脳虚血発作	1 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	0
類天疱瘡	2 (3.8)	0

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; TE-SAE=treatment-emergent serious adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.3.2.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_s_t_ser_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

表 12 - Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Serious Adverse Events 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**	**Placebo** **(N=53)** **nP/PY (nP/100 PY)**	**Dupilumab 300 mg Q2W** **(N=53)** **nP/PY (nP/100 PY)**
Participants with at least 1 TE-SAE	16/34.6 (46.22)	12/38.8 (30.92)
感染症および寄生虫症	4/37.9 (10.55)	4/43.6 (9.18)
肺炎	0/39.3 (0.00)	2/44.7 (4.47)
細菌性関節炎	0/39.3 (0.00)	1/44.1 (2.27)
処置後感染	0/39.3 (0.00)	1/44.7 (2.24)
尿路性敗血症	0/39.3 (0.00)	1/45.1 (2.22)
ＣＯＶＩＤ－１９	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
蜂巣炎	2/38.8 (5.16)	0/45.2 (0.00)
尿路感染	1/38.5 (2.60)	0/45.2 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	3/37.9 (7.92)	2/43.8 (4.56)
転倒	0/39.3 (0.00)	1/44.5 (2.25)
脊椎骨折	0/39.3 (0.00)	1/44.5 (2.25)
頭蓋顔面骨折	1/38.4 (2.60)	0/45.2 (0.00)
関節損傷	1/39.3 (2.55)	0/45.2 (0.00)
処置による疼痛	1/38.8 (2.58)	0/45.2 (0.00)
上肢骨折	1/39.3 (2.55)	0/45.2 (0.00)
腎および尿路障害	0/39.3 (0.00)	2/44.6 (4.49)
腎不全	0/39.3 (0.00)	1/44.6 (2.24)
腎結石症	0/39.3 (0.00)	1/45.1 (2.22)
胃腸障害	1/38.9 (2.57)	1/44.1 (2.27)
痔核	0/39.3 (0.00)	1/44.1 (2.27)
鼠径ヘルニア	1/38.9 (2.57)	0/45.2 (0.00)
代謝および栄養障害	3/38.9 (7.71)	1/44.2 (2.26)
糖尿病	0/39.3 (0.00)	1/44.2 (2.26)
食欲減退	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
糖尿病性代謝代償不全	1/39.1 (2.56)	0/45.2 (0.00)
高血糖	1/39.1 (2.56)	0/45.2 (0.00)
低カリウム血症	1/39.2 (2.55)	0/45.2 (0.00)
血管障害	1/39.1 (2.56)	1/44.3 (2.25)
循環虚脱	0/39.3 (0.00)	1/44.3 (2.25)
四肢壊死	1/39.1 (2.56)	0/45.2 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2/39.0 (5.12)	1/44.4 (2.25)
肺塞栓症	0/39.3 (0.00)	1/44.4 (2.25)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N=53) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) nP/PY (nP/100 PY)
肺空洞形成	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
呼吸不全	1/39.0 (2.56)	0/45.2 (0.00)
生殖系および乳房障害	0/39.3 (0.00)	1/44.8 (2.23)
閉経後出血	0/39.3 (0.00)	1/44.8 (2.23)
心臓障害	2/39.2 (5.10)	1/45.1 (2.22)
狭心症	0/39.3 (0.00)	1/45.1 (2.22)
急性心筋梗塞	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
心不全	1/39.3 (2.55)	0/45.2 (0.00)
眼障害	1/39.2 (2.55)	0/45.2 (0.00)
白内障	1/39.2 (2.55)	0/45.2 (0.00)
緑内障	1/39.2 (2.55)	0/45.2 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
全身健康状態悪化	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3/39.3 (7.64)	0/45.2 (0.00)
基底細胞癌	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
中咽頭癌	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
前立腺癌	1/39.3 (2.54)	0/45.2 (0.00)
神経系障害	2/38.8 (5.16)	0/45.2 (0.00)
軸索型ニューロパチー	1/39.1 (2.56)	0/45.2 (0.00)
一過性脳虚血発作	1/39.1 (2.56)	0/45.2 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	2/38.6 (5.19)	0/45.2 (0.00)
類天疱瘡	2/38.6 (5.19)	0/45.2 (0.00)

For participants with the given event, the number of participant-years is calculated up to the date of the first such event; for participants without the given event, the number of participant-years corresponds to the length of the treatment period.
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 incidence per 100 participant-years at all levels in the dupilumab 300 mg Q2W group.
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; nP=number of participants with an event; nP/100 PY=number of participants with at least one event per 100 participant-years; PT=preferred term; PY=participant-years; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; SOC=system organ class; TE-SAE= treatment-emergent serious adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.3.3.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_py_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_py_s_t_ser_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に TE-SAE が認められた全体的な被験者の割合について、主要な解析時からの変更はなかった（表 29）。

Week 52 までの on-treatment 期間中に TE-SAE が発現した被験者の割合を表 35 に示す。2 名以上に認められた TE-SAE（PT）は、肺炎（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）、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。曝露で調整した TE-SAE の発現率は、主要な解析時に報告された発現率とおおむね同様であり（表 36）、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

主要な解析時以降に受領した追加情報に基づき、陥没骨折及び心停止の PT、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC について、Week 52 までの on-treatment 期間中に TE-SAE を発現した被験者の割合が変更された。これらの AE の更新内容について、概要を以下に示す。

- デュピルマブ群の 1 名に発現した 1 件の心停止の重度の TE-SAE は、主要な解析のデータカットオフ日以降に受領した追加情報に基づき、治験薬の非投与下で発現した事象から Week 52 までの on-treatment 期間中の治験薬投与下で発現した事象に再分類された。（2.1.2.2 項）。
- 主要な解析時において Week 52 までの on-treatment 期間中に TE-SAE（肺炎）を発現していたデュピルマブ群の 1 名は、Week 52 までの on-treatment 期間中に新たな TE-SAE（陥没骨折）を発現した。
- プラセボ群の 1 名に発現した 1 件の呼吸不全の死亡に至った重度の TE-SAE は、主要な解析のデータカットオフ日以降に受領した追加情報に基づき、発現時期が Week 52 までの on-treatment 期間から follow-up 期間に更新された（2.1.2.2 項及び 2.1.3 項）。この結果、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC が発現した被験者数は、プラセボ群で 1 名減少となった。

全体として、follow-up 期間中に 1 件以上の TE-SAE を発現した被験者は、16 名（デュピルマブ群：8 名［主要な解析時から 1 名増加］、プラセボ群：8 名「主要な解析時から 2 名増加］）であった（表 37）。貧血はプラセボ群の 2 名に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。その他の事象はいずれも各投与群で 1 名以下であった。

以下の PT について、follow-up 期間中に TE-SAE を発現した被験者数は主要な解析時から変更された。

- 心筋梗塞（デュピルマブ群：0 名［主要な解析時から 1 名減少］、プラセボ群：0 名［主要な解析時からの変更なし］）：主要な解析時には、デュピルマブ群の 1 名に心筋梗塞の TE-SAE が報告されていたが、主要な解析時以降に受領した追加情報に基づき、PT が肺微小塞栓に更新された。これにより、最終解析では心筋梗塞の PT は含まれていない。
- 良性副甲状腺腫瘍（デュピルマブ群：1 名［主要な解析時から 1 名増加］、プラセボ群：0 名［主要な解析時からの変更なし］）

- 肺微小塞栓（デュピルマブ群：1 名［主要な解析時から 1 名増加、上記被験者の心筋梗塞の再分類による］、プラセボ群：0 名［主要な解析時からの変更なし］）
- 呼吸不全（デュピルマブ群：0 名［主要な解析時からの変更なし］、プラセボ群：1 名［主要な解析時から 1 名増加］）
- 類天疱瘡（デュピルマブ群：1 名［主要な解析時からの変更なし］、プラセボ群：1 名［主要な解析時から 1 名増加］）

治験終了後に SAE を発現した被験者は 3 名であった（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：2 名）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Listing 16.2.7.6.B]）。Follow-up 期間中又は治験終了後に発現した SAE はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

SAE の個別症例の詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 8]に記載した。

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 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。プラセボ群で認められた治験薬投与中止に至った TEAE（PT）は、類天疱瘡、全身健康状態悪化、COVID-19、中咽頭癌、及び前立腺癌（各 1 名）であった。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（PT）は、急性汎発性発疹性膿疱症（2.1.5.2 項）及び狭心症（2.1.3 項）（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。これらの事象の概要を以下に示す。

- デュピルマブ群の 1 名では、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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 3.7.4]）。当該被験者は、Day 30 に胃潰瘍（PT）の非重篤な AE を報告し、貧血の悪化により入院し、上部及び下部消化管内視鏡検査を受けた。検査後の経過観察期間中に心停止の重度の SAE を発現した。蘇生処置として心マッサージが行われ、同日に当該事象から回復したと報告された。当該事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- プラセボ群の被験者では、治験薬投与中止に至ったクリプトコッカス性髄膜炎（PT）が報告されたが、本事象が治験薬の最終投与後 14 日を超えて発現したため follow-up 期間中の TEAE とされた。詳細は 2.1.3 項に記載した。

治験薬投与中止に至った TEAE のうち、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、デュピルマブ群の 1 名に認められた急性汎発性発疹性膿疱症（PT）の 1 件のみであった（2.1.5.2 項）。

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 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 TEAE が認められた被験者の個別症例の詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]に記載した。

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

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（5.7%［3/53 名］）と比較してプラセボ群（11.3%［6/53 名］）で高かった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.5.b.B]）。これらの事象の概要を以下に示す。

- デュピルマブ群
  - 治験薬投与中止に至った TEAE（PT）は、急性汎発性発疹性膿疱症、狭心症及び心停止各 1 名であった。心停止の治験薬投与中止に至った重度の TE-SAE は、主要な解析のデータカットオフ日以降に受領した追加情報に基づき、治験薬の非投与下で発現した事象から Week 52 までの on-treatment 期間中の治験薬投与下で発現した事象に再分類された。
- プラセボ群
  - 治験薬投与中止に至った TEAE（PT）は、類天疱瘡 2 名（主要な解析時から 1 名増加）、全身健康状態悪化、COVID-19、中咽頭癌及び前立腺癌各 1 名であった。

プラセボ群の 1 名に follow-up 期間中に治験薬投与中止に至った TEAE（PT：クリプトコッカス性髄膜炎）が認められた（[Post-text Listing 16.2.7.2.B]）。概要を以下に示す。

- プラセボ群の 1 名に報告された治験薬投与中止に至ったクリプトコッカス性髄膜炎は、治験薬の最終投与後 14 日を超えて発現したため follow-up 期間中の TEAE とされた。本被験者は、死亡に至った当該事象の発現前より、食欲減退の治験薬投与の中断に至った TE-SAE を発現していた（[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。クリプトコッカス性髄膜炎は治験薬の最終投与後 23 日に発現し、既に中断されていた治験薬投与は、当該事象により中止となった（[Post-text Listing 16.2.5.1.B]）。

治験薬投与中止に至った TEAE が認められた被験者の個別症例の詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 8]に記載した。

2.1.5.2　特に注目すべき有害事象

治験薬投与下で発現した AESI は 1.1.3.2.1 項のとおり定義した。

本項では、SAP で定義したアルゴリズムによるアプローチに基づき特定した AESI を要約した（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Appendix 14.4]）。データカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与下で発現した AESI の概要を表 13 に示し、更に各被験者の詳細を記述する。

表 13 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent AESIs During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF)

AESI Category **Primary System Organ Class** **Preferred Term n(%)**	**Placebo** **(N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W** **(N=53)**
Number of participants with at least 1 TE AESI	0	4 (7.5)
Keratitis	0	2 (3.8)
眼障害	0	2 (3.8)
角膜炎	0	2 (3.8)
Anaphylactic reactions	0	1 (1.9)
血管障害	0	1 (1.9)
循環虚脱	0	1 (1.9)
Systemic hypersensitivity reactions	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1 (1.9)

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: AESI=adverse event of special interest; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SOC=system organ class; TE=treatment-emergent.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.3.6.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesicat_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesicat_socpt_s_t_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

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。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。

- 1 名に 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。

- 1 名に 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。

- 1 名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、本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

- 1 名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。

AESI の詳細及び個別症例の詳細は、それぞれ Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.2.6]及び[Section 8]に記載した。

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。

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与下で発現した AESI が認められた被験者の割合について、主要な解析時からの変更はなかった。治験薬投与下で発現した AESI は、デュピルマブ群の 7.5%（4/53 名）に認められ、プラセボ群では認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.3.6.b.B]）。

Follow-up 期間中に治験薬投与下で発現した AESI は認められなかった（[Post-text Table 14.3.3.6.B.f]）。

治験薬投与下で発現した AESI に関する個別症例の詳細は、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 8]に記載した。

2.1.5.3 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%）に報告された（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.2.13.b]）。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（[Post-text Listing 16.2.7.1]）。

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

主要な解析時以降に、Week 52 までの on-treatment 期間中に新たな治験薬投与下で発現した注射部位反応は認められなかった。注射部位反応は、両投与群で各 1 名（いずれも 1.9%）に報告された（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.13.b.B]）。

いずれの注射部位反応も、治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度と判断され、治験薬投与中止に至ったものはなく、消失した（主要な解析時からの変更なし）（[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。

Follow-up 期間中に注射部位反応は報告されなかった（[Post-text Table 14.3.2.13.B.f]）。

2.1.5.4 COVID-19 と関連のある TEAE

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 は、COVID-19 の狭域 SMQ により特定した。COVID-19 と関連のある TEAE の発現割合は、両投与群とも 5.7%（3/53 名）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.2.14.b]）。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（2.1.3 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（[Post-text Listing 16.2.7.1]）。

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した COVID-19 と関連のある TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 7.5%（4/53 名、主要な解析時から 1 名増加）、プラセボ群で 5.7%（3/53 名、主要な解析時からの変更なし）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.14.b.B]）。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。

上述したプラセボ群の 1 名に認められた COVID-19 と関連のある重篤かつ重度の TEAE を除き、on-treatment 期間中に発現した COVID-19 と関連のある TEAE 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。On-treatment 期間中に発現した 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。また、いずれも消失した（[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。

Follow-up 期間中に発現した COVID-19 と関連のある TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 1.9%（1/52 名）、プラセボ群で 4.5%（2/44 名）であった（[Post-text Table 14.3.2.14.B.f]）。Follow-up 期間に発現した COVID-19 と関連のある TEAE 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、治験薬との因果関係が否定され、消失した。

2.1.5.5　結膜炎

1.1.3.2.1 項に示したとおり、本治験における結膜炎関連事象は、7 つの PT（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）で構成される結膜炎のクラスター（表 14）、16 の PT で構成される広域 CMQ（表 15）、及び 5 つの PT で構成される狭域 CMQ（表 16）により評価した。

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 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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR

Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.7.1]）。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。

表 14 - Number of Participants with Conjunctivitis-Related Events (Cluster) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Preferred Term n(%)	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**
Number of participants with at least 1 Conjunctivitis cluster TEAE	0	4 (7.5)
結膜炎	0	4 (7.5)

Conjunctivitis (cluster) is based on the following PTs: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Eye inflammation, Eye irritation, and Giant papillary conjunctivitis.
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; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.2.17.b.
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_pt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_pt_s_t_concul_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

表 15 - Number of Participants with Conjunctivitis-Related Events (Broad CMQ) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
Number of participants with at least 1 Conjunctivitis CMQ (Broad) TEAE	2 (3.8)	4 (7.5)
結膜炎	0	4 (7.5)
ドライアイ	2 (3.8)	1 (1.9)

Conjunctivitis CMQ (Broad) is based on the following PTs: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic keratoconjunctivitis, Blepharitis, Dry eye, Eye irritation, Eye pruritus, Lacrimation increased, Eye discharge, Foreign body sensation in eyes, Photophobia, Xerophthalmia, Ocular hyperaemia, and Conjunctival hyperaemia.
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: CMQ=customized MedDRA query; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.2.16.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_pt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_pt_s_t_conbro_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

表 16 - Number of Participants with Conjunctivitis-Related Events (Narrow CMQ) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
Number of participants with at least 1 Conjunctivitis CMQ (Narrow) TEAE	0	4 (7.5)
結膜炎	0	4 (7.5)

Conjunctivitis CMQ (Narrow) is based on the following PTs: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, and Atopic keratoconjunctivitis.
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: CMQ=customized MedDRA query; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.2.15.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_pt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_pt_s_t_connar_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

主要な解析時以降に、Week 52 までの on-treatment 期間中に新たな結膜炎関連事象は認められなかった。

全体として、結膜炎関連事象が認められた被験者の割合は以下のとおりであった。

- 狭域 CMQ による結膜炎関連事象：デュピルマブ群で 7.5%（4/53 名）、プラセボ群で 0%（0/53 名）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.15.b.B]）

- 広域 CMQ による結膜炎関連事象：デュピルマブ群で 7.5%（4/53 名）、プラセボ群で 3.8%（2/53 名）（[Post-text Table 14.3.2.16.b.B]）
- 結膜炎のクラスターによる結膜炎関連事象：デュピルマブ群で 7.5%（4/53 名）、プラセボ群で 0%（0/53 名）（[Post-text Table 14.3.2.17.b.B]）

報告された結膜炎関連事象（PT：結膜炎及びドライアイ）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（主要な解析時からの変更なし）。デュピルマブ群の 2 名（PT：結膜炎）及びプラセボ群の 2 名（PT：ドライアイ）に認められた結膜炎関連事象は、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。最終解析のデータベース固定日時点でデュピルマブ群の 2 名（PT：1 名は結膜炎及びドライアイ、別の 1 名は結膜炎）及びプラセボ群の 1 名（PT：ドライアイ）の合計 3 名の結膜炎関連事象が継続していた（[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。

Follow-up 期間中に、結膜炎関連事象はデュピルマブ群の 2 名に認められ、プラセボ群では認められなかった。デュピルマブ群の 2 名のうち、1 名には 1 件の結膜炎（PT）（主要な解析時以降に新たに報告された事象）が認められ、当該事象はその後消失した。別の 1 名には 1 件の眼瞼炎（PT）（主要な解析時からの変更なし）が認められ、当該事象は最終解析のデータベース固定日時点で継続していた（[Post-text Table 14.3.2.15.B.f]、[Post-text Table 14.3.2.16.B.f]及び[Post-text Table 14.3.2.17.B.f]）。両事象とも非重篤で、治験担当医師により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。

2.1.5.6 角膜炎

2.1.5.2 項に記述した角膜炎の AESI の解析に加え、5 つの PT で構成されるクラスターを用いて角膜炎関連事象（1.1.3.2.1 項で定義）を解析した。データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与下で発現した角膜炎関連事象は、デュピルマブ群の 2 名に 3 件報告された（表 17）。

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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.7.1]）。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。

表 17 - Number of Participants with Keratitis-Related Events (Cluster) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
Number of participants with at least 1 Keratitis cluster TEAE	0	2 (3.8)
角膜炎	0	2 (3.8)

Keratitis (cluster) is based on the following PTs: Keratitis, Allergic keratitis, Atopic keratoconjunctivitis, Ulcerative keratitis, and Ophthalmic herpes simplex.
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; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.2.18.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_pt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_pt_s_t_kerat_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

主要な解析時以降に、Week 52 までの on-treatment 期間中に新たな角膜炎関連事象は認められなかった。

角膜炎関連事象が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群で 3.8%（2/53 名）、プラセボ群で 0%（0/53 名）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.18.b.B]）。

デュピルマブ群の 2 名に 3 件報告された角膜炎関連事象（PT：角膜炎）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、治験薬投与中止に至らなかった。中等度の角膜炎 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。角膜炎 3 件のうち 2 件（2 名）は、最終解析のデータベース固定日時点で継続していた（[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）

Follow-up 期間中に、角膜炎関連事象は認められなかった（[Post-text Table 14.3.2.18.B.f]）。

2.1.5.7　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(59)(60)(61)。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。終生にわたり潜伏感染のままの場合もあるが、再活性化する可能性があり、特に免疫不全者はそのリスクが高い。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）に見られる。免疫正常者でも発熱又はストレスで再活性化・再発することがあるが、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］）でそれら口腔病変が単純ヘルペスウイルス陽性であった(61)。

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（3.8%）に 2 件認められた（表 18）。これらは Day 230 及び Day 303 に発現した。両事象は非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止には至らなかった。両事象は消失した（1 件は対処治療にアシクロビルが使用された）。2 名中 1 名で TEAE の発現時に OCS による治療が行われていた（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.7.1]）。

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又は口腔ヘルペス（いずれも PT）の TEAE は、いずれもデュピルマブ群の 1 名に 1 件認められた（表 18）。これらは Day 57 及び Day 159 に発現した。両事象は非重篤で、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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.7.1]）。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。単純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された。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。

表 18 - Number of Participants with Treatment-Emergent Herpes Viral Infection Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Preferred Term n(%)	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**
Number of participants with at least 1 herpes viral infection TEAE	0	4 (7.5)
帯状疱疹	0	2 (3.8)
単純ヘルペス	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)

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.
This summary includes adverse events with high level term of Herpes viral infections.
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.3.14.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_pt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_pt_s_t_herp_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

主要な解析時以降に、Week 52 までの on-treatment 期間中に新たなヘルペスウイルス感染関連事象は認められなかった。

ヘルペスウイルス感染関連事象が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群で 7.5%（4/53 名）、プラセボ群で 0%（0/53 名）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.3.14.b.B]）。

デュピルマブ群の 4 名に 4 件報告されたヘルペスウイルス感染関連事象は、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、治験薬投与中止に至らず、消失した（4 件中 3 件は対処治療が行われた）（[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。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。他の事象はいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

Follow-up 期間中に、ヘルペスウイルス感染関連事象はプラセボ群の 1 名に報告された（PT：帯状疱疹、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.3.14.B.f]）。当該事象は非重篤で、治験担当医師により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、消失した（[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。

2.1.5.8 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（表 19）。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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.3.16.b]）。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（[Post-text Listing 16.2.7.1]）。治験薬投与中止に至った皮膚感染の TEAE はなかった（[Post-text Table 14.3.3.17.b]）。

表 19 - Number of Participants with Treatment-Emergent Skin Infection AEs During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Preferred Term n(%)	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**
Number of participants with at least 1 skin infection TEAE	12 (22.6)	6 (11.3)
体部白癬	0	1 (1.9)
毛包炎	0	1 (1.9)
せつ	0	1 (1.9)
単純ヘルペス	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)
爪囲炎	1 (1.9)	1 (1.9)
足部白癬	1 (1.9)	1 (1.9)
感染性水疱	1 (1.9)	0
蜂巣炎	3 (5.7)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.9)	0
丹毒	1 (1.9)	0
真菌性足感染	1 (1.9)	0

Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
膿痂疹	2 (3.8)	0
伝染性軟属腫	1 (1.9)	0
皮膚感染	1 (1.9)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.9)	0
股部白癬	1 (1.9)	0
癜風	1 (1.9)	0

MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
Skin infection AEs were identified via blinded adjudication of all AEs by the study medical monitor.
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.
Note: All herpes viral infection TEAEs including Herpes simplex, Oral herpes and Herpes zoster are presented in Section 2.1.5.7.
Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTT 14.3.3.15.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_pt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_pt_s_t_skin_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

主要な解析時以降に、Week 52 までの on-treatment 期間中に新たな皮膚感染の AE は認められなかった。

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 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.3.15.b.B]）。最も多く報告された事象は蜂巣炎（デュピルマブ群：0%、プラセボ群：5.7%［3/53 名］）であり、次いで膿痂疹（デュピルマブ群：0%、プラセボ群：3.8%［2/53 名］）であった。その他の事象はいずれも各投与群で 1 名以下であった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に、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（[Post-text Table 14.3.3.16.b.B]及び[Post-text Listing 16.2.7.4.B]）。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）。別の 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（Post-text Table 14.3.3.16.b.B 及び[Post-text Listing 16.2.7.1.B]）。いずれの投与群でも治験薬投与中止に至った皮膚感染の TEAE はなかった（[Post-text Table 14.3.3.17.b.B]）。

治験薬との因果関係が否定できない皮膚感染の TEAE は、デュピルマブ群の 2 名（PT：毛包炎、口腔ヘルペス各 1 名）及びプラセボ群の 2 名（PT：蜂巣炎、真菌性足感染各 1 名）に認められた（[Post-text Table 14.3.2.4.b.B]）。デュピルマブ群の 1 名（PT：足部白癬）及びプラセボ群の 1 名（PT：爪の皮膚糸状菌症）の皮膚感染の TEAE は継続していた。他の事象はいずれも消失した。

Follow-up 期間中に、皮膚感染の TEAE はデュピルマブ群で 7.7%（4/52 名）、プラセボ群で 4.5%（2/44 名）に認められた（[Post-text Table 14.3.3.15.B.f]）。皮膚感染の TE-SAE はデュピルマブ群の 1 名（PT：ブドウ球菌皮膚感染）及びプラセボ群の 1 名（PT：壊疽）に認められた（[Post-text Table 14.3.3.16.B.f]）。Follow-up 期間中に発現した皮膚感染の TEAE はいずれも、治験担

当医師により重症度が中等度又は重度と判断され、治験薬との因果関係が否定された。デュピルマブ群の 1 名に認められた間擦疹（PT）は継続していた。他の事象はいずれも消失した（Post-text Listing 16.2.7.1.B）。

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

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」。

感染症および寄生虫症（SOC）

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 期間中に本 SOC に属する TEAE を発現した被験者の割合は、デュピルマブ群（52.8%［28/53 名］）とプラセボ群（50.9%［27/53 名］）で同程度であった（表 7）。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE（PT）は以下のとおりであった。

- 上咽頭炎（デュピルマブ群：13.2%［7/53 名］、プラセボ群：15.1%［8/53 名］）
- COVID-19（デュピルマブ群：5.7%［3/53 名］、プラセボ群：5.7%［3/53 名］）（2.1.5.4 項）
- 口腔カンジダ症（デュピルマブ群：3.8%［2/53 名］、プラセボ群：5.7%［3/53 名］）
- 蜂巣炎（デュピルマブ群：0%［0/53 名］、プラセボ群：5.7%［3/53 名］）
- 胃腸炎（デュピルマブ群：0%［0/53 名］、プラセボ群：5.7%［3/53 名］）
- 上気道感染（デュピルマブ群：5.7%［3/53 名］、プラセボ群：1.9%［1/53 名］）
- 結膜炎（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：0%［0/53 名］）（2.1.5.5 項）

本 SOC に属する重度の TEAE はデュピルマブ群の 3 名（PT：細菌性関節炎及び処置後感染 1 名、肺炎、尿路性敗血症各 1 名）及びプラセボ群の 4 名（PT：COVID-19、尿路感染、蜂巣炎、丹毒各 1 名）に認められ（2.1.2.2 項）、いずれの事象も治験担当医師により重篤と判断された（2.1.4.1 項）。デュピルマブ群の他の 1 名に認められた肺炎（PT）の TE-SAE は、重度とは判断されなかった。治験薬投与中止に至った本 SOC に属する TEAE は、プラセボ群の 1 名（PT：COVID-19）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（2.1.5.1 項）。

皮膚感染の TEAE の詳細は 2.1.5.8 項に記載した。

データベース固定の時点で、「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する死亡に至った TEAE はプラセボ群の 1 名に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。死亡に至った TEAE は治験薬投与下で発現したが follow-up 期間中に発現したため、データカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した AE の要約には含まれていない。このプラセボ群の被験者は follow-up 期間中の Day 287（治験薬の最終投与日は Day 264）にクリプトコッカス性髄膜炎（PT）の TE-SAE

を発現し、治験終了後の Day 289 に死亡した（治験終了日は Day 288）。詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.2.3]に記載した。

神経系障害（SOC）

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に本 SOC に属する TEAE を発現した被験者の割合は、デュピルマブ群（24.5%［13/53 名］）とプラセボ群（26.4%［14/53 名］）で同程度であった（表 7）。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE（PT）は頭痛（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：9.4%［5/53 名］）のみであった。

本 SOC に属する重度の TEAE はプラセボ群の 1 名（PT：軸索型ニューロパチー）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（2.1.2.2 項）。本 SOC に属する TE-SAE はプラセボ群の 2 名（PT：軸索型ニューロパチー、一過性脳虚血発作各 1 名）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（2.1.4.1 項）。本 SOC に属する治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった（2.1.5.1 項）。

データベース固定の時点で、「神経系障害（SOC）」に属する死亡に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。

代謝および栄養障害（SOC）

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に本 SOC に属する TEAE を発現した被験者の割合は、デュピルマブ群（22.6%［12/53 名］）とプラセボ群（24.5%［13/53 名］）で同程度であった（表 7）。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE（PT）は以下のとおりであった。

- 高血糖（デュピルマブ群：1.9%［1/53 名］、プラセボ群：7.5%［4/53 名］）
- 食欲減退（デュピルマブ群：0%［0/53 名］、プラセボ群：7.5%［4/53 名］）

本 SOC に属する重度の TEAE は、デュピルマブ群の 1 名（PT：高ナトリウム血症）及びプラセボ群の 3 名（PT：糖尿病性代謝代償不全及び低カリウム血症 1 名、食欲減退及び低カリウム血症 1 名、高血糖 1 名）に認められた（2.1.2.2 項）。本 SOC に属する TE-SAE はデュピルマブ群の 1 名（PT：糖尿病）及びプラセボ群の 3 名（PT：糖尿病性代謝代償不全及び低カリウム血症 1 名、食欲減退 1 名、高血糖 1 名）に認められた（2.1.4.1 項）。プラセボ群で認められた重度の TEAE のうち、1 名の糖尿病性代謝代償不全及び低カリウム血症、1 名の食欲減退は治験担当医師により重篤と判断された。高血糖の TE-SAE は、重度の高血糖が認められた被験者とは別の被験者に発現した。本 SOC に属する TEAE はいずれも治験薬投与中止には至らなかった（2.1.5.1 項）。

データベース固定の時点で、「代謝および栄養障害（SOC）」に属する死亡に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。

血管障害（SOC）

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に本 SOC に属する TEAE を発現した被験者の割合は、デュピルマブ群（18.9%［10/53 名］）とプラセボ群（17.0%［9/53 名］）で同程度であった（表 7）。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE（PT）は高血圧のみであった（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：5.7%［3/53 名］）。

本 SOC に属する重度の TEAE は両投与群で各 1 名に認められた（デュピルマブ群：低血圧［PT］、プラセボ群：四肢壊死［PT］）（2.1.2.2 項）。本 SOC に属する TE-SAE は両投与群で各 1 名に認められた（デュピルマブ群：循環虚脱［PT］、プラセボ群：四肢壊死［PT］）（2.1.4.1 項）。循環虚脱の TE-SAE は、治験担当医師により ramipril の過量投与に起因するものと判断された（2.1.5.2 項）。本 SOC に属する治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった（2.1.5.1 項）。

データベース固定の時点で、「血管障害（SOC）」に属する死亡に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。

心臓障害（SOC）

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に本 SOC に属する 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］）とプラセボ群（9.4%［5/53 名］）で同程度であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.2.1.b]）。

いずれかの投与群で 2 名以上に認められた TEAE（PT）は心不全（プラセボ群の 2 名）のみであった。その他の TEAE（PT）は全て、いずれかの又は各投与群に 1 名認められた（デュピルマブ群：狭心症、心房細動、うっ血性心不全、心筋虚血、動悸、心嚢液貯留及び心室性頻脈、プラセボ群：心房細動、急性心筋梗塞、冠動脈疾患及び頻脈）。「心臓障害（SOC）」に属する 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。

本 SOC に属する重度の TEAE は、デュピルマブ群の 2 名（PT：狭心症、心停止各 1 名）及びプラセボ群の 2 名（PT：急性心筋梗塞、心不全各 1 名）に認められた（2.1.2.2 項、ただし、デュピルマブ群の心停止は後述及び 2.1.5.1 項参照）。これら 4 名に発現した本 SOC に属する重度の TEAE はいずれも重篤と判断された（2.1.4.1 項）。また、デュピルマブ群で認められた狭心症（2.1.3 項）及び心停止の TEAE は、いずれも治験薬投与中止に至った。デュピルマブ群で認められた心停止の TEAE は、上部及び下部消化管内視鏡検査後に発現し、誤りにより on-treatment 期間中に発現した事象として記録されなかった（本事象に関する簡単な叙述を含む詳細は 2.1.5.1 項参照）。データカットオフ日時点で、プラセボ群では、Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与中止に至った本 SOC に属する TEAE は認められなかった（2.1.5.1 項）。

データベース固定の時点で、「心臓障害（SOC）」に属する死亡に至った AE は、デュピルマブ群の 2 名及びプラセボ群の 1 名に認められた。これらの事象の概要を以下に示す。

- デュピルマブ群の 1 名は、follow-up 期間中の Day 413 に心不全（PT）の TE-SAE が発現し、同日死亡した（治験薬の最終投与日は Day 357）。
- デュピルマブ群の 1 名は、治験終了後の Day 217 に心原性ショック（PT、報告者の用語：cardiogenic shock［post-surgical CABG］）の SAE が発現し、Day 222 に死亡した（治験薬最終投与日は Day 155 及び治験終了来院日は Day 207）。
- プラセボ群の 1 名は、follow-up 期間中の Day 77 に心血管障害（PT）の TE-SAE が発現し、同日死亡した（治験薬の最終投与日は Day 57）。

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。詳細は Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.2.3]に記載した。

心血管系の血栓塞栓性の事象は、本治験のメディカルモニターによる次の狭域 SMQ に属する全ての AE（PT）の盲検下判定により特定された：「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」、「不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）」、「先天性および新生児不整脈」、「心不全」、「心筋症」、「中枢神経系出血および脳血管性疾患」、「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害」、「痙攣」、「動脈の塞栓および血栓」、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「肺高血圧症」、及び「ショック関連の循環あるいは心臓の状態（トルサード　ド　ポアントを除く）」。データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した心血管系の血栓塞栓性の事象は、プラセボ群の 1 名（PT：急性心筋梗塞）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（表 20）。当該被験者は治験薬投与中止（理由：同意の撤回）の 4 日後の Day 187 に急性心筋梗塞の TE-SAE を発現した。当該 TE-SAE は治験薬との因果関係が否定され、Day 192 に消失した。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。

上記の評価の一部として記録されなかった肺塞栓症（PT）の TE-SAE は、デュピルマブ群の 62 歳の男性に認められ、関連のある合併症は潰瘍性大腸炎及び高血圧であった。当該事象は治験担当医師により重症度が重度と判断され、治験薬との因果関係が否定された。当該事象は治験担当医師により、治験薬よりも prednisone 及びほかの凝固亢進に関連するリスク因子（ほとんど体を動かさない生活様式、喫煙又はアルコール摂取）が関連している可能性が高いと判断された。当該事象は治験薬投与中止には至らず、対処治療により消失した。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 20 - Number of Participants with Cardiovascular Thromboembolic Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff 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 cardiovascular thromboembolic event	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
心臓障害	1 (1.9)	0
急性心筋梗塞	1 (1.9)	0

Cardiovascular thromboembolic events were identified via blinded adjudication by the study medical monitor of all adverse events with preferred term within the following SMQs with narrow scope: Arrhythmia related investigations, signs and symptoms, Cardiac arrhythmia terms (incl bradyarrhythmias and tachyarrhythmias), Congenital and neonatal arrhythmias, Cardiac failure, Cardiomyopathy, Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions,
Central nervous system vascular disorders, not specified as haemorrhagic or ischaemic, Convulsions, Embolic and thrombotic events, arterial, Myocardial infarction, Other ischaemic heart disease, Pulmonary hypertension, and Shock-associated circulatory or cardiac conditions (excl torsade de pointes).
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; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; SMQ=standardized MedDRA query; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3 PTT 14.3.3.11.b
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_aesi_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_aesi_socpt_s_t_car_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

Week 52 までの on-treatment 期間中にいずれかの投与群で発現割合が 25%以上であった SOC 別の TEAE は、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：52.8%、プラセボ群：50.9%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（47.2%、49.1%）、「胃腸障害」（35.8%、32.1%）、「傷害、中毒および処置合併症」（32.1%、28.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」（32.1%、20.8%）及び「神経系障害」（24.5%、26.4%）であり、主要な解析時からの変更はなかった（TEAE の発現頻度：表 32、曝露で調整した TEAE の発現率：Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.12.b.B]）。

Follow-up 期間中にいずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった SOC 別の TEAE は、「感染症および寄生虫症」（デュピルマブ群：15.4%、プラセボ群：20.5%、以下同順）、「皮膚および皮下組織障害」（13.5%、13.6%）、「傷害、中毒および処置合併症」（7.7%、11.4%）及び「血液およびリンパ系障害」（5.8%、13.6%）であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.11.B.f]）。

2.1.7 デュピルマブと関連性のある有害事象

ADR は 1.1.3.2 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ハザード比の 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ハザード比は 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 7）であった。

表 21 - Number of Participants with TEAEs with an Incidence ≥5% in the Dupilumab 300 mg q2w Group and a Difference ≥2% vs the Placebo Group by PT During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Primary System Organ Class Preferred term	**Placebo (N=53) n (%)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) n (%)**	**HR (95% CI)**
感染症および寄生虫症	27 (50.9%)	28 (52.8%)	0.94 (0.55, 1.59)
結膜炎	0	4 (7.5%)	NC (NC, NC)
上気道感染	1 (1.9%)	3 (5.7%)	2.37 (0.25, 22.90)
胃腸障害	17 (32.1%)	18 (34.0%)	1.00 (0.51, 1.94)
便秘	1 (1.9%)	4 (7.5%)	3.80 (0.42, 34.09)
筋骨格系および結合組織障害	11 (20.8%)	17 (32.1%)	1.54 (0.72, 3.30)
関節痛	3 (5.7%)	5 (9.4%)	1.48 (0.35, 6.22)
背部痛	2 (3.8%)	4 (7.5%)	1.64 (0.30, 8.97)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (24.5%)	13 (24.5%)	0.94 (0.44, 2.03)
末梢性浮腫	5 (9.4%)	8 (15.1%)	1.47 (0.48, 4.50)
眼障害	8 (15.1%)	10 (18.9%)	1.15 (0.45, 2.91)
霧視	0	4 (7.5%)	NC (NC, NC)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (17.0%)	9 (17.0%)	0.83 (0.33, 2.10)
喘息	1 (1.9%)	4 (7.5%)	3.37 (0.38, 30.22)

MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
Participants without events were censored at the end of the treatment period.
HR and corresponding 95% CIs are based on a Cox proportional hazards model including treatment group as a covariate.
Sorted by decreasing frequency at all levels in the dupilumab 300 mg Q2W group.
Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NC=not computable; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; 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 and Module 5.3.5.3 PTT 14.3.3.20.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ハザード比（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 2.1.5.5 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ハザード比（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。

- デュピルマブ群では、末梢性浮腫を 2 件発現した 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ハザード比（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（20[redacted]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(62)。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ハザード比（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ハザード比（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ハザード比（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ハザード比（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（1.9%［1/53 名］）、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（ハザード比の 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ハザード比（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(63)。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ハザード比（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 2.1.5.2 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（2.1.5.2 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(64)(65)。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ハザード比（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、既承認の適応症で確立されている 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。

2.1.8 有害事象の総括

本 Module で示した安全性の結果から、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におけ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 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 として特定されているため、BP 患者において新しい ADR と判断されなかった。

プラセボ対照の R668-BP-1902 試験での成人 BP 患者を対象とした AE 解析で認められた重要な結果（Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した TEAE 及び最終データベース固定日までに報告された死亡に至った AE を含む）を以下に要約する。

- 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。重度と判断された 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。「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する重度の TEAE が認められた被験者の割合は、デュピルマブ群で 5.7%（3/53 名）及びプラセボ群で 7.5%（4/53 名）であった。
- 1 件以上の 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。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。

- 治験薬投与中止に至った TEAE は、デュピルマブ群（主要な解析時：3.8%［2/53 名］、治験完了時の最終解析：5.7%［3/53 名］）と比較してプラセボ群（主要な解析時：9.4%［5/53 名］、治験完了時の最終解析：11.3%［6/53 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。いずれかの投与群で 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 は結膜炎（PT）（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：0 名）及びドライアイ（PT）（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。
- TEAE の粗罹患率と曝露で調整した TEAE の発現率の比較では、同様の安全性所見が示された。
- 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）に認められた。治験完了時の最終解析では、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。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。
- AESI（SAP で規定された検索基準による）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。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）、全身性過敏症反応（PT：急性汎発性発疹性膿疱症、1 名）、及びアナフィラキシー反応（PT：循環虚脱、1 名）であった。特筆すべきは、全身性過敏症反応の AESI はデュピルマブ投与を 8 回受けた後の Day 109 に発現したことであった。循環虚脱の AESI 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。
- 結膜炎の発現頻度は全体的には低いものの、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（7 つの PT［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］で構成される結膜炎のクラス

ターにより特定）。いずれの事象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。

- ヘルペスウイルス感染の TEAE はデュピルマブ群の 2 名に認められ、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）の TEAE は、デュピルマブ群で各 1 名に認められた。両事象とも治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度と判断され、治験薬投与中止には至らなかった。
- 皮膚感染（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）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。
- 注射部位反応（HLT）の発現割合は低く、1 件以上の注射部位反応が認められた被験者の割合は両投与群とも 1.9%（1/53 名）であった。重要なこととして、いずれの注射部位反応も治験担当医師により非重篤で、重症度が軽度と判断され、治験薬投与中止には至らなかった。

2.2 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。

2.3 個別有害事象の文章による説明

R668-BP-1902 試験で発現した死亡、TE-SAE、治験薬投与中止に至った TEAE、治験薬投与下で発現した AESI、及び妊娠の事象（妊娠検査陽性を含む）が認められた個別症例の詳細を、Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]（主要な解析）及び Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 8]（最終解析）に示した。本治験では妊娠の事象は報告されなかった。

3　臨床検査値の評価

R668-BP-1902 試験において、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に臨床検査パラメータのいずれにも、投与群内で一貫した若しくは臨床的に意味のある経時的変化又は両投与群間の差異は認められなかった。本治験では、BP の病勢コントロールを目的として、被験者は Day 1（ベースライン）時から 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 HbA1c 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。

3.1　血液学的検査

3.1.1　ベースラインからの変化量の平均値及び中央値

R668-BP-1902 試験において、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に血液学的パラメータのいずれにも、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一貫した若しくは臨床的に意味のある経時的変化、又は両投与群間の差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.1.1]）。赤血球及び白血球のパラメータを以下に示す。

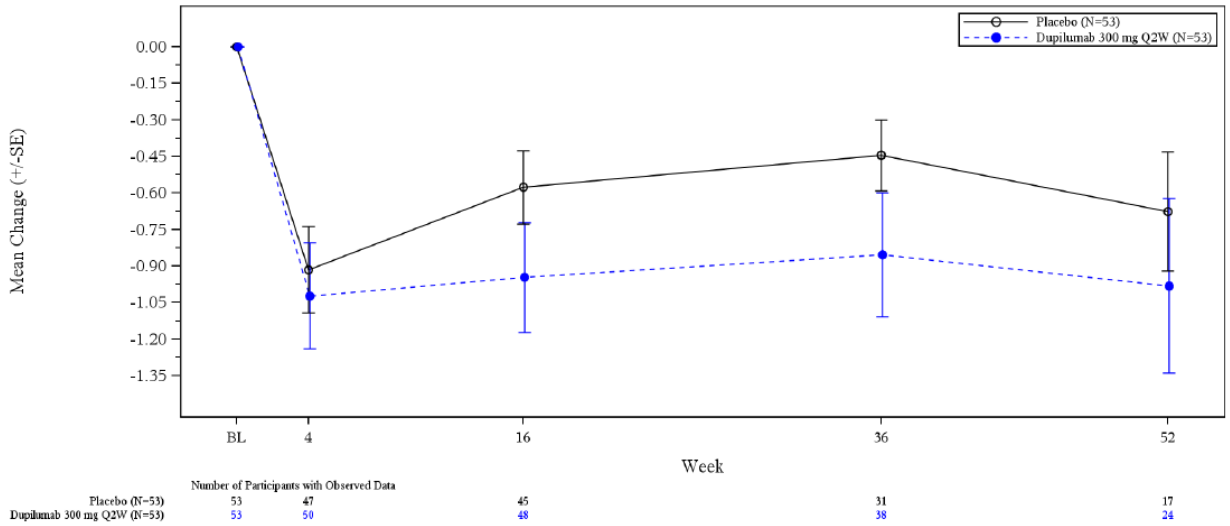
- 赤血球パラメータ（平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、及び血小板）
- 白血球パラメータ（好塩基球、好酸球［詳細は下記を参照］、白血球、リンパ球、単球、及び好中球数）

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。ただし、本治験では、両投与群の全ての被験者は治験実施計画書の規定に従って、OCS をベースラインから投与開始し、通常 Week 4 又は Week 6 までに漸減開始し、Week 16 までに OCS 非使用となることを目標としたため、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(66)。

ベースライン時の好酸球数の平均値（SD）は、デュピルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1.1046（1.48220）× 10^9/L 及び 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(67)。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）（図 1）。

図 1 - Line Chart: Mean (SE) Change in Eosinophils (10^9/L) During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)



Abbreviations: BL=baseline; Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set; SE=standard error.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 PTF 14.3.4.2.1.b

3.1.2 ベースラインからの変化

赤血球又は白血球の各パラメータの基準範囲に基づく状態（正常、異常［低値、高値］）において、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に各投与群内又は投与群間いずれも、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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.1.2]）。

3.1.3 臨床的に重要な検査異常値

赤血球パラメータ及び血小板

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に赤血球パラメータ及び血小板で治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：15.1%［8/53 名］、プラセボ群：21.6%［11/51 名］）。両投与群の赤血球パラメータ及び血小板で最も多く認められた PCSV の種類の概要を以下に示す（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.1.3]）。

- ヘモグロビン値がベースラインから 20 g/L 以上の低下：デュピルマブ群 4 名、プラセボ群 5 名
- ヘモグロビン値が男性でベースライン時に 115 g/L 超で、かつ 115 g/L 以下への低下、女性でベースライン時に 95 g/L 超で、かつ 95 g/L 以下への低下：デュピルマブ群 3 名、プラセボ群 3 名
- ヘマトクリット値が男性でベースライン時に 0.37 v/v 超で、かつ 0.37 v/v 以下への低下、女性でベースライン時に 0.32 v/v 超で、かつ 0.32 v/v 以下への低下：デュピルマブ群 3 名、プラセボ群 5 名
- 赤血球数が男性でベースライン時に 4×10^{12}/L 以上で、かつ 4×10^{12}/L 未満への減少、女性でベースライン時に 3×10^{12}/L 以上で、かつ 3×10^{12}/L 未満への減少：デュピルマブ群 3 名、プラセボ群 4 名

血液学的パラメータで治験薬投与下で発現した PCSV が認められた被験者のうち 3 名は、TEAE として貧血（PT）が報告された。概要を以下に示す。

- デュピルマブ群の 2 名は、血液学的パラメータに関する治験薬投与下で発現した PCSV が認められ、TEAE として貧血が報告された。2 名のうち 1 名は、軽度の貧血を 2 件発現し、2 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、他の 1 件は治験薬との因果関係が否定された。また、他の 1 名は軽度の貧血を発現し、この事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
- プラセボ群の 1 名は、血液学的パラメータに関する複数の治験薬投与下で発現した PCSV（赤血球、ヘマトクリット、及びヘモグロビン）が認められ、TEAE として貧血（中等度）が報告された。この 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た。

白血球パラメータ

白血球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 期間中に治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：39.6%［21/53 名］、プラセボ群：31.4%［16/51 名］）。両投与群で最も多く認められた白血球パラメータの PCSV は、単球（デュピルマブ群：13 名、プラセボ群：5 名、以下同順）、好塩基球（9 名、5 名）、リンパ球（3 名、5 名）、及び白血球（3 名、4 名）のベースラインからの増加であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.1.3]）。

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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Listing 16.2.8.1]）、関連する臨床症状を伴わず（[Post-text Listing 16.2.7.1]）、治験薬投与の中断又は中止に至らなかった（[Post-text Listing 16.2.5.1]）。また、白血球数増加の PCSV は両投与群に認められ、デュピルマブ群

の 1 名では白血球増加症（PT）の中等度の TEAE、プラセボ群の 1 名では白血球増加症の軽度の TEAE として報告された。いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

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（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（2.1.5.2 項）。

表 22 - Number of Participants with Blood Eosinophil Counts ≥1000 or ≥5000 cells per Microliter During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

Number of Participants	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**
Eosinophils ≥1000 per microliter	2 (3.8%)	3 (5.7%)
Eosinophils ≥5000 per microliter	1 (1.9%)	0

Note: Baseline visit values are excluded. The values in SI units are: 1000 cells/μL=1.0×10^9/L and 5000 cells/μL=5.0×10^9/L.
Abbreviations: Q2W=every 2 weeks; SAF=safety analysis set
Source: Module 5.3.5.3 PTTs 14.3.4.2.5.2.b, 14.3.4.2.5.2.c.

3.2 血液生化学検査

3.2.1 ベースラインからの変化量の平均値及び中央値

R668-BP-1902 試験において、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に両投与群とも、血液生化学検査パラメータのいずれにも一貫した又は臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.2.1]）。血液生化学検査パラメータを以下に示す。

- 肝機能（ALT、アルカリホスファターゼ、AST、ビリルビン、及び乳酸脱水素酵素）
- 腎機能（クレアチニン、尿酸、及び尿素窒素）
- 電解質（重炭酸塩、カルシウム、クロール、カリウム、及びナトリウム）
- 代謝機能（アルブミン、C-反応性蛋白、クレアチンキナーゼ、グルコース、HbA1c、及びタンパク質）
- 脂質（コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール、及びトリグリセリド）

3.2.2 ベースラインからの変化

血液生化学検査の各パラメータの基準範囲に基づく状態（正常、異常［低値、高値］）において、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に各投与群内又は投与群間いずれも、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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.2.2]）。

3.2.3 臨床的に重要な検査異常値

肝機能

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治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上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。
  - 2 名は、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（ULN は 40 IU/L）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 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 ULN を上回っていた。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。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]）。当該 TEAE の詳細は、2.1.2.2 項に記載した。

- 1 名は、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。

腎機能

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に腎機能パラメータで治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：32.1%［17/53 名］、プラセボ群：25.5%［13/51 名］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.2.3]）。両投与群で最も多く認められた PCSV は、以下の項目におけるベースラインからの上昇であった。

- 血清クレアチニン（PCSV 基準：ベースラインから 30%以上 100%未満の上昇）：血清クレアチニンの治験薬投与下で発現した PCSV はデュピルマブ群の 11 名及びプラセボ群の 7 名に認められた。このうち 2 名（いずれもデュピルマブ群）は血清クレアチニン値がベースラインで正常値で、投与後に ULN を超える上昇を認めた（基準範囲：62～124 µmol/L）。1 名は血清クレアチニン値が Day 1 に 115 µmol/L で、Week 16 に 133 µmol/L への上昇を認め、その後 Week 36 で 106 µmol/L と基準範囲内に復した。他の 1 名は血清クレアチニン値が Day 1 に 88 µmol/L で、Week 52 に 141 µmol/L への上昇を認めた。この被験者については、Week 52 より後の治験来院がないため、追加データが得られていない。
- 尿酸（PCSV 基準：ベースライン時に 408 µmol/L 以下で、かつ 408 µmol/L 超への上昇）：尿酸の治験薬投与下で発現した PCSV はデュピルマブ群の 7 名及びプラセボ群の 5 名に認められた。

プラセボ群の 1 名では、腎機能パラメータ（クレアチニン及び尿素窒素）の治験薬投与下で発現した PCSV とそれに伴う血中尿素増加（PT）の中等度の AE が認められた（治験終了来院後に報告された）。本 AE 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。

電解質

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に電解質パラメータで治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：5.7%［3/53 名］、プラセボ群：7.8%［4/51 名］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.2.3]）。プラセボ群で最も多く認められた PCSV はナトリウム値の低下（4 名）であった。デュピルマブ群で認められた PCSV はカリウム値の上昇（3 名）のみであった。電解質に関連する治験薬投与下で発現した PCSV が TEAE として報告された被験者はいなかった。

代謝機能

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に代謝パラメータで治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：20.8%［11/53 名］、プラセボ群：29.4%［15/51 名］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Section 5.2.3.2.3）。両投与群で最も多く認められた PCSV は、C-反応性蛋白値のベースラインからの上昇（デュピルマブ群：6 名、プラセボ群：9 名）及び HbA1c 値の上昇（デュピルマブ群：4 名、プラセボ群：5 名）であった。

脂質

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に脂質パラメータで治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：15.1%［8/53 名］、プラセボ群：7.8%［4/51 名］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Section 5.2.3.2.3）。両投与群で最も多く認められた PCSV は、コレステロール値の上昇であった（デュピルマブ群：8 名、プラセボ群：3 名）。

プラセボ群の 1 名では、トリグリセリドの治験薬投与下で発現した PCSV が認められ、血中トリグリセリド増加（PT）の中等度の AE として報告された（治験終了来院後に報告された）。本 AE 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。

3.3 尿検査

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に各投与群内又は投与群間いずれも、尿比重又は pH のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.3.3.1]）。また、投与群間で尿比重のベースラインからの変化（基準範囲に基づく評価）に臨床的に意味のある経時的変化は認められず（[Section 5.2.3.3.2]）、尿検査パラメータの治験薬投与下で発現した PCSV が認められた被験者もいなかった（[Section 5.2.3.3.3]）。

3.4 臨床検査値の評価の総括

全ての臨床検査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の臨床的に意味のある経時的変化又は両投与群間の差異は認められなかった。ただし、臨床検査所見は、基本治療としての OCS の使用並びに治験対象集団の高齢化及びそれに伴う併存疾患による影響を受けていると考えられる。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

4.1.1　ベースラインからの変化量の平均値及び中央値

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に各投与群内又は投与群間いずれも、バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.4.1.1]）。

4.1.2　臨床的に重要な異常値

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中にバイタルサインで治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：67.9%［36/53 名］、プラセボ群：71.2%［37/52 名］）（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.4.1.2]）。両投与群で最も多く認められたバイタルサインの PCSV は、収縮期血圧の上昇（デュピルマブ群：19 名、プラセボ群：14 名）及び体重の増加（デュピルマブ群：13 名、プラセボ群：10 名）であった。概要を以下に示す。

- デュピルマブ群の 2 名は、収縮期血圧又は拡張期血圧の変動に関する治験薬投与下で発現した PCSV が認められ、治験薬投与下で発現した PCSV は TEAE としても報告された（PT：高血圧 1 名、血圧上昇、高血圧クリーゼ、血圧変動及び低血圧 1 名）。これらの TEAE はすべ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。
- プラセボ群の 4 名は、収縮期血圧又は拡張期血圧の変動に関する治験薬投与下で発現した PCSV が認められ、治験薬投与下で発現した PCSV は TEAE としても報告された（PT：高血圧 3 名、白衣性高血圧 1 名）。この 4 名のうち 3 名は高血圧の既往歴を有していた。また、プラセボ群の他の 1 名は、体重の変動に関する治験薬投与下で発現した PCSV を発現し、TEAE として体重減少（PT）が報告された。これらの 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。

4.2　心電図

4.2.1　ベースラインからの変化量の平均値及び中央値

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に投与群間で、心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある経時的変化又は両投与群間の差異は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.4.2.1]）。

4.2.2 ベースラインからの変化

心電図の解釈パラメータの判定結果（正常、異常）において、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に投与群間で、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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.4.2.2]）。なお、ベースライン時の心電図で異常が認められた被験者は、デュピルマブ群で 53 名中 24 名（45.3%）、プラセボ群で 53 名中 15 名（28.3%）であった。

4.2.3 臨床的に重要な異常値

データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に心電図パラメータで治験薬投与下で発現した PCSV が 1 回以上認められた被験者の割合は、プラセボ群（31.3%［15/48 名］）と比較して、デュピルマブ群（41.7%［20/48 名］）で僅かに高かった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.4.2.3]）。両投与群の心電図パラメータで最も多く認められた PCSV は、QTcB 間隔の延長であった。概要を以下に示す。

- QTcB 延長境界域（男性ではベースライン時 431 ms 未満かつ 431～450 ms への延長、女性ではベースライン時 451 ms 未満かつ 451～470 ms への延長）：デュピルマブ群 5 名、プラセボ群 3 名
- QTcB 延長（男性ではベースライン時 450 ms 以下かつ 450 ms 超 500 ms 未満への延長、女性ではベースライン時 470 ms 以下かつ 470 ms 超 500 ms 未満への延長）：デュピルマブ群 2 名、プラセボ群 4 名
- QTcB 延長境界域（ベースラインから 30～60 ms 延長）：デュピルマブ群 7 名、プラセボ群 4 名

4.3 身体的所見

4.3.1 ベースラインからの変化

各身体検査の判定結果（正常、異常）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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.2.4.3]）。

4.4 免疫原性

ADA の発現割合及び特性の概要は、Module 2.7.2 [4.1 項]に記載した。

4.4.1　免疫原性と安全性

R668-BP-1902 試験において、デュピルマブ 300 mg q2w を投与され、少なくとも一つの欠測ではないない ADA の結果が得られた被験者での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。当該 2 名に認められた ADA 陽性反応はいずれも判定不能な反応と分類され（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.6]）、また、最大抗体価は 1 名が低抗体価、他の 1 名が中程度の抗体価であり、両被験者とも中和抗体陽性であった。

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応がデュピルマブ群の 2 名のみ（発現割合が 5%未満）であったため、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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.9.1 [Section 10.5.3]）は評価しなかった。

ADA 陽性反応が認められた被験者の AE プロファイルは、被験者ごとに検討された。ADA 陽性であったデュピルマブ群の 2 名に、治験期間中に ADA 陽性反応に関連する可能性のある TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 5.6.2.2]）。

治験完了時の最終解析では、主要な解析時以降に新たな ADA 陽性反応は認められず、主要な解析時からの変更はなかった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 5.6]）。

4.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の総括

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、並びに身体検査の結果は、本治験の高齢患者集団にとって特筆すべきものではなく、安全性の懸念も特定されなかった。

デュピルマブを投与された被験者では治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は 2 名のみに認められ、この 2 名において ADA が安全性に及ぼす影響は認められなかった。ただし、本治験では ADA 陽性反応の発現割合が低かったため、免疫原性に関して意味のある結論を導き出すことは困難である。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　部分集団解析

5.1.1　年齢別の治験薬投与下で発現した有害事象の発現頻度

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（表 23）。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。

表 23 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group by Age Group and Overall: by Primary SOC and PT During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff in Study R668-BP-1902 (SAF)

	Overall		**<65 years**		**≥65 years**	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Placebo (N=11)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=13)**	**Placebo (N=42)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=40)**
Number of participants with at least 1 TEAE	51 (96.2)	51 (96.2)	10 (90.9)	13 (100)	41 (97.6)	38 (95.0)
感染症および寄生虫症	27 (50.9)	28 (52.8)	7 (63.6)	8 (61.5)	20 (47.6)	20 (50.0)
上咽頭炎	8 (15.1)	7 (13.2)	3 (27.3)	3 (23.1)	5 (11.9)	4 (10.0)
結膜炎	0	4 (7.5)	0	1 (7.7)	0	3 (7.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (5.7)	3 (5.7)	1 (9.1)	2 (15.4)	2 (4.8)	1 (2.5)
上気道感染	1 (1.9)	3 (5.7)	0	1 (7.7)	1 (2.4)	2 (5.0)
口腔カンジダ症	3 (5.7)	2 (3.8)	2 (18.2)	0	1 (2.4)	2 (5.0)
蜂巣炎	3 (5.7)	0	0	0	3 (7.1)	0
胃腸炎	3 (5.7)	0	2 (18.2)	0	1 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	26 (49.1)	25 (47.2)	7 (63.6)	4 (30.8)	19 (45.2)	21 (52.5)
類天疱瘡	12 (22.6)	6 (11.3)	3 (27.3)	1 (7.7)	9 (21.4)	5 (12.5)
そう痒症	4 (7.5)	3 (5.7)	1 (9.1)	0	3 (7.1)	3 (7.5)
間擦疹	3 (5.7)	0	2 (18.2)	0	1 (2.4)	0
胃腸障害	17 (32.1)	18 (34.0)	5 (45.5)	3 (23.1)	12 (28.6)	15 (37.5)
下痢	6 (11.3)	6 (11.3)	0	1 (7.7)	6 (14.3)	5 (12.5)
便秘	1 (1.9)	4 (7.5)	0	0	1 (2.4)	4 (10.0)
上腹部痛	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (9.1)	0	2 (4.8)	2 (5.0)
悪心	3 (5.7)	1 (1.9)	1 (9.1)	0	2 (4.8)	1 (2.5)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Overall		<65 years		≥65 years	
	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Placebo (N=11)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=13)	Placebo (N=42)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=40)
筋骨格系および結合組織障害	11 (20.8)	17 (32.1)	3 (27.3)	4 (30.8)	8 (19.0)	13 (32.5)
関節痛	3 (5.7)	5 (9.4)	1 (9.1)	2 (15.4)	2 (4.8)	3 (7.5)
背部痛	2 (3.8)	4 (7.5)	0	1 (7.7)	2 (4.8)	3 (7.5)
傷害、中毒および処置合併症	15 (28.3)	16 (30.2)	2 (18.2)	2 (15.4)	13 (31.0)	14 (35.0)
転倒	8 (15.1)	6 (11.3)	1 (9.1)	1 (7.7)	7 (16.7)	5 (12.5)
四肢損傷	2 (3.8)	3 (5.7)	0	1 (7.7)	2 (4.8)	2 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (24.5)	13 (24.5)	2 (18.2)	3 (23.1)	11 (26.2)	10 (25.0)
末梢性浮腫	5 (9.4)	8 (15.1)	0	2 (15.4)	5 (11.9)	6 (15.0)
神経系障害	14 (26.4)	13 (24.5)	2 (18.2)	2 (15.4)	12 (28.6)	11 (27.5)
頭痛	5 (9.4)	4 (7.5)	0	0	5 (11.9)	4 (10.0)
代謝および栄養障害	13 (24.5)	12 (22.6)	2 (18.2)	1 (7.7)	11 (26.2)	11 (27.5)
高血糖	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	4 (9.5)	1 (2.5)
食欲減退	4 (7.5)	0	0	0	4 (9.5)	0
眼障害	8 (15.1)	10 (18.9)	0	1 (7.7)	8 (19.0)	9 (22.5)
霧視	0	4 (7.5)	0	0	0	4 (10.0)
白内障	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	4 (9.5)	1 (2.5)
血管障害	9 (17.0)	10 (18.9)	2 (18.2)	2 (15.4)	7 (16.7)	8 (20.0)
高血圧	3 (5.7)	4 (7.5)	0	1 (7.7)	3 (7.1)	3 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (17.0)	9 (17.0)	4 (36.4)	4 (30.8)	5 (11.9)	5 (12.5)
喘息	1 (1.9)	4 (7.5)	1 (9.1)	1 (7.7)	0	3 (7.5)
呼吸困難	3 (5.7)	0	0	0	3 (7.1)	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)	1 (9.1)	2 (15.4)	5 (11.9)	4 (10.0)
基底細胞癌	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	3 (7.1)	1 (2.5)
精神障害	6 (11.3)	6 (11.3)	3 (27.3)	2 (15.4)	3 (7.1)	4 (10.0)
不眠症	2 (3.8)	3 (5.7)	1 (9.1)	1 (7.7)	1 (2.4)	2 (5.0)

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 overall 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 PTTs 14.3.2.1.b and 14.3.2.1.1.b
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_age_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_age_s_t_5pct_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

年齢の部分集団内又は部分集団間のいずれも、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 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.1.1.b.B]）。

5.1.2 追加の部分集団解析

R668-BP-1902 試験において、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 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.2.1.2.b]、[Post-text Table 14.3.2.1.3.b]、[Post-text Table 14.3.2.1.4.b]、[Post-text Table 14.3.2.1.5.b]、[Post-text Table 14.3.2.1.6.b]、[Post-text Table 14.3.2.1.7.b]）。

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

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 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Table 14.3.2.1.2.b.B]、[Post-text Table 14.3.2.1.3.b.B]、[Post-text Table 14.3.2.1.4.b.B]、[Post-text Table 14.3.2.1.5.b.B]、[Post-text Table 14.3.2.1.6.b.B]、[Post-text Table 14.3.2.1.7.b.B]）。

5.2 薬物相互作用

本申請では、薬物相互作用に関する新規データは該当しない。

5.3 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。

5.4 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。

5.5 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。

5.6　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。主要な解析の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（表 24）。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（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Post-text Table 14.3.3.19]）。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。

表 24 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group During the Follow-up Period up to Data Cutoff by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF – Participants who Entered the Follow-up Period)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **Preferred Term n(%)**	**Placebo** **(N=38)**	**Dupilumab 300 mg Q2W** **(N=40)**
Number of participants with at least 1 TEAE	19 (50.0)	20 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (13.2)	6 (15.0)
間擦疹	0	2 (5.0)
臨床検査	2 (5.3)	5 (12.5)
尿検査異常	0	2 (5.0)
心臓障害	4 (10.5)	4 (10.0)
心房細動	1 (2.6)	2 (5.0)
感染症および寄生虫症	8 (21.1)	4 (10.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (5.3)	0
血液およびリンパ系障害	5 (13.2)	3 (7.5)
貧血	3 (7.9)	2 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.9)	3 (7.5)
肋骨骨折	0	2 (5.0)
皮膚裂傷	2 (5.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=38)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=40)
代謝および栄養障害	4 (10.5)	0
低リン血症	2 (5.3)	0

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 14.3.3.18
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_fu_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_fu_s_t_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

治験完了時の最終解析では以下のとおりであった。

後観察期間中（Week 52～Week 64）に治験を中止した被験者数は、両投与群で少なかった（表 25）。デュピルマブ群では 1 名が後観察期間中に治験を中止し、治験中止の理由は死亡（PT：心不全）であった。プラセボ群では 4 名が後観察期間中に治験を中止し、治験中止の理由は 1 名が死亡（PT：死亡［報告者の用語：death from natural causes］）、1 名が COVID-19 と関連のある AE、2 名が被験者の判断であった（Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum [Post-text Listings 16.2.1.1.B]、[Post-text Listing 16.2.7.2.B]及び[Post-text Listing 16.2.7.3.B]）。

Follow-up 期間中の TEAE の発現割合は、両投与群で同程度であった（デュピルマブ群：48.1%［25/52 名、主要な解析時から 5 名増加］、プラセボ群：52.3%［23/44 名、主要な解析時から 4 名増加］）（[Post-text Table 14.3.2.1.B.f]）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE の PT は、貧血（デュピルマブ群：3.8%［2/52 名］、プラセボ群：6.8%［3/44 名］）のみであった（[Post-text Table 14.3.2.7.B.f]）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群の 1 名（2.3%）（PT：気管支炎）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった（[Post-text Table 14.3.2.4.B.f]）。

また、follow-up 期間中の TE-SAE の発現割合は、デュピルマブ群で 15.4%（8/52 名、主要な解析時から 1 名増加）及びプラセボ群で 18.2%（8/44 名、主要な解析時から 2 名増加）であった（表 37）。貧血の TE-SAE はプラセボ群の 4.5%（2/44 名）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。その他の事象はいずれも各投与群で 1 名以下であった。治験終了後に発現した SAE は 3 名（デュピルマブ群：1 名、プラセボ群：2 名）に報告された（[Post-text Listing 16.2.7.6.B]）。Follow-up 期間中又は治験終了後に発現した SAE はいずれも、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

TEAE に関し、協調運動障害（例：傾眠状態）又は精神的能力障害（例：意識障害）の可能性がある AE の種類について検討した（主要な解析のみ）。全体的に、このような事象が発現した被験者数は両投与群で同程度であった。報告された TEAE（治験薬との因果関係を問わない）には以下が含まれた。

- 不眠症（PT、デュピルマブ群：5.7%［3/53 名］、プラセボ群：3.8%［2/53 名］）
- 浮動性めまい、錯感覚（いずれも PT、デュピルマブ群：1.9%［1/53 名］、プラセボ群：3.8%［2/53 名］）
- パーキンソン病（PT、デュピルマブ群：3.8%［2/53 名］、プラセボ群：0%［0/53 名］）
- 軸索型ニューロパチー、レヴィ小体型認知症、ブレインフォグ、体位性めまい、傾眠、一過性脳虚血発作、中期不眠症、睡眠障害（いずれも PT、デュピルマブ群：0%［0/53 名］、プラセボ群：1.9%［1/53 名］）
- 平衡障害、神経痛、振戦（いずれも PT、デュピルマブ群：1.9%［1/53 名］、プラセボ群：0%［0/53 名］）

これらの事象のうち、治験担当医師により重篤と判断された事象は、プラセボ群の 2 名（軸索型ニューロパチー及び一過性脳虚血発作［各 1 名］）に認められ、デュピルマブ群では認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、プラセボ群の 2 名（浮動性めまい及び錯感覚［各 1 名］）に認められた。デュピルマブ群で認められた上記の事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

報告された TEAE からは、デュピルマブが自動車運転又は機械操作に影響を及ぼす論拠は認められなかった。

6　市販後データ

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。R668-BP-1902 試験の主要な解析時点で、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。

7　安全性に関する総括

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。全体的な安全性プロファイルは、既承認の 2 型炎症性疾患の適応症におけ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。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。

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。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。

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 及び 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 2 型炎症性疾患の適応症におけ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。

8 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. 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.
10. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. Front Immunol. 2018;9:248.
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. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2012;66(3):479-85.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Chan CW, Peng P. Failed Back Surgery Syndrome. Pain Med. 2011;12(4):577-606.
63. 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.
64. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. Diabetes Ther. 2018;9(2):545-50.
65. 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.
66. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. J Allergy Clin Immunol. 1994;94(6 Pt 2):1202-13.
67. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. Br J Dermatol. 2018;179(5):1141-7.

9 付録

9.1 R668-BP-1902 試験 最終解析

9.1.1 全般的な曝露状況

9.1.1.1 被験者の内訳

表 25 - Disposition of Study Participants in Study R668-BP-1902 (Final Analysis)

(All Randomized Participants)

	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Total (N=106)**
Participants who completed study through week 36 [1]	42 (79.2%)	46 (86.8%)	88 (83.0%)
Participants who discontinued from study before week 36	11 (20.8%)	7 (13.2%)	18 (17.0%)
Reason for study discontinuation before week 36			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	11 (100%)	7 (100%)	18 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	2 (18.2%)	2 (28.6%)	4 (22.2%)
Lack of Efficacy	4 (36.4%)	1 (14.3%)	5 (27.8%)
Physician Decision	0	1 (14.3%)	1 (5.6%)
Participant Decision	4 (36.4%)	3 (42.9%)	7 (38.9%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (9.1%)	0	1 (5.6%)
Other	0	0	0
Participants who completed study through week 52	36 (67.9%)	46 (86.8%)	82 (77.4%)
Participants who discontinued from study before week 52	17 (32.1%)	7 (13.2%)	24 (22.6%)
Reason for study discontinuation before week 52			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	5 (29.4%)	2 (28.6%)	7 (29.2%)
Lack of Efficacy	5 (29.4%)	1 (14.3%)	6 (25.0%)
Physician Decision	0	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Participant Decision	6 (35.3%)	3 (42.9%)	9 (37.5%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (5.9%)	0	1 (4.2%)
Other	0	0	0
Participants who completed study through week 64	32 (60.4%)	45 (84.9%)	77 (72.6%)
Participants who discontinued from study	21 (39.6%)	8 (15.1%)	29 (27.4%)
Reason for study discontinuation			
Due to COVID-19 [2]	1 (4.8%)	0	1 (3.4%)
Adverse Event	1 (4.8%)	0	1 (3.4%)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Not Due to COVID-19	20 (95.2%)	8 (100%)	28 (96.6%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	5 (23.8%)	2 (25.0%)	7 (24.1%)
Lack of Efficacy	5 (23.8%)	1 (12.5%)	6 (20.7%)
Physician Decision	0	1 (12.5%)	1 (3.4%)
Participant Decision	8 (38.1%)	3 (37.5%)	11 (37.9%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death [2]	2 (9.5%)	1 (12.5%)	3 (10.3%)
Other	0	0	0
Participants who entered the study follow-up period (week 52 to week 64) [3]	35 (66.0%)	46 (86.8%)	81 (76.4%)

Abbreviations: AE=adverse event; COVID-19=coronavirus disease 2019; CSR=clinical study report; Q2W=every 2 weeks.
Note: The percentage for reason for study discontinuation before each time point is calculated based on the number of participants who discontinued from the study before the time point in the respective treatment group.
[1] At the time of the Primary Analysis CSR Amendment 1 data cutoff date, 1 participant in the placebo group discontinued study drug before week 36 and remained on study until their early termination visit. The early termination visit occurred after the data cutoff date (but prior to the database lock date) for the Primary Analysis CSR Amendment 1, and therefore, this participant was counted as ongoing in the study before weeks 36, 52, and 64. As of the database lock date for this CSR addendum, the participant had completed the early termination visit and is now considered as having completed the study through week 36 and discontinued before week 52.
[2] At the time of the Primary Analysis CSR Amendment 1 data cutoff date, there were 2 participants in the placebo group who were considered as having discontinued the study between week 52 and week 64 due to death. As of the database lock date for this CSR addendum, follow-up information was received on 1 of these 2 participants, and the disposition status for this participant was updated to study discontinuation due to COVID-19-related AE.
[3] Participants who entered the study follow-up period are those who had at least one visit after the week 52 visit (or after the week 52 target date for those who did not complete the week 52 visit).
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 1

表 26 - Study Drug Completion Status and Primary Reason for Premature Discontinuation of the Study Drug in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (All Randomized Participants)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Participants who completed study drug through week 36	32 (60.4%)	44 (83.0%)	76 (71.7%)
Participants who discontinued study drug before week 36	21 (39.6%)	9 (17.0%)	30 (28.3%)
Reason for study drug discontinuation before week 36			
Due to COVID-19	0	0	0
Not Due to COVID-19	21 (100%)	9 (100%)	30 (100%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	2 (9.5%)	3 (33.3%)	5 (16.7%)
Pregnancy	0	0	0

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Lack of Efficacy	14 (66.7%)	5 (55.6%)	19 (63.3%)
Physician Decision	0	0	0
Subject Decision	4 (19.0%)	1 (11.1%)	5 (16.7%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (4.8%)	0	1 (3.3%)
Other	0	0	0
Participants who completed study drug through week 52	28 (52.8%)	44 (83.0%)	72 (67.9%)
Participants who discontinued study drug before week 52	25 (47.2%)	9 (17.0%)	34 (32.1%)
Reason for study drug discontinuation before week 52			
Due to COVID-19 [1]	1 (4.0%)	0	1 (2.9%)
Adverse Event	1 (4.0%)	0	1 (2.9%)
Not Due to COVID-19	24 (96.0%)	9 (100%)	33 (97.1%)
Protocol Violation	0	0	0
Adverse Event	5 (20.0%)	3 (33.3%)	8 (23.5%)
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	14 (56.0%)	5 (55.6%)	19 (55.9%)
Physician Decision	0	0	0
Participant Decision	4 (16.0%)	1 (11.1%)	5 (14.7%)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	1 (4.0%)	0	1 (2.9%)
Other	0	0	0

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; CRF=case report form; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event.

Note: The percentage for reason for study drug discontinuation before each time point is calculated based on the number of participants who discontinued from study drug before the time point in the respective treatment group. Of note, if a participant received rescue treatment with a systemic non-steroidal immunosuppressive drug or immunomodulating biologic, study drug was to be permanently discontinued immediately.

[1] In the Primary Analysis CSR Amendment 1, 1 participant in the placebo group discontinued from the study drug due to an SAE of COVID-19. However, the Supplemental form - Study/Treatment Discontinuation due to COVID-19 CRF was not completed, so the study drug discontinuation was not flagged as being COVID-19-related and was designated as study drug discontinuation due to adverse event. As of the database lock date for this CSR addendum, follow-up information was received, and the study drug disposition status for this participant was updated to discontinuation due to COVID-19-related adverse event.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 2

9.1.1.2 曝露状況

表 27 - Study Drug Administration During the 52-Week Treatment Period in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (SAF)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Number of administrations of study drug			
n	53	53	106
Mean (SD)	19.3 (8.16)	22.5 (7.36)	20.9 (7.89)
Median	25.0	26.0	26.0
Q1 : Q3	12.0 : 26.0	25.0 : 26.0	16.0 : 26.0
Min : Max	1 : 26	3 : 26	1 : 26
Cumulative number of administrations of study drug, n (%)			
≥1	53 (100%)	53 (100%)	106 (100%)
≥2	52 (98.1%)	53 (100%)	105 (99.1%)
≥3	51 (96.2%)	53 (100%)	104 (98.1%)
≥4	51 (96.2%)	51 (96.2%)	102 (96.2%)
≥5	50 (94.3%)	51 (96.2%)	101 (95.3%)
≥6	49 (92.5%)	50 (94.3%)	99 (93.4%)
≥7	48 (90.6%)	49 (92.5%)	97 (91.5%)
≥8	46 (86.8%)	48 (90.6%)	94 (88.7%)
≥9	46 (86.8%)	45 (84.9%)	91 (85.8%)
≥10	44 (83.0%)	45 (84.9%)	89 (84.0%)
≥11	43 (81.1%)	45 (84.9%)	88 (83.0%)
≥12	41 (77.4%)	45 (84.9%)	86 (81.1%)
≥13	39 (73.6%)	44 (83.0%)	83 (78.3%)
≥14	38 (71.7%)	44 (83.0%)	82 (77.4%)
≥15	36 (67.9%)	44 (83.0%)	80 (75.5%)
≥16	36 (67.9%)	44 (83.0%)	80 (75.5%)
≥17	33 (62.3%)	44 (83.0%)	77 (72.6%)
≥18	33 (62.3%)	44 (83.0%)	77 (72.6%)
≥19	32 (60.4%)	44 (83.0%)	76 (71.7%)
≥20	32 (60.4%)	44 (83.0%)	76 (71.7%)
≥21	30 (56.6%)	43 (81.1%)	73 (68.9%)
≥22	30 (56.6%)	43 (81.1%)	73 (68.9%)
≥23	30 (56.6%)	42 (79.2%)	72 (67.9%)
≥24	29 (54.7%)	42 (79.2%)	71 (67.0%)
≥25	27 (50.9%)	42 (79.2%)	69 (65.1%)
≥26	24 (45.3%)	38 (71.7%)	62 (58.5%)
≥27	0	0	0

Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; Q1=first quartile; Q2W=every 2 weeks; Q3=third quartile; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation.
Note: The loading doses of study drug administered on Day 1 are counted as a single administration of study drug.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 4

表 28 - Treatment Exposure and Duration of Observation in Study R668-BP-1902 (Final Analysis) (SAF)

	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Total (N=106)
Duration of treatment exposure (days)			
n	53	53	106
Mean (SD)	273.5 (113.80)	320.0 (104.90)	296.7 (111.40)
Median	361.0	364.0	363.0
Q1 : Q3	173.0 : 364.0	363.0 : 365.0	224.0 : 364.0
Min : Max	14 : 378	41 : 441	14 : 441
Duration of participant observation (days)			
n	53	53	106
Mean (SD)	361.2 (142.10)	412.7 (117.52)	386.9 (132.32)
Median	447.0	449.0	449.0
Q1 : Q3	288.0 : 449.0	448.0 : 451.0	405.0 : 450.0
Min : Max	1 : 512	28 : 665 [1]	1 : 665 [1]

Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; Q1=first quartile; Q2W=every 2 weeks; Q3=third quartile; SAF=safety analysis set; SD=standard deviation.
Note: Duration of treatment exposure is defined as: (Date of last study drug injection - date of first study drug injection) + 14. Duration of participant observation is defined as: (Date of last visit - date of first study drug injection) + 1.
[1] End-of-study visit was significantly delayed for 1 participant due to the occurrence of a road traffic accident which occurred during the follow-up period.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 5

9.1.2 有害事象

9.1.2.1 有害事象の概要

表 29 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis and Final Analysis) (SAF)

	Primary Analysis		Final Analysis	
	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
TEAE	51 (96.2%)	51 (96.2%)	51 (96.2%)	51 (96.2%)
TEAE with severity				
Mild	19 (35.8%)	15 (28.3%)	19 (35.8%)	15 (28.3%)
Moderate	20 (37.7%)	27 (50.9%)	20 (37.7%)	27 (50.9%)
Severe	12 (22.6%)	9 (17.0%)	12 (22.6%)	9 (17.0%)
TE-SAE	16 (30.2%)	12 (22.6%)	16 (30.2%)	12 (22.6%)

	Primary Analysis		Final Analysis	
	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**
Treatment-related TEAE	8 (15.1%)	14 (26.4%)	8 (15.1%)	14 (26.4%)
Treatment-related TE-SAE	0	0	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation	5 (9.4%)	2 (3.8%)	6 (11.3%)	3 (5.7%)
TEAE leading to death	2 (3.8%)	0	1 (1.9%) [1]	0 [1]

Abbreviations: CSR=clinical study report; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; TE=treatment-emergent; TEAE=treatment-emergent adverse event.
[1] The number of participants with fatal SAEs during the on-treatment period through week 52 decreased from 2 participants in the primary analysis to 1 participant in the final analysis due to receiving follow-up information for 1 participant in the placebo group who died due to Respiratory failure. In the primary analysis, the Respiratory failure event was considered to have an onset during the on-treatment period. Since the primary analysis, the start month of the SAE leading to death was updated. Due to the update, the SAE was determined to have occurred during the follow-up period and not during the on-treatment period through week 52 as stated in the Primary Analysis CSR Amendment 1. As such, the event is no longer included in event counts during the on-treatment period through week 52.
Participants who experienced more than 1 TEAE were counted only once in each category.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 36

表 30 - Overview of the Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 in Study R668-BP-1902 (Primary Analysis and Final Analysis) (SAF)

	Primary Analysis		Final Analysis	
Participants with at least one	**Placebo (N=53) nP/PY (nP/100 PY)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) nP/PY (nP/100 PY)**	**Placebo (N=53) nP/PY (nP/100 PY)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) nP/PY (nP/100 PY)**
TEAE	51/7.5 (679.35)	51/9.5 (534.51)	51/7.5 (679.35)	51/9.5 (534.51)
Moderate or severe TEAE	32/23.0 (139.08)	36/21.1 (170.43)	32/23.3 (137.60)	36/21.6 (166.82)
Severe TEAE	12/35.4 (33.94)	9/39.6 (22.73)	12/36.0 (33.37)	9/40.8 (22.08)
TE-SAE	16/34.6 (46.22)	12/38.8 (30.92)	16/35.1 (45.62)	12/39.8 (30.12)
Treatment-related TEAE	8/34.0 (23.54)	14/36.1 (38.74)	8/34.1 (23.44)	14/37.5 (37.35)
TEAE leading to study drug discontinuation	5/39.2 (12.75)	2/45.1 (4.43)	6/39.7 (15.12)	3/46.5 (6.45) [2]
TEAE leading to death	2/39.0 (5.13)	0/45.2 (0.00)	1/39.8 (2.51) [1]	0/46.6 (0.00)

Abbreviations: CSR=clinical study report; nP=number of participants with an event; nP/100 PY=number of participants with at least 1 event per 100 participant-years; PY=participant-years; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; TE=treatment-emergent; TEAE=treatment-emergent adverse event.

For participants with the given event, the number of participant-years is calculated up to the date of the first such event; for participants without the given event, the number of participant-years corresponds to the length of the treatment period. Participants who experienced more than 1 TEAE were counted only once in each category.
[1] The number of participants with fatal SAEs during the on-treatment period through week 52 decreased from 2 participants in the primary analysis to 1 participant in the final analysis due to receiving follow-up information for 1 participant in the placebo group who died due to Respiratory failure. In the primary analysis, the Respiratory failure event was considered to have an onset during the on-treatment period. Since the primary analysis, the start month of the SAE leading to death was updated. Due to the update, the SAE was determined to have occurred during the follow-up period and not during the on-treatment period through week 52 as stated in the Primary Analysis CSR Amendment 1. As such, the event is no longer included in event counts during the on-treatment period through week 52.
[2] One event in the dupilumab 300 mg Q2W group (Cardiac arrest) occurred before the primary analysis data cutoff date. This event was considered as not treatment-emergent at that time, because it occurred 2 days after the end-of-study date. As of the CSR addendum database lock date, the end-of-study visit date for this participant was updated to occur approximately 2 months later, which resulted in re-classification of the event as treatment-emergent occurring during the on-treatment period through week 52.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 37

表 31 - Overview of Treatment-emergent Adverse Events During the Follow-up Period in Study R668-BP-1902 (SAF - Participants Who Entered the Follow-up Period)

Participants with at least one	**Placebo (N=44)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)**
TEAE	23 (52.3%)	25 (48.1%)
TEAE with severity		
Mild	7 (15.9%)	13 (25.0%)
Moderate	8 (18.2%)	7 (13.5%)
Severe	8 (18.2%)	5 (9.6%)
TE-SAE	8 (18.2%)	8 (15.4%)
Treatment-related TEAE	1 (2.3%)	0
TEAE leading to study drug discontinuation	1 (2.3%)	0
TEAE leading to death	4 (9.1%)	1 (1.9%)

Abbreviations: Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; TE=treatment-emergent; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Participants who experienced more than 1 TEAE were counted only once in each category.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 38

9.1.2.2 比較的よく見られる有害事象

表 32 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Reported by ≥5% of Participants in any Treatment Group During the On-Treatment Period Through Week 52 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)
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)	19 (35.8)
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)
傷害、中毒および処置合併症	15 (28.3)	17 (32.1)
転倒	8 (15.1)	6 (11.3)
四肢損傷	2 (3.8)	3 (5.7)
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)
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)	2 (3.8)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
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)
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)

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.
MedDRA (Version 27.1) 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.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 39
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_s_t_5pct_j_i.rtf (09SEP2025 5:48)

表 33 - Summary of Severe TEAEs During the On-Treatment Period Through Week 52 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 severe TEAE	12 (22.6)	9 (17.0)
感染症および寄生虫症	4 (7.5)	3 (5.7)
細菌性関節炎	0	1 (1.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.9)	0
肺炎	0	1 (1.9)
尿路感染	1 (1.9)	0
処置後感染	0	1 (1.9)
尿路性敗血症	0	1 (1.9)
蜂巣炎	1 (1.9)	0
丹毒	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)	2 (3.8)
転倒	1 (1.9)	2 (3.8)
脊椎骨折	0	1 (1.9)
処置による疼痛	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	3 (5.7)	1 (1.9)
高血糖	1 (1.9)	0
高ナトリウム血症	0	1 (1.9)
食欲減退	1 (1.9)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (1.9)	0
低カリウム血症	2 (3.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.8)	1 (1.9)
関節痛	0	1 (1.9)
背部痛	1 (1.9)	0
骨炎	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.8)	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.9)	0
疼痛	0	1 (1.9)
全身健康状態悪化	1 (1.9)	0
心臓障害	2 (3.8)	2 (3.8)
狭心症	0	1 (1.9)
心停止	0	1 (1.9) [1]
急性心筋梗塞	1 (1.9)	0
心不全	1 (1.9)	0
血管障害	1 (1.9)	1 (1.9)
低血圧	0	1 (1.9)
四肢壊死	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [2]	0	1 (1.9)
肺塞栓症	0	1 (1.9)
胃腸障害	0	1 (1.9)
痔核	0	1 (1.9)
肝胆道系障害	0	1 (1.9)
薬物性肝障害	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	0
類天疱瘡	2 (3.8)	0
臨床検査	2 (3.8)	0
血圧上昇	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
体重減少	1 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.8)	0
基底細胞癌	1 (1.9)	0
中咽頭癌	1 (1.9)	0
神経系障害	1 (1.9)	0
軸索型ニューロパチー	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	1 (1.9)	0
急性腎障害	1 (1.9)	0

Abbreviations: CSR=clinical study report; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
MedDRA (Version 27.1) 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.
[1] One event in the dupilumab 300 mg Q2W group (Cardiac arrest) occurred before the primary analysis data cutoff date. This event was considered as not treatment-emergent at that time, because it occurred 2 days after the end-of-study date. As of the CSR addendum database lock date, the end-of-study visit date for this participant was updated to occur approximately 2 months later, which resulted in re-classification of the event as treatment-emergent occurring during the on-treatment period through week 52.
[2] In the primary analysis, the Respiratory failure event in 1 participant in the placebo group was considered to have an onset during the on-treatment period. Since the primary analysis, the start month of the SAE leading to death was updated. Due to the update, the SAE was determined to have occurred during the follow-up period and not during the on-treatment period through week 52 as stated in the Primary Analysis CSR Amendment 1. As such, the event is no longer included in event counts during the on-treatment period through week 52.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 40
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t_sev.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_s_t_sev_j_i.rtf (09SEP2025 5:48)

9.1.2.3 死亡

表 34 - Summary of Deaths in Study R668-BP-1902 (Final 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					6 (11.3%)	2 (3.8%)
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
LUNG FAILURE/ 呼吸不全	Y	268	Follow-up / UNK [1]	Follow-up/382	1 (1.9%)	0
MASSIVE CARDIAC EVENT/ 心血管障害	Y	57	Follow-up/77	Follow-up/77	1 (1.9%)	0
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

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)
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%)
METASTATIC SMALL CELL LUNGCANCER/ 遠隔転移を伴う小細胞肺癌	N	351	After EOS/455	After EOS/531	1 (1.9%)	0

Abbreviations: CABG=coronary artery bypass grafting; CSR=clinical study report; EOS=end of study; N=no; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event; UNK=unknown; Y=yes.

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. Since the Primary Analysis CSR Amendment 1 cutoff date, follow-up information was received for this participant and the start month of the SAE (Respiratory failure) leading to death was updated. Due to the update, the SAE was determined to have occurred during the follow-up period and not during the on-treatment period through week 52 as stated in the Primary Analysis CSR Amendment 1.

Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 41

9.1.2.4 その他の重篤な有害事象

表 35 - Number of Participants with Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 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 TE-SAE	16 (30.2)	12 (22.6)
感染症および寄生虫症	4 (7.5)	4 (7.5)
肺炎	0	2 (3.8)
細菌性関節炎	0	1 (1.9)
処置後感染	0	1 (1.9)
尿路性敗血症	0	1 (1.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.9)	0
蜂巣炎	2 (3.8)	0
尿路感染	1 (1.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.7)	3 (5.7)
陥没骨折	0	1 (1.9)
転倒	0	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
脊椎骨折	0	1 (1.9)
頭蓋顔面骨折	1 (1.9)	0
関節損傷	1 (1.9)	0
処置による疼痛	1 (1.9)	0
上肢骨折	1 (1.9)	0
心臓障害	2 (3.8)	2 (3.8)
狭心症	0	1 (1.9)
心停止 [1]	0	1 (1.9)
急性心筋梗塞	1 (1.9)	0
心不全	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	0	2 (3.8)
腎結石症	0	1 (1.9)
腎不全	0	1 (1.9)
胃腸障害	1 (1.9)	1 (1.9)
痔核	0	1 (1.9)
鼠径ヘルニア	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	3 (5.7)	1 (1.9)
糖尿病	0	1 (1.9)
食欲減退	1 (1.9)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (1.9)	0
高血糖	1 (1.9)	0
低カリウム血症	1 (1.9)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.9)
閉経後出血	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [2]	1 (1.9)	1 (1.9)
肺塞栓症	0	1 (1.9)
肺空洞形成	1 (1.9)	0
血管障害	1 (1.9)	1 (1.9)
循環虚脱	0	1 (1.9)
四肢壊死	1 (1.9)	0
眼障害	1 (1.9)	0
白内障	1 (1.9)	0
緑内障	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	0
全身健康状態悪化	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (5.7)	0
基底細胞癌	1 (1.9)	0
中咽頭癌	1 (1.9)	0
前立腺癌	1 (1.9)	0
神経系障害	2 (3.8)	0
軸索型ニューロパチー	1 (1.9)	0
一過性脳虚血発作	1 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	0
類天疱瘡	2 (3.8)	0

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; CSR=clinical study report; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; SOC=system organ class; TE=treatment-emergent.
MedDRA (Version 27.1) 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.
[1] One event in the dupilumab 300 mg Q2W group (Cardiac arrest) occurred before the Primary Analysis CSR Amendment 1 cutoff date. This event was considered as not treatment-emergent at that time, because it occurred 2 days after the end-of-study visit date. As of the CSR addendum database lock date, the end-of-study visit date for this participant was updated to occur approximately 2 months later, which resulted in re-classification of the event as treatment-emergent during the on-treatment period through week 52.
[2] Since the Primary Analysis CSR Amendment 1 cutoff date, follow-up information was received for 1 participant in the placebo group and the start month of the SAE (Respiratory failure) leading to death was updated. Due to the update, the SAE was determined to have occurred during the follow-up period and not during the on-treatment period through week 52 as stated in the Primary Analysis CSR Amendment 1.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 43
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_03_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_s_t_ser_j_i.rtf (09SEP2025 5:48)

表 36 - Number of Participants (per 100 Participant-Years) with Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 by Primary SOC and PT in Study R668-BP-1902 (SAF)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N=53) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) nP/PY (nP/100 PY)
Participants with at least 1 TE-SAE	16/35.1 (45.62)	12/39.8 (30.12)
感染症および寄生虫症	4/38.2 (10.46)	4/44.8 (8.92)
肺炎	0/39.8 (0.00)	2/46.0 (4.35)
細菌性関節炎	0/39.8 (0.00)	1/45.5 (2.20)
処置後感染	0/39.8 (0.00)	1/46.1 (2.17)
尿路性敗血症	0/39.8 (0.00)	1/46.5 (2.15)
ＣＯＶＩＤ－１９	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
蜂巣炎	2/39.1 (5.11)	0/46.6 (0.00)
尿路感染	1/39.0 (2.57)	0/46.6 (0.00)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N=53) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) nP/PY (nP/100 PY)
傷害、中毒および処置合併症	3/38.4 (7.81)	3/44.9 (6.68)
転倒	0/39.8 (0.00)	1/45.7 (2.19)
脊椎骨折	0/39.8 (0.00)	1/45.9 (2.18)
陥没骨折	0/39.8 (0.00)	1/46.5 (2.15)
頭蓋顔面骨折	1/38.9 (2.57)	0/46.6 (0.00)
関節損傷	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
処置による疼痛	1/39.3 (2.54)	0/46.6 (0.00)
上肢骨折	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
腎および尿路障害	0/39.8 (0.00)	2/46.0 (4.35)
腎不全	0/39.8 (0.00)	1/46.0 (2.17)
腎結石症	0/39.8 (0.00)	1/46.5 (2.15)
心臓障害	2/39.7 (5.03)	2/46.5 (4.30)
心停止 [1]	0/39.8 (0.00)	1/46.5 (2.15)
狭心症	0/39.8 (0.00)	1/46.6 (2.15)
急性心筋梗塞	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
心不全	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
胃腸障害	1/39.4 (2.54)	1/45.5 (2.20)
痔核	0/39.8 (0.00)	1/45.5 (2.20)
鼠径ヘルニア	1/39.4 (2.54)	0/46.6 (0.00)
代謝および栄養障害	3/39.2 (7.65)	1/45.6 (2.19)
糖尿病	0/39.8 (0.00)	1/45.6 (2.19)
食欲減退	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
糖尿病性代謝代償不全	1/39.6 (2.53)	0/46.6 (0.00)
高血糖	1/39.5 (2.53)	0/46.6 (0.00)
低カリウム血症	1/39.7 (2.52)	0/46.6 (0.00)
血管障害	1/39.6 (2.53)	1/45.8 (2.19)
循環虚脱	0/39.8 (0.00)	1/45.8 (2.19)
四肢壊死	1/39.6 (2.53)	0/46.6 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [2]	1/39.8 (2.51)	1/45.8 (2.18)
肺塞栓症	0/39.8 (0.00)	1/45.8 (2.18)
肺空洞形成	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
生殖系および乳房障害	0/39.8 (0.00)	1/46.3 (2.16)
閉経後出血	0/39.8 (0.00)	1/46.3 (2.16)
眼障害	1/39.7 (2.52)	0/46.6 (0.00)
白内障	1/39.7 (2.52)	0/46.6 (0.00)
緑内障	1/39.7 (2.52)	0/46.6 (0.00)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term	Placebo (N=53) nP/PY (nP/100 PY)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53) nP/PY (nP/100 PY)
一般・全身障害および投与部位の状態	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
全身健康状態悪化	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3/39.8 (7.55)	0/46.6 (0.00)
基底細胞癌	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
中咽頭癌	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
前立腺癌	1/39.8 (2.51)	0/46.6 (0.00)
神経系障害	2/39.3 (5.09)	0/46.6 (0.00)
軸索型ニューロパチー	1/39.6 (2.53)	0/46.6 (0.00)
一過性脳虚血発作	1/39.6 (2.53)	0/46.6 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	2/38.9 (5.14)	0/46.6 (0.00)
類天疱瘡	2/38.9 (5.14)	0/46.6 (0.00)

Abbreviations: COVID-19=coronavirus disease 2019; CSR=clinical study report; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; nP=number of participants with an event; nP/100 PY=number of participants with at least one event per 100 participant-years; PT=preferred term; PY=participant-years; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; SOC=system organ class; TE=treatment-emergent.
MedDRA (Version 27.1) coding dictionary applied.
For participants with the given event, the number of participant-years is calculated up to the date of the first such event; for participants without the given event, the number of participant-years corresponds to the length of the treatment period. At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events. Sorted by decreasing incidence per 100 participant-years at all levels in the dupilumab 300 mg Q2W group.
[1] One event in the dupilumab 300 mg Q2W group (Cardiac arrest) occurred before the Primary Analysis CSR Amendment 1 cutoff date. This event was considered as not treatment-emergent at that time, because it occurred 2 days after the end-of-study visit date. As of the CSR addendum database lock date, the end-of-study visit date for this participant was updated to occur approximately 2 months later, which resulted in re-classification of the event as treatment-emergent during the on-treatment period through week 52.
[2] Since the Primary Analysis CSR Amendment 1 cutoff date, follow-up information was received for 1 participant in the placebo group and the start month of the SAE (Respiratory failure) leading to death was updated. Due to the update, the SAE was determined to have occurred during the follow-up period and not during the on-treatment period through week 52 as stated in the Primary Analysis CSR Amendment 1.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 44
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2025 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae py s t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_py_s_t_ser_j_i.rtf (09SEP2025 5:48)

表 37 - Treatment-emergent Serious Adverse Events by Primary System Organ Class and Preferred Term During the Follow-up Period in Study R668-BP-1902

(SAF - Participants Who Entered the Follow-up Period)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=44)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)
Number of participants with at least one TE-SAE	8 (18.2)	8 (15.4)
心臓障害	2 (4.5)	2 (3.8)
心房細動	0	1 (1.9)
心不全	0	1 (1.9)
心血管障害	1 (2.3)	0
冠動脈疾患	1 (2.3)	0
胃腸障害	0	1 (1.9)
嚥下障害	0	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	3 (6.8)	1 (1.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (1.9)
壊疽	1 (2.3)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	1 (2.3)	0
敗血症	1 (2.3)	0
敗血症性ショック	1 (2.3)	0
尿路感染	1 (2.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.3)	1 (1.9)
交通事故	0	1 (1.9)
肩骨折	0	1 (1.9)
胸骨骨折	0	1 (1.9)
転倒	1 (2.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.9)
良性副甲状腺腫瘍	0	1 (1.9)
精神障害	0	1 (1.9)
錯乱状態	0	1 (1.9)
腎および尿路障害	0	1 (1.9)
腎機能障害	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	1 (1.9)
肺微小塞栓	0	1 (1.9)
呼吸不全	1 (2.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)	1 (1.9)
類天疱瘡	1 (2.3)	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=44)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)
血液およびリンパ系障害	2 (4.5)	0
貧血	2 (4.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	0
死亡	1 (2.3)	0
代謝および栄養障害	1 (2.3)	0
痛風	1 (2.3)	0
血管障害	1 (2.3)	0
末梢性虚血	1 (2.3)	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SAF=safety analysis set; TE=treatment-emergent.
At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
MedDRA (Version 27.1) coding dictionary applied.
Sorted by decreasing frequency at all levels in the dupilumab 300 mg Q2W group.
Source: Module 5.3.5.1 R668-BP-1902 CSR Addendum Table 45
Source: PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD 2025 03 JPN/REPORT/PGM/m274 ae socpt fu s t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_fu_s_t_j_i.rtf (09SEP2025 5:48)

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.5 参考文献（水疱性類天疱瘡）

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ（水疱性類天疱瘡）

Total number of pages: 56

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ（水疱性類天疱瘡） **1**

目　　次 **2**

表　目　次 **3**

1　　臨床試験報告書一覧表 **4**

2　　個々の試験の概要 **5**

2.1　R668-BP-1902：水疱性類天疱瘡成人患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する第 2/3 相試験（Primary Analysis CSR Amendment 1、日本を含む国際共同試験／評価資料） 5

2.1.1　概要 5

2.1.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ 18

2.1.2.1　日本人被験者の内訳及び背景 18

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性 18

2.1.2.3　日本人部分集団での安全性 20

2.1.3　有害事象 22

2.1.4　個別症例の詳細 33

2.2　R668-BP-1902：水疱性類天疱瘡成人患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する第 2/3 相試験（Addendum to Primary Analysis CSR Amendment 1、日本を含む国際共同試験／評価資料） 34

2.2.1　概要 34

2.2.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ 46

2.2.3　有害事象 46

2.2.4　個別症例の詳細 56

表 目 次

表 1 - Summary of Primary and Secondary Endpoint Results for the Pre-Specified Statistical Hierarchy - Full Analysis Set - R668-BP-1902 11

表 2 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff - Safety Analysis Set - R668-BP-1902 14

表 3 - Week 36 で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 - 最大の解析対象集団 - 日本人部分集団 - R668-BP-1902 19

表 4 - Week 36 で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 - 最大の解析対象集団 - 日本人以外の部分集団 - R668-BP-1902 20

表 5 - 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 TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団 - 日本人部分集団 - R668-BP-1902 21

表 6 - 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 TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902 23

表 7 - データカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間中の 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）- 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902 31

表 8 - Summary of Secondary Endpoint Results at Week 52 - Full Analysis Set - R668-BP-1902 38

表 9 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 - Safety Analysis Set - R668-BP-1902 41

表 10 - Week 52 までの on-treatment 期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合 （プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902 46

表 11 - Week 52 までの on-treatment 期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902 54

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2 個々の試験の概要

2.1 R668-BP-1902：水疱性類天疱瘡成人患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する第 2/3 相試験（Primary Analysis CSR Amendment 1、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1a]

2.1.1 概要

治験の標題：

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients with Bullous Pemphigoid

水疱性類天疱瘡成人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

治験実施計画書番号：R668-BP-1902

開発のフェーズ：第 2/3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：全体として、9 の国・地域（オーストラリア、フランス、ドイツ、イスラエル、日本、ポーランド、スペイン、台湾及び米国）の 38 施設で被験者がランダム化された。

公表文献：

Murrell DF, Joly P, Werth VP, Ujiie H, Worm M, Mangold AR, et al. Study Design of a Phase 2/3 Randomized Controlled Trial of Dupilumab in Adults with Bullous Pemphigoid: LIBERTY-BP ADEPT. Adv Ther. 2024;41:2991-3002.

治験期間：

- 治験開始日：2020 年 10 月 28 日（最初の被験者の初回来院日）
- 最後の被験者の主要評価項目のための Week 36 来院日：2024 年 7 月 12 日（有効性の主要な解析のデータカットオフ日）
- 本治験総括報告書（CSR）は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）の結果を示す。Week 36 での有効性の主要な解析のため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。有効性については Week 36 までのデータ、安全性についてはデータカットオフ日（2024 年 7 月 12 日）時点での 52 週間の治験薬投与期間を含む全ての利用可能なデータを示す。さらに、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）を要約する。

目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
• 水疱性類天疱瘡（BP）患者における経口ステロイド薬（OCS）非使用での持続的な寛解の達成に関し、プラセボに対するデュピルマブの優越性を示す。	• Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合。以下の全てを満たすことと定義される。 - 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。 - 被験者が OCS の漸減を完了した時点（ランダム化後 Week 16 まで）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。救済治療には、OCS 漸減期間中の OCS の増量、OCS 漸減完了後の OCS の再開、又は BP に対する治療の開始が含まれる。
副次	
• BP 患者におけるデュピルマブの OCS 節約効果を評価する。 • BP 患者におけるかゆみに対するデュピルマブの効果を評価する。 • BP 患者における健康関連の生活の質（QoL）評価尺度に対するデュピルマブの効果を評価する。 • BP180 及び BP230 に対する循環自己抗体価におけるデュピルマブの効果を評価する。 • BP 患者におけるデュピルマブ投与の安全性及び忍容性を評価する。 • BP 患者におけるデュピルマブ投与後の経時的な機能性デュピルマブのトラフ濃度（C_{trough}）を特徴付ける。 • BP 患者におけるデュピルマブの経時的な免疫原性を評価する。	重要な副次有効性評価項目： • ベースラインから Week 36 までの OCS の総累積投与量 • ベースラインから Week 36 までのそう痒数値評価スケール（NRS）スコアの日内最大値の週平均の変化率 • 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（低下）した被験者の割合 • ベースラインから Week 36 までの Bullous Pemphigoid Disease Area Index（BPDAI）スコアの変化率 • 救済治療薬の初回使用までの時間（Week 36 まで）

目的	評価項目
	有効性に関するその他の副次評価項目： • OCS 非使用下での完全寛解の期間（Week 36 まで） • 病勢コントロールを達成しなかった、病勢コントロールを達成した後に再燃した、又は完全寛解を達成しなかった被験者の割合（Week 36 まで）。病勢コントロールは、新たな病変が認められることなく、既存の病変が治癒し始めることと定義される。 • ベースラインから Week 36 までに BPDAI スコアが少なくとも 50%、75%及び 90%低下した被験者の割合 • ベースラインから Week 36 までの自己免疫性水疱性疾患の QoL（ABQOL）の変化量 • ベースラインから Week 36 までの体表面積（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 及び BP230 に対する自己抗体（免疫グロブリン G［IgG］）価の変化量 • Week 16 で完全寛解かつ OCS 非使用を達成した被験者の割合 [a] • ベースラインから Week 16 までの BPDAI スコアの変化率 • ベースラインから Week 16 までに BPDAI スコアが少なくとも 50%、75%及び 90%低下した被験者の割合 • ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率 • ベースラインから Week 16 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（低下）した被験者の割合

目的	評価項目
	安全性に関するその他の副次評価項目： • ベースラインから治験薬投与終了までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現状況（Week 52 まで）*b* • ベースラインから治験薬投与終了までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現状況（Week 52 まで）*b* • ベースラインから治験薬投与終了までの特に注目すべき有害事象（AESI）の発現状況（Week 52 まで）*b* 臨床薬理及び免疫原性に関するその他の副次評価項目： • ベースラインから治験終了までの規定の採血時点における血清中機能性デュピルマブ濃度（Week 64 まで） • 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体（ADA）陽性反応の発現割合及び経時的な抗体価（Week 64 まで）

a 本評価項目は主要評価項目の一部として解析された。

b 本 CSR における安全性報告は、データカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間（治験薬の初回投与日から最終投与後 14 日までの期間）中のデータの要約に基づく。

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、統計解析計画書の最終版及び治験実施計画書に記載されている。

治験方法：

本治験は、BP 患者を対象にデュピルマブの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原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、並行群間比較試験で、進行中である。

本治験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間で構成される。被験者からの同意取得後、スクリーニング来院時に被験者の適格性を評価した。スクリーニング期間では、適格性の要件に従い、BP に対する治療を適宜ウォッシュアウトした。

ベースライン来院時に、適格な被験者を、デュピルマブ又はプラセボを投与する群のいずれかに 1:1 の比でランダム化した。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、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。本治験対象集団の約 10%は日本から組み入れる計画とした。日本の実施医療機関で組み入れられた被験者は、ベースラインでの BP 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。また、全ての被験者は、BP の病勢をコントロールするために、標準治療に従い OCS（prednisone 又はプレド

ニゾロン）による基本治療を開始することとした。OCS の漸減は、病勢コントロールが 2 週間持続した時点で開始することとした。
52 週間の二重盲検治験薬投与期間では、被験者は Week 16 までは隔週 1 回、その後は Week 24、32、36、44 及び 52 に来院することとした。被験者は、Week 64（治験終了時）に治験薬投与期間終了後の後観察のために来院することとした。

被験者数（計画及び解析）：

本治験では、約 98 名の被験者を組み入れる計画とした。
合計 163 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 106 名がデュピルマブ 300 mg を隔週 1 回（q2w）で投与する群（以下、デュピルマブ群）又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化された（デュピルマブ群：53 名、プラセボ群：53 名）。ランダム化された 106 名全ての被験者に治験薬が投与された。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、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）。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）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。
各解析対象集団（解析された被験者数）は以下のとおりである。

- ランダム化された全ての被験者（デュピルマブ群：53 名、プラセボ群：53 名）を、有効性解析のための最大の解析対象集団とした。
- ランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者（デュピルマブ群：53 名、プラセボ群：53 名）を、安全性解析のための安全性解析対象集団とした。
- デュピルマブ群にランダム化され、治験薬を投与された被験者のうち、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての被験者（デュピルマブ群：53 名）を、薬物動態解析対象集団とした。
- 治験薬を投与された被験者（投与量を問わない）のうち、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者（デュピルマブ群：52 名、プラセボ群：50 名）を、ADA 解析対象集団とした。このうち、全ての時点で ADA 陰性反応を示した、又は治験薬投与後に 1 回以上の ADA 陽性反応を示し、治験薬投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない中和抗体（NAb）の結果（推定された結果又は分析結果のいずれか）が得られた全ての被験者（デュピルマブ群：52 名、プラセボ群：50 名）を、NAb 解析対象集団とした。

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験では成人 BP 患者を組み入れた。被験者は、スクリーニング来院時に BP の臨床的特徴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。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（中等症：24 以上 60 未満、重症：60 以上）に基づき中等症又は重症の BP であること、並びに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（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）が 4 以上であることが必要とされた。また、被験者はスクリーニング来院時に Karnofsky Performance Status Scale スコアが 50%以上であることも必要とされた。

治験薬、用量及び投与方法：

治験薬であるデュピルマブ（初回用量 600 mg、その後は 300 mg q2w 投与）又は対応するプラセボ（初回用量及びその後は q2w 投与）を 52 週間皮下投与することとした。

治験薬投与期間：

治験薬の 2 週間間隔での投与及び Week 50 での最終投与に基づき、治験薬投与期間は 52 週間と計画された。Primary Analysis CSR（Week 36）のためのデータカットオフ日時点では、全ての被験者が 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）。

結果の概要及び結論

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

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いた。デュピルマブ群と比較して、プラセボ群では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。組み入れられた被験者の平均年齢（標準偏差［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。全体として、BP 発症時の平均年齢（SD）は 71.0（9.79）歳であった。

ベースラインでの疾患特性（BPDAI スコア［皮膚の水疱／びらんスコア、皮膚の膨疹／紅斑スコア、及び粘膜の水疱／びらんスコアを含む］、ステロイド薬／免疫抑制薬の使用歴、罹病期間、及び最大のそう痒 NRS スコア）は、両投与群間でおおむね均衡していた。

被験者は、選択基準に従って中等症から重症の BP を有していた。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）であり、全ての被験者（106/106 名）に皮膚の水疱／びらん、被験者の 95.3%（101/106 名）に皮膚の膨疹／紅斑、27.4%（29/106 名）に粘膜の水疱／びらんが認められた。双方向ウェブ応答システム（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）、ベースラインでの BP の疾患重症度が重症の被験者は 34.0%（36/106 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。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）。

治験薬への曝露：

治験薬の投与（注射）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での治験薬曝露期間の平均値（SD）は、全体で 290.2（109.02）日であり、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。

有効性の結果：

有効性の要約

事前に規定した階層的検定手順に含まれる主要評価項目及び副次評価項目（重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目）の結果の要約を表 1 に示した。

本治験は主要評価項目を達成し、また、本治験の BP の重要なアウトカム評価全体で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められたことから、BP の治療においてプラセボに対するデュピルマブ 300 mg q2w 投与の総合的な優越性が示された。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る事前に規定した感度分析では、主要な解析と同様の結果が得られ、主要評価項目の結果の頑健性が確認された。

本治験の結果は、持続的な臨床的寛解を達成し、BP の疾患活動性及びかゆみを改善し、救済治療薬使用のリスクを低減させるというデュピルマブの有益な効果を明確に示している。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（p = 0.1092）。なお、階層的検定手順の終了後に得られる各評価項目に対する p 値は、名目上の値とみなされた。

表 1 - Summary of Primary and Secondary Endpoint Results for the Pre-Specified Statistical Hierarchy - Full Analysis Set - R668-BP-1902

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]

Endpoint at Week 36 (Presented in Hierarchical Testing Order)	**Dupilumab (N=53)**	**Placebo (N=53)**	**Treatment Difference (95% CI) P-value**
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: (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; and (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 (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; HR=hazard ratio; IgG=immunoglobulin G; LS=least squares; NRS=numerical rating scale; OCS=oral corticosteroids; SE=standard error; WOCF=worst observation carried forward.

安全性の結果：

デュピルマブ 300 mg q2w 投与は成人 BP 被験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。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におけ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。BP 被験者において、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。

データカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間中に少なくとも 1 件の TEAE が認められた被験者の割合は両投与群ともに 96.2%であった（表 2）。また、どちらの投与群においても、被験者の大多数に認められた TEAE 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、重度と判断された TEAE の発現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。最大重症度が重度と判断された器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 5.7%（3/53 名）、プラセボ群で 7.5%（4/53 名）であった。少なくとも 1 件の治験薬投与下で発現した SAE が認められ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が、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群と比較してプラセボ群で高かった。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、その発現割合は

デュピルマブ群と比較してプラセボ群で低かった。曝露で調整した TEAE 発現率についても同様の傾向が見られた。
データカットオフ日時点での 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有害事象（AE）が 5 名（デュピルマブ群：2 名、プラセボ群：3 名）に認められ、うち 4 名は follow-up 期間（on-treatment 期間終了日の翌日から治験終了日までの期間）中に発現した TEAE、1 名は治験終了後に発現した AE により死亡に至った。これらの 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。

表 2 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 up to Data Cutoff - Safety Analysis Set - R668-BP-1902

	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.
Abbreviations: Q2W=every 2 weeks; TEAE=treatment-emergent adverse event; TE-SAE=treatment-emergent serious adverse event.

データカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間中によく見られた TEAE の基本語（PT）は以下のとおりであった。

- 全体として、発現割合が最も高かった TEAE は、類天疱瘡（デュピルマブ群：11.3%、プラセボ群：22.6%、以下同順）、上咽頭炎（13.2%、15.1%）及び転倒（11.3%、15.1%）であった。
- デュピルマブ群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった TEAE は、結膜炎（デュピルマブ群 : 7.5%、プラセボ群 : 0%、以下同順）、便秘（7.5%、1.9%）、末梢性浮腫（15.1%、9.4%）、霧視（7.5%、0%）及び喘息（7.5%、1.9%）であった。
- プラセボ群でデュピルマブ群よりも発現割合が 5%以上高かった TEAE は、蜂巣炎（デュピルマブ群 : 0%、プラセボ群 : 5.7%、以下同順）、胃腸炎（0%、5.7%）、類天疱瘡（11.3%、22.6%）、

間擦疹（0%、5.7%）、高血糖（1.9%、7.5%）、食欲減退（0%、7.5%）、白内障（1.9%、7.5%）及び呼吸困難（0%、5.7%）であった。

データベース固定日までに報告された死亡に至った AE（発現時期を問わない）は以下のとおりであった。

- 本治験では、死亡に至った AE が 7 名に認められた（デュピルマブ群：2/53 名、プラセボ群：5/53 名）。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。
- プラセボ群では、死亡に至った TEAE が 5 名に認められた。
  - データカットオフ日時点で、プラセボ群の 2 名に、Week 52 までの on-treatment 期間中に死亡に至った TEAE が発現した。これらの TEAE（PT）は、呼吸不全及び全身健康状態悪化であった。
  - プラセボ群の 3 名に、on-treatment 期間終了後の follow-up 期間中に死亡に至った TEAE が発現した。これらの TEAE（PT）は、心血管障害（報告者の用語：death［massive cardiovascular event］）、クリプトコッカス性髄膜炎及び死亡（報告者の用語：death from natural causes）であった。
- デュピルマブ群では、データカットオフ日時点で、Week 52 までの on-treatment 期間中に発現した TEAE により死亡した被験者はいなかった。On-treatment 期間終了後に発現した死亡に至った AE がデュピルマブ群の 2 名に認められた。
  - デュピルマブ群の死亡に至った AE（PT）は、心不全（報告者の用語：suspected heart failure、follow-up 期間中に発現した TEAE）及び心原性ショック（報告者の用語：cardiogenic shock［post-surgical CABG］、治験終了来院後に発現した AE）であった。

データカットオフ日時点で Week 52 までの on-treatment 期間中に認められたその他の AE は以下のとおりであった。

- AESI（統計解析計画書で規定した検索基準に基づく）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。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。認められた AESI（PT、発現被験者数）は、「角膜炎」（角膜炎、2 名）、「全身性過敏症反応」（急性汎発性発疹性膿疱症、1 名）及び「アナフィラキシー反応」（循環虚脱、1 名）であった。循環虚脱（PT）は、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」又は「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）」に該当する AESI は認められなかった。
- 結膜炎（7 つの PT［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］を含むクラスター用語［以下、クラスター用語］を用いて特定される）は、発現頻度が低いものの、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（デュピルマブ群：7.5%［4/53 名］、プラセボ群：0%）。いずれの事象も、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、治験薬投与中止には至らなかった。

- ヘルペスウイルス感染（高位語［HLT］）は、デュピルマブ群の 7.5%（4/53 名）に認められ、プラセボ群では認められなかった。PT 別の発現被験者数は、帯状疱疹が 2 名、単純ヘルペスが 1 名、口腔ヘルペスが 1 名であった。いずれの事象も、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、治験薬投与中止には至らなかった。
- 皮膚感染（治験依頼者による盲検下での判定に基づく）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（デュピルマブ群：11.3%、プラセボ群：22.6%）。
- 注射部位反応は、1 件以上発現した被験者数が各投与群で 1 名と発現割合が低かった。重要な点として、認められた注射部位反応はいずれも治験担当医師により軽度で非重篤と判断されており、また、注射部位反応により治験薬投与中止に至った被験者も認められなかった。

部分集団（年齢、性別、民族、人種、ベースラインの体重区分、又は地域）別の TEAE の発現頻度において、投与群内又は投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見において、臨床的に意味のある投与群内での変化又は投与群間での差は認められなかった。

薬物動態の結果：

機能性デュピルマブ濃度－時間プロファイル

デュピルマブ 300 mg q2w を投与された被験者において、血清中機能性デュピルマブの C_{trough} は Week 16 までにほぼ定常状態となった。データカットオフ日時点でのデュピルマブの C_{trough} の平均値（SD）は、Week 16 で 67.9（47.2）mg/L、Week 36 で 71.9（60.3）mg/L、Week 52 で 78.5（65.6） mg/L であった。

濃度－反応関係

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のロジスティック回帰分析では、曝露量の増加に伴って反応が増大するという明確なエビデンスは示されなかった。機能性デュピルマブ濃度は Week 36 で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。
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。デュピルマブ 300 mg q2w を投与された被験者におけるデュピルマブの C_{trough} と被験者が結膜炎（クラスター用語）を発現する確率のロジスティック回帰分析では、臨床的に意味のある関連性は示されなかった。

その他の結果：

バイオマーカー

2 型炎症バイオマーカー並びに BP180 及び BP230 に対する IgG 自己抗体価の結果を評価する際には、両投与群の全ての被験者は病勢をコントロールするために Day 1（ランダム化）から OCS の使用を開始し、遅くとも Week 16 までに OCS 非使用への漸減を目標としていたこと、OCS は完全に OCS を漸減した後に BP が再燃した被験者に対するその後の救済治療として使用できたこと、さらに、基本治

療としてのOCSの継続使用又は救済治療薬の使用はデュピルマブ群と比較してプラセボ群の被験者で多く見られたことに留意することが重要である。
Week 36 での BP180 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの低下はデュピルマブ群及びプラセボ群で同様に見られ、その低下の程度は投与群間で有意な差ではなかった（名目上の p = 0.8042）。同じく、BP230 に対する IgG 自己抗体価の低下の程度も投与群間で同様であった。
2 型炎症バイオマーカー（エオタキシン-3、胸腺及び活性化制御ケモカイン［TARC］、肺及び活性化制御ケモカイン［PARC］、総免疫グロブリン E［IgE］）のベースラインからの低下は、両投与群で見られた。Week 36 におけるエオタキシン-3、TARC、PARC 及び総 IgE のベースラインからの低下は、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。
Week 36 におけるバイオマーカー（特に BP180 及び BP230 に対する各 IgG 自己抗体価並びに 2 型炎症バイオマーカー）のベースラインからの変化は両投与群で同様であったが、これ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が多かったためと考えられる。全身性ステロイド薬の使用は、BP180 に対する血清 IgG 自己抗体価及び 2 型炎症バイオマーカーに対して抑制効果を示す。さらに、最近の研究では、BP180 に対する IgG 自己抗体価は BP の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 BP の疾患活動性と相関していないことが示されている。
<u>免疫原性</u>
ADA 解析対象集団の 102 名のうち、デュピルマブ群の 2/52 名（3.8%）が治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示し、プラセボ群の 1/50 名（2.0%）が既存の免疫反応を示した。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 名は、Week 64（治験終了時）で判定不能な反応（検体の欠測に関係なく、最終検体のみが陽性）に分類された。1 名は最大抗体価が 60 の低抗体価、もう 1 名は最大抗体価が 3,840 の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 名の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った。両被験者に「アナフィラキシー反応」若しくは「全身性過敏症反応」の AESI 又は注射部位反応は認められなかった。本治験対象集団において、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。
結論：
以上より、本治験の結果から、BP の疾患の様々な側面にわたってデュピルマブの有意かつ臨床的に意義のある有益な効果が示された。デュピルマブは BP 患者において良好な忍容性を示し、確立された安全性プロファイルと一致する許容可能な安全性プロファイルを示した。

2.1.2　日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ

日本人部分集団及び日本人以外の部分集団における人口統計学的特性及び有効性の要約を Module 5.3.5.4 [R668-BP-1902 Japanese subgroup]に、薬物動態データの要約を Module 5.3.5.1-1a R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 Appendix 16.1.14 [R668-BP-1902-CP-01V2]に示す。

日本人部分集団における安全性の要約を Module 5.3.5.4 R668-BP-1902 Japanese subgroup に示す。

2.1.2.1　日本人被験者の内訳及び背景

R668-BP-1902試験でランダム化された合計106名の被験者のうち､10名の日本人がランダム化され、治験薬を投与された。全ての日本人被験者が最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた（デュピルマブ群：4名、プラセボ群：6名）。

最大の解析対象集団（ランダム化された集団）のベースラインでの体重の平均値は、日本人部分集団で 53.49 kg、日本人以外の部分集団で 79.96 kg であった。日本人部分集団の体重が軽かったため、日本人部分集団では日本人以外の部分集団よりデュピルマブの曝露量が高かった。体重は、成人 BP 被験者においてデュピルマブの薬物動態に影響を及ぼす主要な共変量であり、他の疾患の患者集団及び年齢層の集団でこれまでに認められた知見と一致していた。固定用量のデュピルマブ投与では、体重の減少はデュピルマブ濃度の上昇と関連する。

最大の解析対象集団におけるベースラインの体重区分別（60 kg 未満、60 kg 以上 90 kg 未満、90 kg 以上）の部分集団解析では､主要評価項目における投与群と部分集団の交互作用は認められなかった。

デュピルマブ群の日本人被験者 1 名は、治験終了時に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応を示し、その反応は判定不能な反応で、抗体価は 60 であった。Module 2.5 [3.3 項]に記載したとおり、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。

2.1.2.2　日本人部分集団での有効性

日本人部分集団及び日本人以外の部分集団における主要有効性評価項目の結果の一貫性を示す目的で、日本人の被験者数を「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知第 0928010 号）」の方法 2 に基づき設定した。日本人被験者 10 名は、日本人以外の部分集団との有効性の一貫性を確認するのに十分であると考える。

主要有効性評価項目について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法 2 に基づき、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。次の条件を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。

- 条件：主要有効性評価項目である Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合について、デュピルマブ群のプラセボ群との推定値の差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を上回ること。

- $D_{_Japanese}$ >0 かつ $D_{_Non\text{-}Japanese}$ >0

- $D_{_Japanese}$：日本人部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差
- $D_{_Non\text{-}Japanese}$：日本人以外の部分集団におけるデュピルマブ群のプラセボ群に対する差

R668-BP-1902 試験の日本人部分集団と日本人以外の部分集団において、Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合のデュピルマブ群のプラセボ群との推定値の差は、それぞれ 25.0%及び 13.1%であった。いずれも差が 0 を上回り、一貫性の達成基準として設定した条件を満たしたことから、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団における有効性の結果の一貫性が示された。

表 3 - Week 36 で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
- 最大の解析対象集団 - 日本人部分集団 - R668-BP-1902

Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Sustained Remission at Week 36	Estimated Proportion (%)	Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=4)	4	1	25.0	25.0 (-23.52, 71.59)	0.3205
Placebo (N=6)	6	0	0.0		

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.
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.
[1] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.
[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.

表 4 - Week 36 で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
- 最大の解析対象集団 - 日本人以外の部分集団 - R668-BP-1902

Treatment	Number of Participants with Observed Data [1]	Number of Participants with Observed Sustained Remission at Week 36	Estimated Proportion (%)	Difference (%) (95% CI) [2]	P-value [3]
Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	46	8	17.6	13.1 (-0.08, 27.35)	0.0407
Placebo (N=47)	44	2	4.5		

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.
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.
[1] Participants with observed data consists of participants with observed responder status, observed non-responder status, or assigned non-responder status due to rescue treatment use or discontinuation from the study due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death.
[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.

以上の結果より、主要有効性評価項目である Week 36 で持続的な寛解を達成した被験者の割合について、一貫性の達成基準として設定した条件を満たしたことから、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性が示された。日本人部分集団での副次有効性評価項目の結果については、Module 5.3.5.4 [R668-BP-1902 Japanese subgroup]に示した。

2.1.2.3 日本人部分集団での安全性

日本人部分集団における Week 52 までの on-treatment 期間中の TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 100%（4/4 名）、プラセボ群で 100%（6/6 名）であった。デュピルマブ群では、2 名以上に発現した TEAE（PT）は報告されなかった。日本人部分集団で認められた全ての TEAE（プライマリーSOC 及び PT 別）を表 5 に示した。

日本人部分集団では、治験薬投与下で発現した AESI、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬投与下で発現した SAE はプラセボ群の 2 名に報告され、治験薬投与中止に至った TEAE はプラセボ群の 1 名に報告された。デュピルマブ群では、治験薬投与下で発現した SAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.4 R668-BP-1902 Japanese subgroup）。

全体として、BP 被験者の全体集団と比較して、日本人部分集団において新たな安全性の懸念は特定されなかった。

表 5 - 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 TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）
- 安全性解析対象集団 - 日本人部分集団 - R668-BP-1902

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=6)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=4)
Number of participants with at least one TEAE	6 (100)	4 (100)
感染症および寄生虫症	6 (100)	3 (75.0)
結膜炎	0	1 (25.0)
歯肉炎	0	1 (25.0)
帯状疱疹	0	1 (25.0)
蜂巣炎	1 (16.7)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (16.7)	0
胃腸炎	1 (16.7)	0
伝染性軟属腫	1 (16.7)	0
上咽頭炎	2 (33.3)	0
食道カンジダ症	1 (16.7)	0
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0
肺炎	1 (16.7)	0
心臓障害	0	1 (25.0)
動悸	0	1 (25.0)
眼障害	2 (33.3)	1 (25.0)
白内障	2 (33.3)	1 (25.0)
ドライアイ	0	1 (25.0)
霰粒腫	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	1 (25.0)
処置による疼痛	0	1 (25.0)
歯牙破折	1 (16.7)	0
臨床検査	2 (33.3)	1 (25.0)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (25.0)
血小板数減少	1 (16.7)	0
体重減少	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	3 (50.0)	1 (25.0)
ステロイド糖尿病	1 (16.7)	1 (25.0)
食欲減退	2 (33.3)	0
低カリウム血症	1 (16.7)	0
低マグネシウム血症	1 (16.7)	0
低ナトリウム血症	1 (16.7)	0
神経系障害	1 (16.7)	1 (25.0)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=6)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=4)
振戦	0	1 (25.0)
体位性めまい	1 (16.7)	0
精神障害	0	1 (25.0)
不眠症	0	1 (25.0)
血管障害	1 (16.7)	1 (25.0)
深部静脈血栓症	0	1 (25.0)
リンパ浮腫	1 (16.7)	0
胃腸障害	2 (33.3)	0
下痢	1 (16.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0
発熱	1 (16.7)	0
顔面腫脹	1 (16.7)	0
血管穿刺部位そう痒感	1 (16.7)	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）	1 (16.7)	0
中咽頭癌	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	0
喘息	1 (16.7)	0
肺空洞形成	1 (16.7)	0
扁桃肥大	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	0
褥瘡性潰瘍	1 (16.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (16.7)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (16.7)	0
そう痒症	1 (16.7)	0
皮膚びらん	1 (16.7)	0
蕁麻疹	1 (16.7)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
Sorted by decreasing frequency at all levels in the Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_s_t_teae_jp_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

2.1.3 有害事象

安全性解析対象集団における Week 52 までの on-treatment 期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 6 及び表 7 に示す。

死亡及び SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing [1.1]に示す。

表 6 - 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 TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）
- 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
Number of participants with at least one 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)
細菌尿	0	2 (3.8)
歯肉炎	0	2 (3.8)
帯状疱疹	0	2 (3.8)
インフルエンザ	1 (1.9)	2 (3.8)
口腔カンジダ症	3 (5.7)	2 (3.8)
肺炎	1 (1.9)	2 (3.8)
尿路感染	1 (1.9)	2 (3.8)
細菌性関節炎	0	1 (1.9)
バルトリン腺炎	0	1 (1.9)
体部白癬	0	1 (1.9)
毛包炎	0	1 (1.9)
せつ	0	1 (1.9)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.9)
単純ヘルペス	0	1 (1.9)
爪真菌症	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)
爪囲炎	1 (1.9)	1 (1.9)
処置後感染	0	1 (1.9)
足部白癬	1 (1.9)	1 (1.9)
歯感染	1 (1.9)	1 (1.9)
尿路性敗血症	0	1 (1.9)
感染性水疱	1 (1.9)	0
気管支炎	1 (1.9)	0
蜂巣炎	3 (5.7)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.9)	0
丹毒	1 (1.9)	0
真菌性足感染	1 (1.9)	0
胃腸炎	3 (5.7)	0
麦粒腫	1 (1.9)	0
膿痂疹	2 (3.8)	0
伝染性軟属腫	1 (1.9)	0
食道カンジダ症	1 (1.9)	0
骨髄炎	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
誤嚥性肺炎	1 (1.9)	0
気道感染	2 (3.8)	0
敗血症	1 (1.9)	0
皮膚感染	1 (1.9)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.9)	0
股部白癬	1 (1.9)	0
癜風	1 (1.9)	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.9)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.9)	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)
爪破損	0	2 (3.8)
丘疹	2 (3.8)	2 (3.8)
皮膚びらん	2 (3.8)	2 (3.8)
うっ滞性皮膚炎	0	2 (3.8)
光線角化症	1 (1.9)	1 (1.9)
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1 (1.9)
皮膚乾燥	1 (1.9)	1 (1.9)
斑状出血	0	1 (1.9)
多汗症	0	1 (1.9)
多毛症	0	1 (1.9)
稗粒腫	0	1 (1.9)
光線過敏性反応	0	1 (1.9)
老人性紫斑	1 (1.9)	1 (1.9)
皮膚萎縮	0	1 (1.9)
皮膚剥脱	0	1 (1.9)
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	0	1 (1.9)
脱毛症	1 (1.9)	0
褥瘡性潰瘍	1 (1.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (3.8)	0
間擦疹	3 (5.7)	0
神経皮膚炎	1 (1.9)	0
掌蹠角皮症	1 (1.9)	0
紫斑	1 (1.9)	0
丘疹性皮疹	1 (1.9)	0
皮膚潰瘍	1 (1.9)	0
蕁麻疹	1 (1.9)	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)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
上腹部痛	3 (5.7)	2 (3.8)
痔核	1 (1.9)	2 (3.8)
歯痛	0	2 (3.8)
腹部膨満	0	1 (1.9)
齲歯	0	1 (1.9)
軟便	0	1 (1.9)
鼓腸	0	1 (1.9)
血便排泄	0	1 (1.9)
腸管ポリープ	0	1 (1.9)
悪心	3 (5.7)	1 (1.9)
食道痛	0	1 (1.9)
口腔粘膜びらん	0	1 (1.9)
嘔吐	0	1 (1.9)
腹痛	1 (1.9)	0
口内乾燥	1 (1.9)	0
消化不良	1 (1.9)	0
胃潰瘍	1 (1.9)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	0
舌痛	1 (1.9)	0
裂孔ヘルニア	1 (1.9)	0
鼠径ヘルニア	1 (1.9)	0
大腸ポリープ	1 (1.9)	0
口腔内痛	1 (1.9)	0
歯の脱落	1 (1.9)	0
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)
関節炎	1 (1.9)	2 (3.8)
滑液包炎	0	2 (3.8)
筋痙縮	2 (3.8)	2 (3.8)
筋力低下	0	2 (3.8)
筋肉痛	0	2 (3.8)
骨減少症	0	2 (3.8)
四肢痛	2 (3.8)	2 (3.8)
変形性脊椎症	0	2 (3.8)
筋骨格痛	0	1 (1.9)
ミオパチー	0	1 (1.9)
変形性関節症	0	1 (1.9)
側弯症	0	1 (1.9)
椎間板突出	1 (1.9)	0
頚部痛	1 (1.9)	0
骨炎	1 (1.9)	0
リウマチ性障害	1 (1.9)	0
関節リウマチ	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
脊椎痛	1 (1.9)	0
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)
挫傷	0	2 (3.8)
皮膚擦過傷	0	2 (3.8)
脊椎骨折	0	2 (3.8)
足関節部骨折	0	1 (1.9)
節足動物咬傷	1 (1.9)	1 (1.9)
眼挫傷	0	1 (1.9)
足骨折	0	1 (1.9)
腸脛靱帯症候群	0	1 (1.9)
過量投与	0	1 (1.9)
処置による疼痛	1 (1.9)	1 (1.9)
交通事故	0	1 (1.9)
引っかき傷	0	1 (1.9)
皮膚損傷	0	1 (1.9)
皮膚裂傷	0	1 (1.9)
脊椎圧迫骨折	0	1 (1.9)
熱傷	0	1 (1.9)
歯牙破折	2 (3.8)	1 (1.9)
頭蓋脳損傷	1 (1.9)	0
頭蓋顔面骨折	1 (1.9)	0
関節損傷	2 (3.8)	0
腱損傷	1 (1.9)	0
外傷性血腫	1 (1.9)	0
外傷性潰瘍	1 (1.9)	0
上肢骨折	1 (1.9)	0
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)
無力症	1 (1.9)	2 (3.8)
疼痛	1 (1.9)	2 (3.8)
顔面浮腫	0	1 (1.9)
注射部位内出血	0	1 (1.9)
注射部位紅斑	1 (1.9)	1 (1.9)
注射部位腫脹	0	1 (1.9)
粘膜乾燥	0	1 (1.9)
発熱	2 (3.8)	1 (1.9)
乾燥症	0	1 (1.9)
疲労	2 (3.8)	0
全身健康状態悪化	1 (1.9)	0
末梢腫脹	1 (1.9)	0
顔面腫脹	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
血管穿刺部位そう痒感	1 (1.9)	0
神経系障害	14 (26.4)	13 (24.5)
頭痛	5 (9.4)	4 (7.5)
パーキンソン病	0	2 (3.8)
平衡障害	0	1 (1.9)
手根管症候群	0	1 (1.9)
浮動性めまい	2 (3.8)	1 (1.9)
神経痛	0	1 (1.9)
錯感覚	2 (3.8)	1 (1.9)
坐骨神経痛	0	1 (1.9)
振戦	0	1 (1.9)
味覚消失	1 (1.9)	0
軸索型ニューロパチー	1 (1.9)	0
ブレインフォグ	1 (1.9)	0
灼熱感	1 (1.9)	0
レヴィ小体型認知症	1 (1.9)	0
体位性めまい	1 (1.9)	0
肋間神経痛	1 (1.9)	0
傾眠	1 (1.9)	0
一過性脳虚血発作	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	13 (24.5)	12 (22.6)
糖尿病	1 (1.9)	2 (3.8)
高尿酸血症	0	2 (3.8)
低ナトリウム血症	1 (1.9)	2 (3.8)
痛風	0	1 (1.9)
高コレステロール血症	0	1 (1.9)
高血糖	4 (7.5)	1 (1.9)
高ナトリウム血症	0	1 (1.9)
低クロール血症	0	1 (1.9)
鉄欠乏	1 (1.9)	1 (1.9)
ステロイド糖尿病	1 (1.9)	1 (1.9)
２型糖尿病	2 (3.8)	1 (1.9)
食欲減退	4 (7.5)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (1.9)	0
低カリウム血症	2 (3.8)	0
低マグネシウム血症	1 (1.9)	0
栄養障害	1 (1.9)	0
眼障害	8 (15.1)	10 (18.9)
霧視	0	4 (7.5)
角膜炎	0	2 (3.8)
白内障	4 (7.5)	1 (1.9)
脈絡膜血管新生	0	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
結膜出血	0	1 (1.9)
ドライアイ	2 (3.8)	1 (1.9)
眼の異常感覚	0	1 (1.9)
光視症	0	1 (1.9)
視力低下	0	1 (1.9)
霰粒腫	1 (1.9)	0
緑内障	1 (1.9)	0
視力障害	2 (3.8)	0
血管障害	9 (17.0)	10 (18.9)
高血圧	3 (5.7)	4 (7.5)
血腫	0	2 (3.8)
血圧変動	0	1 (1.9)
循環虚脱	0	1 (1.9)
深部静脈血栓症	0	1 (1.9)
潮紅	0	1 (1.9)
高血圧クリーゼ	0	1 (1.9)
低血圧	1 (1.9)	1 (1.9)
表在性静脈炎	0	1 (1.9)
動脈炎	1 (1.9)	0
四肢壊死	1 (1.9)	0
リンパ浮腫	1 (1.9)	0
静脈炎	1 (1.9)	0
血栓性静脈炎	1 (1.9)	0
血管炎	1 (1.9)	0
白衣性高血圧	1 (1.9)	0
臨床検査	11 (20.8)	9 (17.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)
アミラーゼ増加	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.9)
血圧上昇	1 (1.9)	1 (1.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (1.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.9)
尿中結晶陽性	1 (1.9)	1 (1.9)
心電図Ｔ波振幅減少	0	1 (1.9)
グリコヘモグロビン増加	2 (3.8)	1 (1.9)
リパーゼ増加	0	1 (1.9)
リンパ球数減少	0	1 (1.9)
尿検査異常	2 (3.8)	1 (1.9)
白血球数増加	1 (1.9)	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
血小板数減少	1 (1.9)	0
尿中扁平上皮細胞増加	1 (1.9)	0
体重減少	1 (1.9)	0
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)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (1.9)
咳嗽	0	1 (1.9)
発声障害	0	1 (1.9)
喀血	0	1 (1.9)
肺塞栓症	0	1 (1.9)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.9)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3.8)	0
呼吸困難	3 (5.7)	0
鼻出血	1 (1.9)	0
胸水	1 (1.9)	0
湿性咳嗽	1 (1.9)	0
肺空洞形成	1 (1.9)	0
呼吸不全	1 (1.9)	0
扁桃肥大	1 (1.9)	0
心臓障害	5 (9.4)	6 (11.3)
狭心症	0	1 (1.9)
心房細動	1 (1.9)	1 (1.9)
うっ血性心不全	0	1 (1.9)
心筋虚血	0	1 (1.9)
動悸	0	1 (1.9)
心嚢液貯留	0	1 (1.9)
心室性頻脈	0	1 (1.9)
急性心筋梗塞	1 (1.9)	0
心不全	2 (3.8)	0
冠動脈疾患	1 (1.9)	0
頻脈	1 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (11.3)	6 (11.3)
基底細胞癌	3 (5.7)	1 (1.9)
脂肪腫	0	1 (1.9)
リンパ系新生物	0	1 (1.9)
メラノサイト性母斑	0	1 (1.9)
新生物	0	1 (1.9)
脂漏性角化症	1 (1.9)	1 (1.9)
皮膚有棘細胞癌	1 (1.9)	1 (1.9)
中咽頭癌	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
前立腺癌	1 (1.9)	0
精神障害	6 (11.3)	6 (11.3)
不眠症	2 (3.8)	3 (5.7)
うつ病	1 (1.9)	2 (3.8)
気分動揺	0	1 (1.9)
無力	1 (1.9)	0
中期不眠症	1 (1.9)	0
睡眠障害	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	6 (11.3)	6 (11.3)
慢性腎臓病	0	1 (1.9)
排尿困難	0	1 (1.9)
糖尿	0	1 (1.9)
血尿	1 (1.9)	1 (1.9)
腎結石症	1 (1.9)	1 (1.9)
腎嚢胞	0	1 (1.9)
腎不全	0	1 (1.9)
急性腎障害	1 (1.9)	0
緊張性膀胱	1 (1.9)	0
頻尿	1 (1.9)	0
蛋白尿	1 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	5 (9.4)	4 (7.5)
貧血	2 (3.8)	2 (3.8)
好酸球増加症	1 (1.9)	1 (1.9)
白血球増加症	1 (1.9)	1 (1.9)
好中球増加症	0	1 (1.9)
血小板増加症	0	1 (1.9)
葉酸欠乏性貧血	1 (1.9)	0
リンパ球減少症	1 (1.9)	0
内分泌障害	0	3 (5.7)
副腎機能不全	0	1 (1.9)
クッシング様症状	0	1 (1.9)
甲状腺腫	0	1 (1.9)
甲状腺腫瘤	0	1 (1.9)
肝胆道系障害	0	3 (5.7)
胆石症	0	1 (1.9)
慢性肝炎	0	1 (1.9)
薬物性肝障害	0	1 (1.9)
耳および迷路障害	2 (3.8)	1 (1.9)
回転性めまい	1 (1.9)	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
頭位性回転性めまい	1 (1.9)	0
製品の問題	0	1 (1.9)
医療機器破損	0	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.9)	1 (1.9)
閉経後出血	0	1 (1.9)
膣出血	1 (1.9)	0
免疫系障害	1 (1.9)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.9)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
Sorted by decreasing frequency at all levels in the Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_s_t_teae_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

表 7 - データカットオフ日時点での Week 52 までの on-treatment 期間中の
治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）
- 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
Number of participants with at least one treatment-related TEAE	8 (15.1)	14 (26.4)
感染症および寄生虫症	2 (3.8)	7 (13.2)
結膜炎	0	2 (3.8)
毛包炎	0	1 (1.9)
上咽頭炎	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)
上気道感染	0	1 (1.9)
尿路感染	0	1 (1.9)
蜂巣炎	1 (1.9)	0
真菌性足感染	1 (1.9)	0
気道感染	1 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (5.7)	4 (7.5)
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1 (1.9)
多汗症	0	1 (1.9)
爪破損	0	1 (1.9)
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	0	1 (1.9)
間擦疹	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
そう痒症	1 (1.9)	0
紫斑	1 (1.9)	0
丘疹性皮疹	1 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (3.8)
貧血	0	1 (1.9)
好酸球増加症	0	1 (1.9)
眼障害	2 (3.8)	2 (3.8)
角膜炎	0	1 (1.9)
霧視	0	1 (1.9)
ドライアイ	2 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	2 (3.8)
注射部位内出血	0	1 (1.9)
注射部位紅斑	0	1 (1.9)
注射部位腫脹	0	1 (1.9)
粘膜乾燥	0	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.9)	0
疼痛	1 (1.9)	0
胃腸障害	1 (1.9)	1 (1.9)
鼓腸	0	1 (1.9)
上腹部痛	1 (1.9)	0
消化不良	1 (1.9)	0
臨床検査	0	1 (1.9)
尿中結晶陽性	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0	1 (1.9)
高コレステロール血症	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	1 (1.9)
筋痙縮	1 (1.9)	1 (1.9)
腎および尿路障害	0	1 (1.9)
血尿	0	1 (1.9)
血管障害	1 (1.9)	1 (1.9)
高血圧	0	1 (1.9)
血管炎	1 (1.9)	0
神経系障害	2 (3.8)	0
浮動性めまい	1 (1.9)	0
錯感覚	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	0
呼吸困難	1 (1.9)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
MedDRA (Version 27.0) coding dictionary applied.
Sorted by decreasing frequency at all levels in the Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_01_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_s_t_related_j_i.rtf (15JAN2025 3:37)

2.1.4 個別症例の詳細

死亡及び SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 8]に示す。

2.2 R668-BP-1902：水疱性類天疱瘡成人患者を対象としたデュピルマブの有効性及び安全性を評価する第 2/3 相試験（Addendum to Primary Analysis CSR Amendment 1、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1b]

2.2.1 概要

治験の標題：

A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients with Bullous Pemphigoid

水疱性類天疱瘡成人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

治験実施計画書番号：R668-BP-1902

開発のフェーズ：第 2/3 相

治験実施医療機関及び実施国の数：全体として、9 の国・地域（オーストラリア、フランス、ドイツ、イスラエル、日本、ポーランド、スペイン、台湾及び米国）の 38 施設で被験者がランダム化された。

公表文献：

Murrell DF, Joly P, Werth VP, Ujiie H, Worm M, Mangold AR, et al. Study Design of a Phase 2/3 Randomized Controlled Trial of Dupilumab in Adults with Bullous Pemphigoid: LIBERTY-BP ADEPT. Adv Ther. 2024;41:2991-3002.

治験期間：

- 治験開始日：2020 年 10 月 28 日（最初の被験者の初回来院日）
- 主要な解析：
  - 最後の被験者の主要評価項目のための Week 36 来院日：2024 年 7 月 12 日（有効性の主要な解析のデータカットオフ日）
- 最終解析：
  - 最後の被験者の最終来院日：2025 年 1 月 5 日
  - 最終データベース固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 本治験総括報告書（CSR）補遺は最終解析の結果を示し、次のデータを含む：52 週間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 BP の疾患活動性評価及び救済治療薬の使用状況、Week 52 までの on-treatment 期間中の全ての累積安全性データ、on-treatment 期間終了後の follow-up 期間中の全ての安全性データ、並びに最終データベース固定日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの全ての薬物動態及び薬力学データ。

目的及び評価項目：

本 CSR 補遺に含まれる副次目的及び副次評価項目

目的	評価項目
副次	
• 水疱性類天疱瘡（BP）患者におけるデュピルマブの経口ステロイド薬（OCS）節約効果を評価する。 • BP 患者におけるかゆみに対するデュピルマブの効果を評価する。 • BP 患者における健康関連の生活の質（QoL）評価尺度に対するデュピルマブの効果を評価する。 • BP180 及び BP230 に対する循環自己抗体価におけるデュピルマブの効果を評価する。 • BP 患者におけるデュピルマブ投与の安全性及び忍容性を評価する。 • BP 患者におけるデュピルマブ投与後の経時的な機能性デュピルマブのトラフ濃度（C_{trough}）を特徴付ける。 • BP 患者におけるデュピルマブの経時的な免疫原性を評価する。	副次有効性評価項目： • Week 52 で持続的な寛解を達成した被験者の割合 • ベースラインから Week 52 までの OCS の総累積投与量 • OCS 非使用下での完全寛解の期間（Week 52 まで） • 病勢コントロールを達成しなかった、病勢コントロールを達成した後に再燃した、又は完全寛解を達成しなかった被験者の割合（Week 52 まで）。病勢コントロールは、新たな病変が認められることなく、既存の病変が治癒し始めることと定義される。 • ベースラインから Week 52 までのそう痒数値評価スケール（NRS）スコアの日内最大値の週平均の変化率 • ベースラインから Week 52 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（低下）した被験者の割合 • ベースラインから Week 52 までの Bullous Pemphigoid Disease Area Index（BPDAI）スコアの変化率 • ベースラインから Week 52 までに BPDAI スコアが少なくとも 50%、75%及び 90%低下した被験者の割合 • ベースラインから Week 52 までの自己免疫性水疱性疾患の QoL（ABQOL）の変化量 • ベースラインから Week 52 までの体表面積（BSA）に占める BP 病変の割合の変化量 • ベースラインから Week 52 までの BP180 及び BP230 に対する自己抗体（免疫グロブリン G［IgG］）価の変化量

目的	評価項目
	安全性に関するその他の副次評価項目： • ベースラインから治験薬投与終了までの治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現状況（Week 52 まで）[a] • ベースラインから治験薬投与終了までの治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）の発現状況（Week 52 まで）[a] • ベースラインから治験薬投与終了までの特に注目すべき有害事象（AESI）の発現状況（Week 52 まで）[a] • ベースラインから治験終了までの TEAE の発現状況（Week 64 まで）[a] • ベースラインから治験終了までの治験薬投与下で発現した SAE の発現状況（Week 64 まで）[a] • ベースラインから治験終了までの AESI の発現状況（Week 64 まで）[a] 臨床薬理及び免疫原性に関するその他の副次評価項目： • ベースラインから治験終了までの規定の採血時点における血清中機能性デュピルマブ濃度（Week 64 まで） • 治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体（ADA）陽性反応の発現割合及び経時的な抗体価（Week 64 まで）

a 安全性の結果は、次の 2 つの期間に分けて示す：Week 52 までの on-treatment 期間（治験薬の初回投与日から最終投与後 14 日までの期間と定義。On-treatment 期間中に発現しその後の follow-up 期間まで継続した TEAE は on-treatment 期間中の TEAE として 1 回のみカウントされた。）及び on-treatment 期間終了後の follow-up 期間（on-treatment 期間終了日の翌日から治験終了日までの期間と定義）。

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、統計解析計画書の最終版及び治験実施計画書に記載されている。

治験方法：

本治験は、BP 患者を対象にデュピルマブの有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原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、並行群間比較試験であった。本治験は、52 週間の二重盲検治験薬投与期間、及び治験薬投与期間終了後の 12 週間の後観察期間を含む。主要な解析のために記載された治験の手順から変更はない。治験の手順を Module 5.3.5.1-1a R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 [Section 3]に示す。

被験者数（解析）：

合計 163 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 106 名がデュピルマブ 300 mg を隔週 1 回（q2w）で投与する群（以下、デュピルマブ群）又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比でランダム化された（デュピルマブ群：53 名、プラセボ群：53 名）。ランダム化された 106 名のうち、少なくとも Week 52 までの来院を完了した被験者は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で多かった（デュピルマブ群：86.8%［46/53 名］、プラセボ群：67.9%［36/53 名］）。全体として、ランダム化された 106 名のうち、72.6%（77/106 名、デュピルマブ群：84.9%［45/53 名］、プラセボ群：60.4%［32/53 名］）が Week 64 までの治験を完了し、残りの被験者は治験を中止していた。

被験者数について、Module 5.3.5.1-1 R668-BP-1902 Primary Analysis CSR から変更はない。ランダム化された 106 名全員を最大の解析対象集団とした。ランダム化され治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。

診断並びに主な選択及び除外基準：

本治験では成人 BP 患者を組み入れた。被験者は、スクリーニング来院時に BP の臨床的特徴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。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（中等症：24 以上 60 未満、重症：60 以上）に基づき中等症又は重症の BP であること、並びに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（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）が 4 以上であることが必要とされた。また、被験者はスクリーニング来院時に Karnofsky Performance Status Scale スコアが 50%以上であることも必要とされた。

治験薬、用量及び投与方法：

治験薬であるデュピルマブ（初回用量 600 mg、その後は 300 mg q2w 投与）又は対応するプラセボ（初回用量及びその後は q2w 投与）を 52 週間皮下投与した。

治験薬投与期間：

治験薬の 2 週間間隔での投与及び Week 50 での最終投与に基づき、治験薬投与期間は 52 週間と計画された。デュピルマブ群の 83.0%（44/53 名）及びプラセボ群の 52.8%（28/53 名）が Week 52 までの治験薬投与を完了していた。

結果の概要及び結論

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：

Primary Analysis CSR の作成以降に、本治験に新たに組み入れられた被験者はいなかった。ベースラインの人口統計学特性、ベースラインの疾患特性、及び既往歴を Module 5.3.5.1-1a R668-BP-1902 Primary Analysis CSR Amendment 1 に示す。本 CSR 補遺では、完全なデータセットを用いて BP180 及び BP230 に対する IgG 自己抗体価が再解析された。このデータセットは Primary Analysis CSR に含めるための Week 36 のデータベース固定日時点では利用できなかったものである。

治験薬への曝露：

被験者 1 人当たりの治験薬の投与（注射）回数の平均値（標準偏差［SD］）は、デュピルマブ群で 22.5 （7.36） 回、プラセボ群で 19.3（8.16）回であった。治験薬曝露期間の平均値（SD）は、全体で 296.7（111.40）日であり、デュピルマブ群で 320.0（104.90）日、プラセボ群で 273.5（113.80）日であった。

有効性の結果：

Week 52 での副次評価項目の結果の要約を表 8 に示した。

本 CSR 補遺に要約された Week 52 での有効性評価項目の解析結果は、Week 36 で確認されたデュピルマブによる治療上のベネフィットが、おおむね Week 52 まで維持されていたことを示している。プラセボよりデュピルマブを投与された被験者において、Week 52 で持続的な寛解が維持され、かつ、疾患のほぼ完全な消失（すなわち、BPDAI スコアがベースラインから 90%以上減少）を達成した割合が数値的に高く、また、Week 36 で認められた BP の疾患活動性及びかゆみの改善は Week 52 まで維持された。さらに、QoL（ABQOL を用いて評価）のベースラインからの改善（平均値）も、プラセボ群よりデュピルマブ群で数値的に大きかった。Week 36 で認められたデュピルマブによるステロイド節約効果は、Week 52 でさらに大きくなった。Week 52 までの救済治療薬の使用は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で低かった。

表 8 - Summary of Secondary Endpoint Results at Week 52
- Full Analysis Set - R668-BP-1902

Secondary Endpoint at Week 52	**Dupilumab (N=53)**	**Placebo (N=53)**	**Treatment Difference (95% CI) Nominal P-value**
Proportion of Participants Achieving Sustained Remission at Week 52 [1]	14.2% [2]	4.0% [2]	10.2% (-1.35%, 23.11%) [3] p = 0.0736 [4]
Percent Change in BPDAI Activity Score from Baseline to Week 52, LS Mean % Change (SE) [5]	-76.1 (6.85) [6]	-49.1 (7.02) [6]	-27.0 (-43.54, -10.37) [6] p = 0.0014 [6]
Proportion of Participants with Improvement (Reduction) of Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS ≥4 from Baseline to Week 52	36.4% [7]	8.3% [7]	28.1% (12.44%, 43.55%) [3] p = 0.0006 [4]
Percent Change in Weekly Average of Daily Peak Pruritus NRS from Baseline to Week 52, LS Mean % Change (SE) [5]	-53.0 (6.44) [6]	-23.4 (6.41) [6]	-29.5 (-45.23, -13.80) [6] p = 0.0002 [6]
Total Cumulative Dose of OCS (mg) from Baseline to Week 52, LS Mean (SE) [8]	5133.03 (788.414) [6]	7159.09 (820.144) [6]	-2026.06 (-4018.490, -33.624) [6] p = 0.0463 [6]
Duration of Complete Remission (Days) While Not Requiring OCS up to Week 52, LS Mean (SE) [9]	67.2 (14.13) [10]	24.7 (15.11) [10]	42.5 (6.77, 78.24) [10] p = 0.0198 [10]
Proportion of Participants who Achieved a Reduction in BPDAI Activity Score of at Least 90% from Baseline to Week 52	34.4% [7]	9.9% [7]	24.5% (8.89%, 39.75%) [3] p = 0.0024 [4]
Proportion of Participants who Achieved a Reduction in BPDAI Activity Score of at Least 75% from Baseline to Week 52	36.6% [7]	10.6% [7]	26.0% (10.05%, 41.40%) [3] p =0.0016 [4]
Proportion of Participants who Achieved a Reduction in BPDAI Activity Score of at Least 50% from Baseline to Week 52	37.2% [7]	11.2% [7]	25.9% (9.86%, 41.36%) [3] p = 0.0019 [4]

Secondary Endpoint at Week 52	Dupilumab (N=53)	Placebo (N=53)	Treatment Difference (95% CI) Nominal P-value
Change from Baseline to Week 52 in Percent BSA of BP Involvement, LS Mean Change (SE) [5]	-23.89 (2.445) [6]	-16.59 (2.588) [6]	-7.30 (-13.470, -1.122) [6] p = 0.0206 [6]
Change in BP180 Autoantibody IgG Titers from Baseline to Week 52, LS Mean Change (SE) [5]	-137.60 (53.315) [6]	-133.02 (57.248) [6]	-4.58 (-139.885, 130.728) [6] p = 0.9471 [6]
Change in BP230 Autoantibody IgG Titers from Baseline to Week 52, LS Mean Change (SE) [5]	-18.83 (27.802) [6]	-33.33 (29.392) [6]	14.49 (-56.142, 85.130) [6] p = 0.6876 [6]
Change in ABQOL from Baseline to Week 52, LS Mean Change (SE) [11]	-7.29 (1.465) [6]	-3.27 (1.508) [6]	-4.02 (-7.680, -0.365) [6] p = 0.0311 [6]
Proportion of participants who do not achieve control of disease activity (up to week 52), n (%) [12]	1 (1.9)	4 (7.5)	-5.7 (-16.31, 3.34) [3] p = 0.2414 [4]
Proportion of participants who relapse after achieving control of disease activity (up to week 52), n (%) [13]	40 (76.9)	45 (91.8)	-14.9 (-29.39, -0.65) [3] p = 0.0461 [4]
Proportion of participants who do not achieve complete remission (up to week 52), n (%) [14]	18 (34.0)	27 (50.9)	-17.0 (-34.74, 1.93) [3] p = 0.0843 [4]

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.

Note: All P-values for week 52 endpoints are nominal.

[1] Participants were considered responders (ie, achieved sustained remission at week 52) 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 52; (3) absence of need for rescue therapy during the 52-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 (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing assessment of sustained remission at week 52 caused by discontinuation from the study before week 52 due to lack of efficacy, treatment-related AE, or death were considered non-responders. Participants with missing assessment of sustained remission at week 52 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 52. 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] Estimated proportion (participants were considered non-responders after rescue treatment use. Participants with missing values caused by discontinuation from the study before week 52 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).

[8] 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 52 completers in each treatment group.

[9] 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 52 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.
[10] 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.
[11] 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 52. 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.
[12] Participants who achieved initial control of disease activity after rescue treatment use were considered to not have achieved control of disease activity before week 52. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved control of disease activity before week 52.
[13] Endpoint was assessed in participants in the FAS who achieved control of disease activity (dupilumab 300 mg Q2W group: N=52; placebo group: N=49). Participants who used rescue treatment were considered to have relapsed after achieving control of disease activity. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to have relapsed after achieving control of disease activity.
[14] Participants who achieved initial complete remission after rescue treatment use were considered to not have achieved complete remission before week 52. Participants whose response status could not be determined due to missing data were considered to not have achieved complete remission before week 52.

Week 52 で持続的な寛解を達成した全ての被験者において、Week 64 でも持続的な寛解が維持された（デュピルマブ群：14.3%、プラセボ群：4.1%、以下同順）。Week 52 から Week 64 の間に BP が再燃した被験者の割合は、プラセボ群よりデュピルマブ群で低く（10.9%、20.0%）、救済治療薬を少なくとも 1 回使用した割合もデュピルマブ群で低かった（32.6%、74.3%）。また、デュピルマブを投与された被験者において、救済治療薬使用の有無にかかわらず、デュピルマブ投与終了後、Week 52 から Week 64 の間に BP の疾患活動性及び BP 関連のかゆみの悪化傾向が認められた。

安全性の結果：

本 CSR 補遺では、Week 52 までの on-treatment 期間中の全ての累積安全性データ及び on-treatment 期間終了後の follow-up 期間中の全ての安全性データ（on-treatment 期間終了日の翌日から治験終了日までの期間と定義）を示す。Primary Analysis CSR の作成以降に、安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。Week 52 までの on-treatment 期間中に少なくとも 1 件の TEAE が認められた被験者の割合は両投与群で同じであり（いずれも 96.2%［51/53 名］）、主要な解析時に報告された割合からの変更はなかった（表 9）。

表 9 - Overall Summary of Number of Participants with Treatment-Emergent Adverse Events During the On-Treatment Period Through Week 52 - Safety Analysis Set - R668-BP-1902

	Primary Analysis		Final Analysis	
	Placebo (N=53)	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**	**Placebo (N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)**
TEAE	51 (96.2%)	51 (96.2%)	51 (96.2%)	51 (96.2%)
TEAE with severity				
Mild	19 (35.8%)	15 (28.3%)	19 (35.8%)	15 (28.3%)
Moderate	20 (37.7%)	27 (50.9%)	20 (37.7%)	27 (50.9%)
Severe	12 (22.6%)	9 (17.0%)	12 (22.6%)	9 (17.0%)
TE-SAE	16 (30.2%)	12 (22.6%)	16 (30.2%)	12 (22.6%)
Treatment-related TEAE	8 (15.1%)	14 (26.4%)	8 (15.1%)	14 (26.4%)
Treatment-related TE-SAE	0	0	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation	5 (9.4%)	2 (3.8%)	6 (11.3%)	3 (5.7%)
TEAE leading to death	2 (3.8%)	0	1 (1.9%) [1]	0 [1]

Abbreviations: Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; TE=treatment-emergent; TEAE=treatment-emergent adverse event.
[1] The number of participants with fatal SAEs during the on-treatment period through week 52 decreased from 2 participants in the primary analysis to 1 participant in the final analysis due to receiving follow-up information for 1 participant in the placebo group who died due to Respiratory failure. In the primary analysis, the Respiratory failure event was considered to have an onset during the on-treatment period. Since the primary analysis, the start month of the SAE leading to death was updated. Due to the update, the SAE was determined to have occurred during the follow-up period and not during the on-treatment period through week 52 as stated in the primary analysis CSR. As such, the event is no longer included in event counts during the on-treatment period through week 52. Participants who experienced more than 1 TEAE were counted only once in each category.

Week 52 までの on-treatment 期間

主要な解析時以降、Week 52 までの on-treatment 期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬投与下で発現した SAE 及び重度の TEAE の両投与群での発現割合は変わらなかった。Week 52 までの on-treatment 期間中の治験薬投与下で発現した SAE（デュピルマブ群：12/53 名［22.6%］、プラセボ群：16/53 名［30.2%］）又は治験薬投与中止に至った治験薬投与下で発現した SAE（デュピルマブ群：2/53 名［3.8%］、プラセボ群：5/53 名［9.4%］）の各発現割合はデュピルマブ群よりプラセボ群で高かった。

Week 52 までの on-treatment 期間中に治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、デュピルマブ群で 5.7%（3/53 名）、プラセボ群で 11.3%（6/53 名）であった。主要な解析時以降、両投与群においてそれぞれ 1 名に治験薬投与中止に至った TEAE が新たに報告された。

曝露で調整した TEAE 発現率は、主要な解析時に報告された発現率と一致していた。

Week 52 までの on-treatment 期間中に最もよく見られた TEAE は以下のとおりであった。

- 安全性解析対象集団において、発現割合が最も高かった TEAE（基本語［PT］）は、類天疱瘡（デュピルマブ群：11.3%［6/53 名］、プラセボ群：22.6%［12/53 名］、以下同順）、上咽頭炎（13.2%［7/53 名］、15.1%［8/53 名］）及び転倒（11.3%［6/53 名］、15.1%［8/53 名］）であり、主要な解析時からの変更はなかった。
- デュピルマブ群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった TEAE（PT）は、結膜炎、便秘、末梢性浮腫、霧視及び喘息であり、主要な解析時からの変更はなかった。
- プラセボ群でデュピルマブ群よりも発現割合が 5%以上高かった TEAE（PT）は、蜂巣炎、胃腸炎、類天疱瘡、間擦疹、食欲減退、白内障及び呼吸困難であり、高血糖を除き、主要な解析時からの変更はなかった。高血糖は、主要な解析時ではデュピルマブ群と比較してプラセボ群で発現割合が 5%以上高いことが報告されていたが、最終解析ではデュピルマブ群（3.8%）とプラセボ群（7.5%）間の発現割合の差は 5%未満であった。

死亡に至った有害事象（AE）（発現時期を問わない）は以下のとおりであった。

- 本治験では、死亡に至った AE が 8 名に認められた（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［主要な解析時以降において、1 名追加］）。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：
  - プラセボ群の 1 名に、Week 52 までの on-treatment 期間中に死亡に至った治験薬投与下で発現した SAE が認められた（PT：全身健康状態悪化）。
  - プラセボ群の 4 名に、on-treatment 期間終了後の follow-up 期間中に死亡に至った治験薬投与下で発現した SAE が認められた。これらの SAE（PT）は、呼吸不全、心血管障害（報告者の用語：death［massive cardiovascular event］）、クリプトコッカス性髄膜炎及び死亡（報告者の用語：death from natural causes）であった。
  - プラセボ群の 1 名に、治験終了後に死亡に至った SAE が認められた（PT：遠隔転移を伴う小細胞肺癌［主要な解析時以降において、新たに報告された SAE］）。
- デュピルマブ群（死亡に至った AE の発現割合は、主要な解析時からの変更なし）：
  - デュピルマブ群において、Week 52 までの on-treatment 期間中に死亡した被験者はいなかった。
  - デュピルマブ群の 1 名に、follow-up 期間中に死亡に至った治験薬投与下で発現した SAE が認められた（PT：心不全）。

- デュピルマブ群の 1 名に、治験終了後に死亡に至った SAE が認められた（PT：心原性ショック）。

主要な解析時以降、on-treatment 期間中に次の事象に該当する新たな AE は認められなかった：AESI、注射部位反応、結膜炎関連事象（結膜炎の広域及び狭域並びにクラスターの新たに構築した MedDRA 検索式［CMQ］）、角膜炎関連事象（角膜炎のクラスター［CMQ］）、ヘルペスウイルス感染関連事象、又は皮膚感染。

On-treatment 期間中の部分集団（年齢、性別、民族、人種、ベースラインの体重区分、又は地域）別の TEAE の発現頻度において、投与群内又は投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見において、臨床的に意味のある投与群内での変化又は投与群間での差は認められなかった。

Follow-up 期間

Follow-up 期間中の安全性の結果は以下のとおりであった。

- 最終解析において、少なくとも 1 件の TEAE が認められた被験者の割合は、主要な解析時と同様の傾向を示しており、デュピルマブ群で 48.1%（25/52 名）、プラセボ群で 52.3%（23/44 名）と両投与群間で同程度であった。
  - デュピルマブ群では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。プラセボ群では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 1 名（2.3%）に報告され、治験薬投与中止に至った TEAE は 1 名（2.3%）に報告された（当該被験者の治験薬投与中止理由であるクリプトコッカス性髄膜炎は、治験薬の最終投与から発症まで 14 日超が経過していたため、follow-up 期間中の事象に分類された）。
  - 両投与群の 16 名に少なくとも 1 件の治験薬投与下で発現した SAE が認められた（デュピルマブ群：8/52 名［15.4%］、プラセボ群：8/44 名［18.2%］）。
  - 死亡に至った SAE の発現割合は、デュピルマブ群よりプラセボ群で高かった（デュピルマブ群：1.9%［1/52 名］、プラセボ群：9.1%［4/44 名］）。
- 治験薬投与下で発現した AESI、注射部位反応、又は角膜炎関連事象は follow-up 期間中に報告されなかった。
- 結膜炎の発生頻度は follow-up 期間中も低く、クラスター及び狭域 CMQ に基づく結膜炎関連事象は、デュピルマブ群の 1 名に報告された（PT：結膜炎）。広域 CMQ に基づく結膜炎関連事象は、デュピルマブ群の 3.8%（2/52 名）に報告された（PT：眼瞼炎、結膜炎各 1 名）。
- ヘルペスウイルス感染関連事象はプラセボ群の 1 名に報告された（PT：帯状疱疹）。
- 皮膚感染はデュピルマブ群の 7.7%（4/52 名）及びプラセボ群の 4.5%（2/44 名）に報告された。

- 血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、バイタルサイン、心電図又は身体所見において、臨床的に意味のある投与群内での変化又は投与群間での差は認められなかった。

薬物動態の結果：

全体として、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された被験者において、血清中デュピルマブの C_{trough} は Week 16 までにほぼ定常状態となった。デュピルマブの C_{trough} の平均値（SD）は、Week 16 で 66.7（47.4）mg/L、Week 36 で 71.0（60.0）mg/L、Week 52 で 78.6（64.3）mg/L であった。濃度－反応の解析では、デュピルマブ濃度の増加に伴って反応が増大するという明確なエビデンスは示されなかった。最終解析時におけるデュピルマブの C_{trough} は、主要な解析時に報告された結果と同程度であった。

その他の結果：

<u>バイオマーカー</u>

Week 36 及び Week 52 における BP180 及び BP230 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの低下はデュピルマブ群及びプラセボ群で同様に見られ、その低下の程度は投与群間で有意な差ではなかった。両投与群の全ての被験者は病勢をコントロールするために Day 1（ランダム化）から OCS の使用を開始することとし、遅くとも Week 16 までに OCS 非使用への漸減を目標としていたこと、OCS はその後の救済治療として使用できたことに留意することが重要である。BP180 及び BP230 に対する IgG 自己抗体価のベースラインからの変化はデュピルマブ群及びプラセボ群で同様であったが、これは全ての被験者が Week 16 までに病勢をコントロールするために基本治療として OCS を使用したこと、並びにプラセボ群での OCS の使用量及び救済治療薬の使用が多かったためと考えられる。

Week 52 における 2 型炎症バイオマーカー（血漿中エオタキシン-3 濃度、血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン［TARC］濃度、血清中肺及び活性化制御ケモカイン［PARC］濃度、血清中総免疫グロブリン E［IgE］濃度）のベースラインからの低下は、両投与群で見られた。プラセボ群での総 IgE、TARC 及び PARC 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。全体として、Week 52 におけるこれら 2 型炎症バイオマーカーの低下は、プラセボ群よりデュピルマブ群で大きかった。プラセボ群では多くの被験者が基礎治療として OCS を継続使用、又は救済治療薬を使用していたことが、ベースラインと比較して総 IgE の平均値が持続的に抑制されていた理由と考えられる。全体的に、Week 36 の主要な解析で観察された結果と一致していた。

<u>免疫原性</u>

Week 52 までの on-treatment 期間中において、ADA 及び中和抗体（NAb）の各カテゴリーに該当する被験者の割合は低く、最終解析も主要な解析時と同様の結果であった。ADA 陽性反応を示したデュピルマブ群の 2 名（3.8%）は、判定不能な反応（検体の欠測に関係なく、最終検体のみが陽性）に分類され、NAb 陽性とみなされた。しかし、両被験者には ADA 陽性と関連の可能性がある TEAE は認められなかった。

結論：

以上より、本治験の結果から、BP の疾患の様々な側面にわたって、デュピルマブは Week 36 で有意かつ臨床的に意義のある有益な効果を示し、その効果が Week 52 でも維持されたことが示された。また、デュピルマブは BP 患者において良好な忍容性を示し、確立された安全性プロファイルと一致する許容可能な安全性プロファイルを示した。

2.2.2 日本人部分集団及び日本人以外の部分集団データ

日本人部分集団及び日本人以外の部分集団における人口統計学的特性及び有効性の要約を Module 5.3.5.4 [R668-BP-1902 Japanese subgroup - Final analysis]に、薬物動態データの要約を Module 5.3.5.1-1b R668-BP-1902 CSR Addendum Appendix 16.1.14 [R668-BP-1902-CP-02V1]に示す。

日本人部分集団における安全性の要約を Module 5.3.5.4 R668-BP-1902 Japanese subgroup - Final analysis に示す。

2.2.3 有害事象

安全性解析対象集団における Week 52 までの on-treatment 期間中の全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の集計表を、それぞれ表 10 及び表 11 に示す。

死亡及び SAE の一覧を Module 5.3.5.4 CTD 2.7.6 Listing - Final analysis [1.1]に示す。

表 10 - Week 52 までの on-treatment 期間中の全ての TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別） - 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS **Preferred Term n(%)**	**Placebo** **(N=53)**	**Dupilumab 300 mg Q2W** **(N=53)**
Number of participants with at least one 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)
細菌尿	0	2 (3.8)
歯肉炎	0	2 (3.8)
帯状疱疹	0	2 (3.8)
インフルエンザ	1 (1.9)	2 (3.8)
口腔カンジダ症	3 (5.7)	2 (3.8)
肺炎	1 (1.9)	2 (3.8)
尿路感染	1 (1.9)	2 (3.8)
細菌性関節炎	0	1 (1.9)
バルトリン腺炎	0	1 (1.9)
体部白癬	0	1 (1.9)
コロナウイルス感染	0	1 (1.9)
毛包炎	0	1 (1.9)
せつ	0	1 (1.9)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.9)
単純ヘルペス	0	1 (1.9)
爪真菌症	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)
爪囲炎	1 (1.9)	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
処置後感染	0	1 (1.9)
足部白癬	1 (1.9)	1 (1.9)
歯感染	1 (1.9)	1 (1.9)
尿路性敗血症	0	1 (1.9)
感染性水疱	1 (1.9)	0
気管支炎	1 (1.9)	0
蜂巣炎	3 (5.7)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.9)	0
丹毒	1 (1.9)	0
真菌性足感染	1 (1.9)	0
胃腸炎	3 (5.7)	0
麦粒腫	1 (1.9)	0
膿痂疹	2 (3.8)	0
伝染性軟属腫	1 (1.9)	0
食道カンジダ症	1 (1.9)	0
骨髄炎	1 (1.9)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.9)	0
気道感染	2 (3.8)	0
敗血症	1 (1.9)	0
皮膚感染	1 (1.9)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.9)	0
股部白癬	1 (1.9)	0
癜風	1 (1.9)	0
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.9)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.9)	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)
爪破損	0	2 (3.8)
丘疹	2 (3.8)	2 (3.8)
皮膚びらん	2 (3.8)	2 (3.8)
うっ滞性皮膚炎	0	2 (3.8)
光線角化症	1 (1.9)	1 (1.9)
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1 (1.9)
皮膚乾燥	1 (1.9)	1 (1.9)
斑状出血	0	1 (1.9)
多汗症	0	1 (1.9)
多毛症	0	1 (1.9)
稗粒腫	0	1 (1.9)
神経皮膚炎	1 (1.9)	1 (1.9)
光線過敏性反応	0	1 (1.9)
老人性紫斑	1 (1.9)	1 (1.9)
皮膚萎縮	0	1 (1.9)
皮膚剥脱	0	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	0	1 (1.9)
脱毛症	1 (1.9)	0
褥瘡性潰瘍	1 (1.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (3.8)	0
間擦疹	3 (5.7)	0
掌蹠角皮症	1 (1.9)	0
紫斑	1 (1.9)	0
丘疹性皮疹	1 (1.9)	0
皮膚潰瘍	1 (1.9)	0
蕁麻疹	1 (1.9)	0
胃腸障害	17 (32.1)	19 (35.8)
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)
痔核	1 (1.9)	2 (3.8)
歯痛	0	2 (3.8)
腹部膨満	0	1 (1.9)
齲歯	0	1 (1.9)
軟便	0	1 (1.9)
鼓腸	0	1 (1.9)
胃潰瘍	1 (1.9)	1 (1.9)
血便排泄	0	1 (1.9)
腸管ポリープ	0	1 (1.9)
悪心	3 (5.7)	1 (1.9)
食道痛	0	1 (1.9)
口腔粘膜びらん	0	1 (1.9)
嘔吐	0	1 (1.9)
腹痛	1 (1.9)	0
口内乾燥	1 (1.9)	0
消化不良	1 (1.9)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	0
舌痛	1 (1.9)	0
裂孔ヘルニア	1 (1.9)	0
鼡径ヘルニア	1 (1.9)	0
大腸ポリープ	1 (1.9)	0
口腔内痛	1 (1.9)	0
歯の脱落	1 (1.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (28.3)	17 (32.1)
転倒	8 (15.1)	6 (11.3)
四肢損傷	2 (3.8)	3 (5.7)
挫傷	0	2 (3.8)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
皮膚擦過傷	0	2 (3.8)
脊椎圧迫骨折	0	2 (3.8)
脊椎骨折	0	2 (3.8)
足関節部骨折	0	1 (1.9)
節足動物咬傷	1 (1.9)	1 (1.9)
陥没骨折	0	1 (1.9)
眼挫傷	0	1 (1.9)
足骨折	0	1 (1.9)
腸脛靭帯症候群	0	1 (1.9)
過量投与	0	1 (1.9)
処置による疼痛	1 (1.9)	1 (1.9)
交通事故	0	1 (1.9)
引っかき傷	0	1 (1.9)
皮膚損傷	0	1 (1.9)
皮膚裂傷	0	1 (1.9)
熱傷	0	1 (1.9)
歯牙破折	2 (3.8)	1 (1.9)
頭蓋脳損傷	1 (1.9)	0
頭蓋顔面骨折	1 (1.9)	0
関節損傷	2 (3.8)	0
腱損傷	1 (1.9)	0
外傷性血腫	1 (1.9)	0
外傷性潰瘍	1 (1.9)	0
上肢骨折	1 (1.9)	0
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)
関節炎	1 (1.9)	2 (3.8)
滑液包炎	0	2 (3.8)
筋痙縮	2 (3.8)	2 (3.8)
筋力低下	0	2 (3.8)
筋肉痛	0	2 (3.8)
変形性関節症	0	2 (3.8)
骨減少症	0	2 (3.8)
四肢痛	2 (3.8)	2 (3.8)
変形性脊椎症	0	2 (3.8)
脊柱後弯症	0	1 (1.9)
筋骨格痛	0	1 (1.9)
ミオパチー	0	1 (1.9)
骨壊死	0	1 (1.9)
側弯症	0	1 (1.9)
椎間板突出	1 (1.9)	0
頚部痛	1 (1.9)	0
骨炎	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
リウマチ性障害	1 (1.9)	0
関節リウマチ	1 (1.9)	0
脊椎痛	1 (1.9)	0
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)
無力症	1 (1.9)	2 (3.8)
疼痛	1 (1.9)	2 (3.8)
顔面浮腫	0	1 (1.9)
注射部位内出血	0	1 (1.9)
注射部位紅斑	1 (1.9)	1 (1.9)
注射部位腫脹	0	1 (1.9)
粘膜乾燥	0	1 (1.9)
発熱	2 (3.8)	1 (1.9)
乾燥症	0	1 (1.9)
疲労	2 (3.8)	0
全身健康状態悪化	1 (1.9)	0
末梢腫脹	1 (1.9)	0
顔面腫脹	1 (1.9)	0
血管穿刺部位そう痒感	1 (1.9)	0
神経系障害	14 (26.4)	13 (24.5)
頭痛	5 (9.4)	4 (7.5)
パーキンソン病	0	2 (3.8)
平衡障害	0	1 (1.9)
手根管症候群	0	1 (1.9)
浮動性めまい	2 (3.8)	1 (1.9)
神経痛	0	1 (1.9)
錯感覚	2 (3.8)	1 (1.9)
坐骨神経痛	0	1 (1.9)
振戦	0	1 (1.9)
味覚消失	1 (1.9)	0
軸索型ニューロパチー	1 (1.9)	0
ブレインフォグ	1 (1.9)	0
灼熱感	1 (1.9)	0
レヴィ小体型認知症	1 (1.9)	0
体位性めまい	1 (1.9)	0
肋間神経痛	1 (1.9)	0
傾眠	1 (1.9)	0
一過性脳虚血発作	1 (1.9)	0
代謝および栄養障害	13 (24.5)	12 (22.6)
糖尿病	1 (1.9)	2 (3.8)
高血糖	4 (7.5)	2 (3.8)
高尿酸血症	0	2 (3.8)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
低ナトリウム血症	1 (1.9)	2 (3.8)
痛風	0	1 (1.9)
高コレステロール血症	0	1 (1.9)
高ナトリウム血症	0	1 (1.9)
低クロール血症	0	1 (1.9)
鉄欠乏	1 (1.9)	1 (1.9)
ステロイド糖尿病	1 (1.9)	1 (1.9)
２型糖尿病	2 (3.8)	1 (1.9)
食欲減退	4 (7.5)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (1.9)	0
低カリウム血症	2 (3.8)	0
低マグネシウム血症	1 (1.9)	0
栄養障害	1 (1.9)	0
眼障害	8 (15.1)	10 (18.9)
霧視	0	4 (7.5)
角膜炎	0	2 (3.8)
白内障	4 (7.5)	1 (1.9)
脈絡膜血管新生	0	1 (1.9)
結膜出血	0	1 (1.9)
ドライアイ	2 (3.8)	1 (1.9)
眼の異常感覚	0	1 (1.9)
光視症	0	1 (1.9)
視力低下	0	1 (1.9)
霰粒腫	1 (1.9)	0
緑内障	1 (1.9)	0
視力障害	2 (3.8)	0
血管障害	9 (17.0)	10 (18.9)
高血圧	3 (5.7)	4 (7.5)
血腫	0	2 (3.8)
血圧変動	0	1 (1.9)
循環虚脱	0	1 (1.9)
深部静脈血栓症	0	1 (1.9)
潮紅	0	1 (1.9)
高血圧クリーゼ	0	1 (1.9)
低血圧	1 (1.9)	1 (1.9)
表在性静脈炎	0	1 (1.9)
動脈炎	1 (1.9)	0
四肢壊死	1 (1.9)	0
リンパ浮腫	1 (1.9)	0
静脈炎	1 (1.9)	0
血栓性静脈炎	1 (1.9)	0
血管炎	1 (1.9)	0
白衣性高血圧	1 (1.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
臨床検査	11 (20.8)	9 (17.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)
アミラーゼ増加	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.9)
血圧上昇	1 (1.9)	1 (1.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (1.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.9)
尿中結晶陽性	1 (1.9)	1 (1.9)
心電図Ｔ波振幅減少	0	1 (1.9)
グリコヘモグロビン増加	2 (3.8)	1 (1.9)
リパーゼ増加	0	1 (1.9)
リンパ球数減少	0	1 (1.9)
尿検査異常	2 (3.8)	1 (1.9)
白血球数増加	1 (1.9)	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	1 (1.9)	0
血小板数減少	1 (1.9)	0
尿中扁平上皮細胞増加	1 (1.9)	0
体重減少	1 (1.9)	0
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)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (1.9)
咳嗽	0	1 (1.9)
発声障害	0	1 (1.9)
喀血	0	1 (1.9)
肺塞栓症	0	1 (1.9)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.9)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3.8)	0
呼吸困難	3 (5.7)	0
鼻出血	1 (1.9)	0
胸水	1 (1.9)	0
湿性咳嗽	1 (1.9)	0
肺空洞形成	1 (1.9)	0
扁桃肥大	1 (1.9)	0
心臓障害	6 (11.3)	7 (13.2)
狭心症	0	1 (1.9)
心房細動	1 (1.9)	1 (1.9)
心停止	0	1 (1.9)
うっ血性心不全	0	1 (1.9)
心筋虚血	0	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
動悸	1 (1.9)	1 (1.9)
心嚢液貯留	0	1 (1.9)
心室性頻脈	0	1 (1.9)
急性心筋梗塞	1 (1.9)	0
心不全	2 (3.8)	0
冠動脈疾患	1 (1.9)	0
頻脈	1 (1.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (11.3)	6 (11.3)
基底細胞癌	3 (5.7)	1 (1.9)
脂肪腫	0	1 (1.9)
リンパ系新生物	0	1 (1.9)
メラノサイト性母斑	0	1 (1.9)
新生物	0	1 (1.9)
脂漏性角化症	1 (1.9)	1 (1.9)
皮膚有棘細胞癌	1 (1.9)	1 (1.9)
中咽頭癌	1 (1.9)	0
前立腺癌	1 (1.9)	0
精神障害	6 (11.3)	6 (11.3)
不眠症	2 (3.8)	3 (5.7)
うつ病	1 (1.9)	2 (3.8)
気分動揺	0	1 (1.9)
無力	1 (1.9)	0
中期不眠症	1 (1.9)	0
睡眠障害	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	6 (11.3)	6 (11.3)
慢性腎臓病	0	1 (1.9)
排尿困難	0	1 (1.9)
糖尿	0	1 (1.9)
血尿	1 (1.9)	1 (1.9)
腎結石症	1 (1.9)	1 (1.9)
腎嚢胞	0	1 (1.9)
腎不全	0	1 (1.9)
急性腎障害	1 (1.9)	0
緊張性膀胱	1 (1.9)	0
頻尿	1 (1.9)	0
蛋白尿	1 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	5 (9.4)	4 (7.5)
貧血	2 (3.8)	2 (3.8)
好酸球増加症	1 (1.9)	1 (1.9)
白血球増加症	1 (1.9)	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
好中球増加症	0	1 (1.9)
血小板増加症	0	1 (1.9)
葉酸欠乏性貧血	1 (1.9)	0
リンパ球減少症	1 (1.9)	0
内分泌障害	0	3 (5.7)
副腎機能不全	0	1 (1.9)
クッシング様症状	0	1 (1.9)
甲状腺腫	0	1 (1.9)
甲状腺腫瘤	0	1 (1.9)
肝胆道系障害	0	3 (5.7)
胆石症	0	1 (1.9)
慢性肝炎	0	1 (1.9)
薬物性肝障害	0	1 (1.9)
耳および迷路障害	2 (3.8)	1 (1.9)
回転性めまい	1 (1.9)	1 (1.9)
頭位性回転性めまい	1 (1.9)	0
製品の問題	0	1 (1.9)
医療機器破損	0	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.9)	1 (1.9)
閉経後出血	0	1 (1.9)
腟出血	1 (1.9)	0
免疫系障害	1 (1.9)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.9)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
MedDRA (Version 27.1) coding dictionary applied.
Sorted by decreasing frequency at all levels in the Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_03_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_s_t_teae_j_i.rtf (09SEP2025 5:48)

表 11 - Week 52 までの on-treatment 期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現被験者数及び割合（プライマリーSOC 及び PT 別）
- 安全性解析対象集団 - R668-BP-1902

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
Number of participants with at least one treatment-related TEAE	8 (15.1)	14 (26.4)
感染症および寄生虫症	2 (3.8)	7 (13.2)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
結膜炎	0	2 (3.8)
毛包炎	0	1 (1.9)
上咽頭炎	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)
上気道感染	0	1 (1.9)
尿路感染	0	1 (1.9)
蜂巣炎	1 (1.9)	0
真菌性足感染	1 (1.9)	0
気道感染	1 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (5.7)	4 (7.5)
急性汎発性発疹性膿疱症	0	1 (1.9)
多汗症	0	1 (1.9)
爪破損	0	1 (1.9)
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	0	1 (1.9)
間擦疹	1 (1.9)	0
そう痒症	1 (1.9)	0
紫斑	1 (1.9)	0
丘疹性皮疹	1 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (3.8)
貧血	0	1 (1.9)
好酸球増加症	0	1 (1.9)
眼障害	2 (3.8)	2 (3.8)
角膜炎	0	1 (1.9)
霧視	0	1 (1.9)
ドライアイ	2 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	2 (3.8)
注射部位内出血	0	1 (1.9)
注射部位紅斑	0	1 (1.9)
注射部位腫脹	0	1 (1.9)
粘膜乾燥	0	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.9)	0
疼痛	1 (1.9)	0
胃腸障害	1 (1.9)	1 (1.9)
鼓腸	0	1 (1.9)
上腹部痛	1 (1.9)	0
消化不良	1 (1.9)	0
臨床検査	0	1 (1.9)
尿中結晶陽性	0	1 (1.9)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)	Placebo (N=53)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)
代謝および栄養障害	0	1 (1.9)
高コレステロール血症	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	1 (1.9)
筋痙縮	1 (1.9)	1 (1.9)
腎および尿路障害	0	1 (1.9)
血尿	0	1 (1.9)
血管障害	1 (1.9)	1 (1.9)
高血圧	0	1 (1.9)
血管炎	1 (1.9)	0
神経系障害	2 (3.8)	0
浮動性めまい	1 (1.9)	0
錯感覚	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	0
呼吸困難	1 (1.9)	0

TEAE=treatment-emergent adverse event.
At each level of participant summarization, a participant is counted once if the participant reported one or more events.
MedDRA (Version 27.1) coding dictionary applied.
Sorted by decreasing frequency at all levels in the Dupilumab group.
PGM=PRODOPS/SAR231893/OVERALL/CTD_2025_03_JPN/REPORT/PGM/m276_ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_s_t_related_j_i.rtf (09SEP2025 5:49)

2.2.4 個別症例の詳細

死亡及びSAEの個別症例の詳細をModule 5.3.5.1-1b R668-BP-1902 CSR Addendum [Section 8]に示す。