

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

総合製品情報概要

<慢性閉塞性肺疾患*>

*既存治療で効果不十分な患者に限る

COPD*
適応追加
2025年3月



ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

薬価基準収載

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

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)

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
国際共同第Ⅲ相検証的試験(BOREAS試験)	11
薬物動態	24
1. 血清中濃度	24
2. 吸収(外国人データを含む)	26
3. 分布(外国人データを含む)	26
4. 代謝	26
5. 消失/排泄(外国人データを含む)	26
6. 腎障害、肝障害、高齢者における体内動態(外国人データを含む)	26
薬効薬理	27
1. 作用機序	27
2. 非臨床試験	29
安全性薬理試験及び毒性試験	34
1. 安全性薬理試験(カニクイザル)	34
2. 毒性試験	34
有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項	36
取扱い上の注意/包装/関連情報	37
主要文献	38
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)	40

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、気道の異常(気管支炎、細気管支炎)や肺胞の異常(肺気腫)による慢性呼吸器症状(呼吸困難、咳嗽及び喀痰)によって特徴づけられ、持続的でしばしば進行性の気流閉塞をもたらす複雑で多様な肺疾患です。2025年現在、使用可能な標準治療は、気管支拡張薬(吸入ステロイド薬[ICS]併用の有無を問わない)など主にCOPDの様々な症候性の徴候を治療する薬剤に限られており、COPDに特異的な免疫学的基盤へ作用する承認された治療法はありません。COPD患者は増加しており、標準治療で最も強力な3剤併用療法(長時間作用性 β_2 刺激薬[LABA]+長時間作用性抗コリン薬[LAMA]+ICS)を受けても、COPDの症状を示し、増悪リスクが高い効果不十分なCOPD患者において、効果的な治療に対する重要なアンメットニーズが依然として存在します。

デュピクセントはType2炎症性疾患を伴う患者に対する治療薬として、既にアトピー性皮膚炎^{*1}、気管支喘息^{*2}、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎^{*3}、結節性痒疹^{*4}及び特発性の慢性蕁麻疹^{*5}の適応で承認を取得しており、COPDの治療薬として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 $\alpha/\gamma c$)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 $\alpha/IL-13R\alpha 1$)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「^{*1}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ヵ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。

〈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「^{*2}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。

〈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「^{*3}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「^{*4}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「^{*5}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。

1

IL-4、IL-13のシグナル伝達を阻害することで、慢性閉塞性肺疾患の病態に関与するType2炎症反応を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.28)

2

気流閉塞^{*1}及び2型炎症(スクリーニング時の血中好酸球数が300/ μ L以上)が認められ、標準治療として3剤併用療法(LABA+LAMA+ICS)又は2剤併用療法(LABA+LAMA、ICSが禁忌の場合)で効果不十分なCOPD患者を対象とした臨床試験において、無作為化された全ての患者であるITT集団に対し、以下の効果が得られました。(p.14~18)

- 中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率がプラセボと比較して29.2%低下しました(p=0.0005、負の二項回帰モデル:検証的な解析結果)。
- 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12週時:155mL、52週時:143mLであり、プラセボと比較して統計的に有意な増加でした(12週時:p=0.0002、MMRM、52週時:p=0.0009、MMRM)。
- SGRQ^{*2}の総スコアのベースラインからの変化量は52週時:-9.710であり、プラセボと比較して統計的に有意でした(p=0.0026、MMRM)。
- SGRQの総スコアが4以上改善した患者の割合は52週時:51.2%であり、プラセボと比較して統計的に有意でした(p=0.0171、ロジスティック回帰モデル)。

*1:気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.70未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下

*2:SGRQの評価基準についてはp.10をご参照ください。

3

既存治療で効果不十分な慢性閉塞性肺疾患では、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週間隔で皮下投与します。(p.6)

4

重大な副作用として、重篤な過敏症、主な副作用として、注射部位紅斑、注射部位反応、好酸球増加症、注射部位疼痛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。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

デュピクセント皮下注 電子添文[2025年3月改訂(第10版)]に基づき作成

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	デュピクセント皮下注 300mgシリンジ	デュピクセント皮下注 200mgシリンジ
成分		1製剤(2mL)中 の分量	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	300mg	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	5.4mg	3.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩 水和物	1.0mg	1.0mg	0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	10.5mg	12.01mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	2.6mg	1.50mg
	氷酢酸	0.3mg	0.3mg	0.19mg
	精製白糖	100mg	100mg	57.00mg
	ポリソルベート80	4mg	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	デュピクセント 皮下注300mgシリンジ	デュピクセント 皮下注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
- 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

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]

〈気管支喘息〉

5.7 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。

5.8 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 参照]

5.9 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〉

5.10 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。

5.11 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。[17.1.7 参照]

5.12 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〉

5.13 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

〈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。

〈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〉

7.2 200mgシリンジと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]

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 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。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。

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。臨床試験において、6歳以上12歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。

〈気管支喘息〉

12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]

11.2 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	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
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 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 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について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6%、約2%及び約1%、12～17歳はそれぞれ約16%、約3%及び約5%、並びに生後6カ月～11歳はそれぞれ約2%、0%及び約1%であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8%、約1%及び約3%、特発性の慢性蕁麻疹患者では、それぞれ約7%、約1%及び約2%、気管支喘息患者では、それぞれ約5%、約2%及び約2%、慢性閉塞性肺疾患患者では、それぞれ約8%、約3%及び約3%、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5%、約2%及び約3%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。

臨床成績

/// 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相試験 (EFC15804: BOREAS)	COPD患者* (40歳以上80歳以下)	COPD患者*を対象にデュピクセント 300mg Q2W投与の有効性及び安全性を評価する。	・300mg/2週(n=463) ・プラセボ(n=468)	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	52週間 (追跡調査期間: 12週間)
海外第Ⅲ相 検証的試験 (EFC15805: NOTUS)	COPD患者* (40歳以上85歳以下)	COPD患者*を対象にデュピクセント 300mg Q2W投与の有効性及び安全性を評価する。	・300mg/2週(n=470) ・プラセボ(n=465)	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	52週間 (追跡調査期間: 12週間)

*気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.70未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下

/// 臨床試験で使用した主な評価基準

SGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire)¹⁾

- 慢性呼吸器疾患を有する成人患者の健康状態/HRQoLを定量測定するためにデザインされた50項目の自己記入型アンケート。
- 喘息、COPD及び気管支拡張症などの幅広い疾患群で使用されているバリデート済みのPRO評価ツールであり、症状、活動及び影響(社会心理的)の各ドメインのスコア及び総スコアを算出します。
- 範囲:0～100
- スコアが高いほど健康状態が悪化していることを示し、総スコアで4の低下が患者内の改善における臨床的に重要な最小の差とされています。

E-RS:COPD(Evaluating Respiratory Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease)²⁾

- COPDの呼吸器症状の重症度を測るPRO尺度であり、COPD増悪を定量的に測定し、COPD増悪の症状発現を評価する日誌であるEXACTから派生したツール。
- 呼吸器症状の重症度を3つの症状ドメイン(息切れ、咳嗽及び喀痰、並びに胸部症状)で構成し、EXACTの14項目のうち呼吸器症状の11項目が使用されています。毎日のE-RS:COPD-RS総スコアは、11項目のスコアを合計することにより算出します。
- スコアが高いほど呼吸器症状の重症度が高いことを示します。
- 総スコアと各症状ドメインのスコア範囲は以下の通りです。

スコア	スコア範囲
RS- 総スコア	0～40
RS- 息切れ	0～17
RS- 咳嗽及び喀痰	0～11
RS- 胸部症状	0～12

国際共同第Ⅲ相検証的試験 (BOREAS 試験) ³⁾

3) 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)

目的	2型炎症を有するCOPD患者*を対象にデュピクセントの有効性、安全性及び忍容性を評価する。
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	<p>気流閉塞*及び2型炎症(スクリーニング時の血中好酸球数が300/μL以上)が認められ、3剤併用療法(LABA+LAMA+ICS)又は2剤併用療法(LABA+LAMA、ICSが禁忌の場合)で効果不十分なCOPD患者(40歳以上80歳以下)931例(日本人患者13例を含む)</p> <p>【主な選択基準】 10pack-years以上の喫煙歴を有する/気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.70未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下/MRC息切れスケールでGrade 2以上/血中好酸球数が0.3Giga/L[300cells/μL]以上 など</p> <p>【主な除外基準】 無作為化前の12ヵ月未満にCOPDと診断された患者/現在喘息と診断されている若しくは喘息の既往歴がある/COPD以外の重大な肺疾患を有する など</p>
投与方法	<p>デュピクセント300mgを52週まで2週に1回皮下投与する群(デュピクセント300mg Q2W群)、プラセボを52週まで2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1で無作為化割り付けし、52週間投与したのち、12週間観察した。</p> <p>併用薬については、以下のようにした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 基本治療として3剤併用療法(LABA+LAMA+ICS[ICSが禁忌の場合を除く])を受け、スクリーニング前の1ヵ月以上は一定用量で投与されることとした(試験期間中は同じ用法・用量で継続する)。また、重度のCOPD増悪イベントを1回又は中等度のCOPD増悪イベントを2回発現した後は、症状をコントロールするため、必要に応じて、基本治療薬の用量調節が許容された。 PDE-4阻害薬及びメチルキサンチンは、スクリーニング前の6ヵ月を超えて一定用量で投与されていた場合、試験期間を通して継続して併用が許容された。 全身性ステロイド薬又は抗菌薬などによる治療を要するCOPD増悪イベントを発現した患者については、増悪の治療完了後、治験担当医師が医学的に可能と判断した場合には、当初の基本治療を再開するよう努めた。 試験期間中、必要に応じて、リリーバー(サルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム/短時間作用性β_2刺激薬配合剤、又はテルブタリン)の投与が可能であった。 <p>スクリーニング期間 (4±1週間)</p> <p>対象</p> <ul style="list-style-type: none"> 気流閉塞を有するCOPD患者* スクリーニング時の血中好酸球数が300/μL以上 標準治療(LABA+LAMA+ICS)*で効果不十分 <p>無作為化</p> <p>治療期間 (52週間±3日間)</p> <p>3剤併用療法(LABA+LAMA+ICS)*への追加投与</p> <p>デュピクセント300mg 皮下注/2週 (n=463)</p> <p>プラセボ 皮下注/2週 (n=468)</p> <p>後観察期間 (12週間±5日間)</p> <p>治療後のCOPD症状の再発を評価 (64週まで)</p> <p>層別因子</p> <ul style="list-style-type: none"> 国 ベースラインのICS用量(高用量、低用量) <p>※ ICS禁忌の場合はLABA+LAMA</p>
評価項目	<p>【主要評価項目(検証的な解析項目)】</p> <ul style="list-style-type: none"> 52週間における中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の年間発現率 <p>【重要な副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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 <ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団>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 <ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団>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 52週時におけるSGRQの総スコアのベースラインからの変化量 52週時におけるSGRQの総スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合 <ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団>52週間における中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の年間発現率

*気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.70未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下

<p>評価項目 (続き)</p>	<p>【多重性を調整したその他の評価項目】 ・52週時におけるE-RS:COPD-RS総スコアのベースラインからの変化量</p> <p>【その他の副次評価項目】 ・2、4、8、24、36及び44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及び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 ・2、4、8、12、24、36、44及び52週時における最大中間呼気流速 (FEF_{25-75%})のベースラインからの変化量 ・52週間における重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の年間発現率 ・52週間における中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の初回発現までの時間 ※1:治験責任医師により記録され、全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要するCOPD増悪イベント ※2:治験責任医師により記録され、入院若しくは救急治療部/救急処置室での24時間を超える観察を要する、又は死亡に至ったCOPD増悪イベント ※3:中等度及び重度のCOPD増悪イベントはいずれも、14日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した。</p> <p>【薬力学的評価項目】 ・FeNOのベースラインからの変化率 ・血漿中エオタキシン-3のベースラインからの変化率 ・血清中総IgEのベースラインからの変化率 ・血清中PARCのベースラインからの変化率 ・血中好酸球数のベースラインからの変化量</p> <p>【安全性】 ・有害事象/治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) など</p>																				
<p>解析計画</p>	<p>主要な解析はITT集団で行われた。主要評価項目、重要な副次評価項目及び追加で選択されたその他の評価項目の検定について、階層的検定手順を用いた。</p> <p>有効性評価項目の主要な解析対象集団はITT集団(無作為化された全ての患者と定義し、無作為化された投与群に従って解析を実施)とした。</p> <p>主要評価項目は負の二項回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは52週間の治験薬投与期間中に発生したCOPD増悪イベントの総数を応答変数とし、投与群、地域(複数国の併合)、ベースラインのICS用量(高用量のICSの使用有無)、スクリーニング時の喫煙状況(現喫煙者又はそれ以外)、ベースラインの疾患重症度(気管支拡張薬投与後の% FEV₁)及び組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの回数(2回以下、3回、又は4回以上)を共変数としてモデルに含めた。対数変換した観察期間をオフセット変数とした。52週間の治験薬投与期間の終了よりも前に治験薬投与を中止した患者については、52週の来院までの治験薬を投与していない状態での値を解析に含めた。52週間の治験薬投与期間の終了よりも前に患者が試験を中止した場合、最終連絡日又は予定されていた52週間の治験薬投与期間の終了日(いずれか早い方)までに発現した全ての中等度又は重度のCOPD増悪イベントを解析に含めた。</p> <p>連続変数の有効性評価項目はmixed-effect model with repeated measures (MMRM)を用いて解析した。治験薬投与を中止した患者については、治験薬を投与していない期間の値を解析に含めた。</p> <p>52週時におけるSGRQの総スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。治験薬投与を中止した患者については、治験薬を投与していない期間中に収集されたデータを使用して、レスポnder又はノンレスポnderを決定した。52週時におけるSGRQの総スコアが欠測した患者はノンレスポnderとみなした。</p> <p>中等度又は重度のCOPD増悪イベントの初回発現までの時間はCox回帰モデルを用いて解析した。</p> <p>主要評価項目、重要な副次評価項目及び追加で選択されたその他の評価項目の検定に対し、全体の第一種の過誤確率を両側有意水準0.049で制御するため、以下に示す階層的検定手順を用いた。事前に規定した無益性(non-binding)の中間解析を試験中に実施した結果、最終解析の有意水準からペナルティとして0.001を差し引いた。全体の有意水準は0.05とした。</p> <table border="1" data-bbox="359 1512 1388 1881"> <thead> <tr> <th>検定手順</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>52週間における中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td><ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 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</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td><ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 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</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>52週時におけるSGRQの総スコアのベースラインからの変化量</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>52週時におけるSGRQの総スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>52週時におけるE-RS:COPD-RS総スコアのベースラインからの変化量</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td><ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 52週間における中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率</td> </tr> </tbody> </table> <p>主要評価項目及び重要な副次評価項目について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法2に基づき、日本人集団及び日本人以外の集団の結果の一貫性を評価した。次の条件を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。</p> <p>主要評価項目における条件:デュピクセント群のプラセボ群とのリスクの差が、日本人集団及び日本人以外の集団でそれぞれ0を下回ること。</p> <p>重要な副次評価項目における条件:デュピクセント群のプラセボ群との最小二乗平均の差が、日本人集団および日本人以外の集団でそれぞれ0を上回ること。</p>	検定手順	評価項目	1	52週間における中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率	2	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	3	52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	4	<ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 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	5	<ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 52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	6	52週時におけるSGRQの総スコアのベースラインからの変化量	7	52週時におけるSGRQの総スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合	8	52週時におけるE-RS:COPD-RS総スコアのベースラインからの変化量	9	<ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 52週間における中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率
検定手順	評価項目																				
1	52週間における中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率																				
2	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																				
3	52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																				
4	<ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 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																				
5	<ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 52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																				
6	52週時におけるSGRQの総スコアのベースラインからの変化量																				
7	52週時におけるSGRQの総スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合																				
8	52週時におけるE-RS:COPD-RS総スコアのベースラインからの変化量																				
9	<ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団> 52週間における中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率																				

＜全体集団＞患者背景

対象患者全体(931例)では、平均年齢65.1歳、喫煙者30.0%、高用量ICS使用者27.5%でした。組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの平均回数は、プラセボ2.3回、デュピクセント2.2回でした。デュピクセント群の血中好酸球数の平均値は390/ μ L、中央値は330/ μ L、平均FeNO値は25.04ppbでした。

		プラセボ (n=468)	デュピクセント (n=463)
年齢、平均値±SD、歳		65.2±8.1	65.0±8.0
男性、n(%)		319(68.2)	294(63.5)
喫煙状況	過去喫煙、n(%)	320(68.4)	332(71.7)
	現喫煙、n(%)	148(31.6)	131(28.3)
喫煙歴 ^{*1} 、平均値±SD、pack-year		41.44±24.42	39.67±22.43
BMI、平均値±SD、kg/m ²		27.68±5.73	27.54±5.46
治療状況	高用量ICS ^{*2} 、n(%)	125(26.7)	131(28.3)
組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの回数、平均値±SD、回		2.3±1.0	2.2±1.1
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ ^{*3} 、平均値±SD、L		1.32±0.46	1.28±0.45
気管支拡張薬投与後のFEV ₁ 、平均値±SD、L		1.41±0.47	1.38±0.47
気管支拡張薬投与後の%FEV ₁ 、平均値±SD、%		50.54±12.95	50.43±13.18
気管支拡張薬投与後のFEV ₁ /FVC、平均値±SD		0.48±0.11	0.49±0.12
SGRQの総スコア ^{*4} 、平均値±SD		48.52±17.77	48.64±16.95
E-RS:COPD-RS総スコア ^{*5} 、平均値±SD		13.0±6.9	13.0±7.2
2型炎症のバイオマーカー			
無作為化時の 血中好酸球数	平均値±SD、/ μ L	410±330	390±260
	中央値(四分位範囲)、/ μ L	340(240-460)	330(250-460)
気管支拡張薬投与後のFeNO ^{*6} 、平均値±SD、ppb		23.48±22.06	25.04±22.84
≥20ppb、n/N(%)		186/439(42.4)	190/428(44.4)
<20ppb、n/N(%)		253/439(57.6)	238/428(55.6)

※1:解析対象は758例(プラセボ群374例、デュピクセント群384例)

※2:ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(CFC)1000 μ g/日超、又はその相当量

※3:解析対象は930例(プラセボ群468例、デュピクセント群462例)

※4:SGRQは、慢性呼吸器疾患を有する成人患者の健康状態/HRQoLを定量測定するためにデザインされた50項目の自己記入型アンケート。総スコアの範囲は0~100であり、スコアが高いほど健康状態が悪化していることを示す。臨床的に重要な最小変化量(MCID)は4。解析対象は914例(プラセボ群458例、デュピクセント群456例)

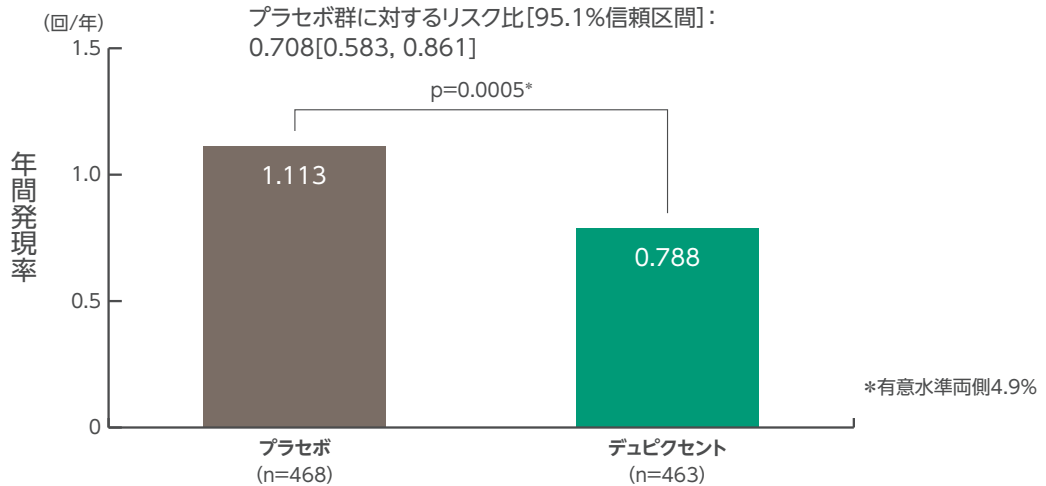
※5:E-RS:COPD尺度は、COPDの呼吸器症状の重症度を測るPRO尺度であり、COPD増悪を定量的に測定し、COPD増悪の症状発現を評価する日誌であるEXACTから派生したツール。EXACTの14項目のうち呼吸器症状の11項目を使用している。総スコアの範囲は0~40であり、スコアが高いほど呼吸器症状の重症度が高いことを示す。解析対象は920例(プラセボ群464例、デュピクセント群456例)

※6:解析対象は867例(プラセボ群439例、デュピクセント群428例)

CFC:クロロフルオロカーボン

＜全体集団＞中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率 [主要評価項目(検証的な解析結果):52週間]

中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の年間発現率は、デュピクセント群で0.788回/年、プラセボ群で1.113回/年であり、プラセボに対するリスク比は0.708と有意差が認められました(p=0.0005*、負の二項回帰モデル)。相対リスク減少率は29.2%であり、プラセボに対するデュピクセントの優越性が検証されました。



負の二項回帰モデル(共変量:投与群、地域[複数国の併合]、ベースラインのICS用量[高用量のICSの使用有無]、スクリーニング時の喫煙状況[現喫煙者又はそれ以外]、ベースラインの疾患重症度[気管支拡張薬投与後の% FEV₁]及び組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの回数[2回以下、3回、又は4回以上])

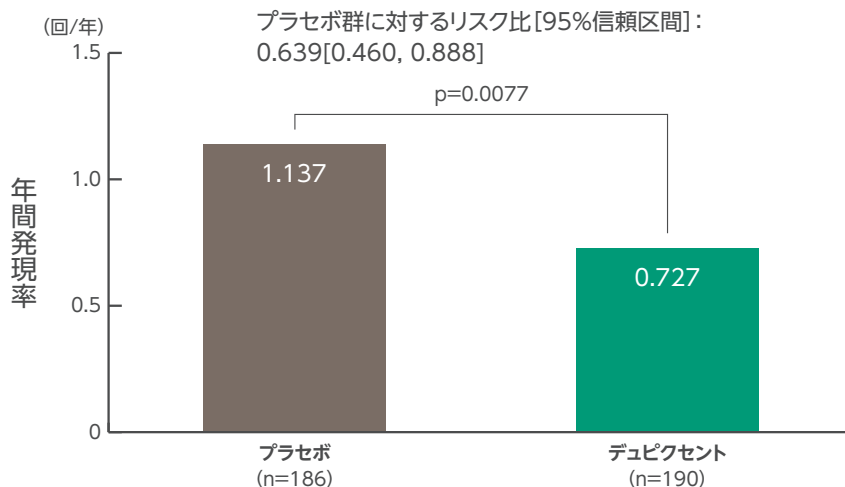
※1:治験責任医師により記録され、全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要するCOPD増悪イベント

※2:治験責任医師により記録され、入院若しくは救急治療部/救急処置室での24時間を超える観察を要する、又は死亡に至ったCOPD増悪イベント

※3:中等度及び重度のCOPD増悪イベントはいずれも、14日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した。

＜ベースラインのFeNO値が20ppb以上＞中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率[重要な副次評価項目:52週間]

ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団での中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の年間発現率は、デュピクセント群で0.727回/年、プラセボ群で1.137回/年であり、プラセボに対するリスク比は0.639と有意差が認められました(p=0.0077、負の二項回帰モデル)。相対リスク減少率は36.1%と有意な低下が認められました。



負の二項回帰モデル(共変量:投与群、地域[複数国の併合]、ベースラインのICS用量[高用量のICSの使用有無]、スクリーニング時の喫煙状況[現喫煙者又はそれ以外]、ベースラインの疾患重症度[気管支拡張薬投与後の% FEV₁]及び組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの回数[2回以下、3回、又は4回以上])

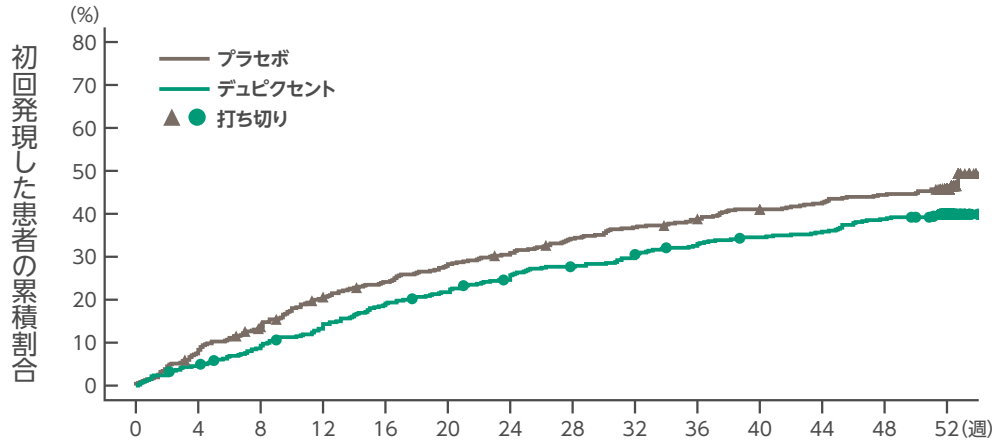
※1:治験責任医師により記録され、全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要するCOPD増悪イベント

※2:治験責任医師により記録され、入院若しくは救急治療部/救急処置室での24時間を超える観察を要する、又は死亡に至ったCOPD増悪イベント

※3:中等度及び重度のCOPD増悪イベントはいずれも、14日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した。

＜全体集団＞中等度又は重度のCOPD増悪イベントの初回発現までの時間 [その他の副次評価項目:52週間]

デュピクセント群はプラセボ群と比較し、中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の初回発現を遅らせ、初回発現のリスクがプラセボ群と比較して19.5%低下しました(ハザード比:0.805[95%信頼区間:0.660, 0.982]、名目上のp=0.0327、Cox回帰モデル)。



at risk数		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52(週)
プラセボ		468	432	402	367	347	330	317	299	287	278	266	259	250	195
デュピクセント		463	441	420	398	373	358	343	328	319	304	294	289	275	211

共変量: 応答変数、投与群、地域(複数国の併合)、ベースラインのICS用量(高用量のICSの使用有無)、スクリーニング時の喫煙状況(喫煙者又はそれ以外)、ベースラインの疾患重症度(気管支拡張薬投与後の% FEV₁)、及び組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの回数(2回以下、3回、又は4回以上)

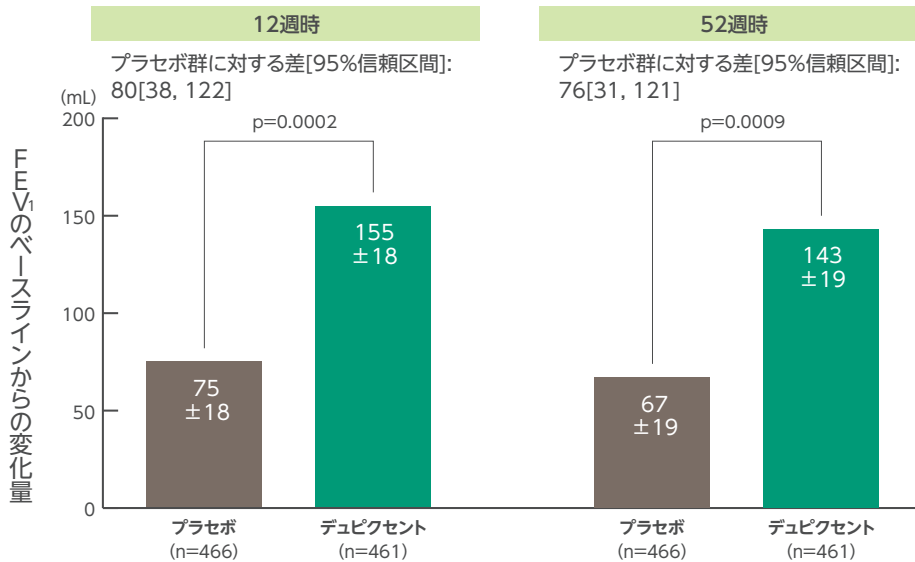
※ 1: 治験責任医師により記録され、全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要するCOPD増悪イベント

※ 2: 治験責任医師により記録され、入院若しくは救急治療部/救急処置室での24時間を超える観察を要する、又は死亡に至ったCOPD増悪イベント

※ 3: 中等度及び重度のCOPD増悪イベントはいずれも、14日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した。

＜全体集団＞気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量 [重要な副次評価項目:12/52週時]

デュピクセント群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(最小二乗平均値)は、12週時に155mL(プラセボ群との差80mL)、52週時に143mL(プラセボ群との差76mL)でした。

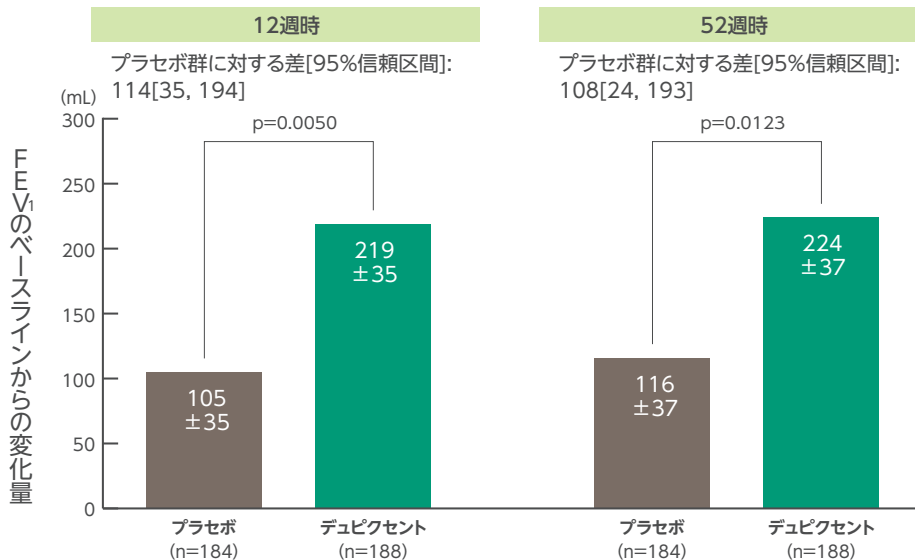


最小二乗平均値±SE

MMRM (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ICS用量 [高用量のICSの使用有無]、スクリーニング時の喫煙状況 [現喫煙者又はそれ以外]、来院時点、投与群-来院時点の交互作用、ベースラインでの気管支拡張薬投与前のFEV₁、及びFEV₁のベースライン-来院時点の交互作用)

＜ベースラインのFeNO値が20ppb以上＞気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量 [重要な副次評価項目:12/52週時]

ベースラインのFeNO値が20ppb以上の部分集団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(最小二乗平均値)は、12週時に219mL(プラセボ群との差114mL)、52週時に224mL(プラセボ群との差108mL)であり、両評価時点においてプラセボ群に対して統計的に有意でした(12週時:p=0.0050、MMRM、52週時:p=0.0123、MMRM)。



最小二乗平均値±SE

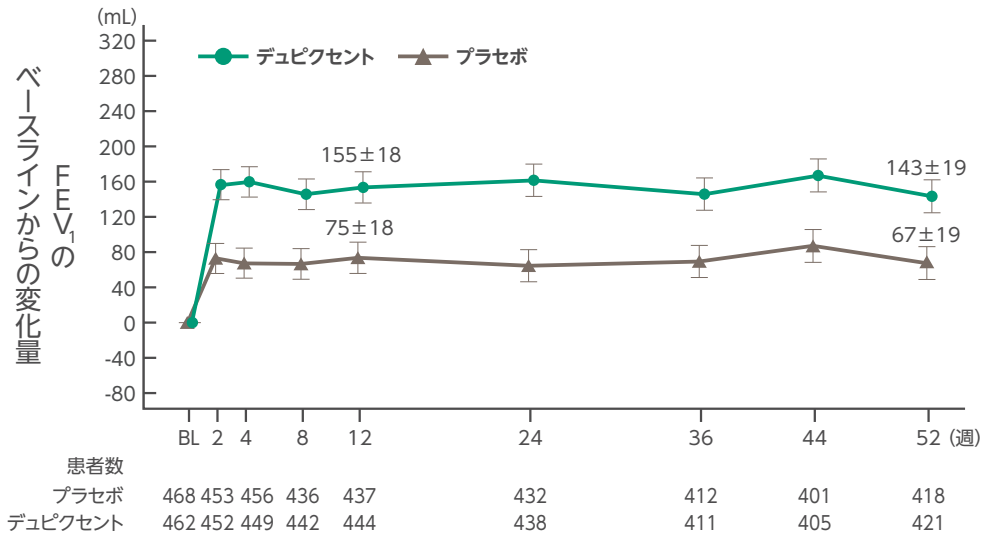
MMRM (共変量: 投与群、年齢、性別、身長、地域 [複数国の併合]、ベースラインのICS用量 [高用量のICSの使用有無]、スクリーニング時の喫煙状況 [現喫煙者又はそれ以外]、来院時点、投与群-来院時点の交互作用、ベースラインでの気管支拡張薬投与前のFEV₁、及びFEV₁のベースライン-来院時点の交互作用)

＜全体集団＞

気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量の推移

[重要な副次評価項目:12週時、52週時、その他の副次評価項目:2、4、8、24、36及び44週時]

気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値の差)の経時変化は、以下の通りでした。



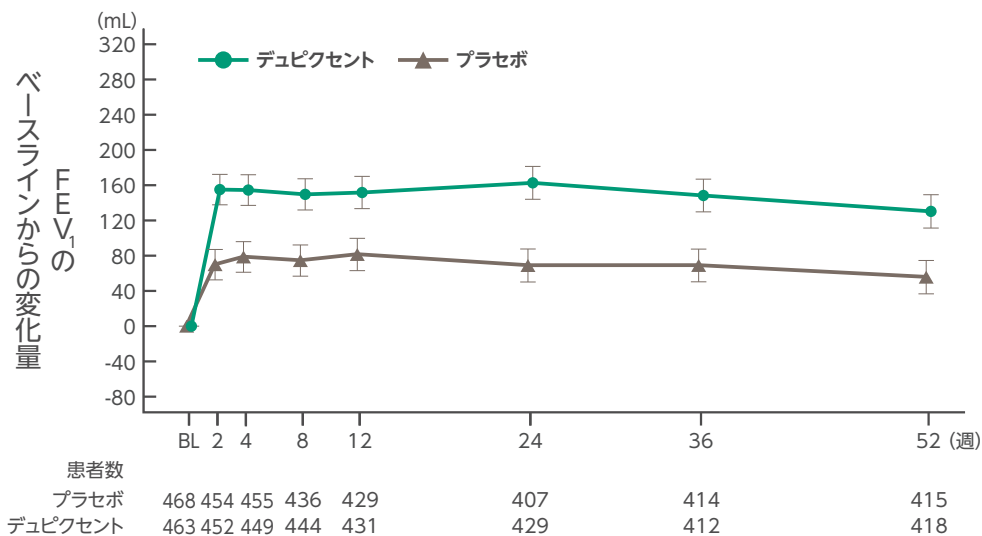
最小二乗平均値±SE

＜全体集団＞

気管支拡張薬投与後のFEV₁のベースラインからの変化量の推移

[その他の副次評価項目:2、4、8、12、24、36及び52週時]

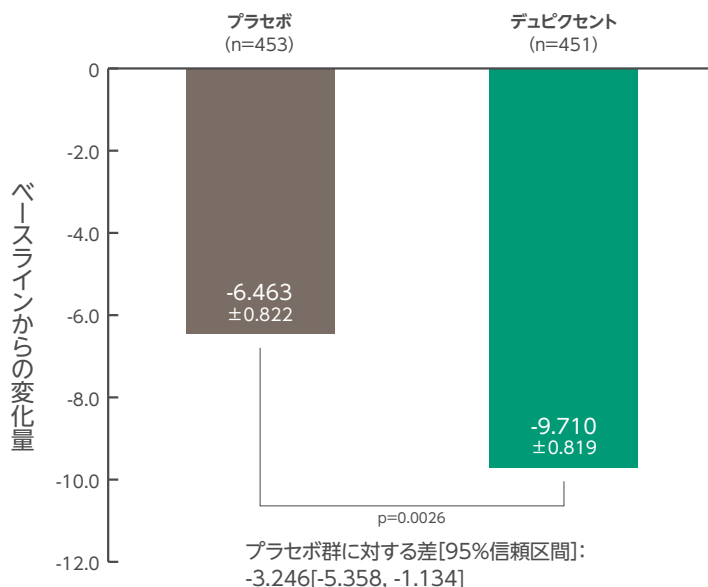
気管支拡張薬投与後のFEV₁のベースラインからの変化量(最小二乗平均値の差)の経時変化は、以下の通りでした。



最小二乗平均値±SE

＜全体集団＞SGRQの総スコアのベースラインからの変化量 [重要な副次評価項目:52週時]

52週時におけるSGRQの総スコア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-9.710(プラセボ群との差-3.246)であり、プラセボ群に対して統計的に有意でした($p=0.0026$ 、MMRM)。

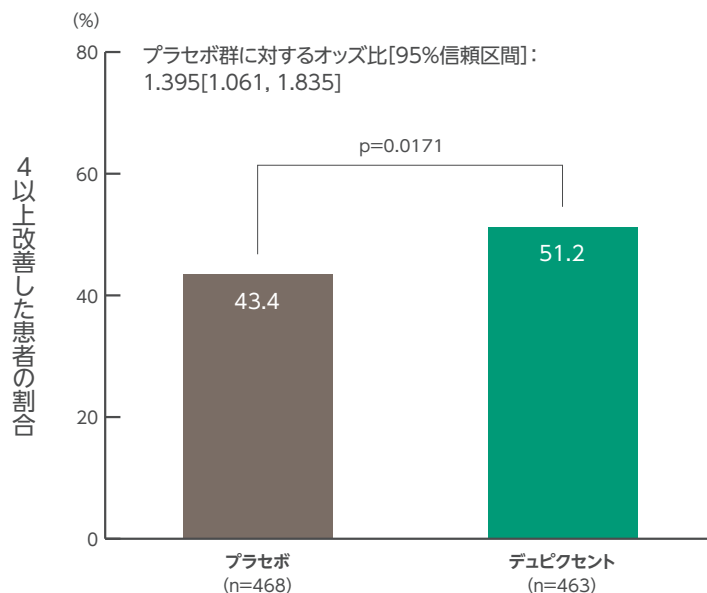


最小二乗平均値±SE

MMRM(共変量:投与群、地域[複数国の併合]、ベースラインのICS用量[高用量のICSの使用有無]、スクリーニング時の喫煙状況[現喫煙者又はそれ以外]、来院時点、投与群-来院時点の交互作用、ベースラインの総スコア、及び総スコアのベースライン-来院時点の交互作用)

＜全体集団＞SGRQの総スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合 [重要な副次評価項目:52週時]

52週時におけるSGRQの総スコアがベースラインから4以上改善した患者の割合はプラセボ群で43.4%、デュピクセント群で51.2%であり、プラセボ群に対して統計的に有意でした($p=0.0171$ 、ロジスティック回帰モデル)。

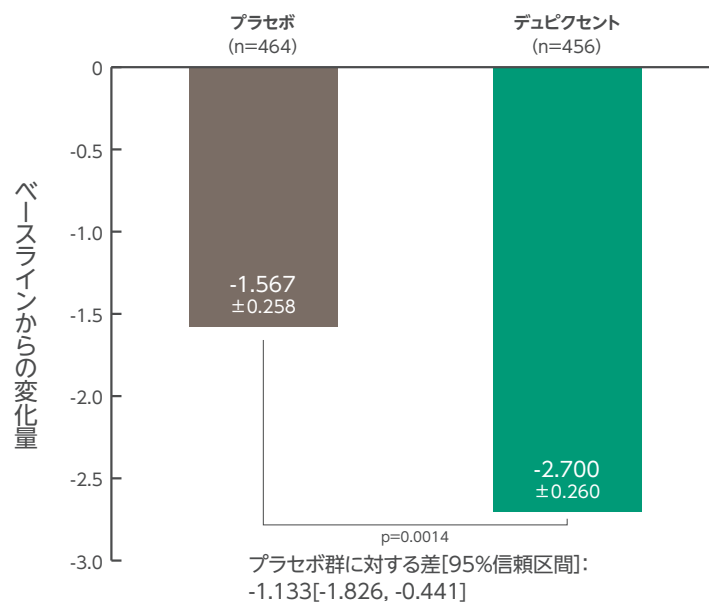


ロジスティック回帰モデル(共変量:投与群、地域[複数国の併合]、ベースラインのICS用量[高用量のICSの使用有無]、スクリーニング時の喫煙状況[現喫煙者又はそれ以外]及びベースラインのSGRQの総スコア)

52週時におけるSGRQの総スコアが欠測した患者はノンレスポンドーとみなした。

＜全体集団＞E-RS:COPD-RS総スコアのベースラインからの変化量 [多重性を調整したその他の評価項目:52週時]

52週時におけるE-RS:COPD-RS総スコア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-2.700(プラセボ群との差-1.133)で、プラセボ群に比べて有意に改善しました($p=0.0014$ 、MMRM)。



最小二乗平均値±SE

MMRM(共変量:投与群、地域[複数国の併合]、ベースラインのICS用量[高用量のICSの使用有無]、スクリーニング時の喫煙状況[現喫煙者又はそれ以外]、来院時点、投与群-来院時点の交互作用、ベースラインの総スコア、及び総スコアのベースライン-来院時点の交互作用)

＜安全性解析対象集団＞ FeNO、血漿中エオタキシン-3、血清中総IgE、血清中PARCの変化量及び変化率[薬力学的評価項目]

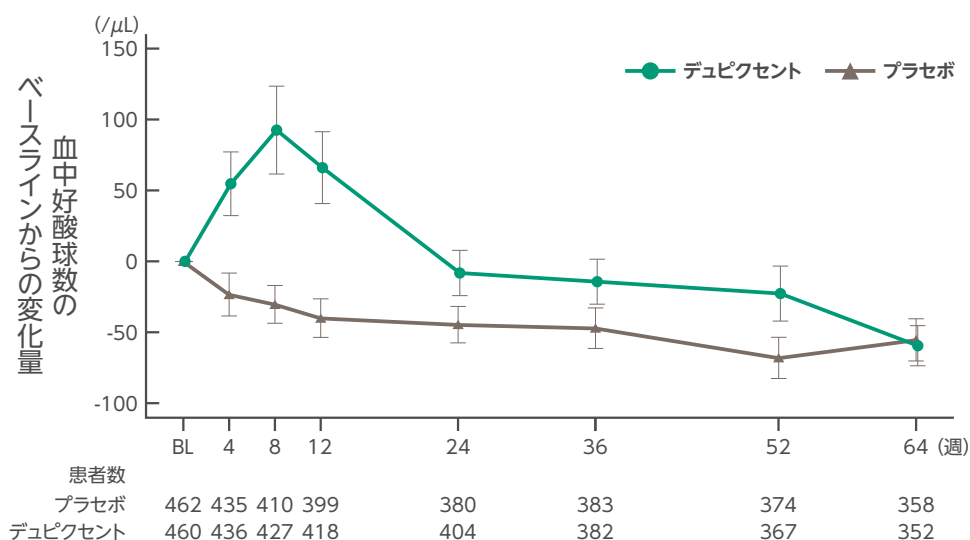
FeNO、血漿中エオタキシン-3、血清中総IgE、血清中PARCのベースラインからの変化量及び変化率は以下の通りでした。

	n	FeNO (ppb)		エオタキシン-3 (pg/mL)		総IgE (IU/mL)		PARC (pg/mL)	
		プラセボ	デュピクセント	プラセボ	デュピクセント	プラセボ	デュピクセント	プラセボ	デュピクセント
ベースライン		439	428	465	456	441	438	459	452
中央値 (四分位範囲)		17.0 (10.0, 30.0)	17.0 (10.0, 30.0)	154 (109, 222)	147 (104.5, 221)	111 (40.7, 406)	122 (45.2, 416)	72100 (54300, 94900)	72400 (55200, 98100)
ベースラインからの変化量 (中央値)	52週時	—	—	-3.00	-50.00	-2.10	-76.20	-400	-10100
ベースラインからの変化率 (中央値)	52週時	-6.9%	-28.6%	-2.22%	-35.57%	-3.71%	-65.84%	-0.8%	-14.5%
ベースラインからの変化量 (平均値)	52週時	-2.4	-10.6	—	—	—	—	—	—

PARC:pulmonary and activation-regulated chemokine(肺及び活性化制御ケモカイン)

＜安全性解析対象集団＞ 血中好酸球数のベースラインからの変化量 [薬力学的評価項目]

血中好酸球数のベースラインからの変化量の経時変化は以下の通りでした。



平均値±SE

＜安全性解析対象集団＞安全性

有害事象はプラセボ群で76.4%(357/467例)、デュピクセント群で77.8%(361/464例)に発現し、主なものはプラセボ群で上気道感染9.9%(46/467例)、上咽頭炎9.6%(45/467例)、頭痛7.1%(33/467例)等であり、デュピクセント群で上咽頭炎9.5%(44/464例)、頭痛8.2%(38/464例)、上気道感染8.0%(37/464例)等でした。重篤な有害事象は、プラセボ群で15.6%(73/467例)、デュピクセント群で14.0%(65/464例)であり、主なものはプラセボ群で慢性閉塞性肺疾患5.6%(26/467例)、肺炎2.6%(12/467例)、COVID-19、COVID-19肺炎各0.9%(4/467例)、呼吸不全0.6%(3/467例)等、デュピクセント群で慢性閉塞性肺疾患6.0%(28/464例)、肺炎1.3%(6/464例)、COVID-19、下気道感染各0.6%(3/464例)等でした。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で3.2%(15/467例)、デュピクセント群で3.0%(14/464例)に認められました。内訳は、プラセボ群でCOVID-19肺炎、眼帯状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、肺の悪性新生物、浸潤性乳管癌、肺腺癌、遠隔転移を伴う膵癌、アルコール乱用、急性心筋梗塞、不整脈、頻脈、慢性呼吸不全、低酸素症、急性腎障害、心突然死が各1例、デュピクセント群で帯状疱疹、肺結核、膀胱移行上皮癌、神経膠芽細胞腫、肺癌第4期[細胞タイプ不明]、肺の悪性新生物、直腸癌、肺扁平上皮癌、脳出血、クローン病、蕁麻疹、横紋筋融解症、注射部位発疹、外傷後疼痛が各1例でした。

死亡に至った有害事象はプラセボ群で1.7%(8/467例)、デュピクセント群で2.2%(10/464例)に認められました。内訳は、プラセボ群でCOVID-19肺炎、敗血症性ショック、肺腺癌、呼吸不全/うっ血性心不全、頻脈、急性腎障害/不整脈、心突然死、遠隔転移を伴う膵癌が各1例、デュピクセント群で急性呼吸不全、COVID-19、膀胱移行上皮癌、肺癌第4期[細胞タイプ不明]、肺新生物、肺の悪性新生物、脳出血、肺炎/急性呼吸不全、遠隔転移を伴う胃癌、心原性ショックが各1例でしたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。

	プラセボ (n=467)	デュピクセント (n=464)
有害事象発現症例数(発現率)	357(76.4%)	361(77.8%)
重篤な有害事象	73(15.6%)	65(14.0%)
投与中止に至った有害事象	15(3.2%)	14(3.0%)
死亡に至った有害事象	8(1.7%)	10(2.2%)
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	45(9.6%)	44(9.5%)
頭痛	33(7.1%)	38(8.2%)
上気道感染	46(9.9%)	37(8.0%)
慢性閉塞性肺疾患	28(6.0%)	28(6.0%)
下痢	17(3.6%)	25(5.4%)
背部痛	16(3.4%)	25(5.4%)
COVID-19	26(5.6%)	19(4.1%)
高血圧	28(6.0%)	17(3.7%)

MedDRA Version 25.1

安全性解析対象集団:1回以上治験薬が投与された全ての患者と定義し、実際に受けた治療に従って解析を実施

 <日本人集団>患者背景

		プラセボ (n=8)	デュピクセント (n=5)
年齢、平均値±SD、歳		72.0±5.5	74.8±4.1
男性、n(%)		8(100)	5(100)
喫煙状況	過去喫煙、n(%)	7(87.5)	4(80.0)
	現喫煙、n(%)	1(12.5)	1(20.0)
喫煙歴 ^{*1} 、平均値±SD、pack-year		40.29±19.98	47.40±11.22
BMI、平均値±SD、kg/m ²		21.97±2.24	22.38±3.97
治療状況	高用量ICS ^{*2} 、n(%)	2(25.0)	2(40.0)
組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの回数、平均値±SD、回		3.3±1.8	4.8±6.4
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ 、平均値±SD、L		1.10±0.31	1.00±0.22
気管支拡張薬投与後のFEV ₁ 、平均値±SD、L		1.18±0.28	1.10±0.25
気管支拡張薬投与後の%FEV ₁ 、平均値±SD、%		49.98±13.23	57.22±17.25
気管支拡張薬投与後のFEV ₁ /FVC、平均値±SD		0.36±0.08	0.37±0.09
SGRQの総スコア ^{*3} 、平均値±SD		51.54±11.51	38.59±12.62
ER-S:COPD-RS総スコア ^{*4} 、平均値±SD		13.1±7.9	9.2±3.8
2型炎症のバイオマーカー			
無作為化時の 血中好酸球数	平均値±SD、/μL	450±310	330±120
	中央値(四分位範囲)、/μL	320(250-600)	300(230-430)
気管支拡張薬投与後のFeNO、平均値±SD、ppb		48.38±30.83	28.60±26.73
≥20ppb、n/N(%)		6/8(75.0)	3/5(60.0)
<20ppb、n/N(%)		2/8(25.0)	2/5(40.0)

※1:解析対象は12例(プラセボ群7例、デュピクセント群5例)

※2:ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(CFC) 1000μg/日超、又はその相当量

※3:SGRQは、慢性呼吸器疾患を有する成人患者の健康状態/HRQoLを定量測定するためにデザインされた50項目の自己記入型アンケート。総スコアの範囲は0~100であり、スコアが高いほど健康状態が悪化していることを示す。臨床的に重要な最小変化量(MCID)は4である。

※4:E-RS:COPD尺度は、COPDの呼吸器症状の重症度を測るPRO尺度であり、COPD増悪を定量的に測定し、COPD増悪の症状発現を評価する日誌であるEXACTから派生したツール。EXACTの14項目のうち呼吸器症状の11項目を使用している。総スコアの範囲は0~40であり、スコアが高いほど呼吸器症状の重症度が高いことを示す。

CFC:クロロフルオロカーボン

＜日本人集団＞中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率 [52週間／サブグループ解析]

日本人集団における中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}の年間発現率は、デュピクセント群で0.200回/年、プラセボ群で2.248回/年でした。

日本人集団における中等度^{*1}又は重度^{*2}のCOPD増悪イベント^{*3}が1回以上発現した患者の数及び発現した増悪イベント回数は以下の通りでした。

		プラセボ (n=8)	デュピクセント (n=5)
中等度又は重度の増悪イベントが1回以上発現した患者の数	なし	3/8	4/5
	あり	5/8	1/5
中等度又は重度の増悪イベントの回数	0回	3/8	4/5
	1回	1/8	1/5
	2回	2/8	0/5
	3回	0/8	0/5
	4回以上	2/8	0/5

※1:治験責任医師により記録され、全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要するCOPD増悪イベント

※2:治験責任医師により記録され、入院若しくは救急治療部/救急処置室での24時間を超える観察を要する、又は死亡に至ったCOPD増悪イベント

※3:中等度及び重度のCOPD増悪イベントはいずれも、14日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した。

＜日本人集団＞

安全性(安全性解析対象集団)

有害事象はプラセボ群で100%(8/8例)、デュピクセント群で100%(5/5例)に認められました。デュピクセント群の主な有害事象は上咽頭炎(2例)でした。

重篤な有害事象は、デュピクセント群で2例(帯状疱疹、横紋筋融解症/肺炎 各1例)に認められました。

投与中止に至った有害事象は、デュピクセント群で1例(横紋筋融解症)に認められました。

死亡に至った有害事象は認められませんでした。

※ なお、GCP違反が認められた実施医療機関で無作為化された患者の1例(プラセボ群)に死亡に至った有害事象(COVID-19肺炎)が認められた。この事象は重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象でもあった。

	プラセボ (n=8)	デュピクセント (n=5)
有害事象発現症例数(発現率)	8(100%)	5(100%)
重篤な有害事象	2	2
投与中止に至った有害事象	0	1
死亡に至った有害事象	0	0

デュピクセント群で認められた全ての有害事象

上咽頭炎^{*}(2例)、肺炎^{*}、帯状疱疹、不安障害、不眠症、白内障^{*}、翼状片、本態性高血圧症、鼻閉、皮膚囊腫、ざ瘡、尾骨痛、関節周囲炎、筋痙攣、横紋筋融解症、背部痛、筋骨格系胸痛、前立腺炎(各1例)

^{*}プラセボ群においても発現が認められた有害事象(各1例)

MedDRA Version 25.1

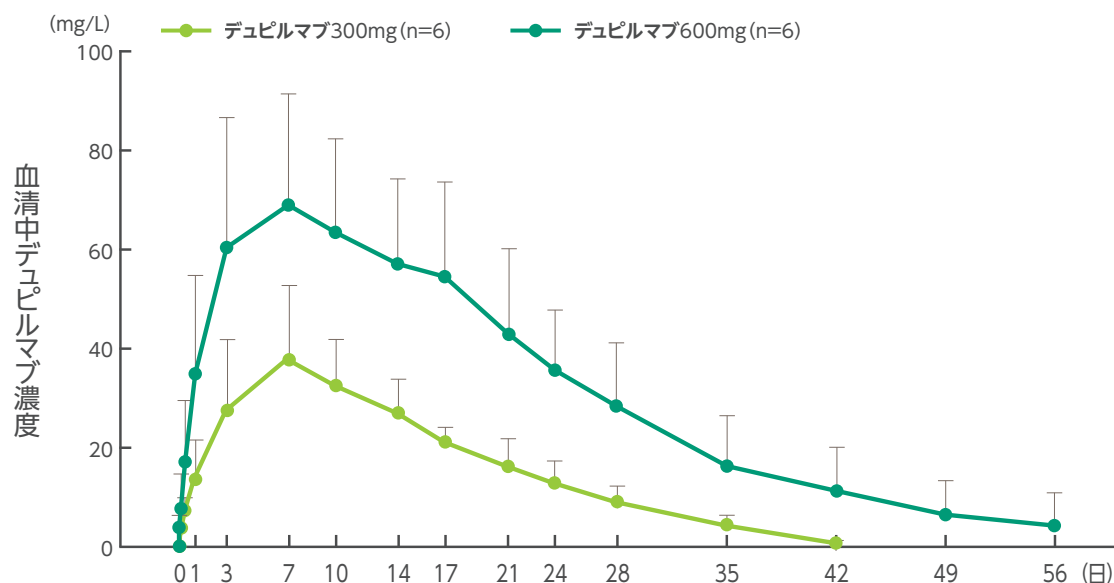
安全性解析対象集団:1回以上治験薬が投与された全ての患者と定義し、実際に受けた治療に従って解析を実施

1 血清中濃度

(1) 単回投与⁴⁾

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。

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。

〈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。

(2) 反復投与(日本人及び外国人データ)^{3),5-9)}

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
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

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

〈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。

〈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)¹⁰⁾

COPD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、疾患横断的な母集団薬物動態ベースモデル^{*}による推定バイオアベイラビリティは62.8%と算出されました。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14週間後に定常状態の濃度に達することが推定され、定常状態のトラフ濃度の平均値は47.4～61.8mg/Lの範囲でした。

3 分布(外国人データを含む)¹⁰⁾

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、COPD患者における母集団薬物動態ベースモデル^{*}により推定される分布容積は、4.46Lと算出されました。

4 代謝¹⁰⁾

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)¹⁰⁾

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。定常状態での最終皮下投与後、デュピルマブ濃度が定常状態から定量下限(0.078mg/L)未満に低下するまでの時間の中央値は、COPD患者では母集団薬物動態解析^{*}により約12週間と予測されました。

6 腎障害、肝障害、高齢者における体内動態(外国人データを含む)¹⁰⁾

(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。

他の適応症(アトピー性皮膚炎、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及び結節性痒疹)と同様に、クレアチニンクリアランスはCOPD患者におけるデュピルマブの薬物動態に影響を及ぼしませんでした。重度の腎機能障害及び肝機能障害患者を対象とした試験は行っていません。

(2) 高齢者(外国人データを含む)

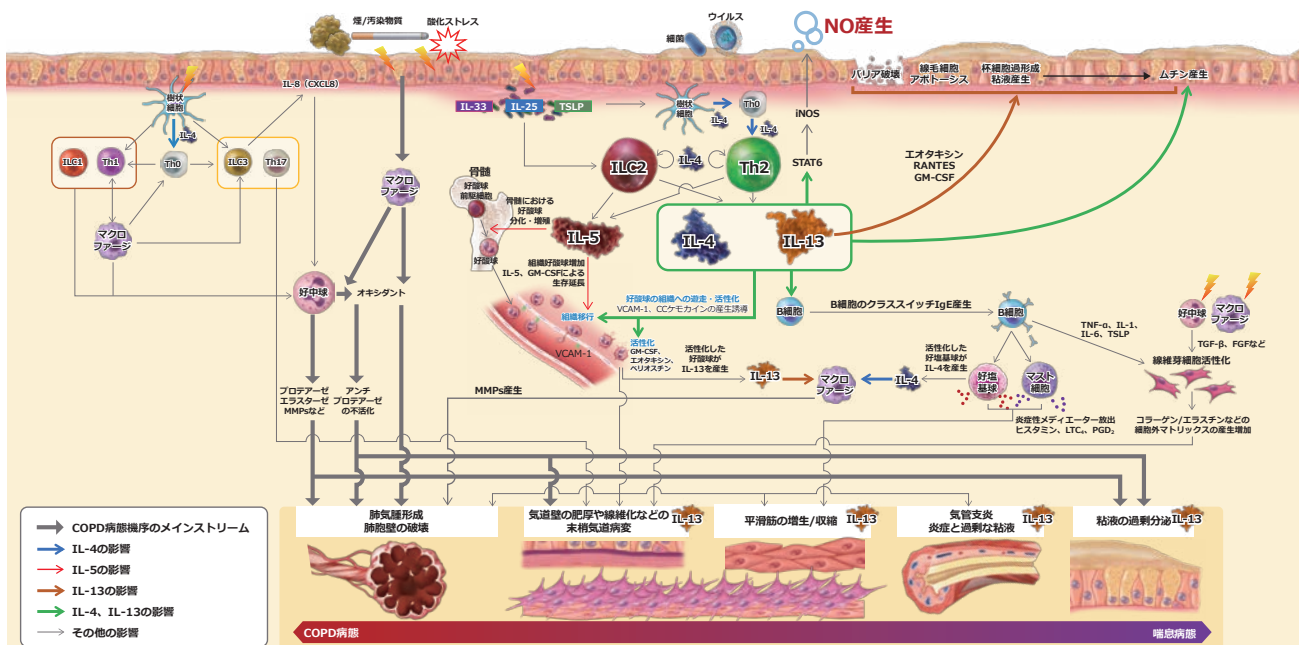
COPD患者の母集団薬物動態解析^{*}から、臨床試験の対象患者の年齢範囲(40～85歳)では、年齢はデュピルマブの体内動態に影響しませんでした。

※:[対象・方法] Ⅲ相臨床試験(2試験)でデュピルマブを投与されたCOPD患者923例のデュピルマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、デュピルマブのPKに及ぼす内因性及び外因性要因の潜在的な影響を評価し、COPD患者におけるデュピルマブのPKを明らかにした。

1 作用機序

/// COPDの主な病態¹¹⁻²⁶⁾

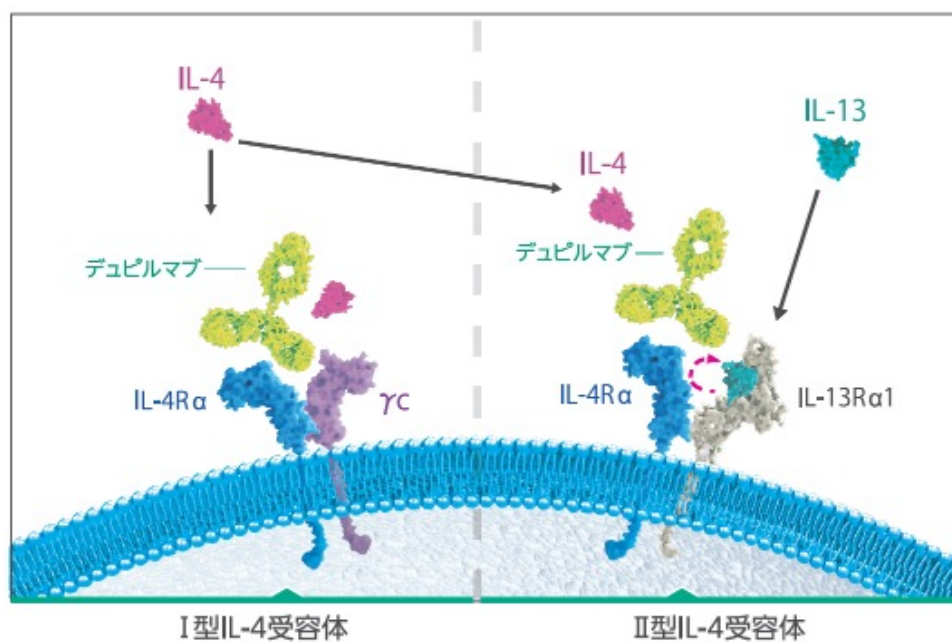
- 上皮が破綻すると、タバコの煙/汚染物質、アレルゲン、ウイルス、細菌の侵入が可能になり、自然免疫応答と獲得免疫応答が活性化され、放出された上皮サイトカインであるIL-33、IL-25、TSLPが、Type2、Type1、Type3の炎症経路を誘導します。
- 活性化したTh2細胞はIL-4、IL-5、IL-13を産生します。これらのType2サイトカインは、気道上皮細胞が産生するIL-33、IL-25、TSLPの刺激によって活性化されたILC2からも産生されます。
- IL-4、IL-13はB細胞のクラススイッチに関与し、IgE産生を増加させ、マスト細胞、好塩基球からの炎症性メディエーター、炎症性サイトカインの産生を促進します。
- 好酸球は骨髄で産生され、血中から組織へと移行しますが、その際、好酸球は血管内皮細胞に発現する接着分子に誘導されて血管内皮細胞に接着し、血管内皮細胞の隙間をすり抜けて気道組織の中に浸潤します。IL-5は、組織に浸潤した好酸球の生存期間の延長や作用発現に関与します。IL-4、IL-13は、接着分子(VCAM-1など)の発現を促進し、ケモカイン(CC-ケモカイン:エオタキシン3、ランテスなど)の産生を誘導することにより、好酸球の組織への浸潤及び組織内での活性化を促進します。
- IL-13は、気道上皮細胞に作用し、杯細胞の過形成、粘液産生、中枢気道・末梢気道の肥厚、平滑筋収縮性亢進、組織の線維化、上皮傷害、気道過敏性などに関与しています。
- また、IL-4、IL-13が肺気腫形成や肺胞壁の破壊に関与しているという報告もあります。



デュピルマブの作用機序²⁷⁾

デュピルマブは、ヒトIL-4受容体 α サブユニット(IL-4R α)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-4R α 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。

- デュピルマブは、2型炎症が関与する一連の気道炎症において、中心的な役割を果たしているIL-4及びIL-13のシグナル伝達を受容体抗体で阻害することで、炎症局所や気道構成細胞に幅広く作用します。



2 非臨床試験

(1) ヒト由来遺伝子組換えIL-4R α に対する結合親和性 (*in vitro*)²⁸⁾

ヒト由来の遺伝子組換えIL-4R α 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-4R α 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-4R α 単量体及び二量体に対してK_D=11.9~33.1pmol/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-4R α 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

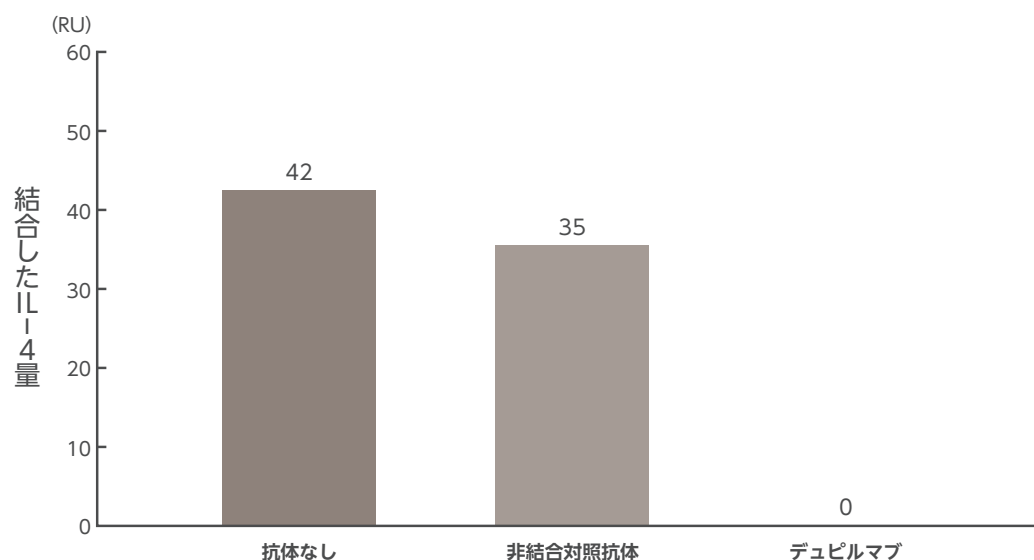
k_a =会合速度定数、 k_d =解離速度定数、 K_D =平衡解離定数、 $t_{1/2}$ =標的滞留半減期

【方法】ヒト由来の組換え可溶性IL-4R α 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-4R α への結合に対する阻害作用 (*in vitro*)²⁹⁾

Biacore 結合分析を実施して、ヒトIL-4の固定化したヒトIL-4R α 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-4R α への結合量は、0RUでした。

ヒトIL-4の固定化したヒトIL-4R α への結合

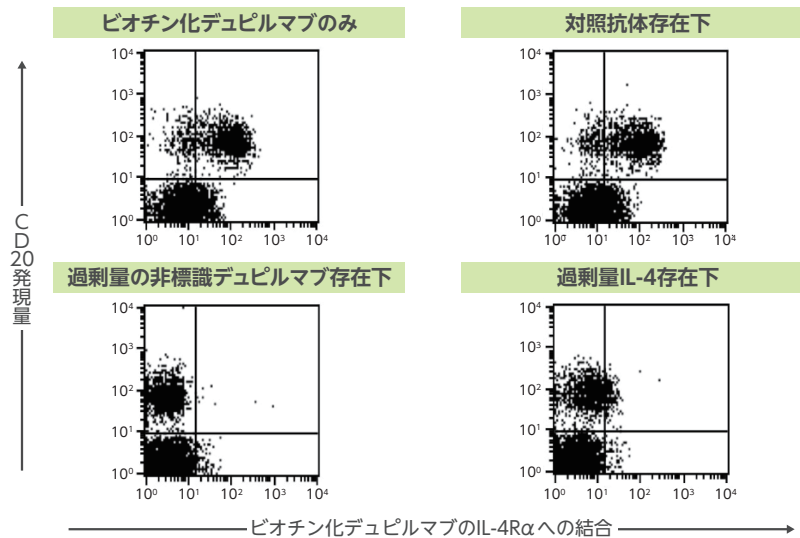


【方法】ヒトIL-4(25nmol/L)のヒトIL-4R α への結合に対する非結合対照抗体(ペバシズマブ)及びデュピルマブ(333nmol/L)の阻害作用をBiacore 結合分析により評価した。

(3) ヒトリンパ球細胞表面のIL-4R α への結合 (*in vitro*)³⁰⁾

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

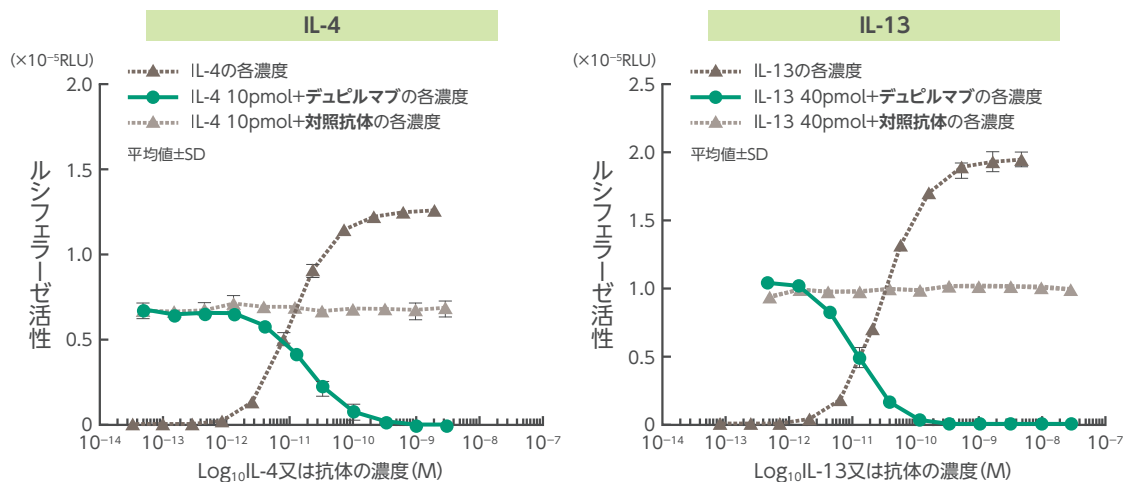


【方法】 ヒトリンパ球細胞表面の内因性IL-4R α へのデュピルマブの結合をフローサイトメーターにより評価した。

(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*)³¹⁾

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、結果は以下の通りでした。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



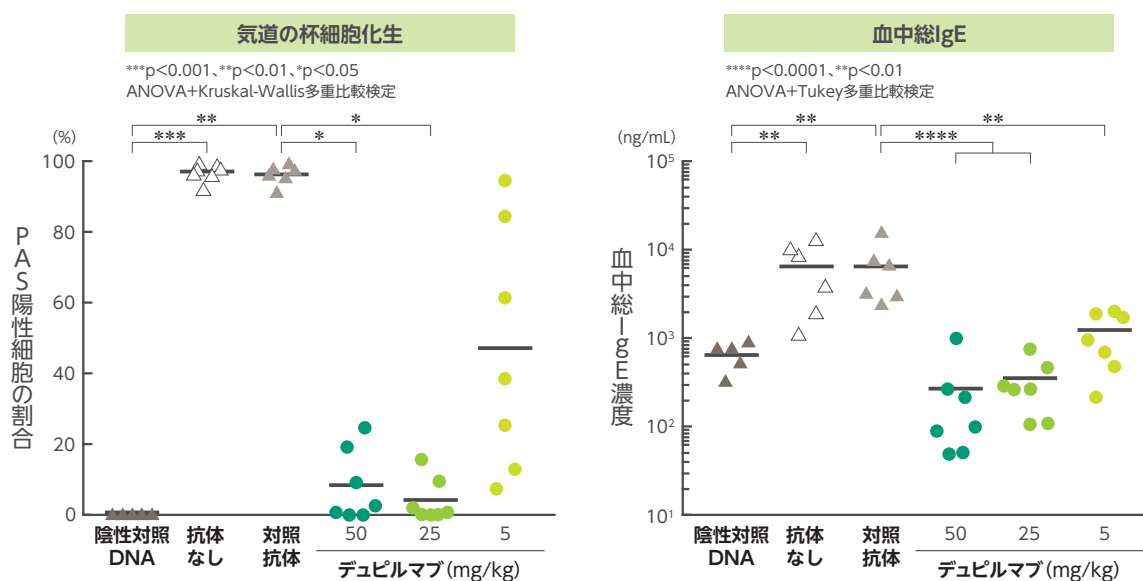
【方法】 STAT6/ルシフェラーゼレポーターをトランスフェクションしたHEK293(ヒト胎児腎臓)細胞株にIL-4又はIL-13を添加してルシフェラーゼ活性への影響を検討し、そのEC₅₀に相当する濃度のIL-4、IL-13に各濃度のデュピルマブ又は対照抗体を添加したときのルシフェラーゼ活性を測定した。

(5) マウス Type2 炎症モデルにおける作用(マウス)³²⁾

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

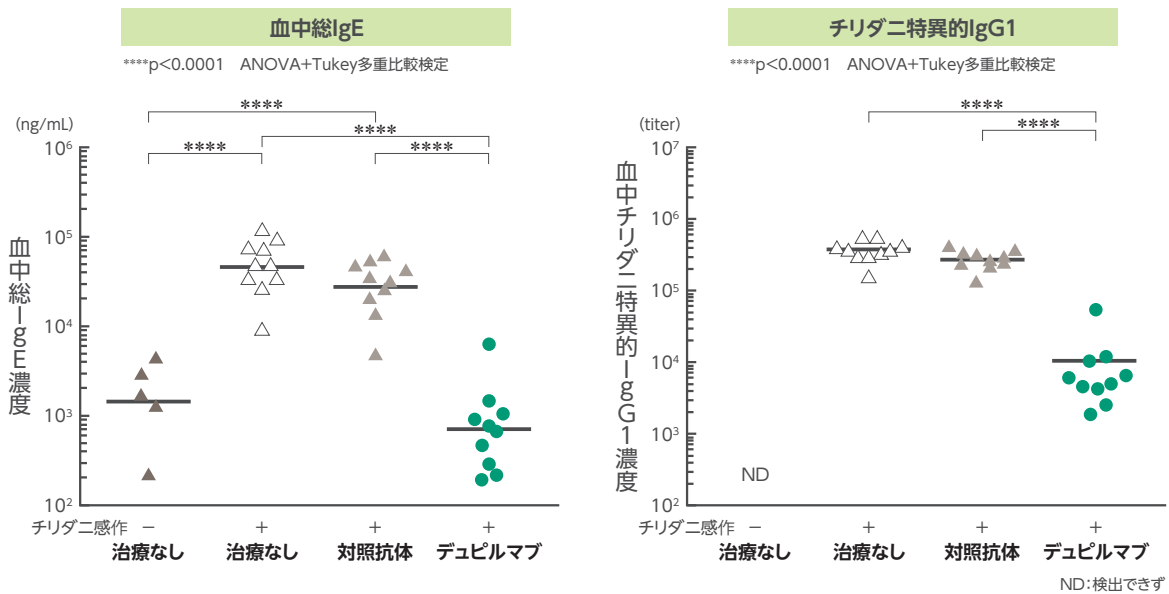


【方法】 マウスの IL-4R α の細胞外ドメイン及び IL-4 をヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス (1 群 n=5~7) に、Type2 サイトカインである IL-25 の DNA を導入し、デュピルマブを 7 日間で 4 回投与して、9 日後に気道の杯細胞化生と血中総 IgE 濃度を測定した。

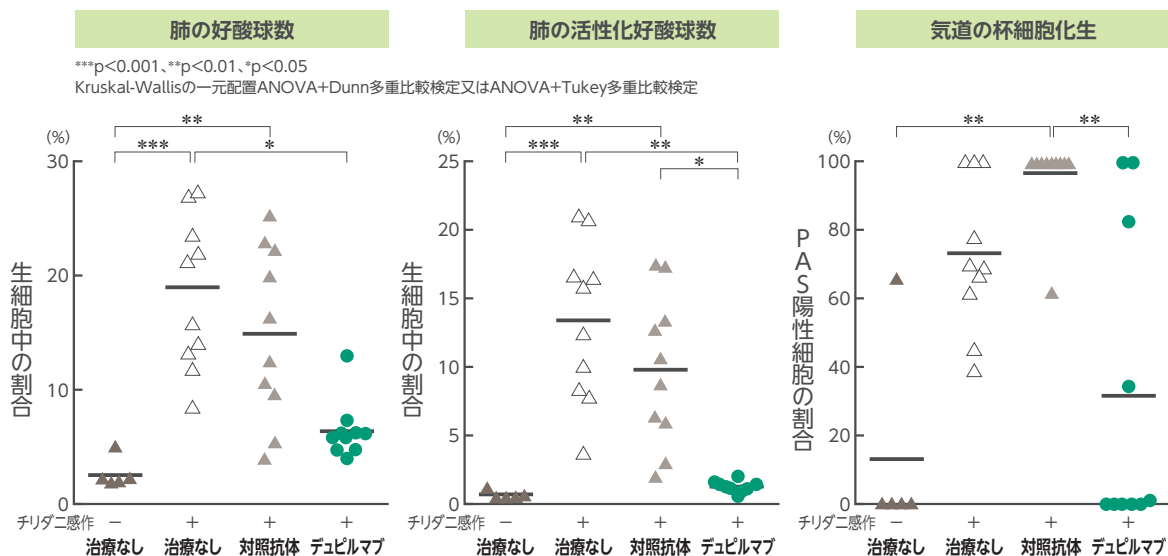
(6) マウス4週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおけるType2免疫応答に対する作用(マウス)³³⁾

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

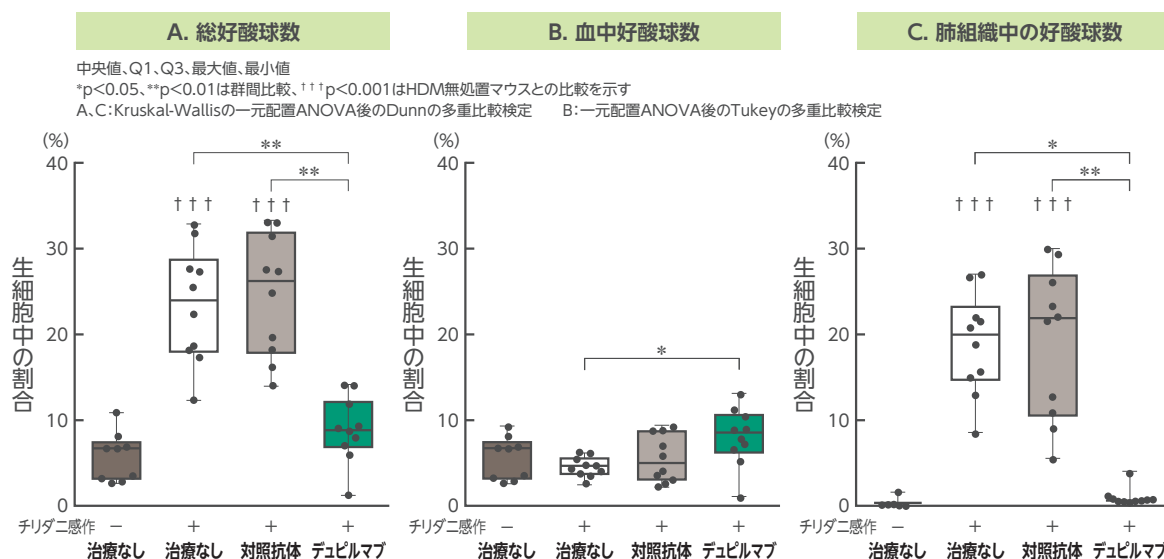


【方法】マウスのIL-4R α の細胞外ドメイン及びIL-4を、ヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス(1群n=5又は10)を用いて、4週間チリダニ抽出物(アレルギー)を反復鼻腔内感作し(アレルギー誘発性肺炎モデル)、デュピルマブ25mg/kg、週2回、4週間投与後の各種パラメータを検討した。

(7) マウス4週間アレルギー誘発喘息モデルにおける炎症細胞浸潤に対する作用(マウス)³⁴⁾

Il4ra^{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 *Il4ra^{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-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=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)³⁵⁾

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)³⁵⁾

デュピルマブ及びサル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)³⁵⁾

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³⁶⁾

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日までの間に徐々に減少しました。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³⁷⁾

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カ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(Cell 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。

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
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カ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)]
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]
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
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
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)、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)[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)]

- 1) Jones PW. Eur Respir J 2002; 19(3): 398-404
- 2) Bushnell DM et al. Chronic Obstr Pulm Dis 2021; 8(4): 551-571
- 3) 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)
- 4) 社内資料:国内第Ⅰ相単回投与試験 [TDU12265] (承認時評価資料)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Bachert C et al. Lancet 2019; 394(10209): 1638-1650
- 10) 社内資料:臨床薬理試験(COPD) (承認時評価資料)
- 11) Annunziato F et al. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(3): 626-635
- 12) Chung KF. Eur Respir J 2001; 18 (Suppl.34): 50s-59s
- 13) 山口 正雄. 日内会誌 2019; 108(6): 1114-1118
- 14) 長瀬 洋之. アレルギー 2019; 68(3): 125-131
- 15) Barnes PJ. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(1): 16-27
- 16) 日本呼吸器学会 COPDガイドライン第6版作成委員会 編.
COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 第6版 2022. メディカルレビュー社. 2022; p.25-34
- 17) 「タイプ2炎症バイオマーカーの手引き」作成委員会, 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編.
タイプ2炎症バイオマーカーの手引き. 南江堂. 2023; p.2-3, 14, 20-21, 35
- 18) 日本アレルギー学会 監. 「アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き」作成委員会 編.
アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き. 日本アレルギー学会. 2022; p.6, 9, 13, 15, 20
- 19) 橋本 修 編著. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネジメント 改訂3版.
医薬ジャーナル社. 2013; p.96-99, 103-107, 150-151
- 20) Rabe KF et al. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208(4): 395-405
本研究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。
- 21) Rodrigues SO et al. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14(10): 979
- 22) 伊藤 理. 現代医学 2021; 68(1): 111-116
- 23) 近藤 光子ほか. 日内会誌 2012; 101(12): 3525-3532
- 24) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.4 呼吸器 第3版. メディックメディア. 2023; p156-158, 208-210
- 25) Shibata S et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2018; 115(51): 13057-13062
- 26) Doyle AD et al. Eur Respir J 2019; 53(5): 1801291
著者にサノフィ株式会社よりコンサルタント料や助成金を受領しているものが含まれる。

- 27) Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016; 15; 35-50
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 社内資料: 反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 36) 社内資料: 生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 37) 社内資料: その他の毒性試験(承認時評価資料)

/// 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

/// 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



<https://e-mr.sanofi.co.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