医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号	87449

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

総合製品情報概要

<アトピー性皮膚炎※>

※既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎注)

注) 最適使用推進ガイドライン対象

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

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

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

sanofi | REGENERON

CONTENTS

開発の経緯 …… 2

製品特性 …… 4

製品情報（ドラッグインフォメーション） …… 5

臨床成績 …… 12

1. 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅱb相用量検討試験 …… 13
2. 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証的試験（単独療法：SOLO 1） … 18
3. 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証的試験（ステロイド外用薬併用療法：CHRONOS） …… 28
4. 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（CAFÉ）（海外データ） …… 40
5. 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相非盲検延長／再投与試験（OLE）［4年中間解析（2021年3月まで）］ …… 45
6. 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験3試験の副作用 …… 48
7. 生後6カ月以上18歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相検証的試験（ステロイド外用薬併用療法：EFC16823試験） …… 50
8. 12歳以上18歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験（単独療法：LIBERTY AD ADOL、海外データ） …… 62
9. 6歳以上12歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験（ステロイド外用薬併用療法：LIBERTY AD PEDS、海外データ） …… 72
10. 生後6カ月以上6歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験（ステロイド外用薬併用療法：LIBERTY AD PRESCHOOL、海外データ） …… 78

薬物動態 …… 90

1. 血清中濃度 …… 90
2. 吸収（外国人データ含む） …… 91
3. 分布（外国人データ含む） …… 91
4. 代謝 …… 92
5. 消失／排泄（外国人データ含む） …… 92
6. 腎障害、肝障害、高齢者における体内動態（外国人データ含む） …… 92

薬効薬理 …… 94

1. 作用機序 …… 94
2. 非臨床試験 …… 96

安全性薬理試験及び毒性試験 …… 101

有効成分に関する理化学的知見 …… 103

製剤学的事項 …… 103

取扱い上の注意 …… 105

包装 …… 105

関連情報 …… 106

主要文献 …… 107

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） …… 108

開発の経緯

アトピー性皮膚炎や結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎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、アトピー性皮膚炎や結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹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]、特発性の慢性蕁麻疹[*5]及び慢性閉塞性肺疾患[*6]の適応で承認を取得しています。

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-4Rα）に特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13のシグナル伝達を阻害する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-4Rα/γc）を介してIL-4シグナル伝達を阻害し、II型IL-4受容体（IL-4Rα/IL-13Rα1）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。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「[*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「[*6]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年から成人の水疱性類天疱瘡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。

製品特性

1

IL-4/13によるシグナル伝達を阻害し、アトピー性皮膚炎の病態に深く関与するTh2型炎症反応を抑える、世界初のヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体（生物学的製剤）です（p95）。

2

ステロイド外用薬で効果不十分な中等症以上の成人アトピー性皮膚炎患者の症状を改善しました（ステロイド外用薬との併用療法）。（p28～39）

- 投与開始後16週時に68.9%がEASI-75※1を達成しました（vs プラセボ群、p＜0.0001、CMH検定）〔主要評価項目（検証的な解析結果）〕。
- そう痒NRS（数値評価スケール）スコア変化率は投与開始後2週時には有意な低下を示し、16週時には－56.6%※2でした（vs プラセボ群、2週：p＝0.0127、16週：p＜0.0001、ANCOVA）。
- EASIスコア変化率は投与開始後16週時に－80.1%※2、52週時に－85.0%※2でした。

3

ステロイド外用薬で効果不十分な中等症以上の小児アトピー性皮膚炎患者の症状を改善しました（ステロイド外用薬との併用療法）。（p50～61）

- 投与開始後16週時に43.3%がEASI-75※1を達成しました（vs プラセボ群、p＝0.0304、CMH検定）〔主要評価項目（検証的な解析結果）〕。
- 6歳以上12歳未満の患者におけるかゆみNRS（数値評価スケール）スコア変化率は、投与開始後16週時に－39.5%※2でした。
- EASIスコア変化率は投与開始後16週時に－62.7%※2でした。

4

通常、成人には初回に600mg、2回目以降は300mgを2週に1回皮下投与します※3（p7）。

5

通常、生後6カ月以上の小児には体重に応じて以下を皮下投与する※3（p7）。

5kg以上15kg未満：1回200mgを4週に1回
15kg以上30kg未満：1回300mgを4週に1回
30kg以上60kg未満：初回に400mg、その後は1回200mgを2週に1回
60kg以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週に1回

6

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、好酸球増加症が報告されています。また、主な副作用は、注射部位紅斑、結膜炎、口腔ヘルペス、アレルギー性結膜炎、注射部位反応、注射部位浮腫、頭痛、発疹、発熱などが報告されています。

＊電子化された添付文書の「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。

※1：EASIスコアのベースラインから75%以上の改善
※2：最小二乗平均値
※3：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の用法及び用量

4. 効能又は効果（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉
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）
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）
注）最適使用推進ガイドライン対象

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、効能変更、用法及び用量変更）
＊2025年12月改訂（第13版、効能変更、用法及び用量変更）

（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H_1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。[17.1.7 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。[11.1.3参照]

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、水疱性類天疱瘡、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〉

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	
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、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反応発現割合は、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%

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は5～11頁をご参照ください。

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及び用量と異なる内容を含んでいます。

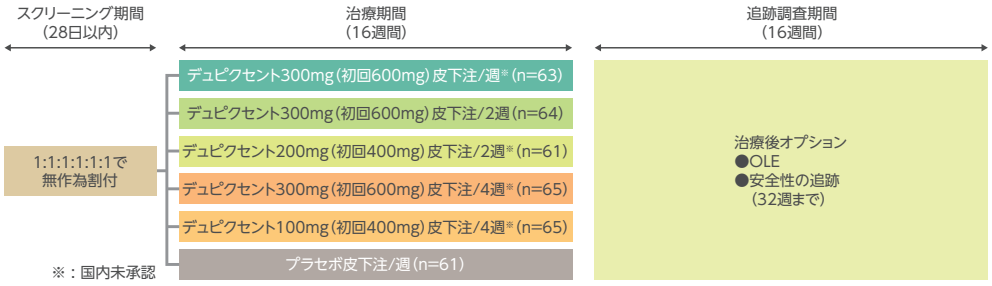
主な臨床試験（承認時評価資料）

試験	対象集団	主要目的	投与群 対照群	デザイン	試験期間
国際共同第Ⅱb相用量検討試験 R668-AD-1021	中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者	デュピルマブの複数用法・用量の有効性をプラセボと比較して評価する	300mg/QW（n=63）※1 300mg/Q2W（n=64）※1 200mg/Q2W（n=61）※2 300mg/Q4W（n=65）※1 100mg/Q4W（n=65）※2 プラセボ（n=61）	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、並行群間、 用量検討	16週間
国際共同第Ⅲ相検証的試験 R668-AD-1334 （単独療法：SOLO 1）		デュピルマブ単独療法の有効性をプラセボ投与と比較する	300mg/QW（n=223）※1 300mg/Q2W（n=224）※1 プラセボ（n=224）	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、並行群間	16週間
国際共同第Ⅲ相検証的試験 R668-AD-1224 （ステロイド外用薬併用療法：CHRONOS）	ストロングクラス以上のステロイド外用薬で効果不十分であった中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者	デュピルマブとステロイド外用薬を16週まで併用したときの有効性をプラセボとステロイド外用薬の併用と比較する	300mg/QW（n=319）※1 300mg/Q2W（n=106）※1 プラセボ（n=315）	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、並行群間	52週間
海外第Ⅲ相試験 R-668-AD-1424 （CAFÉ） （海外データ）	シクロスポリン効果不十分又は不耐容の重症アトピー性皮膚炎の成人患者		300mg/QW（n=110）※1 300mg/Q2W（n=107）※1 プラセボ（n=108）		16週間
国際共同第Ⅲ相非盲検延長／再投与試験 R668-AD-1225 （OLE）（中間解析）	第Ⅰb相以降のデュピルマブの治験に参加したことがあるアトピー性皮膚炎の成人患者	デュピルマブ投与の長期安全性を評価する	300mg/QWまたは300mg/Q2W（n=2677）※3	非盲検延長	148週間～5年間
国内第Ⅲ相検証的試験 （生後6カ月以上18歳未満の小児） （ステロイド外用薬併用療法：EFC16823）	ミディアム以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分であった中等症から重症のアトピー性皮膚炎の小児患者	デュピルマブとステロイド外用薬を16週まで併用したときの有効性をプラセボとステロイド外用薬の併用と比較する	≧60kg：300mgQ2W※1 ≧30kg＜60kg：200mgQ2W※2 ≧15kg＜30kg：300mgQ4W ≧5kg＜15kg：200mgQ4W （n=30） プラセボ（n=32）	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検、並行群間	16週間
海外第Ⅲ相検証的試験 （12歳以上18歳未満の小児） （単独療法：LIBERTY AD ADOL） （海外データ）	ミディアム以上のステロイド外用薬で効果不十分であった（又は外用薬の使用が医学的に推奨されない）中等症から重症のアトピー性皮膚炎の小児患者	デュピルマブを16週まで単独投与したときの有効性をプラセボと比較する	＜60kg：200mgQ2W※2 ≧60kg：300mgQ2W※1 （n=82） 体重調整なし：300mgQ4W※1 （n=84） プラセボ（n=85）		
海外第Ⅲ相検証的試験 （6歳以上12歳未満の小児） （ステロイド外用薬併用療法：LIBERTY AD PEDS） （海外データ）	ミディアム以上のステロイド外用薬で効果不十分であった重症のアトピー性皮膚炎の小児患者	デュピルマブとステロイド外用薬を16週まで併用したときの有効性をプラセボとステロイド外用薬の併用と比較する	＜30kg：100mgQ2W※4 ≧30kg：200mgQ2W※2 （n=122） 体重調整なし：300mgQ4W※1 （n=122） プラセボ（n=123）		
海外第Ⅲ相検証的試験 （生後6カ月以上6歳未満の小児） （ステロイド外用薬併用療法：LIBERTY AD PRESCHOOL） （海外データ）	ミディアム以上のステロイド外用薬で効果不十分であった中等症から重症のアトピー性皮膚炎の小児患者		≧5kg＜15kg：200mgQ4W ≧15kg＜30kg：300mgQ4W （n=83） プラセボ（n=79）		

※1：初回のみ600mg投与　※2：初回のみ400mg投与　※3：先行試験の最終投与から4週間以上経過していた場合は初回のみ600mg投与　※4：初回のみ200mg投与

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。本試験は用量検討試験であるため、以下に示すデータには一部国内未承認の用量を含みます。

1 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅱb相用量検討試験[1、2)]

目的	中等症から重症アトピー性皮膚炎の成人患者を対象にデュピクセントの複数用法・用量の有効性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量検討試験
対象	アトピー性皮膚炎歴3年以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上で、アトピー性皮膚炎の外用薬で効果不十分であった18歳以上の中等症から重症の患者379例 **【主な除外基準】** 4週間以内の免疫抑制(又は調節)薬・光線治療／一定期間以内のリツキシマブ及び他の細胞を枯渇させる薬剤、他の生物学的製剤の治療／12週間以内の生ワクチン接種／2週間以内の全身治療を要する慢性又は急性の感染症／HIV陽性／HBsAg・HBcAb・HCVAb陽性／寄生虫感染　等
投与方法	最長28日以内のスクリーニング期間中にアトピー性皮膚炎に対する治療を中止し、無作為化までの7日間以上、1日2回の保湿剤の塗布を行った。デュピクセントを初回600mg、以降300mgを4週に1回皮下投与する群(300mg/4週群)※、初回600mg、以降2週に1回皮下投与する群(300mg/2週群)、初回600mg、以降週に1回皮下投与する群(300mg/週群)※、初回400mg、以降200mgを2週に1回皮下投与する群(200mg/2週群)※、初回400mg、以降100mgを4週に1回皮下投与する群(100mg/4週群)※、プラセボを週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1:1:1:1:1で割り付け、16週間治療し、その後16週間追跡した。 
評価項目	**【主要評価項目】** ・EASIスコアのベースラインから16週時までの変化率 **【副次評価項目】** ・16週時において以下を達成した患者割合 IGA≦1/IGAスコア2点以上減少/EASI-50、EASI-75、EASI-90(EASIスコアがベースラインから50%、75%、90%以上改善)/SCORAD-50、SCORAD-75、SCORAD-90(SCORADスコアがベースラインから50%、75%、90%以上改善) ・ベースラインから16週時への以下の変化 そう痒NRSスコア日内最大値の週平均(最大値は10)の変化量、変化率/EASIスコアの変化量/POEMスコアの変化量、変化率 ・ベースラインから32週時までの有害事象　等

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(成人)
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

解析計画	有効性の解析は、最大の解析対象集団(FAS)を対象に実施した。対象例数は、主要評価項目のプラセボとの差を十分な検出力で評価できるように設計した。 すべての有効性変数に関する解析は、プラセボ投与群とデュピクセントの各用量群との対比較で行った。 主要有効性変数は、投与群及び無作為化に用いられた層別因子(中等症/重症、日本/その他の地域)を固定効果、適切なベースライン値を共変量とする共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて解析した。欠測値は、最終観測値延長法(LOCF)で補完した。救済治療薬の使用又は患者が治験を中止した時点以降の有効性データは欠測値として取り扱った。治験薬投与の中止以降も試験を継続した患者の有効性データは解析に含めた。 統計的検定は、有意水準4.9%で両側検定とした(中間解析の実施のため0.05から調整された)。主要評価項目は、階層的検定手順を用いて、多重性の調整を行った。階層的検定手順は、事前に規定した順序(最高用量から最低用量)で行われる逐次検定であり、ある用量に関する帰無仮説が棄却された場合に限り検定を逐次的に継続した。プラセボ群との対比較の順序は300mg/週群、300mg/2週群、200mg/2週群、300mg/4週群、100mg/4週群の順とした。

1)社内資料:国際共同第Ⅱb相用量検討試験[R668-AD-1021](承認時評価資料)
2) Thaçi D et al. Lancet 2016;387:40-52
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。

患者背景

対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間は中央値23～34年、BSA(中央値)は44～57%、IGAスコア4の重症例は43～49%でした。

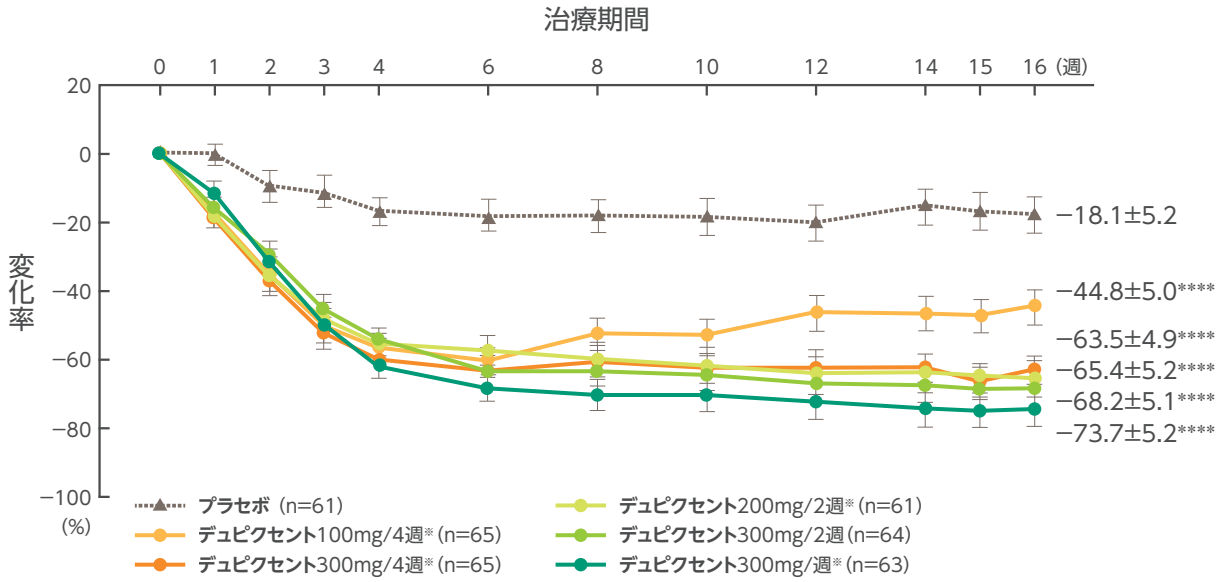
	デュピクセント 300mg/週※ (n=63)	デュピクセント 300mg/2週 (n=64)	デュピクセント 200mg/2週※ (n=61)	デュピクセント 300mg/4週※ (n=65)	デュピクセント 100mg/4週※ (n=65)	プラセボ (n=61)
年齢、中央値、歳	34	40	31	36	37	36
男性、%	68	64	59	62	52	66
アトピー性皮膚炎罹病期間、中央値、年	29	34	23	24	26	29
BSA(病変面積)、中央値、%	46	57	53	47	48	44
EASIスコア、中央値	28	34	28	25	28	31
IGAスコア(範囲 0-4)、% 3(中等症) 4(重症)	 51 49	 53 47	 51 49	 57 43	 52 48	 53 48

※:国内未承認

6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(成人)
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

EASIスコアのベースラインからの変化率の推移[主要評価項目16週時]

EASIスコアのベースラインからの変化率(最小二乗平均±SE)は、以下の通りでした。



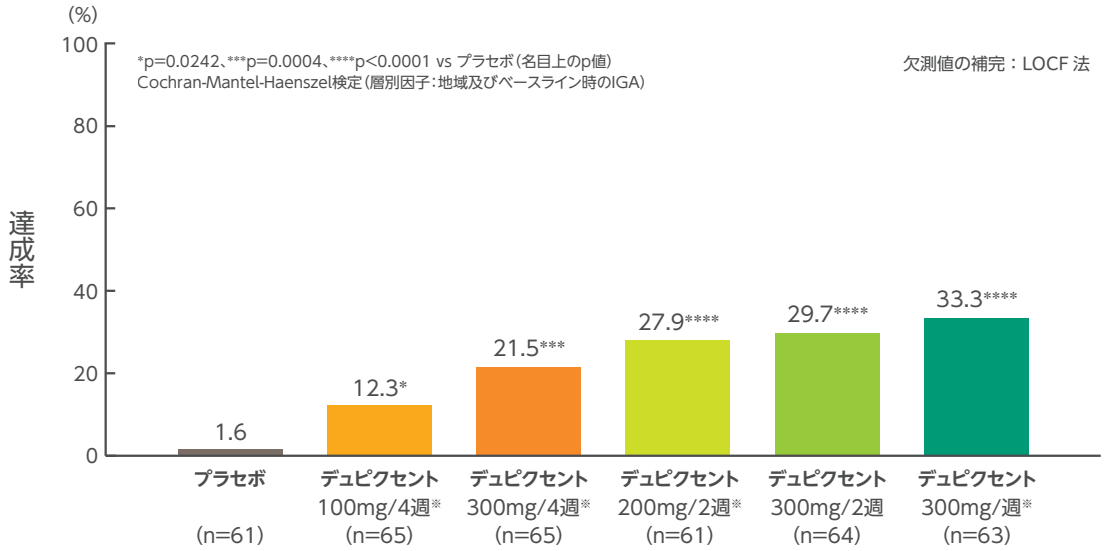
最小二乗平均±SE
ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
****p<0.0001 vs プラセボ

欠測値の補完:LOCF法

EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ
※:国内未承認

IGA≦1達成率[副次評価項目16週時]

IGAスコア(最大値は4)が0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合は、以下の通りでした。



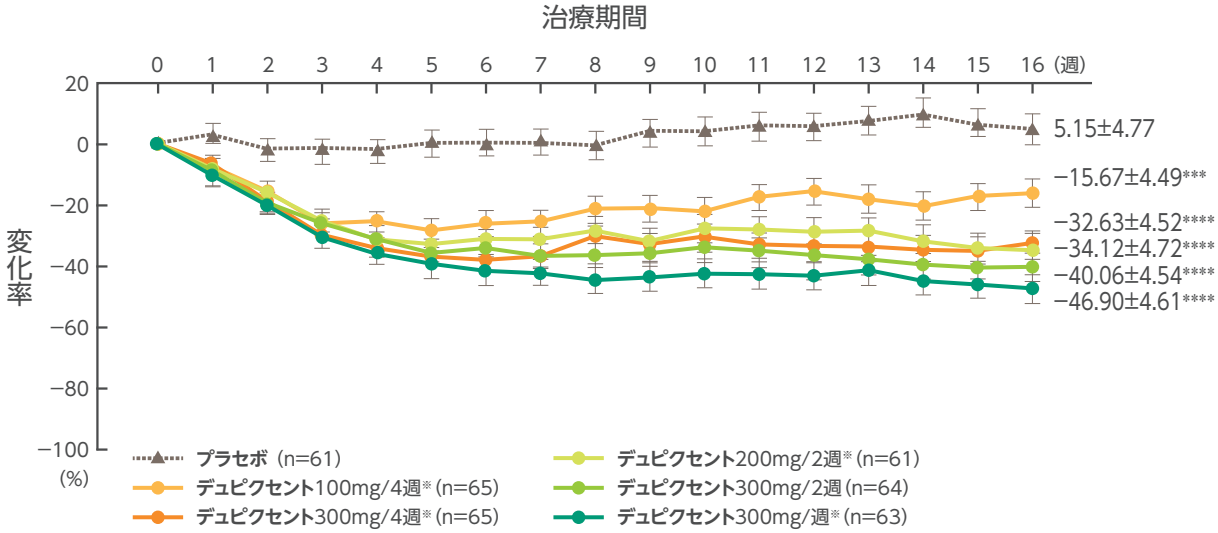
*p=0.0242、***p=0.0004、****p<0.0001 vs プラセボ(名目上のp値)
Cochran-Mantel-Haenszel検定(層別因子:地域及びベースライン時のIGA)

欠測値の補完:LOCF法

IGA:Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ
※:国内未承認

そう痒NRSスコアのベースラインからの変化率の推移［副次評価項目16週時］

そう痒NRSスコアの変化率（最小二乗平均±SE）は、以下の通りでした。

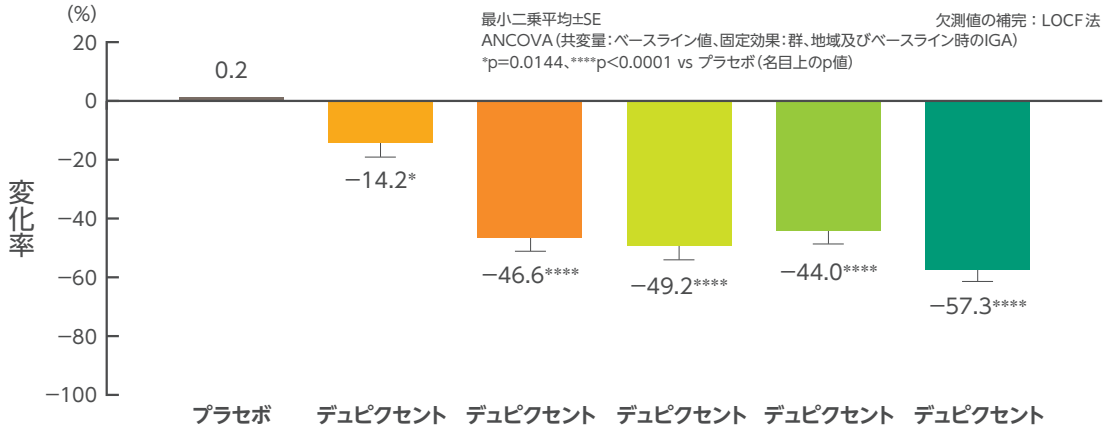


最小二乗平均±SE
ANCOVA（共変量：ベースライン値、固定効果：群、地域及びベースライン時のIGA）
****p<0.0001、***p=0.0007 vs プラセボ（名目上のp値）
欠測値の補完：LOCF法

そう痒NRS（Numerical Rating Scale：数値評価スケール）▶ 詳細はP88へ
※：国内未承認

POEMスコアのベースラインからの変化率［副次評価項目16週時］

POEMスコアの変化率（最小二乗平均±SE）は、以下の通りでした。



最小二乗平均±SE
ANCOVA（共変量：ベースライン値、固定効果：群、地域及びベースライン時のIGA）
*p=0.0144、****p<0.0001 vs プラセボ（名目上のp値）
欠測値の補完：LOCF法

	プラセボ	デュピクセント100mg/4週※	デュピクセント300mg/4週※	デュピクセント200mg/2週※	デュピクセント300mg/2週	デュピクセント300mg/週※
	（n=61）	（n=65）	（n=65）	（n=61）	（n=64）	（n=63）
ベースライン時の平均点	20.3	21.3	20.4	21.7	20.7	20.7

POEM：Patient-Oriented Eczema Measure（患者自身による湿疹評価）▶ 詳細はP88へ
※：国内未承認

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉
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。
6. 用法及び用量（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉（成人）
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

安全性

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）はプラセボ群の24.6%（15/61例）、デュピクセント群の30.5%（97/318例）に発現しました。主な副作用はプラセボ群でアトピー性皮膚炎、好中球減少症等、デュピクセント群で鼻咽頭炎、アトピー性皮膚炎等でした。
重篤な有害事象はプラセボ群で4例（アトピー性皮膚炎1例、骨壊死1例等）、デュピクセント群で12例（アトピー性皮膚炎5例、アナフィラキシーショック1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3例（アトピー性皮膚炎2例、過敏症1例）、デュピクセント群で21例（アトピー性皮膚炎15例、そう痒症1例等）でした。本試験において、死亡例は認められませんでした。

デュピクセント群（合計）で3例以上に発現が認められた副作用

副作用の種類	プラセボ (n=61)	デュピクセント					
		100mg/4週※ (n=65)	300mg/4週※ (n=65)	200mg/2週※ (n=61)	300mg/2週 (n=64)	300mg/週※ (n=63)	合計 (n=318)
副作用発現症例数（発現率）	15（24.6%）	22（33.8%）	16（24.6%）	16（26.2%）	19（29.7%）	24（38.1%）	97（30.5%）
感染症及び寄生虫症	6（9.8%）	6（9.2%）	7（10.8%）	5（8.2%）	5（7.8%）	8（12.7%）	31（9.7%）
鼻咽頭炎	1（1.6%）	2（3.1%）	4（6.2%）	3（4.9%）	2（3.1%）	4（6.3%）	15（4.7%）
口腔ヘルペス	0	1（1.5%）	2（3.1%）	0	2（3.1%）	0	5（1.6%）
一般・全身障害及び投与部位の状態	2（3.3%）	6（9.2%）	6（9.2%）	5（8.2%）	3（4.7%）	6（9.5%）	26（8.2%）
注射部位紅斑	0	0	3（4.6%）	0	3（4.7%）	2（3.2%）	8（2.5%）
疲労	1（1.6%）	0	2（3.1%）	1（1.6%）	0	0	3（0.9%）
注射部位疼痛	0	1（1.5%）	0	2（3.3%）	0	0	3（0.9%）
注射部位腫脹	0	1（1.5%）	0	0	0	2（3.2%）	3（0.9%）
注射部位蕁麻疹	1（1.6%）	0	1（1.5%）	1（1.6%）	0	1（1.6%）	3（0.9%）
皮膚及び皮下組織障害	4（6.6%）	9（13.8%）	2（3.1%）	5（8.2%）	5（7.8%）	4（6.3%）	25（7.9%）
アトピー性皮膚炎	4（6.6%）	5（7.7%）	2（3.1%）	2（3.3%）	5（7.8%）	1（1.6%）	15（4.7%）
そう痒症	0	1（1.5%）	0	1（1.6%）	0	1（1.6%）	3（0.9%）
神経系障害	0	4（6.2%）	1（1.5%）	3（4.9%）	2（3.1%）	3（4.8%）	13（4.1%）
頭痛	0	2（3.1%）	0	3（4.9%）	1（1.6%）	2（3.2%）	8（2.5%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2（3.3%）	3（4.6%）	0	2（3.3%）	1（1.6%）	2（3.2%）	8（2.5%）
鼻閉	0	2（3.1%）	0	1（1.6%）	0	1（1.6%）	4（1.3%）
血液及びリンパ系障害	4（6.6%）	0	3（4.6%）	0	3（4.7%）	0	6（1.9%）
好酸球増加症	1（1.6%）	0	2（3.1%）	0	2（3.1%）	0	4（1.3%）

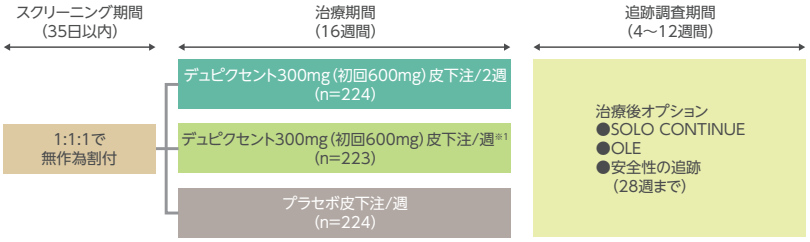
※：国内未承認

MedDRA Version 18.0

以上の結果より、有効性データからは、用量反応の傾向が示唆されました。しかしながら、最高用量の二つの用法（300mg/週※と300mg/2週）間の有効性及び安全性の結果の差は比較的小さかったことから、第Ⅲ相検証的試験で両用法についての詳細な検討を行うことが必要と考えられました。

8. 重要な基本的注意〈効能共通〉（抜粋）
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]

2 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証的試験（単独療法：SOLO 1）[3、4]

目的	中等症から重症アトピー性皮膚炎の成人患者を対象に、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、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	アトピー性皮膚炎歴3年以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上、日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症の患者671例（デュピクセント群300mg/2週群 224例、デュピクセント300mg/週群 223例、プラセボ群 224例） **【主な除外基準】** 4週間以内の免疫抑制（又は調節）薬・光線治療／一定期間以内のリツキシマブ及び他の細胞を枯渇させる薬剤、他の生物学的製剤の治療／12週間以内の生ワクチン接種／2週間以内の全身治療を要する慢性又は急性の感染症／HIV陽性／HBsAg・HBcAb・HCVAb陽性／寄生虫感染　等
投与方法	最長35日以内のスクリーニング期間中にアトピー性皮膚炎に対する主な治療を中止し、無作為化までの7日間以上、1日2回の保湿剤の塗布を行った。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（300mg/2週群）、デュピクセントを初回600mg、以降300mgを週に1回皮下投与する群（300mg/週群）※1、プラセボを週に1回皮下投与する群（プラセボ群）に1:1:1で割り付け、16週間治療し、その後4～12週間追跡した。  ※1：国内未承認。以降は、承認を受けた用法及び用量の成績のみを紹介している。
評価項目	**【主要評価項目】**※2（検証的な解析項目） ・16週時点のEASI-75達成率（EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合）（EU及びEU参照国、日本）※3 ・16週時点のIGA≦1達成率（IGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上減少を達成した患者の割合） **【主要な副次評価項目】** ・そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均（最大値は10）の以下の割合：ベースラインから16週時までの≧4点改善達成率、≧3点改善達成率、変化率／ベースラインから4週時までの≧4点改善達成率／ベースラインから2週時までの≧4点改善達成率 **【副次評価項目】** ・ベースラインから16週時への以下の項目の変化：そう痒NRSスコア変化量/EASIスコア変化率 ・16週時におけるEASI-50、EASI-90達成率（EASIスコアがベースラインから50%、90%以上改善した患者の割合） ・ベースラインから16週時への以下の項目の変化：BSA（体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変）変化量/SCORAD変化率/DLQI変化量/POEM変化量/HADS変化量/GISS変化率 ・ベースラインから2週時へのそう痒NRSスコア変化率　等 **【その他の有効性評価項目】** ・16週時におけるPOEMスコア4点以上改善達成率 ・16週時におけるDLQIスコア4点以上低下達成率 ・ベースラインから16週時へのEQ-5Dの変化量、変化率　等 **【探索的バイオマーカー】**TARC、IgE　等 ※2：保健当局との協議において、異なる主要評価項目の設定が求められたが、試験の実施についてはすべての国で共通とした。 ※3：16週時点におけるEASI-75達成患者割合は、EU及びEU参照国、日本においては主要評価項目とし、米国及び米国参照国では主要な副次評価項目とした。

4. 効能又は効果（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉
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）
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）
注）最適使用推進ガイドライン対象

解析計画

主要有効性解析はFASで行い、補助的な解析として治験実施計画書適合集団(PPS)でも行った。対象例数は、主要評価項目のプラセボとの差を十分な検出力で評価できるように設計した。
主要評価項目は、無作為化に用いた層別因子(日本／その他の地域、及び疾患の重症度)で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。本治験を中止した患者、救済治療が行われた患者、16週時にデータ欠測であった患者は、その時点でノンレスポンダーとして扱った。
有効性の副次評価項目の2値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。連続変数の評価項目は主要解析として多重代入(MI)法を用いて共分散分析(ANCOVA)モデルで解析した。救済治療後16週時までの患者の有効性データはまず欠測として取り扱い、次にMI法で補完した。主要な副次評価項目の解析では、serial gatekeeping法を用いて、2用法・用量に対する第一種の過誤を全体として0.05に制御した。各用法・用量内での各検定では、2つの主要評価項目がいずれも両側0.025の有意水準で有意であった場合、副次評価項目を事前に規定した以降に示す階層検定手順に従って検定した。この方法で、直前の項目の解析において0.025の有意水準で統計的に有意であった場合に、次の副次評価項目について検定を行った。
また、日本人サブグループ解析を実施した。

検定手順	評価項目
1	16週時点のEASI-75達成率(米国及び米国参照国)
2	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
3	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧3点改善達成率
4	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
5	ベースラインから4週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
6	ベースラインから2週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
7	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化量
8	ベースラインから16週時までのEASIスコア変化率
9	16週時点のEASI-50達成率
10	16週時点のEASI-90達成率
11	ベースラインから16週時までのBSA変化量
12	ベースラインから16週時までのSCORAD変化率
13	ベースラインから16週時までのDLQI変化量
14	ベースラインから16週時までのPOEM変化量
15	ベースラインから16週時までのHADS変化量
16	ベースラインから16週時までのGISS(全般症状スコア:紅斑、浸潤/丘疹、表皮剥離、苔癬化)変化率
17	ベースラインから2週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
18	ベースラインから16週時までの全身療法を必要とする皮膚感染症の有害事象発現率
19	ベースラインから16週時までの重篤な有害事象発現率
20	ベースラインから16週時までの投与中止に至った重篤な有害事象発現率

3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相単独療法試験［R668-AD-1334］(承認時評価資料)
4) Simpson EL et al. N Engl J Med 2016;375:2335-2348
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。

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈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。
6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(成人)
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

患者背景

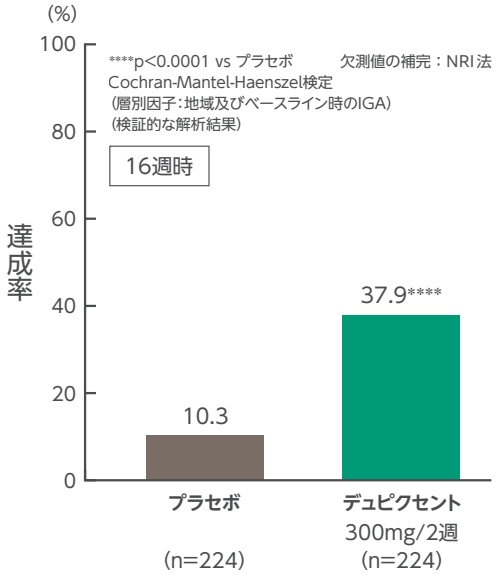
対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間(中央値)はプラセボ群で28.0年、デュピクセント群で26.0年、BSA(中央値)はプラセボ群で57.0%、デュピクセント群で53.4%、IGAスコア4の重症例はプラセボ群で49.1%、デュピクセント群で48.2%でした。

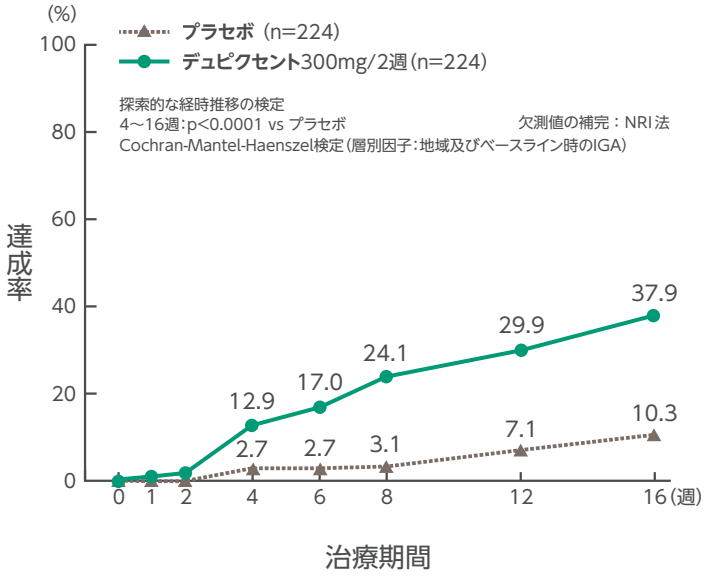
	プラセボ n=224 (日本人:n=35)	デュピクセント 300mg/2週 n=224 (日本人:n=36)
年齢、中央値、歳	39.0(42.0)	38.0(41.0)
男性、%	52.7(74.3)	58.0(75.0)
アトピー性皮膚炎罹病期間、中央値、年	28.0(33.0)	26.0(27.0)
BSA(病変面積)、中央値、%	57.0(74.0)	53.4(69.8)
EASIスコア、中央値	31.8(40.1)	30.4(36.7)
IGAスコア(範囲 0-4)、% 3(中等症) 4(重症) 欠測	 50.4(31.4) 49.1(68.6) 0.4	 51.8(33.3) 48.2(66.7) 0
そう痒NRSスコア、中央値	7.7(7.7)	7.6(7.0)
SCORADスコア、中央値	67.0(72.2)	65.1(69.4)
DLQIスコア、中央値	14.0(11.0)	13.0(10.5)
POEMスコア、中央値	21.0(19.0)	21.0(19.5)

( )内は日本人データを示す。

IGA≦1達成率[主要評価項目16週時]

投与開始後16週時にIGAスコア(最大値は4)がベースラインから2点以上減少し、0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合について、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(37.9% vs 10.3%、p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



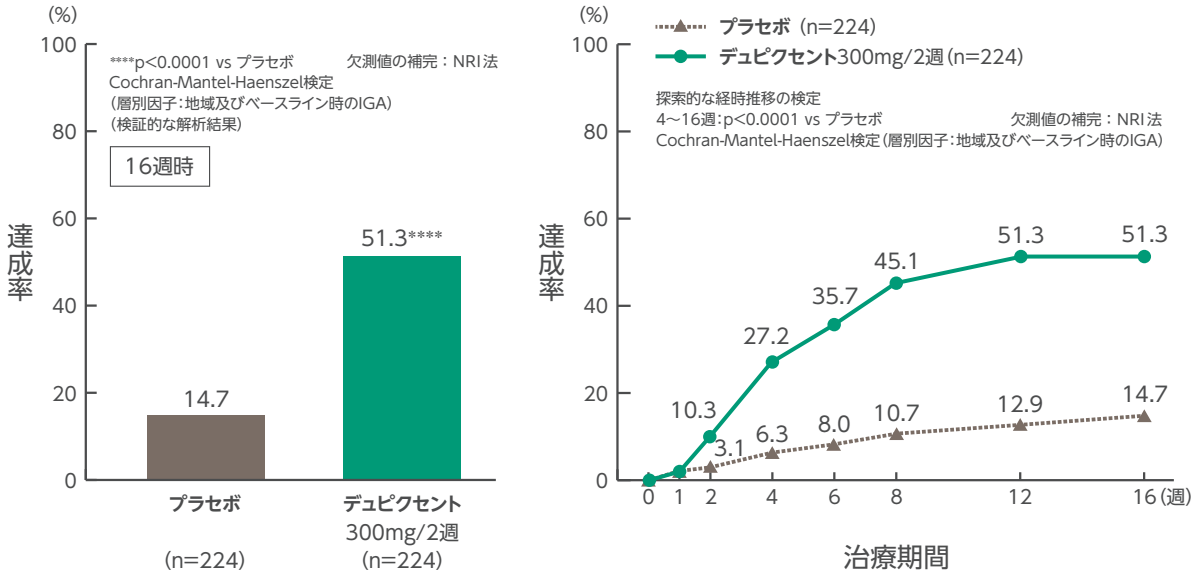


IGA:Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

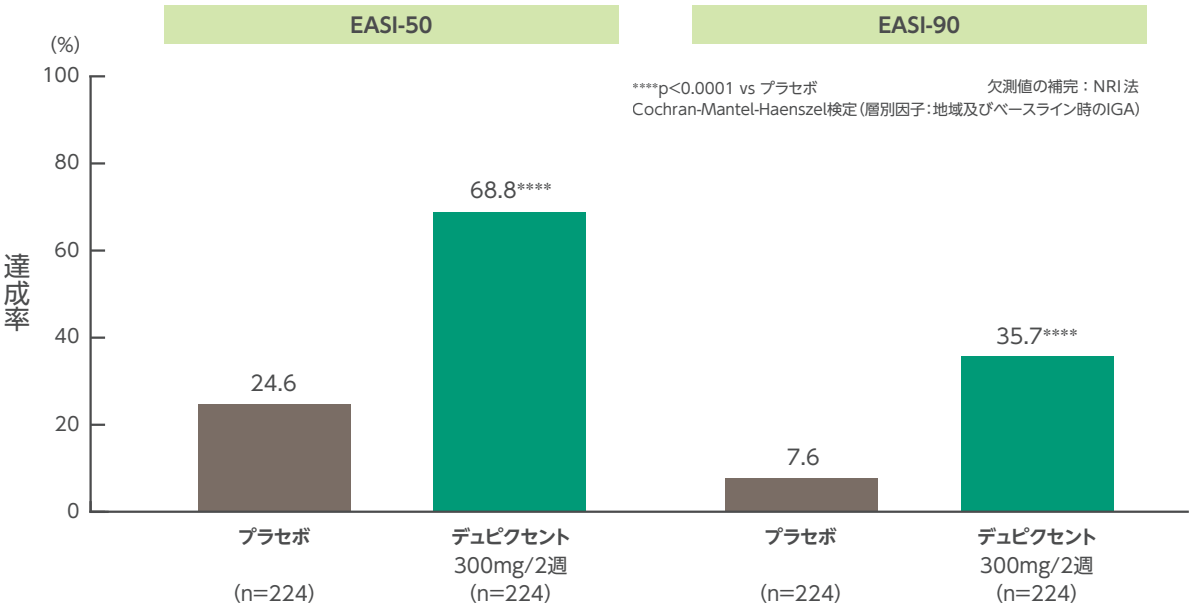
EASI-75達成率［主要評価項目16週時］

投与開始後16週時にEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合について、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(51.3% vs 14.7%、p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASI-50、EASI-90達成率［副次評価項目16週時］

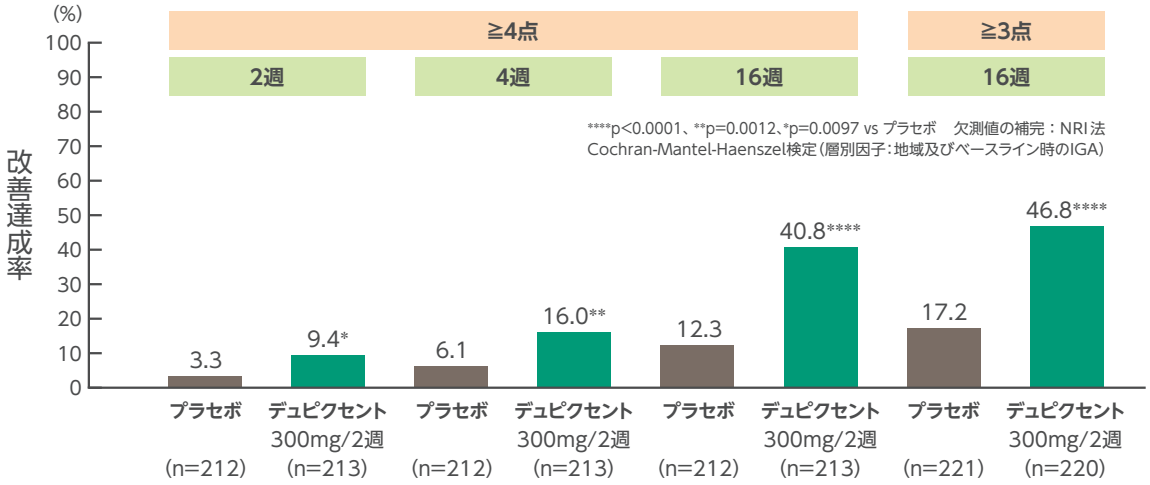
投与開始後16週時にEASIスコアがベースラインから50%以上改善又は90%以上改善した患者の割合は、いずれもデュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした(EASI-50:68.8% vs 24.6%、EASI-90:35.7% vs 7.6%、いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASI：Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

そう痒NRSスコア改善達成率[主要な副次評価項目]

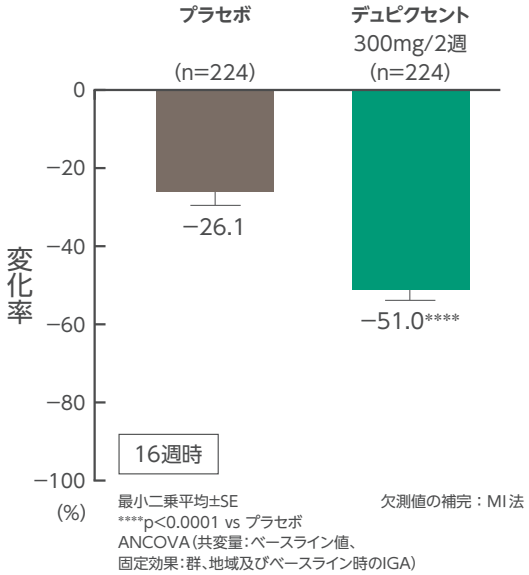
投与開始後にそう痒NRSスコア(最大値は10)がベースラインから4点以上改善した患者の割合は、2週時、4週時、16週時のいずれにおいてもデュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした(2週:p=0.0097、4週:p=0.0012、16週:p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。
また投与開始後16週時において、そう痒NRSスコアがベースラインから3点以上改善した患者の割合はデュピクセント群46.8%、プラセボ群17.2%で、デュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした(p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

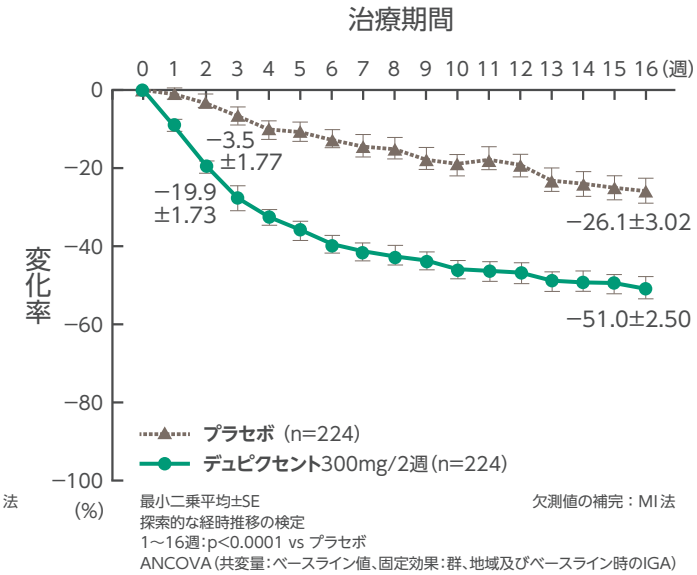


ベースライン時の平均点　プラセボ(n=224):7.4　デュピクセント300mg/2週(n=224):7.2

そう痒NRSスコアのベースラインからの変化率[主要な副次評価項目16週時、副次評価項目2週時]

ベースラインから投与開始後16週時のそう痒NRSスコア変化率(最小二乗平均±SE)はデュピクセント群−51.0%、プラセボ群−26.1%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.0001、ANCOVA)。



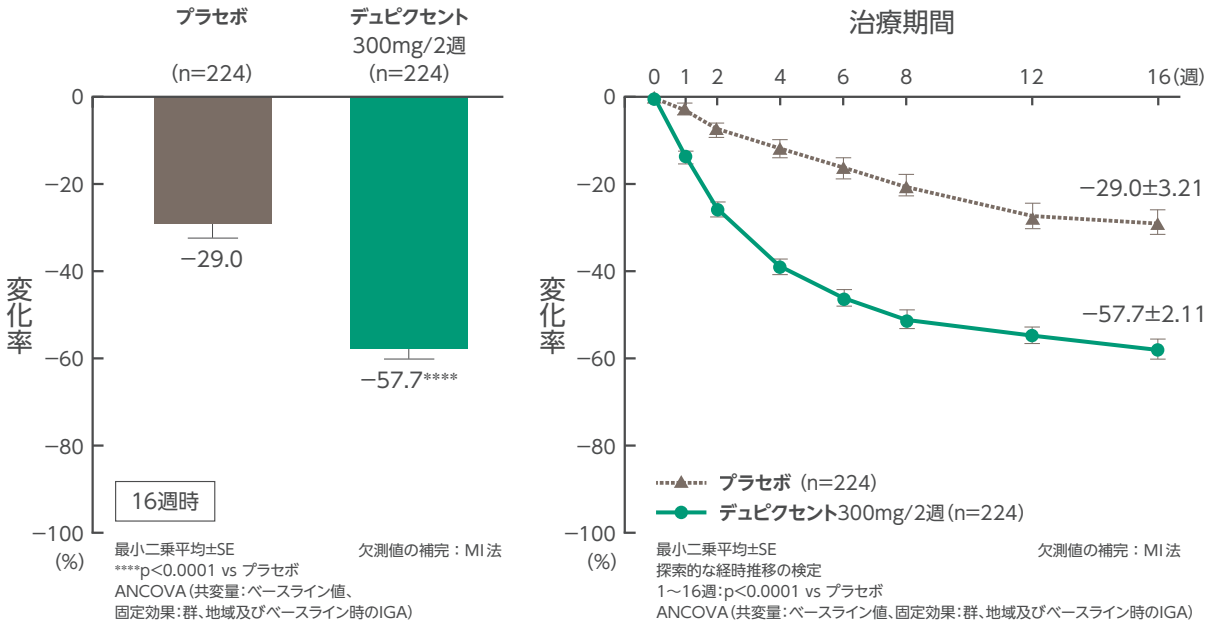


そう痒NRS(Numerical Rating Scale:数値評価スケール) ▶ 詳細はP88へ

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

SCORADスコアのベースラインからの変化率[副次評価項目16週時]

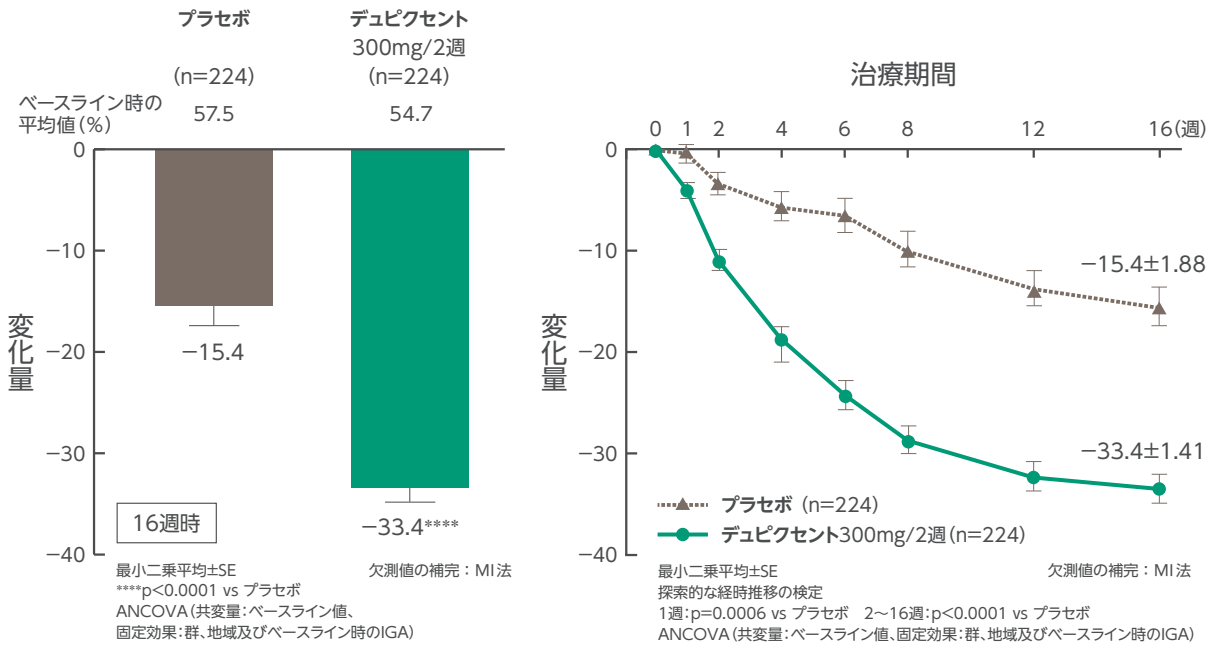
ベースラインから投与開始後16週時へのSCORADスコア変化率(最小二乗平均±SE)はデュピクセント群−57.7%、プラセボ群−29.0%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.0001、ANCOVA)。



SCORAD:SCORing Atopic Dermatitis ▶ 詳細はP88へ

BSA(体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変)のベースラインからの変化量[副次評価項目16週時]

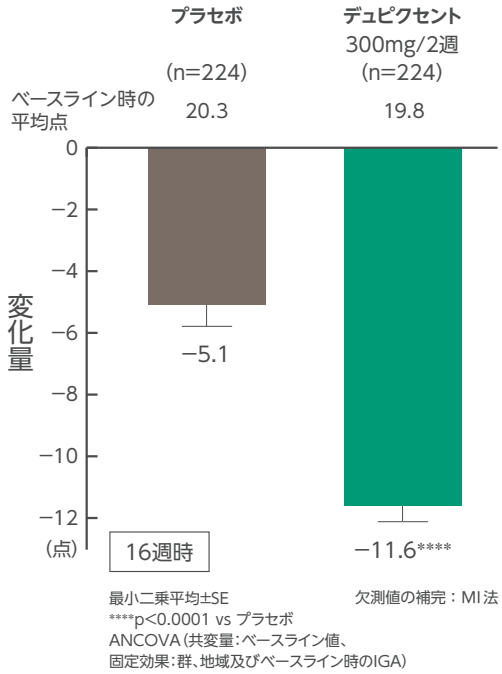
ベースラインから投与開始後16週時へのBSA(体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変)変化量(最小二乗平均±SE)はデュピクセント群で−33.4ポイント、プラセボ群で−15.4ポイントであり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.0001、ANCOVA)。



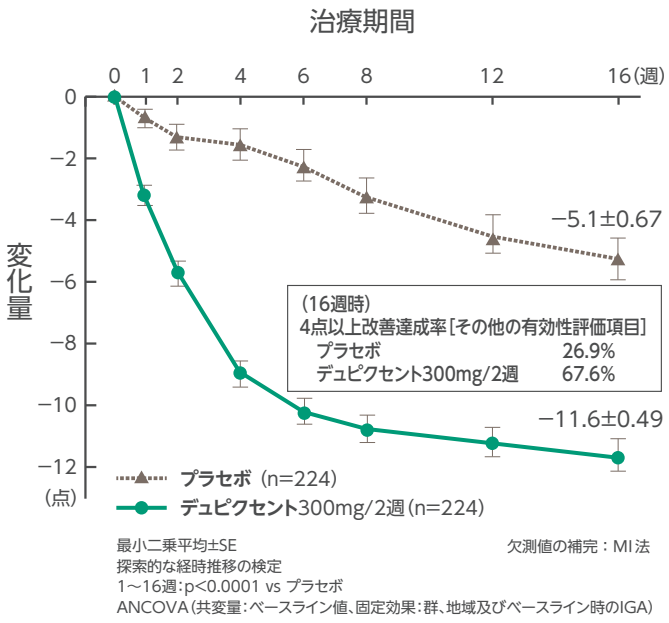
BSA:Body Surface Area

POEMスコアのベースラインからの変化量[副次評価項目16週時]

ベースラインから投与開始後16週時へのPOEMスコア変化量(最小二乗平均±SE)はデュピクセント群で−11.6点、プラセボ群で−5.1点であり、有意差が認められました(p<0.0001、ANCOVA)。臨床的に意味のある改善とされるPOEMスコアが4点以上改善した患者の割合はプラセボ群26.9%(60/223例)、デュピクセント群67.6%(150/222例)でした。



最小二乗平均±SE
****p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA(共変量:ベースライン値、
固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
欠測値の補完:MI法

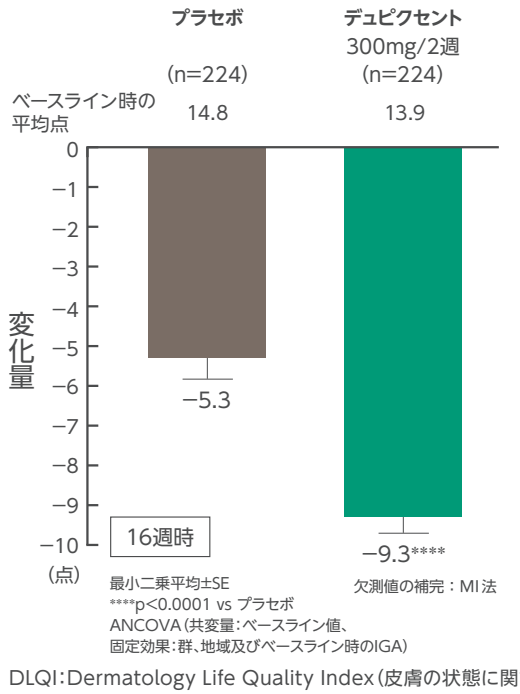


最小二乗平均±SE
探索的な経時推移の検定
1〜16週:p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
欠測値の補完:MI法

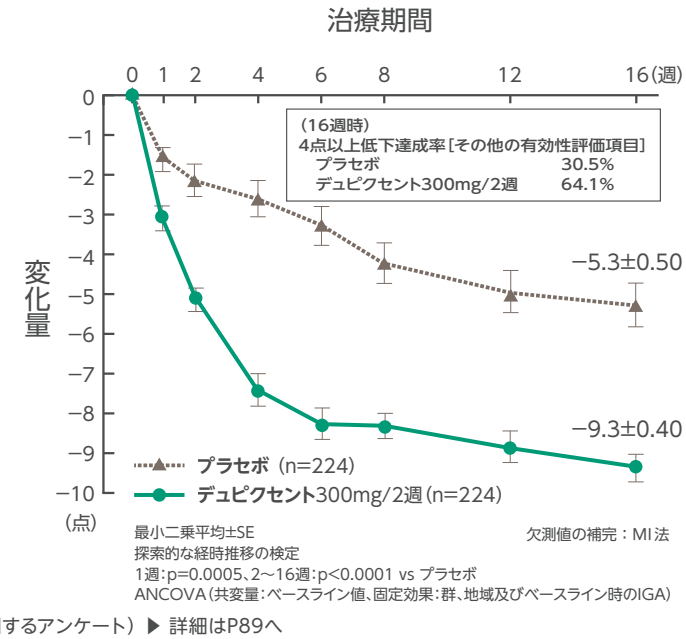
POEM:Patient-Oriented Eczema Measure(患者自身による湿疹評価) ▶ 詳細はP88へ

DLQIスコアのベースラインからの変化量[副次評価項目16週時]

ベースラインから投与開始後16週時へのDLQIスコア変化量(最小二乗平均±SE)はデュピクセント群で−9.3点、プラセボ群で−5.3点であり、有意差が認められました(p<0.0001、ANCOVA)。QOLの指標であるDLQIスコアが4点以上変化した患者の割合は、プラセボ群30.5%(65/213例)、デュピクセント群64.1%(134/209例)でした。



最小二乗平均±SE
****p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA(共変量:ベースライン値、
固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
欠測値の補完:MI法

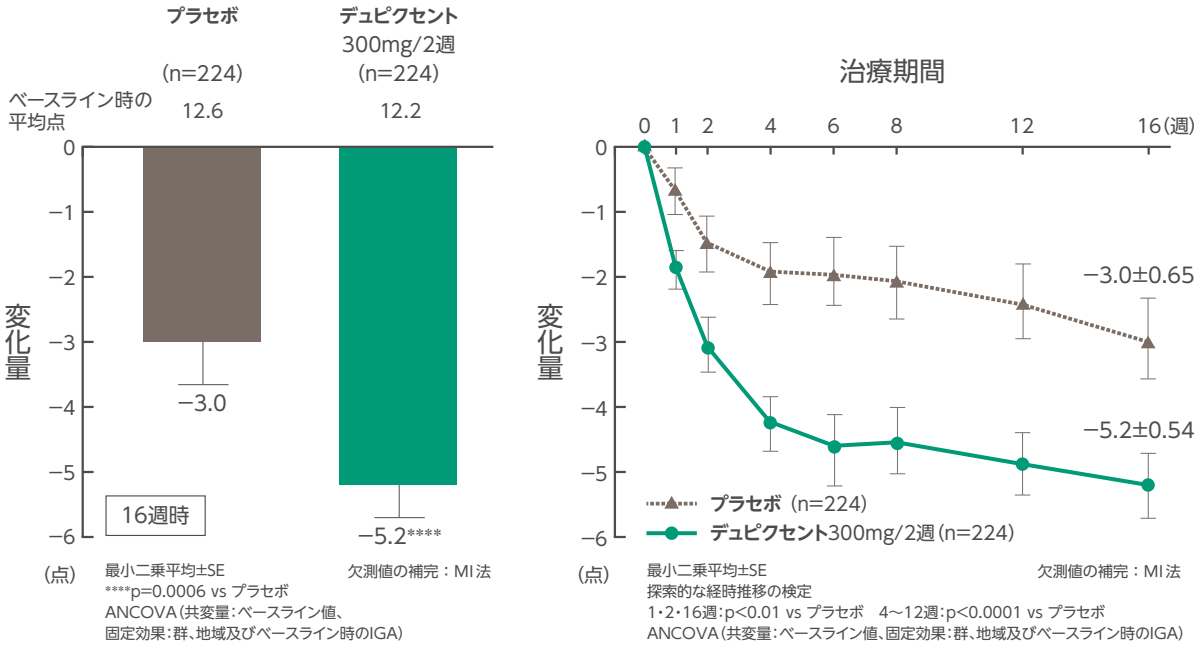


最小二乗平均±SE
探索的な経時推移の検定
1週:p=0.0005、2〜16週:p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
欠測値の補完:MI法

DLQI:Dermatology Life Quality Index(皮膚の状態に関するアンケート) ▶ 詳細はP89へ

HADS総スコアのベースラインからの変化量[副次評価項目16週時]

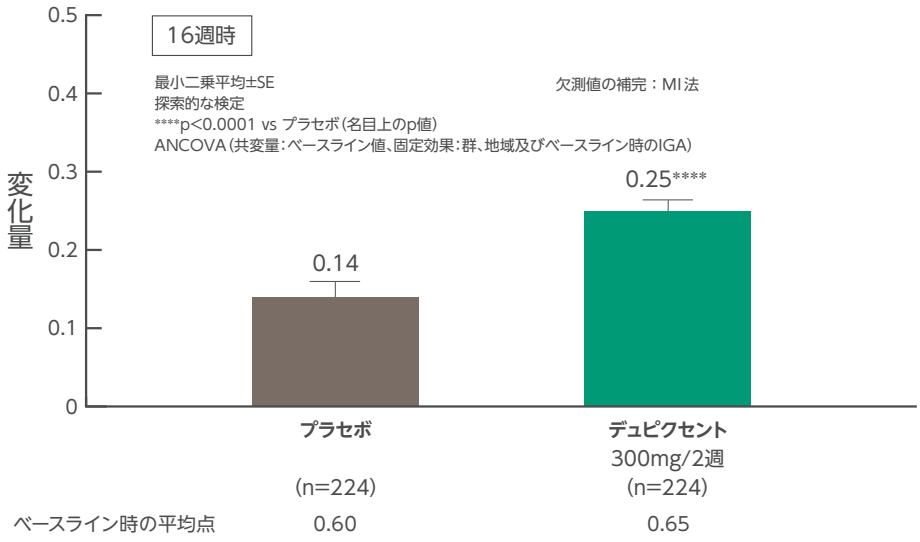
ベースラインから投与開始後16週時へのHADS総スコア変化量(最小二乗平均±SE)はデュピクセント群−5.2点、プラセボ群−3.0点であり、有意差が認められました(p=0.0006、ANCOVA)。



HADS:Hospital Anxiety and Depression Scale(病院における不安と抑うつに関する質問票) ▶ 詳細はP89へ

【参考情報】EQ-5D効用値のベースラインからの変化量[その他の有効性評価項目16週時]

ベースラインから投与開始後16週時へのEQ-5D効用値の変化量(最小二乗平均±SE)はデュピクセント群0.25、プラセボ群0.14でした。

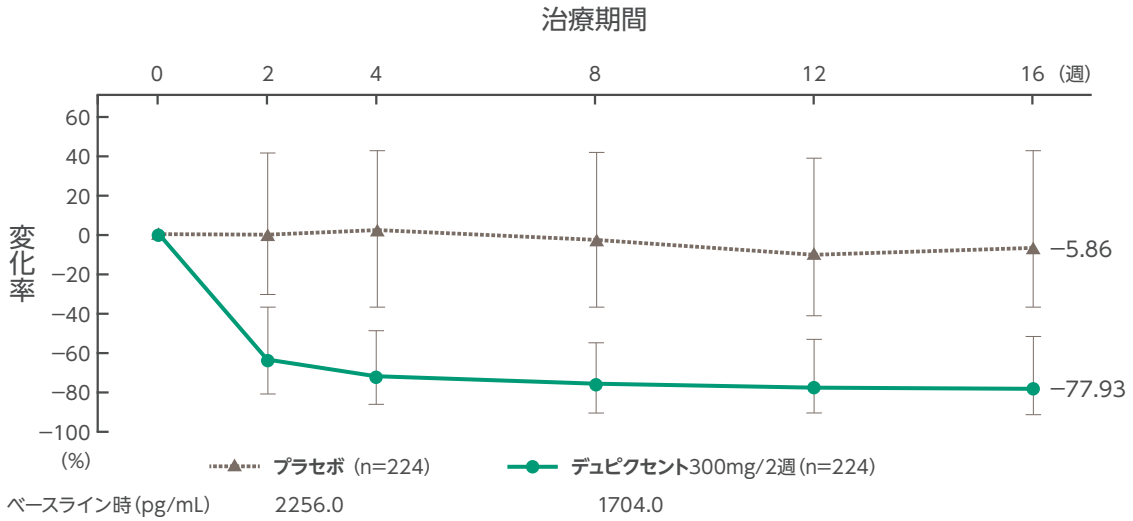


EQ-5D:EuroQol 5 Dimension(健康関連QOLに関する質問票) ▶ 詳細はP89へ

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

TARCのベースラインからの変化率の推移[探索的バイオマーカー]

ベースラインから投与開始後16週時のTARC変化率(中央値)はデュピクセント群で−77.93%、プラセボ群で−5.86%でした。

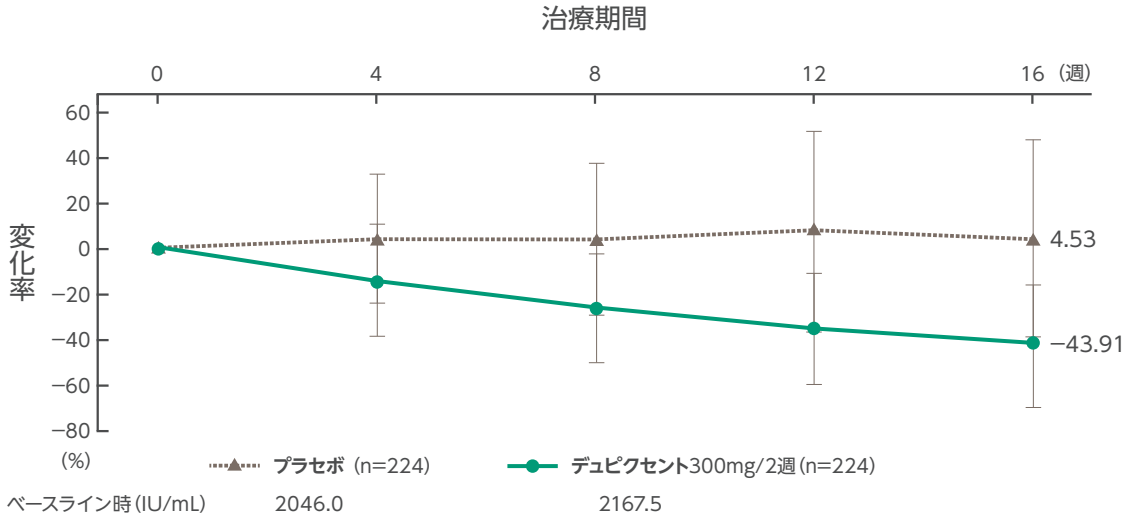


	プラセボ（n=224）	デュピクセント300mg/2週（n=224）
ベースライン時(pg/mL)	2256.0	1704.0

中央値(Q1-Q3)
探索的な経時推移の検定　2〜16週:p<0.0001 vs プラセボ(名目上のp値)
rank-based ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群及びベースライン時のIGA)
欠測値の補完：LOCF法

血清中IgEのベースラインからの変化率の推移[探索的バイオマーカー]

ベースラインから投与開始後16週時の血清中IgE変化率(中央値)はデュピクセント群で−43.91%、プラセボ群で4.53%でした。



	プラセボ（n=224）	デュピクセント300mg/2週（n=224）
ベースライン時(IU/mL)	2046.0	2167.5

中央値(Q1-Q3)
探索的な経時推移の検定　4〜16週:p<0.0001 vs プラセボ(名目上のp値)
rank-based ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群及びベースライン時のIGA)
欠測値の補完：LOCF法

LOCF:Last Observation Carried Forward

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

有効性（サブグループ解析）

日本人のデータは以下の通りでした。

投与群			プラセボ (n=35)	デュピクセント 300mg/2週 (n=36)
IGA≦1達成率		16週	2.9 (1/35)	19.4 (7/36)
EASI-75達成率		16週	0.0 (0/35)	25.0 (9/36)
そう痒NRSスコア改善達成率	≧4点	2週	0.0 (0/34)	0.0 (0/32)
		4週	0.0 (0/34)	9.4 (3/32)
		16週	0.0 (0/34)	25.0 (8/32)
	≧3点	16週	0.0 (0/35)	32.4 (11/34)

%（達成者数／患者数）

投与群		プラセボ (n=35)	デュピクセント 300mg/2週 (n=36)
そう痒NRSスコア変化率（%）	2週	5.9±4.61	−21.5±4.30
	16週	−12.0±8.12	−44.4±5.99

最小二乗平均±SE

安全性

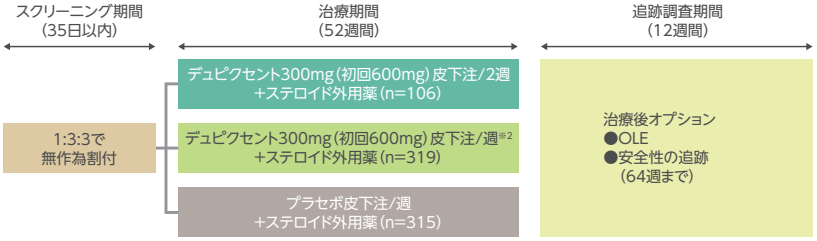
副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）はプラセボ群の18.9%（42/222例）、デュピクセント300mg/2週群の29.3%（67/229例）に発現しました。主な副作用はプラセボ群で注射部位反応、アトピー性皮膚炎等、デュピクセント300mg/2週群で注射部位反応、アトピー性皮膚炎等でした。
重篤な有害事象はプラセボ群で12例（アトピー性皮膚炎3例、自殺念慮2例等）、デュピクセント300mg/2週群で7例（アトピー性皮膚炎2例、急性心筋梗塞1例等）に発現しました。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で2例（自殺念慮2例、アトピー性皮膚炎1例）、デュピクセント300mg/2週群で4例（アトピー性皮膚炎2例、急性心筋梗塞1例等）でした。本試験において、死亡例は認められませんでした。

いずれかの投与群で1%以上の発現が認められた副作用

副作用の種類	プラセボ (n=222)	デュピクセント 300mg/2週 (n=229)
副作用発現症例数（発現率）	42 (18.9%)	67 (29.3%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	16 (7.2%)	28 (12.2%)
注射部位反応	13 (5.9%)	17 (7.4%)
発熱	0	3 (1.3%)
感染症及び寄生虫症	14 (6.3%)	19 (8.3%)
結膜炎	1 (0.5%)	3 (1.3%)
上気道感染	2 (0.9%)	5 (2.2%)
鼻咽頭炎	2 (0.9%)	3 (1.3%)
皮膚及び皮下組織障害	8 (3.6%)	12 (5.2%)
アトピー性皮膚炎	6 (2.7%)	9 (3.9%)
神経系障害	6 (2.7%)	10 (4.4%)
頭痛	3 (1.4%)	7 (3.1%)

MedDRA Version 18.0

3 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証的試験（ステロイド外用薬併用療法：CHRONOS）[5、6)]

目的	中等症から重症アトピー性皮膚炎の成人患者を対象に、デュピクセントとステロイド外用薬を併用した場合の長期有効性、長期安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	アトピー性皮膚炎歴3年以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上で、日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬※1（必要に応じて外用カルシニューリン阻害薬を追加）の投与で効果不十分な18歳以上の中等症から重症の患者740例（300mg/2週群 106例、300mg/週群 319例、プラセボ群 315例） **【主な除外基準】** 日本の分類でストロングクラス以上のステロイド外用薬で安全に治療できなかった薄い皮膚領域の病変が30%以上／4週間以内の免疫抑制（又は調節）薬・光線治療／一定期間以内のリツキシマブ及び他の細胞を枯渇させる薬剤、他の生物学的製剤の治療／12週間以内の生ワクチン接種／2週間以内の全身治療を要する慢性又は急性の感染症／HIV陽性／HBsAg・HBcAb・HCVAb陽性／寄生虫感染　等 ※1：トリアムシノロンアセトニド0.1%クリーム、又はフルオシノロンアセトニド0.025%軟膏を推奨
投与方法	最長35日のスクリーニング期間中にアトピー性皮膚炎に対する主な治療を中止し、無作為化までの7日間以上、1日2回の保湿剤の塗布を行った。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（300mg/2週群）、デュピクセントを初回600mg、以降300mgを週に1回皮下投与する群（300mg/週群）※2、プラセボを週に1回皮下投与する群（プラセボ群）に1:3:3で割り付け、すべての患者に日本の分類でストロングクラスのステロイド外用薬※1を併用して、52週間治療し、その後12週間追跡した。  ※1：トリアムシノロンアセトニド0.1%クリーム、又はフルオシノロンアセトニド0.025%軟膏を推奨 ※2：国内未承認。以降は、承認を受けた用法及び用量の成績のみを紹介している。
評価項目	**【主要評価項目】**※3（検証的な解析項目） ・16週時点のEASI-75達成率（EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合）（EU及びEU参照国、日本）※4 ・16週時点のIGA≦1達成率（IGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上減少を達成した患者の割合） **【主要な副次評価項目】** ・そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均（最大値は10）の以下の割合：ベースラインから16週時までの≧4点改善達成率、≧3点改善達成率 ・52週時点における以下の項目の割合：IGA≦1達成率/EASI-75達成率 ・そう痒NRSスコアの以下の割合：ベースラインから16週時への変化率/ベースラインから52週時までの≧4点改善達成率、≧3点改善達成率/ベースラインから2、4、24週時までの≧4点改善達成率 **【副次評価項目】** ・ベースラインから16週時へのそう痒NRSスコアの変化量 ・ベースラインから16週時までの以下の項目の変化：EASIスコア変化率/BSA（体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変）変化量/SCORAD変化率/DLQI変化量/POEM変化量/HADS変化量/GISS変化率 ・52週時までの外用アトピー性皮膚炎治療無しの割合 ・ベースラインから2週時までのそう痒NRSスコアの変化率 ・ベースラインから52週時までの以下の項目の変化：EASIスコア変化率/BSA変化量/SCORAD変化率/GISS変化率/DLQI変化量/POEM変化量/HADS変化量 ・16週時点、52週時点のEASI-50、EASI-90達成率（EASIスコアがベースラインから50%、90%以上改善した患者の割合）　等 **【探索的バイオマーカー】** ・TARC、IgE　等 **【安全性】** ・有害事象（デュピクセントの薬理学的特性に基づき、特に注目すべき有害事象として設定された重度の感染症等を含む）　等 ※3：保健当局との協議において、異なる主要評価項目の設定が求められたが、試験の実施についてはすべての国で共通とした。 ※4：16週時点におけるEASI-75達成患者割合は、EU及びEU参照国、日本においては主要評価項目とし、米国及び米国参照国では主要な副次評価項目とした。

解析計画	主要有効性解析はFASで行い、補助的な解析としてPPSでも行った。対象例数は、主要評価項目のプラセボとの差を十分な検出力で評価できるように設計した。主要評価項目は、無作為化に用いた層別因子(日本／その他の地域、及び疾患の重症度)で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。本治験を中止した患者、救済治療が行われた患者、16週時にデータ欠測であった患者は、その時点でノンレスポンダーとして扱った。 有効性の副次評価項目の2値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。連続変数の評価項目は主要解析として多重代入(MI)法を用いて共分散分析(ANCOVA)モデルで解析した。救済治療後16週時までの患者の有効性データはまず欠測として取り扱い、次にMI法で補完した。主要な副次評価項目の解析では、serial gatekeeping法を用いて、2用法・用量に対する第一種の過誤を全体として0.05に制御した。各用法・用量内での各検定では、2つの主要評価項目がいずれも両側0.025の有意水準で有意であった場合、副次評価項目を事前に規定した以降に示す階層検定手順に従って検定した。この方法で、直前の項目の解析において0.025の有意水準で統計的に有意であった場合に、次の副次評価項目について検定を行った。 また、日本人サブグループ解析を実施した。 安全性の解析は、無作為化され、いずれかの治験薬を投与されたすべての患者を対象とした安全性解析集団(SAF)を用いて行われ、記述統計量を算出した。

検定手順	評価項目
1	16週時点のEASI-75達成率(米国及び米国参照国)
2	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
3	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧3点改善達成率
4	52週時点のIGA≧1達成率(IGAスコアが0又は1かつベースラインから≧2点減少した患者の割合)
5	52週時点のEASI-75達成率
6	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
7	ベースラインから52週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
8	ベースラインから52週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧3点改善達成率
9	ベースラインから24週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
10	ベースラインから4週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
11	ベースラインから2週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均≧4点改善達成率
12	ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化量
13	ベースラインから16週までのEASIスコア変化率
14	ベースラインから16週時までのBSA変化量
15	ベースラインから16週時までのSCORAD変化率
16	ベースラインから16週時までのDLQI変化量
17	ベースラインから16週時までのPOEM変化量
18	ベースラインから16週時までのHADS変化量
19	ベースラインから16週時までのGISS(全般症状スコア:紅斑、浸潤/丘疹、表皮剥離、苔癬化)変化率
20	52週時までのADの外用薬フリー日の割合
21	ベースラインから2週時までのかゆみNRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
22	ベースラインから52週までのEASIスコア変化率
23	ベースラインから52週時までのBSA変化量
24	ベースラインから52週時までのSCORAD変化率
25	ベースラインから52週までのGISS(全般症状スコア:紅斑、浸潤/丘疹、表皮剥離、苔癬化)変化率
26	ベースラインから52週までのDLQI変化量
27	ベースラインから52週までのPOEM変化量
28	ベースラインから52週までのHADS変化量
29	52週時までの再燃が起こった回数
30	ベースラインから16週時までのACQ-5スコア変化量
31	ベースラインから16週時までのSNOT-22スコア変化量
32	52週時までの重篤な有害事象発現率
33	ベースラインから52週時までの投与中止に至った有害事象発現率
34	ベースラインから52週時までの皮膚感染症(ヘルペス感染症を除く)の有害事象発現割合
35	ベースラインから52週時までの皮膚感染症(ヘルペス感染症を除く)の有害事象発現率
36	ベースラインから52週時までの全身療法を必要とする皮膚感染症(ヘルペス感染症を除く)の有害事象発現割合
37	ベースラインから52週時までの全身療法を必要とする皮膚感染症(ヘルペス感染症を除く)の有害事象発現率

5)社内資料:国際共同第Ⅲ相ステロイド外用薬併用療法試験[R668-AD-1224](承認時評価資料)
6) Blauvelt A et al. Lancet 2017;389:2287-2303
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。

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。
6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(成人)
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

患者背景

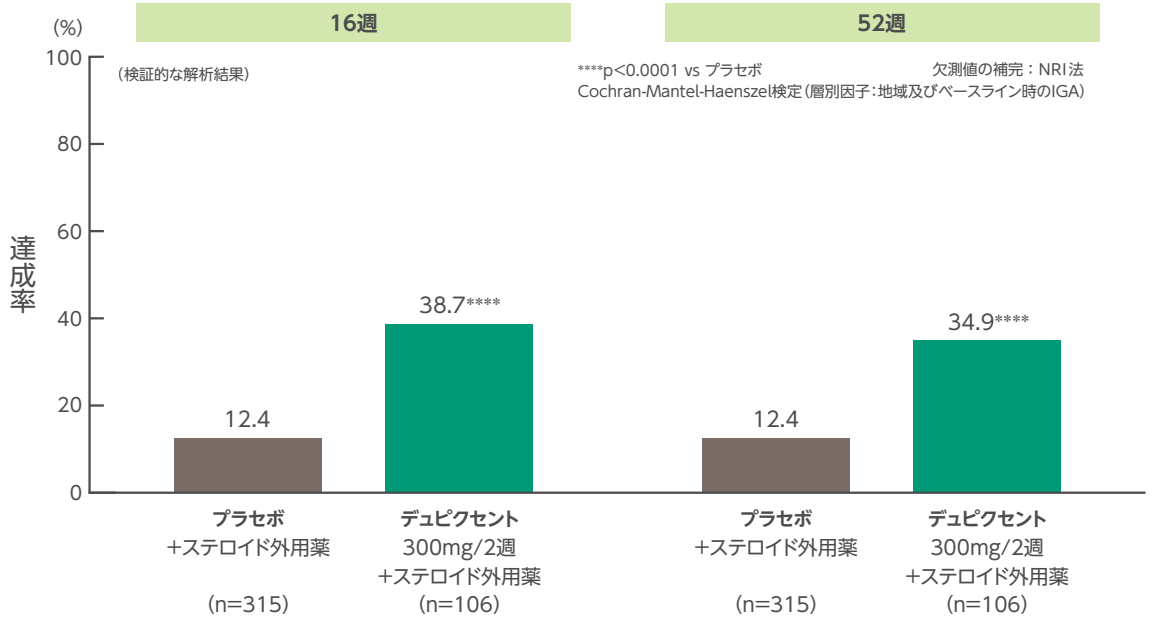
対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間(中央値)はプラセボ群で26.0年、デュピクセント群で28.0年、BSA(中央値)はプラセボ群で55.0%、デュピクセント群で58.8%でした。

	プラセボ +ステロイド外用薬 n=315 (日本人:n=54)	デュピクセント300mg/2週 +ステロイド外用薬 n=106 (日本人:n=16)
年齢、中央値、歳	34.0 (34.5)	40.5 (37.5)
男性、%	61.3 (66.7)	58.5 (56.3)
アトピー性皮膚炎罹病期間、中央値、年	26.0 (29.5)	28.0 (30.0)
BSA(病変面積)、中央値、%	55.0 (67.8)	58.8 (62.0)
EASIスコア、中央値	29.6 (36.1)	30.9 (32.6)
IGAスコア(範囲 0-4)、% 3(中等症) 4(重症)	 53.3 (42.6) 46.7 (57.4)	 50.0 (50.0) 50.0 (50.0)
そう痒NRSスコア、中央値	7.6 (7.6)	7.7 (7.3)
SCORADスコア、中央値	64.1 (64.3)	69.7 (72.6)
DLQIスコア、中央値	14.0 (11.0)	13.5 (10.0)
POEMスコア、中央値	20.0 (19.5)	21.0 (19.5)

( )内は日本人データを示す。

IGA≦1達成率[主要評価項目16週時、主要な副次評価項目52週時]

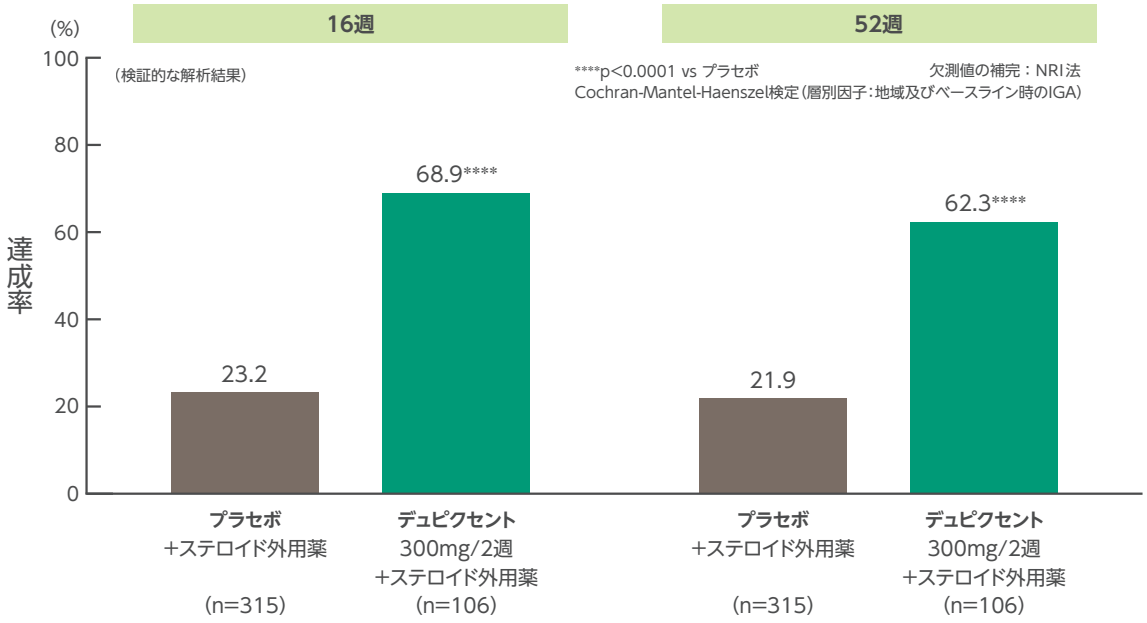
投与開始後にIGAスコア(最大値は4)がベースラインから2点以上減少し、0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合について、16週時ではデュピクセント群のプラセボ群に対する優越性が検証されました。52週時も有意に高い結果でした(16週:38.7% vs 12.4%、52週:34.9% vs 12.4%、いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



IGA:Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ

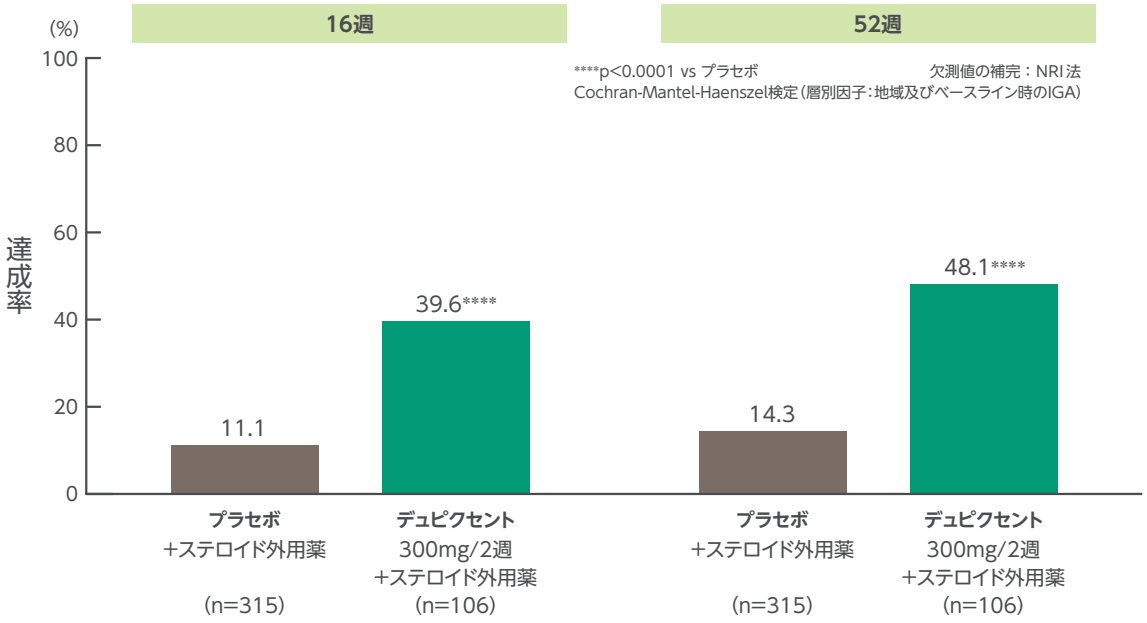
EASI-75達成率[主要評価項目16週時、主要な副次評価項目52週時]

投与開始後にEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合について、16週時では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。52週時も有意に高い結果でした(16週:68.9% vs 23.2%、52週:62.3% vs 21.9%、いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASI-90達成率[副次評価項目16、52週時]

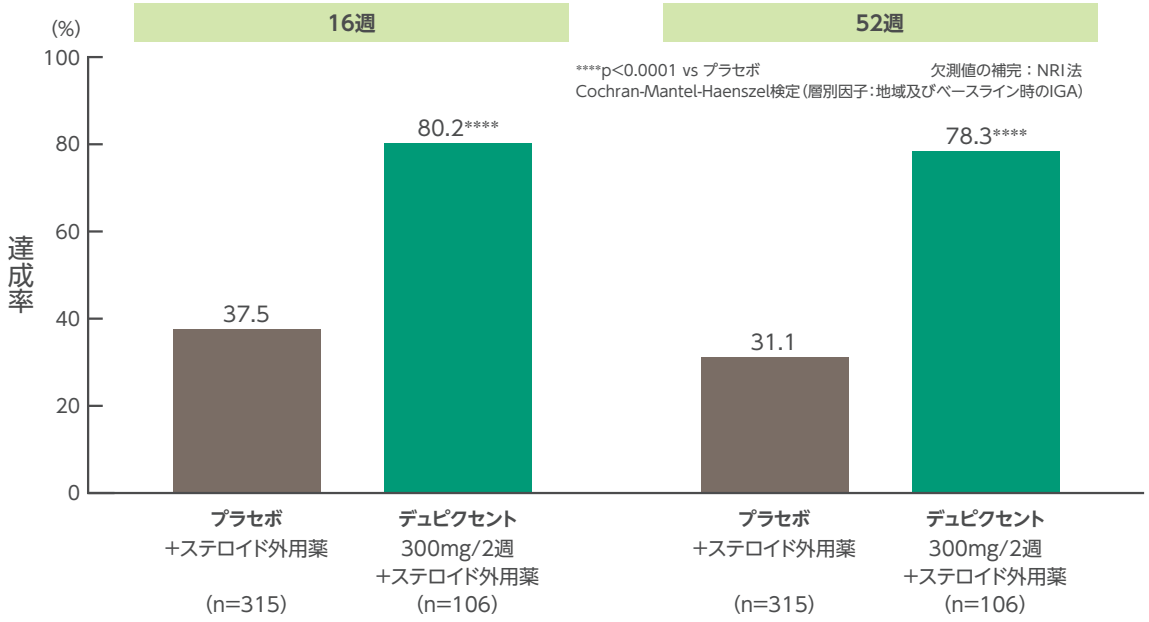
投与開始後にEASIスコアがベースラインから90%以上改善した患者の割合は16週時、52週時ともにデュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした(16週:39.6% vs 11.1%、52週:48.1% vs 14.3%、いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

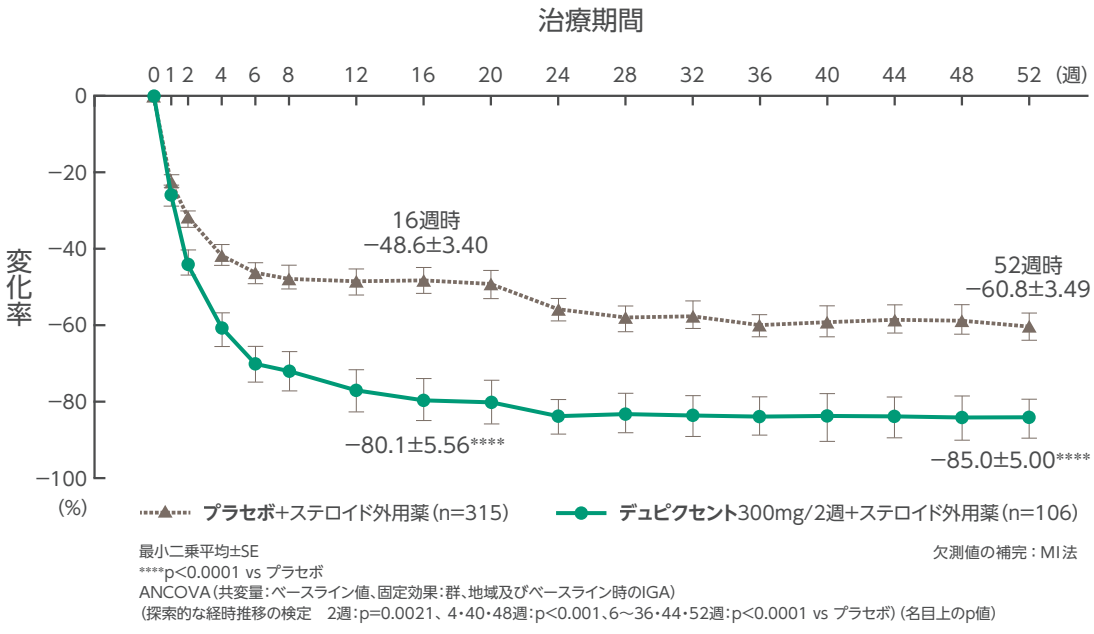
EASI-50達成率[副次評価項目16、52週時]

投与開始後にEASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合は16週時、52週時ともにデュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした(16週:80.2% vs 37.5%、52週:78.3% vs 31.1%、いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASIスコアのベースラインからの変化率[副次評価項目16、52週時]

ベースラインからのEASIスコア変化率(最小二乗平均±SE)は16週時にデュピクセント群−80.1%、プラセボ群−48.6%、52週時にデュピクセント群−85.0%、プラセボ群−60.8%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(16週・52週:いずれもp<0.0001、ANCOVA)。

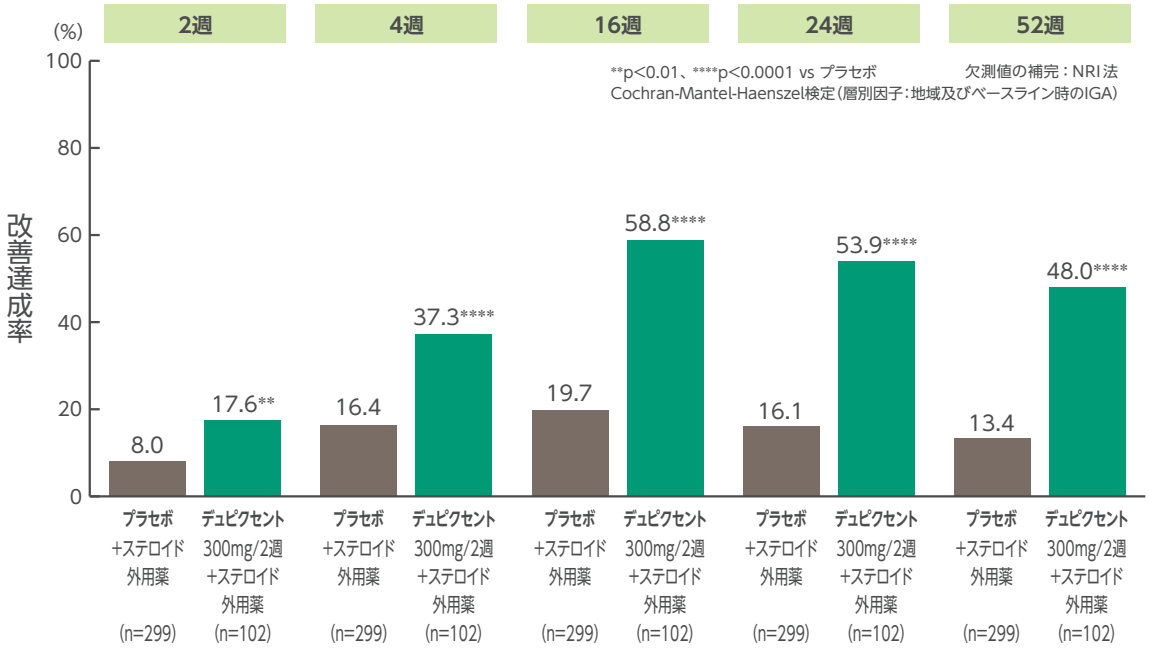


最小二乗平均±SE
欠測値の補完:MI法
****p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
(探索的な経時推移の検定　2週:p=0.0021、4・40・48週:p<0.001、6〜36・44・52週:p<0.0001 vs プラセボ)(名目上のp値)

EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

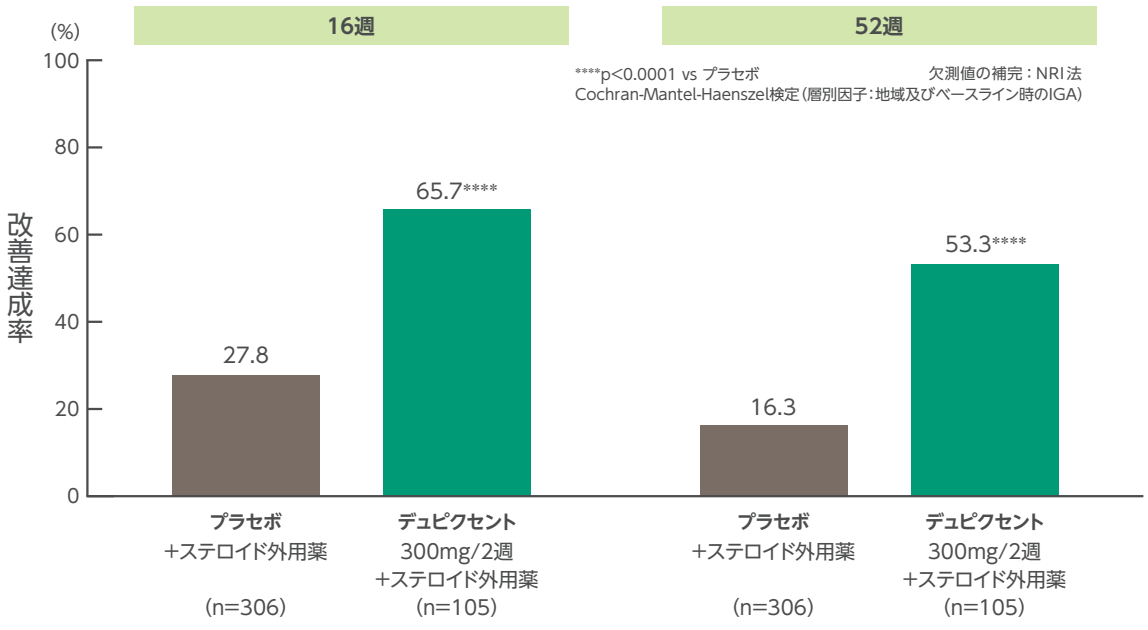
そう痒NRSスコア≧4点改善達成率［主要な副次評価項目2、4、16、24、52週時］

投与開始後にそう痒NRSスコア（最大値は10）がベースラインから4点以上改善した患者の割合は、2週時、4週時、16週時、24週時、52週時のいずれにおいてもデュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした（2週：p<0.01、4・16・24・52週：p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。



そう痒NRSスコア≧3点改善達成率［主要な副次評価項目16、52週時］

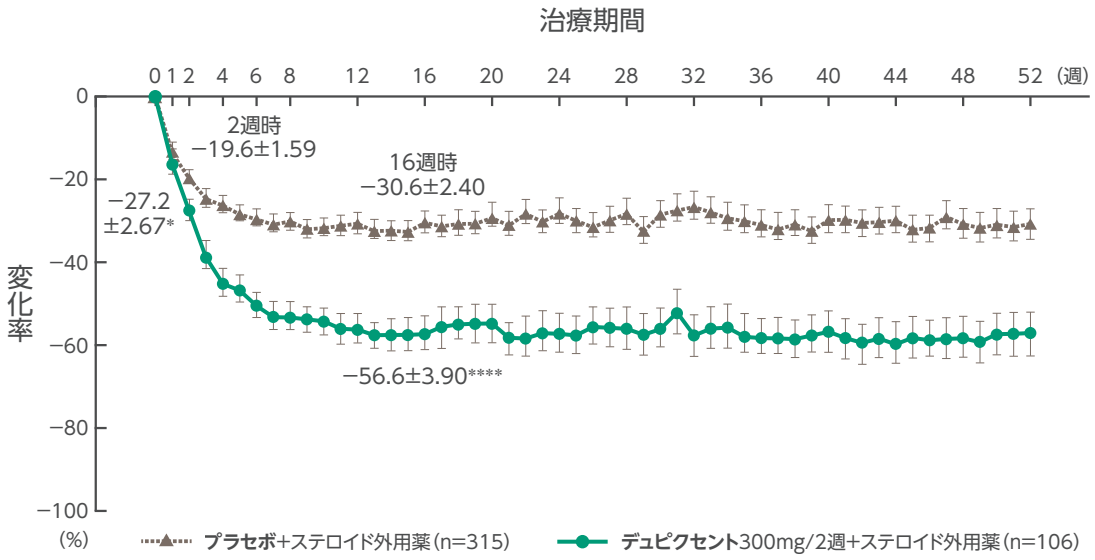
投与開始後にそう痒NRSスコアがベースラインから3点以上改善した患者の割合は、16週時、52週時ともにデュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした（いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。



そう痒NRS（Numerical Rating Scale：数値評価スケール）▶ 詳細はP88へ

そう痒NRSスコアのベースラインからの変化率[主要な副次評価項目16週時、副次評価項目2週時]

ベースラインからのそう痒NRSスコア変化率(最小二乗平均±SE)は投与開始後2週時にデュピクセント群−27.2%、プラセボ群−19.6%、16週時にデュピクセント群−56.6%、プラセボ群−30.6%であり、デュピクセント投与によりいずれも有意に低下しました(2週:p=0.0127、16週:p<0.0001、ANCOVA)。

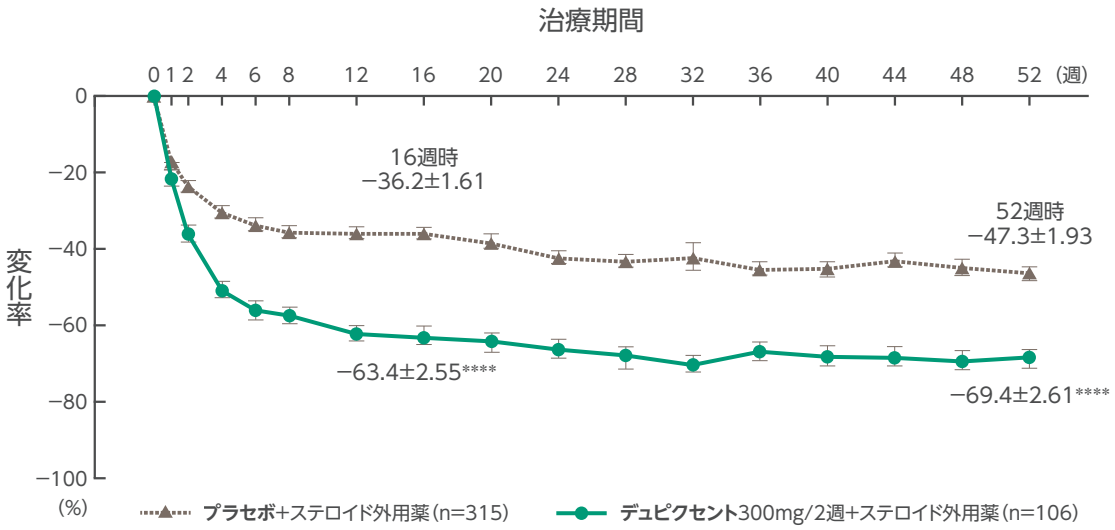


最小二乗平均±SE
*p=0.0127、****p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
(探索的な経時推移の検定　3週:p=0.0006、4〜52週:p<0.0001 vs プラセボ)(名目上のp値)
欠測値の補完:MI法

そう痒NRS(Numerical Rating Scale:数値評価スケール) ▶ 詳細はP88へ

SCORADスコアのベースラインからの変化率[副次評価項目16、52週時]

ベースラインからのSCORADスコア変化率(最小二乗平均±SE)は投与開始後16週時にデュピクセント群−63.4%、プラセボ群−36.2%、52週時にデュピクセント群−69.4%、プラセボ群−47.3%であり、デュピクセント投与によりいずれも有意に低下しました(いずれもp<0.0001、ANCOVA)。

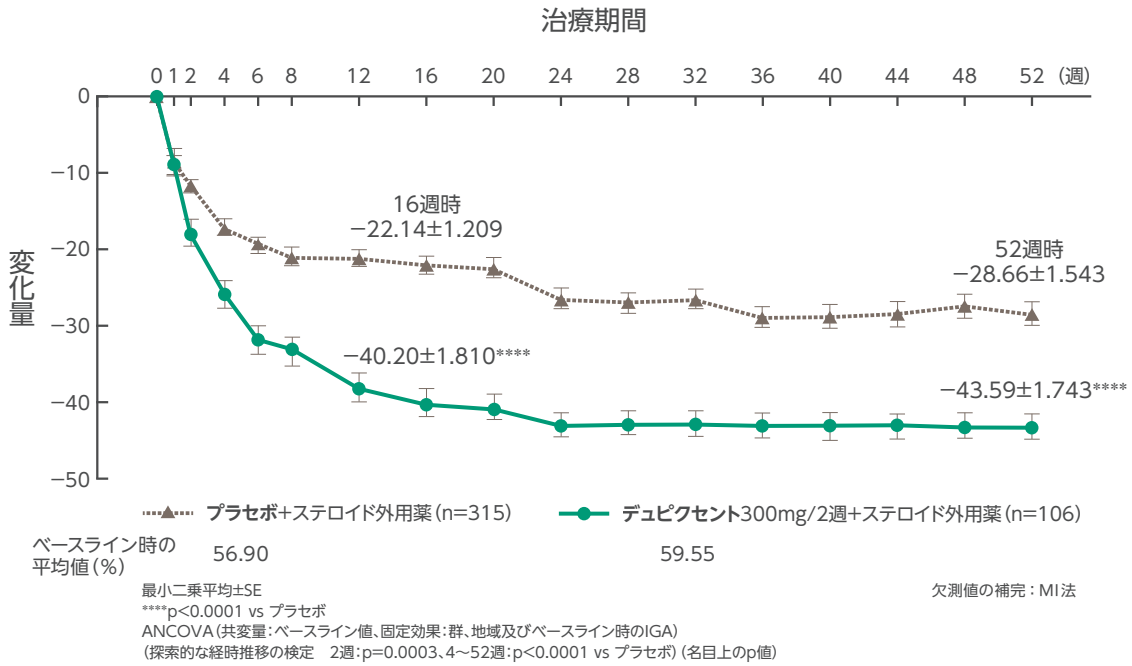


最小二乗平均±SE
****p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA(共変量:ベースライン値、固定効果:群、地域及びベースライン時のIGA)
(探索的な経時推移の検定　2〜52週:p<0.0001 vs プラセボ)(名目上のp値)
欠測値の補完:MI法

SCORAD:SCORing Atopic Dermatitis ▶ 詳細はP88へ

BSA（体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変）のベースラインからの変化量［副次評価項目16、52週時］

ベースラインからのBSA（体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変）変化量（最小二乗平均±SE）は投与開始後16週時にデュピクセント群－40.20ポイント、プラセボ群－22.14ポイント、52週時にデュピクセント群－43.59ポイント、プラセボ群－28.66ポイントであり、デュピクセント投与によりいずれも有意に低下しました（いずれもp<0.0001、ANCOVA）。



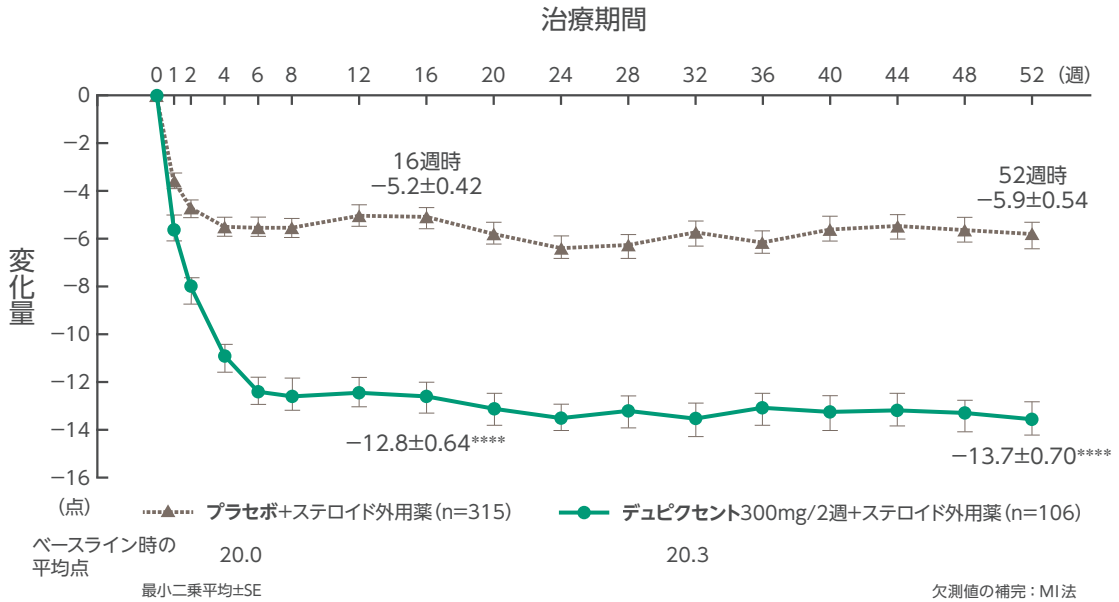
最小二乗平均±SE
****p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA（共変量：ベースライン値、固定効果：群、地域及びベースライン時のIGA）
（探索的な経時推移の検定　2週：p=0.0003、4～52週：p<0.0001 vs プラセボ）（名目上のp値）

欠測値の補完：MI法

BSA：Body Surface Area

POEMスコアのベースラインからの変化量［副次評価項目16、52週時］

ベースラインからのPOEMスコア変化量（最小二乗平均±SE）は投与開始後16週時にデュピクセント群－12.8点、プラセボ群－5.2点、52週時にデュピクセント群－13.7点、プラセボ群－5.9点であり、有意差が認められました（いずれもp<0.0001、ANCOVA）。



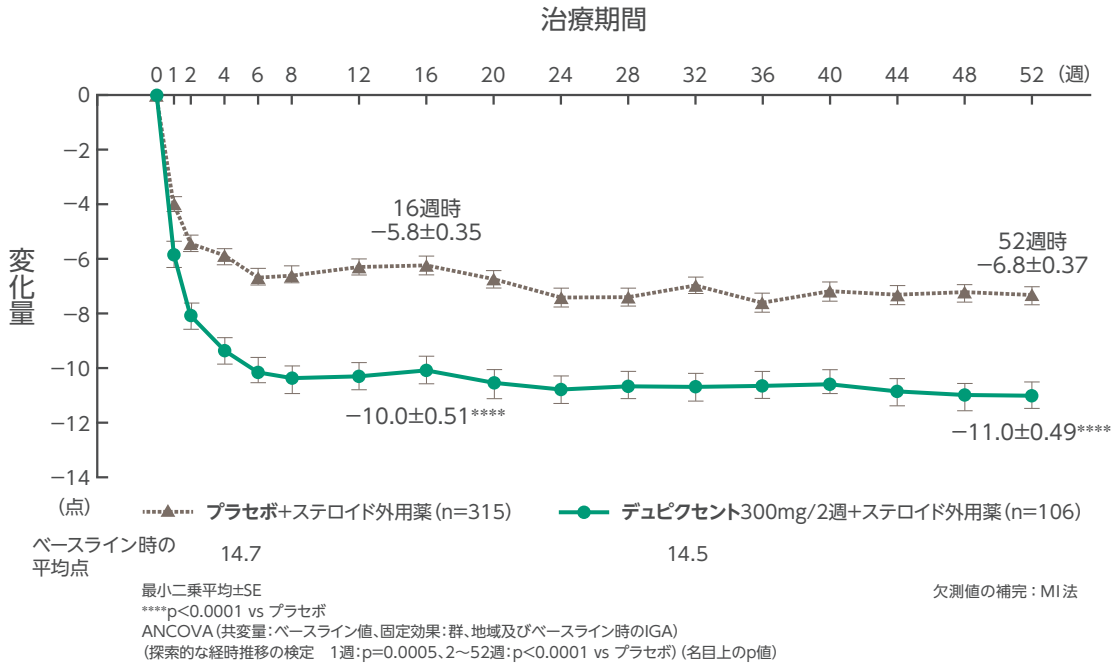
最小二乗平均±SE
****p<0.0001 vs プラセボ
ANCOVA（共変量：ベースライン値、固定効果：群、地域及びベースライン時のIGA）
（探索的な経時推移の検定　1週：p=0.0006、2～52週：p<0.0001 vs プラセボ）（名目上のp値）

欠測値の補完：MI法

POEM：Patient-Oriented Eczema Measure（患者自身による湿疹評価）▶ 詳細はP88へ

DLQIスコアのベースラインからの変化量[副次評価項目16、52週時]

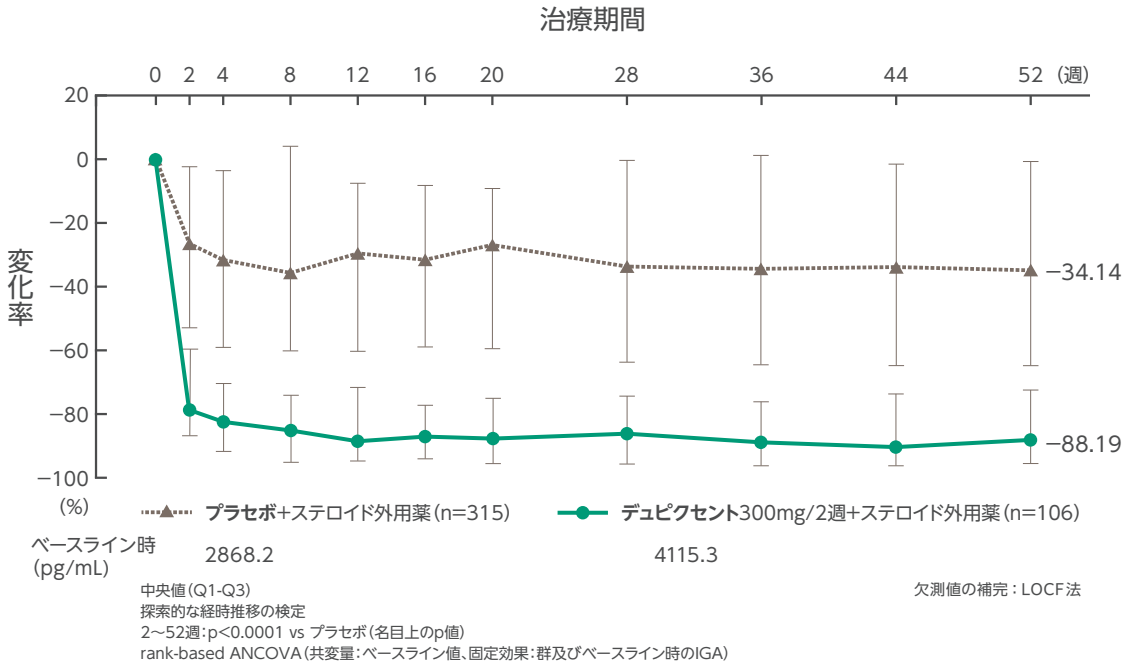
ベースラインからのDLQIスコア変化量(最小二乗平均±SE)は投与開始後16週時にデュピクセント群−10.0点、プラセボ群−5.8点、52週時にデュピクセント群−11.0点、プラセボ群−6.8点であり、有意差が認められました(いずれもp<0.0001、ANCOVA)。



DLQI:Dermatology Life Quality Index(皮膚の状態に関するアンケート) ▶ 詳細はP89へ

TARCのベースラインからの変化率の推移(LOCF)[探索的バイオマーカー]

ベースラインから投与開始後52週時のTARC変化率(中央値)はデュピクセント群−88.19%、プラセボ群−34.14%でした。



有効性（サブグループ解析）

日本人のデータは以下の通りでした。

			プラセボ＋ステロイド外用薬（n=54）	デュピクセント300mg/2週＋ステロイド外用薬（n=16）
IGA≦1達成率		16週	3.7 (2/54)	18.8 (3/16)
		52週	11.1 (6/54)	31.3 (5/16)
EASI-75達成率		16週	22.2 (12/54)	62.5 (10/16)
		52週	24.1 (13/54)	50.0 (8/16)
そう痒NRSスコア改善達成率	≧4点	2週	5.7 (3/53)	6.7 (1/15)
		4週	11.3 (6/53)	20.0 (3/15)
		16週	18.9 (10/53)	40.0 (6/15)
		52週	17.0 (9/53)	33.3 (5/15)
	≧3点	16週	34.0 (18/53)	56.3 (9/16)
		52週	20.8 (11/53)	43.8 (7/16)

%（達成者数／患者数）

投与群		プラセボ＋ステロイド外用薬（n=54）	デュピクセント300mg/2週＋ステロイド外用薬（n=16）
そう痒NRSスコア変化率（%）	16週	−29.3±3.94	−49.2±6.55
	52週	−29.7±5.01	−57.2±8.78

最小二乗平均±SE

抗デュピルマブ抗体の産生及び影響

ステロイド外用薬の投与で効果不十分な中等症から重症のアトピー性皮膚炎成人患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照ステロイド外用薬併用試験（CHRONOS）において、治験薬投与開始後に12週間を超えて抗デュピルマブ抗体陽性を示した患者は、デュピクセント群で2/105名（1.9%）及びプラセボ群で9/305名（3.0%）でした。なお、治験薬投与前に抗デュピルマブ抗体陽性を認めた患者はデュピクセント群で3/105名（2.9%）及びプラセボ群で18/305名（5.9%）でした。またデュピクセント群の1名（1.0%）及びプラセボ群の2名（0.7%）が中和抗体陽性を示しました。
臨床試験において見られた抗デュピルマブ抗体は下表の通りであり、プラセボ群とデュピクセント群の間の検出率に差は見られませんでした。

	プラセボ＋ステロイド外用薬（n=305）	デュピクセント300mg/2週＋ステロイド外用薬（n=105）
抗デュピルマブ抗体陰性	266 (87.2%)	95 (90.5%)
抗デュピルマブ抗体陽性	39 (12.8%)	10 (9.5%)
既存の抗デュピルマブ抗体	18 (5.9%)	3 (2.9%)
治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体	20 (6.6%)	6 (5.7%)
持続性	9 (3.0%)	2 (1.9%)
一過性	4 (1.3%)	2 (1.9%)
判定不能※1	7 (2.3%)	2 (1.9%)
治験薬投与下で増強した抗デュピルマブ抗体※2	1 (0.3%)	1 (1.0%)
中和抗体陽性	2 (0.7%)	1 (1.0%)

※1：最終時点の検体でのみ抗体が認められたもの　※2：ベースラインで抗体を認め、投与中に4倍以上に増加したもの

ADA（Anti-drug antibody）分析では、偽陽性がスクリーニング試験では5%、確認試験では1%となるようADA分析法のカットポイントの値を設定したため、プラセボ群においても一定の割合でADAが検出されました。第Ⅲ相試験で得られた検体において、ベースライン時の検体のデータセットから分析学的又は生物学的な外れ値を除いてカットポイントを算出したため、偽陽性の割合はスクリーニング試験4.9%、確認試験3.2%でした。

安全性

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）はプラセボ群で29.2%（92/315例）、300mg/2週群及び300mg/週群※を含むデュピクセント群で34.6%（147/425例）に発現しました。主な副作用はプラセボ群でアトピー性皮膚炎、注射部位反応、鼻咽頭炎等、デュピクセント群で注射部位反応、頭痛、アレルギー性結膜炎等でした。

重篤な有害事象はプラセボ群で16例（蕁麻疹1例、アトピー性皮膚炎1例等）、デュピクセント群で14例（アトピー性皮膚炎2例、皮膚有棘細胞癌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25例（アトピー性皮膚炎15例、蕁麻疹1例等）、デュピクセント群で11例（注射部位反応2例、アトピー性皮膚炎1例等）でした。

本試験において、死亡例はデュピクセント群で1例でした（交通事故）。

※：国内未承認

いずれかの投与群で1%以上の発現が認められた副作用

副作用の種類	プラセボ ＋ステロイド外用薬 (n=315)	デュピクセント ＋ステロイド外用薬 (n=425)
副作用発現症例数（発現率）	92 (29.2%)	147 (34.6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	28 (8.9%)	72 (16.9%)
注射部位反応	23 (7.3%)	67 (15.8%)
疲労	4 (1.3%)	1 (0.2%)
眼障害	7 (2.2%)	39 (9.2%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.6%)	12 (2.8%)
眼瞼炎	1 (0.3%)	8 (1.9%)
眼乾燥	0	6 (1.4%)
眼そう痒症	1 (0.3%)	5 (1.2%)
感染症及び寄生虫症	38 (12.1%)	39 (9.2%)
鼻咽頭炎	10 (3.2%)	7 (1.6%)
結膜炎	3 (1.0%)	5 (1.2%)
上気道感染	5 (1.6%)	5 (1.2%)
口腔ヘルペス	4 (1.3%)	3 (0.7%)
インフルエンザ	6 (1.9%)	2 (0.5%)
皮膚及び皮下組織障害	36 (11.4%)	20 (4.7%)
アトピー性皮膚炎	26 (8.3%)	9 (2.1%)
神経系障害	8 (2.5%)	16 (3.8%)
頭痛	3 (1.0%)	14 (3.3%)
筋骨格系及び結合組織障害	4 (1.3%)	4 (0.9%)
関節痛	4 (1.3%)	2 (0.5%)
免疫系障害	3 (1.0%)	3 (0.7%)
季節性アレルギー	3 (1.0%)	3 (0.7%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (1.9%)	2 (0.5%)
喘息	3 (1.0%)	0

MedDRA Version 18.0

6. 用法及び用量（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉（成人）
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

重度の感染症等の有害事象（52週間）

300mg/2週群及び300mg/週群※を含むデュピクセント群425例、及びプラセボ群315例において、重度の感染症がデュピクセント群で1例（0.2%）、プラセボ群で5例（1.6%）、非経口抗菌薬による治療を要する感染症が5例（1.2%）及び3例（1.0%）、2週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症が3例（0.7%）及び6例（1.9%）、日和見感染症が3例（0.7%）及び11例（3.5%）、臨床的な内部寄生虫感染が1例（0.2%）及び0例に発現しました。

※：国内未承認

有害事象の種類	プラセボ ＋ステロイド外用薬 （n=315）	デュピクセント ＋ステロイド外用薬 （n=425）
重度の感染症	5（1.6%）	1（0.2%）
他に分類されない細菌感染	1（0.3%）	1（0.2%）
ヘルペスウイルス感染	1（0.3%）	0
インフルエンザウイルス感染	1（0.3%）	0
下気道及び肺感染	1（0.3%）	0
皮膚組織及び軟部組織感染	1（0.3%）	0
非経口抗菌薬による治療を要する感染症	3（1.0%）	5（1.2%）
2週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症	6（1.9%）	3（0.7%）
日和見感染症	11（3.5%）	3（0.7%）
ヘルペスウイルス感染	10（3.2%）	3（0.7%）
臨床的な内部寄生虫感染	0	1（0.2%）

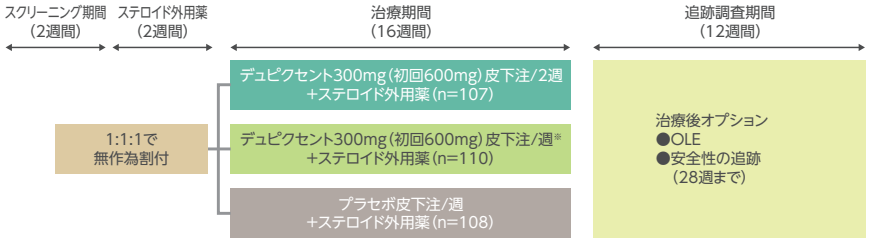
結膜炎の有害事象（52週間）

300mg/2週群及び300mg/週群※を含むデュピクセント群425例、及びプラセボ群315例において、結膜炎の有害事象がデュピクセント群で76例（17.9%）、プラセボ群で25例（7.9%）に発現しました。重度の結膜炎及び結膜炎による投与中止例は両群ともにありませんでした。

※：国内未承認

有害事象の種類	プラセボ ＋ステロイド外用薬 （n=315）	デュピクセント ＋ステロイド外用薬 （n=425）
結膜炎	25（7.9%）	76（17.9%）
結膜炎	5（1.6%）	9（2.1%）
アレルギー性結膜炎	15（4.8%）	59（13.9%）
細菌性結膜炎	5（1.6%）	11（2.6%）
アトピー性角結膜炎	1（0.3%）	2（0.5%）

4 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（CAFÉ）（海外データ）[7、8)]

目的	シクロスポリン効果不十分又は不耐容の重症アトピー性皮膚炎の成人患者を対象に、デュピクセントとステロイド外用薬を併用投与した場合の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	海外、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、IGAスコア3以上、EASIスコア20以上の重症のアトピー性皮膚炎を有し、過敏症・シクロスポリンと併用禁忌の薬剤の使用・腎又は肝障害・重篤な感染症のリスクのためにシクロスポリン未投与、又はシクロスポリン投与中（高用量6週間以上+維持療法、又は維持療法3カ月以上）に治療強化が必要な症状増悪がありシクロスポリン投与を中止/6カ月以内にステロイド外用薬の効果不十分であった18歳以上の患者325例（デュピクセント300mg/週群110例、デュピクセント300mg/2週群107例、プラセボ群108例） **【主な除外基準】** 4週間以内の経口ステロイド薬・シクロスポリンの使用、光線治療/8週間以内のアザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、JAK阻害薬の使用/一定期間以内の生物学的製剤の治療　等
投与方法	2週間のスクリーニング期間（ステロイド外用薬の使用可）の後、日本の分類でストロングクラスのステロイド外用薬を1日1回、2週間投与した。 ステロイド外用薬と併用し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300mg/2週群）、デュピクセントを初回600mg、以降300mgを週に1回投与する群（デュピクセント300mg/週群）※、プラセボを週に1回投与する群（プラセボ群）に1:1:1で割り付け、16週間治療し、その後12週間追跡した。  ※：国内未承認。以降は、承認を受けた用法及び用量の成績のみを紹介している。
評価項目	**【主要評価項目】**（検証的な解析項目） ・16週時点のEASI-75達成率（EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合） **【副次評価項目】** ・ベースラインから16週時までの変化 EASIスコア変化率/そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均（最大値は10）の変化率/SCORAD変化率/BSA（体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変）変化量/DLQI変化量/POEM変化量/HADS変化量 ・16週時に以下を達成した患者の割合 そう痒NRSスコア≧4点改善/IGA≦1（IGAスコアが0又は1かつベースラインから2点以上減少）/シクロスポリン既投与例におけるEASI-75/SCORAD-50（SCORADスコアがベースラインから50%以上改善） ・ベースラインから2週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率 ・ステロイド外用薬の週平均投与量の推移　等

4. 効能又は効果（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉
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　〇アトピー性皮膚炎[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　〇アトピー性皮膚炎[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（抜粋）〈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]
5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。
6. 用法及び用量（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉（成人）
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。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

解析計画	主要有効性解析はFASで行い、補助的な解析としてPPSでも行った。対象例数は、主要評価項目のプラセボとの差を十分な検出力で評価できるように設計した。主要評価項目は、無作為化に用いた層別因子(疾患の重症度、シクロスポリン既投与の有無)で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。本治験を中止した患者、救済治療が行われた患者、16週時にデータ欠測であった患者は、その時点でノンレスポンダーとして扱った。 有効性の副次評価項目の2値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。連続変数の評価項目は主要解析として多重代入(MI)法を用いて共分散分析(ANCOVA)モデルで解析した。 救済治療後16週時までの患者の有効性データはまず欠測として取り扱い、次にMI法で補完した。 事前に規定した以降に示す階層的検定手順を用いて、多重性の調整を行った。 **検定手順 / 評価項目** 1 デュピクセント300mg/週群:16週時点のEASI-75達成率 2 デュピクセント300mg/2週群:16週時点のEASI-75達成率 3 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率 4 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率 5 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率 6 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率 7 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週時までのSCORADスコアの変化率 8 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週時までのSCORADスコアの変化率 9 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上改善した患者の割合 10 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週時までのBSA変化量 11 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上改善した患者の割合 12 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週時までのBSA変化量 13 デュピクセント300mg/週群:IGAスコアが0又は1かつ16週時点でベースラインから2点以上減少した患者の割合 14 デュピクセント300mg/2週群:IGAスコアが0又は1かつ16週時点でベースラインから2点以上減少した患者の割合 15 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週時までのDLQI変化量 16 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週時までのPOEM変化量 17 デュピクセント300mg/週群:シクロスポリン既投与例における16週時点でのEASI-75達成率 18 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週時までのDLQI変化量 19 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週時までのPOEM変化量 20 デュピクセント300mg/2週群:シクロスポリン既投与例における16週時点でのEASI-75達成率 21 デュピクセント300mg/週群:投与期間中のステロイド外用薬の週平均投与量 22 デュピクセント300mg/2週群:投与期間中のステロイド外用薬の週平均投与量 23 デュピクセント300mg/週群:ベースラインから16週までのHADS変化量 24 デュピクセント300mg/2週群:ベースラインから16週までのHADS変化量

7)社内資料:海外第Ⅲ相試験[R668-AD-1424](承認時評価資料)
8) de Bruin-Weller M et al. Br J Dermatol 2018;178:1083-1101
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。

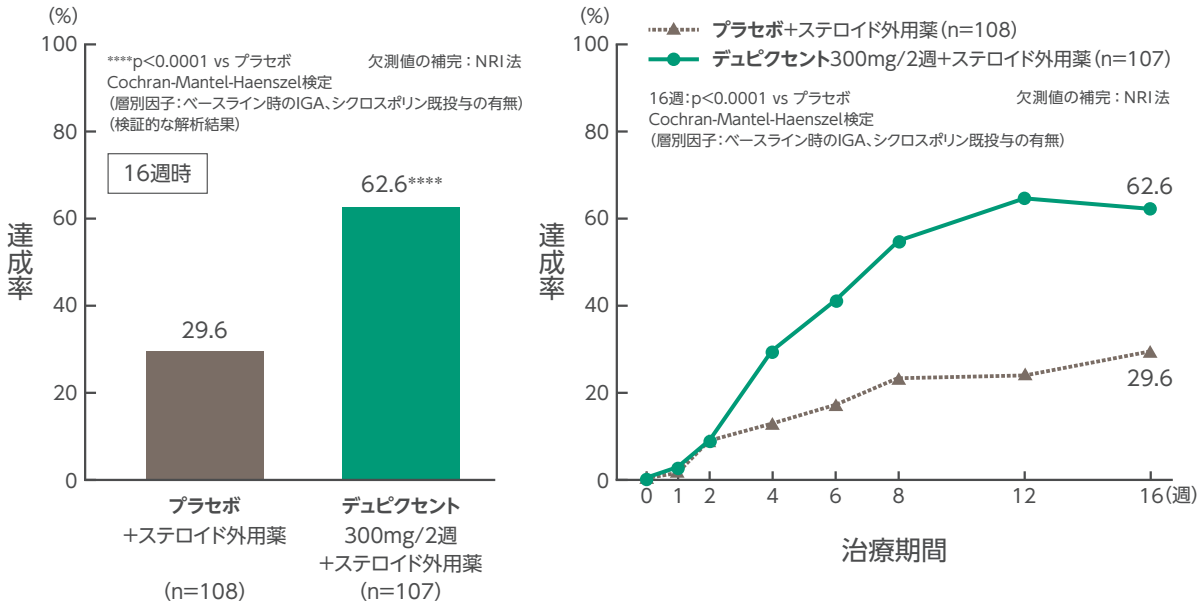
患者背景

対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間(中央値)はプラセボ群で28.5年、デュピクセント群で29.0年、BSA(中央値)はプラセボ群で53.0%、デュピクセント群で55.0%で、シクロスポリン未投与(不耐容)例は全体の約35%を占めました。

	プラセボ +ステロイド外用薬 n=108	デュピクセント300mg/2週 +ステロイド外用薬 n=107
年齢、中央値、歳	37.5	38.0
男性、%	63.0	60.7
アトピー性皮膚炎罹病期間、中央値、年	28.5	29.0
シクロスポリン未投与(不耐容)、%	33.3	35.5
BSA(病変面積)、中央値、%	53.0	55.0
EASIスコア、中央値	31.7	31.6
IGAスコア(範囲 0-4)、% 3(中等症) 4(重症)	 51.9 48.1	 53.3 46.7
そう痒NRSスコア、中央値	6.9	7.0
SCORADスコア、中央値	67.5	66.7
DLQIスコア、中央値	13.0	14.0
POEMスコア、中央値	19.0	20.0

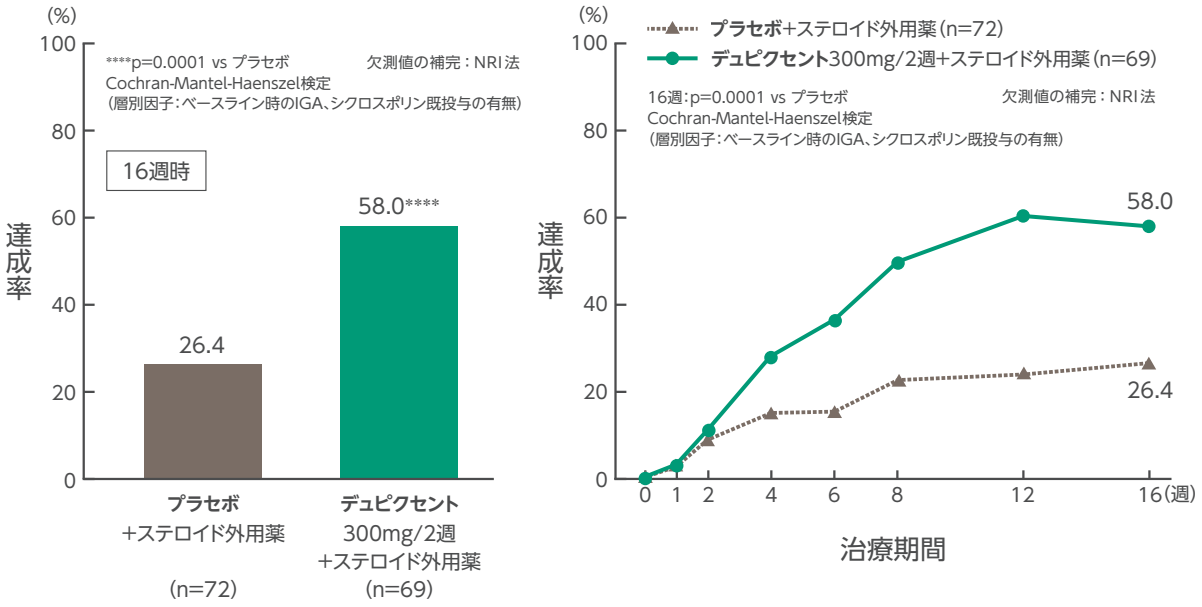
EASI-75達成率［主要評価項目 16週時］

投与開始後16週時にEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合について、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(62.6% vs 29.6%、p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



シクロスポリン既投与例におけるEASI-75達成率［副次評価項目 16週時］

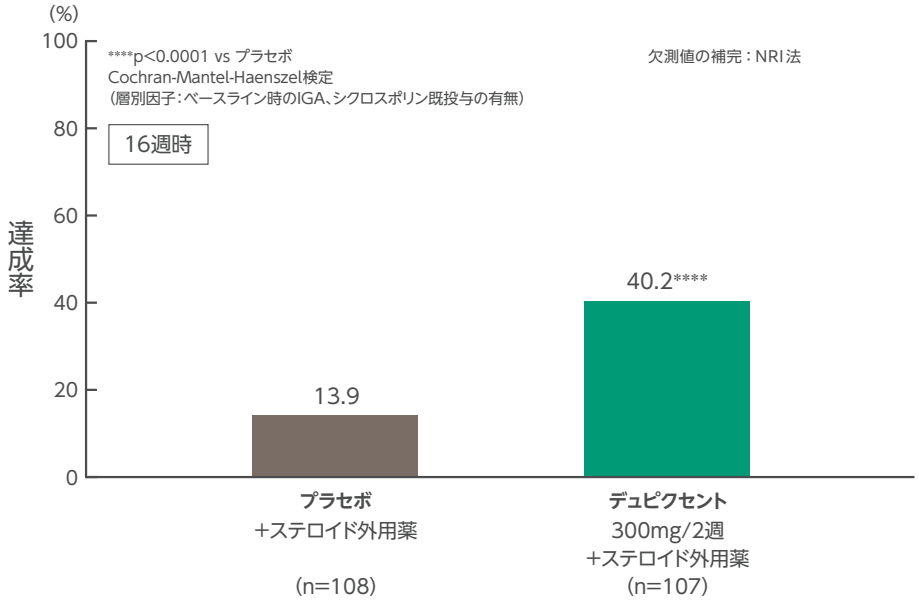
シクロスポリン効果不十分な患者においても、投与開始後16週時にEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合は、デュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした(58.0% vs 26.4%、p=0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

IGA≦1達成率[副次評価項目 16週時]

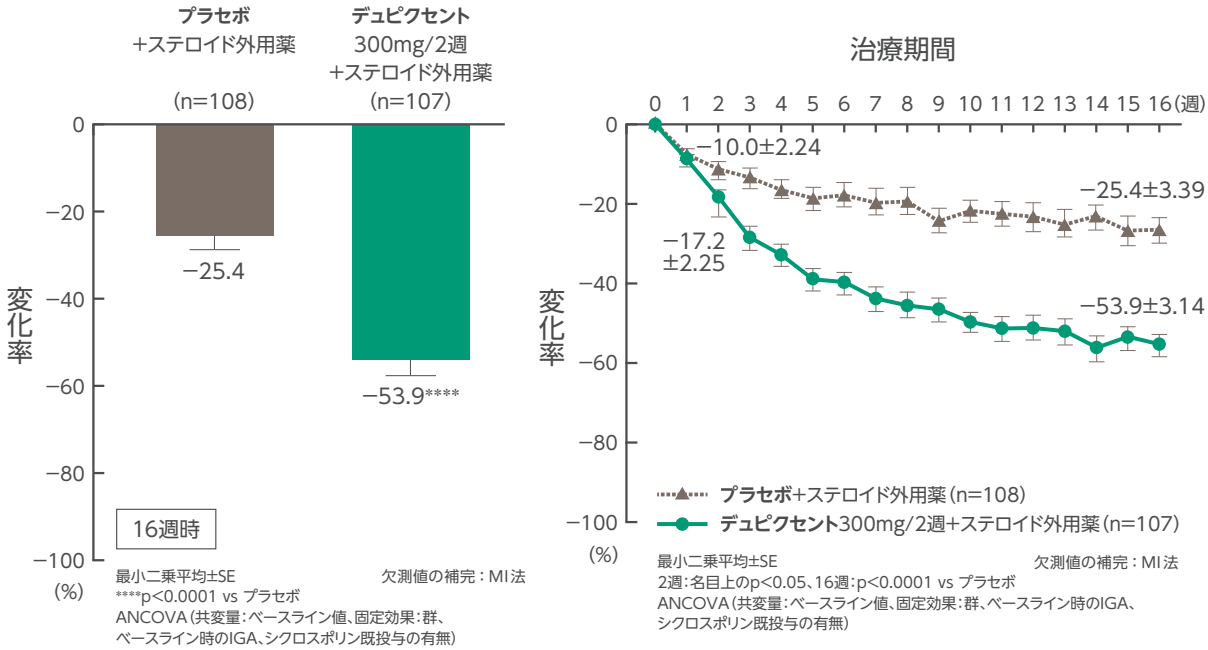
投与開始後16週時にIGAスコア(最大値は4)がベースラインから2点以上減少し、0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合は、デュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果でした(40.2% vs 13.9%、p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



IGA:Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ

そう痒NRSスコアのベースラインからの変化率［副次評価項目 2、16週時］

ベースラインから投与開始後16週時のそう痒NRSスコア変化率（最小二乗平均±SE）はデュピクセント群−53.9%、プラセボ群−25.4%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました（p<0.0001、ANCOVA）。



そう痒NRS（Numerical Rating Scale：数値評価スケール）▶ 詳細はP88へ

安全性

有害事象はプラセボ群の69.4%（75/108例）、デュピクセント300mg/2週群の72.0%（77/107例）に発現しました。主な有害事象はプラセボ群で鼻咽頭炎16.7%（18例）、アトピー性皮膚炎14.8%（16例）等、デュピクセント300mg/2週群で鼻咽頭炎20.6%（22例）、アレルギー性結膜炎15.0%（16例）等でした。

重篤な有害事象はプラセボ群で2例（半身麻痺、肺気腫）、デュピクセント300mg/2週群で2例（急性膵炎、肝毒性）に発現しました。投与中止に至った有害事象はありませんでした。本試験において、死亡例は認められませんでした。

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。以下に示すデータには国内で承認された用法及び用量と異なる内容が含まれます。

5 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相非盲検延長/再投与試験(OLE)[4年中間解析(2021年3月まで)][9〜12)]

目的	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者におけるデュピクセント投与の長期安全性及び有効性を評価し、事後解析として300mg/週※から300mg/2週投与に用法及び用量を変更した患者における有効性を評価する。
試験デザイン	国際共同、非盲検試験
対象	デュピクセントの先行する第I〜Ⅲ相試験14試験からスクリーニングした中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者2,677例
投与方法	デュピクセント300mg/週※又は300mg/2週を最長5年間投与した後、12週間追跡した。 先行試験の最終投与から4週間以上経過していた患者は初回のみデュピクセント600mgを投与した。 なお、2013年10月から参加した患者は、デュピクセント200mg/週(初回400mg)※の投与を受け、2014年6月のプロトコル修正に従い、デュピクセント300mg/週※に変更された。さらに2019年11月のプロトコル修正に従い、デュピクセント300mg/2週に変更された。 ステロイド外用薬、外用カルシニューリン阻害薬の併用、経口ステロイド薬等による救済治療は可能とした。
評価項目	**【主要評価項目】** ・最終来院時までの治験薬投与下に発現した有害事象の発現頻度及び発現率(人年当たりの件数) **【主要な副次評価項目】** ・重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現頻度及び発現率(人年当たりの件数)　等
解析計画	2021年3月19日をデータカットオフ日として中間解析(3回目)を実施した。 安全性解析対象集団(治験薬を1回以上投与されたすべての患者:2677例)で安全性、有効性を解析した。本試験では対照群がないため、CHRONOS試験の安全性の結果を比較のために示した。 連続変数は記述統計で記載し、カテゴリ変数はカテゴリごとに要約した。仮説検定は行わなかった。 解析にはすべての実測値を用いた。有効性の欠測値は補完しなかった。

※:国内未承認

9)社内資料:国際共同第Ⅲ相試験[R668-AD-1225](承認時評価資料)
10) Deleuran M et al. J Am Acad Dermatol 2020;82:377-388
11) Beck LA et al. Am J Clin Dermatol 2020;21:567-577
12) Beck LA et al. Am J Clin Dermatol 2022;23:393-408
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。

4. 効能又は効果(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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
　〇アトピー性皮膚炎[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
　〇アトピー性皮膚炎[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(抜粋)〈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。
6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(成人)
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。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

試験完了状況（中間解析）

有害事象により試験中止した患者は114例（4.3%）、有効性の欠如により試験中止した患者は58例（2.2%）でした。

	デュピクセント300mg/週※又は300mg/2週（n=2677）
52週まで試験完了	2207（82.4%）
100週まで試験完了	1065（39.8%）
148週まで試験完了	557（20.8%）
204週まで試験完了	352（13.1%）
244週まで試験完了	202（ 7.5%）
試験完了[a]	1114（41.6%）
試験継続	201（ 7.5%）
試験中止	1362（50.9%）
治験依頼者により中止（規制当局の承認/製造販売）	810（30.3%）
患者都合[b]	238（ 8.9%）
有害事象[c]	114（ 4.3%）
追跡不能	69（ 2.6%）
有効性の欠如	58（ 2.2%）
プロトコルの逸脱	36（ 1.3%）
妊娠	20（ 0.7%）
医師の判断[d]	12（ 0.4%）
不明	4（ 0.1%）
COVID-19による渡航制限	1（<0.1%）

※：国内未承認　　例数（%）

a：治療期間及び試験終了まで完了した患者
b：以下の理由を含む：転居、妊娠の希望、12週の治療中断を希望しなかった、仕事/学校との兼ね合い、特定されていない個人的理由
c：試験中止時に治療を受けていた患者及び安全性追跡期間中で治療を受けていなかった患者の両方を含む
d：以下の理由を含む：アルコール依存症、症状の悪化、治験責任者の判断、B型肝炎コア抗体検査の陽性、治験責任者の辞任、施設の閉鎖、試験への不参加、健康状態の悪化等

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉
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。
6. 用法及び用量（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉（成人）
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

有害事象［主要評価項目、主要な副次評価項目］（中間解析）

有害事象は全体で84.9%（2,273/2,677例）に発現しました。主な有害事象は鼻咽頭炎（28.9%）、アトピー性皮膚炎（16.6%）、上気道感染（13.5%）、結膜炎（10.3%）、頭痛（8.1%）等でした。
重篤な有害事象は10.4%（278/2,677例）（変形性関節症９例、皮膚有棘細胞癌８例、アトピー性皮膚炎６例等）に発現しました。投与中止に至った有害事象※1は3.7%（99/2,677例）、死亡は３例に発現しました。

	OLE試験（4年）				CHRONOS試験（52週）							
	デュピクセント300mg/週※2又は2週（n=2,677）				プラセボ＋ステロイド外用薬（n=315）				デュピクセント300mg/週※2＋ステロイド外用薬（n=315）			
	件数	例数（%）	発現率［件数/100人年］	発現率［例数/100人年］	件数	例数（%）	発現率［件数/100人年］	発現率［例数/100人年］	件数	例数（%）	発現率［件数/100人年］	発現率［例数/100人年］
有害事象	14,569	2,273 (84.9)	256.9	167.5	1,520	268 (85.1)	531.9	325.1	1,500	263 (83.5)	504.5	322.4
重篤な有害事象	383	278 (10.4)	6.8	5.2	24	16 (5.1)	8.4	5.8	11	10 (3.2)	3.7	3.4
重度の有害事象	383	263 (9.8)	6.8	5.0	46	28 (8.9)	16.1	10.3	24	17 (5.4)	8.1	5.9
投与中止に至った有害事象※1	120	99 (3.7)	2.1	1.8	29	25 (7.9)	10.2	9.1	10	9 (2.9)	3.4	3.1
重篤な副作用	38	33 (1.2)	0.7	0.6	3	3 (1.0)	1.1	1.1	2	2 (0.6)	0.7	0.7
死亡[a]	3	3 (0.1)	0.1	0.1	0	0	0	0	1	1 (0.3)	0.3	0.3
主な重篤な有害事象（OLE試験の0.2%以上の患者に発現）												
皮膚有棘細胞癌	14	8 (0.3)	0.3	0.1	0	0	0	0	1	1 (0.3)	0.3	0.3
変形性関節症	10	9 (0.3)	0.2	0.2	0	0	0	0	1	1 (0.3)	0.3	0.3
アトピー性皮膚炎	7	6 (0.2)	0.1	0.1	1	1 (0.3)	0.4	0.4	2	1 (0.3)	0.7	0.3
失神	6	5 (0.2)	0.1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	5	5 (0.2)	0.1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	5	5 (0.2)	0.1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯断裂	5	5 (0.2)	0.1	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0
主な有害事象（OLE試験の5%以上の患者に発現）												
鼻咽頭炎	1,593	773 (28.9)	28.1	18.0	90	62 (19.7)	31.5	24.9	86	62 (19.7)	28.9	24.2
アトピー性皮膚炎[b]	780	444 (16.6)	13.8	9.0	243	147 (46.7)	85.0	74.3	91	55 (17.5)	30.6	20.7
上気道感染	561	362 (13.5)	9.9	7.2	48	32 (10.2)	16.8	12.0	65	43 (13.7)	21.9	15.9
口腔ヘルペス	446	199 (7.4)	7.9	3.8	13	9 (2.9)	4.6	3.2	29	15 (4.8)	9.8	5.2
結膜炎	415	276 (10.3)	7.3	5.3	7	5 (1.6)	2.5	1.8	11	8 (2.5)	3.7	2.7
頭痛	411	218 (8.1)	7.3	4.1	31	19 (6.0)	10.9	7.0	48	25 (7.9)	16.1	9.0
注射部位反応	506	138 (5.2)	8.9	2.5	105	25 (7.9)	36.7	9.4	229	61 (19.4)	77.0	24.5
注射部位反応（HLT）	857	263 (9.8)	15.1	5.0	105	25 (7.9)	36.7	9.4	232	63 (20.0)	78.0	25.5
皮膚感染[c]	316	248 (9.3)	5.6	4.7	83	57 (18.1)	29.0	20.2	29	26 (8.3)	9.8	7.9
ヘルペスウイルス感染（HLT）	809	343 (12.8)	14.3	6.8	32	25 (7.9)	11.2	9.2	43	22 (7.0)	14.5	7.7
疱疹（ヘルペス）性湿疹（PT）	15	13 (0.5)	0.3	0.2	6	6 (1.9)	2.1	2.1	0	0	0	0

a：OLE試験における３例の死亡の内訳は、88歳女性の自然死、60歳女性の治験薬最終投与から約５カ月後の原因不明の死亡、42歳男性の原因不明の死亡であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された
b：アトピー性皮膚炎の悪化　c：器官別大分類「感染症及び寄生虫症」で報告された基本語（PT）
※1：投与中止に至った主な有害事象は結膜炎10例であった　※2：国内未承認

6 成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験3試験の副作用

副作用一覧

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験3試験で本剤300mgを2週に1回投与された403例(日本人62例を含む)において、副作用は123例(30.5%)に発現し、主な副作用※は、注射部位反応29例(7.2%)、頭痛12例(3.0%)、アレルギー性結膜炎7例(1.7%)でした。(承認時)

※主な副作用:プラセボ群の発現率よりも1%以上高い頻度で認められた副作用のうち、発現頻度が高かった上位3つを主な副作用として記した。

安全性評価対象例	403
副作用発現例	123
副作用発現率(%)	30.5

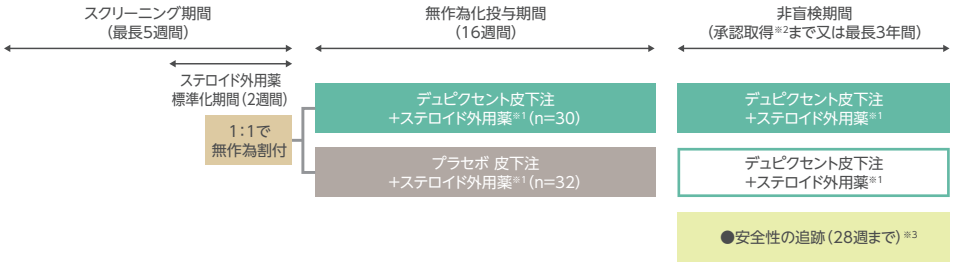
副作用の種類	発現例数(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**46 (11.4)**
注射部位反応	29 (7.2)
注射部位紅斑	6 (1.5)
疲労	3 (0.7)
発熱	5 (1.2)
無力症	1 (0.2)
倦怠感	1 (0.2)
注射部位炎症	1 (0.2)
注射部位発疹	1 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)
顔面浮腫	1 (0.2)
熱感	1 (0.2)
感染症及び寄生虫症	**39 (9.7)**
鼻咽頭炎	7 (1.7)
上気道感染	6 (1.5)
結膜炎	3 (0.7)
口腔ヘルペス	5 (1.2)
インフルエンザ	2 (0.5)
単純ヘルペス	2 (0.5)
細菌性結膜炎	1 (0.2)
ヘルペス性状湿疹	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)
気管支炎	2 (0.5)
膀胱炎	1 (0.2)
せつ	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.2)
伝染性軟属腫	2 (0.5)
咽頭炎	2 (0.5)
副鼻腔炎	2 (0.5)
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)
四肢膿瘍	1 (0.2)
細菌感染	1 (0.2)
細菌性気管支炎	1 (0.2)
麦粒腫	1 (0.2)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.2)

副作用の種類	発現例数(%)
唾液腺炎	1 (0.2)
ブドウ球菌性膿痂疹	1 (0.2)
癜風	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	**26 (6.5)**
アトピー性皮膚炎	19 (4.7)
蕁麻疹	2 (0.5)
脱毛症	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (0.2)
円形脱毛症	1 (0.2)
環状紅斑	1 (0.2)
寝汗	1 (0.2)
全身性そう痒症	1 (0.2)
眼障害	**16 (4.0)**
アレルギー性結膜炎	7 (1.7)
眼瞼炎	4 (1.0)
眼乾燥	2 (0.5)
眼の炎症	2 (0.5)
眼刺激	1 (0.2)
眼充血	2 (0.5)
角膜上皮欠損	1 (0.2)
眼瞼肥厚	1 (0.2)
神経系障害	**16 (4.0)**
頭痛	12 (3.0)
浮動性めまい	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.2)
知覚過敏	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)
胃腸障害	**3 (0.7)**
悪心	1 (0.2)
下痢	1 (0.2)
口唇乾燥	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**6 (1.5)**
咳嗽	4 (1.0)

副作用の種類	発現例数(%)
口腔咽頭痛	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.2)
臨床検査	**4 (1.0)**
好酸球数増加	2 (0.5)
肝機能検査異常	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害	**9 (2.2)**
関節痛	3 (0.7)
筋痙縮	1 (0.2)
背部痛	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.2)
シェーグレン症候群	1 (0.2)
鼠径部痛	1 (0.2)
関節硬直	1 (0.2)
横紋筋融解症	1 (0.2)
血液及びリンパ系障害	**5 (1.2)**
好酸球増加症	3 (0.7)
リンパ節症	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.2)
免疫系障害	**3 (0.7)**
季節性アレルギー	3 (0.7)
精神障害	**1 (0.2)**
不安	1 (0.2)
血管障害	**2 (0.5)**
高血圧	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.2)
心臓障害	**1 (0.2)**
急性心筋梗塞	1 (0.2)
狭心症	1 (0.2)
腎及び尿路障害	**1 (0.2)**
急性腎不全	1 (0.2)
生殖系及び乳房障害	**1 (0.2)**
腟嚢胞	1 (0.2)

MedDRA Version 18.0

7 生後6カ月以上18歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相検証的試験(ステロイド外用薬併用療法:EFC16823試験)[13)]

目的	生後6カ月以上18歳未満の中等症から重症の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象に、ステロイド外用薬併用下でデュピクセントを投与したときの有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験(16週以降は非盲検試験)
対象	アトピー性皮膚炎歴1年以上(生後6カ月以上1歳未満では3カ月以上)、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合(BSA)が10%超、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上(12歳以上18歳未満の患者)、かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上(6歳以上12歳未満)、掻破/かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上(生後6カ月以上6歳未満)、日本の分類でミディアム(Ⅳ群)からストロング(Ⅲ群)に相当するステロイド外用薬で効果不十分な生後6カ月以上18歳未満の中等症から重症の日本人患者62例(デュピクセント群30例、プラセボ群32例) **【主な除外基準】** スクリーニング前4週間以内の免疫抑制(又は調節)薬・光線治療/一定期間以内の細胞を枯渇させる薬剤、他の生物学的製剤の使用/免疫不全(疑い含む)/活動性の結核・非結核性抗酸菌感染/HIV既往・陽性/HBsAg・HBcAb・HCVAb陽性/寄生虫感染/ベースライン前4週間以内の生ワクチン接種/スクリーニング期間中の慢性又は急性の感染症/体重5kg未満　等 **【解析対象集団】** ・無作為化対象集団:デュピクセント群30例、プラセボ群32例 ・有効性解析対象集団(intent-to-treat[ITT])(治験薬投与の有無にかかわらず、無作為化されたすべての患者):デュピクセント群30例、プラセボ群32例 ・安全性解析対象集団(無作為化期間及びデュピクセント曝露期間の患者):デュピクセント群30例、プラセボ群32例 ・抗デュピルマブ抗体解析対象集団:デュピクセント群30例、プラセボ群32例
投与方法	最長5週間のスクリーニング期間中、無作為化までの14日間のうち11日間以上は保湿剤(皮膚軟化剤)の塗布を行い、治療期間を通して継続した。無作為化14日前にはミディアム(Ⅳ群)のステロイド外用薬※1を標準化された用法・用量で開始した。 患者を3つの年齢層(生後6カ月以上6歳未満、6歳以上12歳未満、12歳以上)で層別し、6歳以上12歳未満の年齢層ではベースラインのIGAスコア(3又は4)でさらに層別した上で、デュピクセント群又はプラセボ群に1:1で無作為割り付けした。ステロイド外用薬に上乗せして、ベースラインの体重に応じて以下の用法及び用量でデュピクセント又はプラセボを16週間投与した。無作為化期間後は非盲検期間(承認取得※2又は最長3年間のいずれか早いほうまで)を設定し、無作為化期間にデュピクセント+ステロイド外用薬群に割り付けられた患者は非盲検期間も継続し、プラセボ+ステロイド外用薬群に割り付けられた患者には体重に基づく固定用量のデュピクセントを投与した。非盲検期間に移行しない患者に対しては後観察期間として12週間追跡した。 デュピクセント+ステロイド外用薬群: 体重60kg以上:投与1日目に初回用量600mg、以降300mgを2週に1回皮下投与 体重30kg以上60kg未満:投与1日目に初回用量400mg、以降200mgを2週に1回皮下投与 体重15kg以上30kg未満:300mgを4週に1回皮下投与 体重5kg以上15kg未満:200mgを4週に1回皮下投与 プラセボ+ステロイド外用薬群:デュピクセント群の体重別の用法及び用量と対応するプラセボを皮下投与  ※1:ステロイド外用薬は標準化された用法・用量のミディアム(Ⅳ群)を使用。IGAスコアが2以下になった場合には使用頻度を週3回に減らし、病変が消失(IGAスコアが0)した場合には投与を中止した。病変が持続・悪化した場合はストロング(Ⅲ群)又はベリーストロング(Ⅱ群)のステロイド外用薬による救済治療を可とした。皮膚の薄い部位又はミディアム(Ⅳ群)のステロイド外用薬の継続使用が安全ではないと考えられる部位に対しては外用カルシニューリン阻害薬を1日1回使用した。 ※2:生後6カ月以上の小児のアトピー性皮膚炎に対する承認取得 ※3:非盲検期間に移行しない患者のみ実施

評価項目	**【主要評価項目】**(検証的な解析項目) ・16週時点のEASI-75達成率(EASIスコアがベースラインから75%以上減少した患者の割合) **【重要な副次評価項目】** ・ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率 ・ベースラインから16週時までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率(6歳以上12歳未満の患者) ・16週時点のIGA≦1達成率(IGAスコアが0又は1を達成した患者の割合) **【その他の副次評価項目】** ・16週時点のEASI-50達成率、EASI-90達成率 ・ベースラインから16週時までのCDLQIスコアの変化量(4歳以上の患者) ・ベースラインから16週時までのPOEMスコアの変化量　等 **【3次・探索的評価項目】** ・非盲検期間(52週まで)の各評価時点における以下の項目:EASI-75達成率/EASIスコア変化率/IGA≦1達成率 ・非盲検期間(32週まで)の各評価時点におけるかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率(6歳以上12歳未満の患者)　等 **【臨床検査項目】** ・血清中TARC値/血清中IgE値　等
解析計画	有効性評価項目の解析対象集団はITTとした。 主要評価項目、重要な副次評価項目である16週時点のIGA≦1達成率は無作為化に用いた層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて解析した。16週以前に治験薬投与を中止した患者は16週までに評価した治験薬投与中止後の値を解析に含めた。16週以前に特定の併用禁止薬・療法もしくは救済治療を受けた患者、有害事象、あるいは患者もしくは保護者による同意撤回により治験を中止した患者は16週の解析でノンレスポンダーとみなした。COVID-19を含めその他の理由で16週時点の値が欠測となった場合、観察されたすべての値に基づき多重代入(multiple imputation:MI)法を用いて欠測値を補完した。 重要な副次評価項目であるベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率、かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率はworst-observation carried forward(WOCF)法及びMI法を合わせた混合手法を用いて解析した。補完した各完全データは、投与群、無作為化の層別因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析(analysis of covariance:ANCOVA)モデルで解析し、統計的推定をRubin's ruleで統合した。カテゴリー変数及び連続変数の副次評価項目は、それぞれ主要評価項目及び重要な副次評価項目と同じ方法を用いて解析した。

13)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[EFC16823試験](承認時評価資料)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

患者背景(ITT)

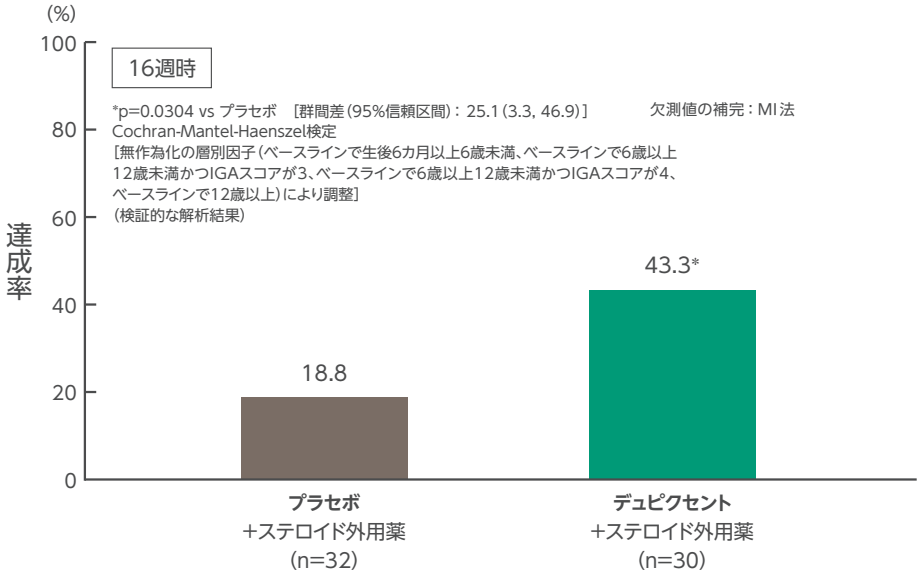
対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間(中央値)は、プラセボ群で4.5年、デュピクセント群で8.0年、BSA(中央値)はプラセボ群で52.4%、デュピクセント群で40.8%でした。

	プラセボ +ステロイド外用薬 n=32	デュピクセント +ステロイド外用薬 n=30
年齢、中央値、歳	10.0	10.0
男性、%	65.6	60.0
アトピー性皮膚炎罹病期間、中央値、年	4.5	8.0
BSA(病変面積)、中央値、%	52.4	40.8
EASIスコア、中央値	25.5	23.7
IGAスコア(範囲0-4)、% 3(中等症) 4(重症)	 75.0 25.0	 73.3 26.7
掻破/かゆみNRSスコア※1、中央値 (生後6カ月以上6歳未満:n)	8.1 (n=6)	8.5 (n=4)
かゆみNRSスコア※1、中央値 (6歳以上12歳未満:n)	7.4 (n=18)	7.6 (n=17)
そう痒NRSスコア※2、中央値 (12歳以上18歳未満:n)	7.4 (n=8)	6.5 (n=9)
POEMスコア、中央値、点	14.0	18.0

※1:日内最悪値の週平均
※2:日内最大値の週平均

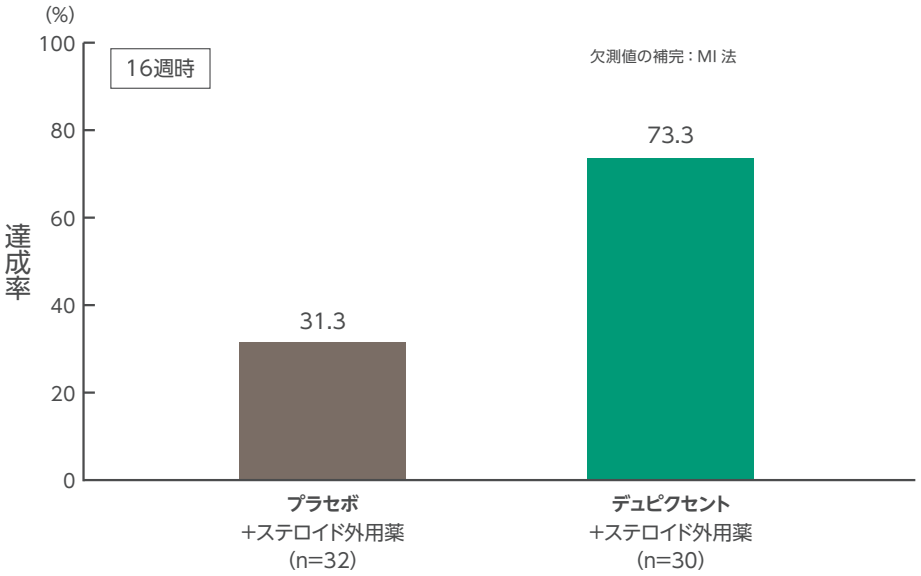
EASI-75達成率［主要評価項目 16週時］(ITT)

投与開始後16週時にEASI-75を達成した患者の割合について、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(43.3% vs 18.8%、p=0.0304、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASI-50達成率［その他の副次評価項目 16週時］(ITT)

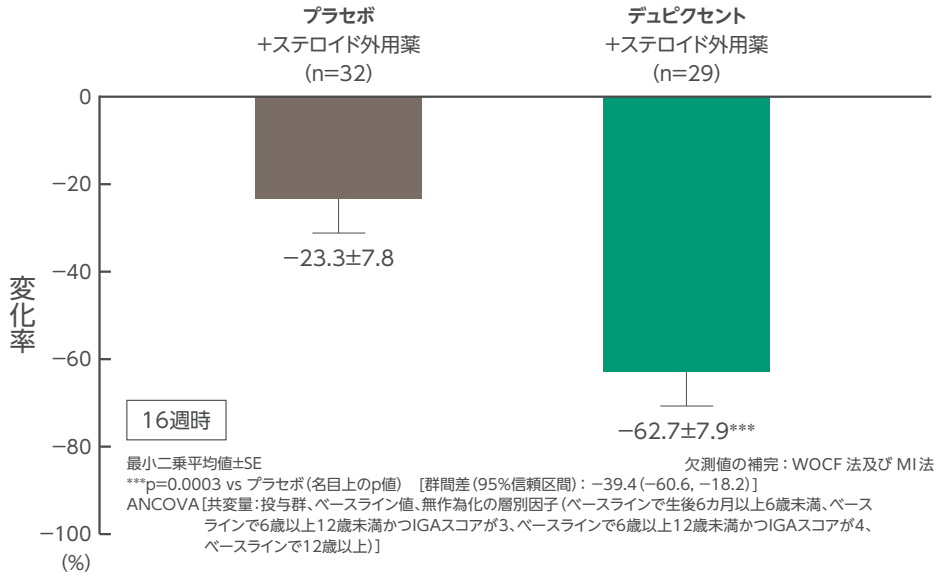
投与開始後16週時にEASI-50を達成した患者の割合は、プラセボ群では31.3%、デュピクセント群では73.3%でした。



EASI：Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

EASIスコアのベースラインからの変化率[重要な副次評価項目 16週時](ITT)

ベースラインから投与開始後16週時までのEASIスコア変化率(最小二乗平均値)はプラセボ群では−23.3%、デュピクセント群では−62.7%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p=0.0003、ANCOVA)。

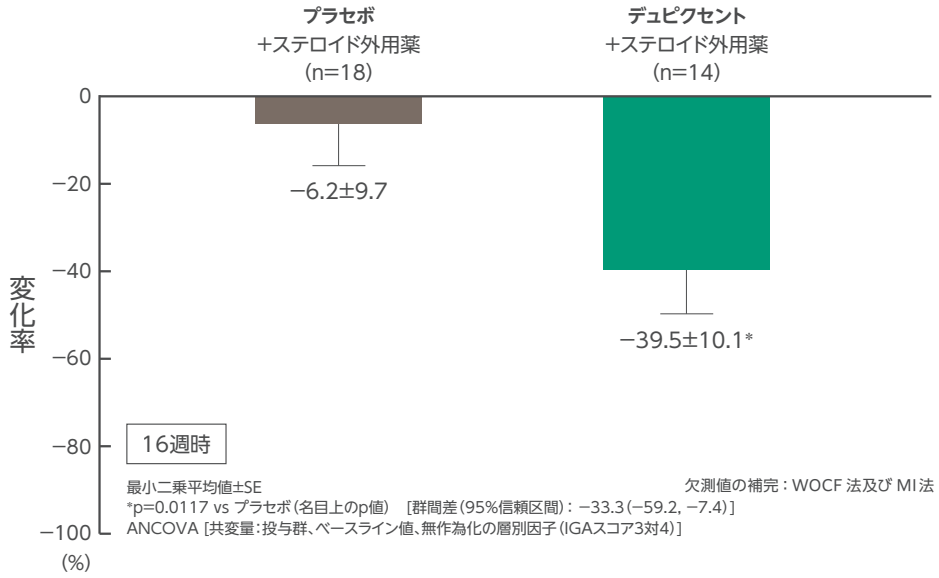


最小二乗平均値±SE　　欠測値の補完：WOCF法及びMI法
***p=0.0003 vs プラセボ(名目上のp値)　[群間差(95%信頼区間)：−39.4(−60.6, −18.2)]
ANCOVA[共変量：投与群、ベースライン値、無作為化の層別因子(ベースラインで生後6カ月以上6歳未満、ベースラインで6歳以上12歳未満かつIGAスコアが3、ベースラインで6歳以上12歳未満かつIGAスコアが4、ベースラインで12歳以上)]

EASI：Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

かゆみNRSスコアのベースラインからの変化率[重要な副次評価項目 16週時、部分集団：6歳以上12歳未満](ITT)

6歳以上12歳未満の患者において、ベースラインから投与開始後16週時までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率(最小二乗平均値)はプラセボ群では−6.2%、デュピクセント群では−39.5%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p=0.0117、ANCOVA)。

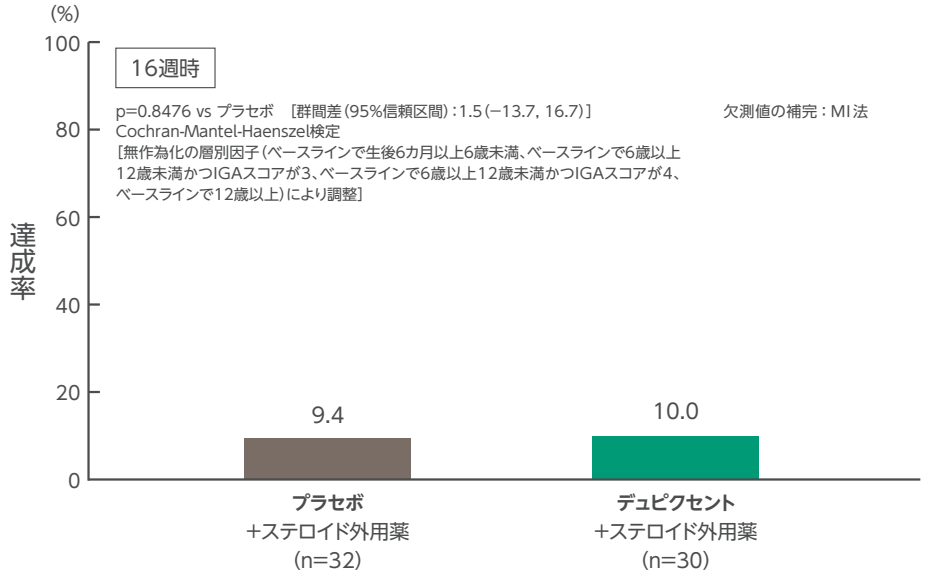


最小二乗平均値±SE　　欠測値の補完：WOCF法及びMI法
*p=0.0117 vs プラセボ(名目上のp値)　[群間差(95%信頼区間)：−33.3(−59.2, −7.4)]
ANCOVA[共変量：投与群、ベースライン値、無作為化の層別因子(IGAスコア3対4)]

かゆみNRS(Numerical Rating Scale：数値評価スケール) ▶ 詳細はP88へ

IGA≦1達成率[重要な副次評価項目 16週時](ITT)

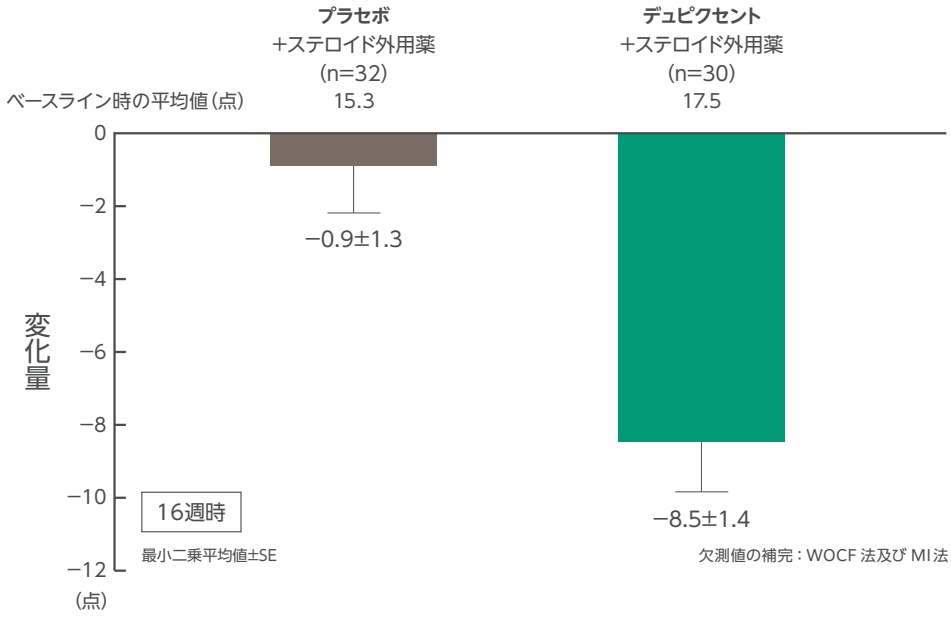
投与開始後16週時にIGAスコア(最大値4)が0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合はプラセボ群では9.4%、デュピクセント群では10.0%でした。



IGA:Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ

POEMスコアのベースラインからの変化量[その他の副次評価項目 16週時](ITT)

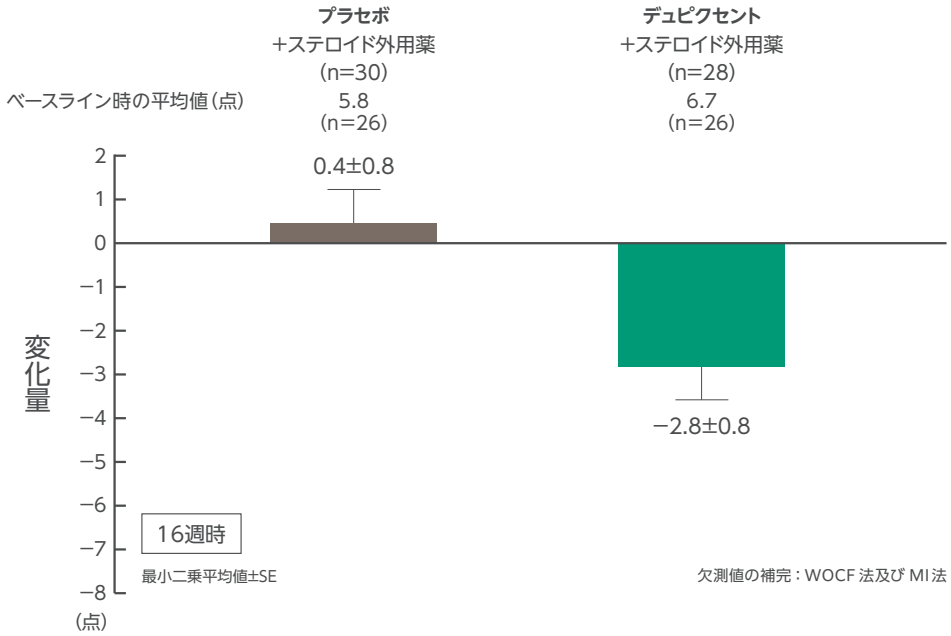
ベースラインから投与開始後16週時のPOEMスコアの変化量(最小二乗平均値)はプラセボ群では−0.9、デュピクセント群では−8.5でした。



POEM:Patient-Oriented Eczema Measure(患者自身による湿疹評価) ▶ 詳細はP88へ

CDLQIスコアのベースラインからの変化量［その他の副次評価項目 16週時］（部分集団：4歳以上）（ITT）

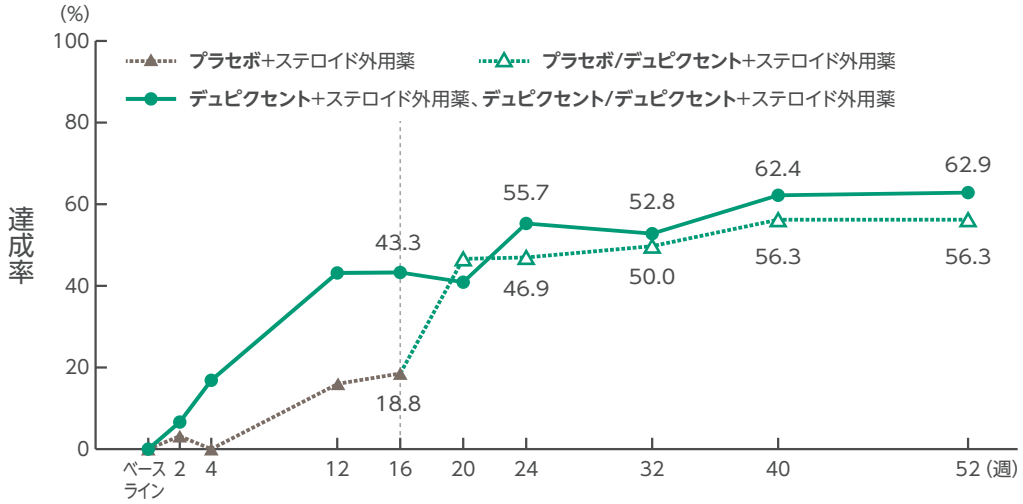
ベースラインから投与開始後16週時のCDLQIスコアの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群では0.4、デュピクセント群では−2.8でした。



CDLQI：Children's Dermatology Life Quality Index（皮膚疾患に特化した4〜16歳を対象とするQOLの評価指標）▶ 詳細はP89へ

EASI-75達成率の推移[3次・探索的評価項目(OLE)](ITT)

16週以降の非盲検期間では全例にデュピクセントが投与されました。投与開始後52週時にEASI-75を達成した患者の割合はプラセボ/デュピクセント群では56.3%、デュピクセント/デュピクセント群では62.9%でした。

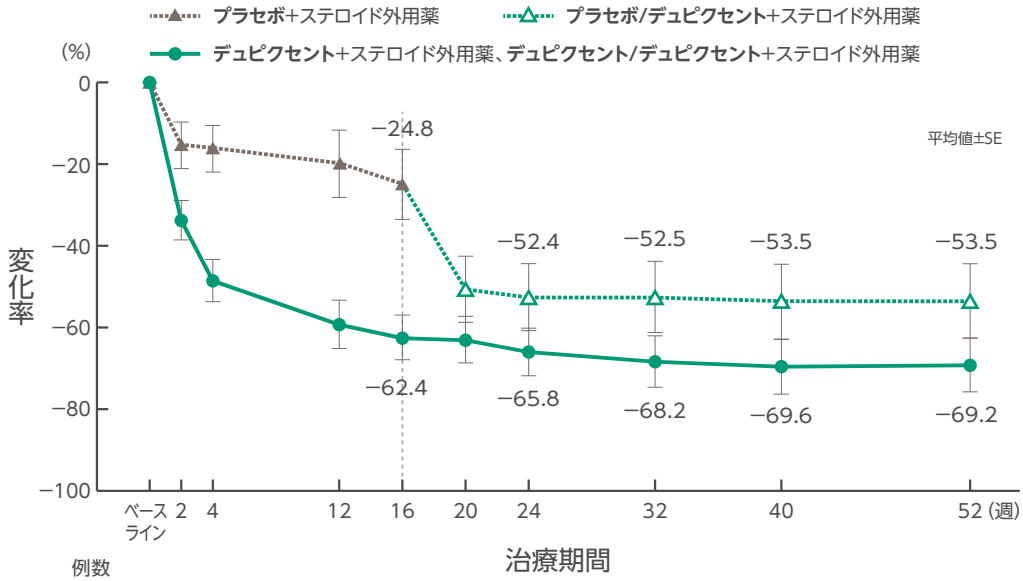


レスポンダー例数										
プラセボ/デュピクセント+ステロイド外用薬(n=32)	0	1	0	5	6	15	15	16	18	18
デュピクセント/デュピクセント+ステロイド外用薬(n=30)	0	2	5	13	13	13	17	16	19	19

欠測値の補完:LOCF法(治療中の値のみが含まれる)

EASIスコアのベースラインからの変化率の推移[3次・探索的評価項目(OLE)](ITT)

ベースラインから投与後52週時までのEASIスコア変化率(平均値)はプラセボ/デュピクセント群では−53.5%、デュピクセント/デュピクセント群では−69.2でした。



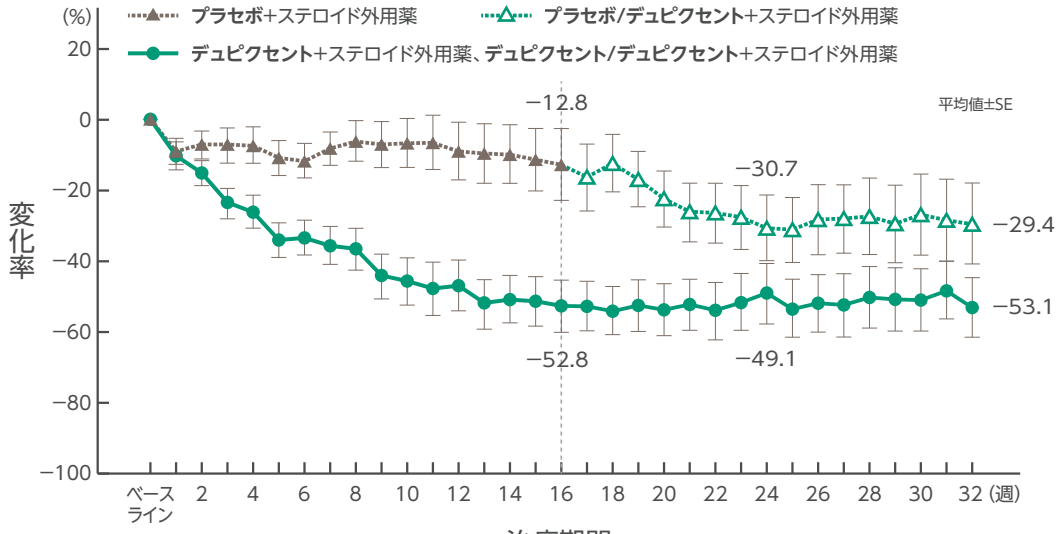
例数										
プラセボ/デュピクセント+ステロイド外用薬(n=32)	32	31	32	31	32	32	32	32	32	32
デュピクセント/デュピクセント+ステロイド外用薬(n=30)	30	30	30	29	29	28	27	28	27	28

欠測値の補完:LOCF法(治療中の値のみが含まれる)

EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

かゆみNRSスコアのベースラインからの変化率の推移［3次・探索的評価項目（OLE）、部分集団：6歳以上12歳未満］（ITT）

6歳以上12歳未満の患者において、ベースラインから投与開始後32週までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率（平均値）はプラセボ/デュピクセント群では−29.4%、デュピクセント/デュピクセント群では−53.1%でした。

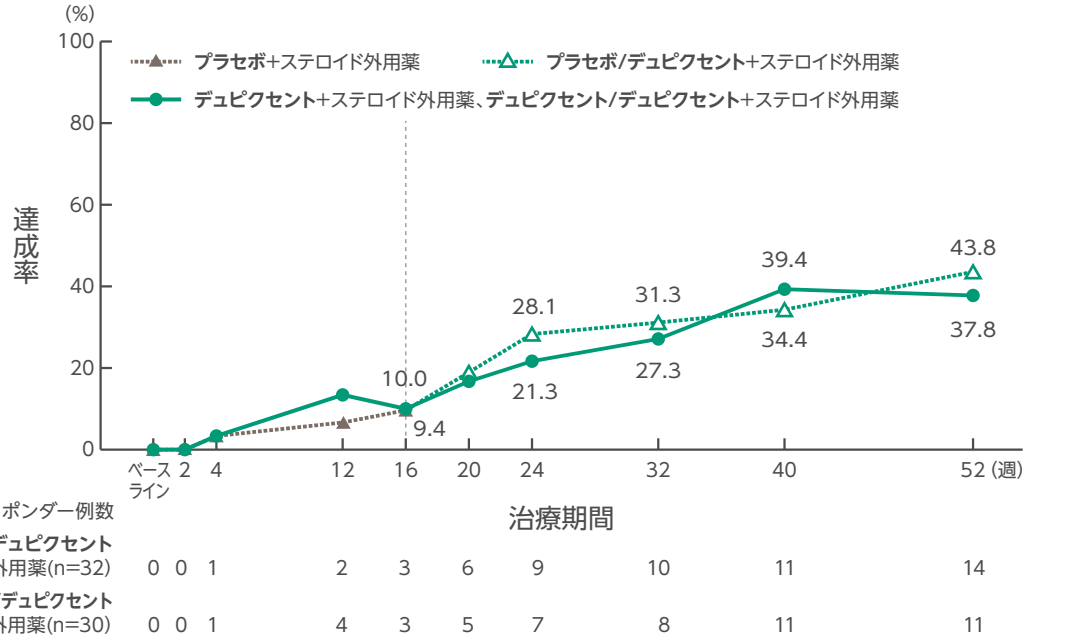


例数																	
プラセボ/デュピクセント +ステロイド外用薬（n=18）	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
デュピクセント/デュピクセント +ステロイド外用薬（n=17）	17	17	17	16	16	16	16	15	14	15	15	15	15	15	15	15	15

欠測値の補完：LOCF法（治療中の値のみが含まれる）
かゆみNRS（Numerical Rating Scale：数値評価スケール）▶ 詳細はP88へ

IGA≦1達成率の推移［3次・探索的評価項目（OLE）］（ITT）

投与開始後52週時にIGAスコア（最大値4）が0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合はプラセボ/デュピクセント群では43.8%、デュピクセント/デュピクセント群では37.8%でした。

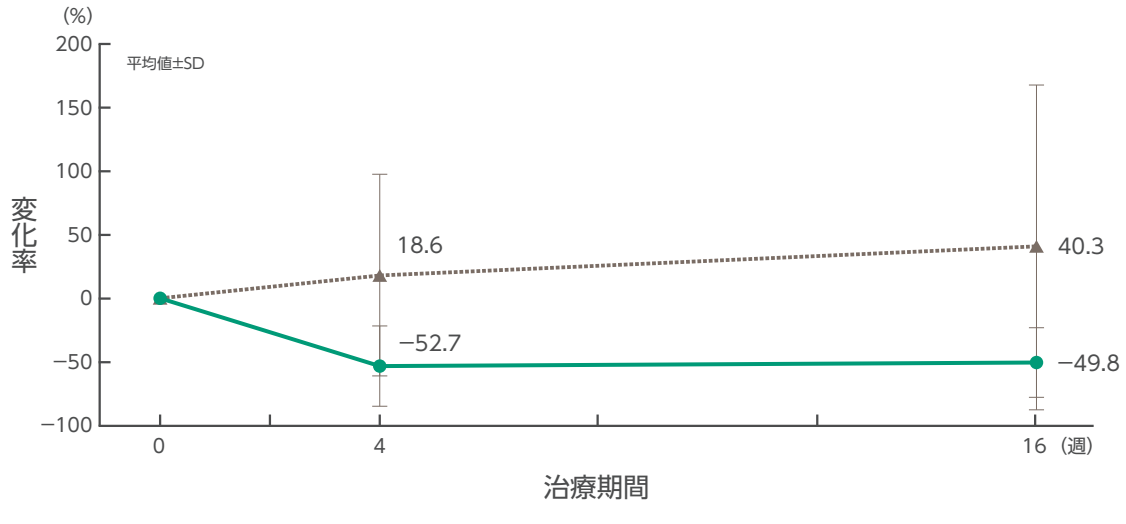


レスポンダー例数													
プラセボ/デュピクセント +ステロイド外用薬(n=32)	0	0	1		2	3	6	9		10		11	14
デュピクセント/デュピクセント +ステロイド外用薬(n=30)	0	0	1		4	3	5	7		8		11	11

欠測値の補完：LOCF法（治療中の値のみが含まれる）
IGA：Investigator's Global Assessment（主治医全般評価）▶ 詳細はP87へ

血清中TARC値のベースラインからの変化率の推移［臨床検査項目］（安全性解析対象集団）

ベースラインから投与開始後16週時までのTARC値変化率（平均値）は、プラセボ群で40.3%、デュピクセント群で−49.8%でした。

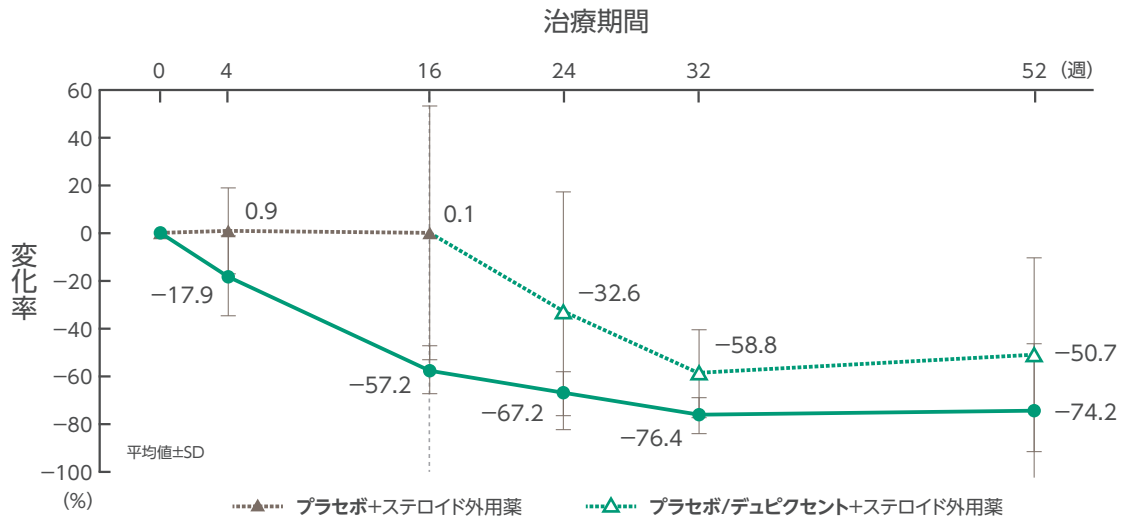


	プラセボ+ステロイド外用薬（n=31）	デュピクセント+ステロイド外用薬（n=30）
ベースライン時の平均値（SD）(pg/mL)	1695.2（1545.1）	1847.4（3116.7）

欠測値の補完：LOCF法（治療中の値のみが含まれる）

血清中IgE値のベースラインからの変化率の推移［臨床検査項目（OLE）］（安全性解析対象集団）

ベースラインから投与開始後52週時までの血清中総IgE値の変化率（平均値）はプラセボ/デュピクセント群では−50.7%、デュピクセント/デュピクセント群では−74.2%でした。



	プラセボ+ステロイド外用薬	プラセボ/デュピクセント+ステロイド外用薬
ベースライン時の平均値（SD）(IU/mL)	6519.6（9753.5）(n=31)	

	デュピクセント+ステロイド外用薬、デュピクセント/デュピクセント+ステロイド外用薬
ベースライン時の平均値（SD）(IU/mL)	4532.2（5350.3）(n=30)

欠測値の補完：LOCF法（治療中の値のみが含まれる）

抗デュピルマブ抗体（抗デュピルマブ抗体解析対象集団）

無作為化期間において、治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体は、デュピクセント群2/30例（6.7%）、プラセボ群2/32例（6.3%）に認められました。治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体はいずれも低抗体価で判定不能な抗デュピルマブ抗体反応でした。中和抗体陽性反応はこれら抗デュピルマブ抗体陽性反応を示した患者のうちデュピクセント群の1 例（3.3%）に認められました。

安全性（16週）（安全性解析対象集団）

16週時までの副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は、プラセボ群で9.4%（3/32例）、デュピクセント群で16.7%（5/30例）に発現しました。プラセボ群で認められた副作用は、注射部位発疹、血中アルブミン増加、血中尿酸増加が各3.1%（各1例）、デュピクセント群で認められた副作用は、アレルギー性結膜炎6.7%（2例）、頭痛、失神、疲労、末梢腫脹が各3.3%（各1例）でした。
重篤な有害事象はプラセボ群で1例（COVID-19）、デュピクセント群で1例（末端回腸炎）に発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定されました。本試験において、死亡例、投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

いずれかの投与群で認められた副作用

副作用の種類	プラセボ +ステロイド外用薬 (n=32)	デュピクセント +ステロイド外用薬 (n=30)
副作用発現症例数（発現率）	3 (9.4%)	5 (16.7%)
神経系障害	0	2 (6.7%)
頭痛	0	1 (3.3%)
失神	0	1 (3.3%)
眼障害	0	2 (6.7%)
アレルギー性結膜炎	0	2 (6.7%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (3.1%)	2 (6.7%)
疲労	0	1 (3.3%)
末梢腫脹	0	1 (3.3%)
注射部位発疹	1 (3.1%)	0
臨床検査	2 (6.3%)	0
血中アルブミン増加	1 (3.1%)	0
血中尿酸増加	1 (3.1%)	0

MedDRA/J Version 24.1

安全性（52週）（安全性解析対象集団）

52週までのデュピクセント曝露期間において、副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は全体集団の25.8%（16/62例）に発現しました。全体集団で認められた副作用はアレルギー性結膜炎11.3%（7例）、好中球減少症3.2%（2例）、膿痂疹、頭痛、失神、腹部不快感、関節痛、疲労、注射部位腫脹、末梢腫脹、好酸球数増加が各1.6%（各1例）でした。

無作為化期間後に、重篤な有害事象は1例（注意欠如・多動性障害［悪化］）※で認められましたが、治験薬との因果関係は否定されました。本試験の52週までのデュピクセント曝露期間において、死亡例、投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

※:52週のデータカットオフ日時点で未回復。

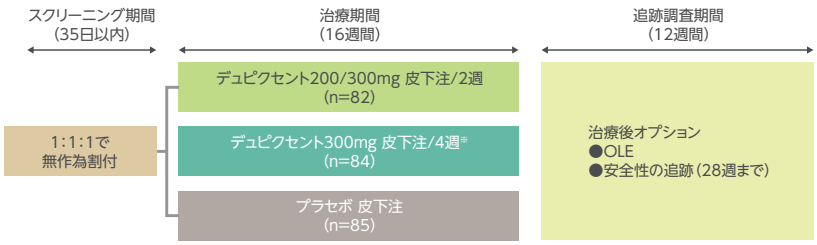
全体集団で認められた副作用

副作用の種類	プラセボ/デュピクセント (n=32)	デュピクセント/デュピクセント (n=30)	全体 (n=62)
副作用発現症例数（発現率）	4 (12.5%)	12 (40.0%)	16 (25.8%)
感染症及び寄生虫症	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
膿痂疹	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
血液及びリンパ系障害	1 (3.1%)	1 (3.3%)	2 (3.2%)
好中球減少症	1 (3.1%)	1 (3.3%)	2 (3.2%)
神経系障害	0	2 (6.7%)	2 (3.2%)
頭痛	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
失神	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
眼障害	3 (9.4%)	4 (13.3%)	7 (11.3%)
アレルギー性結膜炎	3 (9.4%)	4 (13.3%)	7 (11.3%)
胃腸障害	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
腹部不快感	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
筋骨格系及び結合組織障害	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
関節痛	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	3 (10.0%)	3 (4.8%)
疲労	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
注射部位腫脹	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
末梢腫脹	0	1 (3.3%)	1 (1.6%)
臨床検査	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
好酸球数増加	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)

MedDRA/J Version 25.0

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。以下に示すデータには一部国内で承認された用法及び用量と異なる内容を含んでいます。

8 12歳以上18歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験(単独療法:LIBERTY AD ADOL、海外データ)[14,15]

目的	12歳以上18歳未満の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、デュピクセント単独療法における有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	アトピー性皮膚炎歴1年以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上、海外の分類でミディアム(Ⅳ)以上のステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等からステロイド外用薬の使用が推奨されない、12歳以上18歳未満の中等症から重症の患者251例(デュピクセント200/300mg/2週群82例、デュピクセント300mg/4週群84例、プラセボ群85例 **【主な除外基準】** ベースライン前4週間以内の免疫抑制(又は調節)薬・光線治療/一定期間以内のリツキシマブ及び他の細胞を枯渇させる薬剤、他の生物学的製剤の使用/ベースライン前4週間以内の生ワクチン接種/体重30kg未満/ベースライン前2週間以内の全身治療を要する慢性又は急性の感染症/HIV既往・陽性/HBsAg・HBcAb・HCVAb陽性/寄生虫感染　等 **【解析対象集団】** ・最大の解析対象集団(full analysis set[FAS])(無作為化したすべての患者):251例 ・安全性解析対象集団(safety analysis set[SAF])(無作為化され、いずれかの治験薬を1回以上投与された患者):250例 ・抗デュピルマブ抗体解析対象集団(いずれかの治験薬を投与され、抗デュピルマブ抗体陰性又は陽性のいずれかの報告可能なデータを有するすべての患者):248例
投与方法	最長35日間のスクリーニング期間中に無作為化までの7日間以上、1日2回以上の保湿剤の塗布を行った。保湿剤の塗布は治療期間を通して継続した。患者をベースラインの疾患の重症度(IGAスコア3又は4)及び体重(60kg未満又は60kg以上)で層別し、デュピクセントを初回400mg、以降200mg(体重60kg未満)又は初回600mg、以降300mg(体重60kg以上)を2週に1回皮下投与する群(200/300mg/2週群)、デュピクセントを初回600mg、以降300mgを4週に1回皮下投与する群(300mg/4週群)※、プラセボを2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1:1で割り付け、16週間治療した。その後は、非盲検期間に移行するか、移行しない場合は後観察期間として12週間追跡した。 耐え難い症状のコントロールなど、医学的に必要な場合に救済治療が実施された。外用薬を開始し、7日間以上継続しても十分に反応しない場合にのみ全身性治療薬を投与した。全身性コルチコステロイド、全身性非ステロイド性免疫抑制薬が投与された場合、治験薬の投与は中止された。  ※:国内未承認の用法及び用量

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(小児)
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
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

評価項目

【主要評価項目】(検証的な解析項目)
・16週時点のIGA≦1達成率(IGAスコアが0又は1を達成した患者の割合)
・16週時点のEASI-75達成率(EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合)(EU及びEU参照国のみ)
【重要な副次評価項目】
・16週時点のEASI-75達成率(EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合)(EU及びEU参照国以外)
・ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率
・ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
・16週時点でそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから3点以上改善した患者の割合
・16週時点でそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合
【その他の副次評価項目】
・16週時点のEASI-50達成率、EASI-90達成率
・そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから3又は4点以上改善するまでの期間
・ベースラインから16週時までのCDLQIの変化量
・ベースラインから16週時までのPOEMスコアの変化量　等
【探索的バイオマーカー】
・血清中TARC値／血清中IgE値　等

解析計画

有効性解析対象集団はFASとした。
主要評価項目は無作為化に用いた層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて解析した。治験を中止した患者、救済治療を受けた患者はそれ以降、ノンレスポンダーとして扱った。16週時にデータ欠測であった患者は16週時の解析でノンレスポンダーとして扱った。
副次評価項目の2値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。連続変数の評価項目は多重代入(multiple imputation:MI)法を用いて補完され、補完された完全データは、ベースライン値を共変量、投与群、無作為化の層別因子を固定効果とした共分散分析(analysis of covariance:ANCOVA)モデルで解析した。救済治療後16週までの患者の有効性データは欠測値として取り扱い、次にMI法を用いてその欠測値を補完した。
多重性を調整するため、以降に示す階層検定手順を用いて、2つのデュピクセント投与群とプラセボ群間の主要評価項目及び副次評価項目に対する全体の第一種の過誤を0.05に制御した。各仮説は事前に規定した順に検定を行い、前の仮説が両側有意水準0.05で有意である場合にのみ正式に検定した。

検定手順	評価項目
1	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時点のIGA≦1達成率
2	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時点のEASI-75達成率
3	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率
4	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
5	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時点でそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上改善した患者の割合
6	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時点でそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上改善した患者の割合
7	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時点のEASI-50達成率
8	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時点のEASI-90達成率
9	デュピクセント300mg/4週群:16週時点のEASI-75達成率
10	デュピクセント300mg/4週群:16週時点のIGA≦1達成率
11	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率
12	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
13	デュピクセント300mg/4週群:16週時点でそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上改善した患者の割合
14	デュピクセント300mg/4週群:16週時点でそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上改善した患者の割合
15	デュピクセント300mg/4週群:16週時点のEASI-50達成率
16	デュピクセント300mg/4週群:16週時点のEASI-90達成率
17	デュピクセント200/300mg/2週群:そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから3点以上改善するまでの期間
18	デュピクセント200/300mg/2週群:そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善するまでの期間
19	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのBSAの変化量
20	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのSCORADスコアの変化率
21	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのCDLQIスコアの変化量
22	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのPOEMスコアの変化量
23	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化量
24	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから4週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
25	デュピクセント300mg/4週群:そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから3点以上改善するまでの期間
26	デュピクセント300mg/4週群:そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善するまでの期間
27	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのBSAの変化量
28	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのSCORADの変化率
29	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのCDLQIスコアの変化量
30	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのPOEMスコアの変化量
31	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化量
32	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから4週時までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率
33	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから16週時までのHADSスコアの変化量
34	デュピクセント200/300mg/2週群:ベースラインから4週時までにそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上改善した患者の割合
35	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから16週時までのHADSスコアの変化量
36	デュピクセント300mg/4週群:ベースラインから4週時までにそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上改善した患者の割合
37	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時までのヘルペス感染症以外の皮膚感染症の有害事象発生率
38	デュピクセント200/300mg/2週群:16週時までの重篤な有害事象発生率
39	デュピクセント300mg/4週群:16週時までのヘルペス感染症以外の皮膚感染症の有害事象発生率
40	デュピクセント300mg/4週群:16週時までの重篤な有害事象発生率

14)社内資料:12歳以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相単独療法試験[LIBERTY AD ADOL](承認時評価資料)
15) Simpson EL et al. JAMA Dermatol 2020; 156: 44-56
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。

患者背景(FAS)

対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間(平均値)は、プラセボ群で12.3年、デュピクセント200/300mg/2週群で12.5年、BSA(平均値)はプラセボ群で56.4%、デュピクセント200/300mg/2週群で56.0%でした。

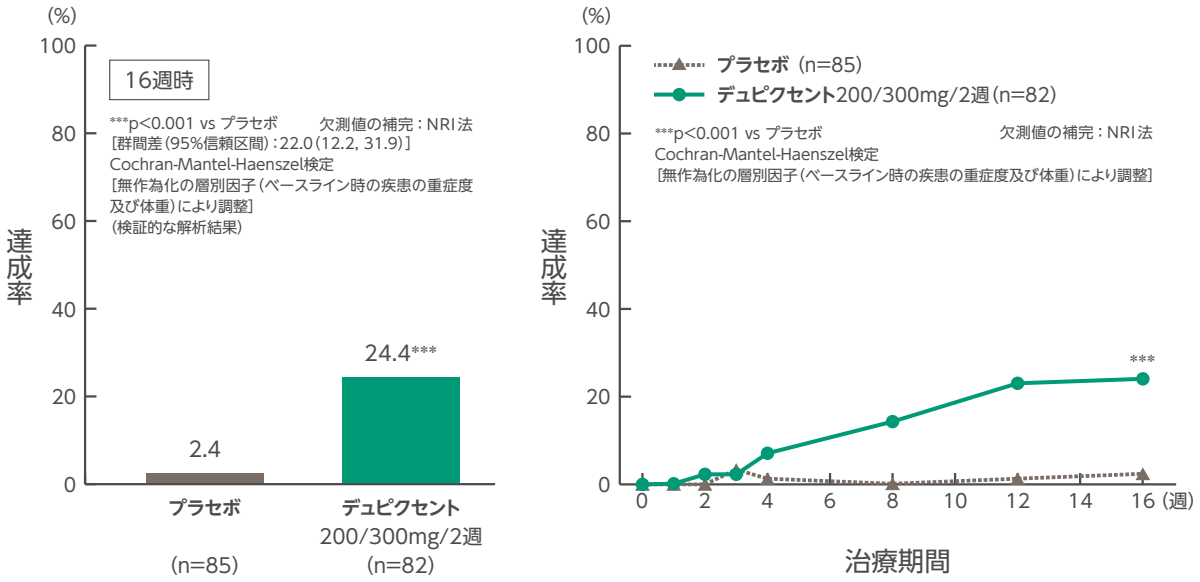
	プラセボ n=85	デュピクセント 300mg/4週※1 n=84	デュピクセント 200/300mg/2週 n=82
年齢、平均値±SD、歳	14.5±1.8	14.4±1.6	14.5±1.7
男性、%	62.4	61.9	52.4
体重、% 60kg未満 60kg以上	 50.6 49.4	 50.0 50.0	 52.4 47.6
アトピー性皮膚炎罹病期間、平均値±SD、年	12.3±3.4	11.9±3.2	12.5±3.0
BSA(病変面積)、平均値±SD、%	56.4±24.1	56.9±23.5	56.0±21.4
EASIスコア、平均値±SD	35.5±14.0	35.8±14.8	35.3±13.8
IGAスコア(範囲0-4)、% 3(中等症) 4(重症)	 45.9 54.1	 45.2 54.8	 47.6 52.4
そう痒NRSスコア※2、平均値±SD	7.7±1.6	7.5±1.8	7.5±1.5
SCORADスコア、平均値±SD	70.4±13.3	69.8±14.1	70.6±13.9
CDLQIスコア、平均値±SD	13.1±6.7	14.8±7.4	13.0±6.2
POEMスコア、平均値±SD	21.1±5.4	21.1±5.5	21.0±5.0

※1:国内未承認の用法及び用量
※2:日内最大値の週平均

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(小児)
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
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

IGA≦1達成率[主要評価項目16週時](FAS)

投与開始後16週時にIGAスコア(最大値4)が0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合について、デュピクセント200/300mg/2週群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(24.4% vs 2.4%、p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



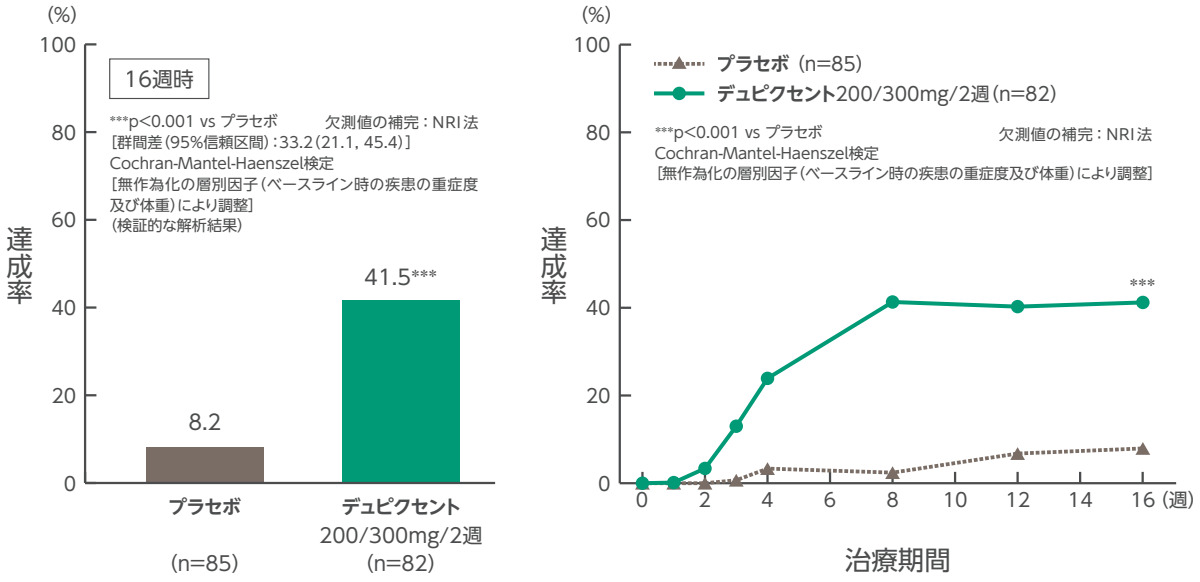
国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

IGA：Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ

EASI-75達成率[主要評価項目※ 16週時](FAS)

投与開始後16週時にEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合について、デュピクセント200/300mg/2週群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(41.5% vs 8.2%、p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

※：EU及びEU参照国のみ。EU及びEU参照国以外では重要な副次評価項目

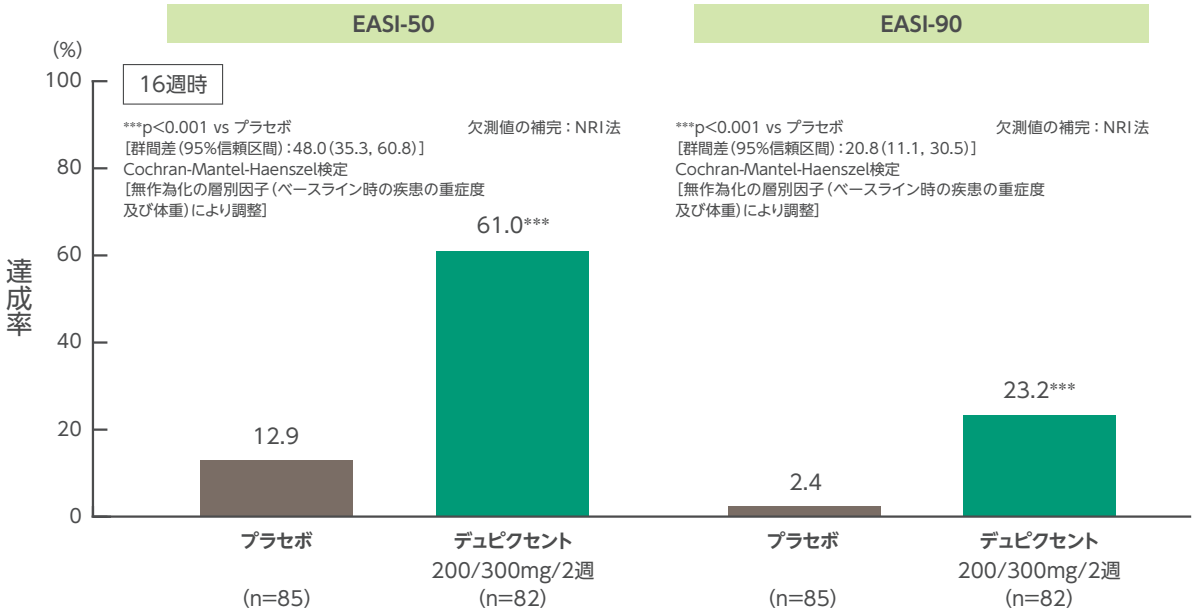


国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

EASI：Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

EASI-50/90達成率[その他の副次評価項目 16週時](FAS)

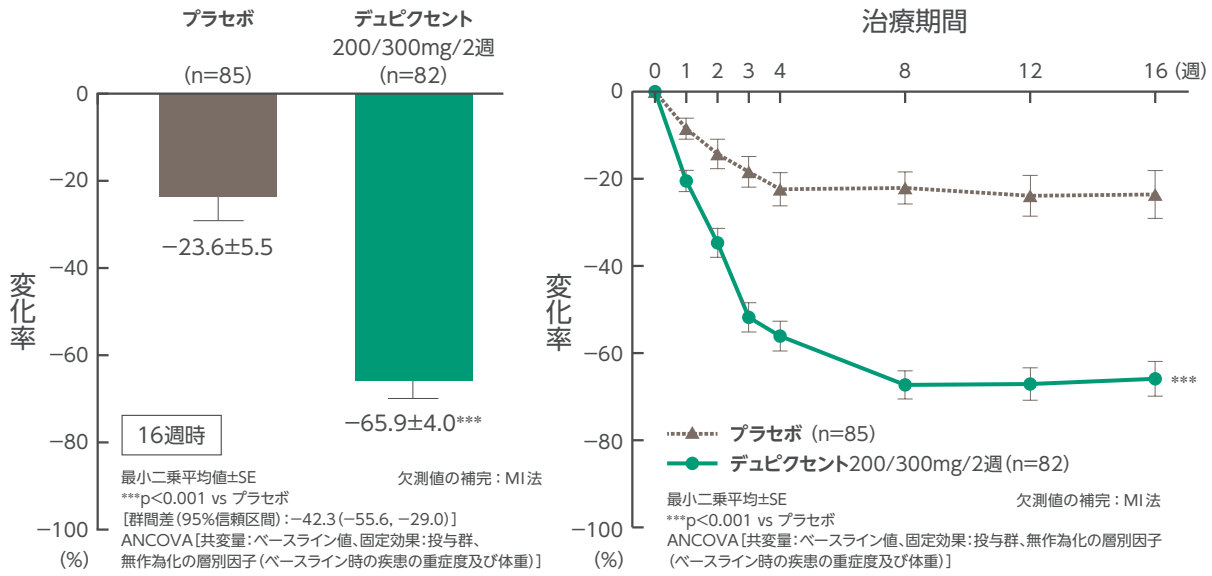
投与開始後16週時のEASI-50達成率はプラセボ群で12.9%、デュピクセント200/300mg/2週群で61.0%、EASI-90達成率はプラセボ群で2.4%、デュピクセント200/300mg/2週群で23.2%であり、いずれもデュピクセント投与により有意に高い結果を示しました(いずれもp＜0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

EASIスコアのベースラインからの変化率[重要な副次評価項目 16週時](FAS)

ベースラインから投与開始後16週時までのEASIスコア変化率(最小二乗平均値)はプラセボ群では−23.6%、デュピクセント200/300mg/2週群では−65.9%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.001、ANCOVA)。

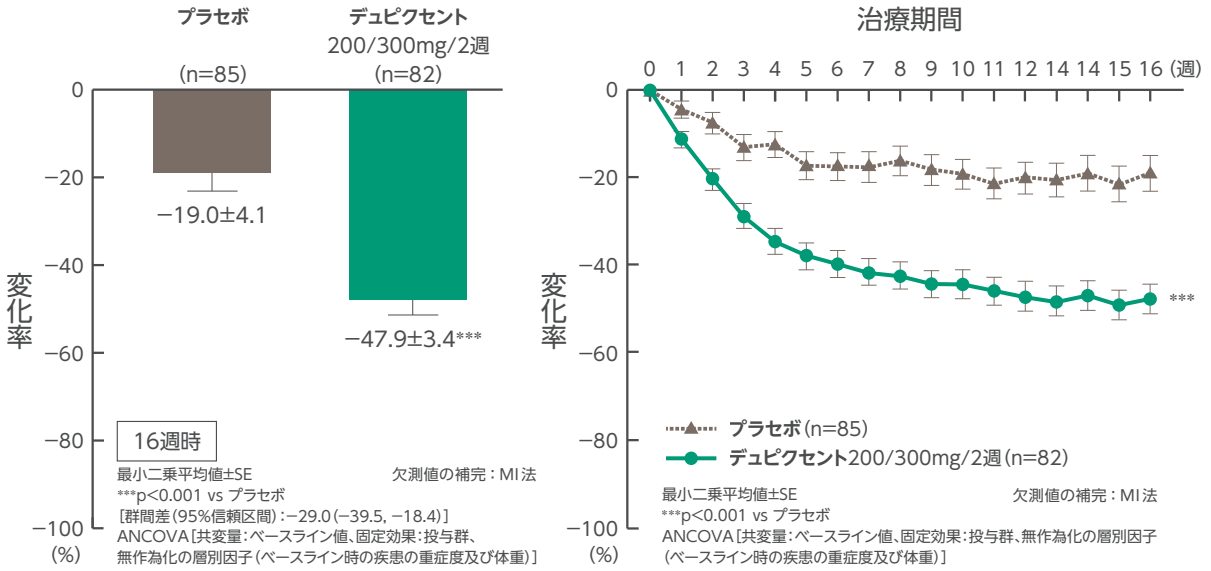


国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

EASI：Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

そう痒NRSスコアのベースラインからの変化率［重要な副次評価項目 16週時］(FAS)

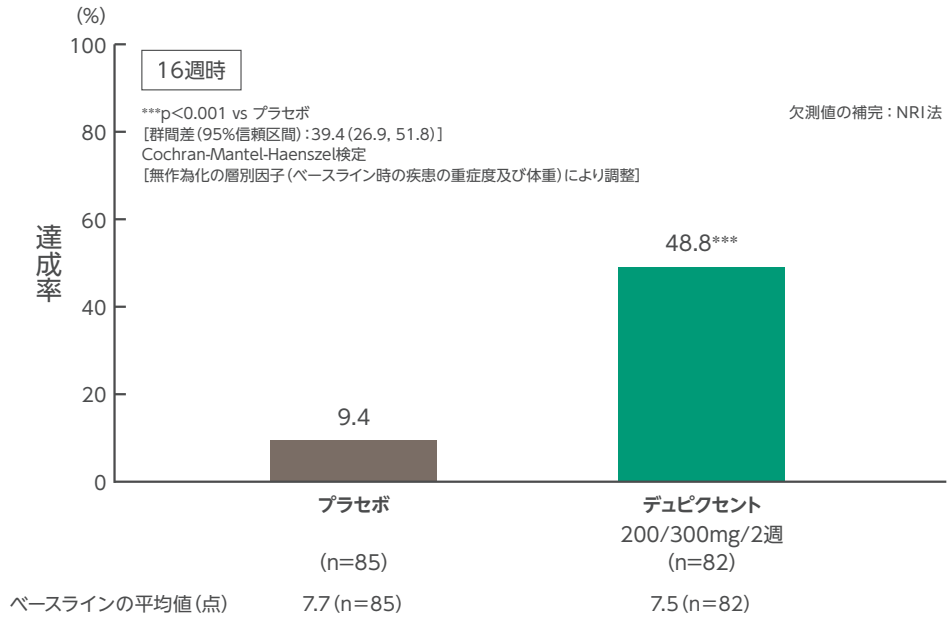
ベースラインから投与開始後16週までのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均の変化率(最小二乗平均値)は、プラセボ群では−19.0%、デュピクセント200/300mg/2週群では−47.9%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.001、ANCOVA)。



国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

そう痒NRSスコア≧3点改善達成率［重要な副次評価項目 16週時］(FAS)

投与開始後16週時にそう痒NRSスコア(最大値は10)がベースラインから3点以上改善した患者の割合は、プラセボ群で9.4%、デュピクセント200/300mg/2週群で48.8%であり、デュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果を示しました(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

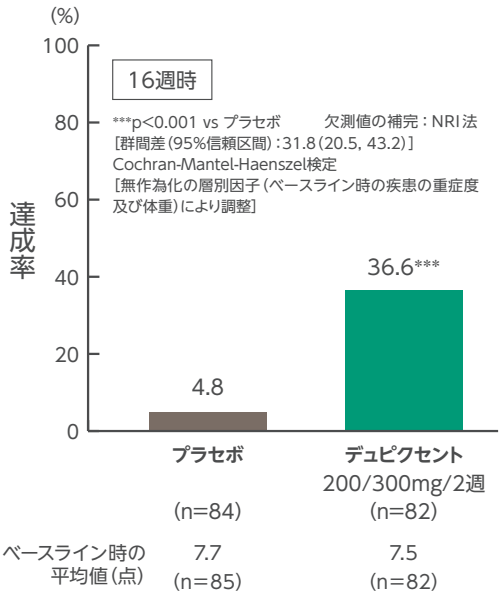


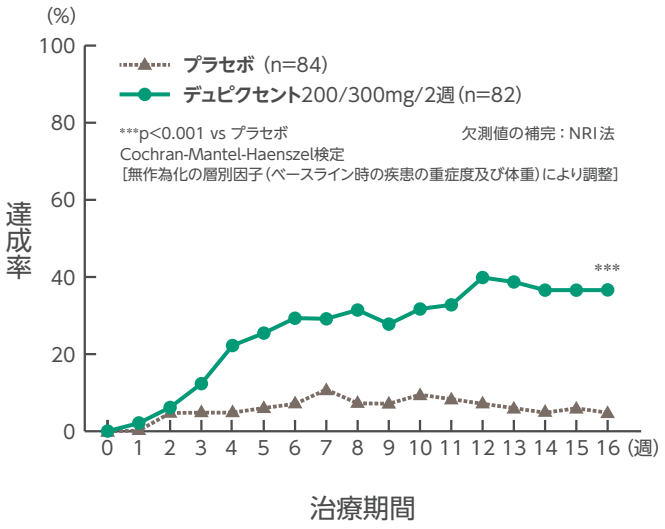
国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

そう痒NRS(Numerical Rating Scale：数値評価スケール) ▶ 詳細はP88へ

そう痒NRSスコア≧4点改善達成率[重要な副次評価項目 16週時](FAS)

投与開始後16週時にそう痒NRSスコア(最大値は10)がベースラインから4点以上改善した患者の割合は、プラセボ群で4.8%、デュピクセント200/300mg/2週群で36.6%であり、デュピクセント群がプラセボ群に比べて有意に高い結果を示しました(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



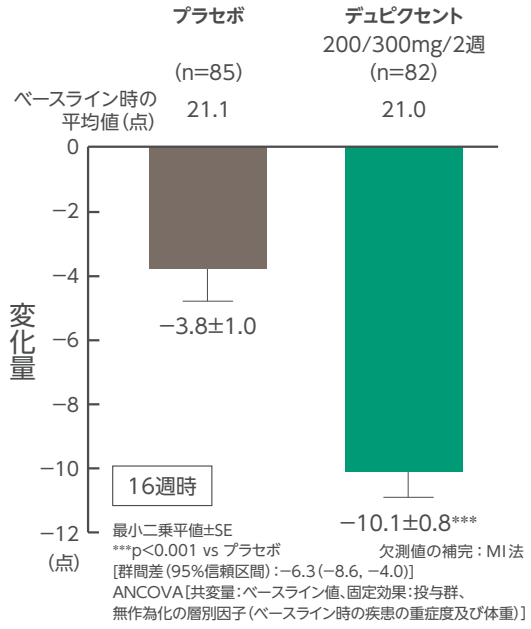


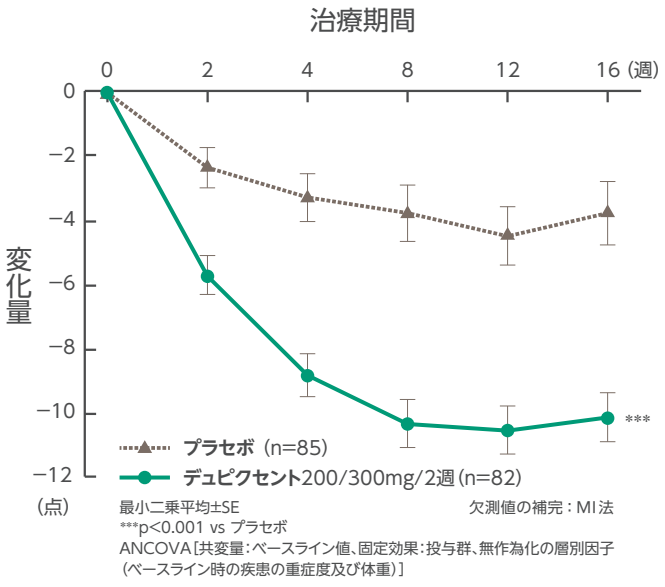
国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

そう痒NRS(Numerical Rating Scale：数値評価スケール) ▶ 詳細はP88へ

POEMスコアのベースラインからの変化量[その他の副次評価項目 16週時](FAS)

投与開始後16週時までのPOEMスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で−3.8、デュピクセント200/300mg/2週群で−10.1であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.001、ANCOVA)。



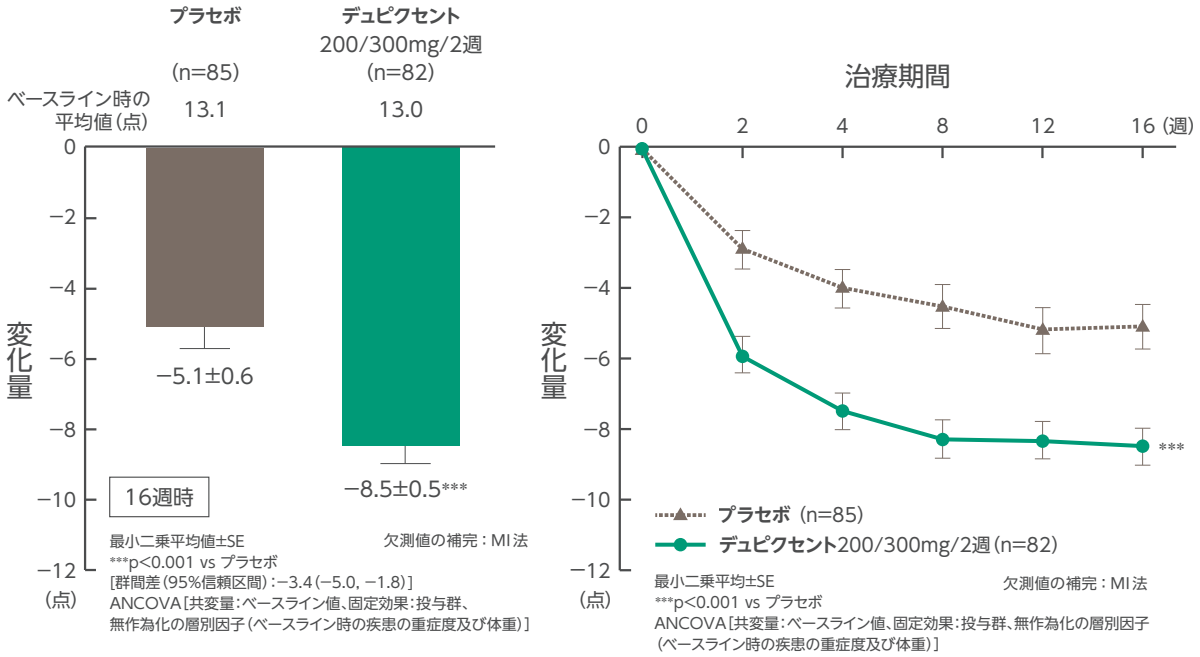


国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

POEM：Patient Oriented Eczema Measure(患者自身による湿疹評価) ▶ 詳細はP88へ

CDLQIスコアのベースラインからの変化量 [その他の副次評価項目 16週時](FAS)

投与開始後16週時までのCDLQIスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で−5.1、デュピクセント200/300mg/2週群で−8.5であり、プラセボ群に比べてデュピクセント群で有意に低下しました(p<0.001、ANCOVA)。

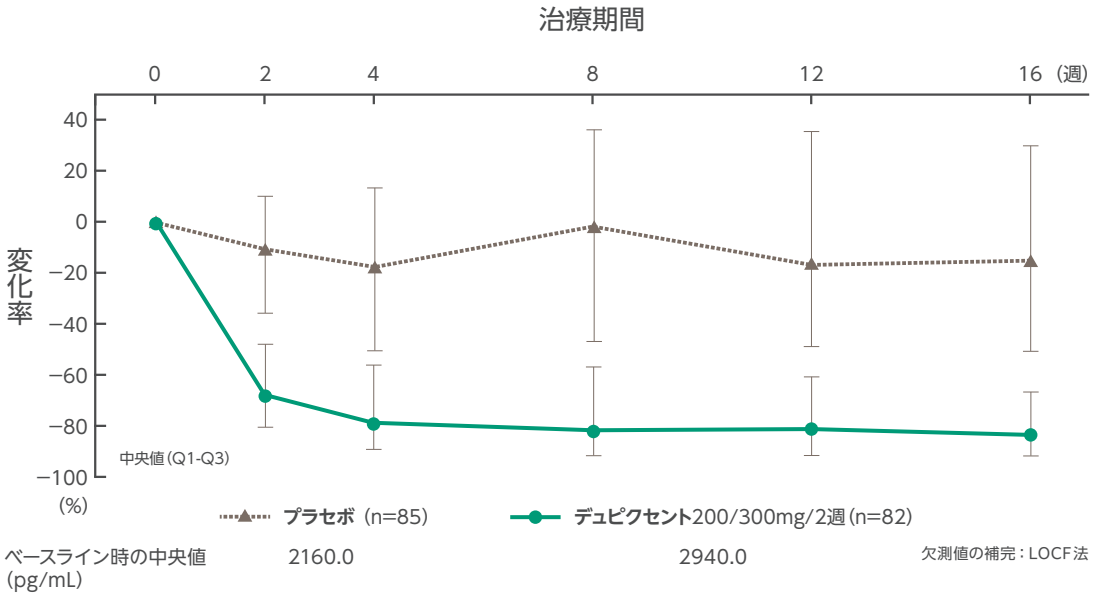


国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

CDLQI:Children's Dermatology Life Quality Index(皮膚疾患に特化した4〜16歳を対象とするQOLの評価指標) ▶ 詳細はP89へ

血清中TARC値のベースラインからの変化率の推移[探索的バイオマーカー](FAS)

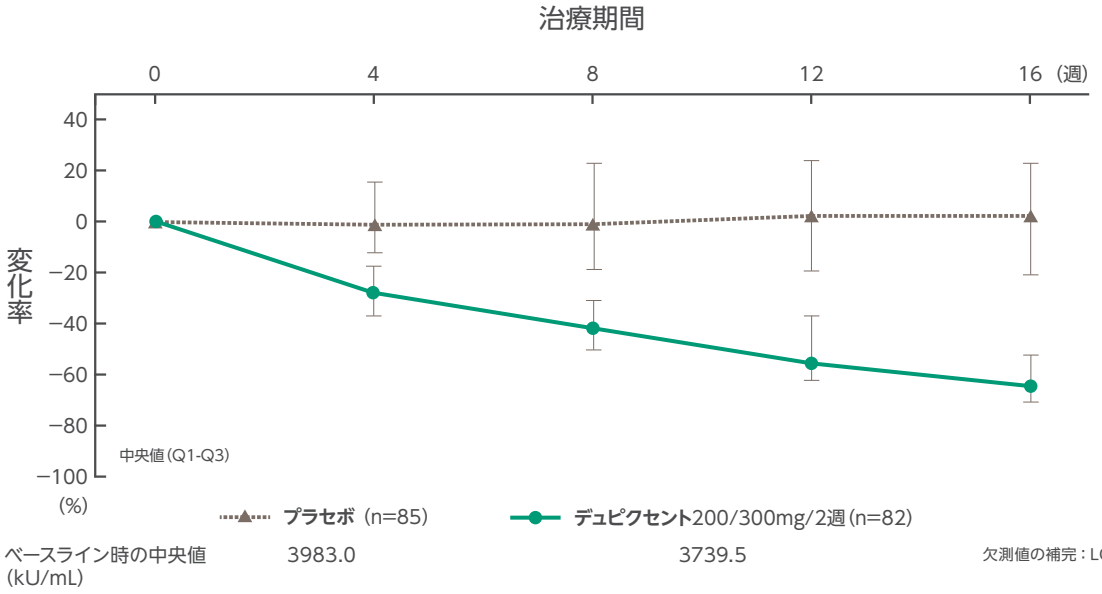
ベースラインから投与開始後16週時までの血清中TARC値の変化率の推移は以下の通りでした。



国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

血清中IgE値のベースラインからの変化率の推移[探索的バイオマーカー](FAS)

ベースラインから投与開始後16週時までの血清中IgE値の変化率の推移は下記の通りでした。



国内の承認範囲内の症例群のみに限定し、一部改変した。

抗デュピルマブ抗体(抗デュピルマブ抗体解析対象集団)

治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体は、デュピクセント300mg/4週群※20.7%(17/82例)、デュピクセント200/300mg/2週群13/81例(16.0%)、プラセボ群3/85例(3.5%)に認められ、そのうち持続性反応であったのは、デュピクセント300mg/4週群※2/82例(2.4%)、デュピクセント200/300mg/2週群2/81例(2.5%)、プラセボ群1/85例(1.2%)でした。中和抗体陽性が認められた患者の割合はデュピクセント300mg/4週群※4.9%、デュピクセント200/300mg/2週群4.9%、プラセボ群1.2%でした。

※国内未承認の用法及び用量

安全性(SAF)

副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)は、プラセボ群で15.3%(13/85例)、デュピクセント300mg/4週群※で14.5%(12/83例)、デュピクセント200/300mg/2週群で22.0%(18/82例)に発現しました。主な副作用(≧2%)及びその発現率は、プラセボ群で上気道感染、注射部位そう痒感、アレルギー性結膜炎が各2.4%(各2例)、デュピクセント300mg/4週群※でアレルギー性結膜炎3.6%(3例)、単純ヘルペス2.4%(2例)、デュピクセント200/300mg/2週群で結膜炎、アレルギー性結膜炎、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各3.7%(各3例)、上気道感染、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位熱感が各2.4%(各2例)でした。

重篤な有害事象はプラセボ群で1例(虫垂炎)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1例(アトピー性皮膚炎)に認められました。本試験において死亡例は認められませんでした。

※国内未承認の用法及び用量

いずれかの投与群で発現が認められた副作用

副作用の種類	プラセボ群 (n=85)	デュピクセント群 300mg/4週群※ (n=83)	デュピクセント群 200/300mg/2週群 (n=82)
副作用発現症例数(発現率)	13 (15.3%)	12 (14.5%)	18 (22.0%)
感染症及び寄生虫症	4 (4.7%)	6 (7.2%)	7 (8.5%)
結膜炎	0	1 (1.2%)	3 (3.7%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
単純ヘルペス	0	2 (2.4%)	0
上気道感染	2 (2.4%)	0	2 (2.4%)
細菌性結膜炎	0	1 (1.2%)	0
ウイルス性角膜炎	0	1 (1.2%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (1.2%)	0
皮膚細菌感染	0	0	1 (1.2%)
皮膚感染	0	0	1 (1.2%)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.2%)
上咽頭炎	1 (1.2%)	0	0
副鼻腔炎	1 (1.2%)	0	0
ブドウ球菌性膿痂疹	1 (1.2%)	0	0
神経系障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
錯感覚	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
頭痛	1 (1.2%)	0	0
眼障害	2 (2.4%)	3 (3.6%)	3 (3.7%)
アレルギー性結膜炎	2 (2.4%)	3 (3.6%)	3 (3.7%)
眼脂	0	0	1 (1.2%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (1.2%)	0	0
喘息	1 (1.2%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	2 (2.4%)	1 (1.2%)	4 (4.9%)
頭部粃糠疹	0	0	1 (1.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.2%)	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
発疹	0	0	1 (1.2%)
蕁麻疹	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	4 (4.7%)	3 (3.6%)	8 (9.8%)
注射部位疼痛	1 (1.2%)	0	3 (3.7%)
注射部位腫脹	1 (1.2%)	0	3 (3.7%)
注射部位紅斑	1 (1.2%)	0	2 (2.4%)
注射部位そう痒感	2 (2.4%)	0	2 (2.4%)
注射部位熱感	0	0	2 (2.4%)
疲労	0	0	1 (1.2%)
注射部位腫瘤	0	1 (1.2%)	0
注射部位結節	0	1 (1.2%)	0
注射部位反応	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (1.2%)
発熱	1 (1.2%)	0	0

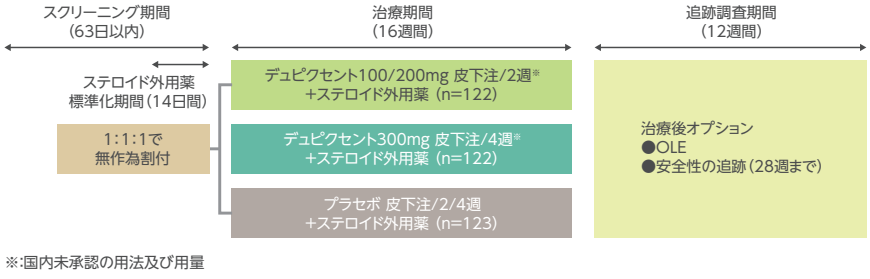
MedDRA/J Version 20.1

※国内未承認の用法及び用量を含みますが、安全性の注意喚起に必要であるため紹介しています。

6. 用法及び用量(抜粋)
〈アトピー性皮膚炎〉(小児)
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
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

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。以下に示すデータには一部国内で承認された用法及び用量と異なる内容を含んでいます。本試験は国内の承認審査過程で評価された試験成績(承認時評価資料)であり、対象例数が少ない国内試験の成績の解釈の補完を目的とした情報提供の意義があることから国内未承認の内容を含め紹介しています。

9 6歳以上12歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験(ステロイド外用薬併用療法:LIBERTY AD PEDS、海外データ)[16、17)]

目的	6歳以上12歳未満の重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ステロイド外用薬併用下でデュピクセントを投与したときの有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	アトピー性皮膚炎歴1年以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が15%以上、IGAスコア4、EASIスコア21以上、かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上、ベースラインから6カ月以内における海外の分類でミディアム(Ⅳ)以上のステロイド外用薬に対する反応が効果不十分であった6歳以上12歳未満の重症の患者367例(デュピクセント100/200mg/2週+ステロイド外用薬群122例、デュピクセント300mg/4週+ステロイド外用薬群122例、プラセボ+ステロイド外用薬群123例) **【主な除外基準】** 過去にデュピルマブの臨床試験へ参加/ベースライン前の治験薬(全身療法)の使用/ベースライン前2週間以内の治験薬(局所療法)、ベースライン前2週間以内の外用カルシニューリン阻害薬使用/ステロイド外用薬不耐容/ベースライン前4週間以内の免疫抑制(又は調節)薬・光線治療/一定期間以内のリツキシマブ及び他の細胞を枯渇させる薬剤、他の生物学的製剤の使用/ベースライン前4週間以内の生ワクチン接種/体重15kg未満　等 **【解析対象集団】** ・最大の解析対象集団(full analysis set[FAS])(無作為化したすべての患者):367例 ・安全性解析対象集団(無作為化され、いずれかの治験薬を1回以上投与されたすべての患者):362例 ・抗デュピルマブ抗体解析対象集団(いずれかの治験薬を投与され、抗デュピルマブ抗体陰性又は陽性のいずれかの報告可能なデータを有するすべての患者):348例
投与方法	最長63日間のスクリーニング期間中にアトピー性皮膚炎に対する治療を中止し、無作為化までの7日間以上、1日2回以上の保湿剤の塗布を、無作為化の14日前からはmedium potencyのステロイド外用薬を標準化された用法・用量で開始した。 患者をベースラインの体重(30kg未満又は30kg以上)及び地域(北米又は欧州)で層別し、デュピクセントを初回200mg、以降100mg (体重30kg未満)又は初回400mg、以降200mg(体重30kg以上)、2週に1回皮下投与する群(100/200mg/2週群)※、デュピクセントを初回600mg、以降300mgを4週に1回皮下投与する群(300mg/4週群)※、プラセボを2週又は4週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1:1で割り付け、すべての患者にmedium potencyのステロイド外用薬を併用して16週間治療し、その後は非盲検期間に移行、又は非盲検期間に移行しない患者は後観察期間として12週間追跡した。 IGAスコアが4又は耐え難い症状がある患者に対してのみ、救済治療が実施された。まずhigh potencyのステロイド外用薬使用を検討し、7日間以上のステロイド外用薬使用で十分な効果が得られなかった患者に対してのみ、全身性薬剤の使用の検討が推奨された。  ※:国内未承認の用法及び用量
評価項目	**【主要評価項目】**(検証的な解析項目) ・16週時点のIGA≦1達成率(IGAスコアが0又は1を達成した患者の割合) ・16週時点のEASI-75達成率(EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合)(EU及びEU参照国のみ) **【重要な副次評価項目】** ・16週時点のEASI-75達成率(EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合)(EU及びEU参照国以外) ・ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率 ・ベースラインから16週時までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率

解析計画	有効性解析対象集団はFASとした。 主要評価項目は無作為化に用いた層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。救済治療を受けた患者、データ欠測であった患者はそれ以降はノンレスポンダーとして扱った。 副次評価項目の２値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。連続変数の評価項目は多重代入（multiple imputation：MI）法を用いた共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルで解析した。救済治療をした場合、救済治療使用後の有効性データは欠測値として取り扱い、次にMI法を用いて補完した。 以降に示す階層検定手順を用いて、２つのデュピクセント投与群とプラセボ群間の主要評価項目及び副次評価項目に対する全体の第一種の過誤を0.05に制御した。 **検定手順　評価項目** 1　デュピクセント100/200mg/2週群：16週時点のIGA≦1達成率 2　デュピクセント100/200mg/2週群：16週時点のEASI-75達成率 3　デュピクセント100/200mg/2週群：ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率 4　デュピクセント100/200mg/2週群：ベースラインから16週時までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率 5　デュピクセント300mg/4週群：16週時点のIGA≦1達成率 6　デュピクセント300mg/4週群：16週時点のEASI-75達成率 7　デュピクセント300mg/4週群：ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率 8　デュピクセント300mg/4週群：ベースラインから16週時までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率 ※：本試験の完全な検定手順は 22 項目あるが、ここでは掲載している評価項目のみにとどめた記載とした。

16）社内資料：6歳以上12歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相併用療法試験［LIBERTY AD PEDS］（承認時評価資料）
17）Paller AS et al. J Am Acad Dermatol 2020; 83: 1282-1293
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。

6. 用法及び用量（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉（小児）
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
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

患者背景(FAS)

対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間(平均値)は、プラセボ群で7.2年、デュピクセント300mg/4週群で7.4±2.4年、デュピクセント100/200mg/2週群で7.2年、BSA(平均値)はプラセボ群で60.2%、デュピクセント300mg/4週群で54.8%、デュピクセント100/200mg/2週群で57.8%でした。

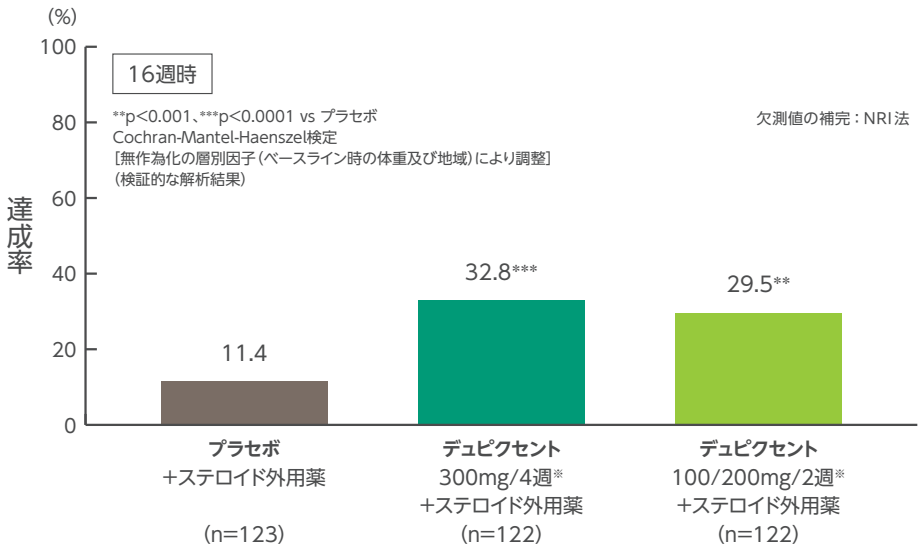
	プラセボ +ステロイド外用薬 n=123	デュピクセント 300mg/4週※1 +ステロイド外用薬 n=122	デュピクセント 100/200mg/2週※1 +ステロイド外用薬 n=122
年齢、平均値±SD、歳	8.3±1.8	8.5±1.7	8.5±1.7
男性、%	49.6	46.7	53.3
体重、% 30kg未満 30kg以上	 49.6 50.4	 50.0 50.0	 51.6 48.4
アトピー性皮膚炎罹病期間、平均値±SD、年	7.2±2.2	7.4±2.4	7.2±2.3
BSA(病変面積)、平均値±SD、%	60.2±21.5	54.8±21.6	57.8±20.0
EASIスコア、平均値±SD	39.0±12.0	37.4±12.5	37.3±10.9
かゆみNRSスコア※2、平均値±SD	7.7±1.5	7.8±1.6	7.8±1.5
SCORADスコア、平均値±SD	72.9±12.0	75.6±11.7	72.3±10.8
CDLQIスコア、平均値±SD	14.6±7.4	16.2±7.9	14.5±6.8
POEMスコア、平均値±SD	20.7±5.5	21.3±5.5	20.5±5.5

※1:国内未承認の用法及び用量
※2:日内最悪値の週平均

6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(小児)
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
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

IGA≦1達成率[主要評価項目16週時](FAS)

投与開始後16週時にIGAスコア(最大値4)が0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合について、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(29.5% vs 11.4%及び32.8% vs 11.4%、p＜0.001及びp＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



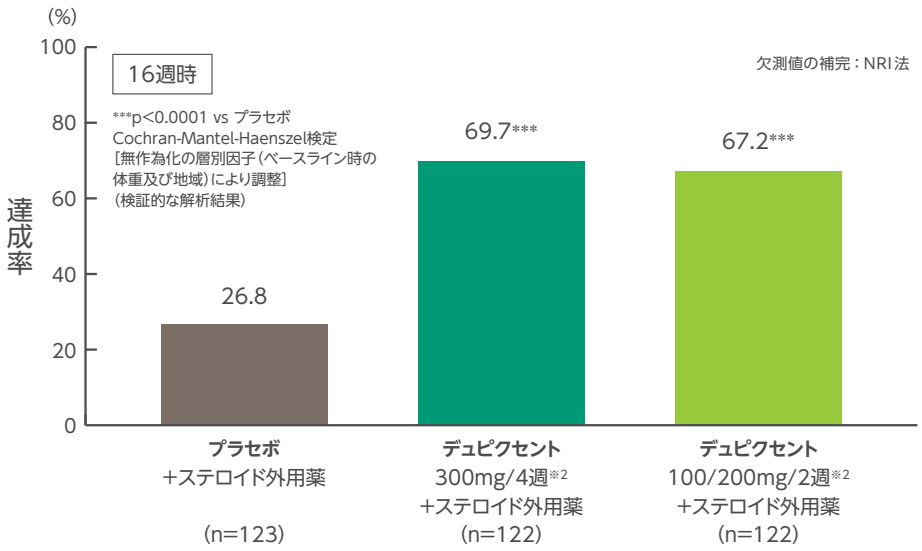
※国内未承認の用法及び用量

国内未承認の症例群について紹介しています。

IGA:Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ

EASI-75達成率[主要評価項目※1 16週時](FAS)

投与開始後16週時にEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合について、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(67.2% vs 26.8%及び69.7% vs 26.8%、いずれもp<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



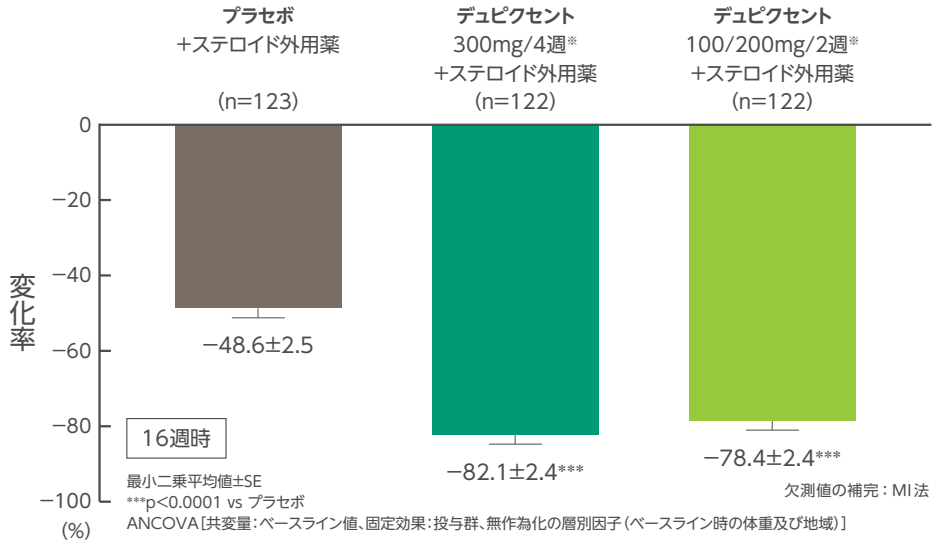
※1:EU及びEU参照国のみ。EU及びEU参照国以外では重要な副次評価項目
※2:国内未承認の用法及び用量

国内未承認の症例群について紹介しています。

EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

EASIスコアのベースラインからの変化率［重要な副次評価項目 16週時］（FAS）

ベースラインから投与開始後16週時までのEASIスコア変化率（最小二乗平均値）はプラセボ群では−48.6%、デュピクセント300mg/4週群では−82.1%、デュピクセント100/200mg/2週群では−78.4%と、プラセボ群と比較してデュピクセント群で有意に低下しました（いずれもp<0.0001、ANCOVA）。



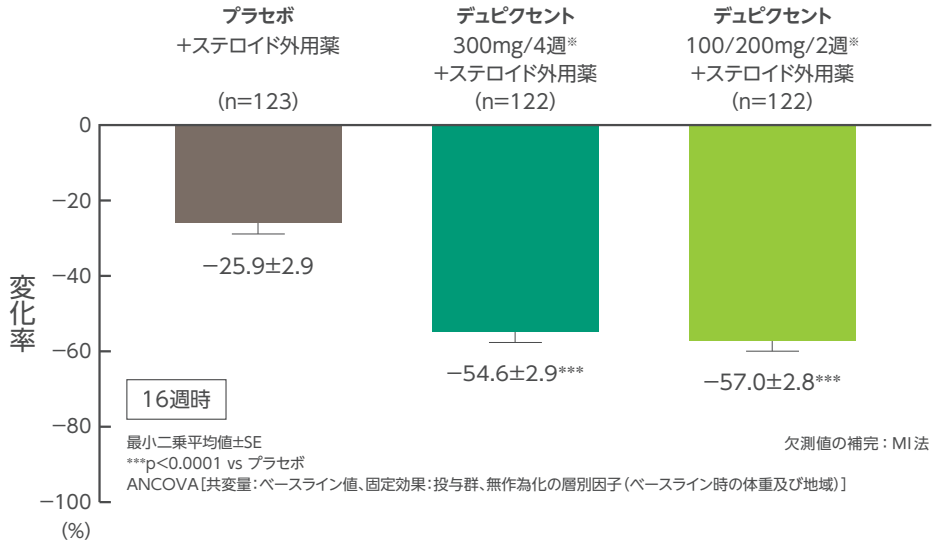
※国内未承認の用法及び用量

国内未承認の症例群について紹介しています。

EASI：Eczema Area and Severity Index（皮膚炎の範囲・重症度のインデックス）▶ 詳細はP87へ

かゆみNRSスコアのベースラインからの変化率［重要な副次評価項目 16週時］（FAS）

ベースラインから投与16週までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率（最小二乗平均値）はプラセボ群では−25.9%、デュピクセント300mg/4週群では−54.6%、デュピクセント100/200mg/2週群では−57.0%であり、プラセボ群と比較してデュピクセント群で有意に低下しました（いずれもp<0.0001、ANCOVA）。



※国内未承認の用法及び用量

国内未承認の症例群について紹介しています。

かゆみNRS（Numerical Rating Scale：数値評価スケール）▶ 詳細はP88へ

抗デュピルマブ抗体（抗デュピルマブ抗体解析対象集団）

治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体はプラセボ群2/116例（1.7%）、デュピクセント100mg/2週群※3/61例（4.9%）、デュピクセント200mg/2週群3/57例（5.3%）に認められました。そのうち持続性反応であったのはデュピクセント100mg/2週群※の1例（1.6%）でした。抗デュピルマブ抗体陽性反応を示した患者のうち、中和抗体陽性が認められた患者は100mg/2週群※で2例（3.3%）、デュピクセント200mg/2週群で1例（1.8%）でした。

※国内未承認の用法及び用量

安全性（安全性解析対象集団）

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は、プラセボ群で10.8%（13/120例）、デュピクセント300mg/4週群※で20.0%（24/120例）、デュピクセント100/200mg/2週群※で24.6%（30/122例）に発現しました。主な副作用（≧2%）及びその発現率は、プラセボ群で上腹部痛、注射部位紅斑が各1.7%（各2例）、デュピクセント300mg/4週群※で結膜炎3.3%（4例）、上気道感染、注射部位紅斑、注射部位疼痛が各2.5%（各3例）、デュピクセント100/200mg/2週群※で注射部位紅斑5.7%（7例）、結膜炎、注射部位腫脹が各4.9%（各6例）、細菌性結膜炎2.5%（3例）でした。

重篤な有害事象は、プラセボ群で2例（喘息、アトピー性皮膚炎各1例）、デュピクセント300mg/4週群※で3例（食物アレルギー、尿路感染、骨挫傷各1例）、デュピクセント100/200mg/2週群※で1例（胃腸炎）に発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定されました。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群で2例（喘息、アトピー性皮膚炎各1例）、デュピクセント100/200mg/2週群※で2例（食物アレルギー、細菌性結膜炎各1例）に認められ、細菌性結膜炎以外は治験薬との因果関係が否定されました。本試験において死亡例は認められませんでした。

※国内未承認の用法及び用量

いずれかの投与群で発現が認められた副作用

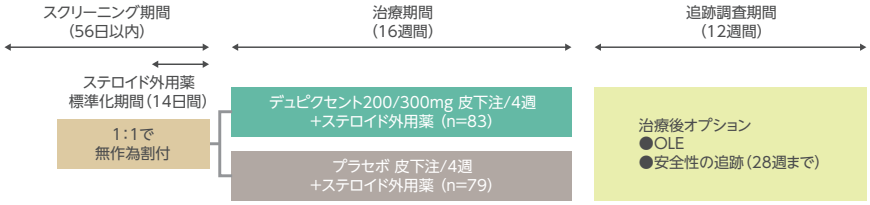
副作用の種類	プラセボ群 +ステロイド外用薬群 (n=120)	デュピクセント 300mg/4週※ +ステロイド外用薬群 (n=120)	デュピクセント 100/200mg/2週※ +ステロイド外用薬群 (n=122)
副作用発現症例数（%）	13 (10.8%)	24 (20.0%)	30 (24.6%)
感染症及び寄生虫症	4 (3.3%)	9 (7.5%)	12 (9.8%)
結膜炎	1 (0.8%)	4 (3.3%)	6 (4.9%)
細菌性結膜炎	0	0	3 (2.5%)
上気道感染	0	3 (2.5%)	0
眼障害	1 (0.8%)	2 (1.7%)	7 (5.7%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)
ドライアイ	0	0	2 (1.6%)
胃腸障害	3 (2.5%)	0	0
上腹部痛	2 (1.7%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	2 (1.7%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	6 (5.0%)	10 (8.3%)	12 (9.8%)
注射部位紅斑	2 (1.7%)	3 (2.5%)	7 (5.7%)
注射部位腫脹	1 (0.8%)	2 (1.7%)	6 (4.9%)
注射部位浮腫	0	2 (1.7%)	2 (1.6%)
注射部位疼痛	1 (0.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)

※国内未承認の用法及び用量

MedDRA/J Version 22.0

6. 用法及び用量（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉（小児）
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
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

10 生後6カ月以上6歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相検証的試験（ステロイド外用薬併用療法：LIBERTY AD PRESCHOOL、海外データ）[18、19]

目的	生後6カ月以上6歳未満の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ステロイド外用薬併用下でデュピクセントを投与したときの有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験
対象	体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上、掻破/かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上、海外の分類でミディアム（Ⅳ）以上のステロイド外用薬で効果不十分な生後6カ月以上6歳未満の中等症から重症の患者162例（デュピクセント200/300mg/4週+ステロイド外用薬群83例、プラセボ+ステロイド外用薬群79例） **【主な除外基準】** ベースライン前4週間以内の免疫抑制（又は調節）薬・光線治療/一定期間以内のリツキシマブ及び他の細胞を枯渇させる薬剤、他の生物学的製剤の使用/ベースライン前4週間以内の生ワクチン接種/ベースライン前2週間以内の全身治療を要する慢性又は急性の感染症/HIV既往・陽性/HBsAg・HBcAb・HCVAb陽性/寄生虫感染/体重5kg未満又は30kg以上　等 **【解析対象集団】** ・最大の解析対象集団（full analysis set[FAS]）（無作為化したすべての患者）：162例 ・安全性解析対象集団（safety analysis set[SAF]）（無作為化され、いずれかの治験薬を1回以上投与されたすべての患者）：161例 ・抗デュピルマブ抗体解析対象集団（いずれかの治験薬を投与され、抗デュピルマブ抗体陰性又は陽性のいずれかの報告可能なデータを有するすべての患者）：143例
投与方法	最長56日間のスクリーニング期間中にアトピー性皮膚炎に対する治療を中止し、無作為化までの7日間以上、1日2回以上の保湿剤の塗布を行い、治療期間を通して継続した。無作為化の14日前からはlow potencyのステロイド外用薬を標準化された用法・用量で開始した。 患者をベースラインの体重（5kg以上15kg未満又は15kg以上30kg未満）、疾患の重症度（IGAスコア3又は4）、及び地域/国（北米又は欧州）で層別し、デュピクセントを200mg（体重5kg以上15kg未満）又は300mg（体重15kg以上30kg未満）、4週に1回皮下投与する群（200/300mg/4週群）、プラセボを4週に1回皮下投与する群（プラセボ群）に1:1で割り付け、すべての患者にlow potencyのステロイド外用薬を併用して16週間治療し、その後は非盲検期間に移行、又は非盲検期間に移行しない患者は後観察期間として12週間追跡した。 救済治療は14日目以降、IGAスコアが3以上、又は耐え難い症状を有する場合にのみ許容された。外用薬（medium又はhigh potencyのステロイド外用薬、外用カルシニューリン阻害薬）の使用を検討し、7日間以上経過後に十分な改善が得られなかった場合に全身性薬剤の使用を考慮することが推奨された。 
評価項目	**【主要評価項目】**（検証的な解析項目） ・16週時点のIGA≦1達成率（IGAスコアが0又は1を達成した患者の割合） ・16週時点のEASI-75達成率（EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合）（EU及びEU参照国のみ） **【重要な副次評価項目】** ・16週時点のEASI-75達成率（EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合）（EU及びEU参照国以外） ・ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率 ・ベースラインから16週時までの掻破/かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率 **【その他の副次評価項目】** ・16週時点のEASI-50達成率、EASI-90達成率 ・ベースラインから16週時までのDFIスコアの変化量（保護者） ・ベースラインから16週時までのCDLQIスコアの変化量（4歳以上の患者） ・ベースラインから16週時までのIDQOLスコアの変化量（4歳未満の患者）　等 **【3次・探索的評価項目】** ・バイオマーカー（血清中TARC値、血清中総IgE値）

解析計画

有効性解析対象集団はFASとした。
主要評価項目は無作為化に用いた層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel（CHM）検定を用いて解析した。同意の撤回、有害事象、効果の欠如により16週時にデータ欠測となった患者はノンレスポンダーとして扱った。救済治療が行われた患者はそれ以降をノンレスポンダーとみなした。試験介入を中止した患者は、治療中止後に収集したデータを解析に含めた。COVID-19を含む他の理由による欠測値は多重代入（multiple imputation：MI）法を用いて補完した。
副次評価項目の2値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。連続変数の評価項目は、ベースライン値を共変量、投与群、無作為化に用いた層別因子を固定効果とした共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルで解析した。同意の撤回、有害事象、効果の欠如による治験の中止、及び救済治療の実施によりデータが欠測していた場合、worst observation carried forward（WOCF）法で補完した。試験介入を中止した患者は、治療中止後に収集したデータを解析に含めた。COVID-19を含むその他の理由による欠測値はMI法にて補完した。
以降に示す階層検定手順を用いて、デュピクセント群とプラセボ群間の主要評価項目及び副次評価項目に対する全体の第一種の過誤を0.05に制御した。各仮説は、前の仮説が両側有意水準0.05で有意である場合にのみ正式に検定した。

検定手順	評価項目
1	16週時点のIGA≦1達成率
2	16週時点のEASI-75達成率
3	ベースラインから16週時までのEASIスコアの変化率
4	ベースラインから16週時までの掻破/かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率
5	16週時点で掻破/かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合
6	16週時点で掻破/かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均がベースラインから3点以上改善した患者の割合
7	16週時点のEASI-50達成率
8	16週時点のEASI-90達成率
9	ベースラインから16週時までのBSAの変化量
10	ベースラインから16週時までのPOEMスコアの変化量
11	ベースラインから16週時までのSCORADスコアの変化率
12	ベースラインから16週時までの睡眠の質NRSスコアの変化量
13	ベースラインから16週時までの皮膚疼痛NRSスコアの変化量
14	ベースラインから16週時までのDFIスコアの変化量
15	ベースラインから16週時までのCDLQIスコアの変化量
16	ベースラインから16週時までのIDQOLスコアの変化量

18）社内資料：生後6カ月以上6歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相併用療法試験［LIBERTY AD PRESCHOOL］（承認時評価資料）
19）Paller AS et al. Lancet 2022; 400: 908-919
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。

6. 用法及び用量（抜粋）〈アトピー性皮膚炎〉（小児）
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
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意（抜粋）
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。

患者背景(FAS)

対象患者のアトピー性皮膚炎罹病期間(平均値)は、プラセボ群で3.4年、デュピクセント200/300mg/4週群で3.4年、BSA(平均値)はプラセボ群で57.4%、デュピクセント200/300mg/4週群で59.3%でした。

	プラセボ +ステロイド外用薬 n=79	デュピクセント200/300mg/4週 +ステロイド外用薬 n=83
年齢、中央値(範囲)、歳	3.8(0.6-5.9)	4.2(0.8-5.8)
男性、%	69.6	53.0
体重、% 5kg以上15kg未満 15kg以上30kg未満	 31.6 68.4	 31.3 68.7
アトピー性皮膚炎罹病期間、平均値±SD、年	3.4±1.3	3.4±1.3
BSA(病変面積)、平均値±SD、%	57.4±20.9	59.3±22.5
EASIスコア、平均値±SD	33.1±12.2	35.1±13.9
IGAスコア(範囲0-4)、% 3(中等症) 4(重症)	 21.5 78.5	 24.1 75.9
掻破/かゆみNRSスコア※1、平均値±SD	7.6±1.5	7.5±1.3
SCORADスコア、平均値±SD	72.2±11.4	72.7±13.0
DFIスコア※2、平均値±SD	17.6±7.2	17.2±6.0
CDLQIスコア※2、平均値±SD	17.7±6.3 (n=38)	17.5±5.4 (n=48)
IDQOLスコア※2、平均値±SD	17.1±5.4 (n=41)	17.4±5.4 (n=35)
POEMスコア、平均値±SD	23.3±4.0	23.1±4.5

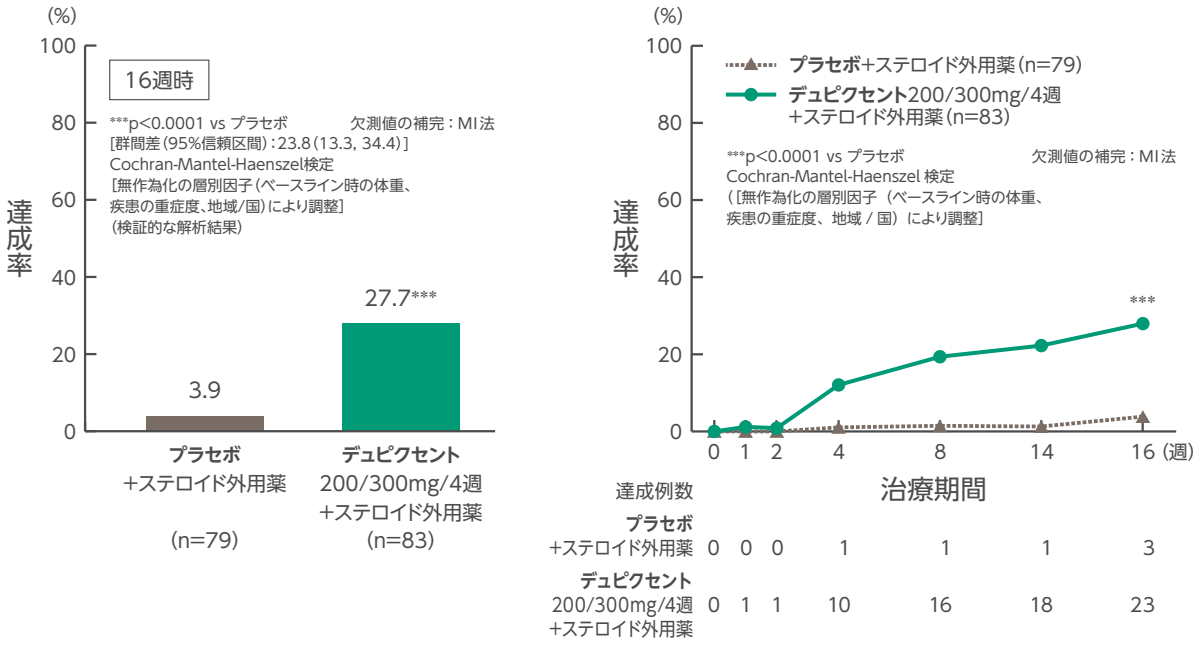
※1:日内最悪値の週平均

※2:4歳以上18歳未満のCDLQI、4歳未満の患児のIDQOL、及び保護者のDFIを評価した。

6. 用法及び用量(抜粋)〈アトピー性皮膚炎〉(小児)
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
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)〈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。
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。
14. 適用上の注意
14.2 薬剤投与時の注意(抜粋)
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。

IGA≦1達成率[主要評価項目16週時](FAS)

投与開始後16週時にIGAスコア(最大値4)が0(消失)又は1(ほぼ消失)を達成した患者の割合について、デュピクセント200/300mg/4週群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(27.7% vs 3.9%、p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



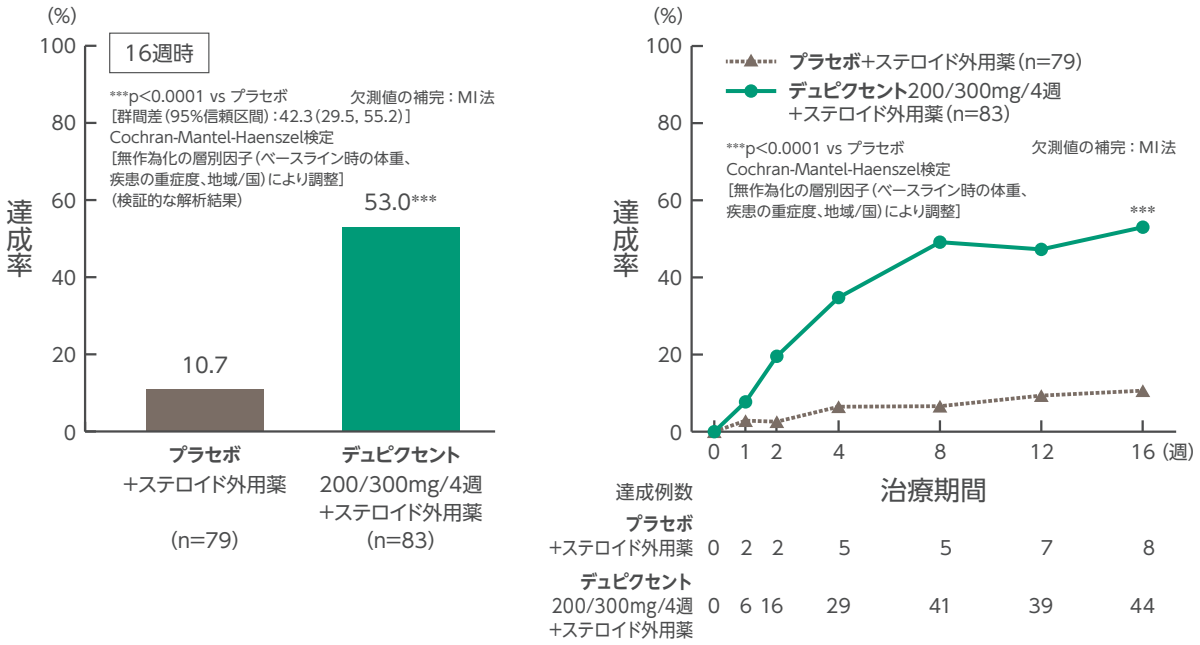
達成例数	0	1	2	4	8	14	16 (週)
プラセボ +ステロイド外用薬	0	0	0	1	1	1	3
デュピクセント 200/300mg/4週 +ステロイド外用薬	0	1	1	10	16	18	23

IGA:Investigator's Global Assessment(主治医全般評価) ▶ 詳細はP87へ

EASI-75達成率[主要評価項目※ 16週時](FAS)

投与開始後16週時にEASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合について、デュピクセント200/300mg/4週群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(53.0% vs 10.7%、p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

※:EU及びEU参照国のみ。EU及びEU参照国以外では重要な副次評価項目

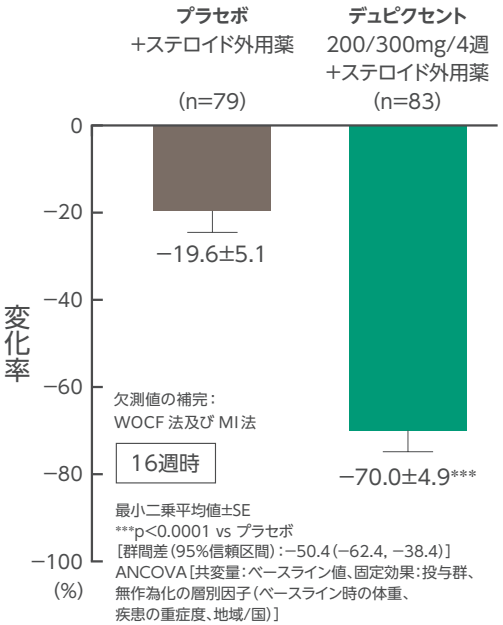


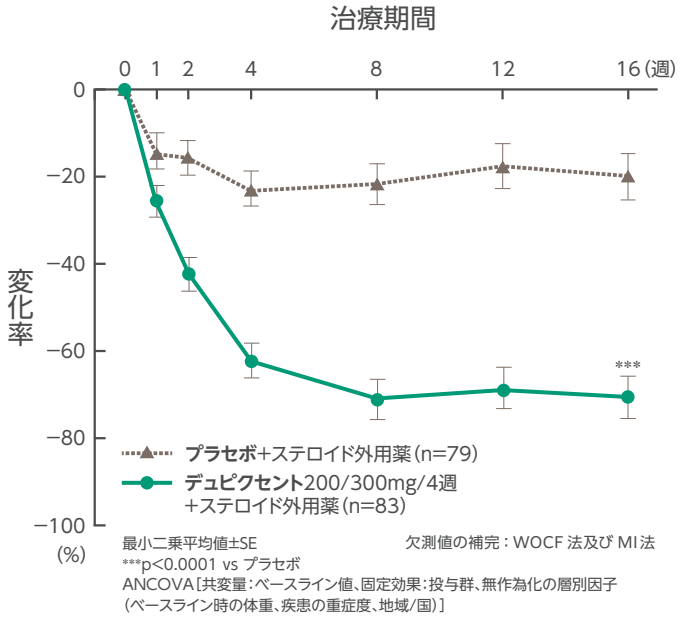
達成例数	0	1	2	4	8	12	16 (週)
プラセボ +ステロイド外用薬	0	2	2	5	5	7	8
デュピクセント 200/300mg/4週 +ステロイド外用薬	0	6	16	29	41	39	44

EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

EASIスコアのベースラインからの変化率[重要な副次評価項目 16週時](FAS)

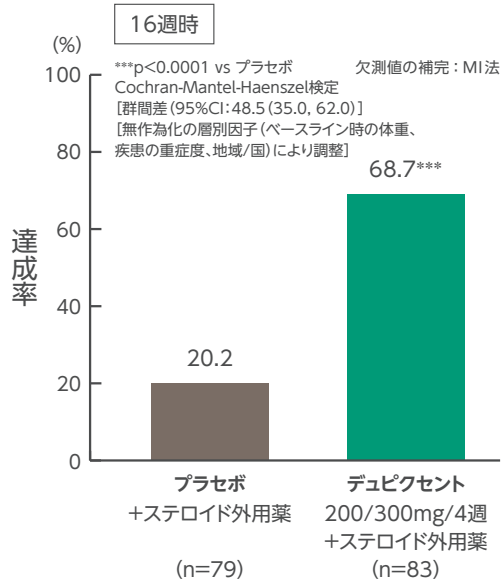
ベースラインから投与開始後16週時までのEASIスコア変化率(最小二乗平均値)は、プラセボ群では−19.6%、デュピクセント200/300mg/4週群では−70.0%であり、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.0001、ANCOVA)。

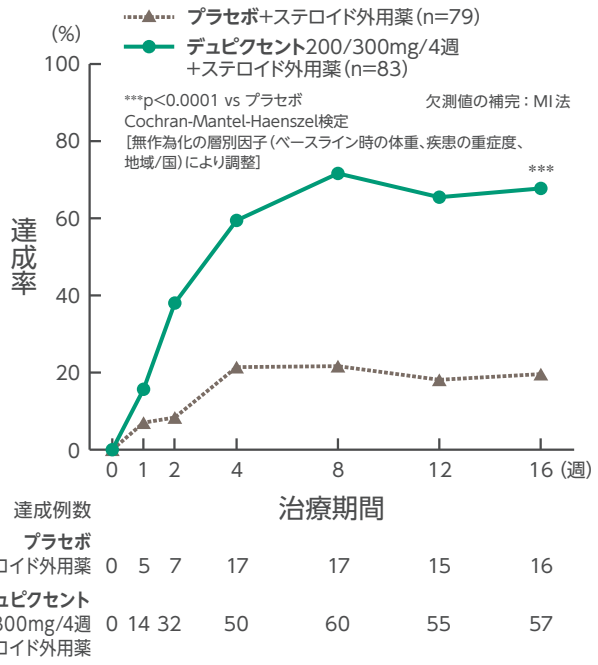




EASI-50達成率[その他の副次評価項目 16週時](FAS)

投与開始後16週時点のEASI-50達成率は、プラセボ群で20.2%、デュピクセント200/300mg/4週群で68.7%と、デュピクセント投与により有意に高い結果を示しました(p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)

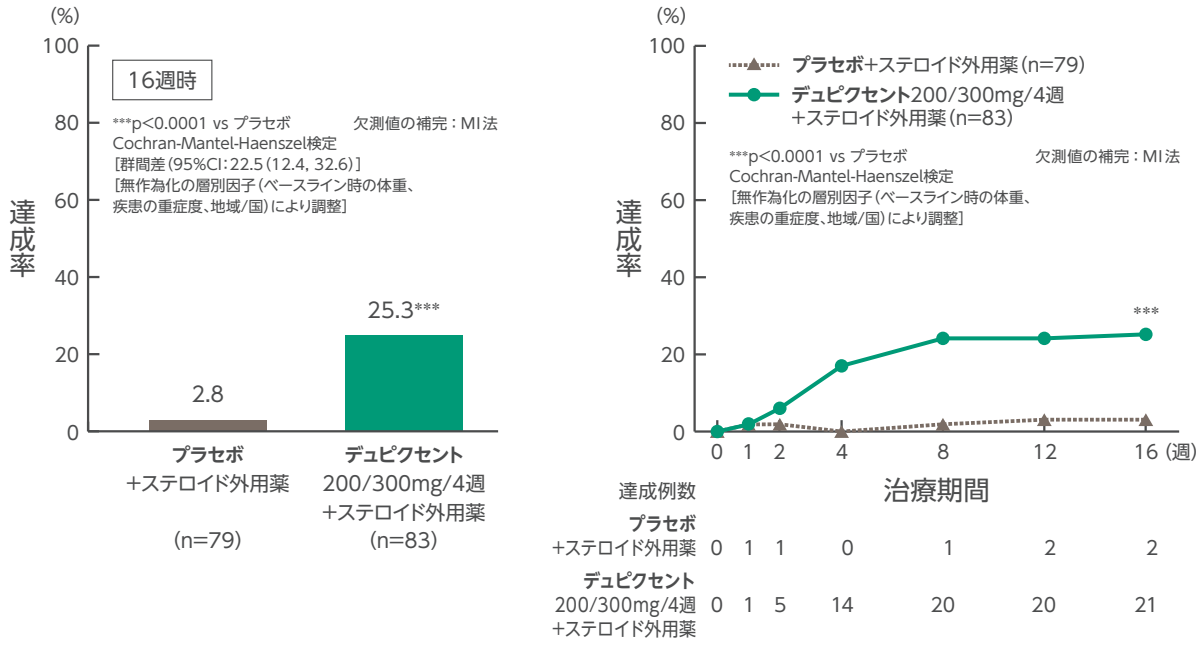




EASI:Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

EASI-90達成率［その他の副次評価項目 16週時］(FAS)

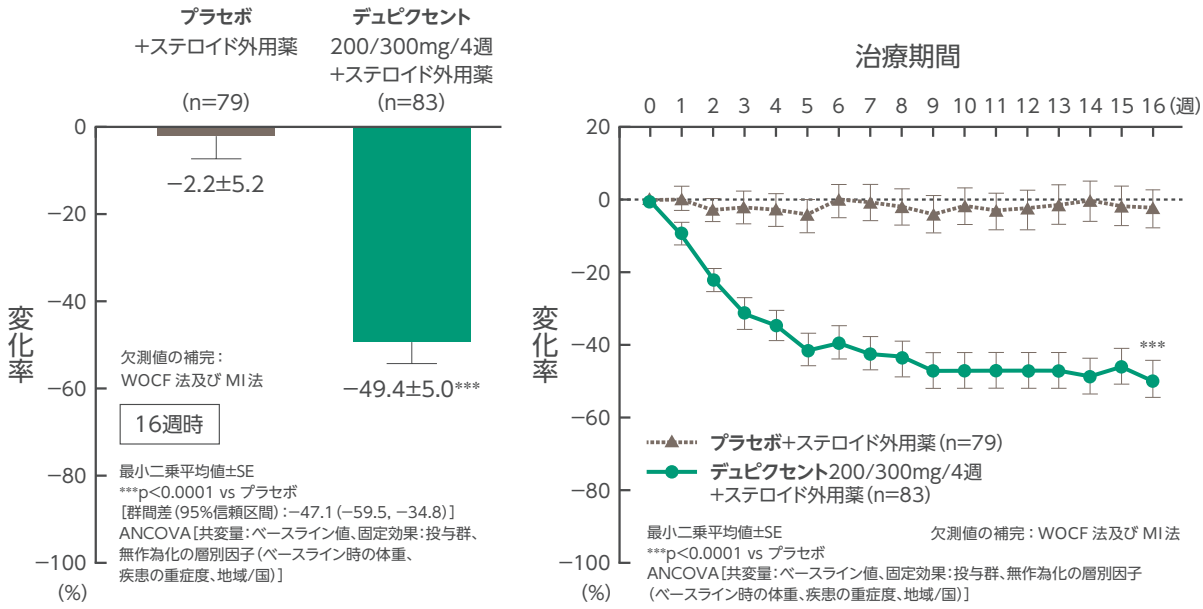
投与開始後16週時点のEASI-90達成率は、プラセボ群で2.8%、デュピクセント200/300mg/4週群で25.3%と、デュピクセント投与により有意に高い結果を示しました(p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



EASI：Eczema Area and Severity Index(皮膚炎の範囲・重症度のインデックス) ▶ 詳細はP87へ

掻破 / かゆみNRSスコアのベースラインからの変化率［重要な副次評価項目 16週時］(FAS)

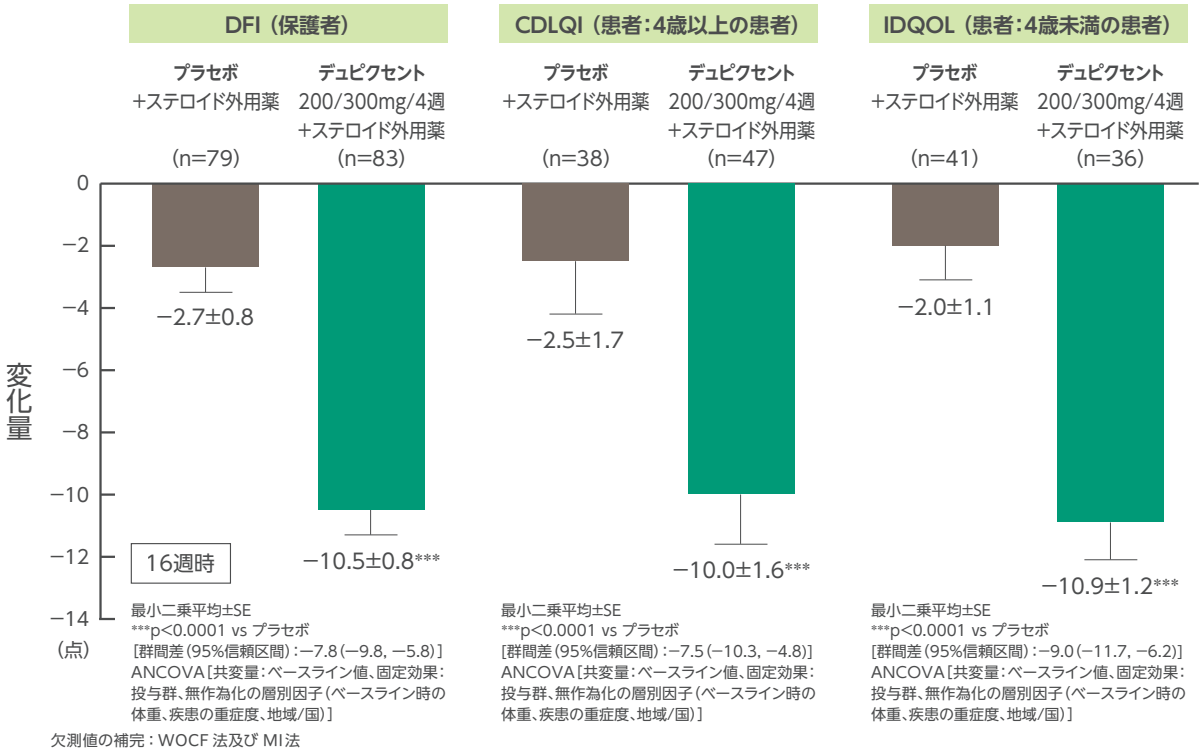
ベースラインから投与16週までのかゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均の変化率(最小二乗平均値)はプラセボ群では−2.2%、デュピクセント200/300mg/4週群では−49.4%と、デュピクセント投与により有意に低下しました(p<0.0001、ANCOVA)。



掻破/かゆみNRS：Numerical Rating Scale(数値評価スケール) ▶ 詳細はP88へ

患者QOLスコアの変化量[その他の副次評価項目 16週時](FAS)

ベースラインから投与開始後16週時までのDFIスコア(保護者)変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で−2.7、デュピクセント200/300mg/4週群で−10.5と、デュピクセント200/300mg/4週群で有意に低下しました(p＜0.0001、ANCOVA)。ベースラインから投与開始後16週時までのCDLQIスコア(4歳以上の患者)変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で−2.5、デュピクセント200/300mg/4週群で−10.0とデュピクセント200/300mg/4週群で有意に低下しました(p＜0.0001、ANCOVA)。ベースラインから投与開始16週時までのIDQOLスコア(4歳未満の患者)の変化量(最小二乗平均値)は、プラセボ群で−2.0、デュピクセント200/300mg/4週群で−10.9とデュピクセント200/300mg/4週群で有意に低下しました(p<0.0001、ANCOVA)。

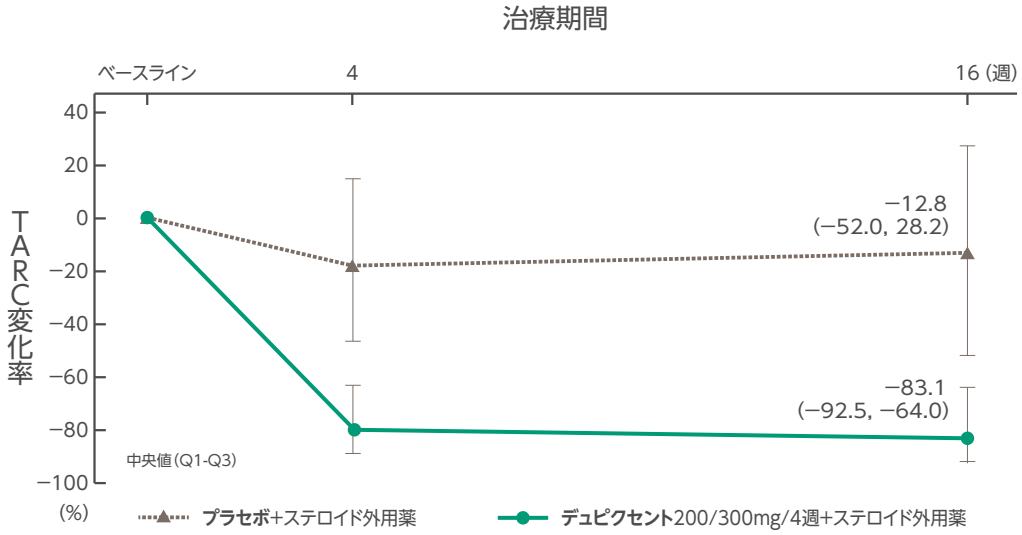


欠測値の補完：WOCF 法及び MI 法

DFI：Family Impact of Childhood Eczema Questionnaire(小児アトピー性皮膚炎患者家族のQOL質問票)
CDLQI：Children' s Dermatology Life Quality Index(皮膚疾患に特化した4〜16歳を対象とするQOLの評価指標)
IDQOL：Infant' s Dermatitis Quality of Life Index(皮膚疾患に特化した4歳未満の乳幼児を対象とするQOLの評価指標) ▶ 詳細はP85へ

血清中TARC値の変化率のベースラインからの推移[3次・探索的評価項目](SAF)

ベースラインから投与開始後16週時までの血清中TARC値の変化率は以下の通りでした。

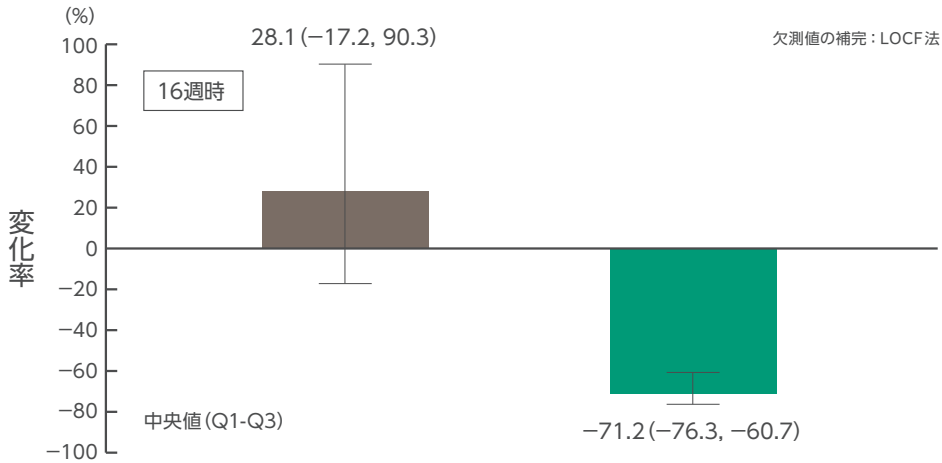


欠測値の補完：LOCF法

ベースライン時の中央値 (pg/mL)	3190.0 (n=79)	3295.0 (n=83)	
例数			
プラセボ +ステロイド外用薬	72	54	55
デュピクセント 200/300mg/4週 +ステロイド外用薬	74	67	71

血清中総IgE値のベースラインからの変化率[3次・探索的評価項目](SAF)

ベースラインから投与開始後16週時までの血清中総IgE値の変化率は以下の通りでした。



欠測値の補完：LOCF法

	プラセボ +ステロイド外用薬	**デュピクセント** 200/300mg/4週 +ステロイド外用薬
	(n=21)	(n=55)
ベースライン時の中央値 (kU/L)	3240.0 (n=79)	2190.0 (n=83)

抗デュピルマブ抗体（抗デュピルマブ抗体解析対象集団）

治験薬投与下で発現した抗デュピルマブ抗体は、デュピクセント200/300mg/4週群の1/74例（1.4%）に認められ、低抗体価で判定不能でした。中和抗体陽性が認められた患者はいませんでした。

安全性（SAF）

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）はプラセボ群で6.4%（5/78例）、デュピクセント200/300mg/4週群で10.8%（9/83例）に発現しました。主な副作用（≧2%）及び発現率は、プラセボ群でアトピー性皮膚炎2.6%（2例）、デュピクセント200/300mg/4週群で結膜炎3.6%（3例）でした。
重篤な有害事象はプラセボ群の4例（アトピー性皮膚炎及び感染性皮膚炎で同一例、過敏症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性蜂巣炎が各1例）に発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定されました。
投与中止に至った有害事象はプラセボ群で1例（悪夢）、デュピクセント200/300mg/4週群で1例（アトピー性皮膚炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されました。本試験において死亡例は認められませんでした。

いずれかの投与群で発現が認められた副作用

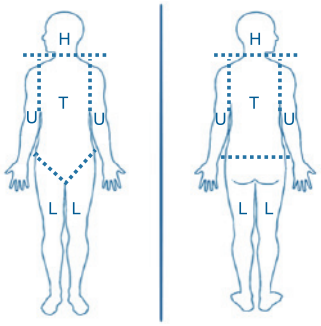
副作用の種類	プラセボ群 (n=78)	デュピクセント200/300mg/4週群 (n=83)
副作用発現症例数（発現率）	5 (6.4%)	9 (10.8%)
感染症及び寄生虫症	2 (2.6%)	4 (4.8%)
結膜炎	0	3 (3.6%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.2%)
膿痂疹	1 (1.3%)	0
PSウイルス感染	1 (1.3%)	0
ブドウ球菌感染	1 (1.3%)	0
血液及びリンパ系障害	0	1 (1.2%)
好酸球数増加症	0	1 (1.2%)
眼障害	0	1 (1.2%)
眼瞼炎	0	1 (1.2%)
皮膚及び皮下組織障害	2 (2.6%)	2 (2.4%)
紅斑	0	1 (1.2%)
毛髪成長異常	0	1 (1.2%)
アトピー性皮膚炎	2 (2.6%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (2.6%)	2 (2.4%)
注射部位紅斑	0	1 (1.2%)
注射部位腫脹	0	1 (1.2%)
注射部位浮腫	1 (1.3%)	0
注射部位蕁麻疹	1 (1.3%)	0

MedDRA/J Version 23.1

臨床試験で使用した評価指標

■EASI（Eczema Area and Severity Index）スコア算出方法

4つの身体部位ごとに4つの皮疹の要素の重症度を評価し、合計します。
この値に病変が体表面積に占める割合を掛け、さらに各部位の係数を掛けます。
4つの身体部位のスコアを合計してEASIスコアとします。
EASIスコアの範囲は0～72です。
（0＝症状なし、0.1-1.0＝ほぼ寛解、1.1-7.0＝軽症、7.1-21.0＝中等症、
21.1-50.0＝重症、50.1-72.0＝最重症）



H＝頭頸部　T＝体幹　U＝上肢　L＝下肢
＊頭頸部及び下肢は7歳以下で係数が異なる。8歳以上は上段、7歳以下は下段の係数を用いる。

部位	紅斑	浮腫／丘疹	掻破痕	苔癬化	部位スコア	係数*	スコア
頭頸部	(＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿)	×＿＿＿＿	×0.1（8歳以上） ×0.2（7歳以下）	
体幹	(＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿)	×＿＿＿＿	×0.3	
上肢	(＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿)	×＿＿＿＿	×0.2	
下肢	(＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿＋	＿＿＿＿)	×＿＿＿＿	×0.4（8歳以上） ×0.3（7歳以下）	
						合計	

【重症度】
0：なし　1：軽度
2：中等度　3：重度

【湿疹面積に基づく部位スコア】
0：0%　1：1-9%　2：10-29%
3：30-49%　4：50-69%
5：70-89%　6：90-100%

EASI-Japan/Japanese-Version of 14 Apr 17-Mapi.
ID058819/EASI_AU1.0_jpn-JP.doc / instrument controlled by Wiley
Hanifin JM et al. Exp Dermatol 2001;10:11-18
Leshem YA et al. Br J Dermatol 2015;172:1353-1357

■皮膚病変IGA（Investigator's Global Assessment）スコア

医師（主治医）による皮膚病変の全般的な評価で、デュピクセントの臨床試験では以下を基準とした0～4の5段階評価で評価しました。

スコア	
0＝消失	アトピー性皮膚炎による炎症の徴候なし
1＝ほぼ消失	かろうじて認識できる紅斑又はごく軽度の病変の隆起（丘疹形成／浸潤）
2＝軽症	目で検知可能、薄いピンク色の紅斑、及びごく軽度の隆起（丘疹形成／浸潤）
3＝中等症	くすんだ赤色、明らかに識別可能な紅斑、明らかに認識できる隆起（丘疹形成／浸潤）、ただし広範ではない
4＝重症	深紅／暗赤色の紅斑、著明かつ広範な隆起（丘疹形成／浸潤）

■そう痒に関するNRS(Numerical Rating Scale: 数値評価スケール)スコア

掻破/かゆみNRS

掻破/かゆみNRSは生後6カ月以上6歳未満の患者のそう痒(掻痒/かゆみ)の程度を報告するための簡易評価ツールで、保護者が以下の質問に回答します。「あなたが観察したこととお子様が話したこと(該当する場合)に基づいて、過去24時間で一番強かったお子様の引っかき/かゆみの程度を、0～10の間の数値(「0=全く掻破/かゆみがない」、「10=想像できる範囲で最もひどい掻破/かゆみ」)でお答えください」

かゆみNRS

かゆみNRSは6歳以上12歳未満の患者のそう痒(かゆみ)の程度の報告するための簡易評価ツールで、患者が以下の質問に回答します。「今日の最悪のかゆみの程度を、0～10の間の数値(「0=全くかゆみがない」、「10=想像できる範囲で最もひどいかゆみ」)でお答えください」

そう痒NRS

そう痒NRSは12歳以上18歳未満の患者のそう痒(かゆみ)の程度の報告するための簡易評価ツールで、患者が以下の質問に回答します。「過去24時間で最悪だったときのかゆみの程度を、0～10の間の数値(「0=かゆみなし」、「10=考えられる最悪のかゆみ」)でお答えください」

■POEM:Patient-Oriented Eczema Measure(患者自身による湿疹評価)

POEMは7項目からなり、アトピー性の湿疹を有する小児と成人の疾患症状を評価するための質問票です。7項目(乾燥、痒み、掻破痕、ひび割れ、睡眠の妨げ、出血、滲出)の質問に対し、過去1週間に症状を認めた頻度に基づき5段階の尺度を用いて回答し、合計スコアは0～28になります。高スコアは悪い症候状態を表しており、「0～2=消失又はほぼ消失」、「3～7=軽度の湿疹」、「8～16=中等度の湿疹」、「17～24=重度の湿疹」、「25～28=極度の湿疹」といったPOEMスコア範囲が確立されています。

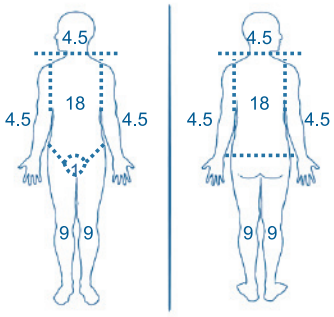
Charman CR et al. Arch Dermatol 2004;140:1513-1519
Charman CR et al. Br J Dermatol 2013;169:1326-1332

■SCORAD(SCORing Atopic Dermatitis)スコア算出方法

①全身での病変の進展範囲を把握するため、各身体部位での病変の範囲を合計します。

- 全身を11の領域に分割し、1領域を体表面積の9%に相当させています(9の法則)。

  11領域:頭部、左上肢、右上肢、胸部(体幹前面)(2領域)、背部(体幹後面)(2領域)、左下肢前面、右下肢前面、左下肢後面、右下肢後面。
- 陰部は体表面積の1%に相当します。



数字は体表面積の%を表す。
※図は2歳以上の患者を示す。

②皮疹の要素の重症度スコアを合計し、全身での重症度を示します。

【皮疹の要素】紅斑、浮腫/丘疹、滲出液/痂皮、掻破痕、苔癬化、皮膚の乾燥(皮疹のない部分で採点)

【重症度】0:なし　1:軽症　2:中等症　3:重症

③患者の自己評価による自覚症状を合計します。

自覚症状(痒みと不眠)はVASを用いて、0が痒み(又は不眠)はない、そして、10が考えられる最悪の痒み(又は不眠)として示す。

④下の式に①～③の合計点をそれぞれ代入し、総SCORADスコアを計算します。

範囲は0～103(軽度 ≦25、中等度 26-50、重度 >50)

全身での病変の範囲	全身での重症度	患者の自己評価による自覚症状	総SCORADスコア
①　/5 +	7×(②)/2 +	③	=

European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1993;186: 23-31.

■DLQI:Dermatology Life Quality Index（皮膚の状態に関するアンケート）

DLQIは10項目からなり、QOLに及ぼすアトピー性皮膚炎の疾患症状と治療の影響を評価するための質問票です。過去1週間のQOLに及ぼすアトピー性皮膚炎の影響に関する10項目の質問に対し、4段階のスコアで回答します。DLQIスコアの範囲は0～30点で、スコアが高いほどQOLが低いことを示します。
一般的な炎症性皮膚疾患では、DLQIスコアの臨床的に重要な変化は4点以上とされています。

■CDLQI:Children's Dermatology Life Quality Index（皮膚疾患に特化した4～16歳を対象とするQOLの評価指標）

CDLQIは4歳以上の小児のQOLに対する皮膚疾患の影響を測定するために設計された質問票です。過去7日間について、10項目（2項目:症状及び疾患に関連する症状に関する感情、3項目:レジャー、1項目:学校及び休日、2項目:人間関係、1項目:睡眠、1項目:皮膚疾患への治療による副作用）の質問に回答します。合計スコアは0～30になり、スコアが高いほど、QOLへの影響が大きいことを示します。CDLQIを用いたQOLに対する疾患の影響度は、「0～1=小児の生活に全く影響がない」、「2～6=小児の生活に軽度の影響がある」、「7～12=小児の生活に中程度の影響がある」、「13～18=小児の生活に大きな影響がある」、「19～30=小児の生活に非常に大きな影響がある」のスコア範囲が確立されています。

Lewis-Jones MS et al. Br J Dermatol 1995; 132: 942-949
Salek MS et al. Br J Dermatol 2013; 169: 734-759

■IDQOL:Infant's Dermatitis Quality of Life Index（皮膚疾患に特化した4歳未満の乳幼児を対象とするQOLの評価指標）

IDQOLは4歳未満の乳幼児及び未就学児のQOLに対する皮膚疾患の影響を測定するための質問票です。IDQOLは、患者の保護者が記入します。過去1週間の影響について、10の質問（かゆみ及び掻破、子供の気分、入眠までにかかる時間、湿疹が子供の遊び、水泳又はその他の家族で行う活動への参加を妨げているかどうか、食事中の問題、治療によって引き起こされる問題、衣服の着脱時の子供の快適さの程度、及び入浴中の問題）に回答します。合計スコアは0～30になり、スコアが高いほど、QOLへの影響が大きいことを示しています。

Lewis-Jones MS et al. Br J Dermatol 2001; 144: 104-110

■HADS:Hospital Anxiety and Depression Scale（病院における不安と抑うつに関する質問票）

HADSは、精神科以外の医療機関で患者における不安と抑うつを検出するためにデザインされた質問票です。質問票は前1週間の症状を評価する14項目（不安及び抑うつ症状に関する各7項目）で構成され、4段階のリッカート尺度により各項目に対して回答します。
質問票の各項目は「0=最も良い」から「3=最も悪い」でスコア化され、不安と抑うつのそれぞれのスコアの範囲は0～21点です。高スコアは悪い状態を示します。

■EQ-5D:EuroQol 5 Dimension（健康関連QOLに関する質問票）

5項目（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み）をそれぞれ3段階（1:問題なし～3:高度な問題あり）で評価する5項目法（回答を効用値に換算、1:最良）と、visual analogue scale（0:想像できる最も悪い健康状態～100:想像できる最も良い健康状態）からなるQOLの質問票です。

■DFI:Family Impact of Childhood Eczema Questionnaire（小児アトピー性皮膚炎患者家族のQOL質問票）

10項目（家事、食事の準備、睡眠、家族のレジャー活動、買い物、支出、疲労感、感情的苦痛、人間関係、治療のサポートが介護者に及ぼす影響）について患者の家族による自己記入式の質問票。0～3までの4段階のリッカート尺度で採点します。
合計得点は0～30の範囲となり、高スコアほど家族のQOLが低いことを示します。

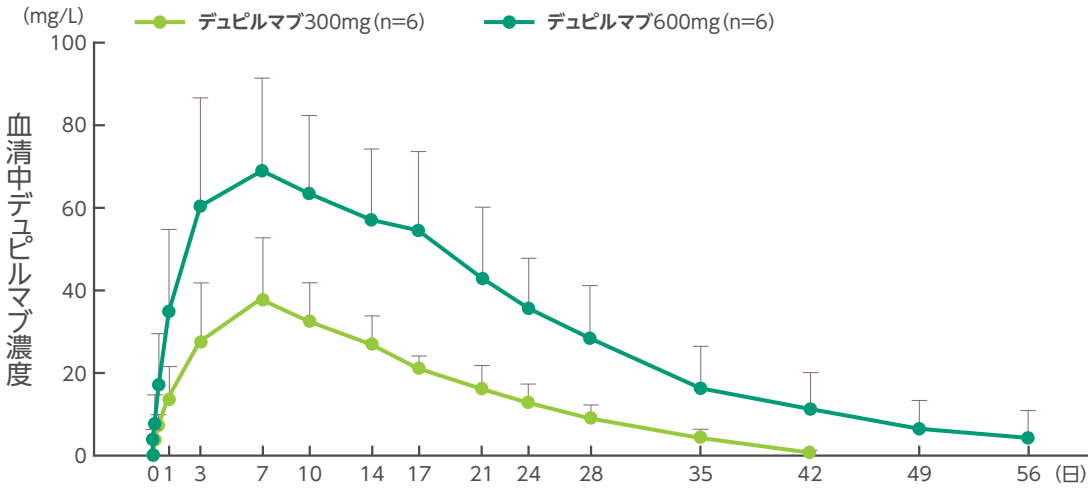
Lawson V et al. Br J Dermatol 1998; 138: 107-113

1 血清中濃度

(1)単回投与[20、21]

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

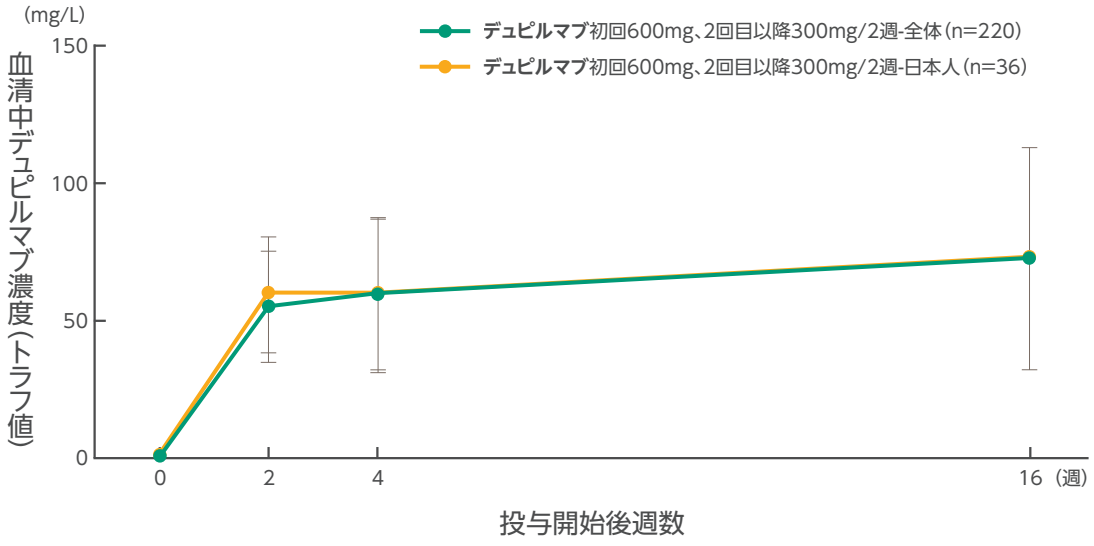
【対象】日本人健康成人男性32例
【方法】デュピルマブ75、150、300、600mg(各群6例)及びプラセボ(8例)に無作為に割り付け単回皮下投与し、血清中デュピルマブ濃度を測定した。

6. 用法及び用量(抜粋)〈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

(2)反復投与(外国人データ含む)[3)]

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤(300mg隔週投与)を16週間反復皮下投与したときの日本人部分集団(36例)と全患者集団(220例)でデュピルマブの曝露量は以下に示す通りでした。

16週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移



【対象】国際共同第Ⅲ相検証的試験(単独療法:SOLO 1)に参加した中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者220例
【方法】デュピルマブを初回600mg、以降300mg/2週を16週まで皮下投与し、2、4、16週時(投与前)の血清中デュピルマブ濃度を測定した。

(3)定常状態のトラフ濃度(外国人データを含む)

アトピー性皮膚炎患者、結節性痒疹患者、気管支喘息患者、及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に本剤300mgを隔週投与した臨床試験全体における定常状態のトラフ濃度(平均値±SD)は、全患者集団で60.3±35.1～80.2±35.3mg/L、日本人部分集団で71.8±40.0～102.2±47.5mg/Lの範囲でした。
日本人小児アトピー性皮膚炎患者に本剤300mg又は200mgを隔週若しくは4週に1回投与したときのトラフ濃度は、62.5±29.7～95.7±38.6mg/Lの範囲でした。

2 吸収(外国人データ含む)[22、23)]

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64%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10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74mg/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。

3 分布(外国人データ含む)[22、23)]

デュピルマブを皮下投与したときの分布容積は、母集団薬物動態解析によりおよそ4.6L(中央分布容積:2.74L、末梢分布容積:1.86L)と推定され、デュピルマブは主に血管内のコンパートメントに分布することが示されました。

4 代謝[22、23)]

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（外国人データ含む）[22、23)]

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-4Rα）を介した飽和性かつ非線形性消失が優位となります。また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10週間でした。

6 腎障害、肝障害、高齢者における体内動態（外国人データ含む）[23)]

（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腎機能、肝機能による影響を受けないことが予測されるため、腎機能障害及び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、軽度から中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスの予測値：50～<80 mL/min）は、デュピルマブの体内動態に影響を与えませんでした。

なお、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）

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（18歳から88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（16試験）でデュピルマブを投与された2115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た。

6. 用法及び用量（抜粋）〈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

1 作用機序

アトピー性皮膚炎の病態生理

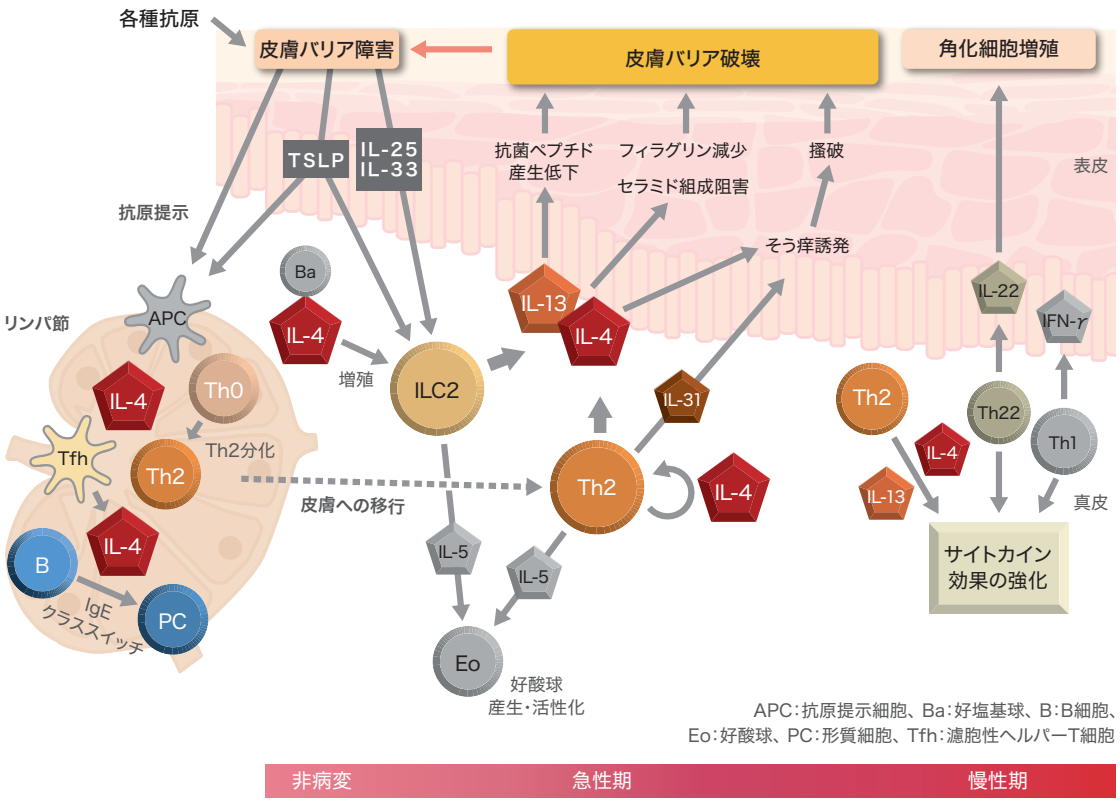
●多くのアトピー性皮膚炎患者においては、全身性及び病変皮膚にType2炎症反応、すなわち、血中IgE濃度の上昇、好酸球、好塩基球などの増加、複数のType2サイトカイン・ケモカイン(TSLP、TARC、IL-4、IL-5、IL-13など)の顕著な増加が認められます。

●Type2免疫応答には、Th2細胞などが動員される獲得免疫系に加えて、自然リンパ球(ILC2)などの自然免疫系が関与します。

●障害された皮膚バリアを経由してアレルゲンが侵入すると抗原提示細胞(APC)によってTh0細胞がTh2細胞に分化します。Th2細胞などが産生するIL-4はB細胞を刺激し、Ig重鎖遺伝子のアイソタイプスイッチングを促すとともにB細胞は形質細胞へと分化し、IgE、IgG4を産生します。

●Th2細胞は、ILC2の産生するIL-13や自身が産生するIL-4により活性化し、IL-4、IL-13、IL-5、IL-31などを産生して、フィラグリンの減少による皮膚バリアの破壊、痒みの誘発、好酸球の活性化などを引き起こし、アトピー性皮膚炎の急性期の病態を形成します。またTh17細胞やTh22細胞による共同作用も加わり、IL-22による表皮肥厚などが亢進されます。

●急性期に引き続いて起こる慢性期では、Th2細胞が産生するIL-4、IL-13の他に、Th22細胞、Th1細胞が産生するさまざまなサイトカインにより複雑な免疫反応が生じます。

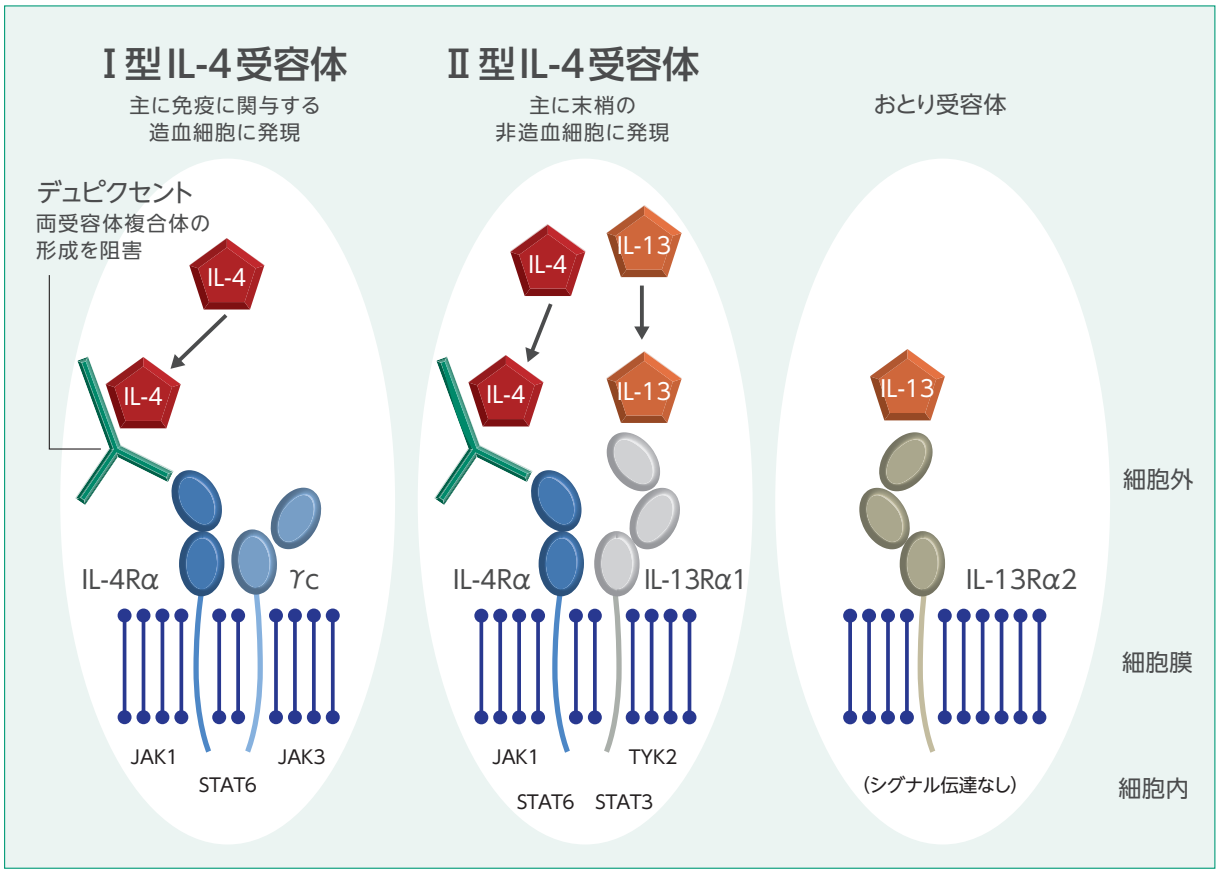


Gittler JK et al. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1344-1354　Guttman-Yassky E et al. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1420-1432
Noda S et al. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 324-336[著者にサノフィ株式会社よりコンサルタント料等を受領しているものが含まれる。]
Biedermann T et al. Front Immunol 2015; 6: 353　Nomura I et al. J Immunol 2003; 171: 3262-3269
Oetjen LK et al. Cell 2017; 171: 217-228.e13　Honda T et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1136-1137　Alkon N et al. J Allergy Clin Immunol 2022; 149: 624-639 より作成

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(下図)。

- ●デュピルマブはB細胞、T細胞、単球、マクロファージ、好酸球、上皮細胞などに発現するIL-4Rαに結合し、IL-4、IL-13のシグナル伝達を阻害することにより2型炎症反応を抑制します。
- ●Th2細胞に対しては、Th0細胞からTh2細胞への分化を抑制し、また自身が産生するIL-4やILC2が産生するIL-13によるTh2細胞の活性化を抑制します。
- ●IL-4、IL-13によって産生が亢進するTARCを抑制することを介して、Th2細胞の集積を抑えます。
- ●これにより、Th2細胞が産生するIL-31によるそう痒の誘発や、IL-5を介した好酸球の増加を抑制することが考えられます。
- ●また、Th2細胞が産生するIL-4、IL-13によるフィラグリンや抗菌ペプチドの産生抑制を回復させます。
- ●このようにデュピルマブはTh2細胞が引き起こすType2炎症反応を抑制することで、アトピー性皮膚炎のそう痒や皮膚症状を改善すると考えられます。



Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016; 15: 35-50より改変
著者にはRegeneron Pharmaceuticals及びサノフィ株式会社の社員及び株主が含まれる。

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*)[24)]

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=11.9～33.1pmol/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-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

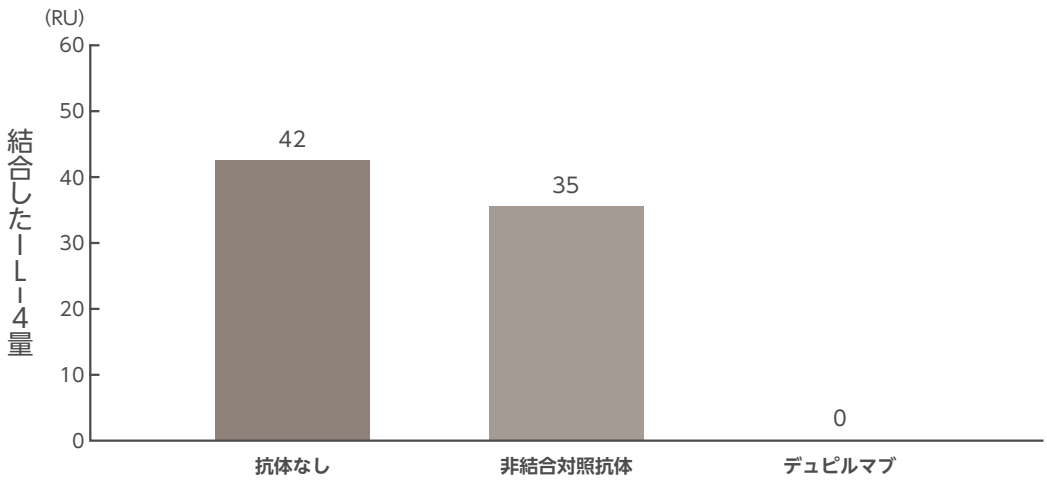
k_a=会合速度定数、k_d=解離速度定数、K_D=平衡解離定数、$t_{1/2}$=標的滞留半減期

【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*)[25)]

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

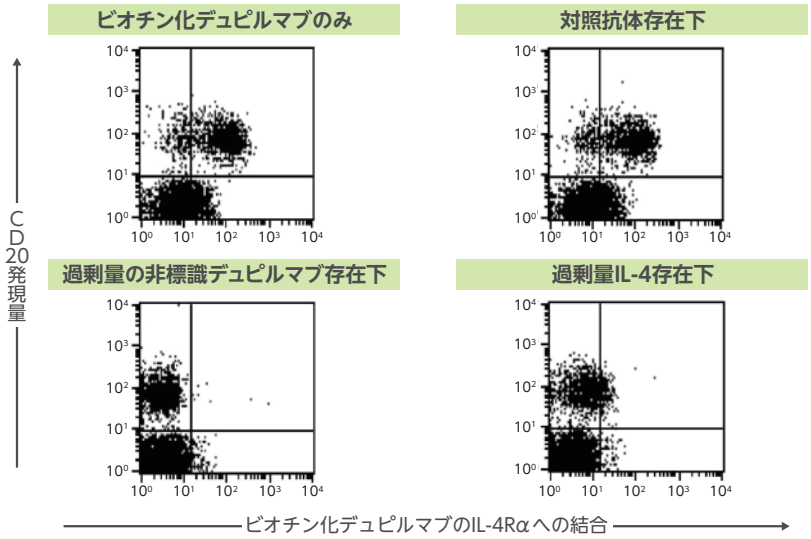


【方法】ヒトIL-4(25nmol/L)のヒトIL-4Rαへの結合に対する非結合対照抗体(ベバシズマブ)及びデュピルマブ(333nmol/L)の阻害作用をBiacore結合分析により評価した。

(3)ヒトリンパ球細胞表面のIL-4Rαへの結合(*in vitro*)[26)]

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-4Rαに結合しました。ビオチン化デュピルマブのIL-4Rα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-4Rαへの結合

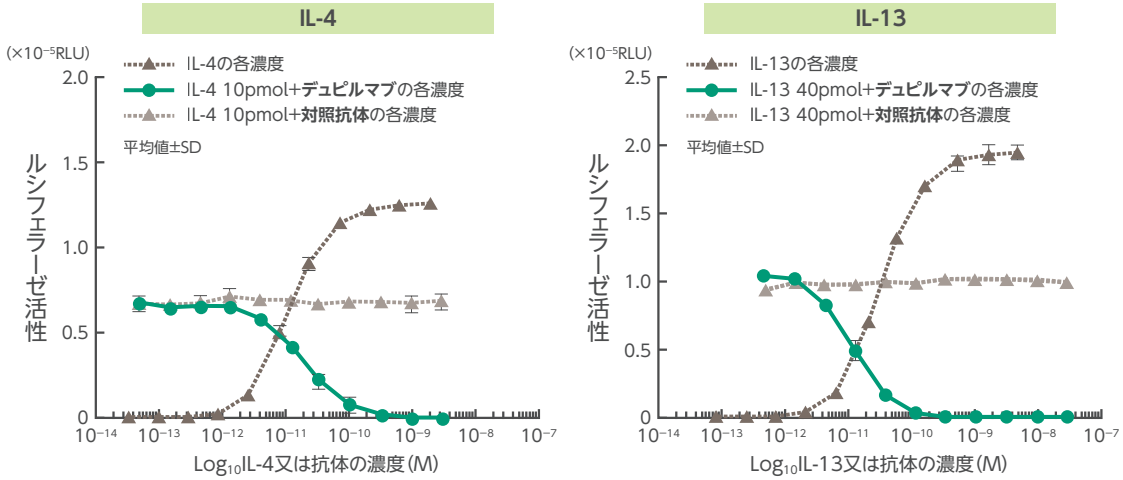


【方法】ヒトリンパ球細胞表面の内因性IL-4Rαへのデュピルマブの結合をフローサイトメーターにより評価した。

(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*)[27)]

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-4Rα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-4Rα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

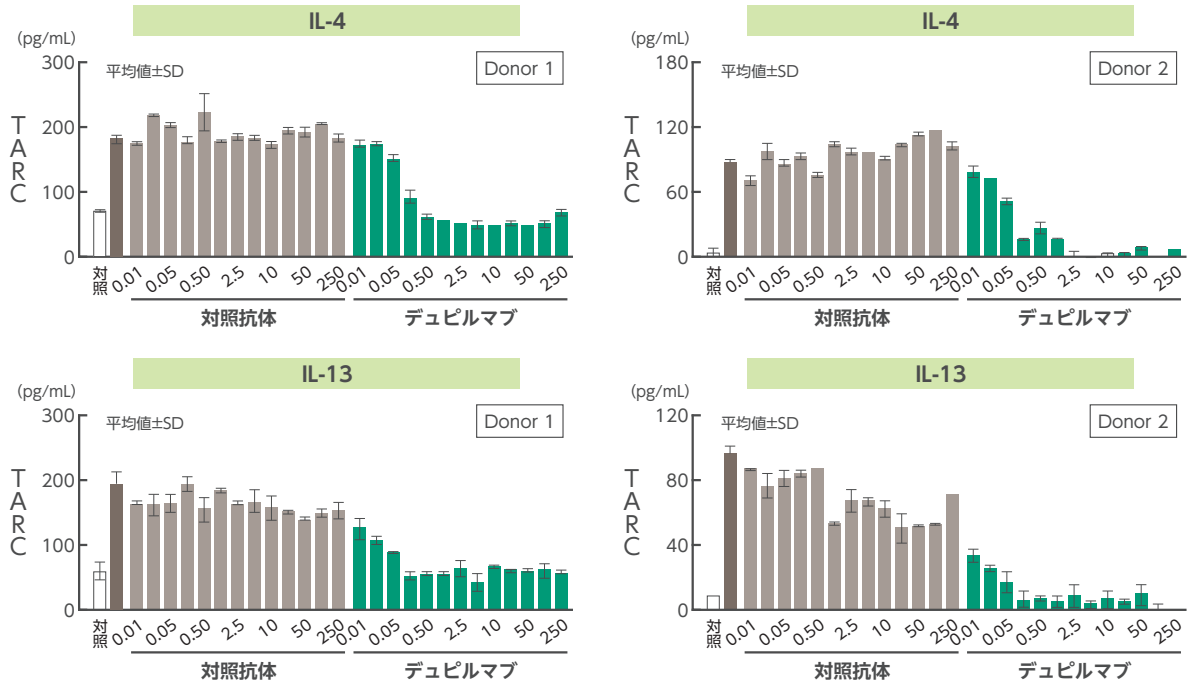


【方法】STAT6/ルシフェラーゼレポーターをトランスフェクションしたHEK293(ヒト胎児腎臓)細胞株にIL-4又はIL-13を添加してルシフェラーゼ活性への影響を検討し、そのEC50に相当する濃度のIL-4、IL-13に各濃度のデュピルマブ又は対照抗体を添加したときのルシフェラーゼ活性を測定した。

(5)ヒトIL-4及びIL-13刺激性TARC分泌に対する作用(*in vitro*)[28)]

TARC分泌に対するデュピルマブの作用を検討するため、全血を0.5nmol/Lのヒト IL-4又は1.0nmol/Lのヒト IL-13存在下で24時間培養し、TARC分泌を測定しました。結果は、以下の通りでした。

デュピルマブの全血培養におけるヒトIL-4及びヒトIL-13刺激性TARC分泌に対する作用



【方法】血縁関係のないドナーの血液をヒトIL-4又はヒトIL-13存在下で培養後、デュピルマブ又は対照抗体を添加した後、ヒトIL-4(0.5nmol/L)又はIL-13(1.0nmol/L)を添加して24時間培養し、上清中のTARCを測定した。

(6)(参考情報)Fcエフェクター機能活性(*in vitro*)[29)]

デュピルマブがFcγ受容体に結合してエフェクター細胞によるADCC又はCDCを促進させる作用を有するか、*in vitro*細胞アッセイにより検討しました。その結果、デュピルマブは、3.3pmol/L～200nmol/Lの濃度範囲で、検討したいずれの細胞株に対してもPBMCによるADCCを誘発せず、また3.2pmol/L～188nmol/Lの濃度で、検討したいずれの細胞株に対してもCDCを誘発しませんでした。デュピルマブに関連するFc領域エフェクター機能活性は検出されませんでした。

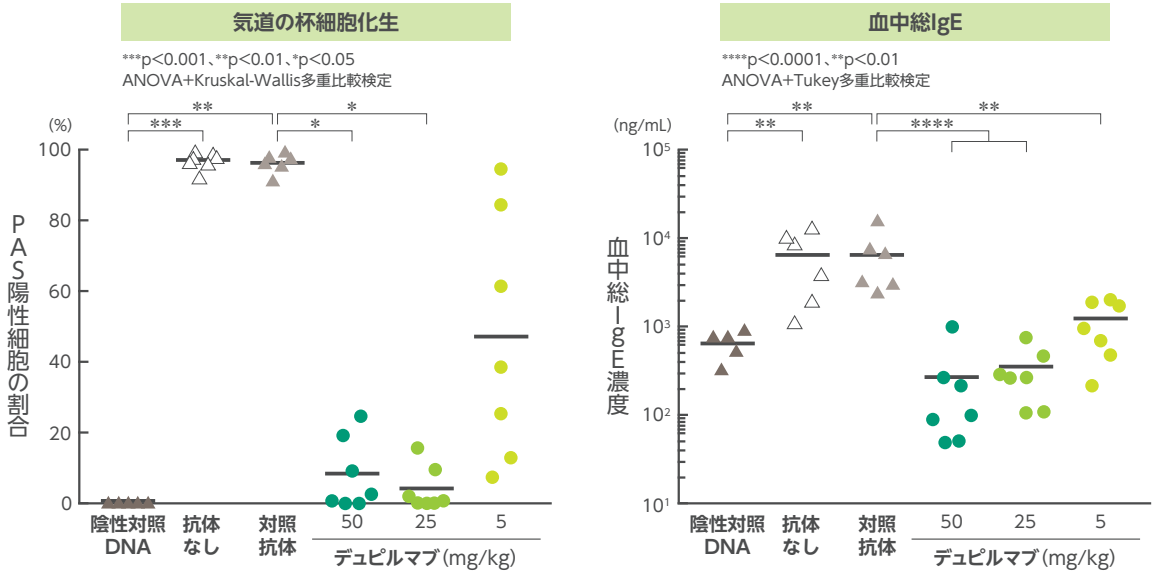
ADCC:Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity(抗体依存性細胞傷害)
CDC:Complement-dependent cytotoxicity(補体依存性細胞傷害)
PBMC:Peripheral blood mononuclear cells(末梢血単核細胞)

(7) マウスType 2炎症モデルにおける作用(マウス)[30、31]

マウス*Il4rα*及び*Il4*の両対立遺伝子を対応するヒト遺伝子で置換した*Il4rα*$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$マウスにおいて、Type 2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、Type 2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。

Il4rα$^{hu/hu}$ *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



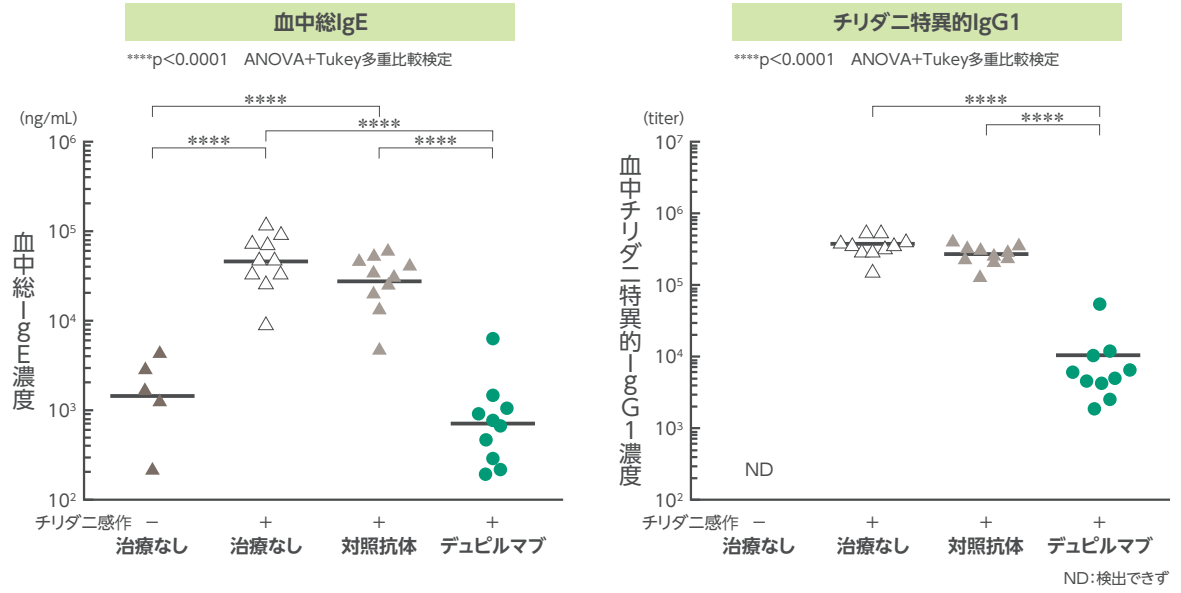
【方法】マウスのIL-4Rαの細胞外ドメイン及びIL-4をヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス(1群n=5～7)に、Type 2サイトカインであるIL-25のDNAを導入し、デュピルマブを7日間で4回投与して、9日後に気道の杯細胞化生と血中総IgE濃度を測定した。

30)社内資料:マウスType 2炎症モデルにおける作用(承認時評価資料)
31) Le Floc'h A et al. Allergy 2020;75:1188-1204
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。

(8)マウス4週間アレルゲン誘発性肺炎モデルにおけるType 2免疫応答に対する作用(マウス)[31、32)]

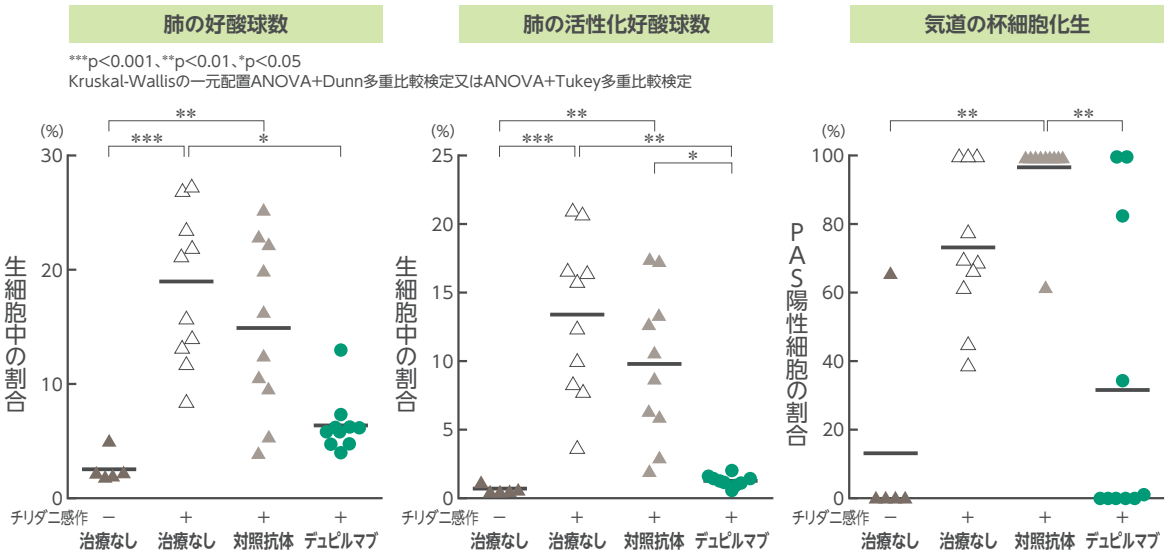
Il4rα$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$マウスを用いて、アレルゲン誘発性肺炎モデルにおけるデュピルマブの効果を検討しました。デュピルマブを投与したチリダニ(HDM:House dust mite)感作*Il4rα*$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$マウスは、非投与HDM感作マウス及び対照抗体を投与したHDM感作マウスと比較して、血中総IgE濃度及び血中HDM特異的IgG1(ヒトIgG4に相当)濃度が有意に低くなりました。デュピルマブ投与マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、肺における総好酸球の割合の低下傾向を示し、活性化好酸球の浸潤が有意に少なくなりました。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*Il4rα*$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$マウス4週間アレルゲン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



ND:検出できず

デュピルマブの*Il4rα*$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$マウス4週間アレルゲン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(アレルゲン)を反復鼻腔内感作し(アレルゲン誘発性肺炎モデル)、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。

31) Le Floc'h A et al. Allergy 2020;75:1188-1204
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。
32)社内資料:マウスアレルゲン誘発性肺炎モデルにおけるType 2免疫応答に対する作用(承認時評価資料)

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験（カニクイザル）[32)]

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カ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カ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カ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）[33)]

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）[33)]

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カ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カ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[34)]

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（約妊娠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[35)]

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-4Rα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／製剤学的事項

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。

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／包装

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ペン〉
1.14mL×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ペン　30200AMX00926
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200mgペン　30700AMX00125
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)]
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)、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)]、気管支喘息の小児用法・用量(4年)、中等症から重症の水疱性類天疱瘡(10年)

主要文献

1) 社内資料：国際共同第Ⅱb相用量検討試験［R668-AD-1021］（承認時評価資料）
2) Thaçi D et al. Lancet 2016;387:40-52
3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相単独療法試験［R668-AD-1334］（承認時評価資料）
4) Simpson EL et al. N Engl J Med 2016;375:2335-2348
5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相ステロイド外用薬併用療法試験［R668-AD-1224］（承認時評価資料）
6) Blauvelt A et al. Lancet 2017;389:2287-2303
7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験［R668-AD-1424］（承認時評価資料）
8) de Bruin-Weller M et al. Br J Dermatol 2018;178:1083-1101
9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験［R668-AD-1225］（承認時評価資料）
10) Deleuran M et al. J Am Acad Dermatol 2020;82:377-388
11) Beck LA et al. Am J Clin Dermatol 2020;21:567-577
12) Beck LA et al. Am J Clin Dermatol 2022;23:393-408
13) 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［EFC16823試験］（承認時評価資料）
14) 社内資料：12歳以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相単独療法試験［LIBERTY AD ADOL］（承認時評価資料）
15) Simpson EL et al. JAMA Dermatol 2020;156:44-56
16) 社内資料：6歳以上12歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相併用療法試験［LIBERTY AD PEDS］（承認時評価資料）
17) Paller AS et al. J Am Acad Dermatol 2020;83:1282-1293
18) 社内資料：生後6カ月以上6歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相併用療法試験［LIBERTY AD PRESCHOOL］（承認時評価資料）
19) Paller AS et al. Lancet 2022;400:908-919
20) 社内資料：国内第I相単回投与試験［TDU12265］（承認時評価資料）
21) Li Z et al. Clin Pharmacol Drug Dev 2020;9:742-755
22) 社内資料：母集団薬物動態解析（承認時評価資料）
23) Kovalenko P et al. Clin Pharmacol Drug Dev 2020;9:756-767
24) 社内資料：ヒト及びその他の動物種のIL-4Rαに対する結合親和性（承認時評価資料）
25) 社内資料：IL-4のヒトIL-4Rαへの結合に対する阻害作用（承認時評価資料）
26) 社内資料：ヒトリンパ球表面の天然IL-4Rαへの結合（承認時評価資料）
27) 社内資料：ヒトIL-4及びIL-13シグナル伝達阻害作用（承認時評価資料）
28) 社内資料：ヒトIL-4及びIL-13刺激性TARC分泌に対する作用（承認時評価資料）
29) 社内資料：Fcエフェクター機能活性（承認時評価資料）
30) 社内資料：マウスType 2炎症モデルにおける作用（承認時評価資料）
31) Le Floc'h A et al. Allergy 2020;75:1188-1204
32) 社内資料：マウスアレルゲン誘発性肺炎モデルにおけるType 2免疫応答に対する作用（承認時評価資料）
33) 社内資料：反復投与毒性試験（承認時評価資料）
34) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認時評価資料）
35) 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（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

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://www.sanofimedicalinformation.com

sanofi | Campus
https://pro.campus.sanofi/jp

製造販売業者等

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

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

サノフィとRegeneron社は、アトピー性皮膚炎治療薬の研究開発に寄与してまいります。

MAT-JP-2504451-3.0-06/2026
2026年6月作成