

デュピクセント[®] 皮下注200mg/300mgペン 皮下注200mg/300mgシリンジ

総合製品情報概要

<気管支喘息※>

※気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

200mgペン
新発売
[2025年11月]

小児
適応追加
(6～12歳未満)
[2025年12月]



ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

デュピクセント[®]

DUPIXENT[®] デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

皮下注300mgペン
皮下注300mgシリンジ
皮下注200mgペン
皮下注200mgシリンジ

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

// CONTENTS

開発の経緯	2
製品特性	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
臨床成績	10
1. 国際共同第Ⅲ相検証的試験 (QUEST)	11
2. 国際共同第Ⅲ相検証的試験 (VENTURE)	26
3. 国際共同第Ⅱb相用量検討試験	33
4. 6歳以上12歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした 海外第Ⅲ相検証的試験 (VOYAGE) (海外データ)	41
5. 6歳以上12歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした 海外第Ⅲ相非盲検延長試験 (EXCURSION main study) (海外データ)	55
6. 6歳以上12歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした 国内第Ⅲ相試験 (EXCURSION Japan substudy)	62
薬物動態	70
1. 血清中濃度	70
2. 吸収(外国人データを含む)	72
3. 分布(外国人データを含む)	72
4. 代謝	72
5. 消失／排泄(外国人データを含む)	72
6. 腎障害、肝障害、思春期・高齢者における体内動態(外国人データを含む)	73
7. 相互作用(外国人データを含む)	73
薬効薬理	74
1. 作用機序	74
2. 非臨床試験	76
安全性薬理試験及び毒性試験	81
1. 安全性薬理試験(カニクイザル)	81
2. 毒性試験	81
有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項	83
取扱い上の注意／包装／関連情報	85
主要文献	86
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	87

アトピー性皮膚炎や結節性痒疹、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、特発性の慢性蕁麻疹などの病態形成において、Type2炎症(2型炎症)とよばれる炎症反応が重要な役割を果たしています。これは、Th2細胞やグループ2自然リンパ球(ILC2)と、これらが産生するサイトカインによって活性化される好酸球、マスト細胞が主体となる炎症反応で、アトピー性皮膚炎では皮膚バリアの障害やかゆみの誘発など、喘息では気流制限や増悪リスク増加など、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎ではバリア機能の破綻や鼻茸の形成などの一因になるとされています。

デュピクセントは、Type2炎症反応に関与するサイトカイン(2型サイトカイン)のなかで主要な役割を果たすIL-4及びIL-13を標的とすることで、アトピー性皮膚炎や結節性痒疹、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、特発性の慢性蕁麻疹、慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの病態を改善できる可能性が期待され開発が進められてきました。

デュピクセントは、IL-4受容体複合体及びIL-13受容体複合体に共通のIL-4受容体 α サブユニット(IL-4R α)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遺伝子組換えヒト型モノクローナル抗体です。I型IL-4受容体(IL-4R α / γ c)を介してIL-4シグナル伝達を阻害し、II型IL-4受容体(IL-4R α /IL-13R α 1)を介してIL-4及びIL-13の両方のシグナル伝達を阻害します。

〈アトピー性皮膚炎〉

本邦では、2013年から成人のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第II相試験及び第III相試験が行われ、2018年1月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の適応で製造販売承認を取得しました。2021年からは小児のアトピー性皮膚炎日本人患者を対象とした国内第III相試験等が行われ、2023年9月、生後6カ月以上の小児に対する用法及び用量の追加承認、及びデュピクセント皮下注200mgシリンジの製造販売承認を取得しました。その後、2025年7月に皮下注200mgペンの製造販売承認を取得しました。

〈気管支喘息〉

本邦では、2011年から気管支喘息患者を対象とした国際共同第IIb相試験及び第III相試験が行われ、2019年3月には「気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)」の追加効能が承認されました。2017年からは小児の気管支喘息患者を対象とした海外第III相試験等が行われ、2025年12月、6歳以上12歳未満の小児に対する用法及び用量の追加承認を取得しました。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

本邦では、2016年から鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした国際共同第III相試験が行われ、2020年3月には「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)」の追加効能が承認されました。

〈結節性痒疹〉

本邦では、2019年から結節性痒疹患者を対象とした国際共同第III相試験が行われ、2023年6月に「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」の追加効能が承認されました。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

本邦では、2020年から特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第III相試験が行われ、2024年2月に「既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹」の追加効能が承認されました。

〈慢性閉塞性肺疾患〉

本邦では、2019年から標準治療で効果不十分かつ2型炎症を有する慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同第III相試験が行われ、2025年3月に「慢性閉塞性肺疾患(既存治療で効果不十分な患者に限る)」の追加効能が承認されました。

〈水疱性類天疱瘡〉

本邦では、2020年から水疱性類天疱瘡成人患者を対象とした国際共同第II/III相試験が行われ、2026年3月に「中等症から重症の水疱性類天疱瘡」の追加効能が承認されました。なお、本邦において、「水疱性類天疱瘡」を予定される効能又は効果として、2025年3月に希少疾病用医薬品に指定されました。

1

IL-4、IL-13のシグナル伝達を阻害することで、喘息の気道炎症の主体であるType2炎症反応を上流から下流まで広範囲に抑制するヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体(生物学的製剤)です(p.74、75)。

2

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬でコントロールできない12歳以上の喘息患者において、「喘息増悪抑制」及び「呼吸機能改善」の効果が認められました。
【国際共同第Ⅲ相検証的試験:QUEST】(p.11～25)

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬でもコントロールできない12歳以上の喘息患者を対象とした臨床試験において、血中好酸球数や血清総IgEの値を限定しない全体集団に対し、以下の効果が得られました。

- 年間喘息増悪発生率(主要評価項目;検証的な解析項目)は、52週時にはプラセボと比較して46.0%減少しました($p < 0.0001$ 、負の二項分布回帰モデル)。
- 呼吸機能(気管支拡張薬投与前のFEV₁の変化量)(主要評価項目;検証的な解析項目)は、12週時にはベースラインから340mL改善し、プラセボ群の210mLと比較して有意に改善しました(VS プラセボ $p < 0.0001$ 、MMRM法)。

3

コントロール不良の持続型喘息を有する6歳以上12歳未満の小児喘息患者において、「喘息増悪抑制」の効果が認められました。

【海外第Ⅲ相検証的試験:VOYAGE】(p.41～54)

中用量または高用量の吸入ステロイド薬及び2剤目の長期管理薬による併用療法、または高用量吸入ステロイド薬による単独療法を受けてもコントロールできない6歳以上12歳未満の小児喘息患者を対象とした臨床試験において、以下の効果が得られました。

- 重度喘息増悪の年間発生率(主要評価項目;検証的な解析項目 52週間)において、2型炎症性喘息フェノタイプ集団^{*}及びベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上の集団で、プラセボに対する優越性が検証されました($p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル)。

^{*}ベースラインの血中好酸球数が150/ μ L以上またはベースラインのFeNOが20ppb以上の2型炎症性フェノタイプを有する患者と定義

4

コントロール不良の持続型喘息を有する6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者において、気管支拡張薬投与前の%FEV₁におけるベースラインからの変化量は、12週時で7.08%でした。
【国内第Ⅲ相試験:EXCURSION Japan substudy】(p.62～68)

中用量または高用量の吸入ステロイド薬及び2剤目の長期管理薬による併用療法、または高用量吸入ステロイド薬による単独療法を受けてもコントロールできない6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者を対象とした臨床試験において、気管支拡張薬投与前の%FEV₁におけるベースラインからの変化量は、12週時で7.08%でした。

5

通常、成人及び12歳以上の小児に対し、初回に600mg、2回目以降は300mgを2週に1回皮下投与します。

6

通常、6歳以上12歳未満の小児には体重に応じて以下を皮下投与します。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週に1回
30kg以上:1回200mgを2週に1回

7

重大な副作用として、重篤な過敏症、急性汎発性発疹性膿疱症、好酸球増加症、主な副作用として、注射部位紅斑、注射部位反応、結膜炎などがあらわれることがあります。

*電子添文の「11.副作用」及び「17.臨床成績」の安全性の結果をご参照ください。

製品特性の3、4の臨床成績には承認用量よりも低用量が使用された症例が含まれます。

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔
30kg以上:1回200mgを2週間隔

製品情報(ドラッグインフォメーション)

＊ ＊ 2026年3月改訂(第14版)
＊ 2025年12月改訂(第13版)

(一部)最適使用推進ガイドライン対象品目

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名		デュピクセント皮下注			
		300mg ペン	300mg シリンジ	200mg ペン	200mg シリンジ
成 分		1 製剤(2mL)中の分量		1 製剤(1.14mL)中の分量	
有 効 成 分	デュピルマブ (遺伝子組換え) ^{注1)}	300mg		200mg	
添 加 剤	L-ヒスチジン	5.4mg		3.10mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩 水和物	1.0mg		0.60mg	
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg		12.01mg	
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg		1.50mg	
	氷酢酸	0.3mg		0.19mg	
	精製白糖	100mg		57.00mg	
	ポリソルベート80	4mg		2.28mg	

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販 売 名	デュピクセント皮下注			
	300mg ペン	300mg シリンジ	200mg ペン	200mg シリンジ
性 状 ・ 剤 形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)			
pH	5.6～6.2			
浸 透 圧 比	約1.0(生理食塩液に対する比)			

＊ ＊ ＊ 4. 効能又は効果

300mg ペン、300mg シリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

- アトピー性皮膚炎^{注)}
- 結節性痒疹
- 特発性の慢性蕁麻疹
- 中等症から重症の水疱性類天疱瘡
- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)^{注)}
- 慢性閉塞性肺疾患(既存治療で効果不十分な患者に限る)^{注)}
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)^{注)}

200mg ペン、200mg シリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

- アトピー性皮膚炎^{注)}
- 特発性の慢性蕁麻疹
- 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)^{注)}

注)最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.1-17.1.3 参照]

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈結節性痒疹〉

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いること。[17.1.4 参照]

5.5 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.6 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。[17.1.5 参照]

〈水疱性類天疱瘡〉

※ 5.7 最新の国内診療ガイドラインを参考に、全身性ステロイド薬の投与が必要な中等症から重症の水疱性類天疱瘡患者に対して本剤を投与すること。

※ 5.8 本剤の適用に先立ち、全身性ステロイド薬単独による治療の実施も考慮すること。患者の症状や状態に応じて、全身性ステロイド薬単独による治療を行わず、本剤と全身性ステロイド薬の併用による治療を開始する場合は、最新の国内診療ガイドライン等を参照の上で、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること。

〈気管支喘息〉

5.9 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.10 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、IgE等)の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6-17.1.8 参照]

5.11 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈慢性閉塞性肺疾患〉

5.12 最新のガイドライン等を参考に、長時間作用性β₂刺激薬(LABA)、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)及び吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA)の併用療法で全身性ステロイド薬の投与等が必要な増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.13 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、慢性閉塞性肺疾患の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数等)を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9 参照]

5.14 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

5.15 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

※ ** 6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、生後6カ月以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

5kg以上15kg未満:1回200mgを4週間隔

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

30kg以上60kg未満:初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔

60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈結節性痒疹〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

30kg以上60kg未満:初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔

60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈水疱性類天疱瘡〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

30kg以上:1回200mgを2週間隔

〈慢性閉塞性肺疾患〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息〉

* 7.2 200mgシリンジ又は200mgペンと300mgシリンジ又は300mgペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mgを投与する際には200mgシリンジ又は200mgペンを使用しないこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.3 臨床試験において、本剤の24週以降の使用経験は無いため、24週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、24週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。[17.1.5 参照]

〈水疱性類天疱瘡〉

** 7.4 本剤は全身性ステロイド薬と併用で投与を開始すること。病勢のコントロールが得られた後には全身性ステロイド薬の漸減を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよ

う指導すること。

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11.1.1 参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

* 8.4 好酸球増加症があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では好酸球性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。[11.1.2 参照]

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患〉

8.9 本剤の投与開始後に症状がコントロール不良又は悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

*

** 9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

低出生体重児、新生児及び生後6カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹、慢性閉塞性肺疾患、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能(免疫機能等)が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー(0.1%未満)が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

* 11.1.2 急性汎発性発疹性膿疱症(0.1%未満)

* 11.1.3 好酸球増加症(0.9%)

喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎(0.1%未満)や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(頻度不明)も報告されている。[8.4 参照]

*

** 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	蟻虫症
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥、角膜炎	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、注射部位発疹、注射部位皮膚炎	
神経系障害		頭痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹	
その他		発熱、関節痛	血清病、血清病様反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に300mgシリンジ及び300mgペンは45分以上、200mgシリンジ及び200mgペンは30分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

** 14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 皮膚及び皮下組織の薄い患者に投与する際にはシリンジ製剤を用いること。

14.2.4 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.5 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

** 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を投与したときの抗薬物抗体 (ADA) 陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合は下表のとおりであった。なお、プラセボ群の ADA 陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約 4%、約 2% 及び約 1% であった。高抗体価 (10,000 超) の ADA の発現例 (発現頻度 1% 未満) では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価の ADA に関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

ADA 陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合

効能		ADA 陽性 反応発現割合	持続する ADA 陽性 反応発現割合	中和抗体陽性 反応発現割合
アトピー性 皮膚炎	成人	約 6%	約 2%	約 1%
	12～17 歳	約 16%	約 3%	約 5%
	生後 6 カ月～11 歳	約 2%	0%	約 1%
結節性痒疹		約 8%	約 1%	約 3%
特発性の慢性蕁麻疹		約 7%	約 1%	約 2%
水疱性類天疱瘡		約 4%	0%	約 4%
気管支喘息	12 歳以上	約 5%	約 2%	約 2%
	6～11 歳	約 6%	約 3%	約 2%
慢性閉塞性肺疾患		約 8%	約 3%	約 3%
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎		約 5%	約 2%	約 3%

臨床成績

本剤は国内外の臨床試験から得られた有効性及び安全性の結果に基づいて審査・承認されました。そのため国内で承認された用法・用量と異なる内容を含んでいます。

主な臨床試験

試験	対象集団	目的	投与群 対照群	デザイン	投与期間
国際共同第Ⅲ相 検証的試験 (QUEST)	中用量又は高用量の ICS及び他の長期管 理薬でコントロールで きない中等症から重 症の喘息患者 (12歳以上)	既存治療の併用下で デュピクセントを投与 した場合の有効性、 安全性を評価する。	・200mg/Q2W(n=631) ^{※1} ・プラセボ(1.14mL)(n=317) ^{※2} ・300mg/Q2W(n=633) ^{※3} ・プラセボ(2mL)(n=321) ^{※4}	国際共同、多施設、 無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	52週間 (追跡調査 期間： 12週間)
国際共同第Ⅲ相 検証的試験 (VENTURE)	高用量のICS及び他 の長期管理薬でコン トロールできないステ ロイド依存性の重症 喘息患者 (12歳以上)	維持療法として用い られる経口ステロイ ド薬の減量に対する デュピクセントの効 果や安全性を評価す る。	・300mg/Q2W(n=103) ^{※3} ・プラセボ(n=107)	国際共同、多施設、 無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	24週間 (追跡調査 期間： 12週間)
国際共同第Ⅱb相 用量検討試験	中用量又は高用量の ICS及びLABAでコン トロールできない中 等症から重症の喘息 患者 (18歳以上)	既存治療の併用下で デュピクセントを異 なる用法・用量で投 与した場合の有効性、 安全性を評価する。	・200mg/Q4W(n=154) ^{※1} ・300mg/Q4W(n=157) ^{※3} ・200mg/Q2W(n=150) ^{※1} ・300mg/Q2W(n=157) ^{※3} ・プラセボ(n=158)	国際共同、多施設、 無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 用量検討、並行群間 比較	24週間 (追跡調査 期間： 16週間)
海外第Ⅲ相 検証的試験 (VOYAGE) (海外データ)	コントロール不良の 持続型喘息を有する 6歳以上12歳未満の 小児患者	既存治療の併用下で デュピクセントを投 与した場合の有効性、 安全性を評価する。	・≤30kg:100mg/Q2W ・>30kg:200mg/Q2W (n=273) ・プラセボ(n=135)	国際共同、多施設、 無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	52週間 (追跡調 査期間： 12週間)
海外第Ⅲ相非盲検 延長試験 (EXCURSION) main study (海外データ)	コントロール不良の 持続型喘息を有する 6歳以上12歳未満の 小児患者	デュピクセントの長期 安全性、有効性を評 価する。	・≤30kg:100mg/Q2W ^{※5} ・>30kg:200mg/Q2W (n=365)	国際共同、多施設、 非盲検、単群、1年間 投与	52週間 (追跡調 査期間： 12週間)
国内第Ⅲ相試験 (EXCURSION) Japan substudy	コントロール不良の 持続型喘息を有する 6歳以上12歳未満の 日本人小児患者	デュピクセントの有 効性、安全性を評価 する。	・≤30kg:100mg/Q2W または300mg/Q4W ・>30kg:200mg/Q2W (n=13)	多施設、非盲検、単 群、1年間投与	52週間 (追跡調 査期間： 12週間)

※1:初回のみ400mg投与

※2:200mg/Q2Wに対応するプラセボ

※3:初回のみ600mg投与

※4:300mg/Q2Wに対応するプラセボ

※5:治験薬投与期間の終了までの期間が8週間を超える場合は300mg/Q4W投与を導入。新たに組み入れる全ての小児に対しては300mg/Q4Wを投与。組入れ来院時及び以降の来院時に体重が30kg以下から30kg超に増加した被験者は、100mg/Q2W又は300mg/Q4Wから200mg/Q2Wに変更し、その後の残りの治験薬投与期間中は体重減少の有無にかかわらず同じ用法・用量を維持

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

30kg以上:1回200mgを2週間隔

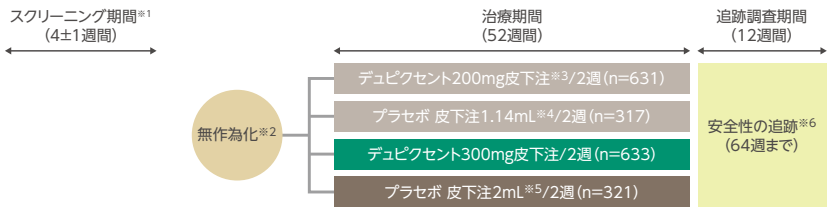
一部承認外の用法及び用量が含まれますが、安全性情報のため掲載いたします。なお、有効性承認外の用法及び用量の成績は結果から削除しております。

1 国際共同第Ⅲ相検証的試験 (QUEST) 1、2)

1) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相検証的試験 [EFC13579] (承認時評価資料)

2) Castro M et al. N Engl J Med 2018;378:2486-2496

本試験はサノフィ株式会社及び Regeneron Pharmaceuticals の資金提供により実施された。

目的	中用量又は高用量の吸入ステロイド薬 (ICS) 及び他の長期管理薬でコントロールできない、中等症から重症の気管支喘息患者 (12 歳以上) を対象に、既存治療の併用下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	中用量又は高用量の ICS 及び他の長期管理薬でコントロールできない、中等症から重症の気管支喘息患者^{※1} 1,902 例 (日本人患者 114 例を含む) 【主な組入れ基準】 ・12 歳以上 ・既存治療として、中用量又は高用量の ICS^{※2} 及び他の 1～2 剤の長期管理薬 (LABA、LTRA、LAMA、メチルキサンチン類) を、スクリーニング来院時の 3 か月以上前から使用、かつ 1 か月以上は一定用量で継続 ・スクリーニング来院時及び無作為化割付け来院時 (無作為化割付け前) の %FEV₁ が 80% 以下 (思春期では 90% 以下) ・スクリーニング来院時及び無作為化割付け来院時 (無作為化割付け前) の ACQ-5 スコアが 1.5 以上 ・無作為化割付け前にサルブタモール等の投与後の FEV₁ の改善率が 12% 以上かつ改善量が 200mL 以上の可逆性がある。 ・スクリーニング来院時の前 1 年以内に喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある、又は喘息悪化に対してステロイド薬 (経口又は非経口) の全身投与を 1 回以上受けたことがある。 ※1: GINA2014 に基づき、医師による喘息診断を 12 か月以上前から受けている成人及び思春期の患者 ※2: フルチカゾンプロピオン酸エステル 500µg/日 以上 (又は ICS 等価量)、最高用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル 2000µg/日 (又は ICS 等価量) とした。なお、日本の場合は、フルチカゾンプロピオン酸エステルを 18 歳以上の場合は 400µg/日 以上 (又は ICS 等価量)、12～17 歳の場合は 200µg/日 以上 (又は ICS 等価量) とした。
投与方法	デュピクセントを初回 400mg、以降 200mg を 2 週に 1 回皮下投与する群 (デュピクセント 200mg/2 週群)^{※2}、200mg/2 週群と同量 (1.14mL) を投与するプラセボ群、デュピクセントを初回 600mg、以降 300mg を 2 週に 1 回皮下投与する群 (デュピクセント 300mg/2 週群)、300mg/2 週群と同量 (2mL) を投与するプラセボ群に各 2:1 で無作為化割付けし、52 週間治療したのち、安全性の追跡 (12 週間) を行った。  ※1: スクリーニング時に血中好酸球が 1,500/µL を超えるものは除外 ※2: 各デュピクセント群と同量のプラセボを 2:1 で無作為化割付け。スクリーニング時の年齢 (18 歳未満、18 歳以上)、血中好酸球数の区分 (300/µL 未満、300/µL 以上)、ICS 投与量 (中用量、高用量) 及び国により層別化 ※3: 国内未承認。以降は、承認を受けた用法・用量の成績のみ記載する。 ※4: デュピクセント 200mg 皮下注と同量のプラセボ ※5: デュピクセント 300mg 皮下注と同量のプラセボ ※6: 安全性の追跡は、TRAVERSE (本試験や VENTURE 等に参加した患者を対象とした国際共同第Ⅲ相非盲検延長試験) に参加しなかった患者を対象とした。
評価項目	【主要評価項目 (検証的な解析結果)】 ・52 週間における年間喘息増悪[※] 発生率 ・12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量 【副次評価項目】 ・12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化率 (重要な副次評価項目) ・ベースラインの血中好酸球数 (300/µL 以上、150/µL 以上、300/µL 未満) 並びにベースラインの ICS が高用量の各サブグループでの 2 つの主要評価項目、重要な副次評価項目に関する解析 ・4 週時-52 週時における気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量 ・12、24、36、52 週時における AQLQ スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団) 及び 24 週時におけるベースラインからの変化量 (血中好酸球数 300/µL 以上のサブグループ) ・2、4、8、24、36、52 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量 ・2、4、8、12、24、36、52 週時における下記項目のベースラインからの変化量 ◇ ACQ-5 及び ACQ-7 スコア ◇ 呼吸機能検査 (朝及び夕のピークフロー [PEF]、気管支拡張薬投与後の FEV₁ など) ◇ 朝及び夕の喘息症状スコア ・12、24、36、52 週時における下記項目のベースラインからの変化量 ◇ 副鼻腔に関する評価質問票 (SNOT-22: 両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎の併発患者対象) ◇ 12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の QOL に関するアンケート標準版 (RQLQ[S]+12: アレルギー性鼻炎を併発している患者対象) など

評価項目 (続き)	安全性: 治験薬投与下に発現した有害事象、バイタルサイン、心電図(ECG)パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査 薬物動態: 血中デュピルマブ濃度及び抗デュピルマブ抗体 薬力学: 血中好酸球数、呼気一酸化窒素(FeNO)、好酸球カチオン性蛋白(ECP)、エオタキシン-3、免疫グロブリンE(IgE)、胸腺及び活性化制御ケモカイン(TARC)、ペリオスチン、及び乳酸脱水素酵素(LDH)を含むバイオマーカー ※「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」
解析計画	- 有効性評価項目の主たる解析対象集団は、無作為化割付けされた全ての患者と定義したITT集団(ベースラインの血中好酸球数は問わない)とした。 - 年間喘息増悪発生率は、負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、52週間の治療期間中に発生した喘息増悪のイベント総数を応答変数とし、投与群、年齢、地域(複数国の併合)、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、及び治療開始前1年以内の喘息増悪の発生回数を共変量としてモデルに含めた。52週間の治験薬投与期間終了前に治験を中止した患者について、最後に連絡を取った日までの全ての観察された喘息増悪を解析に含めた。対数変換した観察期間をオフセット変数とした。 12週時における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量をMMRM法を用いて解析した。12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量を応答変数として、投与群、年齢、性別、身長、地域(複数国の併合)、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインのFEV₁値、及びベースライン-来院の交互作用を共変量としてモデルに含めることとした。12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量を投与群間で比較するため、MMRM法を用いて統計的推定を行った。12週時以前に投与を中止した患者についても中止時以降の12週時までのFEV₁値を主要解析に含めた。 - デュピクセントの2つの用法・用量に関して、2つの主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の選択された副次評価項目の全体の第一種の過誤を制御するため、階層的検定手順を採用した。各評価項目の階層的検定手順は↑付きの数字で示す。 - ベースラインの血中好酸球数(300/μL以上、300/μL未満又は150/μL以上、150/μL未満)並びに無作為化割付け時における基本治療のICS投与量(中用量、高用量)ごとにサブグループ解析を行った。 - 有効性の主要評価項目について、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」における方法1に基づき、全体集団と日本人部分集団との間で結果の一貫性を評価した。次の2つの条件の両方を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。 条件1: 2つの主要評価項目であるITT集団における52週間の治験薬投与期間中の喘息増悪の年換算発生率及び12週時の気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量について、デュピクセント群と対応するプラセボ群との間の統計的有意差が全体集団で示されること。 条件2: 2つの主要評価項目について、日本人部分集団におけるデュピクセント群と対応するプラセボ群の群間差が全体集団におけるデュピクセント群と対応するプラセボ群の群間差に対し半分($\pi=0.5$)以上であること。

●本試験で既存治療として使用された長期管理薬のなかには、国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認のもの、又は国内未承認の用法・用量を有するものがあり、該当例は以下の通りである(詳細は各製品の電子添文を参照)。

国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認、又は国内未承認の用法・用量を有する長期管理薬

ICS	【気管支喘息への使用が国内未承認】トリアムシノロンアセトニド 【国内未承認の用法・用量】フルチカゾンプロピオン酸エステル(国内で承認された用法・用量:通常、成人には1回100 μ gを1日2回、1日の最大投与量は800 μ g)など
ICS/LABA	【国内未承認薬】モメタゾンフランカルボン酸エステル/ホルモテロールなど
LABA	【国内未承認薬】バンブテロールなど 【気管支喘息への使用が国内未承認】ホルモテロールなど 【国内未承認の用法・用量】サルメテロール(国内で承認された用法・用量:成人には1回50 μ gを1日2回)
LAMA	【気管支喘息への使用が国内未承認】グリコピロニウムなど
LTRA	【国内未承認薬】ザフィルクラストなど
メチルキサンチン類	【国内未承認薬】バミフィリンなど 【国内未承認の用法・用量】テオフィリン(国内で承認された用法・用量:通常、成人には1回200mgを1日2回(錠剤の場合))など

階層的検定手順

階層的検定手順の10番目の評価項目で有意差が認められなかったため、階層的検定手順を終了した。

	評価項目	デュピクセント	
		200mg/2週	300mg/2週
主要評価項目 (検証的な解析結果)	・52週間における年間喘息増悪発生率		
	・12週時における気管支拡張薬投与前のFEV ₁ のベースラインからの変化量		
副次評価項目	・12週時における気管支拡張薬投与前のFEV ₁ のベースラインからの変化率		
	・52週間における好酸球数別の年間喘息増悪発生率 (血中好酸球数 150/ μ L以上)		
	・12週時における好酸球数別の気管支拡張薬投与前のFEV ₁ のベースラインからの変化量 (血中好酸球数 150/ μ L以上)		
	・52週間における好酸球数別の年間喘息増悪発生率 (血中好酸球数 300/ μ L以上)		
	・12週時における好酸球数別の気管支拡張薬投与前のFEV ₁ のベースラインからの変化量 (血中好酸球数 300/ μ L以上)		
	・52週間における好酸球数別の年間喘息増悪発生率 (血中好酸球数 300/ μ L未満)		
	・52週間におけるICS用量別の年間喘息増悪発生率 (高用量ICS)		
	・12週時におけるICS用量別の気管支拡張薬投与前のFEV ₁ のベースラインからの変化量 (高用量ICS/LABA)		
	・24週時におけるAQLQスコアのベースラインからの変化量		
	・24週時における好酸球数別のAQLQスコアのベースラインからの変化量 (血中好酸球数 300/ μ L以上)		
	・24週時におけるACQ-5スコアのベースラインからの変化量		
	・52週間における入院または救急外来受診に至った年間喘息増悪発生率		
	・12週時における好酸球数別の気管支拡張薬投与前のFEV ₁ のベースラインからの変化量 (血中好酸球数 300/ μ L未満)		

患者背景

対象患者の約半数が高用量ICS使用患者で、組入れ前1年間に平均2回の喘息増悪*を経験していました。また、デュピクセント300mg/2週群の血中好酸球数の値の中央値[範囲]は250[0~4,330]/ μ L、FeNOは24[4~202]ppb、血清総IgEは174[1~5,000]IU/mLでした。

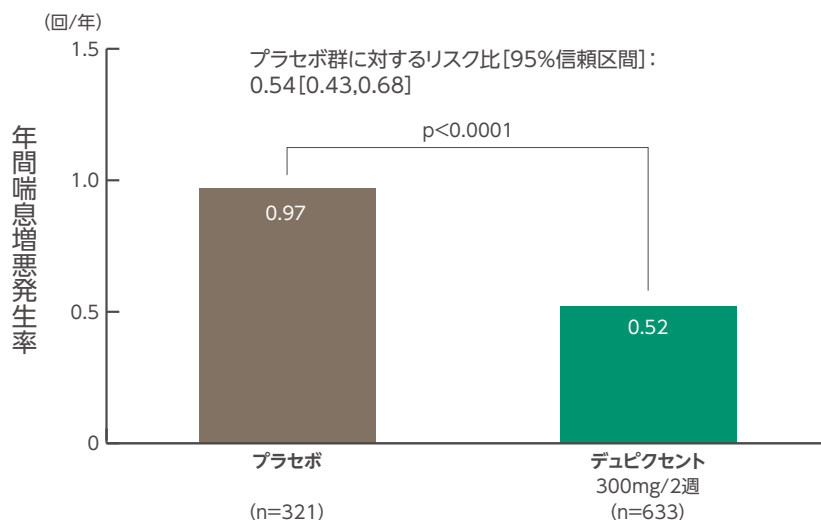
		プラセボ 2mL/2週 n=321	デュピクセント 300mg/2週 n=633
年齢、平均値±SD、歳		48.2±14.7	47.7±15.6
女性、%		67.9	62.2
喘息の罹病期間、平均値±SD、年		20.74±15.48	21.10±15.19
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ 、平均値±SD、L		1.75±0.57	1.78±0.60
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ 、平均値±SD、%		58.35±13.87	58.51±13.52
FEV ₁ の変動率、平均値±SD、%		26.45±17.65	25.73±23.79
組入れ前1年間の喘息増悪*の発生回数、平均値±SD、回		2.31±2.07	2.02±1.86
高用量ICS投与患者、%		52.0	51.0
ACQ-5スコア、平均値±SD		2.77±0.77	2.77±0.76
AQLQスコア、平均値±SD		4.30±1.03	4.28±1.05
朝の喘息症状スコア、平均値±SD		1.12±0.84	1.12±0.87
夕の喘息症状スコア、平均値±SD		1.23±0.82	1.27±0.84
アトピー性疾患の合併、%		82.9	82.8
アトピー性皮膚炎、%		11.8	9.8
アレルギー性鼻炎、%		70.1	69.2
鼻茸又は慢性副鼻腔炎の合併、%		24.9	22.9
過去喫煙、%		20.9	18.3
バイオマーカーレベル			
血中好酸球数	平均値±SD、/ μ L	391±419	351±369
	中央値[範囲]、/ μ L	265[0-3,580]	250[0-4,330]
FeNO	平均値±SD、ppb	38±38	34±30
	中央値[範囲]、ppb	27[5-351]	24[4-202]
血清総IgE	平均値±SD、IU/mL	448±797	415±701
	中央値[範囲]、IU/mL	179[3-5,000]	174[1-5,000]
TARC、平均値±SD、pg/mL		398±344	364±296
ペリオスチン、平均値±SD、ng/mL		81±41	78±38
エオタキシン-3、平均値±SD、pg/mL		51±58	70±482

* 喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある、又は喘息悪化に対してステロイド薬(経口又は非経口)の全身投与を1回以上受けたことがある。

年間喘息増悪発生率

<全体集団> [主要評価項目; 検証的な解析結果 52週間^{†1}]

デュピクセント群の52週間における年間喘息増悪[※]発生率は0.52回/年、プラセボ群で0.97回/年であり、プラセボ群に対するリスク比は0.54と有意差が認められました($p < 0.0001$ 、負の二項分布回帰モデル)。相対リスク減少率は46.0%であり、プラセボ群に対するデュピクセント群の優越性が検証されました。



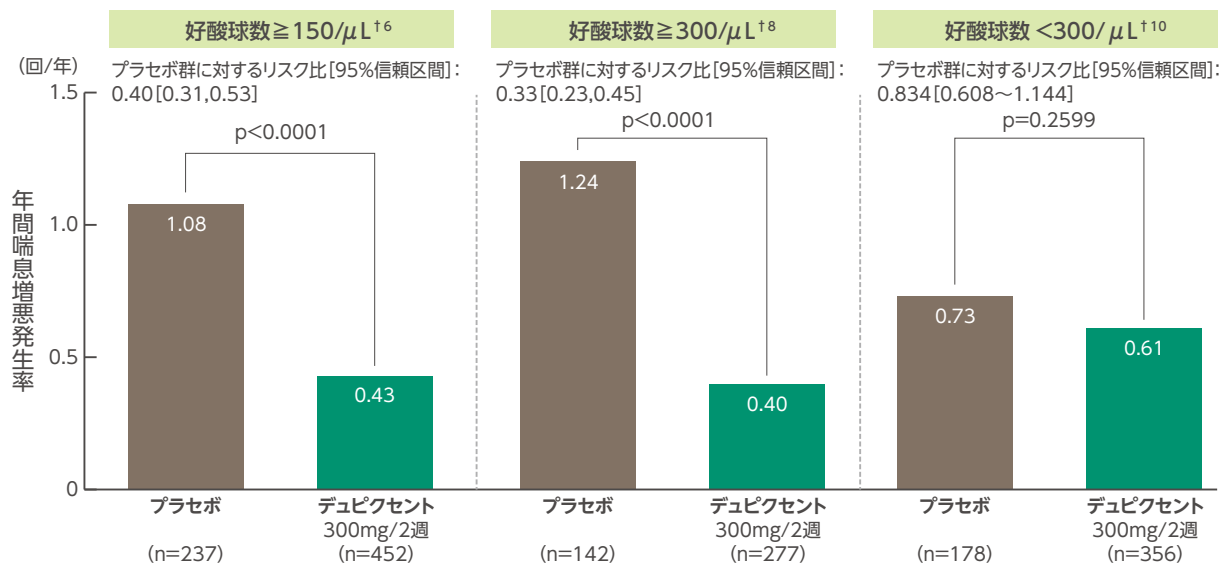
負の二項分布回帰モデル (共変量: 投与群、年齢、地域 [複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、及び治療開始前1年以内の喘息増悪の発生回数)

※ 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

<好酸球数別> [副次評価項目; サブグループ解析 52週間]

デュピクセント群の好酸球数 $300/\mu\text{L}$ 以上の集団での52週間における年間喘息増悪[※]発生率は0.40回/年、プラセボ群で1.24回/年であり、プラセボ群に対するリスク比は0.33と有意差が認められました($p < 0.0001$ 、負の二項分布回帰モデル)。相対リスク減少率は67.4%でした。

なお、階層的検定手順の10番目の評価項目である、好酸球数 $< 300/\mu\text{L}$ の集団の52週時における年間喘息発生率について、デュピクセント 300mg/2週群はプラセボ群と比較して有意差が認められなかったため階層的検定手順を終了しました(階層的検定手順の11番目以降の評価項目の有意差は名目上のp値となります)。



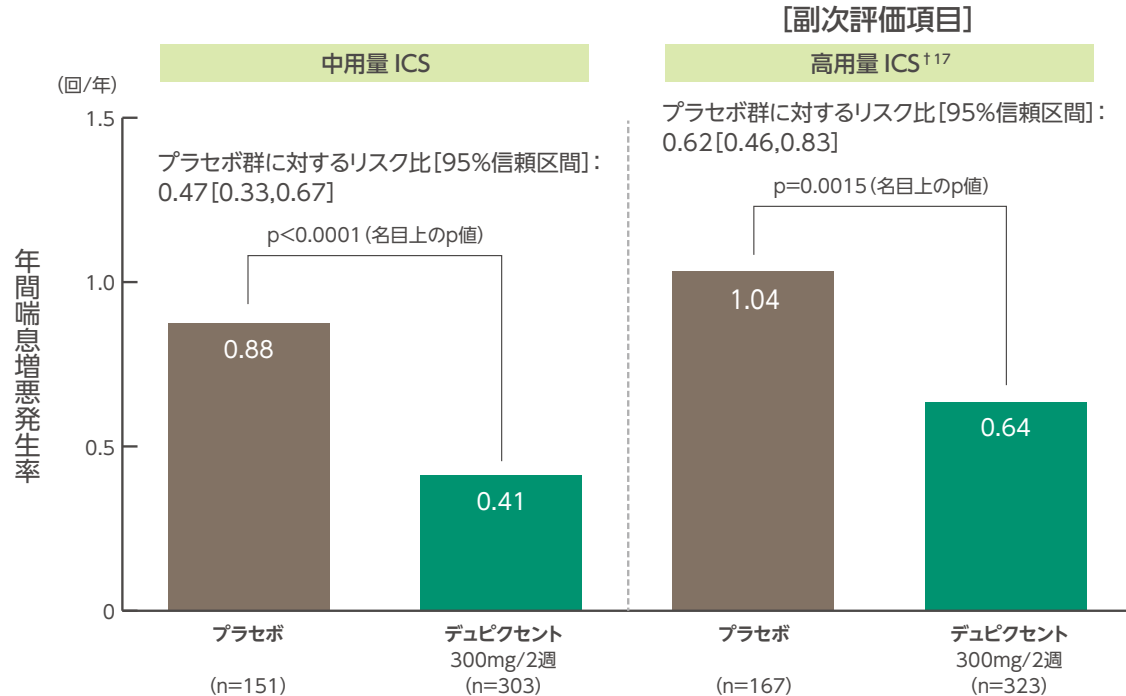
負の二項分布回帰モデル (共変量: 投与群、年齢、地域 [複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、及び治療開始前1年以内の喘息増悪の発生回数)

※ 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

[†] 付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

<ICS用量別>[サブグループ解析 52週時]

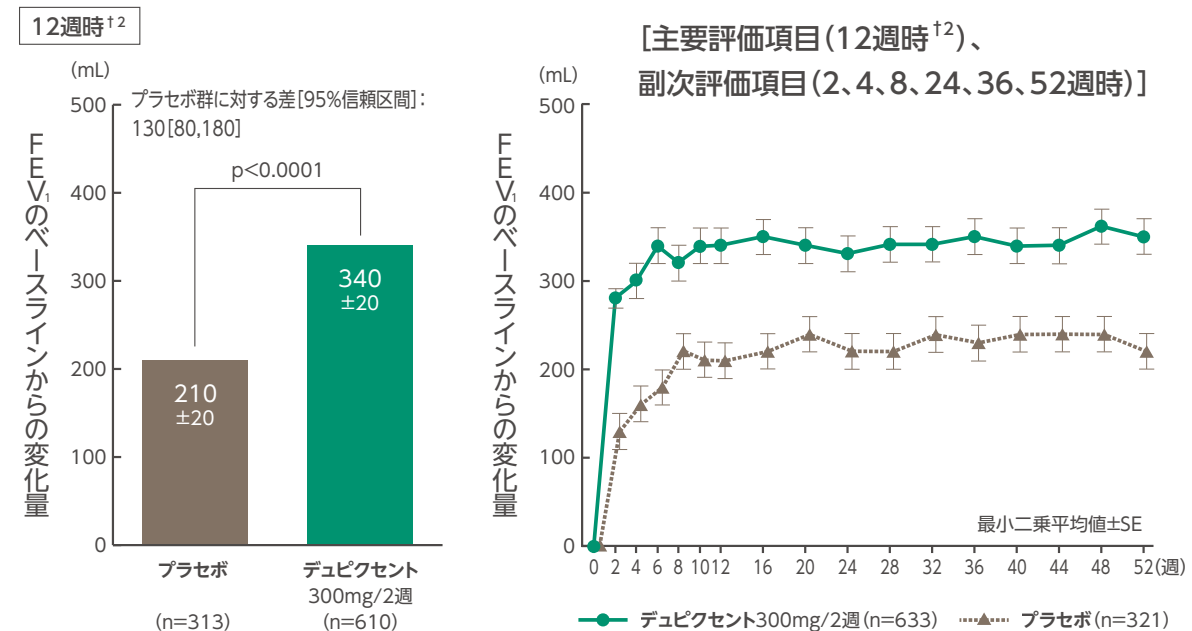
デュピクセント群の中用量ICS又は高用量ICS使用集団での52週間における年間喘息増悪^{*}発生率は、以下の通りでした。



負の二項分布回帰モデル (共変量: 投与群、年齢、地域 [複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、及び治療開始前1年以内の喘息増悪の発生回数)
※ 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

気管支拡張薬投与前のFEV₁の変化量<全体集団>[主要評価項目; 検証的な解析結果 12週時^{†2}]

デュピクセント群の12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は340mLであり、プラセボ群の210mLと比較して有意に改善し、デュピクセント群のプラセボ群に対する優越性が検証されました (p<0.0001、MMRM法)。

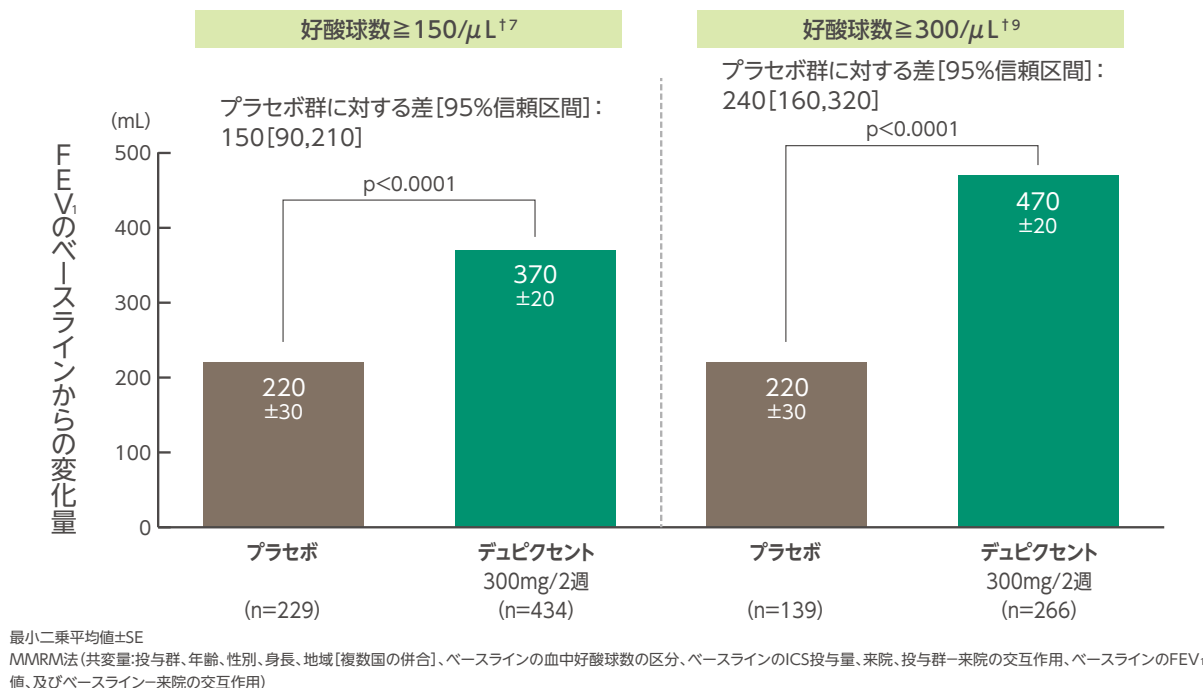


最小二乗平均値±SE
MMRM法 (共変量: 投与群、年齢、性別、身長、地域 [複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインのFEV₁値、及びベースライン-来院の交互作用)

†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

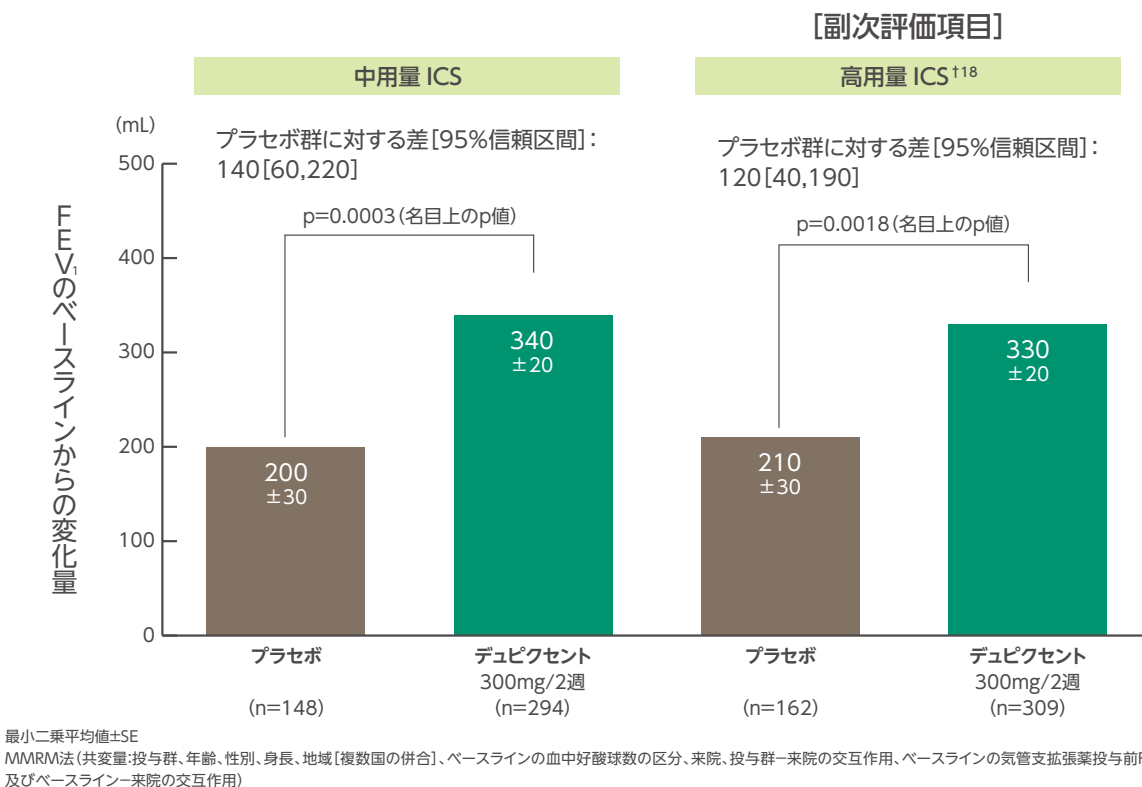
<好酸球数別> [副次評価項目; サブグループ解析 12週時]

デュピクセント群の好酸球数300/ μ L以上の集団での12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、デュピクセント群で470mL、プラセボ群で220mLであり、デュピクセント投与により有意に改善しました($p < 0.0001$ 、MMRM法)。



<ICS用量別> [サブグループ解析 12週時]

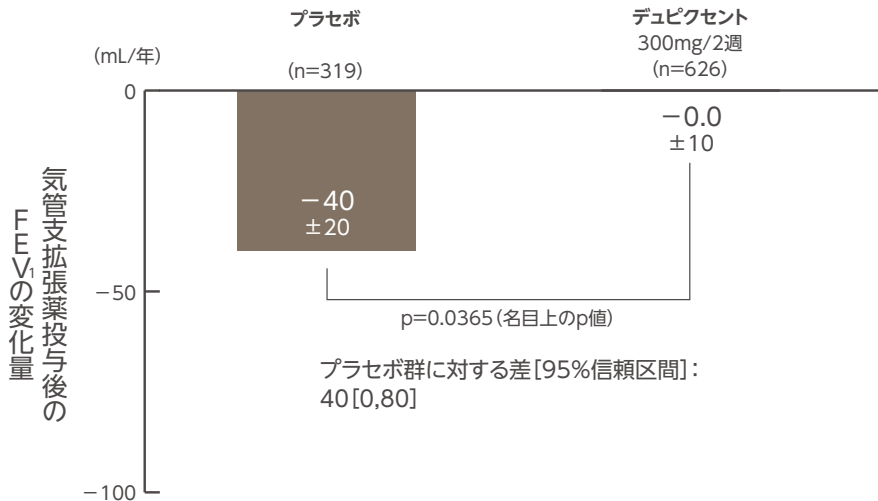
デュピクセント群の中用量ICS又は高用量ICS使用集団での12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、以下の通りでした。



† 付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

気管支拡張薬投与後のFEV₁の変化量[副次評価項目 4週時-52週時]

デュピクセント群の4週時から52週時における気管支拡張薬投与後のFEV₁の変化量は、-0.0mL/年、プラセボ群は-40mL/年^{*}以下の通りでした。



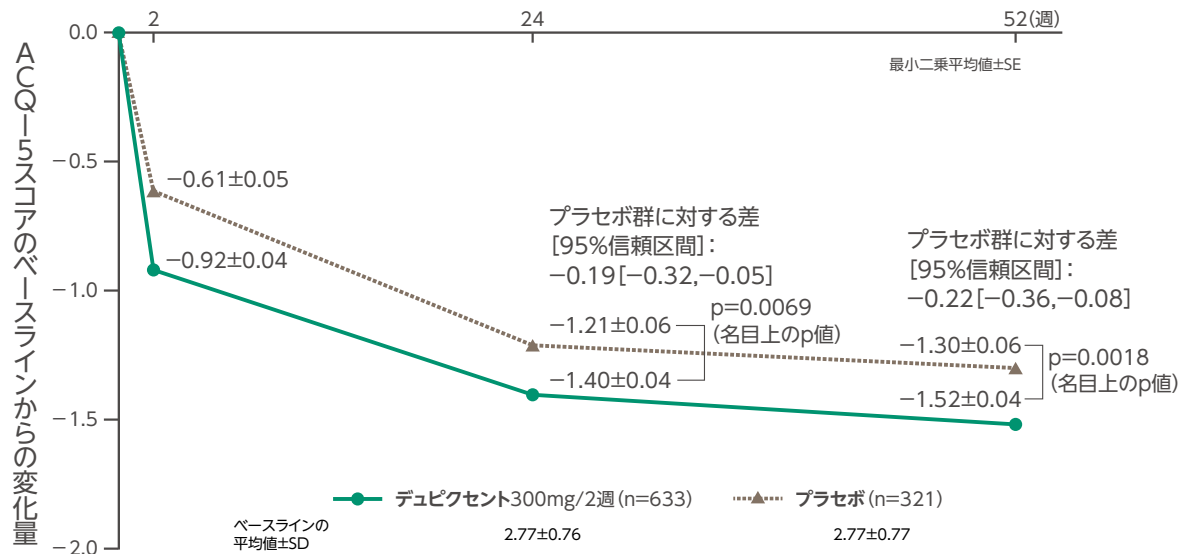
最小二乗平均値±SE

MMRM法 (共変量:投与群、年齢、性別、身長、地域 [複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、無作為化割付けからの期間、投与群-期間の交互作用、及びベースラインの気管支拡張薬投与後FEV₁値)

※ 対象とした中等症から重症の喘息患者で想定される呼吸機能の経年変化に相当する

ACQ-5スコアの変化量[副次評価項目 24[†]21/52週時]

デュピクセント群の24週時におけるACQ-5スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は-1.40、プラセボ群は-1.21、52週時ではそれぞれ-1.52、-1.30でした。

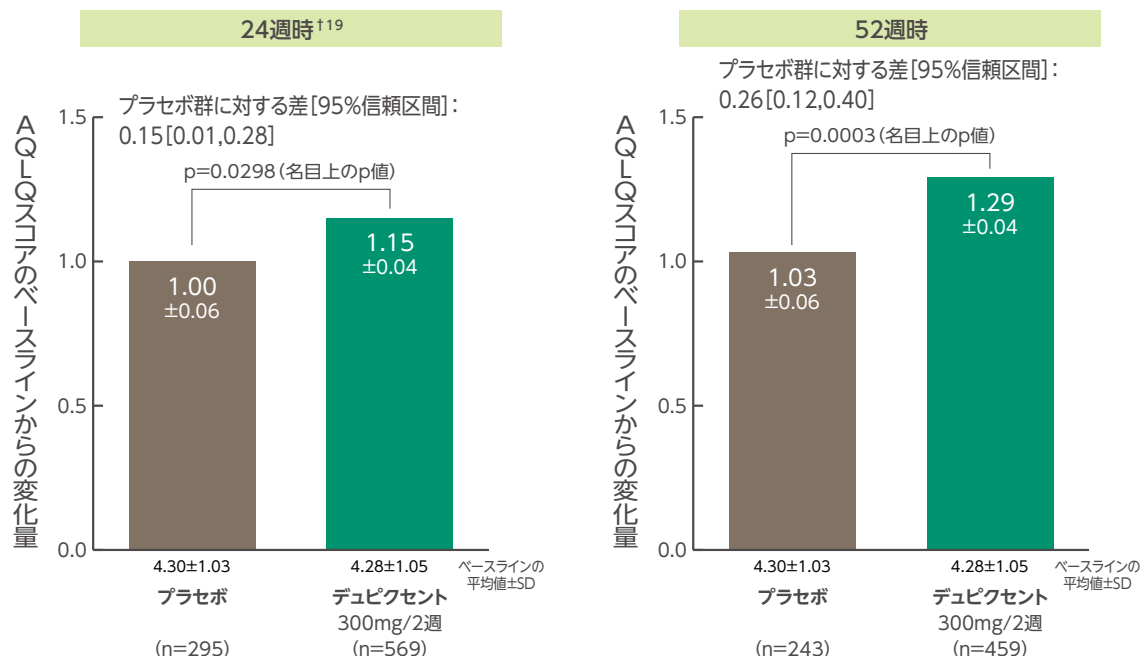


MMRM法 (共変量:投与群、年齢、地域 [複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインのACQ-5スコア、及びベースライン-来院の交互作用)

† 付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

AQLQスコアの変化量[副次評価項目 24^{†19}/52週時]

デュピクセント群の24週時におけるAQLQスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は1.15、プラセボ群は1.00、52週時ではそれぞれ1.29、1.03でした。

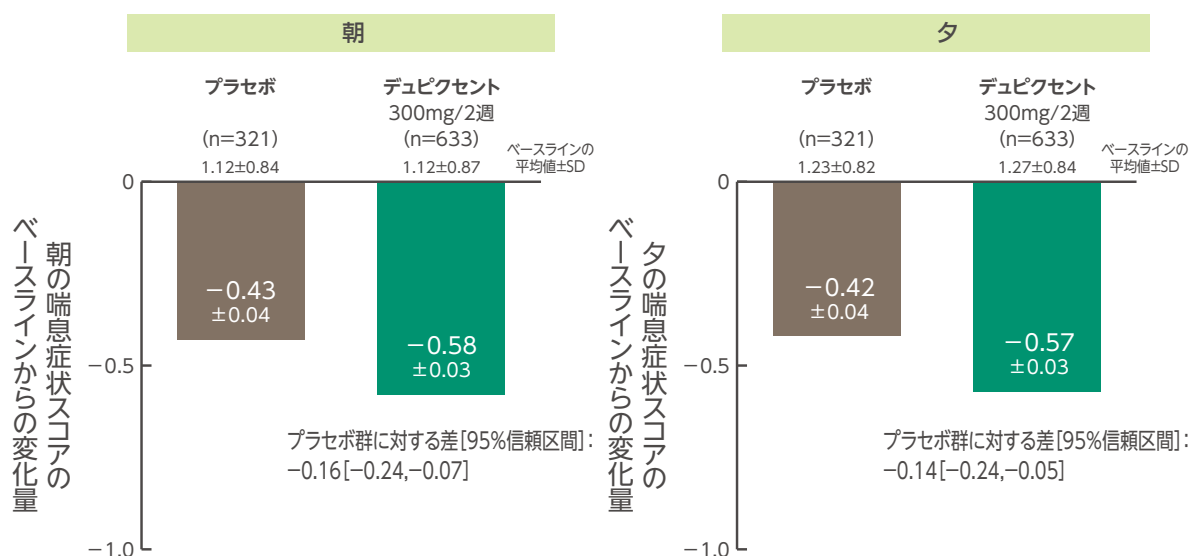


最小二乗平均値±SE

MMRM法(共変量:投与群、年齢、地域[複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインのAQLQスコア、及びベースライン-来院の交互作用)

朝及び夕の喘息症状スコアの変化量[副次評価項目 52週時]

デュピクセント群の52週時における朝及び夕の喘息症状スコア^{*}のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

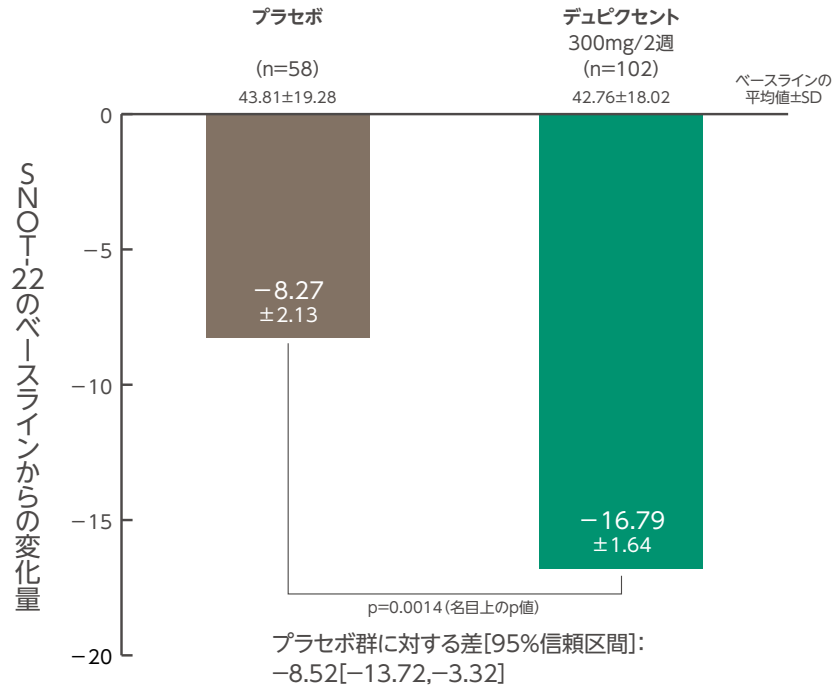
MMRM法(共変量:投与群、年齢、地域[複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインの朝及び夕の喘息症状スコア、及びベースライン-来院の交互作用)

^{*} 朝及び夕の喘息症状スコアの臨床的に重要な最小変化量は0.35である(p.40参照)。

[†] 付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

鼻茸/慢性副鼻腔炎合併患者における自覚症状・QOL(SNOT-22) [副次評価項目 24週時]

デュピクセント群の24週時におけるSNOT-22のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は-16.79、プラセボ群は-8.27でした。

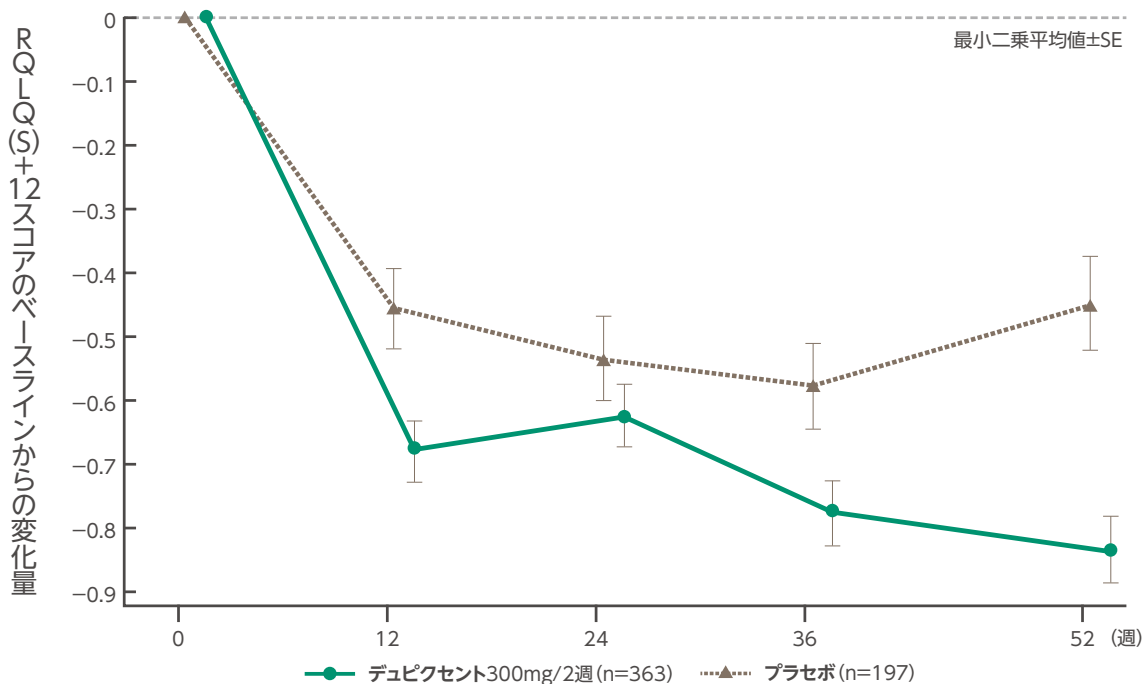


最小二乗平均値 ± SE

MMRM法 (共変量: 投与群、年齢、地域 [複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインのSNOT-22、及びベースライン-来院の交互作用)

(参考情報) 12歳以上のアレルギー性鼻炎患者のQOL(RQLQ[S]+12スコア) [副次評価項目 52週間]

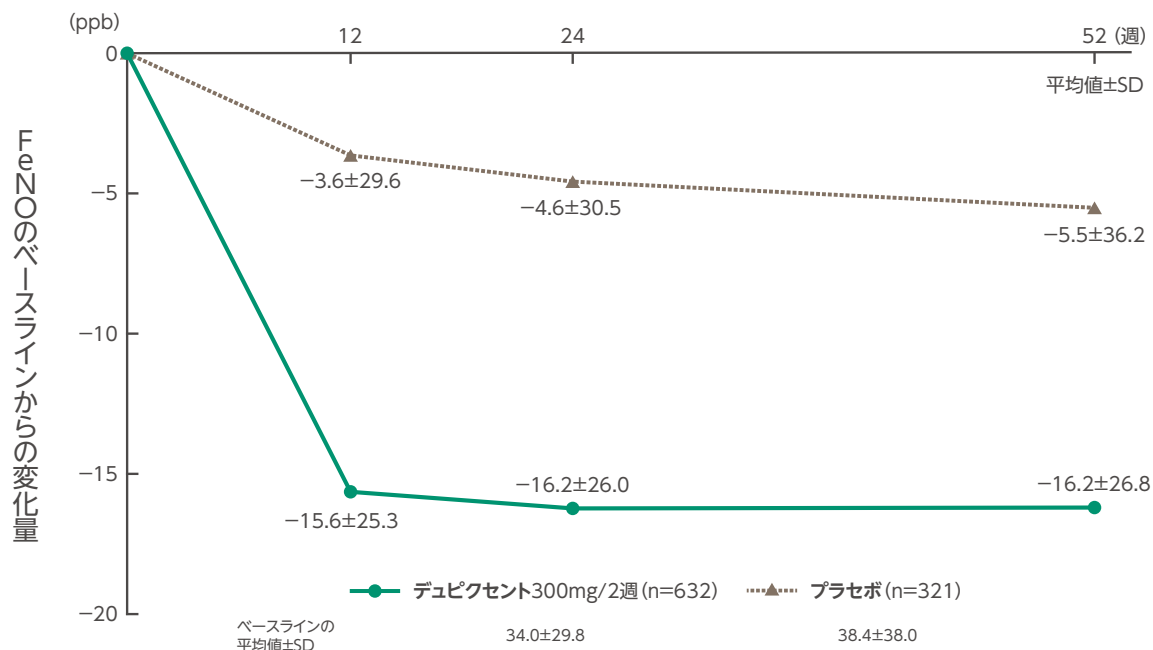
デュピクセント群のアレルギー性鼻炎を有する患者のRQLQ(S)+12スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



対象: QUEST参加者のうちアレルギー性鼻炎を併発している患者1,080例

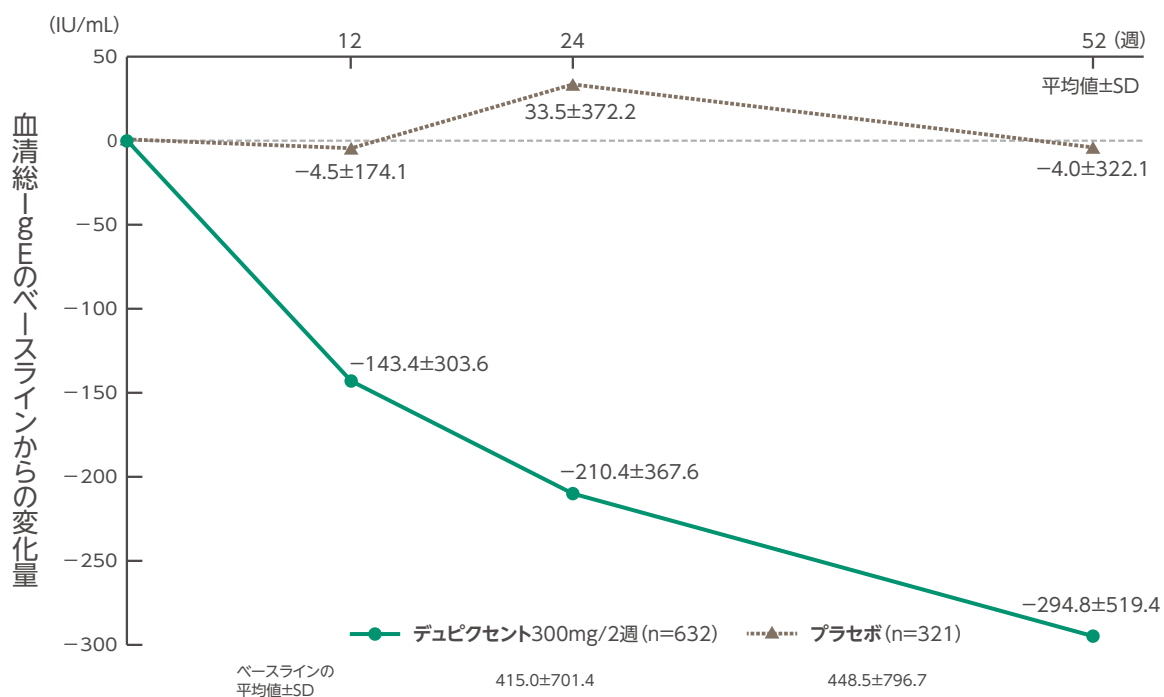
呼気一酸化窒素 (FeNO) 濃度の推移 [薬力学的評価項目]

デュピクセント群のFeNOのベースラインからの変化量(平均値)は、12週時では-15.6ppb、24週時では-16.2ppb、52週時では-16.2ppbでした。



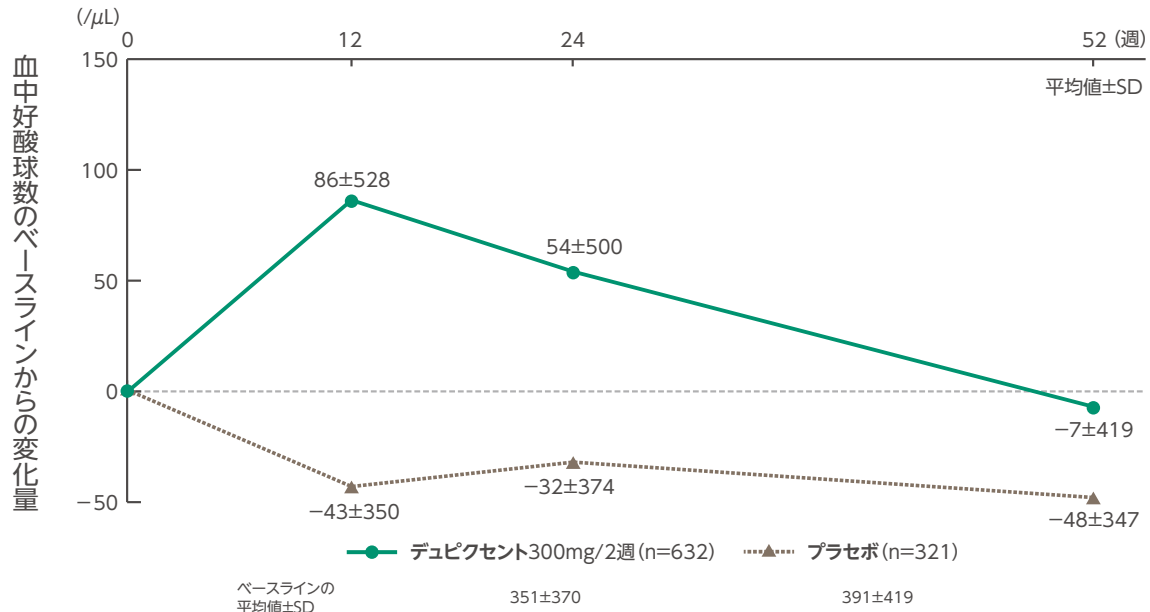
血清総IgEの推移 [薬力学的評価項目]

デュピクセント群の血清総IgEのベースラインからの変化量(平均値)は、12週時では-143.4IU/mL、24週時では-210.4IU/mL、52週時では-294.8IU/mLでした。



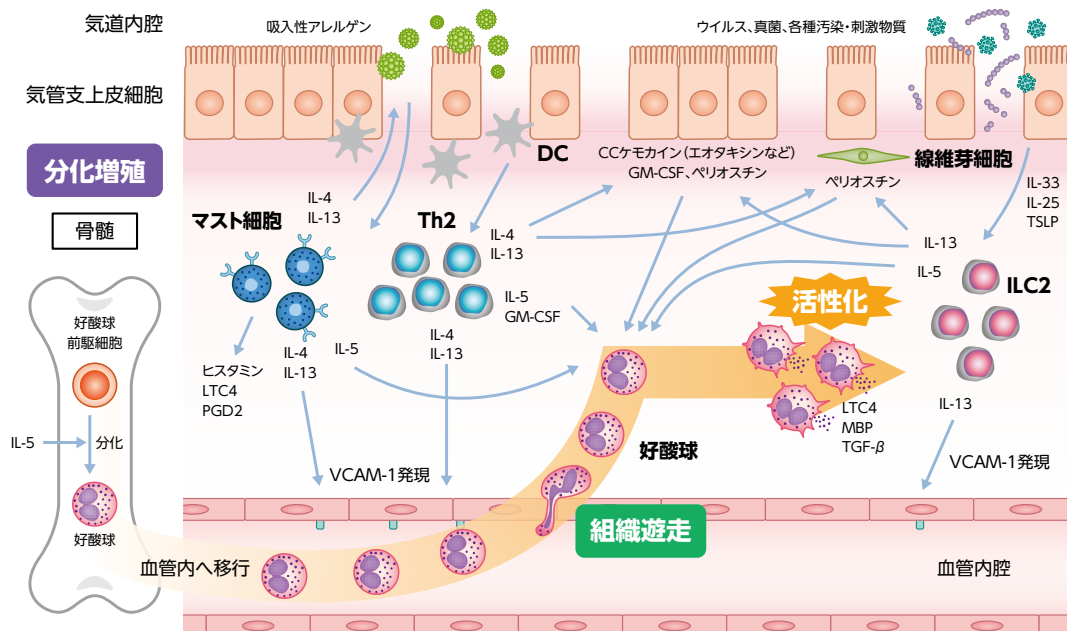
血中好酸球数の推移[薬力学的評価項目]

デュピクセント群の血中好酸球数のベースラインからの変化量(平均値)は、12週時では86/ μ L、24週時では54/ μ L、52週時では-7/ μ Lでした。



〈参考〉好酸球の末梢血から組織への浸潤メカニズム

- ▶ 好酸球は血管内皮細胞に発現する接着分子 (VCAM-1 等) に接着し、それに続いて CC ケモカイン (エオタキシン等) の作用により選択的に血管内皮細胞の間隙を遊走して炎症局所へ集積する。
- ▶ IL-4 や IL-13 は、接着分子 VCAM-1 を発現させ、さらに CC ケモカインの産生を誘導することにより、好酸球の組織への遊走に重要な役割を果たしている。



【監修】埼玉医科大学 呼吸器内科 教授 永田 真 先生

8. 重要な基本的注意(抜粋)〈効能共通〉

8.4 好酸球増加症があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では好酸球性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパシー等に注意すること。[11.1.2 参照]

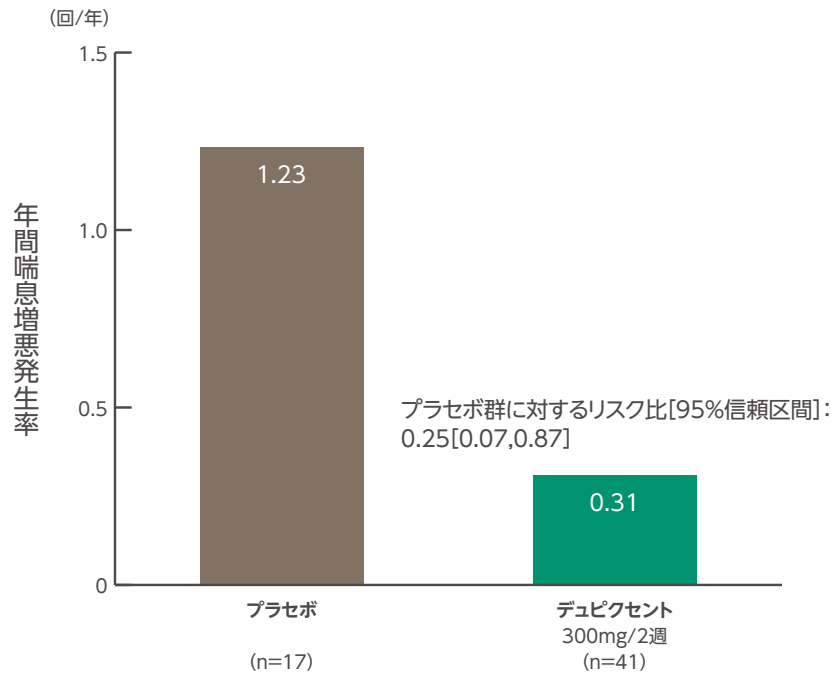
ペリオスチン、エオタキシン-3、TARC、ECPの変化[薬力学的評価項目]

ペリオスチン、エオタキシン-3、TARC、ECPのベースラインからの変化量(平均値)は以下の通りでした。

		ペリオスチン (ng/mL)		エオタキシン-3 (pg/mL)		TARC (pg/mL)		ECP (ng/mL)	
		プラセボ (n=321)	デュピクセント 300mg/2週 (n=632)	プラセボ (n=321)	デュピクセント 300mg/2週 (n=632)	プラセボ (n=321)	デュピクセント 300mg/2週 (n=632)	プラセボ (n=321)	デュピクセント 300mg/2週 (n=632)
ベースラインの 平均値±SD		80.9 ±40.7	78.4 ±37.9	50.9 ±57.9	69.5 ±481.5	398.0 ±344.2	364.7 ±295.4	27.1 ±30.0	24.2 ±27.1
ベースラインからの 平均変化量±SD	12週	-1.3 ±26.7	-15.2 ±30.5	-1.8 ±30.1	-39.1 ±354.4	29.9 ±472.7	-137.1 ±227.0	1.8 ±27.7	7.0 ±34.5
	24週	—	—	-6.4 ±35.5	-43.0 ±443.0	117.0 ±2202.8	-133.7 ±219.7	-1.6 ±26.4	2.2 ±30.1
	52週	-5.1 ±27.9	-18.9 ±30.8	-1.1 ±42.1	-48.8 ±526.9	137.7 ±2156.4	-122.8 ±218.0	-4.5 ±25.6	-3.8 ±26.8

年間喘息増悪発生率:日本人[サブグループ解析 52週間]

日本人集団でのデュピクセント群の年間喘息増悪*発生率は0.31回/年、プラセボ群は1.23回/年でした。

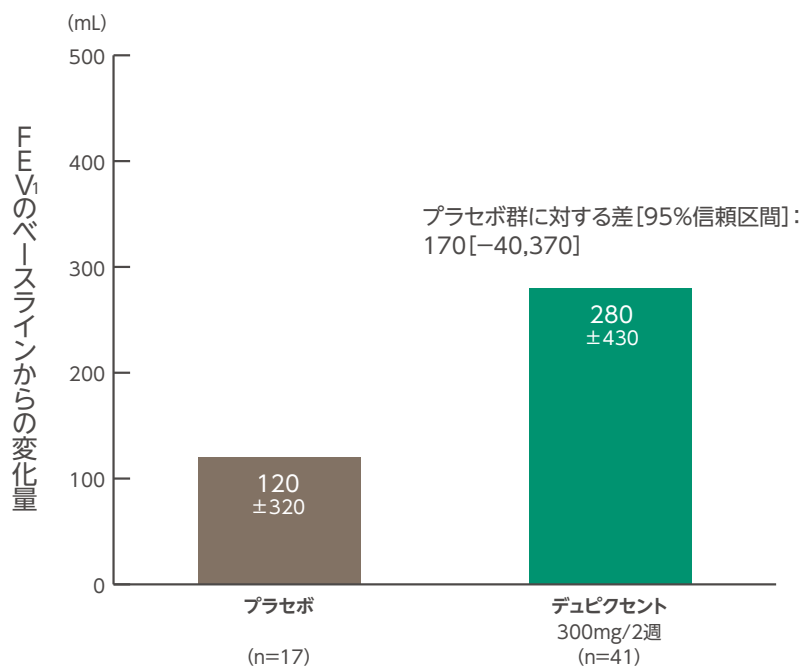


負の二項分布回帰モデル (共変量:投与群、年齢、地域[複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、及び治療開始前1年以内の喘息増悪の発生回数)

※「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

気管支拡張薬投与前のFEV₁の変化量:日本人[サブグループ解析 12週時]

日本人集団でのデュピクセント群の12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量(平均値)は280mL、プラセボ群は120mLでした。



平均値±SD

MMRM法 (共変量:投与群、年齢、性別、身長、地域[複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数の区分、ベースラインのICS投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインのFEV₁値、ベースラインと来院の交互作用)

安全性

有害事象はプラセボ群の83.1%(527/634例)、デュピクセント群の81.0%(1,023/1,263例)に発現しました。主な有害事象はプラセボ群でウイルス性上気道感染(19.6%[124例])、気管支炎(14.0%[89例])等であり、デュピクセント群でウイルス性上気道感染(18.2%[230例])、注射部位反応(16.8%[212例])等でした。

重篤な有害事象^{*}はプラセボ群で7.8%(62/792例)、デュピクセント群で8.1%(127/1,567例)に発現し、最も多く報告された有害事象は両群とも喘息(プラセボ群18例、デュピクセント群23例)でした。投与中止に至った有害事象^{*}はプラセボ群で4.3%(34/792例)、デュピクセント群で4.7%(73/1,567例)に発現しました。このうちプラセボ群で2例以上に発現し、デュピクセント群よりも多く報告された有害事象は帯状疱疹(0.4%[3例])等でした。またデュピクセント群で多く報告された有害事象は注射部位紅斑(200mg/2週群で0.5%[4例]、300mg/2週群で1.5%[12例])でした。本試験において、死亡例はプラセボ群で3例(自殺既遂、甲状腺未分化癌、肺塞栓症が各1例)、デュピクセント200mg/2週群で1例(肺塞栓症)、デュピクセント300mg/2週群で4例(心肺停止、呼吸抑制に伴う心肺停止、急性心筋梗塞、心室性頻脈及び多臓器機能不全症候群を伴ううつ血性心不全)に認められましたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。

※重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象については本試験のみの具体的事象が公開されないため、本試験及び第IIb相試験との併合解析について示す

有害事象の種類(QUEST試験のみの結果)	プラセボ 1.14mL、2mL 併合 (n=634)	デュピクセント 200mg、300mg 併合 ^{※1} (n=1,263)
有害事象発現症例数(発現率)	527(83.1%)	1,023(81.0%)
重篤な有害事象	53(8.4%)	104(8.2%)
投与中止に至った有害事象	29(4.6%)	63(5.0%)
死亡例	3(0.5%)	5(0.4%)
いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象		
ウイルス性上気道感染	124(19.6%)	230(18.2%)
上気道感染	86(13.6%)	146(11.6%)
気管支炎	89(14.0%)	144(11.4%)
インフルエンザ	51(8.0%)	74(5.9%)
副鼻腔炎	56(8.8%)	62(4.9%)
頭痛	51(8.0%)	86(6.8%)
過量投与	32(5.0%)	66(5.2%)
注射部位反応 ^{※2}	50(7.9%)	212(16.8%)

※1:国内未承認の用法・用量を含む

MedDRA Version 20.0

※2:MedDRAにおける高位語(HLT)

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

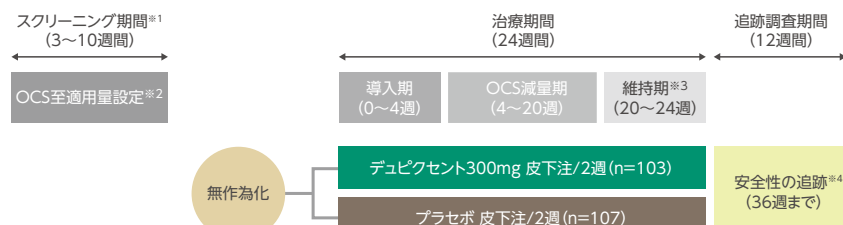
30kg以上:1回200mgを2週間隔

2 国際共同第Ⅲ相検証的試験 (VENTURE) 3、4)

3) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相検証的試験 [EFC13691]

4) Rabe KF et al. N Engl J Med 2018;378:2475-2485

本試験はサノフィ株式会社及び Regeneron Pharmaceuticals の資金提供により実施された。

目的	ステロイド依存性の重症喘息患者(12歳以上)を対象として、維持療法として用いられる経口ステロイド薬(OCS)の減量に対するデュピクセントの効果や安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	高用量のICS及び他の長期管理薬でコントロールできない、ステロイド依存性の重症喘息患者^{※1} 210例 【主な組入れ基準】 ・12歳以上 ・スクリーニング来院時前6ヵ月間に全身性ステロイド薬を定期使用 ・スクリーニング来院時前4週間にOCSを一定用量で使用 ・スクリーニング来院時及び無作為化割付け時にプレドニゾン(国内未承認薬)又はプレドニゾン5～35mg/日(又は等価量)の投与が予定されている ・既存治療として高用量のICS^{※2}及び他の1～2剤の長期管理薬(LABA、LTRA、LAMA、メチルキサンチン類)を3ヵ月以上前から使用、かつ1ヵ月以上前から一定用量で継続 ・スクリーニング来院時の%FEV₁が80%未満(思春期では90%以下) ・無作為化割付け前の測定又はスクリーニング来院時前12ヵ月間の記録で気管支拡張薬投与後のFEV₁が12%以上かつ200mL以上の増加、又はスクリーニング来院時前12ヵ月間の記録で気道過敏性(PC₂₀<8mg/mL)が認められる ※1:GINA2014に基づき、医師による喘息診断を12ヵ月以上前から受けている成人及び思春期の患者 ※2:フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg/日超(又は等価量)
投与方法	OCS至適用量の設定期間でもあるスクリーニング期間を経て、デュピクセントを初回600mg、以降300mgを2週に1回皮下投与する群(デュピクセント群)とプラセボ群に各1:1で無作為化割付けし、24週間治療したのち、安全性の追跡(12週間)を行った。治療期間のうち、4～20週はOCSの減量期として、所定のスケジュールに従って4週毎にOCSの減量を行った。  ※1:スクリーニング時に血中好酸球が1,500/μLを超えるものは除外 ※2:維持療法として一定用量で投与しているOCSを臨床的に同等の用量でプレドニゾン(国内未承認薬)又はプレドニゾンへ切替え、3～10週間でOCSの至適用量を設定した。なお、OCSの至適用量は以下を全て満たす最低のOCS投与量とした。 ・ACQ-5スコアが0.5以上増加していない ・喘息増悪が認められない ・OCSの増量を必要とするような臨床的に意義のある喘息の悪化が認められない ※3:安全性の理由を除きOCS用量の変更は不可とした。 ※4:安全性の追跡は、TRAVERSE(本試験やQUEST等に参加した患者を対象とした国際共同第Ⅲ相非盲検延長試験)に参加しなかった患者を対象とした。
評価項目	【主要評価項目(検証的な解析項目)】 ・喘息のコントロール維持下^{※1}での24週時におけるOCS用量(1日投与量)のベースラインからの減少率 【重要な副次評価項目】 ・喘息のコントロール維持下^{※1}での24週時におけるOCS用量のベースラインからの50%以上減量を達成した患者の割合(検証的な解析項目) ・喘息のコントロール維持下^{※1}での24週時におけるOCS用量の5mg/日未満への減量を達成した患者の割合 【その他の副次評価項目】 ・喘息のコントロール維持下^{※1}での24週時におけるOCSが不要(100%減量)となった患者の割合^{※2} ・喘息のコントロール維持下^{※1}での24週時におけるOCS用量のベースラインからの減少量 など 【その他の有効性評価項目】 ・喘息増悪^{※3}の年換算発生率 ・2、4、8、12、16、20、24週時における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量 など 安全性: ・治療薬投与下に発現した有害事象、バイタルサイン、心電図(ECG)パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査 ※1:20～24週時にOCSの増量が必要となるような臨床的に意義のある喘息の悪化が認められなかった状態(治験担当医師の判断に基づく) ※2:対象となる集団はITT集団のうち、ベースラインにおけるOCSの至適用量が30mg/日以下のサブグループ ※3:入院、救急外来受診、又は3日間以上の全身性ステロイド薬(増悪発現直前の投与量の2倍以上)の投与を要する喘息の悪化

解析計画	・有効性評価項目の主たる解析対象集団は、無作為化割付けされた全ての患者と定義したITT集団（ベースラインの血中好酸球数は問わない）とした。有効性の解析は、患者が無作為化割付けされた投与群に基づいて実施した。 ・主要評価項目は共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。本モデルでは、24週時におけるOCS用量の減少率を応答変数とし、投与群、ベースラインの血中好酸球数（150/μL以上、150/μL未満）、ベースラインのOCSの至適用量、地域（複数国の併合）を共変量として含めた。 ・患者が試験から脱落したことによる欠測データは、多重代入法によるパターン混合モデルを用いて補完した。 ・サブグループ解析は、ベースラインの血中好酸球数（300/μL以上、300/μL未満かつ150/μL以上、150/μL未満）、ベースラインのFeNO（25ppb未満、25ppb以上50ppb未満、50ppb以上）に基づいて実施した。 ・重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、患者がOCS減量基準を達成したか否かの二値を応答変数とし、投与群、ベースラインのOCS至適用量、地域（複数国の併合）、及びベースラインの血中好酸球数（150/μL以上、150/μL未満）を共変量として用いた。 ・その他の有効性評価項目のうち、24週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率は、負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。気管支拡張薬投与前のFEV₁などの他の連続変数のベースラインからの変化量及び変化率はMMRM法で解析した。 ・主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目について第一種の過誤を制御するため、階層的検定手順を用いた。主要評価項目は有意水準5%で両側検定を実施した。主要評価項目が有意であった場合には、以下の副次評価項目について有意水準5%の両側検定を以下の階層的検定手順の順序で行った。 ①喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCS用量のベースラインからの50%以上減量を達成した患者の割合 ②喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCS用量の5mg/日未満への減量を達成した患者の割合 ③喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCS用量の治験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合 ④喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCSが不要となった患者の割合 有効性のその他の評価項目については、検定の多重性の調整は実施しなかった。
------	--

●本試験で既存治療として使用された長期管理薬のなかには、国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認のもの、又は国内未承認の用法・用量を有するものがあり、該当例は以下の通りである（詳細は各製品の電子添文を参照）。

国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認、又は国内未承認の用法・用量を有する長期管理薬

ICS	【気管支喘息への使用が国内未承認】トリアムシロンアセトニド 【国内未承認の用法・用量】フルチゾンプロピオン酸エステル(国内で承認された用法・用量:通常、成人には1回100 μ gを1日2回、1日の最大投与量は800 μ g)など
ICS/LABA	【国内未承認薬】モメタゾンフランカルボン酸エステル/ホルモテロールなど
LABA	【国内未承認薬】バンブテロールなど 【気管支喘息への使用が国内未承認】ホルモテロールなど 【国内未承認の用法・用量】サルメテロール(国内で承認された用法・用量:成人には1回50 μ gを1日2回)
LAMA	【気管支喘息への使用が国内未承認】グリコピロニウムなど
LTRA	【国内未承認薬】ザフィルカストなど
メチルキサンチン類	【国内未承認薬】バミフィリンなど 【国内未承認の用法・用量】テオフィリン(国内で承認された用法・用量:通常、成人には1回200mgを1日2回(錠剤の場合))など

患者背景

対象患者は、組入れ前1年間に平均2回の喘息増悪を経験し、維持療法としてのOCSを約11mg/日投与されていました。

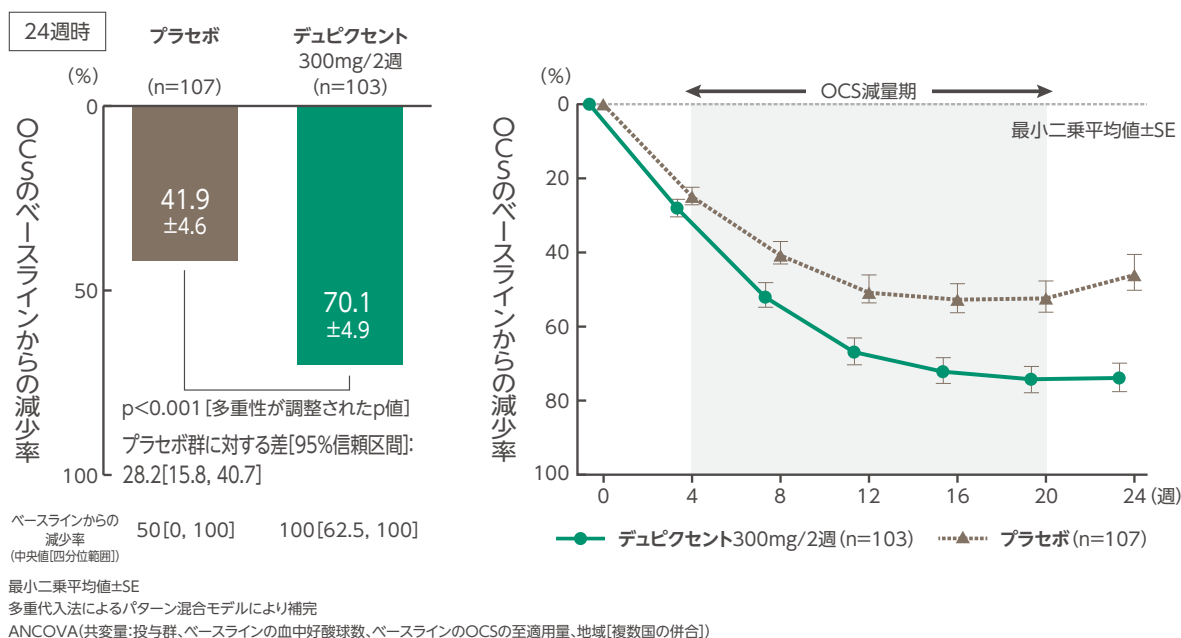
		プラセボ n=107	デュピクセント 300mg/2週 n=103
年齢、平均値±SD、歳		50.7±12.8	51.9±12.5
女性、%		61	60
喘息の罹病期間、平均値±SD、年		19.17±12.97	20.76±14.81
組入れ前1年間の喘息増悪*の発生回数、平均値±SD、回		2.17±2.24	2.01±2.08
経口ステロイド薬(OCS)投与歴、平均値±SD、年		1.64±3.54	1.77±3.52
経口ステロイド薬(OCS)至適1日量、平均値±SD、mg/日		11.75±6.31	10.75±5.90
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ 、平均値±SD、L		1.63±0.61	1.53±0.53
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ 、平均値±SD、%		52.69±15.14	51.64±15.28
FEV ₁ の変動量、平均値±SD、L		0.28±0.32	0.29±0.31
アトピー性皮膚炎の合併、%		9	11
アレルギー性鼻炎の合併、%		57	56
食物アレルギーの既往、%		9	10
鼻茸の合併、%		36	32
過去喫煙、%		16	23
ACQ-5スコア、平均値±SD		2.58±1.09	2.42±1.24
バイオマーカーレベル			
血中好酸球数	平均値±SD、/μL	325±298	370±316
	中央値[四分位範囲]、/μL	240[120-450]	280[160-520]
FeNO	平均値±SD、ppb	39.62±34.12	35.55±28.34
	中央値[四分位範囲]、ppb	29.0[17.0-56.0]	28.0[14.0-48.0]

※入院、救急外来受診、又は3日間以上の全身性ステロイド薬(増悪発現直前の投与量の2倍以上)の投与を要する喘息の悪化

OCS投与量に対する影響

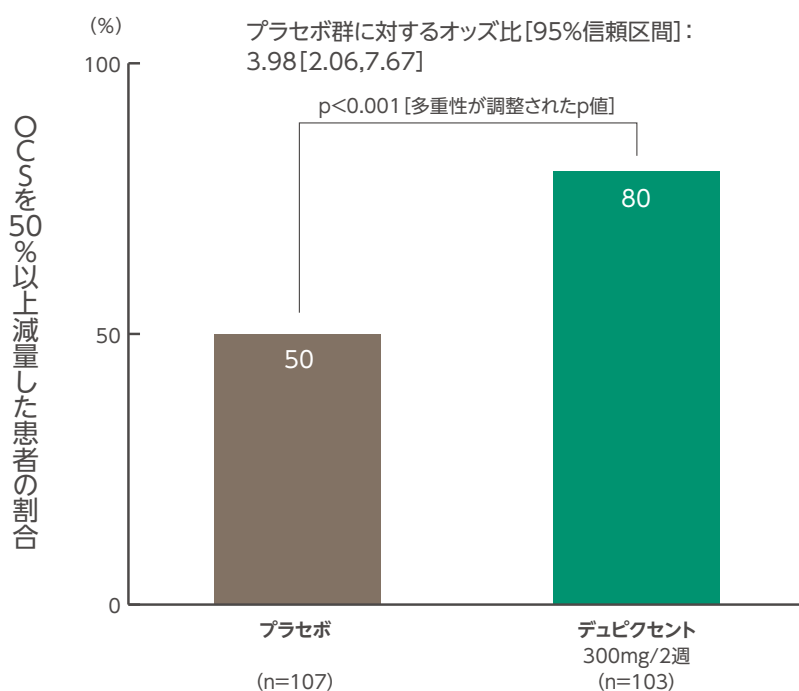
OCS減少率[主要評価項目(検証的な解析結果) 24週時]

デュピクセント群の喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCS用量のベースラインからの減少率(最小二乗平均値)は70.1%、プラセボ群は41.9%であり、有意差が認められました($p<0.001$ [検証的な解析結果]、ANCOVA)。



OCSを50%以上減量した患者の割合[重要な副次評価項目(検証的な解析結果) 24週時^{†1}]

デュピクセント群の喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCS用量をベースラインから50%以上減量した患者の割合は80%、プラセボ群は50%であり、有意差が認められました($p<0.001$ [検証的な解析結果]、ロジスティック回帰モデル)。

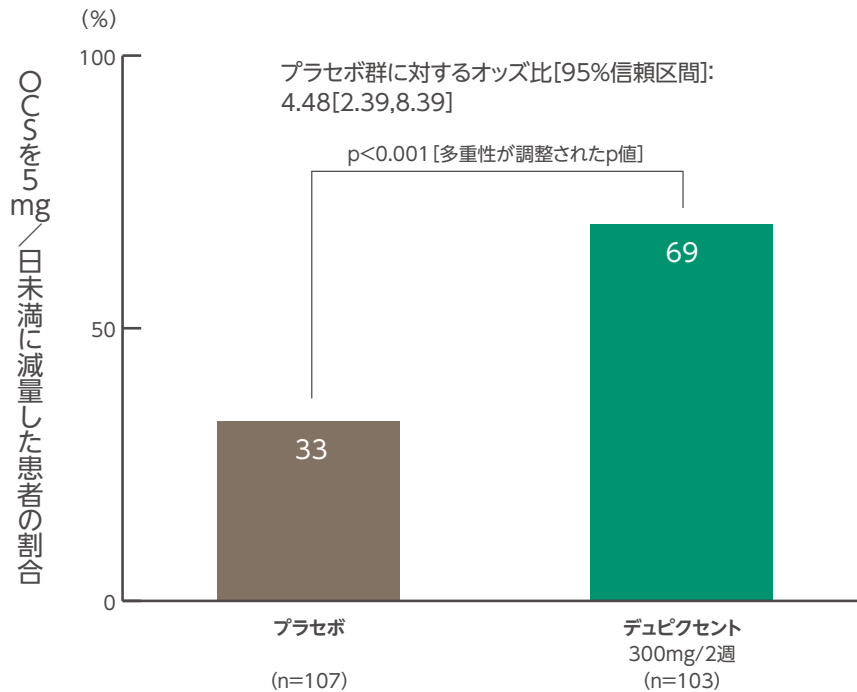


多重代入法によるパターン混合モデルにより補完
ロジスティック回帰モデル(共変量: 投与群、ベースラインのOCS至適用量、地域[複数国の併合]、及びベースラインの血中好酸球数)

[†] 付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

OCSを5mg/日未満に減量した患者の割合[重要な副次評価項目 24週時^{†2}]

デュピクセント群の喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCS用量を5mg/日未満に減量した患者の割合は69%、プラセボ群は33%であり、有意差が認められました($p < 0.001$ [検証的な解析結果]、ロジスティック回帰モデル)。

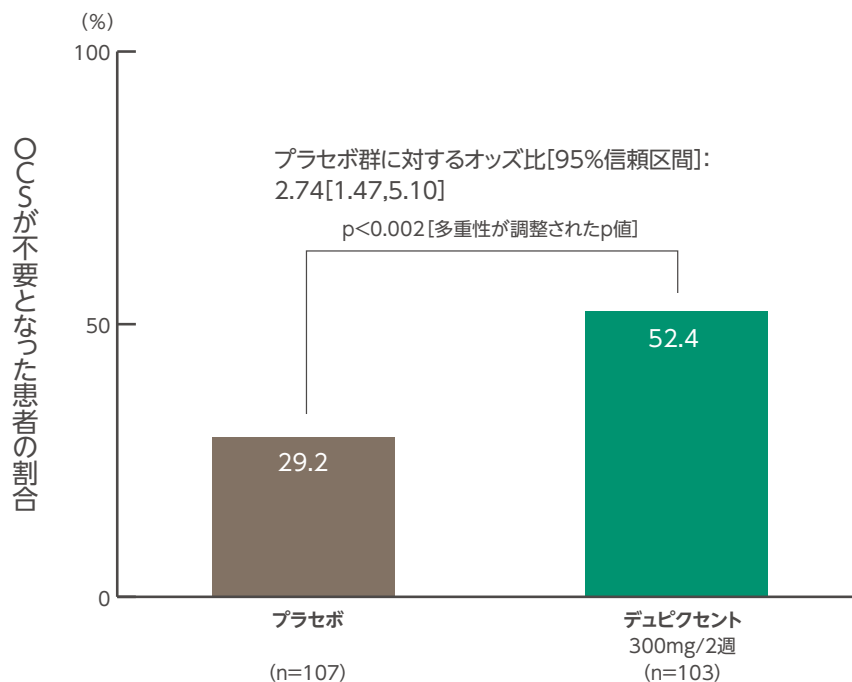


多重代入法によるパターン混合モデルにより補完

ロジスティック回帰モデル(共変量:投与群、ベースラインのOCS至適用量、地域[複数国の併合]、及びベースラインの血中好酸球数)

OCSが不要となった患者の割合[副次評価項目 24週時^{†4}]

デュピクセント群の喘息のコントロール維持下での24週時におけるOCSが不要となった患者[※]の割合は52.4%、プラセボ群は29.2%であり、有意差が認められました($p < 0.002$ [検証的な解析結果]、ロジスティック回帰モデル)。



多重代入法によるパターン混合モデルにより補完

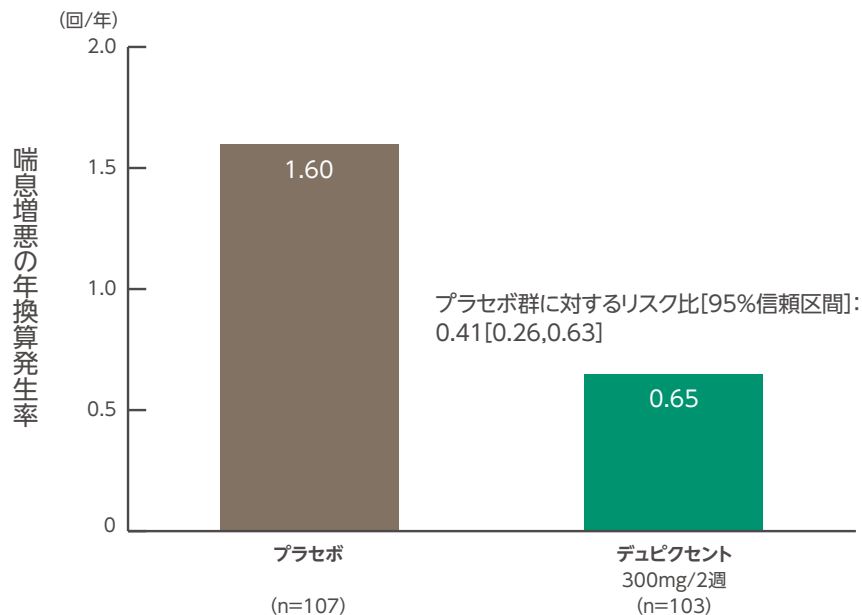
ロジスティック回帰モデル(共変量:投与群、ベースラインのOCS至適用量、地域[複数国の併合]、及びベースラインの血中好酸球数)

※ 対象となる集団はITT集団のうち、ベースラインにおけるOCSの至適用量が30mg/日以下のサブグループ

† 付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

OCS減量下の喘息増悪の年換算発生率[その他の有効性評価項目 24週間]

デュピクセント群のOCS減量下での24週間における喘息増悪^{*}の年換算発生率は0.65回/年でした。



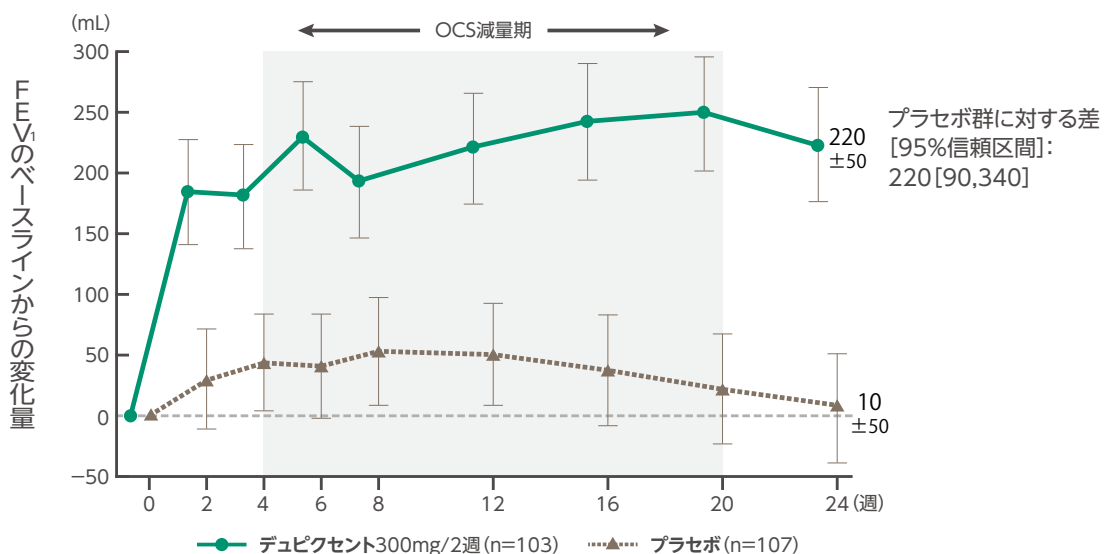
欠測値に対する対応について: 治療を中止した患者については、24週までに発生したイベントを解析に含め、最終来院日を用いてオフセット変数を算出した。24週前に追跡不能となった患者は、最終来院日までに発生したイベントを解析に含め、最終来院日を用いてオフセット変数を算出した。

負の二項分布帰帰モデル (共変量: 投与群、ベースラインのOCS至適用量、地域[複数国の併合]、治療開始前1年以内の喘息増悪の発生回数、及びベースラインの血中好酸球数)

^{*} 入院、救急外来受診、又は3日間以上の全身性ステロイド薬 (増悪発現直前の投与量の2倍以上) の投与を要する喘息の悪化

OCS減量下の気管支拡張薬投与前のFEV₁の変化量[その他の有効性評価項目 24週時]

デュピクセント群のOCS減量下での24週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は220mLでした。



最小二乗平均値±SE

MMRM法 (固定効果: 投与群、ベースラインのOCS至適用量、地域[複数国の併合]、ベースラインの血中好酸球数、来院、投与群-来院の交互作用、ベースラインのFEV₁、ベースライン-来院の交互作用; 共変量: 年齢、性別及び身長)

安全性

有害事象はプラセボ群の64.5% (69/107例)、デュピクセント群の62.1% (64/103例)に発現し、主な有害事象はプラセボ群、デュピクセント群ともにウイルス性上気道感染(プラセボ群:17.8%[19例]、デュピクセント群:8.7%[9例])等でした。

重篤な有害事象はプラセボ群で6例(喘息3例等)、デュピクセント群で9例(喘息3例、好酸球増加症2例等)に発現しました。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で4例(消化管間質性腫瘍、好酸球増加症、副腎機能不全及び喘息フリーゼが各1例)、デュピクセント群で1例(関節痛)でした。本試験において、死亡例は認められませんでした。

有害事象の種類	プラセボ (n=107)	デュピクセント 300mg/2週 (n=103)
有害事象発現症例数(発現率)	69(64.5%)	64(62.1%)
重篤な有害事象	6(5.6%)	9(8.7%)
投与中止に至った有害事象	4(3.7%)	1(1.0%)
死亡例	0	0
いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象		
ウイルス性上気道感染	19(17.8%)	9(8.7%)
気管支炎	6(5.6%)	7(6.8%)
副鼻腔炎	4(3.7%)	7(6.8%)
好酸球増加症 [※]	1(0.9%)	7(6.8%)
好酸球数増加 [※]	0	7(6.8%)
インフルエンザ [※]	6(5.6%)	3(2.9%)

MedDRA Version 20.0

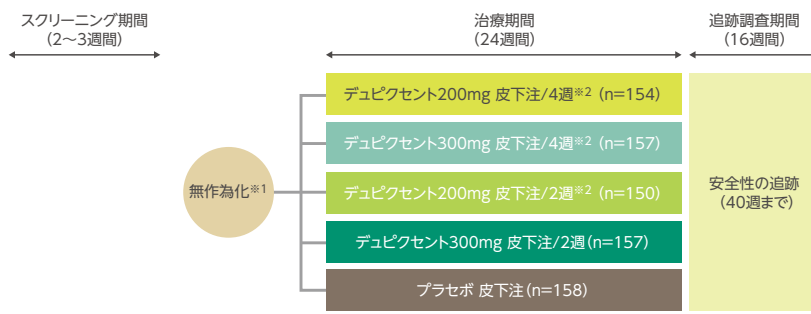
※好酸球増加症関連の有害事象はプラセボ群1例(0.9%)、デュピクセント群14例(13.6%)でした。これらの事象は臨床検査所見で報告されました。なお、治験実施計画書では血中好酸球数が3,000/μLを超えた患者を全て好酸球増加症関連の有害事象として報告することとしており、該当症例は、プラセボ群1例(0.9%)、デュピクセント群13例(12.6%)でした。

3 国際共同第II b 相用量検討試験^{5, 6)}

5) 社内資料:国際共同第II b 相用量検討試験 [DRI12544] (承認時評価資料)

6) Wenzel S et al. Lancet 2016;388:31-44

本試験はサノフィ株式会社及び Regeneron Pharmaceuticals の資金提供により実施された。

目的	中用量又は高用量の吸入ステロイド薬 (ICS) 及び LABA でコントロールできない中等症から重症の気管支喘息患者 (18 歳以上) を対象に、既存治療の併用下でデュピクセントを異なる用法・用量で投与した場合の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討、並行群間比較試験
対象	中用量又は高用量の ICS 及び LABA でコントロールできない中等症から重症の気管支喘息患者^{※1} 776 例 (日本人患者 80 例を含む) 【主な組入れ基準】 ・18 歳以上 ・既存治療として、中用量又は高用量の ICS^{※2} 及び LABA の合剤^{※3} を、スクリーニング来院時の 1 ヶ月以上前から投与されている ・スクリーニング来院時及び無作為化割付け来院時に %FEV₁ が 40～80%、ACQ-5 スコアが 1.5 以上 ・スクリーニング来院時にサルブタモール投与後の FEV₁ の改善率が 12% 以上かつ改善量が 200mL 以上の可逆性 ・スクリーニング来院時の前 1 年以内に喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある、又は喘息悪化に対してステロイド薬 (経口又は非経口) の全身投与を 1 回以上受けたことがある。 ※1:GINA2009に基づき、医師による喘息診断を 12 ヶ月以上前から受けている成人の患者 ※2:フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 以上 1 日 2 回又は 1 日量が ICS 等価量 ※3:海外で汎用される ICS/LABA のなかには、モメタゾンフランカルボン酸エステル/ホルモテロールなどの国内未承認薬がある。
投与方法	デュピクセントを初回 400mg、以降 200mg を 2 週又は 4 週に 1 回皮下投与する群 (200mg/2 週群、200mg/4 週群)、デュピクセントを初回 600mg、以降 300mg を 2 週又は 4 週に 1 回皮下投与する群 (300mg/2 週群、300mg/4 週群)、プラセボ群に 1:1:1:1:1 で無作為化割付けし、24 週間治療したのち、安全性の追跡 (16 週間) を行った。  ※1:各デュピクセント群とプラセボ群を 1:1:1:1:1 で無作為化割付け。スクリーニング来院時における血中好酸球数の区分 (好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$、$200 \sim 299/\mu\text{L}$、$< 200/\mu\text{L}$) 及び国で層別化 ※2:国内未承認の用法・用量
評価項目	【主要評価項目】 ・12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量 【副次評価項目】 ・治療薬投与期間中の喘息増悪[※]の年換算発生率 ・12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化率 ・12、24 週時における ACQ-5 スコア、AQLQ スコアのベースラインからの変化量 など 安全性: 有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査 (血液学、生化学)、抗デュピルマブ抗体 (ADA) など ※「全身性ステロイド薬の 3 日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

6. 用法及び用量 (抜粋) 〈気管支喘息〉

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg 以上 30kg 未満: 1 回 300mg を 4 週間隔

30kg 以上: 1 回 200mg を 2 週間隔

解析計画	・主要有効性評価項目に関する解析は、血中好酸球数 300/μL 以上の集団を対象とした。また、有効性評価項目に関する解析はITT 集団についても実施し、いくつかの項目 (FEV₁ の変化量、年間喘息増悪発生率、ACQ-5 スコア、AQLQ スコア) については血中好酸球数 300/μL 未満の集団についても実施した。 ・安全性解析は、安全性解析対象集団 (無作為化割付けされ、治験薬を投与された全ての患者と定義される) 及び血中好酸球数 300/μL 以上の集団を対象とした。 ・12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量を MMRM 法を用いて解析した。12 週時における FEV₁ のベースラインからの変化量を応答変数として、投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインの FEV₁ 値、来院とベースラインの交互作用を要因 (固定効果) とした。個々の増悪エピソードに対して、使用された全身性ステロイド薬の投与開始日から投与終了日+30 日までの期間に収集された FEV₁ の値については、全身性ステロイド薬による交絡の影響を減らすため主要な解析から除外した。主要評価項目を投与群間で比較するため、MMRM 法を用いて統計的推定を行った。年間喘息増悪発生率及び LOAC は、負の二項分布帰帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、観察期間中に発生した喘息増悪のイベント総数を応答変数とし、投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び試験開始前の喘息増悪発生回数 (スクリーニング来院時前 1 年以内) を共変量とした。喘息増悪の初回発生までの期間に関する変数は、Cox 帰帰モデルを用いて解析し、初回発生までの期間を応答変数、投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び試験開始前の喘息増悪イベントの発生回数を共変量とした。Kaplan-Meier 法を用いて、投与群ごとに 12 週時及び 24 週時における喘息増悪のあった患者の割合を算出した。連続変数に関する評価項目のベースラインからの変化量については、MMRM 法並びに主要評価項目の主解析モデルで記載されたものと同じ解析方法を用いて解析した。 ・本試験においては、事前規定された厳密な階層的検定手順は実施されなかった。
------	---

患者背景

対象患者の約半数が高用量 ICS+LABA 使用患者で、組入れ前 1 年間に平均 2 回の喘息増悪^{※1}を経験していました。

	プラセボ n=158	デュピクセント 200mg/4 週 ^{※2} n=154	デュピクセント 300mg/4 週 ^{※2} n=157	デュピクセント 200mg/2 週 ^{※2} n=150	デュピクセント 300mg/2 週 n=157
年齢、平均値±SD、歳	49.0±12.7	47.9±13.1	47.9±13.1	51.0±13.4	47.5±12.4
女性、%	65.8	56.5	63.7	64.0	65.6
喘息の罹病期間、平均値±SD、年	21.96±16.46	23.77±16.81	20.39±14.24	23.95±15.73	20.21±13.43
気管支拡張薬投与前の FEV ₁ 、 平均値±SD、L	1.82±0.55	1.88±0.54	1.86±0.57	1.79±0.52	1.85±0.53
気管支拡張薬投与前の %FEV ₁ 、 平均値±SD、%	60.96±10.72	60.29±11.18	60.65±10.43	61.23±11.00	60.76±10.39
組入れ前 1 年間の喘息増悪 ^{※1} の 発生回数、平均値±SD、回	2.27±2.25	2.26±2.82	2.08±1.61	1.85±1.43	2.37±2.29
高用量 ICS+LABA 投与患者、%	49.7	46.7	54.2	52.1	51.6
ACQ-5 スコア、平均値±SD	2.69±0.80	2.78±0.84	2.70±0.79	2.73±0.82	2.80±0.83
AQLQ スコア、平均値±SD	4.12±1.10	4.00±1.09	4.02±1.01	4.03±1.15	3.91±1.13
朝の喘息症状スコア、平均値±SD	1.17±0.79	1.29±0.82	1.33±0.78	1.24±0.81	1.25±0.78
夕の喘息症状スコア、平均値±SD	1.32±0.81	1.47±0.84	1.50±0.74	1.42±0.79	1.47±0.85
アトピー性皮膚炎の合併、%	10.4	11.3	12.9	6.7	10.4
アレルギー性鼻炎の合併、%	66.2	66.2	63.9	66.4	61.0
鼻茸の合併、%	11.7	13.9	20.0	16.8	19.5
過去喫煙、%	21.5	22.2	24.2	21.3	22.9
バイオマーカーレベル					
好酸球数、平均値±SD、/ μ L	342.3±300.0	382.0±757.8	330.3±270.8	361.1±352.7	322.9±245.1
FeNO、平均値±SD、ppb	38.95±34.79	42.03±38.85	38.13±35.11	39.25±36.67	37.16±29.86
血清総 IgE、平均値±SD、IU/mL	419.31±736.31	454.36±817.46	517.07±974.39	416.21±607.07	367.83±555.50

※1: 喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある、又は喘息悪化に対してステロイド薬 (経口又は非経口) の全身投与を 1 回以上受けたことがある。

※2: 国内未承認の用法・用量

6. 用法及び用量 (抜粋) (気管支喘息)

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として体重に応じて以下を皮下投与する。

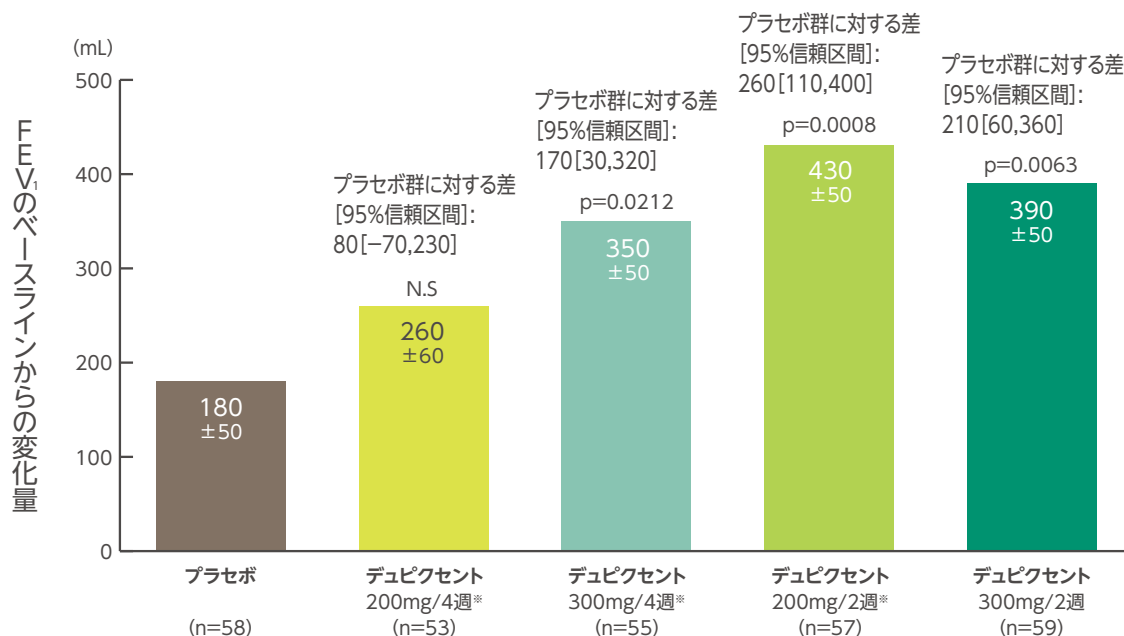
15kg 以上 30kg 未満: 1 回 300mg を 4 週間隔

30kg 以上: 1 回 200mg を 2 週間隔

気管支拡張薬投与前のFEV₁の変化量

<好酸球数 300/ μ L以上の集団> [主要評価項目 12週時]

好酸球数 300/ μ L以上の集団での12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

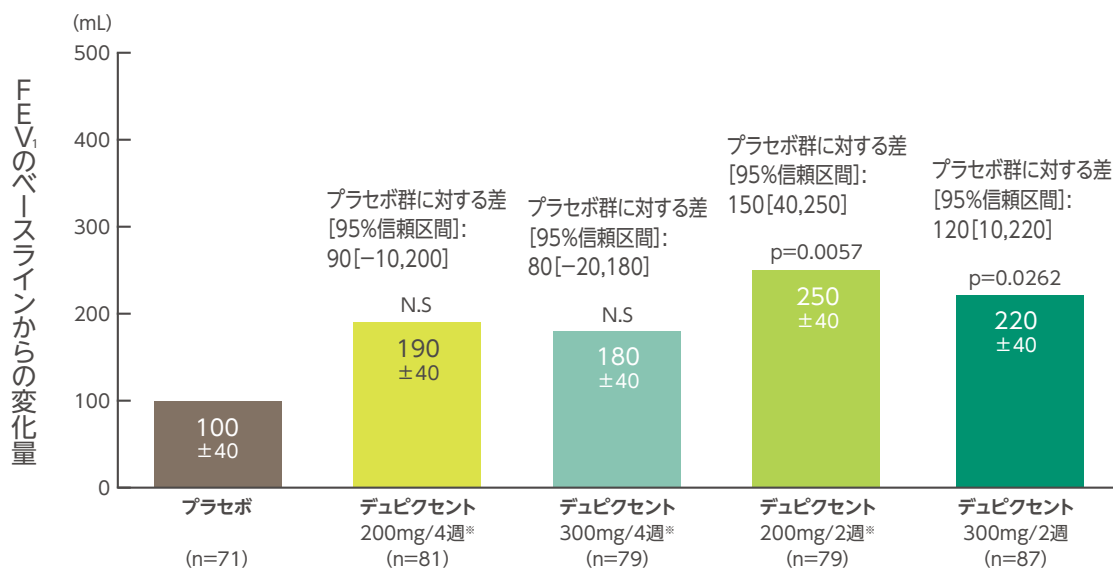
p値: vs. プラセボ (p値はすべて名目上のp値)

MMRM法 (固定効果: 投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインのFEV₁値、来院とベースラインの交互作用)

※ 国内未承認の用法・用量

<好酸球数 300/ μ L未満の集団> [サブグループ解析 12週時]

好酸球数 300/ μ L未満の集団での12週時におけるFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

p値: vs. プラセボ (p値はすべて名目上のp値)

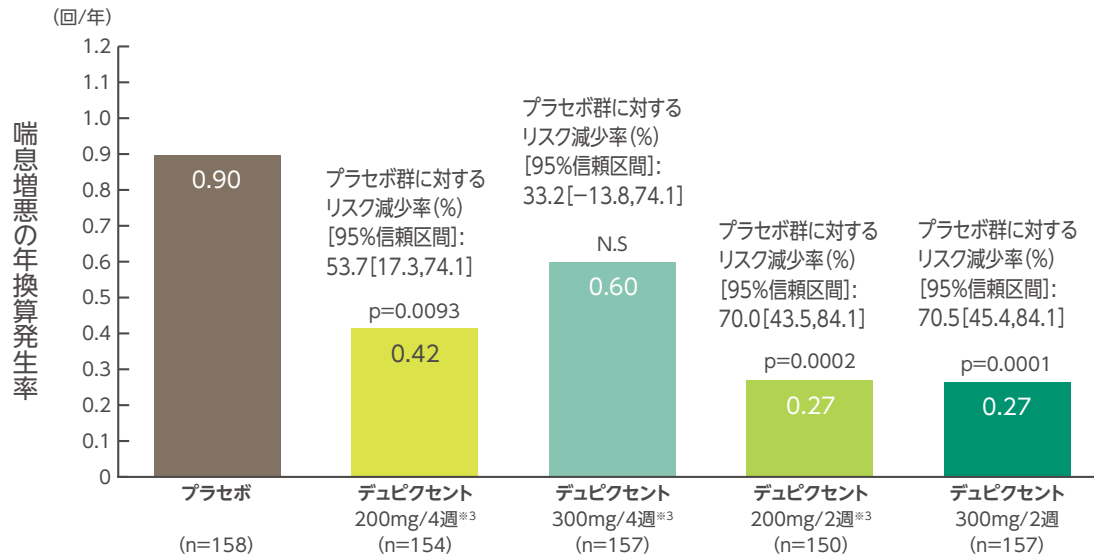
MMRM法 (固定効果: 投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインのFEV₁値、来院とベースラインの交互作用)

※ 国内未承認の用法・用量

喘息増悪の年換算発生率

<全体集団> [副次評価項目 24週間]

全体集団^{※1}での24週間における喘息増悪^{※2}の年換算発生率は、以下の通りでした。



p値: vs. プラセボ (p値はすべて名目上のp値)

負の二項分布帰帰モデル(共変量: 投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び試験開始前の喘息増悪発生回数[スクリーニング来院時前1年以内])

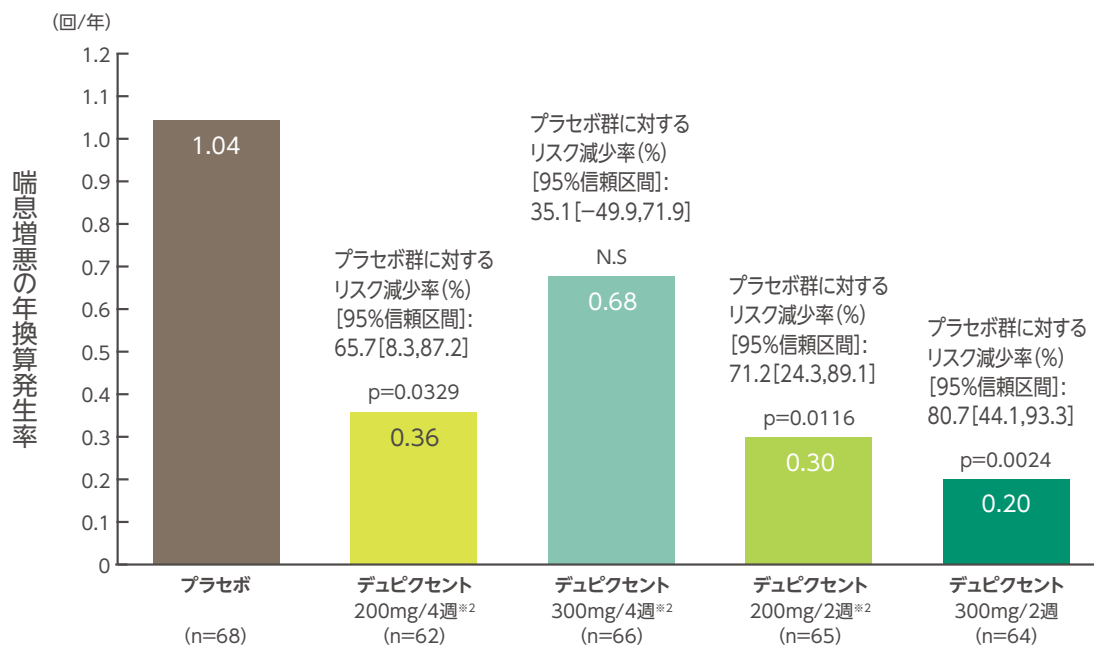
※1: 無作為化割付けされた全ての患者 (ITT集団)

※2: 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

※3: 国内未承認の用法・用量

<好酸球数 300/ μ L以上の集団> [副次評価項目 24週間]

好酸球数 300/ μ L以上の集団での24週間における喘息増悪^{※1}の年換算発生率は、以下の通りでした。



p値: vs. プラセボ (p値はすべて名目上のp値)

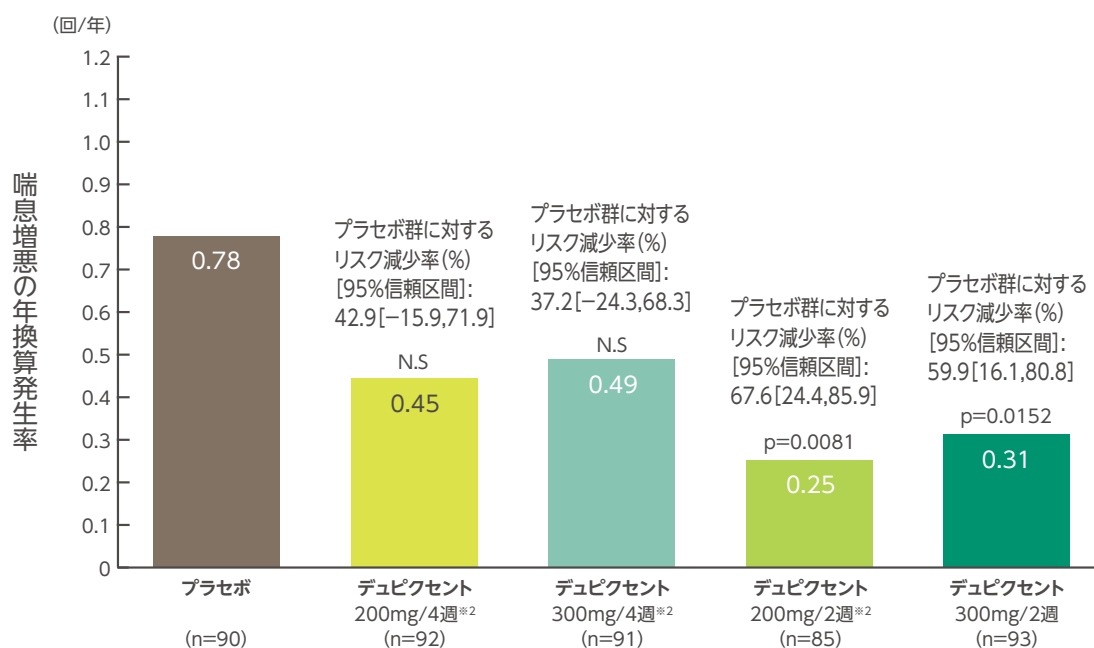
負の二項分布帰帰モデル(共変量: 投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び試験開始前の喘息増悪発生回数[スクリーニング来院時前1年以内])

※1: 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

※2: 国内未承認の用法・用量

<好酸球数 300/ μ L 未満の集団> [サブグループ解析 24 週間]

好酸球数 300/ μ L 未満の集団での 24 週間における喘息増悪^{※1}の年換算発生率は、以下の通りでした。



p値: vs. プラセボ (p値はすべて名目上のp値)

食の二項分布帰帰モデル (共変量: 投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び試験開始前の喘息増悪発生回数 [スクリーニング来院時前1年以内])

※1: 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

※2: 国内未承認の用法・用量

6. 用法及び用量 (抜粋) <気管支喘息>

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

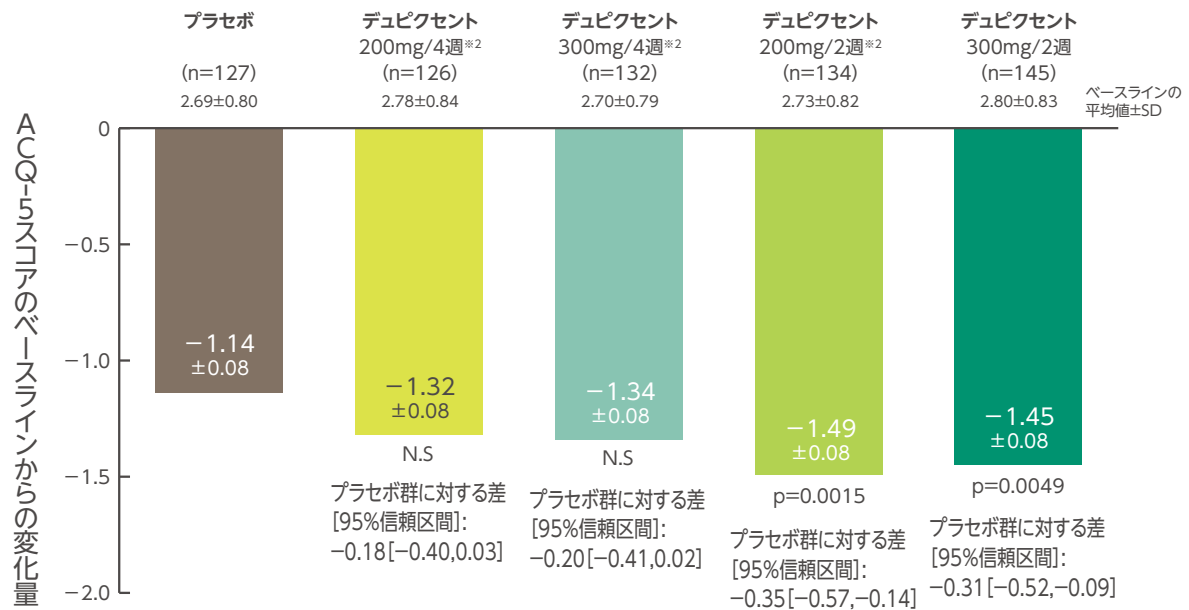
通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

ACQ-5スコア[副次評価項目 24週時]

全体集団^{*1}での24週時におけるACQ-5スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

p値: vs. プラセボ (p値はすべて名目上のp値)

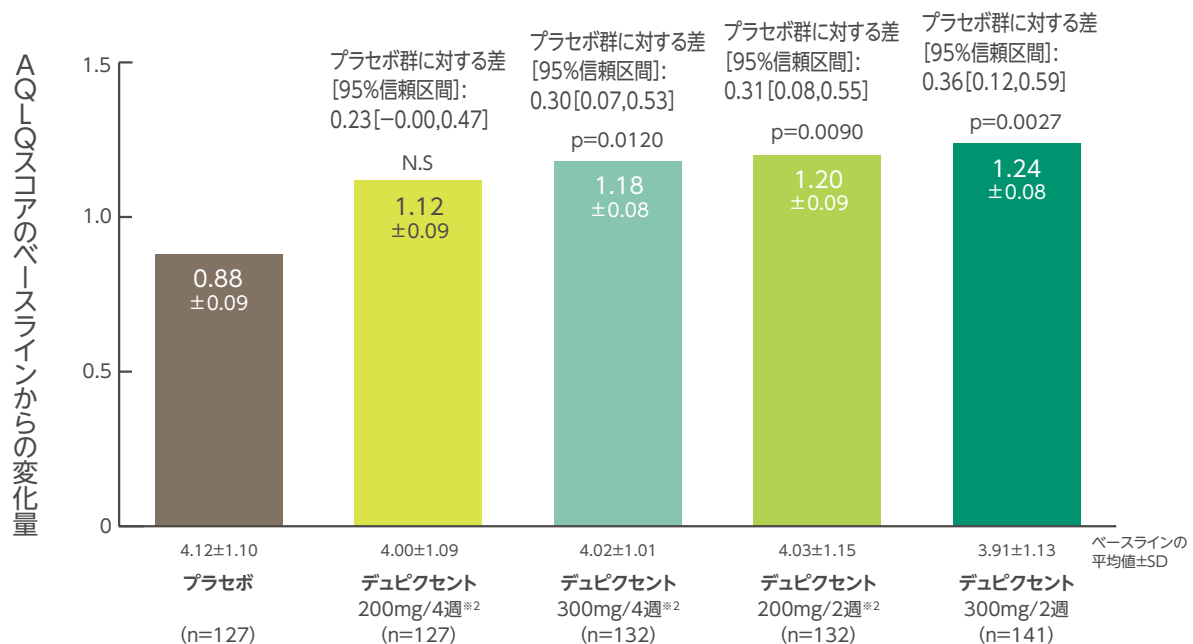
MMRM法 (固定効果: 投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインのACQ-5スコア、来院とベースラインの交互作用)

※1: 無作為化割付けされた全ての患者 (ITT集団)

※2: 国内未承認の用法・用量

AQLQスコア[副次評価項目 24週時]

全体集団^{*1}での24週時におけるAQLQスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

p値: vs. プラセボ (p値はすべて名目上のp値)

MMRM法 (固定効果: 投与群、ベースラインの血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインのAQLQスコア、来院とベースラインの交互作用)

※1: 無作為化割付けされた全ての患者 (ITT集団)

安全性

有害事象はプラセボ群の75%(118/158例)、デュピクセント群(200mg、300mgの各群併合)の79%(483/611例)に発現しました。主な有害事象はプラセボ群で上気道感染(18%[28例])、頭痛(13%[20例])等、デュピクセント群で上気道感染(14%[83例])、注射部位紅斑(13%[79例])等でした。

重篤な有害事象*はプラセボ群で7.8%(62/792例)、デュピクセント群で8.1%(127/1,567例)に発現し、最も多く報告された有害事象は両群とも喘息(プラセボ群18例、デュピクセント群23例)でした。投与中止に至った有害事象*はプラセボ群で4.3%(34/792例)、デュピクセント群で4.7%(73/1,567例)に発現しました。このうちプラセボ群で2例以上に発現し、デュピクセント群よりも多く報告された有害事象は帯状疱疹(0.4%[3例])等でした。またデュピクセント群で多く報告された有害事象は注射部位紅斑(200mg/2週群で0.5%[4例]、300mg/2週群で1.5%[12例])でした。本試験において、死亡はデュピクセント群で2例(急性心不全1例、遠隔転移を伴う胃癌、器質性肺炎及び急性肺性心1例)に認められましたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。

※重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象については本試験のみの具体的事象が公開されないため、本試験及びQUEST試験との併合解析について示す

有害事象の種類	プラセボ (n=158)	デュピクセント 200mg、300mgの各群併合* (n=611)
有害事象発現症例数(発現率)	118(75%)	483(79%)
重篤な有害事象	9(6%)	45(7%)
投与中止に至った有害事象	5(3%)	27(4%)
死亡例	0	2(<1%)
いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象		
上気道感染	28(18%)	83(14%)
注射部位紅斑	12(8%)	79(13%)
頭痛	20(13%)	62(10%)
鼻咽頭炎	15(9%)	59(10%)
気管支炎	16(10%)	51(8%)
インフルエンザ	5(3%)	38(6%)
副鼻腔炎	11(7%)	36(6%)

※国内未承認の用法・用量を含む

MedDRA Version 18.0

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

30kg以上:1回200mgを2週間隔

〈臨床試験における評価基準〉

■ ACQ (Asthma Control Questionnaire) -5※: 喘息の管理に関するアンケート5項目

- 患者の喘息コントロール状態を評価する指標の1つ。
- 5種類の症状(「夜間覚醒」「起床時の症状」「日常生活の制限」「息切れ」「喘鳴」)を反映した5つの質問から構成される。
- 患者は過去1週間の喘息の様子を思い出し、7段階評価(0=障害なし～6=最高レベルの障害あり)で、質問に回答し、平均値を算出する。
- スコアの平均値は0(完全にコントロール)から6(重度のコントロール不良)の間で、スコアが低いほど喘息コントロール状態が良好であることを示す。
- スコアの平均値の判定は次の通り。

0.75 以下	コントロール良好
0.75 ～ 1.5	コントロール不十分
1.5 以上	コントロール不良

- 臨床的に重要な最小変化量(MCID)は0.5である。

※ ACQ-6はACQ-5の5項目に「発作治療薬の頻度」を加えた6項目、ACQ-7はさらに「気管支拡張薬吸入前のFEV₁」の医師による評価を加えた7項目から構成される。

Juniper EF et al. Eur Respir J. 1999;14:902-907
 Juniper EF et al. Respir Med 2005;99:553-558
 Juniper EF et al. Respir Med. 2006;100:616-621

■ AQLQ[S] (Asthma Quality of Life Questionnaire,[Standardized activities]): 喘息患者のQOLに関するアンケート(標準活動版)

- 患者のQOLを評価する指標の1つ。
- 質問票は32項目からなり、「症状」「活動制限」「感情機能」「環境刺激」の4つの分野から構成される。
- スコアを1～7の範囲で算出する。スコアが高いほどQOLが良好であることを示す。
- 臨床的に重要な最小変化量(MCID)は0.5である。

Juniper EF et al. Thorax. 1992;47:76-83
 Juniper EF et al. J Clin Epidemiol. 1994;47:81-87

■ 喘息症状スコア(朝・夕)

- 5段階の評価による患者報告アウトカム。
- 夜間に認められた症状を起床時に記録する「朝の喘息症状スコア」は、5段階(0=喘息の症状はなく、一晩中覚醒せず～4=よく眠れず、喘息のため夜間はほとんど覚醒)で評価する。
- 覚醒時に認められた全般的な喘息症状を夜に記録する「夕の喘息症状スコア」は、5段階(0=極めて良好。喘息の症状なし～4=喘息の状態が極めて悪い。通常通りに日常生活を送ることができない)で評価する。
- 臨床的に重要な最小変化量(MCID)は0.35である。

Norman GR et al. Med Care. 2003;41:582-592

■ SNOT-22 (22-item Sino-Nasal Outcome Test): 副鼻腔に関する評価質問票

- QOLに影響を及ぼす慢性副鼻腔炎の影響を評価する際の質問票。
- 質問票は22項目からなり、「鼻の症状」「耳の症状」「睡眠状態」「一般及び実生活」「感情面」の5つの分野から構成される。
- スコアは0～5の範囲で算出し、合計スコアは0～110の範囲である。スコアが低いほどQOLが良好であることを示す。
- 臨床的に重要な最小変化量(MCID)は8.9である。

荻野枝里子ほか. 日耳鼻. 2017;120:1155-1164
 Hopkins C et al. Clin Otolaryngol. 2009;34:447-454

■ RQLQ (S) + 12 (Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, ages 12): 12歳以上の鼻炎・結膜炎患者のQOLに関するアンケート標準版

- 通年性又は季節性アレルギー性鼻炎の結果として、12～75歳のアレルギー性鼻炎患者にとって最も問題となる徴候・症状及び健康関連QOLを評価する際の質問票。
- 質問票は28項目からなり、「日頃の活動」「睡眠」「目・鼻の諸症状以外」「実生活上のわずらわしさ」「鼻の症状」「目の症状」「感情面」の7つの分野から構成される。
- スコアは0(問題なし)～6(極めて大きな問題あり)の範囲で算出する。スコアが低いほどQOLが良好であることを示す。
- 臨床的に重要な最小変化量(MCID)は0.5である。

Juniper EF et al. Clin Exp Allergy 1991;21:77-83
 Juniper EF et al. J Allergy Clin Immunol 1996;98:843-84
 Juniper EF et al. J Allergy Clin Immunol 1999;104:364-369

本試験は海外の臨床試験から得られた有効性及び安全性の結果に基づいて審査・承認されました。そのため国内で承認された用法・用量と異なる内容を含んでいます。

4

6歳以上12歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験 (VOYAGE) (海外データ)⁷⁻⁹⁾

7) 社内資料: 6歳以上12歳未満の気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験[EFC14153] (承認時評価資料)

8) Bacharier LB et al. N Engl J Med 2021;385:2230-2240

本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

9) Bacharier LB et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2024;12:948-959

本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

目的	コントロール不良の持続型喘息を有する6歳以上12歳未満の小児患者を対象に、デュピクセントの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	中用量又は高用量ICS及び2剤目の長期管理薬による併用療法、又は高用量ICSによる単独療法を3ヵ月以上受けてもコントロール不良の中等症から重症の小児気管支喘息患者^{※1} 408例 【主な組入れ基準】 ・6歳以上12歳未満 ・既存治療として、中用量又は高用量ICS及び2剤目の長期管理薬 (LABA、LTRA、LAMA又はメチルキサンチン類) による併用療法、又は高用量ICSによる単独療法が3ヵ月以上行われており、かつスクリーニング前1ヵ月以上は用量が安定 ・スクリーニング及びベースライン来院時において、気管支拡張薬投与前の%FEV₁が95%以下、又はFEV₁/FVCが0.85未満 ・無作為化割付け前にFEV₁の改善率が10%以上の可逆性 ・スクリーニング来院の前1年以内に重度の喘息増悪によりステロイド薬 (経口又は非経口) の全身投与を1回以上受けたことがある、又は入院又は救急外来を受診したことがある。 ・スクリーニング期間中、1つ以上のコントロール不良を示すエビデンス^{※2} ・ベースラインの血中好酸球数又は呼気一酸化窒素 (FeNO) の下限値を設けずに患者を組入れ、血中好酸球数が150/μL未満の患者は全集団の20%に制限した。 ※1 GINA2015に基づき、医師により12ヵ月以上にわたる持続型喘息と診断された患者 ※2 ACQ-5-IAスコア$\geq$1.5、3日/週以上の発作治療薬の使用、発作治療薬の使用を必要とする夜間覚醒、及び/又は3回/週以上の喘息症状
投与方法	無作為化時の体重30kg以下の患者はデュピクセント100mgを2週に1回皮下投与する群^{※1}と同容量 (0.67mL) を投与するプラセボ群、体重30kg超の患者はデュピクセント200mgを2週に1回皮下投与する群と同容量 (1.14mL) を投与するプラセボ群に各2:1で無作為化割付けし、52週間治療を行った。その後、1年間の非盲検延長試験 (EXCURSION main study) に移行もしくは移行せずに12週間の後観察を行った。 基本治療: 中用量又は高用量ICS及び2剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量ICSによる単独療法 ※1 国内未承認の用法・用量 ※2 各デュピクセント群と同容量のプラセボを2:1で無作為化割付け。スクリーニング時のICS用量 (中用量、高用量)、ベースラインの血中好酸球数の区分 (300/μL未満、300/μL以上) 及び地域により層別化 ※3 デュピクセント100mg皮下注と同容量のプラセボ ※4 デュピクセント200mg皮下注と同容量のプラセボ

6. 用法及び用量 (抜粋) 〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

評価項目	【主要評価項目(検証的な解析項目)】 ・重度喘息増悪^{※1}の年間発生率(52週間) 【副次評価項目】 ・気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(12週時)(重要な副次評価項目) ・気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(2、4、8、24、36、52週時及び他の評価時点) ・重度喘息増悪の初回発生までの期間(52週間) ・LOAC^{※2}の初回発生までの期間(52週間) ・その他の肺機能パラメータのベースラインからの変化量(気管支拡張薬投与前のFEV₁、FEV₁の測定値及び相対値、朝／夕のピークフロー、FVC、FEF_{25-75%}、気管支拡張薬投与後の%FEV₁)(2、4、8、12、24、36、52週時及び他の評価時点) ・デュピクセントの医療資源利用に対する影響 ・朝／夕の喘息症状スコア、ACQ-7-IA^{※3}スコア、ACQ-5-IA^{※3}スコア、発作治療薬及び全身性ステロイド薬の使用、並びに発作治療薬の使用を必要とする喘息症状による夜間覚醒回数のベースラインからの変化量(2、4、8、12、24、36、52週時及び他の評価時点) ・PAQLQ(S)-IA^{※4}スコアのベースラインからの変化量(12、24、36、52及び64週時;7歳以上12歳未満) 【安全性】 ・治験薬投与下で発現した有害事象、血中好酸球数を含む一般的な血液学的検査及び血液生化学検査、バイタルサイン並びに心電図パラメータ 【薬物動態】 血清中デュピルマブ濃度及び抗デュピルマブ抗体(ADA) 【薬力学】 呼気一酸化窒素(FeNO)、血清総免疫グロブリンE(IgE)、胸腺及び活性化制御ケモカイン(TARC)を含むバイオマーカー ※1「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」 ※2 loss of asthma control(LOAC):以下のいずれかをもたらす喘息の悪化と定義 ・サルブタモール又はレボサルブタモール(国内未承認薬)の発作治療薬の吸入を2日連続で24時間内の吸入がベースラインより6回以上増加 ・ICS用量を無作為化来院時の4倍以上に増量 ・定義された安定性の基準から2日連続で朝／夕のピークフローが30%以上減少。治験薬投与期間の安定性の基準は、無作為化前7日間の朝／夕それぞれのピークフローの平均値と定義 ・重度喘息増悪 ※3 Asthma Control Questionnaire 5(7) [ACQ-5(7)]-Interviewer Administered ※4 Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities [PAQLQ(S)]-Interviewer Administered
解析計画	・有効性の評価では、5つの解析対象集団を定義した。 ・2つの主要有効性解析対象集団: - Type2炎症性喘息フェノタイプ集団:ベースラインの血中好酸球数が150/μL以上又はベースラインのFeNOが20ppb以上のType2炎症性フェノタイプを有する患者と定義 - ベースラインの血中好酸球数が300/μL以上の集団 ・ベースラインのType2炎症バイオマーカーで特定した追加の有効性解析対象集団: - ベースラインの血中好酸球数が150/μL以上の集団 - ベースラインのFeNOが20ppb以上の集団 ・ITT集団:無作為化された全ての患者と定義 ※上記の他に、重度喘息増悪の年間発生率及び気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合のベースラインからの変化量については、Type2炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が300/μL以上の集団においてベースラインのICS用量ごと(中用量又は高用量)に事前に規定した解析で評価した。 ・重度喘息増悪の年間発生率及び両側95%信頼区間は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、無作為化から52週目又は最終の来院(いずれか早い方)までに発生した重度喘息増悪の総数を応答変数とし、投与群、年齢、ベースラインの体重(30kg以下、30kg超)、地域、ベースラインの血中好酸球数(300/μL未満、300/μL以上)、ベースラインのFeNO(20ppb未満、20ppb以上)、ベースラインのICS用量(中用量、高用量)及びスクリーニング来院前1年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とした。なお、ベースラインの血中好酸球数が300/μL以上又はFeNOが20ppb以上の集団で解析を実施する場合、ベースラインの血中好酸球数又はFeNOは対応するモデルの共変量から除外した(以下の副次評価項目も同様)。 ・12週時における気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量は、MMRM法を用いて解析した。本モデルでは、12週目までの気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量を応答変数とし、投与群、ベースラインの体重(30kg以下、30kg超)、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数(300/μL未満、300/μL以上)、ベースラインのFeNO(20ppb未満、20ppb以上)、ベースラインのICS用量(中用量、高用量)、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、ベースラインの%FEV₁及びベースラインと来院時点の交互作用を共変量とした。 ・喘息増悪及びLOACの初回発生までの期間は、Cox回帰モデルを用いて解析した。本モデルはイベント発生までの期間を従属変数とし、投与群、年齢、体重(30kg以下、30kg超)、地域、ベースラインの血中好酸球数(300/μL未満、300/μL以上)、ベースラインのFeNO(20ppb未満、20ppb以上)、ベースラインのICS用量(中用量、高用量)及び治験開始前のイベント発生回数を共変量とした。 ・24週時におけるACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量、12週時におけるFeNOのベースラインからの変化量は、多重性を調整した階層的検定の一部としてMMRM法を用いて解析した。

解析計画	・有効性評価項目の解析における第一種の過誤確率を制御するために、両側5%有意水準で階層的検定手順を適用し、各仮説は、前階層の仮説が両側5%水準で有意であった場合にのみ正式に検定した。成人及び思春期の喘息に対して米国及び米国参照国、並びにEU及びEU参照国のそれぞれで承認されているデュピクセントの適応に基づき、2つの階層的検定手順を用いた。各評価項目の階層的検定手順は、米国及び米国参照国は↑付きの数字、EU及びEU参照国は↓付きの数字で示す。
------	---

- 本試験で既存治療として使用された長期管理薬のなかには、国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認のもの、小児への使用が国内未承認のもの又は国内未承認の用法・用量を有するものがあり、該当例は以下の通りである（詳細は各製品の電子添文を参照）。

国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認、小児への使用が国内未承認又は国内未承認の用法・用量を有する長期管理薬

ICS	【小児への使用が国内未承認】モメタゾンフランカルボン酸エステル、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 【国内未承認の用法・用量】フルチカゾンプロピオン酸エステル(国内で承認された用法・用量:小児には通常1回50μgを1日2回、1日の最大投与量は200μg) ブデソニド(国内で承認された用法・用量:小児には1回100～200μgを1日2回、1日の最高量は800μgなど)
LABA	【気管支喘息への使用が国内未承認】ホルモテロールフマル酸塩水和物 【小児への使用が国内未承認】サルメテロールキシナホ酸塩

階層的検定手順

24の全ての評価項目で検定を実施し、有意差が確認された。

評価項目	対象集団	米国及び米国参照国	EU及びEU参照国
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	Type2炎症性喘息フェノタイプ集団 ^{※2}	3	1
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインの血中好酸球数が150/ μ L以上の集団	2	2
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上の集団	1	3
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ のベースラインからの変化量(12週時)	Type2炎症性喘息フェノタイプ集団 ^{※2}	6	4
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ のベースラインからの変化量(12週時)	ベースラインの血中好酸球数が150/ μ L以上の集団	5	5
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ のベースラインからの変化量(12週時)	ベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上の集団	4	6
ACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量(24週時)	Type2炎症性喘息フェノタイプ集団 ^{※2}	9	7
ACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量(24週時)	ベースラインの血中好酸球数が150/ μ L以上の集団	8	8
ACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量(24週時)	ベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上の集団	7	9
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインのFeNOが20ppb以上の集団	10	10
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ のベースラインからの変化量(12週時)	ベースラインのFeNOが20ppb以上の集団	11	11
ACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量(24週時)	ベースラインのFeNOが20ppb以上の集団	12	12
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ITT集団	13	13
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ のベースラインからの変化量(12週時)	ITT集団	14	14
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインで高用量ICSを投与していたType2炎症性喘息フェノタイプ集団 ^{※2}	17	15
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインで高用量ICSを投与していたベースラインの血中好酸球数が150/ μ L以上の集団	16	16
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインで高用量ICSを投与していたベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上の集団	15	17
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインで高用量ICSを投与していたベースラインのFeNOが20ppb以上の集団	18	18
重度喘息増悪 ^{※1} の年間発生率(52週間)	ベースラインで高用量ICSを投与していたITT集団	19	19
FeNOのベースラインからの変化量(12週時)	Type2炎症性喘息フェノタイプ集団 ^{※2}	22	20
FeNOのベースラインからの変化量(12週時)	ベースラインの血中好酸球数が150/ μ L以上の集団	21	21
FeNOのベースラインからの変化量(12週時)	ベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上の集団	20	22
FeNOのベースラインからの変化量(12週時)	ベースラインのFeNOが20ppb以上の集団	23	23
FeNOのベースラインからの変化量(12週時)	ITT集団	24	24

※1 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

※2 ベースラインの血中好酸球数 $\geq$ 150/ μ L又はベースラインのFeNO $\geq$ 20ppb

患者背景

Type2炎症性喘息フェノタイプ集団^{*1}、ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団において、高用量ICS使用患者はそれぞれ43.4%、44.4%でした。

	Type2炎症性喘息フェノタイプ集団 ^{*1}			ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団		
	プラセボ n=114	デュピクセント ^{*5} n=236	合計 n=350	プラセボ n=84	デュピクセント ^{*5} n=175	合計 n=259
年齢、平均値 $\pm$ SD、歳	9.0 $\pm$ 1.6	8.9 $\pm$ 1.6	8.9 $\pm$ 1.6	9.0 $\pm$ 1.5	8.9 $\pm$ 1.6	9.0 $\pm$ 1.6
女性、%	31.6	35.6	34.3	31.0	33.7	32.8
体重、平均値 $\pm$ SD、kg	37.08 $\pm$ 11.61	35.60 $\pm$ 10.00	36.09 $\pm$ 10.56	36.97 $\pm$ 11.70	35.45 $\pm$ 9.98	35.94 $\pm$ 10.57
30kg以下、%	31.6	32.2	32.0	33.3	32.0	32.4
30kg超、%	68.4	67.8	68.0	66.7	68.0	67.6
喘息の罹病期間、平均値 $\pm$ SD、年	5.23 $\pm$ 2.63	5.78 $\pm$ 2.67	5.60 $\pm$ 2.66	5.54 $\pm$ 2.65	5.78 $\pm$ 2.60	5.70 $\pm$ 2.62
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ 、 平均値 $\pm$ SD、L	1.53 $\pm$ 0.46	1.48 $\pm$ 0.39	1.49 $\pm$ 0.41	1.52 $\pm$ 0.48	1.45 $\pm$ 0.39	1.47 $\pm$ 0.42
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ 、 平均値 $\pm$ SD、%	78.36 $\pm$ 14.51	77.66 $\pm$ 14.38	77.89 $\pm$ 14.40	77.87 $\pm$ 15.19	76.37 $\pm$ 14.60	76.85 $\pm$ 14.78
FEV ₁ の変動率 ^{*2} 、平均値 $\pm$ SD、%	15.81 $\pm$ 16.38	21.47 $\pm$ 21.37	19.61 $\pm$ 20.03	16.20 $\pm$ 15.76	22.94 $\pm$ 23.23	20.72 $\pm$ 21.27
組入れ前1年間の喘息増悪の発生 回数、平均値 $\pm$ SD、回	2.18 $\pm$ 1.55	2.61 $\pm$ 2.58	2.47 $\pm$ 2.30	2.37 $\pm$ 1.71	2.78 $\pm$ 2.90	2.64 $\pm$ 2.58
組入れ前1年間の入院又は救急外来 受診を必要とした喘息増悪の発生回 数、平均値 $\pm$ SD、回	1.14 $\pm$ 1.20	1.38 $\pm$ 1.60	1.30 $\pm$ 1.49	1.24 $\pm$ 1.30	1.39 $\pm$ 1.74	1.34 $\pm$ 1.61
高用量ICS投与患者、%	43.9	43.2	43.4	48.8	42.3	44.4
中用量ICS投与患者、%	56.1	55.5	55.7	51.2	56.0	54.4
低用量ICS投与患者、%	0	1.3	0.9	0	1.7	1.2
朝の症状スコア、平均値 $\pm$ SD	0.90 $\pm$ 0.72	0.90 $\pm$ 0.78	0.90 $\pm$ 0.76	0.93 $\pm$ 0.73	0.84 $\pm$ 0.79	0.87 $\pm$ 0.77
夕の症状スコア、平均値 $\pm$ SD	0.92 $\pm$ 0.72	0.92 $\pm$ 0.77	0.92 $\pm$ 0.75	0.91 $\pm$ 0.72	0.88 $\pm$ 0.79	0.89 $\pm$ 0.77
一晩あたりの夜間覚醒回数、 平均値 $\pm$ SD、回	0.32 $\pm$ 0.45	0.39 $\pm$ 0.68	0.37 $\pm$ 0.62	0.34 $\pm$ 0.47	0.37 $\pm$ 0.68	0.36 $\pm$ 0.62
ACQ-5-IAスコア、平均値 $\pm$ SD	2.15 $\pm$ 0.84	2.18 $\pm$ 0.79	2.17 $\pm$ 0.81	2.17 $\pm$ 0.86	2.18 $\pm$ 0.83	2.18 $\pm$ 0.84
ACQ-7-IAスコア、平均値 $\pm$ SD	2.12 $\pm$ 0.76	2.15 $\pm$ 0.70	2.14 $\pm$ 0.72	2.15 $\pm$ 0.77	2.16 $\pm$ 0.73	2.16 $\pm$ 0.75
総PAQLQ-IAスコア ^{*3} 、平均値 $\pm$ SD	4.92 $\pm$ 1.13	4.95 $\pm$ 1.08	4.94 $\pm$ 1.10	4.89 $\pm$ 1.09	4.96 $\pm$ 1.13	4.93 $\pm$ 1.12
24時間におけるサルブタモール、 レボサルブタモール(国内未承認薬) の吸入回数、平均値 $\pm$ SD、回	2.64 $\pm$ 3.39	2.37 $\pm$ 2.60	2.46 $\pm$ 2.88	2.53 $\pm$ 3.61	2.34 $\pm$ 2.75	2.40 $\pm$ 3.05
アトピー性疾患 ^{*4} 合併、%	90.4	95.8	94.0	94.0	97.7	96.5
アトピー性皮膚炎合併、%	36.0	40.3	38.9	41.7	45.7	44.4
アレルギー性鼻炎合併、%	78.1	84.7	82.6	81.0	88.0	85.7
バイオマーカーレベル						
血中好酸球数、平均値 $\pm$ SD、 $/\mu\text{L}$	520 $\pm$ 360	600 $\pm$ 390	570 $\pm$ 380	640 $\pm$ 350	740 $\pm$ 360	710 $\pm$ 360
FeNO、平均値 $\pm$ SD、ppb	28.38 $\pm$ 23.44	31.83 $\pm$ 24.85	30.71 $\pm$ 24.42	31.33 $\pm$ 23.52	34.53 $\pm$ 25.83	33.50 $\pm$ 25.11
血清総IgE、平均値 $\pm$ SD、IU/mL	818.50 $\pm$ 1149.31	948.27 $\pm$ 1136.08	905.52 $\pm$ 1140.41	1017.52 $\pm$ 1267.32	1106.04 $\pm$ 1215.36	1077.00 $\pm$ 1230.83
TARC、平均値 $\pm$ SD、pg/mL	567.96 $\pm$ 666.29	525.58 $\pm$ 511.75	539.58 $\pm$ 566.86	579.27 $\pm$ 728.47	573.85 $\pm$ 573.84	575.63 $\pm$ 627.34

*1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO ≥ 20 ppb

*2 Type2炎症性喘息フェノタイプ集団のプラセボ群:n=113、デュピクセント群:n=232、合計:n=345
ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団のプラセボ群:n=84、デュピクセント群:n=171、合計:n=255

*3 Type2炎症性喘息フェノタイプ集団のプラセボ群:n=104、デュピクセント群:n=203、合計:n=307
ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団のプラセボ群:n=78、デュピクセント群:n=152、合計:n=230

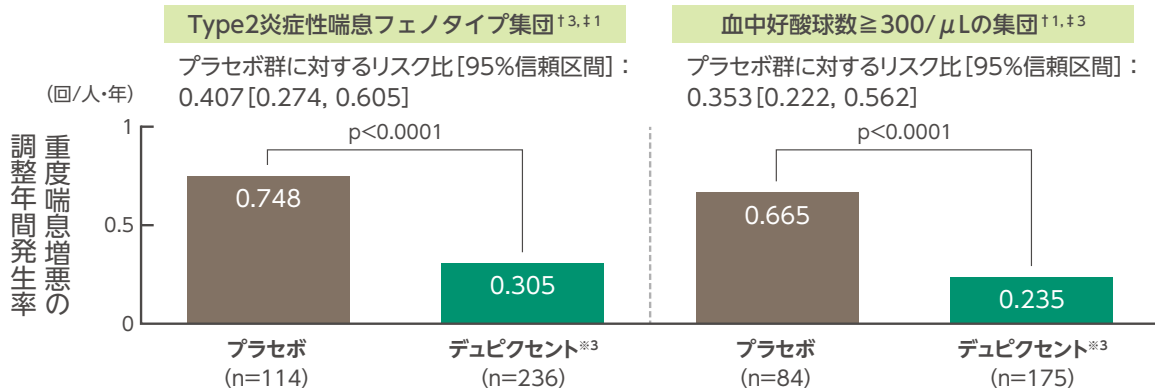
*4 アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー、蕁麻疹のいずれかの症状を有している場合、又はベースラインの総IgE値 ≥ 100 IU/mLで、かつベースライン時に少なくとも1つの抗原特異的IgEが陽性(0.35 IU/mL以上)である場合

*5 国内未承認の用法・用量を含む

重度喘息増悪の年間発生率 [主要評価項目；検証的な解析結果 52週間] (海外データ)

<主要有効性解析対象集団>

Type2炎症性喘息フェノタイプ集団^{※1}及びベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団におけるデュピクセント群の重度喘息増悪^{※2}の年間発生率は0.305回/人・年及び0.235回/人・年であり、プラセボ群と比較してそれぞれ有意差が認められ、ともにデュピクセント群のプラセボ群に対する優越性が検証されました($p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル)。



負の二項回帰モデル (共変量：投与群、年齢、ベースラインの体重[30kg以下、30kg超]、地域、ベースラインの血中好酸球数[300/ μL 未満、300/ μL 以上]、ベースラインのFeNO[20ppb未満、20ppb以上]、ベースラインのICS用量[中用量、高用量]及びスクリーニング来院前1年以内の重度喘息増悪の発生回数^{※4})

※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

※2 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

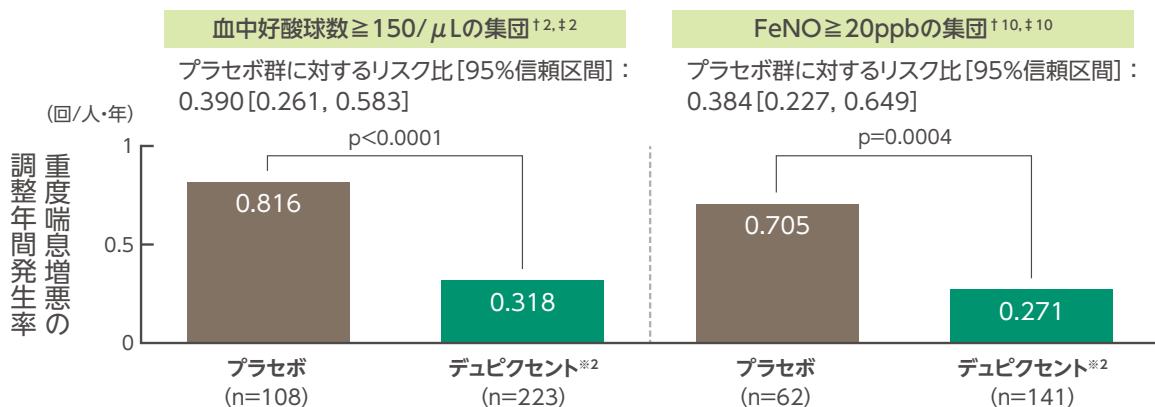
※3 国内未承認の用法・用量を含む

※4 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団は、モデルの共変量から血中好酸球数を除外した

†、†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。(†：米国及び米国参照国、‡：EU及びEU参照国)

<ベースラインのType2炎症バイオマーカーで特定した追加の有効性解析対象集団>

ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ の集団及びベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$ の集団におけるデュピクセント群の重度喘息増悪^{※1}の年間発生率は0.318回/人・年及び0.271回/人・年であり、プラセボ群と比較してそれぞれ有意差が認められ、ともにデュピクセント群のプラセボ群に対する優越性が検証されました($p < 0.0001$ 及び $p = 0.0004$ 、負の二項回帰モデル)。



負の二項回帰モデル (共変量：投与群、年齢、ベースラインの体重[30kg以下、30kg超]、地域、ベースラインの血中好酸球数[300/ μL 未満、300/ μL 以上]、ベースラインのFeNO[20ppb未満、20ppb以上]、ベースラインのICS用量[中用量、高用量]及びスクリーニング来院前1年以内の重度喘息増悪の発生回数^{※3})

※1 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

※2 国内未承認の用法・用量を含む

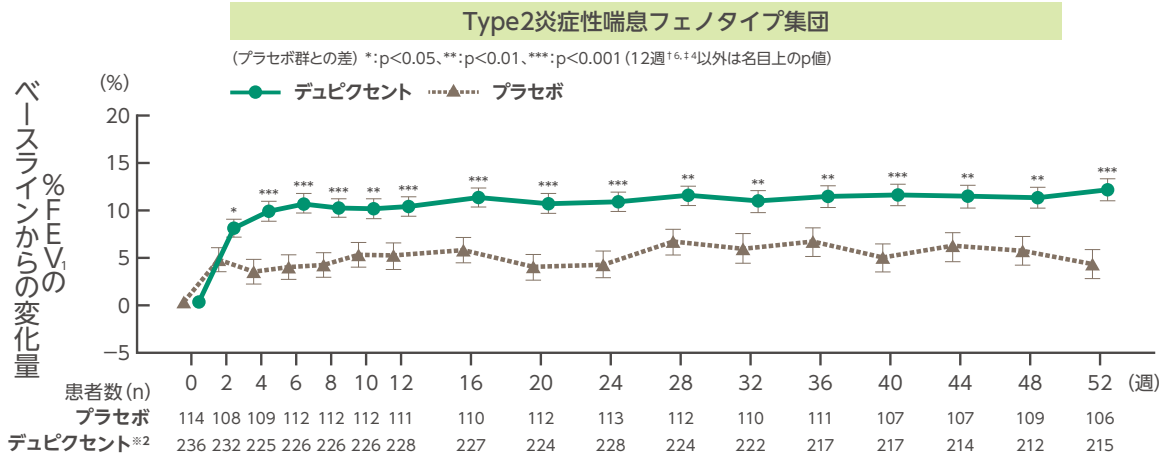
※3 ベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$ の集団は、モデルの共変量からFeNOを除外した

†、†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。(†：米国及び米国参照国、‡：EU及びEU参照国)

気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量 [副次評価項目 2、4、8、24、36、52週時及び他の評価時点] (海外データ)

<主要有効性解析対象集団: Type2炎症性喘息フェノタイプ集団※¹>

Type2炎症性喘息フェノタイプ集団におけるデュピクセント群の気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

MMRM法 (共変量: 投与群、ベースラインの体重[30kg以下、30kg超]、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数[300/μL未満、300/μL以上]、ベースラインのFeNO[20ppb未満、20ppb以上]、ベースラインのICS用量[中用量、高用量]、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、ベースラインの%FEV₁及びベースラインと来院時点の交互作用)

※¹ ベースラインの血中好酸球数≥150/μL又はベースラインのFeNO≥20ppb

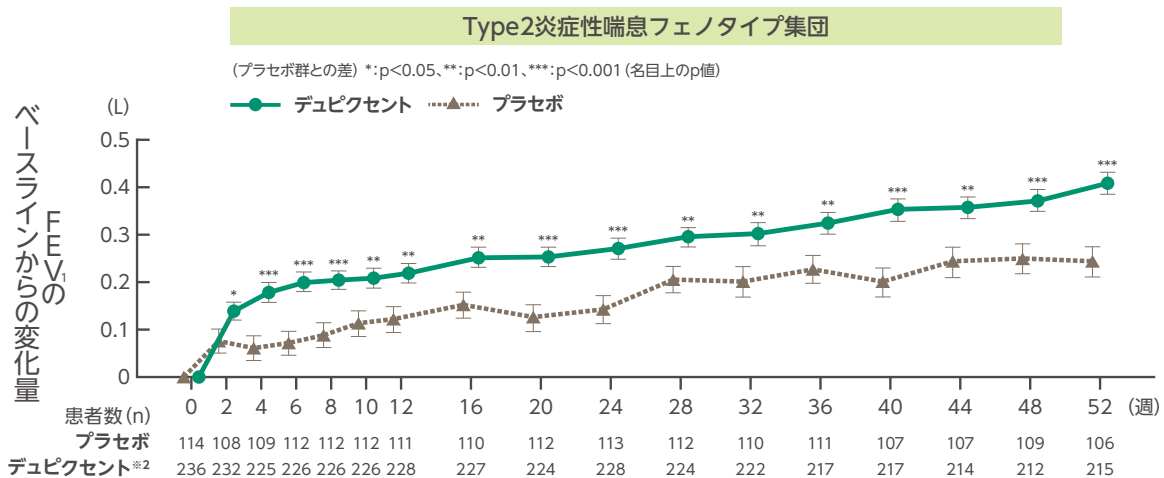
※² 国内未承認の用法・用量を含む

†、‡付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。(†:米国及び米国参照国、‡:EU及びEU参照国)

気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量 [副次評価項目 2、4、8、12、24、36、52週時及び他の評価時点] (海外データ)

<主要有効性解析対象集団: Type2炎症性喘息フェノタイプ集団※¹>

Type2炎症性喘息フェノタイプ集団におけるデュピクセント群の気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

MMRM法 (共変量: 投与群、ベースラインの体重[30kg以下、30kg超]、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数[300/μL未満、300/μL以上]、ベースラインのFeNO[20ppb未満、20ppb以上]、ベースラインのICS用量[中用量、高用量]、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、ベースラインのFEV₁及びベースラインと来院時点の交互作用)

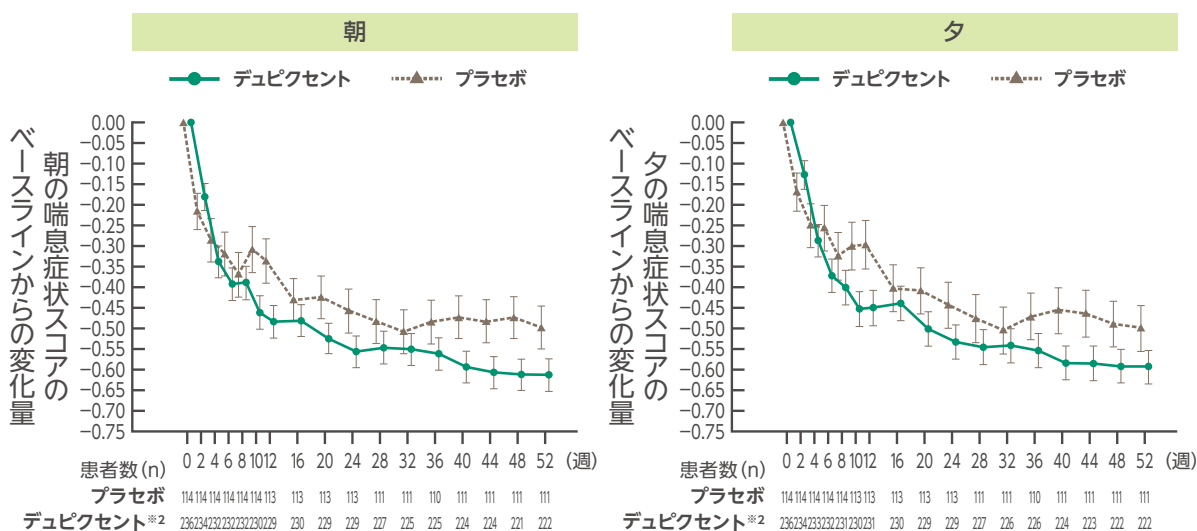
※¹ ベースラインの血中好酸球数≥150/μL又はベースラインのFeNO≥20ppb

※² 国内未承認の用法・用量を含む

朝／夕の喘息症状スコアのベースラインからの変化量 [副次評価項目 2、4、8、12、24、36、52 週時及び他の評価時点] (海外データ)

<主要有効性解析対象集団: Type2 炎症性喘息フェノタイプ集団※¹>

Type2 炎症性喘息フェノタイプ集団におけるデュピクセント群の朝／夕の喘息症状スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



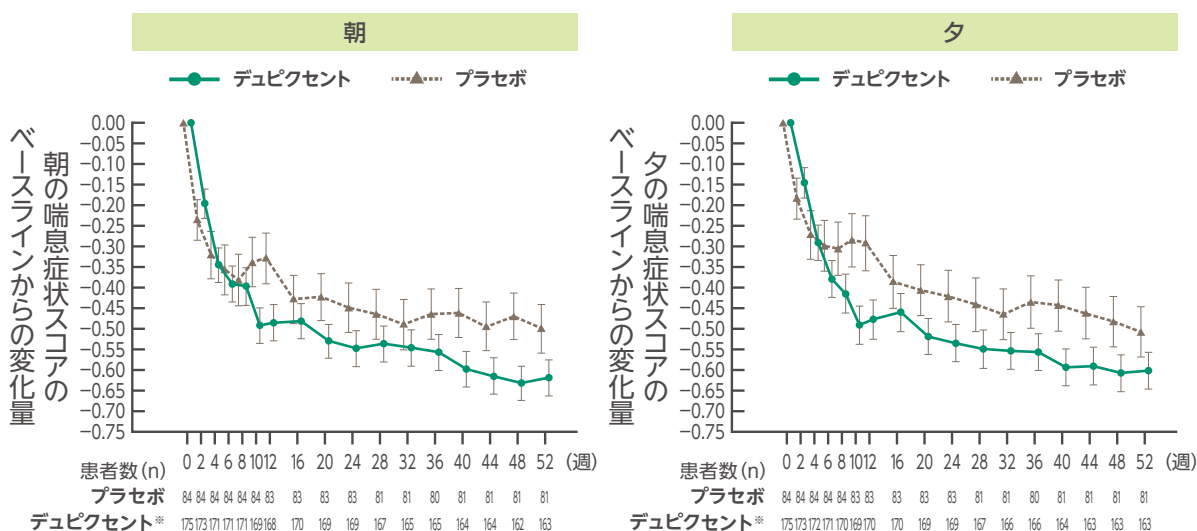
最小二乗平均値±SE

※¹ ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

※² 国内未承認の用法・用量を含む

<主要有効性解析対象集団: ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団>

ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団におけるデュピクセント群の朝／夕の喘息症状スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

※ 国内未承認の用法・用量を含む

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

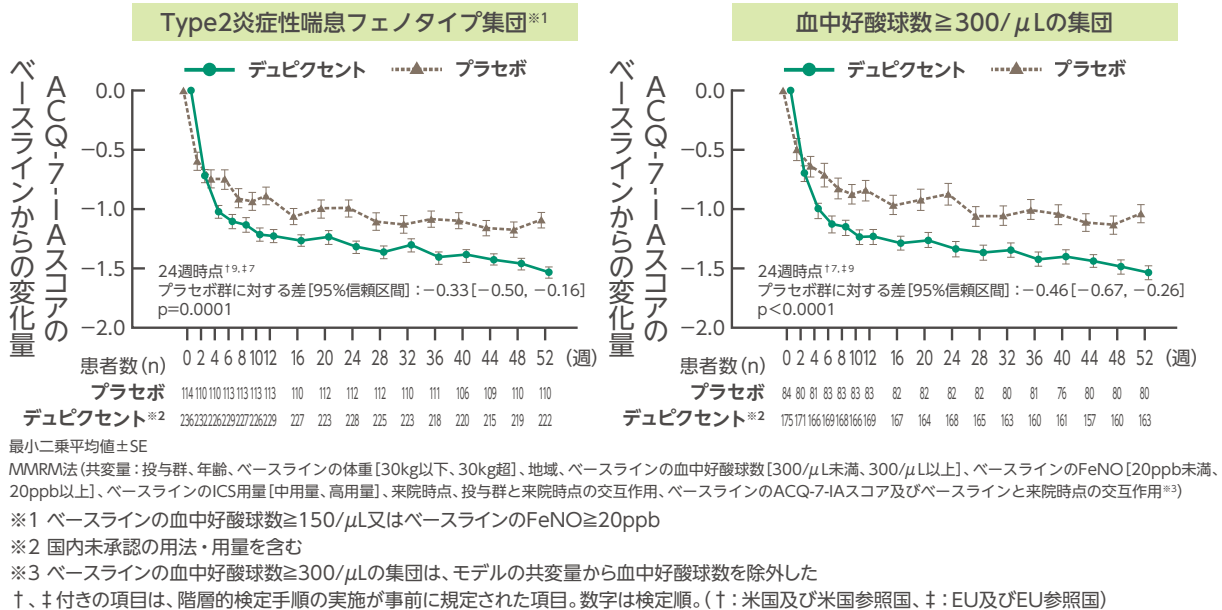
15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

ACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量 [副次評価項目 2、4、8、12、24、36、52週時及び他の評価時点] (海外データ)

<主要有効性解析対象集団>

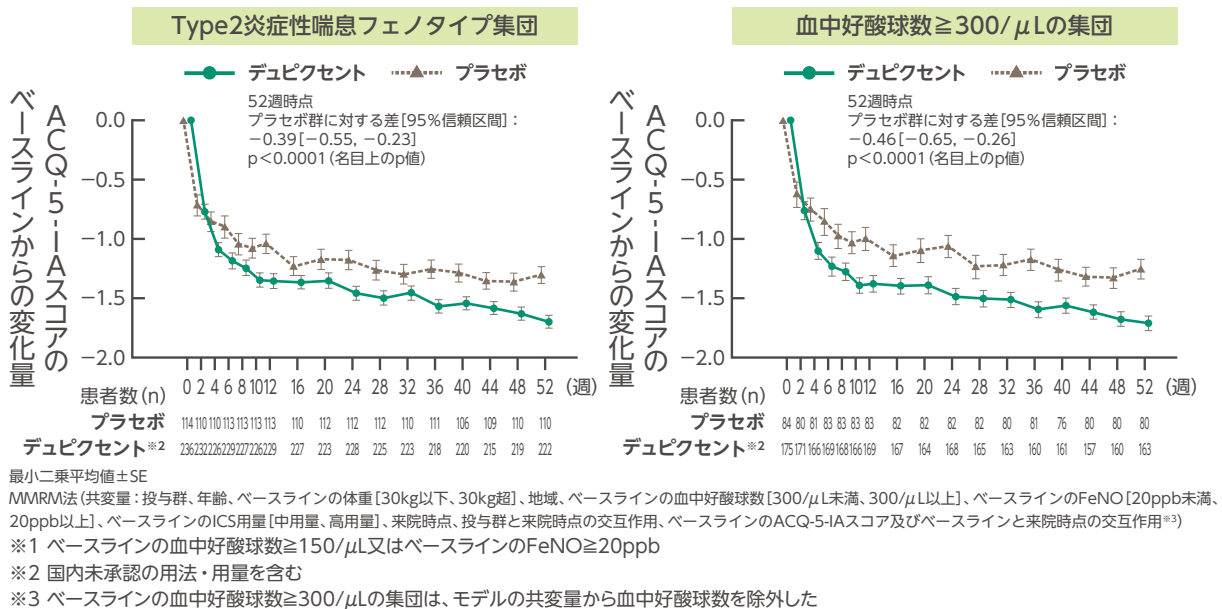
Type2炎症性喘息フェノタイプ集団^{※1}及びベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団におけるデュピクセント群の24週時点のACQ-7-IAスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は-1.33及び-1.34であり、ともにプラセボ群-1.00及び-0.88と比較して有意差が認められました($p=0.0001$ 及び $p<0.0001$, MMRM法)。



ACQ-5-IAスコアのベースラインからの変化量 [副次評価項目 2、4、8、12、24、36、52週時及び他の評価時点] (海外データ)

<主要有効性解析対象集団>

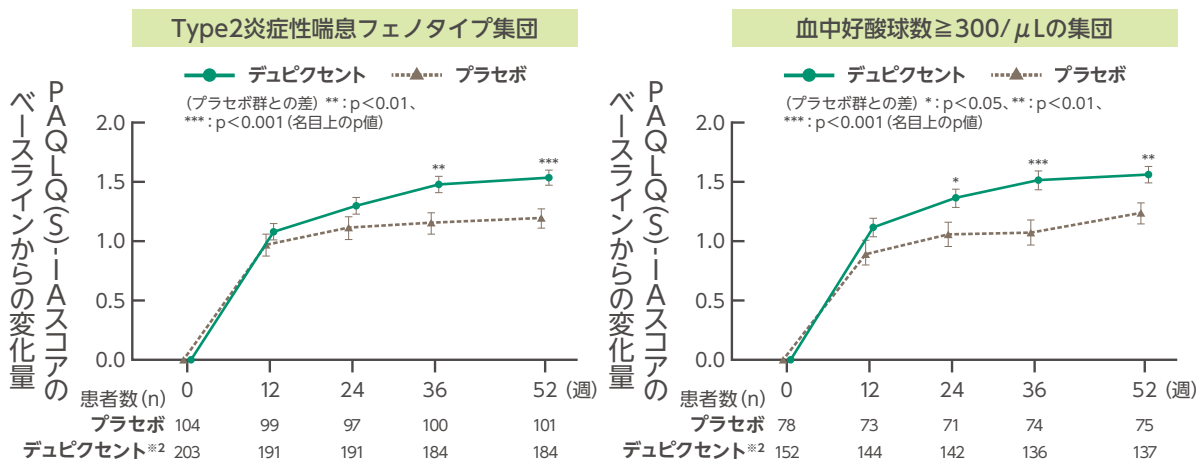
Type2炎症性喘息フェノタイプ集団^{※1}及びベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団におけるデュピクセント群のACQ-5-IAスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



（参考情報）PAQLQ(S)-IAスコアのベースラインからの変化量 [副次評価項目 12、24、36、52週時;7歳以上12歳未満] (海外データ)

<主要有効性解析対象集団>

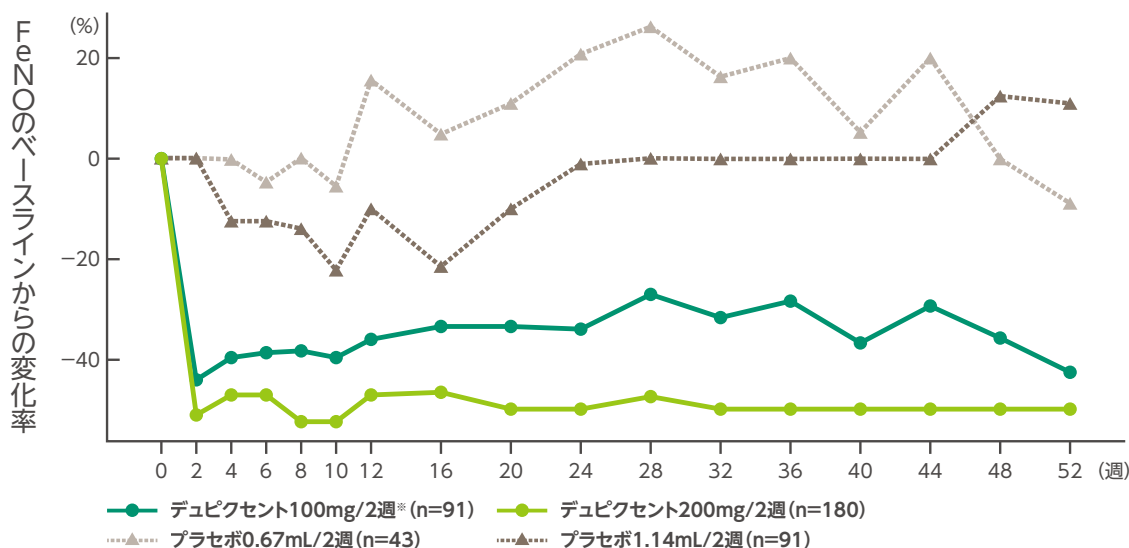
Type2炎症性喘息フェノタイプ集団^{※1}及びベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団におけるデュピクセント群のPAQLQ(S)-IAスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は以下の通りでした。



※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$
 ※2 国内未承認の用法・用量を含む
 ※3 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 300/\mu\text{L}$ の集団は、モデルの共変量から血中好酸球数を除外した

FeNOの推移[薬力学的評価項目] (海外データ)

デュピクセント群のFeNOのベースラインからの変化率(中央値)は以下の通りでした。



6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

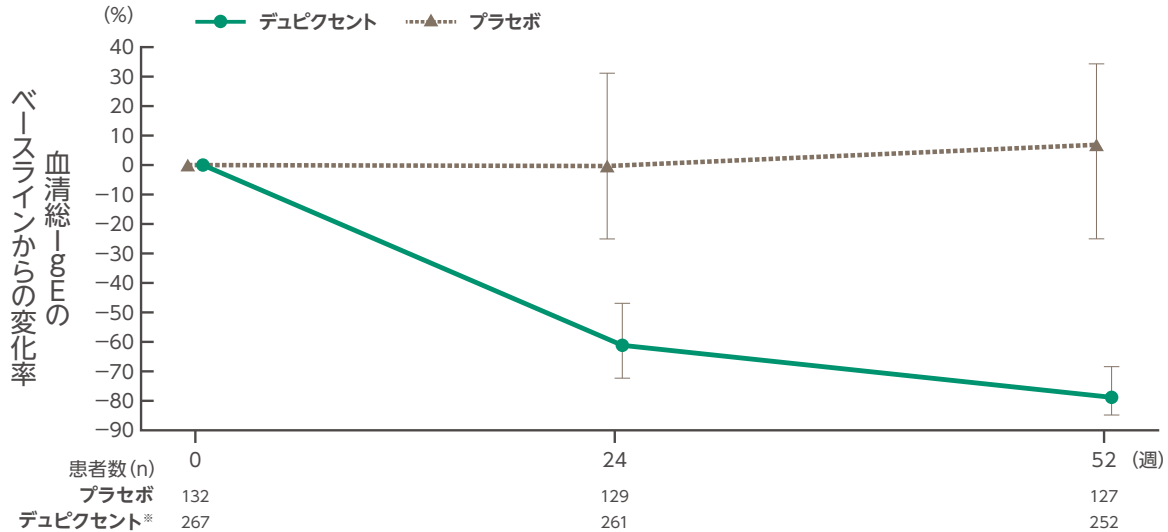
通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

血清総IgEの推移[薬力学的評価項目] (海外データ)

ベースラインにおける血清総IgE(中央値)は、デュピクセント群で441.0IU/mL、プラセボ群で351.5IU/mLでした。デュピクセント群の52週時のベースラインからの変化量(中央値)は-78.0%でした。

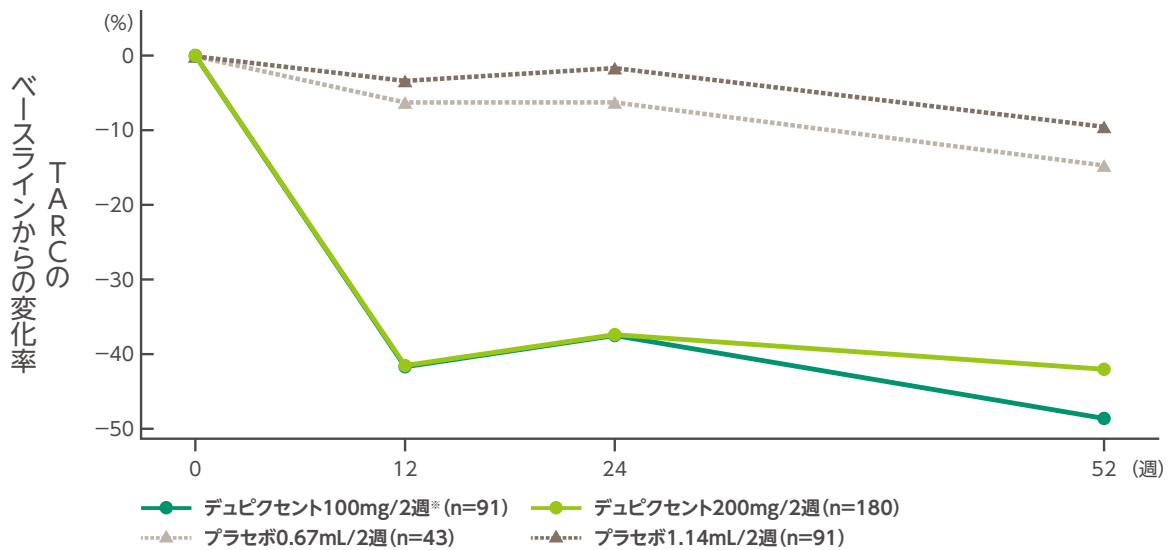


中央値 (Q1, Q3)

※ 国内未承認の用法・用量を含む

TARCの推移[薬力学的評価項目] (海外データ)

デュピクセント群のTARCのベースラインからの変化率(中央値)は以下の通りでした。



中央値

※ 国内未承認の用法・用量

治験薬投与下で発現した有害事象[安全性評価項目] (海外データ)

有害事象はプラセボ群の79.9% (107/134例)、デュピクセント群の83.0% (225/271例)に発現しました。主な有害事象はプラセボ群で上咽頭炎(21.6%[29例])、上気道感染(13.4%[18例])等、デュピクセント群で上咽頭炎(18.5%[50例])、上気道感染、注射部位紅斑(各12.9%[35例])等でした。

重篤な有害事象はプラセボ群で6例(胃腸炎、ウイルス性消化管感染、ウイルス性リンパ節炎、パラインフルエンザウイルス感染、免疫性血小板減少症、アナフィラキシー反応、部分発作、無気肺、気管支痙攣各1例)、デュピクセント群で13例(喘息4例、好酸球増加症2例、せつ、咽頭炎、肺炎、化学物質アレルギー、薬物過敏症、乳アレルギー、頭痛、霧視、手骨折各1例)に発現しました。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で2例(急性副鼻腔炎、好中球減少症各1例)、デュピクセント群で5例(注射部位紅斑、注射部位浮腫各2例、好酸球増加症、好中球減少症、多形紅斑、注射部位変色、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位蕁麻疹各1例)に発現しました。本試験において、死亡例は認められませんでした。

有害事象の種類	プラセボ (n=134)	デュピクセント※ (n=271)
有害事象発現症例数(発現率)	107(79.9%)	225(83.0%)
重篤な有害事象	6(4.5%)	13(4.8%)
投与中止に至った有害事象	2(1.5%)	5(1.8%)
死亡例	0	0
いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象		
上咽頭炎	29(21.6%)	50(18.5%)
上気道感染	18(13.4%)	35(12.9%)
注射部位紅斑	13(9.7%)	35(12.9%)
ウイルス性上気道感染	13(9.7%)	33(12.2%)
注射部位浮腫	7(5.2%)	28(10.3%)
咽頭炎	14(10.4%)	24(8.9%)
インフルエンザ	12(9.0%)	20(7.4%)
頭痛	10(7.5%)	19(7.0%)
気管支炎	14(10.4%)	17(6.3%)
注射部位結節	3(2.2%)	17(6.3%)
好酸球増加症	1(0.7%)	16(5.9%)
アレルギー性鼻炎	16(11.9%)	16(5.9%)
咳嗽	9(6.7%)	15(5.5%)
副鼻腔炎	7(5.2%)	9(3.3%)
偶発的過量投与	7(5.2%)	3(1.1%)

※国内未承認の用法・用量を含む

MedDRA Version 23.0

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

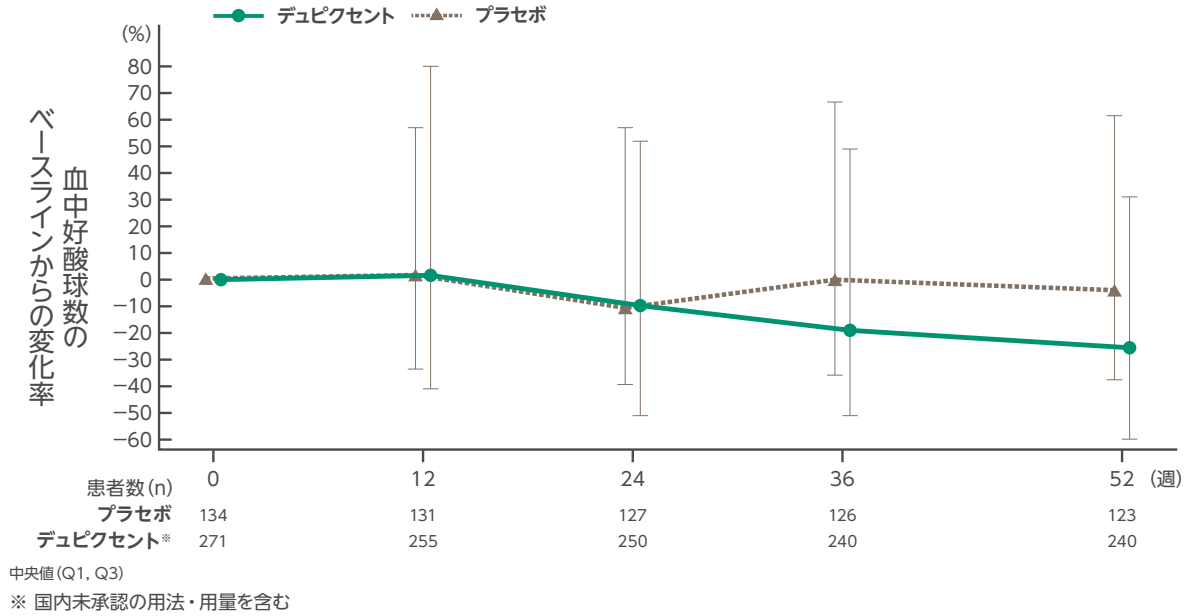
15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

一般的な血液学的検査[安全性評価項目] (海外データ)

<血中好酸球数の推移>

デュピクセント群の12週時の血中好酸球数のベースラインからの変化量(中央値)は10/ μ Lでした。



本試験は海外の臨床試験から得られた有効性及び安全性の結果に基づいて審査・承認されました。そのため国内で承認された用法・用量と異なる内容を含んでいます。

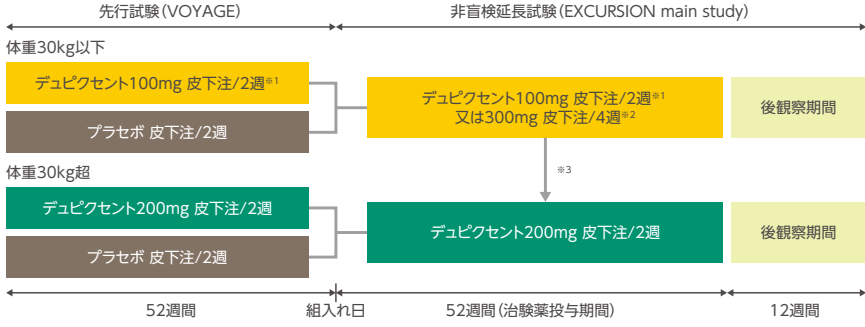
5

6歳以上12歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした 海外第Ⅲ相非盲検延長試験(EXCURSION main study) (海外データ)^{10、11)}

10) 社内資料:6歳以上12歳未満の気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相非盲検延長試験 [LTS14424] (承認時評価資料)

11) Phipatanakul W et al. Pediatr Pulmonol 2024;59:2976-2983

本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

目的	先行するVOYAGEに参加した小児喘息患者におけるデュピクセントの長期安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設、非盲検、単群、1年間投与試験
対象	ベースラインのバイオマーカー値にかかわらず、VOYAGEに参加し投与を完了した患者で、VOYAGE参加時に6歳以上12歳未満であった小児喘息患者365例 ・VOYAGEでデュピクセントを投与されていた患者240例 ・VOYAGEでプラセボを投与されていた患者125例 喘息以外の肺機能を低下させる可能性のある慢性肺疾患を有する患者は、本試験から除外された。
投与方法	非盲検で、体重30kg以下の患者はデュピクセント100mgを2週に1回^{※1}、又は300mgを4週に1回皮下投与、体重30kg超の患者はデュピクセント200mgを2週に1回皮下投与した。52週間治療したのち、12週間の後観察を行った。  基本治療: 中用量又は高用量ICS及び2剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量ICSによる単独療法 ※1 国内未承認の用法・用量 ※2 試験実施計画書改訂第3版に伴い、デュピクセント100mg/2週^{※1}を投与されていた患者で試験薬投与期間の終了までの期間が8週間を超える場合は、用法・用量を300mg/4週に変更した。また、その後新たに組み入れた全ての患者は、デュピクセント300mg/4週投与とした。 ※3 体重が30kg以下から30kg超に増加した患者は、デュピクセントの用量を200mg/2週に変更し、その後体重減少の有無にかかわらず同じ用法・用量を維持した。
評価項目	【主要評価項目】 - 試験薬投与下に発現した有害事象が認められた患者数及びその割合 【副次評価項目】 - 試験薬投与期間中の重度喘息増悪[※]の年間発生率 - 気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量 - 気管支拡張薬投与前のその他の肺機能パラメータ(FEV₁、FVC及びFEF_{25-75%})のベースラインからの変化量 【薬物動態】 - 血清中デュピルマブ濃度 - 抗デュピルマブ抗体(ADA) 【薬力学】 - 血中好酸球数、血清総免疫グロブリンE(IgE)など ※「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

解析計画	・安全性解析対象集団は投与量にかかわらず治験薬を1回以上又は一部でも投与された全ての患者と定義した。投与の有無が不明な患者は安全性解析対象集団に含めた。 ・有効性解析対象集団は安全性解析対象集団と同じとした。 - 最大の解析対象集団:得られた全てのデータ及び検討した全ての用法・用量を含める集団 - Modified解析対象集団:治験開始時よりデュピクセント300mg/4週を投与した患者を除外した集団。治験期間中に100mg/2週*投与から300mg/4週投与に切り換えた患者は、300mg/4週投与の初回投与日までのデータを含め、それ以降のデータは打ち切りとした。 ・Type2炎症バイオマーカー及びスクリーニング時のICS用量(中用量、高用量)に基づきあらかじめ定義した部分集団でも解析を実施し、さらに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団解析も行った。 ・有効性の連続変数のベースラインからの変化量に関する主要な解析では、ベースラインとしてVOYAGEのベースラインを用いた。 *国内未承認の用法・用量
-------------	--

●本試験で既存治療として使用された長期管理薬のなかには、国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認のもの、小児への使用が国内未承認のもの又は国内未承認の用法・用量を有するものがあり、該当例は以下の通りである（詳細は各製品の電子添文を参照）。

国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認、小児への使用が国内未承認又は国内未承認の用法・用量を有する長期管理薬

ICS	【小児への使用が国内未承認】モメタゾンフランカルボン酸エステル、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 【国内未承認の用法・用量】フルチカゾンプロピオン酸エステル(国内で承認された用法・用量:小児には通常1回50μgを1日2回、1日の最大投与量は200μg) ブデソニド(国内で承認された用法・用量:小児には1回100～200μgを1日2回、1日の最高量は800μgなど) ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(国内で承認された用法・用量:小児には通常1回50μgを1日2回、1日の最大投与量は200μg) シクレソニド(国内で承認された用法・用量:小児には100～200μgを1日1回)
LABA	【気管支喘息への使用が国内未承認】ホルモテロールフルマレート水和物 【小児への使用が国内未承認】サルメテロールキシナホ酸塩

患者背景

VOYAGEの患者の約89.5%がEXCURSION main studyに移行したため、人口統計学的特徴及びベースラインの疾患特性はVOYAGEの集団全体と類似していました。

		VOYAGE ベースライン時点			EXCURSION 0週時点		
		プラセボ/ デュピクセント n=125	デュピクセント/ デュピクセント n=240	合計 n=365	プラセボ/ デュピクセント n=125	デュピクセント/ デュピクセント n=240	合計 n=365
年齢、平均値±SD、歳		8.9±1.6	8.8±1.7	8.8±1.6	9.9±1.6	9.9±1.7	9.9±1.6
女性、%		36.8	35.4	35.9	—	—	—
体重、平均値±SD、kg		36.77±11.66	35.09±10.23	35.66±10.76	41.76±12.92	40.15±11.79	40.70±12.20
30kg以下、%		32.8	34.2	33.7	15.2	17.9	17.0
30kg超、%		67.2	65.8	66.3	84.8	82.1	83.0
喘息の罹病期間、平均値±SD、年		5.13±2.63	5.64±2.59	5.47±2.61	—	—	—
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ 、 平均値±SD、L		1.52±0.43	1.44±0.38	1.47±0.40	1.77±0.51	1.87±0.46	1.84±0.48
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ 、 平均値±SD、%		79.33±14.30	76.83±14.83	77.68±14.68	82.97±16.13	89.16±15.60	87.04±16.03
FEV ₁ の変動率 ^{*1} 、%		15.27±16.47	22.38±23.10	19.93±21.30	9.89±14.25	6.75±10.95	7.83±12.26
VOYAGE組入れ前1年間の喘息増悪の発生回数、 平均値±SD、回		2.18±1.51	2.52±2.41	2.40±2.15	—	—	—
VOYAGE組入れ前1年間の入院又は救急外来受診を必要とした喘息増悪の発生回数、 平均値±SD、回		1.10±1.12	1.33±1.55	1.25±1.42	—	—	—
高用量ICS投与患者、%		46.4	43.8	44.7	46.4	42.1	43.6
中用量ICS投与患者、%		53.6	56.3	55.3	51.2	54.6	53.4
低用量ICS投与患者、%		—	—	—	2.4	3.3	3.0
バイオマーカーレベル							
血中好酸球数	平均値±SD、 /μL	450±370	550±420	510±410	460±430	620±1180	560±990
	中央値(範囲)、 /μL	380 (20-2470)	470 (10-2060)	430 (10-2470)	360 (10-2950)	320 (10-12620)	330 (10-12620)
FeNO ^{*2}	平均値±SD、 ppb	25.07±22.89	29.79±25.04	28.16±24.39	28.95±27.35	12.78±7.54	18.29±18.70
	中央値(範囲)、 ppb	18.00 (3.0-123.0)	22.00 (4.0-139.0)	20.00 (3.0-139.0)	17.00 (4.0-155.0)	11.00 (3.0-59.0)	12.00 (3.0-155.0)
血清 総IgE ^{*3}	平均値±SD、 IU/mL	675.54± 1044.94	832.05± 1126.71	778.57± 1100.51	748.43± 1138.59	233.53± 504.92	409.87± 817.86
	中央値(範囲)、 IU/mL	348.00 (3.0-5000.0)	427.00 (1.0-5000.0)	375.00 (1.0-5000.0)	317.00 (5.0-5000.0)	87.50 (1.0-5000.0)	119.00 (1.0-5000.0)
TARC ^{*4} 、平均値±SD、pg/mL		557.51± 639.86	501.71± 494.29	520.82± 548.27	—	—	—

*1 VOYAGE ベースライン時点のプラセボ/デュピクセント群:n=124、デュピクセント/デュピクセント群:n=236、合計:n=360

*2 VOYAGE ベースライン時点のプラセボ/デュピクセント群:n=122、デュピクセント/デュピクセント群:n=231、合計:n=353

EXCURSION 0週時点のプラセボ/デュピクセント群:n=124、デュピクセント/デュピクセント群:n=240、合計:n=364

*3 VOYAGE ベースライン時点のプラセボ/デュピクセント群:n=123、デュピクセント/デュピクセント群:n=237、合計:n=360

*4 VOYAGE ベースライン時点のプラセボ/デュピクセント群:n=124、デュピクセント/デュピクセント群:n=238、合計:n=362

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

30kg以上:1回200mgを2週間隔

安全性[主要評価項目](海外データ)

有害事象はプラセボ/デュピクセント群の68.0%(85/125例)、デュピクセント/デュピクセント群の61.3%(147/240例)に発現しました。主な有害事象はプラセボ/デュピクセント群で上咽頭炎、咽頭炎(各9.6%[12例])等、デュピクセント/デュピクセント群で上咽頭炎(8.8%[21例])、上気道感染(7.9%[19例])等でした。

重篤な有害事象は、プラセボ/デュピクセント群で1例(肺炎)、デュピクセント/デュピクセント群で6例(合併症を伴う虫垂炎、肺結核、上気道感染、橈骨骨折、便秘、無気肺各1例)に発現しました。投与中止に至った有害事象はデュピクセント/デュピクセント群で3例(肺結核、アレルギー性結膜炎、回虫症各1例)に発現しました。本試験において、死亡例は認められませんでした。

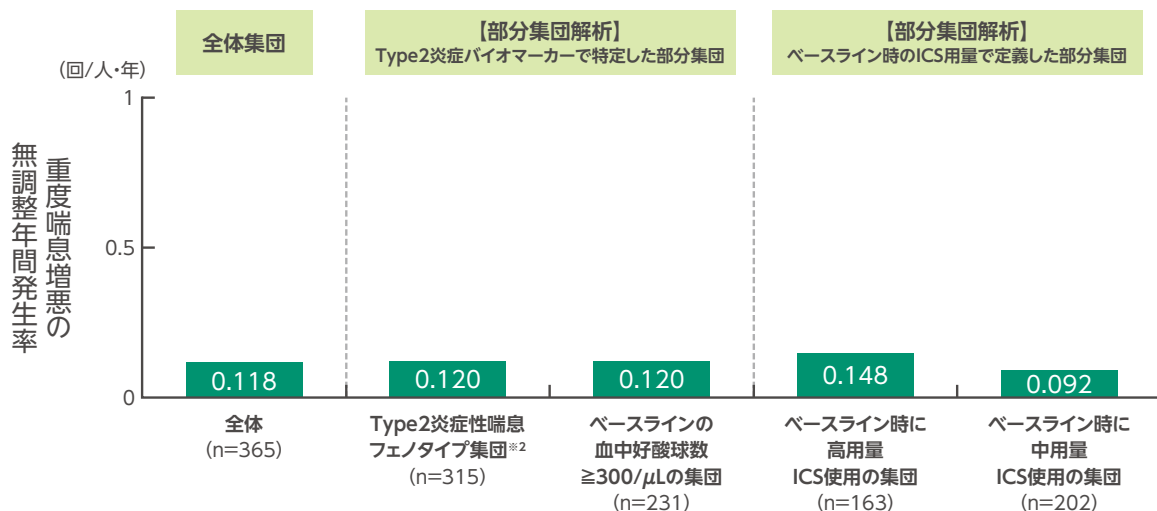
有害事象の種類	プラセボ/デュピクセント※ (n=125)	デュピクセント/デュピクセント※ (n=240)
有害事象発現症例数(発現率)	85(68.0%)	147(61.3%)
重篤な有害事象	1(0.8%)	6(2.5%)
投与中止に至った有害事象	0	3(1.3%)
死亡例	0	0
いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象		
上咽頭炎	12(9.6%)	21(8.8%)
上気道感染	5(4.0%)	19(7.9%)
咽頭炎	12(9.6%)	15(6.3%)
インフルエンザ	7(5.6%)	13(5.4%)
下痢	7(5.6%)	10(4.2%)
好酸球増加症	7(5.6%)	8(3.3%)
注射部位反応	9(7.2%)	8(3.3%)
アレルギー性鼻炎	9(7.2%)	7(2.9%)

※ 国内未承認の用法・用量を含む

MedDRA Version 24.1

治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率 [副次評価項目:部分集団解析を含む](海外データ)

VOYAGE後に最長1年間デュピクセントを投与した患者において、重度喘息増悪^{※1}の無調整年間発生率は0.118回/人・年でした。



※1 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

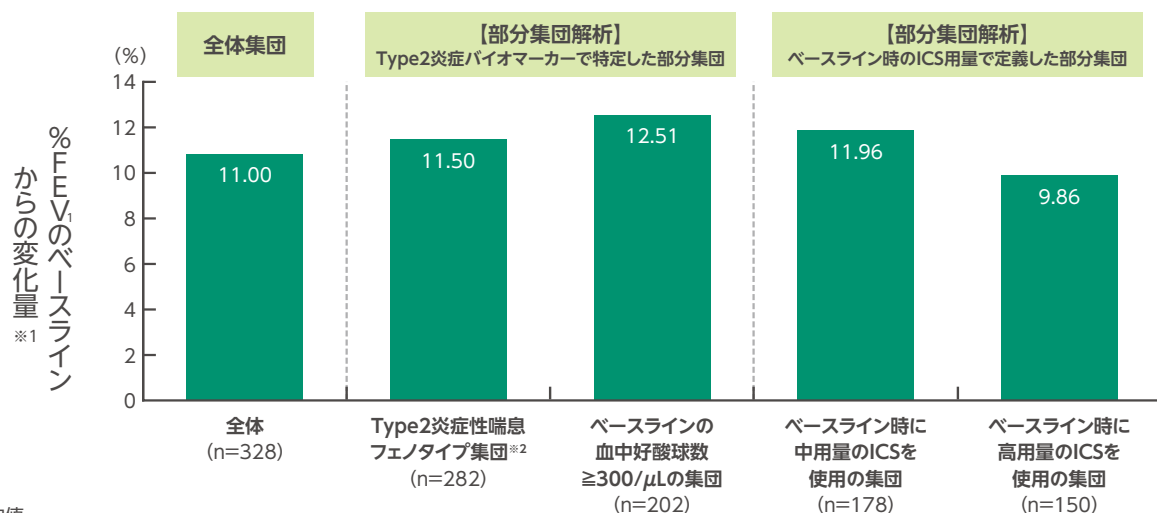
※2 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

本データは国内未承認の用法・用量を含む

気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量 [副次評価項目:部分集団解析を含む](海外データ)

<全体集団／ Type2炎症バイオマーカー、ベースライン時のICS用量で定義した部分集団:部分集団解析>

VOYAGE後に最長1年間デュピクセントを投与した患者において、気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(平均値)は、52週時で11.00%でした。



平均値

※1 VOYAGEのベースラインからの変化量

※2 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

本データは国内未承認の用法・用量を含む

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

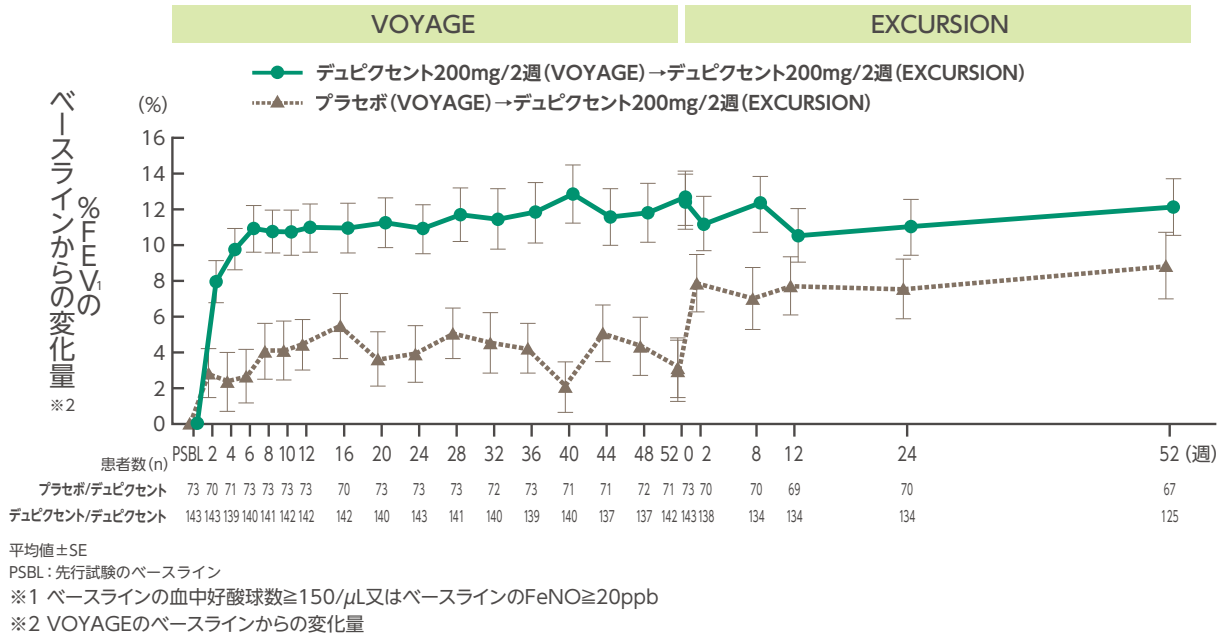
通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

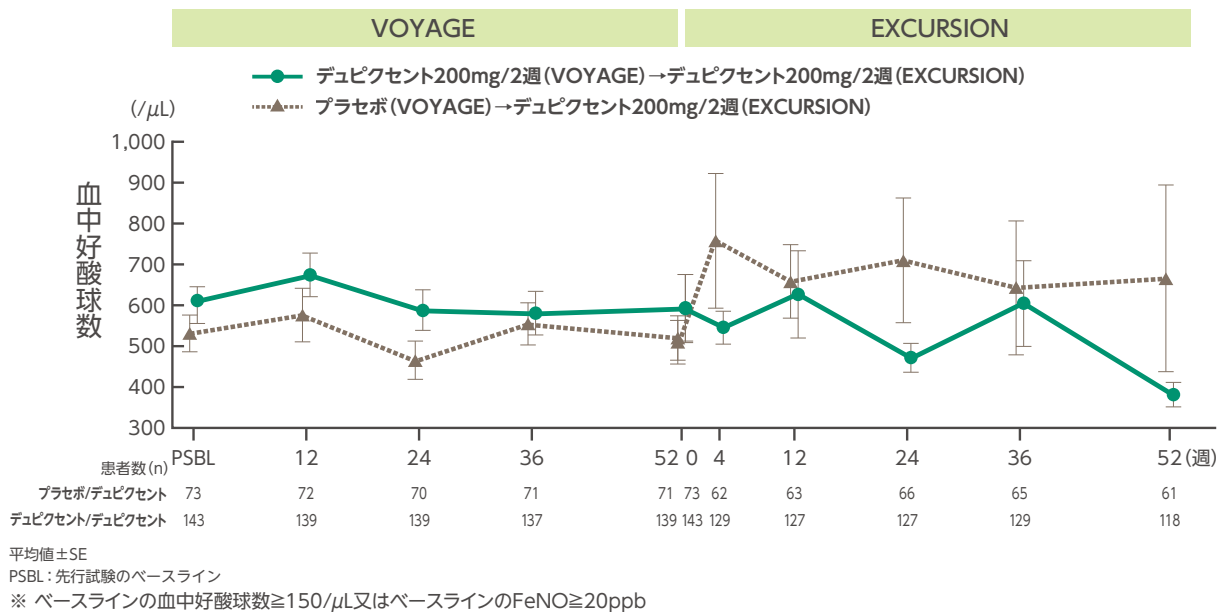
<Type2炎症性喘息フェノタイプ集団※1:部分集団解析>

Type2炎症性喘息フェノタイプ集団のうち、EXCURSION main studyでデュピクセント200mg/2週を投与した群 (VOYAGEではプラセボもしくはデュピクセント200mg/2週投与)において、%FEV₁のベースラインからの変化量 (平均値)は以下の通りでした。



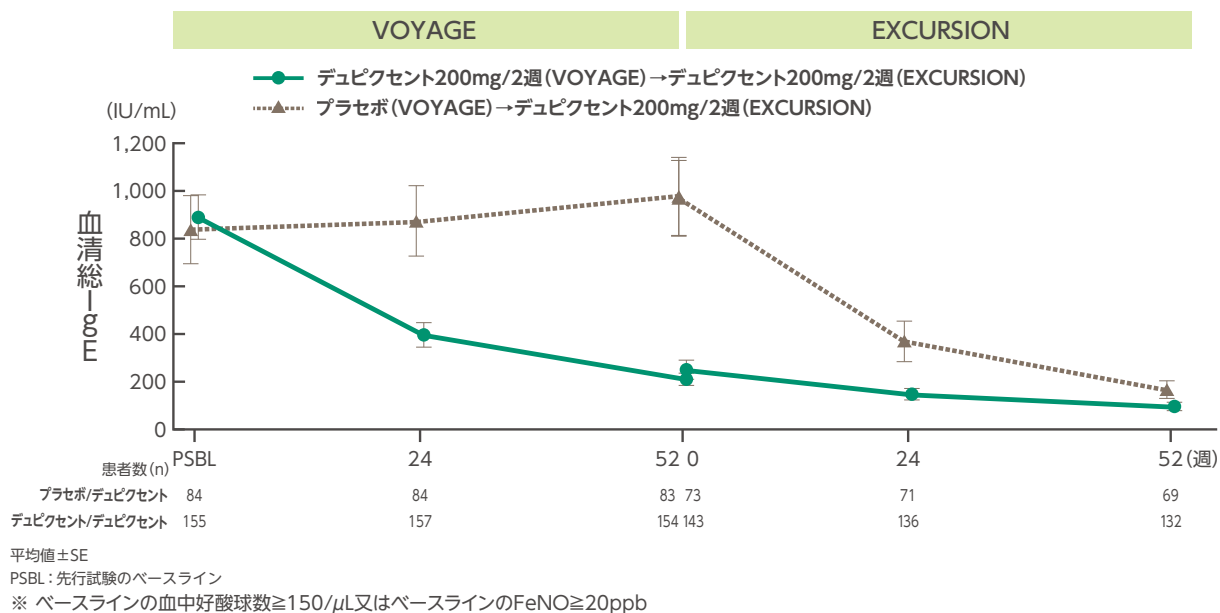
血中好酸球数の推移[薬力学的評価項目:部分集団解析] (海外データ)

Type2炎症性喘息フェノタイプ集団※のうち、EXCURSION main studyでデュピクセント200mg/2週を投与した群 (VOYAGEではプラセボもしくはデュピクセント200mg/2週投与)において、血中好酸球数の推移 (平均値)は以下の通りでした。



血清総IgEの推移[薬力学的評価項目:部分集団解析](海外データ)

Type2炎症性喘息フェノタイプ集団[※]のうち、EXCURSION main studyでデュピクセント200mg/2週を投与した群(VOYAGEではプラセボもしくはデュピクセント200mg/2週投与)において、血清総IgEの推移(平均値)は以下の通りでした。



6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

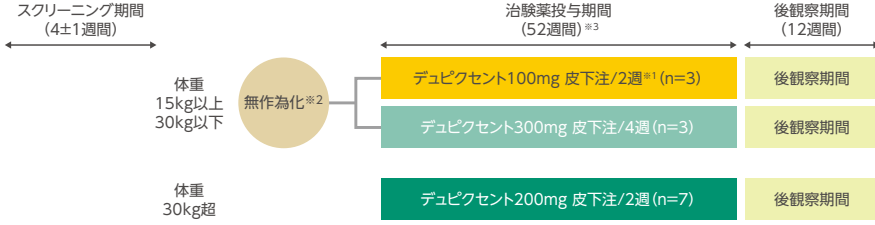
30kg以上: 1回200mgを2週間隔

本試験は国内の臨床試験から得られた有効性及び安全性の結果に基づいて審査・承認されました。国内で承認された用法・用量と異なる内容を含んでいます。

6

6歳以上12歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (EXCURSION Japan substudy)¹²⁾

12) 社内資料: 6歳以上12歳未満の気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [LTS14424] (承認時評価資料)

目的	コントロール不良の持続型喘息を有する6歳以上12歳未満の日本人小児患者におけるデュピクセントの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設、非盲検、単群、1年間投与試験
対象	中用量又は高用量ICS及び2剤目の長期管理薬による併用療法、又は高用量ICSの単独療法を受けてもコントロール不良の中等症から重症の日本人小児喘息患者^{※13}例 【主な組入れ基準】 ・6歳以上12歳未満 ・Type2炎症を有する患者(スクリーニング時に血中好酸球数が$150/\mu\text{L}$以上又はFeNOが20ppb以上) ※ GINA2015に基づき、医師により12ヵ月以上にわたる持続型喘息と診断された患者
投与方法	非盲検で、体重15kg以上30kg以下の患者はデュピクセント100mgを2週に1回^{※1}、又は300mgを4週に1回皮下投与、体重30kg超の患者はデュピクセント200mgを2週に1回皮下投与した。52週間治療したのち、12週間の後観察を行った。  基本治療: 中用量又は高用量ICS及び2剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量ICSによる単独療法 ※1 国内未承認の用法・用量 ※2 デュピクセント100mg/2週^{※1}又は300mg/4週に1:1の比で無作為化割付け ※3 無作為化時に決定された用法・用量は維持され、試験薬投与期間中に体重の増減に応じた調整はしなかった。
評価項目	【主要評価項目】 ・気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(12週時) 【副次評価項目】 ・試験薬投与下で発現した有害事象が認められた患者数及びその割合 ・試験薬投与期間中の重度喘息増悪[※]の年間発生率 ・気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(2、4、8、24、52及び64週時) ・その他の肺機能パラメータのベースラインからの変化量(FEV₁、FVC及びFEF_{25-75%})(2、4、8、12、24、52及び64週時) ・ACQ-IA(ACQ-7-IA及びACQ-5-IAスコア)のベースラインからの変化量(2、4、8、12、24、36、52及び64週時) 【薬物動態】 ・血清中デュピルマブ濃度 ・抗デュピルマブ抗体(ADA) 【薬力学】 ・呼気一酸化窒素(FeNO)、血清総免疫グロブリンE(IgE) ※「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」
解析計画	・有効性は、組み入れられた全ての被験者からなるITT集団を用いて解析を行った。 ・安全性は、少なくとも1回試験薬が投与された全ての患者(安全性解析対象集団)を対象に解析を行った。 ・主要評価項目において、治療方針ストラテジーに従い、12週時より前の試験薬投与中止の中間事象以降に収集されたデータは含めることとした。 ・副次評価項目の重度喘息増悪の年間発生率において、治療方針ストラテジーに従い、試験薬投与中止の中間事象以降に収集されたデータは含めることとした。52週時より前の試験中止の中間事象については、試験中止までに認められた全ての事象を含めることとし、観察期間は組入れ日から試験中止日までと定義した。試験中止以降に発生する可能性がある観察されていない事象についての補完は実施しなかった。

患者背景

対象患者の23.1%が高用量ICS、76.9%が中用量ICSを使用しており、組入れ前1年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値は1.54回でした。気管支拡張薬投与前の%FEV₁の平均値は87.00%でした。

	デュピクセント100mg 皮下注/2週 ^{※1} n=3	デュピクセント300mg 皮下注/4週 n=3	デュピクセント200mg 皮下注/2週 n=7	合計 n=13
年齢、平均値±SD、歳	8.67±0.58	9.33±1.53	10.29±0.76	9.69±1.11
6～8歳、%	33.3	33.3	0	15.4
9～11歳、%	66.7	66.7	100	84.6
女性、%	0	0	57.1	30.8
体重、平均値±SD、kg	27.57±2.41	26.83±1.45	39.87±7.97	34.02±8.74
15kg以上30kg以下、%	100	100	0	46.2
30kg超、%	0	0	100	53.8
喘息の罹病期間、平均値±SD、年	8.22±1.93	7.92±2.10	7.87±2.51	7.96±2.13
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ 、 平均値±SD、L	1.40±0.05	1.32±0.26	1.78±0.29	1.59±0.32
気管支拡張薬投与前の%FEV ₁ 、 平均値±SD、%	89.67±9.02	83.67±5.51	87.29±9.05	87.00±8.01
組入れ前1年間の重度喘息増悪 ^{※2} の発生回数、 平均値±SD、回	2.00±1.73	1.67±0.58	1.29±0.49	1.54±0.88
組入れ前1年間の入院又は救急外来 受診を必要とした喘息増悪の発生回 数、平均値±SD、回	0.33±0.58	1.33±1.15	0.57±0.98	0.69±0.95
高用量ICS投与患者、%	33.3	0	28.6	23.1
中用量ICS投与患者、%	66.7	100	71.4	76.9
ACQ-5-IAスコア、平均値±SD	1.73±0.12	2.07±0.64	2.23±0.79	2.08±0.65
ACQ-7-IAスコア、平均値±SD	1.52±0.16	1.95±0.54	1.94±0.54	1.85±0.48

2剤目の長期管理薬による併用療法として、LABAが8例(61.5%)、LTRAが5例(38.5%)で使用されていました。

全ての患者がアトピー性疾患を合併しており、アトピー性皮膚炎が92.3%、アレルギー性鼻炎が84.6%でした。

※1 国内未承認の用法・用量

※2 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量
[主要評価項目 12週時]

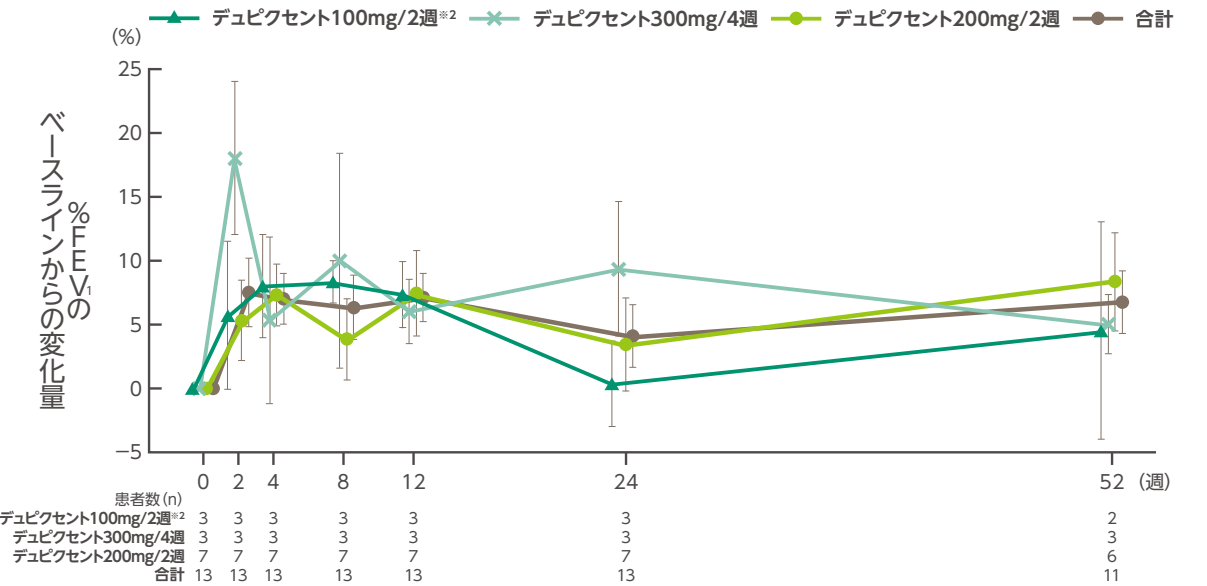
Type2炎症性喘息フェノタイプ^{※1}を有する日本人小児喘息患者において、12週時の気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(平均値)は7.08%でした。

	デュピクセント100mg 皮下注/2週 ^{※2} (n=3)	デュピクセント300mg 皮下注/4週 (n=3)	デュピクセント200mg 皮下注/2週 (n=7)	合計 (n=13)
ベースライン	89.67±9.02	83.67±5.51	87.29±9.05	87.00±8.01
12週時	97.00±4.58	89.67±2.52	94.71±7.52	94.08±6.33
ベースラインからの 変化量	7.33±4.51	6.00±4.36	7.43±8.83	7.08±6.78

※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$ 平均値 $\pm$ SD
※2 国内未承認の用法・用量

気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量
[副次評価項目 2、4、8、24、52週時]

Type2炎症性喘息フェノタイプ^{※1}を有する日本人小児喘息患者において、気管支拡張薬投与前の%FEV₁のベースラインからの変化量(平均値)は以下の通りでした。



平均値 $\pm$ SE
※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$
※2 国内未承認の用法・用量

治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率[副次評価項目]

Type2炎症性喘息フェノタイプ^{※1}を有する日本人小児喘息患者において、治験薬投与期間中の重度喘息増悪^{※2}の無調整年間発生率は0.462回/人・年でした。重度喘息増悪は3例に発生し、そのうち2例は入院又は救急外来受診を必要としました。

<52週間>

	デュピクセント100mg 皮下注/2週 ^{※3} (n=3)	デュピクセント300mg 皮下注/4週 (n=3)	デュピクセント200mg 皮下注/2週 (n=7)	合計 (n=13)
重度喘息増悪の発生、例(%)				
あり	0	1	2	3(23.1)
なし	3	2	5	10(76.9)
発生数(回)、例(%)				
0	3	2	5	10(76.9)
1	0	0	1	1(7.7)
2	0	0	1	1(7.7)
3	0	1	0	1(7.7)
≥4	0	0	0	0
重度喘息増悪の総発生数、回 観察期間、人・年	0 3.0	3 3.0	3 7.0	6 13.0
重度喘息増悪の無調整年間 発生率、回/人・年	0	1.001	0.430	0.462
重度喘息増悪の持続時間、 平均±SD、日	NC±NC	8.00±3.61	7.33±2.89	7.67±2.94

NC: Not Calculated

※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

※2 「全身性ステロイド薬の3日間以上の投与」、又は「全身性ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診」

※3 国内未承認の用法・用量

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

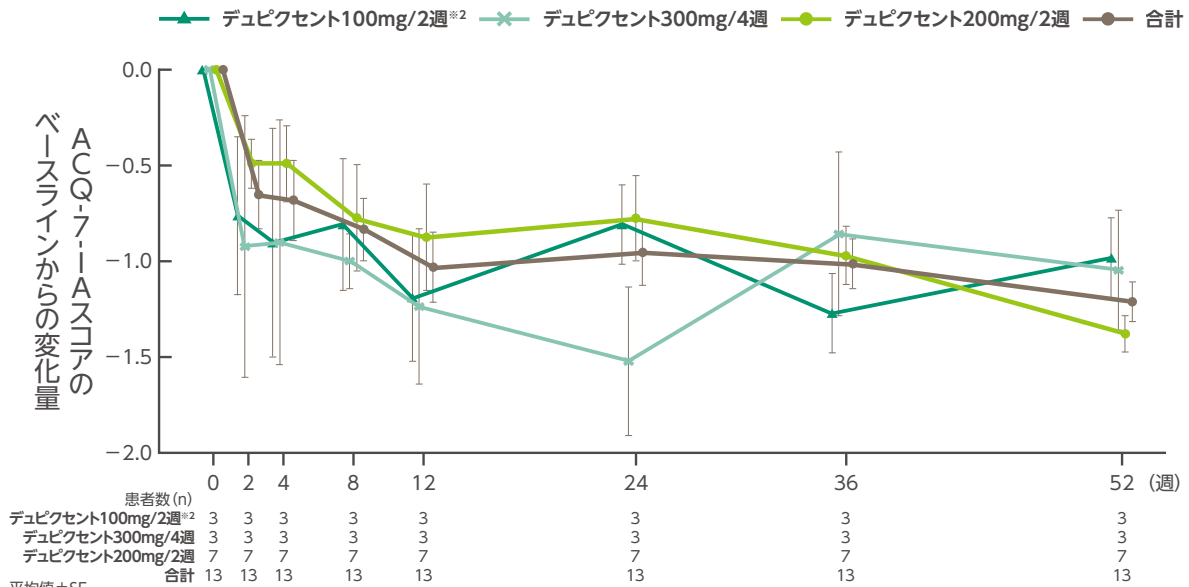
15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

ACQ-IA スコアのベースラインからの変化量 [副次評価項目 2、4、8、12、24、36、52 週時]

<ACQ-7-IA スコア>

Type2 炎症性喘息フェノタイプ^{※1}を有する日本人小児喘息患者集団において、ACQ-7-IA スコアのベースラインからの平均変化量(平均値)は以下の通りでした。

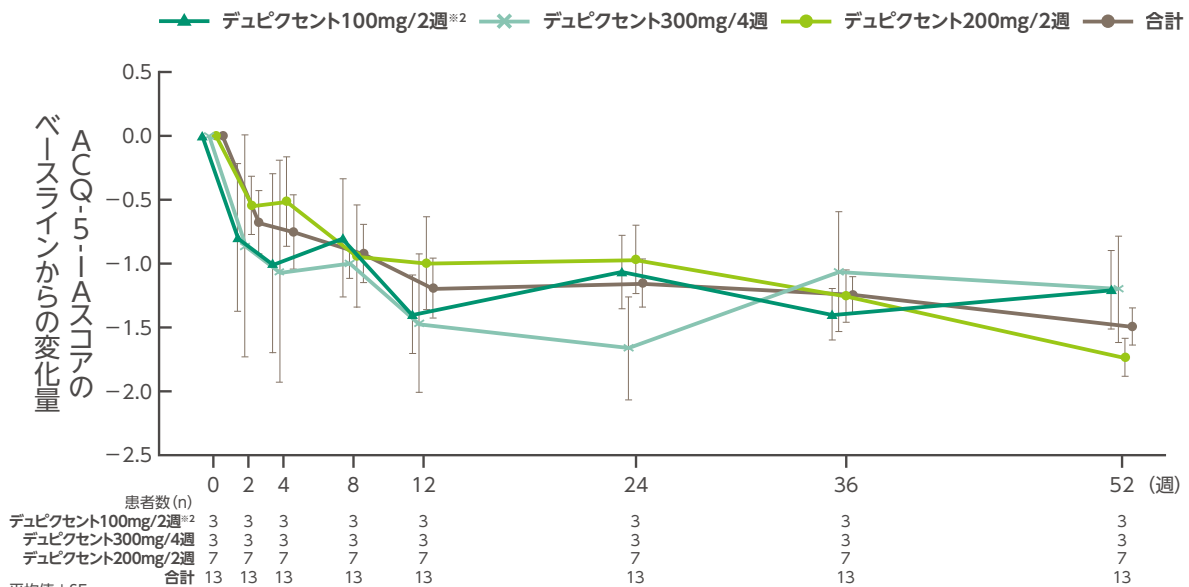


※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

※2 国内未承認の用法・用量

<ACQ-5-IA スコア>

Type2 炎症性喘息フェノタイプ^{※1}を有する日本人小児喘息患者集団において、ACQ-5-IA スコアのベースラインからの平均変化量(平均値)は以下の通りでした。

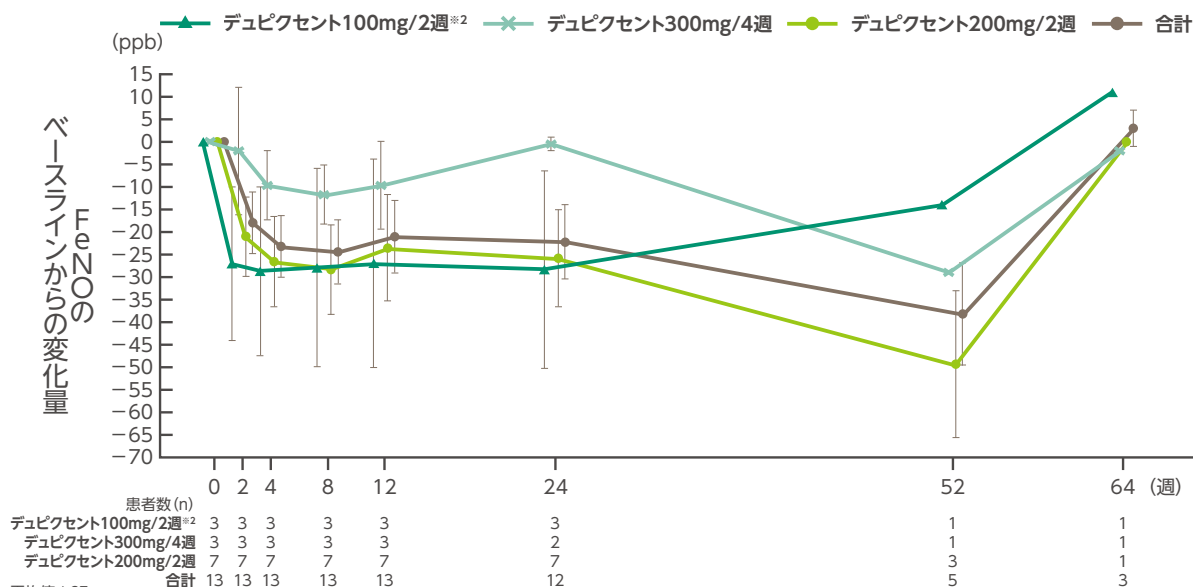


※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

※2 国内未承認の用法・用量

呼気一酸化窒素 (FeNO) 濃度の推移 [薬力学的評価項目]

Type2炎症性喘息フェノタイプ^{※1}を有する日本人小児喘息患者集団において、FeNOのベースラインからの変化量(平均値)は以下の通りでした。

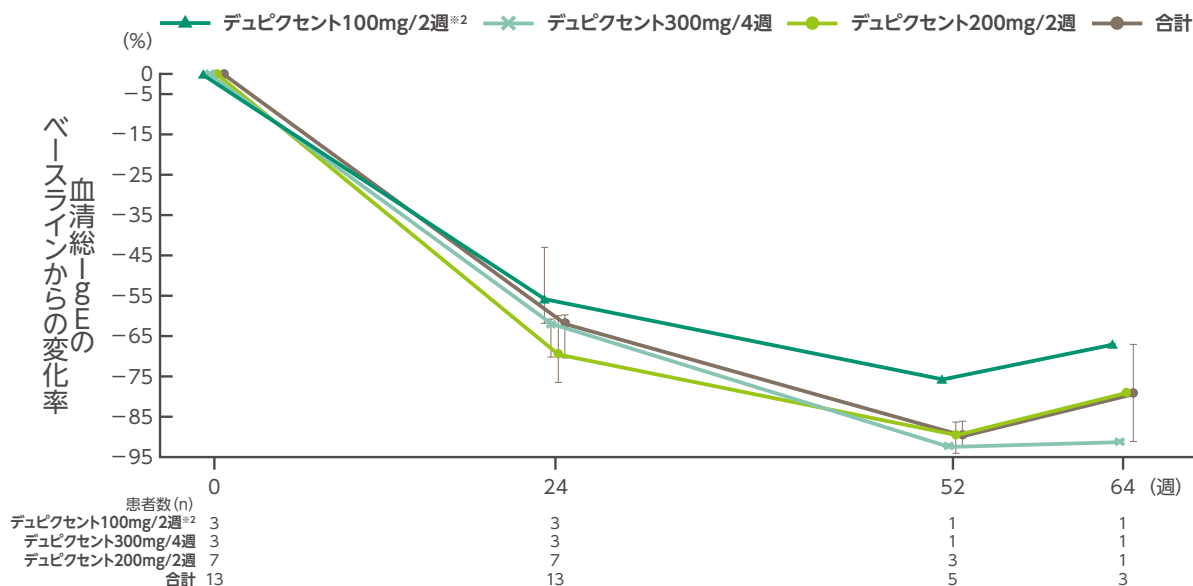


※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

※2 国内未承認の用法・用量

血清総IgEの推移 [薬力学的評価項目]

Type2炎症性喘息フェノタイプ^{※1}を有する日本人小児喘息患者集団において、血清総IgEのベースラインからの変化率(中央値)は以下の通りでした。



※1 ベースラインの血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 又はベースラインのFeNO $\geq 20\text{ppb}$

※2 国内未承認の用法・用量

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

安全性[副次評価項目]

有害事象は100%(13/13例)に発現しました。主な有害事象は、インフルエンザ、発熱各6例(46.2%)、上咽頭炎、咽頭炎各5例(38.5%)等でした。

重篤な有害事象は4例(喘息2例、インフルエンザ、気管支炎各1例)に発現しました。本試験において、投与中止に至った有害事象、死亡例は認められませんでした。

有害事象の種類	デュピクセント 100mg/2週 [*] (n=3)	デュピクセント 300mg/4週 (n=3)	デュピクセント 200mg/2週 (n=7)	合計 (n=13)
有害事象発現症例数(発現率)	3(100%)	3(100%)	7(100%)	13(100%)
重篤な有害事象	1(33.3%)	1(33.3%)	2(28.6%)	4(30.8%)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡例	0	0	0	0
有害事象の内訳				
感染症および寄生虫症	3(100%)	3(100%)	7(100%)	13(100%)
インフルエンザ	1(33.3%)	2(66.7%)	3(42.9%)	6(46.2%)
上咽頭炎	1(33.3%)	1(33.3%)	3(42.9%)	5(38.5%)
咽頭炎	1(33.3%)	1(33.3%)	3(42.9%)	5(38.5%)
気管支炎	0	0	3(42.9%)	3(23.1%)
COVID-19	0	0	2(28.6%)	2(15.4%)
上気道感染	1(33.3%)	0	1(14.3%)	2(15.4%)
帯状疱疹	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
麦粒腫	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
下気道感染	0	1(33.3%)	0	1(7.7%)
口腔ヘルペス	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
副鼻腔炎	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
扁桃炎	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
ウイルス性上気道感染	1(33.3%)	0	0	1(7.7%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
好酸球増加症	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
精神障害	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
不眠症	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
神経系障害	1(33.3%)	1(33.3%)	0	2(15.4%)
頭痛	1(33.3%)	0	0	1(7.7%)
緊張性頭痛	0	1(33.3%)	0	1(7.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(33.3%)	1(14.3%)	2(15.4%)
喘息	0	1(33.3%)	1(14.3%)	2(15.4%)
胃腸障害	2(66.7%)	0	2(28.6%)	4(30.8%)
下痢	1(33.3%)	0	1(14.3%)	2(15.4%)
便秘	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
真菌	1(33.3%)	0	0	1(7.7%)
腸炎	1(33.3%)	0	0	1(7.7%)
嘔吐	1(33.3%)	0	0	1(7.7%)

有害事象の種類	デュピクセント 100mg/2週 [*] (n=3)	デュピクセント 300mg/4週 (n=3)	デュピクセント 200mg/2週 (n=7)	合計 (n=13)
皮膚および皮下組織障害	2(66.7%)	1(33.3%)	2(28.6%)	5(38.5%)
湿疹	1(33.3%)	1(33.3%)	0	2(15.4%)
ざ瘡	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
接触皮膚炎	1(33.3%)	0	0	1(7.7%)
汗疹	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3(42.9%)	3(23.1%)
関節痛	0	0	2(28.6%)	2(15.4%)
骨端症	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(66.7%)	1(33.3%)	4(57.1%)	7(53.8%)
発熱	2(66.7%)	1(33.3%)	3(42.9%)	6(46.2%)
注射部位紅斑	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
注射部位硬結	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1(33.3%)	1(33.3%)	3(42.9%)	5(38.5%)
偶発的過量投与	0	1(33.3%)	0	1(7.7%)
挫傷	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
眼瞼損傷	0	1(33.3%)	0	1(7.7%)
靱帯捻挫	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)
引っかかり傷	1(33.3%)	0	0	1(7.7%)
手首関節骨折	0	0	1(14.3%)	1(7.7%)

※ 国内未承認の用法・用量

MedDRA Version 27.1

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

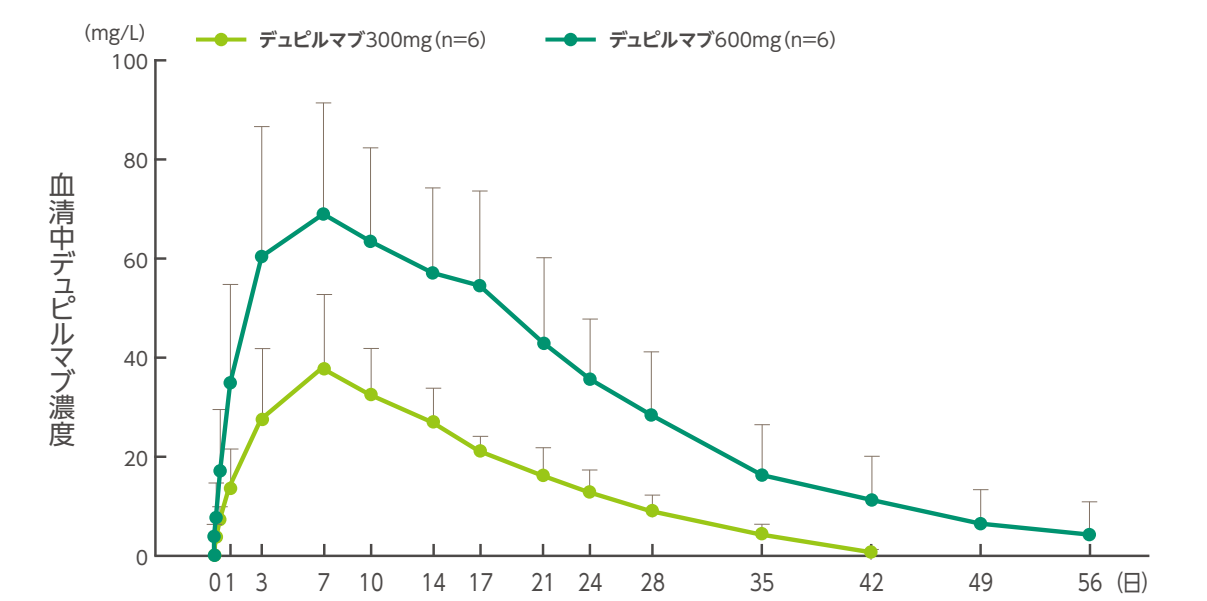
30kg以上:1回200mgを2週間隔

1 血清中濃度

(1)単回投与¹³⁾

日本人健康成人各6例に、デュピルマブ300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りでした。

デュピルマブ単回皮下投与時の血清中濃度推移



デュピルマブ 300mg 又は 600mg 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

デュピルマブ 投与量	C _{max} (mg/L)	t _{max} [*] (day)	AUC _{last} (mg・day/L)	t _{1/2z} [#] (day)
300mg (n=6)	38.3±15.3	7.01 (6.99-10.00)	700±234	5.13±1.42
600mg (n=6)	70.1±24.1	7.00 (3.00-7.02)	1780±699	8.77±5.18

平均値±SD
*:中央値(最小値-最大値)
#:血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

【対象】日本人健康成人男性32例
【方法】デュピルマブ75、150、300、600mg(各群6例)及びプラセボ(8例)に無作為に割付け単回皮下投与し、血清中デュピルマブ濃度を測定した。

(2)反復投与(外国人データを含む)¹⁴⁻²⁰⁾

アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に本剤300mgを隔週で反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度(平均値±標準偏差)は以下の通りでした。

効能	例数(名)	トラフ濃度(mg/L)	週
アトピー性皮膚炎	219	73.3±40.0	16
結節性痒疹	65	60.2±34.7	24
特発性の慢性蕁麻疹	62	63.5±34.2	24
水疱性類天疱瘡	48	66.7±47.4	16
気管支喘息	544	69.0±37.8	24
慢性閉塞性肺疾患	427	62.1±34.4	24
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	142	80.2±35.3	24

(3)反復投与(日本人データ)^{12,20)}

小児のアトピー性皮膚炎患者及び気管支喘息患者に本剤を反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度(平均値±標準偏差)は以下の通りでした。

体重	用量	例数(名)	トラフ濃度(mg/L)	週
アトピー性皮膚炎				
60kg以上	300mg Q2W	3	90.1±26.2	16
30kg以上60kg未満	200mg Q2W	14	62.5±29.7	16
15kg以上30kg未満	300mg Q4W	7	86.6±29.9	16
5kg以上15kg未満	200mg Q4W	3	95.7±38.6	16
気管支喘息				
15kg以上30kg以下	300mg Q4W	3	55.2±14.6	24
30kg超	200mg Q2W	6	98.3±18.1	24

Q2W: 2週に1回投与、Q4W: 4週に1回投与

6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、生後6カ月以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

5kg以上15kg未満:1回200mgを4週間隔

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

30kg以上60kg未満:初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔

60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈結節性痒疹〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

30kg以上60kg未満:初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔

60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈水疱性類天疱瘡〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

30kg以上:1回200mgを2週間隔

〈慢性閉塞性肺疾患〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

2 吸収(外国人データを含む)²²⁾

成人及び思春期の喘息患者において、デュピルマブは全体的に皮下投与後吸収され、母集団薬物動態解析^{*}に基づく絶対バイオアベイラビリティは61%と算出されました。初回用量600mgで投与を開始し、その後300mgを隔週1回投与した場合、母集団薬物動態解析では、典型的な患者は8週間後に定常状態の濃度に達することが示され、定常状態のトラフ濃度の平均値は67.8mg/Lでした。健康被験者にデュピルマブ300mg、600mgを単回皮下投与したときの t_{max} の中央値は7日間でした。

※:【対象・方法】第I～Ⅲ相臨床試験(9試験)でデュピルマブを投与された2,114例における母集団薬物動態により、薬物動態パラメータを算出し、併用薬剤(デュピルマブの初回投与から投与終了後追跡期間の終了時まで併用投与した治療薬剤)がデュピルマブのPKに及ぼす影響を解析した。

3 分布(外国人データを含む)²²⁾

デュピルマブは主に血管内のコンパートメントに分布し、成人及び思春期の喘息患者における母集団薬物動態解析^{*}により推定される分布容積は、4.37Lと算出されました。

4 代謝²²⁾

デュピルマブはヒト型モノクローナル抗体であり、内因性の免疫グロブリンと同様に小ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられることから、特異的な代謝試験は実施していません。

5 消失／排泄(外国人データを含む)²²⁾

デュピルマブの消失は線形及び非線形の両方の経路を介しています。高濃度ではデュピルマブの消失は主に非飽和性かつ線形性のタンパク質分解経路を介し、低濃度では、標的(IL-4R α)を介した飽和性かつ非線形性消失が優位となります。成人及び思春期の喘息患者において、定常状態での最終投与後、デュピルマブ濃度が検出下限を下回るまでの時間の中央値は、母集団薬物動態解析^{*}では、300mg/2週で11週間と推定されました。

6. 用法及び用量(抜粋)〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔

30kg以上: 1回200mgを2週間隔

6 腎障害、肝障害、思春期・高齢者における体内動態(外国人データを含む)²²⁾

(1) 腎機能障害患者、肝機能障害患者(外国人データを含む)

デュピルマブのような抗体製剤の体内動態は肝機能による影響を受けないことが予測されるため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施しませんでした。

母集団薬物動態解析^{*}から、クレアチニンクリアランスは、軽度及び中等度の腎機能障害患者を含む喘息患者集団におけるデュピルマブの薬物動態に影響を与えませんでした。

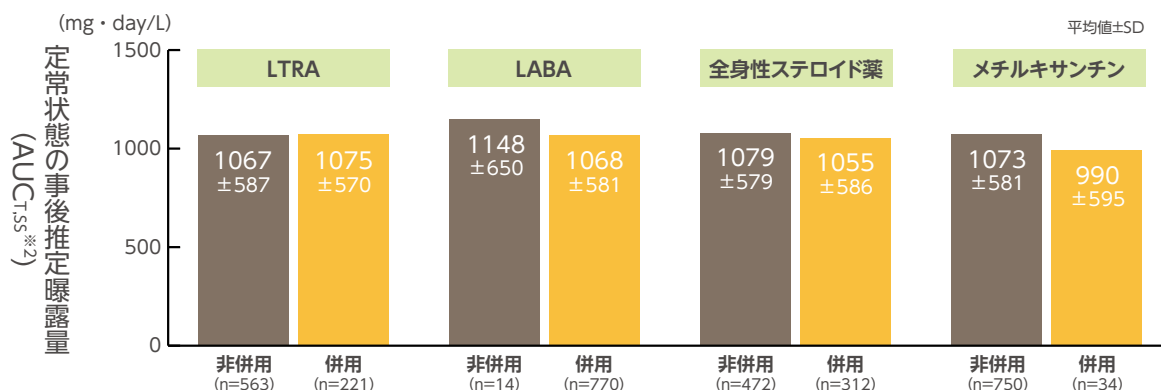
(2) 高齢者(外国人データを含む)

喘息患者の母集団薬物動態解析^{*}から、臨床試験の対象患者の年齢範囲(12～83歳)では、年齢はデュピルマブの体内動態に影響しませんでした。

※:【対象・方法】第I～Ⅲ相臨床試験(9試験)でデュピルマブを投与された2,114例における母集団薬物動態により、薬物動態パラメータを算出し、併用薬剤(デュピルマブの初回投与から投与終了後追跡期間の終了時まで併用投与した治療薬剤)がデュピルマブのPKに及ぼす影響を解析した。

7 相互作用(外国人データを含む)²²⁾

母集団薬物動態解析^{*}から、臨床試験で喘息患者が併用していた一般的な長期管理薬^{*1}(LTRA;ロイコトリエン受容体拮抗薬、LABA;長時間作用性 β_2 刺激薬、全身性ステロイド薬、メチルキサンチン)はデュピルマブの体内動態に影響しませんでした。



※1:海外で汎用される長期管理薬のなかには、国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認のもの、又は国内未承認の用法・用量を有するものがある。該当する長期管理薬の例は以下の通りである。

国内未承認薬、気管支喘息への使用が国内未承認、又は国内未承認の用法・用量を有する長期管理薬(例)

LTRA	【国内未承認薬】ザフィルカストなど
LABA	【国内未承認薬】バンブテロールなど
	【気管支喘息への使用が国内未承認】ホルモテロールなど 【国内未承認の用法・用量】サルメテロール(国内で承認された用法・用量:成人には1回50μgを1日2回)
全身性ステロイド薬	【国内未承認薬】プレドニゾン
メチルキサンチン	【国内未承認薬】バミフィリンなど
	【国内未承認の用法・用量】テオフィリン(国内で承認された用法・用量:通常、成人には1回200mgを1日2回〔錠剤の場合〕)など

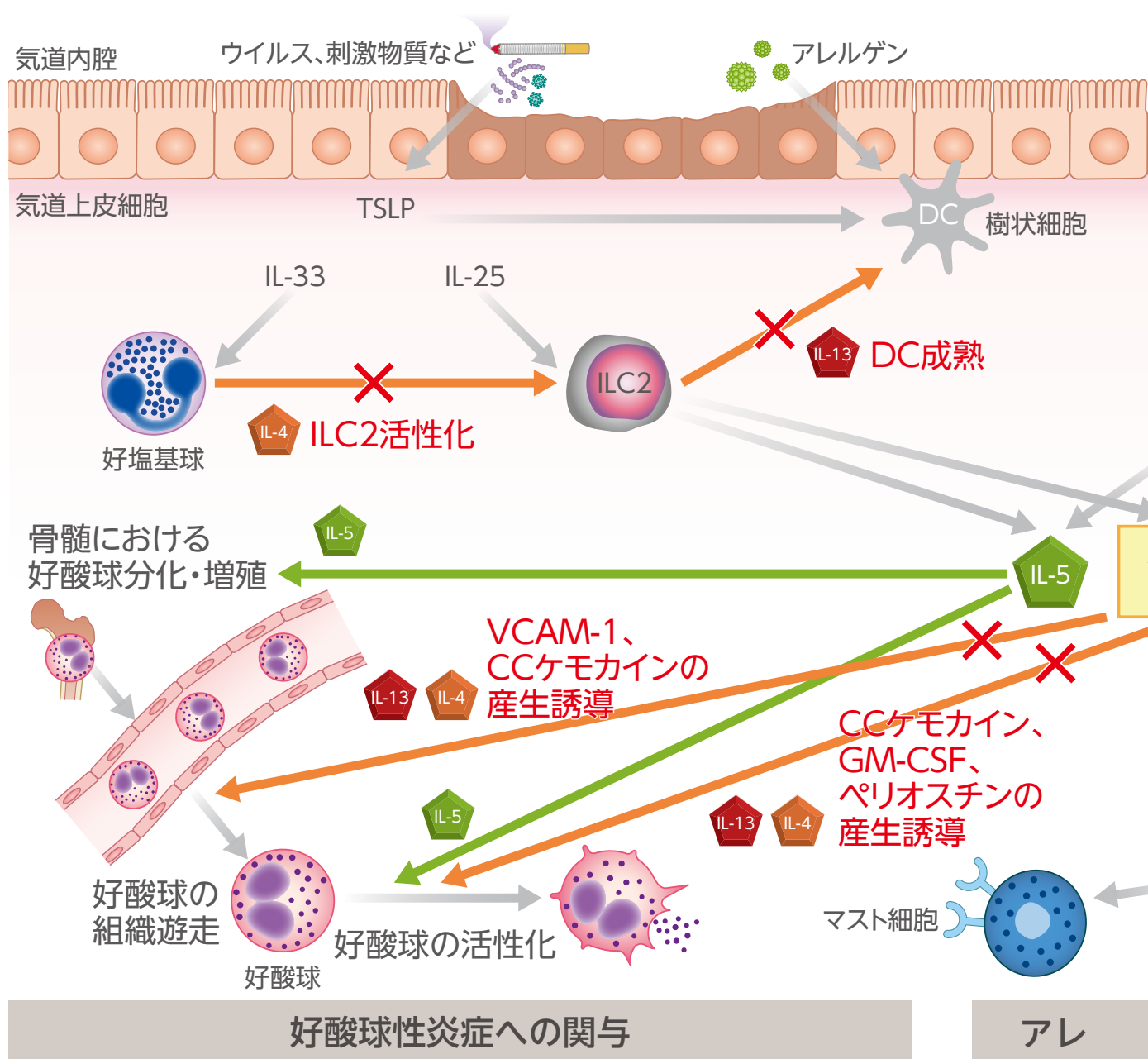
※2:第Ⅱb相及びQUESTにおけるAUC[22週時点-24週時点]

※:【対象・方法】第I～Ⅲ相臨床試験(9試験)でデュピルマブを投与された2,114例における母集団薬物動態により、薬物動態パラメータを算出し、併用薬剤(デュピルマブの初回投与から投与終了後追跡期間の終了時まで併用投与した治療薬剤)がデュピルマブのPKに及ぼす影響を解析した。

1 作用機序

気管支喘息の病態生理

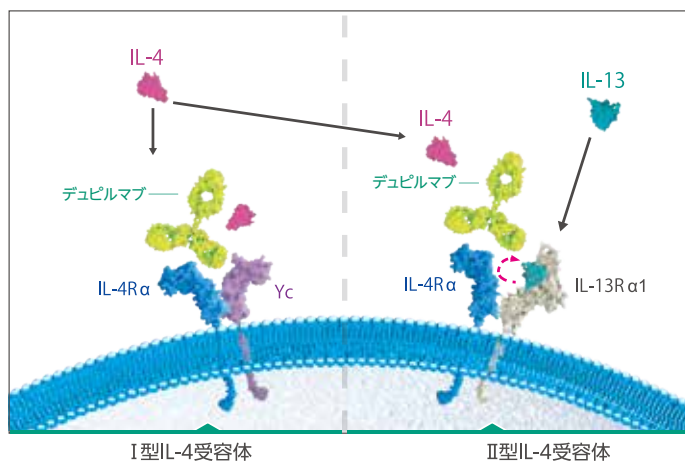
- 喘息の主な病態は、Th2細胞とグループ2自然リンパ球(ILC2)、及びこれらが産生するサイトカインによって活性化される好酸球、マスト細胞などが主体となるType2炎症反応であると考えられています。
- Type2炎症反応における主要なサイトカインはIL-4、IL-5及びIL-13です。
- Th0細胞は、抗原提示細胞からの抗原刺激及びIL-4により、Th2細胞へ分化します。
- B細胞は、IL-4によりIgE産生細胞へクラススイッチします。
- 好酸球は、IL-5により主に骨髄で分化・増殖し、IL-4、IL-13によって誘導された接着分子VCAM-1及びCCケモカインにより血中から組織へと遊走されます。またIL-4、IL-13によって誘導されたCCケモカイン、GM-CSF及びペリオスチンにより活性化します。
- このほか、IL-13は気道上皮の杯細胞過形成と粘液産生の亢進、平滑筋の肥大・増生等に関与しています。



デュピルマブの作用機序

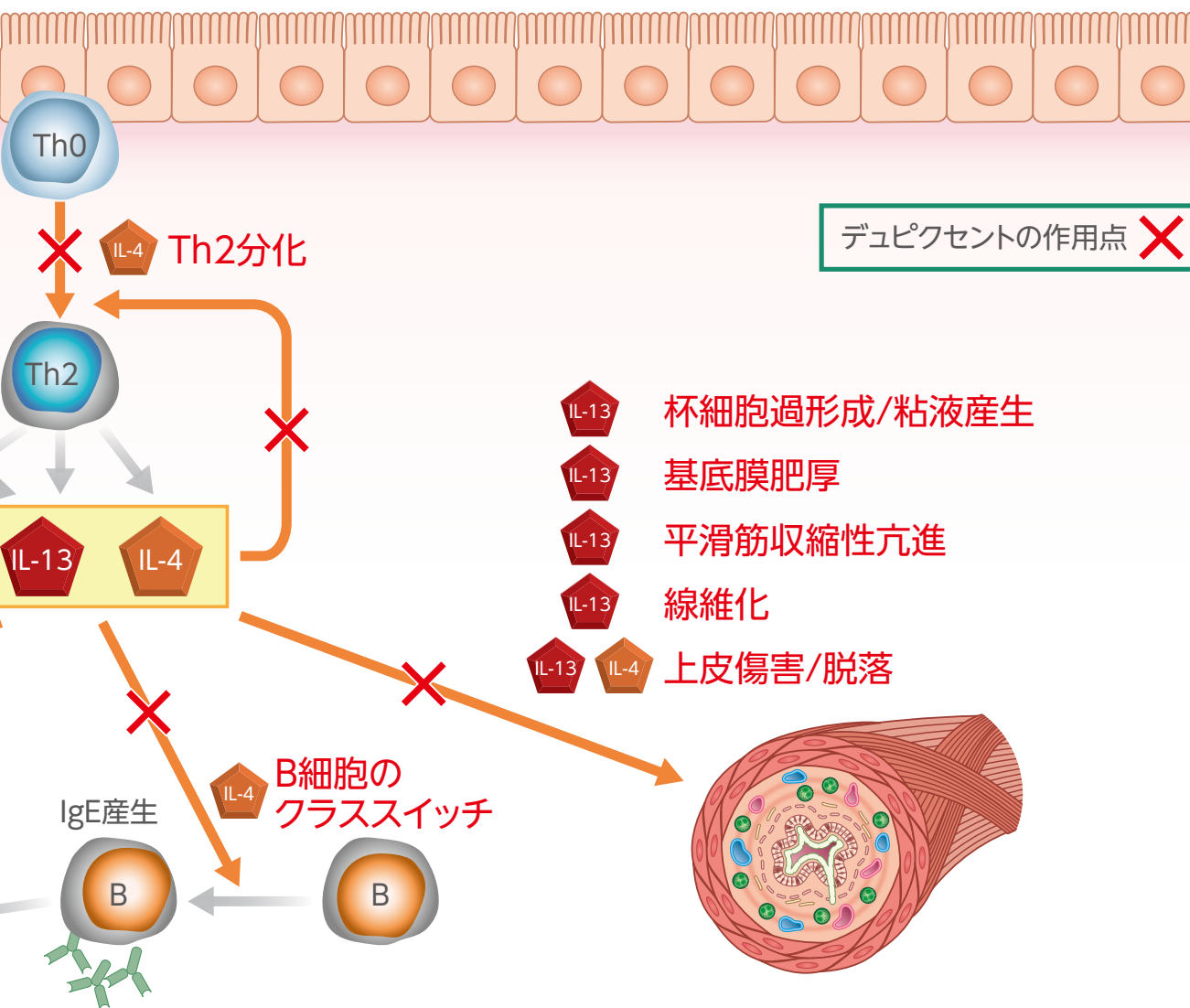
デュピルマブは、ヒトIL-4受容体αサブユニット (IL-4Rα) に特異的に結合する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体です。IL-4RαはIL-4及びIL-13受容体複合体に共有されているためIL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害します(右図)。

- デュピルマブはIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することで、Type2炎症の上流から下流までを広範囲に抑制します。
- これにより、Th0細胞からTh2細胞への分化・増殖、B細胞からIgE産生細胞へのクラススイッチ、好酸球の血管から気道組織への遊走、好酸球の活性化、気道上皮での杯細胞過形成及び粘液産生、平滑筋肥大などが抑制され、喘息発作の増悪抑制や呼吸機能の改善が得られると考えられます。



【監修】東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学研究部門 教授

理化学研究所 統合生命医科学研究センター サイトカイン制御研究チーム 久保 允人 先生



アレルギー性炎症への関与

気道組織における喘息悪化要因への関与

2 非臨床試験

(1) ヒト由来遺伝子組換え IL-4Rα に対する結合親和性 (*in vitro*)²³⁾

ヒト由来の遺伝子組換え IL-4Rα に対するデュピルマブの結合親和性について、Biacore 結合分析を 25℃、pH7.4 で実施し、センサーチップ表面に結合した抗ヒト Fc 抗体で固定化した可溶性 IL-4Rα 単量体又は二量体とデュピルマブとの結合を評価しました。その結果、デュピルマブは中性 (pH7.4) 条件下において、ヒトの IL-4Rα 単量体及び二量体に対して $K_D=11.9\sim33.1\text{pmol/L}$ の親和性で結合することが示されました。

デュピルマブと IL-4Rα との相互作用に関する平衡解離定数 (Biacore 結合分析を 25℃、pH7.4 で実施)

単量体／二量体	k_a [(mol/L) ⁻¹ s ⁻¹]	k_d (s ⁻¹)	K_D (mol/L)	$t_{1/2}$
単量体	5.56×10^5	1.84×10^{-5}	3.31×10^{-11}	10.5h
二量体	4.74×10^5	5.65×10^{-6}	1.19×10^{-11}	31.1h

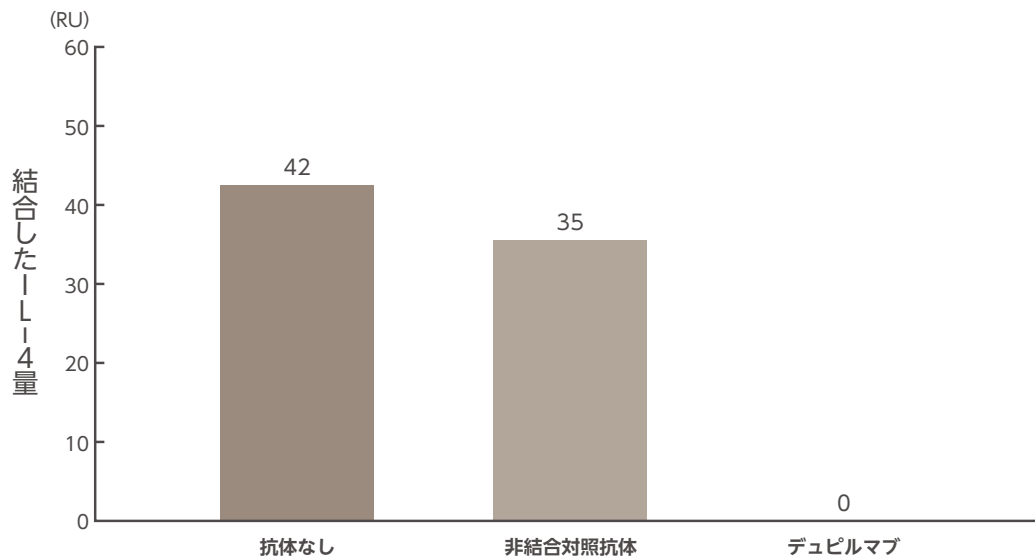
k_a =会合速度定数、 k_d =解離速度定数、 K_D =平衡解離定数、 $t_{1/2}$ =標的滞留半減期

【方法】ヒト由来の組換え可溶性 IL-4Rα 単量体及び二量体の細胞外ドメインタンパク質に対するデュピルマブの結合親和性を Biacore 結合分析により評価した。

(2) ヒト IL-4 のヒト IL-4Rα への結合に対する阻害作用 (*in vitro*)²⁴⁾

Biacore 結合分析を実施して、ヒト IL-4 の固定化したヒト IL-4Rα への結合に対するデュピルマブの阻害作用を評価しました。デュピルマブによる IL-4 の IL-4Rα への結合量は、0RU でした。

ヒト IL-4 の固定化したヒト IL-4Rα への結合

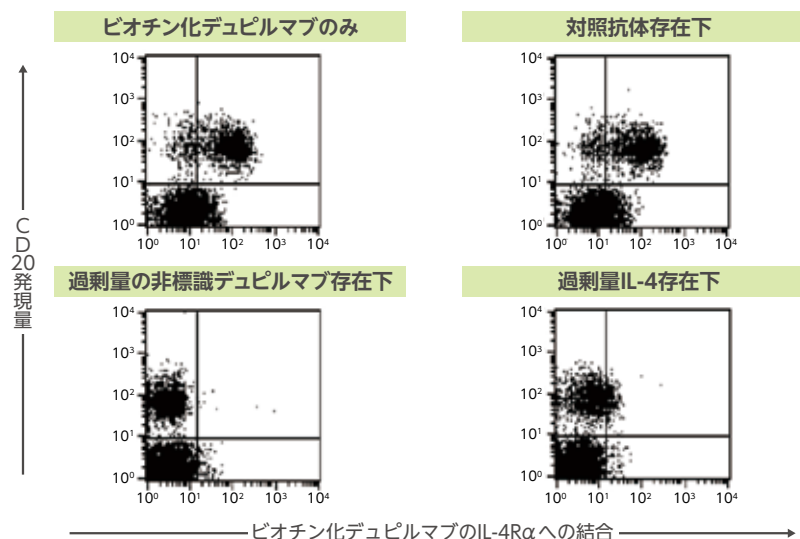


【方法】ヒト IL-4 (25nmol/L) のヒト IL-4Rα への結合に対する非結合対照抗体 (ペバシズマブ) 及びデュピルマブ (333nmol/L) の阻害作用を Biacore 結合分析により評価した。

(3) ヒトリンパ球細胞表面のIL-4R α への結合 (*in vitro*)²⁵⁾

デュピルマブは、全血から単離した初代ヒトリンパ球表面の内因性IL-4R α に結合しました。ビオチン化デュピルマブのIL-4R α への結合は、細胞を過剰量のヒトIL-4又は非標識デュピルマブとプレインキュベーションすることによって阻害されたため、特異的であることが示されました。過剰量の対照抗体とプレインキュベーションしたときには、ビオチン化デュピルマブの結合に影響はありませんでした。

デュピルマブのヒトリンパ球表面IL-4R α への結合

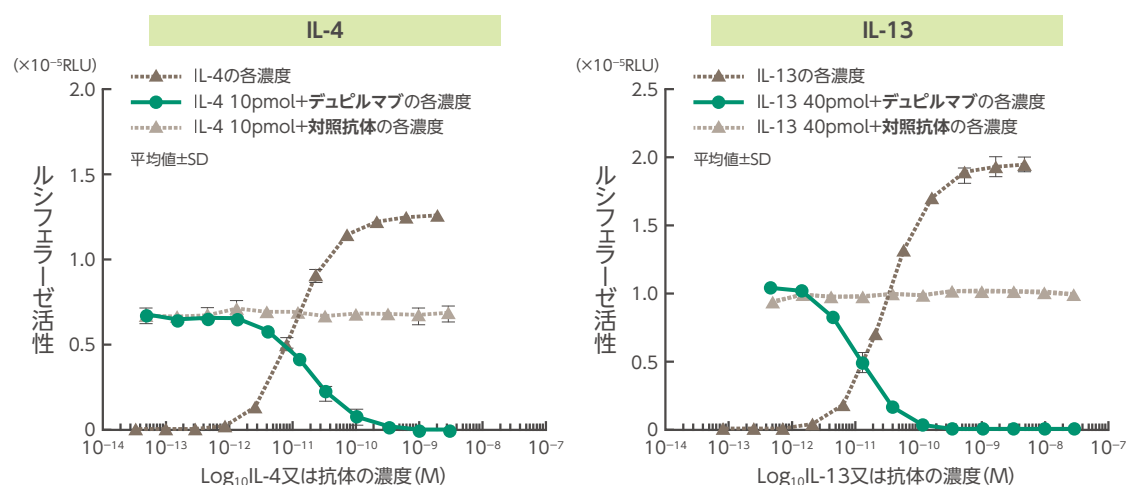


【方法】ヒトリンパ球細胞表面の内因性IL-4R α へのデュピルマブの結合をフローサイトメーターにより評価した。

(4) ヒトIL-4及びヒトIL-13シグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)²⁶⁾

I型IL-4及びII型IL-4受容体を介したIL-4シグナル伝達、並びにII型IL-4受容体を介したIL-13シグナル伝達に対するデュピルマブの阻害効果を細胞を用いた*in vitro*アッセイにより検討したところ、結果は以下のとおりでした。いずれのアイソタイプ対照抗体(REGN646及びREGN1945)も、IL-4R α シグナル伝達を介したルシフェラーゼ活性に影響しなかったことから、デュピルマブによるIL-4及びIL-13シグナル伝達の阻害は、いずれも特異的であることが示されました。

デュピルマブのヒトIL-4R α 受容体媒介ヒトIL-4及びIL-13誘発STAT6シグナル伝達活性化に対する作用



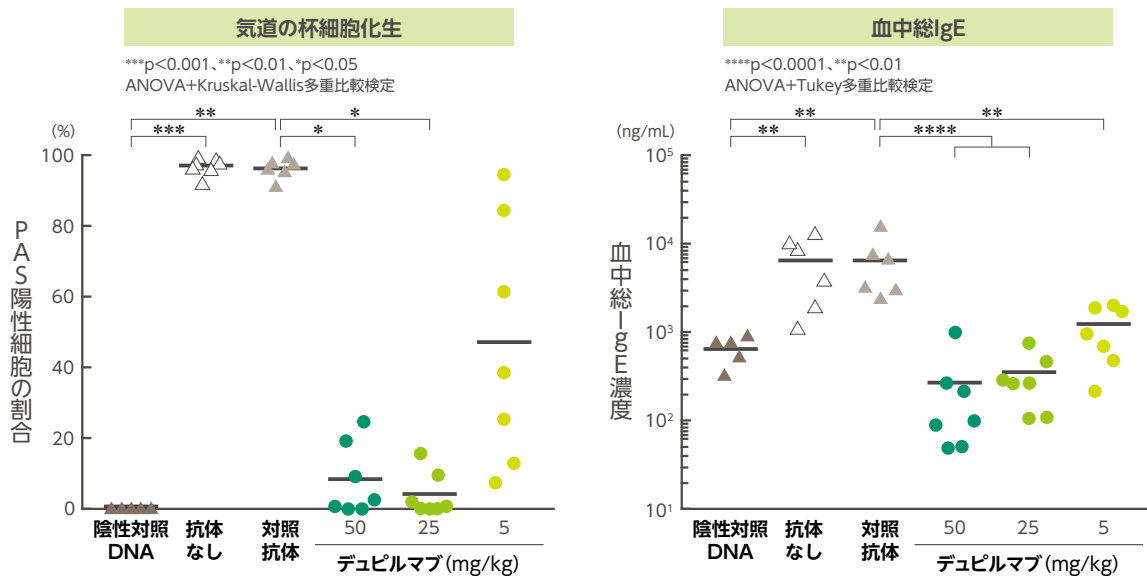
【方法】STAT6/ルシフェラーゼレポーターをトランスフェクションしたHEK293(ヒト胎児腎臓)細胞株にIL-4又はIL-13を添加してルシフェラーゼ活性への影響を検討し、そのEC₅₀に相当する濃度のIL-4、IL-13に各濃度のデュピルマブ又は対照抗体を添加したときのルシフェラーゼ活性を測定した。

(5) マウス Type2 炎症モデルにおける作用(マウス)²⁷⁾

マウス *Il4ra* 及び *Il4* の両対立遺伝子に対応するヒト遺伝子で置換した *Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウスにおいて、Type2 サイトカイン IL-25 による IL-4 及び IL-13 の発現誘導とそのシグナル伝達による変化を指標とし、Type2 サイトカイン応答に対するデュピルマブの阻害作用を検討しました。

Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu} マウスにおいて、流体力学的 DNA 送達 (HDD) 法を用いて、IL-25 を直接発現させ、生体内での IL-4 及び IL-13 発現を誘導すると、気道の杯細胞化生が増加し、血中総 IgE 濃度が上昇しますが、デュピルマブ投与により、気道の杯細胞化生は有意に抑制 (50mg/kg、25mg/kg) され、血中総 IgE 濃度は有意に低下しました。

デュピルマブの *in vivo* 杯細胞化生及び血中総 IgE に対する作用

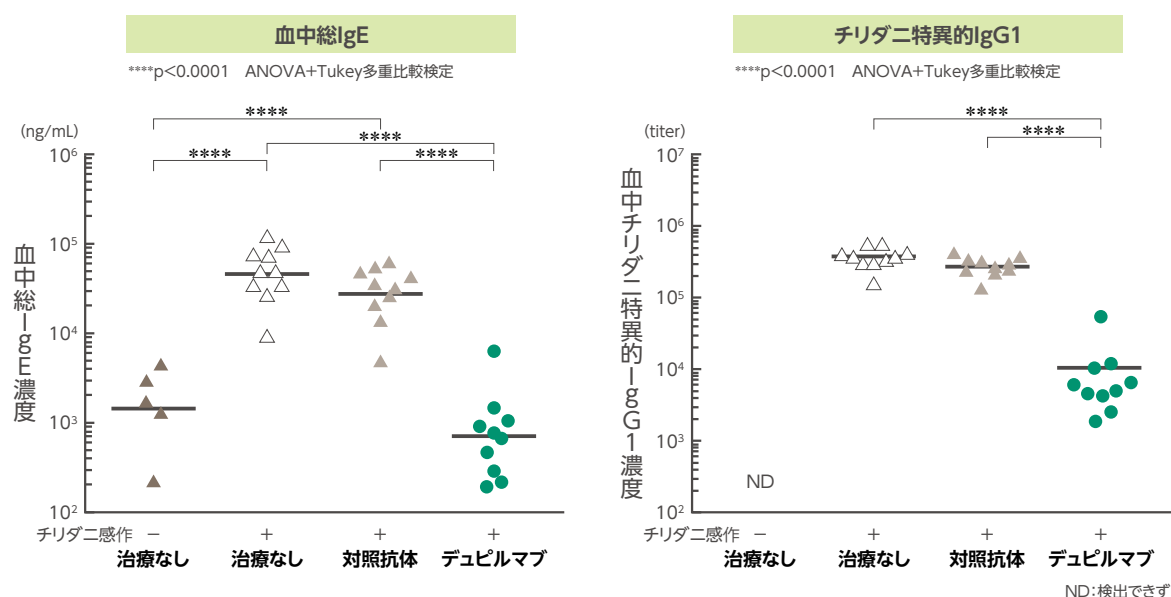


【方法】 マウスの IL-4R α の細胞外ドメイン及び IL-4 をヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス (1 群 n=5~7) に、Type2 サイトカインである IL-25 の DNA を導入し、デュピルマブを 7 日間で 4 回投与して、9 日後に気道の杯細胞化生と血中総 IgE 濃度を測定した。

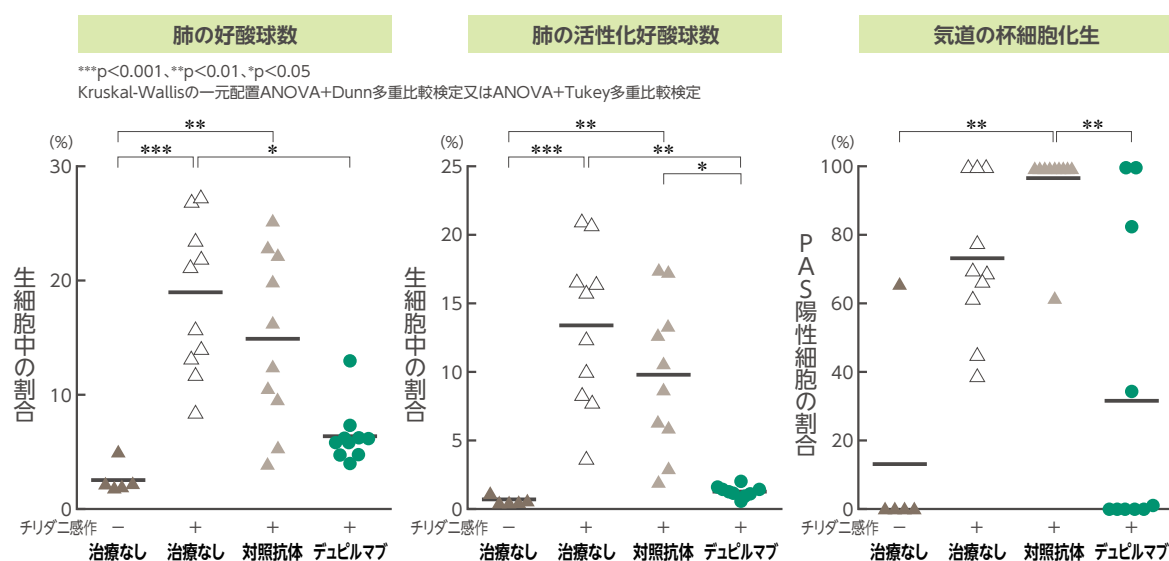
(6) マウス4週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおけるType2免疫応答に対する作用(マウス)²⁸⁾

Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu} マウスを用いて、アレルギー誘発性肺炎モデルにおけるデュピルマブの効果を検討しました。デュピルマブを投与したチリダニ(HDM:House dust mite)感作*Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウスは、非投与HDM感作マウス及び対照抗体を投与したHDM感作マウスと比較して、血中総IgE濃度及び血中HDM特異的IgG1(ヒトIgG4に相当)濃度が有意に低くなりました。デュピルマブ投与マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、肺における総好酸球の割合の低下傾向を示し、活性化好酸球の浸潤が有意に少なくなりました。また、デュピルマブを投与したHDM感作マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、杯細胞化生も有意に抑制されました。

デュピルマブの*Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウス4週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおける血中総IgE濃度及び血中HDM特異的IgG1濃度に対する作用



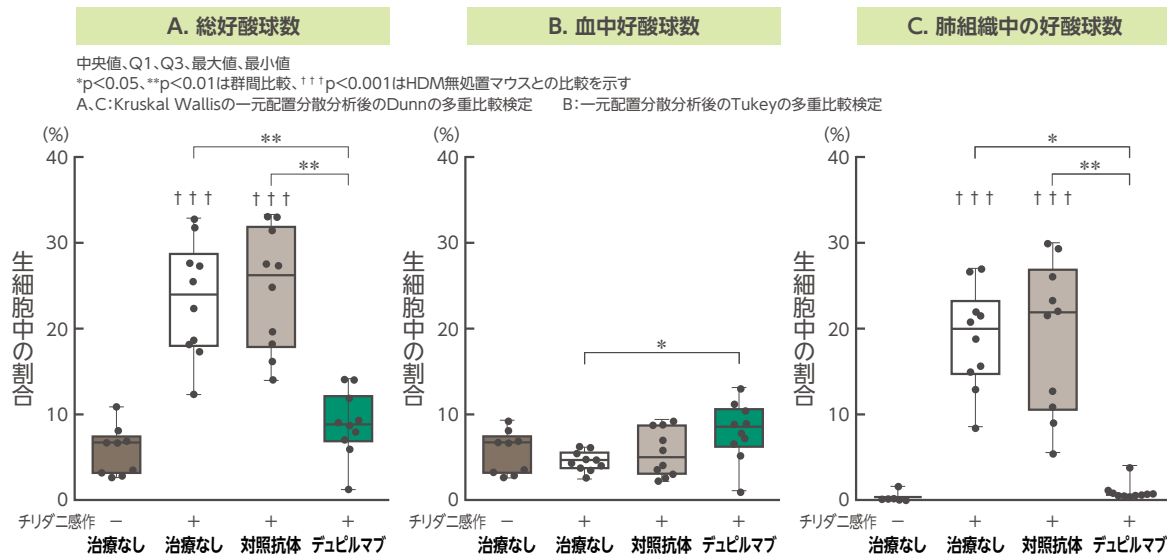
デュピルマブの*Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウス4週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおける肺好酸球浸潤、杯細胞化生に対する作用



【方法】マウスのIL-4Rαの細胞外ドメイン及びIL-4を、ヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス(1群n=5又は10)を用いて、4週間チリダニ抽出物(アレルギー)を反復鼻腔内感作し(アレルギー誘発性肺炎モデル)、デュピルマブ25mg/kg、週2回、4週間投与後の各種パラメータを検討した。

(7) マウス4週間アレルギー性喘息モデルにおける炎症細胞浸潤に対する作用(マウス)²⁹⁾

$Il4\alpha^{hu/hu} Il4^{hu/hu}$ マウスを用いて、アレルギー誘発喘息モデルにおけるデュピルマブの効果を検討しました。デュピルマブを投与したチリダニ(HDM:House dust mite) 感作 $Il4\alpha^{hu/hu} Il4^{hu/hu}$ マウスは、非投与HDM感作マウス又は対照抗体を投与したHDM感作マウスと比較して、肺組織中への好酸球浸潤が有意に抑制されました。一方で、血中の好酸球数は非投与HDMマウス又は対照抗体投与マウスと比較して増加又は増加傾向でした。

デュピルマブの $Il4^{hu/hu} Il4^{hu/hu}$ マウス4週間アレルギー誘発喘息モデルにおける肺への好酸球浸潤に対する作用

【方法】マウスのIL-4R α の細胞外ドメイン及びIL-4を、ヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス(1群n=9又は10)を用いて、4週間チリダニ抽出物(アレルギー)を反復鼻腔内感作し(アレルギー誘発喘息モデル)、デュピルマブ10mg/kg、週2回、4週間投与後の各種パラメータを検討した。

1 安全性薬理試験(カニクイザル)³⁰⁾

安全性薬理試験は実施されていませんが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討しました。

カニクイザルを用いた5週間、13週間及び6ヵ月間反復投与毒性試験において、安全性薬理評価項目を検討しました。カニクイザルにサル相同抗体1、5、25若しくは100mg/kgを1週間隔で5週間静脈内投与、サル相同抗体1、5、25若しくは100mg/kgを1週間隔で13週間皮下投与、サル相同抗体25mg/kgを1週間隔で6ヵ月間静脈内投与又はサル相同抗体25若しくは100mg/kgを1週間隔で6ヵ月間皮下投与したとき、一般状態、体温、心拍数、血圧、心電図パラメータ及び呼吸状態に、サル相同抗体投与に関連する影響は認められませんでした。

2 毒性試験

(1)単回投与毒性試験(カニクイザル)³⁰⁾

デュピルマブ及び相同抗体の単回投与毒性試験は実施していませんが、サル相同抗体を用いた反復投与毒性試験において、サル相同抗体100mg/kgまでを静脈内又は皮下投与したとき、初回投与後にサル相同抗体投与に関連する死亡又は急性の毒性所見は認められませんでした。

(2)反復投与毒性試験(カニクイザル)³⁰⁾

1) 5週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄カニクイザルにサル相同抗体0(溶媒)、1、5、25又は100mg/kgが1週間隔で5回静脈内投与され、各投与群の一部の個体では最終投与後8週間の休薬期間が設定された試験において、サル相同抗体投与に関連する毒性変化は認められませんでした。

2) 13週間反復皮下投与毒性試験

雌雄カニクイザルにサル相同抗体0(溶媒)、1、5、25又は100mg/kgが1週間隔で14回皮下投与され、各投与群の一部の個体では最終投与後13週間の休薬期間が設定された試験において、死亡例は認められませんでした。25mg/kg以上の群の一部で血中IgE濃度の低下が認められましたが、反応に大きなばらつきが見られ、血中IgE濃度の低下に関連する異常所見は認められませんでした。

3) 6ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験

雌雄カニクイザルにサル相同抗体0(溶媒)又は25mg/kgが静脈内に、0(溶媒)、25又は100mg/kgが皮下に、1週間隔で27回投与され、各投与群の一部の個体では最終投与後3ヵ月間の休薬期間が設定された試験において、死亡例は認められませんでした。25mg/kg以上の皮下投与群で局所刺激性が示唆されるリンパ球の浸潤が投与部位の血管周囲に認められましたが、これらの所見は軽度から中等度であり、回復性が認められました。静脈内投与群ではサル相同抗体投与に関連する変化は認められませんでした。

(3)生殖発生毒性試験³¹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(マウス)

雌雄マウスにマウス相同抗体0(溶媒)、25、75又は200mg/kgが、雄には交配前4週間から交配期間を通して9回、雌には交配前2週間から妊娠初期(妊娠0～7日目)まで4回以上、1週間隔で皮下投与された試験において死亡は認められず、マウス相同抗体投与に関連した一般状態、交尾及び受胎能パラメータ(雌の受胎率、妊娠率、着床前/着床後胚死亡率、性周期)等に変化は認められませんでした。

2) 拡張型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ePPND試験)(カニクイザル)

妊娠カニクイザルにサル相同抗体0(溶媒)、25又は100mg/kgが妊娠20～22日から自然分娩時(妊娠約160日)まで1週間隔で皮下投与された試験では、リンパ球サブセット検査等が実施されました。また出生児は生後178～182日に剖検し、病理組織学的検査等が実施されました。

母動物では、サル相同抗体投与に関連する変化は認められませんでした。

出生児では、血清中にサル相同抗体が検出され、生後180日までの間に緩徐に減少しました。25及び

100mg/kg群でそれぞれ2/10例及び2/15例に出生児死亡が認められましたが、いずれの出生児においてもサル相同抗体投与による影響は認められず、出生児の総死亡率はカニクイザルを含むマカク属での背景値の範囲内(Lab Animal Sci 1989;39:205-212等)であったことから、出生児の死亡とサル相同抗体投与との関連性は低いと判断されました。

(4) その他の特殊毒性³²⁾

1) 組織交差反応性試験 (*ex vivo*)

デュピルマブのヒト正常組織及びサル相同抗体のカニクイザル正常組織に対する交差反応性を検討した試験においてカニクイザル組織では、骨髄及び胸腺組織に染色が認められましたが、カニクイザル6ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験において当該組織に所見は認められませんでした。また、ヒトIL-4R α はT及びBリンパ球、気道平滑筋、肝細胞等に発現していることが報告されていますが(Immunol 1993; 150:149-158、FASEB J 2007;21:1433-1444等)、ヒト組織ではデュピルマブの特異的な染色は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一 般 的 名 称：デュピルマブ(遺伝子組換え)
Dupilumab (Genetical Recombination)
本 質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約152,000)である。

製剤学的事項

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注300mgシリンジ)

試験	保存形態	結果
長期保存試験(5±3℃)	ガラス製シリンジ	変化なし(規格内)。
加速試験		分子変化体の増加が認められた。
苛酷試験		分子変化体の増加が認められた。
光安定性試験 (120万lx・hr以上、200W・h/m ² 以上)		非還元条件で純度のわずかな低下が認められ、電荷不均一性で酸性変異体へのわずかなシフトが見られた。

試験項目:含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注300mgペン)

試験	保存形態	結果
長期保存試験(5±3℃)	プレフィルドペン	変化なし(規格内)。
加速試験		還元条件で純度の極めてわずかな低下及び切断体の増加が認められた。
苛酷試験		還元条件及び非還元条件で純度の低下及び切断体の増加が認められた。 純度試験で純度の低下及びそれに伴う凝集体の増加が認められた。 電荷不均一性で酸性変異体へのシフトが見られた。
光安定性試験 (120万lx・hr、200W・h/m ²)		変化なし。

試験項目:含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注200mgシリンジ)

試験	保存形態	結果
長期保存試験(5±3℃)	ガラス製シリンジ	変化なし(規格内)。
加速試験		分子変化体の増加が認められた。
苛酷試験		分子変化体の増加が認められた。

試験項目:含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注 200mg ペン)

試験	保存形態	結果
長期保存試験 (5±3℃)	プレフィルドペン	判定基準を満たした。
加速試験		判定基準を満たした。
苛酷試験		利用可能なすべての物理的安定性及び機能性の試験は合格基準に適合し、化学的安定性の試験は予測の範囲内だった。

試験項目: 含量、性状、pH、純度試験等

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意：医師等の処方箋により使用すること）
貯法：凍結を避け、2～8℃にて保存
有効期間：36ヵ月
取扱い上の注意：冷蔵庫から取り出した後は、外箱に入れたまま25℃以下で保存し、14日以内に使用すること。
外箱開封後は遮光して保存すること。
本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

包装

〈デュピクセント皮下注300mg ペン〉 2mL×1本	〈デュピクセント皮下注200mg ペン〉 1.14mL×1本
〈デュピクセント皮下注300mg シリンジ〉 2mL×1本	〈デュピクセント皮下注200mg シリンジ〉 1.14mL×1本

関連情報

日本標準商品分類番号：87449
承認番号：デュピクセント皮下注300mgシリンジ 23000AMX00015
デュピクセント皮下注300mg ペン 30200AMX00926
デュピクセント皮下注200mgシリンジ 30500AMX00261
デュピクセント皮下注200mg ペン 30700AMX00125
承認年月：2018年1月〔アトピー性皮膚炎〕
効能又は効果の追加承認年月：2019年3月〔気管支喘息〕
2020年3月〔鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〕
2023年6月〔結節性痒疹〕
2023年9月〔生後6ヵ月以上の小児アトピー性皮膚炎〕
2024年2月〔特発性の慢性蕁麻疹〕
2025年3月〔慢性閉塞性肺疾患（COPD）〕
2025年12月〔6歳以上12歳未満の小児気管支喘息〕
2026年3月〔中等症から重症の水疱性類天疱瘡〕
剤形の追加承認年月：2020年9月〔デュピクセント皮下注300mg ペン〕
2023年9月〔デュピクセント皮下注200mg シリンジ〕
2025年7月〔デュピクセント皮下注200mg ペン〕
国際誕生年月：2017年3月
薬価基準収載年月：デュピクセント皮下注300mgシリンジ 2018年4月
デュピクセント皮下注300mg ペン 2020年11月
デュピクセント皮下注200mgシリンジ 2023年11月
デュピクセント皮下注200mg ペン 2025年11月
販売開始年月：デュピクセント皮下注300mgシリンジ 2018年4月
デュピクセント皮下注300mg ペン 2020年11月
デュピクセント皮下注200mgシリンジ 2023年12月
デュピクセント皮下注200mg ペン 2025年11月
承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
再審査期間満了年月：2026年1月（アトピー性皮膚炎）、2026年1月（気管支喘息）、2026年1月（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）、2027年6月（結節性痒疹）、2027年9月（アトピー性皮膚炎の小児用法・用量）、2028年2月（特発性の慢性蕁麻疹）、2029年3月（慢性閉塞性肺疾患）、2029年12月（気管支喘息の小児用法・用量）〔アトピー性皮膚炎（8年）、気管支喘息（残余期間）、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（残余期間）、結節性痒疹（4年）、アトピー性皮膚炎の小児用法・用量（4年）、特発性の慢性蕁麻疹（4年）、慢性閉塞性肺疾患（4年）、気管支喘息の小児用法・用量（4年）〕、2036年3月（水疱性類天疱瘡）

- 1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC13579](承認時評価資料)
- 2) Castro M et al. N Engl J Med 2018;378:2486-2496
- 3) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC13691]
- 4) Rabe KF et al. N Engl J Med 2018;378:2475-2485
- 5) 社内資料:国際共同第Ⅱb相用量検討試験[DRI12544](承認時評価資料)
- 6) Wenzel S et al. Lancet 2016;388:31-44
- 7) 社内資料:6歳以上12歳未満の気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験[EFC14153](承認時評価資料)
- 8) Bacharier LB et al. N Engl J Med 2021;385:2230-2240
- 9) Bacharier LB et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2024;12:948-959
- 10) 社内資料:6歳以上12歳未満の気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相非盲検延長試験[LTS14424](承認時評価資料)
- 11) Phipatanakul W et al. Pediatr Pulmonol 2024;59:2976-2983
- 12) 社内資料:6歳以上12歳未満の気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験[LTS14424](承認時評価資料)
- 13) 社内資料:国内第Ⅰ相単回投与試験[TDU12265](承認時評価資料)
- 14) 社内資料:慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(承認時評価資料)
- 15) 社内資料:アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験(2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34)
- 16) 社内資料:結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(2023年6月26日承認、審査報告書p.8-9)
- 17) 社内資料:特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(2024年2月9日承認、審査報告書p.7-9)
- 18) 社内資料:気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(2019年3月26日承認、審査報告書p.15)
- 19) 社内資料:水疱性類天疱瘡患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(2026年3月23日承認)
- 20) 社内資料:生後6カ月以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相併用療法試験(2023年9月25日承認)
- 21) Bachert C et al. Lancet 2019;394:1638-1650
- 22) 社内資料:臨床薬理試験(気管支喘息)(承認時評価資料)
- 23) 社内資料:ヒト及びその他の動物種のIL-4R α に対する結合親和性(承認時評価資料)
- 24) 社内資料:IL-4のhIL-4R α への結合に対する阻害作用(承認時評価資料)
- 25) 社内資料:ヒトリンパ球表面の天然IL-4R α への結合(承認時評価資料)
- 26) 社内資料:hIL-4及びhIL-13シグナル伝達阻害作用(承認時評価資料)
- 27) 社内資料:マウスType2炎症モデルにおける作用(承認時評価資料)
- 28) 社内資料:マウスアレルギー誘発性肺炎モデルにおけるType2免疫応答に対する作用(承認時評価資料)
- 29) 社内資料:マウスアレルギー性喘息モデルの肺機能及び炎症細胞浸潤に対する作用(承認時評価資料)
- 30) 社内資料:反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 31) 社内資料:生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 32) 社内資料:その他の毒性試験

/// 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

/// 販売提携

リジェネロン・ジャパン株式会社

〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

/// 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905

sanofi | **Campus**

<https://pro.campus.sanofi/jp>



製造販売元：**サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売提携：**リジェネロン・ジャパン株式会社**
〒105-5518
東京都港区虎ノ門二丁目6番1号