

デュピルマブ PK 特徴づけシート

医薬品名: デュピクセント皮下注 300mg シリンジ

参照資料: ①IF (2018 年 4 月 第 2 版)②審査報告書(平成 29 年 10 月 26 日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源																						
F	0.64	①P87 2. 薬物速度論的パラメータ (3) 皮下投与したときの絶対的 BA は 64%であった。(POP PK)																						
Ae (%)	(-)	①P89 6. 排泄 (1) 排泄部位および経路 モノクローナル抗体医薬の本剤は、腎臓からの排泄または肝臓での代謝はないと考えられる。デュピルマブの分子サイズは大きいことから、腎臓での排泄は考えられず、またその代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への代謝に限定されると考えられる。したがって、排泄を検討した試験は実施していない。																						
CLtot(mL/min)	線形消失過程 0.09ml/min 非線形消失過程 (濃度依存的) 0.03ml/min (Cmin73.3 μg/ml の時) CLtot =0.12ml/min	③ P39 2.7.2 臨床薬理試験 図 4 - デュピルマブのミカエリス・メンテンモデルの構造 <p>F = bioavailability; Ke = absorption rate constant; MTT = mean transit time for absorption compartment; V2 = central compartment volume; V3 = peripheral compartment volume; k23, k32 = intercompartmental rate constants; ke = elimination rate constant; Vm = maximum target-mediated rate of elimination; km = Michaelis-Menten constant.</p> <p>Source: Module 5.3.3.5 Population PK Report Figure 2</p> 表 2 - 母集団 PK パラメータ																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter Name</th> <th>Parameter Estimate (SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">PK parameter</td> </tr> <tr> <td>V₂ (L)</td> <td>2.74 (0.021)</td> </tr> <tr> <td>k_e (1/d)</td> <td>0.0477 (0.00078)</td> </tr> <tr> <td>k₂₃ (1/d)</td> <td>0.211 (fixed)</td> </tr> <tr> <td>k₃₂ (1/d)</td> <td>0.310 (fixed)</td> </tr> <tr> <td>k_a (1/d)</td> <td>0.306 (fixed)</td> </tr> <tr> <td>MTT (d)</td> <td>0.105 (fixed)</td> </tr> <tr> <td>V_m (mg/L/d)</td> <td>1.07 (fixed)</td> </tr> <tr> <td>K_m (mg/L)</td> <td>0.01 (fixed)</td> </tr> <tr> <td>F (unitless)</td> <td>0.642 (fixed)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter Name	Parameter Estimate (SE)	PK parameter		V ₂ (L)	2.74 (0.021)	k _e (1/d)	0.0477 (0.00078)	k ₂₃ (1/d)	0.211 (fixed)	k ₃₂ (1/d)	0.310 (fixed)	k _a (1/d)	0.306 (fixed)	MTT (d)	0.105 (fixed)	V _m (mg/L/d)	1.07 (fixed)	K _m (mg/L)	0.01 (fixed)	F (unitless)	0.642 (fixed)
Parameter Name	Parameter Estimate (SE)																							
PK parameter																								
V ₂ (L)	2.74 (0.021)																							
k _e (1/d)	0.0477 (0.00078)																							
k ₂₃ (1/d)	0.211 (fixed)																							
k ₃₂ (1/d)	0.310 (fixed)																							
k _a (1/d)	0.306 (fixed)																							
MTT (d)	0.105 (fixed)																							
V _m (mg/L/d)	1.07 (fixed)																							
K _m (mg/L)	0.01 (fixed)																							
F (unitless)	0.642 (fixed)																							

Derived Parameters^a

CL (L/d)	0.131
Q (L/d)	0.578
V ₃ (L)	1.86

^a Parameters are calculated as CL = V₂*k_e, Q = k₂₃/V₂, and V₃ = V₂*k₃₂/k₂₃.
Source Module 5.3.3.5 Population PK Report Table 16

線形消失過程の CL:

$$CL = 0.131 \text{ L/d} = 0.09 \text{ ml/min} \quad (\text{表 2-母集団 PK パラメータ})$$

非線形消失過程の CL:

$$V_m = 1.07 \text{ mg/L/day} \rightarrow 1.07 * 2.74 / \text{d} = 2.93 \text{ mg/day}$$

$$K_m = 0.01 \text{ mg/L} \quad (K_m \text{ はかなり低濃度域: 後述の【定常状態到達時間】参照})$$

②P17

表 15 アトピー性皮膚炎患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移 (μg/mL)

試験名	用法・用量	集団	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 52 週後
R668-AD-1334 (単独投与試験)	300 mg Q2W	全体集団	55.6 ± 20.2 (220)	60.5 ± 27.9 (220)	73.3 ± 40.0 (219)	
		日本人部分集団	59.4 ± 21.0 (36)	59.7 ± 27.6 (36)	71.8 ± 40.0 (36)	
	300 mg QW	全体集団	89.0 ± 30.7 (210)	117 ± 52 (209)	173 ± 76 (200)	
		日本人部分集団	92.8 ± 30.1 (35)	122 ± 54 (35)	167 ± 71 (35)	
R668-AD-1224 (TCS 併用試験)	300 mg Q2W	全体集団	54.8 ± 18.0 (106)	58.7 ± 25.3 (103)	79.9 ± 39.2 (101)	81.5 ± 43.9 (100)
		日本人部分集団	63.7 ± 11.8 (16)	69.6 ± 17.8 (16)	103 ± 29 (16)	94.6 ± 44.1 (16)
	300 mg QW	全体集団	88.9 ± 26.6 (307)	114 ± 41 (305)	185 ± 72 (295)	187 ± 89 (286)
		日本人部分集団	97.0 ± 26.1 (47)	121 ± 36 (47)	192 ± 68 (47)	185 ± 80 (47)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

単独投与試験 300mgQ2W 16W 後のデータを使用

$$CL = V_{max} / (K_m + C_{pss}) \rightarrow V_{max} = CL * C_{pss} \quad (K_m \ll C_{pss})$$

$$CL = V_{max} / C_{pss}$$

$$C_{min} 73.3 \mu\text{g/ml} \text{ の時、} CL_{linear} = 0.09 \text{ ml/min}$$

$$CL_{nonlinear} = 2.93 / 73.3 = 0.03 \text{ ml/min}$$

◎この場合の CL は $0.09 + 0.03 = 0.12 \text{ ml/min}$

Vd (L)	4.6	①P87 日本人健康成人 75~600mgSC: 6.6~10.7L POP PK: 4.6L (中央分布容積 [V ₂]: 2.74 L、末梢分布容積[V ₃]: 1.86 L) V _{dss} = V ₂ + V ₃ = 4.6L
fuB	(-)	該当資料なし 抗体製剤なので、タンパク結合する可能性は低いと考えられる。
B/P	(-)	該当資料なし 血球への移行はないと推定されるため、B/P = 0.5 と考えられる。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	モノクローナル抗体なので、生体の異化による消失と考えられる。 推定 Ae = 0	< 30	腎外消失型
Vd'	4.6/0.5 = 9.2L	< 20	細胞外分布型
EeR	消失に関与する臓器は特定されない。CL _{tot} 値が非常に小さい。	< 0.3	消失能依存型
ER	推定 Ae = 0 としているため、ER = 0		
fuB	血漿タンパクと結合する可能性が低い。fuB ≒ 1.0	0.2-1.0	蛋白結合非依存型

* : B/P、もしくは B/P = 0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

fuB>0.2 のため、fuB の変動への影響は小さい

パラメータ	総濃度	パラメータ	遊離形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	Vp	Vdf	Vp/fuB
CLtot	fuB*CLinteR	CLtotf	CLinteR
CLsc	fuB*CLinteR/Fa	CLscf	CLinteR/Fa
AUC	D/(fuB*CLinteR)	AUCf	D/CLinteR
AUCsc	D/(fuB*CLinteR/Fa)	AUCscf	D/(CLinteR/Fa)
Cpssavesc	(D/τ)/(fuB*CLinteR/Fa)	Cpssavescf	(D/τ)/(CLinteR/Fa)
t1/2	0.693*Vp/ (fuB*CLinteR)		

【各パラメータの変動因子による変化】

fuB>0.2 のため、fuB の変動への影響力は小さい

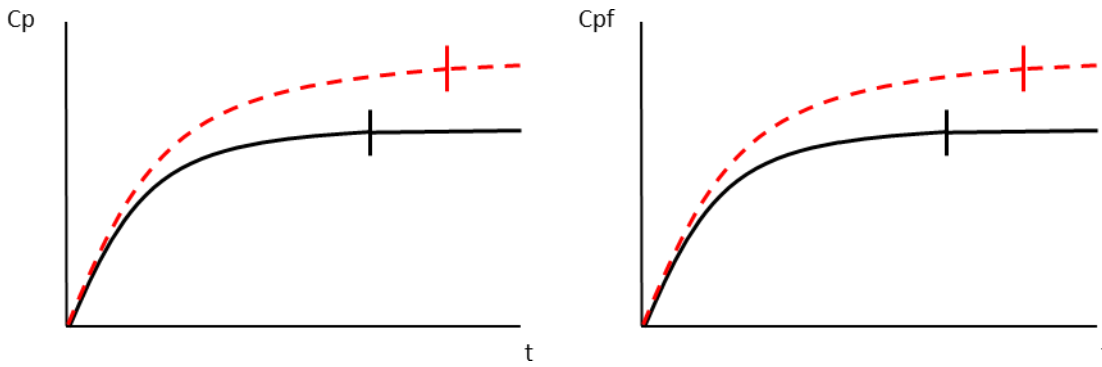
fuB≒1.0 としているため、CLinteR の低下のみ検討

パラメータ	変動因子の影響 (変化を↓、↑、⇔で記載)
	CLinteR ↓
Vd	⇔
CLtot	↓
CLsc	↓
AUC	↑
AUCsc	↑
Cpssavesc	↑
T1/2	↑
パラメータ	CLinteR ↓
Vdf	⇔
CLtotf	↓
CLpof	↓
AUCf	↑
AUCpof	↑
Cpssavef	↑
T1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①CLinteR の低下



【蓄積率】

◆速度論に基づいた推定

本薬の CL は非線形であることから、単回投与時の CL と Vd から得られる Kel は利用できない。

◆実データからの検討

②P16-17

表 15 アトピー性皮膚炎患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

試験名	用法・用量	集団	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 52 週後
R668-AD-1334 (単独投与試験)	300 mg Q2W	全体集団	55.6 ± 20.2 (220)	60.5 ± 27.9 (220)	73.3 ± 40.0 (219)	
		日本人部分集団	59.4 ± 21.0 (36)	59.7 ± 27.6 (36)	71.8 ± 40.0 (36)	
	300 mg QW	全体集団	89.0 ± 30.7 (210)	117 ± 52 (209)	173 ± 76 (200)	
		日本人部分集団	92.8 ± 30.1 (35)	122 ± 54 (35)	167 ± 71 (35)	
R668-AD-1224 (TCS 併用試験)	300 mg Q2W	全体集団	54.8 ± 18.0 (106)	58.7 ± 25.3 (103)	79.9 ± 39.2 (101)	81.5 ± 43.9 (100)
		日本人部分集団	63.7 ± 11.8 (16)	69.6 ± 17.8 (16)	103 ± 29 (16)	94.6 ± 44.1 (16)
	300 mg QW	全体集団	88.9 ± 26.6 (307)	114 ± 41 (305)	185 ± 72 (295)	187 ± 89 (286)
		日本人部分集団	97.0 ± 26.1 (47)	121 ± 36 (47)	192 ± 68 (47)	185 ± 80 (47)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

試験は、初回に負荷投与を行っており、直接比較できるデータはない。

参考 1:

③2.7.2 臨床薬理試験

P51 3.1.5.2 反復投与における蓄積

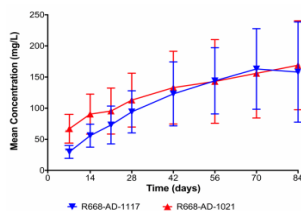
R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験では、Week 2 から Week 16 への機能性デュピルマブの平均トラフ値の増加は、300 mg Q2W 投与では約 1.4 倍で約 75 mg/L に達し、300 mg QW 投与では約 2 倍で 183 mg/L に達した。R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験でも同様の結果が見られた。

参考 2:

③2.7.2 臨床薬理試験

P51 3.1.5.1 初回用量

図 8 初回用量 600 mg を投与した場合 (R668-AD-1021 試験) 及び投与しなかった場合 (R668-AD-1117 試験) において 300 mg QW を 12 週間投与したときの平均トラフ値の推移比較



Source: Module 5.3.5.1 R668-AD-1117 Figure 45; Module 5.3.5.1 R668-AD-1021 Appendix 5 Figure 1.

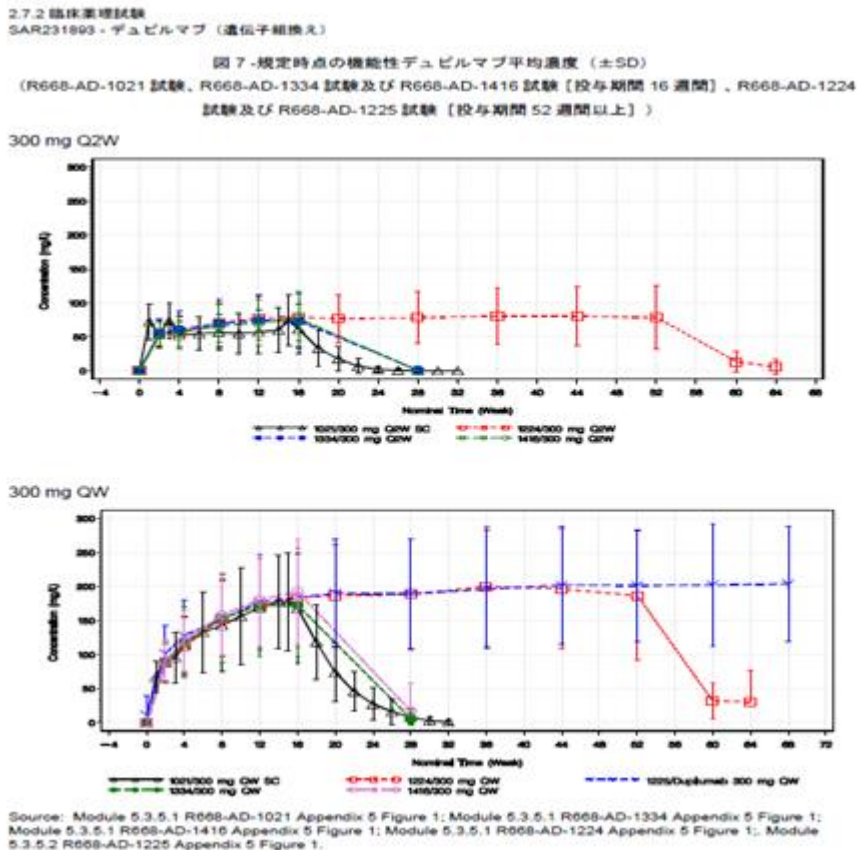
【定常状態到達時間】

③ 2.7.2 臨床薬理試験 P49-50

3.1.5 定常状態

初回用量の投与を行った場合、デュピルマブのトラフ値の比較から、300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与の両方において、概ね Week 12 までに定常状態に達していた。

300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与を 52 週間維持した R668-AD-1224 試験及び最長 68 週間の 300 mg QW 投与での平均データが得られた R668-AD-1225 試験における平均濃度推移と比較すると、Week 12 までに到達した定常状態でのトラフ値はその他の試験結果と同様であり、そのトラフ値が最長 1 年間持続することが示唆され、デュピルマブの PK に経時変化が認められないことが示唆された(図 7)。R668-AD-1224 試験における 52 週間の投与後の平均トラフ値は 300 mg Q2W 投与で 78.6 mg/L、300 mg QW 投与で 188 mg/L であった。



◆定常状態での線形クリアランスと非線形クリアランスの寄与率の考察

$V_d = 2.74 \text{ L}$

線形: $k_e = 0.0477/\text{d}$ $CL = V_d \cdot k_e = 0.131 \text{ L/d}$

非線形: $V_{\text{max}} = 1.07 \text{ mg/L/d} = 2.93 \text{ mg/d}$

$K_m = 0.01 \text{ mg/L}$

300 mg Q2W; 52 週間後の平均トラフ濃度 = 78.6 mg/L

上の図から、この値をほぼ定常状態の値と判断する。

その時の CL:

非線形 CL = $V_{\text{max}}/C_{\text{pss, trough}} = 0.0372 \text{ L/d}$

$CL_{\text{tot}} = 0.131 \text{ L/d} + 0.037 \text{ L/d} = 0.168 \text{ L/d}$

非線形: 2W での消失量 = $V_{\text{max}} \cdot 14 \text{ d} = 41.0 \text{ mg}$

線形: $CL \cdot C_{\text{pss, trough}} = 10.3 \text{ mg/d}$ 14 日で、144.2 mg

総消失量 = $41.0 + 144.2 = 185.2 \text{ mg}$

$F = 0.642$ より、投与量 = 300 mg 体内量 = 192.6 mg → 14 d での、投与量と消失量はほぼ釣り合っている。

デュピルマブ文献評価シート

論文名 : Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis

(N Engl J Med 2016;375:2335-48.)

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認</p> <p>Here we present the results of two phase 3 trials of dupilumab monotherapy (SOLO 1 and SOLO 2) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease was inadequately controlled by topical treatment or for whom topical treatment was medically inadvisable.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2336 左側</p> <p>・第Ⅲ相 2 試験 (SOLO1・2) の結果を示した論文 対象: 中～重度のアトピー性皮膚炎で、外用剤でコントロール不十分または、外用剤での治療が推奨できない成人患者</p> <p>・対象患者層における新規治療薬の医療上の必要性和、dupilumab の先行試験について述べられている。</p>
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・3 群で比較しており、投与方法により群をわけた目的の記載がない。 ・新規作用機序という点からの記載のみであり、第Ⅲ相試験を行った目的が明確に記載されていない。 		

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例)</p> <p>ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2336 Methods Study design and oversight : 試験デザイン : SOLO1・2 いずれもランダム化・ダブルブラインド・プラセボ比較・パラレルグループ試験</p> <p>・試験実施地域: 北アメリカ・ヨーロッパ・アジア</p> <p>・同じデザインの 2 試験を並行して行った理由: 結果の再現性の確保。</p> <p>P2337 treatment ・割り付け比: 1:1:1 Dupilumab300mg s.c. QW Dupilimab300mg s.c. Q2W Placebo Q2W は、placebo と交互に投与</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>組み入れ基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 ・スクリーニング前少なくとも 3 年間、中～重度 (IGA3 ~4) の慢性のアトピー性皮膚炎で、外用薬でコントロール不良あるいは医療上推奨できない状態 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2337 patients および supplementary appendix, Protocol :</p> <p>4.2.1. Inclusion Criteria 4.2.2. Exclusion Criteria</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2336Methods, supplementary appendix Protocol に詳細に記載されている。</p> <p>P2336 Methods 用法用量: dupilumab 負荷投与 600mg s.c.</p>

<p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>参考：Protocol 5.7.2. Permitted Medications and Procedures ~This includes basic skin care (cleansing and bathing, including bleach baths), emollients (required as background treatment), topical anesthetics, antihistamines, and topical and systemic anti-infective medications for any duration. Medications used to treat chronic disease such as diabetes, hypertension, and asthma are also permitted ;</p>		<p>維持量 300mgs.c. QW または Q2W(placebo と交互) placebo s.c. QW</p> <p>投与禁忌薬： ・外用又は全身投与のステロイド ・外用カルシニューリン阻害剤 ・免疫/生物学的製剤 ・全身投与の非ステロイド免疫抑制剤 (eg, cyclosporine, methotrexate, mycophenolate-mofetil, azathioprine, etc.)</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>Primary endpoint： @W16 ・IGA\leq1 達成率 ・IGA がベースラインから 2 ポイント以上減</p> <p>Key secondary end point: ・EASI-75 達成率 (ヨーロッパ・日本では、co-primary endpoint) およびその他複数</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P2337 END POINT Supplementary appendix P26~28 Protocol Page8-9/94 複数の副次的評価項目あり</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>皮膚病変の重症度、面積等を部位毎にスコア化して評価する EASI、皮膚病変を全般的に評価する IGA を主要評価項目として設定。</p> <p>副次評価項目のスコア化に採用されている評価法・基準： SCORAD GISS EASI-50 EASI-90 NRI（痒みの評価） BSA に占める病変の割合 DLQI POEM HADS</p> <p>IGA スコアは主観的な評価も可能であり、客観的ではないのではないかと意見もあり。</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検出についての記載を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Supplementary appendix No.9 参照</p> <p>α：両側 2.5% 検出力：99% 差：29%（主要評価項目） dupilumab 対 placebo</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。</p> <p>Supplementary appendix： P33 Sample size and power To detect a 29% difference between dupilumab and placebo treatment in the proportion of patients achieving the primary end point of the proportion of patients achieving an IGA score of 0 or 1 at week 16, assuming the percentages are 38% and 9% for dupilumab and placebo, respectively, the enrollment of 55 patients per group provided 90%</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Supplementary appendix 差：29% ・論文には記載なし。 ・治療に難渋している中～重度のケースの場合、29%の差は臨床的に意味があると判断した。 ・差を 29%とした根拠の記載がない。</p>

<p>power. However, to provide sufficient safety data and ensure sufficient responders for the maintenance study, the sample size was increased to 600 patients in total for each study, with a randomization ratio of 1:1:1 dupilumab 300 mg weekly:dupilumab 300 mg every other week:placebo. It was estimated that with 200 patients per group, this would provide 99% power in both comparisons (between dupilumab 300 mg weekly and placebo, and between dupilumab 300 mg every other week and placebo). The same number of patients can also provide 99% power to detect a difference of 43% in the percentages of patients achieving EASI-75 response at week 16, assuming that the percentages are 58% and 15% for dupilumab and placebo, respectively.</p> <p>To control for the overall type-1 error rate at 0.05 for primary and secondary end points across dose regimens, in consideration of multiplicity, a significance level of 0.025, two-sided, was used for comparisons of each dupilumab dose group with placebo, according to a prespecified hierarchical order. Statistical significance of differences between the dose groups was not investigated.</p> <p>An additional power calculation was based on the secondary end point “proportions of patients with improvement of weekly average of peak daily pruritus numerical rating scale score of ≥ 4 from baseline to week 16”; as the analysis includes patients with baseline peak pruritus numerical rating scale score of ≥ 4, and assuming that 180 such patients would be randomized into each treatment group, with responder rates of 39% and 9% for dupilumab and placebo, respectively, the analysis can provide 99% power at a level of 0.025 from each comparison.</p>		
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P2336 右 6 行目～ Supplementary appendix</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>For binary outcomes, we used the Cochran– Mantel–Haenszel test after adjustment for randomization strata (disease severity and region). For the primary analysis of binary variables, we categorized data at time points after the use of rescue medication (either topical or systemic), withdrawal from the trial, or other missing data as indicating no response at all subsequent time points, including week 16. For continuous end points, we treated data that were collected after the use of rescue medication as missing, and subsequently we performed multiple imputation of missing data using the Markov-chain Monte Carlo algorithm and a regression model to generate multiple complete data sets at each time point. We then used analysis of covariance (ANCOVA)</p> <p>We performed three prespecified sensitivity analyses for binary outcomes using the Cochran– Mantel–Haenszel test, with various methods to handle missing data. In the first sensitivity analysis, patients who had received rescue treatment or had withdrawn from the trial were considered to have had no response, and other missing values were imputed by means of the last-observation-carried-forward method. In the second sensitivity analysis, we included all observed values regardless of the use of rescue medication, with patients who had missing data treated as having had no response. In the third sensitivity analysis, we included all observed values regardless of the use of rescue medication, with no imputation of missing data.</p> <p>We performed prespecified sensitivity analyses for continuous end points using the following methods to account for missing data: multiple imputation in which all observed data were included regardless of the use of rescue medication; use of a mixed-effect repeated-measures model, with data collected after the use of rescue medication treated as missing; treating data that were collected after the use of rescue medication as missing, followed by the last-observation-carried-forward method and ANCOVA; treating data that were collected after the use of rescue medication as missing, followed by the worst-observation-carried-forward method and ANCOVA; and ANCOVA on all observed values without imputation. (Additional statistical methods are provided in the Supplementary Appendix.)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>解析方法・欠損値の取り扱いは、詳細に記述されている。</p> <p>解析方法： <ul style="list-style-type: none"> ・ Cochran– Mantel–Haenszel test (疾患の重篤度と地域で調整後) ・ 主要評価： データの分類 (以下の時点で分類) <ul style="list-style-type: none"> ①レスキュー使用時点 (外用または内服) ②試験からの離脱時点 ③データ欠損時点 先の評価は、反応なしで取り扱う</p> <p>エンドポイント 連続値： ANCOVA レスキュー使用後はデータ欠損として扱い、Markov-chain Monte Carlo algorithm Markov と回帰モデルを使用して値を補填し、複数の完全なデータセットを作成した。</p> <p>◆欠損値対応：感度試験 Cochran–Mantel–Haenszel test による解析結果： 感度試験 3 種類 ①レスキュー使用あるいは試験からの離脱者は反応なしとし、欠損値は LOCF で補填。 ②レスキュー使用有り無しに関係なくすべての観察結果を採用。欠損値を有する被験者は反応なしとする。</p>

		<p>③レスキュー使用の有無無しに関係なく取り扱い、欠損値は補填しない。</p> <p>エンドポイント 連続値： ・レスキューの有無に関わらず観察結果を採用 ・レスキュー使用後は欠損値として mixed-effect repeated-measures model を使用 ・レスキュー使用後は欠損値とし、LOCFで補填 その後 ANCOVA で解析 ・レスキュー使用後は欠損値とし、 worst-observation-carried-forward method で補填 その後 ANCOVA で解析 ・欠損値は補填しないで ANCOVA で解析</p> <p>その他 Supplementary Appendix 参照</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・ P2336 の最後のパラグラフ～P2337 の Patients の前までに記載あり。</p> <p>・ P2346～P2347</p> <p>資金提供者と研究者の利害関係あり。</p>

Method の限界点

- ・ IGA スコアは担当医の主観が入る可能性が否定できない。
- ・ 主要評価項目の差を 29%としているが、その根拠の記載がなく臨床的な妥当性は不明。
- ・ dupilumab300mg qW と q2W の優劣は検討していない。
- ・ 資金提供者と研究者の利害関係あり。

Results		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplementary Appendix Fig.1-2
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Supplementary Appendix Fig.1-2</p> <p>SOLO1・2 いずれも、placebo 群で脱落者が 10%をこえる。</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2336 左 最後の行～右 組み入れ時期の記載あり。</p> <p>SOLO1: 2014.10.28～2015.7.8</p> <p>SOLO2: 2014.12.3～2015.6.17</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>No.16 参照</p> <p>試験の中止はしていない。</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table 1</p> <p>Supplementary Appendix S2</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載が</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	解析集団：FAS

あるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。		
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> • means±SE • Fig2 では I で SE が示されている。 • 信頼区間を記載すべきという意見もあり。
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。 有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2 Fig1.2
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table3 <ul style="list-style-type: none"> • 用語は MedDRA • ヘルペスはすべて、他は 5% 以上の発現率の有害事象を提示。
Result の限界点 <ul style="list-style-type: none"> • 設定していた臨床的に意味のある差が得られていない。 主要評価項目：SOLO1 27-28% SOLO2 28% 副次評価項目：EASI-75% SOLO1 36-37% SOLO2 32-36% • 抗体に関する情報は無い。 		

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	臨床的に意味のある差が得られていない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	具体的でない。
25. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2346 左 these trials have~ <ul style="list-style-type: none"> • dupilumab の投与方法の違いの比較はしていない • 投与期間が短い • ステロイドおよびカルシニューリン阻害剤は、レスキューでの使用のみ • 対象は成人のみ
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。 In conclusion, in two phase 3 trials of identical design involving patients with moderate-to-severe atopic dermatitis that was inadequately controlled with topical medications, both regimens of dupilumab (every other week and weekly) were superior to placebo in ameliorating the signs and symptoms of atopic dermatitis (including pruritus and the effect on sleep), causing clinically meaningful reductions in patient-reported symptoms of anxiety and depression, and improving health-related quality of life.	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	臨床的に意味のある差が得られていない。 試験期間が短いため、効果・安全性の評価に限界があると先に述べている。dupilumab 群で死亡例 2 例。 結論が、言い過ぎの印象。
Discussion の限界点 <ul style="list-style-type: none"> • 臨床的に意味のある差が出せていない。 • 一方で、NNT は一桁なので有効性が期待できる結果。 • 試験期間が短く、有効性と安全性のバランスの評価に限界がある。 • コスト面や長期の安全性が不明であることから、率先して使用する患者は限られるのではないかと？ 		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

◆SOLO1

<試験結果> IGA ≤ 1 かつ、BL から 2 ポイント以上減

	達成しない	達成した	
介入群 2W 投与	a 139	b 85	(a+b) 224
対照群 P	c 201	d 23	(c+d) 224
	(a+c) 340	(b+d) 108	

<結果の評価>

<p>介入群の発生率(IGA ≤ 1 かつ、BL から 2 ポイント以上減が達成しない率) :</p> $a/(a+b) = 62.1\% = \text{EER}$ <p>対照群の発生率 : $c/(c+d) = 89.7\% = \text{CER}$</p> <p>RR (相対リスク) = $\text{EER}/\text{CER} = 0.69$</p> <p>RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)</p> <p>RRR(相対リスク減少率) = $1 - \text{RR} = 0.31$</p> <p>ARR(絶対リスク減少率) = $\text{CER} - \text{EER} = 0.276$</p> <p>NNT(治療必要数) = $1/\text{ARR} = 4$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)</p> <p>⑨NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)</p> <p>16 週の追跡期間で隔週投与において 4 人治療すれば 1 人の IGA ≤ 1 かつ、BL から 2 ポイント以上減の達成が期待できる</p> <p>NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる</p>

<試験結果> EASI-75 達成率

	達成しない	達成した	
介入群 2W 投与	a 109	b 115	(a+b) 224
対照群 P	c 191	d 33	(c+d) 224
	(a+c) 300	(b+d) 148	

<結果の評価>

<p>介入群の発生率(EASI-75 が達成しない率) :</p> $a/(a+b) = 48.7\% = \text{EER}$ <p>対照群の発生率 : $c/(c+d) = 85.3\% = \text{CER}$</p> <p>RR (相対リスク) = $\text{EER}/\text{CER} = 0.57$</p> <p>RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)</p> <p>RRR(相対リスク減少率) = $1 - \text{RR} = 0.43$</p> <p>ARR(絶対リスク減少率) = $\text{CER} - \text{EER} = 0.366$</p> <p>NNT(治療必要数) = $1/\text{ARR} = 3$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)</p> <p>⑨NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)</p> <p>16 週の追跡期間で隔週投与において 3 人治療すれば 1 人の EASI-75 達成が期待できる</p> <p>NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる</p>

◆SOLO2

<試験結果> IGA≤1 かつ、BL から 2 ポイント以上減

	達成しない	達成した	
介入群 2W 投与	a 149	b 84	(a+b) 233
対照群 P	c 216	d 20	(c+d) 236
	(a+c) 365	(b+d) 104	

<結果の評価>

<p>介入群の発生率 (IGA≤1 かつ、BL から 2 ポイント以上減が達成しない率) :</p> $a/(a+b)=64\% = \text{EER}$ <p>対照群の発生率 : $c/(c+d)=92\% = \text{CER}$</p> <p>RR (相対リスク) = $\text{EER}/\text{CER}=0.7$</p> <p>RR<1 : 介入群の方が効果大 RR>1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)</p> <p>RRR(相対リスク減少率) = $1-\text{RR}=0.3$</p> <p>ARR(絶対リスク減少率) = $\text{CER}-\text{EER}=0.28$</p> <p>NNT(治療必要数) = $1/\text{ARR}=4$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)</p> <p>⑨NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)</p> <p>16 週の追跡期間で隔週投与において 4 人治療すれば 1 人の IGA≤1 かつ、BL から 2 ポイント以上減の達成が期待できる</p> <p>NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる</p>

<試験結果> EASI-75 達成率

	達成しない	達成した	
介入群 2W 投与	a 130	b 103	(a+b) 233
対照群 P	c 208	d 28	(c+d) 236
	(a+c) 338	(b+d) 131	

<結果の評価>

<p>介入群の発生率 (EASI-75 が達成しない率) :</p> $a/(a+b)=56\% = \text{EER}$ <p>対照群の発生率 : $c/(c+d)=88\% = \text{CER}$</p> <p>RR (相対リスク) = $\text{EER}/\text{CER}=0.64$</p> <p>RR<1 : 介入群の方が効果大 RR>1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)</p> <p>RRR(相対リスク減少率) = $1-\text{RR}=0.36$</p> <p>ARR(絶対リスク減少率) = $\text{CER}-\text{EER}=0.32$</p> <p>NNT(治療必要数) = $1/\text{ARR}=3$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)</p> <p>⑨NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)</p> <p>16 週の追跡期間で隔週投与において 3 人治療すれば 1 人の EASI-75 達成が期待できる</p> <p>NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる</p>
