医薬品リスク管理計画対象製品
（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号	87449

総合製品情報概要

＜鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎＞

効能又は効果（抜粋）
300mgペン、300mgシリンジ
○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）
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®

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

DUPIXENT® デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
*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）

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. 国際共同第Ⅲ相検証的試験（SINUS-52） …… 14
2. 海外第Ⅲ相検証的試験（SINUS-24）（海外データ） …… 34
3. 国際共同第Ⅲ相検証的試験（SINUS-52）及び
   海外第Ⅲ相検証的試験（SINUS-24、海外データ）の併合解析 …… 39

薬物動態 …… 44

1. 血清中濃度 …… 44
2. 吸収（外国人データを含む） …… 46
3. 分布（外国人データを含む） …… 46
4. 代謝 …… 46
5. 排泄（外国人データを含む） …… 46
6. 腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における体内動態（外国人データを含む） …… 47
7. 相互作用（外国人データを含む） …… 47

薬効薬理 …… 48

1. 作用機序 …… 48
2. 非臨床試験 …… 50

安全性薬理試験及び毒性試験 …… 54

1. 安全性薬理試験（カニクイザル） …… 54
2. 毒性試験 …… 54

有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項 …… 56

取扱い上の注意／包装／関連情報 …… 58

主要文献 …… 60

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） …… 61

開発の経緯

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

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

デュピクセントは、IL-4受容体複合体及びIL-13受容体複合体に共通のIL-4受容体αサブユニット（IL-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「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の適応で製造販売承認を取得しました。2021年からは小児のアトピー性皮膚炎日本人患者を対象とした国内第III相試験等が行われ、2023年9月、生後6カ月以上の小児に対する用法及び用量の追加承認、及びデュピクセント皮下注200mgシリンジの製造販売承認を取得しました。その後、2025年7月に皮下注200mgペンの製造販売承認を取得しました。

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

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

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

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

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

〈水疱性類天疱瘡〉
本邦では、2020年から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、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態に深く関与するType2炎症反応を抑える、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体（生物学的製剤）です。

（p.49）

2 既存治療でコントロール不十分な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相検証的試験では、「鼻茸スコア」「鼻閉重症度スコア」「Lund-Mackayスコア」のベースラインからの変化量を、プラセボと比較して有意に改善しました（鼻噴霧用ステロイド薬との併用療法）。

（p.13～15）

3 通常、成人には、300mgを2週に1回皮下投与します。なお、症状安定後には、300mgを4週に1回投与することも可能です。

（p.7）

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

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

4. 効能又は効果（抜粋）
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）

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。[17.1.7-17.1.9参照]

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β_2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。[17.1.10参照]

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	蟯虫症
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥、角膜炎	眼そう痒症、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

主な臨床試験

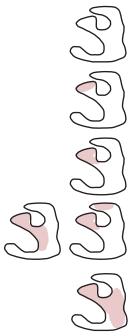
試験	対象集団	目的	投与群 対照群	デザイン	投与期間
国際共同 第Ⅲ相 検証的試験 (SINUS-52)	既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者 (18歳以上)	鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価する。	・300mg/2週 (n=150) ・300mg/2-4週 (n=145) ・プラセボ(n=153)	国際共同、 多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	52週間 (後観察 期間: 12週間)
海外第Ⅲ相 検証的試験 (SINUS-24) (海外データ)	既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者 (18歳以上)	鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価する。	・300mg/2週 (n=143) ・プラセボ(n=133)	国際共同、 多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	24週間 (後観察 期間: 24週間)

臨床試験で使用した主な評価基準

■鼻茸スコア(NPS;nasal polyp score)

・鼻茸を内視鏡的に評価するスコア。
・盲検化された中央読影者が、治験実施施設において指定の来院時に実施された鼻内視鏡検査のビデオ記録を読影して評価。
・範囲:0～8(左右各0～4)

内視鏡所見(右側)



0=ポリープなし

1=小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁の下には達していない

2=中鼻甲介下縁の下に達しているポリープを認める

3=大きなポリープが下鼻甲介下縁に達している又はポリープを中鼻甲介の内側に認める

4=下鼻腔の完全な閉塞を引き起こしている大きなポリープを認める

■鼻閉重症度スコア／嗅覚障害重症度スコア／鼻漏重症度スコア

・患者が毎日午前中に評価する鼻閉／嗅覚低下・障害／鼻漏の重症度スコア。
・範囲:0～3(0=症状なし、1=軽度の症状、2=中等度の症状、3=重度の症状)

スコア	症状
0	症状なし
1	軽症(症状があり、わずかに認識できるが容易に耐えられる)
2	中等症(明らかに症状があり煩わしいが、許容できる)
3	重症(症状が耐えがたく、日常生活の妨げとなる)

■全症状スコア(TSS;total symptoms score)

・患者が毎日午前中に評価する副鼻腔炎の症状(鼻閉、嗅覚障害、鼻漏[別々に測定した前鼻漏／後鼻漏の平均])の合計から算出される全副鼻腔炎症状の重症度スコア。
・範囲:0～9(各0～3[0=症状なし、1=軽度の症状、2=中等度の症状、3=重度の症状])

■CT画像によるLund-Mackayスコア

・CT画像における副鼻腔の混濁度を評価するスコア。
・範囲:0～24(左右各0～12[上顎洞・前篩骨洞・後篩骨洞・蝶形骨洞・前頭洞;0=異常なし、1=部分混濁、2=全部混濁、中鼻道自然口ルート;0=閉鎖なし、2=閉鎖])

■ペンシルベニア大学嗅覚識別検査(UPSIT;University of Pennsylvania smell identification test)

・40項目の臭気検査によって、嗅覚低下／障害を評価する嗅覚同定検査。
・範囲:0～40(正常嗅覚[35～40]、嗅覚低下[31～34=軽度、26～30=中等度、19～25=重度、0～18=嗅覚脱失])

■22項目の副鼻腔に関する評価質問票(SNOT-22;22-item sino-nasal outcome test)

・鼻閉、鼻漏などの副鼻腔炎の主症状項目や睡眠、仕事への支障度、精神的症状に関する22項目からなる質問票。
・範囲:0～110(スコアが低いほど影響がない)[臨床的に重要な最小変化量(MCID)は8.9]

■副鼻腔炎全体に対するvisual analogue scale(VAS)

・副鼻腔炎症状の煩わしさについてのVAS。
・範囲:0(煩わしくない)～10(考えられる最も悪い煩わしさ)
(3以下=軽度、3超7以下=中等度、7超10以下=重度)

■最大鼻吸気流量(NPIF;nasal peak inspiratory flow)

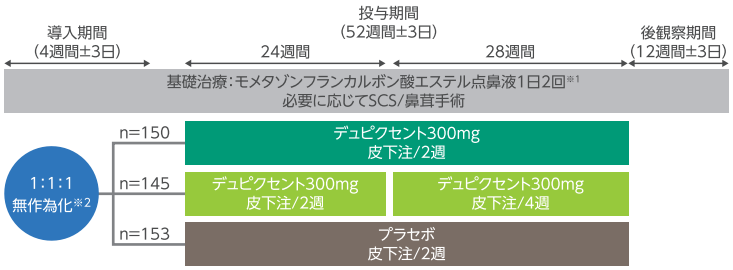
・患者が毎日午前中に計測器を用いて測定する鼻腔の開存性。

■6項目の喘息のコントロールに関するアンケート(ACQ-6;asthma control questionnaire-6)

・喘息症状についての6つの質問からなる質問票。
・範囲:0(障害なし)～6(最高レベルの障害あり)(スコアが高いほど喘息コントロール不良)
[臨床的に重要なスコアの変化又は差は0.5]

1 国際共同第Ⅲ相検証的試験(SINUS-52)[1、2)]

1)社内資料: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相検証的試験[EFC14280(SINUS-52)](承認時評価資料)
2) Bachert C et al. Lancet 2019;394:1638-1650
本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

目的	既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者(18歳以上)を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例(日本人患者49例含む) **【主な選択基準】** ・18歳以上 ・過去2年以内に鼻茸に対する全身性ステロイド薬(SCS)治療歴を有する患者、SCSに対し禁忌又は忍容性が認められない患者、又は鼻茸に対する手術歴を有する患者のいずれかに該当 ・スクリーニング時点の内視鏡下の両側の鼻茸スコア(NPS)が合計8のうち5以上(各鼻孔スコアは2以上) ・スクリーニング前8週間以上にわたり、以下の症状が持続している: －スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度(鼻閉重症度スコア2又は3)であり、無作為化時で週平均重症度が1を超える、かつ －嗅覚障害や鼻漏(前鼻漏／後鼻漏)といったその他の症状
投与方法	デュピクセント300mgを52週まで2週に1回皮下投与する群(デュピクセント300mg/2週群)、24週まで2週に1回皮下投与した後、52週まで4週に1回皮下投与する群(デュピクセント300mg/2-4週群)、プラセボを52週まで2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1:1で無作為化割り付けし、52週間投与したのち、12週間観察した。患者は併用薬として、1日2回モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液を各鼻孔に2噴霧(50μg/噴霧)し、SCSの使用及び手術による救済治療を治験責任医師の判断で行うことを可能とした。  ※1:1日2回投与に耐えられない場合は、1日1回投与を継続した。 ※2:喘息／非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息(NSAID-ERD)の状態(病歴に基づく有無)、手術歴(有無)及び地域により層別化
評価項目	**有効性:** **【主要評価項目】** 〈デュピクセント300mg/2週併合群※3〉 ・24週時における鼻茸スコア(NPS)のベースラインからの変化量(検証的な解析結果) ・24週時における鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量(検証的な解析結果) ・24週時におけるCT画像によるLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量[日本のみ] **【主な副次評価項目】** 〈デュピクセント300mg/2週併合群※3〉 ・24週時における嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量 ・24週時における全症状スコア(TSS)のベースラインからの変化量 ・24週時におけるCT画像によるLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量[日本以外] ・24週時におけるSNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量 ・24週時におけるUPSITスコアのベースラインからの変化量 〈デュピクセント300mg/2週群〉 ・52週時における鼻茸スコア(NPS)、鼻閉重症度スコア及びSNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量など **【その他の副次評価項目】** 〈デュピクセント300mg/2-4週群〉 ・52週時における鼻茸スコア(NPS)、鼻閉重症度スコア及びSNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量 〈デュピクセント300mg/2週群、デュピクセント300mg/2-4週群〉 ・52週時における嗅覚障害重症度スコア、全症状スコア(TSS)、Lund-Mackayスコア及びUPSITスコアのベースラインからの変化量 〈デュピクセント300mg/2週併合群※3〉 ・24週時におけるUPSITスコアによる嗅覚脱失の患者の割合 ・24週時における副鼻腔炎の全般的評価VASのベースラインからの変化量

評価項目（続き）	・24週時におけるNPIFのベースラインからの変化量 ・24週時における鼻漏重症度スコアのベースラインからの変化量 ・24週時における鼻茸スコア（NPS）が1以上又は2以上改善した患者の割合 〈デュピクセント300mg/2週群〉 ・52週時における鼻茸スコア（NPS）が1以上又は2以上改善した患者の割合 〈喘息又はNSAID-ERD合併患者のサブグループ解析：デュピクセント300mg/2週併合群※3〉 ・24週時における鼻茸スコア（NPS）及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 ・24週時における1秒量（FEV_1）及びACQ-6のベースラインからの変化量 など **安 全 性**：治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン、心電図、臨床検査値（血中好酸球数推移など） **薬物動態**：血清中デュピルマブ濃度、抗薬物抗体（ADA） **薬 力 学**：血漿中エオタキシン-3、血清中総免疫グロブリンE（IgE）、血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、血清中ペリオスチン、尿中ロイコトリエンE4（LTE4）及び尿中プロスタグランジンD2の代謝物（PGDM）を含むバイオマーカー ※3：デュピクセント300mg/2週群とデュピクセント300mg/2-4週群の併合
解析計画	・有効性評価項目の主要解析対象集団は、無作為化された全ての患者を含むITT集団とした。 ・安全性評価項目の解析対象集団は、投与量にかかわらず、治験薬の投与を受けた全ての患者を含む安全性解析対象集団、薬力学的評価項目の解析対象集団は、実際に行われた治療に基づくOT（on-treatment）集団とした。なお、デュピクセント300mg/2-4週群には、プラセボ群に無作為化された後、誤って実薬が投与された患者2例が含まれた。 ・有効性の主要評価項目は、欠測データをworst-observation carried forward（WOCF）法及び多重代入（MI）法を合わせた混成手法により解析した。代入値が補完されたデータについて、主要評価項目の対応するベースラインの値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴及び地域を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。記述統計量には、患者数、平均値、標準誤差及び調整平均を示した。調整平均の差とそれに対応する95%信頼区間についてもp値と共に示した。主な副次評価項目の解析も同様に、WOCF法及びMI法を合わせた混成手法により解析した。 ・有効性の主要評価項目及び選択された副次評価項目に対する検定を実施するに際し、全体として第一種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。プラセボとの比較においては両側検定で有意水準5%の下で、①鼻茸スコア（NPS）（24週時）及び鼻閉重症度スコア（24週時）、②Lund-Mackayスコア（24週時）、③全症状スコア（24週時）、④UPSITスコア（24週時）、⑤嗅覚障害重症度スコア（24週時）、⑥SNOT-22合計スコア（24週時）、⑦鼻茸スコア（NPS）（52週時）、⑧鼻閉重症度スコア（52週時）、⑨SNOT-22合計スコア（52週時）（いずれもベースラインからの変化量）の順序で、階層手順により検定を行った。 ・24週時における鼻茸スコア（NPS）及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量に関し、年齢、性別、地域、テリトリー、人種、民族、ベースライン時の体重、ベースライン時のBMI、スクリーニング前過去2年以内のSCS使用歴、鼻茸手術歴、喘息合併、喘息合併及び／又はNSAID-ERD合併、NSAID-ERD合併について、サブグループ解析を行った。 ・有効性の主要評価項目について、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」における方法1に基づき、全体集団と日本人サブグループとの間で結果の一貫性を評価した。次の2つの条件の両方を満たすことを一貫性の達成基準として設定した。 **条件1**：3つの主要評価項目であるITT集団における24週時における鼻茸スコア（NPS）、鼻閉重症度スコア及びLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量のそれぞれについて、デュピクセント300mg/2週併合群とプラセボ群との間の統計的有意差が全体集団で示されること。 **条件2**：3つの主要評価項目について、日本人サブグループにおけるデュピクセント300mg/2週併合群とプラセボ群の群間差が全体集団におけるデュピクセント300mg/2週併合群とプラセボ群の群間差に対し、半分（$\pi=0.5$）以上であること。

6. 用法及び用量（抜粋）〈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。

注：モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎には効能・効果を有していません。

患者背景（ITT集団）

対象患者448例のうち、58.3%が手術歴を有し、80.1%が無作為化前2年間に1回以上SCSを投与されていました。59.6%が喘息、26.8%がNSAID-ERDの病歴を有していました。

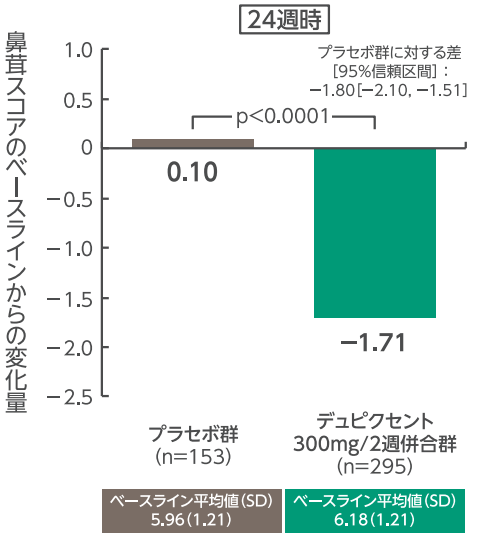
	プラセボ群 (n=153)	デュピクセント 300mg/2週群 (n=150)	デュピクセント 300mg/2-4週群 (n=145)
年齢、平均値±SD、歳	51.67±12.66	51.91±11.88	52.28±12.87
男性、n(%)	95(62.1)	97(64.7)	87(60.0)
鼻茸罹病期間、平均値±SD、年	10.88±9.40	11.28±10.38	10.67±9.12
過去に1回以上手術を受けた患者、n(%)	88(57.5)	88(58.7)	85(58.6)
過去2年にSCSを投与した患者、n(%)	122(79.7)	121(80.7)	116(80.0)
鼻茸スコア(NPS)、平均値±SD(範囲0-8)※1	5.96±1.21	6.07±1.22	6.29±1.20
鼻閉重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.38±0.54	2.48±0.62	2.44±0.59
Lund-Mackayスコア、平均値±SD(範囲0-24)※1	17.65±3.76	18.42±3.61	17.81±3.89
UPSITスコア、平均値±SD(範囲0-40)※2	13.78±8.31	13.46±8.20	13.60±7.57
全症状スコア(TSS)、平均値±SD(範囲0-9)※1	7.08±1.38	7.31±1.41	7.28±1.55
嗅覚障害重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.72±0.52	2.81±0.46	2.73±0.59
鼻漏重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	1.98±0.72	2.03±0.76	2.11±0.72
SNOT-22合計スコア、平均値±SD(範囲0-110)※1	53.48±21.85	50.16±19.72	51.89±21.05
副鼻腔炎の重症度 VAS、平均値±SD(範囲0-10)、cm※1	7.98±2.22	8.24±1.77	7.78±2.20
NPIF、平均値±SD、L/min	87.47±56.14	80.96±50.15	84.86±59.98
血中好酸球数、平均値±SD、Giga/L	0.45±0.36	0.45±0.39	0.40±0.30
血清中総IgE、平均値±SD、IU/mL	227.80±267.13	210.82±256.78	282.28±463.72
血清中ペリオスチン、平均値±SD、ng/mL	112.35±49.40	109.86±49.10	107.05±44.68
喘息／NSAID-ERDを含む何らかの2型性疾患の既往、n(%)	127(83.0)	122(81.3)	120(82.8)
喘息、n(%)	91(59.5)	85(56.7)	91(62.8)
NSAID-ERD、n(%)	44(28.8)	35(23.3)	41(28.3)
アトピー性皮膚炎の既往、n(%)	14(9.2)	9(6.0)	7(4.8)
アレルギー性結膜炎の既往、n(%)	16(10.5)	15 (10.0)	23 (15.9)
アレルギー性鼻炎の既往、n(%)	88(57.5)	92(61.3)	92(63.4)
季節性、n(%)	61(39.9)	58(38.7)	47(32.4)
通年性、n(%)	62(40.5)	64(42.7)	74(51.0)
好酸球性食道炎の既往、n(%)	1(0.7)	1(0.7)	2(1.4)
食物アレルギーの既往、n(%)	18(11.8)	9(6.0)	13(9.0)
蕁麻疹の既往、n(%)	11(7.2)	8(5.3)	9(6.2)

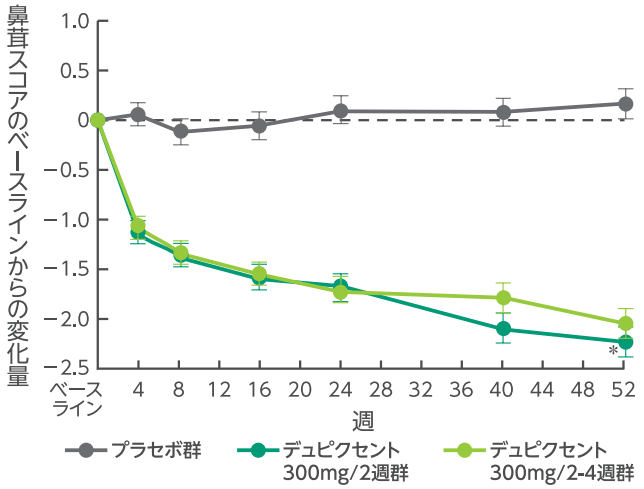
※1:スコアが低いほど状態が良いことを意味する
※2:スコアが高いほど状態が良いことを意味する

†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

鼻茸スコア(NPS)のベースラインからの変化量 [主要評価項目 24週時(検証的な解析結果)†1、主な†7／その他の副次評価項目 52週時]

24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の鼻茸スコア(NPS)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−1.71、プラセボ群は0.10であり、群間差は−1.80で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。52週時におけるデュピクセント300mg/2週群の鼻茸スコア(NPS)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−2.24、プラセボ群は0.15であり、群間差は−2.40で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。デュピクセント300mg/2-4週群のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−2.06でした。



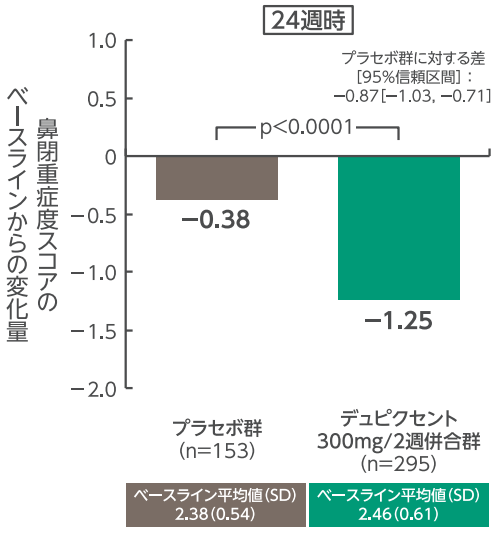


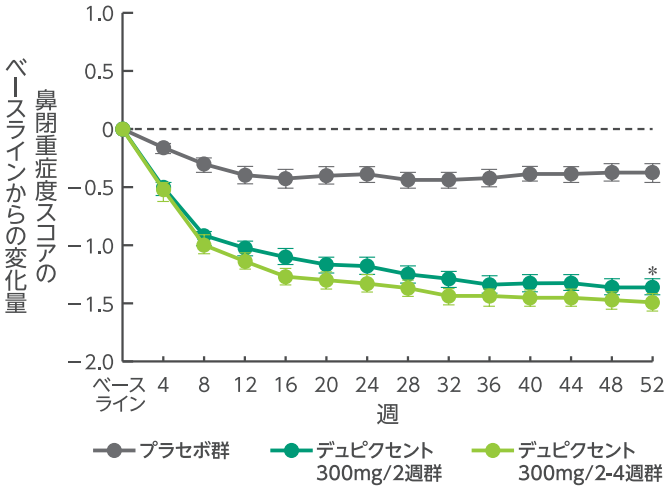
最小二乗平均値
共分散分析(共変量:ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域)
WOCF、MI

*p<0.0001 vs プラセボ群(デュピクセント300mg/2週群)
最小二乗平均値±SE

鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 [主要評価項目 24週時(検証的な解析結果)†1、主な†8／その他の副次評価項目 52週時]

24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−1.25、プラセボ群は−0.38であり、群間差は−0.87で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。52週時におけるデュピクセント300mg/2週群の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−1.35、プラセボ群は−0.37であり、群間差は−0.98で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。デュピクセント300mg/2-4週群のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−1.48でした。





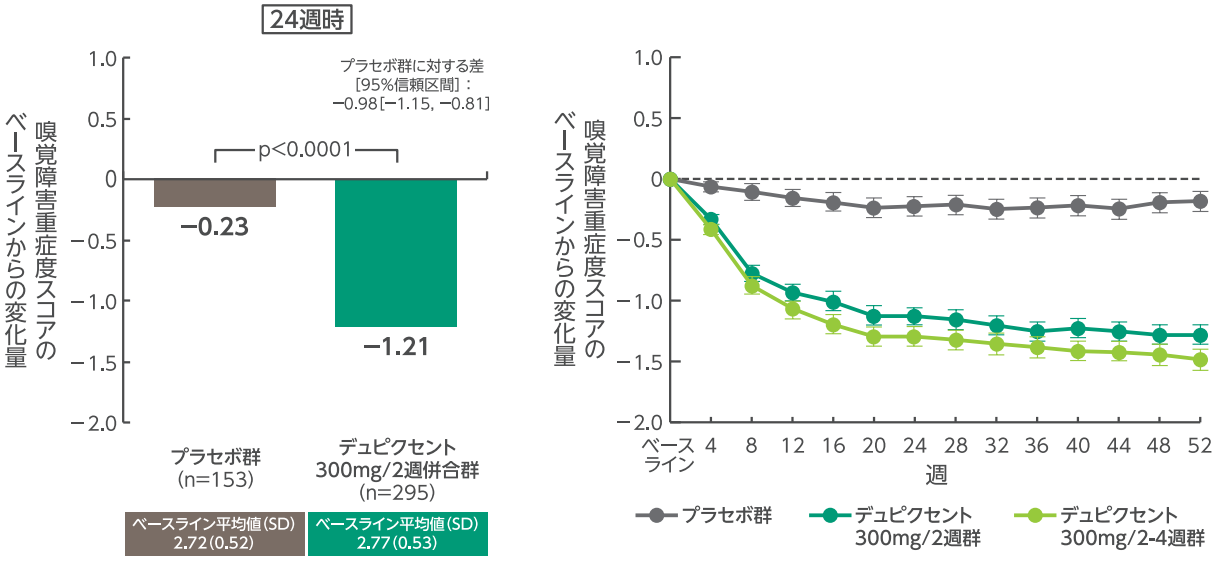
最小二乗平均値
共分散分析(共変量:ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域)
WOCF、MI

*p<0.0001 vs プラセボ群(デュピクセント300mg/2週群)
最小二乗平均値±SE

†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量［主な副次評価項目 24週時†5、その他の副次評価項目 52週時］

24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−1.21、プラセボ群は−0.23であり、群間差は−0.98で、有意差が認められました（p<0.0001、共分散分析）。52週時における嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、デュピクセント300mg/2週群は−1.29、デュピクセント300mg/2-4週群は−1.49、プラセボ群は−0.19でした。

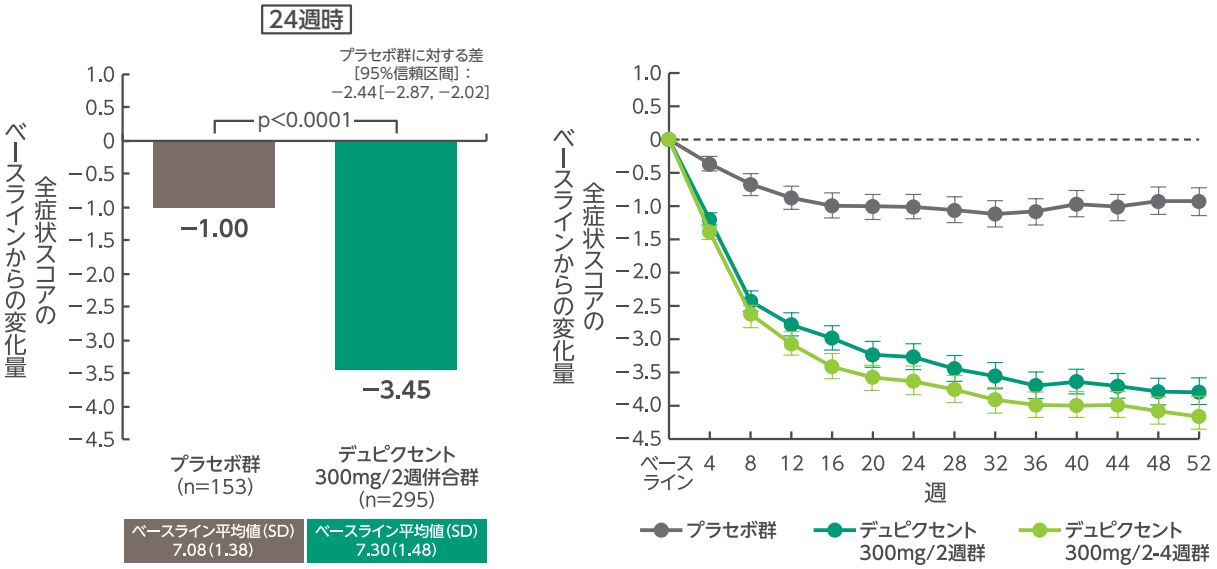


最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）
WOCF、MI

最小二乗平均値±SE

全症状スコア（TSS）のベースラインからの変化量［主な副次評価項目 24週時†3、その他の副次評価項目 52週時］

24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の全症状スコア（TSS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−3.45、プラセボ群は−1.00であり、群間差は−2.44で、有意差が認められました（p<0.0001、共分散分析）。52週時における全症状スコア（TSS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、デュピクセント300mg/2週群は−3.79、デュピクセント300mg/2-4週群は−4.16、プラセボ群は−0.94でした。

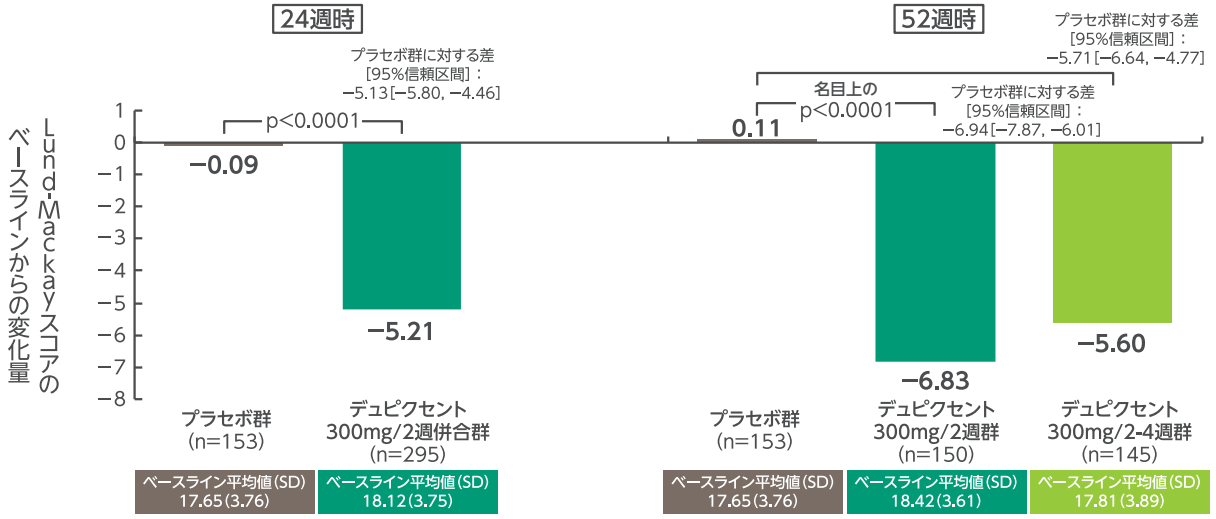


最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）
WOCF、MI

最小二乗平均値±SE

Lund-Mackayスコアのベースラインからの変化量
[主要評価項目(日本のみ) 24週時[†2]、主な副次評価項目(日本以外) 24週時、その他の副次評価項目 52週時]

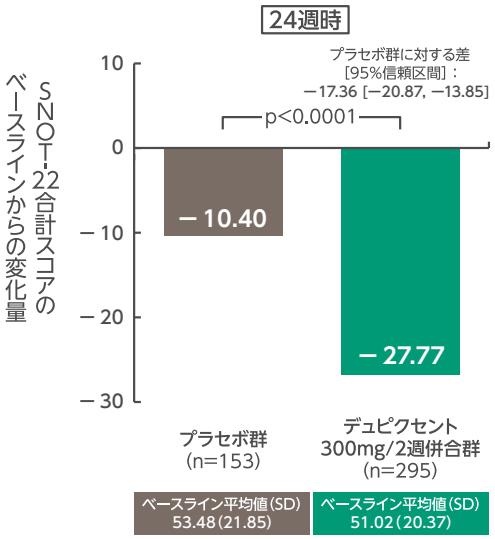
24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群のLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−5.21、プラセボ群は−0.09であり、群間差は−5.13で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。52週時におけるデュピクセント300mg/2週群のLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−6.83、プラセボ群は0.11であり、群間差は−6.94で、有意差が認められました(名目上のp<0.0001、共分散分析)。デュピクセント300mg/2-4週群のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−5.60でした。

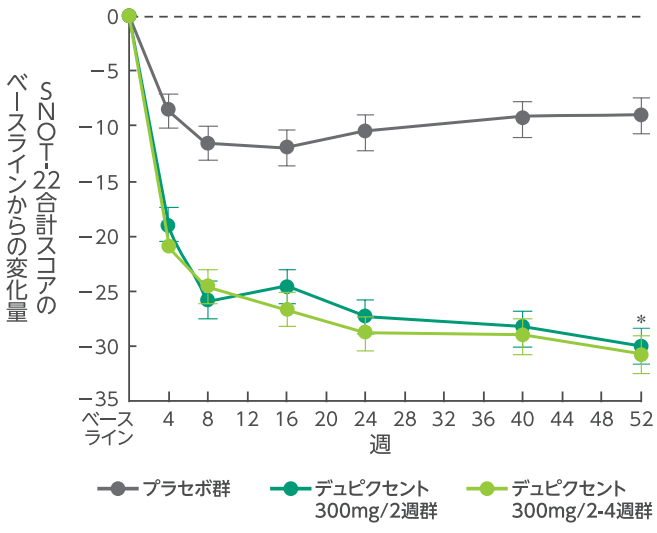


最小二乗平均値
共分散分析(共変量:ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域)
WOCF、MI

SNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量
[主な副次評価項目 24週時[†6]、主な[†9]／その他の副次評価項目 52週時]

24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群のSNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−27.77、プラセボ群は−10.40であり、群間差は−17.36で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。52週時におけるSNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、デュピクセント300mg/2週群は−29.84、デュピクセント300mg/2-4週群は−30.52、プラセボ群は−8.88でした。デュピクセント300mg/2週群とプラセボ群の群間差は−20.96で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。





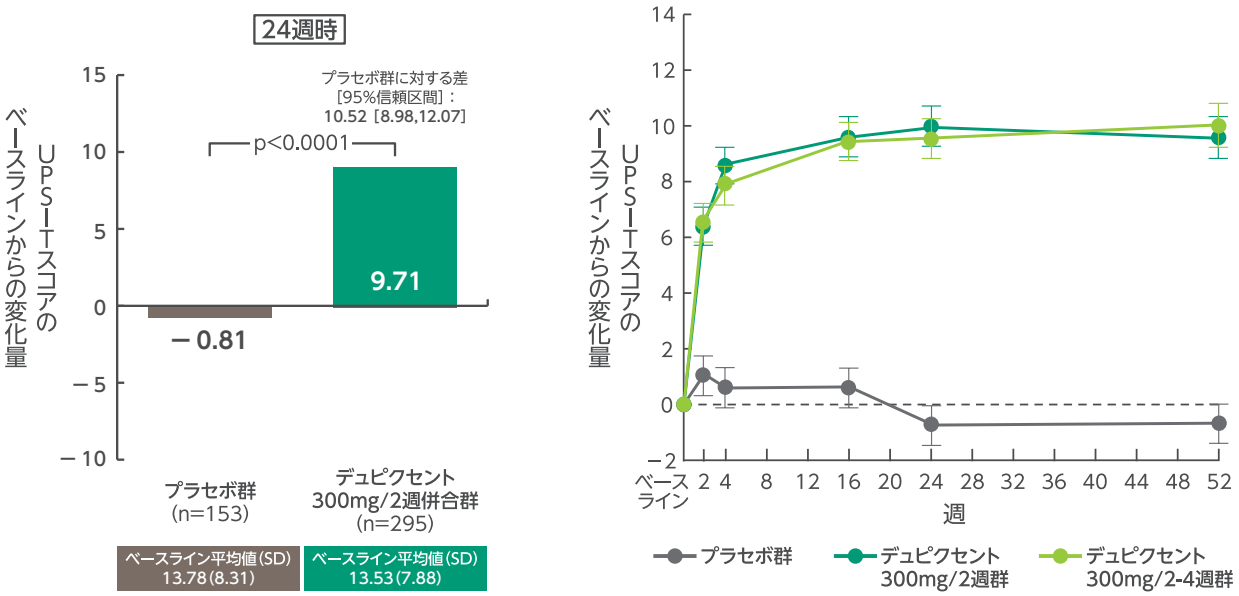
最小二乗平均値
共分散分析(共変量:ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域)
WOCF、MI

*p<0.0001 vs プラセボ群(デュピクセント300mg/2週群)
最小二乗平均値±SE

†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

UPSITスコアのベースラインからの変化量［主な副次評価項目 24週時†4、その他の副次評価項目 52週時］

24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群のUPSITスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は9.71、プラセボ群は−0.81であり、群間差は10.52で、有意差が認められました（p<0.0001、共分散分析）。
52週時におけるUPSITスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、デュピクセント300mg/2週群は9.53、デュピクセント300mg/2-4週群は9.99、プラセボ群は−0.77でした。

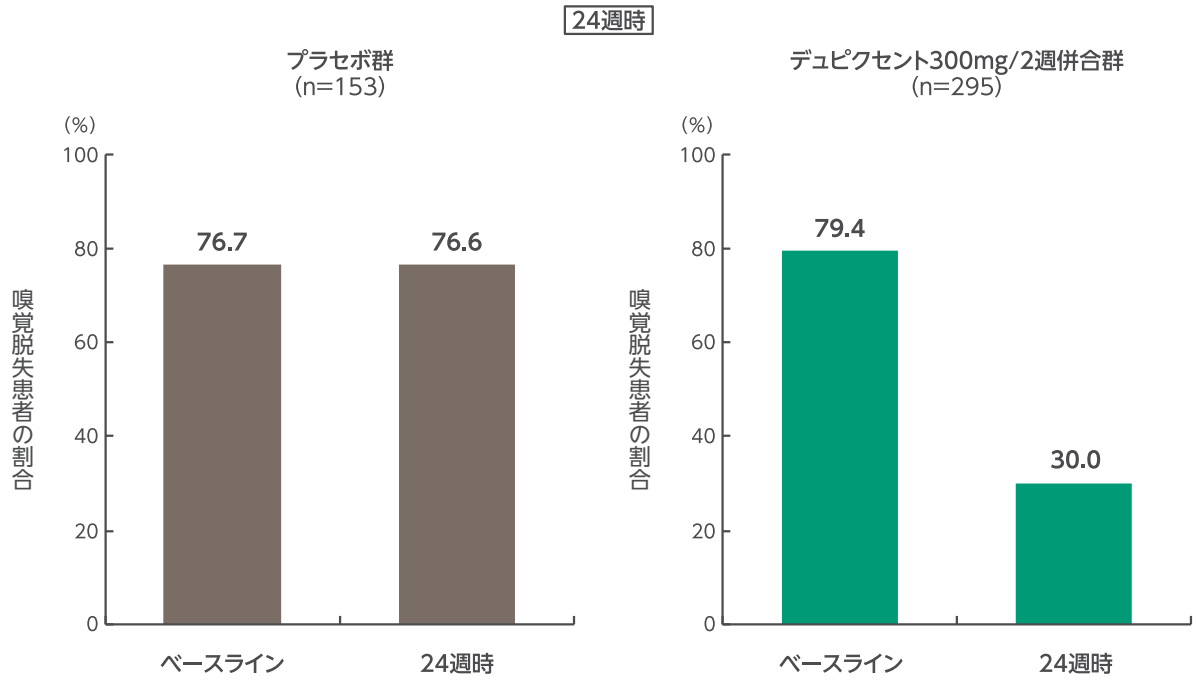


最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）
WOCF、MI

最小二乗平均値±SE

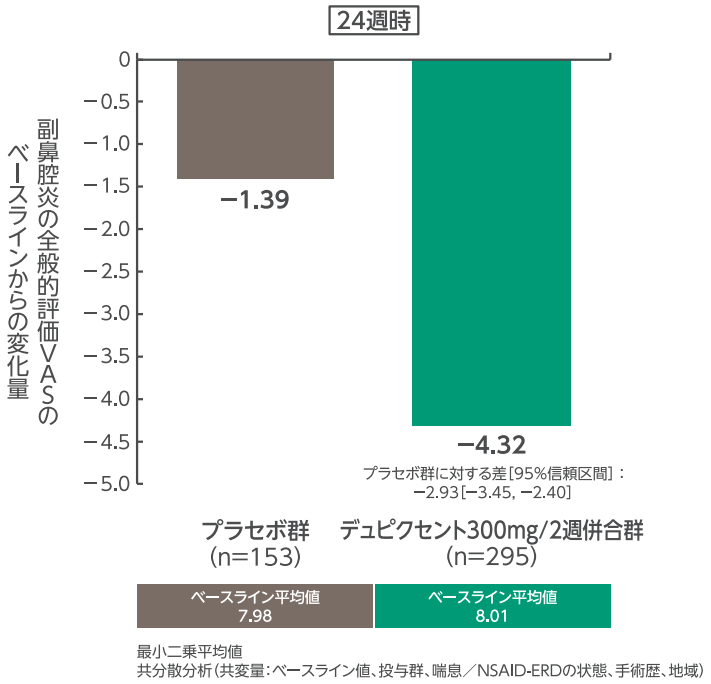
UPSITスコアによる嗅覚脱失の患者の割合［その他の副次評価項目 24週時］

24週時におけるUPSITスコアによる嗅覚脱失の患者の割合は、デュピクセント300mg/2週併合群は30.0%、プラセボ群は76.6%でした。



副鼻腔炎の全般的評価VASのベースラインからの変化量［その他の副次評価項目 24週時］

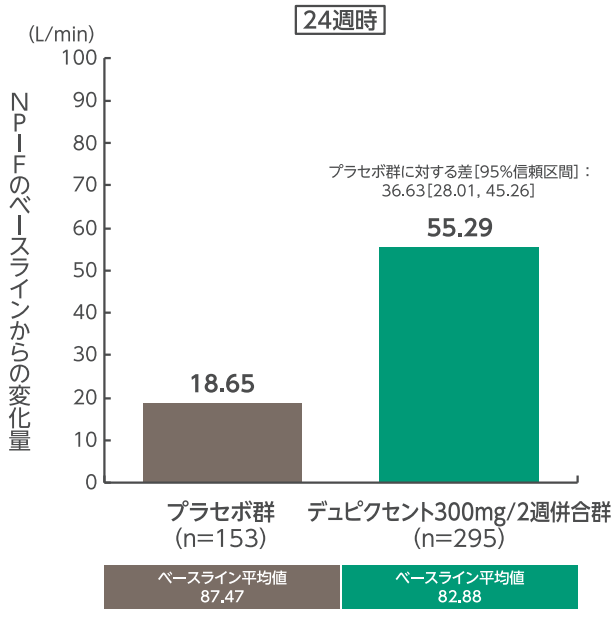
24週時における副鼻腔炎の全般的評価VASのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、デュピクセント300mg/2週併合群は−4.32、プラセボ群は−1.39であり、群間差は−2.93でした。



最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

NPIFのベースラインからの変化量［その他の副次評価項目 24週時］

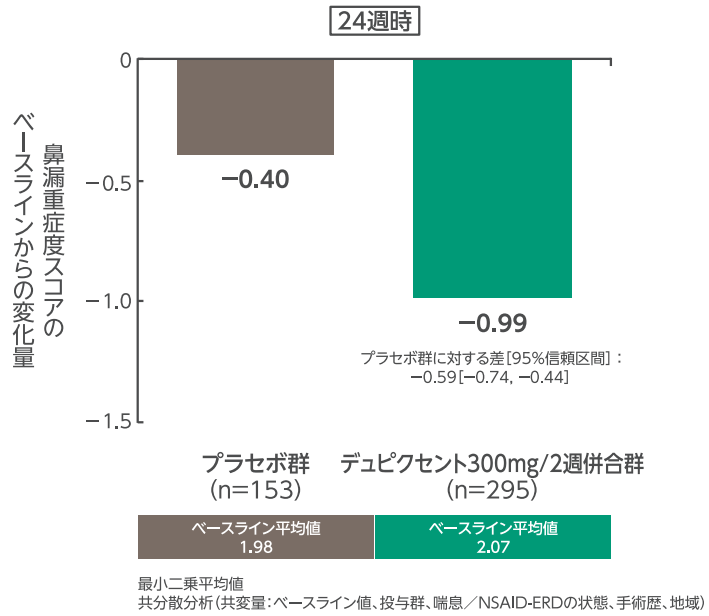
24週時におけるNPIFのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、デュピクセント300mg/2週併合群は55.29L/min、プラセボ群は18.65L/minであり、群間差は36.63L/minでした。



最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

鼻漏重症度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 24週時］

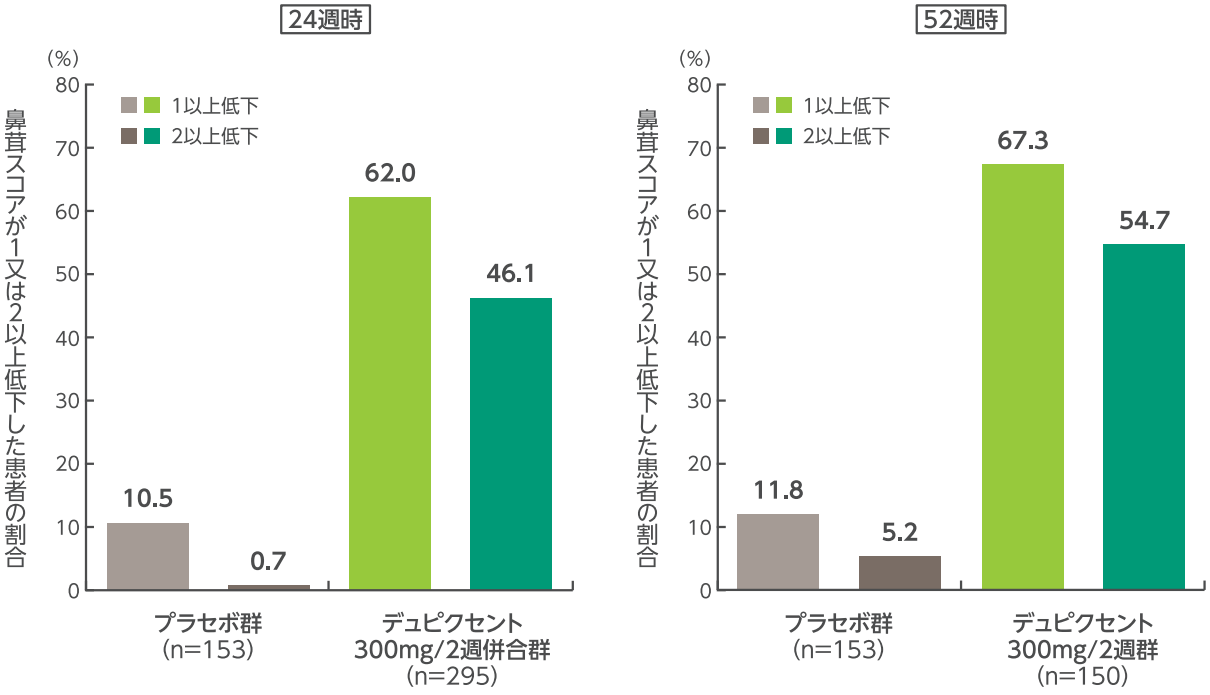
24週時における鼻漏重症度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、デュピクセント300mg/2週併合群は−0.99、プラセボ群は−0.40であり、群間差は−0.59でした。



最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

鼻茸スコア（NPS）が1以上又は2以上改善した患者の割合［その他の副次評価項目 24週時、52週時］

24週時における鼻茸スコア（NPS）が1以上改善した患者の割合は、デュピクセント300mg/2週併合群は62.0%、プラセボ群は10.5%、2以上改善した患者の割合は、それぞれ46.1%、0.7%でした。
52週時における鼻茸スコア（NPS）が1以上改善した患者の割合は、デュピクセント300mg/2週群は67.3%、プラセボ群は11.8%、2以上改善した患者の割合は、それぞれ54.7%、5.2%でした。

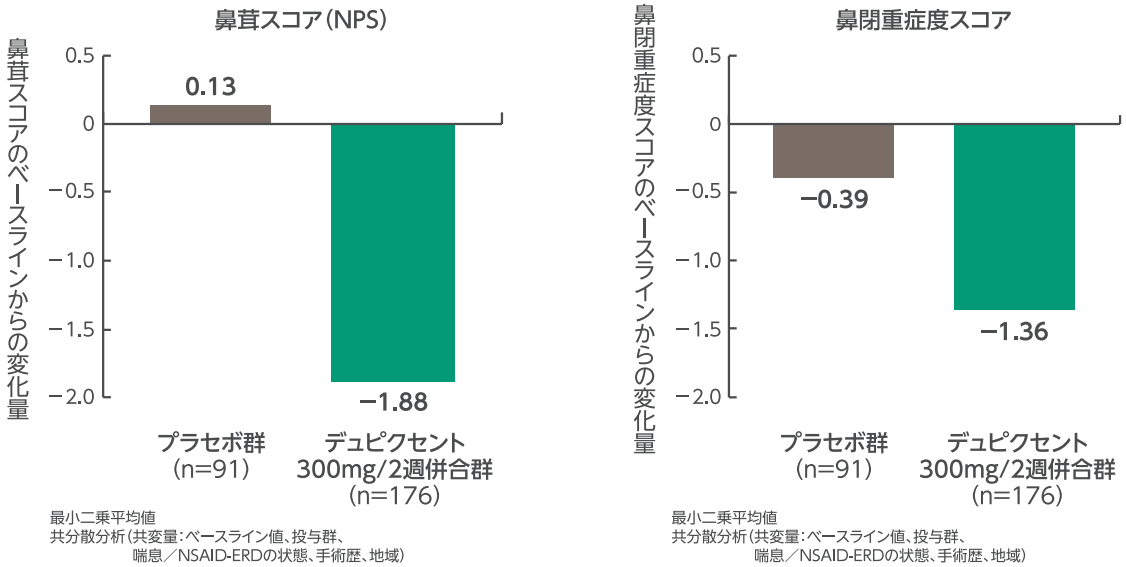


喘息又はNSAID-ERD合併患者の鼻茸スコア（NPS）及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量［その他の副次評価項目 24週時／サブグループ解析］

〈喘息合併患者〉

喘息合併患者において、24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の鼻茸スコア（NPS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は－1.88、プラセボ群は0.13であり、群間差は－2.01でした。24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は－1.36、プラセボ群は－0.39であり、群間差は－0.98でした。

24週時



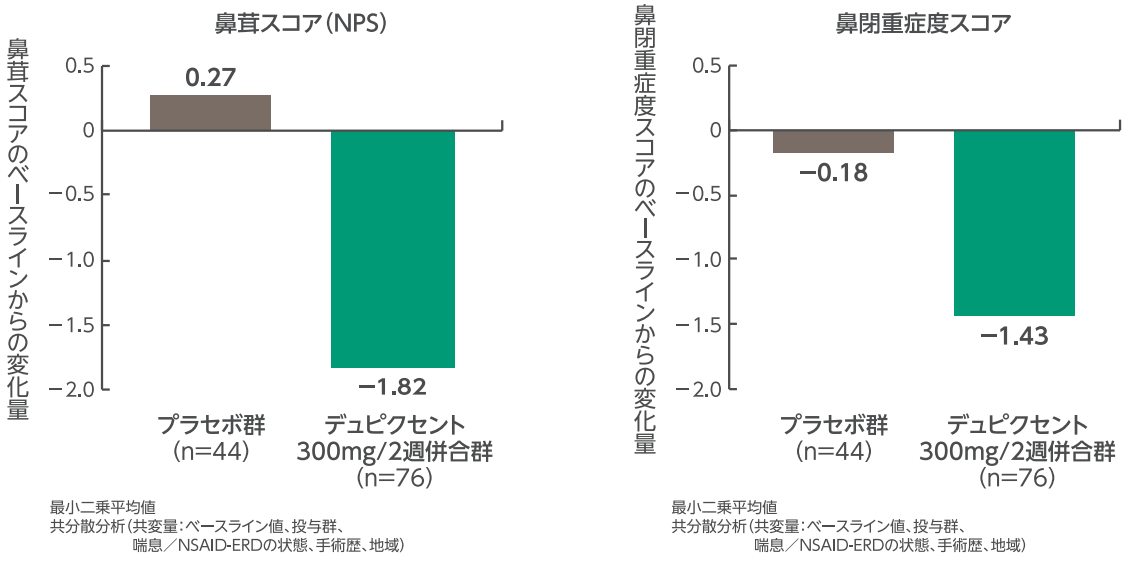
最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

〈NSAID-ERD合併患者〉

NSAID-ERD合併患者において、24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の鼻茸スコア（NPS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は－1.82、プラセボ群は0.27であり、群間差は－2.10でした。24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は－1.43、プラセボ群は－0.18であり、群間差は－1.25でした。

24週時

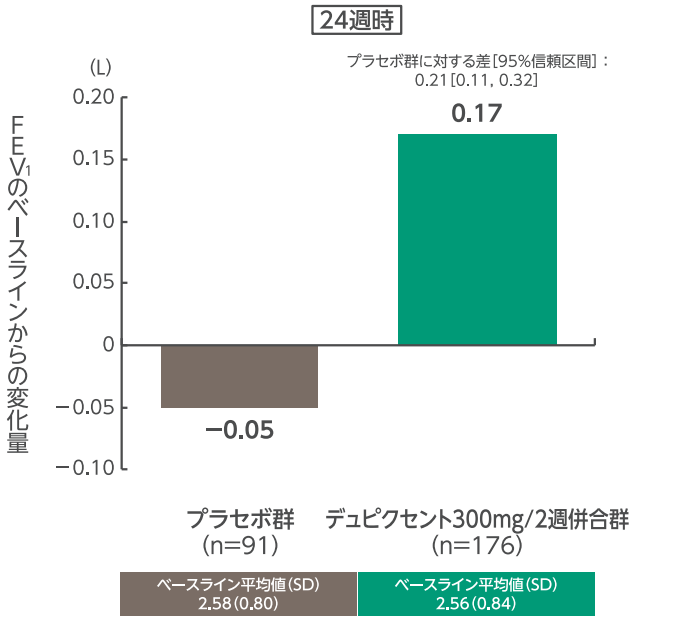


最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

喘息合併患者のFEV_1のベースラインからの変化量［その他の副次評価項目 24週時／サブグループ解析］

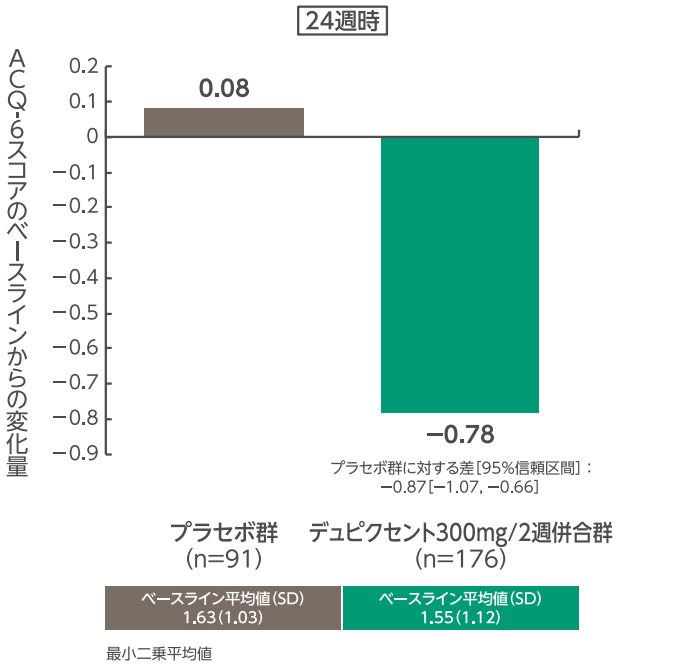
喘息合併患者において、24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群のFEV_1のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は0.17L、プラセボ群は−0.05Lであり、群間差は0.21Lでした。



最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

喘息合併患者のACQ-6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 24週時／サブグループ解析］

喘息合併患者において、24週時におけるデュピクセント300mg/2週併合群のACQ-6スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−0.78、プラセボ群は0.08であり、群間差は−0.87でした。



最小二乗平均値
共分散分析（共変量：ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴、地域）

日本人の鼻茸スコア(NPS)、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackayスコア及びUPSITスコアのベースラインからの変化量[サブグループ解析]

日本人患者のデータは以下の通りでした。

[24週時]	プラセボ群 (n=16)		デュピクセント300mg/2週併合群 (n=33)		ベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差 [95%信頼区間]※3
	ベースライン※1	ベースラインからの変化量※2	ベースライン※1	ベースラインからの変化量※2	
主要評価項目					
鼻茸スコア(NPS)※4	5.63	0.44	6.14	−2.17	−2.61 [−3.70, −1.52]
鼻閉重症度スコア※4	2.23	−0.25	2.26	−1.30	−1.05 [−1.44, −0.65]
Lund-Mackayスコア※4	17.31	−0.82	19.36	−4.80	−3.98 [−6.44, −1.53]
主な副次評価項目					
UPSITスコア※5	12.19	0.41	13.73	10.53	10.12 [5.52, 14.72]
[52週時]	プラセボ群 (n=16)		デュピクセント300mg/2週群 (n=16)		ベースラインからの変化量のプラセボ群に対する差 [95%信頼区間]※3
	ベースライン※1	ベースラインからの変化量※2	ベースライン※1	ベースラインからの変化量※2	
主な副次評価項目					
鼻茸スコア(NPS)※4	5.63	0.37	5.63	−3.16	−3.53 [−4.78, −2.29]
鼻閉重症度スコア※4	2.23	−0.29	2.22	−1.51	−1.22 [−1.74, −0.69]
その他の副次評価項目					
Lund-Mackayスコア※4	17.31	−0.09	19.00	−7.55	−7.46注 [−10.89, −4.03]
UPSITスコア※5	12.19	−0.97	13.25	11.77	12.74注 [7.82, 17.66]

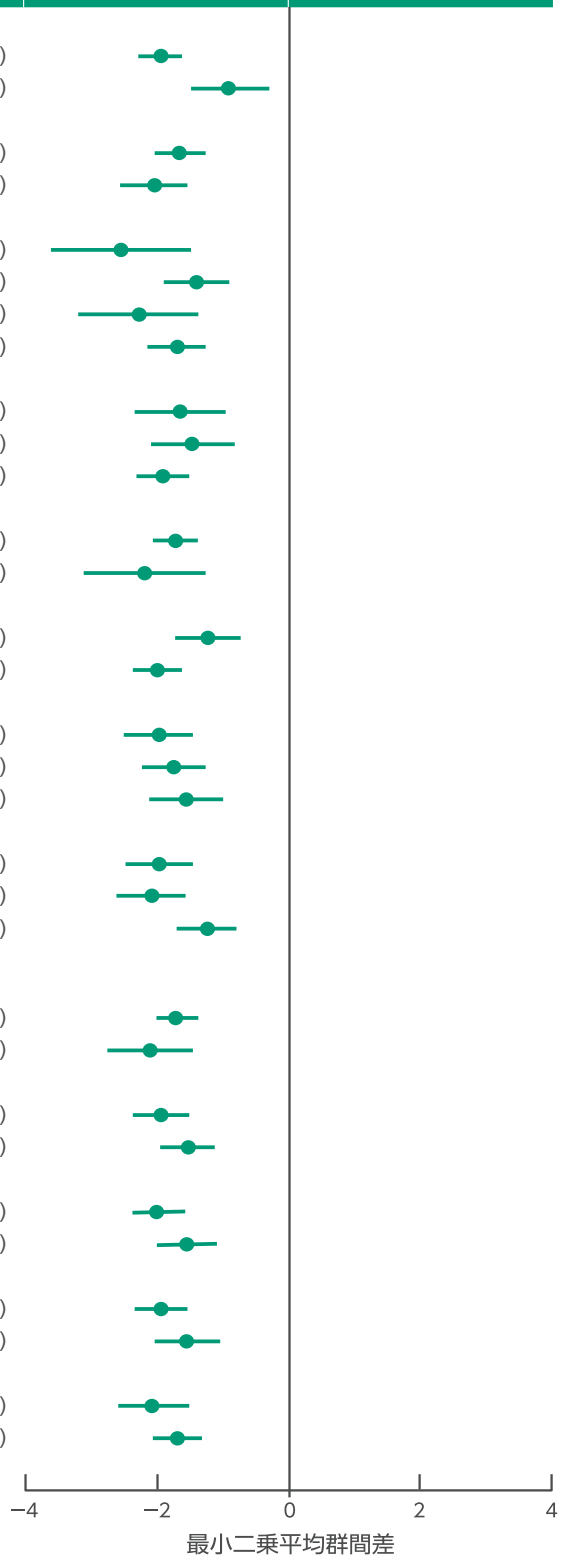
※1:平均値
※2:調整平均
※3:共分散分析(共変量:ベースライン値、投与群、喘息/NSAID-ERDの状態、手術歴、地域)、WOCF、MI
※4:スコアが低いほど状態が良いことを意味する
※5:スコアが高いほど状態が良いことを意味する
注:補完法については文献に記載なし

サブグループ解析

〈鼻茸スコア（NPS）のベースラインからの変化量〉［主要評価項目 24週時］

いずれのサブグループにおいても、95%信頼区間の上限値は0未満でした。

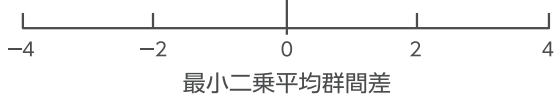
サブグループ	n	最小二乗平均群間差（95%CI）
年齢（歳）		
＜65	366	−1.99（−2.32, −1.65）
≧65	80	−0.92（−1.49, −0.34）
性別		
男性	278	−1.69（−2.06, −1.31）
女性	168	−2.09（−2.59, −1.59）
地域		
アジア	49	−2.61（−3.70, −1.52）
ラテンアメリカ	136	−1.44（−1.94, −0.93）
東ヨーロッパ	43	−2.34（−3.28, −1.39）
西洋諸国	218	−1.74（−2.17, −1.32）
テリトリー		
北アメリカ	88	−1.71（−2.40, −1.02）
欧州連合	87	−1.50（−2.14, −0.85）
その他の国	271	−1.96（−2.34, −1.57）
人種		
白人	371	−1.75（−2.05, −1.44）
その他	75	−2.22（−3.16, −1.28）
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	131	−1.26（−1.76, −0.75）
非ヒスパニック系又は非ラテン系	314	−2.03（−2.39, −1.66）
ベースライン時の体重（kg）		
＜70	135	−1.99（−2.52, −1.46）
≧70～＜90	189	−1.78（−2.24, −1.31）
≧90	122	−1.58（−2.14, −1.01）
ベースライン時のBMI（kg/m^2）		
＜25	141	−2.01（−2.53, −1.49）
≧25～＜30	168	−2.11（−2.62, −1.60）
≧30	137	−1.26（−1.77, −0.75）
スクリーニング前過去2年以内のSCS使用歴		
あり	358	−1.72（−2.05, −1.39）
なし	88	−2.12（−2.75, −1.48）
鼻茸手術歴		
あり	260	−1.95（−2.36, −1.54）
なし	186	−1.55（−1.97, −1.13）
喘息合併		
あり	266	−2.01（−2.40, −1.62）
なし	180	−1.55（−2.02, −1.09）
喘息合併及び／又はNSAID-ERD合併		
あり	280	−1.97（−2.35, −1.59）
なし	166	−1.55（−2.03, −1.08）
NSAID-ERD合併		
あり	120	−2.10（−2.61, −1.58）
なし	326	−1.71（−2.07, −1.35）



〈鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量〉[主要評価項目 24週時]

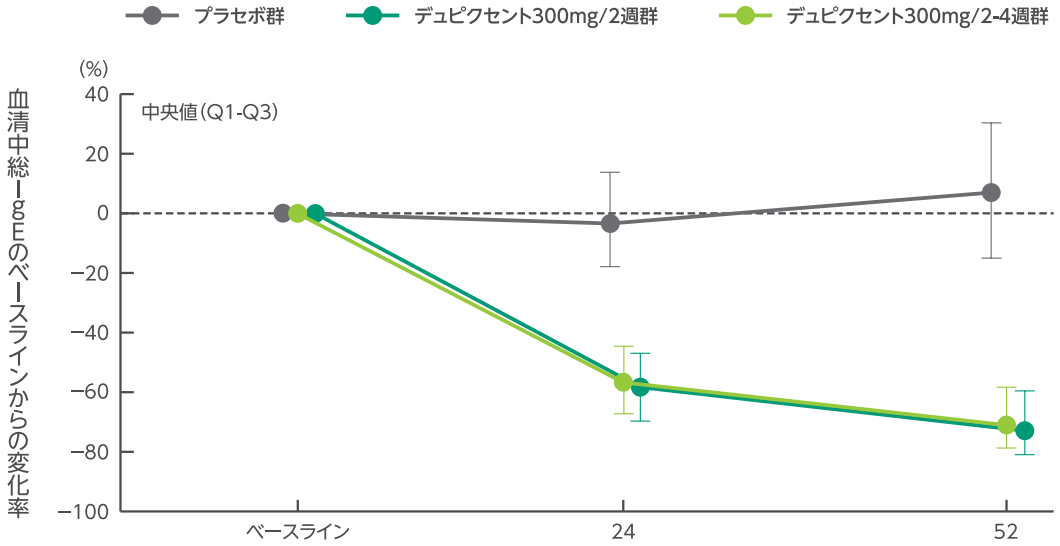
いずれのサブグループにおいても、95%信頼区間の上限値は0未満でした。

サブグループ	n	最小二乗平均群間差 (95%CI)
年齢(歳)		
＜65	367	−0.87(−1.05, −0.69)
≧65	81	−0.95(−1.35, −0.54)
性別		
男性	279	−0.77(−0.97, −0.57)
女性	169	−1.05(−1.31, −0.78)
地域		
アジア	49	−1.05(−1.44, −0.65)
ラテンアメリカ	137	−0.71(−1.02, −0.40)
東ヨーロッパ	43	−1.31(−1.84, −0.78)
西洋諸国	219	−0.85(−1.08, −0.62)
テリトリー		
北アメリカ	89	−0.94(−1.28, −0.61)
欧州連合	87	−0.67(−1.06, −0.28)
その他の国	272	−0.92(−1.12, −0.72)
人種		
白人	372	−0.87(−1.05, −0.69)
その他	76	−0.91(−1.27, −0.55)
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	132	−0.72(−1.04, −0.40)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	315	−0.95(−1.14, −0.76)
ベースライン時の体重(kg)		
＜70	135	−1.03(−1.30, −0.77)
≧70～＜90	189	−0.88(−1.14, −0.61)
≧90	124	−0.68(−1.00, −0.36)
ベースライン時のBMI(kg/m^2)		
＜25	141	−1.16(−1.40, −0.92)
≧25～＜30	168	−0.69(−0.97, −0.41)
≧30	139	−0.82(−1.14, −0.51)
スクリーニング前過去2年以内のSCS使用歴		
あり	359	−0.87(−1.06, −0.69)
なし	89	−0.89(−1.20, −0.58)
鼻茸手術歴		
あり	261	−1.03(−1.24, −0.82)
なし	187	−0.64(−0.89, −0.39)
喘息合併		
あり	267	−0.98(−1.17, −0.78)
なし	181	−0.73(−0.99, −0.46)
喘息合併及び／又はNSAID-ERD合併		
あり	281	−1.01(−1.20, −0.81)
なし	167	−0.66(−0.94, −0.39)
NSAID-ERD合併		
あり	120	−1.25(−1.54, −0.96)
なし	328	−0.74(−0.93, −0.55)



血清中総IgEのベースラインからの変化量（OT集団）［薬力学的評価項目］

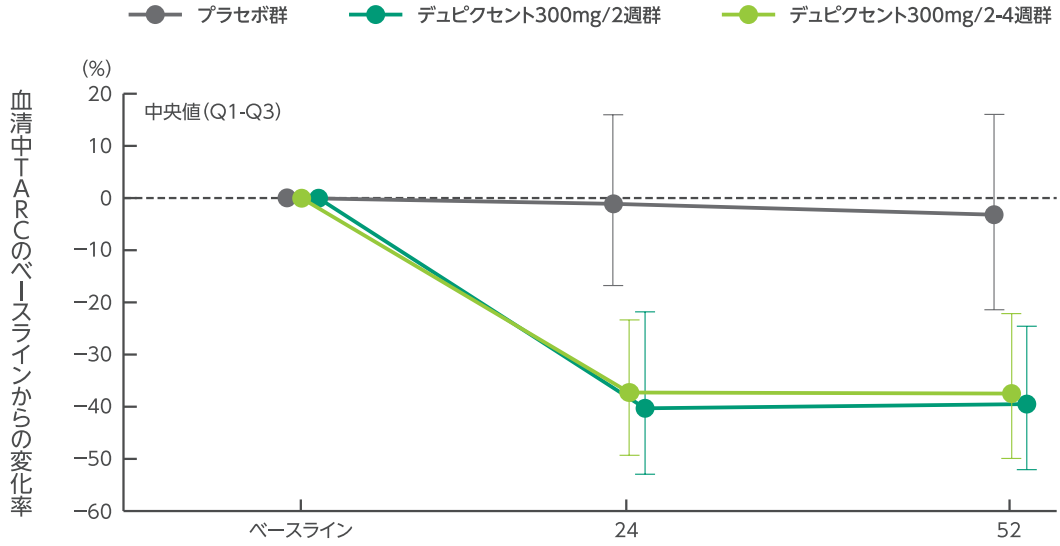
デュピクセント（300mg/2週又は300mg/2-4週）を投与したときの血清中総IgEのベースラインからの変化率（中央値）は、24週時で−56%、52週時で−71%でした。



プラセボ群	150	144	120
デュピクセント300mg/2週群	148	144	134
デュピクセント300mg/2-4週群	148	146	142

血清中TARCのベースラインからの変化量（OT集団）［薬力学的評価項目］

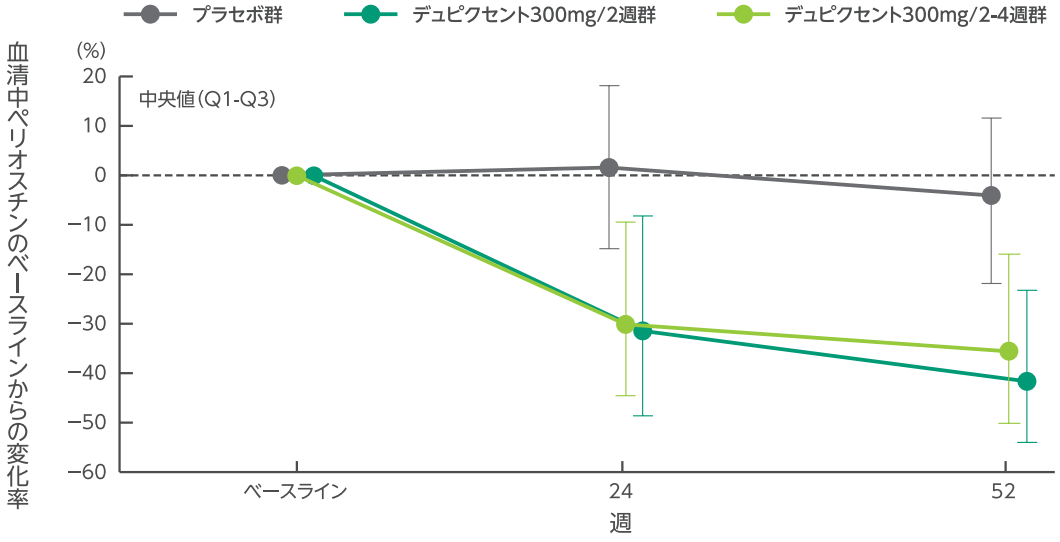
血清中TARCのベースラインからの変化率（中央値）は、デュピクセント300mg/2週群では24週時で−41%、52週時で−40%、デュピクセント300mg/2-4週群では24週時で−38%、52週時で−38%でした。



プラセボ群	149	142	118
デュピクセント300mg/2週群	147	140	132
デュピクセント300mg/2-4週群	148	147	142

血清中ペリオスチンのベースラインからの変化量（OT集団）［薬力学的評価項目］

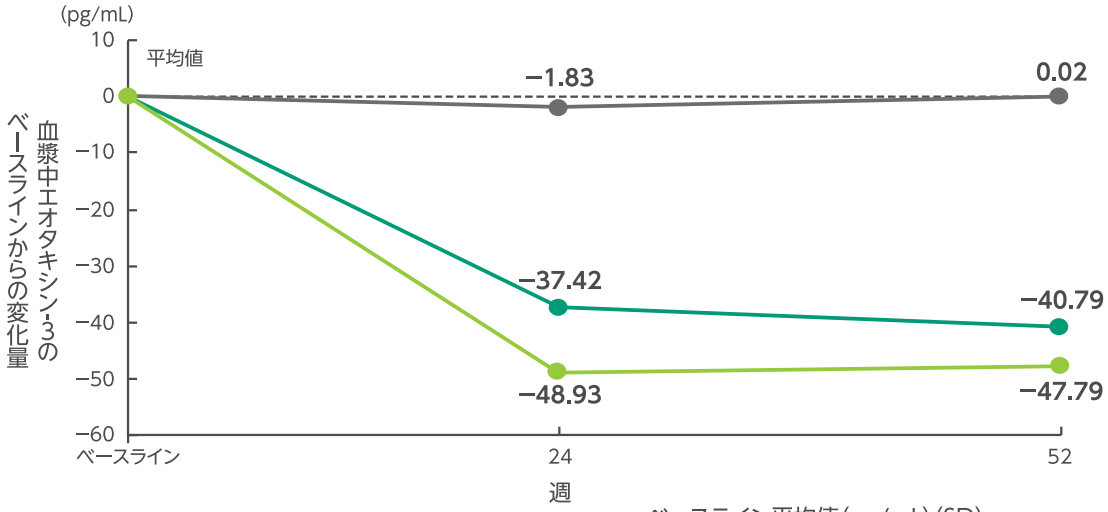
血清中ペリオスチンのベースラインからの変化率（中央値）は、デュピクセント300mg/2週群では24週時で−31%、52週時で−41%、デュピクセント300mg/2-4週群では24週時で−30%、52週時で−36%でした。



プラセボ群	150	142	113
デュピクセント300mg/2週群	147	142	122
デュピクセント300mg/2-4週群	148	147	136

血漿中エオタキシン-3のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）［薬力学的評価項目］

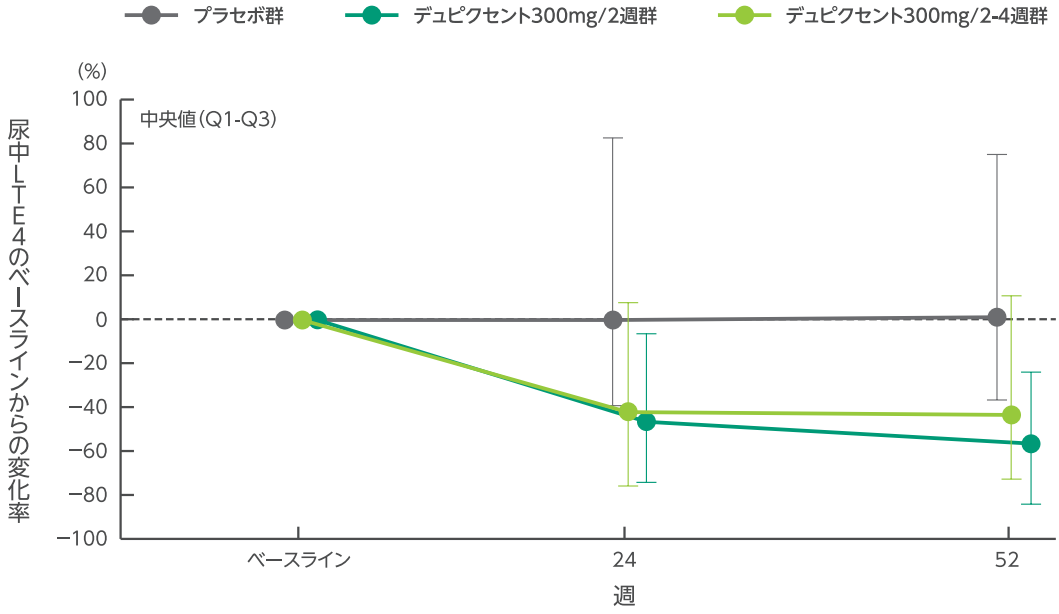
血漿中エオタキシン-3のベースラインからの変化量（平均値）は、デュピクセント300mg/2週群では24週時で−37.42pg/mL、52週時で−40.79pg/mL、デュピクセント300mg/2-4週群では24週時で−48.93pg/mL、52週時で−47.79pg/mLでした。



	ベースライン平均値（pg/mL）（SD）
プラセボ群（n=150）	90.84（111.25）
デュピクセント300mg/2週群（n=149）	70.61（45.16）
デュピクセント300mg/2-4週群（n=148）	83.36（164.07）

尿中LTE4のベースラインからの変化量（OT集団）［薬力学的評価項目］

デュピクセント（300mg/2週又は300mg/2-4週）を投与したときの尿中LTE4のベースラインからの変化率（中央値）は、24週時で約−44%、52週時で−50%でした。



プラセボ群	150	133	117
デュピクセント300mg/2週群	149	137	136
デュピクセント300mg/2-4週群	148	142	139

血中好酸球数のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）［安全性評価項目］

血中好酸球数のベースラインからの変化量（平均値）は、デュピクセント300mg/2週群では24週時で0.02Giga/L、52週時で−0.08Giga/L、デュピクセント300mg/2-4週群では24週時で0.15Giga/L、52週時で0.03Giga/Lでした。

血中好酸球数（Giga/L）	プラセボ群（n=150）	デュピクセント300mg/2週群（n=149）	デュピクセント300mg/2-4週群（n=148）
ベースライン平均値（SD）	0.45（0.36）	0.45（0.39）	0.40（0.30）
24週時におけるベースラインからの変化量平均値（SD）	0.01（0.30）	0.02（0.44）	0.15（0.45）
52週時におけるベースラインからの変化量平均値（SD）	−0.00（0.31）	−0.08（0.41）	0.03（0.34）

安全性（安全性解析対象集団）

〈全体集団〉

有害事象はプラセボ群で90.7%（136/150例）、デュピクセント300mg/2週群で83.2%（124/149例）、デュピクセント300mg/2-4週群で89.2%（132/148例）に発現しました。

主な副作用は、プラセボ群で注射部位紅斑（7.3%［11例］）、注射部位疼痛（2.7%［4例］）、注射部位反応（2.0%［3例］）、偶発的過量投与（2.0%［3例］）、デュピクセント300mg/2週群で注射部位紅斑（7.4%［11例］）、注射部位反応（3.4%［5例］）、デュピクセント300mg/2-4週群で注射部位紅斑（6.8%［10例］）、注射部位反応（5.4%［8例］）、偶発的過量投与（4.7%［7例］）、注射部位疼痛（3.4%［5例］）、注射部位内出血（2.7%［4例］）、注射部位腫脹（2.7%［4例］）でした。

重篤な有害事象はプラセボ群で10.0%（15/150例）、デュピクセント300mg/2週群で5.4%（8/149例）、デュピクセント300mg/2-4週群で6.8%（10/148例）に発現しました。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象はプラセボ群で1例（慢性副鼻腔炎；手術を必要とする慢性副鼻腔炎症状の悪化）、デュピクセント300mg/2週群で1例（好酸球増加症）でした。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群で11.3%（17/150例）、デュピクセント300mg/2週群で4.0%（6/149例）、デュピクセント300mg/2-4週群で1.4%（2/148例）に発現しました。このうち複数例に発現した投与中止に至った有害事象は鼻茸6例（いずれもプラセボ群）、喘息2例（プラセボ群及びデュピクセント300mg/2週群各1例）でした。その他、プラセボ群では、慢性副鼻腔炎、不安、失神、側頭葉てんかん、眼瞼浮腫、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、発疹、皮膚潰瘍、妊娠、顔面骨骨折が各1例、デュピクセント300mg/2週群では、毛包炎、鼻の良性新生物、好酸球増加症、薬物過敏症、不眠症、斑状皮疹、関節痛、ループス様症候群が各1例、デュピクセント300mg/2-4週群では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、錯乱状態が各1例認められました。

死亡に至った有害事象はデュピクセント300mg/2-4週群で1例（外傷性頭蓋内出血）に認められましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

有害事象の種類	プラセボ群 (n=150)	デュピクセント 300mg/2週群 (n=149)	デュピクセント 300mg/2-4週群 (n=148)
全体の有害事象	136(90.7)	124(83.2)	132(89.2)
重篤な有害事象	15(10.0)	8(5.4)	10(6.8)
投与中止に至った有害事象	17(11.3)	6(4.0)	2(1.4)
死亡例	0	0	1(0.7)
いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象			
上咽頭炎	36(24.0)	30(20.1)	31(20.9)
頭痛	18(12.0)	14(9.4)	16(10.8)
鼻出血	20(13.3)	13(8.7)	7(4.7)
注射部位紅斑	11(7.3)	11(7.4)	10(6.8)
上気道感染	19(12.7)	10(6.7)	8(5.4)
気管支炎	8(5.3)	9(6.0)	9(6.1)
咳嗽	8(5.3)	9(6.0)	9(6.1)
鼻茸	25(16.7)	8(5.4)	15(10.1)
副鼻腔炎	17(11.3)	8(5.4)	13(8.8)
背部痛	9(6.0)	8(5.4)	6(4.1)
関節痛	2(1.3)	7(4.7)	11(7.4)
喘息	19(12.7)	6(4.0)	13(8.8)
偶発的過量投与	11(7.3)	5(3.4)	12(8.1)
注射部位反応	3(2.0)	5(3.4)	8(5.4)
急性副鼻腔炎	16(10.7)	5(3.4)	5(3.4)

n(%)　　MedDRA Version 21.0

いずれかの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=150)	デュピクセント 300mg/2週群 (n=149)	デュピクセント 300mg/2-4週群 (n=148)
急性中耳炎	0	1(0.7)	0
気管支炎	0	1(0.7)	0
慢性副鼻腔炎	1(0.7)	0	0
上咽頭炎	1(0.7)	0	0
悪性貧血	1(0.7)	0	0
好酸球増加症	0	2(1.3)	2(1.4)
白血球減少症	1(0.7)	0	0
好中球減少症	0	2(1.3)	0
薬物過敏症	0	1(0.7)	0
食欲亢進	1(0.7)	1(0.7)	0
不安	1(0.7)	0	0
錯乱状態	0	0	1(0.7)
不眠症	0	1(0.7)	0
嗅覚錯誤	0	1(0.7)	1(0.7)
頭痛	0	0	2(1.4)
眼乾燥	0	0	1(0.7)
高血圧	0	0	1(0.7)
喘息	2(1.3)	1(0.7)	0
鼻漏	0	0	2(1.4)
副鼻腔痛	0	0	1(0.7)
くしゃみ	0	0	2(1.4)
鼻茸	1(0.7)	0	0
下痢	0	0	1(0.7)
腹痛	0	1(0.7)	0
上腹部痛	0	1(0.7)	0
腹部不快感	0	0	1(0.7)
嘔吐	0	1(0.7)	0
皮膚亀裂	0	1(0.7)	0
皮膚病変	0	0	2(1.4)
皮膚炎	0	0	1(0.7)
アトピー性皮膚炎	1(0.7)	0	0
紅斑	1(0.7)	1(0.7)	0
剥脱性発疹	0	1(0.7)	0
皮膚剥脱	0	1(0.7)	0
発疹	0	1(0.7)	1(0.7)
脱毛症	0	0	1(0.7)
ループス様症候群	0	1(0.7)	0
関節痛	0	2(1.3)	0
注射部位内出血	2(1.3)	2(1.3)	4(2.7)
注射部位皮膚炎	0	0	1(0.7)
注射部位変色	1(0.7)	0	0
注射部位紅斑	11(7.3)	11(7.4)	10(6.8)
注射部位皮膚剥脱	0	0	1(0.7)
注射部位出血	1(0.7)	1(0.7)	0
注射部位硬結	0	2(1.3)	0
注射部位炎症	1(0.7)	1(0.7)	0
注射部位刺激感	0	0	1(0.7)
注射部位結節	0	0	1(0.7)
注射部位浮腫	0	0	1(0.7)
注射部位疼痛	4(2.7)	2(1.3)	5(3.4)
注射部位そう痒感	0	1(0.7)	1(0.7)
注射部位発疹	0	2(1.3)	1(0.7)
注射部位反応	3(2.0)	5(3.4)	8(5.4)
注射部位腫脹	0	2(1.3)	4(2.7)
注射部位蕁麻疹	1(0.7)	1(0.7)	2(1.4)
注射部位熱感	0	0	1(0.7)
疲労	0	1(0.7)	2(1.4)
疼痛	0	0	1(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1(0.7)
偶発的過量投与	3(2.0)	2(1.3)	7(4.7)
企図的過量投与	1(0.7)	0	0

n(%)

MedDRA Version 21.0

〈日本人〉
日本人のデータは以下の通りでした。

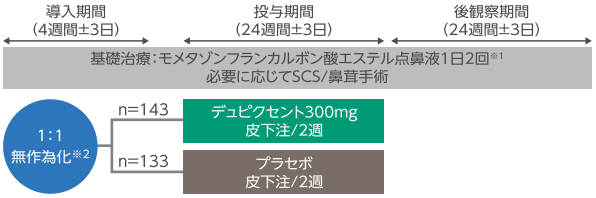
有害事象の種類	プラセボ群 (n=16)	デュピクセント 300mg/2週群 (n=16)	デュピクセント 300mg/2-4週群 (n=17)
全体の有害事象	14(87.5)	13(81.3)	17(100.0)
重篤な有害事象	2(12.5)	0	0
投与中止に至った有害事象	3(18.8)	0	0
死亡例	0	0	0
デュピクセント投与群のいずれかの群で10%以上に発現が認められた有害事象			
上咽頭炎	5(31.3)	6(37.5)	9(52.9)
咽頭炎	1(6.3)	3(18.8)	1(5.9)
注射部位反応	0	3(18.8)	0
インフルエンザ	0	2(12.5)	2(11.8)
皮脂欠乏症	0	2(12.5)	0
鼻出血	3(18.8)	2(12.5)	0
腹部不快感	0	1(6.3)	2(11.8)
喘息	2(12.5)	0	4(23.5)
胃炎	0	0	2(11.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	2(11.8)
高血圧	0	0	2(11.8)

n(%)　　MedDRA Version 21.0

2 海外第Ⅲ相検証的試験（SINUS-24）（海外データ）[2)]

2) Bachert C et al. Lancet 2019;394:1638-1650

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

目的	既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者（18歳以上）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者276例 **【主な選択基準】** ・18歳以上 ・過去2年以内に鼻茸に対するSCS治療歴を有する患者、SCSに対し禁忌又は忍容性が認められない患者、又は鼻茸に対する手術歴を有する患者のいずれかに該当 ・スクリーニング時点の内視鏡下の両側の鼻茸スコア（NPS）が合計8のうち5以上（各鼻孔スコアは2以上） ・スクリーニング前8週間以上にわたり、以下の症状が持続している： －スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度（鼻閉重症度スコア2又は3）であり、無作為化時で週平均重症度が1を超える、かつ －嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状
投与方法	デュピクセント300mgを24週まで2週に1回皮下投与する群（デュピクセント300mg/2週群）、プラセボを24週まで2週に1回皮下投与する群（プラセボ群）に1:1で無作為化割り付けし、24週間投与したのち、24週間観察した。患者は併用薬として、1日2回モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液を各鼻孔に2噴霧（50μg/噴霧）し、SCSの使用及び手術による救済治療を治験責任医師の判断で行うことを可能とした。  ※1：1日2回投与に耐えられない場合は、1日1回投与を継続した。 ※2：喘息／NSAID-ERDの状態（病歴に基づく有無）、手術歴（有無）及び地域により層別化
評価項目	**有効性：** **【主要評価項目】** ・24週時における鼻茸スコア（NPS）のベースラインからの変化量（検証的な解析結果） ・24週時における鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（検証的な解析結果） **【主な副次評価項目】** ・24週時における嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量 ・24週時におけるCT画像によるLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量　など **【その他の副次評価項目】** ・24週間の後観察期間を通した有効性評価項目　など **安 全 性：**治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）、バイタルサイン、心電図、臨床検査値 **薬物動態：**血清中デュピルマブ濃度、抗薬物抗体（ADA） **薬 力 学：**血漿中エオタキシン-3、血清中総免疫グロブリンE（IgE）、空気アレルゲン特異的IgE、血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、血清中ペリオスチン、尿中ロイコトリエンE4（LTE4）及び尿中プロスタグランジンD2の代謝物（PGDM）を含むバイオマーカー
解析計画	・有効性評価項目の主要解析対象集団は、無作為化された全ての患者を含むITT集団とした。 ・安全性評価項目の解析対象集団は、投与量にかかわらず、治験薬の投与を受けた全ての患者を含む安全性解析対象集団とした。 ・有効性の主要評価項目は、欠測データをworst-observation carried forward（WOCF）法及び多重代入（MI）法を合わせた混成手法により解析した。代入値が補完されたデータについて、主要評価項目の対応するベースラインの値、投与群、喘息／NSAID-ERDの状態、手術歴及び地域を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。記述統計量には、患者数、平均値、標準誤差及び調整平均を示した。調整平均の差とそれに対応する95%信頼区間についてもp値と共に示した。主な副次評価項目の解析も同様に、WOCF法及びMI法を合わせた混成手法により解析した。 ・有効性の主要評価項目及び選択された副次評価項目に対する検定を実施するに際し、全体として第一種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。プラセボとの比較においては両側検定で有意水準5%の下で、①鼻茸スコア（NPS）（24週時）及び鼻閉重症度スコア（24週時）、②Lund-Mackayスコア（24週時）、③全症状スコア（24週時）、④UPSITスコア（24週時）、⑤嗅覚障害重症度スコア（24週時）、⑥SNOT-22合計スコア（24週時）（いずれもベースラインからの変化量）の順序で、階層手順により検定を行った。

患者背景（ITT集団）

対象患者276例のうち、71.7%が手術歴を有し、64.9%が無作為化前2年間に1回以上SCSを投与されていました。58.3%が喘息、30.4%がNSAID-ERDの病歴を有していました。

	プラセボ群 (n=133)	デュピクセント300mg/2週群 (n=143)
年齢、平均値±SD、歳	50.83±13.21	50.17±13.59
男性、n(%)	70(52.6)	88(61.5)
鼻茸罹病期間、平均値±SD、年	10.77±8.57	11.42±9.69
過去に1回以上手術を受けた患者、n(%)	99(74)	99(69)
過去2年にSCSを投与した患者、n(%)	87(65)	92(64)
鼻茸スコア(NPS)、平均値±SD(範囲0-8)※1	5.86±1.31	5.64±1.23
鼻閉重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.45±0.55	2.26±0.57
Lund-Mackayスコア、平均値±SD(範囲0-24)※1	19.55±4.26	18.55±4.55
UPSITスコア、平均値±SD(範囲0-40)※2	14.44±8.31	14.68±8.66
全症状スコア(TSS)、平均値±SD(範囲0-9)※1	7.28±1.40	6.82±1.35
嗅覚障害重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.73±0.51	2.70±0.57
鼻漏重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.10±0.67	1.87±0.62
SNOT-22合計スコア、平均値±SD(範囲0-110)※1	50.87±20.22	48.00±20.16
副鼻腔炎の重症度VAS、平均値±SD(範囲0-10)、cm※1	7.96±2.06	7.42±2.01
NPIF、平均値±SD、L/min	83.52±56.30	98.59±56.70
血中好酸球数、平均値±SD、Giga/L	0.44±0.31	0.44±0.35
血清中総IgE、平均値±SD、IU/mL	222.55±269.11	202.06±282.37
血清中ペリオスチン、平均値±SD、ng/mL	114.92±42.37	118.12±56.61
喘息／NSAID-ERDを含む何らかの2型性疾患の既往、n(%)	99(74)	109(76)
喘息、n(%)	79(59)	82(57)
NSAID-ERD、n(%)	38(29)	46(32)
アトピー性皮膚炎の既往、n(%)	6(4.5)	7(4.9)
アレルギー性結膜炎の既往、n(%)	15(11.3)	13(9.1)
アレルギー性鼻炎の既往、n(%)	66(49.6)	79(55.2)
季節性、n(%)	27(20.3)	42(29.4)
通年性、n(%)	48(36.1)	51(35.7)
好酸球性食道炎の既往、n(%)	0	0
食物アレルギーの既往、n(%)	15(11.3)	13(9.1)
蕁麻疹の既往、n(%)	4(3.0)	7(4.9)

※1：スコアが低いほど状態が良いことを意味する
※2：スコアが高いほど状態が良いことを意味する

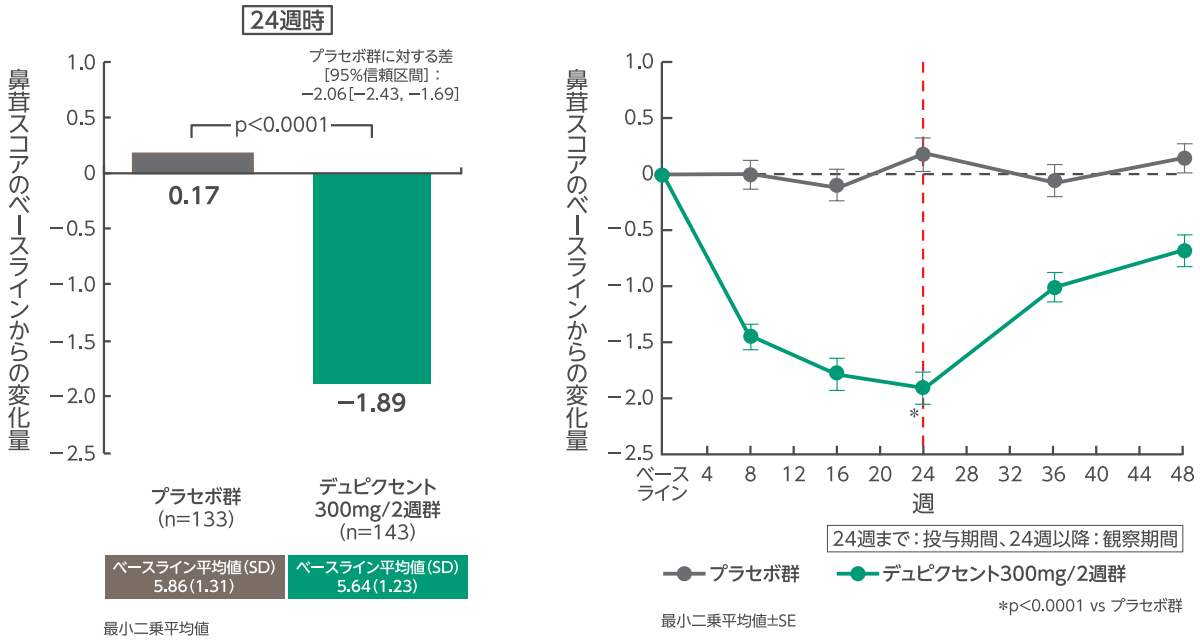
6. 用法及び用量（抜粋）〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

注：モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎には効能・効果を有していません。

†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

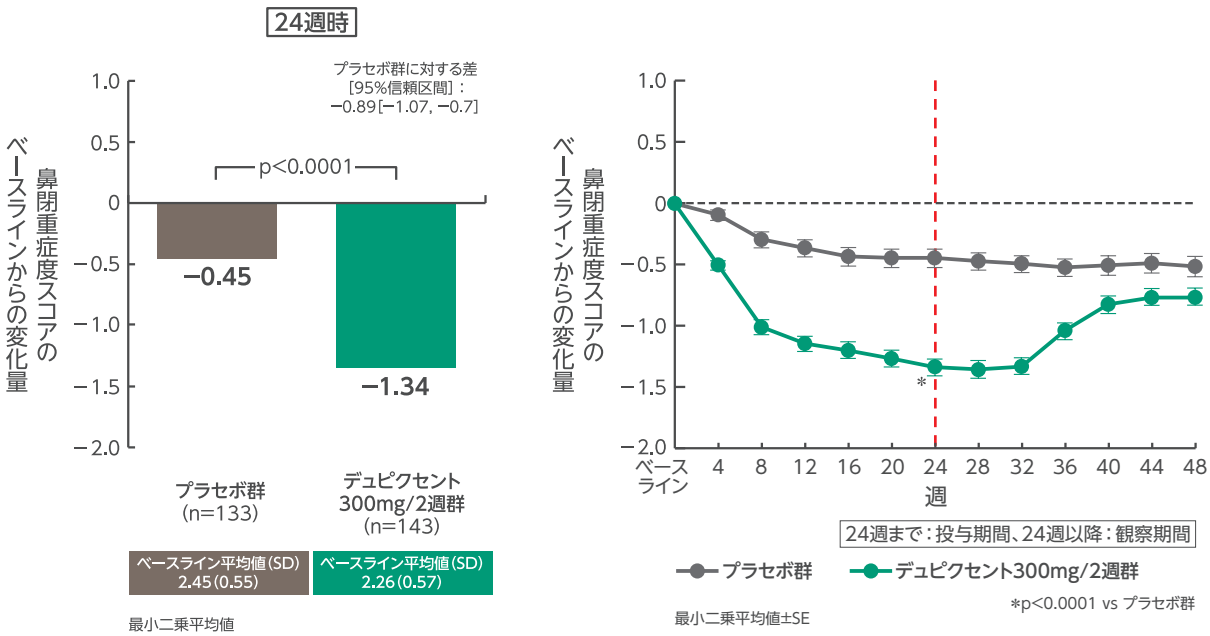
鼻茸スコア(NPS)のベースラインからの変化量 [主要評価項目 24週時(検証的な解析結果)†1、その他の副次評価項目 後観察期間]

24週時におけるデュピクセント300mg/2週群の鼻茸スコア(NPS)のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−1.89、プラセボ群は0.17であり、群間差は−2.06で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。
投与終了後の48週時におけるデュピクセント300mg/2週群とプラセボ群の群間差は−0.80でした。



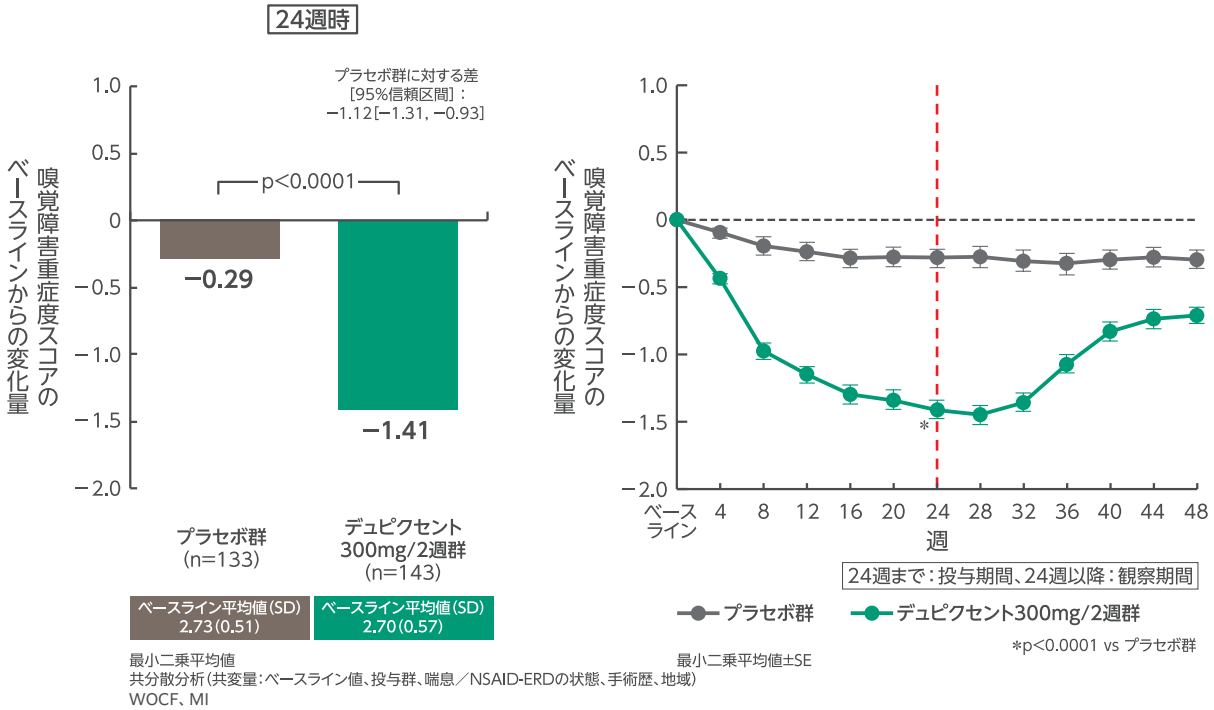
鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 [主要評価項目 24週時(検証的な解析結果)†1、その他の副次評価項目 後観察期間]

24週時におけるデュピクセント300mg/2週群の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−1.34、プラセボ群は−0.45であり、群間差は−0.89で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。
投与終了後の48週時におけるデュピクセント300mg/2週群とプラセボ群の群間差は−0.26でした。



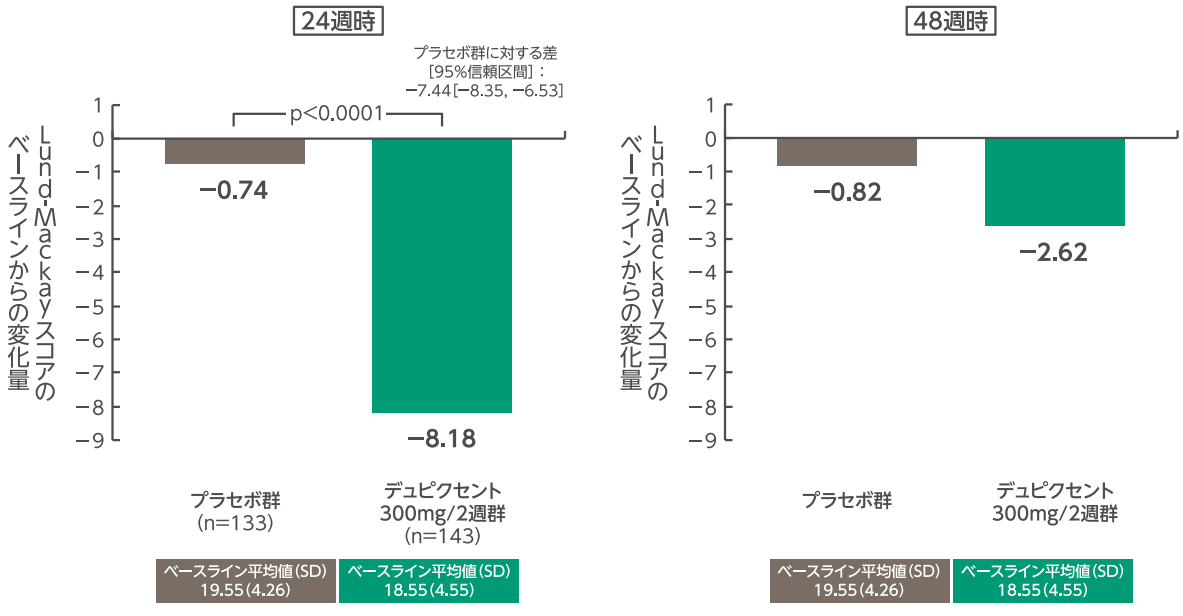
嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量 [主な副次評価項目 24週時[†5]、その他の副次評価項目 後観察期間]

24週時におけるデュピクセント300mg/2週群の嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−1.41、プラセボ群は−0.29であり、群間差は−1.12で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。



Lund-Mackayスコアのベースラインからの変化量 [主な副次評価項目 24週時[†2]、その他の副次評価項目 後観察期間]

24週時におけるデュピクセント300mg/2週群のLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は−8.18、プラセボ群は−0.74であり、群間差は−7.44で、有意差が認められました(p<0.0001、共分散分析)。投与終了後の48週時におけるLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値)はデュピクセント300mg/2週群は−2.62、プラセボ群は−0.82でした。



安全性（安全性解析対象集団）

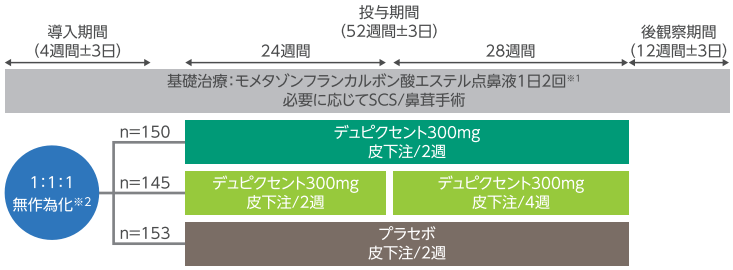
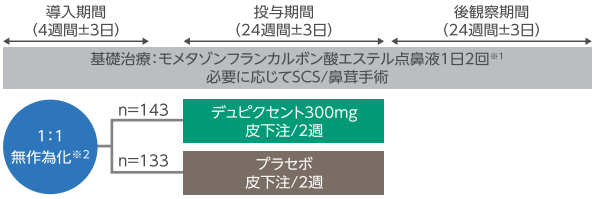
有害事象はプラセボ群で70.5%（93/132例）、デュピクセント300mg/2週群で65.0%（93/143例）に発現しました。
主な有害事象は、プラセボ群で鼻茸（18.2%［24例］）、上咽頭炎（15.2%［20例］）、注射部位紅斑（9.1%［12例］）、デュピクセント300mg/2週群で上咽頭炎（13.3%［19例］）、鼻茸（11.9%［17例］）、鼻出血（7.7%［11例］）でした。
重篤な有害事象はプラセボ群で14.4%（19/132例）、デュピクセント300mg/2週群で4.2%（6/143例）に発現しました。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、デュピクセント300mg/2週群1例（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）でした。
投与中止に至った有害事象はプラセボ群で2.3%（3/132例）、デュピクセント300mg/2週群で3.5%（5/143例）に発現しました。このうち複数例に発現した投与中止に至った有害事象は鼻茸（プラセボ群：1例、デュピクセント300mg/2週群：2例）でした。その他、プラセボ群では、浮動性めまい、動悸、悪心、筋痙縮、悪寒、疲労が各1例、デュピクセント300mg/2週群では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、乾癬性関節症、リウマチ性障害が各1例認められました。
死亡に至った有害事象は認められませんでした。投与後観察期間中に、プラセボ群の患者1名が急性心筋梗塞で死亡しましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

有害事象の種類	プラセボ群 (n=132)	デュピクセント 300mg/2週群 (n=143)
全体の有害事象	93(70.5)	93(65.0)
重篤な有害事象	19(14.4)	6(4.2)
投与中止に至った有害事象	3(2.3)	5(3.5)
死亡例	0	0
いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象		
上咽頭炎	20(15.2)	19(13.3)
気管支炎	8(6.1)	0
頭痛	11(8.3)	7(4.9)
鼻茸	24(18.2)	17(11.9)
鼻出血	4(3.0)	11(7.7)
咳嗽	7(5.3)	4(2.8)
喘息	10(7.6)	3(2.1)
注射部位紅斑	12(9.1)	8(5.6)

n(%)　　MedDRA Version 21.0

3 国際共同第Ⅲ相検証的試験(SINUS-52)及び海外第Ⅲ相検証的試験(SINUS-24、海外データ)の併合解析[2)]

2) Bachert C et al. Lancet 2019;394:1638-1650
本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

目的	個々の試験(既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者[18歳以上]を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価したSINUS-52及びSINUS-24)のデータを併合し、有効性及び安全性について評価する。 主な目的は、個々の試験において予期される事象／患者の数が限られている、事前に規定した主な副次評価項目について評価することであった。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験の併合解析
対象	既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者724例(日本人患者49例含む) **個々の試験:** **国際共同第Ⅲ相検証的試験(SINUS-52)**:448例(日本人患者49例含む)(デュピクセント300mg/2週群150例、デュピクセント300mg/2-4週群145例、プラセボ群153例) **海外第Ⅲ相検証的試験(SINUS-24)**:276例(デュピクセント300mg/2週群143例、プラセボ群133例) **有効性併合解析**:デュピクセント300mg/2週群438例、プラセボ群286例 ・救済治療を必要とした患者の割合の評価項目では、デュピクセント300mg/2週群はSINUS-52におけるデュピクセント300mg/2週群の52週時150例、デュピクセント300mg/2-4週群の24週時145例、SINUS-24におけるデュピクセント300mg/2週群の24週時143例のデータを併合し、プラセボ群はSINUS-52における52週時153例、SINUS-24における24週時133例のデータを併合 **安全性併合解析**:デュピクセント300mg/2週群440例、プラセボ群282例 ・各試験で治験薬を投与された全ての患者における24週時までのデータを併合 ・デュピクセント300mg/2週群はSINUS-52の24週時297例、SINUS-24の24週時143例を併合し、プラセボ群はSINUS-52の24週時150例、SINUS-24の24週時132例を併合
投与方法	**国際共同第Ⅲ相検証的試験(SINUS-52)**  **海外第Ⅲ相検証的試験(SINUS-24)**  ※1:1日2回投与に耐えられない場合は、1日1回投与を継続した。 ※2:喘息／NSAID-ERDの状態(病歴に基づく有無)、手術歴(有無)及び地域により層別化
評価項目	**有効性:** **【主な副次評価項目】** ・救済治療(治療期間中にSCS投与又は副鼻腔手術[実施又は計画]を受けると定義)を必要とした患者の割合及び実施に至るまでの期間　など **安全性**:TEAE、バイタルサイン、心電図、臨床検査値
解析計画	・各試験(SINUS-52、SINUS-24)における階層検定手順で全ての評価項目がp≦0.05で統計的有意に達した場合にのみ、救済治療(SCS投与又は副鼻腔手術)を必要とした患者の割合を階層検定手順に則り検定することとした。 ・救済治療(治療期間中にSCS投与又は副鼻腔手術)を必要とした患者の割合及び実施に至るまでの期間の解析は、救済治療を必要とした患者の割合を算出し、Cox比例ハザードモデルを用いて最初のイベントまでの期間を解析した。Cox比例ハザードモデルは、イベントを従属変数とし、試験指標(0:SINUS-52、1:SINUS-24)、投与群、喘息／NSAID-ERD、手術歴及び地域(併合された地域)を共変量とした。

6. 用法及び用量(抜粋)〈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。

注:モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎には効能・効果を有していません。

患者背景（併合ITT集団）

対象患者724例のうち、63.4%が手術歴を有し、74.3%が無作為化前2年間に1回以上SCSを投与されていました。59.1%が喘息、28.2%がNSAID-ERDの病歴を有していました。

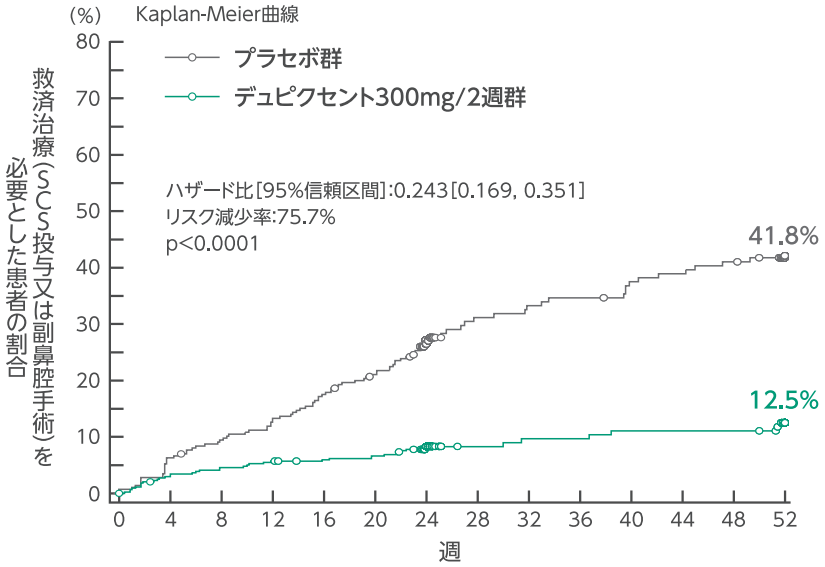
	プラセボ群 (n=286)	デュピクセント300mg/2週群 (n=438)
年齢、平均値±SD、歳	51.28±12.90	51.47±12.79
男性、n(%)	165(57.7)	272(62.1)
鼻茸罹病期間、平均値±SD、年	10.83±9.01(n=284)	11.12±9.73(n=435)
過去に1回以上手術を受けた患者、n(%)	187(65.4)	272(62.1)
過去2年にSCSを投与した患者、n(%)	209(73.1)	329(75.1)
鼻茸スコア(NPS)、平均値±SD(範囲0-8)※1	5.91±1.26(n=284)	6.00±1.24(n=437)
鼻閉重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.41±0.54	2.39±0.60
Lund-Mackayスコア、平均値±SD(範囲0-24)※1	18.53±4.10(n=279)	18.26±4.03(n=430)
UPSITスコア、平均値±SD(範囲0-40)※2	14.09±8.30(n=283)	13.90±8.16(n=427)
全症状スコア(TSS)、平均値±SD(範囲0-9)※1	7.18±1.39	7.14±1.45
嗅覚障害重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.72±0.52	2.74±0.54
鼻漏重症度スコア、平均値±SD(範囲0-3)※1	2.04±0.70	2.00±0.71
SNOT-22合計スコア、平均値±SD(範囲0-110)※1	52.27±21.11(n=283)	50.05±20.33(n=429)
副鼻腔炎の重症度VAS、平均値±SD(範囲0-10)、cm※1	7.97±2.14(n=280)	7.82±2.02(n=425)
NPIF、平均値±SD、L/min	85.63±56.15	88.01±56.08
血中好酸球数、平均値±SD、Giga/L	0.44±0.34	0.43±0.35(n=437)
喘息／NSAID-ERDを含む何らかの2型性疾患の既往、n(%)	178(62.2)	273(62.3)
喘息、n(%)	170(59.4)	258(58.9)
NSAID-ERD、n(%)	82(28.7)	122(27.9)

※1:スコアが低いほど状態が良いことを意味する
※2:スコアが高いほど状態が良いことを意味する

各試験の階層検定手順において、全ての評価項目がp≦0.05で統計的有意に達したため、事前に規定した通り、以下の副次評価項目を、併合ITT集団を用いて検定した。

救済治療(SCS投与又は副鼻腔手術)を必要とした患者の割合[主な副次評価項目]

デュピクセント300mg/2週群において、52週間の治療期間中に救済治療(SCS投与又は副鼻腔手術[実施又は計画])を必要とした患者の割合(Kaplan-Meier推定値)は12.5%、プラセボ群は41.8%であり、有意差が認められました(ハザード比[95%信頼区間]:0.243[0.169, 0.351]、p<0.0001、Cox比例ハザードモデル)。

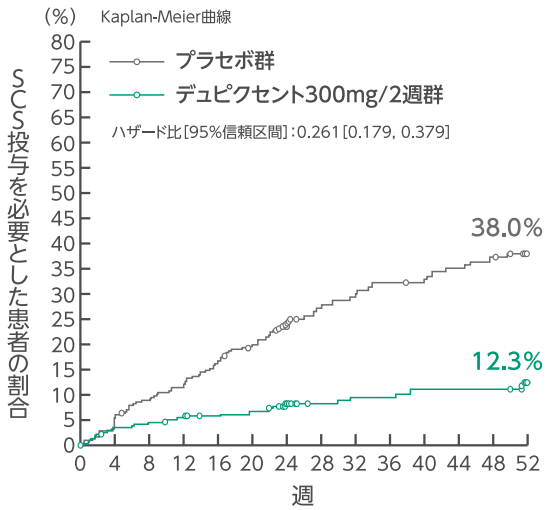


患者数													
プラセボ群	286	276	260	253	238	224	187	99	97	93	91	86	83	61
デュピクセント300mg/2週群	438	423	416	411	407	404	376	131	129	129	127	127	127	100

Cox比例ハザードモデル
(従属変数:イベント、共変量:試験指標[0:SINUS-52、1:SINUS-24]、投与群、喘息/NSAID-ERD、手術歴及び地域[併合された地域])

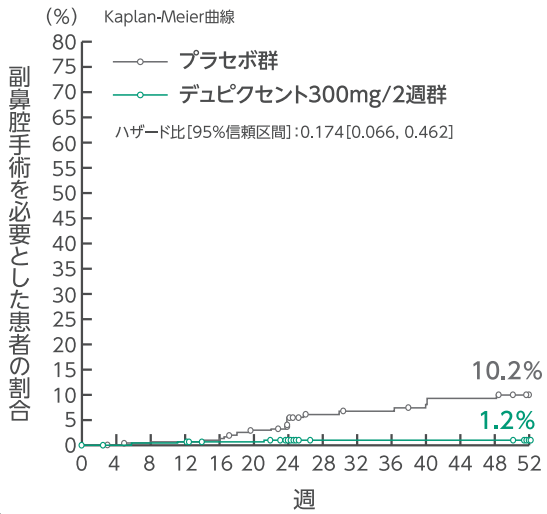
52週間の治療期間中にSCS投与を必要とした患者の割合(Kaplan-Meier推定値)は、デュピクセント300mg/2週群は12.3%、プラセボ群は38.0%でした。副鼻腔手術を必要とした患者の割合(Kaplan-Meier推定値)は、デュピクセント300mg/2週群は1.2%、プラセボ群は10.2%でした。

SCS投与



患者数													
プラセボ群	286	276	260	253	239	227	191	102	99	95	94	90	87	64
デュピクセント300mg/2週群	438	423	417	411	407	404	376	131	129	129	127	127	127	100

副鼻腔手術



患者数													
プラセボ群	286	285	283	282	281	273	242	141	139	139	136	134	134	102
デュピクセント300mg/2週群	438	435	434	433	430	430	405	145	145	145	145	145	145	116

Cox比例ハザードモデル(従属変数:イベント、共変量:試験指標[0:SINUS-52、1:SINUS-24]、投与群、喘息/NSAID-ERD、手術歴及び地域[併合された地域])

治療期間中にSCS投与を必要とした患者は、デュピクセント300mg/2週群は9.4%(41/438例)、プラセボ群は30.8%(88/286例)でした。鼻茸に対する手術を必要とした患者は、デュピクセント300mg/2週群は1.1%(5/438例)、プラセボ群は7.7%(22/286例)でした。

救済治療	プラセボ群 (n=286)	デュピクセント300mg/2週群 (n=438)
SCS投与を必要とした患者	88(30.8)	41(9.4)
鼻茸に対して	60(21.0)	15(3.4)
喘息に対して	17(5.9)	8(1.8)
他の呼吸器疾患に対して	12(4.2)	6(1.4)
他の耳鼻咽喉科疾患に対して	12(4.2)	2(0.5)
その他に対して	6(2.1)	17(3.9)
鼻茸に対する手術を必要とした患者	22(7.7)	5(1.1)

n(%)

安全性（併合安全性解析対象集団）

24週の併合安全性解析対象集団において、有害事象はプラセボ群で73.8%(208/282例)、デュピクセント300mg/2週群で69.3%(305/440例)に発現しました。
副作用はプラセボ群で16.3%(46/282例)、デュピクセント300mg/2週群で20.0%(88/440例)に発現し、主な副作用はプラセボ群で注射部位紅斑(7.4%[21例])、注射部位反応(1.8%[5例])、デュピクセント300mg/2週群で注射部位紅斑(6.1%[27例])、注射部位反応(3.4%[15例])、注射部位疼痛(1.8%[8例])でした。
重篤な有害事象はプラセボ群で5.7%(16/282例)、デュピクセント300mg/2週群で3.4%(15/440例)に発現しました。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、デュピクセント300mg/2週群2例(好酸球増加症1例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症1例)でした。
投与中止に至った有害事象はプラセボ群で5.3%(15/282例)、デュピクセント300mg/2週群で2.5%(11/440例)に発現しました。このうちいずれかの群で複数例に発現した投与中止に至った有害事象は、鼻茸(プラセボ群：5例、デュピクセント300mg/2週群：2例)でした。その他、プラセボ群では、不安、浮動性めまい、失神、側頭葉てんかん、眼瞼浮腫、動悸、喘息、悪心、皮膚潰瘍、筋痙縮、妊娠、悪寒、疲労、顔面骨骨折が各1例、デュピクセント300mg/2週群では毛包炎、鼻の良性新生物、好酸球増加症、薬物過敏症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、不眠症、喘息、斑状皮疹、関節痛、ループス様症候群、乾癬性関節症、リウマチ性障害が各1例認められました。
24週時における併合安全性解析対象集団では、死亡は報告されませんでした。なお、併合解析期間外で2例の死亡(SINUS-24；プラセボ群で急性心筋梗塞[疑い]1例、SINUS-52；デュピクセント300mg/2-4週群で自転車事故による外傷性頭蓋内出血1例)が報告されましたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。

有害事象の種類	プラセボ群 (n=282)	デュピクセント300mg/2週群 (n=440)
全体の有害事象	208 (73.8)	305 (69.3)
重篤な有害事象	16 (5.7)	15 (3.4)
投与中止に至った有害事象	15 (5.3)	11 (2.5)
死亡例	0	0
副作用	46 (16.3)	88 (20.0)
いずれかの群で1%以上に発現が認められた副作用		
注射部位紅斑	21 (7.4)	27 (6.1)
注射部位反応	5 (1.8)	15 (3.4)
注射部位疼痛	4 (1.4)	8 (1.8)
注射部位腫脹	1 (0.4)	6 (1.4)
注射部位内出血	2 (0.7)	5 (1.1)
偶発的過量投与	2 (0.7)	5 (1.1)
好酸球増加症	0	5 (1.1)

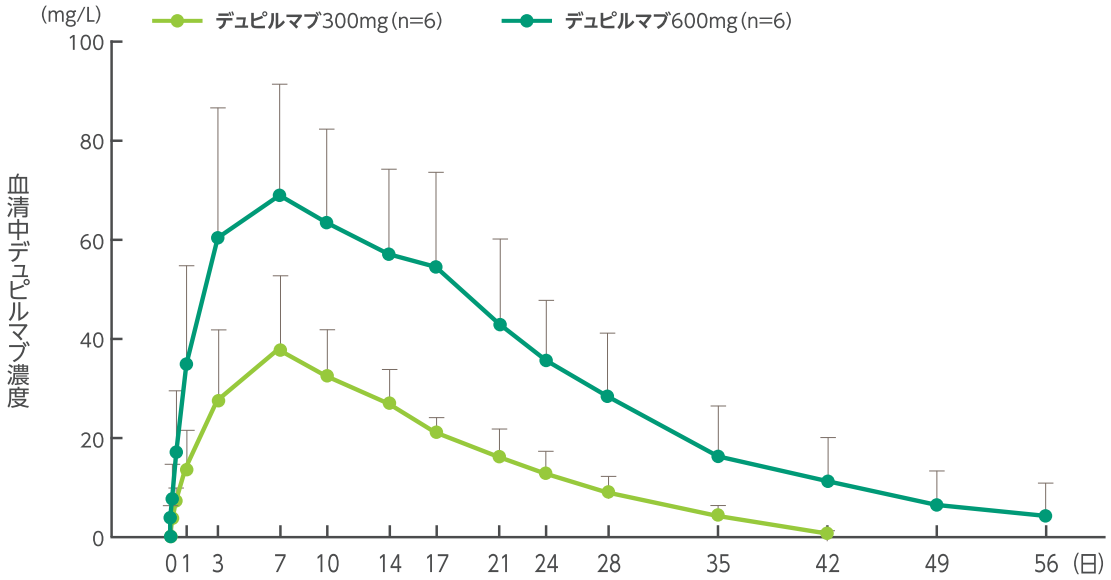
n(%)　　MedDRA Version 21.0

1 血清中濃度

(1)単回投与(健康成人)[3)]

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

デュピルマブ単回皮下投与時の血清中濃度推移



デュピルマブ300mg又は600mg単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

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

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

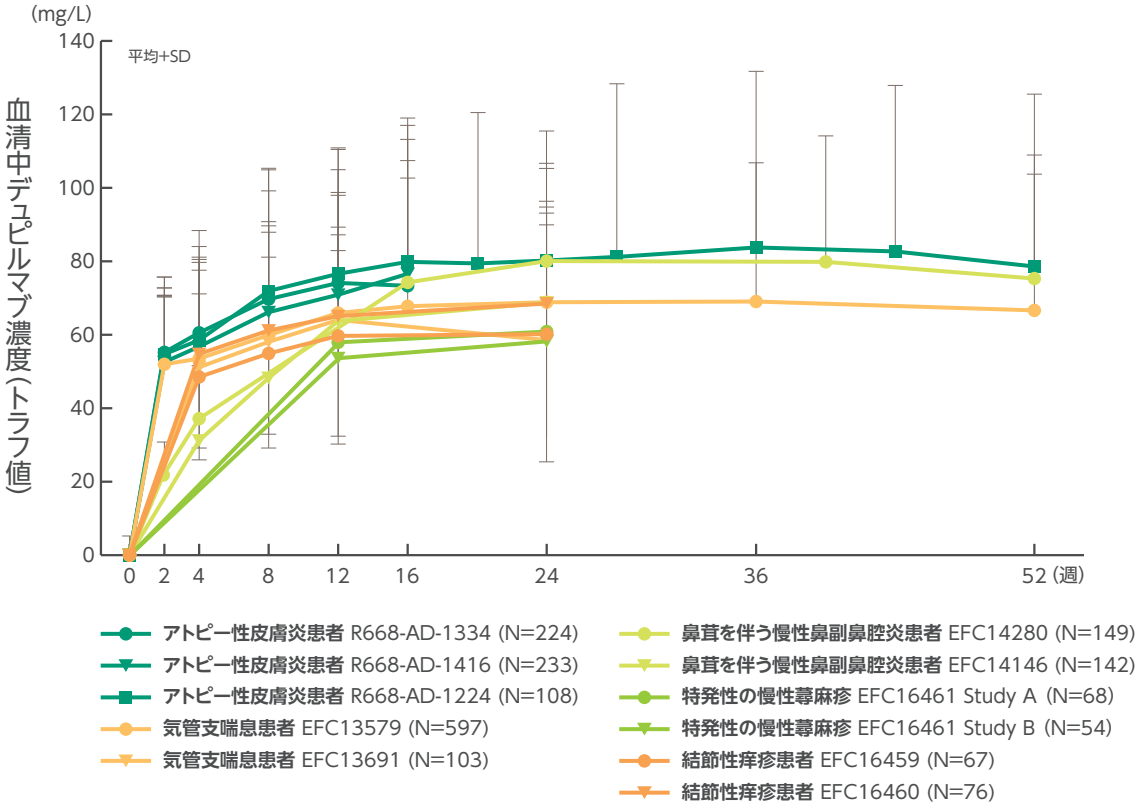
【対象】日本人健康成人男性32例
【方法】デュピルマブ75、150、300、600mg(各群6例)及びプラセボ(8例)に無作為に割付け単回皮下投与し、血清中デュピルマブ濃度を測定した。

4. 効能又は効果(抜粋)
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)
6. 用法及び用量(抜粋)〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

(2)反復投与(外国人データを含む)[4)]

デュピルマブ300mgを2週に1回皮下投与したときの定常状態の実測曝露量($C_{trough,ss}$)は、デュピルマブ投与期間が様々である特発性の慢性蕁麻疹患者、結節性痒疹患者、アトピー性皮膚炎患者、気管支喘息患者及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者集団で以下の通りでした。

24週又は52週間反復皮下投与時の血清中濃度の推移



【対象】アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹の国際共同第Ⅲ相試験に参加した患者

【方法】アトピー性皮膚炎、気管支喘息、結節性痒疹:デュピルマブ初回600mg、以降300mg/2週間を24週又は52週まで皮下投与し、血清中デュピルマブ濃度を測定した。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎:デュピルマブ300mg/2週間を24週又は52週まで皮下投与し、血清中デュピルマブ濃度を測定した。

特発性の慢性蕁麻疹:成人及び体重60kg以上の小児(12歳以上18歳未満)には初回600mg、その後300mg皮下注/2週投与を24週まで行い、血清中デュピルマブ濃度を測定した。

2 吸収(外国人データを含む)[3、5、6)]

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者において、デュピルマブは全体的に皮下投与後吸収され、母集団薬物動態解析※に基づく皮下投与時の推定バイオアベイラビリティは、62.8%と算出されました。デュピルマブ300mgを隔週投与した場合、母集団薬物動態解析※による予測から、典型的な患者は16週間後に定常状態の濃度に達することが示されました。第Ⅲ相試験(SINUS-24、SINUS-52)において、デュピルマブ300mgを24週間隔週投与した時の定常状態の平均トラフ濃度(平均値)は、69.2～80.2mg/Lでした。健康成人にデュピルマブ300mg、600mgを単回皮下投与したときの最高血清中濃度到達時間(t_{max}、中央値)は7日間でした。

※:【対象・方法】第Ⅱa相試験(ACT12340)及び第Ⅲ相試験(SINUS-24、SINUS-52)でデュピルマブを投与された鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者(18歳以上)466例における母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータを算出した。

3 分布(外国人データを含む)[6)]

デュピルマブは主に血管内のコンパートメントに分布し、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者における母集団薬物動態解析※により推定される分布容積は、4.91Lと算出されました。

※:【対象・方法】第Ⅱa相試験(ACT12340)及び第Ⅲ相試験(SINUS-24、SINUS-52)でデュピルマブを投与された鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者(18歳以上)466例における母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータを算出した。

4 代謝[5)]

デュピルマブはヒト型モノクローナル抗体であり、体内からの消失は低分子ペプチド及び個々のアミノ酸へのタンパク質分解異化に限られると推定されるため、特別な代謝試験は実施していません。

5 排泄(外国人データを含む)[6)]

デュピルマブの消失は、線形性及び非線形性の両方の経路を介しています。高濃度域においては主に非飽和性のタンパク質分解異化を介して消失し、低濃度域においては主に非線形かつ飽和性の標的(IL-4Rα)を介して消失します。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者における母集団薬物動態解析※により、典型的な患者が定常状態時の最終投与からデュピルマブの血清中濃度が定量下限未満に低下する時間は、300mg隔週投与で12週間と推定されました。

※:【対象・方法】第Ⅱa相試験(ACT12340)及び第Ⅲ相試験(SINUS-24、SINUS-52)でデュピルマブを投与された鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者(18歳以上)466例における母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータを算出した。

4. 効能又は効果(抜粋)
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)
6. 用法及び用量(抜粋)〈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。

6 腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における体内動態(外国人データを含む)

(1)腎機能障害患者(外国人データを含む)[6)]

モノクローナル抗体であるデュピルマブは腎臓からの消失の可能性は小さいと考えられます。
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者における母集団薬物動態解析※1により、体表面積により補正したクレアチニンクリアランスは、軽度及び中等度の腎機能障害患者を含む鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者集団※2におけるデュピルマブの薬物動態に影響を及ぼしませんでした。

(2)肝機能障害患者[5)]

モノクローナル抗体であるデュピルマブは肝臓で消失せず、体内に分布している網状組織によるタンパク質分解異化を介して主に消失するため、肝機能障害がデュピルマブの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験は実施していません。

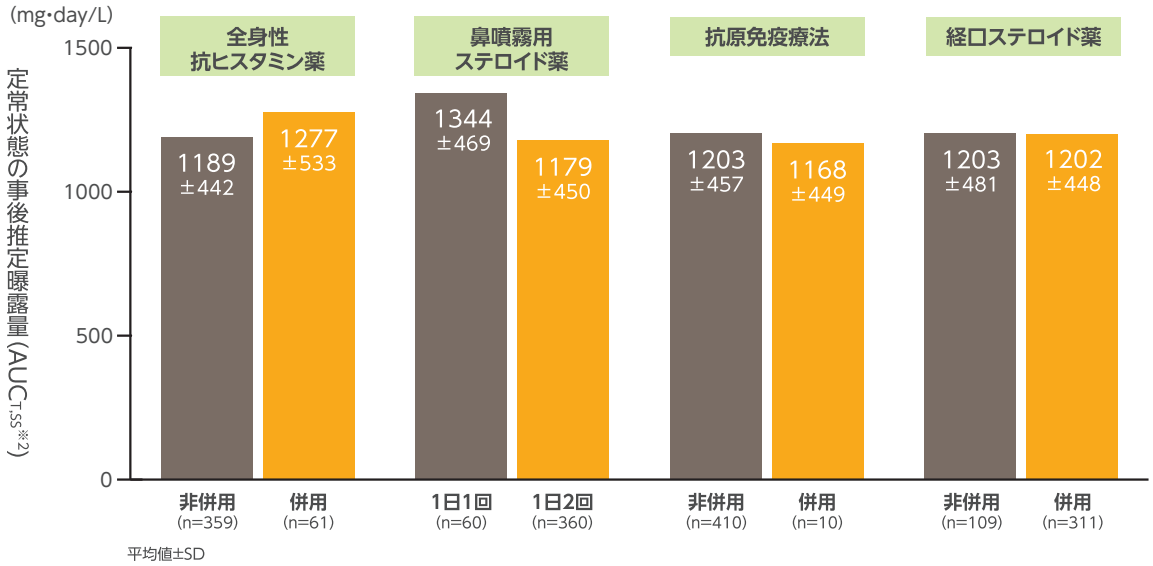
(3)高齢者(外国人データを含む)[6)]

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者における母集団薬物動態解析※1により、母集団の年齢範囲(19.1～83.3歳)※3では、年齢はデュピルマブの薬物動態に影響する有意な共変量として特定されませんでした。

※1:【対象・方法】第Ⅱa相試験(ACT12340)及び第Ⅲ相試験(SINUS-24、SINUS-52)でデュピルマブを投与された鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者(18歳以上)466例における母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータを算出した。
※2:母集団薬物動態解析集団における腎機能の内訳;正常383例(82.5%)、軽度の障害71例(15.3%)、中等度の障害10例(2.2%)
※3:母集団薬物動態解析集団における年齢の内訳;65歳以上81例(全体の17.4%)、75歳以上11例(同2.4%)

7 相互作用(外国人データを含む)[6)]

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者における母集団薬物動態解析※1により、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者の一般的な併用薬(全身性抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、抗原免疫療法、経口ステロイド薬)によるデュピルマブの曝露量への影響は認められませんでした。



※1:【対象・方法】第Ⅱa相試験(ACT12340)及び第Ⅲ相試験(SINUS-24、SINUS-52)でデュピルマブを投与された鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎成人患者(18歳以上)466例における母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメータを算出した。
※2:第Ⅲ相試験(SINUS-24、SINUS-52)のデュピルマブ300mg隔週投与におけるAUC[22週時点-24週時点]

1 作用機序

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の病態生理

●鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の病態形成には、Type2炎症とよばれる炎症反応が関係しています。

●鼻副鼻腔粘膜上皮細胞が、アレルゲン、ウイルス、黄色ブドウ球菌などによって刺激を受けると、上皮細胞由来サイトカインを介して、グループ2自然リンパ球(ILC2)が活性化します。活性化したILC2からはIL-4、IL-5、IL-13などのType2サイトカインが多量に産生されます。一方、樹状細胞はナイーブT細胞(Th0細胞)のTh2細胞への分化を誘導し、Th2細胞からもType2サイトカインが産生されます。

●Type2サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)は、様々な病態生理学的特徴に関与します。

①好酸球の分化・増殖・組織への遊走
IL-5は、骨髄における好酸球の分化・増殖を促進し、局所における好酸球の活性化、生存期間の延長を誘導します。IL-4及びIL-13は、好酸球の血管内から組織への遊走に関与します。

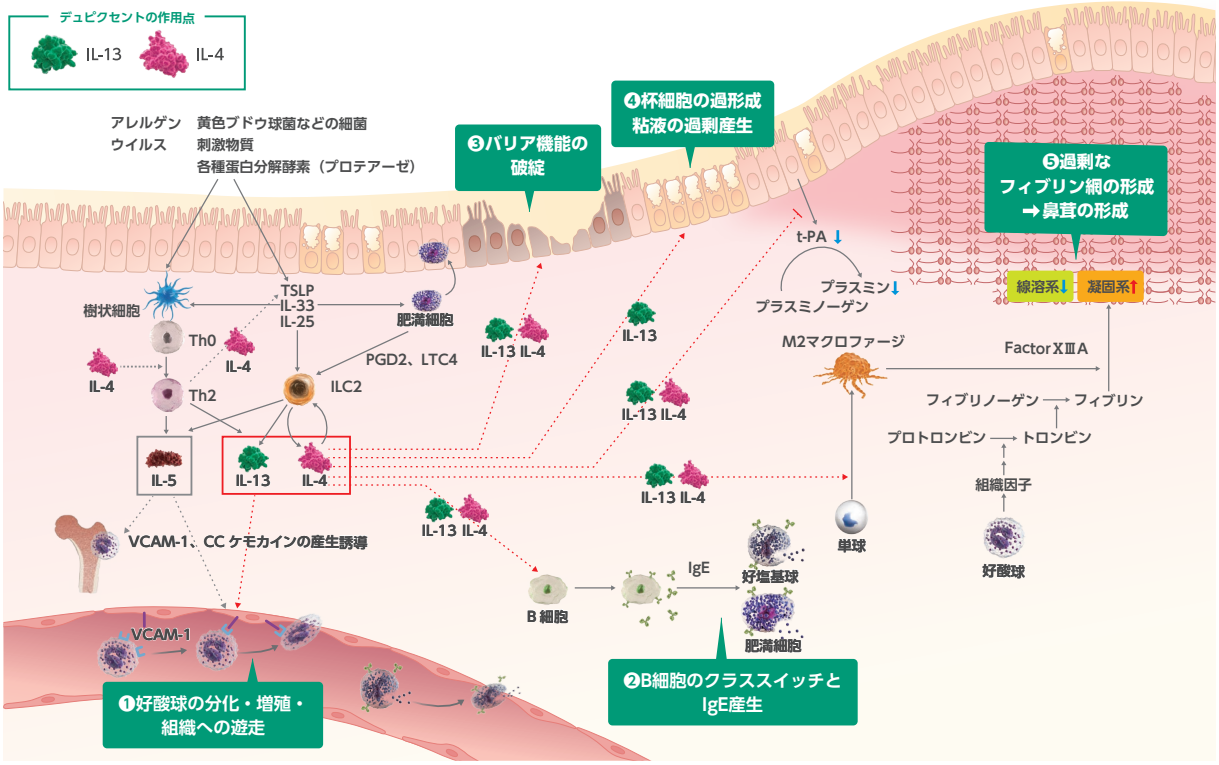
②B細胞のクラススイッチとIgE産生
IL-4、IL-13は、B細胞のクラススイッチを誘導し、免疫グロブリンE(IgE)の産生を促します。

③バリア機能の破綻
IL-4、IL-13及び上皮内に浸潤した肥満細胞は、上皮バリア機能の破綻に関与します。

④杯細胞の過形成、粘液の過剰産生
IL-13は、鼻副鼻腔粘膜上皮の杯細胞の過形成を促し、粘液産生を亢進させるとともに、粘液繊毛輸送機能を低下させます。

⑤過剰なフィブリン網の形成による鼻茸の形成
IL-4、IL-13は、凝固因子であるXIIIAの発現を亢進させます。組織へと遊走した好酸球から産生される組織因子も、凝固系の亢進に寄与します。さらにIL-4、IL-13はt-PAの発現を抑制することにより、線溶系を抑制します。これらの作用により、線溶系/凝固系のバランスは凝固系優位となり、過剰なフィブリン網の形成が促されます。フィブリン網の形成によって鼻粘膜における浮腫が遷延することで、鼻茸が形成されます。

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の主な病態生理学的特徴



【監修】 福井大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 藤枝 重治 先生

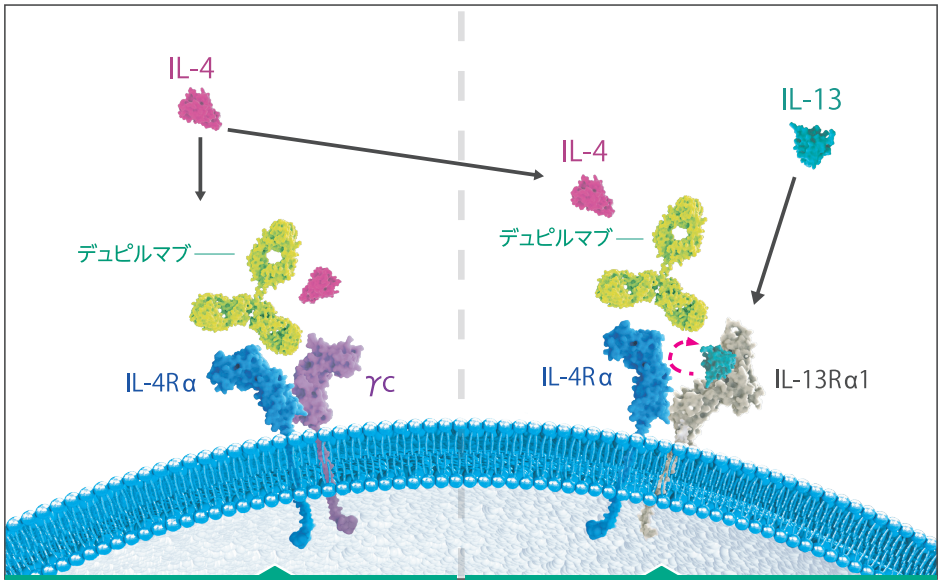
1) Schleimer RP. Annu Rev Pathol. 2017; 12: 331-357.
［著者にサノフィ株式会社よりコンサルタント料等を受領しているものが含まれる。］
2) Kato A. Allergol Int. 2015; 64: 121-130.
3) Stevens WW, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 1442-1453.
4) Shah SA, et al. J Inflamm. 2016; 13: 11.
5) Wise SK, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2014; 4: 361-370.
6) Takabayashi T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 584-592. e4.
7) Fokkens WJ, et al. Rhinol Suppl. 2012; 23: 1-298.
［本研究においてサノフィ株式会社の支援を受けた。］
8) Jiao J, et al. Clin Exp Allergy. 2016; 46: 449-460.
9) Lam K, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2016; 6: 935-942.
10) Hayes SM, et al. J Allergy Clin Immunol. 2020; 145: 147-159.
11) Takabayashi T, et al. Allergy. 2019; 74: 1307-1316.
12) Gurram RK, et al. Cell Rep. 2023; 42(2): 112073.

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。

●デュピルマブは、IL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することで、Type2炎症の上流から下流までを広範囲に抑制します。

●これにより、Th0細胞からTh2細胞への分化誘導、好酸球の分化・増殖・組織への遊走、B細胞のクラススイッチとIgE産生、鼻副鼻腔粘膜上皮のバリア機能の破綻、杯細胞の過形成及び粘液の過剰産生、過剰なフィブリン網の形成による鼻茸の形成などが抑制され、鼻茸の縮小や鼻閉などの慢性鼻副鼻腔炎の症状の改善が得られると考えられます。



Ⅰ型IL-4受容体　　Ⅱ型IL-4受容体

4. 効能又は効果(抜粋)
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)

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*)[7)]

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

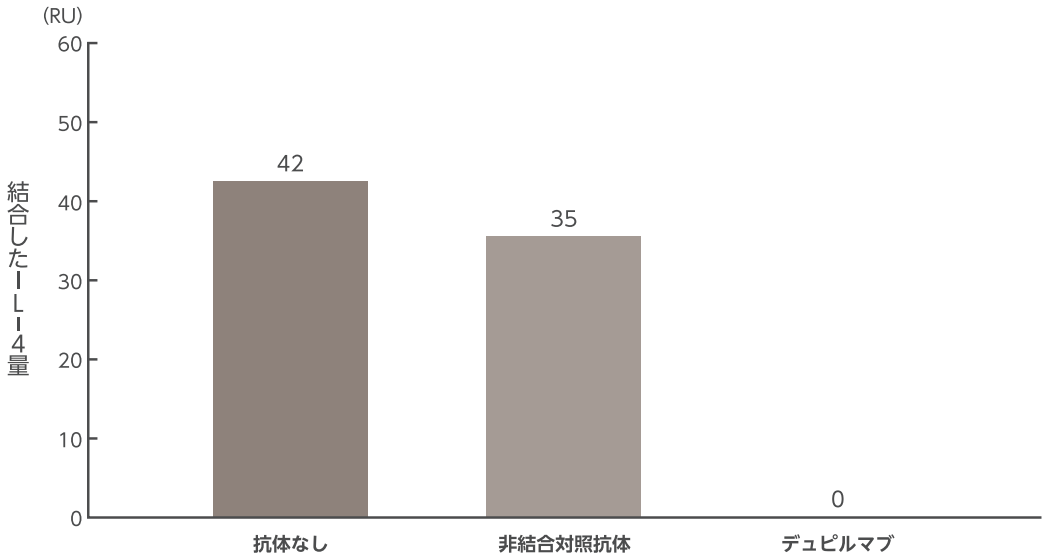
k_a=会合速度定数、k_d=解離速度定数、K_D=平衡解離定数、$t_{1/2}$=標的滞留半減期

【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*)[8)]

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。デュピルマブ存在下において、明らかなヒトIL-4の結合は認められなかったことから、デュピルマブはヒトIL-4のヒトIL-4Rαへの結合を阻害することが確認されました。

ヒトIL-4の固定化したヒトIL-4Rαへの結合

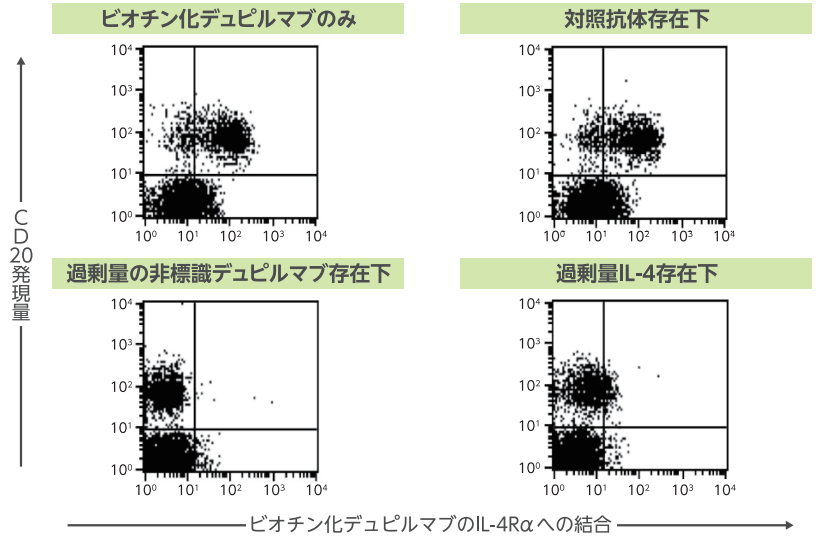


【方法】ヒトIL-4(25nmol/L)のヒトIL-4Rαへの結合に対する非結合対照抗体(ベバシズマブ)及びデュピルマブ(333nmol/L)の阻害作用をBiacore結合分析により評価した。

(3)ヒトリンパ球細胞表面のIL-4Rαへの結合(*in vitro*)[9)]

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

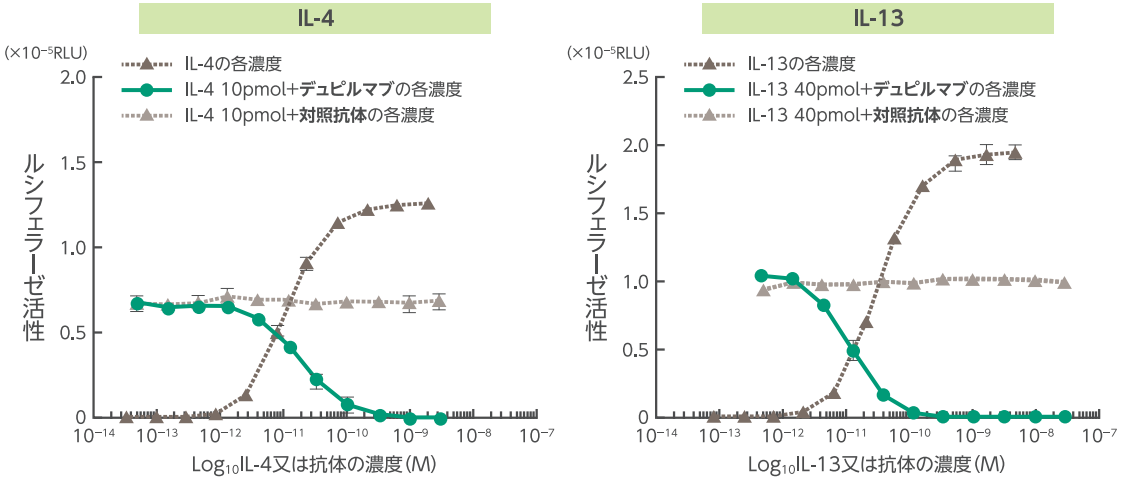


【方法】ヒトリンパ球細胞表面の内因性IL-4Rαへのデュピルマブの結合をフローサイトメトリーにより評価した。

(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*)[10)]

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ました。レポーター遺伝子アッセイにおいて、デュピルマブはヒトIL-4及びヒトIL-13を介した両STAT6シグナル伝達を阻害しました。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



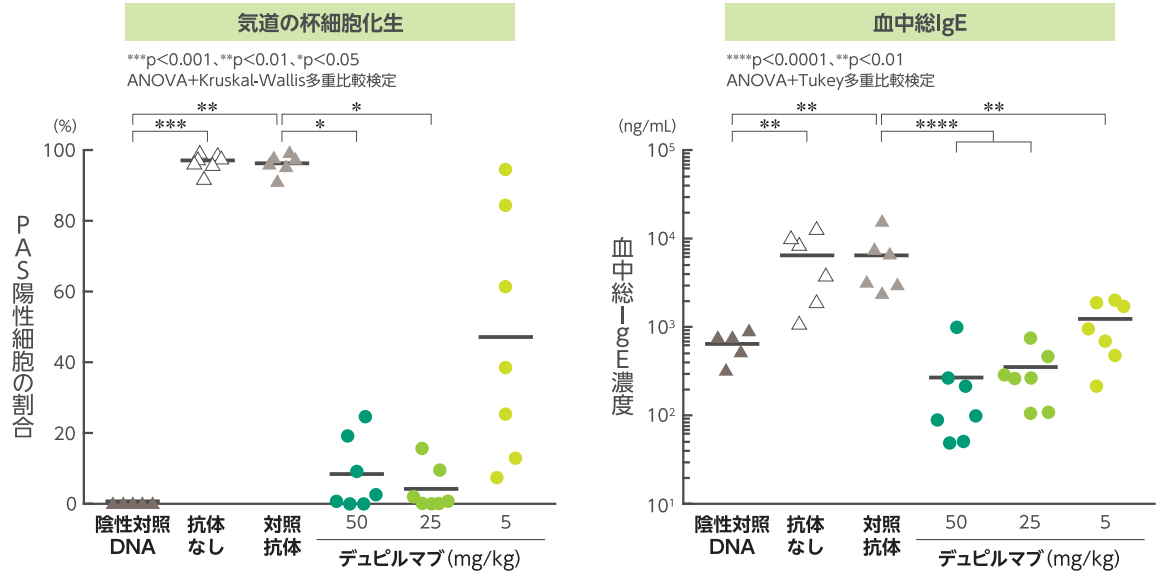
【方法】STAT6/ルシフェラーゼレポーターをトランスフェクションしたHEK293(ヒト胎児腎臓)細胞株にIL-4又はIL-13を添加してルシフェラーゼ活性への影響を検討し、そのEC50に相当する濃度のIL-4、IL-13に各濃度のデュピルマブ又は対照抗体を添加したときのルシフェラーゼ活性を測定した。

(5)マウスType2炎症モデルにおける作用(マウス)[11)]

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、Type2サイトカインIL-25によるIL-4及びIL-13の発現誘導とそのシグナル伝達による変化を指標とし、Type2サイトカイン応答に対するデュピルマブの阻害作用を検討しました。

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

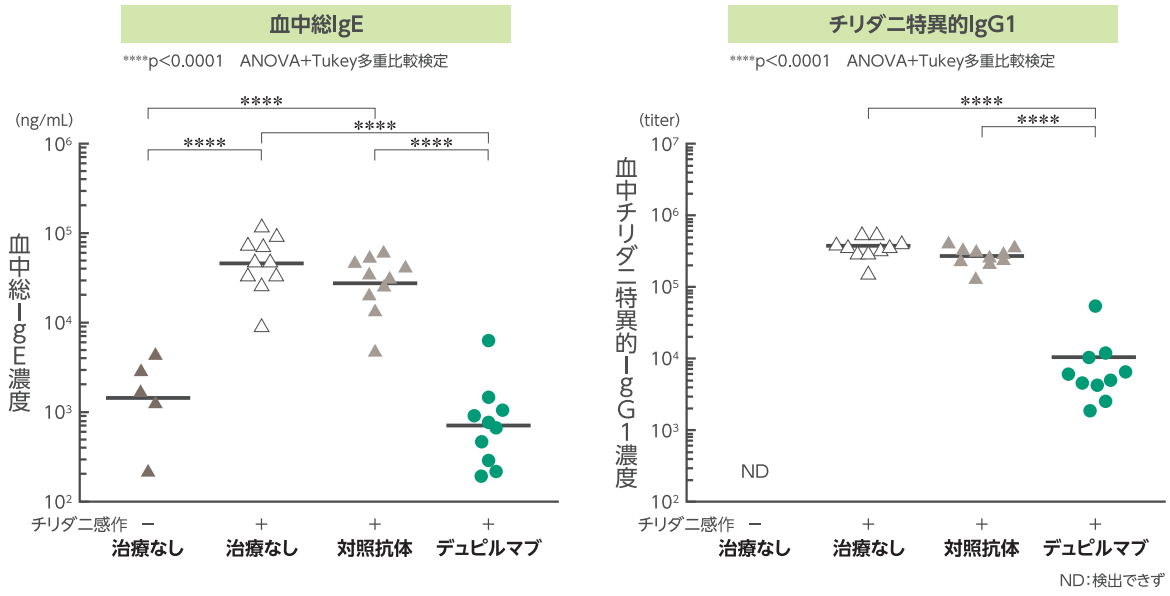


【方法】マウスのIL-4Rαの細胞外ドメイン及びIL-4をヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス(1群n=5～7)に、Type2サイトカインであるIL-25のDNAを導入し、デュピルマブを7日間で4回投与して、9日後に気道の杯細胞化生と血中総IgE濃度を測定した。

(6) マウス４週間アレルゲン誘発性肺炎モデルにおけるType2免疫応答に対する作用（マウス）[12)]

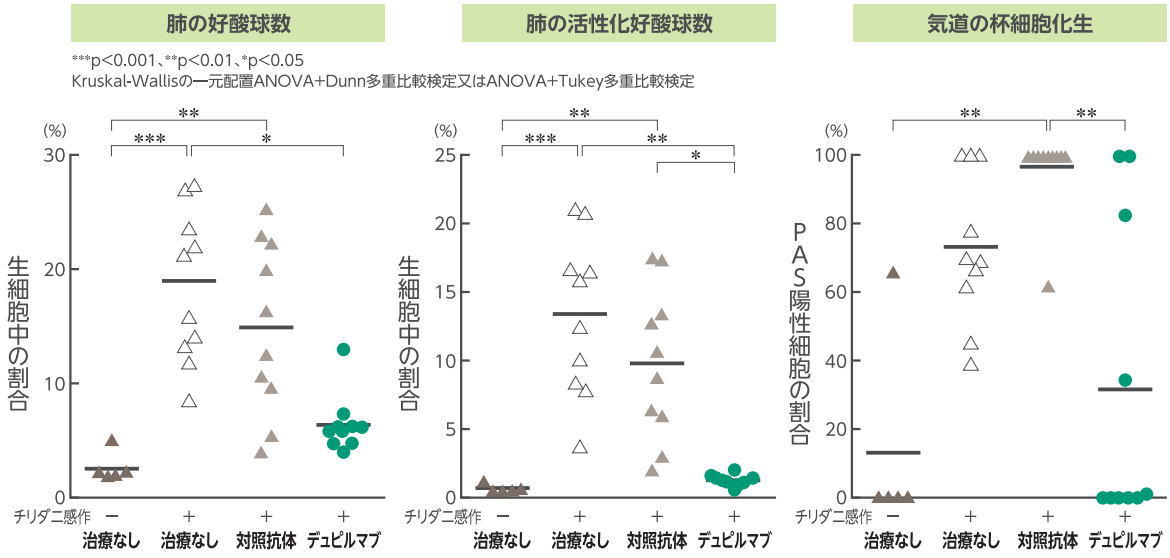
Il4rα$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$マウスを用いて、アレルゲン誘発性肺炎モデルにおけるデュピルマブの効果を検討しました。デュピルマブを投与したチリダニ（HDM：House dust mite）感作*Il4rα*$^{hu/hu}$ *Il4*$^{hu/hu}$マウスは、非投与HDM感作マウス及び対照抗体を投与したHDM感作マウスと比較して、血中総IgE濃度及び血中HDM特異的IgG1（ヒトIgG4に相当）濃度が有意に低くなりました。デュピルマブ投与マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、肺における総好酸球の割合の低下傾向を示し、活性化好酸球の浸潤が有意に少なくなりま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

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)[13)]

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

2 毒性試験

(1)単回投与毒性試験(カニクイザル)[13)]

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)[13)]

1)5週間反復静脈内投与毒性試験

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

2)13週間反復皮下投与毒性試験

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

3)6ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験

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

(3)生殖発生毒性試験[14)]

1)受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(マウス)

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

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

妊娠カニクイザルにサル相同抗体0(溶媒)、25又は100mg/kgが妊娠20～22日から自然分娩時(妊娠約160日)まで1週間隔で皮下投与された試験では、リンパ球サブセット検査等が実施されました。また出生児は生後178～182日に剖検し、病理組織学的検査等が実施されました。
母動物では、サル相同抗体投与に関連する変化は認められませんでした。
出生児では、血清中にサル相同抗体が検出され、生後180日までの間に緩徐に減少しました。25及び

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

(4)その他の特殊毒性[15)]

1)組織交差反応性試験(*ex vivo*)

デュピルマブのヒト正常組織及びサル相同抗体のカニクイザル正常組織に対する交差反応性を検討した試験においてカニクイザル組織では、骨髄及び胸腺組織に染色が認められましたが、カニクイザル6ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験において当該組織に所見は認められませんでした。また、ヒトIL-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。

試験項目：含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性（デュピクセント皮下注200mgペン）

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

試験項目：含量、性状、pH、純度試験等

取扱い上の注意／包装／関連情報

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シリンジ　23000AMX00015
デュピクセント皮下注300mgペン　30200AMX00926
デュピクセント皮下注200mgシリンジ　30500AMX00261
デュピクセント皮下注200mgペン　30700AMX00125

承認年月：2018年1月[アトピー性皮膚炎]

効能又は効果の追加承認年月：2019年3月[気管支喘息]
2020年3月[鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎]
2023年6月[結節性痒疹]
2023年9月[生後6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：結節性痒疹：2027年6月(4年)
アトピー性皮膚炎の小児用法・用量：2027年9月(4年)
特発性の慢性蕁麻疹：2028年2月(4年)
慢性閉塞性肺疾患：2029年3月(4年)
気管支喘息の小児用法・用量：2029年12月(4年)
水疱性類天疱瘡：2036年3月(10年)
<再審査終了>
アトピー性皮膚炎：2026年1月(8年)
気管支喘息：2026年1月(アトピー性皮膚炎の再審査残余期間)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：2026年1月(アトピー性皮膚炎の再審査残余期間)
※カッコ内は再審査期間(年数)を示す。

主要文献

1）社内資料：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相検証的試験［EFC14280（SINUS-52）］（承認時評価資料）

2）Bachert C et al. Lancet 2019;394:1638-1650

3）社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第I相単回投与試験［TDU12265］（承認時評価資料）

4）社内資料：臨床薬理の概要（特発性の慢性蕁麻疹）（承認時評価資料）

5）社内資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床薬理試験（承認時評価資料）

6）社内資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者における母集団薬物動態解析（承認時評価資料）

7）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）

8）社内資料：IL-4のhIL-4Rαへの結合に対する阻害作用（承認時評価資料）

9）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）

10）社内資料：hIL-4及びhIL-13シグナル伝達阻害作用（承認時評価資料）

11）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）

12）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）

13）社内資料：反復投与毒性試験（承認時評価資料）

14）社内資料：生殖発生毒性試験（承認時評価資料）

15）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）

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売提携

リジェネロン・ジャパン株式会社

〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒 163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

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

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

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

MAT-JP-2000217-11.0-08/2026
2026年8月作成