

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体
デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

デュピクセント[®] 皮下注300mg ペン
デュピクセント[®] 皮下注300mg シリンジ
デュピクセント[®] 皮下注200mg ペン
デュピクセント[®] 皮下注200mg シリンジ
DUPIXENT[®] S.C. Injection

剤 形	注射剤				
製 剤 の 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				
規 格 ・ 含 量	デュピクセント皮下注300mg ペン： 1製剤（2mL）中デュピルマブ（遺伝子組換え）300mg含有 デュピクセント皮下注300mg シリンジ： 1製剤（2mL）中デュピルマブ（遺伝子組換え）300mg含有 デュピクセント皮下注200mg ペン： 1製剤（1.14 mL）中デュピルマブ（遺伝子組換え）200mg含有 デュピクセント皮下注200mg シリンジ： 1製剤（1.14 mL）中デュピルマブ（遺伝子組換え）200mg含有				
一 般 名	和名：デュピルマブ（遺伝子組換え） 洋名：Dupilumab（Genetical Recombination）				
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日		デュピクセント 皮下注300mg ペン	デュピクセント 皮下注300mg シリンジ	デュピクセント 皮下注200mg ペン	デュピクセント 皮下注200mg シリンジ
	製 造 販 売 承 認 年 月 日	2020年9月17日	2018年1月19日	2025年7月29日	2023年9月25日
	薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2020年11月25日	2018年4月18日	2025年11月12日	2023年11月22日
	販 売 開 始 年 月 日	2020年11月25日	2018年4月23日	2025年11月17日	2023年12月18日
製 造 販 売（輸入）・提 携・ 販 売 会 社 名	製造販売：サノフィ株式会社 販売提携：リジェネロン・ジャパン株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問 い 合 わ せ 窓 口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連問い合わせ：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL: 0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト: サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/				



本 I F は 2025 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7
(1) 承認条件	7
(2) 流通・使用上の制限事項	8
6. RMPの概要	8

II. 名称に関する項目

1. 販売名	9
(1) 和名	9
(2) 洋名	9
(3) 名称の由来	9
2. 一般名	9
(1) 和名 (命名法)	9
(2) 洋名 (命名法)	9
(3) ステム	9
3. 構造式又は示性式	9
4. 分子式及び分子量	10
5. 化学名 (命名法) 又は本質	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	11
(1) 外観・性状	11
(2) 溶解性	11
(3) 吸湿性	11
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	11
(5) 酸塩基解離定数	11
(6) 分配係数	11
(7) その他の主な示性値	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	12
(1) 剤形の区別	12
(2) 製剤の外観及び性状	12
(3) 識別コード	12
(4) 製剤の物性	13
(5) その他	13
2. 製剤の組成	13
(1) 有効成分 (活性成分) の分量及び添加剤	13
(2) 電解質等の濃度	13
(3) 熱量	13
3. 添付溶解液の組成及び容量	13
4. 力価	13
5. 混入する可能性のある夾雑物	14
6. 製剤の各種条件下における安定性	14
7. 調製法及び溶解後の安定性	14
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	14
9. 溶出性	14
10. 容器・包装	15
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	15
(2) 包装	15
(3) 予備容量	15
(4) 容器の材質	15
11. 別途提供される資材類	15
12. その他	15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	16
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	19
(1) 用法及び用量の解説	19
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	19
4. 用法及び用量に関連する注意	21
5. 臨床成績	22
(1) 臨床データパッケージ	22
(2) 臨床薬理試験	30
(3) 用量反応探索試験	36
＜用法・用量に関する初期探索試験＞	36
1) アトピー性皮膚炎	36
①R668-AD-0914 試験	36
②R668-AD-1026 試験	40
③R668-AD-1121 試験	44
④R668-AD-1117 試験	49
2) 気管支喘息	54
ACT11457 試験	54
3) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	61
ACT12340 試験	61
＜用法・用量に関する確認試験＞	68
1) アトピー性皮膚炎	68
①R668-AD-1021 試験	68
②R668-AD-1539 試験 Part A	76
2) 気管支喘息	79
DRI12544 試験	79
(4) 検証的試験	88
1) 有効性検証試験	88
成人アトピー性皮膚炎	88
①R668-AD-1334 試験	88
②R668-AD-1224 試験	97
小児アトピー性皮膚炎	107
①EFC16823 試験	108
②R668-AD-1526 試験	113
③R668-AD-1652 試験	118
④R668-AD-1539 試験 Part B	123
結節性痒疹	128
①EFC16459 試験	128
②EFC16460 試験	135
特発性の慢性蕁麻疹	140
①EFC16461 試験 Study A	140
②EFC16461 試験 Study B	146
気管支喘息	151
成人及び12歳以上の小児	151
①EFC13579 試験	152
②EFC13691 試験	161
6歳以上12歳未満の小児	168
①EFC14153 試験	168
②LTS14424 試験	176
慢性閉塞性肺疾患	182
①EFC15804 [BOREAS] 試験	182
②EFC15805 [NOTUS] 試験	191
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	197
①EFC14280 試験	197
②EFC14146 試験	210
③LPS16872 試験	151
2) 安全性試験	221
(5) 患者・病態別試験	238
(6) 治療的使用	238
1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較	

調査)、製造販売後データベース調 査、製造販売後臨床試験の内容・・・	238
2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要・・・	238
(7) その他・・・	238

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物 群・・・	242
2. 薬理作用・・・	242
(1) 作用部位・作用機序・・・	242
(2) 薬効を裏付ける試験成績・・・	246
(3) 作用発現時間・持続時間・・・	257

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・・・	258
(1) 治療上有効な血中濃度・・・	258
(2) 臨床試験で確認された血中濃度・・・	258
(3) 中毒域・・・	261
(4) 食事・併用薬の影響・・・	261
2. 薬物速度論的パラメータ・・・	261
(1) 解析方法・・・	261
(2) 吸収速度定数・・・	261
(3) 消失速度定数・・・	261
(4) クリアランス・・・	261
(5) 分布容積・・・	261
(6) その他・・・	262
3. 母集団（ポピュレーション）解析・・・	262
(1) 解析方法・・・	262
(2) パラメータ変動要因・・・	262
4. 吸収・・・	262
5. 分布・・・	262
(1) 血液－脳関門通過性・・・	262
(2) 血液－胎盤関門通過性・・・	262
(3) 乳汁への移行性・・・	263
(4) 髄液への移行性・・・	263
(5) その他の組織への移行性・・・	263
(6) 血漿蛋白結合率・・・	263
6. 代謝・・・	263
(1) 代謝部位及び代謝経路・・・	263
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子 種、寄与率・・・	263
(3) 初回通過効果の有無及びその割合・・・	263
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率・・・	263
7. 排泄・・・	264
8. トランスポーターに関する情報・・・	264
9. 透析等による除去率・・・	264
10. 特定の背景を有する患者・・・	264
11. その他・・・	267

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由・・・	268
2. 禁忌内容とその理由・・・	268
3. 効能又は効果に関連する注意とその 理由・・・	268
4. 用法及び用量に関連する注意とその 理由・・・	268
5. 重要な基本的注意とその理由・・・	268
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	270
(1) 合併症・既往歴等のある患者・・・	270
(2) 腎機能障害患者・・・	270
(3) 肝機能障害患者・・・	270
(4) 生殖能を有する者・・・	270

(5) 妊婦・・・	270
(6) 授乳婦・・・	271
(7) 小児等・・・	271
(8) 高齢者・・・	272
7. 相互作用・・・	272
(1) 併用禁忌とその理由・・・	272
(2) 併用注意とその理由・・・	272
8. 副作用・・・	272
(1) 重大な副作用と初期症状・・・	272
(2) その他の副作用・・・	273
9. 臨床検査結果に及ぼす影響・・・	273
10. 過量投与・・・	273
11. 適用上の注意・・・	273
12. その他の注意・・・	275
(1) 臨床使用に基づく情報・・・	275
(2) 非臨床試験に基づく情報・・・	275

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験・・・	276
(1) 薬効薬理試験・・・	276
(2) 安全性薬理試験・・・	276
(3) その他の薬理試験・・・	276
2. 毒性試験・・・	277
(1) 単回投与毒性試験・・・	277
(2) 反復投与毒性試験・・・	278
(3) 遺伝毒性試験・・・	278
(4) がん原性試験・・・	278
(5) 生殖発生毒性試験・・・	279
(6) 局所刺激性試験・・・	280
(7) その他の特殊毒性・・・	281

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分・・・	282
2. 有効期間・・・	282
3. 包装状態での貯法・・・	282
4. 取扱い上の注意・・・	282
5. 患者向け資材・・・	282
6. 同一成分・同効薬・・・	282
7. 国際誕生年月日・・・	283
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬 価基準収載年月日、販売開始年月日・・・	283
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容・・・	283
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容・・・	284
11. 再審査期間・・・	284
12. 投薬期間制限に関する情報・・・	284
13. 各種コード・・・	285
14. 保険給付上の注意・・・	285

XI. 文献

1. 引用文献・・・	290
2. その他の参考文献・・・	295

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況・・・	296
2. 海外における臨床支援情報・・・	300

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報・・・	305
(1) 粉碎・・・	305
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性・・・	305
2. その他の関連資料・・・	305

略語表

略語	英語	日本語
AAS	angioedema activity score	血管性浮腫活動性スコア
AAS7	Angioedema Activity Score over 7 days	7 日間の血管性浮腫活動性スコア
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire, 5-question version	喘息の管理に関するアンケート（5 項目版）
ACQ-5-IA	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-5-items	－
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire, 6-question version	喘息の管理に関するアンケート（6 項目版）
ACQ-7	Asthma Control Questionnaire, 7-question version	喘息の管理に関するアンケート（7 項目版）
ACQ-7-IA	Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered-7-items	－
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AQLQ(S)	Asthma Quality of Life Questionnaire, Standardised Version	喘息患者の QOL に関するアンケート（標準活動版）
BSA	Body surface area	体表面積
COVID-19	Coronavirus disease 2019	2019 年新型コロナウイルス感染症
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSU	chronic spontaneous urticaria	特発性の慢性蕁麻疹
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
EASI	Eczema Area and Severity Index	－
EASI-50	≥ 50% reduction in EASI	EASI が 50%以上減少
EASI-75	≥ 75% reduction in EASI	EASI が 75%以上減少
EASI-90	≥ 90% reduction in EASI	EASI が 90%以上減少
EC ₅₀	Half Maximal Effective Concentration	50%有効濃度
ePPND	Enhanced pre-/post-natal Developmental toxicology study	拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験
EQ-5D	European quality of life working group health status measure 5 dimensions	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目
EQ-5D-5L	European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEF25-75%	Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity	最大中間呼気流速
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GINA	Global Initiative for Asthma	国際喘息ガイドライン
GISS	Global Individual Signs Score	全般症状スコア
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
HEos	High blood eosinophils	好酸球数高値
HRQoL:	health-related quality of life	健康関連の生活の質

HSS	hives severity score	膨疹重症度スコア
HSS7	Hives Severity Score over 7 days	7 日間の膨疹重症度スコア
IC ₅₀	Half Maximal Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般評価
IGA PN	IGA for prurigo nodularis	結節性痒疹に関する IGA
IGA PN-S	IGA PN-Stage	結節性痒疹の病期に関する IGA
INCS	intranasal corticosteroid	鼻噴霧用ステロイド薬
ISS	itch severity score	そう痒重症度スコア
ISS7	Itch Severity Score over 7 days	7 日間のそう痒重症度スコア
LABA	Long-acting beta2-agonist	長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LEos	Low blood eosinophils	好酸球数低値
LMK	Lund-Mackay	－
LOAC	Loss of asthma control	－
LTE4	leukotriene E4	ロイコトリエン E4
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に重要な最小変化量
MDI	Metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MFNS	mometasone furoate nasal spray	モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻液
NPIF	nasal peak inspiratory flow	最大鼻吸気流量
NPS	nasal polyp score	鼻茸スコア
NRS	Numerical Rating Scale	数値評価スケール
OCS	Oral corticosteroids	経口ステロイド薬
PAQLQ (S)-IA	Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered	－
PARC	Pulmonary and activation-regulated chemokine	肺及び活性化制御ケモカイン
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure	患者自身による湿疹評価
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核球
PEF	Peak expiratory flow	ピークフロー
PN	Prurigo Nodularis	結節性痒疹
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
RQLQ(S)+12	Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, ages 12	12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の生活の質に関するアンケート標準版
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SABA	Short-acting beta2-agonist	短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	－
SCS	systemic corticosteroid	全身性ステロイド薬
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	－
SNOT-22	22-item sinonasal outcome test	副鼻腔に関する評価質問票
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害剤
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用剤

TDAR	T cell-Dependent Antibody Response	T 細胞依存性抗体産生
UAS	urticaria activity score	蕁麻疹活動性スコア
UAS7	Urticaria Activity Score over 7 days	7 日間の蕁麻疹活動性スコア
UCT	urticaria control test	蕁麻疹コントロールテスト
UPSIT	University of Pennsylvania smell identification test	ペンシルベニア大学嗅覚識別検査
WI-NRS	worst-itch numeric rating scale	最悪のそう痒スコア

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトピー性皮膚炎や気管支喘息を含む複数のアトピー性疾患の病態形成において、**Type2** 炎症とよばれる炎症反応が重要な役割を果たしている。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あり、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、喘息では気流制限や増悪リスク増加などの一因になるとされている。

デュピルマブ（販売名：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**、**IL-13** を標的とすることで、アトピー性皮膚炎や喘息、他のアトピー性／アレルギー性疾患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た。

デュピルマブは、**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 サブユニットに特異的に結合することにより、**IL-4**、**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ある。I 型 **IL-4** 受容体(**IL-4Ra/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-4Ra/IL-13Ra1**)を介して **IL-4** 及び **IL-13** の両方のシグナル伝達を阻害する。

〈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を取得した。

米国では成人のアトピー性皮膚炎で 2017 年 3 月に、その後生後 6 カ月以上の小児にも承認されている。欧州においては成人で 2017 年 9 月に、その後生後 6 カ月以上の小児にも承認されている。

〈気管支喘息〉

本邦では、2011 年から 12 歳以上の気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱb 相試験及び第Ⅲ相試験が行われ、2019 年 3 月には「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」の追加効能が承認された。

また、2017 年から 6 歳以上 12 歳未満の気管支喘息患者を対象とした海外及び国内第Ⅲ相試験が行われ、2025 年 12 月に 6 歳以上 12 歳未満の小児に対する用法及び用量が追加承認された。

海外では成人の喘息は米国で 2018 年 10 月、欧州では 2019 年 5 月にそれぞれ承認され、6 歳以上 12 歳未満の小児はそれぞれ 2021 年 10 月、2022 年 4 月に承認された。

〈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た。

米国における成人への適応は 2019 年 6 月、12 歳以上 17 歳の小児への適応は 2024 年 9 月に、欧州における成人への適応は 2019 年 10 月にそれぞれ承認されている。

〈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た。

I. 概要に関する項目

米国で 2022 年 9 月、欧州では同年 12 月にそれぞれ承認されている。

〈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た。

米国で 2025 年 4 月、欧州では同年 11 月にそれぞれ承認されている。

〈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た。

2. 製品の治療学的特性

○疾患共通

- (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や喘息の気道炎症、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の主体であり、慢性閉塞性肺疾患の病態にも関与する **Type 2** 炎症反応を抑制するヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体（生物学的製剤）である。

（VI-2. (1) 作用部位・作用機序 の項参照）

- (2) 長期にステロイドを投与している患者において、本剤投与開始後にステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイド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。

（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由の項参照）

- (3) 安全性

重大な副作用として、重篤な過敏症が報告されている。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、好酸球増加症、注射部位反応、注射部位浮腫、頭痛、発疹、発熱、関節痛などが報告されている。

（VIII-8. 副作用の項参照）

○アトピー性皮膚炎

- (4) ステロイド外用剤で効果不十分な中等症以上のアトピー性皮膚炎の症状を改善した。

- ・投与開始後 16 週時に 68.9%が EASI-75*を達成した。
- ・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%であった。
- ・EASI スコア変化率は投与開始後 16 週時に-80.1%、52 週時に-85.0%であった。

*：EASI スコアがベースラインから 75%以上改善すること

（V-5. (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験の項参照）

- (5) 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た（ステロイド外用薬との併用療法）。

- ・投与開始後 16 週時に 43.3%が EASI-75 を達成した。
- ・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-39.45%であった。
- ・EASI スコア変化率は投与開始後 16 週時に-62.65%であった。

（V-5. (4) 検証的試験の項参照）

- (6) 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg、2 回目以降は 300 mg

I. 概要に関する項目

を2週に1回皮下投与する。

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。

5 kg 以上 15 kg 未満：1回 200mg を4週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1回 300mg を4週間隔

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

60 kg 以上：初回に 600mg、その後は1回 300mg を2週間隔

（V-3. 用法及び用量の項参照）

- (7) 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。

（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由の項参照）

- (8) 安全性

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試験で本剤 300 mg 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例に発現し、主な副作用は、注射部位反応29例、頭痛12例、アレルギー性結膜炎7例であった（承認時）。

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（日本人30例）及び海外第Ⅲ相試験3試験（344例）の投与16週までにおいて副作用は68例に発現した。成人アトピー性皮膚炎患者における本剤の安全性プロファイルと比較して、本剤投与時の安全性プロファイルに明らかに異なる傾向は示されていない。

（V-5. (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験の項参照）

○結節性痒疹

- (9) 外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤はそう痒及び皮膚病変、並びに健康関連の生活の質に対する改善効果が示された。

（V-5. (4) 検証的試験の項参照）

- (10) 安全性

本剤投与を受けた第Ⅲ相臨床試験2試験の計309例（本剤群152例、プラセボ群157例；日本人患者各8例を含む）において、本剤群の26例（17.1%）に副作用が発現し、発現割合2%以上の副作用は、アレルギー性結膜炎及び注射部位反応各3例（各2.0%）であった。本剤による重篤な副作用は報告されなかった（結節性痒疹効能追加承認時）。

（V-5. (4) 検証的試験の項参照）

○特発性の慢性蕁麻疹

- (11) 既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹の症状を改善した。

- ・24週時におけるISS7^{*1}のベースラインからの変化量は、本剤群-10.24、プラセボ群-6.01であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p=0.0005$ 、ANCOVA）。
- ・24週時におけるUAS7^{*2}のベースラインからの変化量は、本剤群-20.53、プラセボ群-12.00であり、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めた（ $p=0.0003$ 、ANCOVA）。
- ・24週時におけるHSS7^{*3}のベースラインからの変化量は本剤群-10.28、プラセボ群-5.90であり、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めた（ $p=0.0003$ 、ANCOVA）。

^{*1}ISS7：7日間のそう痒重症度スコア（Itch Severity Score over 7 days）

I. 概要に関する項目

*²UAS7 : 7 日間の蕁麻疹活動性スコア (Urticaria Activity Score over 7 days)

*³HSS7 : 7 日間の膨疹重症度スコア (Hives Severity Score over 7 days)

(V-5. (4) 検証的試験の項参照)

- (12) 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg、2 回目以降は 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。

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。

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

60 kg 以上 : 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

(V-3. 用法及び用量の項参照)

- (13) 安全性

特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験で本剤の投与を受けた 70 例において、副作用は 10 例 (14.3%) に発現し、主な副作用は注射部位紅斑 3 例 (4.3%)、及び注射部位反応 3 例 (4.3%) であった（特発性の慢性蕁麻疹効能追加承認時）。

(V-5. (4) 検証的試験の項参照)

○気管支喘息

- (14) Type 2 炎症に関連するバイオマーカーである、血清総 IgE や FeNO が減少した。

(V-5. (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験の項参照)

- (15) 「喘息増悪抑制」及び「呼吸機能改善」の効果が認められた。

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

・年間喘息増悪発生率がプラセボと比較して 46.0%減少した。

・呼吸機能 (FEV₁) は、12 週時にはベースラインから 340mL 改善した。

- 2) 中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者を対象とした臨床試験において、以下の効果が得られた。

・年間喘息増悪発生率は 0.462 (回/人・年) であった。

・12 週時点の FEV₁ の予測値に対する割合 (%FEV₁) のベースラインからの変化量は 7.08±6.78%であった。

(V-5. (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験の項参照)

- (16) 通常、6 歳以上 12 歳未満の小児に対し、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

(V-3. 用法及び用量の項参照)

- (17) 安全性

12 歳以上の気管支喘息患者を対象とした国際共同試験 2 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 788 例（日本人 57 例を含む）において、副作用は 192 例 (24.4%) に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑 127 例 (16.1%)、注射部位浮腫 44 例 (5.6%)、注射部位そう痒感 42 例 (5.3%) であった（気管支喘息効能追加承認時）。

I. 概要に関する項目

6歳以上12歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした国内第3相日本サブ試験で、本剤を100mgQ2W、300mgQ4W、200mgQ2W投与された13例において、副作用は4例に発現し、発熱2例（15.4%）、口腔ヘルペス、好酸球増加症、注射部位紅斑及び注射部位硬結各1例（7.7%）であった。（小児気管支喘息効能追加承認時）。

（V-5.（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験の項参照）

○慢性閉塞性肺疾患（COPD）

（18）気流閉塞（気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.70未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下）および2型炎症（スクリーニング時の血中好酸球数が300/ μ L以上）が認められ、標準治療として3剤併用療法（LABA+LAMA+ICS）又は2剤併用療法（LABA+LAMA、ICSが禁忌の場合）で効果不十分なCOPD患者を対象とした臨床試験において、無作為化されたすべての患者であるITT集団に対し、以下の効果が得られた。（V-5（4）検証的試験の項参照）

- ・中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率がプラセボと比べて統計的に有意な効果を示した（P値：0.0005、負の二項回帰モデル：検証的な解析結果）。
- ・気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量[※]は12週時で本剤群0.14 $\pm$ 0.37（444）、プラセボ群で0.06 $\pm$ 0.30（437）、52週時でそれぞれ0.14 $\pm$ 0.39（421）、0.05 $\pm$ 0.32（418）であった。

※）変化量：平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

- ・SGRQ（St. George's Respiratory Questionnaire）の総スコアのベースラインからの変化量は52週時に、プラセボと比較して統計的に有意であった（P値：0.0026、MMRM）。
- ・SGRQの総スコアが4以上改善した患者の割合は52週時：51.2%であり、プラセボと比較して統計的に有意であった（P値：0.0171、ロジスティック回帰モデル）。

（19）既存治療で効果不十分な慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを2週間隔で皮下投与する。

（V-3（1）用法及び用量の解説の項参照）

（20）安全性

慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、副作用は、本剤群では7.5%（35/464例）、プラセボ群では3.9%（18/467例）に認められ、本剤群で最も多く見られた副作用は注射部位反応1.5%であった（慢性閉塞性肺疾患効能追加承認時）。

（V-5.（4）検証的試験の項参照）

○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

（21）本剤投与により、鼻茸スコア（NPS）の低下、副鼻腔炎症状（鼻閉、嗅覚障害、鼻漏）の改善及びCT画像による副鼻腔所見の消失といった有益な効果が認められた。

（V-5.（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験の項参照）

（22）安全性

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤300mgを2週に1回投与された149例（日本人49例を含む）[A群]において、副作用は53例（35.6%）に発現し、300mgを24週までは2週に1回、それ以降は4週に1回投与された148例[B群]において副作用は48.6%に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑[A群7.4%（11/149例）、B群

I. 概要に関する項目

6.8% (10/148 例)]、注射部位疼痛[A 群 1.3% (2/149 例) 、B 群 3.4% (5/148 例)]、注射部位反応[A 群 3.4% (5/149 例) 、B 群 5.4% (8/148 例)]、注射部位腫脹[A 群 1.3% (2/149 例) 、B 群 2.7% (4/148 例)]であった(鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎効能追加承認時)。重大な副作用として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)及び好酸球増加症が各 1 例ずつ報告されている。
(V-5. (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) デュピクセント 200mg / 300mg にはペンとシリンジの 2 種類の剤形があり、選択できる。
(IV-1. (1) 剤形の区別の項参照)
- (2) ペンは注入ボタンがなく、皮膚に押しあてることで注射が可能である。
(IV-1. (2) 製剤の外観及び性状の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	- 医療従事者向け資料 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ 「適正使用ガイド」 - 患者向け資料 自己注射のためのガイドブック
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）～アトピー性皮膚炎～ （平成 30 年 4 月 17 日薬生薬審発 0417 第 5 号） 平成 31 年 3 月 26 日一部改正 令和 5 年 9 月 25 日一部改正 デュピルマブ（遺伝子組換え）～気管支喘息～ （平成 31 年 3 月 26 日薬生薬審発 0326 第 7 号） 令和 5 年 9 月 25 日一部改正 最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～ （令和 2 年 3 月 25 日付け薬生薬審発 0325 第 5 号） 令和 5 年 9 月 25 日一部改正 （令和 6 年 9 月 13 日医薬薬審発 0913 第 1 号） 最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）～アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～ 一部改訂 （令和 2 年 11 月 24 日付け薬生薬審 発 1124 第 1 号） 最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）～慢性閉塞性肺疾患～ （令和 7 年 3 月 27 日医薬薬審発 0327 第 1 号） 最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）～アトピー性皮膚炎、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患～一部改訂 （令和 7 年 12 月 22 日付け医薬薬審発 1222 第 5 号）

I. 概要に関する項目

適正使用に関する資材、最適使用 推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
		(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報 検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体製剤「デュピクセン ト皮下注」に係る最適使用推進ガイドラインの策定に 伴う留意事項について (平成 30 年 4 月 17 日付 保医発 0417 第 5 号) デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガ イドライン（気管支喘息）について (平成 31 年 3 月 26 日付 保医発 0326 第 3 号) 療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労 働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について」 (平成 31 年 4 月 26 日付 保医発 0426 第 3 号) デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガ イドライン（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）について (令和 2 年 3 月 25 日付 保医発 0325 第 2 号) 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について (令和 2 年 11 月 24 日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発 1124 第 1 号) 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留 意事項の一部改正等について (令和 5 年 6 月 26 日付 保医発 0620 第 1 号) 抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体製剤に係る最適使用 推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正に ついて (令和 5 年 9 月 25 日付 保医発 0925 第 4 号) 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について (令和 5 年 11 月 21 日付 保医発 1121 第 1 号) 抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体製剤に係る最適使用 推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正に ついて (令和 7 年 3 月 27 日付け 厚生労働省保険局医療課長 保医発 0327 第 4 号) 抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体製剤に係る最適使用 推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正に ついて (令和 7 年 12 月 22 日付け 厚生労働省保険局医療課 長保医発 1222 第 4 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

「I. 6. RMPの概要」の項参照

2. 2020 年 3 月の「既存治療で効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎」承認取得時、以下の承認条件が付されたが、製造販売後臨床試験において本剤単独投与時の有効性及び安全性が確認されたことから、2024 年 9 月承認条件が解除となった。(V.5.(6) 2)参照)

「鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。」

I. 概要に関する項目

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ 重篤な過敏症	重篤な感染症	該当なし
・ 臨床症状を伴う好酸球増加症（気管支喘息）	喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化	
	臨床症状を伴う好酸球増加症（気管支喘息以外）	
	免疫原性	
	うつ病及び自殺行為に関連する事象	
	悪性腫瘍	
有効性に関する検討事項		
本剤長期投与時の有効性＜結節性痒疹＞＜特発性の慢性蕁麻疹＞		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜小児アトピー性皮膚炎＞
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞＜特発性の慢性蕁麻疹＞
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞＜特発性の慢性蕁麻疹＞

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
患者向け資材（自己注射のためのガイドブック）の作成と配布
適正使用に関する納入前の確実な情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Dupixent®

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

デュピルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Dupilumab（Genetical Recombination）（JAN）
dupilumab（INN）

(3) ステム

免疫調整作用を有するヒトモノクローナル抗体：-lumab

3. 構造式又は示性式

デュピルマブの L 鎖及び H 鎖のアミノ酸配列及び糖鎖構造

L 鎖のアミノ酸配列：

```
DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSL L YSIGYNYLDW YLQKSGQSPQ
                               |
LLIYLGSNRA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGF YYCMQALQTP
                               |
YTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYYPREAK
                               |
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
                               |
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

II. 名称に関する項目

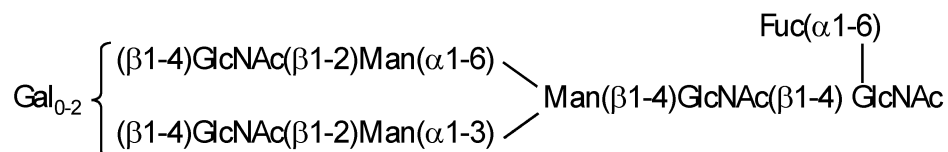
H鎖のアミノ酸配列：

```
EVQLVESGGG LEQPGGSLRL SCAGSGFTFR DYAMTWVRQA PGKGLEWVSS
ISGSGGNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDR
LSITIRPRYY GLDVWGQGT TTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTPP
PVLDSGGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSL
GK
```

H鎖 N302：糖鎖結合；H鎖 K452：部分的プロセシング

L鎖 C219 ロセシ鎖 C139、H鎖 C231 ロセシ鎖 C231、H鎖 C234 ロセシ鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



4. 分子式及び分子量

デュピルマブ：分子式 $\text{C}_{6524}\text{H}_{10090}\text{N}_{1734}\text{O}_{2054}\text{S}_{46}$ 、分子量 147153.30（タンパク質部分、4本鎖）

デュピルマブ H鎖：分子式 $\text{C}_{2200}\text{H}_{3404}\text{N}_{588}\text{O}_{685}\text{S}_{16}$ 、分子量 49563.14

デュピルマブ L鎖：分子式 $\text{C}_{1062}\text{H}_{1645}\text{N}_{279}\text{O}_{342}\text{S}_7$ 、分子量 24017.54

5. 化学名(命名法)又は本質

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（ γ 4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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：SAR231893、REGN668

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.6～6.2

2．有効成分の各種条件下における安定性

＜参考＞

「Ⅳ－6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法、ドットプロット法

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

(シリンジ)

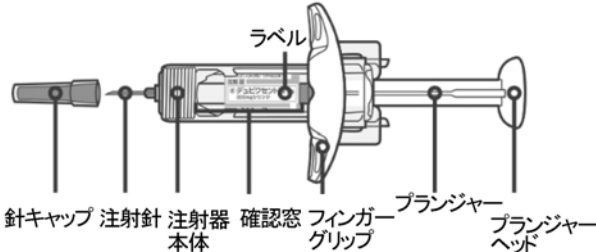
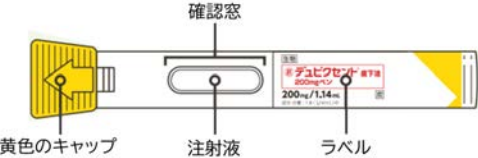
水性注射剤（針付きガラス製シリンジに充填・施栓）

本剤を針付きガラス製シリンジに充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きプレフィルドシリンジである。

(ペン)

本剤を充填・施栓した針付きガラス製シリンジを、オートインジェクター内に装着したプレフィルドペン（注射剤）である。

(2) 製剤の外観及び性状

本剤の規格及び外観・性状	
販売名	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ デュピクセント皮下注 200 mg シリンジ デュピクセント皮下注 300 mg ペン デュピクセント皮下注 200 mg ペン
外観	(デュピクセント皮下注 300 mg / 200 mg シリンジ)  (デュピクセント皮下注 300 mg ペン)  (デュピクセント皮下注 200 mg ペン)  注) 各図の縮尺は異なります
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 製剤の物性（シリンジ、ペン）

pH：5.6～6.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1.0

(5) その他

特殊な気体：該当なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の分量及び添加剤

有効成分（活性成分）の分量及び添加剤

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）}	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）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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

細胞バイオアッセイ法

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物、目的物質関連物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の各種条件下における安定性

<デュピクセント皮下注 300 mg 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	実施期間（36 カ月）において変化なし（規格内）。
加速試験		分子変化体の増加が認められた（規格外）。
苛酷試験		分子変化体の増加が認められた（規格外）。
光安定性試験 （総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上）		光に不安定であった（規格内）。

試験項目：含量、性状、pH、純度試験等

<デュピクセント皮下注 200 mg 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	実施期間（36 カ月）において変化なし（規格内）
加速試験		分子変化体の増加が認められた（規格外）。
苛酷試験		分子変化体の増加が認められた（規格外）。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

デュピクセント皮下注 300mg シリンジ：300mg/2mL×1 シリンジ

デュピクセント皮下注 200mg シリンジ：200mg/1.14mL×1 シリンジ

デュピクセント皮下注 300mg ペン：300mg/2mL×1 ペン

デュピクセント皮下注 200mg ペン：200mg/1.14mL×1 ペン

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：無色のガラス

針：27G ステンレス

針キャップ：ニードルシールド（スチレンブタジエンエラストマー）及びリジッドキャップ（ポリプロピレン）

プランジャーストッパー：プロモブチルエラストマー

プランジャーロッド（押し子）：ポリカーボネート

フィンガーフランジ：ポリカーボネート

安全カバー本体：ポリカーボネート

ペン（シリンジの外側容器）：

アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体（ABS）、ポリオキシメチレン（POM）、ステンレス鋼、ポリカーボネート（確認窓）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

300mg ペン、300mg シリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

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

200mg 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

2. 効能又は効果に関連する注意

(1) アトピー性皮膚炎

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。

(解説)

5.1 本剤のアトピー性皮膚炎における臨床試験では、皮膚病変の医師評価（EASI、IGA など）及び患者評価（そう痒、QOL など）を有効性の指標とした。生後 6 カ月以上でステロイド外用薬の効果が不十分な中等症～重症の小児アトピー性皮膚炎患者においてはステロイド外用薬との併用療法下、成人アトピー性皮膚炎患者においては単独療法又はステロイド外用薬との併用療法下における本剤の有効性及び安全性をそれぞれ評価した。本剤の適用に際しては、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での治療歴を確認し、既存治療に効果不十分な患者、あるいは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の使用が適さない患者に投与すること。

5.2 本剤の投与に際しては、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の使用が適さない患者へ使用する場合を除き、原則として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 本剤を投与する場合には、基礎治療として使用されている保湿外用剤は継続して使用する

V. 治療に関する項目

こと。

(2) 結節性痒疹

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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。

(解説)

5.4 本剤の第Ⅲ相臨床試験では、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない結節性痒疹患者を対象として有効性及び安全性を評価した。本剤の適用に際しては、ステロイド外用剤等による既存治療によっても効果不十分な患者又は既存治療が医学的に推奨されない患者に投与すること。

(3) 特発性の慢性蕁麻疹

5. 効能又は効果に関連する注意

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

(解説)

5.6 本剤の第Ⅲ相臨床試験では、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬の使用で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者を対象として有効性及び安全性を評価した。本剤の適用に際しては、抗ヒスタミン薬の増量等による既存治療で効果不十分な患者に投与すること。

(4) 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

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

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

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

V. 治療に関する項目

(解説)

- 5.7 本剤は、最新のガイドライン等を参考として、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等を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要となる喘息増悪をきたす患者に投与すること。
- 5.8 適応患者の選択は、2 型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、総 IgE 等）の値を考慮すること。

(5) 慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関する注意

〈慢性閉塞性肺疾患〉

- 5.10 最新のガイドライン等を参考に、長時間作用性 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。
- 5.11 本剤は IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害することにより、慢性閉塞性肺疾患の病態に関与する 2 型炎症反応を抑制することから、本剤投与前の 2 型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数等）を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.7 参照〕
- 5.12 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

(解説)

- 5.10、11 本剤の適応対象となる慢性閉塞性肺疾患の患者について記載した。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、標準治療で効果不十分、かつ血中好酸球数等 2 型炎症のエビデンスを有する中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とし、継続中の基本治療の上乗せで本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価した。
- 5.12 本剤は 慢性閉塞性肺疾患に対する長期管理薬として使用する薬剤であり、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ないことから設定した。

(6) 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

(解説)

- 5.13 本剤の適用に際しては、SCS や手術等での治療歴を確認し、既存の薬物療法や手術ではコントロール不十分な患者、あるいは既存治療に禁忌又は忍容性が認められない患者に投与すること。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈気管支喘息〉

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

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

15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔

30kg 以上：1 回 200mg を 2 週間隔

〈慢性閉塞性肺疾患〉

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜成人アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、気管支喘息（成人及び 12 歳以上の小児）、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎については V.5.(3)用量反応探索試験参照＞

＜生後 6 カ月以上の小児アトピー性皮膚炎＞

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（AD）患者を対象とし

V. 治療に関する項目

た国内第Ⅲ相試験（EFC16823 試験）におけるデュピルマブの用法・用量は、海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1526 試験：12 歳以上 18 歳未満対象、R668-AD-1652 試験：6 歳以上 12 歳未満対象及び R668-AD-1539 試験 Part A：生後 6 カ月以上 6 歳未満対象）の結果を基に設定した。なお、低体重の患者に対しては、治療開始時の投与回数を減らし複雑な用法・用量をできる限り避けるため初回用量（負荷用量）を設定しなかった。

EFC16823 試験において、体重に応じた用法・用量で本剤を投与することにより AD の徴候、症状及び QoL に対して統計的に有意な改善が示された。また、安全性プロファイルも、成人 AD 患者（日本人含む）並びに生後 6 カ月以上のそれぞれの小児 AD 患者の安全性プロファイルと同様であった。

<特発性の慢性蕁麻疹>

特発性の慢性蕁麻疹（CSU）に対する成人及び12歳以上の小児の用法及び用量は、既存のデュピルマブの全ての適応症の臨床開発プログラム全体に含まれる試験データから選択され、CSU 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC16461 試験 Study A 及び Study B）で評価された用法及び用量から設定した。

<6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息>

気管支喘息に対する 6 歳以上 12 歳未満の小児の用法および用量は、LTS14424 日本サブ試験におけるデュピルマブの有益な効果および許容可能な安全性プロファイルが示され、LTS14424 日本サブ試験の結果が EFC14153 試験とおおむね同様であり、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者に対する申請用法・用量を裏付けるために日本人以外の患者のデータを使用できることが支持されたことで、海外の承認用法・用量と同様のベネフィット・リスクプロファイルが日本人小児喘息患者においても示されることが期待できることから設定した。

30 kg 以下の小児の用法・用量は、海外の LTS14424 メイン試験における用法・用量（100 mg Q2W 及び 300 mg Q4W）により評価した。投与頻度の低減により患者の負担を軽減し、同じ年齢層／体重区分の AD 患者に対する承認用法・用量と一致させることで喘息患者の用法・用量の選択が複雑になることを回避すること、また海外での現在の承認用法・用量と合わせるために、300 mg Q4W のみを本邦の用法・用量として設定した。

30 kg 超の小児に対する用法・用量は EFC14153 試験及び LTS14424 メイン試験における用量に基づいて 200 mg Q2W で評価されたことから設定した。

<慢性閉塞性肺疾患>

成人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に推奨される本剤の用法及び用量は、COPD と同じ慢性炎症性呼吸器疾患である喘息患者を対象とした試験の結果を考慮して選択され、既存治療で効果不十分な COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC15804 試験及び EFC15805 試験）で検証された。

EFC15804 試験及び EFC15805 試験において本剤 300 mg Q2W を 52 週間皮下投与した結果、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示され、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。また長期にわたって増悪を抑制することが COPD の治療目標であり負荷投与により早期に定常状態に達する必要はないと判断し、本剤の用法及び用量は 300 mg を Q2W として設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

(解説)

〈アトピー性皮膚炎〉

- 7.1 アトピー性皮膚炎の場合、本剤の臨床試験において多くの症例で投与開始から 16 週までには治療反応があらわれている。16 週までに治療効果が得られない場合は、現行治療の継続について再考すること。

〈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を実施していないことから、600mg を投与する際には 300mg 製剤（シリンジ又はペン）を 2 本使用し、200mg 製剤（シリンジ又はペン）は使用しないこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

- 7.3 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験では、本剤 24 週間投与における有効性及び安全性について評価しており、24 週以降の投与経験がないため、24 週を超える投与については患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。また、24 週間使用しても効果が認められない場合には、治療の継続について再考すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

アトピー性皮膚炎患者、結節性痒疹患者、特発性の慢性蕁麻疹患者、気管支喘息患者、慢性閉塞性肺疾患患者及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者でのデュピルマブ（本剤）の有効性及び安全性は、以下に示したそれぞれの患者を対象とした臨床データパッケージにより評価した。

1) アトピー性皮膚炎：

成人のアトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤の有効性及び安全性は、下記の臨床データパッケージに示した評価資料とした 5 試験及び参考資料とした 16 試験の計 21 試験に基づき評価された。

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験 1 試験、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象として国内外で実施された国際共同試験の第Ⅱb 相臨床試験 1 試験並びに第Ⅲ相臨床試験 3 試験の計 5 試験を評価資料とした。

また、健康被験者を対象として海外で実施された第Ⅰ相臨床試験 5 試験、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象として海外で実施された第Ⅰb 相臨床試験 2 試験、第Ⅱa 相臨床試験 2 試験、第Ⅱ相臨床試験 2 試験及び第Ⅲ相臨床試験 1 試験の計 12 試験を参考資料とした。

さらに、中等症から重症の喘息患者を対象として海外で実施された第Ⅱa 相臨床試験 1 試験、中等症から重症の喘息患者を対象として国内外で実施された第Ⅱb 相臨床試験及び第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験の各 1 試験、そして、両側性鼻茸患者を対象とし海外で実施された第Ⅱ相臨床試験 1 試験の計 4 試験を参考資料とした。

また生後 6 カ月以上の小児アトピー性皮膚炎患者における本剤の有効性及び安全性については、下記の臨床データパッケージに示した評価資料とした 4 試験及び参考資料とした 3 試験の計 7 試験に基づき評価された。

評価資料として中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有する生後 6 カ月以上 18 歳未満の日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の他、同じく重症または中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有する小児患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験を用いた。また海外で実施された第Ⅱa 相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相長期投与試験の計 3 試験を参考資料とした。

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ（成人アトピー性皮膚炎）

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：健康被験者/アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験			
TDU12265 日本	第Ⅰ相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増単回投与	日本人健康成人男性（32）： 75 mg（6）+プラセボ（2） 150 mg（6）+プラセボ（2） 300 mg（6）+プラセボ（2） 600 mg（6）+プラセボ（2）	本剤（75 mg、150 mg、300 mg 及び 600 mg）漸増単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
R668-AD-1021 日本及び海外 6 カ国	第Ⅱb 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 16 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者（380/58）： プラセボ群（61/8） 本剤群（319/50）： 300 mg QW 群（63/9） 300 mg Q2W 群（64/10） 200 mg Q2W 群（62/9） 300 mg Q4W 群（65/11） 100 mg Q4W 群（65/11）	本剤（100 mg Q4W、300 mg Q4W、200 mg Q2W、300 mg Q2W 及び 300 mg QW）皮下投与時の有効性、安全性、用量反応、薬物動態及びバイオマーカープロファイルの検討
R668-AD-1334 日本及び海外 9 カ国	第Ⅲ相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 16 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者（671/106）： プラセボ群（224/35） 本剤群（447/71） 300 mg QW 群（223/35） 300 mg Q2W 群（224/36）	本剤（初回用量 600 mg 投与後に 300 mg QW 又は Q2W）単独皮下投与時の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
R668-AD-1224 日本及び海外 13 カ国	第Ⅲ相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 52 週間投与	ステロイド外用剤併用投与下の中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者（740/117）： プラセボ群（315/54） 本剤群（425/63）： 300 mg QW 群（319/47） 300 mg Q2W 群（106/16）	ステロイド外用剤併用投与下に本剤（初回用量 600 mg 投与後に 300 mg QW 又は Q2W）を皮下投与した時の有効性（16 週間及び 52 週間）及び長期安全性（52 週間）のプラセボとの比較検討
R668-AD-1225 日本及び海外 21 カ国	第Ⅲ相： 非盲検、多施設共同、延長試験 148 週間～最長 3 年間投与	先行する臨床試験に参加したアトピー性皮膚炎患者 (投与例数：1491/121)	本剤（初回用量 600 mg 又は 300 mg 投与後に 300 mg QW）皮下投与時の長期安全性、免疫原性及び長期有効性の検討
参考資料：健康被験者/成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験			
PKM12350 米国	第Ⅰ相： ランダム化、二重盲検、並行群間、単回投与	外国人健康被験者（30）： A 群（C2P1/試験製剤）：(15) B 群（C1P2/標準製剤）：(15)	2 種類のデュピルマブ製剤（C1P2 製剤あるいは C2P1 製剤）の単回皮下投与（300 mg）時の安全性、忍容性及び薬物動態の比較検討
PKM14161 米国	第Ⅰ相： ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康被験者（38）： DP1 群/標準製剤：(19) DP2 群/試験製剤：(19)	2 種類のデュピルマブ製剤（DP1 製剤あるいは DP2 製剤）の単回皮下投与（300 mg）時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討
PKM14271 米国	第Ⅰ相： ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康被験者（38）： DP1 群/標準製剤：(19) DP2 群/試験製剤：(19)	2 種類のデュピルマブ製剤（DP1 あるいは DP2）の単回皮下投与（200 mg）時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
R668-AS-0907 米国	第 I 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増、単回投与	外国人健康被験者 (48)： 静脈内投与： 1 mg/kg (6) + プラセボ (2) 3 mg/kg (6) + プラセボ (2) 8 mg/kg (6) + プラセボ (2) 12 mg/kg (6) + プラセボ (2) 皮下投与： 150 mg (6) + プラセボ (2) 300 mg (6) + プラセボ (2)	本剤を静脈内 (1、3、8、12 mg/kg) あるいは皮下 (150 mg、300 mg) に漸増単回投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性の検討
R668-HV-1108 米国	第 I 相： ランダム化、非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康被験者 (36)： 低速注射群：(18) 高速注射群：(18)	本剤 300 mg を低速 (10 分) あるいは高速 (30 秒) で単回皮下投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性の検討
R668-AD-0914 米国	第 Ib 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増反復投与 4 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 (30)： 75 mg QW (8) + プラセボ (2) 150 mg QW (8) + プラセボ (2) 300 mg QW (8) + プラセボ (2)	本剤 (75、150、300 mg QW) を漸増反復皮下投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
R668-AD-1026 海外 3 カ国 (ドイツ、オーストリア、ニュージーランド)	第 Ib 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増 4 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 (37)： プラセボ群 (10) 本剤群 (27)： 150 mg QW 群 (14) 300 mg QW 群 (13)	本剤 (150、300 mg QW) を漸増反復皮下投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
R668-AD-1314 米国	第 II 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 16 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 (194)： プラセボ群 (97) 本剤群 (97)	本剤 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg QW) 皮下投与時の T 細胞依存性ワクチン応答性、T 細胞非依存性ワクチン応答性、安全性及び有効性の検討
R668-AD-1307 海外 2 カ国	第 II 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 16 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 (54)： プラセボ群 (27) 本剤群 (27)	本剤 (初回用量 400 mg 投与後に 200 mg QW) 皮下投与時の有効性、安全性、血清中 DP 濃度及び抗薬物抗体の免疫応答のプラセボとの比較検討
R668-AD-1121 欧州	第 II a 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 4 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 (31)： プラセボ群 (10) 本剤群 (21)	ステロイド外用剤と併用して本剤 (300 mg QW) を皮下投与した時の安全性の検討
R668-AD-1117 海外 5 カ国	第 II a 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 12 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 (109)： プラセボ群 (54) 本剤群 (55)	本剤 (300 mg QW) 皮下投与時の有効性、安全性、忍容性、薬力学、アトピー性皮膚炎の皮膚重症度、皮膚バリア機能測定及びそう痒に関する質問と探索的なバイオマーカー解析との関係の検討
R668-AD-1416 海外 10 カ国	第 III 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 16 週間投与	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者 (708)： プラセボ群 (236) 本剤群 (472)： 300 mg QW 群 (239) 300 mg Q2W 群 (233)	本剤 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg QW 又は Q2W) 単独療法による有効性及び安全性のプラセボとの比較検討

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ（小児アトピー性皮膚炎）

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：小児アトピー性皮膚炎対象とした臨床試験			
EFC16823 日本	第Ⅲ相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間 16 週間 TCS 併用投与 + 延長投与（～ Week 24）	生後 6 カ月以上 18 歳未満の中等症から重症の及び日本人アトピー性皮膚炎患者（62）： プラセボ群（32） 本剤群（30）： ・体重 60 kg 以上；初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q2W ・30 kg 以上 60 kg 未満；初回用量 400 mg 投与後、200 mg Q2W ・15 kg 以上 30 kg 未満；300 mg Q4W ・5 kg 以上 15 kg 未満；200 mg Q4W	本剤を TCS との併用により体重別の用法及び用量で皮下投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
R668-AD-1526 米国及びカナダ	第Ⅲ相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間 16 週間単独投与	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（251）： プラセボ群（85） 本剤群（166）： ・Q2W 群（82）；200mg Q2W（43）、 300mg Q2W（39） ・Q4W 群（84）	本剤を体重別の用法及び用量で単独皮下投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
R668-AD-1652 海外 6 カ国	第Ⅲ相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間 16 週間 TCS 併用投与	6 歳以上 12 歳未満の重症アトピー性皮膚炎患者（367）： プラセボ群（123） 本剤群（244）： ・Q2W 群（122） ・Q4W 群（122）	本剤を TCS との併用により体重別の用法及び用量で皮下投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
R668-AD-1539 Part B 海外 4 カ国	第Ⅲ相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間 16 週間 TCS 併用投与	生後 6 カ月以上 6 歳未満の中等症から重症アトピー性皮膚炎患者（162） プラセボ群（79） 本剤群（83）： ・200 mg Q4W 群（26） ・300 mg Q4W 群（57）	TCS 併用による本剤皮下投与時の有効性、安全性の検討
参考資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験			
R668-AD-1412 海外 6 カ国	第Ⅱa 相： 非盲検、用量漸増、 逐次コホート（TCS 併用又は非併用） 単回投与後 4 週間反 復投与	6 歳以上 12 歳未満の重症アトピー性皮膚炎患者及び 12 歳以上 18 歳未満の中等症から重症アトピー性皮膚炎患者（78）： 2 mg/kg 群（38） 4 mg/kg 群（40）	本剤を単回（Part A）及び反復（Part B）投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の検討
R668-AD-1539 Part A 海外 3 カ国	第Ⅱ相： 非盲検、用量漸増、 逐次コホート（TCS 併用又は非併用） 単回投与	生後 6 カ月以上 6 歳未満の重症アトピー性皮膚炎患者（40）： 3 mg/kg 群（20） 6 mg/kg 群（20）	本剤単回皮下投与時の安全性、有効性、薬物動態の検討
R668-AD-1434 海外 7 カ国	第Ⅲ相： 非盲検 長期投与（最長 260 週）	先行する海外臨床試験を完了したアトピー性皮膚炎患者： 12 歳以上 18 歳未満（275） 6 歳以上 12 歳未満（368） 生後 6 カ月以上 6 歳未満（180）	本剤の長期安全性及び有効性の評価
参考資料：気管支喘息/鼻茸患者を対象とした臨床試験			
ACT11457 米国	第Ⅱa 相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間 12 週間投与	中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者（104）： プラセボ群（52） 300 mg QW 群（52）	本剤（300 mg QW）皮下投与時の有効性、安全性、忍容及び血清中 DP 濃度の検討

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
DRI12544 日本及び海外 14 カ国	第Ⅱb 相： 国際共同、多施設、 ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照、 用量検討、並行群間 試験 24 週間投与	中等症から重症のコントロール不良 喘息患者 (776/80)： プラセボ群 (158/16) 本剤群 (618/64) 300 mg Q2W 群 (157/16) 200 mg Q2W 群 (150/16) 300 mg Q4W 群 (157/17) 200 mg Q4W 群 (154/15)	本剤の異なる用法・用量 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg Q2W 又は Q4W、初回用量 400 mg 投与後に 200 mg Q2W 又は Q4W) で皮下投 与時の有効性、安全性、忍容性、血 清中 DP 濃度、抗薬物抗体及びバイ オマーカの検討
LTS12551 日本及び海外 14 カ国	第Ⅱb 相／第Ⅲ相： 非盲検、延長投与 最長 96 週間	先行する試験に参加した中等症から 重症の喘息患者 (532/67)： 300 mg Q2W 未投与群 (111/14) 再投与群 (421/53)	本剤 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg Q2W) 皮下投与時の長期安 全性・忍容性、長期有効性、全身曝 露量、抗薬物抗体及びバイオマーカ ーの検討
ACT12340 海外 4 カ国	第Ⅱ相： ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 16 週間投与	両側性鼻茸患者 (60)： プラセボ群 (30) 300 mg QW 群 (30)	本剤 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg QW) 皮下投与時の有効 性、鼻茸スコア、安全性、忍容性、 副鼻腔炎の症状、CT スキャンによ る変化、バイオマーカ及び血清中 DP 濃度の検討

<略語> QW：週 1 回投与、Q2W：2 週間 1 回投与、Q4W：4 週間 1 回投与、DP：デュビルマブ

2) 結節性痒疹：

結節性痒疹患者における本剤の有効性及び安全性については、下記の臨床データパッケージに示したとおり、評価資料である第Ⅲ相国際共同試験及び参考資料である海外第Ⅲ相臨床試験の計2試験に基づいて評価した。

臨床データパッケージ (結節性痒疹)

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
評価資料：結節性痒疹患者を対象とした臨床試験			
EFC16459 (LIBERTY-PN PRIME) 日本及び海外 7 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、 二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間 比較 24 週間投与	外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない結節性痒疹患者 (151/16)： プラセボ群 (76/8) 本剤群 (75/8)	本剤 (初回用量 600 mg ^a 投与後に 300 mg Q2W) 皮下投与時の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
参考資料：結節性痒疹患者を対象とした臨床試験			
EFC16460 (LIBERTY-PN PRIME2) 海外 11 カ国	第Ⅲ相： 多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 24 週間投与	外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない結節性痒疹患者 (160)： プラセボ群 (82) 本剤 300 mg Q2W 群 (78)	本剤 (初回用量 600 mg ^a 投与後に 300 mg Q2W) 皮下投与時の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討

<略語> Q2W：2 週間 1 回投与

a：300mg を 2 回

3) 特発性の慢性蕁麻疹：

特発性の慢性蕁麻疹患者における本剤の有効性及び安全性については、下記の臨床データパッケージに示したとおり、評価資料である第Ⅲ相国際共同試験 2 試験に基づいて評価した。

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ（特発性の慢性蕁麻疹）

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験			
EFC16461 Study A (CUPID-A) 日本及び海外 8 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 24 週間投与	抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない 6 歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者 (138/12)： 本剤群 (70/6) ・成人及び体重 60 kg 以上の思春期 (12 歳以上 18 歳未満)；初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q2W ・体重 60 kg 未満の思春期 (12 歳以上 18 歳未満) 及び体重 30 kg 以上の児童 (6 歳以上 12 歳未満)；初回用量 400 mg 投与後、200 mg Q2W ・体重 15 kg 以上 30 kg 未満の児童 (6 歳以上 12 歳未満) ^a ；初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q4W プラセボ群 (68/6)	本剤皮下投与時の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
EFC16461 Study B (CUPID-B) 日本及び海外 10 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 24 週間投与	抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な 12 歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者 (108/13)： 本剤群 (54/6) ・成人及び体重 60 kg 以上の思春期 (12 歳以上 18 歳未満)；初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q2W ・体重 60 kg 未満の思春期 (12 歳以上 18 歳未満) ^b ；初回用量 400 mg 投与後、200 mg Q2W プラセボ群 (54/7)	本剤皮下投与時の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
参考資料：なし			

<略語> Q2W：2 週間 1 回投与、Q4W：4 週間 1 回投与

a：計画されたが、ランダム化された被験者に体重 30 kg 未満の児童被験者がいなかったため、当該用法・用量は使用されなかった。

b：計画されたが、ランダム化された被験者に体重 60 kg 未満の思春期被験者がいなかったため、当該用法・用量は使用されなかった。

4) 気管支喘息：

成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息患者を対象とした本剤の有効性及び安全性は、下記の臨床データパッケージに示す評価資料とした国際共同試験 3 試験及び参考資料とした 4 試験の計 7 試験に基づいて評価した。評価資料の国際共同試験 3 試験は、気管支喘息患者を対象とした第Ⅱb 相臨床試験 1 試験並びに第Ⅲ相臨床試験 2 試験であり、参考資料の 4 試験は、アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 1 試験、気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅱa 相臨床試験 2 試験及び海外第Ⅲ相臨床試験 1 試験であった。

6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者における本剤の有効性及び安全性については、下記の臨床データパッケージに示す評価資料とした国際共同試験 3 試験及び参考資料とした国内試験 1 試験の計 4 試験に基づいて評価した。評価資料の国際共同試験 3 試験は、いずれも小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験であり、このうち 1 試験は国際共同第Ⅲ相臨床試験の日本人対象サブスタディであった。参考資料は生後 6 カ月以上 18 歳未満の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験であった。

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ [気管支喘息（成人及び12歳以上の小児）]

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
評価資料：気管支喘息（成人及び12歳以上の小児）患者を対象とした臨床試験			
DRI12544 日本及び海外 14 カ国	第IIb相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討、並行群間比較 24週間投与	中等症から重症のコントロール不良喘息患者（776/80）： プラセボ群（158/16） 本剤群（618/64） 300 mg Q2W 群（157/16） 200 mg Q2W 群（150/16） 300 mg Q4W 群（157/17） 200 mg Q4W 群（154/15）	本剤の異なる用法・用量（300 mg Q2W 又は Q4W、200 mg Q2W 又は Q4W） ^a による皮下投与時の有効性、安全性、忍容性、血清中 DP 濃度、免疫原性及びバイオマーカーの検討
EFC13579 (QUEST) 日本及び海外 21 カ国	第III相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 52週間投与	コントロール不良の持続型喘息患者（1902/114）： プラセボ群（638/36） 300 mg プラセボ群（321/17） 200 mg プラセボ群（317/19） 本剤群（1264/78） 300 mg Q2W 群（633/41） 200 mg Q2W 群（631/37）	本剤（200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W） ^a 皮下投与時の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 血清中 DP 濃度、抗薬物抗体免疫原性及びバイオマーカーの検討
LTS12551 (TRAVERSE) 日本及び海外 25 カ国	第III相： 非盲検、延長投与 最長 96 週間	喘息患者を対象とした先行試験に参加した患者： DRI12544 試験又は EFC13579 試験から移行して投与された患者（1844/150）、 EFC13691 試験から移行し投与された患者数（137）	先行試験を終了し本試験に参加した喘息患者に本剤 300 mg Q2W ^b を最大 96 週間皮下投与した時の長期安全性及び忍容性の検討
参考資料：アトピー性皮膚炎/気管支喘息患者（成人及び12歳以上の小児）を対象とした臨床試験			
R668-AD-1433 米国	第I相： 非盲検、単一シーケンス 7週間投与	中等症から重症の AD 患者（14）	AD 患者に本剤 300 mg QW ^a を皮下投与時の CYP の <i>in vivo</i> 活性に対する影響について CYP 基質 ^c の薬物動態により検討
R668-AD-1412 海外 6 カ国	第IIa相： 非盲検、用量漸増、逐次コホート 単回投与後 4 週間 反復投与	中等症から重症の AD 患者（12 歳以上 18 歳未満：思春期 40）又は重症 AD 患者（6 歳以上 12 歳未満：児童期 38）： 思春期患者（投与例数 40） 本剤 2 mg/kg（20） 4 mg/kg（20） 児童期患者（投与例数 37） 2 mg/kg（18） 4 mg/kg（19）	6～18 歳の AD 患者に本剤 2 mg/kg（コホート 1）あるいは 4 mg/kg（コホート 2）を単回及び反復皮下投与 ^d したときの安全性、忍容性、薬物動態、免疫原性、及び有効性の検討
ACT11457 米国	第IIa相： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 12週間投与	中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者（104）： プラセボ群（52） 本剤 300 mg QW 群（52）	本剤（300 mg QW）皮下投与時の有効性、安全性、忍容及び薬物動態の検討
EFC13691 (VENTURE) 海外 17 カ国	第III相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 24週間投与	ステロイド依存性の重症喘息患者（210）： プラセボ群（107） 本剤群 300 mg Q2W（103）	本剤 300 mg Q2W ^a を皮下投与したときの維持療法の OCS 使用量の減量に対する有効性及び安全性のプラセボとの比較検討

＜略語＞QW：週1回投与、Q2W：2週間1回投与、Q4W：4週間1回投与、DP：デュピルマブ、AD：アトピー性皮膚炎

a：初回用量は 200mg 投与の場合 400mg、300mg 投与では 600mg とした。

b：DRI12544 試験の 16 週間の追跡調査期間終了後に長期延長試験（LTS12551 試験）に組み入れられた患者には Day 1 にデュピルマブ 600 mg の初回用量を投与した。

c：5 種（ミタゾラム、カフェイン、オメプラゾール、ワルファシン、メトプロロール）のカクテル

d：各コホートで本剤の総用量は 300 mg を超えないこととした。

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ [気管支喘息（6歳以上12歳未満の小児）]

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：気管支喘息（6歳以上12歳未満の小児）患者を対象とした臨床試験			
EFC14153 (VOYAGE) 海外 17 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 52週間投与	コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児 (408/0)： プラセボ群 (135/0) 本剤群 (273/0) ・体重 30kg 以下；100 mg Q2W ・体重 30 kg 超；200 mg Q2W	本剤皮下投与時の有効性、安全性、忍容性の検討 血清中 DP 濃度、ADA 及び本剤投与とワクチンに対する免疫応答の関連性の検討
LTS14424 (EXCURSION) (メイン試験) 海外 17 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、非盲検、52週間投与	コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした先行試験に参加した患者 (365/0) ・体重 30kg 以下；100 mg Q2W 又は 300 mg Q4W ・体重 30 kg 超；200 mg Q2W	先行試験（EFC14153 試験）を終了し本試験に参加した小児喘息患者における長期安全性、忍容性及び有効性、血清中 DP 濃度、ADA 及びバイオマーカーの検討
LTS14424 (EXCURSION) (日本サブ試験) 日本	第Ⅲ相： 多施設、非盲検、52週間投与	コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者 (13/13) ・体重 15 kg 以上 30kg 以下；100 mg Q2W (3/3) 又は 300 mg Q4W (3/3) ・体重 30 kg 超；200 mg Q2W (7/7)	本剤皮下投与時の有効性、安全性、忍容性の検討 血清中 DP 濃度、ADA 及びバイオマーカーの検討
参考資料：小児アトピー性皮膚炎対象とした臨床試験			
EFC16823 日本	第Ⅲ相： 多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 16 週間 TCS 併用投与 + 延長投与（～Week 24）	生後 6 カ月以上 18 歳未満の中等症から重症の及び日本人アトピー性皮膚炎患者 (62/62)： プラセボ群 (32/32) 本剤群 (30/30)： ・体重 60 kg 以上；初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q2W ・30 kg 以上 60 kg 未満；初回用量 400 mg 投与後、200 mg Q2W ・15 kg 以上 30kg 未満；300 mg Q4W ・5 kg 以上 15 kg 未満；200 mg Q4W	TCS 併用下で本剤皮下投与時の有効性及び安全性の検討 血清中 DP 濃度、ADA の検討

<略語>Q2W：2週間1回投与、Q4W：4週間1回投与、DP：デュピルマブ

5) 慢性閉塞性肺疾患：

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における本剤の有効性及び安全性については、下記の臨床データパッケージに示したとおり、第Ⅲ相国際共同試験である計2試験（評価及び参考資料として各1試験）に基づいて評価した。

臨床データパッケージ（慢性閉塞性肺疾患）

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数：全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした臨床試験			
EFC15804 (BOREAS) 日本及び海外 23 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 52週間投与	標準治療で効果不十分な2型炎症を有する中等症から重症の COPD 患者 (931/13)： 本剤群 (463/5) プラセボ群 (468/8)	本剤 300mg を Q2W で基本治療※追加投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較評価

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数：全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
参考資料：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした臨床試験			
EFC15805 (NOTUS) 海外 29 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 52 週間投与	標準治療で効果不十分な 2 型炎症を有する中等症から重症の COPD 患者 (935)： 本剤群 (470) プラセボ群 (465)	本剤 300mg を Q2W で基本治療*追加投与したときの有効性及び安全性のプラセボとの比較評価

Q2W：2 週間 1 回投与

※ 「LABA+LAMA+ICS」又は「LABA:LAMA」

6) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした本剤の有効性及び安全性は、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 1 試験（国際共同試験として実施した第Ⅲ相臨床試験）及び参考資料 2 試験（国際共同臨床試験で実施した第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験）の計 3 試験に基づき評価された。

なお、本剤の薬物動態は、アトピー性皮膚炎の承認申請で用いた健康成人被験者（日本人被験者を含む）を対象とした第 1 相試験 6 試験（TDU12265、PKM12350、PKM14161、PKM14271、HV-1108 及び AS-0907 試験）で、また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした本剤の薬物動態並びに薬力学は、以下に示した臨床試験で検討した。

臨床データパッケージ（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験			
EFC14280 日本及び海外 14 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 52 週間投与	両側性鼻茸患者 (448/49)： プラセボ群 (153/16) 本剤群 (295/33) 300 mg Q2W 群 (150/16) 300 mg Q2W-Q4W ^a 群 (145/17)	鼻噴霧用ステロイド薬 (INCS) による基礎治療下での本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較した評価
参考資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験			
EFC14146 海外 13 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 24 週間投与	両側性鼻茸患者 (276)： プラセボ群 (133) 本剤 300 mg Q2W 群 (143)	鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下での本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較した評価
ACT12340	第Ⅱ相：臨床データパッケージ（アトピー性皮膚炎）参照		

<略語> QW：週 1 回投与、Q2W：2 週間 1 回投与、Q4W：4 週間 1 回投与

a：本剤 300 mg Q2W を Week 24 まで、その後 300 mg Q4W を Week 52 まで皮下投与した。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

日本人健康成人男性を対象とした単回投与時の検討（TDU12265試験）¹⁾

V. 治療に関する項目

日本人健康成人男性を対象としてデュピルマブ（本剤）の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次用量漸増による単回投与試験を実施した。日本人健康成人男性32例を本剤75、150、300、600mg 又はプラセボにランダムに割付け、それぞれ単回皮下投与した（各コホート：本剤6例及びプラセボ2例）。本剤600mg までの単回皮下投与による忍容性は良好で、重篤な有害事象及び試験中止例の報告はなかった。報告された有害事象は、プラセボ群のインフルエンザ1例（12.5%：1/8例）、本剤150mg 群のインフルエンザ1例（16.7%：1/6例）及び300mg 群の起立性低血圧1例（16.7%：1/6例）であった。これらのうち、起立性低血圧（300mg 群）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。600mg（2.0mL×4ヵ所）までの用量で注射部位に局所皮下反応又は不快感はみられなかった。

血液及び生化学検査では、有害事象に関連する臨床的に意味のある異常はほとんどみられず、用量と発現率との関連性もなかった。肝機能酵素にも臨床的に意味のある変化はなかった。バイタルサイン又は ECG 所見では、臨床的に意味のある異常所見が少数例みられたが、用量との関連性はなかった。ECG 所見で QT 間隔（Bazett 補正式）が延長（>450ms）した症例はなく、また、ベースラインからの変化量は60ms を超えなかった。

抗薬物抗体（ADA）は、32例中5例で陽性であったが、抗体価は低かった（75mg 群1例、150mg 群2例、300mg 群1例、600mg 群1例）。ADA は、ベースライン及びプラセボ群では全ての被験者で検出されなかった。有害事象発現例には ADA 陽性はみられなかった。

薬物動態については、「VII. 薬物動態に関する項目－1（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

注）本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

V. 治療に関する項目

単独療法による国際共同第Ⅲ相試験の有効性、安全性及び薬物動態については、それぞれ「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績（4）検証的試験」の項並びに「VII. 薬物動態に関する項目－1（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

2) 薬力学的検討（血清中 TARC、総 IgE 及び LDH に及ぼす影響）（R668-AD-1334 試験^{2,3)}、R668-AD-1224 試験^{4,5)} 及び R668-AD-1307 試験⁶⁾）

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象として、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較の第Ⅲ相臨床試験である R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224試験で、Th2 免疫反応の下流マーカーの TARC 濃度及び血清中総 IgE 並びに炎症マーカーの LDH についてそれぞれ検討した。これらのバイオマーカーの正常化の評価には、ベースラインでは正常範囲を超えていたが本剤投与後に正常範囲内に回復した患者割合をプラセボと比較した。

また、中等症から重症の AD 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較第Ⅱ相臨床試験の R668-AD-1307 試験で、分子/細胞的な皮膚病変、非皮膚病変並びに全身性2型バイオマーカーに及ぼす本剤の薬力学的影響を検討した。

①単独療法下に中等症から重症の AD 患者を対象とした臨床薬力学的検討（R668-AD-1334 試験）^{2,3)}

本試験では、単独療法下に中等症から重症の成人 AD 患者に、本剤 600 mg を初回用量として投与後に、300 mg を QW 又は Q2W で 16 週間皮下投与した（薬力学解析対象例数671例）。TARC が正常化（基準範囲上限 [ULN] : 1081.5 pg/mL）を達成した患者の割合は、プラセボ群（11.5%）に比べ、本剤300 mg QW 群（73.6%）及び300 mg Q2W 群（75.2%）で高かった。

血清中総 IgE が正常化（ULN : 119 kU/L）を達成した患者の割合は、プラセボ群（1.1%）に比べ、本剤300 mg QW 群（11.0%）及び300 mg Q2W 群（5.6%）で高かった。

安全性については、「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績（4）検証的試験」の項を参照。

注）本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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

V. 治療に関する項目

〈慢性閉塞性肺疾患〉

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

②ステロイドとの併用療法下に中等症から重症の AD 患者を対象とした臨床薬力学的検討 (R668-AD-1224 試験)^{4,5)}

本試験では、ステロイドとの併用下に中等症から重症の成人 AD 患者に、本剤 600 mg を初回用量として投与後に、300 mg を QW 又は Q2W で 52 週間皮下投与した（薬力学解析対象例数740例）。

TARC が正常化を達成した患者の割合は、52週（Week 52）でプラセボ群の20.9%と比較して、本剤300 mg QW 群で85.4%、300 mg Q2W 群で 88.8%と高かった。

血清中総 IgE が正常化（ULN は119 kU/L）を達成した患者の割合は、16週（Week 16）でプラセボ群（1.4%）に比べ、本剤300 mg QW 群（8.2%）及び300 mg Q2W 群（6.7%）が高かった。投与期間が長い52 週間投与では、正常化した患者の割合は、プラセボ群の3.6%に比べ、300 mg QW 群で12.2%、300 mg Q2W 群で 13.9%とさらに高く、総 IgE の正常化した患者の割合は 16 週時点の約 2 倍であった。

LDH が正常化した患者の割合は、Week 16 及び Week 52 でプラセボ群がそれぞれ41.3%及び52.4%であったのに対し、本剤群では300 mg QW 群でそれぞれ90.2%及び94.3%であり、300 mg Q2W 群でそれぞれ80.4%及び92.3%であった。

安全性については、「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績（4）検証的試験」の項を参照。

Week 16 及び Week 52 でバイオマーカーの正常化を達成した患者の割合

評価時点	Week16（16 週）	Week16（16 週）	Week52（52 週）
試験	R668-AD-1334	R668-AD-1224	R668-AD-1224
マーカー	患者数（%）	患者数（%）	患者数（%）
TARC			
300 mg QW	109/148（73.6）	189/226（83.6）	157/185（84.9）
300 mg Q2W	103/137（75.2）	62/80（77.5）	60/69（87.0）
プラセボ	17/148（11.5）	47/235（20.0）	38/190（20.0）
IgE			
300 mg QW	20/182（11.0）	23/280（8.2）	37/232（15.9）
300 mg Q2W	10/179（5.6）	6/90（6.7）	9/77（11.7）
プラセボ	2/181（1.1）	4/276（1.4）	10/229（4.4）
LDH			
300 mg QW	52/57（91.2）	129/143（90.2）	105/113（92.9%）
300 mg Q2W	47/51（92.2）	45/56（80.4）	40/43（93.0%）
プラセボ	32/58（55.2）	59/143（41.3）	51/95（53.7%）

注）本剤の承認されている用法及び用量

〈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か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。

V. 治療に関する項目

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

③中等症から重症のAD患者を対象とした分子/細胞的な皮膚病変、非皮膚病変並びに全身性2型バイオマーカーに及ぼす本剤の薬力学的検討（R668-AD-1307 試験）⁶⁾

本治験では、中等症から重症の成人 AD 患者（本剤群27例、プラセボ群27例）をランダム化し、本剤200 mg 又はプラセボを QW 投与した。

本剤群は一貫して AD の症状及び徴候の重症度をプラセボより抑制するとともに、患者の QOL をプラセボ群より改善することが示された。本剤群のベースラインから Week 16 への EASI スコアの減少率は、プラセボ群より統計的に有意に高かった（本剤群：-75.6 ± 28.2%、プラセボ群：-7.3 ± 59.3% ; P<0.0001）。

プラセボ群に比べて本剤群では、TARC、CCL18、総 IgE 及びペリオスチンのベースラインから Week 16までの変化率が大きかった。血清中 IL-4及び IL-13濃度は本剤の投与によって増加し、投与期間を通して高値のままであった。本剤群及びプラセボ群ともに、LDH がベースラインから Week 16まで徐々に減少し、本剤群はプラセボ群よりも大きく減少した（変化率中央値は本剤群が-22.4%に対し、プラセボ群は-13.4%）。皮膚上の黄色ブドウ球菌の存在量の探索的な解析の結果、本剤群では減少が認められたのに対し、プラセボ群では増加が認められた。探索的な組織学評価では、プラセボ群と比較して本剤群では、皮膚病変部から得られた皮膚生体組織において表皮厚の減少が認められた。

注）本剤の承認されている用法及び用量

〈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

V. 治療に関する項目

〈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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

3)QT 延長に関する検討（R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験）^{4,5,7)}

中等症から重症 AD の成人患者を対象（安全性解析対象例数740例）にステロイド外用剤との併用下に本剤を 52 週間皮下投与（初回用量 600 mg 投与後に300 mg QW 投与 あるいは 300 mg Q2W 投与）した第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（R668-AD-1224 試験）及び同様に先行する試験に参加した中等症から重症 AD の成人患者を対象（安全性解析対象例数1491例）に本剤300 mg QW を最長3年間皮下投与した第Ⅲ相、延長投与試験（R668-AD-1225試験）で、標準的な 12 誘導 ECG パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、補正 QT 間隔等）を測定した。

いずれの試験でも、心拍数、QTcB（Bazett 補正）間隔及び QTcF（Fridericia 補正）間隔のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向はなかった。

安全性については、「V. 治療に関する項目－5. 臨床成績（4）検証的試験」の項を参照。

注）本剤の承認されている用法及び用量

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

<用法・用量に関する初期探索試験>

1) アトピー性皮膚炎

中等症から重症の成人 AD 患者を対象として、R668-AD-0914、R668-AD-1026並びに R668-AD-1117試験の3試験で、単独療法下に本剤を皮下投与した時の本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討し、さらに有効性を探索的に評価した。また、同様に、中等症から重症の AD 患者を対象として、R668-AD-1121試験でステロイド外用剤との併用療法下に本剤を皮下投与した時の安全性を検討し、さらに有効性を探索的に検討した。なお、これらの臨床試験の対象患者は、米国皮膚科学会 (AAD) 統一診断基準で定義される AD 患者である。

① 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブ単独投与によるプラセボ対照の海外臨床試験 (R668-AD-0914試験)⁸⁾

目的:

主要目的:

中等症から重症の AD 患者に本剤 (75 mg、150 mg 及び 300 mg QW) を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性の評価

副次目的:

中等症から重症の AD 患者を対象に本剤を反復皮下投与したときの薬物動態 (PK) プロファイルの評価

探索的目的:

- 本患者集団を対象に本剤を反復皮下投与したときの臨床的有効性の評価
- バイオマーカーに対する本剤の薬力学 (PD) 的効果の評価
- 本剤に対する反応の予測因子としてのベースラインのバイオマーカーの有用性の評価
- 本剤に対する反応の予測因子としてのアトピー疾患歴の有用性の評価

試験デザイン: 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増反復投与試験 (第 I b 相)

対象: 中等症から重症の AD 成人患者

主な選択基準:

1. スクリーニング及びベースライン時の EASI スコア ≥ 12 、IGA スコア ≥ 3 、BSA (体表面積) に占める AD 病変の割合 $\geq 15\%$ の患者
2. スクリーニング 3 カ月以内の TCS (ステロイド外用剤) 又は TCI (外用カルシニューリン阻害剤) による治療 (1 カ月以上) に反応不十分な患者

主な除外基準:

1. ベースライン来院前 1 週間以内に、TCS、タクロリムス及び/又はピメクロリムスによる治療を受けた患者
2. ベースライン来院前 4 週間以内に、全身性ステロイド剤による治療を受けた患者

試験方法:

本試験は、二重盲検法によるプラセボ対照の逐次漸増試験であり、以下のように 3 用量のコホートを設けた。文書同意を得せた後に、スクリーニング来院時に適格と判定された患者 30 例を各用量コホート内で本剤又はプラセボに 4 : 1 に無作為に割付けた。

コホート 1 : 本剤 75 mg (8 例) 又はプラセボ (2 例)

コホート 2 : 本剤 150 mg (8 例) 又はプラセボ (2 例)

コホート 3 : 本剤 300 mg (8 例) 又はプラセボ (2 例)

対象とした患者には、本剤又はプラセボのいずれかを毎週 1 回 (QW) 計 4 回 (Day 1/ベースライン、Day 8、Day 15 及び Day 22) 皮下投与した。

本試験では、スクリーニング期間 (Day 1/ベースライン来院前約 3~14 日)、その後の 4 週間の治験

V. 治療に関する項目

薬投与期間及び7週間の追跡観察期間（最終治験薬投与後8週で終了）を設定した。

本剤（75 mg、150 mg 及び 300 mg）の安全性は、Day 1／ベースラインから Day 85（治験終了時）までの特に注目すべき有害事象を含む有害事象の発現頻度、重症度、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査等により評価した。

デュピルマブ濃度、ADA 測定用、探索的バイオマーカー解析用及び研究用検体は、規定されたスケジュールの各時点で採取された。

評価項目

<主要評価項目>

有害事象の発現頻度（Day 1／ベースラインから Day 85／Week 12 まで）

<副次評価項目>

Day 85／Week 12 までの本剤の PK 特性とした。機能性デュピルマブの PK パラメータは以下の通りとした。

- C_{trough}：トラフ血清中濃度
- C_{max}：最高血清中濃度
- C_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点の濃度
- t_{last}：定量下限以上の濃度が得られた最終時点

抗薬物抗体の変数には以下のように陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた。

- いずれかの時点での陽性
- 既存の免疫反応
- 治験薬投与下の抗薬物抗体
 - ✓ 持続性陽性反応
 - ✓ 一過性陽性反応
- 抗体価
- 抗体価カテゴリー
 - ✓ 低抗体価（抗体価 < 1000）
 - ✓ 中程度抗体価（1000 ≤ 抗体価 ≤ 10000）
 - ✓ 高抗体価（抗体価 > 10000）

<探索的評価項目>

- Day 29／Week 4 及び各治験来院時まで IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合
 - BSA に占める AD 病変の割合、EASI スコア及び 5-D そう痒スケールの Day 1／ベースラインから各治験来院時までの改善率
 - そう痒 NRS スコアのベースラインから各週までの変化量
 - 好酸球、TARC、エオタキシン 3 及び総 IgE の Day 29／Week 4 までの PD 反応
 - ベースラインの好酸球、TARC、エオタキシン 3 ファディアトープの結果及び総 IgE と Day 29／Week 4 までの反応との関連性
 - アトピー疾患歴（喘息及びアレルギー性鼻炎など）と Day 29／Week 4 までの反応との関連性
-

統計解析：

安全性解析対象集団（SAF）には、治験薬が投与された全ての患者を含めた。

安全性及び探索的有効性データはこの安全性集団を用いて、ランダム化されたとおりではなく、投与された治験薬に基づき（as treated）解析した。

PK 解析対象集団には、いずれかの治験薬が投与され（SAF）、薬物濃度の血清検体分析がある全患者を含めた。その後、血清検体は、投与前（ベースライン）及び投与後の一つ以上の評価可能な血清検体の本剤濃度が分析された。

抗薬物抗体解析対象集団には、いずれかの治験薬が投与され（SAF）、最初の本剤投与後の抗薬物抗体の評価可能な血液検体が一つ以上ある全患者を含めた。

バイオマーカー解析対象集団（BAS）には、いずれかの治験薬が投与され、Day 29／Week 4 までのバイオマーカーの評価を有する全患者を含めた。

連続変数の記述統計量には、算出に用いた患者数（n）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値

V. 治療に関する項目

及び最大値を含めた。カテゴリー又は順序データでは、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。安全性及び探索的有効性変数の要約は、投与群別及び全体で作成した。各コホートでプラセボを投与された患者は、プラセボ群として一つの群に併合した。

試験成績：

＜対象集団＞

本試験に組み入れられた AD 患者は 30 例で、本剤各投与群（75 mg、150 mg 又は 300 mg）それぞれ 8 例及びプラセボ群 6 例であった。

割付けされた全患者に治験薬が 1 回以上投与された。本試験の完了例数は 30 例のうち 24 例（80%）であった。中止した例数は 6 例であり、最もよくみられた中止理由は、治験薬に対する反応不十分であり、本剤 75 mg 群 2 例及び 300 mg 群 1 例であった（安全性追跡期間中）。有害事象による中止例はなかった。

安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及びバイオマーカー解析対象集団の評価例数は、各 30 例であった。

患者背景では、本剤の各投与群とプラセボ群の間で差がみられ、本剤の各投与群と比較して、プラセボ群の患者集団は、重症度が軽度であり、低年齢であった：

- 患者年齢の範囲は、本剤併合群 21～60 歳に対して、プラセボ群 18～28 歳であった。
- 本剤併合群に比べて、プラセボ群の患者集団の年齢が低かったことを反映し、AD の平均罹病期間は短かった（本剤併合群[範囲 4～58 年]、プラセボ群[範囲 9～27 年]）。
- ベースラインの EASI スコア、IGA スコア、5-D そう痒スケール、そう痒 NRS スコア及び BSA に占める AD 病変の割合の平均値は、いずれもプラセボ群に比べて本剤各用量群で高かった。
 - EASI スコア（0～72）：本剤各投与群 25.6～36.9 に対してプラセボ群 18.1
 - IGA スコア（0～5）：本剤各投与群 3.8～4.1 に対してプラセボ群 3.2
 - 5-D そう痒スケール（0～25）：本剤各投与群 19.3～21.5 に対してプラセボ群 15.5
 - そう痒 NRS スコア（0～10）：本剤各投与群 6.0～7.0 に対してプラセボ群 5.8
 - BSA に占める AD 病変の割合：本剤各投与群 46.9～64.4 に対してプラセボ群 31.6

＜有効性の結果＞

探索的評価項目：

AD 疾患活動性の評価（SAF）：

症例数が少なく、疾患活動性（IGA スコア、BSA に占める AD 病変の割合、EASI スコア、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコア）の探索的有効性評価項目のいずれも仮説検定のための検出力は十分ではなかった。

しかしながら、疾患活動性の探索的有効性評価項目の改善が、本剤の各投与群で Day 29/Week 4（治験薬投与期間終了時）までにみられ、本剤 300 mg 群で最大であった。

IGA スコア及び EASI スコアの要約（SAF）

評価項目	プラセボ (n=6)	本剤 75 mg (n=8)	本剤 150 mg (n=8)	本剤 300 mg (n=8)
IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合％ (例数)	16.7% (1/6)	0 (0/8)	12.5% (1/8)	0 (0/8)
EASI スコアの平均変化率 (SD)	-37.7% (45.84)	-47.0% (21.93)	-45.3% (34.85)	-66.1% (21.40)

カテゴリー変数はフィッシャーの正確確率検定により解析した。

連続変数はベースライン時の値を主な共変量とする共分散分析（ANCOVA）により解析した。

- Day 29/Week 4 に 2 例（本剤 150 mg 群 1 例及びプラセボ群 1 例）が IGA スコア 0 又は 1 であった。Day 57/Week 8 から治験終了時まで、IGA スコア 0 又は 1 の例数は各投与群でも 0～2 例であった。
- BSA に占める AD 病変のベースラインからの変化率（平均値 [SD]）は、本剤 300 mg 群で最も大きく、-49.8% [28.51]（Day 36/Week 5）及び-51.0% [27.60]（Day 43/Week 6）であった。
- 投与後に全投与群で EASI スコア（平均値）の減少がみられた。本剤群で最大の減少がみられ、Day 29/Week 4 及び Day 36/Week 5 で顕著であった。

V. 治療に関する項目

- 投与後に全投与群で 5-D そう痒スケール（平均値）の減少がみられた。最大の減少は、全時点で本剤 300 mg 群でみられ（最終観測値延長法 [LOCF]）、最大の減少率（平均値 [SD]）は、-46.9% [9.99]（実測値の変化率）であった（Day 29/Week 4）。
- 本試験を通して全投与群で週平均のそう痒 NRS スコアは、ベースライン値より低値を維持した。Day 29/Week 4 から Day 43/Week 6 まで、本剤 300 mg 群では最大の減少率がみられた。

<安全性の結果>

主要評価項目：

中等症から重症の AD の成人患者に対する本剤の反復皮下投与（75 mg、150 mg 又は 300 mg）は、好ましい安全性プロファイルを有し、忍容性は良好であった。

- ほとんどの患者（全体、83.3% [25/30例]）は治験中に1件以上の有害事象を発現した。有害事象を発現した患者は投与群間に散発的に分布し、治験薬との関連性又は用量関連性を示す明らかな傾向は見られなかった。重篤な感染症又は日和見感染は報告されなかった。
- 本剤群の合計2例にグレード3（重度）以上の重症度の有害事象が発現した。本治験で報告された全ての他の有害事象はグレード1（軽度）又はグレード2（中等度）に分類された。
- 本治験の1例のみ（本剤 150 mg 群）が CPK 上昇の重篤な有害事象を発現し、治験依頼者及び米国食品医薬品局（FDA）により治験薬との因果関係は Unlikely と評価された。治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。有害事象により治験を中止した患者及び治験薬の投与を中止した患者はいなかった。
- 治験を通して、血液学的検査、血液生化学検査、又は尿検査値のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な検査異常値（PCSV）には用量相関又は臨床的に意味のある傾向は見られなかった。
- 血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査値のベースラインからの変化量の平均値あるいは中央値に、臨床的に意味のある傾向はなかった。また、血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な検査異常値（PCSV）に、用量相関性又は臨床的に意味のある傾向はなかった。

<薬物動態の結果>

副次評価項目：

- 本剤（75 mg、150 mg 及び 300 mg）皮下投与後、用量依存的に3投与群で経時的な C_{trough} 値の増加がみられた。これらの所見は、4週間の投与期間中に定常状態に達しなかったことが示された。
- 抗薬物抗体（ADA）陽性は用量に反比例して発現し、ADA の発現頻度は本剤の用量増加に伴って減少した。本剤 300 mg 群で ADA 陽性の症例はいなかった。
ADA は、150 mg 群の4例に低抗体価（<1000）又は中程度抗体価（1000～10000）が検出され、75 mg 群の6例に ADA の低抗体価、中程度抗体価又は高抗体価（>10000）が検出された。75 mg 群の1例に認められた高抗体価の ADA により、全身薬物濃度に対する影響（濃度低下）がみられた。
75 mg 群及び 150 mg 群の低又は中程度抗体価の ADA により、全身薬物濃度に対する意義のある影響はみられなかった。
ADA 陰性の症例と ADA 低抗体価／中程度抗体価の症例の血清中デュピルマブ濃度・時間プロファイルが重なっていること及び本試験の症例数が少なかったことから、全身薬物濃度に及ぼす低又は中程度抗体価の ADA の影響について結論は得られなかった。

<薬力学の結果>

探索的評価項目：

探索的バイオマーカーの評価（BAS）：

- 好酸球、TARC、エオタキシン 3 及び総 IgE に及ぼす本剤の薬力学的作用が特に 150 mg 群及び 300 mg 群で示された。しかしながら、症例数が少なかったため、明確な結論は得られなかった。
- Day 29/Week 4 では、好酸球数（n=30）は、全ての他の群よりも本剤 300 mg 群で低かった。血清中 TARC 濃度（n=28）は、75 mg 群又はプラセボ群より 150 mg 群及び 300 mg 群でベースラインから減少した。

V. 治療に関する項目

プラセボ群及び本剤の低用量群に比べ本剤 300 mg 群の TARC 抑制の期間は、より長かった。

エオタキシン 3 濃度 (n=19) は、プラセボ群に比べて、本剤 3 投与群で減少した (対象集団の 63.3%の患者のみが、スクリーニング及び/又はベースラインで分析定量下限 (LLOQ) を上回る血清中エオタキシン 3 を有していた)。

血清中総 IgE 値 (n=30) は、全投与群でベースラインから Day 29/Week 4 に減少したが、その抑制の程度は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群で大きかった。

- 好酸球、TARC、エオタキシン 3 及び総 IgE のベースライン濃度は、Day 29/Week 4 での治療反応性 (5-D そう痒スケール、EASI スコア) との関連性はなかった。
- 全体的に、アトピー疾患と関連する疾患の既往歴は、AD に対する本剤の治療反応性の予測因子ではない可能性があるが、結論に至るにはより大きなデータセットが必要である。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

② 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブ単独療法によるプラセボ対照の海外臨床試験 (R668-AD-1026試験)⁹⁾

主要目的：

中等症から重症の AD 患者を対象として本剤 (150 mg、300 mg QW) を反復皮下投与したときの安全性及び忍容性の評価

副次目的：

中等症から重症の AD 患者を対象として本剤を反復皮下投与したときの薬物動態 (PK) プロファイルの評価

探索的目的：

- バイオマーカーに及ぼす本剤の薬力学的影響の評価
- 本剤への反応の予測因子としてのベースラインのバイオマーカーの評価
- 臨床的有効性の評価

V. 治療に関する項目

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増反復投与試験
(第 I b 相)

対象：中等症から重症の AD の成人患者

主な選択基準：

1. Hanifin & Rajka の診断基準 (Eichenfield の修正版 2004) により診断された慢性 AD 患者 (スクリーニング前の最低 3 年間)
 2. スクリーニング及びベースライン時の EASI スコア ≥ 12 、IGA スコア ≥ 3 、BSA に占める AD 病変の割合 $\geq 10\%$
 3. スクリーニング 3 カ月以内の TCS (ステロイド外用剤) 又は TCI (外用カルシニューリン阻害剤) による一定した治療 (1 カ月以上) に反応不十分な患者
-

主な除外基準：

1. ベースライン来院前 4週間以内に全身性ステロイド剤による治療歴のある患者
 2. ベースライン来院前 1週間以内に TCS、タクロリムス及び/又はピメクロリムスによる治療歴のある患者
-

試験方法：

本試験は、二重盲検法によるプラセボ対照の逐次漸増試験であり、以下の 2 用量のコホートを設けた。各コHORT内で、対象患者約 16 例を本剤又はプラセボに 3 : 1 に無作為に割付けた。

- ・ コHORT 1 : 本剤 150 mg 又はプラセボ
- ・ コHORT 2 : 本剤 300 mg 又はプラセボ

対象患者に、本剤又はプラセボのいずれかを毎週 1 回 (QW) 計 4 回 (Day 1/ベースライン、Day 8、Day 15 及び Day 22) 皮下投与した。

本試験は、スクリーニング期間 (Day -14~Day -3)、4 週間の治験薬投与期間、及び 8 週間の追跡観察期間で構成された。

本剤の安全性は、Day 1 から Day 85 までの有害事象の発現頻度を評価することにより、また、詳細な問診、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査により検討した。

機能的デピルマブ濃度、ADA 測定用、探索的バイオマーカー解析用及び研究用検体は、規定されたスケジュールの各時点で採取された。

評価項目：

<主要評価項目>

ベースラインから Week 12 までの有害事象の発現頻度

<副次評価項目>

Week 4 及び Week 12 までの期間中の評価

- ・ C_{max} : 最高血清中濃度
- ・ t_{max} : C_{max} 到達時間
- ・ $AUC_{0-\tau}$: 時間 0 から次の投与時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

Week 12 での評価

- ・ C_{last} : 定量下限以上の濃度が得られた最終時点の濃度
- ・ t_{last} : 定量下限以上の濃度が得られた最終時点

<探索的評価項目>

- ・ Week 4 までの期間及び各来院時に IGA スコア 0 又は 1 を達成した患者の割合
- ・ ベースラインから各来院時の BSA、EASI スコア、SCORAD 及び 5-D そう痒スケールの変化量及び変化率
- ・ そう痒 NRS スコアのベースラインからの変化量
- ・ Week 4 までの好酸球、胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC)、エオタキシン-3 及び総免疫グロブリン E (IgE) ベースラインからの変化量
- ・ Week 12 までの好酸球、胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC)、エオタキシン-3 及び総免疫グロブリン E (IgE) ベースラインからの変化量

V. 治療に関する項目

- Week4 までの反応に関連した好酸球、胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC)、エオタキシン-3、Phadiatop の結果及び総免疫グロブリン E (IgE) ベースラインからの変化量

統計解析：

安全性解析対象集団 (SAF) には、治験薬を投与された全てのランダム化された患者を含め、ランダム化されたとおりではなく投与された群 (as treated) に基づくこととした。安全性及び有効性データは SAF を用いて解析した。

PK 解析対象集団には、本剤のいずれかの用量又はプラセボが投与され (SAF)、Day 1/ベースラインの薬物濃度を分析した血清検体があり、最初の本剤投与後の評価可能な血清検体を一つ以上有する全投与患者を含めた。

抗薬物抗体解析対象集団には、本剤のいずれかの用量又はプラセボが投与され (SAF)、Day 1/ベースラインの抗薬物抗体 (ADA) を分析した血清検体及び最初の本剤投与後の抗体測定用の評価可能な血液検体を一つ以上有する全投与患者を含めた。

バイオマーカー解析対象集団 (BAS) には、治験薬が投与され、Day 29/Week 4 までの全てのバイオマーカーの評価を有する全患者を含めた。

連続変数の記述統計量には算出に用いた患者数 (n)、平均値、中央値、標準偏差 (SD)、最小値及び最大値を含めた。

カテゴリー又は順序データでは、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

安全性及び探索的有効性変数は、投与群別及び全体で要約した。2 つの用量コホートのプラセボ患者は、併合した。

試験成績：

<対象集団>

AD 患者 37 例が、ランダム化され本試験に組み入れられた (プラセボ群 10 例、本剤 150 mg 群 14 例及び 300 mg 群 13 例)。これらのうち、67.6% (25/37 例) の症例が本試験を完了し、プラセボ群 40.0% (4/10 例)、本剤 300 mg 群 84.6% (11/13 例) 及び 150 mg 群 71.4% (10/14 例) であった。安全性解析対象集団 (SAF) は 37 例 (プラセボ群 10 例、本剤 150 mg 群 14 例及び 300 mg 群 13 例) であった。PK 解析対象集団及び抗薬物抗体解析対象集団は 37 例 (プラセボ群 10 例、本剤 150 mg 群 14 例及び 300 mg 群 13 例) であった。

人口統計学的特性 (SAF) では、150 mg 群に比べ、プラセボ群及び 300 mg 群で男性の割合が大きかったが、人口統計学的特性は、全般的に 3 群間で類似していた。患者の 94.6% が白人で、全例の年齢の平均値 (SD) は 43.6 (15.36) 歳及び BMI の平均値 (SD) は 25.02 (3.505) kg/m² であった。疾患特性は、ベースラインの EASI スコア、IGA スコア、SCORAD、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアの平均値は高く、中等症から重症の AD であった。罹病期間がプラセボ群で長く、罹病期間に僅かな違いがみられた。疾患特性は、投与群間で同様であった。

<有効性の結果>

探索的評価項目：

本剤 150 mg 又は 300 mg の週 1 回 4 週間投与は、疾患活動性 (BSA に占める AD 病変の割合、EASI スコア及び SCORAD) 及びそう痒の複数の探索的評価項目で臨床的に意義のある改善を示した。IGA スコア及び EASI スコアの要約を示す。

IGA スコア及び EASI スコアの要約 (SAF)

評価項目	プラセボ (n=10)	本剤 150 mg (n=14)	本剤 300 mg (n=13)
IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合% (例数)	0% (0/10)	21.4% (3/14)	15.4% (2/13)
EASI スコアの平均変化率 (SD)	17.7% (77.29)	-52.9% (32.83)	-63.1% (29.00)

カテゴリー変数はフィッシャーの正確確率検定により解析した。

連続変数はベースライン時の値を主な共変量とする共分散分析 (ANCOVA) により解析した。

- 治験薬投与期間終了時 (Day 29/Week 4) に、AD 病変がほぼ消失し医師による全般評価 (IGA) が 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群と比較して、本剤群で好ましい傾向がみられた。

V. 治療に関する項目

- BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの減少率は、治験薬の 3 回目の投与（Day 15 / Week 2）後に本剤の両投与群でより大きく、最大の差（平均値）は、本剤 150 mg 群では Day 36 / Week 5、本剤 300 mg 群では Day 85 / Week 12 にみられた。Day 36 / Week 5 の後からはベースラインからの変化率の平均値の減少が緩徐になった。
 - EASI スコア減少率（改善を示す）の平均値は、プラセボ群と比較して、本剤群のそれぞれ（特に本剤 300 mg 群）で大きかった。
 - 全ての投与群で、SCORAD スコアの平均値は経時的に減少した。減少率の平均値は、プラセボ群と比較して、本剤群のそれぞれ（特に本剤 300 mg 群）で大きかった。
 - 5-D そう痒スケールの平均値は、プラセボ群と比較して、本剤群で全ての評価時点で大きな改善を示した。最大の減少率の平均値（SD）は、本剤 300 mg 群では Day 29 / Week 4 でみられ、変化率は-37.1（26.40）であり、本剤 150 mg 群及びプラセボ群では Day 43 / Week 6 でみられ、変化率はそれぞれ-31.1（23.69）及び-5.4（31.63）であった。
 - 治験中、そう痒 NRS スコアの平均値（SD）は、プラセボ群ではベースライン値付近を維持し、本剤群では Day 50 / Week 7 まで減少し、変化率は、本剤 150 mg 群-34.6（41.74）及び 300 mg 群-46.6（38.95）であった。治験終了時まで、本剤群のそう痒 NRS スコアの平均値はベースライン値より低い値を維持した。
-

<安全性の結果>

主要評価項目：

中等症から重症の AD の成人患者に対する本剤の皮下投与は、忍容性に優れ、安全性プロファイルは良好であった。

- 本剤群（150 mg 及び 300 mg）のみに見られた器官別大分類（SOC）「一般・全身障害および投与部位の状態」（主に注射部位反応）、SOC「胃腸障害」（すなわち、悪心、腹痛、下腹部痛、下痢、及び埋伏菌）、及び SOC「神経系障害」（軽度の頭痛及び緊張性頭痛）を除き、全体的に、有害事象は投与群間で同様であった。重篤な感染症又は日和見感染は報告されなかった。
 - 用量依存的な有害事象の増加は見られなかった。
 - 重度の有害事象（グレード 3）はなかった。全ての有害事象の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）に分類された。
 - 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象を発現した患者の割合は、本剤併合群（40.7% [11/27例]）とプラセボ群（40.0% [4/10例]）で同様であった。本剤 150 mg 群では患者の 14.3%（2/14 例）が、治験担当医師により治験薬と因果関係が否定できないと判断され、かつ治験担当医師により重症度がグレード 2（中等度）に分類された脱毛症を発現した。
 - 治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。本剤群の患者では重篤で治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現又は有害事象による中止はなかった。
 - いずれの投与群でも血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査値のベースラインからの変化の平均値あるいは中央値に、臨床的に意味のある傾向はなかった。
-

<薬物動態の結果>

副次評価項目：

- 本剤 150 mg 又は 300 mg を毎週 1 回 4 週間皮下投与したとき、150 mg 及び 300 mg の両群で逐次投与ごとにトラフ血清中濃度（C_{trough}）値は増加し、投与期間中には定常状態に達しないことが示された。
 - ADA 陽性反応は用量に反比例してみられ、本剤 300 mg 群で頻度が低く ADA の低抗体価（<1000）のみが検出された。本剤 150 mg 群では、低抗体価又は中程度抗体価が検出された。ADA 陽性反応は、300 mg 群では一過性反応で一時的であり、150 mg 群では持続性反応であった。
 - 本剤 150 mg 群では、ADA（5/14 例）の全身薬物濃度への影響がみられた。本剤 300 mg 群では、ADA の薬物濃度への明らかな影響はみられなかった（2/13 例）。
-

V. 治療に関する項目

＜探索的バイオマーカーの評価＞

探索的評価項目：

好酸球、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、エオタキシン-3並びに総免疫グロブリン E（IgE）に対する本剤の薬力学効果の可能性の評価では、本剤 150 mg 及び 300 mg 群ともに全体的な投与効果を示した。

- 末梢血好酸球数減少に対する全体的な投与効果は、本剤 300 mg 群の患者で投与経過を通してみられた。
- Day 29/Week 4 では、プラセボ群の 22.7%に対して、本剤 150 mg 群で 79.9%、本剤 300 mg 群で 70.9%の TARC 減少がみられた。Day 85/Week 12 では、血清中 TARC 濃度の変化率は投与群間で同様であった。
- Day 29/Week 4 では、プラセボに比較して、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群の両方で血清中総 IgE 値（変化率の中央値）の低下が見られた。総 IgE 値は Day 85/Week 12 まで減少し続け、中央値のベースラインからの変化は本剤 150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ-16.8%及び-23.9%であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量

＜アトピー性皮膚炎＞

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

＜気管支喘息＞

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

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 300 mgを4 週間隔で皮下投与できる。

③ 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象としたステロイド外用剤併用療法によるデュピルマブの海外第Ⅱ相臨床試験（R668-AD-1121試験）¹⁰⁾

目的：

主要目的：

中等症から重症の AD 成人患者を対象にステロイド外用剤との併用による本剤（300 mg）の反復皮下（SC）投与時の安全性の評価

探索的目的：

中等症から重症の AD 成人患者を対象にステロイド外用剤との併用による本剤（300 mg）の反復 SC 投与時の有効性の検討

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（第Ⅱa 相）

V. 治療に関する項目

対象：強力なステロイド外用剤治療の適応となる中等症から重症の AD 成人患者

主な選択基準：

1. 18 歳以上の AD 患者
 2. Hanifin & Rajka の診断基準（Eichenfield の修正版）により診断された慢性 AD 患者（スクリーニング前の最低 2 年間）
 3. スクリーニング時並びにベースライン時に IGA スコア ≥ 3 及び SCORAD スコア >20 と評価され、強力な TCS（ステロイド外用剤）による治療が適応された 1 つ以上の活動性 AD 病変を有する AD 活性の患者
 4. スクリーニング時並びにベースライン時の BSA に占める AD 病変の割合 $\geq 10\%$ の患者
-

主な除外基準：

1. ステロイドあるいは試験期間中に用いられたステロイド外用剤に含まれるその他の成分に過敏性のある患者
 2. 顔面、屈曲部位や生殖器部位に主に AD 病変（50%以上の病変）を有する患者
 3. ベースラインの 4 週以内の下記の薬剤の治療歴のある患者又は試験期間中に担当医により次の薬剤が必要と判断された状態の患者：全身性ステロイド剤、免疫抑制/免疫調節剤（シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、IFN- γ 、アザチオプリンあるいはメトトレキサート）
-

試験方法：

本試験は、プラセボ対照の二重盲検試験であり、患者は、本剤 300 mg 群又はプラセボ群に無作為に 2 : 1 に割り付けられた。

- 本剤 300 mg：本剤 300 mg + ステロイド外用剤
- プラセボ：プラセボ + ステロイド外用剤

Day 1/ベースライン来院時に、患者は Day 1/ベースライン評価及びランダム化された後に、本剤 300 mg 又はプラセボが毎週 1 回（QW）皮下投与された。また、患者には、強力なステロイド外用剤（ヒドロコルチゾンの 50～100 倍の力価）が併用投与された（最長 28 日間）。

本試験では、スクリーニング期間（Day-21 及び Day-1）、その後 4 週間の治験薬投与期間及び 7 週間の追跡観察期間を設定した。

安全性は、スクリーニング来院から Day 78（治験終了時）までの有害事象（特に注目すべき有害事象を含む）の発現頻度及び重症度の評価、詳細な病歴、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査により評価した。また、併用薬及び処置に関するデータをスクリーニング来院から Day 78（治験終了時）まで収集した。

有効性は、IGA スコア、EASI スコア、そう痒 NRS スコア及び SCORAD スコアを治験来院ごとに収集して評価した。

評価項目：

<主要評価項目>

有害事象の発現頻度及び重症度

<探索的評価項目>

- Day 1/ベースラインから Day 29 及びベースライン後の各来院時の EASI スコアが 50%以上減少（EASI-50）の有無の 2 値反応変数
- Day 29 及びベースライン後の各来院時に IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した患者の割合
- IGA スコアが 2 以上減少した患者の割合
- IGA スコアが 1 以下になるまでの期間
- EASI スコアが 50%以上減少するまでの期間
- Day 1/ベースラインから Day 29 及びベースライン後の各来院時の IGA スコア、EASI スコア、そう痒 NRS スコア、SCORAD スコアの変化量及び変化率
- 観察期間の終了時（[最終来院日-治験薬初回投与日] + 1 とした）まで再発することなく、Day 29 時点で IGA スコアが 1 以下に達した患者の割合

V. 治療に関する項目

＜薬物動態＞

- C_{max} : 最高血清中濃度、 t_{max} : C_{max} 到達時間、 C_{last} : 定量下限以上の濃度が得られた最終時点の濃度

＜抗薬物抗体（ADA）＞

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた抗薬物抗体の変数

- いずれかの時点での陽性
- 既存の免疫反応
- 治験薬投与下の抗薬物抗体
 - ✓ 持続性陽性反応
 - ✓ 一過性陽性反応
- 抗体価
- 抗体価カテゴリー
 - ✓ 低抗体価（抗体価 < 1000）
 - ✓ 中程度抗体価（1000 ≤ 抗体価 ≤ 10000）
 - ✓ 高抗体価（抗体価 > 10000）

統計解析：

安全性解析対象集団（SAF）には、いずれかの治験薬が投与された全てのランダム化された患者を含めた。SAF は、投与された治験薬に基づいた。治験薬のコンプライアンス／投与及び全ての臨床安全性変数は SAF を用いて解析された。

最大の解析対象集団（FAS）には、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の評価が 1 回以上ある全てのランダム化された患者を含め、割り付けられた群に基づくこととした。全ての有効性解析は FAS に基づいた。

PK 解析対象集団には、本剤又はプラセボのいずれかが投与され、統計解析のために利用可能な PK 血液検体が 1 つ以上ある全ての患者を含めた。PK 評価項目は PK 解析対象集団を用いて解析された。

抗薬物抗体解析対象集団には、本剤又はプラセボのいずれかが投与され、統計解析のために利用可能な抗薬物抗体評価用の血液検体が 1 つ以上ある全ての患者を含めた。

連続変数の記述統計量には、算出に用いた患者数（n）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値を含めた。

カテゴリー又は順序データは、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

安全性及び探索的有効性変数の要約は、投与群（本剤 300 mg 及びプラセボ）別に示した。

試験成績：

＜対象集団＞

本試験に AD 患者 31 例が組み入れられ、SAF、FAS 並びに PK 解析対象集団は、それぞれ本剤群 21 例及びプラセボ群 10 例であり、抗薬物抗体解析対象集団ではプラセボ群 9 例であった。全ての患者は本試験を完了した。プラセボ群の 1 例は有害事象（意識消失）のため治験薬の投与を中止した。人口統計学的特性（SAF）は、患者の 96.8%（30/31 例）が白人で、女性患者が 58.1%（18/31 例）であった。全例の年齢の平均値（SD）は 36.6（13.01）歳及び BMI の平均値（SD）は 24.83（3.330）kg/m² であった。人口統計学的特性は、両群間で類似していた。疾患特性では、両群のベースラインの EASI スコア、IGA スコア、SCORAD、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアの平均値は高く、中等症から重症の AD であった。ベースライン時の BSA に占める AD 病変の割合は、各群で約 40%であり、罹病期間の平均値は全般的に 31 年であった。疾患特性は、投与群間で類似していた。

＜有効性の結果＞

探索的評価項目：

ステロイド外用剤との併用による本剤 300 mg 投与は、疾患活動性の複数の探索的評価項目（IGA スコア、EASI スコア、そう痒 NRS スコア及び SCORAD スコア）で臨床的に意義のある改善を示した。

さらに、本剤 300 mg とステロイド外用剤で治療した患者は、ステロイド外用剤単独（プラセボとステロイド外用剤）投与の患者と比較して、ステロイド外用剤の使用量が約 50%少なかったが、臨床的結果は優れていた。

V. 治療に関する項目

探索的有効性評価項目の成績 (FAS)

評価項目	プラセボ群 (n=10)	本剤 300 群 (n=21)
ベースラインから投与 29 日 (Week 4) までの IGA の平均変化量 (SD) 平均変化率 (SD)	-1.0 (1.17) -30.6 (39.00)	-1.8 (0.81) -52.5 (21.44)
ベースラインから投与 29 日 (Week 4) までの EASI の平均変化量 (SD) 平均変化率 (SD)	-9.7 (8.42) -52.5 (39.53)	-16.9 (8.06) -75.6 (13.29)
ベースラインから投与 29 日 (Week 4) までのそう痒 NRS の平均変化量 (SD) 平均変化率 (SD)	-1.6 (2.40) -24.7 (47.30)	-4.6 (2.01) -70.7 (21.45)
ベースラインから投与 29 日 (Week 4) までの SCORAD の平均変化量 (SD) 平均変化率 (SD)	-21.1 (17.99) -40.0 (33.91)	-39.9 (15.67) -59.8 (18.35)
投与 29 日 (Week 4) に EASI が 50%減少に達した患者の割合 (EASI-50)	50.0%	100%
投与 29 日 (Week 4) に IGA が 0 又は 1 を達成した患者の割合	30.0%	52.4%
ベースラインから投与 29 日 (Week 4) までに IGA が 2 以上減少した患者の割合	30.0%	61.9%
観察期間終了までに再燃しなかった患者で IGA が 1 以下に達した患者の割合	30.0%	47.6%

有効性評価項目の全ての統計解析は探索的であり、多重性の調整はしなかった。カテゴリ変数は、フィッシャーの正確確率検定により解析し、本剤群とプラセボ群の比較には名目上の p 値を計算した。連続変数は、共分散分析 (ANCOVA) により解析した。ANCOVA モデルでは、欠測値は、最終観測値延長法 (LOCF) を用いて補完した。

- 全体的に、IGA スコア、EASI スコア、そう痒 NRS スコア及び SCORAD スコアのベースラインからの減少量及び減少率 (改善を示す) の平均値は、ほぼ全ての時点でプラセボ群と比較して本剤 300 mg 群の方が大きかった。
- 治験薬投与期間終了時 (Day 29/Week 4) に IGA スコアが 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群 (30.0% [3/10 例]) と比較して、本剤 300 mg 群 (52.4% [11/21 例]) で改善傾向がみられ、本剤 300 mg 群では、Day 36/Week 5 までに 61.9% (13/21 例) に増加し、Day 78 (治験終了時) までに 42.9% (9/21 例) へやや減少した。
- Day 22/Week 3 に、IGA スコアの 2 点以上の減少は、プラセボ群の 20.0% (2/10 例) に比し、本剤 300 mg 群の患者の 38.1% (8/21 例) が達し、その後も著明な改善がみられ、治験薬投与期間終了時 (Day 29/Week 4) では、プラセボ群 (30.0% [3/10 例]) に比べ、本剤 300 mg 群の 61.9% (13/21 例) が達した。
- EASI スコアの 50%以上減少に最初に達するまでの時間の中央値は、本剤 300 mg 群では 15 日、プラセボ群では 39.5 日と推定され、両群間の差は約 25 日であった。
- IGA スコアが 1 以下に最初に達するまでの時間の中央値は、本剤 300 mg 群では 29 日、プラセボ群では 78 日を超えると推定され、両投与群間の差は約 49 日であった。
- Day 22/Week 3 以降の各時点で IGA スコアが 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群より本剤 300 mg 群の方が高かった。
- 治験薬投与期間終了時 (Day 29/Week 4) での再発無しに IGA スコアが 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群 (30.0% [3/10 例]) に比し、本剤 300 mg 群 (47.6% [10/21 例]) で高く、本剤 300 mg 群では Day 36/Week 5 (57.1% [12/21 例]) に最大の割合に達した。

<安全性の結果>

主要性評価項目：

中等症から重症の AD の成人患者に対するステロイド外用剤との併用による本剤 300 mg の反復 SC 投与は、忍容性に優れ、安全性プロファイルも良好であった。

- 全体的に、治験薬投与下に発現した有害事象を 1 件以上発現した患者の割合は、本剤 300 mg 群では患者の 57.1% (12/21 例)、プラセボ群では患者の 70.0% (7/10 例) であり、大きな差はなかった。両投与群で、最もよく見られた有害事象は全般的に感冒に関連する症状であった。これらの最もよく見られた有害事象には、鼻咽頭炎、頭痛、及び口腔咽頭痛が含まれた。重篤な又は日和見感染は報告されなかった。本剤 300 mg 及びステロイド外用剤の有害な相互作用を示唆する皮膚の有害事象はなかった。
- 本剤 300 mg 群の 1 例は治験中に細菌性気管支炎の重度の有害事象を発現した。本有害事象は重篤なものではなく、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連無しと判断されており、薬剤治療により消失した。本治験で報告された他の全ての有害事象は重症度が軽度又は中等度に分類された。
- 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象を発現した患者の割

V. 治療に関する項目

合は、プラセボ群 40.0% (4/10 例) に対して本剤 300 mg 群 28.6% (6/21 例) であった。最もよく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg 群では頭痛 9.5% (2/21 例) であった。他の全ての治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、各投与群で 0 例又は 1 例に見られた。治験担当医師により重度に分類された事象はなく、重篤な事象もなかった。

- 治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。本剤 300 mg 群の患者では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現又は有害事象による中止はなかった。プラセボ群の 1 例は重症度が軽度の意識消失にコード化された重篤な有害事象を発現した。本事象は治験担当医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係は関連無しと判断された。患者はプラセボを合計 2 回注射された。この重篤な有害事象は Day 1/ベースラインの 23 日後、非重篤の意識消失により患者が治験薬の投与を中止した後に発現した。
- 治験を通して、血液学的検査、血液生化学検査、又は尿検査値のベースラインからの変化の平均値又は中央値に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

＜薬物動態の結果＞

- トラフ血清中濃度 (C_{trough}) の経時的な増加は、投与期間中に定常状態に達しなかったことを示した。
- 抗薬物抗体 (ADA) は、プラセボ患者又は投与前の検体のいずれからも検出されなかった。本剤群の合計 3 例は 1 時点以上で ADA 陽性を示した。全ての ADA 抗体価は低抗体価に分類され、治験薬投与下に認められた。いずれかの結果で ADA 陽性を示した全患者で、個々の全身濃度の大幅な又は急激な低下はみられなかった。個々の患者の濃度・時間プロファイルについて ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で比較した結果、低抗体価の ADA は機能性本剤の全身曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上 15kg 未満: 1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満: 1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上: 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上: 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈気管支喘息〉

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

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。

V. 治療に関する項目

④ 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした単独療法による海外第Ⅱ相臨床試験（R668-AD-1117試験）¹¹⁾

目的：

主要目的：

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象に本剤反復皮下（SC）投与時の有効性の評価

副次目的：

- 中等症から重症の AD 患者を対象に本剤反復 SC 投与時の安全性及び忍容性の評価
- 中等症から重症の AD 患者を対象に本剤反復 SC 投与時の薬力学の評価
- 探索的バイオマーカー解析に対する AD の皮膚重症度、皮膚バリア機能測定及びそう痒に関する質問との関係の評価

探索的目的：

- 探索的なバイオマーカー解析に対する Quality of Life Index for Atopic Dermatitis（QoLIAD）スコアとの関係の評価
- 好酸球数、TARC 及び IgE の薬力学的反応の評価
- 臨床反応とベースライン好酸球数、TARC、ファディアトープ®の結果及び総 IgE との関係の評価

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（第Ⅱa相）

対象：中等症から重症の AD 成人患者

主な選択基準：

1. 18 歳以上の患者
2. Hanifin & Rajka の診断基準（Eichenfield の修正版）により診断された慢性 AD 患者（スクリーニング来院前の最低 3 年間）
3. スクリーニング及びベースライン時の IGA スコア $\geq$ 3、EASI スコア $\geq$ 16、BSA に占める AD 病変の割合 $\geq$ 10%の患者
4. スクリーニング来院前の最低 3 カ月以内の一定の AD 治療（1 カ月以上）に反応不十分な治療歴を有する患者

主な除外基準：

1. ベースライン来院の前 1 週間以内に TCS 又はタクロリムス及び/又はピメクロリムスによる治療を受けた患者
2. ベースライン来院前 4 週間以内に、全身性ステロイド剤による治療を受けた患者
3. ベースライン 4 週以内の免疫抑制/免疫調節薬（シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、IFN- γ 、光線療法、アザチオプリン、メトトレキサート又は生物製剤）による AD の全身治療歴のある患者

試験方法：

本試験は、中等症から重症の AD 患者を対象にしたプラセボ対照の二重盲検試験であり、本剤 300 mg 群又はプラセボ群に患者を 1:1 ランダムに割り付けた。

患者は、Day 1/ベースライン来院の約 2 週間前の初回スクリーニング来院時に適格性が評価され、適格性の基準に適合した患者は、Day 1/ベースライン評価及びランダム後に、本剤 300 mg 又はプラセボのいずれかが毎週 1 回、連続 12 週間皮下投与された。

（本剤）300 mg 群：本剤 300 mg を毎週 1 回、連続 12 週間皮下投与した。

プラセボ群：プラセボは、タンパク質を含有しない本剤と同じ剤形で提供された。本剤と同じ投与経路及びスケジュールで投与した。

治験期間は、2 週間のスクリーニング期間、12 週間の治験薬投与期間及び治験薬投与終了時来院以降の 16 週間の追跡観察期間とした。

有効性は、EASI スコア、AD 重症度に関する IGA スコア、そう痒 NRS スコア、SCORAD スコア、BSA に占める AD 病変の割合、5-D そう痒スケール、QoLIAD 及び AD 病変部位の写真で評価した。

安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査で評価した。

V. 治療に関する項目

機能性デュピルマブ濃度、ADA 測定用、探索的バイオマーカー解析用及び研究用検体は、規定されたスケジュールの各時点で採取された。

評価項目：

<主要性評価項目>

有効性

EASI スコアのベースラインから Week 12 までの変化率

<副次評価項目>

有効性

- Week 12 時点で IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した患者の割合
- ベースラインから Week 12 までに EASI スコアが 50%以上の改善を達成した患者の割合（EASI-50）
- EASI スコアのベースラインから Week 12 までの変化量
- IGA スコアのベースラインから Week 12 までの変化量（又は変化率）
- BSA に占める AD 病変の割合、SCORAD スコア、そう痒 NRS スコア及び 5-D そう痒スケールのベースラインから Week 12 までの変化量

安全性

ベースラインから Week 28 までの有害事象の発現頻度

<探索的評価項目>

有効性

- QoLIAD のベースラインから Week 12 までの変化量
- ベースラインから Week 12 までに IGA スコア ≥ 2 を達成した患者の割合
- ベースラインから Week 12 までに IGA スコア ≥ 3 を達成した患者の割合
- 好酸球数、TARC 及び総 IgE の薬力学的反応
- 臨床的反応とベースラインの好酸球数、TARC、ファディアトープ®の結果及び総 IgE との関係

<薬物動態>

トラフの血清中デュピルマブ濃度を含めた薬物動態変数

<抗薬物抗体（ADA）>

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた抗薬物抗体の変数

- いずれかの時点での陽性
- 既存の免疫反応
- 治験薬投与下の抗薬物抗体
 - ✓ 持続性陽性反応
 - ✓ 一過性陽性反応
- 抗体価
- 抗体価カテゴリー
 - ✓ 低抗体価（抗体価 < 1000）
 - ✓ 中程度抗体価（1000 ≤ 抗体価 ≤ 10000）
 - ✓ 高抗体価（抗体価 > 10000）

統計解析：

最大の解析対象集団（FAS）には、本試験にランダムに割付けられたすべての患者で、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の評価が 1 回以上ある患者を含めた。患者は、ランダム化された治験薬の群として解析された。有効性解析は FAS に基づき行われた。

有効性に関する全ての連続変数について、投与群及びベースライン IgE 値の層（スクリーニング時：<150 kU/L、対 ≥ 150 kU/L）を固定効果、ベースライン EASI スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。投与群間の差及び信頼区間（CI）を ANCOVA の枠組みで推定した。

V. 治療に関する項目

レスポnder（Week 12 時点の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合及び EASI スコアがベースラインから Week 12 までに 50%以上改善を達成した患者の割合）について、カテゴリー解析を実施した。本剤 300 mg とプラセボとの群間比較は、ベースライン IgE 値の層を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定で行った。

Mixed-effect model repeated measure (MMRM) 法を用いて、主要有効性変数に関する感度分析を実施した。このモデルでは、投与群、ベースライン IgE 値の層、選択された来院時点、及び投与群と来院時点の交互作用を固定効果、ベースライン EASI スコアを共変量とした。名目来院時点に関する要因は3水準（Week 4、Week 8 及び Week 12）とした。患者内誤差のモデル化には unstructured な相関行列を使用した。Kenward-Roger の近似で分母に関する自由度を推定した。投与群ごとの Week 12 時点の調整平均の推定値を本剤 300 mg とプラセボ間の推定値の差並びに対応する標準誤差 (SE) 及び関連する 95%CI と共に示した。

欠測値は、最終観測値延長法 (LOCF) で補完した。救済治療の使用以降並びに治験薬の投与を中止した患者の早期終了来院以降の有効性データは欠測として扱った。

全てのランダム化された患者の 12 週間データが利用可能になった時点で実施された主要有効性解析に加え、1 回の非盲検下での中間解析が計画され、実施された。第 1 種の過誤 (α 、有意水準) に関する全体の確率を規定した 0.05 に保つため、Bonferroni 補正した Haybittle-Peto 法を α 消費関数として選択し、主要有効性評価項目に関する有意水準を中間解析で 0.001、最終解析で 0.049 に設定した。

安全性解析対象集団 (SAF) には、いずれかの治験薬が投与された全ての患者を含めた。患者は、投与された治験薬の群として解析された。安全性解析は、安全性解析対象集団 (SAF) に基づき行われた。

安全性データは記述統計量を用いて示した。

試験成績：

<対象集団>

本試験に AD 患者 109 例が組み入れられ、ランダム化された（本剤群 55 例、プラセボ群 54 例）。

本試験の完了例は、プラセボ群の 44.4% (24/54 例) に比し、本剤群では 74.5% (41/55 例) と多かった。主な中止理由は、両群ともに治験薬に対する反応不十分であったが、プラセボ群の 42.6% (23/54 例) に比較して、本剤群 12.7% (7/55 例) と少なかった。

ベースラインの人口統計学的特性 (SAF) は、両群間で同様であった。すべての患者が白人であり、患者の 53.2%は男性であった。患者の平均年齢 (SD) は 36.5 (11.69) 歳、体重の平均 (SD) は 75.30 (17.632) kg、BMI の平均 (SD) は 25.20 (4.768) kg/m² であった。ベースラインの疾患特性 (SAF) は、AD の罹病期間や重症度に関して、両群間で類似していた。AD の平均罹病期間は 26.3 (4~53) 年であり、ベースラインの IGA スコア、EASI スコア、SCORAD、AD の BSA に占める割合、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアは一貫して中等症から重症の AD であった。ベースラインの IgE の平均値 (SD) は、本剤群 7753.9 (11072.68) kU/L 及びプラセボ群 7168.7 (8402.00) kU/L であり、同様であった。

試験成績：

<対象集団>

本試験に AD 患者 109 例が組み入れられ、ランダム化された（本剤群 55 例、プラセボ群 54 例）。

本試験の完了例は、プラセボ群の 44.4% (24/54 例) に比し、本剤群では 74.5% (41/55 例) と多かった。主な中止理由は、両群ともに治験薬に対する反応不十分であったが、プラセボ群の 42.6% (23/54 例) に比較して、本剤群 12.7% (7/55 例) と少なかった。

ベースラインの人口統計学的特性 (SAF) は、両群間で同様であった。すべての患者が白人であり、患者の 53.2%は男性であった。患者の平均年齢 (SD) は 36.5 (11.69) 歳、体重の平均 (SD) は 75.30 (17.632) kg、BMI の平均 (SD) は 25.20 (4.768) kg/m² であった。ベースラインの疾患特性 (SAF) は、AD の罹病期間や重症度に関して、両群間で類似していた。AD の平均罹病期間は 26.3 (4~53) 年であり、ベースラインの IGA スコア、EASI スコア、SCORAD、AD の BSA に占める割合、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアは一貫して中等症から重症の AD であった。ベ

V. 治療に関する項目

ースラインの IgE の平均値 (SD) は、本剤群 7753.9 (11072.68) kU/L 及びプラセボ群 7168.7 (8402.00) kU/L であり、同様であった。

<有効性の結果 (FAS) >

主要評価項目：

ベースラインから Week 12 までの EASI スコアの変化率の平均値の解析では、プラセボ群と比較して本剤群の効果は統計的に有意に大きかった (本剤群：-74.0%、プラセボ群：-23.3% (49.26)、両群間の差：-49.5 (7.55)、95%信頼区間 (CI)：[-64.53、-34.58]、 $P < 0.0001$ 、LOCF 解析)。

副次評価項目：

プラセボ群と比較して、本剤 300 mg の週 1 回 12 週間 SC 投与は、IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合、EASI-50 を達成した患者の割合は有意に高く、EASI スコアの変化量、IGA スコアの変化量、BSA に占める AD 病変の割合の変化量、SCORAD の変化量、そう痒 NRS スコアの変化量並びに 5-D そう痒スケールの変化量は一貫して有意に低かった。

探索的評価項目：

プラセボ群と比較して本剤 300 mg 群では、QoLIAD で評価される生活の質 (QOL) の改善が大きかった。

有効性評価項目の結果 (FAS : Week 12)

評価項目	プラセボ群 (n=54)	本剤 300 mg 群 (n=55)
主要評価項目：		
ベースラインから Week 12 の EASI スコアの平均変化率 (SD)	-23.3% (49.26)	-74.0% (26.94) *
副次評価項目：		
Week 12 で IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合	7.4%	40.0%*
Week 12 で EASI スコアが 50%以上の改善を達成した患者の割合 (EASI-50)	35.2%	85.5%*
ベースラインから Week 12 の EASI スコアの平均変化量 (SD)	-6.4 (14.85)	-19.9 (11.52)
ベースラインから Week 12 の IGA スコアの平均変化量 (SD)	-0.6 (1.07)	-1.9 (0.98) *
平均変化率 (SD)	-14.7% (27.37)	-49.5% (25.94) *
ベースラインから Week 12 の BSA に占める AD 病変割合の平均変化量 (SD)	-9.0 (21.07)	-27.4 (22.81) *
ベースラインから Week 12 の SCORAD 平均変化量 (SD)	-9.8 (20.53)	-35.0 (19.43) *
ベースラインから Week 12 のそう痒 NRS スコア平均変化量 (SD)	-0.9 (2.07)	-3.5 (2.00) *
ベースラインから Week 12 の 5-D そう痒スケール平均変化量 (SD)	-1.9 (4.28)	-7.4 (4.33) *
探索的評価項目：		
ベースラインから Week 12 までの QoLIAD の変化量	-1.1	-6.8*
ベースラインから Week 12 までの IGA スコアが 2 以上減少した患者の割合	30.8%	74.5%**
ベースラインから Week 12 までの IGA スコアが 3 以上減少した患者の割合	15.4%	29.8%***

欠測値は、最終観測値延長法 (LOCF) を用いて解析した。

* $P < 0.0001$ 、** $P = 0.0003$ 、*** $P = 0.1799$

<安全性の結果>

副次評価項目：

安全性は、プラセボの投与を 1 回以上受けた 54 例の結果との比較により、本剤の投与を 1 回以上受けた 55 例で評価した。全体として、本剤 300 mg の週 1 回 12 週間 SC 投与は、本試験での中等症から重症の AD 患者において忍容性が良好であり、プラセボ投与を受けた患者の結果よりも好ましい安全性プロファイルを示した。安全性に関する重要な結果を以下に要約する。

- 本剤の投与を受けた患者では 1 例 (1.8%) に治験薬との因果関係が関連無しと判断された 1 件の重篤な有害事象 (暴行に起因する顔面骨骨折) が報告されたのに対し、プラセボ投与を受けた患者では 7 例 (13.0%) に 12 件の重篤な有害事象が報告され、そのうち 4 件 (AD の悪化が 2 件、皮膚細菌感染及び腎機能不全の増悪が各 1 件) は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象であった。
- 有害事象の全体的な発現頻度は、本剤群 (78.2%) とプラセボ群 (81.5%) で同程度であった。本剤の投与を受けた患者に最もよく見られた有害事象は、鼻咽頭炎 (40.0%、対プラセボ群 18.5%、以下同順)、頭痛 (16.4%、対 13.0%)、及び結膜炎 (12.7%、対 3.7%) であった。
- 重度の有害事象を発現した患者の割合は、プラセボの投与を受けた患者 (16.7%) に比べて本剤の投与を受けた患者 (7.3%) で低かった。

V. 治療に関する項目

- 治験薬の投与を中止し、本治験からの脱落に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 7 例（13.0%）に 10 件に対して、本剤群では 1 例（1.8%）に 1 件（暴行に起因する顔面骨骨折）と低かった。
- 治験薬の投与中断に至った有害事象は、プラセボ群で 4 例に 4 件が報告されたが、本剤群では報告されなかった。
- バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見、及び身体所見では、両投与群に臨床的意義のある変化や群間差は見られなかった。
- 臨床検査（乳酸脱水素酵素 [LDH] を除く）の結果では、両投与群に臨床的意義のある変化や群間差は見られなかった。本剤群では血清 LDH のベースラインからの変化量の平均値が低下傾向を示した。

<薬物動態の結果>

機能性デュピルマブのトラフ濃度-時間推移は、明らかな標的介在性クリアランスの存在を示した。また、本剤 300 mg 週 1 回 12 週反復皮下投与後に、トラフ濃度の平均値が定常状態に達した。

<抗薬物抗体 (ADA) >

抗薬物抗体は、プラセボ群のいずれの症例でも検出されなかった。本剤が投与された 55 例中 4 例に治験薬投与下の ADA 反応が認められ、3 例は低抗体価の一過性反応に、1 例は高抗体価の持続性反応に分類された。高抗体価は機能性デュピルマブの全身濃度を低下させる影響を認めたが、低抗体価は全て一過性で機能性デュピルマブの全身曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

<薬力学及びバイオマーカーの結果>

本剤が投与された患者で、血清 TARC、血清総 IgE 及び LDH の各変化量の低下傾向がみられた。これらのバイオマーカーは、AD の疾患活動性及び重症度と関連があることが文献で報告されている。血清 TARC 及び血清総 IgE の低下は、インターロイキン-4 受容体 α サブユニットの遮断により 2 型ヘルパー T 細胞による炎症が抑制されたことに起因する可能性が高い。本試験で観察されたこれらのバイオマーカー並びに LDH の抑制は、本剤投与後に AD の疾患活動性及び重症度が低下した結果と考えられる。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈気管支喘息〉

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

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。

V. 治療に関する項目

2) 気管支喘息（成人及び12歳以上の小児）

コントロールが不十分又は不良の中等症から重症の好酸球性喘息の患者に本剤300 mg QW を皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性を ACT11457試験で評価した。

- ① 持続性の中等症又は重症の好酸球性喘息患者を対象として本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討したプラセボ対照の海外第Ⅱ相臨床試験（ACT11457試験）¹²⁾
-

目的：

主要目的：

持続性の中等症又は重症の好酸球性喘息患者を対象に喘息増悪発生の減少に及ぼす本剤週 1 回 12 週間皮下（SC）投与の影響に関するプラセボとの比較検討

副次目的：

中等症又は重症の持続性の好酸球性喘息患者を対象に本剤週 1 回 12 週間 SC 投与の安全性及び忍容性の検討

中等症又は重症の持続性の好酸球性喘息患者を対象に本剤週 1 回 12 週間 SC 投与後の血清中本剤濃度の検討

試験デザイン：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較（第Ⅱa相）

対象：持続性の中等症又は重症の好酸球性喘息患者

主な選択基準：

「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき 12 カ月以上の持続性喘息と医師に診断された 18～65 歳の患者で、以下の基準に基づいて、気道炎症が好酸球性であると考えられ、喘息が ICS（吸入ステロイド薬）/LABA（長時間作用性 β_2 刺激薬）併用療法でコントロール不十分又はコントロール不良の患者

- フルチカゾン／サルメテロール併用療法（ドライパウダー吸入器 [DPI] 製剤：250／50 μg 1 日 2 回投与 [BID] 又は 500／50 μg BID 若しくは定量噴霧式吸入器 [MDI] 製剤：230／42 μg BID 又は 460／42 μg BID)、ブデソニド／ホルモテロール併用療法（160／9 μg BID 又は 320／9 μg BID）若しくはモメタゾン／ホルモテロール併用療法（200／10 μg BID 又は 400／10 μg BID）のいずれかを一定用量でスクリーニング前 1 カ月以上投与している患者
 - スクリーニング期間中の血中好酸球数が 300/ μL 以上又は喀痰中好酸球が 3%以上の患者
 - スクリーニング時に Juniper の喘息の管理に関するアンケート（5 項目版、ACQ - 5）スコアが 1.5 以上 3.0 以下の患者
 - スクリーニング期間中（3 回の測定のうち最高値）及びランダム化の日の最初の治験薬投与前（3 回の測定のうち最高値）の 1 秒量（FEV₁）が予測正常値の 50%以上の患者
 - スクリーニング期間中のサルブタモール 200 μg ～400 μg （2～4 吸入）投与後の FEV₁に 12% 及び 200 mL 以上の可逆性が認められる患者（3 回の測定のうち最高値）、スクリーニング前 12 カ月以内に本基準に合致する可逆性試験の記録がある患者又はスクリーニング前 12 カ月以内にメタコリン負荷陽性（PD20 がメタコリン 8 mg 以下）を示す気道過敏性の記録がある患者
 - スクリーニング前の 2 年以内に以下のいずれかに該当する喘息増悪が 1 回以上あった患者
 - 喘息悪化により全身（経口及び／又は非経口）ステロイド薬を 1 回以上投与
 - 喘息悪化による入院又は救急外来受診
-

V. 治療に関する項目

主な除外基準：

1. 慢性閉塞性肺疾患及び／又は肺機能検査に障害を及ぼす他の肺疾患患者
 2. スクリーニングの6カ月以内に3回以上又は2カ月以内にステロイド注射剤又は全身性の経口ステロイドを投与した患者
 3. β -遮断薬を投与中の患者
 4. 抗IgE療法を受けている患者
 5. 現在喫煙している又はスクリーニングの6カ月以内に禁煙した患者
 6. 10 pack-year を超える喫煙歴を有する患者
-

試験方法：

本試験は、7日間から14日間のスクリーニング／導入期間、12週間の治験薬投与期間及び8週間の追跡調査期間で構成した。12週間の治験薬投与期間は、最初の4週間（基本治療であるICS及びLABAの併用療法下で本剤を投与する期間）並びにその後の8週間（基本治療の用量を漸減する期間、LABAの用量を漸減した後でICSの用量を漸減）の2期構成とした。

本剤群又はプラセボにランダムに割付けられた患者に、本剤300 mg又はプラセボがそれぞれ12週間毎週1回（QW）朝に皮下投与された。試験期間中、必要に応じて、サルブタモール又はlevosalbutamolのヒドロフルオロアルカン加圧式MDIを発作治療薬としての投与が可能であった。治験薬投与期間の最初の4週間の基本治療安定期間は、フルチカゾン／サルメテロールを併用投与し、その後の基本治療減量期間（治験薬投与期間のWeek 4～減量完了まで）はフルチカゾンを単独投与した。組入れ前にブデソニド／ホルモテロール併用療法（160／9 μ g BID又は320／9 μ g BID）若しくはモメタゾン／ホルモテロール併用療法（200／10 μ g BID又は400／10 μ g BID）を投与していた患者では、ランダム化時にフルチカゾン／サルメテロール併用療法に切り替えた。

有効性は、本剤の喘息増悪に関する評価項目をプラセボと比較して評価した。安全性は、有害事象、臨床検査所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び身体所見により評価した。

血清中機能性デュピルマブ濃度の定量及び血清中抗デュピルマブ抗体の測定用の血液検体を全ての患者からDay 1、Week 1、4、6、8、10、11及び12（又は早期投与中止の場合には可能な限り速やかに）、Week 18及びWeek 20（投与後）に採取し、18例では、Day 82、92、99、106及び113の最終投与後に追加検体を採取した。

バイオマーカー分析用の血液検体は、スクリーニング時及びDay 1、Week 1、4、8及び12（又は早期中止来院時）に採取した。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

以下のいずれかに該当する喘息増悪を発現した患者の割合

- 朝のピークフロー（PEF）が2日連続でベースラインから30%以上減少
 - 2日連続して24時間にサルブタモール又はlevosalbutamolを6回以上吸入した発作治療（ベースラインと比較して）
 - 治験責任医師の判断による喘息悪化に必要とする以下のいずれかの処置：
 - 全身性（経口及び／又は非経口）ステロイド薬の投与
 - 試験中止前のICSの最終用量の4倍以上の増加
 - 入院
-

V. 治療に関する項目

副次評価項目

- ランダム化から喘息増悪までの時間
- 2 日連続でベースラインから PEF（朝）の 30%以上の減少に加えて、サルブタモール又は levosalbutamol を 2 日連続して 24 時間に 6 回以上吸入した発作治療（ベースラインと比較して）の複合的な喘息事象を発現した患者の割合
- FEV₁ のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- PEF（朝）及び PEF（昼）のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- ACQ-5 スコアのベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコアのベースラインから Week 12 までの変化量
- 午前、夕方並びに夜間覚醒の喘息症状スコアのベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- 喘息症状緩和のためのサルブタモール又は levosalbutamol の吸入回数／日のベースラインから Week 12 までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量

<安全性>

- 患者により報告された又は治験責任医師により認められた有害事象
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図（ECG）
- 臨床検査
- 抗薬物抗体（ADA）

<薬物動態>

- 血清中デュピルマブ濃度及び薬物動態（PK）パラメータ

<薬力学>

- 総免疫グロブリン（IgE）、抗原特異的 IgE、エオタキシン-3、Tyrosine-Lysine-Leucine-40（YKL-40）、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）、がん胎児性抗原（CEA）
- 探索的タンパク質分析用の血清検体
- リボ核酸（RNA）用の全血検体
- ゲノム薬理学デオキシリボ核酸（DNA）検体（任意）
- 誘発喀痰中好酸球及び好中球並びに探索的分析（一部の医療機関で任意の患者）
- 呼気一酸化窒素濃度（FeNO）
- 血中好酸球数

<抗薬物抗体>

ベースライン及び投与後の抗体価

V. 治療に関する項目

統計解析：

主要解析は、ランダム化され、治験薬を1回以上投与された全ての患者を含む modified intent-to-treat (mITT) 集団に基づき実施した。主要解析を確認するために層別 χ^2 検定も実施した。

喘息増悪を発現した患者の割合の主要解析では、本剤群をプラセボ群と比較するためにロジスティック回帰モデルを用いた。投与群及び層別因子（以前のICS/LABA併用療法の用量）をモデルに含めた。

喘息増悪までの時間は、ログランク検定を用いて解析した。複合的な喘息事象を発現した患者の割合は、主要評価項目と同様な手法で解析した。これらの項目及びSNOT-22を除く副次有効性評価項目では、ベースラインからの変化量をMixed-effect model with repeated measures (MMRM)法を用いて解析した。ベースラインからWeek 12までの変化量を応答変数とし、投与群、層別因子、来院、投与群－来院の交互作用、ベースライン値及びベースライン－来院の交互作用の要因（固定効果）をモデルに含めた。ベースラインからWeek 12までの変化量について投与群間で比較するため、mixed-effect modelを用いて統計的推定を行った。SNOT-22のベースラインからの変化量は、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

安全性解析対象集団は、治験薬が1回以上投与された全ての患者から構成され、安全性は、実際に投与された治験薬に基づき解析された。

有害事象、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、ECG及び身体所見を含む安全性変数は、記述統計量を用いて要約した。

PK解析対象集団には、最低一つの血清中濃度を有する安全性集団から構成され、PKの解析は、実際に投与された治験薬に基づき解析された。

試験成績：

<対象集団>

mITT集団及び安全性解析対象集団は、ランダム化された全ての患者104例（本剤群52例及びプラセボ群52例）であった。このうち24例（17例はプラセボ群）は喘息増悪により試験を完了せず投与を中止した（治験実施計画書の試験中止基準による）。

各投与群の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は類似していた。

年齢の平均値（SD）は、本剤群37.8（13.2）歳、プラセボ群41.6（13.1）歳、性別は両群共に男性・女性の割合がそれぞれ50%であった。

ベースラインで高用量のICS及び長時間作用性 β_2 刺激薬を使用していた患者の割合は、本剤群80.8%及びプラセボ群78.8%であった。組み入れ前2年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は、本剤群1.4（1.0）回及びプラセボ群1.4（1.3）回であった。

ベースラインのFEV₁の予測値に対する割合の平均値（SD）は、72.0（12.6）%及びプラセボ群72.0（12.7）%、ACQ-5スコアの平均値（SD）は、本剤群2.1（0.5）、プラセボ群2.1（0.5）であった。喘息の罹病期間の平均値（SD）は、本剤群24.2（12.6）及びプラセボ群26.9（14.8）であった。

ベースラインのFeNO濃度の平均値（SD）は、本剤群37.6（28.1）ppb及びプラセボ群35.0（27.1）ppb、ベースラインの血清中IgEの濃度の平均値（SD）は、本剤群657.7（1482.3）IU/mL及びプラセボ群694.7（1837.8）IU/mLであった。

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

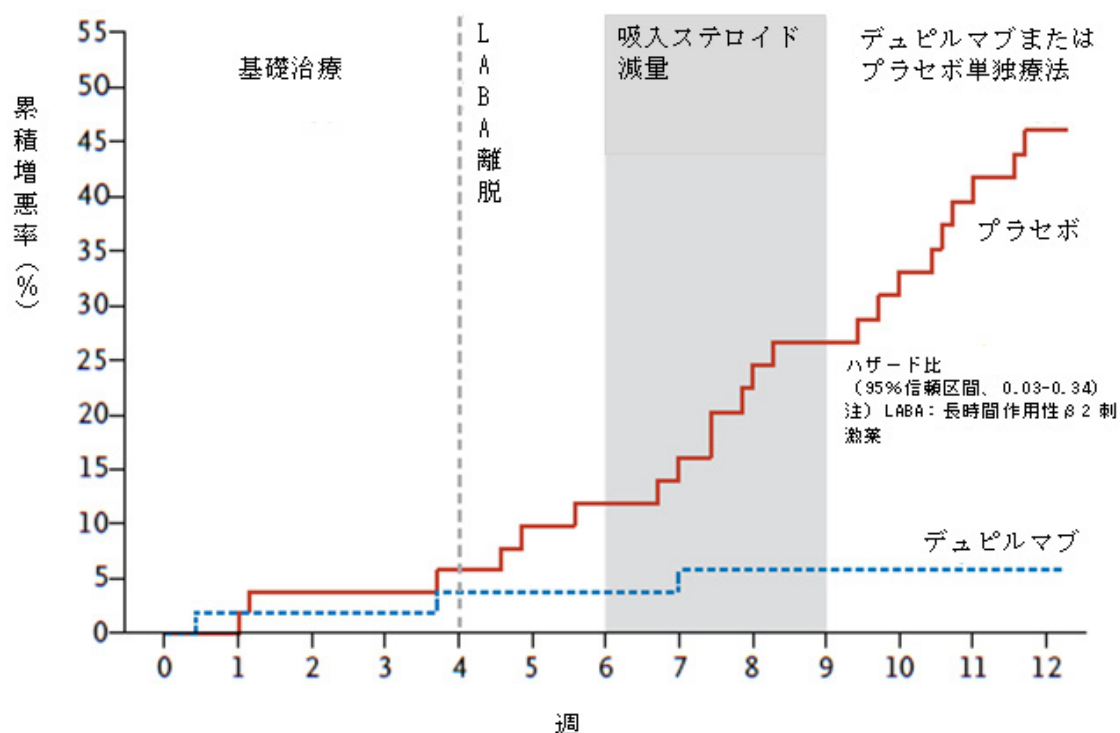
治験薬投与期間中に喘息が増悪した患者の割合（mITT 集団）は、本剤群 5.8%（3/52 例）、プラセボ群 44.2%（23/52 例）であり、本剤群での喘息増悪の相対リスク減少率は 87%、オッズ比は 0.077（ $p<0.0001$ ）であった。

主要評価項目の結果/Week 12（mITT 集団）

喘息増悪発現状況	本剤群（n=52）	プラセボ群（n=52）
発現例（発現率）※	3（6%）	23（44%）
p 値	<0.0001	
オッズ比（95%CI）	0.077（0.021, 0.279）	
相対リスク（95%CI）	0.130（0.042, 0.408）	
喘息増悪の内訳		
PEF（朝）が 2 日連続でベースラインから 30%以上の減少	1（2%）	10（19%）
2 日連続して 24 時間に 6 回以上の発作治療薬の追加吸入	1（2%）	10（19%）
全身性ステロイド薬による治療	1（2%）	5（10%）
試験中止前の ICS の最終投与量が 4 倍以上に増加	0	3（6%）
入院	0	0

CI：信頼区間

※プラセボ群との比較はロジスティック回帰モデルを用いた。



増悪例数

デュピルマブ	52	51	51	51	50	50	50	50	47	45	44	43	42
プラセボ	52	52	50	50	48	44	43	41	37	35	32	28	24

喘息増悪までの Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

副次評価項目の結果（Week 12）を以下に示す。プラセボ群に対して、本剤群で有意な差（多重性調整無し）が、FEV₁（p=0.0009）、朝の PEF（p=0.0051）、ACQ-5 症状スコア（p=0.0011）及びサルブタモールの吸入回数（p<0.0001）でみられた。また、SNOT-22 の平均スコアでもみられた（p = 0.0027）。

副次評価項目/Week 12 (mITT 集団)						
	n	ベースラインの 平均値 (SD)	n	ベースラインからの 変化量： 調整平均(SE)	プラセボとの差	p 値
FEV ₁ (L)						
プラセボ	52	2.54 (0.66)	36	-0.22 (0.06)		
本剤 300 QW 群	52	2.47 (0.65)	45	0.05 (0.06)	0.27 (0.11, 0.42)	0.0009
朝 PEF (L/min)						
プラセボ群	52	406.9 (110.7)	36	-20.7 (9.1)		
本剤 300 QW 群	51	393.0 (101.1)	44	13.9 (8.8)	34.6 (10.6, 58.5)	0.0051
昼 PEF (L/min)						
プラセボ群	51	416.6 (116.8)	35	-18.4 (8.9)		
本剤 300 QW 群	52	414.6 (102.3)	45	4.3 (8.5)	22.7 (-0.7, 46.0)	0.0567
サルブタモールの吸入回数 (回/日)						
プラセボ群	52	2.0 (1.8)	36	0.7 (0.3)		
本剤 300 QW 群	50	2.2 (2.4)	44	-1.3 (0.3)	-2.0 (-2.9, -1.2)	0.0001
ACQ-5 スコア						
プラセボ群	52	2.08 (0.52)	36	-0.27 (0.16)		
本剤 300 QW 群	52	2.09 (0.46)	44	-1.00 (0.16)	-0.73 (-1.15, -0.30)	0.0011
夜間覚醒 (回/夜)						
プラセボ群	52	0.2 (0.5)	36	0.1 (0.1)		
本剤 300 QW 群	52	0.4 (0.8)	45	-0.2 (0.1)	-0.2 (-0.5, 0.0)	0.0518
SNOT-22 平均スコア						
プラセボ群	52	26.24 (15.62)	51	0.23 (2.15)		
本剤 300 QW 群	52	30.92 (14.77)	50	-8.26 (2.20)	-8.49 (-13.96, -3.03)	0.0027

300 QW = 300 mg を毎週 1 回皮下投与

<安全性の結果>

治験薬投与下に発現した有害事象は、プラセボ群の 76.9%（40/52 例）及び本剤群の 80.8%（42/52 例）の患者で報告された。有害事象は、非特異的で、重症度は全体的に軽度から中等度であり、多くは治験終了までに消失した。

本剤群で3例（5.8%）を超える患者に発現し、本剤群でプラセボ群と比較して2倍以上の発現頻度で認められた有害事象は、鼻咽頭炎（本剤群13.5%、プラセボ群3.8%）、頭痛（本剤群11.5%、プラセボ群5.8%）、注射部位反応（本剤群9.6%及び0%）及び悪心（本剤群7.7%、プラセボ1.9%）であった。

治験薬投与下に発現した重篤な有害事象は、本剤群 1 例（双極性障害）及びプラセボ 3 例（肺炎を伴う喘息、左気胸を伴う銃創及び右足関節部骨折各 1 例）で報告された。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象はなく、右足関節部骨折以外は全て治験終了時までに回復した。死亡例の報告はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群及びプラセボ群各 3 例（5.8%）で報告され、その内訳は、本剤群で双極性障害、喘鳴を伴う喘息及び血管浮腫各 1 例、プラセボ群で上気道感染、乾癬及び喘息各 1 例であった。

本剤群でプラセボ群と比較して高い発現率が認められた臨床的に意味がある異常（PCSA）は、血液学的パラメータではヘモグロビン低値（本剤群 5.8%、プラセボ群 1.9%）及び単球高値（本剤群 25.0%、プラセボ群 9.6%）、生化学パラメータではクレアチンホスホキナーゼ（CPK）高値（本剤群 7.7%、プラセボ群 1.9%）、クレアチニン増加（ベースラインから 30%以上増加：本剤群 7.7%、プラセボ群 3.8%）、クレアチニン・クリアランス減少（本剤群 19.2%、プラセボ群 7.7%）及び尿酸高値（本剤群 26.9%、プラセボ群 17.3%）であった。

V. 治療に関する項目

血中好酸球数（平均値）では、プラセボと比較して、本剤の作用が示され、ベースラインから投与中の最終評価までの平均変化率は、本剤群で 33.03%、プラセボ群 5.17%増加した。

＜薬物動態の結果＞

本剤 300 mg QW 皮下投与後のトラフ血清中濃度（C_{trough}）は投与ごとに増加し、12 回投与により血清中濃度は定常状態に達した。初回投与後と 12 回投与後の C_{trough} の比較から、5.88 倍の蓄積であった。多くの患者では最終 PK 検体採取時点（最終薬物投与後 7～9 週）でも血清中デュピルマブ濃度は定量下限以上であった。本剤 300 mg QW 皮下投与後に得られた濃度から算出された平均半減期（t_{1/2}）は約 19 日であり、これは免疫グロブリン G（IgG）の半減期と一貫していることから、標的介在性クリアランスはデュピルマブの主要な消失経路ではないことが示唆された。

抗薬物抗体

本剤が投与された 52 例のうち治験薬投与下で連続した 2 時点以上で ADA がみられたのは 1 例のみであり、Week 4、6 及び 8 では ADA 陽性で、Week 10 までに ADA 陰性となり、その後も陰性を維持していた。全体的に、本患者の血清中機能性デュピルマブ濃度は平均値と比較して低かった。ADA 発現頻度が低かったため、ADA の状態と PK との関連を確認できなかった。

＜薬力学の結果＞

投与に伴うバイオマーカーの低下は、本剤群ではプラセボ群と比較して、TARC 及びエオタキシン-3 が Week 1 から低下し、それ以降も投与中の最終評価時点まで低下が維持された。本剤投与後血中好酸球数の平均値は Week 6 まで相対的な変化を示さなかったが、それ以降は一定の増加を示し、投与中の最終評価時点でベースラインから 33.03%増加した。IgE 濃度は Week 4 に低下し、投与中の最終評価時点で更に低下した。FeNO 濃度は Week 4 で低下し、ICS 減量にもかかわらずそれ以降も低下が維持された。

ベースラインのバイオマーカーの予測値では、BL 時の血中好酸球数に関しては、治験終了時の FEV₁ との相関がみられなかった。BL 時の FeNO が高い患者では、プラセボ投与に比べて本剤投与で FEV₁ の安定又は改善を示す傾向が強かった。

注）本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈気管支喘息〉

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

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。

V. 治療に関する項目

3) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下に鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象として本剤の有効性を ACT12340 試験でプラセボと比較検討した。

① 両側性鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象としてデュピルマブの有効性を検討したプラセボ対照の海外第 II 相臨床試験 (ACT12340 試験)^{13, 14)}

目的：

主要目的：

両側性鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とし、内視鏡下鼻茸スコア (NPS) について、両側性鼻茸の治療における本剤の有効性をプラセボと比較して評価する。

副次目的：

両側性鼻茸を有する患者を対象にして、以下の各項目に関する本剤皮下投与の評価：

- ・ 副鼻腔炎の症状
- ・ コンピューター断層撮影 (CT) スキャンによる変化
- ・ 喘息を併発する患者集団の NPS
- ・ 安全性及び忍容性
- ・ 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) バイオマーカーの抑制に基づく薬力学的応答
- ・ 薬物動態 (血清中デュピルマブ濃度)
- ・ デュピルマブに対する免疫反応 (抗薬物抗体：ADA)
- ・ 患者報告アウトカム及び生活の質 (QOL) 評価スケールでの本剤の効果

試験デザイン： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間による第 II 相臨床試験

対象： 両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者

主な選択基準：

1. スクリーニング開始前の少なくとも 8 週間、鼻噴霧用ステロイド薬で治療されたにも関わらず両側 NPS が最高 8 点のうち 5 点以上 (かつ各鼻腔のスコアが 2 点以上)
2. スクリーニング開始前に少なくとも次のうちの二症状を有する：鼻道閉塞・鼻閉塞・鼻閉感又は鼻漏 (前・後鼻漏)、顔面痛・圧迫感、若しくは嗅覚の減退又は消失

主な除外基準：

1. スクリーニング前の 2 カ月以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間に他の治験薬又は禁止薬が投与された患者
 2. スクリーニング前の 2 カ月以内に全身性ステロイド剤の集中投与を要した患者又は試験期間中に他の症状のために全身性ステロイド剤の投与が予定されている患者
 3. モノクローナル抗体及び免疫抑制剤が投与された患者
 4. Visit 1 の 130 日以内に抗免疫グロブリン E 療法 (オマリズマブ) がされた患者
 5. Visit 1 の前 3 カ月以内のアレルゲン免疫療法の開始又はスクリーニングあるいは投与期間中のアレルゲン免疫療法が予定されている患者
 6. ロイコトリエン拮抗薬／修飾薬が Visit 1 の 30 日以上前から継続的に投与されていない患者
 7. スクリーニング前 6 カ月間以内に何らかの鼻腔内手術 (ポリープ切除を含む) を受けた患者又は過去に 5 回を超える副鼻腔手術歴を有する患者で、そのうち 2 回は鼻の壁構造を変化させた鼻腔内手術を受けた患者
 8. 1 秒量 (FEV₁) が予測正常値の 60% 以下の患者
-

V. 治療に関する項目

試験方法：

対象とした患者をプラセボ群又は本剤群に無作為に 1:1 に割付け、基礎治療として INCS（モメタゾンフランカルボン酸エステル：MFNS）併用下に、治験薬を週 1 回、16 週間皮下投与した。

観察期間は、スクリーニング期間（4 週間）、治験薬投与期間（16 週間）及び投与後観察期間（16 週間）から構成された。

治験薬及び投与方法

<本剤>

Day 1 に 600 mg を初回投与後に、300 mg を週 1 回（300mg QW）15 回皮下投与した。

<プラセボ>

本剤に対応するプラセボを週 1 回 16 週間皮下投与した。

<基礎治療>

MFNS を各鼻腔に 2 噴霧（50 μ g/噴霧）ずつ 1 日 2 回（400 μ g/日）投与した。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

Week 16 時点の内視鏡による両側 NPS のベースラインからの変化量

副次評価項目

以下の各項目に関する Week 16 時点でのベースラインからの変化量

- 患者からの報告
 - 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）
 - 患者評価による鼻閉感・鼻閉塞、前鼻漏（鼻水）、後鼻漏（鼻水がのどにまわる）及び嗅覚消失
 - 夜間覚醒の回数
 - Visual analog scale（VAS）を用いた患者評価による鼻副鼻腔炎の症状の程度
- 最大鼻吸気流量（NPIF）
- 嗅覚検査（UPSIT：University of Pennsylvania Smell Identification Test）
- NPS の改善を示した患者の割合（NPS の改善は、Week 16 時点の両側NPS がベースラインから1.0以上減少した場合と定義した）
- CT スキャンによるLund-Mackay（LMK）スコアで評価する副鼻腔混濁度
- NPS の初期反応（1 点以上の改善）が得られるまでの時間

他に、探索的評価項目として、Week 16 時点でのFEV₁のベースラインからの変化量（全例及び喘息を併発例）及び喘息併発例の喘息に関するアンケート（ACQ-5）などを評価した。また、Week 16 時点でのQOL（SF-36：36-item short form healthsurvey、EQ-5D：欧州QOLワーキンググループの健康アンケートなど）のベースラインからの変化量进行评估した。

<安全性>

- 有害事象
 - 臨床検査データ（血液学、生化学及び尿検査）
 - バイタルサイン
 - 心電図（ECG）
 - 免疫原性
 - 身体所見
-

V. 治療に関する項目

<薬物動態>

- 血清中デュピルマブ濃度

血液検体は、Day 1、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20、Week 24、Week 28 及び Week 32 に採取した。

<薬力学>

慢性副鼻腔炎及び Th2 偏移に関連する以下のバイオマーカーの評価

- 総免疫グロブリン E (IgE)
- 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン A 特異的 IgE 及び黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B 特異的 IgE
- 好酸球カチオン性蛋白 (ECP)
- 胸腺及び活性化制御ケモカイン
- ペリオスチン
- アレルゲン特異的 IgE パネル
- エオタキシン 3

血液検体（アレルゲン特異的 IgE パネル）は、Day 1、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20 及び Week 32 で採取した。アレルゲン特異的 IgE パネルの血液検体は、上記の時点から Week 8 を除いた時点で採取した。

<抗薬物抗体 (ADA) >

- ADA の状態（陰性又は抗体価）

Day 1、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16 及び Week 32 に評価した。

統計解析：

<解析対象集団>

- 有効性：実際の治験薬の使用に関わらずランダム化された全ての患者（ITT 集団）
- 安全性：投与された量に関わらず治験薬に曝露され、ランダム化された集団で、解析は、実際の投与に基づいた（安全性解析対象集団）。
- 薬物動態：安全性解析対象集団のうち、少なくとも一つの欠測として扱われない適格な血清中濃度データを有する全ての患者
- 抗薬物抗体：安全性解析対象集団のうち、少なくとも一つの投与後の評価可能な ADA 測定用検体（陽性、陰性、又は不確定）を有する全ての患者
- バイオマーカー：ランダム化により割付けられた投与群に基づき解析が行われるランダム化された集団

<有効性の解析>

主要有効性評価項目では、プラセボ群と本剤 300 mg QW 群の主要有効性評価項目に関する反応の平均値に差がないことを統計的な帰無仮説とした。

主要評価項目について、Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) 法により解析し、その他の観察時点での NPS のベースラインからの変化量について、記述統計量及びプロットを用いて観察時点別及び投与群別に要約した。感度分析は、第 2 来院日で NPS が欠測した患者を除き、同じ MMRM 統計モデルを用いて実施した。Week 16 時点の NPS がベースラインスコアから 1 点以上改善した患者の割合について、ロジスティック回帰を用いて解析した。Week 16 時点のベースラインからの変化量に関する一連の連続値の評価項目（喘息を併発する患者の NPS、上顎洞 CT での混濁度の変化率、Lund-Mackay スコア、SNOT-22、患者評価による鼻閉感・鼻閉塞スコア、NPIF、ACQ-5、SF-36、EQ-5D 及び VAS）については、主要評価項目と同様に MMRM を用いて解析した。患者数、平均値、標準誤差 (SE) 及び調整平均を含む記述統計量で示し、本剤群とプラセボ群との各比較では、調整平均の差及びその 95%信頼区間 (CI) 並びに p 値を示した。EOT 時の上顎洞及び Lund-Mackay スコアのベースラインからの変化量は、共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて左側及び右側のそれぞれについて解析した。上顎洞パラメータは左側及び右側の各平均値、Lund-Mackay スコアは左側及び右側の合計についても解析した。モデルの要因には、投与群、層別因子（喘息の併発、生検の実施）、共変量としてベースライン値を含めた。数、平均値（標準偏差：SD）、調整平均、調整平均の差及びその 95%CI 並びに p 値を示した。（有意水準：0.05）

V. 治療に関する項目

＜安全性＞

一覧表及び要約表に含まれる全ての安全性データは、安全性解析対象集団に基づいた。有害事象は、器官別大分類、高位語及び基本語別に分類し、各パラメータ（全ての臨床検査、バイタルサイン及びECGの変数）及びベースラインからの変化量は、投与群ごとにベースライン及びベースライン以降の各時点、エンドポイント、最小値及び最大値を要約した。要約統計量には、患者数、平均値、SD、中央値、第1四分位数（Q1）、第3四分位数（Q3）、最小値及び最大値を含めた。

＜薬物動態＞

血清中デュピルマブ濃度は、採取時点ごとに算術平均及び幾何平均、SD、平均値の標準誤差（SEM）、変動係数、最小値、中央値及び最大値を用いて要約した。

＜薬力学＞

バイオマーカーについて、データ、ベースラインからの変化量並びに変化率は、記述統計量を用いて、投与群及び時点別に要約し、データの要約プロット（平均±SEM）、ベースラインからの変化量及び変化率は、投与群別に示した。

＜抗薬物抗体＞

抗デュピルマブ抗体の状態（陰性又は抗体価）は、投与群及び採取時点別に一覧表にした。

試験成績：

＜対象集団＞

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者 60 例が本剤群又はプラセボ群に均等に各 30 例割付けられ、全例が 1 回以上投与を受けた。

53 例が試験を完了し、7 例（本剤群 2 例、プラセボ群 5 例）が治験薬投与開始後に試験を中止した。

各投与群の曝露期間の平均値は、本剤群が 108.6（16.6）日及びプラセボが 96.2（30.2）日であった。

人口統計学的因子は、両投与群で同様であり、患者の年齢の平均値（SD）は、本剤群 47.4（9.8）歳、プラセボ群 49.3（9.1）歳、患者の男性の割合は、本剤群 60.0%（18/30 例）、プラセボ群 53.3%（16/30 例）、BMI の平均値（SD）は、本剤群 28.11（4.20）kg/m²、プラセボ群 26.81（3.91）kg/m²であった（ランダム化集団）。

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者の罹病期間の平均値（SD）は、本剤群 7.58（6.12）年、プラセボ群 11.46（8.69）年、発症時の年齢の平均値（SD）は、本剤群 39.83（9.79）歳、プラセボ群 37.97（11.08）歳、鼻茸の手術回数の平均値（SD）は、本剤群 1.25（0.45）回、プラセボ群 1.42（0.61）回、また、全症例の 58.3%（35/60 例）が喘息を合併し、本剤群 53.3% プラセボ群 63.3%（19/30 例）、ベースラインの FEV₁ の予測値に対する割合の平均値（SD）は、本剤群 87.86（18.94）%、プラセボ群 86.52（18.38）%、全症例の 55.0%（33/60 例）が喫煙歴を有し（本剤群 18 例、プラセボ群 15 例）、平均喫煙歴の平均値（SD）は、本剤群 11.10（13.01）pack-years、プラセボ群 26.05（42.44）pack-years であった（ランダム化集団）。

ベースラインの NPS スコアの平均値（SD）は、本剤群 5.87（1.01）、プラセボ群 5.67（0.88）、副鼻腔の平均混濁度（LMK スコア）の平均値（SD）は、本剤群 18.62（5.00）、プラセボ群 18.73（5.52）、SNOT-22 スコアの平均値（SD）は、本剤群 41.43（18.20）プラセボ群 40.57（19.91）、UPSIT スコアの平均値（SD）は、本剤群 12.77（8.28）、プラセボ群 15.63（7.92）であった（ITT 集団）。

＜有効性の結果＞

主要評価項目：

Week 16 時点の内視鏡による両側 NPS の平均値で、本剤はプラセボに比べて統計的に有意な改善を示した（p=0.0009）。MMRM 解析による Week 16 時点の NPS のベースラインからの変化量の調整平均（SE）は、本剤群 -1.85（0.30）、プラセボ群 -0.30（0.34）であり、群間差は -1.55（95%CI：-2.43, -0.67）であった。

V. 治療に関する項目

主要評価項目の結果 - ITT 集団

Week 16 時点でのベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群 (30 例)	本剤群 (30 例)
ベースラインの平均 NPS (SD)	5.67 (0.88)	5.87 (1.01)
ベースラインからの変化量の調整平均 (SE)	-0.30 (0.34)	-1.85 (0.30)
群間差 (95% CI)		-1.55 (-2.43, -0.67)
p 値		0.0009

a) 投与群、層別因子(喘息、鼻生検)、来院、投与と来院の相互作用、ベースラインと来院の相互作用及び共変量としたベースラインによる MMRM モデル解析

副次評価項目：

CT による副鼻腔の混濁度 (LMK スコア) を含む全ての有効性の副次評価項目は、本剤群でプラセボ群に比べて統計的に有意な改善を示した。

SF-36 の精神的要素、活力及び心の健康指標スケールで、本剤群は有意な改善を示した (名目上の p 値<0.05)。EQ-5D スケールでは、ベースラインからの改善が本群及びプラセボ群共にみられたが、Week 16 時点で本剤群のプラセボ群に対する統計的に有意な改善は示されなかった。

主要な副次評価項目の結果 - ITT 集団 (ACT12340 試験)

Week 16 時点でのベースラインからの変化量	プラセボ群 (30 例)	本剤群 (30 例)
CT による副鼻腔の混濁度 (LMK スコア) ^{b)}		
ベースラインの平均値 (SD)	18.73 (5.52)	18.62 (5.0)
ベースラインからの変化量の調整平均 (SE)	-0.23 (0.95)	-9.07 (0.81)
群間差 (95% CI)		-8.84 (-11.07, -6.61)
p 値		<0.0001
疾患による上顎洞容積の割合 ^{b)}		
ベースラインの平均値 (SD)	76.29 (23.89)	71.03 (26.19)
ベースラインからの変化量の調整平均 (SE)	-4.15 (4.65)	-36.40 (3.98)
群間差 (95% CI)		-32.24 (-43.14, -21.35)
p 値		<0.0001
SNOT-22 ^{c)}		
ベースラインの平均値 (SD)	40.57 (19.91)	41.43 (18.2)
ベースラインからの変化量の調整平均 (SE)	-9.17 (2.96)	-27.28 (2.71)
群間差 (95% CI)		-18.11 (-25.62, -10.60)
p 値		<0.0001
朝の鼻閉感・鼻閉塞 ^{c)}		
ベースラインの平均値 (SD)	1.69 (0.69)	1.66 (0.73)
ベースラインからの変化量の調整平均 (SE)	-0.22 (0.14)	-0.91 (0.13)
群間差 (95% CI)		-0.69 (-1.05, -0.33)
p 値		0.0003
後鼻漏 ^{c)}		
ベースラインの平均値 (SD)	1.40 (0.8)	1.05(0.91)
ベースラインからの変化量の調整平均 (SE)	-0.04 (0.12)	-0.54 (0.11)
群間差 (95% CI)		-0.50 (-0.81, -0.19)
p 値		0.0022
VAS を用いた副鼻腔炎症状の程度 ^{c)}		
ベースラインの平均値 (SD)	6.42 (2.73)	6.43 (2.74)
ベースラインからの変化量の調整平均 (SE)	-2.19 (0.65)	-4.32 (0.55)
群間差 (95% CI)		-2.13 (-3.68, -0.58)
p 値		0.0082

V. 治療に関する項目

最大鼻吸気流量 (NPIF) ^{a)} ベースラインの平均値 (SD) ベースラインからの変化量の調整平均 (SE) 群間差 (95% CI) p 値	109.22 (46.77) 27.07 (7.50)	98.44 (48.45) 60.15 (7.25) 33.08 (12.68, 53.48) 0.0020
嗅覚検査 (UPSIT) ^{a)} ベースラインの平均値 (SD) ベースラインからの変化量の調整平均 (SE) 群間差 (95% CI) p 値	15.63 (7.92) -0.69 (1.53)	12.77 (8.28) 14.09 (1.35) 14.78 (10.9, 18.65) <0.0001
夜間覚醒回数 ^{a)} ベースラインの平均値 (SD) ベースラインからの変化量の調整平均 (SE) 群間差 (95% CI) p 値	0.99 (1.16) -0.23 (0.11)	0.87 (1.07) -0.62 (0.10) -0.39 (-0.67, -0.11) 0.0076

a 投与群、固定効果としての層別因子(喘息、生検)及び共変量としてのベースライン値による共分散分析 (ANCOVA)モデル解析

b 投与群、層別因子(喘息、鼻生検)、来院、投与と来院の相互作用、ベースラインと来院の相互作用及び共変量としたベースラインによる MMRM モデル解析

<安全性の結果>

安全性解析対象集団例60例において、有害事象の発現率は、本剤群100% (30/30例)、プラセボ群83.3% (25/30例) であった。発現率の高い有害事象 (いずれかの投与群で発現率5%以上) を示す。

重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (6.7%) 及びプラセボ群 4 例 (13.3%) で報告された (いずれも治験薬との因果関係は否定された)。本剤群では、帯状疱疹が 1 例、また、感覚鈍麻、単ニューロパチー、不整脈及び四肢痛が 1 例の症例で報告され、プラセボ群では、子宮癌、一過性脳虚血発作、鼻茸及び喘息が各 1 例報告された。スクリーニング期間中の大動脈瘤破裂による死亡が 1 例報告されたが、治験薬投与期間中の死亡例はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 2 例及びプラセボ群 5 例で報告された。本剤群では便秘 1 例及び注射部位反応 1 例が報告され (治験薬との因果関係は否定されなかった)、プラセボ群では喘息 2 例、過敏症 1 例並びに中耳炎 1 例が報告され、また、1 例に 4 件の有害事象 (高血圧、頭痛、腹痛及び気管支炎) が報告された。

バイタルサイン、心電図には本剤群及びプラセボ群間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象 : ACT12340 試験－安全性解析対象集団

例数(%)	プラセボ群(30 例)	本剤群(30 例)
発現率	25 (83.3%)	30 (100%)
感染症及び寄生虫症	18 (60.0%)	23 (76.7%)
鼻咽頭炎	10 (33.3%)	14 (46.7%)
上気道感染	0	4 (13.3%)
副鼻腔炎	1 (3.3%)	2 (6.7%)
気管支炎	4 (13.3%)	1 (3.3%)
神経系障害	6 (20.0%)	12 (40.0%)
頭痛	5 (16.7%)	6 (20.0%)
浮動性めまい	1 (3.3%)	3 (10.0%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.3%)	2 (6.7%)

V. 治療に関する項目

血管障害	3 (10.0%)	0
高血圧	2 (6.7%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	10 (33.3%)	15 (50.0%)
鼻出血	2 (6.7%)	7 (23.3%)
口腔咽頭痛	2 (6.7%)	7 (23.3%)
喘息	3 (10.0%)	2 (6.7%)
咳嗽	1 (3.3%)	2 (6.7%)
鼻痛	0	2 (6.7%)
アレルギー性鼻炎	0	2 (6.7%)
鼻茸	3 (10.0%)	1 (3.3%)
上気道咳症候群	3 (10.0%)	0
胃腸障害	7 (23.3%)	6 (20.0%)
腹痛	2 (6.7%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (3.3%)	8 (26.7%)
背部痛	0	3 (10.0%)
関節痛	1 (3.3%)	2 (6.7%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (6.7%)	13 (43.3%)
注射部位反応	2 (6.7%)	12 (40.0%)
臨床検査	3 (10.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.7%)	0

MedDRA 17.1

<薬物動態の結果>

本剤を Day 1 に初回用量として 600 mg を投与後、300 mg qw で皮下投与したときのトラフ血清中濃度 (C_{trough}) は、その後の投与ごとに増加し Week 12 までに定常状態に達したと考えられ、 C_{trough} の平均 (SD) 値は 166.4 (52.8) mg/L であった。初回投与後と 12 回投与後の C_{trough} を比較した蓄積率は 2.18 倍であった。

<免疫原性の結果>

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、本剤群で 30 例中 3 例、プラセボ群で 30 例中 4 例に認められた。症例数が少なく、治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は限られていたため、PK に及ぼす ADA の影響について明確な結論は得られなかった。

<薬力学の結果>

本剤群では、循環血中の Type 2 バイオマーカー (TARC 及びエオタキシン-3) の値がプラセボ群と比較して、速やかに (早ければ Week 2) かつ顕著に低下した。本剤投与に反応して、血中総 IgE も徐々に低下した。また、本剤投与により鼻汁中の Type 2 バイオマーカー (総 IgE、エオタキシン-3、ECP 及びペリオスチン) がプラセボ群と比較して低下したことから、本剤が鼻組織の Type 2 炎症に対し直接作用することが示唆された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。
通常、生後 6 カ月以上の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として体重に応じて以下を皮下投与する。

5kg 以上 15kg 未満: 1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満: 1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上: 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

60kg 以上: 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈気管支喘息〉

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

V. 治療に関する項目

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

*モメタゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬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。

＜用法・用量に関する確認試験＞

1) アトピー性皮膚炎

中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤の用法・用量をプラセボと比較検討した（①R668-AD-1021試験）。

また生後6カ月以上6 歳未満の重症の小児 AD 患者を対象に、本剤単回投与による安全性及び有効性の初期評価を行った（②R668-AD-1539 試験 Part A）。

① 用量検討試験（R668-AD-1021試験）¹⁵⁻¹⁷⁾

目的：

主要目的：

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象に本剤の複数用法・用量の有効性をプラセボと比較した評価

副次目的：

- 中等症から重症の AD の成人患者を対象に本剤の複数用法・用量の安全性をプラセボと比較した評価
- 中等症から重症の AD の成人患者を対象に本剤の複数用法・用量の薬物動態（PK）の評価
- 中等症から重症の AD の成人患者を対象に本剤の複数用法・用量間で免疫反応の発現可能性のプラセボとの比較検討

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量検討試験

対象：中等症から重症の AD 成人患者

主な選択基準：

1. 18 歳以上の患者
2. スクリーニング来院前の少なくとも 3 年間、AAD 合意基準（Eichenfeld 2004）により診断された慢性 AD に罹患している患者
3. スクリーニング時の EASI スコア ≥ 12 かつベースライン時の EASI スコア ≥ 16 の患者
4. スクリーニング及びベースライン時の IGA スコア ≥ 3 及び BSA に占める AD 病変の割合 $\geq 10\%$ の患者
5. 局所治療に反応不十分な直近の治療歴（スクリーニング来院 6 カ月以内）を有する又は局所治療が推奨されない患者

主な除外基準：

1. ベースライン来院前 4 週間以内に次の治療がされた又は治験薬投与の最初の 4 週間以内に、治験責任医師／治験分担医師の意見で次の治療が必要となる可能性のある状態の患者
 - 全身性の副腎皮質ステロイド
 - 免疫抑制/免疫調節薬（シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、IFN- γ 、ヤヌスキナーゼ阻害剤、アザチオプリン又はメトトレキサート）
 - 光線療法
2. ベースライン来院の前 1 週間以内に TCS（ステロイド外用剤）又はタクロリムス及び/又はピメクロリムスにより治療された患者

試験方法：

本試験では、適格性の基準を満たした AD 患者を以下の 6 投与群（本剤：5 投与群、プラセボ：1 投

V. 治療に関する項目

与群)に1:1:1:1:1にランダムに割り付けた。疾患の重症度(中等症AD/重症AD)及び地域(日本/その他の地域)を層別因子として無作為化された。試験期間は、スクリーニング期間、治験薬投与期間(Week 16)及び追跡観察期間(Week 32)で構成され、Day (D) 1 から Week 15 (Day 106)まで治験薬が毎週1回投与された。各群の初回用量は、次の通りであった。Q2W及びQ4Wに割り付けられた患者は、本剤が投与されない週にはプラセボが投与された。

治験薬及び投与方法：

<本剤>

- 100 mg Q4W 群：初回用量 400 mg 投与後、毎週 1 回治験薬を投与した。
- 300 mg Q4W 群：初回用量 600 mg 投与後、毎週 1 回治験薬を投与した。
- 200 mg Q2W 群：初回用量 400 mg 投与後、毎週 1 回治験薬を投与した。
- 300 mg Q2W 群：初回用量 600 mg 投与後、毎週 1 回治験薬を投与した。
- 300 mg QW 群：初回用量 600 mg 投与後、毎週 1 回治験薬を投与した。

<プラセボ>

- プラセボ群：初回用量としてプラセボ投与後、毎週 1 回プラセボを投与した。

有効性は、EASI スコア、AD 重症度に関する IGA スコア、そう痒 NRS スコア、そう痒カテゴリースケール、SCORAD、POEM (患者自身による湿疹評価) 及び GISS (全般症状スコア) により評価した。

安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査により評価した。

機能性デュピルマブ濃度、ADA 測定用、研究用及び探索的バイオマーカー分析用の検体を規定された各時点で採取した。

評価項目：

<主要性評価項目>

有効性

EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化率

<副次評価項目>

有効性

- Week 16 時点で IGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) を達成した患者の割合
- IGA スコアがベースラインから Week 16 までに 2 以上減少した患者の割合
- そう痒 NRS スコア及び 4 カテゴリースケールのベースラインからの変化量及び変化率
- EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化量
- SCORAD スコアのベースラインから Week 16 までの変化量及び変化率
- Week 16 時点で EASI-50、EASI-75 及び EASI-90 を達成した患者の割合
- Week 16 時点で SCORAD-50、SCORAD-75 及び SCORAD-90 を達成した患者の割合
- 患者自身による湿疹評価 (POEM) スコアのベースラインから Week 16 までの変化量及び変化率
- 全般症状スコア (GISS) の各評価項目 (紅斑、浸潤/丘疹、擦過傷、苔癬化) のベースラインから Week 16 までの変化量
- GISS 累積スコアのベースラインから Week 16 までの変化量

安全性

ベースラインから Week 32 までの有害事象の発現頻度

<薬物動態及び薬力学>

血清中デュピルマブ濃度のトラフ値の推移

<抗薬物抗体 (ADA) >

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた抗薬物抗体の変数

- いずれかの時点での陽性
- 既存の免疫反応
- 治験薬投与下の抗薬物抗体
 - ✓ 持続性陽性反応
 - ✓ 一過性陽性反応

V. 治療に関する項目

- 抗体価
 - 抗体価カテゴリー
 - ✓ 低抗体価（抗体価 < 1000）
 - ✓ 中程度抗体価（1000 ≤ 抗体価 ≤ 10000）
 - ✓ 高抗体価（抗体価 > 10000）
-

統計解析：

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。全ての有効性変数に関する解析は、プラセボ投与群と本剤の各用量群との対比較で行った。最大の解析対象集団（FAS）は、無作為割り付けされた患者のうち、治験薬投与が少なくとも 1 回投与されたすべての患者、有効性評価項目は FAS を用いて解析した。全ての解析は、プラセボ群と本剤投与との対比較で行った。

有効性の主要解析：

主要有効性変数は、投与群及びランダム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 300 mg QW 群、300 mg Q2W 群、200 mg Q2W 群、300 mg Q4W 群、100 mg Q4W 群の順とした。

主要有効性変数の感度分析は、mixed-effect model repeated measure（MMRM）法で行った。本モデルには、投与群、ベースラインの層別因子、来院、及び投与群×来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン×来院の交互作用を共変量として含めた。

主要有効性変数に関する部分集団解析は、次の因子別で行った：ベースラインの層別因子（中等症と重症 AD、日本と他の地域）、ベースラインの体重（全体の中央値未満、全体の中央値以上）、年齢、性別及び人種

有効性の副次解析：

有効性の連続変数（種々のスコアの変化量及び変化率）は、主要解析に用いた方法（LOCF-ANCOVA、MMRM、及び observed-case 解析）で解析した。カテゴリー変数は、ランダム化に用いられた層別因子（中等症 [IGA=3] / 重症 [IGA=4] AD）及び地域（日本／その他の地域）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。カテゴリー変数の欠測値は、LOCF で補完、若しくは治療不成功として定義した。

副次有効性評価項目に関する全ての検定は、多重性の調整を行わず、有意水準 4.9%で両側検定とした。

安全性解析：

安全性解析集団（SAF）は、ランダム化割り付けされ、いずれかの治験薬が投与されたすべての患者とし、投与された治験薬に基づき解析された。安全性データは、記述統計量を用いて解析した。

PK 及び ADA データ解析：

PK 解析対象集団は、いずれかの治験薬が投与された全ての患者（SAF）とし、解析のために、ベースライン後にデュピルマブの測定データを 1 つ以上有する全ての無作為化された患者とした。また解析は、ランダム化された治験薬の群ではなく、投与された治験薬の群として行われた。採血時点での記述統計量が求められ、定常状態濃度は最小二乗法により解析された。

ADA 解析対象集団は、治験薬が投与された全ての患者（SAF）とし、初回投与後に適切な抗薬物抗体の測定データを 1 つ以上有する全ての患者とした。割り付けは投与されたとおりにされた。ADA データは、ADA 解析対象集団を用いて、投与群別に記述的に要約された。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

試験に組み入れられた AD 患者 380 例のうち、治験薬未投与 1 例を除く 379 例（100 mg Q4W 群 65 例、200 mg Q2W 群 61 例、300 mg Q4W 群 65 例、300 mg Q2W 群 64 例、300 mg QW 群 63 例、プラセボ群 61 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団と設定された。

中止例は、100 mg Q4W 群 35.4%（23/65 例）、200 mg Q2W 群 45.9%（28/61 例）、300 mg Q4W 群 15.4%（10/65 例）、300 mg Q2W 群 18.8%（12/64 例）、300 mg QW 群 17.5%（11/63 例）、プラセボ群 31.1%（19/61 例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（100 mg Q4W 群 7 例、200 mg Q2W 群 5 例、300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 9 例）、同意撤回（100 mg Q4W 群 2 例、200 mg Q2W 群 4 例、300 mg Q4W 群 3 例、300 mg Q2W 群 3 例、300 mg QW 群 6 例、プラセボ群 2 例）等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 58 例（100 mg Q4W 群 11 例、200 mg Q2W 群 9 例、300 mg Q4W 群 11 例、300 mg Q2W 群 10 例、300 mg QW 群 9 例、プラセボ群 8 例）であった。

中止例は、100 mg Q4W 群 18.2%（2/11 例）、200 mg Q2W 群 77.8%（7/9 例）、300 mg Q4W 群 18.2%（2/11 例）、300 mg Q2W 群 10%（1/10 例）、300 mg QW 群 22.2%（2/9 例）、プラセボ群 37.5%（3/8 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（100 mg Q4W 群 1 例、300 mg Q4W 群 1 例、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 1 例）、追跡不能（100 mg Q4W 群 1 例、200 mg Q2W 群 2 例、300 mg Q2W 群 1 例）等であった。

全般的に、ベースライン時の人種、性別、年齢、体重及び BMI に関する人口統計学的特性（SAF）及びベースライン時の AD 罹病期間及び AD の重症度に関する疾患特性（FAS）は投与群間で類似し、また、日本人患者は全症例（SAF）の 15.3%（58/380 例）であり投与群間での日本人の割合は同程度であった。

ベースラインの人口統計学的特性（SAF）及び疾患特性（FAS）

	プラセボ群 (n=61)	100 mgQ4W群 (n=65)	200 mgQ2W群 (n=61)	300 mgQ4W群 (n=65)	300 mgQ2W群 (n=64)	300 mgQW群 (n=63)	本剤群併合例 (n=318)
年齢（歳） 例数 平均値（SD） 中央値（範囲）	61 37.2 (13.10) 36 (18 : 69)	65 36.6 (11.55) 37 (19 : 66)	61 35.8 (14.90) 31 (18 : 75)	65 36.8 (10.77) 36 (18 : 59)	64 39.4 (12.06) 40 (21 : 68)	63 36.2 (10.74) 34 (19 : 66)	318 37.0 (12.06) 35 (18 : 75)
地域（%） 日本以外 日本	53 (86.9%) 8 (13.1%)	54 (83.1%) 11 (16.9%)	52 (85.2%) 9 (14.8%)	54 (83.1%) 11 (16.9%)	54 (84.4%) 10 (15.6%)	54 (85.7%) 9 (14.3%)	268 (84.3%) 50 (15.7%)
性別 男性 女性	40 (65.6%) 21 (34.4%)	34 (52.3%) 31 (47.7%)	36 (59.0%) 25 (41.0%)	40 (61.5%) 25 (38.5%)	41 (64.1%) 23 (35.9%)	43 (68.3%) 20 (31.7%)	194 (61.0%) 124 (39.0%)
罹病期間（年） 例数 平均値（SD） 中央値（範囲）	61 29.8 (13.54) 29 (5 : 64)	65 27.9 (14.73) 26 (4 : 63)	61 25.2 (12.78) 23 (3 : 61)	65 26.5 (11.35) 24 (5 : 50)	64 30.5 (15.80) 34 (3 : 61)	63 27.9 (13.29) 29 (3 : 58)	318 27.6 (13.57) 27 (3 : 63)
EASI (0~72) 例数 平均値（SD） 中央値（範囲）	61 32.9 (13.77) 31 (15 : 67)	65 32.2 (13.49) 28 (16 : 70)	61 32.9 (15.50) 28 (16 : 69)	65 29.4 (11.48) 28 (16 : 57)	64 33.8 (14.52) 34 (11 : 72)	63 30.1 (11.23) 28 (16 : 72)	318 31.7(13.35) 28 (11:72)
IGA (0~4) 例数 平均値（SD） 中央値（範囲）	61 3.5 (0.50) 3 (3 : 4)	65 3.5 (0.50) 3 (3 : 4)	61 3.5 (0.50) 3 (3 : 4)	65 3.4 (0.50) 3 (3 : 4)	64 3.5 (0.50) 3 (3 : 4)	63 3.5 (0.50) 3 (3 : 4)	318 3.5 (0.50) 3 (3 : 4)
そう痒NRSスコア (0~10) 例数 平均値（SD） 中央値（範囲）	58 6.3 (1.84) 6 (2 : 10)	64 6.7 (1.88) 7 (2 : 10)	59 6.9 (2.29) 7 (0 : 10)	63 6.8 (1.87) 7 (3 : 10)	63 6.7 (2.12) 7 (2 : 10)	62 6.5 (1.56) 7 (2 : 10)	311 6.7 (1.95) 7 (0 : 10)

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

投与 16 週後の EASI スコアのベースラインからの変化率は以下に示したように、プラセボ群と各本剤群との対比較で、統計学的に有意差が認められた。また、以下に日本人部分集団の成績を示した。

投与 16 週後の EASI スコアのベースラインからの変化率 (FAS、LOCF)

	100 mg Q4W群 (n=65)	200 mg Q2W群 (n=61)	300 mg Q4W群 (n=65)	300 mg Q2W群 (n=64)	300 mg QW群 (n=63)	プラセボ群 (n=61)
ベースライン値	32.2 ± 13.5	32.9 ± 15.5	29.4 ± 11.5	33.8 ± 14.5	30.1 ± 11.2	32.9 ± 13.8
投与16週後値 ^{a)}	17.4 ± 15.3	10.9 ± 12.4	9.8 ± 11.2	10.7 ± 12.9	7.2 ± 8.8	25.6 ± 18.3
ベースラインからの変化率	-46.7 ± 42.0	-67.4 ± 32.0	-64.9 ± 37.2	-70.5 ± 35.1	-75.5 ± 26.9	-20.2 ± 46.2
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p値 ^{b)c)}	-26.8 [-39.8, -13.7] <0.0001	-47.4 [-60.6, -34.1] <0.0001	-45.4 [-58.5, -32.3] <0.0001	-50.1 [-63.3, -37.0] <0.0001	-55.7 [-68.9, -42.4] <0.0001	

平均値±標準偏差、プラセボ群との差は最小二乗平均

a) 救済薬使用後の値は欠測として扱った

b) 投与群、ベースライン時の重症度、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

c) 300 mg QW 群とプラセボ群、300 mg Q2W 群とプラセボ群、200 mg Q2W 群とプラセボ群、300 mg Q4W 群とプラセボ群、100 mg Q4W 群とプラセボ群の比較の順に検定を行う閉検定手順により多重性を調整

投与 16 週後の EASI スコアのベースラインからの変化率

(日本人部分集団、FAS、LOCF)

	100 mg Q4W群 (n=11)	200 mg Q2W群 (n=9)	300 mg Q4W群 (n=11)	300 mg Q2W群 (n=10)	300 mg QW群 (n=9)	プラセボ群 (n=8)
ベースライン値	36.4 ± 14.2	49.4 ± 15.4	33.5 ± 12.7	37.6 ± 12.6	32.9 ± 12.1	38.6 ± 18.2
投与 16 週後値 ^{a)}	12.6 ± 15.0	14.8 ± 14.6	16.6 ± 16.5	11.6 ± 12.2	13.6 ± 17.3	38.6 ± 25.4
ベースラインからの変化率	-65.8 ± 35.3	-72.8 ± 23.1	-51.1 ± 46.0	-69.4 ± 29.3	-54.3 ± 49.4	-4.9 ± 47.1
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-60.3 [-97.7, -22.9]	-70.1 [-111, -29.2]	-45.1 [-82.8, -7.3]	-64.3 [-104, -25.0]	-47.7 [-88.3, -7.0]	

平均値±標準偏差、プラセボ群との差は最小二乗平均

a) 救済薬使用後の値は欠測として扱った

b) 投与群、ベースライン時の重症度、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

主な副次評価項目の解析結果を示した。これらの結果は、有効性の主要評価項目の結果を支持した。

主な副次評価項目の結果（FAS）

	100 mg Q4W 群 (n=65)	200 mg Q2W 群 (n=61)	300 mg Q4W 群 (n=65)	300 mg Q2W 群 (n=64)	300 mg QW 群 (n=63)	プラセボ群 (n=61)
IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合	12.3%	27.9%	21.5%	29.7%	33.3%	1.6%
IGA スコアが 2 以上減少した患者の割合	20.0%	42.6%	35.4%	46.9%	50.8%	9.8%
そう痒 NRS スコアの最大値の週平均の変化率 (SE) ^a	-15.67 (4.491)	-34.12 (4.721)	-32.63 (4.516)	-40.06 (4.544)	-46.90 (4.608)	5.15 (4.771)
そう痒 NRS スコアの週平均値の変化率 (SE) ^a	-24.11 (4.226)	-43.29 (4.439)	-41.40 (4.249)	-46.50 (4.277)	-53.20 (4.338)	-4.92 (4.492)
そう痒 NRS スコア 0 の割合	3.1%	8.2%	7.7%	3.1%	12.7%	0
そう痒 NRS スコア 1 の割合	18.5%	47.5%	40.0%	53.1%	63.5%	23.0%
そう痒 NRS スコア 2 の割合	32.3%	14.8%	27.7%	21.9%	14.3%	21.3%
そう痒 NRS スコア 3 の割合	12.3%	6.6%	6.2%	4.7%	1.6%	23.0%
そう痒 NRS スコア不明割合	33.8%	23.0%	18.5%	17.2%	7.9%	32.8%
EASI-50 に達した患者の割合	44.6%	62.3%	70.8%	78.1%	82.5%	29.5%
EASI-75 に達した患者の割合	29.2%	55.7%	49.2%	53.1%	60.3%	11.5%
EASI-90 に達した患者の割合	15.4%	31.1%	29.2%	29.7%	36.5%	3.3%
SCORAD の変化率 (SE) ^a	-26.6 (3.98)	-46.0 (4.12)	-48.8 (3.95)	-51.2 (4.05)	-56.9 (4.12)	-13.8 (4.14)
SCORAD-50 に達した患者の割合	26.2%	52.5%	55.4%	59.4%	68.3%	19.7%
SCORAD-75 に達した患者の割合	7.7%	16.4%	21.5%	25.0%	23.8%	3.3%
SCORAD-90 に達した患者の割合	3.1%	4.9%	3.1%	6.3%	6.3%	0
POEM の変化率 (SE) ^a	-14.2 (4.35)	-49.2 (4.54)	-46.6 (4.33)	-44.0 (4.44)	-57.3 (4.52)	0.2 (4.61)
GISS 累積スコアの変化量 (SE) ^a	-2.3 (0.37)	-3.9 (0.38)	-4.3 (0.37)	-4.5 (0.37)	-4.6 (0.38)	-1.2 (0.38)

a：最小二乗平均

副次評価項目は SCORAD-90 に到達した患者の割合を除き、プラセボと比較した P 値は、300 mg Q4W, 200 mg Q2W, 300 mg Q2W 及び 300 mg QW で <0.049 であった。

以上の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、最も高い用量（300 mg QW）で数値的に優れている用量反応の傾向が示唆されが、最高用量の二つの用法・用量（300 mg QW と 300 mg Q2W）間の有効性及び安全性結果の差は比較的に小さなものであったことから、第 3 相検証的試験で両用法・用量について検討を行うこととした。

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果（SAF）＞

有害事象は、100 mg Q4W 群 81.5% (53/65 例)、200 mg Q2W 群 75.4% (46/61 例)、300 mg Q4W 群 86.2% (56/65 例)、300 mg Q2W 群 78.1% (50/64 例)、300 mg QW 群 84.1% (53/63 例)、プラセボ群 80.3% (49/61 例) に認められ死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 100 mg Q4W 群 7.7% (5/65 例)、200 mg Q2W 群 1.6% (1/61 例)、300 mg Q4W 群 4.6% (3/65 例)、300 mg Q2W 群 3.1% (2/64 例)、300 mg QW 群 1.6% (1/63 例)、プラセボ群 6.6% (4/61 例) に認められ、主な重篤な有害事象はアトピー性皮膚炎（100 mg Q4W 群 4 例、300 mg Q2W 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

中止に至った有害事象は、100 mg Q4W 群 15.4% (10/65 例)、200 mg Q2W 群 4.9% (3/61 例)、300 mg Q4W 群 4.6% (3/65 例)、300 mg Q2W 群 6.3% (4/64 例)、300 mg QW 群 1.6% (1/63 例)、プラセボ群 4.9% (3/61 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、100 mg Q4W 群 33.8% (22/65 例)、200 mg Q2W 群 26.2% (16/61 例)、300 mg Q4W 群 24.6% (16/65 例)、300 mg Q2W 群 29.7% (19/64 例)、300 mg QW 群 38.1% (24/63 例)、プラセボ群 24.6% (15/61 例) に認められ、主な副作用は以下のとおりであった。

全期間中にいずれかの群で3例以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	100 mg Q4W群 (n=65)	200 mg Q2W群 (n=61)	300 mg Q4W群 (n=65)	300mg Q2W群 (n=64)	300 mg QW群 (n=63)	プラセボ群 (n=61)
鼻咽頭炎	20 (30.8)	16 (26.2)	21 (32.3)	16 (25.0)	16 (25.4)	16 (26.2)
アトピー性皮膚炎	14 (21.5)	8 (13.1)	10 (15.4)	14 (21.9)	8 (12.7)	11 (18.0)
頭痛	7 (10.8)	9 (14.8)	5 (7.7)	5 (7.8)	8 (12.7)	2 (3.3)
単純ヘルペス	5 (7.7)	3 (4.9)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	0
上気道感染	5 (7.7)	2 (3.3)	5 (7.7)	6 (9.4)	5 (7.9)	11 (18.0)
口腔ヘルペス	5 (7.7)	2 (3.3)	3 (4.6)	3 (4.7)	0	0
蕁麻疹	4 (6.2)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0
上腹部痛	4 (6.2)	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
そう痒症	3 (4.6)	2 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.9)
皮膚感染	3 (4.6)	2 (3.3)	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
背部痛	3 (4.6)	0	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.2)	5 (8.2)
胃腸炎	3 (4.6)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)
気管支炎	3 (4.6)	0	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.3)
膀胱炎	3 (4.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	2 (3.3)
尿路感染	2 (3.1)	6 (9.8)	3 (4.6)	3 (4.7)	0	2 (3.3)
下痢	2 (3.1)	3 (4.9)	2 (3.1)	3 (4.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
口腔咽頭痛	2 (3.1)	2 (3.3)	0	2 (3.1)	3 (4.8)	1 (1.6)
毛包炎	2 (3.1)	0	1 (1.5)	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.9)
アレルギー性結膜炎	1 (1.5)	6 (9.8)	3 (4.6)	2 (3.1)	3 (4.8)	2 (3.3)
関節痛	1 (1.5)	4 (6.6)	1 (1.5)	4 (6.3)	1 (1.6)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5)	3 (4.9)	1 (1.5)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	2 (3.3)	3 (4.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.3)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.2)	3 (4.9)
嘔吐	0	4 (6.6)	0	0	1 (1.6)	3 (4.9)
咳嗽	0	2 (3.3)	1 (1.5)	4 (6.3)	4 (6.3)	1 (1.6)
疲労	0	1 (1.6)	4 (6.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.9)
好酸球増加症	0	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (4.7)	0	1 (1.6)
ざ瘡	0	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.7)	0	1 (1.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	4 (6.2)	1 (1.6)	0	0
注射部位紅斑	0	0	3 (4.6)	3 (4.7)	2 (3.2)	0
月経困難症	0	0	3 (4.6)	0	1 (1.6)	0
結膜炎	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	4 (6.3)	0
せつ	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	3 (4.9)
皮膚炎	0	0	0	0	3 (4.8)	0

MedDra Version 18.0

V. 治療に関する項目

本剤群（合計）で3例以上に発現が認められた副作用（安全性解析対象集団）

	100mg Q4W 群 (n=65)	300mg Q4W 群 (n=65)	200mg Q2W 群 (n=61)	300mg Q2W 群 (n=64)	300mg QW 群 (n=63)	プラセボ群 (n=61)
副作用発現症例数 (発現率)	22 (33.8%)	16 (24.6%)	16 (26.2%)	19 (29.7%)	24 (38.1%)	15 (24.6%)
感染症及び寄生虫症	6 (9.2%)	7 (10.8%)	5 (8.2%)	5 (7.8%)	8 (12.7%)	6 (9.8%)
鼻咽頭炎	2 (3.1%)	4 (6.2%)	3 (4.9%)	2 (3.1%)	4 (6.3%)	1 (1.6%)
口腔ヘルペス	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態	6 (9.2%)	6 (9.2%)	5 (8.2%)	3 (4.7%)	6 (9.5%)	2 (3.3%)
注射部位紅斑	0	3 (4.6%)	0	3 (4.7%)	2 (3.2%)	0
疲労	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
注射部位疼痛	1 (1.5%)	0	2 (3.3%)	0	0	0
注射部位腫脹	1 (1.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	0
注射部位蕁麻疹	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚及び皮下組織障害	9 (13.8%)	2 (3.1%)	5 (8.2%)	5 (7.8%)	4 (6.3%)	4 (6.6%)
アトピー性皮膚炎	5 (7.7%)	2 (3.1%)	2 (3.3%)	5 (7.8%)	1 (1.6%)	4 (6.6%)
そう痒症	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0
神経系障害	4 (6.2%)	1 (1.5%)	3 (4.9%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	0
頭痛	2 (3.1%)	0	3 (4.9%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (4.6%)	0	2 (3.3%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	2 (3.3%)
鼻閉	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0
血液及びリンパ系障害	0	3 (4.6%)	0	3 (4.7%)	0	4 (6.6%)
好酸球増加症	0	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)

MedDRA Version 18.0

日本人部分集団の有害事象は、100 mg Q4W 群 10 例、200 mg Q2W 群 7 例、300 mg Q4W 群 11 例、300 mg Q2W 群 8 例、300 mg QW 群 7 例、プラセボ群 7 例に認められ、主な有害事象はアトピー性皮膚炎（100 mg Q4W 群 3 例、200mg Q2W 群 2 例、300 mg Q4W 群 5 例、300 mg Q2W 群 4 例、300 mg QW 群 3 例、プラセボ群 5 例）、鼻咽頭炎（100 mg Q4W 群 4 例、200 mg Q2W 群 3 例、300 mg Q4W 群 3 例、300 mg Q2W 群 3 例、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 2 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg Q4W 群 2 例、300 mg Q4W 群 2 例、300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 1 例に認められた。

副作用は、100 mg Q4W 群 3 例、200 mg Q2W 群 1 例、300 mg Q4W 群 2 例、300 mg Q2W 群 3 例、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 2 例に認められた。

生化学及び血液学的検査値（平均値及び中央値）は、一部の項目でベースラインからの軽微な不規則な変動を示したが、各来院時点でベースライン値と概ね一致していた。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化又は投与群間の差異はなかった。

<薬物動態の結果>

全般的に、検討した本剤それぞれの投与群の全ての用法・用量の範囲で、機能性デュピルマブの曝露量は用量比例性を上回る増加を示した。モノクローナル抗体の特徴をよく示し、機能性デュピルマブの全身濃度は体重と関連していた。

<抗薬物抗体 (ADA) >

ADA 陽性の発現率は、100 mg Q4W 群で 23.1%、300 mg Q4W 群で 13.8%、200 mg Q2W 群で 14.8%、300 mg Q2W 群で 10.9%及び 300 mg QW 群で 6.35%であった。本試験を通して ADA 陽性反応の発現によるデュピルマブの薬力学 (PD) 的効果に及ぼす影響はみられなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈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。

V. 治療に関する項目

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

② 生後6カ月以上6 歳未満の重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（R668-AD-1539 試験 Part A）¹⁸⁾

目的：

主要目的：

重症の小児 AD 患者を対象に本剤単回 SC 投与時の安全性及び薬物動態の評価

副次目的：

重症の小児 AD 患者を対象に本剤単回 SC 投与時の免疫原性及び有効性の評価

試験デザイン：非盲検、単回用量漸増、逐次コホート試験

対象：生後 6 カ月以上 6 歳未満の重症の小児 AD 患者

主な選択基準：

AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった男女

主な除外基準：本剤の治験に参加したことのある患者

- 本治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定がある患者
- ベースラインの体重が 30 kg 未満の患者
- 免疫不全を有する又は免疫不全疑いの患者
- ベースライン来院前 2 週間以内に抗生物質、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬、抗真菌薬の全身投与を必要とする活動性の慢性または急性感染症（HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、結核及び非結核性抗酸菌感染を含む）
- ベースライン来院の 4 週間以内に生ワクチン接種を受けた患者
- スクリーニング時の臨床検査値異常（血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下、好中球数 $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満、クレアチンホスホキナーゼが ULN の 5 倍超、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超の患者
- 急性または慢性肝炎、肝硬変、肝不全、又は肝疾患の現行の治療において、スクリーニング期間中にトランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT]および/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST]）が正常値(ULN)の上限の 3 倍を超えて持続性(2 週間以上の間隔をおいた反復検査により確認)で示される肝疾患の証拠が認められた場合。

試験方法：

本試験では年齢コホート 1（2 歳以上 6 歳未満）及び 2（生後 6 カ月以上 2 歳未満）に、それぞれ用量サブコホート A（3 mg/kg）及び B（6 mg/kg）を設定し、それぞれに各 10 例を組み入れた。全ての患者に本剤 3 mg/kg 又は 6 mg/kg のいずれかを単回皮下投与した。

患者の組み入れ及び治験薬の投与はコホート 1A（2 歳以上 6 歳未満、3 mg/kg）から開始し、コホート 1A の安全性を確認した後、コホート 1B（2 歳以上 6 歳未満、6 mg/kg）及びコホート 2A（生後 6 カ月以上 2 歳未満、3 mg/kg）の組入れを開始した。コホート 2A の安全性評価後、コホート 2B（生後 6 カ月以上 2 歳未満、6 mg/kg）の組入れを開始した。

本試験を終了した全ての患者は非盲検延長（OLE）試験である R668-AD-1434 試験への参加機会が

V. 治療に関する項目

与えられ、OLE 試験への参加を辞退した被験者には、更に 4 週間（合計 8 週間）の後観察を実施した。

試験期間：スクリーニング期間（Day-35～Day-1）、ベースライン来院（Day 1）並びに単回投与後 4 週間（Week 4）及び安全性評価のために更に 4 週間（最長で合計 8 週間）の後観察期間

評価項目：

＜主要評価項目＞

- Week 4 までの有害事象（TEAE）
- 血清中機能性デュピルマブ濃度及び PK パラメータ（ C_{max} 、 t_{max} 、 C_{last} 、 t_{last} 、 AUC_{last} ）

＜副次評価項目＞

- ベースラインから Week 4 までの EASI スコアの変化率
- ベースラインから Week 4 までの SCORAD スコアの変化率
- Week 4 における IGA スコアが 0 又は 1 を達成した患者の割合（IGA $\leq$ 1 達成率）
- ベースラインからの掻破/かゆみ NRS スコアの変化率
- ベースラインからの BSA に占める AD 病変の割合（AD 病変/BSA）の変化率
- ベースラインからの EASI スコアが 50%以上減少（EASI-50）した患者の割合（EASI-50 達成率）
- ADA 発現状況

統計解析：

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を投与された全ての被験者

薬物動態解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回投与され、初回投与後に少なくとも 1 つ以上の血清中濃度データが得られた全ての被験者

TEAE 発現割合、血清中機能性デュピルマブ濃度及び PK パラメータは要約統計量で示した。

有効性の解析には SAF により、要約統計量及び両側 t 検定を用いた。

試験成績：

＜対象集団＞

各コホートに 10 例ずつ、計 40 例の小児 AD 患者が組み入れられ、全ての被験者が本剤を単回投与された。本治験に組み入れられた 40 例のうち 39 例が Part A を完了し、38 例が OLE 試験に移行した。人口統計学的特性は用量コホート間で同様であった。ベースラインの疾患特性は重症 AD と一致しており、疾患重症度についてコホート 1 では AD/BSA が、コホート 2 では掻破/かゆみ NRS スコアが 3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで数値的に高いことを除き、ベースラインの疾患特性は用量コホート間で同様であった。

被験者のベースライン特性	コホート 1（2 歳以上 6 歳未満）		コホート 2（生後 6 カ月以上 2 歳未満）	
	1A（3 mg/kg）	1B（6 mg/kg）	2A（3 mg/kg）	2B（6 mg/kg）
	10 例	10 例	10 例	10 例
年齢の中央値（範囲）	48.0 カ月（24～70 カ月）		18.0 カ月（6～22 カ月）	
体重の中央値（範囲）	16.70 kg（12.3～24.8 kg）		9.90 kg（7.4～14.7 kg）	
男児の割合（例数）	65.0%（13/20 例）		85.0%（17/20 例）	
EASI スコアの平均値	37.7		35.3	
IGA スコア	4		4	
掻破/かゆみ NRS スコア平均値	8.3		8.1	
AD 病変/BSA の平均値	62.8%		56.6%	

＜安全性の結果＞

重症の小児 AD 患者計 40 例に本剤を単回投与したとき、week 4 までに 19 例（47.5%）の患者に 1 件以上の TEAE が発現した。治験薬投与下で発現した SAE としてアナフィラキシー反応が両年齢コホートで 1 例 1 件ずつ（いずれも 3mg/kg 投与例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

- コホート 1（2 歳以上 6 歳未満）：20 例中 5 例（25.0%）に TEAE が発現した。重度の、又は副

V. 治療に関する項目

作用と判断された TEAE はみられず、全で一過性で時間経過とともに消失した。

- コホート 2 (6 カ月以上 2 歳未満) : 20 例中 14 例 (70.0%) に TEAE が発現し、重度の TEAE (アナフィラキシー反応) が 1 例 (5.0%) に認められた。2 例 (10%) に認められた 3 件の事象 (アトピー性皮膚炎、膿疱疹、血小板増加症) を除き、いずれの TEAE も一過性で、データカットオフ日時点で転帰は回復又は軽快であった。副作用は 2 例 (10.0%) に注射部位紅斑及び下痢各 1 件が認められた。

<薬物動態の結果>

各年齢コホートにおいて、デュピルマブの曝露量は用量の増加に伴い用量比例性を上回って増加し、曝露量は 2 歳以上 6 歳未満のコホート 1 と比較してコホート 2 で僅かに低かった。

C_{max} 平均値は、各用量レベルにおいてコホート 1 とコホート 2 の差は 25%以下で、t_{max} 中央値は全コホートで投与後約 2 日であった。

血清中デュピルマブは、コホート 2 と比較して、コホート 1 では、6.2 日 (3 mg/kg コホート) 又は 10.5 日 (6 mg/kg コホート) 長く検出された。

投与した各用量レベルの後半の測定時点で、年齢コホート間の PK プロファイルが異なっていることから、この差は吸収又は分布容積に関連したパラメータよりも、クリアランス機能によるものであることが示唆された。

<有効性の結果>

有効性の各評価項目について、全体的に 3 mg/kg コホートと比較して 6 mg/kg コホートで数値的に高い有効性を示す傾向が、また低年齢コホートより高年齢コホートで数値的に良好な反応を示す傾向が見られた。

Week4 における有効性の結果 (SAF)

評価項目	コホート 1 (2 歳以上 6 歳未満)		コホート 2 (生後 6 カ月以上 2 歳未満)	
	1A (3 mg/kg)	1B (6 mg/kg)	2A (3 mg/kg)	2B (6 mg/kg)
	10 例	10 例	10 例	10 例
EASI スコアの変化率 (SD)	-26.6 (47.37)	-48.7 (28.89)	-22.4 (42.52)	-43.2 (35.55)
SCORAD スコアの変化率 (SD)	-18.6 (26.18)	-31.9 (17.45)	-22.4 (26.44)	-28.1 (27.84)
IGA≤1 達成率 (例数)	10.0 % (1)	0	10.0 % (1)	10.0 % (1)
掻破/かゆみ NRS スコアの変化率 (SD)	-16.7 (32.48)	-22.0 (34.46)	4.1 (84.21)	-26.7 (35.48)
AD/BSA 変化率 (SD)	-23.8 (41.82)	-43.6 (29.56)	-12.3 (38.38)	-44.8 (31.75)
EASI-50 達成率 (例数)	30.0 % (3)	40.0 % (4)	20.0 % (2)	40.0 % (4)

<免疫原性の結果>

ADA の発現割合は年齢又は用量にかかわらず同程度であった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者のうち、投与後 1 週間の検体が ADA 陽性の患者はいなかった。単回投与後の中和抗体 (NAb) 陽性反応は 11 例 (27.5%) に認められた。治験薬投与下で発現した又は治験薬投与下で増強した ADA が認められた患者のほとんどは、低抗体価の ADA 反応を示した。ADA 陽性又は NAb 陽性の患者での血清中デュピルマブ濃度-時間プロファイルは、ADA 陰性の被験者で認められた範囲内であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈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

V. 治療に関する項目

する。

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

2) 気管支喘息（成人及び12歳以上の小児）

中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象にプラセボを対照薬として、本剤の用法・用量を DRI 12544 試験で比較検討した。

① 後期第Ⅱ相用量検討試験（DRI 12544試験）^{19, 20)}

目的：

主要目的：

中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象に本剤の異なる用法・用量を投与したときの有効性の評価

副次目的：

- 以下の項目に関して、中等症から重症のコントロール不良の喘息患者を対象に本剤の異なる用法・用量の評価
 - 安全性及び忍容性
 - デュピルマブの血清中濃度及び抗薬物抗体（ADA）
 - 患者報告による喘息症状
- 治療反応性を予測するための参考値としてベースライン時のバイオマーカーを評価
- 治療反応性との関連を予測するための参考値として治験薬投与中のバイオマーカーを評価
- 治療反応性を予測するための参考値として遺伝子プロファイルを評価

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討、並行群間比較（第Ⅱb相）

対象：中等症から重症のコントロール不良の喘息患者

主な選択基準：

「国際喘息ガイドライン（GINA）2009」に基づき、医師によって中等症から重症のコントロール不良喘息との診断を 12 カ月以上前から受けており、かつ以下の基準を満たす患者：

- 既存治療として Visit 1 の 1 カ月以上前から中用量又は高用量の一定用量の ICS/LABA（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g 以上 1 日 2 回又は 1 日量が ICS 等価量）の合剤が投与されている。
 - Visit 1 及び Visit 2 の初回治験薬投与前の 1 秒量（FEV₁）が予測正常値の 40～80%である。
 - Visit 1 及び Visit 2 の ACQ - 5 スコアが 1.5 以上である。
 - Visit 1 で、サルブタモール 200～400 μ g（2～4 吸入）の投与後に少なくとも FEV₁ が 12%かつ 200 mL の可逆性が認められる。
 - Visit 1 の 1 年前以内に、以下のいずれかに該当する患者：
 - 喘息悪化に対してステロイド薬の経口又は非経口による全身投与を 1 回以上受けた。
 - 喘息悪化により入院又は救急外来を受診した。
 - 18 歳以上の患者
-

V. 治療に関する項目

主な除外基準：

1. 慢性閉塞性肺疾患患者又は肺機能障害の可能性を有する他の肺疾患患者（スクリーニングの12カ月以内の胸部X線で喘息以外の臨床的に重要な肺疾患の所見を有する）
 2. スクリーニングの1カ月前からベースライン時までにステロイド薬を全身投与した患者
 3. β -遮断薬が投与された患者
 4. Visit 1 の130日前以内に抗IgE治療（omalizumab）がされた患者
 5. Visit 1 の6カ月前以内に生物学的治療がされた患者
 6. Visit 1 の3カ月前以内にアレルゲン免疫療法が開始された患者
 7. 現在喫煙している又は Visit 1 の6カ月前以内に禁煙した患者（10 pack-year を超える喫煙歴を有する患者）
-

試験方法：

本剤は、吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の併用療法（ICS/LABA）への追加療法として用いられた。

本試験への適格性の基準を満たした患者は、本剤 300 mg Q2W（初回投与量 600 mg）群、200 mg Q2W（初回投与量 400 mg）群、300 mg Q4W（初回投与量 600 mg）群、200 mg Q4W（初回投与量 400 mg）群又はプラセボ群の5群に1:1:1:1に割付けてランダム化され、ベースライン時の血中好酸球数の区分（Heos：0.3 Giga/L 以上、0.2～0.299 Giga/L、0.2 Giga/L 未満）ごと及び国ごとに層別化された。

試験期間は、スクリーニング期間（14日間～21日間）、治験薬投与期間（24週間）及び追跡調査期間（16週間）とした。

治験薬及び投与方法：以下の用法・用量に従って各治験薬を24週間反復皮下投与した。

＜本剤＞

- ・ 300 mg Q2W 群：初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q2W 投与
- ・ 200 mg Q2W 群：初回用量 400 mg 投与後、200 mg Q2W 投与
- ・ 300 mg Q4W 群：初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q4W 投与（本剤投与を行わない隔週投与日はプラセボを投与する）
- ・ 200 mg Q4W 群：初回用量 400 mg 投与後、200 mg Q4W 投与（本剤投与を行わない隔週投与日はプラセボを投与する）

＜プラセボ＞

プラセボ群：プラセボの初回用量を投与後、プラセボ Q2W 投与

治験薬以外の薬剤：

基本治療：ランダム化投与期間を通して ICS/LABA を用量変更せずに継続投与

発作治療薬：必要に応じて投与

評価項目：

有効性

＜主要性評価項目＞

Week 12 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量

＜主な副次評価項目＞

- ・ 治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率
- ・ Week 12 時点の FEV₁ のベースラインからの変化率（%）
- ・ 治験薬投与期間中の LOAC（Loss of asthma control）の年換算発生率
- ・ 治験薬投与期間中及び全治験期間中の LOAC の初回発生までの期間
- ・ 治験薬投与期間中及び全治験期間中の重度喘息増悪の初回発生までの期間
- ・ 以下の各項目の Week 12 時点のベースラインからの変化量：
 - 朝及び夕の喘息症状スコア
 - ACQ-5 スコア

V. 治療に関する項目

- 喘息患者の QOL に関するアンケート (AQLQ) スコア
 - 朝及び夕の PEF
 - 夜間覚醒
 - 以下の各項目の Week 12 及び Week 24 時点のベースラインからの変化量：
 - 副鼻腔に関する評価質問票 (SNOT 22)
 - 病院における不安と抑うつに関する質問票 (HADS)
-

<安全性>

有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）、ADA

<薬物動態及び薬力学>

血清中デュピルマブ濃度：Visit 2 (Day 1)、Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 でデュピルマブのトラフ濃度を測定し、また、追跡観察期間の Week 28、32、36 及び 40 でも血清中デュピルマブ濃度を測定した。

バイオマーカーは、以下のように測定した。

バイオマーカーは、好酸球数、好酸球カチオン性蛋白 (ECP)、エオタキシン-3、総免疫グロブリン E (IgE)、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE、抗原特異的 IgE、胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC)、及びペリオスチンとした。

ECP 及び黄色ブドウ球菌エンテロトキシン特異的 IgE 濃度は、quantitative ImmunoCAP assays を用いて測定した。追加的な抗原特異的 IgE は、実施医療機関の地域に適した空中アレルゲンパネルを用いて検出することとした。総 IgE は、quantitative ImmunoCAP assay を用いて測定した。TARC は、バリデートされた酵素免疫測定法を用いて測定した。ペリオスチンは、初期にはバリデートされた免疫測定法を用いて測定した。特定の時点からはアトピー性疾患との相関が実証された代替方法である、高感度ペリオスチンシノテスト ELISA もペリオスチンの測定に用いた。呼気一酸化窒素 (FeNO) 濃度は、NIOX 測定器又は同様の分析器で 50 mL/s の流速を用いて測定し、parts per billion (ppb) 単位で報告した。

<抗薬物抗体 (ADA) >

抗デュピルマブ抗体 (ADA) の状態（陰性又は抗体価）は、Visit 2 (Day 1)、Week 2、4、8、12、16、20、24 及び 40 に測定した。

統計解析：

解析対象集団：

ITT 集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化により割付けられた投与群に従った解析集団であり、主要有効性評価項目の解析は、HEos ITT 集団（血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団）について実施した。有効性評価項目の解析は、ITT 集団（治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化により割付けられた投与群に従った解析集団）についても実施し、更に幾つかの有効性評価項目（FEV₁、重度喘息増悪、ACQ-5 及び AQLQ）に関する解析では、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の患者（LEos ITT 集団）についても実施した。

安全性解析は、安全性解析対象集団（ランダム化され、治験薬が投与された全ての患者）及び HEos 安全性解析対象集団（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の安全性解析対象集団）を対象とした。

薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、少なくとも 1 つの評価可能な血清中濃度データを有する全ての患者であり、患者が実際に受けた投与に従って解析した。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ADA 測定法を用いて測定された少なくとも 1 つの投与後の評価可能な ADA 血清検体（陽性又は陰性）を有する全ての患者であり、患者が実際に受けた投与に従って解析した。

V. 治療に関する項目

有効性の主要解析：

主要有効性評価項目は、Mixed effect model with repeated measures (MMRM) 法により解析した。本モデルでは、ベースラインから Week 12 までの変化量を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースライン時の FEV₁ の値、来院とベースラインの交互作用を要因（固定効果）とした。個々の増悪エピソードに対して、使用された全身性ステロイド薬の投与開始日から投与終了日+30 日までの期間に収集された FEV₁ の値は、全身性ステロイド薬による交絡の影響を減らすため主要な解析から除外した。

主要評価項目について投与群間で比較するため、mixed-effect model を用いて統計的推定を行った。プラセボ群に対する本剤の各用法・用量群の比較では、調整平均の差及びその 95%信頼区間 (CI) 並びに p 値を示した。

有効性の副次解析：

重度喘息増悪及び LOAC の年換算発生率は、負の 2 項分布回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、対応する観察期間（治験薬投与期間又は治験期間）中に発生したイベント総数を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び治験開始前の喘息増悪の発生回数（Visit 1 前 1 年以内の発生回数）を共変量とした。喘息増悪の初回発生までの期間に関する変数は、Cox 回帰モデルを用いて解析し、初回発生までの期間を応答変数、投与群、ベースライン時の血中好酸球数の区分、併合した国・地域及び治験開始前の喘息増悪の発生回数を共変量とした。Kaplan Meier 法を用いて、投与群ごとに Week 12 及び Week 24 時点での喘息増悪のあった患者の割合を算出した。連続変数に関する評価項目のベースラインからの変化量については、MMRM 法並びに主要評価項目の主解析モデルで記載されたものと同じ解析方法を用いて解析した。主要評価項目についてのプラセボ群に対する本剤の複数用法・用量群の検定では、全体の第 1 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を用いた。階層は、300 mg Q2W、200 mg Q2W、300 mg Q4W 及び 200 mg Q4W の順とした。各副次評価項目についても同じ手順を適用した。

安全性解析：

安全性解析は記述的に行い、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図パラメータについて、治験薬投与期間中に臨床的に意味がある異常 (PCSA) が発現した症例数を示した。

薬物動態解析：

記述統計量を用いて喘息患者の経時的な濃度データを要約した。

薬力学バイオマーカー解析：

Type 2 炎症バイオマーカー (FeNO、好酸球、エオタキシン-3、IgE、TARC 及びペリオスチン等) を Type 2 疾患活動性／重症度のマーカーとしてベースライン時及び投与期間を通じて評価し、デュピルマブの作用のメカニズムを検討した。

薬物動態／薬力学解析：

コントロール不良の中等症から重症の喘息患者集団の臨床的主要有効性評価項目の E-R 関係を記述的解析及びモデルを用いた解析により検討した。

ADA 解析

喘息患者の ADA 発現頻度の要約を示した。

試験成績：

＜対象集団＞

本試験では、喘息患者 776 例 (ITT 集団) が次の 5 投与群のいずれかにランダムに割付けられた (本剤 200 mg Q4W 群 154 例、300 mg Q4W 群 157 例、200 mg Q2W 群 150 例、300 mg Q2W 群 157 例及びプラセボ群 158 例)。ITT 集団のうち治験薬が投与されなかった 7 例を除く 769 例 (本剤 200 mg Q4W 群 150 例、300 mg Q4W 群 157 例、200 mg Q2W 群 148 例、300 mg Q2W 群 156 例及びプラセボ群 158 例) が安全性解析対象集団とされた。また、血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の HEosITT 集団は、776 例中 325 例 (41.9%) であった (本剤 200 mg Q4W 群 62 例、300 mg Q4W 群 66 例、200 mg Q2W 群 65 例、300 mg Q2W 群 64 例及びプラセボ群 68 例)。

V. 治療に関する項目

中止例は、本剤 200 mg Q4W 群 9.7% (15/154 例)、300 mg Q4W 群 9.6% (15/157 例)、200 mg Q2W 群 7.3% (11/150 例)、300 mg Q2W 群 4.5% (7/157 例)、プラセボ群 7.6% (12/158 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 200 mg Q4W 群 7 例、300 mg Q4W 群 10 例、200 mg Q2W 群 6 例、300 mg Q2W 群 4 例及びプラセボ群 5 例) 並びに治験実施計画不遵守 (本剤 200 mg Q2W 群 2 例、プラセボ群 3 例) であった。

ITT 集団 (776 例) の人口統計学的特性及びベースラインの特性は各投与群で同様であり、全症例の 63.1% が女性で、全症例の平均値は、年齢 48.6 歳、血中好酸球数 0.35 Giga/L、FeNO 39.1 ppb、血清中 IgE が 435.05 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV₁ 1.84 L、気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合 61%、ACQ-5 スコア 2.74、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数 2.17 であった。

患者の 77.3% は、アトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎 (64.7%) を有する患者の割合が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸、AD を有する患者の割合は、それぞれ 17.6%、16.4%、10.4% であった。

また、HEos ITT 集団でも、各投与群の人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、よく均衡していた。

ITT 集団 (776 例) のうち、日本人集団は 80 例が本剤 200 mg Q4W 群 15 例、本剤 300 mg Q4W 群 17 例、200 mg Q2W 群 16 例、300 mg Q2W 群 16 例又はプラセボ群 16 例に割付けられ (ITT 集団)。これらのうち 200 mg Q4W 群の 1 例では治験薬が投与されなかった。日本人集団での中止例は、本剤 200 mg Q4W 群 6.7% (1/15 例)、300 mg Q4W 群 23.5% (4/17 例)、200 mg Q2W 群 6.3% (1/16 例) 及びプラセボ群 6.3% (1/16 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (200 mg Q4W 群 1 例、300 mg Q4W 群 2 例、200 mg Q2W 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。

また、有効性の主要解析対象集団である HEos ITT 集団 (全例 325 例) のうち、日本人集団は 42 例 (本剤 200 mg Q4W 群 10 例、300 mg Q4W 群 6 例、200 mg Q2W 群 9 例、300 mg Q2W 群 8 例、プラセボ群 9 例) であった。

<主な有効性の結果>

主要評価項目：

<ITT 集団>

ITT 集団では、プラセボ群に比べて、FEV₁ は、Week 12 時点で臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。FEV₁ の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、200 mg Q4W 群で 0.10 L (p=0.0304)、300 mg Q4W 群で 0.12 L (p=0.0048)、200 mg Q2W 群で 0.20 L (p<0.0001)、300 mg Q2W 群で 0.16 L (p=0.0002) であった。

日本人集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群の FEV₁ のベースラインからの変化量 (調整平均) は、それぞれ 0.33 L 及び 0.40 L であり、日本人集団のプラセボ群で 0.04 L 及び全集団のプラセボ群で 0.12 L であった。

<Heos ITT 集団>

Heos ITT 集団では、本剤の 200 mg Q2W、300 mg Q2W 及び 300 mg Q4W の 3 つの高用量群は、プラセボ群に比べて、Week 12 時点で FEV₁ の臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。FEV₁ の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、300 mg Q4W 群で 0.17 L (p=0.0212)、200 mg Q2W 群で 0.26 L (p=0.0008)、300 mg Q2W 群で 0.21 L (p=0.0063) であった。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の部分集団 (Leos ITT 集団) では、Week 12 時点の調整平均値のプラセボ群との差は、200 mg Q2W 群 0.15 L、300 mg Q2W 群 0.12 L であった。

日本人集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群の FEV₁ のベースラインからの変化量 (調整平均) は、それぞれ 0.47 L 及び 0.58 L であり、日本人集団及び全集団の各プラセボ群で、それぞれ 0.30 L 及び 0.18 L であった。

副次評価項目：

ITT 集団、HEos ITT 集団及び Leos ITT 集団で、プラセボ群に比べて、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群では、治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率が有意に低下し、重度喘息増悪の初回発生までの期間は有意に延長した。

V. 治療に関する項目

ITT 集団及び HEos ITT 集団では、200 mg Q4W 群で、重度喘息増悪の年換算発生率の有意な低下が認められた。HEos ITT 集団及び Leos ITT 集団のいずれでも、プラセボ群に比べて、本剤 300 mg Q4W 群での重度喘息増悪の年換算発生率は、名目上有意な低下を示さなかった。

治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率（補正值）に基づくプラセボ群との相対リスク減少率は、ITT 集団の本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 70.0%及び 70.5%であり、HEos ITT 集団では、それぞれ 71.2%及び 80.7%、LEos ITT 集団では、それぞれ 67.6%及び 59.9%であった。

ITT 集団及び HEos ITT 集団で、ACQ-5 及び AQLQ も本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群は有意な改善を示した。

朝及び夕の喘息症状スコアは、プラセボ群に比べて、本剤の全投与群で有意な改善を示した（ITT 集団）。

HADS 合計スコアは、HEos ITT 集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群が有意な改善を示したが、ITT 集団では、200 mg Q2W 群のみが有意な改善を示した。

発作治療薬の使用と夜間覚醒は、本剤のいずれの投与群もプラセボ群に比べて有意な改善を示さなかった。

併存疾患の合併症として、両側性の鼻茸及び／又は慢性副鼻腔炎を有する患者で SNOT-22 スコアは、300 mg Q2W 群（ $p=0.0145$ ）で有意な改善が認められた。

有効性の主な結果の要約（ITT 集団）

評価項目： ベースラインからの変化量	プラセボ (n=158)	200 mg Q4W (n=154)	300 mg Q4W (n=157)	200 mg Q2W (n=150)	300 mg Q2W (n=157)
W12-EFV ₁ (L) ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	0.12	0.21 0.10 (0.01, 0.18) 0.0304	0.24 0.12 (0.04, 0.21) 0.0048	0.31 0.20 (0.11, 0.28) <0.0001	0.28 0.16 (0.08, 0.25) 0.0002
喘息増悪発生率(回/年) (95%CI) 相対リスク (95%CI) p値	0.897 (0.619, 1.300)	0.415 (0.260, 0.664) 0.463 (0.259, 0.827) 0.0093	0.599 (0.396, 0.907) 0.668 (0.392, 1.138) 0.1380	0.269 (0.157, 0.461) 0.300 (0.159, 0.565) 0.0002	0.265 (0.157, 0.445) 0.295 (0.159, 0.546) 0.0001
ACQ-5スコア ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	-1.14	-1.32 -0.18 (-0.40, 0.03) 0.0992	-1.34 -0.20 (-0.41, 0.02) 0.0724	-1.49 -0.35 (-0.57, -0.14) 0.0015	-1.45 -0.31 (-0.52, -0.09) 0.0049
AQLQスコア ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	0.88	1.12 0.23 (-0.00, 0.47) 0.0530	1.18 0.03 (0.07, 0.53) 0.0120	1.20 0.31 (0.08, 0.55) 0.0090	1.24 0.36 (0.12, 0.59) 0.0027

※調整平均値

喘息増悪発生率は負の二項分布回帰モデルにより、その他の評価項目はMMRM法により解析した。

投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量（日本人部分集団、0C）

評価項目： ベースラインからの 変化量	プラセボ	200 mg Q4W	300 mg Q4W	200 mg Q2W	300 mg Q2W
ベースライン	2.08 ± 0.67 (16)	2.00 ± 0.56 (15)	1.81 ± 0.60 (17)	1.85 ± 0.44 (16)	1.88 ± 0.51 (16)
投与 12 週後	2.34 ± 0.75 (14)	2.24 ± 0.52 (13)	2.30 ± 0.77 (13)	2.29 ± 0.53 (16)	2.38 ± 0.34 (16)
ベースラインからの 変化量	0.18 ± 0.37 (14)	0.23 ± 0.26 (13)	0.34 ± 0.38 (13)	0.44 ± 0.43 (16)	0.50 ± 0.47 (16)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	—	0.04 [-0.24, 0.31]	0.17 [-0.10, 0.44]	0.25 [-0.02, 0.51]	0.33 [0.06, 0.59]

平均値±標準偏差（例数）

全身ステロイド薬の使用後 30 日以内の測定値は除外された。

a)投与群、ベースラインの血中好酸球数区分、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法、相関構造には unstructured を仮定した。

V. 治療に関する項目

有効性の主な結果の要約（HEosITT集団）

評価項目： ベースラインからの変化量	プラセボ (n=68)	200 mg Q4W (n=62)	300 mg Q4W (n=66)	200 mg Q2W (n=65)	300 mg Q2W (n=64)
W12-EFV ₁ (L) ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	0.18	0.26 0.08 (-0.07, 0.23) 0.2774	0.35 0.17 (0.03, 0.32) 0.0212	0.43 0.26 (0.11, 0.40) 0.0008	0.39 0.21 (0.06, 0.36) 0.0063
喘息増悪発生率(回/年) [95%CI] 相対リスク (95%CI) p値	1.044 [0.572, 1.904]	0.358 [0.158, 0.809] 0.343 (0.128, 0.917) 0.0329	0.678 [0.356, 1.290] 0.649 (0.281, 1.499) 0.3119	0.300 [0.133, 0.678] 0.288 (0.109, 0.757) 0.0116	0.201 [0.078, 0.517] 0.193 (0.067, 0.559) 0.0024
ACQ-5スコア ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	-1.17	-1.48 -0.31 (-0.66, 0.05) 0.0878	-1.38 -0.21 (-0.55, 0.14) 0.2371	-1.59 -0.42 (-0.76, -0.07) 0.0171	-1.72 -0.55 (-0.90, -0.20) 0.0021
AQLQスコア ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	0.79	1.32 0.53 (0.16, 0.90) 0.0054	1.22 0.43 (0.07, 0.79) 0.0184	1.46 0.67 (0.31, 1.03) 0.0003	1.57 0.78 (0.42, 1.15) <0.0001

※調整平均値

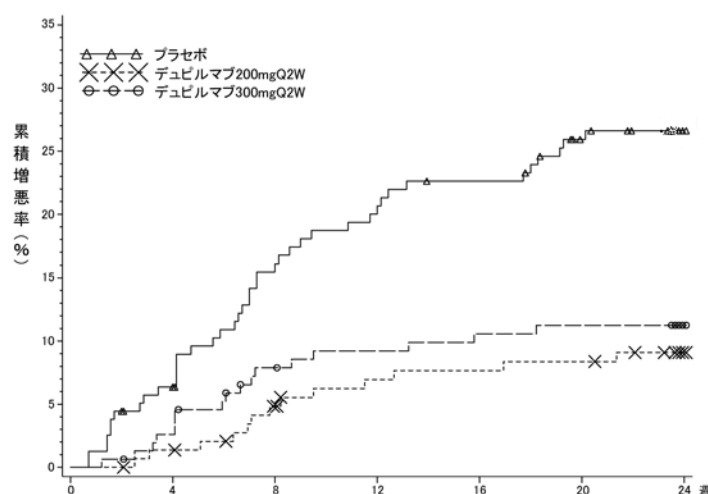
喘息増悪発生率は負の二項分布回帰モデルにより、その他の評価項目はMMRM法により解析した。

有効性の主な結果の要約（LEosITT集団）

評価項目： ベースラインからの変化量	プラセボ (n=90)	200 mg Q4W (n=92)	300 mg Q4W (n=91)	200 mg Q2W (n=85)	300 mg Q2W (n=93)
W12-EFV ₁ (L) ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	0.10	0.19 0.09 (-0.01, 0.20) 0.0795	0.18 0.08 (-0.02, 0.18) 0.1231	0.25 0.15 (0.04, 0.25) 0.0057	0.22 0.12 (0.01, 0.22) 0.0262
喘息増悪発生率(回/年) [95%CI] 相対リスク (95%CI) p値	0.779 [0.493, 1.231]	0.445 [0.252, 0.786] 0.571 (0.281, 1.159) 0.1209	0.489 [0.286, 0.837] 0.628 (0.317, 1.243) 0.1819	0.253 [0.124, 0.516] 0.324 (0.141, 0.746) 0.0081	0.313 [0.170, 0.576] 0.401 (0.192, 0.839) 0.0152
ACQ-5スコア ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	-1.13	-1.26 -0.13 (-0.41, 0.14) 0.3505	-1.34 -0.21 (-0.49, 0.06) 0.1328	-1.46 -0.33 (-0.61, -0.05) 0.0201	-1.29 -0.17 (-0.44, 0.10) 0.2259
AQLQスコア ※ プラセボとの差 (95%CI) p値	1.01	1.05 0.04 (-0.26, 0.35) 0.7703	1.20 0.19 (-0.11, 0.49) 0.2176	1.06 0.05 (-0.26, 0.36) 0.7400	1.07 0.06 (-0.24, 0.36) 0.6899

※調整平均値

喘息増悪発生率は負の二項分布回帰モデルにより、その他の評価項目はMMRM法により解析した。



重度喘息増悪の初回発生までの期間（治験薬投与期間、ITT 集団）

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団は 769 例であり、治験薬投与下に発現した有害事象の発現率は、プラセボ群 75% (118/158 例)、本剤 200 mg Q4W 群 75% (113/150 例)、300 mg Q4W 群 83% (130/157 例)、200 mg Q2W 群 80% (119/148 例) 及び 300 mg Q2W 群 78% (121/156 例) であった。主な有害事象（いずれかの群で発現率 3%以上）は、以下の通りであった。

いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	200 mg Q4W 群	300 mg Q4W 群	200 mg Q2W 群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
上気道感染	22 (14.7)	19 (12.1)	22 (14.9)	20 (12.8)	28 (17.7)
注射部位紅斑	13 (8.7)	12 (7.6)	21 (14.2)	34 (21.8)	12 (7.6)
副鼻腔炎	12 (8.0)	13 (8.3)	5 (3.4)	6 (3.8)	11 (7.0)
インフルエンザ	10 (6.7)	13 (8.3)	6 (4.1)	9 (5.8)	5 (3.2)
気管支炎	10 (6.7)	11 (7.0)	11 (7.4)	19 (12.2)	16 (10.1)
頭痛	9 (6.0)	19 (12.1)	17 (11.5)	17 (10.9)	20 (12.7)
鼻咽頭炎	9 (6.0)	19 (12.1)	15 (10.1)	16 (10.3)	15 (9.5)
関節痛	7 (4.7)	7 (4.5)	3 (2.0)	3 (1.9)	9 (5.7)
気道感染	7 (4.7)	5 (3.2)	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (3.8)
背部痛	7 (4.7)	4 (2.5)	8 (5.4)	12 (7.7)	6 (3.8)
悪心	7 (4.7)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.3)
偶発的過量投与	6 (4.0)	4 (2.5)	4 (2.7)	3 (1.9)	4 (2.5)
注射部位疼痛	5 (3.3)	6 (3.8)	7 (4.7)	14 (9.0)	7 (4.4)
尿路感染	5 (3.3)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (2.6)	4 (2.5)
湿疹	5 (3.3)	4 (2.5)	2 (1.4)	1 (0.6)	0
胃腸炎	5 (3.3)	4 (2.5)	1 (0.7)	7 (4.5)	4 (2.5)
鼻炎	4 (2.7)	5 (3.2)	5 (3.4)	5 (3.2)	5 (3.2)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	9 (5.7)	1 (0.7)	6 (3.8)	3 (1.9)
咳嗽	3 (2.0)	7 (4.5)	4 (2.7)	11 (7.1)	5 (3.2)
咽頭炎	3 (2.0)	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.2)	8 (5.1)
アレルギー性鼻炎	3 (2.0)	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.2)	5 (3.2)
急性副鼻腔炎	3 (2.0)	5 (3.2)	2 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
発疹	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (4.7)	3 (1.9)	2 (1.3)
注射部位そう痒感	3 (2.0)	0	10 (6.8)	12 (7.7)	5 (3.2)
喘息	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.4)	1 (0.6)	4 (2.5)
筋肉痛	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (3.4)	5 (3.2)	6 (3.8)
注射部位浮腫	2 (1.3)	0	4 (2.7)	8 (5.1)	1 (0.6)
鼻閉	1 (0.7)	6 (3.8)	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.2)
蕁麻疹	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.2)	0
挫傷	0	2 (1.3)	7 (4.7)	4 (2.6)	4 (2.5)
下痢	0	1 (0.6)	4 (2.7)	6 (3.8)	6 (3.8)

例数 (%)

MedDra Version 18.0

重篤な有害事象は、プラセボ群 5.7% (9/158 例)、本剤 200 mg Q4W 群 4.0% (6/150 例)、300 mg Q4W 群 10.2% (16/157 例)、200 mg Q2W 群 6.8% (10/148 例) 及び 300 mg Q2W 群 8.3% (13/156 例) の症例にみられた。これらのうち 200 mg Q2W 群 1 例（大腸炎）及び 300 mg Q2W 群 2 例（好酸球増加症、湿疹各 1 例）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。最も多く報告された重篤な有害事象は、喘息が本剤併合群 10 例（1.6%）及びプラセボ群 4 例（2.5%）の計 14 例に発現し、入院を要する重度の喘息増悪であった。死亡が 2 例、本剤 300 mg Q4W 群で報告され（急性心不全 1 例及び遠隔転移を伴う胃癌、器質化肺炎及び急性肺性心 1 例）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.2% (5/158 例)、本剤 200 mg Q4W 群 4.7% (7/150 例)、300 mg Q4W 群 6.4% (10/157 例)、200 mg Q2W 群 4.1% (6/148 例) 及び 300 mg Q2W 群 2.6% (4/156 例) に認められた。最も多く報告された当該有害事象は、注射部位反応（本剤併合群 5 例及びプラセボ群 0 例）であった。

副作用は、200 mg Q4W 群 22.0% (33/150 例)、300 mg Q4W 群 22.3% (35/157 例)、200 mg Q2W 群 27.0% (40/148 例)、300 mg Q2W 群 31.4% (49/156 例)、プラセボ群 19.6% (31/158 例) に認められた。

V. 治療に関する項目

安全性解析対象集団（全安全性集団）769 例のうち、日本人集団は 79 例であり、有害事象は、プラセボ群 68.8%（11/16 例）、本剤 200 mg Q4W 群 71.4%（10/14 例）、300 mg Q4W 群 94.1%（16/17 例）、200 mg Q2W 群 75.0%（12/16 例）及び 300 mg Q2W 群 62.5%（10/16 例）に認められ、明らかな用量反応関係は認められなかった。主な有害事象（日本人集団のいずれかの群で 3 例以上）は、鼻咽頭炎がプラセボ群 43.8%（7/16 例）、200 mg Q4W 群 21.4%（3/14 例）、300 mg Q4W 群 41.2%（7/17 例）、200 mg Q2W 群 50.0%（8/16 例）、300 mg Q2W 群 31.3%（5/16 例）、注射部位紅斑がプラセボ群 6.3%（1/16 例）、300 mg Q4W 群 11.8%（2/17 例）、200 mg Q2W 群 25.0%（4/16 例）、300 mg Q2W 群 31.3%（5/16 例）、注射部位そう痒感がプラセボ群 12.5%（2/16 例）、200 mg Q2W 群 25.0%（4/16 例）、300 mg Q2W 群 12.5%（2/16 例）であった。

日本人集団では、重篤な有害事象はプラセボ群 12.5%（2/16 例）、200 mg Q4W 群 7.1%（1/14 例）、300 mg Q4W 群 5.9%（1/17 例）、200 mg Q2W 群 6.3%（1/16 例）、300 mg Q2W 群 6.3%（1/16 例）に認められた。これらの有害事象は、プラセボ群 2 例（結腸癌、大腸ポリープ）、本剤 200 mg Q4W 群 1 例（上肢骨折及び関節脱臼）、300 mg Q4W 群 1 例（喘息）、200 mg Q2W 群 1 例（喉頭蓋炎）及び 300 mg Q2W 群 1 例（胃腸炎）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、死亡例の報告はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.3%（1/16 例）、本剤 200 mg Q4W 群 7.1%（1/14 例）、300 mg Q4W 群 11.8%（2/17 例）、200 mg Q2W 群 6.3%（1/16 例）に認められた。

副作用は、プラセボ群 25.0%（4/16 例）、200 mg Q4W 群 14.3%（2/14 例）、300 mg Q4W 群 17.6%（3/17 例）、200 mg Q2W 群 31.3%（5/16 例）、300 mg Q2W 群 31.3%（5/16 例）に認められた。

全般的に、日本人集団の有害事象の発現頻度に基づく安全性プロファイルは、全安全性集団と同様であった。

安全性解析集団で、AESI として報告された ALT 増加は、プラセボ群 1 例（0.6%）及び本剤 300 mg Q4W 群 1 例、200 mg Q2W 群 2 例、300 mg Q2W 群 2 例（本剤併合群で 0.8%）で認められた。ALT 増加は、総ビリルビンの増加と関連していなかった（ALT が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の Hy's Law 基準に合致した患者はいなかった）。

試験期間中、本剤群血中好酸球数の平均値が一時的（Week 4 から Week 12 まで）に増加し、その増加は用量依存的ではなく、主に HEos 集団患者で観察された。好酸球増加（PCSA）例数は、プラセボ群と比較して本剤群で多かった。長期間に渡り好酸球増加症の既往歴を有する本剤 300 mg Q2W 群の 1 例に重篤な有害事象として好酸球増加症が認められ、治験薬の投与中止に至った。

血液生化学検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータのいずれも臨床的に意味のある経時的な増加若しくは減少傾向を示さなかった。

<薬物動態の結果>

Day 1 での本剤単回皮下投与（初回投与）後、全身曝露量は速やかに増加した。Q4W 投与では、Week 2 時点でピークに到達した薬物濃度は維持されずに、以降の血清中トラフ濃度は、初回投与により到達した最初の濃度を大きく下回る定常状態レベルへと低下した。

一方、200 mg Q2W 群では、初回用量（400mg）投与後に、トラフ濃度はほぼ定常状態へ到達した後、その後治験薬投与期間中を通して一定に保たれた。300 mg Q2W 群では、初回投与（600mg）後、血清中トラフ濃度は徐々に上昇し Week 12 までに定常状態へ到達した。

本剤 4 群の全ての用法・用量の範囲で、機能的デュピルマブのトラフ曝露量は用量比例性を上回る増加を示した。200 mg から 300 mg への 1.5 倍の投与量増加で、Q4W 投与では 3.36 倍（4.11 mg/L から 13.8 mg/L）及び Q2W 投与では 2.07 倍（28.3 mg/L から 58.5 mg/L）に増加した。

高用量群での非線形性の薬物動態は明らかでなく、高い濃度範囲では標的介在性の消失経路が飽和することと整合するものであった。全ての用法・用量群で、Week 24 の治験薬投与終了後、デュピルマブ濃度は経時的に低下し、治験終了時（Week 40）ではほぼ定量下限となった。

治験薬投与下の ADA が認められた患者で曝露量が低下する傾向がみられた。曝露量の平均値の低下は、中程度のものであり、ADA 陽性患者の個々のデュピルマブの曝露量は概して ADA 陰性患者の曝露量の範囲内であった。

V. 治療に関する項目

＜薬力学の結果＞

TARC、エオタキシン-3、ペリオスチン、総 IgE 及び FeNO は、プラセボ群と比べて本剤群では、投与量に依存して顕著に減少した。TARC、エオタキシン-3 及び FeNO の各濃度の低下は、早ければ Week 2 までにほぼ最大の反応を示した。PD バイオマーカーの結果から、200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W に比べて、200 mg Q4W 群及び 300 mg Q4W では作用が小さいこと、200 mg Q2W と 300 mg Q2W の用法・用量間には明らかな違いがないことが示された。一部の患者では血清中 ECP の一過性の増加が認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

＜アトピー性皮膚炎＞

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

＜気管支喘息＞

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

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

成人アトピー性皮膚炎

中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤単独皮下投与の有効性及び安全性を R668-AD-1334 試験でプラセボと比較検討した。また、同様に、中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象にステロイド外用剤との併用下に本剤の有効性及び安全性を R668-AD-1224 試験でプラセボと比較検討した。

① 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした単独療法下の二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験：SOL0 1 試験）^{2,3)}

目的：

主要目的：

中等症から重症の AD 成人患者を対象に、本剤単独皮下投与の有効性のプラセボとの比較検討

副次目的：

中等症から重症の AD 成人患者を対象に、本剤単独皮下投与の安全性のプラセボとの比較検討

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

V. 治療に関する項目

対象：中等症から重症の AD 成人患者

主な選択基準：

1. 18 歳以上の患者
 2. スクリーニング来院前の最低 3 年間、米国皮膚科学会（AAD）統一診断基準（Eichenfield 2014）により診断された慢性 AD の患者
 3. スクリーニング及びベースライン時の EASI スコア ≥ 16 の患者
 4. スクリーニング及びベースライン時の IGA スコア ≥ 3 以上の患者
 5. BSA に占める AD 病変の割合 $\geq 10\%$ の患者
 6. ベースラインのそう痒 NRS スコアの平均最大値 ≥ 3 の患者
 7. スクリーニング来院前 6 カ月以内に TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない旨の記録のある患者
-

主な除外基準：

1. ベースライン来院前 4 週間以内に次の治療がされた又は治験薬投与の最初の 4 週間以内に、治験責任医師／治験分担医師の意見で次の治療が必要となる可能性のある状態の患者
 - 免疫抑制/免疫調節剤（全身性ステロイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、IFN- γ 、ヤヌスキナーゼ阻害剤、アザチオプリン又はメトトレキサート等）
 - 光線療法
 2. ベースライン来院の前 1 週間以内に TCS 又はタクロリムス及び/又はピメクロリムスにより治療された患者
 3. 下記の生物製剤により治療された患者：
 - リツキシマブなどの細胞枯渇剤：ベースライン来院前 6 カ月以内又はリンパ球数が正常に回復するまでのどちらか長い方の期間
 - その他の生物製剤：ベースライン来院前 16 週間以内又は半減期の 5 倍の期間（既知の場合）のどちらか長い方の期間
-

試験方法：

本試験は投与期（16 週）及び追跡調査期（12 週）より構成された。適格性の基準を満たした AD 患者を本剤 300 mg Q2W 群、本剤 300 mg QW 群又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。

治験薬及び投与方法：

本剤 300 mg を 2 週間隔（Q2W）若しくは毎週（QW）又はプラセボ（QW）を 16 週間皮下投与することとし、本剤 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の初回投与量は 600 mg とした。

＜本剤＞

- 300 mg Q2W 群：
初回用量として、投与 1 日目に本剤 600 mg 投与した後に、本剤 300 mg を 2 週ごと（Q2W）に投与し、本剤を投与しない週にはプラセボを投与した。
- 300 mg QW 群：
初回用量として、投与 1 日目に本剤 600 mg 投与した後に、本剤 300 mg を 1 週ごと（QW）に投与した。

＜プラセボ＞

- プラセボ群：
投与 1 日目にプラセボを投与し、その後、毎週プラセボを投与した。

有効性は、AD の重症度の IGA スコア、EASI スコア及びそう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均により評価し、安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査により評価した。

評価項目：

＜主要評価項目＞

- Week 16 時点で EASI-75（ベースラインから 75%以上改善）を達成した患者の割合⁵⁾
- Week 16 時点で IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）かつベースラインから 2 点以上減

V. 治療に関する項目

少（改善）した患者の割合

5)：米国及び米国を参照する国では副次評価項目とした。

＜副次評価項目＞

副次評価項目

- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
 - そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 3 点以上改善（低下）した患者の割合
 - ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均の変化率
 - そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 4 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
 - そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
-

その他の有効性副次評価項目

- ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均の変化量
- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- Week 16 時点の EASI-50 を達成した患者の割合
- Week 16 時点の EASI-90 を達成した患者の割合
- ベースラインから Week 16 までの AD 病変の BSA に占める割合（％）の変化量
- ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化率
- ベースラインから Week 16 までの DLQI の変化量
- ベースラインから Week 16 までの POEM の変化量
- ベースラインから Week 16 までの HADS の変化量
- ベースラインから Week 16 までの GISS の変化率
- ベースラインから Week 2 までのそう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均の変化率 等

＜その他の有効性評価項目＞

- Week16 時における POEM スコア 4 点以上改善達成率
- Week16 時における DLQI スコア 4 点以上改善達成率
- ベースラインから Week 16 までの EQ-5D の変化量及び変化率 等

＜薬物動態及び薬力学＞

- 機能性デュピルマブ濃度：C_{trough} の経時的推移、C_{last}、T_{last}、定常状態に達するまでの時間、定常状態のトラフ濃度など
- ベースラインのバイオマーカー（TARC、血清総 IgE など）の変化率中央値の推移

＜抗薬物抗体（ADA）＞

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価（詳細は、「(4) 検証的試験 1)-1 無作為化並行用量反応試験」の項を参照）。

＜安全性＞

有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査

統計解析：

＜有効性＞

主要有効性解析は FAS で行い、補助的な解析として PPS（Per Protocol Set）でも行った。Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 であった患者及び Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、ランダム化に用いた層別因子（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。

本試験を中止した患者は、中止時より後の時点で Non-responder として扱った。救済治療が行われ

V. 治療に関する項目

た患者も、救済治療以後の時点で Non-responder として扱った。Week 16 のデータが欠測であった患者は、Week 16 時点の Non-responder 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 Week 16 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。

主要評価項目／2 つの主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、serial gatekeeping 法を用いて、2 つの用法・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。

米国及び米国を参照する国では、各用法・用量内での各検定では、主要評価項目が有意水準 0.025 で有意であった場合、副次評価項目を事前に規定した順に階層検定手順に従って検定した。この方法で、直前の項目の解析で 0.025 の有意水準で統計的に有意であった場合に、次の副次評価項目の検定を行った。

EU、EU を参照する国及び日本では、各用法・用量について、intersection-union 法を 2 つの主要評価項目に適用し、有意水準を両側 0.025 として両方の主要評価項目が統計的に有意であった場合、引き続き、米国及び米国を参照する国での解析と同じ階層検定手順で副次評価項目の解析を行った。

安全性解析対象集団 (SAF) は、無作為化され、いずれかの治験薬が投与された全ての患者とし、投与された治験薬に基づき解析された。安全性は、SAF を用いて解析され、記述統計量を算出した。

PK 解析対象集団は、いずれかの治験薬が投与された全ての患者 (SAF) とし、解析のために、ベースライン後にデュピルマブの測定データを 1 つ以上有する全てのランダム化された患者とした。解析はランダム化された治験薬の群ではなく、投与された治験薬の群として行われた。採血時点での記述統計量が求められ、定常状態濃度は最小二乗法により解析された。

ADA 解析対象集団は、治験薬が投与された全ての患者 (SAF) とし、初回投与後に抗薬物抗体の測定データを 1 つ以上有する全ての患者とした。解析はランダム化された治験薬の群ではなく、投与された治験薬の群として行われた。ADA データは、ADA 解析対象集団を用いて、投与群別に記述的に要約された。

試験成績：

<対象集団>

ベースライン時の重症度 (IGA スコア 3 又は 4) 及び地域 (アジア、東欧、西欧又は北南米) を層別因子として無作為化された 671 例 (300 mg Q2W 群 224 例、300 mg QW 群 223 例、プラセボ群 224 例) 全例が FAS とされ、FAS のうち治験薬未投与 2 例を除く 669 例* (300 mg Q2W 群 229 例、300 mg QW 群 218 例、プラセボ群 222 例) が安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 300 mg Q2W 群 7.1% (16/224 例)、300 mg QW 群 11.7% (26/223 例) 及びプラセボ群 17.9% (40/224 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (300 mg Q2W 群 6 例、300 mg QW 群 6 例、プラセボ群 10 例) 及び効果不十分 (300 mg Q2W 群 4 例、300 mg QW 群 3 例、プラセボ群 11 例) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 106 例 (300 mg Q2W 群 36 例、300 mg QW 群 35 例、プラセボ群 35 例) であった。中止例は認められなかった。

*：プラセボ群に無作為化された 1 例に本剤 300 mg が投与され、300 mg QW 群に無作為化された 5 例に予定よりも少量が投与されたことから、安全性解析では当該 6 例を 300 mg Q2W 群として扱った。

全般的に、人口統計学的特性 (FAS) 及び AD の重症度に関する疾患特性 (FAS) は、各投与群間で類似していた。

白人及びアジア人は、それぞれ全例の 67.1%及び 24.0%を占め、男性及び女性は、それぞれ全例の 58.1%及び 41.9%であった。全例の年齢、体重及び BMI の平均値 (SD) は、それぞれ 39.5 (14.31) 歳、76.6 (17.99) kg 及び 26.5 (5.59) kg/m² であった。また、日本人患者は全症例 (SAF) の 15.8% (106/671 例) を占め、各投与群での日本人の割合は (300 mg Q2W 群 16.1% [36/224 例]、300 mg QW 群 15.7% [35/223 例]、プラセボ群 15.6% [35/224 例]) であった。

罹病期間の平均値 (SD) は、プラセボ群 29.5 (14.46) 年、300 mg Q2W 群 28.5 (16.12) 年及び 300 mg QW 群 27.9 (15.79) 年であった。EASI スコアは、プラセボ群 34.5 (14.47)、300 mg Q2W 群 33.0 (13.57) 及び 300 mg QW 群 33.2 (13.98)、IGA スコアは、全ての投与群で 3.5 (0.5)、そ

V. 治療に関する項目

う痒 NRS スコアの最高値の週平均値は、プラセボ群 7.4 (1.77)、300 mg Q2W 群 7.2 (1.89) 及び 300 mg QW 群 7.2 (2.06) であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 (FAS)

	プラセボ群 (n=224)	300 mg Q2W 群 (n=224)	300 mg QW 群 (n=223)	全例 (n=671)
性別 例数(%)				
男性	118(52.7%)	130(58.0%)	142(63.7%)	390(58.1%)
女性	106(47.3%)	94(42.0%)	81(36.3%)	281(41.9%)
年齢 (歳)				
例数	224	224	223	671
平均値 (SD)	39.5(13.91)	39.8(14.68)	39.3(14.39)	39.5(14.31)
中央値 (範囲)	39.0 (18 : 84)	38.0 (18 : 85)	39.0 (18 : 76)	39.0 (18 : 85)
人種 例数(%)				
白人	146 (65.2%)	155 (69.2%)	149 (66.8%)	450 (67.1%)
黒人、アフリカ系米国人	16 (7.1%)	10 (4.5%)	20 (9.0%)	46 (6.9%)
アジア人	56 (25.0%)	54 (24.1%)	51 (22.9%)	161 (24.0%)
その他	6 (2.7%)	5 (2.2%)	3 (1.3%)	14 (2.1%)
体重 (Kg)				
例数	223	224	223	670
平均値 (SD)	75.3 (18.36)	76.1 (17.06)	78.5 (18.45)	76.6 (17.99)
中央値 (範囲)	73.0 (39 : 160)	73.9 (42 : 139)	76.0 (42 : 157)	74.8 (39 : 160)
BMI (Kg/m ²)				
例数	223	224	223	670
平均値 (SD)	26.4 (5.82)	26.3 (4.82)	26.7 (6.07)	26.5 (5.59)
中央値 (範囲)	25.0 (16 : 49)	25.6 (17 : 49)	25.6 (17 : 57)	25.4 (16:57)
罹病期間 (年)				
例数	222	224	221	667
平均値 (SD)	29.5(14.46)	28.5(16.12)	27.9(15.79)	28.6(15.47)
中央値 (範囲)	28.0 (3 : 69)	26.0 (3 : 84)	26.0 (2 : 71)	26.0 (2 : 84)
EASI (0~72)				
例数	223	224	223	670
平均値 (SD)	34.5(14.47)	33.0(13.57)	33.2(13.98)	33.6(14.00)
中央値 (範囲)	31.8 (16 : 72)	30.4 (16 : 71)	29.8 (16 : 72)	30.6 (16 : 72)
IGA (0~4)				
例数	223	224	223	670
平均値 (SD)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)
中央値 (範囲)	3.0 (3 : 4)	3.0 (3 : 4)	3.0 (3 : 4)	3.0 (3 : 4)
そう痒NRSスコア (日内最高値の週平均)				
例数	224	224	221	669
平均値 (SD)	7.4 (1.77)	7.2 (1.89)	7.2 (2.06)	7.3 (1.91)
中央値 (範囲)	7.7 (2 : 10)	7.6 (0 : 10)	7.7 (1 : 10)	7.7 (0 : 10)
BSAスコア				
例数	223	224	223	670
平均値 (SD)	57.5 (23.38)	54.7 (23.19)	56.1 (22.96)	56.1 (23.17)
中央値 (範囲)	57.0(12 : 100)	53.4 (11 : 100)	54.5 (12 : 100)	55.0 (11 : 100)
SCORADスコア				
例数	223	223	223	669
平均値 (SD)	68.3 (13.96)	66.9 (13.97)	67.5 (13.61)	67.6 (13.84)
中央値 (範囲)	67.0 (38 : 101)	65.1 (38 : 102)	65.9 (36 : 101)	66.1 (11 : 100)
DLQIスコア				
例数	223	224	223	670
平均値 (SD)	14.8 (7.23)	13.9 (7.37)	14.1 (7.51)	14.2 (7.37)
中央値 (範囲)	14.0 (1 : 30)	13.0 (0 : 30)	14.0 (1 : 30)	14.0 (0 : 30)
POEMスコア				
例数	223	223	223	670
平均値 (SD)	20.3 (5.90)	19.8 (6.37)	20.4 (6.25)	20.1 (6.17)
中央値 (範囲)	21.0 (4 : 28)	21.0 (1 : 28)	22.0 (2 : 28)	21.0 (1 : 28)
TARC				
例数	223	223	222	
中央値	2256.0	1704.0	2017.0	
IgE				
例数	223	224	223	
中央値	2046.0	2167.5	2125.0	

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

投与 16 週後の IGA $\leq$ 1 達成率（IGA スコアが 0 [消失] 又は 1 [ほぼ消失] かつベースラインから 2 点以上減少 [改善] を達成した患者の割合）及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。プラセボ群と本剤 300 mg Q2W 群及び本剤 300 mg QW 群との各対比較で、いずれの評価項目でも統計学な有意が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が示された。結果と日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

投与 16 週後の IGA $\leq$ 1 達成率及び EASI-75 達成率（FAS、NRI）

	300 mg Q2W 群	300 mg QW 群	プラセボ群
IGA $\leq$ 1 達成率	37.9 (85/224)	37.2 (83/223)	10.3 (23/224)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	27.7 [20.2, 35.2] <0.0001	27.0 [19.5, 34.4] <0.0001	
EASI-75 達成率	51.3 (115/224)	52.5 (117/223)	14.7 (33/224)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	36.6 [28.6, 44.6] <0.0001	37.7 [29.7, 45.8] <0.0001	

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

a) 地域及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5%と設定することで、検定およびCo-primaryの多重性の調整
NRI:Non-responder imputation（ノンレスポonder補完法）

投与 16 週後の IGA $\leq$ 1 達成率及び EASI-75 達成率（日本人部分集団、NRI）

	300 mg Q2W 群	300 mg QW 群	プラセボ群
IGA $\leq$ 1 達成率	19.4 (7/36)	28.6 (10/35)	2.9 (1/35)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	16.6 [-6.4, 38.8]	25.7 [1.0, 48.2]	
EASI-75 達成率	25.0(9/36)	51.4 (18/35)	0 (0/35)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	25.0 [2.2, 46.5]	51.4 [28.0, 70.3]	

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

NRI:Non-responder imputation（ノンレスポonder補完法）

副次評価項目：

副次評価項目の結果を以下の表に示した。

そう痒 NRS スコアの最高値がベースラインから Week 16 までに 4 以上低下した患者の割合は、プラセボ群に比較して本剤群で明らかに高かった。この改善は Week 2 から早期にみられ Week 16 まで継続した。

主な副次評価項目の結果（FAS）

評価項目	プラセボ群 (n=224)	300 mg Q2W 群 (n=224)	300 mg QW 群 (n=223)
ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS スコア（日内最高値の週平均値）が 4 点以上低下した患者の割合 (%) ^a	26/212 (12.3)	87/213*** (40.8)	81/201*** (40.3)
ベースラインから Week 16 までにそう痒 NRS スコア（日内最高値の週平均値）が 3 点以上低下した患者の割合 (%) ^b	38/221 (17.2)	103/220*** (46.8)	109/211*** (51.7)
ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコア（日内最高値の週平均値）の変化率 ^c (SE)	-26.1 (3.02)	-51.0*** (2.50)	-48.9*** (2.60)
ベースラインから Week 4 までにそう痒 NRS スコア（日内最高値の週平均値）が 4 点以上低下した患者の割合 (%) ^a	13/212 (6.1)	34/213** (16.0)	47/201*** (23.4)
ベースラインから Week 2 までにそう痒 NRS スコア（日内最高値の週平均値）が 4 点以上低下した患者の割合 (%) ^a	7/212 (3.3)	20/213* (9.4)	19/201* (9.5)

a：ベースライン時のスコア $\geq$ 4 の患者、b：ベースライン時のスコア $\geq$ 3 の患者、c：最小二乗平均（SE）

***P<0.0001、**P<0.001、*P<0.01

V. 治療に関する項目

その他の副次評価項目のベースラインから Week 16 までの変化率、変化率は以下のとおりであった。

Week16 でのその他の副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目	プラセボ群 (n=224)	300 mg Q2W 群 (n=224)	300 mg QW 群 (n=223)
EASI スコアの変化率(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-37.6% (3.28)	-72.3%(2.63) -34.6%(-42.35,-26.88) <0.0001	-72.0%(2.56) -34.4%(-42.17,-26.56) <0.0001
EASI-50 達成率(%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	55(24.6%)	154(68.8%) 44.2 (35.91,52.48) <0.0001	136(61.0%) 36.4(27.90,44.96) <0.0001
EASI-90 達成率(%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	17(7.6%)	80(35.7%) 28.1(20.96,35.29) <0.0001	74(33.2%) 25.6(18.51,32.68) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の 週平均の変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-2.03 (0.205)	-3.78(0.161) -1.75(-2.236,-1.260) <0.0001	-3.72 (0.169) -1.69(-2.189,-1.186) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の 週平均の変化率(SE) : Week2 時点 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-3.5 (1.77)	-19.9(1.73) -16.5(-21.08,-11.90) <0.0001	-18.5(1.72) -15.1(-19.62,-10.50) <0.0001
SCORAD 変化率 (SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-29.0(3.21)	-57.7(2.11) -28.7 [-35.79,-21.54] <0.0001	-57.0(2.11) -28.0[-35.09,-20.87] <0.0001
BSA 変化量 (SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-15.44(1.883)	-33.36(1.410) -17.92[-22.487,-13.353] <0.0001	-34.32(1.438) -18.89[-23.125,-14.650] <0.0001
DLQI 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-5.3(0.50)	-9.3(0.40) -4.0 [-5.16,-2.80] <0.0001	-9.0(0.40) -3.7[-4.87,-2.49] <0.0001
POEM 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-5.1(0.67)	-11.6(0.49) -6.5[-8.02,-5.01] <0.0001	-11.0(0.50) -5.9[-7.44,-4.32] <0.0001
HADS の変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-3.0(0.65)	-5.2(0.54) -2.2[-3.44,-0.95] 0.0006	-5.2(0.51) -2.2[-3.46,-1.03] 0.0003
GISS の変化率 (SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-26.4(3.30)	-53.4(2.38) -27.0[-35.04,-18.91] <0.0001	-52.0(2.39) -25.6[-33.06,-18.12] <0.0001

変化量及び平均率は最小二乗平均 (SE)、プラセボ群との差は最小二乗平均

<安全性の結果>

有害事象は、300 mg Q2W 群 74.7% (171/229 例)、300 mg QW 群 69.3% (151/218 例)、プラセボ群 66.7% (148/222 例) に認められ、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 300 mg Q2W 群 3.1% (7/229 例)、300 mg QW 群 0.9% (2/218 例)、プラセボ群 5.4% (12/222 例) に認められ、主な有害事象はアトピー性皮膚炎 (300 mg Q2W 群 2 例、プラセボ群 3 例) であった。

中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 群 1.7% (4/229 例)、300 mg QW 群 1.8% (4/218 例)、プラセボ群 0.9% (2/222 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、300 mg Q2W 群 29.3% (67/229 例)、300 mg QW 群 31.2% (68/218 例)、プラセボ群 18.9% (42/222 例) に認められた。

日本人部分集団の有害事象は、300 mg Q2W 群 80.6% (29/36 例)、300 mg QW 群 77.1% (27/35 例)、プラセボ群 80.0% (28/35 例) に認められ、主な有害事象はアトピー性皮膚炎 (300 mg Q2W 群 36.1% [13/36 例]、300 mg QW 群 8.6% [3/35 例]、プラセボ群 57.1% [20/35 例])、鼻咽頭炎 (300 mg Q2W 群 11.1% [4/36 例]、300 mg QW 群 28.6% [10/35 例]、プラセボ群 11.4% [4/35 例]) 等であった。死亡は認められなかった。

V. 治療に関する項目

重篤な有害事象は、300 mg Q2W 群 1 例、プラセボ群 2 例に認められた。

中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、300 mg Q2W 群 41.7%（15/36 例）、300 mg QW 群 31.4%（11/35 例）、プラセボ群 22.9%（8/35 例）に認められた。

いずれかの群で 2%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	300mgQ2W 群 (n=229)	300mgQW 群 (n=218)	プラセボ群 (n=222)
アトピー性皮膚炎	36 (15.7)	21 (9.6)	68 (30.6)
鼻咽頭炎	27 (11.8)	26 (11.9)	22 (9.9)
頭痛	21 (9.2)	11 (5.0)	13 (5.9)
注射部位反応	19 (8.3)	41 (18.8)	13 (5.9)
アレルギー性結膜炎	12 (5.2)	8 (3.7)	3 (1.4)
結膜炎	11 (4.8)	7 (3.2)	3 (1.4)
口腔ヘルペス	9 (3.9)	4 (1.8)	4 (1.8)
下痢	8 (3.5)	7 (3.2)	4 (1.8)
単純ヘルペス	8 (3.5)	2 (0.9)	3 (1.4)
上気道感染	7 (3.1)	12 (5.5)	7 (3.2)
関節痛	6 (2.6)	1 (0.5)	3 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.2)	2 (0.9)	4 (1.8)
疲労	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
悪心	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.5)
背部痛	2 (0.9)	5 (2.3)	4 (1.8)
毛包炎	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (2.3)
尿路感染	2 (0.9)	0	5 (2.3)
膿痂疹	1 (0.4)	3 (1.4)	5 (2.3)
そう痒症	0	1 (0.5)	5 (2.3)

例数 (%)

MedDra Version 18.0

いずれかの群で1%以上に発現が認められた副作用（安全性解析対象集団）

副作用の種類	300mgQ2W群 (n=229)	300mgQW群 (n=218)	プラセボ群 (n=222)
副作用発現症例数（発現率）	67 (29.3)	68 (31.2)	42 (18.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態	28 (12.2)	40 (18.3)	16 (7.2)
注射部位反応	17 (7.4)	37 (17.0)	13 (5.9)
注射部位紅斑	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)
発熱	3 (1.3)	1 (0.5)	0
感染症及び寄生虫症	19 (8.3)	14 (6.4)	14 (6.3)
結膜炎	3 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.5)
上気道感染	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
鼻咽頭炎	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害	12 (5.2)	11 (5.0)	8 (3.6)
アトピー性皮膚炎	9 (3.9)	5 (2.3)	6 (2.7)
神経系障害	10 (4.4)	3 (1.4)	6 (2.7)
頭痛	7 (3.1)	3 (1.4)	3 (1.4)
胃腸障害	3 (1.3)	5 (2.3)	1 (0.5)
下痢	1 (0.4)	3 (1.4)	0

例数 (%)

MedDra Version 18.0

血液生化学的及び血液学的検査の平均値及び中央値は、全般的に各来院時点でベースライン値と一致していたか又はベースラインからの変動は小さかった。バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見又は身体的所見に臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

＜薬物動態の結果＞

機能性デュピルマブの平均濃度は Week 2 から Week 16 まで増加し、それぞれ 300 mg Q2W 群で 73.3 mg/L、300 mg QW 群で 173 mg/L に達した。Week 12 の平均トラフ値は、それぞれ 300 mg Q2W 群で 74.3 mg/L、300 mg QW 群で 172 mg/L であり、両用法・用量群において、デュピルマブのトラフ値が Week 12 から Week 16 の間に定常状態に達することが示唆された。初回用量 600 mg の投与により 300 mg Q2W 群では定常状態により早く達することができるようになり、Week 4 に Week 12 のトラフ値の 81% に達した。300 mg QW 群では Week 4 までに Week 12 のトラフ値の 68% に達した。

＜薬力学の結果＞

TARC はいずれの用法・用量（初回用量あり）でも Week 2 までに大幅に減少し、この減少は投与期間を通じて持続し、本剤群ではプラセボ群に比べて、Week 16 に TARC が正常化した患者の割合が高かった。血清中総 IgE はいずれの用法・用量でも投与期間を通じて安定的に減少し、この減少は最終観察日（Week 28）まで持続した。本剤群ではプラセボ群に比べて、16 週間の投与期間を通じて LDH の減少が認められた。（「3. 臨床成績（3）臨床薬理試験 2）薬力学的検討」の項を参照）。

＜抗薬物抗体＞

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応がプラセボ群の 1.0%、患者は、本剤 300 mg Q2W 群の 14.4%（32/222 例）、本剤 300 mg QW 群 7.3%（15/206 例）及びプラセボ群 3.8%（8/209 例）であった。ADA の持続性反応の発現率は、本剤 300 mg Q2W 群（0.5% [1/222 例]）及び 300 mg QW 群の 2.9% に認められた。本剤群の 5 例を除き、ADA 抗体価は低かった。300 mg QW 群の 2 例が高抗体価を示し、これらの患者の機能性デュピルマブ濃度は低かった。多くの患者は、OLE 試験又は維持療法試験に参加するために本試験を早期に終了したことから、これらの患者の陽性反応の持続性は評価できなかった。全体として、NAb の検出率は本剤投与患者の 2% 未満であった。300 mg QW 群（0.5% [1/206 例]）、プラセボ群では認められなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量

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

5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

＜気管支喘息＞

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

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。

V. 治療に関する項目

② 中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象としたステロイド外用剤との併用療法下の二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1224 試験：CHRONOS 試験） - 中間報告^{4,5)}

目的：

主要目的：

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象に本剤とステロイド外用剤（TCS）を Week16 まで併用したときの有効性をプラセボと TCS の併用と比較検討

副次目的：

- TCS 併用下に本剤を最長 52 週間投与したときの長期有効性の評価
- TCS 併用下に本剤を最長 52 週間投与したときの長期安全性の評価

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

対象：中等症から重症の AD 成人患者

主な選択基準：

1. 18 歳以上の患者
2. スクリーニング来院前の最低 3 年間、米国皮膚科学会（AAD）統一診断基準（Eichenfield 2014）により診断された慢性 AD の患者
3. スクリーニング来院前の 6 カ月以内に、TCS で効果不十分である旨の記録がある患者
4. スクリーニング及びベースライン時の IGA スコア ≥ 3 以上の患者
5. スクリーニング及びベースライン時の EASI スコア ≥ 16 の患者
6. ベースラインのそう痒 NRS スコアの平均最大値 ≥ 3 の患者
7. BSA に占める AD 病変の割合 $\geq 10\%$ の患者

主な除外基準：

1. ベースライン来院前 4 週間以内に次の治療がされた又は治験薬投与の最初の 4 週間以内に、治験責任医師／治験分担医師の意見で次の治療が必要となる可能性のある状態の患者
 - 免疫抑制/免疫調節剤（全身性ステロイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、IFN- γ 、ヤヌスキナーゼ阻害剤、アザチオプリン又はメトトレキサート等）
 - 光線療法
2. ベースライン来院前 1 週間以内に TCS 又は外用カルシニューリン阻害剤により治療された患者
3. 下記の生物製剤により治療された患者：
 - リツキシマブなどの細胞枯渇剤：ベースライン来院前 6 カ月以内又はリンパ球数が正常に回復するまでのどちらか長い方の期間
 - その他の生物製剤：ベースライン来院前 16 週間以内又は半減期の 5 倍の期間（既知の場合）のどちらか長い方の期間

試験方法：

本試験は、投与期（52 週間）及び追跡調査期（12 週間）より構成された。ベースライン時の 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することとされ、ベースライン時より TCS 治療を開始した。ベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び地域（アジア、東欧、西欧又は北南米）を層別因子として、適格性の基準を満たした AD 患者を 300 mg Q2W 群、300 mg QW 群又はプラセボ群に、それぞれ 1 : 3 : 3 の割合でランダムに割り付けた。

治験薬及び投与方法：

TCS 併用下に、本剤 300 mg を 2 週間隔（Q2W）、若しくは 1 週間隔（QW）又はプラセボ（QW）を 52 週間皮下投与することとし、本剤 300 mg Q2W 群及び 300 mg QW 群の初回投与量は 600 mg とした。本剤 300 mg Q2W 投与では、本剤が投与されない週にはプラセボを投与した。

<本剤>

- 本剤 300 mg Q2W 群：TCS と併用して、初回用量 600 mg 投与後 300 mg を Q2W で投与した。
- 本剤 300 mg QW 群：TCS と併用して、初回用量 600 mg 投与後 300 mg を QW で投与した。

V. 治療に関する項目

＜プラセボ＞

- プラセボ群：TCS と併用して、初回用量としてプラセボ投与後、プラセボを投与した。

有効性は、AD の重症度の IGA スコア、EASI スコア及びそう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均により評価した。安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査により評価した。

機能性デュピルマブ濃度、ADA 用の検体を規定された各時点で採取した。

評価項目：

＜主要評価項目＞

- Week 16 時点で EASI-75（ベースラインから 75%以上改善）を達成した患者の割合*
- Week 16 時点で IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）かつベースラインから 2 点以上減少（改善）した患者の割合

*：米国及び米国を参照する国では副次評価項目とした。

＜副次評価項目＞

副次評価項目

- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 3 点以上改善（低下）した患者の割合
- Week 52 時点で IGA スコアが、0 又は 1 であり、かつ、ベースラインから 2 点以上減少した患者の割合
- Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者の割合
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 52 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 52 までに 3 点以上改善（低下）した患者の割合
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 24 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 4 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 までに 4 点以上改善（低下）した患者の割合

その他の副次評価項目

- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化量
- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- ベースラインから Week 16 までの AD 病変の BSA に占める割合（％）の変化量
- ベースラインから Week 16 までの SCORAD の変化率
- ベースラインから Week 16 までの DLQI 変化量
- ベースラインから Week 16 までの POEM 変化量
- ベースラインから Week 16 までの HADS 変化量
- ベースラインから Week 16 までの GISS の変化率
- そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均のベースラインから Week 2 までの変化率
- ベースラインから Week 52 までの EASI スコアの変化率
- Week 52 時点で EASI-90 を達成した患者の割合
- ベースラインから Week 52 までの AD 病変の BSA に占める割合（％）の変化量
- ベースラインから Week 52 までの SCORAD の変化率
- ベースラインから Week 52 までの GISS の変化率

V. 治療に関する項目

- ベースラインから Week 52 までの DLQI 変化量
- ベースラインから Week 52 までの POEM 変化量
- ベースラインから Week 52 までの HADS 変化量 等

＜薬物動態及び薬力学＞

- 機能性デュピルマブ濃度： C_{trough} の経時的推移、 C_{last} 、 T_{last} 、定常状態に達するまでの時間、定常状態のトラフ濃度など
- ベースラインのバイオマーカー（TARC、血清総 IgE など）

＜抗薬物抗体（ADA）＞

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価（詳細は、「(4) 検証的試験 1)-1 無作為化並行用量反応試験」の項を参照）。

＜安全性＞

有害事象、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査

統計解析：

＜有効性＞

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。

Week 16 時点で IGA スコアが 0 又は 1 であった患者の割合及び Week 16 時点で EASI-75 を達成した患者の割合は、ランダム化に用いた層別因子（地域、及び疾患の重症度）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

本試験を中止した患者は、中止時より後の時点で Non-responder として扱った。救済治療が行われた患者も、救済治療以後の時点で Non-responder として扱った。Week 16 のデータが欠測であった患者は、Week 16 時点の Non-responder 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。ある週のデータが欠測であった患者は、その週では Non-responder として扱った。

連続変数の評価項目は多重代入（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。

主要評価項目／2 つの主要評価項目及び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。

米国及び米国を参照する国では、各用法・用量内での各検定では、主要評価項目が有意水準 0.025 で有意であった場合、副次評価項目を事前に規定した順に階層検定手順に従って検定した。すなわち、直前の項目の解析で 0.025 の有意水準で統計的に有意であった場合に、次の副次評価項目の検定を行った。

EU、EU を参照する国及び日本では、各用法・用量について、intersection-union 法を 2 つの主要評価項目に適用し、有意水準を両側 0.025 として両方の主要評価項目が統計的に有意であった場合、引き続き、米国及び米国を参照する国での解析と同じ階層検定手順で副次評価項目の解析を行った。

安全性解析集団（SAF）は、無作為化され、いずれかの治験薬が投与された全ての患者とし、投与されたとおりに解析された。安全性は、SAF を用いて解析され、記述統計量を算出した。

PK 解析集団は、いずれかの治験薬が投与された全ての患者（SAF）とし、解析のために、ベースライン後にデュピルマブの測定データを 1 つ以上有する全てのランダム化された患者とした。解析はランダム化された治験薬の群ではなく、投与された治験薬の群として行われた。

ADA 解析集団は、治験薬が投与された全ての患者（SAF）とし、初回投与後に抗薬物抗体の測定データを 1 つ以上有する全ての患者とした。解析はランダム化された治験薬の群ではなく、投与された治験薬の群として行われた。ADA データは、ADA 解析対象集団を用いて、投与群別に記述的に要約された。

V. 治療に関する項目

試験成績：

＜対象集団＞

ベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び地域（アジア、東欧、西欧又は北南米）を層別因子として 300 mg Q2W 群、300 mg QW 群又はプラセボ群にそれぞれ 1 : 3 : 3 の割合でランダム化された 740 例（300 mg Q2W 群 106 例、300 mg QW 群 319 例、プラセボ群 315 例）全例が FAS とされた。FAS 全例に治験薬が 1 回以上投与され、740 例**（300 mg Q2W 群 110 例、300 mg QW 群 315 例、プラセボ群 315 例）が安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 300 mg Q2W 群 8.5%（9/106 例）、300 mg QW 群 12.2%（39/319 例）及びプラセボ群 18.7%（59/315 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（300mg Q2W 群 4 例、300 mg QW 群 14 例、プラセボ群 24 例）及び有害事象（300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 8 例、プラセボ群 10 例）であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 117 例（300 mg Q2W 群 16 例、300 mg QW 群 47 例、プラセボ群 54 例）であった。中止例は、300 mg Q2W 群 6.3%（1/16 例）、300 mg QW 群 10.6%（5/47 例）、プラセボ群 16.7%（9/54 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 5 例）であった。

**：300mg QW 群に無作為化された 4 例に予定よりも少量が投与されたことから、安全性解析では当該 4 例を 300mg Q2W 群として扱った。

全般的に、人口統計学的特性（FAS）及び AD の重症度に関する疾患特性（FAS）は、各投与群間で類似していた。

白人及びアジア人は、それぞれ全例の 66.2%及び 27.2%を占め、男性及び女性は、それぞれ全例の 60.3%及び 39.7%であった。全例の年齢、体重及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 37.1（13.46）歳、74.5（18.06）kg 及び 25.7（5.46）kg/m²であった。また、日本人患者は全症例の 15.8%（117/740 例）を占め、投与群間での日本人の比率も均等（300 mg Q2W 群 15.1% [16/106 例]、300 mg QW 群 14.7% [47/319 例]、プラセボ群 17.1% [54/315 例]）であった。

罹病期間の平均値（SD）は、プラセボ群 27.5（14.34）年、300 mg Q2W 群 30.1（15.53）年及び 300 mg QW 群 27.9（14.46）年であった。AD の程度や重症度に関して、EASI スコアは、プラセボ群 32.6（12.93）、300 mg Q2W 群 33.6（13.30）及び 300 mg QW 群 32.1（12.76）、IGA スコアは、全ての投与群で 3.5（0.5）、そう痒 NRS スコアの最高値の週平均値は、プラセボ群 7.3（1.84）、300 mg Q2W 群 7.4（1.66）及び 300 mg QW 群 7.1（1.90）であった。

V. 治療に関する項目

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 (TCS 併用、FAS)

	プラセボ群 (n=315)	300 mg Q2W 群 (n=106)	300 mg QW 群 (n=319)	全例 (n=740)
性別 例数 (%)				
男性	193(61.3%)	62(58.5%)	191(59.9%)	446(60.3%)
女性	122(38.7%)	44(41.5%)	128(40.1%)	294(39.7%)
年齢 (歳)				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	36.6(13.01)	39.6(13.98)	36.9(13.67)	37.1(13.46)
中央値	34.0	40.5	34.0	35.0
範囲	18 : 76	18 : 73	18 : 81	18 : 81
人種(%)				
白人	208 (66.0%)	74 (69.8%)	208 (65.2%)	490 (66.2%)
黒人、アフリカ系米国人	19 (6.0%)	2 (1.9%)	13 (4.1%)	34 (4.6%)
アジア人	83 (26.3%)	29 (27.4%)	89 (27.9%)	201 (27.2%)
その他	5 (1.6%)	1 (0.9%)	9 (2.8%)	15 (2.0%)
罹病期間 (年)				
例数	315	106	318	739
平均値 (SD)	27.5(14.34)	30.1(15.53)	27.9(14.46)	28.0(14.57)
中央値	26.0	28.0	26.0	27.0
範囲	2 : 65	3 : 66	3 : 65	2 : 66
EASI (0~72)				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	32.6(12.93)	33.6(13.30)	32.1(12.76)	32.5(12.90)
中央値	29.6	30.9	29.0	29.6
範囲	16 : 71	14 : 67	1 : 72	1 : 72
IGA				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)
中央値	3.0	3.5	3.0	3.0
範囲	3 : 4	3 : 4	3 : 4	3 : 4
そう痒NRSスコアの最高値の週平均				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	7.3 (1.84)	7.4(1.66)	7.1(1.90)	7.3 (1.84)
中央値	7.6	7.7	7.4	7.6
範囲	1 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 10
ADのBSAに占める割合				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	56.9 (21.69)	59.5 (20.84)	54.1 (21.76)	56.1 (21.66)
中央値	55.0	58.8	52.0	54.5
範囲	10 : 100	11 : 100	7 : 100	7 : 100
SCORAD				
例数	313	105	316	734
平均値 (SD)	66.0 (13.53)	69.3 (15.24)	65.9 (13.63)	66.4 (13.86)
中央値	64.1	69.7	65.3	65.2
範囲	31 : 102	28 : 97	37 : 103	28 : 103
DLQI				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	14.7 (7.37)	14.5 (7.31)	14.4 (7.17)	14.5 (7.27)
中央値	14.0	13.5	14.0	14.0
範囲	1 : 30	1 : 30	0 : 30	0 : 30
POEM				
例数	314	106	319	739
平均値 (SD)	20.0 (5.99)	20.3 (5.68)	20.1 (6.05)	20.1 (5.97)
中央値	20.0	21.0	20.0	20.0
範囲	2 : 28	4 : 28	3 : 28	2 : 28

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

投与 16 週後の IGA $\leq$ 1 達成率（IGA スコアが 0〔消失〕又は 1〔ほぼ消失〕かつベースラインから 2 点以上減少した患者の割合）及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、プラセボ群と本剤 300 mg Q2W 群及び本剤 300 mg QW 群との各対比較で、いずれの評価項目でも統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が示された。

投与 16 週後の IGA $\leq$ 1 達成率及び EASI-75 達成率（TCS 併用、FAS、NRI）

	300 mg Q2W 群	300 mg QW 群	プラセボ群
IGA $\leq$ 1 達成率	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 a) b)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001	26.8 [20.3, 33.3] <0.0001	
EASI-75 達成率	68.9 (73/106)	63.9 (204/319)	23.2 (73/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 a) b)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001	40.8 [33.7, 47.8] <0.0001	

16週までに中止例又は救済を行った治療例は Non-responder とした % (例数)

a) 地域及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

NRI:Non-responder imputation（ノンレスポonder補完法）

投与 16 週後の IGA $\leq$ 1 達成率及び EASI-75 達成率 （TCS 併用、日本人部分集団、NRI）

	300 mg Q2W 群	300 mg QW 群	プラセボ群
IGA $\leq$ 1 達成率	18.8 (3/16)	31.9 (15/47)	3.7 (2/54)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	15.0 [-13.2, 41.7]	28.2 [8.8, 46.0]	
EASI-75 達成率	62.5 (10/16)	63.8 (30/47)	22.2 (12/54)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	40.3 [12.5, 65.0]	41.6 [22.6, 58.2]	

16週までに中止例又は救済を行った治療例は Non-responder とした % (例数)

NRI:Non-responder imputation（ノンレスポonder補完法）

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

副次評価項目の結果を以下の表に示した。

そう痒 NRS スコアの最高値の週平均は、ベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合及び 3 点以上減少した患者の割合は、プラセボ群に比べ、本剤 300 mg Q2W 群及び本剤 300 mg QW 群でともに有意に減少し ($p < 0.0001$)、また、ベースラインから 4 点以上減少した患者の割合は、本剤 300 mg Q2W 群では、Week 2 ($p < 0.01$) で、本剤 300 mg QW 群では Week 4 ($p < 0.01$) で有意な改善がみられた。さらに、IGA スコア、EASI-75 及びそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合は、プラセボ群に比し、Week 52 時点でも有意（全ての評価項目で $p < 0.0001$ ）であり、改善が維持されていた。

副次評価項目の結果（TCS 併用、FAS）

評価項目	プラセボ群 (n=315)	300 mg Q2W 群 (n=106)	300 mg QW 群 (n=319)
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 4 点以上改善（低下）した患者 ^a の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	59/299 (19.7)	60/102 (58.8) 39.1 (28.53, 49.65) <0.0001	150/295 (50.8) 31.1 (23.84, 38.39) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 3 点以上改善（低下）した患者 ^a の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	85/306 (27.8)	69/105 (65.7) 37.9 (27.56, 48.31) <0.0001	193/309 (62.5) 34.7 (27.31, 42.05) <0.0001
Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者 [#] の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	69/315 (21.9)	66/106 (62.3) 40.4 (30.06, 50.66) <0.0001	204/319 (63.9) 42.0 (35.07, 49.02) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率 ^{*(SE)} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-30.3 (2.36)	-56.6 (3.95) -26.2 (35.04, 17.43) <0.0001	-57.1 (2.11) -26.8 (32.83, 20.73) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 52 までに 4 点以上改善（低下）した患者 ^a の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	40/299 (13.4)	49/102 (48.0) 34.7 (24.23, 45.10) <0.0001	114/295 (38.6) 25.3 (18.50, 32.03) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 24 までに 4 点以上改善（低下）した患者 ^a の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	48/299 (16.1)	55/102 (53.9) 37.9 (27.34, 48.40) <0.0001	129/295 (43.7) 27.3 (20.31, 34.36) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 4 までに 4 点以上改善（低下）した患者 ^a の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	49/299 (16.4)	38/102 (37.3) 20.9 (10.59, 31.15) <0.0001	80/295 (27.1) 10.7 (4.15, 17.31) 0.0021
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 までに 4 点以上改善（低下）した患者 ^a の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	24/299 (8.0)	18/102 (17.6) 9.6 (1.61, 17.63) 0.0062	40/295 (13.6) 5.5 (0.56, 10.51) 0.0344

※Primary analysis

#Full analysis

a : ベースライン時のスコア ≥ 4 の患者、b : ベースライン時のスコア ≥ 3 の患者、c : 最小二乗平均

V. 治療に関する項目

以下の表に、その他の副次評価項目のベースラインから Week 16 までの変化量又は変化率を以下のとおり示した。

その他の副次評価項目の結果（TCS 併用、FAS）

評価項目	Week16		
	プラセボ (n=315)	300mg Q2W (n=106)	300mg QW (n=319)
そう痒 NRS スコアの日内最高値 の週平均の変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−2.36(0.138)	−4.17 (0.207) −1.81 (−2.297, −1.322) <0.0001	−4.27 (0.126) −1.91 (−2.266, −1.550) <0.0001
EASI スコア変化率(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−48.4 (3.82)	−80.5(6.34) −2.1 (−46.37, 17.82) <0.0001	−81.5(5.78) −33.1 (−46.98, −19.24) <0.0001
BSA 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−22.01(1.158)	−40.39 (1.844) −18.38 (−22.583, −14.187) <0.0001	−39.58(1.065) −17.58 (−20.626, −14.528) <0.0001
SCROAD 変化率(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−36.2 (1.66)	−63.9(2.52) −27.7 (−33.46, −21.90) <0.0001	−65.9(1.49) −29.7 (−33.88, −25.49) <0.0001
DLQI 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−5.8 (0.34)	−10.0(0.50) −4.2 (−5.31, −3.02) <0.0001	−10.7(0.31) −4.9 (−5.82, −4.08) <0.0001
POEM 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−5.3 (0.41)	−12.7(0.64) −7.4 (−8.85, −5.93) <0.0001	−12.9(0.37) −7.6 (−8.70, −6.57) <0.0001
HADS 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−4.0 (0.37)	−4.9(0.58) −1.0 (−2.27, 0.37) 0.1596	−5.4(0.35) −1.4 (−2.40, −0.45) 0.0042
GISS 変化率(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−33.3 (1.89)	−55.4(2.69) −22.2 (−28.43, −15.87) <0.0001	−59.3(1.64) −26.0 (−30.86, −21.14) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値 の週平均の変化率(SE) : Week2 時点 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	−19.7 (1.58)	−27.3 (2.67) −7.6 (−13.57, −1.56) 0.0136	−25.7 (1.57) −6.0 (−10.26, −1.73) 0.0059
EASI-90 達成率 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	35(11.1%)	42(39.6%) 28.5 (18.57, 38.45) <0.0001	138(43.3%) 32.1 (25.70, 38.60) <0.0001
EASI-50 達成率 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	118(37.5%)	85(80.2%) 42.7 (33.45, 52.01) <0.0001	249(78.1%) 40.6 (33.58, 47.61) <0.0001

変化量及び平均率は最小二乗平均 (SE)、プラセボ群との差は最小二乗平均

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果＞

有害事象は、300 mg Q2W 群 91.8% (101/110 例)、300 mg QW 群 88.3% (278/315 例)、プラセボ群 88.3% (278/315 例) に認められた。

死亡は 300 mg QW 群 1 例 (交通事故) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 300 mg Q2W 群 3.6% (4/110 例)、300 mg QW 群 3.8% (12/315 例)、プラセボ群 6.3% (20/315 例) に認められ、主な有害事象はアトピー性皮膚炎 (300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。

中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 群 2.7% (3/110 例)、QW 群 2.9% (9/315 例)、プラセボ群 8.3% (26/315 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は 300 mg Q2W 群 33.6% (37/110 例)、300 mg QW 群 35.2% (111/315 例)、プラセボ群 30.2% (95/315 例) に認められた。

日本人集団の有害事象は、300 mg Q2W 群 81.3% (13/16 例)、300 mg QW 群 85.1% (40/47 例)、プラセボ群 85.2% (46/54 例) に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎 (300 mg Q2W 群 50.0% [8/16 例]、300 mg QW 群 40.4% [19/47 例]、プラセボ群 42.6% [23/54 例])、アトピー性皮膚炎 (300 mg Q2W 群 37.5% [6/16 例]、300 mg QW 群 19.1% [9/47 例]、プラセボ群 51.9% [28/54 例]) 等であった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 2 例に認められた。

中止に至った有害事象は、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 3 例に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、300 mg Q2W 群 18.8% (3/16 例)、300 mg QW 群 25.5% (12/47 例)、プラセボ群 22.2% (12/54 例) に認められた。

生化学検査及び血液学検査の平均値及び中央値は、ベースラインと概ね同様の値又はベースラインからの軽微な変化がみられた程度であった。好酸球数の一過性の増加が本剤を投与した患者ではみられたが、増加に伴う臨床上的変化はみられなかった。バイタルサイン、12 誘導心電図所見及び身体所見に、臨床的に重要な変化や投与群間の差異はみられなかった。

V. 治療に関する項目

いずれかの群で 2%以上に発現が認められた有害事象 (TCS 併用、安全性解析対象集団)

	300 mg Q2W 群 (n=110)	300 mg QW 群 (n=315)	プラセボ群 (n=315)
アトピー性皮膚炎	51 (46.4)	111 (35.2)	179 (56.8)
鼻咽頭炎	26 (23.6)	66 (21.0)	64 (20.3)
注射部位反応	16 (14.5)	61 (19.4)	25 (7.9)
アレルギー性結膜炎	12 (10.9)	48 (15.2)	17 (5.4)
上気道感染	11 (10.0)	49 (15.6)	35 (11.1)
眼瞼炎	7 (6.4)	12 (3.8)	3 (1.0)
喘息	6 (5.5)	7 (2.2)	19 (6.0)
頭痛	5 (4.5)	26 (8.3)	19 (6.0)
関節痛	5 (4.5)	10 (3.2)	15 (4.8)
胃腸炎	5 (4.5)	5 (1.6)	12 (3.8)
口腔ヘルペス	4 (3.6)	17 (5.4)	10 (3.2)
眼そう痒症	4 (3.6)	14 (4.4)	5 (1.6)
咳嗽	4 (3.6)	10 (3.2)	9 (2.9)
季節性アレルギー	4 (3.6)	10 (3.2)	7 (2.2)
インフルエンザ	4 (3.6)	9 (2.9)	16 (5.1)
発熱	4 (3.6)	7 (2.2)	7 (2.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (3.6)	1 (0.3)	6 (1.9)
尿路感染	3 (2.7)	15 (4.8)	15 (4.8)
口腔咽頭痛	3 (2.7)	11 (3.5)	12 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.7)	11 (3.5)	10 (3.2)
ウイルス性上気道感染	3 (2.7)	9 (2.9)	9 (2.9)
単純ヘルペス	3 (2.7)	8 (2.5)	2 (0.6)
咽頭炎	3 (2.7)	7 (2.2)	10 (3.2)
靱帯捻挫	3 (2.7)	7 (2.2)	5 (1.6)
うつ病	3 (2.7)	6 (1.9)	6 (1.9)
眼乾燥	3 (2.7)	6 (1.9)	4 (1.3)
嘔吐	3 (2.7)	4 (1.3)	8 (2.5)
不安	3 (2.7)	4 (1.3)	2 (0.6)
変形性関節症	3 (2.7)	2 (0.6)	3 (1.0)
副鼻腔炎	2 (1.8)	19 (6.0)	9 (2.9)
背部痛	2 (1.8)	11 (3.5)	12 (3.8)
悪心	2 (1.8)	9 (2.9)	12 (3.8)
細菌性結膜炎	2 (1.8)	9 (2.9)	5 (1.6)
毛包炎	2 (1.8)	7 (2.2)	8 (2.5)
接触性皮膚炎	2 (1.8)	7 (2.2)	5 (1.6)
蕁麻疹	2 (1.8)	3 (1.0)	10 (3.2)
下痢	1 (0.9)	12 (3.8)	13 (4.1)
疲労	1 (0.9)	11 (3.5)	10 (3.2)
紅斑	1 (0.9)	10 (3.2)	2 (0.6)
結膜炎	1 (0.9)	9 (2.9)	5 (1.6)
鼻炎	1 (0.9)	8 (2.5)	4 (1.3)
四肢痛	1 (0.9)	8 (2.5)	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.9)	7 (2.2)	8 (2.5)
歯痛	1 (0.9)	5 (1.6)	9 (2.9)
膿疱疹	1 (0.9)	4 (1.3)	10 (3.2)
そう痒症	1 (0.9)	4 (1.3)	9 (2.9)
高血圧	1 (0.9)	4 (1.3)	7 (2.2)
腹痛	0	7 (2.2)	4 (1.3)
皮膚感染	0	2 (0.6)	7 (2.2)
サンバーン	0	2 (0.6)	7 (2.2)
筋痙攣	0	1 (0.3)	7 (2.2)

例数 (%)

MedDra version 18.0

V. 治療に関する項目

＜薬物動態の結果＞

機能的デュピルマブの C_{trough} の平均値は、Week 2 から増加し、本剤 300 mg Q2W 群では Week 12 までに、本剤 300 mg QW 群では Week 16 までに定常状態に達し、両群ともに Week 52 までそれぞれの定常状態を維持した。

＜薬力学＞

ベースラインから Week 52 までの血清中の TARC の減少は、プラセボ群よりも本剤 300 mg Q2W 群・本剤 300 mg QW 群で大きかった。その減少は Week 2 からみられ、Week 52 までには、本剤の両群とプラセボ群との間で大きな差異がみられた。血清中の総 IgE は、本剤 300 mg Q2W 群及び本剤 300 mg QW 群で減少したが、一方、プラセボ群では変化はみられなかった（「5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験 (2) 薬力学的検討」の項を参照）。

＜抗薬物抗体 (ADA) ＞

治験薬投与下の ADA 陽性患者は、いずれの投与群でも同様（本剤 300 mg Q2W 群 12.4% [13/105 例]、本剤 300 mg QW 群 12.0% [37/308 例] 及びプラセボ群 13.7% [42/306 例]）であった。ADA の持続性反応の発現率は、本剤 300 mg Q2W 群 (1.9% [2/105 例]) 及び 300 mg QW 群 (1.3% [4/308 例]) よりもプラセボ群 (2.9% [9/306 例]) であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

小児アトピー性皮膚炎

日本人の中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした EFC16823 試験 (①) で本剤と TCS 併用投与の有効性及び安全性をプラセボと TCS の併用と比較検討した。また、EFC16823 試験に先立ち、海外における中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤単独投与での二重盲検法による R668-AD-1526 試験 (②)、中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした TCS 併用療法下の二重盲検法による R668-AD-1539 試験 Part B (④)、重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした TCS 併用療法下の二重盲検法による R668-AD-1652 試験 (③) により本剤の有効性と安全性をそれぞれプラセボと比較検討した。

V. 治療に関する項目

- ① 中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした TCS 併用療法下の二重盲検法による国内第Ⅲ相試験（EFC16823 試験）²¹⁾

目的：

主要目的：

中等症から重症の日本人小児 AD 患者に TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの有効性の評価

副次目的：

- TCS との併用により 16 週間を超えて本剤を投与したときの安全性の評価
- TCS との併用により本剤を投与したときの免疫原性の評価
- TCS との併用により本剤を投与したときの薬物動態の評価

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

対象：既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者

主な選択基準：

- スクリーニング来院時に AAD 統一診断基準により AD と診断された生後 6 カ月以上 18 歳未満の日本人男児及び女児で、親又は法的保護者（代諾者）による同意文書への署名が可能な患者^{注 1)}
- スクリーニング来院の 1 年以上前に AD に持続的に罹患している（生後 6 カ月以上 1 歳未満の被験者では 3 カ月間）と診断され、ベースライン来院前 6 カ月以内に AD に対する外用薬による治療効果が不十分^{注 2)}であった旨の直近の記録を有する患者
- スクリーニング及びベースライン来院時の IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、AD/BSA が 10%超の患者
- ベースラインにおける以下 NRS スコアの週平均が 4 以上の患者：
 - 12 歳以上 18 歳未満：そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均
 - 6 歳以上 12 歳未満：かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均
 - 生後 6 カ月以上 6 歳未満：掻破／かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均

注 1) 6 歳以上の患者（又は治験審査委員会により決定された年齢を超える患者）については、本人のアセント文書への署名及び親又は法的保護者による同意文書への署名の両方の取得を必要とした。

注) medium (Class IV) 若しくは strong (Class III) potency の TCS（必要に応じて TCI を上乗せ）を 28 日間以上又は添付文書に規定された最長期間連日使用したにもかかわらず、寛解を達成及び維持ができなかったか、疾患活動性が低い状態（IGA スコアが 0 [消失] ～2 [軽度]）に達しなかった場合

主な除外基準：

- 治験薬投与前、スクリーニング前の一定期間に前治療を受けた患者
- 本治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定がある患者
- ベースラインの体重が 5 kg 未満の患者
- 免疫不全を有する又は免疫不全疑いの患者
- 活動性感染症（HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、結核及び非結核性抗酸菌感染を含む）の患者
- ベースライン来院の 4 週間以内に生ワクチン接種を受けた患者
- スクリーニング時の臨床検査値異常（血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下、好中球数 $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満、クレアチンホスホキナーゼが ULN の 5 倍超、血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍超、及びトランスアミナーゼ [アラニンアミノトランスフェラーゼ及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ] が年齢の ULN の 3 倍超) の患者

試験方法：

適格性基準を満たした小児 AD 患者を、3 段階の年齢層（生後 6 カ月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）に層別した上で、盲検下、本剤あるいはプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合でランダム割付した。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）により更に層別した上でランダム割付した。

二重盲検投与期間終了後、全ての患者は本剤投与に切り替えて非盲検延長（OLE）期間に移行し、本剤の長期安全性及び有効性を評価した。

V. 治療に関する項目

治験薬及び投与方法：

＜本剤＞

Medium potency の TCS 併用下、ベースライン時の体重に基づく以下の用法及び用量で 16 週間投与した。

- 60 kg 以上：初回に 600mg (300mg×2 回)、その後は 300mg Q2W
- 30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400mg (200mg×2 回)、その後は 200mg Q2W
- 15 kg 以上 30 kg 未満：300mg Q4W
- 5 kg 以上 15 kg 未満：200mg Q4W

＜プラセボ＞

TCS 併用下、対応するプラセボを 16 週間投与した。

＜OLE 期間における継続投与＞

二重盲検期間に本剤にランダム割付された患者は、OLE 期間も本剤の投与を継続した（本剤/本剤群）。プラセボに割付された患者は、前記体重^注に基づく用法及び用量（体重 30kg 以上の被験者は初回用量の投与を含む）で本剤を投与した（プラセボ/本剤群）。

注）OLE 期間移行時及び Week 32 以降において被験者の体重が前回来院時点で特定の体重（15 kg、30 kg 又は 60 kg）を超えていた場合は、用法・用量を調整した。

全ての患者は、保湿剤（皮膚軟化剤）の塗布をランダム割付前の計 14 日間（ランダム割付日を除く）のうち 11 日間以上行い、その後も治験期間を通して継続することとした。いずれの種類の保湿剤も使用可能としたが、スクリーニング期間又は治験薬投与期間中、処方保湿剤（セラミド含有製剤など）又は添加剤（セラミド、ヒアルロン酸、尿素、ヘパリン、フィラグリン分解生成物など）を含む保湿剤の塗布開始は不可とした。スクリーニング来院前に保湿剤の塗布を開始していた患者については、一定用量で継続して使用することとした。

Day -14 に全ての患者は、medium potency TCS 投与を標準化された用法・用量で開始した。OLE 期間では、日本の AD に関するガイドラインを考慮して、治験担当医師の判断でいずれの強度の TCS 及び TCI も使用可能とした。

治験期間：

2 週間の TCS 標準化期間を含むスクリーニング期間（最長 5 週間）、二重盲検投与期間（16 週間）及び OLE 期間（承認又は最長 3 年間のいずれか早い時点まで）を含む治験薬投与期間、12 週間の後観察期間（OLE 期間への移行を希望しない患者のみ）

評価項目：

＜主要評価項目＞

- 投与後 16 週（Week 16）時点で EASI-75 を達成した患者の割合（EASI-75 達成率）

＜副次評価項目＞

重要な副次評価項目

- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- Week 16 時点の IGA≤1 達成率
- ベースラインから Week 16 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）^注

注）本剤の投与対象となる小児の代表的な年齢層であり、かゆみに対する効果を評価する上で最も適切な集団と想定される。

その他の副次評価項目

- ベースラインから Week 16 までの以下 NRS スコアの変化量及び変化率：
 - 12 歳以上 18 歳未満；そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均
 - 生後 6 カ月以上 6 歳未満；掻破/かゆみ NRS スコア（保護者による回答）の日内最悪値
- Week 16 時点の EASI-50 達成率
- Week 16 時点の EASI-90 達成率

V. 治療に関する項目

- ベースラインから Week 16 までの AD 病変/BSA の変化量
- 4 歳以上：ベースラインから Week 16 までの Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) 変化量
- 4 歳未満：ベースラインから Week 16 までの Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQOL) 変化量
- ベースラインから Week 16 までの POEM 変化量 等

探索的評価項目

- OLE 期間における主要及び副次評価項目

<安全性>

有害事象 (TEAE)、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査

<薬物動態>

- 血清中機能性デュピルマブ濃度及び PK パラメータ (トラフ濃度 [C_{trough}])

<免疫原性>

ADA、中和抗体 (NAb)

統計解析：

ITT 集団：治験薬投与の有無に関わらずランダム割付された全ての患者

安全性解析対象集団 (SAF)：治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての患者 (ランダム割付にかかわらず実際に受けた治験治療に従い解析を実施した)

PK 解析対象集団：いずれかの治験薬にランダム割付され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての患者

ADA 解析対象集団：治験薬が投与され、初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての患者

<有効性>

主要有効性解析は ITT で行い、治験薬投与の有無にかかわらずランダム割付された投与群に従って解析した。

二値変数の有効性評価項目は、ランダム割付の際に用いた層別因子 (年齢層、かつ 6 歳以上 12 歳未満では IGA スコア) で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析した。連続変数の評価項目は、worst-observation carried forward (WOCF) 法及び多重代入 (MI) 法を合わせた混成手法を用いて解析した。

欠測値の取り扱いについて、主要解析では、治験を中止した患者は中止後、併用禁止薬・療法及び救済治療を受けた患者は併用禁止薬・療法及び救済治療実施時以降、Non-responder として扱った。その他の場合は、MI 法を用いて欠測値を補完することとした。

OLE 期間は各項目について記述統計を用いて要約した。

<安全性>

安全性の評価項目は SAF を用い、記述的に解析した。

<薬物動態及び免疫原性>

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA：発現状況及びカテゴリー別に分類した。

試験成績：

<対象集団>

二重盲検期間：

計 62 例の患者が本剤又はプラセボのいずれかにランダム割付され (本剤群：30 例、プラセボ群：32 例)、二重盲検期間の投与を受けた (ITT 及び SAF)。本剤群の 2 例 (3.2%) が投与を中止し、1 例は「有害事象」(1.6%、投与開始前に発現した好中球数減少) により、1 例は「同意撤回」(1.6%)

V. 治療に関する項目

によるものであった。本剤群の投与中止 2 例を除く 60 例 (96.8%) が二重盲検投与期間を完了し、OLE 期間に移行した。

年齢別内訳は、生後 6 カ月以上 2 歳未満が 1 例 (1.6%)、2 歳以上 6 歳未満が 9 例 (14.5%)、6 歳以上 12 歳未満が 35 例 (56.5%) 及び 12 歳以上 18 歳未満が 17 例 (27.4%) で、ITT 集団の年齢の平均値 (SD: 範囲) は 9.8 (4.1: 1~17) 歳であった。

ベースラインの人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。全 62 例のうち 39 例 (62.9%) が男児、23 例 (37.1%) が女児で、体重の平均値 (SD) は 36.2 (17.4) kg、8.1%が 5 kg 以上 15 kg 未満、35.5%が 15 kg 以上 30 kg 未満、46.8%が 30 kg 以上 60 kg 未満、9.7%が 60 kg 以上であった。ベースライン時の疾患特性は、中等症から重症の患者集団とおおむね一致していた。EASI スコアの平均値 (SD) は 25.2 (6.8) で、45.2%は 25 以上であった。IGA スコアは 74.2%の患者が 3 (中等度)、25.8%は 4 (重度) であった。ベースラインの AD/BSA の平均値 (SD) は 49.8 (16.7) % で、45.2%の患者は 30%以上 50%未満、43.5%の患者は 50%以上であった。6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値 (SD) は 7.5 (1.4)、生後 6 カ月以上 6 歳未満の被験者における掻破/かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値 (SD) は 8.0 (1.4)、12 歳以上 18 歳未満の被験者におけるそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の平均値 (SD) は 6.8 (1.3) であった。

二重盲検投与期間中の治験薬曝露期間の平均値 (SD) は本剤群 107.4 (21.3) 日、プラセボ群 112.1 (5.0) 日であった。各投与群の 86.7%以上が治験薬を 16 週以上投与された。

OLE 期間:

OLE 期間に移行した 60 例 (本剤/本剤群 28 例、本剤/プラセボ群: 32 例) のうち、データカットオフ時点で本剤/本剤群の 1 例 (1.6%) が、患者による同意撤回により治験薬投与を中止した。

<有効性の結果>

主要評価項目:

生後 6 カ月以上 18 歳未満の中等症から重症の日本人 AD 患者 62 例を対象に、TCS 併用下本剤又はプラセボを投与したとき、Week 16 時点の EASI-75 達成率^{注)}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な (P=0.0304) 改善効果を示した。

投与 16 週時点の EASI-75 達成率 (TCS 併用、ITT)

	本剤群 (30例)	プラセボ群 (32例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
EASI-75 達成率 (例数)	43.3% (13)	18.8% (6)	25.1 [3.26,46.90] 0.0304

注) 層別因子 (ベースライン時の年齢層、かつ IGA スコア [6 歳以上12 歳未満: 3、12 歳以上: 4]) を考慮した CMH 検定

重要な副次評価項目:

Week 16 時点で、EASI スコアの変化率 (調整平均) 及び 6 歳以上 12 歳未満におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率 (調整平均) において、プラセボ群に対し本剤群で統計的に有意な改善が認められた。一方、IGA ≤1 達成率は本剤群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。

重要な副次評価項目の結果 (TCS 併用、ITT)

評価項目	本剤群 (30 例)	プラセボ群 (32 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
ベースラインからの EASI 変化量 (変化率)	-62.65 (7.87%)	-23.27 (7.81%)	-39.38 [-60.57, -18.19] 0.0003
IGA ≤1 達成率 (例数)	10.0% (3)	9.4% (3)	1.5 [-13.73, 16.66] 0.8476
ベースラインからのかゆみ NRS スコアの変化量 (変化率) a)	-39.45 (10.14%) (N=17)	-6.16 (9.65%) (N=18)	-33.28 [-59.15, -7.42] 0.0117

注) 層別因子 (ベースライン時の年齢層、かつ IGA スコア [6 歳以上12 歳未満: 3、12 歳以上: 4]) を考慮した CMH 検定

a) 日内最悪値の週平均: 6 歳以上12 歳未満

V. 治療に関する項目

その他の副次評価項目：

AD 病変及びそう痒に関する以下の項目において、本剤群の名目上の有意な改善が示された。

- ベースラインから Week 16 までの各年齢層ごとのそう痒に関する NRS スコアを併合したそう痒の日内最悪値の週平均の変化率（調整平均のプラセボ群に対する差：-21.47% [95% CI：-37.50, -5.43]、 $p = 0.0087$ ）
- 6 歳以上 12 歳未満におけるベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：-2.18 [95% CI：-4.01, -0.35]、 $p = 0.0194$ ）
- ベースラインから Week 16 までの AD 病変/BSA の変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：-18.73% [95% CI：-29.23, -8.22]、 $p = 0.0005$ ）
- ベースラインから Week 16 までの CDLQI スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：-3.25 [95% CI：-5.28, -1.22]、 $p = 0.0017$ ）
- ベースラインから Week 16 での POEM スコアの変化量（調整平均のプラセボ群に対する差：-7.56 [95% CI：-11.10, -4.03]、 $p < 0.001$ ）
- Week 16 における EASI-50 達成率：本剤群（73.3%）、プラセボ群（31.3%）、 $p = 0.0014$

OLE 期間の有効性：

Week 16 以降の OLE 期間に本剤を投与された 60 例（本剤/本剤群：28 例、プラセボ/本剤群：32 例）を対象に、Week 16 以降 Week 52 までの効果について探索的に評価した。

本剤/本剤群における EASI-75 達成率、ベースラインからの EASI スコアの変化率及び 6 歳以上 12 歳未満の患者におけるベースラインからのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率は、OLE 期間を通して維持された。また IGA $\leq$ 1 達成率は、本剤/本剤群で OLE 期間を通して改善した。

評価項目	Week 16	Week 24	Week 32	Week 40	Week 52
EASI-75 達成率	43.3%	55.7%	52.8%	62.4%	62.9%
BL からの EASI スコア変化率	-62.40%	-65.80%	-68.23%	-69.61%	-69.16%
NRS スコア変化率	-52.75%	-49.10%	-53.07%	—	—
IGA $\leq$ 1 達成率	10.0%	21.3%	27.3%	39.4%	37.8%

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団 62 例における TEAE の発現割合は、本剤群 63.3%（19/30 例）、プラセボ群では 59.4%（19/32 例）で、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったのはアレルギー性結膜炎、発熱、口腔ヘルペス、失神及び便秘であった。

本剤群の 16.7%（5/30 例）、プラセボ群の 9.4%（3/32 例）に副作用が認められ、本剤群で 2 例以上に認められた副作用^{注）}はアレルギー性結膜炎 6.7%（2/30 例）であった。

注）本剤群で 2 例以上に発現しかつプラセボ群より発現割合が高い TEAE で、医学的判断に基づき特定した。

治験薬投与下で発現した SAE は、本剤群で Day 60 に認められた末端回腸炎 1 例（3.3%）、プラセボ群の 1 例（3.1%）で認められた COVID-19 で、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。治験期間中の死亡例及び TEAE により治験薬投与を中止した患者は認められなかった。

臨床検査値について、血中好酸球数及び LDH を除き、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果を含む臨床検査値に、本剤群とプラセボ群に臨床的に意味のある差は認められなかった。

AD 患者を対象としたこれまでの臨床試験と同様、本剤群では LDH の平均値にベースラインからの経時的な低下が認められ、本剤投与による AD の疾患活動性及び重症度の低下が示唆された。プラセボ群では、二重盲検投与期間中の LDH 平均値にベースラインからの低下は認められなかった。同様に本剤群では Week 4 で好酸球数平均値にベースラインからの一過性の増加が認められたが、プラセボ群ではベースラインからの増加は認められなかった。

V. 治療に関する項目

その他のバイタルサイン及び身体所見について、両投与群間で臨床的に意味のある変化又は差は認められなかった。

24 週時点（OLE 期間の 8 週時）における TEAE の発現割合は、全体で 66.1%（41/62 例）で、本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群別ではそれぞれ 76.7%（23/30 例）、56.3%（18/32 例）であった。発現割合が 5%以上の TEAE は、上咽頭炎、アレルギー性結膜炎及び発熱であった。副作用の発現割合は全体で 19.4%（12/62 例）、本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群ではそれぞれ 33.3%（10/30 例）、6.3%（2/32 例）であった。発現割合が 5%以上の副作用は両群ともアレルギー性結膜炎（本剤/本剤群：3 例 [10.0%]、プラセボ/本剤群：2 例 [6.3%]）であった。Week 24 までに報告された SAE は、二重盲検投与期間に発現した末端回腸炎 1 例で、OLE 期間に追加の SAE は報告されなかった。死亡、治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

本剤/本剤群の 1 例（3.3%）に好中球減少症が報告され、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象の重症度は軽度で、治験薬の投与継続中に消失し（一時的な中断あり）、当該患者に感染症は報告されなかった。

Week 52 までの本剤投与期間中における TEAE の発現割合は全体で 85.5%（53/62 例）で、そのうち本剤/本剤群 90.0%（27/30 例）、プラセボ/本剤群 81.3%（26/32 例）であった。副作用は全体で 25.8%（16/62 例）に、そのうち本剤/本剤群で 40.0%（12/30 例）、プラセボ/本剤群では 12.5%（4/32 例）に認められた。全体で 2 例以上に認められた副作用はアレルギー性結膜炎 11.3%（7/62 例）及び好中球減少症 3.2%（2/62 例）であった。

Week 52 までに発現した SAE は全体で 2/62 例（3.2%）に認められ、そのうち本剤/本剤群の 1/30 例（3.3%）は二重盲検投与期間に発現した末端回腸炎で、プラセボ/本剤群の 1/32 例（3.1%）は OLE 期間に発現した注意欠如・多動性障害であった。

Week 52 までに死亡、治験薬投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

<薬物動態の結果>

PK 解析対象集団の本剤群 30 例において、血清中デュピルマブの C_{trough} 平均値は経時的に上昇し、Week 12 から Week 16 の間で定常状態に達した。デュピルマブ C_{trough} 平均値は、200 mg Q4W、300 mg Q4W 及び 300 mg Q2W の用法・用量間で同程度であったが、200 mg Q2W で投与したときの Week 16 での C_{trough} 平均値は低かった。

<抗薬物抗体（ADA）>

ADA 解析対照群 61 例（本剤群 30 例、プラセボ群 31 例）において、二重盲検投与期間の治験薬投与下で発現した ADA は、本剤群 2 例（6.7%）、プラセボ群 2 例（6.3%）に認められ、いずれも低抗体価（1,000 未満）で判定不能な ADA 反応であった。中和抗体陽性反応は、これら ADA 陽性反応を示した本剤群の 1 例（3.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

② 中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤単独投与での二重盲検法による海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1526試験）²²⁾

目的：

主要目的：

中等症から重症の小児 AD 患者に本剤を 16 週間単独投与したときの有効性のプラセボとの比較評価

副次目的：

- 本剤を 16 週間単独投与したときの安全性の評価
- 本剤を 16 週間単独投与したときの免疫原性の評価
- 本剤を 16 週間単独投与したときの薬物動態の評価

試験デザイン：国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

対象：既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者

V. 治療に関する項目

主な選択基準：

- 外用薬で効果不十分、又は外用薬の使用が医学的に推奨されない（不耐性、その他の重要な副作用又は安全性のリスクなど）12歳以上18歳未満の男女AD患者
- ベースライン時のIGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、AD病変/BSAが10%以上及びそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上

主な除外基準：

- ベースラインの体重が30 kg未満の患者
- ベースライン来院前2週間以内にTCS又はTCIもしくはcrisaboroleによる治療を受けた患者
- ベースライン来院前の4週間以内に免疫抑制剤/免疫調節剤の使用がある患者
- ベースライン来院前の4週間以内に生ワクチン接種を受けた患者
- 活動性感染症（HIV、B型肝炎、C型肝炎、結核及び非結核性抗酸菌感染を含む）の患者
- スクリーニング時の臨床検査値異常（血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下、好中球数 $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満、クレアチンホスホキナーゼがULNの5倍超、血清クレアチニンがULNの1.5倍超）の患者
- ベースライン来院前の悪性腫瘍の病歴のある患者本試験参加中に外科的処置が予定されている患者

試験方法：

適格性基準を満たした小児AD患者を、AD重症度（IGAスコアが3又は4）及び体重（60 kg未満又は60 kg以上）で層別し、盲検下で本剤Q2W群、Q4W群あるいはプラセボ群のいずれかに1：1：1の割合でランダム割付し、それぞれの用法及び用量で16週間投与した。

二重盲検投与期間終了後、全ての患者はOLE試験（R668-AD-1434試験）への参加機会が与えられ、非盲検で本剤の投与を継続した。OLE試験への参加を辞退した患者には、投与期間終了後12週間の後観察を実施した。

試験薬及び投与方法：

＜本剤＞

ベースライン時の体重に基づき以下の用法及び用量で16週間投与した。

- Q2W群：初回用量400 mg投与後、200 mg Q2W投与（体重60 kg未満）、又は初回用量600 mg投与後、300 mg Q2W投与（体重60 kg以上）
- Q4W群：初回用量600 mg投与後、300 mg Q4W投与（体重による調整なし）

盲検性を維持するため、全ての患者にDay 1からWeek 14まで試験薬をQ2Wで投与し、Q4W群では、本剤が投与されない週にはプラセボを投与した。

＜プラセボ＞

対応するプラセボをQ2Wで16週間投与した。

＜基本治療＞

全ての患者は、保湿剤（皮膚軟化剤）の1日2回以上の塗布をランダム割付前の連続7日間以上及びランダム割付以降の試験期間（該当する場合、全28週間）を通して継続することとした。

＜救済治療＞

救済治療として試験担当医師の判断で薬剤投与及び処置のいずれも可能とした。

本試験は単独療法試験のため、ADに対する外用薬（TCS及びTCI）による治療を同時に併用することは許容しなかったが、医学的に必要な場合（耐え難いAD症状のコントロールなど）には、試験担当医師の判断で、ADに対する救済治療を実施できた。救済治療には、外用薬（medium又はhigh potency TCS）に加え、7日間以上の外用薬使用後に十分な改善が得られなかった患者に対してはステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど）などの経口／全身性の薬剤を用いた。

試験期間：

スクリーニング期間（最長5週間）、二重盲検投与期間（16週間）及び後観察期間（12週間：OLE試験に移行しなかった患者のみ）

V. 治療に関する項目

評価項目：

<主要評価項目>

- Week 16 時点の IGA $\leq$ 1 達成率
- Week 16 時点の EASI-75 達成率^{注)}

注) EU 及び EU 参照国では IGA $\leq$ 1 達成率とともに主要評価項目として設定された。

<副次評価項目>

重要な副次評価項目

- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- ベースラインから Week 16 までのそう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の変化率
- Week 16 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（減少）した患者の割合（NRS-3 達成率）
- Week 16 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（減少）した患者の割合（NRS-4 達成率）

<安全性>

有害事象（TEAE）、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査

<薬物動態>

- 血清中機能的デュピルマブ濃度及び PK パラメータ（C_{trough}）

<免疫原性>

ADA、NAb

統計解析：

最大の解析対象集団（FAS）：ランダム割付された全ての患者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての患者（ランダム割付にかかわらず実際に受けた治験治療に従い解析を実施した）

PK 解析対象集団：いずれかの治験薬にランダム割付され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての患者

ADA 解析対象集団：治験薬が投与され、初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての患者

<有効性>

主要評価項目については、ランダム割付の際に用いた層別因子（AD 重症度及び体重）で調整した CMH 検定を用いて解析した。

主要解析では、治験を中止した場合は治験中止後の時点で、救済治療を受けた場合は救済治療の使用後、Week 16 のデータが欠測の場合は Week 16 において、当該患者を non-responder とした。

二値変数の有効性副次評価項目は、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 MI 法を用いた共分散分析（ANCOVA）を行った。救済治療を実施した場合、Week 16 までの救済治療の使用後の被験者の有効性データを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、階層検定手順を用いて本剤の 2 投与群（Q2W 群及び Q4W 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。

<安全性>

安全性の評価項目は SAF に基づき、記述統計を用いて解析した。

<薬物動態及び免疫原性>

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA、NAb：発現状況及びカテゴリー別に分類した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

計 251 例の患者が本剤 2 投与群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合でランダム割付され（本剤 Q2W 群 : 82 例 [200 mg Q2W 群 ; 43 例、300 mg Q2W 群 ; 39 例]、本剤 Q4W 群 : 84 例、プラセボ群 : 85 例）、投与を受けなかった Q4W 群の 1 例を除く 250 例が二重盲検期間の投与を受けた（SAF）。全体で 20 例（本剤群 11 例、プラセボ群 9 例）が投与を中止し、本剤群での中止理由は「併用禁止薬の使用」及び「同意撤回」が各 3 例、「試験実施計画書の逸脱」及び「有害事象」各 2 例、「追跡不能」1 例であった。プラセボ群では「有効性の欠如」6 例、「同意撤回」2 例、「有害事象」1 例であった。

251 例のうち 201 例（80.1%）が二重盲検投与期間を完了後、OLE 期間に移行した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で均衡していた。男児及び女児の割合はそれぞれ 59.0%及び 41.0%で、84.9%の患者は 5 歳までに AD を発症しており、AD の罹病期間の平均値（SD）は 12.2（3.20）年であった。EASI スコアの平均値（SD）は 35.5（14.16）で、IGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）の患者の割合は、それぞれ 46.2%及び 53.8%であった。そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均の平均値（SD）は 7.6（1.66）、BSA に占める AD 病変の割合の平均値（SD）は 56.5（22.97）%であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

Week 16 時点の IGA ≤ 1 達成率及び EASI-75 達成率において、本剤 2 投与群でプラセボ群との比較で統計的に有意な（ $P < 0.0001$ ）改善効果を示した。

本剤単独投与 16 週時点の主要評価項目の結果（FAS）

評価項目	本剤Q2W群（82例）	本剤Q4W群（84例）	プラセボ群（85例）
IGA ≤ 1 達成率（例数）	24.4 %（20）	17.9 %（15）	2.4 %（2）
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	22. [12.2, 31.9]	15.5 [6.7, 24.3]	—
p 値 ^注	<0.0001	0.0007	—
EASI-75 達成率（例数）	41.5 %（34）	38.1 %（32）	8.2 %（7）
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	33.2 [21.1, 45.4]	29.9 [17.9, 41.8]	—
p 値 ^注	<0.0001	<0.0001	—

注）層別因子（IGAスコア：3又は4、体重：60kg 以上又は60kg未満）を考慮したCMH検定

重要な副次評価項目：

各評価項目（EASI スコアのベースラインからの平均変化率の調整平均、そう痒 NRS スコアのベースラインからの平均変化率の調整平均、NRS-3 達成率、NRS-4 達成率）について、Week 16 でプラセボとの比較で本剤群の統計的に有意（ $p \leq 0.0001$ ）かつ臨床的に意義のある改善が示された。

本剤単独投与 16 週時点の重要な副次評価項目の結果（FAS）

評価項目	本剤Q2W群（82例）	本剤Q4W群（84例）	プラセボ群（85例）
ベースラインからのEASI変化率（SE）	-65.9 %（3.99）	-64.8 %（4.51）	-23.6 %（5.49）
ベースラインからのそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均変化率（SE）	-47.9 %（3.43）	-45.5 %（3.54）	-19.0 %（4.09）
NRS-3達成率（例数）	48.8 %（40）	38.6 %（32）	9.4 %（8）
NRS-4達成率（例数）	36.6 %（30）	26.5 %（22）	4.8 %（4）

注）層別因子（IGAスコア：3又は4、体重：60kg 以上又は60kg未満）を考慮したCMH検定

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団 250 例における TEAE の発現割合は本剤群 67.9 % (112/165 例)、プラセボ群では 69.4 % (59/85 例) で、本剤 Q2W 群では 72.0% (59/82 例)、Q4W 群では 63.9 % (53/83 例) であった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった主な TEAE、上咽頭炎、結膜炎及びレンサ球菌性咽頭炎であった。

副作用は本剤 Q2W 群で 22.0% (18/82 例)、Q4W 群では 14.5% (12/83 例) に、プラセボ群では 15.3% (13/85 例) の患者に認められた。本剤 Q2W 群で 2 例以上に認められた副作用は結膜炎、アレルギー性結膜炎、注射部位疼痛及び注射部位腫脹各 3 例 (3.7%) の他、上気道感染、注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位熱感が各 2 例 (2.4%) であった。Q4W 群ではアレルギー性結膜炎 3 例 (3.6%) 及び単純ヘルペス 2 例 (2.4%) であった。

治験中の死亡例は認められなかった。治験薬投与下で発現した SAE は本剤 2 投与群では認められず、プラセボ群で虫垂炎 1 例 (1.2%) であった。

プラセボ群の 1 例が TEAE (アトピー性皮膚炎) により治験薬投与を中止した。本剤 Q2W 群では 2 例がアトピー性皮膚炎及び食物アレルギー (各 1 例) により投与を中止したが、いずれも本剤との因果関係が否定され、OLE 試験 (R668-AD-1434 試験) 中に治験薬投与を再開したことから、TEAE による治験薬投与中止例に含めなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体所見について、各投与群間で臨床的に意味のある変化又は差は認められなかった。本剤群で LDH 平均値のベースラインからの減少 (基準範囲内) が見られ、プラセボ群の減少は本剤群と比較して小さかった。LDH 高値は AD の疾患活動性及び重症度と関連性があることから予測されたものであった。

＜薬物動態の結果＞

血清中デュピルマブ濃度は Week 12 以前に定常状態に達したと考えられた。定常状態である Week 16 での C_{trough} の平均値 (±SD) は Q4W 群 (19.8±15.9 mg/L) と比較して、Q2W 群 (54.5±27.0 mg/L) で約 3 倍高かった。Q2W 投与では、本剤 200 mg を投与された体重 60 kg 未満の投与群と 300 mg を投与された体重 60 kg 以上の投与群の曝露量は同程度であった。全ての体重に対して同じ用法・用量で本剤を投与したときに予測されたとおり、300 mg Q4W 群の C_{trough} 値は、体重 60 kg 未満の患者と比較して、体重 60 kg 以上で低かった。

＜抗薬物抗体＞

治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、Q2W 群で 16.0%、Q4W 群で 20.7%、プラセボ群で 3.5% であった。本剤投与下で発現した反応のほとんどが一過性で低抗体価の ADA 反応であり、高抗体価の ADA 反応は認められず、持続性の ADA 反応であったのは Q2W 群で 2.5%、Q4W 群で 2.4%、プラセボ群では 1.2% であった。

NAb 陽性が認められたのは、Q2W 群で 4.9%、Q4W 群で 4.9%、プラセボ群では 1.2% であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上 15kg 未満: 1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満: 1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上: 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上: 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

〈気管支喘息〉

V. 治療に関する項目

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュビルマブ（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ビルマブ（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、成人にはデュビルマブ（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、成人にはデュビルマブ（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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

③ 重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした TCS 併用療法下の二重盲検法による海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1652 試験)²³⁾

目的：

主要目的：

6 歳以上 12 歳未満の重症の小児 AD 患者に TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの有効性のプラセボとの比較評価

副次目的：

- TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの安全性の評価
- TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの免疫原性の評価
- TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの薬物動態の評価

試験デザイン：国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

対象：既存治療で効果不十分な重症の小児 AD 患者

主な選択基準：

- 外用薬で効果不十分な重症 AD（IGA スコアが 4、EASI スコアが 21 以上、及び AD 病変/BSA が 15%以上）を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者
- ベースライン来院直前の連続 7 日間、少なくとも 1 日 2 回安定量の局所皮膚軟化剤(保湿剤)を塗布している患者。
- スクリーニング来院時に AAD 統一診断基準により AD と診断された 6 歳以上 12 歳未満の日本人男児及び女児で、単独で、又は必要に応じて両親/法的保護者の助けを借りながら、試験関連の質問票を理解し記入できる患者
- スクリーニング来院の 1 年以上前に AD に持続的に罹患していると診断され、ベースライン来院前 6 カ月以内に AD に対する外用薬による治療効果が不十分であった旨の直近の記録を有する患者

主な除外基準：

- ベースラインの体重が 15kg 未満の患者
- ベースライン来院前 2 週間以内の TCI, crisabarole による治療を受けた患者
- ベースライン来院の 4 週間以内に生ワクチン接種を受けた患者
- 本試験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定がある患者
- 免疫不全を有する又は免疫不全疑いの患者
- 活動性感染症（HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、結核及び非結核性抗酸菌感染を含む）の患者
- スクリーニング時の臨床検査値異常（血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下、好中球数 $1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満、クレアチンホスホキナーゼが ULN の 2.5 倍超、血清クレアチニンが ULN の 2.5 倍超）の患者
- 本試験参加中に外科的処置が予定されている患者

試験方法：

適格性基準を満たした小児 AD 患者を、ベースライン時の体重（30 kg 未満、30 kg 以上）及び地域

V. 治療に関する項目

(北米、欧州)で層別し、盲検下で本剤 Q2W 群、Q4W 群あるいはプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合でランダム割付した。

二重盲検投与期間終了後、全ての患者は OLE 試験 (R668-AD-1434 試験) への参加機会が与えられ、本剤の投与を継続した。OLE 試験への参加を辞退した患者には、投与期間終了後 12 週間の後観察を実施した。

治験薬及び投与方法：

＜本剤＞

Medium potency の TCS 併用下、ベースライン時の体重に基づく以下の用法及び用量で 16 週間投与した。

- Q2W 群：初回用量 200 mg 投与後、100 mg Q2W (体重 30 kg 未満) 又は初回用量 400 mg 投与後、200 mg Q2W (体重 30 kg 以上)
- Q4W 群：初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q4W (体重による調整なし)

＜プラセボ＞

TCS 併用下、対応するプラセボを 16 週間投与した。

＜基本治療＞

全ての患者は、保湿剤 (皮膚軟化剤) の塗布をランダム割付前の連続 7 日間以上、及びランダム割付以降の治験期間 (該当する場合、全 28 週間) を通して継続することとした。スクリーニング来院前に保湿剤の塗布を開始した場合、当該患者は同じ保湿剤を継続して一定用量で使用できることとした。

Day -14 以降、全ての患者は、medium potency TCS を標準的な用法・用量で開始し、臨床反応に応じて調整した。AD に対するその他の外用薬による治療を同時に実施することは許容しなかった。

＜救済治療＞

治験期間中、AD に対する救済治療を受けることが可能であった。治験担当医師は、救済治療開始前に医師による全般評価 (IGA) を実施し、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を開始した。可能な場合、治験担当医師はまず high potency TCS などの外用薬の使用を検討し、7 日間以上の外用薬使用後に十分な改善が得られなかった場合のみ、ステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬 (シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど) などの経口/全身性薬剤の使用を考慮することが推奨された。

救済治療が外用薬で行われた場合は治験薬投与を継続できた。Very high potency 及び super potent の TCS は 12 歳未満の患者への使用は推奨されないため、本治験では救済治療であっても使用を禁止した。治験期間中、救済治療として全身性ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬 (シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど) を投与された患者は、治験薬投与を中止することとした。

治験期間：

2 週間の TCS 標準化期間を含むスクリーニング期間 (最長 9 週間)、二重盲検投与期間 (16 週間) 及び OLE 期間を含む治験薬投与期間、後観察期間 (12 週間：OLE 試験に移行しなかった患者のみ)

評価項目：

＜主要評価項目＞

- Week 16 時点の EASI-75 達成率^{注)}
- Week 16 時点の IGA ≤ 1 達成率

注) EU 及び EU 参照国では IGA ≤ 1 達成率とともに主要評価項目として設定された。

＜副次評価項目＞

重要な副次評価項目

- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率

V. 治療に関する項目

その他の副次評価項目

- ベースラインから Week 16 までのかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化量
- Week 16 時点の EASI-50 達成率
- Week 16 時点の EASI-90 達成率
- ベースラインから Week 16 までの AD 病変/BSA の変化量
- ベースラインから Week 16 までの SCORAD スコアの変化量
- Week 16 時点の NRS-3 達成率
- Week 16 時点の NRS-4 達成率
- ベースラインから Week 16 までの CDLQI スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 までの POEM スコアの変化量 等

＜安全性＞

有害事象（TEAE）、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査

＜薬物動態＞

- 血清中機能的デュピルマブ濃度及び PK パラメータ（C_{trough}）

＜免疫原性＞

ADA、NAb

統計解析：

最大の解析対象集団（FAS）：ランダム割付された全ての患者

modified FAS（mFAS）：ランダム割付された患者は含まれるが、盲検化されていない可能性のある患者は除外される

安全性解析対象集団（SAF）：Week16 までに治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての患者（ランダム割付にかかわらず実際に受けた治験治療に従い解析を実施した）

PK 解析対象集団：いずれかの治験薬にランダム割付され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての患者

ADA 解析対象集団：治験薬が投与され、初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての患者

＜有効性＞

主要有効性解析は FAS で行い、治験薬投与の有無にかかわらずランダム割付された投与群に従って解析した。

主要評価項目については、ランダム割付の際に用いた層別因子（体重及び地域）で調整した CMH 検定を用いて解析した。

主要解析では、治験を中止した場合は治験中止後の時点で、救済治療を受けた場合は救済治療の使用後、Week 16 のデータが欠測の場合は Week 16 において、当該患者を non-responder とした。

二値変数の有効性副次評価項目は、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 MI 法を用いた ANCOVA を行った。救済治療を実施した場合、Week 16 までの救済治療の使用後の被験者の有効性データを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、階層検定手順を用いて本剤 2 つの投与群（Q2W 群及び Q4W 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。

＜安全性＞

安全性の評価項目は SAF を用い、記述的に解析した。

＜薬物動態及び免疫原性＞

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA 及び NAb：発現状況及びカテゴリー別に分類した。

試験成績：

＜対象集団＞

計 367 例の患者が本剤又はプラセボのいずれかにランダム割付され（本剤 Q2W 群：122 例、Q4W

V. 治療に関する項目

群：122 例、プラセボ群：123 例)、治験薬を投与されなかった 5 例 (本剤 Q2W 群：1 例、Q4W 群：2 例、プラセボ群：2 例) を除く 362 例が二重盲検期間の投与を受けた (SAF)。全体で 16 例が投与を中止し、主な中止理由は「有効性の欠如」(プラセボ群 2 例)、「有害事象」(本剤及びプラセボ群各 1 例)、「同意撤回」(本剤群 2 例、プラセボ群 4 例) であった。本剤群 223 例およびプラセボ群 112 例の計 335 例が OLE 試験に移行し本剤の投与を継続した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で均衡していた。

男児及び女児の割合はそれぞれ 49.9%及び 50.1%で、AD の罹病期間の平均値 (SD) は 7.3 (2.30) 年であった。ベースライン時の EASI スコアの平均値 (SD) は 37.9 (11.79)、99.7%の患者がベースライン時に IGA スコア 4 (重度) で、適格性基準と一致していた。かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値 (SD) は 7.8 (1.54)、AD/BSA の平均値 (SD) は 57.6 (21.10) %であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

6 歳以上 12 歳未満の重症 AD 患者を対象に、TCS 併用下、本剤又はプラセボを投与したとき、主要有効性評価項目とした Week 16 時点の EASI-75 達成率及び IGA $\leq$ 1 達成率において、本剤群はプラセボ群との比較で統計的に有意な結果が示された。また、本邦での承認用法及び用量に該当する集団 (200mg Q2W [体重 30kg 以上] 及び 300mg Q4W [体重 30kg 未満]) 120 例における EASI-75 達成率 (75.0% [90/120 例]) 及び IGA $\leq$ 1 達成率 (34.2% [41/120 例]) のプラセボ群との差 (95%信頼区間) はそれぞれ 48.2% (37.16, 59.19) 及び 22.8% (12.61, 32.96) で、本剤群でプラセボ群に比べて高い改善効果が示された。

投与 16 週時点の IGA $\leq$ 1 達成率・EASI-75 達成率 (TCS 併用、FAS)

評価項目	本剤Q2W群 (122例)	本剤Q4W群 (122例)	プラセボ群 (123例)
IGA $\leq$ 1 達成率 [95%信頼区間]	29.5 % (21.6,38.4)	32.8 % (24.6,41.9)	11.4 % (6.4,18.4)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	18.1 (8.3, 28.0)	21.4 (11.4, 31.5)	—
p 値 ^{注)}	0.0004	<0.0001	
EASI-75 達成率 [95%信頼区間]	67.2 % (58.1, 51.8)	69.7 % (60.7, 77.7)	26.8 % (19.2,35.6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	40.4 (29.0, 51.8)	42.8 (31.5, 54.1)	—
p 値 ^{注)}	<0.0001	<0.0001	

注) 層別因子 (ベースライン時の体重及び地域) を考慮したCMH検定

重要な副次評価項目：

Week 16 時点で、EASI スコアのベースラインからの平均変化率 (調整平均)、及びそう痒 NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率 (調整平均) について、プラセボ群との比較において本剤群で統計的に有意 (p<0.0001) な結果が得られた。

重要な副次評価項目の結果 (TCS 併用、FAS)

評価項目	本剤Q2W群 (122 例)	本剤Q4W群 (122 例)	プラセボ群 (123 例)
ベースラインからのEASI変化率 (SE)	-78.4 % (2.35)	-82.1 % (2.37)	-48.6 % (2.46)
ベースラインからのそう痒NRS スコアの変化率 ^{a)} (SE)	-57.0 % (2.77)	-54.6 % (2.89)	-25.9 % (2.90)

a) 日内最悪値の週平均の変化率

その他の副次評価項目：

AD 病変及びそう痒に関するその他の項目 (EASI-50 達成率、EASI-90 達成率、NRS-3 又は NRS-4 達成率、POEM スコアのベースラインからの平均変化量、CDLQI スコアのベースラインからの平均変化量、及び SCORAD スコアのベースラインからの平均変化率) においても、プラセボ群との比較において本剤群の有意 (p<0.0001) な結果が示された。

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団 362 例における TEAE の発現割合は、本剤 Q2W 群 67.2% (82/122 例)、Q4W 群 65.0% (78/120 例)、プラセボ群では 73.3% (88/120 例) で、プラセボ群と比較して本剤 2 群で発現割合の高い主な TEAE は、上咽頭炎、結膜炎、注射部位紅斑、注射部位腫脹、アレルギー性結膜炎、伝染性軟属腫及び皮膚乳頭腫であった。

副作用は本剤 Q2W 群で 24.6% (30/122 例)、Q4W 群で 20.0% (24/120 例)、プラセボ群では 10.8% (13/120 例) に認められた。本剤 Q2W 群で発現割合 2%以上の副作用は注射部位紅斑 5.7% (7 例)、結膜炎及び注射部位腫脹が各 4.9% (各 6 例)、細菌性結膜炎 2.5% (3 例) で、Q4W 群では結膜炎 3.3% (4 例) の他、上気道感染、注射部位紅斑及び注射部位疼痛各 2.5% (3 例) であった。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

治験薬投与下で発現した SAE は本剤群 1.7% (2/120 例) 及びプラセボ群 1.7% (2/120 例) に認められた。本剤で認められた SAE は、Q4W 群 (2 例/120 例) の食物アレルギー、尿路感染が各 1 例で、プラセボ群では、喘息及びアトピー性皮膚炎各 1 例であった。いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、治験薬投与中止に至った SAE は認められなかった。

Q2W 群 2 例 (食物アレルギー及び細菌性結膜炎) 及びプラセボ群 2 例 (喘息及びアトピー性皮膚炎) が TEAE により治験薬投与を中止した。このうち細菌性結膜炎については治験薬との因果関係が否定できないと判断された。食物アレルギー反応を発現した患者は救急搬送され、処置 (治療薬) により改善し、当該患者に既存のアレルギーがあったことから、治験担当医師により本剤との因果関係は否定された。

血液生化学検査及び血液学的検査の平均値及び中央値は、各来院時でベースライン値とおおむね一致していたが、本剤群で LDH に経時的な低下が認められたが、LDH 高値は AD の疾患活動性及び重症度と関連性があることから予測されたものであった。本剤群の 1 例で一過性の好酸球数増加が認められたが、TEAE に関連するものではなかった。バイタルサイン、身体所見又は ECG 所見 (Fridericia 補正 QT 間隔に基づく) に関して、全ての投与群間で臨床的に意味のある変化又は違いは認められなかった。

＜薬物動態の結果＞

血清中デュピルマブ濃度は Q2W 群では Week 8 以前、Q4W 群では Week 12 以前に定常状態に達した。

Week 16 と比較して Week 4 での C_{trough} の平均値は Q2W 群では約 14%低く、Q4W 群では約 21%高かった。

＜免疫原性＞

本剤 Q4W 群では ADA 陽性の患者はみられず、100 mg Q2W 群で 4.9%、200 mg Q2W 群で 5.3%、プラセボ群では 1.7%が ADA 陽性であった。いずれも低抗体価 (1,000 未満) で、ほとんどが一過性 ADA 反応であり、持続性 ADA 反応が認められた被験者は全体で 1%未満であった。NAb は 100 mg Q2W 群の 2 例 (3.3%) 及び 200 mg Q2W 群の 1 例 (1.8%) で陽性反応が認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に600mgを皮下投与し、その後は1回300mgを2週間隔で皮下投与する。
通常、生後6カ月以上の小児にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として体重に応じて以下を皮下投与する。

5kg 以上15kg 未満: 1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満: 1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上: 初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上: 初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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。

V. 治療に関する項目

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

④ 中等症から重症の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした TCS 併用療法下の二重盲検法による海外 第Ⅲ相試験（R668-AD-1539 試験 Part B）²⁴⁾

目的：

主要目的：

生後 6 カ月以上 6 歳未満の中等症から重症の小児 AD 患者に TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの有効性のプラセボとの比較評価

副次目的：

- TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの安全性の評価
- TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの免疫原性の評価
- TCS との併用により本剤を 16 週間投与したときの薬物動態の評価

試験デザイン：国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

対象：既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者

主な選択基準：

- スクリーニング時に生後 6 カ月以上 6 歳未満で、AD に対する外用薬による治療効果不十分な AD 患者
- スクリーニング/ベースライン時の IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、及び AD 病変 / BSA が 10%以上の患者
- ベースライン時の搔破/かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均が 4 以上の患者

主な除外基準：

- ベースライン時の体重が 5kg 未満又は 30kg 以上
- 低力価の局所コルチコステロイドによる重大な副作用の既往歴がある患者
- ベースライン来院前 2 週間以内の TCI, crisaborole による治療
- ベースライン来院前 4 週間以内に免疫抑制/免疫調節薬の使用がある患者
- ベースライン来院前 4 週間以内生ワクチンの使用がある患者
- 活動性の感染症（HIV、B 型肝炎、C 型肝炎、結核及び非結核性抗酸菌感染を含む）で、ベースライン来院前 2 週間以内に抗生物質、抗ウイルス薬、抗原虫薬、抗真菌薬の全身投与を必要とする患者
- 急性又は慢性肝炎、肝硬変、肝不全等の既知の肝疾患、又は現在治療中の肝疾患、又はスクリーニング期間中の正常値[ULN]の上限の 3 倍を超える持続性、トランスアミナーゼ(アラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT]、および/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST])の上昇により示される肝疾患の証拠が認められる患者
- 以下の臨床検査値異常の 1 つ以上が認められた場合（血小板数 $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、1 歳未満の患者では好中球 $\leq 1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、1 歳以上 6 歳未満の患者では好中球 $\leq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好酸球 $5000/\mu\text{L}$ 超、クレアチンホスホキナーゼ(CPK) $> 2.5 \times \text{ULN}$ もしくは血清クレアチニン $> 1.5 \times \text{ULN}$)
- 本試験参加中に外科的処置が予定されている患者

試験方法：

適格性基準を満たした小児 AD 患者を、ベースライン時の体重（5 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 30 kg 未満）、疾患重症度（IGA スコアが 3 又は 4）及び地域（北米、欧州）で層別し、盲検下で本

V. 治療に関する項目

剤群あるいはプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合でランダム割付した。

中等症 (IGA スコアが 3) の AD 患者の組入れ人数の上限は約 40 例とした。

二重盲検投与期間終了後、全ての患者は OLE 試験 (R668-AD-1434 試験) への参加を可能とした。

OLE 試験への参加を辞退した患者は、投与期間終了後 12 週間の後観察に移行することとした。

治験薬及び投与方法：

＜本剤＞

Low potency の TCS 併用下、以下のベースライン時の体重に基づく固定用量で 16 週間投与した。

- 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg Q4W
- 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg Q4W

＜プラセボ＞

TCS 併用下、ベースラインの体重区分に基づき対応するプラセボを 16 週間投与した。

＜基本治療＞

Low potency TCS による基本治療として、特にヒドロコルチゾン酢酸エステル 1% クリームを標準的な用法・用量で治験期間を通して投与した。

全ての患者は、保湿剤（皮膚軟化剤）1 日 2 回の塗布をランダム割付前の連続 7 日間以上、及びランダム割付以降の治験期間を通して継続することとした。治験継続のため、保湿剤がランダム割付前の 7 日間での 14 回のうち計 11 回以上塗布されている必要があった。

＜救済治療＞

救済治療は Day 14 以降のみ許容された。

AD に対するその他の外用薬による治療を同時に実施することは許容しなかったが、医学的に必要な場合 (IGA スコアが 3 以上、又は耐え難い AD 症状のコントロールなど) には、治験担当医師の判断で、AD に対する救済治療を実施できた。治験担当医師はまず外用薬 (medium 若しくは high potency TCS 及び／又は TCI) の使用を検討し、7 日間以上の外用薬使用後に十分な改善が得られなかった患者に対して、全身性薬剤の使用を考慮することが推奨された。

救済治療が外用薬で行われた場合は治験薬投与を継続できた。Very high potency 及び super potent の TCS は 12 歳未満の患者への使用は推奨されないため、本治験では救済治療であっても使用を禁止した。

治験期間中、救済治療として外用薬を 7 日間以上使用したが十分な改善が得られず、ステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬 (シクロスポリン、MTX、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンなど) などの経口／全身性の薬剤を投与された患者は、治験薬投与を中止することとした。

治験期間：

2 週間の low potency TCS による標準化期間を含むスクリーニング期間 (最長 56 日間)、二重盲検投与期間 (16 週間)、後観察期間 (12 週間：OLE 試験に移行しなかった患者のみ)

評価項目：

＜主要評価項目＞

- Week 16 時点の IGA ≤ 1 達成率^{注 1)}
- Week 16 時点の EASI-75 達成率^{注 2)}

注 1) 米国及び米国参照国での主要評価項目

注 2) EU 及び EU 参照国では IGA ≤ 1 とともに主要評価項目として設定された。

＜副次評価項目＞

重要な副次評価項目

- ベースラインから Week 16 までの EASI スコアの変化率
- ベースラインから Week 16 までの搔破/かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率及び変化量

V. 治療に関する項目

その他の副次評価項目

- Week 16 時点の EASI-50 達成率
- Week 16 時点の EASI-90 達成率
- ベースラインから Week 16 までの AD 病変/BSA の変化量
- ベースラインから Week 16 までの SCORAD スコアの変化量及び変化率
- Week 16 時点の掻破／かゆみ NRS-3 達成率
- Week 16 時点の掻破／かゆみ NRS-4 達成率
- ベースラインから Week 16 までの皮膚疼痛 NRS スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 までの睡眠の質 NRS スコアの変化量
- ベースラインから Week 16 までの CDLQI スコア（4 歳以上）、IDQOL スコア（4 歳未満）の変化量 等

<安全性>

有害事象（TEAE）、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査

<薬物動態>

- 血清中機能的デュピルマブ濃度及び PK パラメータ（C_{trough}）

<免疫原性>

ADA、NAb

統計解析：

最大の解析対象集団（FAS）：ランダム割付された全ての患者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての患者（ランダム割付にかかわらず実際に受けた治験治療に従い解析を実施した）

PK 解析対象集団：いずれかの治験薬にランダム割付され、治験薬の初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない薬物濃度の結果が得られた全ての患者

ADA 解析対象集団：治験薬が投与され、初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての患者

<有効性>

主要有効性解析は FAS で行い、ランダム割付の際に用いた層別因子（地域、ベースライン時の疾患重症度及び体重）で調整した CMH 検定を用いて解析した。

副次評価項目では、二値変数については主要評価項目の解析と同様の手法を用い、連続変数については投与群、ランダム割付時に用いた層別因子及び関連するベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を主要解析とした。

救済治療を受けた患者の有効性データの取扱いについては、二値変数の評価項目では救済治療実施以後は当該データを non-responder とし、連続変数の評価項目では欠測として WOCF 法で補完した。

<安全性>

安全性の評価項目は SAF を用い、記述的に解析した。

<薬物動態及び免疫原性>

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA 及び NAb：発現状況及びカテゴリ別に分類した。

試験成績：

<対象集団>

計 162 例（FAS）の患者が本剤又はプラセボのいずれかにランダム割付され（本剤群：83 例、プラセボ群：79 例）、治験薬を投与されなかったプラセボ群の 1 例を除く 161 例が二重盲検期間の投与を

V. 治療に関する項目

受けた (SAF)。本剤群 83 例のうち 200 mg Q4W 群は 26 例、300mg Q4W 群は 57 例であった。本剤群の 1 例が「TEAE (AD 再燃)」により、プラセボ群では 3 例 (「同意撤回」、「追跡不能」及び「全身性ステロイド薬の処方」各 1 例) が治験薬投与を中止した。

16週間の二重盲検投与期間を終了した本剤群 81 例 (97.6%) 及びプラセボ群 75 例 (94.9%) が OLE 試験に移行し、本剤の投与を継続した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で均衡していた。

対象患者の 93.2%は 2 歳以上 6 歳未満で、生後 6 カ月以上 2 歳未満は 6.8%であった。

男女の割合はそれぞれ 61.1%及び 38.9%で、本剤群ではそれぞれ 53.0%及び 47.0%であったが、プラセボ群の男児の割合は 69.6%であった。

AD の罹病期間の平均値 (SD) は 3.4 (1.31) 年であった。中等症の AD 患者の組入れ上限 (40 例) を考慮したため、162 例中 37 例 (22.8%) でベースライン時の IGA スコア 3 (中等度)、125 例 (77.2%) で IGA スコア 4 (重度) であった。EASI スコアの平均値 (SD) は 34.1 (13.08)、掻破/かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の平均値 (SD) は 7.6 (1.40)、AD/BSA (SD) は 58.4 (21.70) %であった。ベースラインの IGA スコアが 4 の重症 AD を有する部分集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体集団とおおむね一致していた。

治験薬の平均曝露期間 (SD) は本剤群で 112.1 (7.84) 日、プラセボ群では 110.7 (9.81) 日であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

主要有効性評価項目とした Week 16 時点の IGA ≤1 達成率及び EASI-75 達成率において、本剤群はプラセボ群に比べて統計的に有意な ($P < 0.0001$) 改善効果を示した。

投与 16 週時点の EASI-75 達成率 (TCS 併用、FAS)

評価項目	本剤群 (83例)	プラセボ群 (79例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
IGA ≤1 達成率 (例数)	27.7 % (23)	3.9 % (3)	23.8 % [-13.27, 34.37] <0.0001
EASI-75 達成率 (例数)	53.0 % (44)	10.7 % (8)	42.3 % [-29.47, 55.16] <0.0001

注) 層別因子 (地域、ベースライン時の疾患重症度 [IGA=3 又は 4] 及び体重) を考慮した CMH 検定

重要な副次評価項目：

Week 16 時点で、EASI スコアのベースラインからの平均変化率 (調整平均)、及び掻破/かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均の変化率 (調整平均) について、プラセボ群との比較において本剤群で統計的に有意 ($p < 0.0001$) な結果が得られた。

重要な副次評価項目の結果 (TCS 併用、FAS)

評価項目	本剤群 (83例)	プラセボ群 (79例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
ベースラインからの EASI 変化率 (SE)	-70.0 % (4.85)	-19.6 % (5.13)	-50.4 % [-62.38, -38.40] <0.0001
ベースラインからの掻破/かゆみ NRS スコアの変化率 ^{a)} (SE)	-49.4 % (5.03)	-2.2 % (5.22)	-47.1 % [-59.47, -34.79] <0.0001

注) 層別因子 (地域、ベースライン時の疾患重症度 [IGA=3 又は 4] 及び体重) を考慮した CMH 検定

a) 日内最悪値の週平均の変化率

V. 治療に関する項目

その他の副次評価項目：

その他の項目について、Week 16 時点において AD の様々な指標を評価した全ての評価項目で、プラセボ群との比較において本剤群で統計的に有意 ($p \leq 0.0001$) な結果が得られた。

その他の副次評価項目の結果 (TCS 併用)

評価項目	本剤群 (83例)	プラセボ群 (79例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^(注)
掻破/かゆみNRS-4達成率 (例数)	48.1 % (40/83例)	8.9 % (7/78)	39.2 % (26.18, 52.27) <0.0001
掻破/かゆみNRS-3達成率 (例数)	53.3 % (44/83例)	9.9 % (8/78例)	43.3 % (30.03%, 56.67%) <0.0001
EASI-50達成率 (例数)	68.7 % (57例)	20.2 % (16例)	48.5 % (35.03%, 62.00%) <0.0001
EASI-90達成率 (例数)	25.3 % (21例)	2.8 % (2例)	22.5 % (12.37%, 32.60%) 0.0001
AD病変/BSA 変化量	-35.0 (2.82)	-10.7 (2.93)	-24.3 (-31.20, -17.33) <0.0001
POEMスコアの変化量 (SE)	-12.9 (0.89)	-3.8 (0.92)	-9.1 (-11.26, -6.89) <0.0001
SCORADスコアの変化率 (SE)	-54.7 (3.39)	-16.2 (3.54)	-38.4 (-46.65, -30.21) <0.0001
睡眠の質NRSスコアの変化量 (SE)	2.0 (0.25)	0.3 (0.26)	1.7 (1.09, 2.32) <0.0001
皮膚疼痛NRSスコア変化量 (SE)	-3.9 (0.30)	-0.6 (0.30)	-3.3 (-4.03, -2.60) <0.0001
CDLQIスコアの変化量 (SE)	-10.0 (1.56) n=47	-2.5 (1.66) n=41	-7.5 (-10.29, -4.75) <0.0001
IDQOIスコアの変化量 (SE)	-10.9 (1.16) n=36	-2.0 (1.08) n=41	-9.00 (-11.71, -6.20) <0.0001

注) 二値変数は層別因子 (地域、ベースライン時の疾患重症度 [IGA=3 又は4] 及び体重) を考慮しCMH検定を用い、連続変数については層別因子及び関連するベースライン値をモデルに含めたANCOVAを用いた。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 161 例 (本剤群：83 例、プラセボ群：78 例) における TEAE の発現割合は、本剤群 63.9% (53 例)、プラセボ群 74.4% (58 例) で、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合の高い主な TEAE は、伝染性軟属腫、結膜炎、ウイルス性胃腸炎、鼻漏及び齲歯であった。

副作用は本剤群の 10.8% (9 例)、プラセボ群の 6.4% (5 例) に認められ、本剤群で 2 例以上に認められた副作用は結膜炎 3.6% (3 例) であった。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

治験薬投与下で発現した SAE は本剤群では認められず、プラセボ群では 4 例 (5.1% ; 1 例にアトピー性皮膚炎及び感染性皮膚炎が各 1 件、1 例に過敏症 1 件、1 例にブドウ球菌性菌血症 1 件、並びに 1 例にブドウ球菌性蜂巣炎 1 件) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、SAE により治験薬投与を中止した患者はいなかった。

本剤及びプラセボ群の各 1 例 (それぞれ悪夢及びアトピー性皮膚炎) が TEAE により治験薬投与を中止したが、いずれも SAE ではなく、治験薬との因果関係が否定された。

血液生化学検査及び血液学的検査は、各来院時とベースラインでおおむね一致、又はベースラインからの変動は小さかった。本剤群で一過性の好酸球数増加が認められたが、SAE 及び治験薬投与中止と関連するものではなかった。バイタルサイン、心電図及び身体所見には臨床的に意味のある変化又は投与群間の差は認められなかった。

<薬物動態の結果>

血清中デュピルマブ濃度の経時的推移は、本剤 200 mg Q4W 群と 300 mg Q4W 群で類似したプロファイルを示した。300 mg Q4W 群の血清中デュピルマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達したが、200 mg Q4W 群では Week 12 から Week 16 までの間にデュピルマブ濃度の平均値の上昇が見られた。

V. 治療に関する項目

Week 16 での C_{trough} (平均値 $\pm$ SD) は、体重 15 kg 未満の 200 mg Q4W 群 (109 ± 50.8 mg/L) と体重 15 kg 以上の 300 mg Q4W 群 (110 ± 42.8 mg/L) で同様であった。

本剤両投与群の Week 16 での C_{trough} の累積は Week 4 と比較して約 2 倍であった。

＜免疫原性＞

治験薬投与下で発現した ADA は、本剤群の 1 例 (1.4%) に認められ、ADA 反応は低抗体価で判定不能な反応であり、NAb は陰性であった。治験薬投与下で増強された ADA が認められた患者はいなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

＜アトピー性皮膚炎＞

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

＜気管支喘息＞

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

結節性痒疹

① 結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16459) ^{25, 26)}

目的：

主要目的：

結節性痒疹 (PN) 患者におけるそう痒反応に対する本剤の有効性のプラセボとの比較による検証

副次目的：

- PN 患者におけるそう痒及び皮膚病変の消失に対する有効性の検証
- 健康関連の生活の質 (HRQoL) の改善の評価
- 安全性及び免疫原性の評価

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

対象：外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN※患者

※PN の定義：6 週間以上持続する慢性そう痒、繰り返し掻く病歴又は徴候、並びに多発性の限局性／全身性痒疹が体幹・四肢領域など広範囲に分布する結節性皮膚病変

主な選択基準：

スクリーニング 3 カ月以上前に皮膚科医により PN と臨床診断された年齢 18 歳以上 80 歳以下の男女で、以下の規定を満たす PN 患者

V. 治療に関する項目

1. 重度のそう痒（Day 1 前の 7 日間における最悪のそう痒スコア worst-itch numeric rating scale [WI-NRS] の平均値が 7 以上）を有する患者
2. スクリーニング来院時及び Day 1 に、両脚、両腕又は体幹に最低 20 か所の PN 病変を有する患者
3. 過去に 2 週間の medium から superpotent（日本の分類でウィークからベリーストロング）の TCS の投与が奏効しなかった又は TCS が医学的に推奨されない患者
4. 安定した用量の外用皮膚軟化剤（保湿剤）を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上 1 日 1 回又は 2 回塗布していた患者

主な除外基準：

1. 薬剤使用又は医学的状态（ニューロパチー又は精神疾患など）に続発した PN を有する患者
2. 試験のアウトカム評価に影響する可能性がある PN 及び軽症のアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患がある患者
3. スクリーニング来院の前 6 カ月以内に重症度が中等症から重症の AD 患者
4. スクリーニング来院前の 2 週間以内、又はスクリーニング期間中に、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬又は抗真菌薬の全身投与を必要とした活動性の慢性又は急性感染症（HIV 感染症を除く）患者

試験方法：

対象とした患者を本剤群又は対応するプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比率でランダム割付けし、それぞれの用法及び用量で 24 週間投与した。ランダム割付けに際しては、アトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び国・地域の因子により層別化した。

＜本剤の投与＞

Day 1 に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg を Q2W で皮下投与

＜プラセボの投与＞

Day 1 に初回用量（2 回注射）投与後、Q2W で 1 回皮下投与

皮膚乾燥に伴うそう痒が有効性評価に影響を与える交絡となる可能性を最小限に抑えるため、保湿剤（皮膚軟化剤）の 1 日 1 回又は 2 回塗布を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上、及び Week 36 まで継続することとした。スクリーニング来院時に low から medium potency の TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者は、その TCS 又は TCI の 1 日 1 回塗布をスクリーニングから Week 24 まで漸減なしで継続することが許容された。皮膚病変が消失した領域があった場合、被験者はその特定の部位への TCS の塗布を中止することができ、病変が持続している部位への塗布は継続できることとした。スクリーニング来院時に high potency 又は superpotent の TCS を安定的に使用していた被験者は、TCS の強さを medium potency に下げ、スクリーニングから Week 24 まで毎日継続して塗布することとした。スクリーニングから Week 24 まで使用中止は許容されなかった。治験期間中、被験者は救済治療として high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI を必要に応じて使用できることとした。

投与期間：24 週間

観察期間：スクリーニング期間（2～4 週間）＋治験薬投与期間（24 週間）＋後観察期間（12 週間）

評価項目：

＜有効性＞

主要性評価項目

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS ^{注 1)} が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合（WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率）

注 1) そう痒の重症度に関するバリデートされた PRO 指標で、0（かゆみなし）～10（想像しうる最悪のかゆみ）点のスケールで評価される過去 24 時間の最悪のそう痒の程度の週平均

V. 治療に関する項目

重要な副次評価項目

Week 24 での PN 病期に関する医師による全般評価 (IGA PN-S) スコア^{注2)} 0 又は 1 を達成した被験者の割合 [IGA PN-S (0 又は 1)達成率]

注2) PN 皮膚病変に特化した 0~4 点のスケールで評価される PN の病期に関する医師による全般評価: 0 (消失 [結節なし])、1 (ほぼ消失 [結節数約 1~5 個])、2 (軽度 [結節数約 6~19 個])、3 (中等度 [結節数約 20~100 個])、及び 4 (重度 [結節数 100 個超])

その他の副次評価項目

- ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善 (減少) かつ Week 24 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 (WI-NRS $\geq$ 4 点/ IGA PN-S (0 又は 1)達成率: 複合評価項目)
- 24 週間の治験薬投与期間中に WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率を指標とした、そう痒に対する効果発現までの時間
- ベースラインから Week 12 及び Week 24 までの WI-NRS の変化量
- ベースラインから Week 2、4、12 及び 24 までの WI-NRS の変化率
- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の経時的な変化率
- 以下の項目より評価したベースラインから Week 24 までの HRQoL の変化量:
 - 皮膚の状態に関するアンケート (DLQI) の変化量
 - 皮膚疼痛数値評価スケール (NRS) の変化量
 - 病院における不安と抑うつに関する質問票 (HADS) 総スコアの変化量

<安全性>

有害事象 (TEAE)、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査 (血液学、生化学)

<薬物動態>

血清中デュピルマブ濃度 (C_{trough}): 投与前、Week 4、8、12、24 及び 36 時点で測定

<薬力学>

血清中総 IgE 濃度

<免疫原性>

治験薬投与下で発現した、デュピルマブに対する抗薬物抗体 (ADA)、中和抗体 (Nab)

統計解析:

<解析対象集団>

有効性解析集団: ITT集団 (ランダム割付された全ての被験者) に基づき、治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム割付された投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団: ランダム割付された治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし、実際に投与を受けた治験薬に従って解析を行った。

薬物動態 (PK) 解析対象集団: 安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

ADA 解析対象集団: 本剤の初回投与後の ADA 測定値を 1 つ以上有する安全性解析対象集団の全ての被験者を含めた。

<有効性の主要解析>

二値変数の主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析には、層別因子 (アトピーの既往、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び地域 [数か国をまとめた])、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いた。最初の WI-NRS 改善までの時間は、投与群、層別因子、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。投与群の HR 及びその 95% CI 並びに p 値を示した。また、KM 曲線も提示した。

V. 治療に関する項目

連続変数の副次有効性評価項目は、投与群、層別因子、ベースラインの抗うつ薬の使用の有無、及び関連するベースラインの測定値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者のデータは、これらの薬剤／療法の使用後は欠測として扱い、使用時又は使用前の最悪値を用いて評価項目の欠測データを補完した（ベースライン後の全ての値が欠測している被験者については、ベースラインの値を用いて補完した）。

有効性の欠如により中止した被験者については、中止後に収集した全データを解析に使用し、必要に応じて WOCF 法を用いて欠測データを補完した。有効性の欠如以外の理由で中止した被験者については、多重代入（MI）法を用いて評価項目の欠測データを補完した。

多重性の考慮：

主要評価項目、主な副次有効性評価項目及び選択されたその他の評価項目を両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、試験レベルで多重性を調整した階層検定手順を用いた。

<安全性の解析>

全ての安全性解析は記述的に要約した。

<PK>

記述統計量を用いて経時的な濃度データを要約した。

試験成績：

<対象集団>

試験の適格性を満たした計 151 例の PN 患者が本剤群（75 例）あるいはプラセボ群（76 例）にランダム割付され（ITT 集団）、有効性解析対象集団とした。このうち被験者の判断により治験薬の投与を受けなかったプラセボ群の 1 例を除く 150 例（両群各 75 例）を安全性解析対象集団とした。

本剤群 1 例（1.3%）、プラセボ群 16 例（21.1%）の計 17 例（11.3%）は投与期間の Week 24 前に投与を中止した。そのうち TEAE による理由で中止に至った症例はプラセボ群で 3 例（4.0%）であったが本剤群ではみられなかった。

治験薬の平均曝露期間は、本剤群 167.8 日及びプラセボ群 149.1 日であった。本剤群の 74 例（98.7%）は 24 週間の投与期間を完了した。治験薬曝露期間が 24 週間を超えていたのは本剤群 56 例（74.7%）、プラセボ群 48 例（64.0%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。

ITT 集団における患者の平均年齢（SD）は、本剤群 49.2（17.4）歳、プラセボ群 51.1（15.8）歳で、女性の割合は本剤群 69.3%（52/75 例）、プラセボ群 63.2%（48/76 例）であった。

全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、WI-NRS スコアの平均値（SD）は本剤群 8.6（0.886）、プラセボ群 8.3（1.102）であった。本剤群の 44.0%（33 例）及びプラセボ群の 36.8%（28 例）は AD 既往歴又は現病歴を有し、本剤群の 62.7%（47 例）及びプラセボ群の 59.2%（45 例）はベースライン時に TCS 又は TCI を安定的に使用していた。

日本人患者については、ランダム割付された計 16 例（両群各 8 例）がいずれも治験薬の投与を受け、全て ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。このうちプラセボ群の 1 例が有効性の欠如により Week 24 前に投与を早期中止した。

<有効性の結果>

主要及び重要な副次評価項目：

主要評価項目である Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率において、本剤群（60.0%）はプラセボ群（18.4%）に比べ統計的に有意な（ $P<0.0001$ ）改善を示した。

また重要な副次評価項目である Week 24 の IGA PN-S（0 又は 1）達成率において本剤群（48.0%）はプラセボ群（18.4%）に対し統計的に有意な（ $P=0.0004$ ）減少を示した。

V. 治療に関する項目

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（ITT 集団）

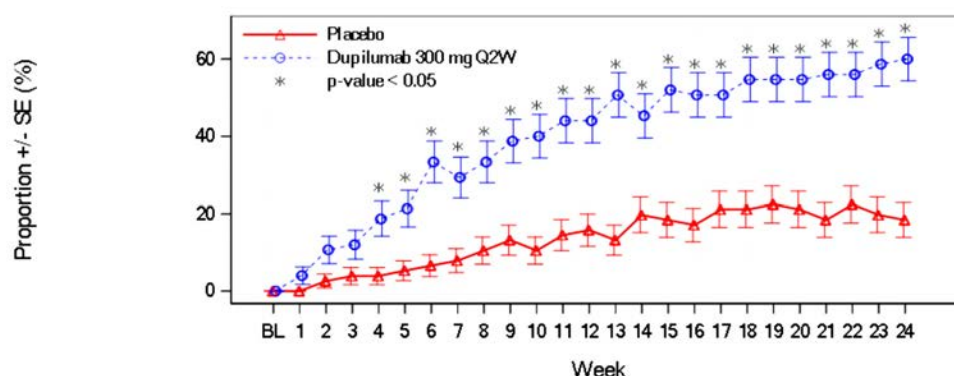
評価項目	本剤群（N=75）	プラセボ群（N=76）	両群の差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率	60.0%（45 例）	18.4%（14 例）	42.7% [27.76, 57.72] <0.0001
IGA PN-S (0 又は 1)達成率	48.0%（36 例）	18.4%（14 例）	28.3% [13.41, 43.16] 0.0004

N：評価対象例数

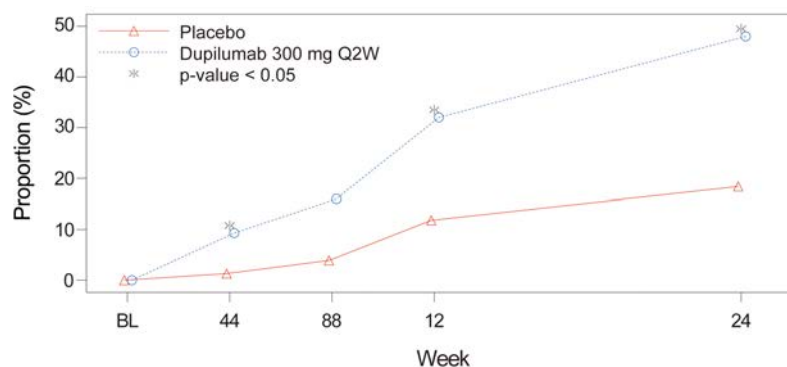
注) アトピーの既往の有無、TCS 又は TCI の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮した CMH 検定

そう痒及び皮膚病変に対する効果発現までの時間：

本剤群の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率は Week 4 までにプラセボ群を上回り、投与群間の有意差は Week 4（ $p=0.0066$ ）に認められた。以降群間差は治験薬投与期間を通して名目上の有意性（ $p<0.05$ ）が維持され、Week 24 までプラトーに達することなく経時的に漸増した（図 1）。また IGA PN-S (0 又は 1)達成率における群間差は Week 12 で認められ、Week 24 までプラトーに達することなく継続的に上昇した（図 2）。



1. ベースラインから Week 24 までの WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率の推移



2. ベースラインから Week 24 まで IGA PN-S (0 又は 1)達成率の推移

その他の副次評価項目：

多重性を調整したその他の副次評価項目において、本剤群はプラセボに比べていずれも統計的に有意な改善を示した（表）。

● WI-NRS $\geq$ 4 点 / IGA PN-S (0 又は 1) 達成率（複合評価項目）

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS $\geq$ 4 点以上かつ Week 24 で IGA PN-S (0 又は 1) であった被験者の割合はそれぞれ本剤群 38.7%、プラセボ群 9.2%で、プラセボ群と比較して本剤群で統計的有意差が認められた（ $p<0.0001$ ）。

V. 治療に関する項目

- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率
ベースラインの WI-NRS スコアの週平均値 (SD) は、本剤群 (8.63 [0.89]) とプラセボ群 (8.30 [1.10]) で同程度であった。Week 24 週平均において本剤群ではプラセボ群に対する統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化率 (調整平均) の差は -26.67% (95% CI : -38.44%, -14.90%) であった ($p < 0.0001$)。24 週間の治験薬投与期間中、WI-NRS のベースラインからの変化率の群間差は経時的に拡大した。
週平均の変化率は、Week 3 から本剤群 (-17.67%) とプラセボ群 (-9.27%) で名目上有意な曲線の分離が見られ (プラセボ群との差 : -8.40% [95% CI : -16.47%, -0.32%], $p = 0.0417$)、以降、24 週間の治験薬投与期間を通して両群の差は徐々に拡大した。
- ベースラインから Week 24 までの DLQI の変化量
ベースラインの DLQI スコアの平均値 (SD) は本剤群 (17.81 [7.06]) とプラセボ群 (15.68 [7.32]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの DLQI スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は -6.19 (95% CI : -8.34, -4.05) であった ($p < 0.0001$)。
- ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量
ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の平均値 (SD) は本剤群 (7.17 [2.49]) とプラセボ群 (7.16 [2.25]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均においてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) の差は -2.17 (95% CI : -3.07, -1.28) であった ($p < 0.0001$)。
- ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアの変化量
ベースラインの HADS 総スコアの平均値 (SD) は、本剤群 (14.48 [8.18]) とプラセボ群 (14.35 [7.99]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は -2.60 (95% CI : -4.52, -0.67) であった ($p = 0.0082$)。

その他の副次評価項目の結果 (ITT 集団)

評価項目	本剤群 (N=75)	プラセボ群 (N=76)	両群の差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
WI-NRS $\geq$ 4 点 / IGA PN-S (0 又は 1) 達成率	38.7% (29 例)	9.2% (7 例)	29.6% [16.42, 42.81] 0.0001
Week 24 までの WI-NRS 変化率	-48.89% (5.61)	-22.22% (5.74)	-26.67% [-38.44, -14.90] <0.0001
Week 24 までの DLQI の変化量	-11.97 (1.02)	-5.77 (1.05)	-6.19 [-8.34, -4.05] <0.0001
Week 24 までの 皮膚疼痛 NRS の変化量	-4.33 (0.43)	-2.16 (0.44)	-2.17 [-3.07, -1.28] <0.0001
Week 24 までの HADS 総スコアの変化量	-4.62 (0.93)	-2.02 (0.94)	-2.60 [-4.52, -0.67] 0.0082

N : 評価対象例数、変化量・変化率 : 調整平均 (SD)

注) 両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、多重性を調整した階層検定手順を用いた。

日本人集団における有効性 :

有効性の主要評価項目である WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率について、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。一貫性の達成基準はプラセボ群に対する本剤群の差の点推定値が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を上回ること ($D_{Jp} > 0$ かつ $D_{Non-Jp} > 0$) ^{注)} とした。

注) D_{Jp} : 日本人部分集団におけるプラセボ群に対する本剤群の差

D_{Non-Jp} : 日本人以外の部分集団におけるプラセボ群に対する本剤群の差

V. 治療に関する項目

日本人部分集団 (D_Jp) 及び日本人以外の部分集団 (D_Non-Jp) のプラセボ群に対する本剤群の Responder 割合の差の点推定値 (%) は、それぞれ 63.6%及び 42.5%といずれも 0 を上回っており、一貫性の達成基準を満たした。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 150 例 (本剤群 75 例及びプラセボ群 75 例) において、本剤群 53 例 (70.7%) 及びプラセボ群 47 例 (62.7%) で 1 件以上の TEAE が認められた。発現割合が最も高かった TEAE は「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、本剤群の 18 例 (24.0%) 及びプラセボ群の 22 例 (29.3%) に認められた。

このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は、本剤群 11 例 (14.7%)、プラセボ群では 10 例 (13.3%) に認められ、2 例以上で報告された本剤群の副作用は注射部位反応 3 例 (4.0%) であった。プラセボ群では注射部位疼痛及び神経皮膚炎各 3 例 (各 4.0%) であった。

重篤な有害事象 (SAE) は本剤群の 5 例 (6.7%) 及びプラセボ群の 8 例 (10.7%) で報告された。本剤群 5 例の SAE は COVID-19 による肺炎、甲状腺乳頭癌、喘息、間質性肺疾患、筋骨格系胸痛であった。プラセボ群の 1 例 (敗血症及び腸間膜炎) を除き、いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。

本試験期間中の死亡例の報告はなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群 3 例 (4.0%) で報告されたが、本剤群ではみられなかった。

全体として、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図のいずれについても、両投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

日本人集団における安全性：

日本人部分集団 16 例 (両群各 8 例) において、本剤群 6 例 (75.0%) 及びプラセボ群 6 例 (75.0%) で 1 件以上の TEAE が認められ、本剤群で 2 例以上に認められた TEAE は上咽頭炎及びざ瘡であった。

治験薬投与下で発現した SAE はプラセボ群の 1 例 (急性心筋梗塞) で報告され、死亡あるいは治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

<薬物動態の結果>

本剤 300 mg Q2W 皮下投与後の血清中 C_{trough} は Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した。Week 12 及び 24 時点の C_{trough} の平均値 (SD) は、それぞれ 59.8 (29.5) mg/L 及び 60.2 (34.7) mg/L であった。

<免疫原性の結果>

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、本剤群 7 例 (10.3%) 及びプラセボ群 3 例 (4.5%) で認められた。過半数の ADA 陽性反応は、低抗体価 (1,000 未満) で、高抗体価 (10,000 超) の ADA 反応は認められなかった。持続性 ADA 反応は本剤群で 2 例 (2.9%) に認められたが、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。

治験薬投与下で発現した Nab 陽性反応は本剤群で 4 例 (5.9%) 及びプラセボ群で 2 例 (3.0%) に認められ、このうち本剤群の 3 例は中程度の抗体価の ADA 反応であった。

<薬力学の結果>

ベースラインの総 IgE 濃度の中央値は本剤群で 243.5 IU/mL (Q1~Q3 範囲：57.7~924.0 IU/mL)、プラセボ群で 169.0 IU/mL (Q1~Q3 範囲：47.3~997.0 IU/mL) で、本剤群で数値的に高かったが、範囲は重なっていた。24 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群で明らかな作用は認められなかったのに対し、本剤群で血清中 IgE 濃度の持続的かつ顕著な低下が見られ、Week 24 の血清中総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、本剤群で -60.02%、プラセボ群で -11.76%であった。

V. 治療に関する項目

② 結節性痒疹患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC16460) ^{26, 27)}

目的：

主要目的：

PN 患者におけるそう痒反応に対する本剤の有効性のプラセボとの比較による検証

副次目的：

- PN 患者におけるそう痒及び皮膚病変の消失に対する有効性の検証
- HRQoL の改善の評価
- 安全性及び免疫原性の評価

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

対象：外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者

主な選択基準：

スクリーニング 3 カ月以上前に皮膚科医により PN と臨床診断された年齢 18 歳以上 80 歳以下の男女で、以下の規定を満たす PN 患者

1. Day 1 前の 7 日間における WI-NRS の平均値が 7 以上の患者
2. スクリーニング来院時及び Day 1 に、両脚、両腕又は体幹に最低 20 か所の PN 病変を有する患者
3. 過去に 2 週間の medium から superpotent の TCS の投与が奏効しなかった又は TCS が医学的に推奨されない患者
4. 安定した用量の外用皮膚軟化剤（保湿剤）を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上 1 日 1 回又は 2 回塗布していた患者

主な除外基準：

1. 薬剤使用又は医学的状态（ニューロパチー又は精神疾患など）に続発した PN を有する患者
2. 試験のアウトカム評価に影響する可能性がある PN 及び軽症のアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患がある患者
3. スクリーニング来院の前 6 カ月以内に重症度が中等症から重症の AD 患者
4. スクリーニング来院前の 2 週間以内、又はスクリーニング期間中に、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬又は抗真菌薬の全身投与を必要とした活動性の慢性又は急性感染症（HIV 感染症を除く）患者

試験方法：

対象とした患者を本剤群又は対応するプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比率でランダム割付けし、それぞれの用法及び用量で 24 週間投与した。ランダム割付けに際しては、アトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び国・地域の因子により層別化した。

＜本剤の投与＞

Day 1 に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg を Q2W で皮下投与

＜プラセボの投与＞

Day 1 に初回用量（2 回注射）投与後、Q2W で 1 回皮下投与

皮膚乾燥に伴うそう痒が有効性評価に影響を与える交絡となる可能性を最小限に抑えるため、保湿剤（皮膚軟化剤）の 1 日 1 回又は 2 回塗布を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上、及び Week 36 まで継続することとした。スクリーニング来院時に low から medium potency の TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者は、その TCS 又は TCI の 1 日 1 回塗布をスクリーニングから Week 24 まで漸減なしで継続することが許容された。皮膚病変が消失した領域があった場合、被験者はその特定の部位への TCS の塗布を中止することができ、病変が持続している部位への塗布は継続することとした。スクリーニング来院時に high potency 又は superpotent の TCS を安定的に使用していた被験者は、TCS の強さを medium potency に下げ、スクリーニングから Week 24 まで毎日継続して塗布することとした。スクリーニングから Week 24 まで使用中止は許容されなかった。治

V. 治療に関する項目

試験期間中、被験者は救済治療として high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI を必要に応じて使用できることとした。

投与期間：24 週間

観察期間：スクリーニング期間（2～4 週間）＋治験薬投与期間（24 週間）＋後観察期間（12 週間）

評価項目：

＜有効性＞

主要性評価項目

ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合（Week 12 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率）

重要な副次評価項目

- Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率
- Week 24 の IGA PN-S (0 又は 1)達成率

その他の副次評価項目

- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS $\geq$ 4 点/ IGA PN-S (0 又は 1)達成率（複合評価項目）
- 24 週間の治験薬投与期間中に WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率を指標とした、そう痒に対する効果発現までの時間
- ベースラインから Week 12 及び Week 24 までの WI-NRS の変化量
- ベースラインから Week 2、4、12 及び 24 までの WI-NRS の変化率
- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の経時的な変化率
- 以下の項目より評価したベースラインから Week 24 までの HRQoL の変化量：
 - DLQI の変化量
 - 皮膚疼痛 NRS の変化量
 - HADS 総スコアの変化量

＜安全性＞

有害事象（TEAE）、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）

＜薬物動態＞

血清中デュピルマブ濃度（C_{trough}）：投与前、Week 4、8、12、24 及び 36 時点で測定

＜薬力学＞

血清中総 IgE 濃度

＜免疫原性＞

治験薬投与下で発現した、デュピルマブに対する抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（Nab）

統計解析：

＜解析対象集団＞

有効性解析集団：ITT集団（ランダム割付された全ての被験者）に基づき、治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム割付された投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団：ランダム割付された治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし、実際に投与を受けた治験薬に従って解析を行った。

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

ADA 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後の ADA 測定値を 1 つ以上有する安全性解析対象集団の全ての被験者を含めた。

＜有効性の主要解析＞

二値変数の主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析には、層別因子（アトピーの既往、

V. 治療に関する項目

TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び地域 [数か国をまとめた])、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無で調整した CMH 検定を用いた。最初の WI-NRS 改善までの時間は、投与群、層別因子、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。投与群の HR 及びその 95% CI 並びに p 値を示した。また、KM 曲線も提示した。

連続変数の副次有効性評価項目は、投与群、層別因子、ベースラインの抗うつ薬の使用の有無、及び関連するベースラインの測定値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者のデータは、これらの薬剤／療法の使用後は欠測として扱い、使用時又は使用前の最悪値を用いて評価項目の欠測データを補完した（ベースライン後の全ての値が欠測している被験者については、ベースラインの値を用いて補完した）。

有効性の欠如により中止した被験者については、中止後に収集した全データを解析に使用し、必要に応じて WOCF 法を用いて欠測データを補完した。有効性の欠如以外の理由で中止した被験者については、MI 法を用いて評価項目の欠測データを補完した。

多重性の考慮：

主要評価項目、主な副次有効性評価項目及び選択されたその他の評価項目を両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、試験レベルで多重性を調整した階層検定手順を用いた。

＜安全性の解析＞

全ての安全性解析は記述的に要約した。

＜PK＞

記述統計量を用いて経時的な濃度データを要約した。

試験成績：

＜対象集団＞

試験の適格性を満たした計 160 例の PN 患者が本剤群（78 例）あるいはプラセボ群（82 例）にランダム割付され（ITT 集団）、有効性解析対象集団とした。このうち被験者の判断により治験薬の投与を受けなかった本剤群の 1 例を除く 159 例を安全性解析対象集団とした。

29 例（18.1%）が試験を中止し、このうちプラセボ群の 2 例（1.3%）は安全性の理由により中止した。投与期間の Week 24 前に本剤群 2 例（2.6%）、プラセボ群 25 例（30.5%）が投与を中止し、最も多く報告された中止理由は有効性の欠如（本剤群 2 例 [2.6%]、プラセボ群 14 例 [17.1%]）であった。プラセボ群の 2 例（2.4%）は TEAE により同意撤回した（重篤な急性胆嚢炎及び非重篤な神経性皮膚炎各 1 例）。

治験薬の平均曝露期間は、本剤群 165.9 日及びプラセボ群 143.0 日であった。本剤群の 75 例（97.4%）は 24 週間の投与期間を完了した。治験薬曝露期間が 24 週間を超えていたのは本剤群 66 例（85.7%）、プラセボ群 50 例（61.0%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。

ITT 集団における患者の平均年齢（SD）は、本剤群 51.0（15.8）歳、プラセボ群 46.7（15.2）歳で、女性の割合は本剤群 66.7%（52 例）、プラセボ群 62.2%（51 例）であった。

全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、WI-NRS スコアの平均値（SD）は本剤群 8.5（0.969）、プラセボ群 8.5（1.045）であった。本剤群の 43.6%（34 例）及びプラセボ群の 48.8%（40 例）はアトピーの既往歴又は現病歴を有し、本剤群の 56.4%（44 例）及びプラセボ群の 56.1%（46 例）はベースライン時に TCS 又は TCI を安定的に使用していた。

＜有効性の結果＞

主要及び重要な副次評価項目：

主要評価項目である Week 12 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率において、本剤群（37.2 %）はプラセボ群（22.0 %）に対し統計的有意差が認められた（P 0.0216）。

また重要な副次評価項目である Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率及び IGA PN-S（0 又は 1）達成率においても、本剤群はプラセボ群に対し統計的に有意な（P<0.0001）減少を示した。

V. 治療に関する項目

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（ITT 集団）

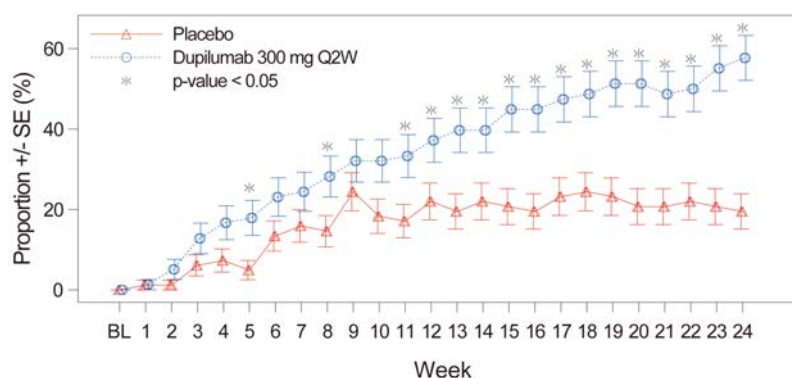
評価項目	本剤群（N=78）	プラセボ群（N=82）	両群の差 [95%信頼区間] p 値 ^(注)
Week 12 の WI-NRS ≥ 4 点改善達成率	37.2%（29 例）	22.0%（18 例）	16.8% [2.34, 31.16] 0.0216
Week 24 の WI-NRS ≥ 4 点改善達成率	57.7%（45 例）	19.5%（16 例）	42.6% [29.06, 56.08] <0.0001
Week 24 の IGA PN-S（0 又は 1）達成率	44.9%（35 例）	15.9%（13 例）	30.8% [16.37, 45.22] <0.0001

N：評価対象例数

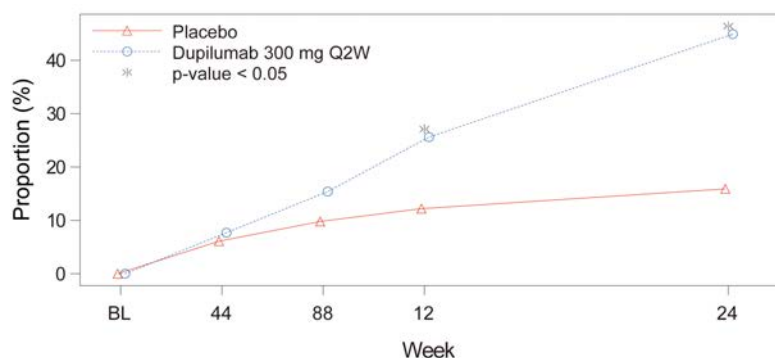
注）アトピーの既往の有無、TCS 又は TCI の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮した CMH 検定

そう痒及び皮膚病変に対する効果発現までの時間：

本剤群の WI-NRS ≥ 4 点改善達成率は Week 11 までにプラセボ群を上回り、投与群間の有意差は Week 11（ $p = 0.0130$ ）に認められた。以降両群の群間差は治験薬投与期間を通して名目上の有意性（ $p < 0.05$ ）が維持され、Week 24 までプラトーに達することなく経時的に漸増した（図 1）。また IGA PN-S（0 又は 1）達成率により評価した PN 皮膚病変の減少は Week 12 で認められ（ $p = 0.0194$ ）、Week 24 までプラトーに達することなく継続的に上昇した（図 2）。



1. ベースラインから Week 24 までの WI-NRS ≥ 4 点改善達成率の推移



2. ベースラインから Week 24 までの IGA PN-S（0 又は 1）達成率の推移

その他の副次評価項目：

多重性を調整したその他の副次評価項目において、本剤群はプラセボに比べていずれも統計的に有意な改善を示した。

● Week 24 の WI-NRS ≥ 4 点 / IGA PN-S（0 又は 1）達成率（複合評価項目）

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS ≥ 4 点以上かつ Week 24 で IGA PN-S（0 又は 1）であった被験者の割合は、それぞれ本剤群 32.1%、プラセボ群 8.5%で、プラセボ群と比較して本剤群で

V. 治療に関する項目

統計的有意差が認められた ($p = 0.0001$)。

- Week 12 の IGA PN-S (0 又は 1) 達成率
本剤群における Week 12 の達成率 (25.6%) はプラセボ群の達成率 (12.2%) に対し統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ($p = 0.0194$)。
- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率
ベースラインの WI-NRS スコアの週平均値 (SD) は、本剤群 (8.55 [0.97]) とプラセボ群 (8.50 [1.04]) で同程度であった。Week 24 週平均において本剤群ではプラセボ群に対する統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化率 (調整平均) の差は -23.16% (95% CI : -33.81%, -12.51%) であった ($p < 0.0001$)。
週平均の変化率は、Week 4 から本剤群 (-30.09%) とプラセボ群 (-22.61%) で名目上有意な曲線の分離が見られ (プラセボ群との差 : -7.48% [95% CI : -14.30%, -0.66%], $p = 0.0317$)、以降、24 週間の治験薬投与期間を通して両群の差は徐々に拡大した。
- ベースラインから Week 24 までの DLQI の変化量
ベースラインの DLQI スコアの平均値 (SD) は本剤群 (18.15 [6.47]) とプラセボ群 (18.23 [6.98]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの DLQI スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は -6.39 (95% CI : -8.42, -4.36) であった ($p < 0.0001$)。
- ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量
ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の平均値 (SD) は本剤群 (7.32 [2.43]) とプラセボ群 (7.15 [2.46]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの週平均においてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) の差は -1.61 (95% CI : -2.49, -0.73) であった ($p = 0.0003$)。
- ベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS の変化量
ベースラインの睡眠 NRS スコアの週平均の平均値 (SD) は本剤群 (4.37 [2.33]) とプラセボ群 (4.20 [2.48]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの週平均においてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) の差は 0.54 (95% CI : -0.22, 1.30) であった ($p = 0.1658$)。
- ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアの変化量
ベースラインの HADS 総スコアの平均値 (SD) は、本剤群 (16.21 [7.65]) とプラセボ群 (15.86 [8.41]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は -2.96 (95% CI : -4.73, -1.19) であった ($p = 0.0010$)。

その他の副次評価項目の結果 (ITT 集団)

評価項目	本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=82)	両群の差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点 / IGA PN-S (0 又は 1) 達成率	32.1% (25 例)	8.5% (7 例)	25.5% [13.09, 37.86] 0.0001
Week 12 の IGA PN-S (0 又は 1) 達成率	25.6% (20 例)	12.2% (10 例)	14.8% [2.64, 26.99] 0.0194
Week 24 までの WI-NRS 変化率	-59.34% (6.39)	-36.18% (6.21)	-23.16% [-33.81, -12.51] <0.0001
Week 24 までの DLQI の変化量	-13.16 (1.21)	-6.77 (1.18)	-6.39 [-8.42, -4.36] <0.0001
Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量	-4.35 (0.53)	-2.74 (0.51)	-1.61 [-2.49, -0.73] 0.0003
Week 24 までの睡眠 NRS の変化量	1.30 (0.46)	0.76 (0.45)	0.54 (-0.22, 1.30) 0.1658
Week 24 までの HADS 総スコアの変化量	-5.55 (1.06)	-2.59 (1.03)	-2.96 [-4.73, -1.19] 0.0010

N : 評価対象例数

変化量・変化率 : 調整平均 (SD)

注) 両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、多重性を調整した階層検定手順を用いた。

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団 159 例（本剤群 77 例及びプラセボ群 82 例）において、本剤群 44 例（57.1%）及びプラセボ群 42 例（51.2%）で 1 件以上の TEAE が認められた。最も発現割合が高かった TEAE は「感染症および寄生虫症」に分類される事象で、本剤群 19 例（24.7%）、プラセボ群で 15 例（18.3%）で認められた。

治験薬投与下で発現した SAE は本剤群の 2 例（2.6%）及びプラセボ群の 4 例（4.9%）で報告された。本剤群の 2 例には骨盤内炎症性疾患、急性腎盂腎炎、脂肪腫、子宮平滑筋腫が含まれ、プラセボ群の 4 例には皮膚 T 細胞リンパ腫、大顆粒リンパ球増多症、馬尾症候群、急性胆嚢炎、肩回旋筋腱板症候群が含まれたが、いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。

本試験期間中の死亡例の報告はなかった

治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群 1 例（1.2%）で報告されたが、本剤群ではみられなかった。

全体として、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図のいずれについても、両投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

＜薬物動態の結果＞

本剤 300 mg Q2W 皮下投与後の血清中 C_{trough} は Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した。Week 12 及び 24 時点の C_{trough} の平均値（SD）は、それぞれ 65.3（32.7）mg/L 及び 68.6（36.7）mg/L であった。

＜免疫原性の結果＞

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は本剤群 4 例（5.3%）に認められ、プラセボ群例では認められなかった。ADA 陽性反応は全て低抗体価（1,000 未満）で、持続性の ADA 反応は認められなかった。プラセボ群の 1 例（1.3%）で既存の免疫反応が認められた。Nab 陽性の被験者はいなかった。

＜薬力学の結果＞

ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値は、本剤群（367.0 IU/mL [Q1～Q3 範囲：72.9～1155.0 IU/mL]）でプラセボ群（109.0 IU/mL [Q1～Q3 範囲：28.6～898.0 IU/mL]）と比較して数値的に高かったが、範囲は重なっていた。24 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群で明らかな変化は認められなかったのに対し本剤群では継続的で顕著な低下が認められ、Week 24 の総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は本剤群で -62.18%、プラセボ群で -2.44% であった。

特発性の慢性蕁麻疹

①抗ヒスタミン薬で効果不十分な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（EFC16461 試験 Study A : CUPID-A）²⁸⁾

目的：

主要目的：

抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続する特発性の慢性蕁麻疹（CSU）患者に対する本剤の有効性の検証

副次目的：

- 蕁麻疹活動性の複合評価及びそう痒又は膨疹の個別の評価項目に対する本剤の有効性の検証
 - 血管性浮腫に対する本剤の有効性の検証
 - 蕁麻疹のコントロールに対する本剤の有効性の検証
 - 安全性の評価
 - 免疫原性の評価
-

V. 治療に関する項目

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

対象：抗ヒスタミン薬で効果不十分なオマリズマブ投与歴がない CSU 患者

主な選択基準：

- 6 歳以上 80 歳以下
 - スクリーニングの 6 カ月より前に CSU と診断された
 - 非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が 6 週を超えて持続している
 - 少なくともスクリーニング前 3 日間の非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬の用量が一定である
 - ベースライン前 7 日間の UAS 及び ISS の記録があり、UAS7 が 16 以上かつ ISS7 が 8 以上
 - オマリズマブの投与歴がない
-

主な除外基準：

- 蕁麻疹の病因が明確に特定されている（例：刺激誘発型蕁麻疹、蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある疾患）
 - 活動性の AD を有する
 - 全身性過敏症反応若しくはアナフィラキシーの既往がある
 - 12 歳以上で体重 30 kg 未満又は 6 歳以上 12 歳未満で体重 15 kg 未満
-

試験方法：

適格性基準を満たした患者を年齢（成人、思春期又は児童患者別）で層別化し、成人の場合は更に国別で層別化し、盲検下で本剤群あるいはプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合でランダム割付した。治験薬は抗ヒスタミン薬による標準治療の上乗せとし、年齢及び体重により、以下の用法及び用量で 24 週間皮下投与した。

なお、本試験では 12 歳以上 18 歳未満の思春期患者は総被験者数の約 5%、6 歳以上 12 歳未満の児童患者は総被験者数の約 5%となるよう計画した。

<本剤>

- 成人及びスクリーニング時の体重が 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者：Day1 に初回用量として 600mg、その後 300mg Q2W 投与
- 体重 30 kg 以上及び 60 kg 未満の思春期及び児童（6 歳以上 12 歳未満）被験者：Day1 に初回用量として 400mg、その後 200mg Q2W 投与
- 体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の児童被験者※：Day1 に初回用量として 600mg、その後 300mg Q4W 投与

※体重 30 kg 未満の児童被験者の組入れはなかったため、当該用法・用量は使用されなかった。

<プラセボ>

対応するプラセボ（初回用量の投与を含む）

<上乗せ治療薬>

長時間作用型かつ非鎮静性の抗ヒスタミン薬を最大で推奨用量の 4 倍まで（日本では 2 倍まで）用いる基本治療（確立された標準治療）を継続することとし、スクリーニング来院時に推奨用量の 4 倍を超える用量が使用されていた場合、治験担当医師は同来院時に指定された用量内に調整した。

治験期間：

スクリーニング期間（2～4 週間）、ランダム化治験薬投与期間（24 週間±3 日）、後観察期間（12 週間±3 日）

評価項目：

<主要評価項目>

- Week 24 におけるそう痒活動性を示す Itch Severity Score over 7 days（ISS7）スコアのベースラインからの変化量（EU 及び EU 参照国では重要な副次評価項目）

V. 治療に関する項目

<重要な副次評価項目>

- Week 24 におけるそう痒及び膨疹の重症度の合計で定義される蕁麻疹活動性を示す Urticaria Activity Score over 7 days (UAS7) スコアのベースラインからの変化量
(EU 及び EU 参照国では主要評価項目)
- Week 12 における ISS7、UAS7 スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 において、ISS7 スコアの重要な最小変化量 (MID) として 5 点以上の減少 (ISS7-MID5) を達成した被験者の割合
- Week 12 及び Week 24 において、UAS7 スコアが 6 以下 ($USA7 \leq 6$) であった被験者の割合
- Week 12 及び Week 24 において、UAS7 スコアが 0 ($USA7=0$) であった被験者の割合

<その他の副次評価項目>

- Week 12 及び Week 24 における膨疹に関する Hives Severity Score over 7 days (HSS7) スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 における血管性浮腫に対する Angioedema Activity Score over 7 days (AAS7) スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び Week 24 における蕁麻疹コントロールテスト (UCT) スコアのベースラインからの変化量

等

<安全性>

有害事象 (TEAE)、臨床検査、身体所見、バイタルサイン、ECG

<薬物動態>

血清中機能性デュピルマブ濃度及び PK パラメータ

<免疫原性>

抗薬物抗体 (ADA)、中和抗体 (Nab)

統計解析:

ITT 集団: ランダム化された全ての被験者

安全性解析対象集団: 治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者 (実際に投与された投与群に従い解析を実施)

PK 解析対象集団: 安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の欠測ではない血清中機能性デュピルマブの濃度の結果が得られた全ての被験者

ADA 解析対象集団: 安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者

<有効性>

有効性の主要解析は ITT 集団を対象に実施した。

主要評価項目及びベースラインからの変化量など連続変数の副次評価項目は、ベースライン値、投与群、ベースラインの血管性浮腫の有無及び地域を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析し、中間事象及び欠測データは worst-observation carried forward (WOCF) 法及び多重代入法を合わせた混成手法により取り扱った。

被験者の割合などカテゴリー変数の副次評価項目は、ベースラインの血管性浮腫の有無、地域及びベースラインの疾患重症度 (UAS7 スコア: 28 未満、28 以上) で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析した。

特定の併用禁止薬又は救済治療薬を使用した被験者は、これらの薬物の使用後は non-responder とみなした。

多重性の調整について、全体の第一種の過誤確率は 0.05 で制御し、最終解析時のプラセボとの比較は両側 $\alpha=0.05$ 未満で階層的検定手順を適用した。

<安全性>

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述的に要約した。

V. 治療に関する項目

<薬物動態及び免疫原性>

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA：発現状況及びカテゴリー別に分類した。

試験成績：

<対象集団>

全体集団

試験に組み入れられた 138 例（うち日本人 12 例）がランダム化され（本剤群：70 例、プラセボ群：68 例）、全ての被験者が治験薬の投与を受けた（ITT 集団及び安全性解析対象集団）。ランダム化された被験者の 95.7%（132 例）は成人で、6 歳以上 12 歳未満の児童被験者はいずれも本剤群の 2 例（1.4%）、12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者は 4 例（2.9%、本剤群及びプラセボ群各 2 例）であった。本剤群の 6 例（8.6%）、プラセボ群の 18 例（26.5%）が投与を中止し、主な中止理由は本剤群では有害事象及び被験者による辞退が各 2 例、プラセボ群では被験者による辞退 8 例の他、有害事象及び有効性の欠如が各 4 例であった。また、プラセボ群の思春期被験者 1 例及び本剤群の児童被験者 2 例は有効性の欠如に関連する理由により治験薬投与中止に至った。

本剤を投与された 70 例のうち 67 例（95.7%）が 300 mg Q2W、3 例（4.3%）（思春期被験者：1 例、児童被験者：2 例）が 200 mg Q2W の投与を受けた。体重 30 kg 未満の児童の組入れはなかった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡しており、ベースラインにおいて重度かつ既存治療でコントロール不十分な CSU であることが示された。

全被験者の平均年齢は 41.3 歳（範囲：8～77 歳）、65.9%は女性で、被験者の 68.8%は白人であった。

組入れ前の CSU 罹病期間の平均値（標準偏差 [SD]）は 5.7（8.5）年、ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコアの平均値（SD）はそれぞれ 15.9（4.0）及び 31.3（7.7）で、62 例（44.9%）の被験者がベースラインで血管性浮腫（AAS7 スコアが 0 超）を有していた。全ての被験者がベースラインで CSU 治療のための抗ヒスタミン薬を投与されており、52.2%は標準用量、31.2%は標準用量の 2～3 倍及び 16.7%は標準用量の 4 倍の抗ヒスタミン薬を投与されていた。

日本人集団

試験に参加した成人 12 例がランダム化され（本剤群：6 例 [いずれも 300 mg q2w]、プラセボ群：6 例）、いずれも治験薬の投与を受けた。プラセボ群の 2 例は、「有害事象」及び「被験者による同意撤回（有効性の欠如）」の理由により 24 週間の治験薬投与期間中に投与を中止した。

<有効性の結果（全体集団）>

主要評価項目：

ITT 集団 138 例（本剤群：70 例、プラセボ群：68 例）における Week 24 の ISS7 スコアのベースラインからの変化量（減少）について、階層的検定手順により多重性を調整した検定の結果、本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意な改善効果を示した。

投与 24 週後の ISS7^{a)}の変化量（ITT）

ISS7スコア	本剤群（70）	プラセボ群（68）	プラセボ群との差 [95% CI] p 値 ^{c)}
ベースライン時	16.10±3.98（70）	15.74±4.11（68）	—
Week 24 時点 ^{b)}	5.28±5.88（64）	8.06±6.64（53）	
ベースラインからの 変化量 （調整平均±標準誤差）	-10.24 [-12.03, -8.46]	-6.01 [-7.85, -4.17]	-4.23 [-6.63, -1.84] 0.0005

平均値±標準偏差（例数）又は最小二乗平均値[95%CI]

a) 0・3 点のスケールで評価される過去24時間のそう痒の程度を毎日同じ時間に記録して7 日間合計したそう痒重症度スコア（範囲は0～21）

b) 救済治療を受けた患者を含む実測値

c) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、及び地域を共変量としたANCOVAモデルによる。

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

ITT 集団 138 例（本剤群：70 例、プラセボ群：68 例）における Week 24 の UAS7 スコアのベースラインからの変化量（減少）について、階層的検定手順により多重性を調整した検定の結果、本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意な改善効果を示した。

投与 24 週後の UAS7 の変化量（ITT）

UAS7スコア	本剤群（70）	プラセボ群（68）	プラセボ群との差 [95%CI] p 値 ^{注)}
ベースライン時	31.86±7.18 (70)	30.76±8.19 (68)	—
Week 24時点	11.54±12.22 (66)	19.75±14.58 (58)	
ベースラインからの 変化量 (調整平均±標準誤差)	-20.53±1.76	-12.00±1.81	-8.53 [-13.16, -3.90] 0.0003

平均値±標準偏差（例数）又は最小二乗平均値[95%CI]

注) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、及び地域を共変量としたANCOVAモデルによる。

ISS7 及び UAS7 とともに CSU の症状（膨疹）に関する評価項目である HSS7 スコアのベースラインからの変化量（減少）について、Week 24 における本剤群のプラセボ群との調整平均の差は-4.38（95% CI：-6.78, -1.98, p = 0.0003）であった。

その他 Week 24 に CSU の症状が完全に消失した被験者（UAS7=0）の割合及び Week 24 に CSU の症状が十分にコントロールされた被験者（UAS7≤6）の割合及び UCT で測定された総合的な疾患コントロール（Week 24 における UCT スコアのベースラインからの変化量）についても、いずれも本剤群でプラセボ群と比較して統計的に有意な（P<0.05）改善が認められた。

多重性を調整した各副次評価項目の結果（ITT）

評価項目	本剤群（70例）	プラセボ群（68例）	プラセボ群との差 [95%CI] p 値
Week 12 におけるISS7の ベースラインからの変化量 ^{a)}	-8.37±0.84	-6.01±0.85	-2.37 [-4.60, -0.13] 0.0377 ^{b)}
Week 12 におけるUAS7の ベースラインからの変化量 ^{a)}	-16.81±1.62	-11.79±1.64	-5.02 [-9.32, -0.72] 0.0223 ^{b)}
Week 24 におけるHSS7の ベースラインからの変化量 ^{a)}	-10.28±0.91	-5.90±0.93	-4.38 [-6.78, -1.98] 0.0003 ^{b)}
Week 24 におけるUCTの ベースラインからの変化量 ^{a)}	7.71±0.59	4.88±0.61	2.84 [1.27, 4.40] 0.0004 ^{b)}
Week 24 におけるUAS7=0： 例数（%）	22 (31.4)	9 (13.2)	2.908 [1.173, 7.209] 0.0199 ^{c)}
Week 24 におけるUAS7≤6： 例数（%）	32 (45.7)	16 (23.5)	2.848 [1.301, 6.234] 0.0075 ^{c)}
Week 24 におけるISS7-MID5： 達成例数（%）	51 (72.9)	29 (42.6)	3.413 [1.596, 7.299] 0.0014 ^{c)}

a) 調整平均値±標準誤差

b) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、及び地域を共変量としたANCOVAモデルによる。

c) ベースライン時の血管性浮腫の有無、地域及びベースラインの疾患重症度で調整したCMH検定による。

Week 24 における AAS7 スコアの変化量（調整平均）については、本剤群-22.51、プラセボ群-23.13 で、両投与群間に差は見られなかった（p 値=0.8528）。

思春期及び児童被験者における有効性：

本試験に組み入れられた計 6 例の小児被験者（思春期：4 例、児童：2 例）において、思春期被験者 2 例及び児童被験者 2 例に本剤が投与され、思春期被験者 2 例で ISS7、UAS7 及び HSS7 に関する本剤の有効性が示唆された。1 例は Week 12 で症状の完全寛解を達成し、症状のない状態が Week 24 まで持続し、他の 1 例は蕁麻疹活動性に関してベースライン時点における「重症（UAS7 スコ

V. 治療に関する項目

ア：28 以上)」から Week 24 で「軽症（UAS7 スコア：7～15）」への改善が見られた。プラセボ群の 2 例では、1 例で完全寛解が見られたが、他の 1 例は Week 12 で ISS7、UAS7 及び HSS7 に悪化は見られなかったものの、有効性の欠如により投与を中止した。

本剤を投与された児童被験者 2 例は、それぞれ Week 10 及び Week 4 の後で、有効性の欠如を理由に投与を中止した。

＜有効性の結果（日本人集団）＞

有効性の主要評価項目である Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量について、日本人部分集団 12 例と全体集団の結果の一貫性を評価した。一貫性の達成基準は、本剤群（6 例）のプラセボ群（6 例）との調整平均の差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を下回ること（D_Jp < 0 かつ D_Non-Jp < 0）^{注）}とした。

注）D_Jp：日本人部分集団における本剤群のプラセボ群に対する差

D_Non-Jp：日本人以外の部分集団における本剤群のプラセボ群に対する差

Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差（95%CI）は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ -8.78（-18.48, 0.92）及び -3.83（-6.42, -1.23）で、いずれも 0 を下回っており、一貫性の達成基準を満たした。

また、EU 及び EU 参照国の主要評価項目である Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差（95%CI）は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ -18.26（-34.51, -2.01）及び -7.62（-12.65, -2.59）であった。

＜安全性の結果＞

全体集団

安全性解析対象集団 138 例における TEAE の発現割合は、本剤群 54.3%（38/70 例）、プラセボ群では 58.8%（40/68 例）で、発現割合の高い TEAE は両群とも「感染症および寄生虫症（本剤群 20.0%、プラセボ群 19.1%）」及び「皮膚および皮下組織障害（本剤群 14.3%、プラセボ群 26.5%）」に分類されるものであった。

本剤群の 14.3%（10/70 例）、プラセボ群の 23.5%（16/68 例）に副作用が認められ、本剤群で 2 例以上で認められた副作用は、注射部位紅斑及び注射部位反応が各 3 例（4.3%）、注射部位硬結が 2 例（2.9%）であった。

治験薬投与下で発現した SAE は、本剤群で 2 例（2.9%）にうつ病及び痔核（各 1 例）が、プラセボ群で 5 例（7.4%）において、COVID-19 肺炎、自殺既遂、血管浮腫及びアトピー性皮膚炎が各 1 例、さらに 1 例に呼吸困難／上腹部痛／悪心が認められたが、いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

本治験中に死亡に至った TEAE はプラセボ群の 1 件（自殺既遂）であった。

治験薬投与中止に至った TEAE は、本剤群で 2 例（2.9%）、プラセボ群で 4 例（5.9%）に認められ、プラセボ群の 1 件（関節炎）は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

思春期被験者 4 例（本剤群：2 例、プラセボ群：2 例）のうち、プラセボ群の 1 例に 1 件の TEAE（無症候性 COVID-19）が認められたが、児童被験者 2 例（いずれも本剤群）に TEAE は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータについて、投与群間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

日本人集団：

日本人集団 12 例における TEAE の発現割合は、本剤群 50.0%（3/6 例）、プラセボ群 66.7%（4/6 例）で、本剤群では 2 例以上で発現した TEAE は認められなかった。

日本人部分集団では、治験薬投与下で発現した SAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬投与中止に至った TEAE はプラセボ群の 1 例で報告された痒疹であった。

V. 治療に関する項目

＜薬物動態の結果＞

PK 解析対象集団 69 例（本剤群）において、本剤 300 mg Q2W（成人被験者及び体重 60 kg 以上の思春期被験者）又は 200 mg Q2W（体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者及び児童被験者）を投与後、血清中デュピルマブの C_{trough} の平均値は上昇して Week 12（60.0 mg/L）までに定常状態に達し、Week 24（63.1 mg/L）まで持続した。投与期間終了後、デュピルマブ濃度の平均値は経時的に低下し、Week 36 でほぼベースラインレベルに戻った。

思春期被験者のうち 300 mg Q2W を投与された 1 例及び 200 mg Q2W を投与された 1 例の定常状態におけるトラフ濃度（ $C_{trough,ss}$ ）はそれぞれ 78.8 mg/L 及び 22.4 mg/L で、成人被験者の $C_{trough,ss}$ 値と同程度であり、成人被験者における個々の値の範囲内であった。

＜抗薬物抗体（ADA）＞

ADA 解析対象集団 135 例（本剤群：69 例、プラセボ群：66 例）において、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、成人被験者 10 例（本剤群：9 例 [13.0%]、プラセボ群：1 例 [1.5%]）に認められ、いずれも低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示した。当該 ADA 陽性被験者 10 例中 8 例（いずれも本剤群）は中和抗体も陽性であった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。本剤曝露量は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者と ADA 陰性被験者の間で重なっていた。

注）本剤の承認されている用法及び用量

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

5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

＜気管支喘息＞

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

＜慢性閉塞性肺疾患＞

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

＜鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎＞

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

②オマリズマブで不耐容又は効果不十分な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（EFC16461 試験 Study B：CUPID-B）²⁹⁾

目的：

主要目的：

抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブに対して不耐容又は効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹（CSU）患者に対する本剤の有効性の検証

副次目的：

- 蕁麻疹活動性の複合評価及びそう痒又は膨疹の個別の評価項目に対する本剤の有効性の検証
- 血管性浮腫に対する本剤の有効性の検証
- 蕁麻疹のコントロールに対する本剤の有効性の検証

V. 治療に関する項目

- 安全性の評価
 - 免疫原性の評価
-

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

対象：抗ヒスタミン薬で効果不十分かつオマリズマブに対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者

主な選択基準：

- 12 歳以上 80 歳以下
 - スクリーニングの 6 カ月より前に CSU と診断された
 - 非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が 6 週を超えて持続している
 - 少なくともスクリーニング前 3 日間の非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬の用量が一定である
 - ベースライン前 7 日間の UAS 及び ISS の記録があり、UAS7 が 16 以上かつ ISS7 が 8 以上
 - オマリズマブに忍容性が認められなかったことが診療録に記載されている又はオマリズマブ 300 mg Q4W 以上の用法・用量で 3 カ月以上投与しても効果不十分でオマリズマブの投与を中止したことが診療録に記載されている
-

主な除外基準：

- 蕁麻疹の病因が明確に特定されている（例：刺激誘発型蕁麻疹、蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある疾患）
 - 活動性の AD を有する
 - 全身性過敏症反応若しくはアナフィラキシーの既往がある
 - 体重 30kg 未満
-

試験方法：

適格性基準を満たした患者を、年齢（成人又は思春期患者別）で層別化し、成人の場合は更に国別で層別化し、盲検下で本剤群あるいはプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合でランダム割付した。試験薬は抗ヒスタミン薬による標準治療の上乗せとし、年齢及び体重により、以下の用法及び用量で 24 週間皮下投与した。

なお、本試験では 12 歳以上 18 歳未満の思春期患者は総被験者数の約 5%となるよう計画した。

＜本剤＞

- 成人及びスクリーニング時の体重が 60 kg 以上の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者：Day1 に初回用量として 600mg、その後 300mg Q2W 投与
- スクリーニング時の体重が 60 kg 未満の思春期（12 歳以上 18 歳未満）被験者※：Day1 に初回用量として 400mg、その後 200mg Q2W 投与

※体重 60 kg 未満の思春期被験者の組入れはなかったため、当該用法・用量は使用されなかった。

＜プラセボ＞

対応するプラセボ（初回用量の投与を含む）

＜上乗せ治療薬＞

長時間作用型かつ非鎮静性の抗ヒスタミン薬を最大で推奨用量の 4 倍まで（日本では 2 倍まで）用いる基本治療（確立された標準治療）を継続することとし、スクリーニング来院時に推奨用量の 4 倍を超える用量が使用されていた場合、治験担当医師は同来院時に指定された用量内に調整した。

治験期間：

スクリーニング期間（2～4 週間）、ランダム化試験薬投与期間（24 週間±3 日）、後観察期間（12 週間±3 日）

評価項目：

＜主要評価項目＞

- Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量（EU 及び EU 参照国では重要な副次評価項目）

V. 治療に関する項目

<副次評価項目>

- Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量（EU 及び EU 参照国では主要評価項目）
 - Week 12 及び Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量
 - Week 12 及び Week 24 において、ISS7 スコアの MID として 5 点以上の減少（ISS7-MID5）を達成した被験者の割合
 - Week 12 及び Week 24 において、UAS7 スコアが 6 以下（ $USA7 \leq 6$ ）であった被験者の割合
 - Week 12 及び Week 24 において、UAS7 スコアが 0（ $USA7=0$ ）であった被験者の割合
 - Week 12 及び Week 24 における AAS7 スコアのベースラインからの変化量
 - Week 12 及び Week 24 における UCT スコアのベースラインからの変化量
- 等

<安全性>

TEAE、臨床検査、身体所見、バイタルサイン、ECG

<薬物動態>

血清中機能性デュピルマブ濃度及び PK パラメータ

<免疫原性>

抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（Nab）

統計解析：

ITT 集団： 治験薬投与の有無に関わらずランダム化された全ての被験者

安全性解析対象集団： 治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者

ランダム割付にかかわらず実際に投与された治験薬に従い解析を実施し、治験薬投与が不明な場合はランダム割付群として解析対象に含めた。

PK 解析対象集団： 安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の欠測ではない血清中機能性デュピルマブの濃度の結果が得られた全ての被験者

ADA 解析対象集団： 安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者

<有効性>

有効性の主要解析は ITT 集団を対象に実施した。

主要評価項目及び連続変数の副次評価項目は、ベースライン値、投与群、ベースラインの血管性浮腫の有無及び地域を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析し、中間事象及び欠測データは WOCF 法及び多重代入法を合わせた混成手法により取り扱った。

カテゴリー変数の副次評価項目は、ベースラインの血管性浮腫の有無、地域及びベースラインの疾患重症度（UAS7 スコア：28 未満、28 以上）で調整した CMH 検定を用いて解析した。

特定の併用禁止薬又は救済治療薬を使用した被験者は、これらの薬物の使用後は non-responder とみなした。

多重性の調整について、全体の第一種の過誤確率は 0.05 で制御し、中間解析時の有意水準 α は 0.021、全 108 例が試験を完了した後の最終解析時の有意水準 $\alpha=0.0430$ として階層的検定手順を適用した。

<安全性>

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述的に要約した。

<薬物動態及び免疫原性>

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA：発現状況及びカテゴリー別に分類した。

試験成績：

<対象集団>

全体集団

V. 治療に関する項目

試験に組み入れられた日本人 13 例を含む 108 例がランダム割付され（本剤群：54 例、プラセボ群：54 例）、108 例全ての被験者が治験薬の投与を受けた（ITT 集団及び安全性解析対象集団）。ランダム割付された被験者の 98.1%（106 例）は成人で、12 歳以上 18 歳未満の思春期被験者は 2 例（1.9%、本剤群及びプラセボ群各 1 例）であった。

本剤群の 6 例（11.1%）、プラセボ群の 10 例（18.5%）が投与を中止し、主な中止理由は本剤群では被験者による辞退 3 例及び有効性の欠如 2 例で、プラセボ群では有効性の欠如 5 例及び被験者による辞退 3 例であった。

本剤群では全ての被験者が 300 mg Q2W の投与を受けた。

治験薬への曝露期間の中央値は、両投与群でともに 169.0 日で、本剤群の 87.0%、プラセボ群では 74.1%の被験者が 24 週間の投与期間中に予定された全 13 回の治験薬投与を受けた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡しており、ベースラインにおいて重度かつ既存治療でコントロール不十分な CSU であることが示された。

全被験者の平均年齢は 47.7 歳（範囲：14～79 歳）、72.2%は女性で、被験者の 77.8%は白人であった。

組入れ前の CSU 罹病期間の平均値（SD）は 9.1（9.0）年、ベースラインの ISS7 スコア及び UAS7 スコアの平均値（SD）はそれぞれ 16.0（3.9）及び 31.5（8.0）で、53 例（49.1%）の被験者がベースラインで血管性浮腫（AAS7 スコアが 0 超）を有していた。全ての被験者がベースラインで CSU 治療のための抗ヒスタミン薬を投与されており、36.4%は標準用量、38.3%は標準用量の 2～3 倍及び 25.2%は標準用量の 4 倍の抗ヒスタミン薬を投与されていた。本治験への組入れ前に、全ての被験者がオマリズマブの投与歴を有しており、104 例（96.3%）はオマリズマブ投与で効果不十分、4 例（3.7%）はオマリズマブ投与に対して不耐容な被験者であった。

日本人集団

試験に参加した 13 例（成人被験者：12 例、思春期被験者：1 例）がランダム化され（本剤群：6 例、プラセボ群：7 例）、いずれも治験薬の投与を受けた。プラセボ群の 1 例は「有効性の欠如」の理由により 24 週間の治験薬投与期間中に投与を中止した。

<有効性の結果（全体集団）>

主要評価項目：

ITT 集団 108 例（本剤群：54 例、プラセボ群：54 例）の Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量（減少）について、プラセボと比較して本剤群で数値的な改善傾向が示されたが、統計的に有意ではなかった（最終解析における有意水準 $\alpha = 0.043$ に対して $p = 0.0449$ ）。

投与 24 週後の ISS7 の変化量（ITT）

ISS7スコア	本剤群（54）	プラセボ群（54）	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
ベースライン時	15.86±3.98（54）	16.19±3.80（54）	—
Week 24時点	8.12±6.66（51）	11.64±7.29（48）	
ベースラインからの 変化量 (調整平均±標準誤差)	-7.68±1.10	-4.81±1.08	-2.87 [-5.68, -0.07] 0.0449

平均値±標準偏差（例数）又は最小二乗平均値[95%CI]

注) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、及び地域を共変量としたANCOVAモデルによる。

副次評価項目：

Week24 における UAS7 スコアの減少では一貫した改善が示された（名目上の p 値 = 0.0390）。

V. 治療に関する項目

投与 24 週後の UAS7 の変化量 (ITT)

UAS7スコア	本剤群 (54)	プラセボ群 (54)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{注)}
ベースライン時	30.99±7.89 (54)	31.93±8.09 (54)	—
Week 24時点	16.56±13.34 (51)	23.91±14.98 (48)	
ベースラインからの 変化量 (調整平均±標準誤差)	- 14.37±2.16	- 8.54±2.14	-5.83 [-11.37, -0.30] 0.0390

平均値±標準偏差 (例数) 又は最小二乗平均値[95%CI]

注) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、及び地域を共変量としたANCOVAモデルによる。

HSS7 で測定した膨疹及び UAS7 で測定した総合的な蕁麻疹活動性を含む CSU の重要な指標全体で、プラセボ群と比較して本剤群で数値的な改善傾向が示された。また、ISS7 スコアの MID を達成した被験者の割合及び UCT スコアのベースラインからの変化量においても、プラセボと比較して肯定的な数値傾向が示された。

多重性を調整した各副次評価項目の結果 (ITT)

評価項目	本剤群 (54例)	プラセボ群 (54例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値
Week 24におけるHSS7の ベースラインからの変化量 ^{a)}	-6.64±1.11	-3.63±1.11	-3.01 [-5.88, -0.14] 0.0397 ^{b)}
Week 24におけるUCTの ベースラインからの変化量 ^{a)}	5.33±0.77	3.38±0.74	1.94 [-0.03, 3.92] 0.0534 ^{b)}
Week 24におけるUAS7=0 : 例数 (%)	7 (13.0)	5 (9.3)	1.180 [0.268, 5.201] 0.8373 ^{c)}
Week 24におけるUAS7≤6 : 例数 (%)	13 (24.1)	10 (18.5)	1.899 [0.577, 6.247] 0.3107 ^{c)}
Week 24におけるISS7-MID5 : 達成例数 (%)	32 (59.3)	21 (38.9)	1.987 [0.835, 4.729] 0.1203 ^{c)}

a) 調整平均値±標準誤差

b) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、及び地域を共変量としたANCOVAモデルによる。

c) ベースライン時の血管性浮腫の有無、地域及びベースラインの疾患重症度で調整したCMH検定による。

Week 24 における AAS7 スコアの変化量 (調整平均) は、本剤群-16.29、プラセボ群-16.54 で、両投与群間に差は見られなかった (p 値=0.1093)。

思春期及び児童被験者における有効性：

本試験に組み入れられた思春期被験者 2 例 (各投与群 1 例) では、ベースラインの ISS7、HSS7 及び UAS7 に関して、ほぼ同様のスコアを有しており、治験薬投与期間中、両被験者ともに ISS7、HSS7 及び UAS7 スコアの数値的改善 (減少) が見られた。

<有効性の結果 (日本人集団) >

有効性の主要評価項目である Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量について、日本人部分集団と全体集団の結果の一貫性を評価した。一貫性の達成基準は、本剤群 (6 例) のプラセボ群 (7 例) との調整平均の差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を下回ること ($D\_Jp < 0$ かつ $D\_Non-Jp < 0$)^{注)} とした。

注) D_Jp : 日本人部分集団における本剤群のプラセボ群に対する差

D_Non-Jp : 日本人以外の部分集団における本剤群のプラセボ群に対する差

Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差 (95%CI) は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ -6.91 (-14.18, 0.35) 及び -1.89 (-4.95, 1.17) で、いずれも 0 を下回っており、一貫性の達成基準を満たした。

V. 治療に関する項目

また、EU 及び EU 参照国の主要評価項目である Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差（95%CI）は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ -7.16（-21.23, 6.90）及び -4.77（-10.83, 1.29）であった。

<安全性の結果>

全体集団

安全性解析対象集団 108 例における TEAE の発現割合は、本剤群 61.1%（33/54 例）、プラセボ群では 53.7%（29/54 例）で、発現割合の高い TEAE は両群とも「感染症および寄生虫症（両投与群とも 24.1%）」及び「皮膚および皮下組織障害（本剤群 20.4%、プラセボ群 11.1%）」に分類されるものであった。

両投与群でそれぞれ 9.3%（5/54 例）に副作用が認められ、本剤群で 2 例以上で認められた副作用はなく（注射部位疼痛、注射部位反応、疲労、アレルギー性結膜炎及び ALT 増加が各 1 例）、プラセボ群では注射部位紅斑の 2 例（3.7%）であった。

治験薬投与下で発現した SAE は、本剤群で 3 例（5.6%）に腸閉塞、慢性特発性蕁麻疹及び特発性血管浮腫が、プラセボ群で 2 例（3.7%）に変形性関節症及び四肢痛が認められ、いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

本治験中に死亡に至った TEAE 又はその他の死亡例、また投与中止に至った TEAE は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ、バイタルサイン又は心電図パラメータについて、投与群間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

日本人集団

日本人集団 13 例における TEAE の発現割合は、本剤群 50.0%（3/6 例）、プラセボ群 42.9%（3/7 例）で、本剤群では、2 例以上で発現した TEAE は認められなかった。

治験薬投与下で発現した SAE は、本剤群で腸閉塞の 1 例が報告された。

死亡に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

<薬物動態の結果>

PK 解析対象集団 52 例（本剤群）において、成人被験者及び体重 60 kg 以上の思春期被験者に本剤 300 mg Q2W を投与後、血清中デュピルマブの C_{trough} の平均値は上昇して Week 12（53.3 mg/L）までに定常状態に達し、Week 24（57.8 mg/L）まで持続した。

300 mg Q2W を投与された体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 例の $C_{trough,ss}$ 値（64.6 mg/L）は成人被験者の $C_{trough,ss}$ 値と同程度であり、成人被験者における個々の値の範囲内であった。

<抗薬物抗体（ADA）>

ADA 解析対象集団 105 例（本剤群：52 例、プラセボ群：53 例）において、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、成人被験者 12 例（本剤群：10 例 [19.2%]、プラセボ群：2 例 [3.8%]）に認められた。ほとんどが低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応であったが、本剤群の 2 例は中程度の抗体価（1,000 以上 10,000 以下）の ADA 反応を示した。当該 ADA 陽性被験者 12 例中 10 例（本剤群：8 例 [15.4%]、プラセボ群：2 例 [3.8%]）は中和抗体も陽性であった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。本剤曝露量は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者と ADA 陰性被験者の間で重なっていた。

気管支喘息（成人及び12歳以上の小児）

持続性の喘息患者を対象に本剤の有効性及び安全性を EFC13579 試験でプラセボと比較検討し、また、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象に本剤の有効性及び安全性を EFC13691 試験でプラセボと比較検討した。

V. 治療に関する項目

① 持続性の喘息患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（EFC13579 試験：QUEST 試験）^{30,31)}

目的：

主要目的：

持続性の喘息患者を対象とした本剤の有効性の評価

副次目的：

- 本剤の安全性及び忍容性の評価
- 健康関連の生活の質（HRQOL）の評価を含む患者報告アウトカム（PROs）による本剤の改善効果の評価
- デュピルマブの全身曝露量と抗薬物抗体（ADA）の発現頻度の評価

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

対象：持続型喘息患者

主な選択基準：

1. 「国際喘息ガイドライン（GINA）2014」に基づき、医師による喘息診断を 12 カ月以上前から受けている成人及び思春期（12 歳以上）の患者
2. 既存治療として中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（ICS）（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 以上で 1 日 2 回 [又は ICS 等価量]、最高用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル 2000 µg/日 [又は ICS 等価量] までとする）を 2 剤目の長期管理薬（長時間作用性 β_2 刺激薬 [LABA]、ロイコトリエン受容体拮抗薬 [LTRA] など）とともに、Visit 1 の 3 カ月以上前から、かつ Visit 1 前 1 カ月以降は一定用量で併用投与している。3 剤目の長期管理薬も可とした
- 日本用の備考：18 歳以上の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 200 µg 以上、1 日 2 回（又は ICS 等価量）”とし、12～17 歳の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 以上、1 日 2 回（又は ICS 等価量）”とした。
3. Visit 1 及び Visit 2（ランダム化前）において、気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV₁）が成人では予測正常値の 80%以下、思春期では予測正常値の 90%以下である。さらに、ランダム化前に、FEV₁の改善率が 12%以上かつ改善量が 200 mL 以上の可逆性を認める。
4. Visit 1 の前 1 年以内に喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある又は喘息悪化に対してステロイド薬（経口又は非経口）の全身投与を 1 回以上受けたことがある。

主な除外基準：

1. 体重が 30kg 未満の患者
2. 慢性閉塞性肺疾患患者、又は肺機能障害の可能性を有する他の肺疾患患者（スクリーニングの 12 カ月以内の胸部 X 線で喘息以外の臨床的に顕著な肺疾患の所見がある）
3. スクリーニング（Visit 1）の 1 カ月前からベースライン時まで重度の喘息増悪を有する患者
4. スクリーニングの 1 カ月前以内に非選択性 β_1 遮断薬又は選択性 β_1 遮断薬の投与を開始、あるいは投与量を変更した患者
5. Visit 1 の 130 日前以内に抗 IgE 治療（omalizumab）が行われた患者又は 2 カ月以内（又は半減期の 5 倍の期間）に他の生物学的製剤による治療が行われた患者／免疫抑制剤による治療が行われた患者
6. Visit 1 の 3 カ月前以内にアレルギー免疫療法が開始された患者
7. スクリーニングの 3 年前以内に気管支温熱療法がなされた患者
8. 現在喫煙している又は Visit 1 の 6 カ月前以内に禁煙した患者（10 pack-year を超える喫煙歴を有する）

試験方法：

本試験は、中等症から重症の喘息患者に本剤を投与したときの有効性と安全性を評価した第Ⅲ相、52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本剤 200 mg Q2W群、300 mg Q2W群、プラセボ 200 mg Q2W群（本剤 200 mg 製剤に対応するプラセボを Q2W 投与）又はプラセボ 300 mg Q2W群（本剤 300 mg 製剤に対応するプラセボを Q2W 投与）

V. 治療に関する項目

与) のいずれかの群に中等症から重症の喘息患者を2:2:1:1にランダムに割付け、スクリーニング時の年齢(18歳未満、18歳以上)、中央検査機関で測定した血中好酸球数(0.3 Giga/L未満、0.3 Giga/L以上)、ICSの用量(中用量、高用量)及び国別に層別化を行った。本試験では、中用量又は高用量のICS及び他の長期管理薬(LABA、長時間作用性抗コリン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びメチルキサンチン類など)の併用療法を継続した。

試験期間は、スクリーニング期間(4週間)、治験薬投与期間(52週間)及び投与後観察期間(12週間)の3期間から構成されており、患者ごとの総観察期間は67~69週間とした^{*}。

※LTS12551試験に直接移行した患者では、投与後観察期間を設けなかった。

治験薬及び投与方法：

以下のいずれかの用法・用量に従い、治験薬を52週間皮下投与した。

- 本剤 200 mg Q2W 群：
本剤初回用量 400 mg 投与後に 200 mg (1.14 mL) Q2W 投与
- 本剤 300 mg Q2W 群：
本剤初回用量 600 mg 投与後に 300 mg (2 mL) Q2W 投与
- プラセボ 200 mg Q2W 群：
本剤 200 mg に対応するプラセボの初回用量 (1.14 mL×2) を投与後、プラセボ 1.14 mL を Q2W 投与
- プラセボ 300 mg Q2W 群：
本剤 300 mg に対応するプラセボの初回用量 (2.0 mL×2) を投与後、プラセボ 2.0 mL を Q2W 投与

基本治療：治験薬投与期間中、ICS/LABA を継続投与

発作治療薬：サルブタモール、levosalbutamol の定量噴霧式吸入器 (MDI) 又はネブライザー吸入液を必要に応じて投与

評価項目：

<主要評価項目>

- 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率
- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量

<副次評価項目>

- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化率 (重要な副次評価項目)
- ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L (300/μL) 以上、0.15 Giga/L (150/μL) 以上、0.3 Giga/L (300/μL) 未満並びにベースライン時の ICS が高用量の各部分集団における 2 つの主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する解析
- Week 24 時点の喘息患者の生活の質 (QOL) に関するアンケート標準活動版 (AQLQ [S]) のベースラインからの変化量 (ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L [300/μL] 以上の部分集団)
- Week 24 時点の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- 52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の入院又は救急外来の受診に至った喘息の重度増悪の年換算発生率
- 52 週間の治験薬投与期間中の LOAC の年換算発生率
- 喘息の重度増悪の初回発生までの期間、LOAC の初回発生までの期間
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52 時点の他の肺機能検査 (FEV₁ の予測値に対する割合、朝及び夕のピークフロー [PEF]、努力肺活量 [FVC]、最大中間呼気流速 [FEF_{25-75%}]、気管支拡張薬投与後の FEV₁) のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52 時点の下記の項目のベースラインからの変化量：
 - ACQ スコア (5 及び 7 項目版)
 - 朝及び夕の喘息症状スコア

V. 治療に関する項目

- 夜間覚醒
- 発作治療薬の1日当たりの使用噴霧数
- Week 12、24、36 及び 52 時点の下記の項目のベースラインからの変化量：
 - 患者報告アウトカム：AQLQ [S]、欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階（EQ-5D-5L）、病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）、副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22：両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎を併発している患者のみを対象）、12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の生活の質に関するアンケート標準版（RQLQ [S]+12：アレルギー性鼻炎を併発している患者のみを対象）

<安全性>

治験薬投与下に発現した有害事象、バイタルサイン、心電図（ECG）パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査

<薬物動態>

血清中デュピルマブ濃度：

Visit 2（Day 1）で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 2、4、8、12、16、24、36 及び 52 時点でデュピルマブのトラフ濃度並びに Week 56、60 及び 64 時点で投与後観察期間中の血清中デュピルマブを測定した。

<薬力学>

バイオマーカー：血中好酸球、呼気一酸化窒素（FeNO）、好酸球カチオン性蛋白（ECP）、エオタキシン-3、免疫グロブリン E（IgE）、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、ペリオスチン及び乳酸脱水素酵素（LDH）

Visit 2（Day 1）、Week 12、24、36 及び 52 時点で ECP、エオタキシン 3、IgE 及び TARC を評価した。Day 1、Week 4、12 及び 52 時点でペリオスチン、Day 1 及びその後 Week 64 まで 4 週ごとに血中好酸球数及び LDH、Day 1、Week 2、4、8、16、20、24、28、36、48、52、56、60 及び 64 時点で FeNO を測定した。

<抗薬物抗体（ADA）>

Visit 2（Day 1）、Week 12、24、52 及び 64 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を測定した。

統計解析：

解析対象集団：

有効性評価項目の主要解析対象集団は、ランダム化された全ての患者とした（ITT 集団）。有効性の解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて実施し、各本剤群とそれぞれに対応するプラセボ群との対比較を行った。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた全ての患者とした（ランダム化で割付けられた投与群と異なる投与を受けた患者では、実際に投与された群として安全性解析を実施した）。

安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を薬物動態（PK）解析対象集団とした（患者は、実際に投与された群として解析された）。

安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定で、欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を抗薬物抗体（ADA）解析対象集団とした。

<有効性>

主要評価項目の解析：

- 重度の喘息増悪の年換算発生率を負の二項回帰モデルを用いて解析した。52 週間の治験薬投与期間中に発生した重度喘息増悪のイベント総数を応答変数として、投与群、年齢、地域（複数国の併合）、ベースライン時の血中好酸球数の区分、ベースライン時の ICS 投与量及び治験開始前 1 年以内の重度の喘息増悪の発生回数を共変量としてモデルに含めた。治験薬の投与を中止したが治験を中止していない患者について、Visit 18 までの全ての重度の喘息増悪を患者が投与中であったか否かにかかわらず主要解析に含めた。52 週間の治験薬投与期間終了前に治験を中止した

V. 治療に関する項目

患者について、最後に連絡を取った日までの全ての観察された重度の喘息増悪を解析に含めた。対数変換した観察期間をオフセット変数とした。

- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量を mixed-effect model with repeated measures (MMRM) 法を用いて解析した。Week 12 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量を応答変数として、投与群、年齢、性別、身長、地域（複数国の併合）、ベースライン時の血中好酸球数の区分、ベースライン時の ICS 投与量、来院、投与群×来院の交互作用、ベースライン時の FEV₁ 値及びベースライン×来院の交互作用を共変量としてモデルに含めることとした。Week 12 時点の FEV₁ のベースラインからの変化量を投与群間で比較するため、mixed-effect model を用いて統計的推定を行った。Week 12 時点以前に投与を中止した患者についても中止時以降の Week 12 時点までの FEV₁ 値を主要解析に含めた。
- 本剤 200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W に関して、2 つの主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の選択された副次評価項目の全体の第一種の過誤を制御するため、階層的検定手順を採用した。
- ベースライン時の血中好酸球数（0.3 Giga/L [300/μL] 以上、0.3 Giga/L [300/μL] 未満；0.15 Giga/L [150/μL] 以上、0.15 Giga/L [150/μL] 未満）並びにランダム化時の基本治療の ICS 投与量（中用量、高用量）ごとに部分集団解析を行った。

<安全性>

安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG パラメータについて、治験薬投与期間中の臨床的に意味がある異常所見（PCSA）を示した例数を示した。

試験成績：

<対象集団>

本試験では、喘息患者 1902 例が次の 4 投与群のいずれかにランダムに割付けられ、その内訳は本剤 200 mg Q2W 群 631 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 317 例、本剤 300 mg Q2W 群 633 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 321 例であった（ITT 集団及び有効性解析集団）。

ランダム化された集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、各投与群で同様であった。全症例の平均年齢は 47.9 歳（範囲：12～84 歳）であった。思春期の患者（12 歳以上 18 歳未満）は 107 例（5.6%）、65 歳以上の患者は 251 例（13.2%）、75 歳以上の患者は 36 例（1.9%）で、全症例の 62.9%が女性で、全症例の 82.9%が白人、11.7%がアジア人、4.2%が黒人であった。

疾患特性の全症例の平均値は、FEV₁ の予測値に対する割合 58%、ACQ-5 スコア 2.76、組入れ前 1 年間の喘息の重度増悪の発生回数 2.09 回であり、血中好酸球数 0.36 Giga/L、FeNO 濃度 35.0 ppb、血清中 IgE 濃度が 432.40 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV₁ が 1.78 L であった。また、全症例の 82.3%がアトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎を有する患者の割合（68.6%）が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸及び AD を有する患者の割合は、それぞれ 18.1%、12.7%、10.3%であった。

ランダム化された 1902 例のうち 1897 例に治験薬が投与され、本剤 200 mg Q2W 群 631 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 313 例、本剤 300 mg Q2W 群 632 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 321 例であった（安全性解析対象集団）。当該集団の 1897 例のデータカットオフ時点での内訳は、治験薬投与完了例数が 1434 例、治験薬の投与継続例数が 235 例、治験薬の投与中止に至った例数が 228 例であった。

治験薬の投与中止例は、本剤 200 mg Q2W 群 11.1%（70/631 例）、プラセボ 200 mg Q2W 群 12.0%（38/317 例）、本剤 300 mg Q2W 群 13.4%（85/633 例）及びプラセボ 300 mg Q2W 群 10.9%（35/321 例）に認められ、投与群間で大きな違いはみられなかった。

主な中止理由は有害事象（本剤 200 mg Q2W 群 21 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 19 例、本剤 300 mg Q2W 群 46 例及びプラセボ 300 mg Q2W 群 10 例）並びに効果不十分（本剤 200 mg Q2W 群 4 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 3 例、本剤 300 mg Q2W 群 3 例及びプラセボ 300 mg Q2W 群 5 例）であった。

V. 治療に関する項目

治験薬の曝露期間は、投与群間で同様であり、その平均値は本剤 200 mg Q2W 群 340.4 日、本剤 300 mg Q2W 群 333.4 日、プラセボ 200 mg Q2W 群 337.3 日及びプラセボ 300 mg Q2W 群 344.4 日であった。

本試験では、日本人患者 114 例（成人：109 例、思春期：5 例）が以下の投与群にランダムに割付けられ、全症例に治験薬が投与され、本剤 200 mg Q2W 群 37 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 19 例（思春期 2 例）、本剤 300 mg Q2W 群 41 例（思春期 3 例）及びプラセボ 300 mg Q2W 群 17 例であった（ITT 集団）。全投与期間（52 週間）での治験薬の投与中止の割合は、本剤 200 mg Q2W 群 8.1%（3/37 例）、プラセボ 200 mg Q2W 群 15.8%（3/19 例）、本剤 300 mg Q2W 群 12.2%（5/41 例）及びプラセボ 300 mg Q2W 群 5.9%（1/17 例）であり、主な投与中止理由は、有害事象（本剤 200 mg Q2W 群 2 例、本剤 300 mg Q2W 群 5 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 1 例）であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

本試験の有効性の主な結果を以下のとおりを示す（ITT 集団）。

本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群は、それぞれのプラセボ群と比較して、52 週間の重度の喘息増悪の年換算発生率の有意な低下（両群いずれも $p<0.0001$ ）並びに Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の有意な改善（両群いずれも $p<0.0001$ ）を示した。日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

Week 52 時点で、プラセボと比較して、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群は、ITT 集団で重度の喘息増悪リスクをそれぞれ 47.7%及び 46.0%低減した（両群いずれも $p<0.0001$ ）。

Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で大きく、ベースラインからの変化量（調整平均値）のプラセボ群との差（ITT 集団）は 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 0.14 L 及び 0.13 L であった（両群いずれも $p<0.0001$ ）。気管支拡張薬投与前の FEV₁ の改善は、速やかで、Week 2 時点からプラセボ群に対する有意差が示され、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。

副次評価項目：

ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/ μ L）以上の患者集団では、重度の喘息増悪の年換算発生率のプラセボ群との相対リスク減少率は、200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 65.8%及び 67.4%であった。

ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/ μ L）未満の患者集団では、重度の喘息増悪の年換算発生率の低下は、本剤両投与群とも統計的に有意ではなかった。これは主にベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/ μ L）未満の患者集団での結果に起因しており、喘息の重度増悪の低下に有意な効果を認めなかった。対照的に、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L（150/ μ L）以上 0.3 Giga/L（300/ μ L）未満では、重度の喘息増悪リスクが、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 35.6%及び 44.3%低下した。

Week 12 時点での気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量（調整平均値）のプラセボ群との差は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群でそれぞれ 0.17 L 及び 0.15 L であり、HEosITT 集団では、それぞれ 0.21 L 及び 0.24 L であり、ITT 集団での差より大きく、統計的に有意であった（両群いずれも $p<0.0001$ ）。LEos 集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 0.08 L 及び 0.04 L であり、前者では有意な差（ $p=0.024$ ）であった。

本剤の両投与群は、喘息のコントロール（ACQ-5）の改善、朝及び夕の喘息症状の軽減、生活の質（AQLQ）の改善、発作治療薬使用の減少を示した。

また、本剤の両投与群は、慢性副鼻腔炎又は鼻茸を併発している患者での SNOT-22 スコアの改善並

V. 治療に関する項目

びにアレルギー性鼻炎を併発している患者での RQLQ スコアは臨床的に意味のある改善を示し、これらの臨床効果は、治験薬投与期間終了時まで持続した。

思春期（12 歳以上18 歳未満）の患者集団（107 例）で、重度の喘息増悪の年換算発生率の低下は、本剤200 mg Q2W群ではITT 集団と同様であったが、300 mg Q2W群ではプラセボ群との差が認められなかった。Week 12 時点での気管支拡張薬投与前のFEV₁ の有意な改善が本剤の両投与群で示され、Week 12 時点のベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は、本剤200 mg Q2W群及び300 mg Q2W群で、それぞれ0.36 L 及び0.27 L であった。

日本人集団（114例）の重度の喘息増悪の年換算発生率の点推定値は、本剤200 mg Q2W群0.462、プラセボ200 mg Q2W群0.821であり、300 mg Q2W群0.309及びプラセボ300 mg Q2W群1.232であり、プラセボ群との相対リスクの点推定値は、それぞれ0.563 及び0.251 であった。Week 12時点の気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量について、本剤200 mg Q2W群とプラセボ200 mg Q2W群との調整平均の差は0.20 L、300 mg Q2W群とプラセボ300 mg Q2W群との調整平均の差は0.17 Lであった。

有効性の主な結果の要約（ITT 集団）

評価項目	200 mg Q2W		300 mg Q2W	
	プラセボ 200 mg Q2W (n=317)	本剤 200 mg Q2W (n=631)	プラセボ 300 mg Q2 W (n=321)	本剤 300 mg Q2W (n=633)
喘息増悪の発生率(回/年) [95%CI]	0.871 [0.724, 1.048]	0.456 [0.389, 0.534]	0.970 [0.810, 1.160]	0.524 [0.450, 0.611]
相対リスク (95%CI) p 値	0.523 (0.413, 0.662) <0.0001		0.540 (0.430, 0.680) <0.0001	
Week12 の FEV ₁ の変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.18 0.14 (0.08, 0.19) <0.0001	0.32	0.21 0.13 (0.08, 0.18) <0.0001	0.34
Week24 の ACQ-5 変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	-1.10 -0.35 (-0.48, -0.21) <0.0001	-1.44	-1.21 -0.19 (-0.32, -0.05) 0.0069	-1.40
Week24 の AQLQ 変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.94 0.20 (0.06, 0.34) 0.0039	1.14	1.00 0.15 (0.01, 0.28) 0.0298	1.15

※調整平均値

喘息増悪発生率は負の二項分布回帰モデルにより、その他の評価項目は MMRM 法により解析した。

投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率（日本人部分集団、OC）

投与群	200 mg/1.14 mL 群 (37 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (19 例)	300 mg/2 mL 群 (41 例)	プラセボ/2 mL 群 (17 例)
総観察期間（人・年）	36.2	18.6	40.2	17
喘息増悪発現件数（回）	16	17	17	21
年間増悪発現率（回/人・年）	0.442	0.916	0.423	1.238
年間増悪発現率 a)（回/人・年） [95%信頼区間]	0.462 [0.221, 0.964]	0.821 [0.336, 2.008]	0.309 [0.139, 0.687]	1.232 [0.502, 3.025]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.563 [0.175, 1.814]	—	0.251 [0.072, 0.874]	—

a)投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与 12 週後の気管支拡張投与前 FEV₁（L）の変化量（日本人部分集団、OC）

投与群	200 mg/1.14 mL 群 (37 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (19 例)	300 mg/2 mL 群 (41 例)	プラセボ/2 mL 群 (17 例)
ベースライン	1.77 ± 0.70 (37)	1.58 ± 0.44 (19)	1.75 ± 0.64 (41)	1.76 ± 0.43 (17)
投与 12 週後	2.23 ± 0.69 (37)	1.85 ± 0.58 (19)	2.02 ± 0.63 (41)	1.88 ± 0.55 (17)
ベースラインからの変化量	0.45 ± 0.42 (37)	0.26 ± 0.27 (19)	0.28 ± 0.43 (41)	0.12 ± 0.32 (17)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.20 [-0.00, 0.41]	—	0.17 [-0.04, 0.37]	—

平均値±標準偏差（例数）

a)投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法、相関構造には unstructured を仮定した。

V. 治療に関する項目

有効性の主な結果の要約（ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L（300/00）以上の患者集団）

評価項目	200 mg Q2W		300 mg Q2W	
	プラセボ 200 mg Q2W (n=148)	本剤 200 mg Q2W (n=264)	プラセボ 300 mg Q2W (n=142)	本剤 300 mg Q2W (n=277)
喘息増悪の発生率(回/年) [95%CI]	1.081 [0.846, 1.382]	0.370 [0.289, 0.475]	1.236 [0.972, 1.571]	0.403 [0.317, 0.512]
相対リスク (95%CI) p 値	0.342 (0.244, 0.480) <0.0001		0.326 (0.234, 0.454) <0.0001	
Week12 の FEV ₁ の変化量*	0.21	0.43	0.22	0.47
プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.21 (0.13, 0.29) <0.0001		0.24 (0.16, 0.32) <0.0001	
Week24 の ACQ-5 変化量*	-1.12	-1.70	-1.19	-1.60
プラセボとの差 (95%CI) p 値	-0.58 (-0.78, -0.38) <0.0001		-0.41 (-0.62, -0.21) <0.0001	
Week24 の AQLQ 変化量*	0.96	1.37	0.98	1.32
プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.41 (0.20, 0.62) 0.0001		0.34 (0.13, 0.54) 0.0013	

※調整平均値

喘息増悪発生率は負の二項分布回帰モデルにより、その他の評価項目は MMRM 法により解析した。

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団（全集団）は、1897 例であった（本剤 200 mg Q2W 群 631 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 313 例、本剤 300 mg Q2W 群 632 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 321 例）。有害事象の発現率は、本剤 200 mg Q2W 群 80.5%（508/631 例）、プラセボ 200 mg Q2W 群 82.1%（257/313 例）、300 mg Q2W 群 81.5%（515/632 例）及びプラセボ 300 mg Q2W 群 84.1%（270/321 例）と投与群間で同様であった。主な有害事象（いずれかの群で発現率 3%以上）以下の通りであった。

いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤 200 mg Q2W 群 (631 例)	プラセボ 200 mg Q2W 群 (313 例)	本剤 300 mg Q2W 群 (632 例)	プラセボ 300 mg Q2W 群 (321 例)
ウイルス性上気道感染	119 (18.9)	60 (19.2)	111 (17.6)	64 (19.9)
注射部位紅斑	76 (12.0)	13 (4.2)	98 (15.5)	22 (6.9)
気管支炎	73 (11.6)	47 (15.0)	71 (11.2)	42 (13.1)
上気道感染	69 (10.9)	37 (11.8)	77 (12.2)	49 (15.3)
頭痛	46 (7.3)	26 (8.3)	40 (6.3)	25 (7.8)
インフルエンザ	36 (5.7)	29 (9.3)	38 (6.0)	22 (6.9)
副鼻腔炎	36 (5.7)	27 (8.6)	26 (4.1)	29 (9.0)
偶発的過量投与	33 (5.2)	16 (5.1)	33 (5.2)	16 (5.0)
背部痛	30 (4.8)	16 (5.1)	25 (4.0)	7 (2.2)
咽頭炎	29 (4.6)	13 (4.2)	24 (3.8)	16 (5.0)
口腔咽頭痛	24 (3.8)	6 (1.9)	18 (2.8)	4 (1.2)
注射部位浮腫	23 (3.6)	2 (0.6)	40 (6.3)	5 (1.6)
注射部位そう痒感	21 (3.3)	1 (0.3)	31 (4.9)	3 (0.9)
アレルギー性鼻炎	21 (3.3)	16 (5.1)	18 (2.8)	15 (4.7)
好酸球増加症	21 (3.3)	2 (0.6)	17 (2.7)	0
下痢	21 (3.3)	9 (2.9)	15 (2.4)	6 (1.9)
注射部位疼痛	20 (3.2)	4 (1.3)	18 (2.8)	8 (2.5)
胃腸炎	18 (2.9)	6 (1.9)	25 (4.0)	15 (4.7)
咳嗽	18 (2.9)	15 (4.8)	13 (2.1)	4 (1.2)
尿路感染	17 (2.7)	17 (5.4)	19 (3.0)	12 (3.7)
急性副鼻腔炎	16 (2.5)	10 (3.2)	10 (1.6)	15 (4.7)
関節痛	15 (2.4)	10 (3.2)	19 (3.0)	11 (3.4)
喘息	14 (2.2)	10 (3.2)	6 (0.9)	4 (1.2)
悪心	6 (1.0)	6 (1.9)	13 (2.1)	10 (3.1)

例数 (%)

MedDra version 18.0

本剤 200 mg Q2W 群及び本剤 300 mg Q2W 群に対応するプラセボ群に比べて、本剤群でより高い頻度で報告された有害事象（本剤併合群で 2%以上かつプラセボ併合群との差が 1%以上）は、注射部

V. 治療に関する項目

位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、口腔咽頭痛及び好酸球増加症であった。これらの有害事象のうち、注射部位紅斑、注射部位浮腫及び注射部位そう痒感は、本剤 200 mg Q2W 群に比べて本剤 300 mg Q2W 群で発現率が高かった。

重篤な有害事象は、本剤 200 mg Q2W 群 7.8% (49/631 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 8.3% (26/313 例)、本剤 300 mg Q2W 群 8.7% (55/632 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 8.4% (27/321 例) に認められた。これらのうち本剤 300 mg Q2W 群 4 例 (好酸球増加症、慢性好酸球性 10 肺炎、アナフィラキシー反応、注射部位紅斑/注射部位炎症/注射部位浮腫各 1 例)、プラセボ 300 mg Q2W 群 1 例 (好中球減少症) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。最もよくみられた重篤な有害事象は喘息で、その発現頻度はプラセボ群に比べて本剤の両群で共に低かった。

死亡に至った有害事象 (投与期間中) は、本剤 200 mg Q2W 群 1 例 (0.2% : 肺塞栓症)、本剤 300 mg Q2W 群 4 例 (0.6% : 心肺停止、呼吸抑制に伴う心肺停止、急性心筋梗塞、心室性頻脈・多臓器機能不全症候群を伴ううっ血性心不全各 1 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 3 例 (1.0% : 自殺既遂、甲状腺未分化癌、肺塞栓症各 1 例) に認められた (プラセボ 300 mg Q2W 群 0 例)。また、治験薬の投与中止約 6 カ月後に 1 例 (出血性壊死性脾炎) の死亡例 (本剤 300 mg Q2W 群) がみられた。いずれの死亡例も治験薬との関連は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 200 mg Q2W 群 3.0% (19/631 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 6.1% (19/313 例)、300 mg Q2W 群 7.0% (44/632 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 3.1% (10/321 例) に認められた。最も多く報告された当該有害事象は、注射部位紅斑 (本剤併合群 14 例、プラセボ併合群 0 例) であった。

副作用は、本剤 200 mg Q2W 群 20.4% (129/631 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 11.2% (35/313 例)、本剤 300 mg Q2W 群 22.6% (143/632 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 14.0% (45/321 例) に認められた。

バイタルサイン、臨床検査及び ECG 所見に、本剤投与に関連した臨床的に意味のある変化はなかった。

思春期の患者集団での安全性プロファイルは、成人の患者集団と概ね同様であった。最もよくみられた有害事象は、主にウイルス性上気道感染であり、死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象及び有害事象により治験薬の投与を中止した患者は少なかった。

日本人集団の安全性解析対象集団は、本剤 200 mg Q2W 群 37 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 19 例 (思春期 2 例)、本剤 300 mg Q2W 群 41 例 (思春期 3 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 17 例であった。

日本人集団の有害事象の発現率は、本剤 200 mg Q2W 群 86.5% (32/37 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 89.5% (17/19 例)、本剤 300 mg Q2W 群 92.7% (38/41 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 100% (17/17 例) であった。日本人集団の主な有害事象 (いずれか群で 3 例以上発現) は以下の通りであった。

いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人集団)

有害事象	本剤 200 mg Q2W 群 (37 例)	プラセボ 200 mg Q2W 群 (19 例)	本剤 300 mg Q2W 群 (41 例)	プラセボ 300 mg Q2W 群 (17 例)
ウイルス性上気道感染	24 (64.9)	13 (68.4)	20 (48.8)	7 (41.2)
注射部位紅斑	7 (18.9)	0	4 (9.8)	1 (5.9)
気管支炎	4 (10.8)	5 (26.3)	2 (4.9)	4 (23.5)
頭痛	4 (10.8)	1 (5.3)	3 (7.3)	1 (5.9)
咽頭炎	3 (8.1)	2 (10.5)	2 (4.9)	3 (17.6)
注射部位そう痒感	3 (8.1)	0	3 (7.3)	0
扁桃炎	3 (8.1)	0	0	0
インフルエンザ	2 (5.4)	4 (21.1)	5 (12.2)	0
発熱	1 (2.7)	1 (5.3)	4 (9.8)	0
胃腸炎	1 (2.7)	0	4 (9.8)	2 (11.8)
中耳炎	0	1 (5.3)	0	3 (17.6)

例数 (%)

V. 治療に関する項目

日本人集団での重篤な有害事象は、本剤200 mg Q2W群4 例（10.8%：喉頭浮腫及び多発性軟骨炎1 例、小腸癌1 例、喘息1 例、直腸腺癌1 例）、プラセボ200 mg Q2W群1 例（5.3%：原発性アルドステロン症1 例）、本剤300 mg Q2W群6 例（14.6%：結腸腺癌1 例、子宮頸部嚢胞1 例、妊娠及びうつ病1 例、転倒、大腿骨骨折及び手首関節骨折1 例、胃腸炎1 例、喘息及びアナフィラキシー反応1 例）及びプラセボ300 mg Q2W群2 例（11.8%：変形性関節症及び椎間板突出各1 例）に認められた。これらのうち本剤300 mg Q2W群で報告されたアナフィラキシー反応1例は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人集団で死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団で治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤200 mg Q2W群2 例、本剤300 mg Q2W群5 例、プラセボ200 mg Q2W群1 例に認められ、プラセボ300 mg Q2W群では認められなかった。

副作用は、本剤 200 mg Q2W 群 37.8% (14/37 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 5.3% (1/19 例)、本剤 300 mg Q2W 群 22.0% (9/41 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 29.4% (5/17 例) に認められた。

全般的に、日本人集団での有害事象の発現頻度に基づく安全性プロファイルは全集団と同様であった。

＜薬物動態の結果＞

本剤の皮下投与後、いずれの投与量も Week 16 までに定常状態に到達したと考えられた。本剤 200 mg Q2W から 300 mg Q2W に増量したときの定常状態での平均 C_{trough} (36.5 mg/L から 67.8 mg/L) は、成人患者では用量比例性に近い増加を示した (1.5 倍の投与増加に対して 1.86 倍の増加)。用量比例性を僅かに上回る増加を示したことから、一部の患者で標的介在性の消失経路が完全な飽和には到達していないことが示唆された。

思春期患者でのデュピルマブの曝露量は、主に体重差により、各用法・用量で成人患者よりも高かった (本剤 200 mg Q2W 又は 300 mg Q2W 投与での思春期患者の定常状態での C_{trough} は、それぞれ平均 46.7 mg/L 又は 107 mg/L)。体重補正後、思春期患者での年齢に関連する PK の違いは認められなかった。

＜薬力学の結果＞

本剤投与により、総 IgE、TARC、ペリオスチン及び FeNO の値がプラセボと比べて大幅に低下した。ベースライン後の初回評価時点 (FeNO では Week 2、ペリオスチンでは Week 4、TARC 及びエオタキシン-3 では Week 12) で、PD バイオマーカーの低下は、ほぼ最大であったと考えられた。一方、総 IgE は投与期間を通して持続的に低下した。PD に対する効果は、本剤の両投与群で概ね同様であった。一部の患者では、血清中 ECP の一過性の増加が認められた。

本剤反復皮下投与時の喘息患者における 2 型炎症マーカー推移

マーカー	用法・用量	ベースライン	投与 4 週	投与 12 週	投与 16 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
血中好酸球数 (μ L)	200 mg Q2W	351 $\pm$ 348 (630)	491 $\pm$ 682 (610)	469 $\pm$ 639 (595)	458 $\pm$ 555 (589)	442 $\pm$ 675 (578)	395 $\pm$ 493 (573)	374 $\pm$ 462 (465)
	300 mg Q2W	351 $\pm$ 370 (632)	471 $\pm$ 751 (616)	440 $\pm$ 585 (595)	443 $\pm$ 531 (596)	405 $\pm$ 531 (577)	361 $\pm$ 449 (568)	329 $\pm$ 442 (476)
FeNO (ppb)	200 mg Q2W	34.4 $\pm$ 34.9 (624)	19.3 $\pm$ 13.4 (594)	19.0 $\pm$ 13.8 (584)	18.4 $\pm$ 13.3 (572)	18.0 $\pm$ 11.3 (562)	17.2 $\pm$ 10.2 (532)	17.6 $\pm$ 10.8 (434)
	300 mg Q2W	34.0 $\pm$ 29.8 (626)	18.8 $\pm$ 12.6 (599)	17.9 $\pm$ 12.5 (576)	18.6 $\pm$ 14.1 (565)	17.9 $\pm$ 11.8 (561)	17.7 $\pm$ 11.6 (537)	17.5 $\pm$ 10.3 (426)
血清中ペリオ スチン濃度 (ng/mL)	200 mg Q2W	79.9 $\pm$ 39.1 (627)	64.8 $\pm$ 24.0 (610)	63.7 $\pm$ 21.6 (616)	—	—	—	61.1 $\pm$ 19.0 (505)
	300 mg Q2W	78.4 $\pm$ 37.9 (629)	63.6 $\pm$ 24.3 (615)	63.0 $\pm$ 24.6 (614)	—	—	—	59.8 $\pm$ 25.0 (490)
血清中 総 IgE 濃度 (IU/mL)	200 mg Q2W	461 $\pm$ 817 (626)	—	300 $\pm$ 617 (619)	—	213 $\pm$ 483 (597)	178 $\pm$ 444 (566)	151 $\pm$ 397 (498)
	300 mg Q2W	415 $\pm$ 701 (626)	—	280 $\pm$ 588 (622)	—	215 $\pm$ 491 (594)	166 $\pm$ 383 (565)	136 $\pm$ 322 (482)
血漿中エオタ キシン-3 濃度 (pg/mL)	200 mg Q2W	78.2 $\pm$ 339.5 (620)	—	42.9 $\pm$ 222.6 (617)	—	40.8 $\pm$ 332.1 (593)	92.0 $\pm$ 1460.6 (579)	143.8 $\pm$ 2464.4 (489)
	300 mg Q2W	69.5 $\pm$ 481.5 (625)	—	30.6 $\pm$ 131.5 (623)	—	28.2 $\pm$ 58.2 (592)	27.5 $\pm$ 42.3 (575)	29.1 $\pm$ 37.1 (473)

V. 治療に関する項目

＜免疫原性の結果＞

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は、本剤 200 mg Q2W 群よりも 300 mg Q2W 群で低かった（200 mg Q2W 群 9.3%、300 mg Q2W 群 5.1%、プラセボ併合群 3.5%）。持続性反応の発現頻度も本剤 200 mg Q2W 群（4.2%）よりも 300 mg Q2W 群（2.1%）で低かった（プラセボ併合群は 1.1%）。ADA 反応のほとんどは低抗体価で、本剤群で高抗体価（>10,000）の ADA 反応を示した症例数は 8 例（本剤 200 mg Q2W 群 5 例及び 300 mg Q2W 群 3 例）であった。NAb 陽性反応の発現頻度は、プラセボ併合群の 1.6%に対し、本剤 200 mg Q2W 群 4.3%並びに 300 mg Q2W 群 2.2%であった。本剤群の高抗体価の ADA 反応例 8 例は全て NAb 陽性であった。デュピルマブの曝露量は、高抗体価の ADA 陽性 8 例での顕著な減少を除き、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で広く重なっていた。

注）本剤の承認されている用法及び用量

＜アトピー性皮膚炎＞

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

＜気管支喘息＞

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

② ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした二重盲検法による国際第Ⅲ相試験（EFC13691 試験：VENTURE 試験）^{32, 33)}

目的：

主要目的：

ステロイド依存性の重症喘息患者を対象として、維持療法として用いられる経口ステロイド薬（OCS）の維持量の減少に及ぼす本剤の有効性のプラセボとの比較検討

副次目的：

- 本剤の安全性及び忍容性の評価
- 患者報告アウトカム（PROs）による本剤の改善効果を評価
- デュピルマブの全身曝露量と抗薬物抗体（ADA）の発現頻度の評価

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

対象：ステロイド依存性の重症喘息患者

主な選択基準：

1. 「国際喘息ガイドライン（GINA）2014」に基づき、医師による喘息診断を 12 カ月以上前から受けている成人及び思春期（12 歳以上）の患者
2. 重症の喘息を有し、Visit 1 の 6 カ月以上前から定期的に処方された全身性ステロイド薬による維

V. 治療に関する項目

持治療が十分に記録されており、Visit 1 の前 4 週間は OCS を一定用量で使用している。Visit 1 及びランダム化来院時に prednisone 又はプレドニゾロン 5～35 mg/日（又は等価量）の投与を予定している患者。

3. 既存治療として高用量の ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日超 [又は等価量]）を 2 剤目の長期管理薬（LABA、LTRA など）とともに、Visit 1 の 3 カ月以上前からかつ Visit 1 の前 1 カ月以上は一定用量で併用投与している。
4. Visit 1 で、気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV₁）が成人では予測正常値の 80%未満、思春期では予測正常値の 90%以下である。
5. 以下のいずれかの喘息のエビデンスがある：
 - ランダム化の前にサルブタモール（米国一般名：albuterol）若しくは levosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）200～400 µg（サルブタモール若しくは levosalbutamol の 2～4 吸入又は標準的な臨床診療として認識されている場合はサルブタモール若しくは levosalbutamol の吸入液）投与後の FEV₁ の改善率が 12%以上かつ改善量が 200 mL 以上の可逆性を認める又は Visit 1 の 12 カ月以上前から可逆性が認められたことが記録されている。
 - 気道過敏性（メタコリン：反応誘発濃度 [PC20] が 8 mg/mL 未満で陽性）が Visit 1 の 12 カ月以上前から記録されている。

主な除外基準：

1. 体重が 30kg 未満の患者
2. 慢性閉塞性肺疾患患者／又は肺機能障害の可能性を有する他の肺疾患患者（スクリーニングの 12 カ月以内の胸部 X 線で喘息以外の臨床的に有意な肺疾患の所見がある）
3. スクリーニングの 1 カ月前以内に救急治療又は入院をもたらした喘息増悪を有する患者
4. スクリーニングの 1 カ月前以内に非選択性 β₁ 遮断薬を投与又は選択性 β₁ 遮断薬を投与開始あるいは投与量を変更した患者
5. Visit 1 の 130 日前以内に抗 IgE 治療（omalizumab）がされた患者又は 2 カ月以内（又は半減期の 5 倍の期間）の生物学的治療がされた患者／免疫抑制剤による治療がされた患者
6. Visit 1 の 3 カ月前以内にアレルギー免疫療法が開始された患者
7. スクリーニングの 3 年前以内に気管支温熱療法がなされた患者
8. 現在喫煙している患者又は Visit 1 の 6 カ月前以内に禁煙した患者（10 pack-year を超える喫煙歴）

試験方法：

本試験は、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験（治験薬投与期間：24 週間）である。スクリーニング期間中、ランダム化前に、個々の患者の OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）の至適用量を設定した。また、高用量の ICS 及び他の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA、メチルキシサンチン類など）2 剤以下の併用療法も一定用量で継続した。本試験は、スクリーニング期間／OCS の至適用量の設定期間（最長 10 週間）、ランダム化後の治験薬投与期間（24 週間）及び投与後観察期間（12 週間）の 3 期で構成した（最長 46 週間）。治験薬投与期間は、導入期（4 週間：OCS の至適用量を継続投与）、OCS 減量期（16 週間：臨床上の基準を満たす場合に OCS を 4 週毎に減量）及び維持期（4 週間：OCS を更には減量しない期間）で構成した。

なお、本試験から LTS12551 試験に直接移行した患者では、本試験の投与後観察期間を設けなかった。本剤の初回用量 600 mg を投与後に本剤 300 mg を Q2W 投与する群（本剤群）又は本剤 300 mg 製剤のプラセボを初回投与後、プラセボを Q2W 投与する群（プラセボ群）のいずれかの群 1:1 の比率で患者をランダムに割付けた。本試験でのランダム化では、ランダム化時点の OCS の至適用量（10 mg/日以下、10 mg/日超）及び地域別に層別化した。

治験薬及び投与方法：

以下のいずれかの用法・用量に従って、治験薬を 24 週間皮下投与した。

- 本剤群：本剤の初回用量 600 mg 投与後に 300 mg Q2W 投与
- プラセボ群：プラセボの初回用量を投与後にプラセボ Q2W 投与

V. 治療に関する項目

評価項目：

<主要評価項目>

喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量（症例報告書に記録された治験担当医師が処方した 1 日投与量）のベースラインからの減少率

<副次評価項目>

重要な副次有効性評価項目：

- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS 用量がベースラインから 50%以上の減量を達成した患者の割合
- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS 用量が 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合

その他の副次有効性評価項目：

- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS 用量が治験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合
- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS が不要となった患者の割合
- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少量

その他の有効性評価項目：

- 重度喘息増悪の年換算発生率
- 重度喘息増悪の初回発生までの期間
- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化率
- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点のその他の肺機能測定項目（FEV₁ の予測値に対する割合、朝及び夕のピークフロー [PEF]、努力肺活量 [FVC]、最大中間呼気流速 [FEF_{25-75%}]) のベースラインからの変化量
- Week 12 及び 24 時点の気管支拡張薬投与後の FEV₁ のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び 24 時点の喘息患者の QOL に関するアンケート (AQLQ) スコアのベースラインからの変化量
- 入院又は救急外来の受診を必要とする重度の喘息増悪の年換算発生率
- 入院又は救急外来の受診を必要とする重度の喘息増悪の初回発生までの期間
- 以下の各項目の Week 12 及び 24 時点のベースラインからの変化量：
 - 両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎の患者を対象とした副鼻腔に関する評価質問票 (SNOT-22)
 - 病院における不安と抑うつに関する質問票 (HADS)
 - 欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階 (EQ-5D-5L)
- 以下の各項目の Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点のベースラインからの変化量：
 - 朝及び夕の喘息症状スコア及び夜間覚醒 (eDiary)
 - 発作治療薬の使用

<安全性>

治験薬投与下に発現した有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査

<薬物動態>

血清中デュピルマブ濃度：

Visit 3 で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 4、8、12 及び 24 でデュピルマブのトラフ濃度並びに Week 36 で投与後観察期間中の血清中デュピルマブを測定した。

V. 治療に関する項目

＜薬力学＞

FeNO、エオタキシン-3、免疫グロブリン E (IgE)、胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC) 及びペリオスチンを含むバイオマーカー。Visit 3 並びに Week 4、12、20 及び 24 でエオタキシン-3、IgE、ペリオスチン及び TARC を測定した。Visit 1、2、3、Week 2、4、6、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 で FeNO を測定した。

＜抗薬物抗体 (ADA) ＞

Visit 3、Week 12、24 及び 36 で ADA の状態（陰性又は抗体価）を評価した。

統計解析：

解析対象集団

有効性評価項目の主たる解析対象集団は、ランダム化された全ての患者である intent-to-treat (ITT) 集団とした。有効性の解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて実施した。

安全性解析対象集団は、曝露の程度にかかわらず、治験薬の投与を受けた全ての患者とした。ランダム化で割付けられた投与群と異なる投与を受けた患者では、実際に投与された群として安全性解析を実施した。

安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を薬物動態 (PK) 解析対象集団とし、患者が実際に受けた投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定で欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を抗薬物抗体 (ADA) 解析対象集団とした。

主要評価項目の解析：

喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率は以下のように算出した：(ベースライン時の OCS の至適用量－Week 24 時点の OCS の最終用量) / ベースライン時の OCS の至適用量×100%。減少率は共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。本モデルでは、Week 24 時点の OCS 用量の減少率を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数 (0.15 Giga/L [150/μL] 未満、0.15 Giga/L [150/μL] 以上)、ベースライン時の OCS の至適用量、地域 (複数国の併合) を共変量として含めた。治験薬の投与を中止したが治験を中止していない患者については、Week 24 時点の off-treatment の OCS 用量を主要解析に用いた。

患者が試験から脱落したことによる欠測データは、多重代入法によるパターン混合モデルを用いて補完した。主要解析を裏付けるため、欠測データを処理するその他の補完方法を用いた感度分析、つまり rank ANCOVA モデル、比例オッズモデル及び治験薬の投与を中止した患者について off-treatment の測定値を除外した on-treatment 解析を実施した。

部分集団解析は、ベースライン 時の血中好酸球数 (0.3 Giga/L [300/μL] 以上、0.3 Giga/L [300/μL] 未満、0.15 Giga/L [150/μL] 以上、0.15 Giga/L [150/μL] 未満)、ベースライン 時の FeNO 濃度 (25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満、50 ppb 以上) 及び人口統計学的特性及び ベースライン時の疾患特性ごとに実施した。

重要な副次評価項目の解析：

Week 24 時点の OCS 減量基準を達成した患者の割合は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、患者が OCS 減量基準を達成したか否かの二値を応答変数とし、投与群、ベースライン時の OCS 至適用量、地域 (複数国の併合)、及びベースライン時の血中好酸球数 (0.15 Giga/L [150/μL] 未満、0.15 Giga/L [150/μL] 以上) を共変量として用いた。

欠測データについて、主要有効性評価項目のための主要な欠測データの処理方法から補完されたデータセットを用い、Week 24 時点の補完した減少率から欠測評価項目を有する各患者の二値応答を決定した。重要な副次評価項目の主要解析を裏付けるため、その他の補完方法を用いた感度分析及び治験薬の投与を中止した患者について off-treatment の測定値を除外した解析を実施した。

主要及び重要な副次評価項目について第 1 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を用いた。

安全性：

安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG パラメータについ

V. 治療に関する項目

て、治験薬投与期間中の臨床的に意味がある異常（PCSA）を示した患者数を提示した。

薬物動態：

デュピルマブ濃度を測定し、記述統計量を用いて喘息患者での経時的な濃度データを要約した。

抗薬物抗体：

ADA の発現頻度を要約し、また、NAb の発現頻度も要約した。

試験成績：

＜対象集団＞

本試験では、210 例の患者を本剤群（103 例）又はプラセボ群（107 例）のいずれかにランダムに割付けた（ITT 集団）。ベースラインでの血中好酸球数を問わず患者を組み入れた。

また、ランダム化された患者全例（本剤群：103 例、プラセボ群：107 例）で、治験薬が 1 回以上投与された（安全性解析対象集団）。これらの患者 210 例のうち、データカットオフ時点で 203 例（96.7%）が治験薬の投与を完了し（本剤群 101 例 [98.1%]、プラセボ群 102 例 [95.3%]）、本剤群の 2 例（1.9%）及びプラセボ群の 5 例（4.7%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の曝露期間の平均値は、本剤群 166.1 日及びプラセボ群 165.1 日であり、投与群間で同様であった。

人口統計学的特性及び疾患特性は、両群共に同様で、全体の平均値は、年齢 51.3 歳、女性の割合 60.5%であり、血中好酸球数 0.35 Giga/L、FeNO の濃度 37.6 ppb、血清中 IgE の濃度 430.58 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV₁ 1.58 L、FEV₁ の予測値に対する割合 52%、ACQ 5 スコア 2.5、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数 2.1 であった。入院及び／又は救急外来の受診に至った重度の喘息増悪の発生回数の平均値（全体）は 1.0、OCS 用量（1 日量）の全体での中央値は Visit 1（至適用量の設定前）で 10.0 mg/日であり、ベースライン（至適用量の設定後）でも 10.0 mg/日であった。患者の 77.1%は、アトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎（56.7%）を有する患者の割合が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸、アトピー性皮膚炎を有する患者の割合は、それぞれ 25.2%、33.8%及び 10.0%であった。

＜有効性の結果＞

主要評価項目：

Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率（調整平均値）は、本剤群 70.1%及びプラセボ群 41.9%で、両群間の差（28.24%）は統計的に有意（ $p<0.0001$ ）であり（ITT 集団）、その中央値は、本剤群 100%及びプラセボ群 50%であった。

ベースラインの血中好酸球数で区分したいずれの集団でも、Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率は、本剤群で高く、プラセボ群との差（調整平均値）は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で 36.8%、0.15 Giga/L 以上の集団で 29.4%、0.3 Giga/L 未満の集団で 21.3%であった。

ベースラインの血中好酸球数に関係なく、OCS の投与量の減少がみられた。

副次評価項目：

本試験の有効性の主な結果（ITT 集団）の要約を以下の表に示す。

＜重要な副次評価項目＞：

- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの 50%以上の減量を達成した患者の割合は、本剤群 80%及びプラセボ群 50%であった（ $p<0.0001$ ）。
- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量の 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合は、本剤群 69%及びプラセボ群 33%であり、両群間の差は統計的に有意であった（ $p<0.0001$ ）。

＜その他の主な副次有効性評価項目＞：

- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量の治験実施計画書に従った最低用量ま

V. 治療に関する項目

での減量（OCS_{max} 減量）を達成した患者の割合は、本剤群 48%及びプラセボ群 26%であり、両群間の差は統計的に有意であった（ $p=0.0024$ ）。

- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合は、本剤群 48%及びプラセボ群 25%であった（ $p=0.0015$ ）。

有効性の主な結果の要約（ITT 集団）

評価項目	本剤群（n=103）	プラセボ群（n=107）
Week24 時点の OCS 減少率の調整平均値（%） プラセボとの差（95%CI：本剤, プラセボ）	70.1 28.24 (15.81, 40.67)	41.9 —
減少率中央値（%）	100	50
≥90% 減量を達成した患者の割合（%）	55.3	30.8
≥75% 減量を達成した患者の割合（%）	68.9	39.3
≥50% 減量を達成した患者の割合（%）	79.6	53.3
≥0% 減量を達成した患者の割合（%）	86.4	68.2
減量しなかった患者の割合（%）	13.6	31.8
OCS が不要となった患者の割合（%） オッズ比（95%CI）	48 2.74 (1.47, 5.10)	—
OCS<5mg/d を達成した患者の割合（%） オッズ比（95%CI）	69 4.48 (2.39, 8.39)	33 —
OCS 用量の試験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合（%） オッズ比（95%CI）	48 2.57 (1.40, 4.73)	26 —

95%CI：95%信頼区間

＜その他の主な有効性評価項目＞：

- プラセボ群と比較して、本剤群では重度の喘息増悪の相対リスクが 59.3%低減（名目上の p 値 <0.0001 ）した。
- OCS 用量が有意に減少したにもかかわらず、Week 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群では変化がなかったのに対して、本剤群では 0.22 L（ $p=0.0007$ ）であった。
- 喘息増悪の年換算発生率は、本剤群では、プラセボ群と比較して血中好酸球数のいずれの部分集団でも低く、プラセボ群との相対リスク減少率は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の集団 45.5%、0.3 Giga/L 以上の集団 71.1%、0.15 Giga/L 未満の集団 60.4%、0.15 Giga/L 以上の集団 58.2%であった。
喘息増悪の年換算発生率のプラセボ群との相対リスク減少率は、FeNO 濃度 25 ppb 以上 50 ppb 未満 80.5%、50 ppb 以上 46.8%であったが、25 ppb 未満では 29.6%であった。
- Week 24 時点での FEV₁ の変化量の本剤群とプラセボ群との調整平均値の差は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の集団 0.13 L、0.3 Giga/L 以上の集団 0.32 L、0.15 Giga/L 未満の集団 0.24 L 及び 0.15 Giga/L 以上の集団 0.22 L であった。
FeNO 濃度 25 ppb 未満の部分集団、25 ppb 以上 50 ppb 未満の部分集団及び 50 ppb 以上の部分集団での調整平均値の差は、Week 24 時点で、それぞれ 0.23 L、0.23 L 及び 0.28 L であった。
- 本剤群はプラセボ群と比較して Week 24 時点の ACQ-5 のベースラインからの大幅な減少を示した。本剤群とプラセボ群との調整平均の差は -0.47（95% CI：-0.76、-0.18）であった。
- 本剤群は AQLQ で評価された生活の質の改善を示し、本剤群とプラセボ群との調整平均値の差は 0.35（95% CI：0.09、0.62）であった。

重度喘息増悪の年換算発生率（24 週間の試験薬投与期間、ITT 集団）

	プラセボ（n=107）	300mgQ2W（n=103）
喘息増悪の発生率(回/年)	1.597	0.646
[95%CI]	[1.248, 2.043]	[0.442, 0.955]
相対リスク（95%CI）、 p 値		0.407 (0.263, 0.630)、 $<.0001$

V. 治療に関する項目

気管支拡張薬投与前の FEV₁ (L) のベースラインからの変化量の経時推移

(ITT 集団)

	プラセボ (n=107)	300mgQ2W (n=97)
FEV ₁ のベースラインからの変化量(平均)	0.01 (0.05)	0.22 (0.05)
相対リスク (95%CI)、p 値		0.22 (0.09, 0.34)、<.0007

<安全性の結果>

安全性解析対象集団は、本剤群 103 例、プラセボ群 107 例で、有害事象の発現率は、本剤群 62.1% (64/103 例) 及びプラセボ群 64.5% (69/107 例) であった。

プラセボ群に比べて本剤群で高い頻度で報告された有害事象（本剤群で 5%以上かつプラセボ群との差が 2%以上）は、好酸球数増加が本剤群 6.8% (7/103 例)、プラセボ群 0.0%、好酸球増加症が本剤群 6.8% (7/103 例)、プラセボ群 0.9% (1/107 例) 及び副鼻腔炎が本剤群 6.8% (7/103 例)、プラセボ群 3.7% (4/107 例) であった。

重篤な有害事象が本剤群の 9 例 (8.7%) 及びプラセボ群 6 例 (5.6%) で報告された。最もよくみられた重篤な有害事象は喘息（増悪）で、6 例（本剤群及びプラセボ群各 3 例）で報告され、いずれも入院を必要とする重度の喘息増悪であった。好酸球増加症は、本剤群の 2 例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。その他の重篤な有害事象はいずれも各 1 例にみられ、心血管系の重篤な有害事象の報告はなかった。

また、死亡例の報告はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (1.0%) 及びプラセボ群 4 例 (3.7%) でみられ、本剤群では関節痛が、プラセボ群では消化管間質性腫瘍、好酸球増加症、副腎機能不全及び喘息クリーゼが報告された。

また、アナフィラキシー反応、重篤又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応、寄生虫感染、日和見感染、妊娠、症候性過量投与又は自殺行為の報告はなかった。過敏症（本剤群 1.9%及びプラセボ群 0.9%）、重篤な又は重度の感染症（本剤群 1.9%及びプラセボ群 0.9%）、悪性腫瘍（本剤群 0%及びプラセボ群 0.9%）、潜在的な薬剤性肝障害（本剤群 1.0%及びプラセボ群 3.7%）及び結膜炎（広域）（本剤群 1.0%及びプラセボ群 1.9%）の発現頻度に投与群間で大きな差異はなかった。

好酸球増加症関連の有害事象は、プラセボ群の 0.9% (1 例) に比べ、本剤群では 13.6% (14 例) と高い頻度で報告された（これらの有害事象は臨床検査所見のみであった）。好酸球増加症による治験薬の投与中止はプラセボ群 1 例のみに認められた。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（副作用）では、注射部位疼痛（本群 3.9%、プラセボ群 0.9%）、好酸球増加症（本群 2.9%、プラセボ群 0%）、注射部位紅斑（本群及びプラセボ群いずれも 1.9%）、注射部位浮腫（本剤群 1.9%、プラセボ群 0.9%）、頭痛（本剤群 1.0%、プラセボ群 1.9%）、悪心（本剤群 1.0%、プラセボ群 1.9%）、そう痒症（本剤群 1.9%、プラセボ群 0%）及び注射部位内出血（本剤群 1.9%、プラセボ群 0%）が多く報告された。

臨検検査パラメータ、バイタルサイン又は ECG 所見のいずれでも、観察期間を通して臨床的に意味のある増加又は減少傾向はなかった。

<薬物動態の結果>

本剤 300 mg Q2W（初回用量：600 mg）の皮下投与後、血清中デュピルマブ濃度は経時的に増加し、Week 12 と 24 の間で定常状態へ到達したと考えられた。

<免疫原性の結果>

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、本剤群 5 例 (5.0%) 及びプラセボ群 5 例 (4.7%) に認められ、高抗体価（10000 超）の ADA 陽性を示した患者は本剤群の 3 例 (3.0%) であった。ADA 抗体価区分別のデュピルマブ濃度に関する解析の結果から、低抗体価又は中程度の抗体価の ADA 陽性がデュピルマブ濃度へ及ぼす影響は認められなかったが、高抗体価の ADA 陽性を示した患者ではデュピルマブ濃度の顕著な低下が認められた。

ADA の状態別の有害事象及び重要な有効性データに関する部分集団解析の結果から、ADA の産生は

V. 治療に関する項目

デュピルマブに関連する安全性所見又は有効性の変化とは関連しないと考えられた。

＜薬力学の結果＞

デュピルマブは、血清中総 IgE、TARC、ペリオスチン、エオタキシン-3 並びに FeNO の各濃度の平均値の顕著な低下との関連がみられた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

＜アトピー性皮膚炎＞

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

＜気管支喘息＞

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

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。

気管支喘息（6歳以上12歳未満の小児）

コントロール不良の持続型喘息を有する小児を対象に本剤の有効性及び安全性を EFC14153 試験でプラセボと比較検討した。また、コントロール不良の持続型喘息を有する日本人小児喘息患者を対象に本剤の有効性及び安全性を LTS14424 日本サブ試験で評価した。

① コントロール不良の持続型小児喘息患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験

（EFC14153 試験：VOYAGE 試験）³⁴⁾

目的：

主要目的：

コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児における本剤の有効性の評価

副次目的：

- 本剤の安全性及び忍容性の評価
- 健康関連の生活の質（HRQoL）の評価を含む患者報告アウトカム（PROs）による本剤の改善効果の評価
- 本剤の全身曝露量と抗薬物抗体（ADA）の発現割合の評価
- 本剤投与とワクチン（破傷風、ジフテリア、百日咳、又は三価／四価の季節性インフルエンザワクチン）に対する小児の免疫応答の関連性の評価

試験デザイン：国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

対象：コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児

V. 治療に関する項目

主な選択基準：

- 国際喘息ガイドライン（GINA）2015 に基づき、スクリーニング前 12 か月以上に医師から持続型喘息と診断された 6 歳以上 12 歳未満の小児
- スクリーニング来院（Visit 1）の 3 か月以上前から、かつ Visit 1 前 1 か月以降は一定用量で併用投与していること
 - 中用量吸入ステロイド（ICS）及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法
 - 高用量 ICS による単独療法
- - 高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法 Visit 1 及びランダム化前（Visit 2）において、以下のいずれかの条件を満たすこと：
 - 気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV₁）が予測正常値の 95%以下
 - 気管支拡張薬投与前の FEV₁/努力肺活量（FVC）比が 0.85 未満
- Visit 2 において、気管支拡張薬投与後の FEV₁改善率が 10%以上の可逆性を認められること
- Visit 1 の前 1 年以内に喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある又は喘息悪化に対してステロイド薬（経口又は非経口）の全身投与を 1 回以上受けたことがあること

主な除外基準：

- 体重が 16kg 未満の患者
- 肺機能障害の可能性を有する慢性肺疾患（嚢胞性線維症、気管支肺異形成など）や、挿管を要するなど、生命を脅かす喘息の既往がある患者
- Visit 1 の 130 日前以内に抗 IgE 治療（omalizumab）が行われた患者又は 2 か月以内（又は半減期の 5 倍の期間）に他の生物学的製剤による治療が行われた患者/免疫抑制剤による治療が行われた患者
- Visit 1 の 3 か月前以内にアレルゲン免疫療法が開始された患者

試験方法：

本試験は、コントロール不良の持続型喘息と診断された 6 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした、デュピルマブの有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相、52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

被験者は本剤又は対応するプラセボ群に 2:1 でランダムに割付け、スクリーニング時の ICS の用量（中用量、高用量）、血中好酸球数（0.3 Giga/L 未満、0.3 Giga/L 以上）及び国別に層別化を行った。

試験期間は、スクリーニング期間（4±1 週間）、治験薬投与期間（最長 52 週間）及び 1 年間の非盲検延長試験（LTS14424 メイン試験）に移行しなかった被験者に対する後観察期間（12 週間）の 3 期間から構成されており、患者ごとの総観察期間は合計 68±1 週間とした。

治験薬及び投与方法：

ベースライン時の体重に基づく以下のいずれかの用法・用量に従い、治験薬を 52 週間皮下投与した。

- ・ 30 kg 超：200mg Q2W 又は対応するプラセボ
- ・ 15kg 以上 30kg 未満：100mg Q2W 又は対応するプラセボ

治験薬以外の薬剤：

基本治療薬：

中用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA 又はメチルキシサンチン）による併用療法、高用量 ICS による単独療法、又は高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法

発作治療薬：

サルブタモール、levosalbutamol を必要に応じて投与

評価項目：

＜主要評価項目＞

- 52 週間のランダム化治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率

V. 治療に関する項目

＜副次評価項目＞

- Week 12 における気管支拡張薬投与前の 1 秒量 (FEV₁) の予測値に対する割合のベースラインからの変化量 (重要な副次評価項目)
- Week 2、4、8、24、36 及び 52、並びに他の評価時点における気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量
- 52 週間のランダム化試験薬投与期間中の重度喘息増悪の初回発生までの期間
- 52 週間のランダム化試験薬投与期間中の loss of asthma control (LOAC) の初回発生までの期間
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52、並びに他の評価時点におけるその他の肺機能パラメータ (FEV₁ の測定値及び相対値、朝／夕のピークフロー、努力肺活量 [FVC]、最大中間呼気流速 [FEF_{25-75%}] 並びに気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合) のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52、並びに他の評価時点における朝／夕の喘息症状スコア (電子日誌)、ACQ-7-IA 及び ACQ-5-IA、発作治療薬及び全身性ステロイド薬の使用、並びに発作治療薬の使用を必要とする喘息症状による夜間覚醒回数のベースラインからの変化量
- Visit 2 に 7 歳以上 12 歳未満の小児のみ : Week 12、24、36、52 及び 64 における PAQLQ (S)-IA スコアのベースラインからの変化量
- 8 歳以上の小児における Week 24 及び 52 の EQ-VAS のベースラインからの変化量

＜安全性＞

試験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)、一般的な血液学的検査及び血液生化学検査、バイタルサイン並びに心電図パラメータ

＜薬物動態＞

血清中デュピルマブ濃度及び ADA

＜薬力学＞

FeNO、血清中の総免疫グロブリン E (IgE) 並びに胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC) を含むバイオマーカー

統計解析 :

解析対象集団

- 有効性解析集団 -

主要有効性解析集団として以下の 2 つを設定した ;

- 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団 (ベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上のランダム化された被験者と定義)
- ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団

その他の有効性解析対象集団には、ITT 集団 (全てのランダム化された被験者と定義) が含まれた。

- 安全性解析対象集団 -

試験薬を少なくとも 1 回又は投与量の一部でも実際に投与された全ての被験者から構成され、被験者が実際に受けた治療に従って解析を実施した。

- 薬物動態解析対象集団 -

少なくとも 1 回の欠測ではない血清中機能性デュピルマブ濃度の結果が得られた安全性解析対象集団の被験者から構成された。

- ADA 解析対象集団 -

試験薬の初回投与後の ADA 分析で少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた安全性解析対象集団の被験者から構成され、被験者が実際に受けた治療に従って解析を実施した。

- 薬力学バイオマーカー -

安全性解析対象集団の被験者から構成される曝露集団を用いて解析した。

＜有効性＞

主要有効性解析は、重度喘息増悪の年間発生率を負の二項回帰モデルを用いて解析した。Week 12

V. 治療に関する項目

における気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の解析では、治験薬遵守状況に関係なく本剤の有効性評価を実施した。

Week 12 における FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量は、mixed-effect model with repeated measures (MMRM) を用いて解析した。

有効性評価項目の解析における第一種の過誤確率を制御するために、両側 5%有意水準で階層的検定手順を適用した。2つの階層的検定手順を用いた。

<安全性>

記述統計を用いて解析した。

試験成績：

<対象集団>

本試験では合計 408 例がランダム化され（本剤群：273 例、プラセボ群：135 例）、ITT 集団に含まれた。本剤群の 3 例はランダム化されたが、治験薬の投与を受けなかった。

治験薬を投与された 405 例のうち、392 例がランダム化治験薬投与期間を完了しており、治験薬投与を中止した被験者の割合は、本剤群でプラセボ群と比較して高かった（本剤群：22 例 [8.1%]、プラセボ群：5 例 [3.7%]）。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団は 350 例（本剤群：236 例、プラセボ群：114 例）で、ITT 集団の 85.8%を占めた。本剤群の 3 例は治験薬の投与を受けなかった。合計 324 例（92.6%）が予定された 52 週間の治験薬投与を完了し、23 例（6.6%）は治験薬投与を中止した。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団は 259 例（本剤群：175 例、プラセボ群：84 例）で、ITT 集団の 63.5%、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団の 74.0%を占めた。本剤群の 3 例は治験薬の投与を受けなかった。合計 239 例（92.3%）が予定された 52 週間の治験薬投与を完了し、17 例（6.6%）は治験薬投与を中止した。EFC14153 試験で 52 週間の投与期間を終了した 365 例（93.1%）が、非盲検延長試験（LTS14424 メイン試験）に移行し、試験を継続した。非盲検延長試験（LTS14424 メイン試験）に移行しなかった被験者のうち、23 例（本剤群：19 例 [7.0%]、プラセボ群：4 例 [3.0%]）が後観察期間を完了し、17 例（本剤群：12 例 [4.4%]、プラセボ群：5 例 [3.7%]）が後観察期間を中止した。

試験期間は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団、ベースライン血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団及び ITT 集団の各投与群間で同程度であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の特性は投与群間で均衡しており、ベースラインの 2 型炎症バイオマーカーで特定した 2 つの集団全て及び ITT 集団で類似していた。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、被験者の年齢の平均値（SD）は 8.9（1.6）歳、男性が 65.7%で、白人が多かった（88.6%）。ベースラインの体重が 30kg 以下の被験者は 32.0%、30kg 超の被験者は 68.0%であった。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、被験者の年齢の平均値（SD）は 9.0（1.6）歳、男性が 67.2%で、白人が多かった（87.3%）。ベースラインの体重が 30kg 以下の被験者は 32.4%、30kg 超の被験者は 67.6%であった。

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、ベースラインの疾患特性は投与群間で均衡していた。喘息発症時の年齢の平均値（SD）は 3.4（2.6）歳であった。前年の重度喘息増悪の回数の平均値は 2.47 回であった。気管支拡張薬投与前の FEV₁ の平均値は 1.49 L、気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合の平均値は 77.89%であり、被験者の 50.0%が気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合が 80%未満であった。ベースラインの FEV₁ による気道可逆性試験の平均値は集団全体で 19.61%であり、本剤群ではプラセボ群と比較して数値は高かった（本剤群：21.47%、プラセボ群：15.81%）。組み入れられた集団はコントロール不良の喘息のエビデンスを有しており、ACQ-7-IA 総スコアの平均値は 2.14 であった。本集団では、多くの被験者（94.0%）がアトピー性疾患を合併しており、82.6%がアレルギー性鼻炎、38.9%が AD を合併していた。ベースラインの疾患特性は、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団でも同様であった。

V. 治療に関する項目

2型炎症性喘息フェノタイプ集団及びベースラインの血中好酸球数が0.3 Giga/L以上の集団における治験薬への曝露期間は投与群間で同様であり、曝露日数の平均値は本剤群でそれぞれ 344.67 日及び 346.84 日であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 357.65 日及び 355.18 日であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

本剤は2型炎症性喘息フェノタイプ集団において、プラセボと比較して52週間の治験投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率を有意に低下させた ($p<0.001$)。さらに、ベースラインの血中好酸球数が0.3 Giga/L以上の集団及びITT集団でも、同様の傾向が認められた。

<2型炎症性喘息フェノタイプ集団>

52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった (本剤群：0.305、プラセボ群：0.748)。プラセボ群に対する相対リスク減少は59.3% ($p<0.0001$) であった。52週間の治験薬投与期間中に重度喘息増悪が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった (本剤群：77.1%、プラセボ群：59.6%)。重度喘息増悪が認められた被験者のうち、複数回の重度喘息増悪が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった。

<ベースラインの血中好酸球数が0.3 Giga/L以上の集団>

52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の調整年間発生率は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった (本剤群：0.235、プラセボ群：0.665)。プラセボ群に対する相対リスク減少は64.7% ($p<0.0001$) であった。52週間の治験薬投与期間中に重度喘息増悪が発生しなかった被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった (本剤群：78.9%、プラセボ群：58.3%)。重度喘息増悪が認められた被験者のうち、複数回の重度喘息増悪が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった。

2型炎症性喘息フェノタイプ集団及び2型炎症バイオマーカーで特定した追加の集団における52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の発生件数に対する累積平均関数は、本剤群ではプラセボ群と比較してWeek4に重度喘息増悪の累積発生回数が低下し、その有効性は治験薬投与期間全体を通して持続した。

また、本剤は、2型炎症性喘息フェノタイプ集団 (HR：0.443 [95% CI：0.293, 0.670]、名目上の $p=0.0001$) 及びベースラインの血中好酸球数が0.3 Giga/L以上の集団 (HR：0.382 [95% CI：0.233, 0.629]、名目上の $p=0.0002$) の2つの主要有効性解析対象集団、プラセボと比較して重度喘息増悪の初回発生までの時間を有意に延長させた。

52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率
(2型炎症バイオマーカーで特定した集団)

	本剤群	プラセボ群
2型炎症性喘息フェノタイプ集団 ^a		
重度喘息増悪の調整年間発生率		
推定値 ^b [95%信頼区間]	0.305 (0.223, 0.416)	0.748 (0.542, 1.034)
相対リスク減少 ^b [95% CI]	0.407 (0.274, 0.605)	
p値 ^b	<0.0001	
ベースラインの血中好酸球数が0.3 Giga/L以上の集団		
重度喘息増悪の調整年間発生率		
推定値 ^b [95%信頼区間]	0.235 (0.160, 0.345)	0.665 (0.467, 0.949)
相対リスク減少 ^b [95% CI]	0.353 (0.222, 0.562)	
p値 ^b	<0.0001	

投薬の有無にかかわらず、52週間の治験薬投与期間中に発生したすべての重度増悪のイベントが含まれた。

a 2型炎症性喘息フェノタイプ集団はベースラインの血中好酸球数が0.15 Giga/L以上又はベースラインのFeNOが20 ppb以上のランダム化された患者と定義された。

b 負の二項モデル。無作為化から52週目の来院日又は最終来院日 (いずれか早い方) までのイベント発症総数を応答変数とし、治療群、年齢、ベースラインの体重、地域、ベースライン好酸球数、ベースラインFeNO値、ベースラインICS用量、試験開始前1年以内の重度増悪イベント数を共変量とし、対数変換された標準化観察期間をオフセット変数とした。

V. 治療に関する項目

重要な副次有効性評価項目：

2 型炎症性喘息フェノタイプ集団では、Week12 における気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤群で 10.53%、プラセボ群で 5.32%であり、その差は統計学的に有意であった（最小二乗平均のプラセボ群との差：5.21% [95%CI：2.14%, 8.27%]、p=0.0009）。

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団では、Week12 における気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤群で 10.15%、プラセボ群で 4.83%であり、その差は統計学的に有意であった（最小二乗平均のプラセボ群との差：5.32% [95%CI：1.76%, 8.88%]、p=0.0036）。

Week 12 における気管支拡張薬投与前の 1 秒量 (FEV₁) の予測値に対する割合のベースラインからの変化量（2 型炎症バイオマーカーで特定した集団）

気管支拡張薬投与前の FEV ₁ の予測値 (%)	本剤群	プラセボ群
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団 ^a		
ベースラインからの変化量		
例数	228	111
平均値 (SD)	10.26 (16.07)	4.68 (13.13)
例数 (本モデル)	229	110
最小二乗平均 (SE) ^b	10.53 (1.01)	5.32 (1.36)
最小二乗平均のプラセボ群との差 [95%CI] ^b	5.21 (2.14, 8.27)	
p 値 ^a	0.0009	
ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団		
ベースラインからの変化量		
例数	168	81
平均値 (SD)	11.07 (15.95)	4.44 (13.72)
例数 (本モデル)	168	80
最小二乗平均 (SE) ^b	10.15 (1.12)	4.83 (1.54)
最小二乗平均のプラセボ群との差 [95% CI] ^b	5.32 (1.76, 8.88)	
p 値 ^a	0.0036	

a 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団はベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の無作為に選ばれた患者として定義された。

b 応答変数として 12 週目までの気管支拡張薬投与前の %FEV₁ 予測値のベースラインからの変化を使用し、共変量として治療、ベースラインの体重、地域、民族、ベースライン好酸球レベル、ベースライン FeNO レベル、ベースライン ICS 用量、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン %FEV₁ 予測値、及びベースラインと来院の相互作用を使用した MMRM モデル

その他の副次有効性評価項目：

ACQ-7-IA スコアで評価した喘息コントロールの改善

本剤投与により、Week24 の ACQ-7-IA スコアがベースラインから大幅に低下し、プラセボと比較して統計学的に有意な喘息コントロールの改善が示された。この改善は、2 型炎症性喘息フェノタイプ集団、ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団でも認められた。

ACQ-5-IA スコアでも同様の傾向が認められた。

24 週目における ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化 (2 型バイオマーカーによって特定された有効性集団)

AaCQ-7-IA	本剤群	プラセボ群
2 型炎症性喘息フェノタイプ集団 ^a		
ベースラインからの変化		
例数	228	112
平均 (SD)	-1.39 (0.98)	-1.03 (0.99)
例数 (本モデル)	227	110
最小二乗平均 (SE) ^b	-1.33 (0.05)	-1.00 (0.07)
最小二乗平均のプラセボ群との差 [95%CI] ^b	-0.33 (-0.50, -0.16)	
p 値 ^a	0.0001	

V. 治療に関する項目

ベースラインの血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団 ベースラインからの変化		
例数	168	82
平均 (SD)	-1.41 (0.95)	-0.92 (1.01)
例数 (本モデル)	166	80
最小二乗平均 (SE) ^b	-1.34 (0.06)	-0.88 (0.09)
最小二乗平均のプラセボ群との差 [95% CI] ^b	-0.46 (-0.67, -0.26)	
p 値 ^a	<0.0001	

a 2 型炎症性喘息フェノタイプ集団はベースラインの血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上又はベースラインの FeNO が 20 ppb 以上の無作為に選ばれた患者として定義された。

b 応答変数として 24 週目までの AaCQ-7-IA のベースラインからの変化を使用し、共変量として治療、年齢、体重、地域、ベースライン好酸球レベル、ベースライン FeNO レベル、ベースライン ICS 用量、来院、治療と来院の相互作用、ベースライン ACQ-7-IA、及びベースラインと来院の相互作用を使用した MMRM モデル

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団は、405 例であった（本剤 271 例、プラセボ 134 例）。

TEAE の発現率は、本剤群 83.0% (225/271 例)、プラセボ 79.9% (107/134 例) であった。

主な有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）は以下の通りであった。

いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤 (271例)	プラセボ (134例)
有害事象の発現症例数	225 (83.0)	107 (79.9)
感染症および寄生虫症	177 (65.3)	94 (70.1)
上咽頭炎	50 (18.5)	29 (21.6)
上気道感染	35 (12.9)	18 (13.4)
ウイルス性上気道感染	33 (12.2)	13 (9.7)
咽頭炎	24 (8.9)	14 (10.4)
インフルエンザ	20 (7.4)	12 (9.0)
気管支炎	17 (6.3)	14 (10.4)
副鼻腔炎	9 (3.3)	7 (5.2)
血液およびリンパ系障害	23 (8.5)	4 (3.0)
好酸球増加症	16 (5.9)	1 (0.7)
神経系障害	22 (8.1)	11 (8.2)
頭痛	19 (7.0)	10 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (17.7)	36 (26.9)
アレルギー性鼻炎	16 (5.9)	16 (11.9)
咳嗽	15 (5.5)	9 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (22.5)	25 (18.7)
注射部位紅斑	35 (12.9)	13 (9.7)
注射部位浮腫	28 (10.3)	7 (5.2)
注射部位結節	17 (6.3)	3 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	41 (15.1)	19 (14.2)
偶発的過量投与	3 (1.1)	7 (5.2)

例数 (%)

MedDRA/J 23.0

ウイルス性上気道感染（本剤群：12.2%、プラセボ群：9.7%、以下同順）、好酸球増加症（5.9%、0.7%）、注射部位紅斑（12.9%、9.7%）、注射部位浮腫（10.3%、5.2%）及び注射部位結節（6.3%、2.2%）の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった（本剤群で発現割合が 5%以上かつプラセボ群との有害事象発現割合の差が 1%以上の事象）。

重篤な有害事象は、本剤群 4.8% (13/271 例)、プラセボ群 4.5% (6/134 例) であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、4 例に認められた入院を必要とする喘息で、いずれも本剤群であった。重篤な有害事象のうち、本剤群の 2 例に認められた肺炎、頭痛及び霧視を伴う好酸球増加症については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

本治験では、死亡に至った有害事象は報告されなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.8% (5/271 例)、プラセボ群 1.5% (2/134 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は本剤群 21.8% (59/271 例)、プラセボ群

V. 治療に関する項目

15.7% (21/134 例) であり、いずれかの群で発現率 5%以上であった副作用は注射部位紅斑 (本剤群 12.9%、プラセボ群 9.7%)、注射部位浮腫 (本剤群 10.3%、プラセボ群 5.2%)、注射部位結節 (本剤群 6.3%、プラセボ群 2.2%) であった。

＜薬物動態の結果＞

体重が 30kg 以下の被験者に本剤 100 mg Q2W、体重が 30kg 超の被験者に本剤 200 mg Q2W を投与した後、デュピルマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達し、治験薬投与期間を通して定常状態の濃度が持続した。Week 24 におけるデュピルマブ濃度の平均値は、体重が 30kg 超で本剤 200 mg Q2W を投与された被験者よりも体重が 30kg 以下で本剤 100 mg Q2W を投与された被験者で低かった。OLE 試験に移行しなかった被験者においては、Week 52 の治験薬投与終了後、Week 64 にデュピルマブ濃度の平均値が定量下限未満に低下した。

＜薬力学の結果＞

本剤投与により PD バイオマーカーである FeNO 及び血清中 TARC がベースラインから低下し、最初のベースライン後評価時 (FeNO : Week 2、TARC : Week 12) と早期に最大の投与効果が達成され、200 mg Q2W 及び 100 mg Q2W のいずれでも治験薬投与期間を通して持続した。血清中総 IgE は治験薬投与期間を通して徐々に低下した。

＜免疫原性の結果＞

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、本剤群の 17 例 (6.3%) 及びプラセボ群の 4 例 (3.0%) に認められた。NAb 陽性反応は、本剤群の 6 例 (2.2%) 及びプラセボ群の 1 例 (0.8%) に認められた。持続性 ADA 反応が認められた被験者数は、本剤群の 9 例 (3.3%) に対して、プラセボ群では 1 例 (0.8%) であった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者において、高抗体価の ADA 反応は認められず、大部分は低抗体価の ADA 反応であった。デュピルマブの曝露量は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者で大部分が重なっていた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

＜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 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

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

5kg 以上 15kg 未満 : 1 回 200mg を 4 週間隔

15kg 以上 30kg 未満 : 1 回 300mg を 4 週間隔

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

60kg 以上 : 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上 : 初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

＜気管支喘息＞

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

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。

V. 治療に関する項目

② コントロール不良の持続型小児喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2025年1月データカットオフ）（LTS14424試験：EXCURSION 日本サブ試験）³⁵⁾

目的：

主要目的：

コントロール不良の持続型喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者における本剤の有効性の評価

副次目的：

- 日本人小児喘息患者における本剤の安全性及び忍容性の評価
- 日本人小児喘息患者における全身曝露量、抗薬物抗体（ADA）、バイオマーカーの評価

試験デザイン：多施設、非盲検

対象：コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児患者

主な選択基準：

- 国際喘息ガイドライン（GINA）2015 年版に従って、病歴及び検査、並びに肺機能パラメータに基づき、医師によりスクリーニング来院前 12 カ月以上にわたる持続型喘息と診断された 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児
- スクリーニング来院（Visit 1）の 3 カ月以上前から、かつ Visit 1 前 1 カ月以降は一定用量で併用投与していること
 - 中用量吸入ステロイド（ICS）及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法
 - 高用量 ICS による単独療法
 - 高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法
- Visit 1 及びランダム化前（Visit 2）において、以下のいずれかの条件を満たすこと：
 - 気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV₁）が予測正常値の 95%以下
 - 気管支拡張薬投与前の FEV₁/努力肺活量（FVC）比が 0.85 未満
- Visit 2 において、気管支拡張薬投与後の FEV₁改善率が 10%以上の可逆性を認められること
- Visit 1 の前 1 年以内に喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある又は喘息悪化に対してステロイド薬（経口又は非経口）の全身投与を 1 回以上受けたことがあること
- スクリーニング訪問時の血中好酸球数が 150（cell/ μ L）[0.15（Giga/L）] 以上または呼気一酸化窒素（FeNO）が 20ppb 以上

主な除外基準：

- 肺機能障害の可能性を有する慢性肺疾患（嚢胞性線維症、気管支肺異形成など）がある患者
- スクリーニング来院時及び組入れ来院時に本試験での併用禁止薬剤の投与を受けている又は新たに併用する必要がある患者。

試験方法：

本試験はコントロール不良の持続型喘息を有する日本人小児患者を対象に 52 週間の本剤の皮下投与を評価する第Ⅲ相、進行中の非盲検、単群、1 年間投与試験である。

試験期間はスクリーニング期間（4 $\pm$ 1 週間）、治験薬投与期間（52 週間）及び治験薬投与後の後観察期間（12 週間）の 3 つの期間で構成された。被験者ごとの治験参加期間は合計で約 68 週間であった。

治験薬及び投与方法：

ベースライン時の体重に基づく以下のいずれかの用法・用量に従い、治験薬を 52 週間皮下投与した。

- ・ 30 kg 超：300mg Q2W
- ・ 15kg 以上 30kg 未満：100mg Q2W 又は 300mg Q4W

治験薬以外の薬剤：

基本治療薬：

V. 治療に関する項目

中用量 ICS 及び 2 剤目（LABA、LAMA、LTRA 又はメチルキサンチン）の長期管理薬による併用療法、高用量 ICS による単独療法、又は高用量 ICS 及び 2 剤目の長期管理薬による併用療法
発作治療薬：

サルブタモールを必要に応じて投与

評価項目：

＜主要評価項目＞

- ・ Week 12 における気管支拡張薬投与前の 1 秒量（FEV₁）の予測値に対する割合のベースラインからの変化量

＜副次評価項目＞

● 安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数及びその割合

● 有効性

- 治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率
- Week 2、4、8、24、52 及び 64 における気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、52 及び 64 におけるその他の肺機能パラメータ（FEV₁ の測定値、努力肺活量 [FVC] 及び最大中間呼気流速 [FEF_{25-75%}]）のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、36、52 及び 64 における ACQ-IA のベースラインからの変化量

● デュピルマブの全身曝露量及び免疫原性

- 血清中デュピルマブ濃度
- ADA

● バイオマーカー

- 血清：総免疫グロブリン E（IgE）
- FeNO

統計解析：

有効性解析

主要評価項目は Week 12 における気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量であり、ITT 集団を用いて解析し、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差 [SD]、中央値、最小値及び最大値）及び平均値の 95%信頼区間を示した。

有効性に関する副次評価項目には、重度喘息増悪の年間発生率、各評価時点における気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合、FEV₁ の測定値、FVC 及び FEF_{25-75%} のベースラインからの変化量、並びに ACQ-IA のベースラインからの変化量が含まれた。これらは ITT 集団を用いて解析した。

安全性解析

記述統計を用いて解析した。

解析対象集団：

主要解析対象集団は、組み入れられた全ての患者とした（ITT 集団）。

試験成績：

＜対象集団＞

合計 13 例の被験者が本剤の投与を受け（本剤 100 mg Q2W 群：3 例、300 mg Q4W 群：3 例、200 mg Q2W 群：7 例）、ITT 集団を構成した。データカットオフ日（2025 年 1 月 7 日）時点で、13 例全員が Week 52 を完了していた。

組み入れられた被験者の年齢の平均値（SD）は 9.69（1.11）歳（範囲：8.0～11.0 歳）で、年齢層別では、6 歳以上 8 歳以下が 2 例（15.4%）、9 歳以上 11 歳以下が 11 例（84.6%）であった。

喘息発症時の年齢の中央値は 2.00 歳（範囲：0.0～5.0 歳）で、喘息の初回診断から経過した時間の中央値は 7.50 年（範囲：4.4～11.2 年）であった。組入れ前 1 年以内における重度喘息増悪の発生回数の平均値（SD）は 1.54（0.88）回（中央値：1.00 回 [範囲：1.0～4.0 回]）であった。全体とし

V. 治療に関する項目

て、ベースラインにおける気管支拡張薬投与前のFEV₁の測定値の平均値 (SD) は1.59 (0.32) L、気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合の平均値 (SD) は87.00% (8.01%) であった。組み入れられた被験者におけるACQ-5-IAの総スコアの平均値 (SD) は2.08 (0.65)、ACQ-7-IAの総スコアの平均値 (SD) は1.85 (0.48) で、コントロール不良の喘息を有するエビデンスが示された。

ベースラインにおける血中好酸球数の平均値 (SD) は0.61 (0.40) ×10⁹/L (中央値：0.40×10⁹/L)、FeNOの平均値 (SD) は36.46 (27.79) ppb (中央値：33.00 ppb)、血清中総IgEの平均値 (SD) は2,151.77 (1,774.12) IU/mL (中央値：1,661.00 IU/mL) であった。

全体として、治験薬への累積曝露は13.0人年 (100 mg q2w 群：3.0人年、300 mg q4w 群：3.0人年、200 mg q2w 群：7.0人年) であった。投与期間の平均値 (SD) は364.8 (1.1) 日 (100 mg q2w 群：365.0 [0.0] 日、300 mg q4w 群：364.0 [1.0] 日、200 mg q2w 群：365.1 [1.3] 日) であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

Week 12における気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合の改善

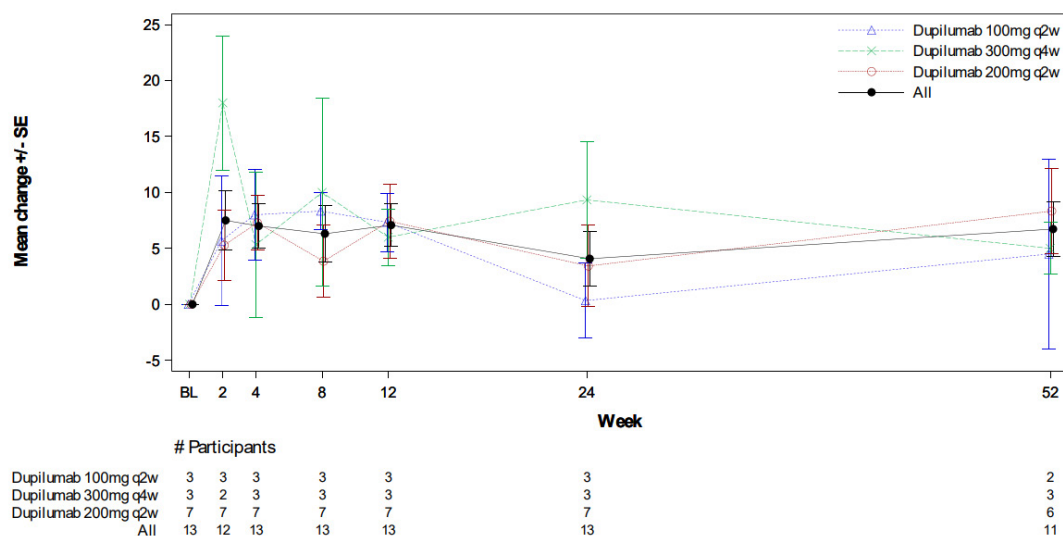
本剤は、日本人小児喘息患者において、Week 12における気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合を改善した。

Week 12における気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値は、7.08%であった。

Week 12における気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

気管支拡張薬投与前のFEV ₁ の予測値に対する割合 (%)	本剤100mg Q2W (N=3)	本剤300mg Q4W (N=3)	本剤200mg Q2W (N=7)	全体 (N=13)
ベースライン				
例数	3	3	7	13
平均値 (SD)	89.67 (9.02)	83.67 (5.51)	87.29 (9.05)	87.00 (8.01)
中央値	89.00	84.00	88.00	88.00
第1四分位数; 第3四分位数	81.00; 99.00	78.00; 89.00	82.00; 90.00	82.00; 89.00
最小値; 最大値	81.0; 99.0	78.0; 89.0	73.0; 103.0	73.0; 103.0
Week12				
例数	3	3	7	13
平均値 (SD)	98.00 (6.24)	89.67 (2.52)	95.86 (6.44)	94.92 (6.17)
中央値	96.00	90.00	95.00	94.00
第1四分位数; 第3四分位数	93.00; 105.00	87.00; 92.00	91.00; 97.00	91.00; 96.00
最小値; 最大値	93.0; 105.0	87.0; 92.0	89.0; 109.0	87.0; 109.0
ベースラインからの変化				
例数	3	3	7	13
平均値 (SD)	8.33 (3.21)	6.00 (4.36)	8.57 (7.72)	7.08 (5.99)
95% CI	(0.35, 16.32)	(-4.83, 16.83)	(1.43, 15.71)	(4.30, 11.54)
中央値	7.00	8.00	6.00	7.00
第1四分位数; 第3四分位数	6.00; 12.00	1.00; 9.00	3.00; 14.00	5.00; 11.00
最小値; 最大値	6.0; 12.0	1.0; 9.0	-1.0; 22.0	-1.0; 22.0

V. 治療に関する項目



52 週までの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の予測値に対する割合のベースラインからの変化量の平均値 (ITT 集団)

副次評価項目：

治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発生率

52週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の無調整年間発生率は 0.462であった。52週間の治験薬投与期間中に、重度喘息増悪が認められなかった被験者は 10名 (76.9%) であった。

52週間の治験薬投与期間中における年間重度増悪発生率 (ITT集団)

	本剤100mg Q2W (N=3)	本剤300mg Q4W (N=3)	本剤200mg Q2W (N=7)	全体 (N=13)
1回以上重度増悪を経験した被験者 [n (%)]				
例数	3	3	7	13
Yes	0	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (23.1)
No	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	10 (76.9)
重度増悪の発生回数				
0	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	10 (76.9)
1	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
2	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
3	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
≥4	0	0	0	0
重度増悪発生総数	0	3	3	6
総観察期間	3.0	3.0	7.0	13.0
無調整年間重度増悪発生率 ^a	0	1.001	0.430	0.462
1回の期間 (日)				
重度増悪の発生回数	0	3	3	6
平均値 (SD)	NC (NC)	8.00 (3.61)	7.33 (2.89)	7.67 (2.94)
中央値	NC	7.00	9.00	8.00
第1四分位数; 第3四分位数	NC; NC	5.00; 12.00	4.00; 9.00	5.00; 9.00
最小値; 最大値	NC; NC	5.0; 12.0	4.0; 9.0	4.0; 12.0

治験薬投与の有無に関係なく、52週間の投与期間中に発生したすべての重度増悪が含まれる。

^a 52週間の治験薬投与期間中に発生した重度増悪総数を/被験者の総観察期間

ACQ-1A のベースラインからの変化量

日本人小児喘息患者集団において、ACQ-7-1A スコアの平均値 (SD) は、ベースラインが 1.85 (0.48) であり、Week 2 で 1.19 (0.68) に低下し、Week 52 まで経時的な低下が持続し、喘息コントロールの改善が示された。ACQ-7-1A スコアのベースラインからの変化量は、Week 12、Week 24 及び Week 52 で改善を示した (変化量の平均値 [SD] は、それぞれ-1.03 [0.66] , -0.96 [0.61] 及び-1.21 [0.37])。

ACQ-5-1A スコアでも同様の傾向が認められた。

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果＞

データカットオフ日（2025 年 1 月 7 日）までに安全性解析対象集団の全ての被験者（13 例）（100 mg Q2W 群：3 例、300 mg Q4W 群：3 例、200 mg Q2W 群：7 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。治験薬投与下で発現した重篤な有害事象は 4 例（30.8%）〔100 mg Q2W 群：1 例（インフルエンザ）、300 mg Q4W 群：1 例（喘息）、200 mg Q2W 群：2 例（気管支炎及び喘息）〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象又は死亡に至った有害事象が認められた被験者はいなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 30.8%（4/13 例）に認められ、発熱（2 例）、並びに口腔ヘルペス、好酸球増加症、注射部位紅斑及び注射部位硬結（各 1 例）であった。

全ての有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤100mg Q2W (3例)	本剤300mg Q4W (3例)	本剤200mg Q2W (7例)	全体 (13例)
有害事象の発現症例数	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
感染症および寄生虫症	3 (100)	3 (100)	7 (100)	13 (100)
インフルエンザ	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	6 (46.2)
上咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
咽頭炎	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (28.6)	4 (30.8)
気管支炎	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
上気道感染	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
帯状疱疹	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
COVID-19	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
麦粒腫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
下気道感染	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
扁桃炎	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
ウイルス性上気道感染	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
精神障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
不眠症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	0	1 (33.3)	0	2 (15.4)
頭痛	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
緊張性頭痛	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
喘息	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (15.4)
胃腸障害	2 (66.7)	0	0	4 (30.8)
齲歯	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
下痢	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
便秘	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
腸炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
嘔吐	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (28.6)	5 (38.5)
湿疹	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (15.4)
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
接触皮膚炎	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
汗疹	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (42.9)	3 (23.1)
関節痛	0	0	2 (28.6)	2 (15.4)
骨端症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (57.1)	7 (53.8)
発熱	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)	6 (46.2)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (38.5)
挫傷	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
眼瞼損傷	0	1 (33.3)	0	1 (7.7)
靱帯捻挫	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
引っかき傷	1 (33.3)	0	0	1 (7.7)
手首関節骨折	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

例数 (%)

MedDRA/J 27.0

V. 治療に関する項目

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）

副作用	本剤100mg Q2W (3例)	本剤300mg Q4W (3例)	本剤200mg Q2W (7例)	全体 (13例)
Any event	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好酸球増加症	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0	2 (28.6)	3 (23.1)
発熱	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (15.4)
注射部位紅斑	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)
注射部位硬結	0	0	1 (14.3)	1 (7.7)

例数 (%)
MedDRA/J 27.0

＜薬物動態の結果＞

本剤の反復投与後、治験薬投与期間中の機能性デュピルマブ濃度の平均値はおおむね上昇し、本剤投与終了後、後観察期間中に低下した。機能性デュピルマブ濃度は Week 24 までに定常状態に達した。

＜薬力学の結果＞

ベースラインから Week 52 までに血清中総 IgE の中央値は大幅に低下した。ベースラインにおける血清中総 IgE の中央値は 1,661.0 IU/mL であった。血清中総 IgE のベースラインからの低下率の中央値は、Week 24 (N = 13) で 61.8%、Week 52 (N = 13) で 82.5%であり、100 mg q2w 群、300 mg q4w 群及び 200 mg q2w 群で同様の傾向が認められた。

＜免疫原性の結果＞

治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応の発現割合は低く、全体で 1 例（7.7%）に認められた（100 mg Q2W 群：1 例 [33.3%]）。1 例に認められた ADA 陽性反応は、低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応で、一過性であった。この ADA 陽性反応による有効性又は安全性への影響はなかった。本治験では、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応が認められた被験者はいなかった。また、中和抗体陽性反応を示した被験者はいなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

V. 治療に関する項目

慢性閉塞性肺疾患

① 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（EFC15804 [BOREAS] 試験）³⁴⁾

目的：

主要目的：

中等症又は重症の COPD 患者に本剤を 300mg Q2W で投与したときの、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を評価

重要な副次目的：

- 12 週間における気管支拡張薬投与前の FEV₁（プラセボとの比較）
- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) のベースラインから Week 52 までの変化量により評価した HRQoL
- 52 週間における気管支拡張薬投与前の FEV₁（プラセボとの比較）

安全性及び免疫原性：

- 安全性及び忍容性
- 本剤の全身曝露量及び抗薬物抗体（ADA）の発現割合

試験デザイン：国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

対象：標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する成人 COPD 患者

主な選択基準：

スクリーニング時点で医師により COPD と診断され、40 歳以上 80 歳以下（同意説明文書への署名時）で、2 型炎症のエビデンス（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L [300 cells/μL] 以上）を有する以下の基準を満たす患者：

- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有し、喫煙中又は過去に喫煙していた患者
- COPD（気管支拡張薬投与後の FEV₁/努力肺活量 [FVC] 比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 30%超 70%以下）を有する患者
- MRC（Medical Research Council）息切れスケールで Grade 2 以上の患者
- スクリーニング前の 1 年間に、3 ヶ月間にわたる慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の徴候及び症状が患者から報告されており、慢性咳嗽の他の既知の原因が存在しない患者
- 組入れ前の 1 年以内に高い増悪リスク（中等度の増悪^{注1)} が 2 回以上又は重度の増悪^{注2)} が 1 回以上）が記録されている患者

3 剤併用療法（LABA+LAMA+ICS）又は 2 剤併用療法（LABA+LAMA : ICS が禁忌の場合）の投与中に、増悪を 1 回以上発現していることを条件とした。

注 1) 治験担当医師により記録され、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口投与など）又は抗菌薬の投与を必要とする COPD 増悪イベントで、2 回の増悪のうちの 1 回は全身性ステロイド薬の投与が必要な増悪

注 2) 治験担当医師により記録され、入院若しくは救急治療部/救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする、又は死亡に至った COPD 増悪イベント

- ランダム割付前の 3 ヶ月以上にわたって基本治療として 3 剤併用療法（LABA+LAMA+ICS）又は 2 剤併用療法（LABA+LAMA : ICS が禁忌の場合）を受けており、スクリーニング前の 1 カ月以上はそれらの治療薬を一定用量で投与されている患者

主な除外基準：

- ランダム割付前の 12 カ月未満に COPD と診断された患者
- 喘息の既往又は現在喘息と診断されている患者
- COPD 以外の重大な肺疾患（肺線維症、サルコイドーシス、間質性肺疾患、肺高血圧、気管支拡張症、チャージ・ストラウス症候群など）を有する患者、末梢好酸球数増加を伴う別の肺又は全身性疾患と診断された患者
- 肺性心、右心不全のエビデンスが認められる患者
- 1 日 12 時間を超える酸素治療を受けている患者
- Bi-level positive airway pressure を要する高炭酸ガス血症の患者
- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中に COPD 増悪イベントを発現した患者

V. 治療に関する項目

- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中に気道感染が認められた患者
 - 肺切除術又は肺容量減少手術の手術歴又は予定がある患者：
急性期の呼吸リハビリテーションプログラムへ参加している、すなわちスクリーニング前 4 週間未満に呼吸リハビリテーションを開始した患者（呼吸リハビリテーションプログラムの維持期の患者は組入れ可能とした）
 - α -1 アンチトリプシン欠損症と診断された患者
 - 臨床的に重要な腎、肝、心血管系、代謝系、神経系、血液、眼、呼吸器系（COPD は除く）、消化器系、脳血管系の疾患／状態、薬物及び／又はアルコール乱用の既往歴を有する患者、ベースライン前 5 年以内にリンパ増殖性疾患を含む悪性腫瘍又は活動性悪性腫瘍を有していた患者若しくは現在も有している患者（ただし、治療が成功した子宮頸部上皮内癌、皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く）、又は治験担当医師の判断で試験の妨げとなる若しくは試験を妨げる可能性がある治療が必要となると考えられる他の重要な医学的疾患や障害若しくはこれらの既往歴を有する患者。具体例としては、コントロール不良のインスリン依存性糖尿病、コントロールされていない高血圧などが含まれる（ただし、これらに限定されない）。
 - 活動性の自己免疫疾患を有する患者又は自己免疫疾患（炎症性腸疾患、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症など）に対して免疫抑制薬が投与されている患者
-

試験方法：

適格性基準を満たした患者を、国別及びベースラインの ICS 用量別（高用量又は非高用量）に層別化し、盲検下で本剤群あるいは対応するプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合でランダム割付した。現在喫煙中の被験者（スクリーニング来院時の喫煙状況により定義）の組入れ上限は 30%とした。

＜本剤＞

300mg を Q2W（14±3 日ごと）で皮下投与

＜プラセボ＞

対応するプラセボを Q2W（14±3 日ごと）で皮下投与

＜治験薬以外の薬剤＞

被験者は、治験期間を通して COPD の確立された基本治療である 3 剤併用療法（LABA+LAMA+ICS）又は 2 剤併用療法（LABA+LAMA : ICS が禁忌の場合）を、スクリーニング前と同じ用法及び用量で継続することとした。

OSC 等全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要する COPD 増悪イベントを発現した患者については、増悪に対する治療完了後、治験担当医師が医学的に可能と判断した場合は、最初の COPD の基本治療薬のレジメンを再開できるよう努めた。1 回の重度又は 2 回の中等度の COPD 増悪後は、症状をコントロールするため、残りの治験期間も必要に応じて基本治療薬の用量調節が許容された。

ホスホジエステラーゼ 4（PDE-4）阻害薬及びメチルキサンチンの使用は、スクリーニング来院前 6 カ月を超えて一定用量で投与されていた場合には、治験期間を通して許容された。

治験期間中は、必要に応じてリリーパー（サルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム／短時間作用性 β 2 刺激薬配合剤、又はテルブタリン）の投与が可能であった。

治験期間：

スクリーニング期間（4±1 週間）、ランダム化治験薬投与期間（52 週間±3 日）、投与終了後観察期間（12 週間±5 日）

評価項目：

＜主要評価項目＞

- 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（年間増悪発現率）のプラセボとの比較
 - 中等度の増悪は、治験担当医師により記録され、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口投与など）又は抗菌薬の投与を必要とする COPD 増悪イベントと定義した。

V. 治療に関する項目

- 重度の増悪は、治験担当医師により記録され、入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする、又は死亡に至った COPD 増悪イベントと定義した。
- 中等度及び重度の COPD 増悪イベントはいずれも、14 日以上の間隔で 2 回認められた場合、別のイベントとして集計した。

COPD 増悪イベントは全て、独立した判定委員会で審査し、解析には判定委員会で認められたイベントのみを用いた。

<重要な副次評価項目>

- 肺機能：気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインから投与 12 週後（Week 12）及び投与 52 週後（Week 52）の変化量^{注 3)}
- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ^{注 4)}による健康状態：
 - SGRQ 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量
 - Week 52 における SGRQ 総スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合
- 呼吸器症状コントロール：「E-RS: COPD 総スコア」^{注 5)}のベースラインから Week 52 までの変化量

注 3) COPD のような慢性的かつ深刻な肺疾患患者では、気管支閉塞の迅速な改善が臨床的に意味のあるベネフィットをもたらす可能性があるため、解析の評価時期として Week12 を選択した。また、肺機能に対する本剤の治療効果の維持を評価するため、Week 52 でも解析を行った。

注 4) 慢性気流制限を有する成人患者の健康状態／HRQoL を定量測定するためにデザインされた 50 項目の自己記入型 PRO 評価ツールで、喘息、COPD 及び気管支拡張症などの臨床試験で使用されている（総スコア範囲：0～100）。

注 5) E-RS (Evaluating Respiratory Symptoms)：COPD 尺度は、COPD の呼吸器症状の重症度を測る PRO 尺度で、呼吸器症状 (RS) コントロールについて評価する（総スコア範囲：0～40）。

<安全性>

AE、SAE、死亡に至った AE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ事象、MACE、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査

<薬物動態>

血清中機能性デュピルマブ濃度（トラフ濃度 [C_{trough}]

<免疫原性>

抗薬物抗体 (ADA)、中和抗体 (NAb)

統計解析：

有効性解析対象集団

- ITT 集団：実際の治験薬投与に関わらずランダム割付された全ての被験者

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬を投与された全ての被験者（ランダム割付にかかわらず実際に投与された治験薬に従う）

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の評価可能な血清中機能性デュピルマブの濃度の結果が得られた全ての被験者（実際に受けた投与に基づく）

ADA 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の評価可能な ADA の結果（ADA 陰性又は ADA 陽性）が得られた全ての被験者を対象とした。実際の解析においては、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反が認められた国内実施医療機関でランダム割付された患者を除外した。

<有効性>

有効性の主要解析は ITT 集団を対象とした。

主要評価項目は負の二項回帰モデルを用い、52 週間の治験薬投与期間中に発生した COPD 増悪イベント総数を目的変数、投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインの疾患重症度及び試験開始前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数を説明変数として解析した。増悪イベント年間発現率の推定値及び両側 95% CI を導出し、プラセボ群に対する発現率

V. 治療に関する項目

比、両側 95% CI 及び p 値を示した。

ベースラインからの変化量など連続変数の副次評価項目は mixed-effect model with repeated measures (MMRM) を用い、被験者の割合などの副次評価項目はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

主要評価項目、重要な副次評価項目等目の検定について全体の第一種の過誤確率を両側有意水準 0.049 に制御するため、階層的検定手順を用いた。全体の有意水準は 0.05 とした。

日本人及び日本人以外の部分集団における有効性評価の一貫性：

有効性の主要評価項目については、「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知第 0928010 号）」の方法 2 に基づき、日本人部分集団と日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。一貫性の達成基準は、「本剤群のプラセボ群とのリスクの差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を下回ること ($D_{\text{Jp}} < 0$ かつ $D_{\text{Non-Jp}} < 0$)」とした。

重要な副次有効性評価項目についても、主要評価項目と同様の方法に基づいて日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。一貫性の達成基準は、「本剤群のプラセボ群との最小二乗平均の差が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を上回ること ($D_{\text{Jp}} > 0$ かつ $D_{\text{Non-Jp}} > 0$)」とした。

注) D_{Jp} ：日本人部分集団における本剤群のプラセボ群に対する差

$D_{\text{Non-Jp}}$ ：日本人以外の部分集団における本剤群のプラセボ群に対する差

<安全性>

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述的に要約した。

TEAE は治験薬初回投与から最終投与日+98 日までの期間に発現した有害事象と定義し、MedDRA バージョン 25.1 (MedDRA ver.25.1) を用いてコーディングした。

<薬物動態及び免疫原性>

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA：発現状況及びカテゴリー別に分類した。

試験成績：

<対象集団>

全体集団

試験に組み入れられた 939 例（うち日本人 21 例）がランダム割付され（本剤群：468 例 [日本人 10 例]、プラセボ群：471 例 [日本人 11 例]）、全ての患者が治験薬の投与を受けた。

このうち、GCP 違反が認められた国内医療機関でランダム割付された日本人 8 例（本剤群：5 例、プラセボ群：3 例）を除く 931 例（本剤群：463 例、プラセボ群：468 例）を解析対象 (ITT 解析対象集団) とした。プラセボ群に割付された 1 例は本剤を 1 回投与されたため、安全性解析では本剤群の一部とみなした（安全性解析対象集団：本剤群 464 例、プラセボ群 467 例）。本剤群の 9.1%、プラセボ群の 11.3% が治験薬投与を中止し、最も多く報告された中止理由は同意撤回（本剤群：22 例 [4.8%]、プラセボ群：28 例 [6.0%]）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。

ITT 集団における被験者の平均年齢 (SD) は 65.1 (8.1) 歳で、男性の割合は 65.8% (613 例)、女性は 34.2% (318 例) であった。ベースラインにおける体重の平均値 (SD) は 77.10 (17.46) kg であった。

組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの平均回数は全体で 2.3 回（本剤群：2.2 回、プラセボ群：2.3 回）であった。気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比の全体での平均値は 0.49、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 50.48% であり肺機能の低下が示された。全体として、被験者の 47.5% が中等度の、47.4% が高度の、2.7% が極めて高度の気流閉

V. 治療に関する項目

塞を有していた。

安全性解析対象集団における治験薬曝露期間の平均値 (SD) は本剤群 345.82 (66.87) 日、プラセボ群 340.65 (76.47) 日であった。

日本人集団

試験に参加した成人 21 例がランダム割付され (本剤群 : 10 例、プラセボ群 : 11 例)、いずれも治験薬の投与を受けた。このうち、GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム割付された被験者 8 例 (本剤群 : 5 例、プラセボ群 : 3 例) を除く 13 例 (本剤群 : 5 例、プラセボ群 : 8 例) を解析対象 (ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団) とした。

本剤群の 1 例は有害事象 (横紋筋融解症) により治験薬投与を中止した。さらに、GCP 違反により解析対象より除外されたプラセボ群の 1 例が有害事象 (COVID-19 肺炎) により治験薬投与を中止した。

ベースラインにおける体重の平均値は 60.46 kg であった。

治験薬曝露期間の平均値は本剤群 317.00 日、プラセボ群では 363.63 日であった。

<有効性の結果 (全体集団) >

主要評価項目 :

ITT 集団 931 例 (本剤群 : 463 例、プラセボ群 : 468 例) に本剤又はプラセボを 52 週間投与した結果、中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患増悪イベントの年間発現率において、本剤はプラセボ群と比較して統計的に有意な効果を示した (p 値 : 0.0005)。

投与 52 週後までの年間中等度又は重度の COPD 増悪発現率 (ITT 集団)

	本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)
総観察期間 (人・年)	453.1	451.8
増悪発現件数 (回)	296	422
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年)	0.65	0.93
年間増悪発現率 ^{注2)} (回/人・年) [95% CI]	0.788 [0.655, 0.948]	1.113 [0.941, 1.315]
プラセボ群との比 [95% CI] p 値 ^{注3)}	0.708 [0.583, 0.860] 0.0005	

注 1) 52 週間の治験薬投与期間中に発現した増悪イベントの総数を治療期間中に追跡された患者人年の総数で割ったもの

注 2) 52 週間の治験薬投与期間中に発現した増悪イベントの総数を目的変数とし、投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の疾患重症度、試験開始前 1 年以内の中等度から重度の COPD 増悪の発現回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

注 3) 有意水準両側 4.9%

重要な副次評価項目 :

[肺機能]

ITT 集団において、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の平均値は両群で同程度で、本剤投与により Week 12 及び Week 52 の FEV₁ はプラセボ群と比較して、統計的に有意な増加が示された。

気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (ITT 集団)

	本剤群	プラセボ群
ベースライン値	1.28±0.45 (462)	1.32±0.46 (468)
投与 12 週後 (Week 12) の FEV ₁	1.43±0.55 (444)	1.38±0.51 (437)
ベースラインからの変化量 ^{注)}	0.14±0.37 (444)	0.06±0.30 (437)
プラセボ群との差 [95% CI] ^{注)}	0.080* [0.038, 0.122]	—
p 値	<0.0002	
投与 52 週後 (Week 52) の FEV ₁	1.44±0.57 (421)	1.39±0.53 (418)
ベースラインからの変化量 ^{注)}	0.14±0.39 (421)	0.05±0.32 (418)
プラセボ群との差 [95% CI]	0.076* [0.031, 0.121]	
p 値 ^{注)}	0.0009	

V. 治療に関する項目

平均値±SD (例数) / ※ 最小二乗平均値

注) 12 週後又は 52 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量を目的変数とし、投与群、年齢、性別、身長、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV₁、FEV₁ のベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法

〔健康状態〕

本剤投与により、プラセボと比較して、Week 52 における SGRQ の総スコアに改善（低下）がみられた。

ベースラインの SGRQ 総スコアの平均は両群で同様で（本剤：48.64、プラセボ群：48.52）、SGRQ 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低下した（最小二乗平均のプラセボ群との差：-3.246 [95% CI：-5.358, -1.134]、p = 0.0026）。

また、Week 52 において SGRQ 総スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者（レスポナー）の割合は本剤群 51.2% (237 例)、プラセボ群 43.4% (203 例) で、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった（最小二乗平均のプラセボ群との差：1.395 [95% CI：1.061, 1.835]、p = 0.0171）。

Week 52 における SGRQ 総スコアのベースラインから変化量及び 4 以上改善した被験者（ITT 集団）

	本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)
ベースラインの SGRQ	48.64±16.95 (456)	48.52±17.77 (458)
Week 52 の SGRQ	38.75±18.99 (415)	42.14±18.51 (404)
ベースラインからの変化量	-9.44±18.38 (410)	-6.22±17.61 (398)
プラセボ群との差 [95% CI] 注1)	-3.246※ [-5.358, -1.134]	—
p 値	0.0026	—
Week 52 のレスポナー例数 (%)	237 (51.2)	203 (43.4)
プラセボ群との差 [95% CI] 注2)	1.395※ [1.061, 1.835]	—
p 値	0.0171	—

平均値±SD (例数) / ※ 最小二乗平均値

注 1) 52 週後の SGRQ 総スコアの変化量を目的変数とし、投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の SGRQ 総スコア、SGRQ のベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法

注 2) 投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の SGRQ 総スコア、SGRQ のベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデル

〔呼吸器症状〕

E-RS: COPD 尺度での評価により、プラセボ群と比較して本剤群で有意な効果が示され、本剤投与は COPD による呼吸器の臨床症状の重症度を低下させることが示唆された。

ベースラインの E-RS: COPD-RS 総スコアの平均は、両群で同様（本剤群：12.97、プラセボ群：13.00）で、Week 52 における E-RS: COPD-RS 総スコアは、プラセボ群と比較して本剤群で有意に低下した（本剤群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差：-1.133 [95% CI：-1.826, -0.441]、p = 0.0014）。

E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団）

	本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)
ベースライン値	12.97 ±7.18 (456)	13.00 ±6.93 (464)
投与 52 週後 (Week 52) の総スコア	9.72±7.04 (381)	10.98±7.15 (379)
ベースラインからの変化量 ^{注)}	-3.02±5.78 (375)	-1.62±4.99 (377)
プラセボ群との差 [95% CI]	-1.133※ [-1.826, -0.441]	—
p 値	0.0014	—

平均値±SD (例数) / ※ 最小二乗平均値

注) 52 週後の E-RS: COPD-RS 総スコア変化量を目的変数とし、投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の E-RS: COPD-RS 総スコア、E-RS: COPD-RS 総スコアのベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法

V. 治療に関する項目

＜有効性の結果（日本人集団）＞

ITT 集団 13 例（本剤群：5 例、プラセボ群：8 例）に本剤又はプラセボを 52 週間投与したときの中
等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（主要評価項目）及び気管支拡張薬投与前の FEV₁
のベースラインから Week 12 までの変化量（副次評価項目）は以下のとおりであった。

Week 52 までの中等度又は重度の COPD 増悪イベント年間発現率（ITT 集団）

	本剤群（5 例）	プラセボ群（8 例）
総観察期間（人・年）	5.0	8.0
増悪発現件数（回）	1	18
年間増悪発現率（回/人・年）[95% CI]	0.200 [0.017, 2.332]	2.248 [0.824, 6.130]
プラセボ群との差 [95% CI] 注 1)	-2.047 [-4.355, 0.261]	

注 1) 負の二項回帰モデル

気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の Week 12 までの変化量（ITT 集団）

	本剤群（5 例）	プラセボ群（8 例）
ベースライン値	1.00±0.22 (5)	1.10±0.31 (8)
投与 12 週後の FEV ₁	0.96±0.25 (5)	1.18±0.32 (8)
ベースラインからの変化量	-0.04±0.05 (5)	0.08±0.21 (8)
プラセボ群との差 [95% CI] 注 2)	0.094* [-0.233, 0.421]	—

平均値±SD (例数) / ※ 最小二乗平均値

注 2) MMRM モデル

52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率の本剤群のプ
ラセボ群に対する差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ-2.047 及び-0.257 で
いずれも 0 を下回っており、一貫性の達成条件を満たした。

重要な副次有効性評価項目である気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインから Week 12 までの
変化量の最小二乗平均の本剤群のプラセボ群に対する差は、日本人部分集団及び日本人以外の部分
集団でそれぞれ 0.094L 及び 0.082 L でいずれも 0 を上回っており、一貫性の達成条件を満たした。

＜安全性の結果＞

全体集団

安全性解析対象集団 931 例における TEAE の発現率は、本剤群で 77.8% (361/464 例)、プラセボ
群で 76.4% (357/467 例) で、主なものは本剤群で上咽頭炎 9.5% (44/464 例)、頭痛 8.2% (38/464
例)、上気道感染 8.0% (37/464 例) 等であり、プラセボ群で上気道感染 9.9% (46/467 例)、上咽
頭炎 9.6% (45/467 例)、頭痛 7.1% (33/467 例) 等であった。

SAE の発現率は、本剤群で 14.0% (65/464 例)、プラセボ群で 15.6% (73/467 例) であり、主な
ものは本剤群で慢性閉塞性肺疾患 6.0% (28/464 例)、肺炎 1.3% (6/464 例)、COVID-19、下気道
感染各 0.6% (3/464 例) であり、プラセボ群で慢性閉塞性肺疾患 5.6% (26/467 例)、肺炎 2.6%
(12/467 例)、COVID-19、COVID-19 肺炎各 0.9% (4/467 例)、呼吸不全 0.6% (3/467 例) 等で
あった。

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

死亡に至った TEAE は、本剤群で 2.2% (10/464 例)、プラセボ群で 1.7% (8/467 例) に認められ
た。内訳は、本剤群で急性呼吸不全、COVID-19、膀胱移行上皮癌、肺癌第 4 期 [細胞タイプ不
明]、肺新生物、肺の悪性新生物、脳出血、肺炎/急性呼吸不全、遠隔転移を伴う胃癌、心原性ショ
ックが各 1 例、プラセボ群で COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、肺腺癌、呼吸不全/うっ血性心
不全、頻脈、急性腎障害/不整脈、心突然死、遠隔転移を伴う膵癌が各 1 例であったが、いずれも

V. 治療に関する項目

治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 7.5% (35/464 例)、プラセボ群 3.9% (18/467 例) に認められた。

いずれの投与群においても臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある経時的な傾向は見られなかった。

日本人集団：

日本人部分集団における TEAE は、本剤群 100% (5/5 例)、プラセボ群 100% (8/8 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE は、上咽頭炎（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）、発熱（プラセボ群 2 例）、COVID-19（プラセボ群 2 例）であった。

死亡は、認められなかった。

SAE は、本剤群 40.0% (2/5 例、带状疱疹、横紋筋融解症／肺炎各 1 例)、プラセボ群 25.0% (2/8 例、肺炎、COPD 各 1 例) に認められ、このうち本剤群 1 例（横紋筋融解症）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った TEAE は、本剤群 20.0% (1/5 例) に認められた。

副作用は、本剤群 20.0% (1/5 例)、プラセボ群 12.5% (1/8 例) に認められた。

＜薬物動態の結果＞

PK 解析対象集団 461 例（本剤群）において、本剤 300 mg Q2W 投与後の血清中機能性デュピルマブの C_{trough} の平均値は経時的に上昇して Week 16 までに定常状態に達し、定常状態の濃度（60.0 mg/L）は Week 52 まで持続した。

＜抗薬物抗体（ADA）＞

ADA 解析対象集団 907 例（本剤群：457 例、プラセボ群：450 例）において、本剤群の 30 例（6.6%）及びプラセボ群の 7 例（1.6%）に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められ、ほとんどが低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示した。本剤群の 2 例（0.4%）は高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示し、持続性 ADA 反応は本剤群で 10 例（2.2%）及びプラセボ群で 1 例（0.2%）に認められた。本剤群の 5 例（1.1%）及びプラセボ群の 5 例（1.1%）は中和抗体反応も陽性を示し、このうち本剤群の 2 例は高抗体価の ADA 反応を示した。

国際共同第Ⅲ相検証的試験（BOREAS：EFC15804）背景因子別集団の解析結果

中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（ITT 集団） [52週間]

背景因子		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]
全体集団		0.79 (463)	1.11 (468)	0.708 [0.583, 0.860]
組入れ前1年以内の中等度又は 重度のCOPD増悪イベント	2回以下	0.55 (366)	0.71 (346)	0.781 [0.617, 0.988]
	3回	0.89 (57)	1.41 (90)	0.515 [0.327, 0.812]
	4回以上	1.26 (40)	2.05 (32)	0.566 [0.343, 0.935]
ベースラインの気管支拡張薬 投与前のFEV1	中央値 (1.21L) 未満	0.81 (234)	1.08 (232)	0.766 [0.590, 0.996]
	中央値 (1.21L) 以上	0.49 (228)	0.80 (236)	0.621 [0.466, 0.828]
スクリーニング期間の最大血中 好酸球数	500/ μ L未満	0.78 (307)	0.98 (295)	0.797 [0.637, 0.997]
	500/ μ L以上	0.40 (156)	0.85 (173)	0.512 [0.350, 0.748]
ベースラインのFeNO	20ppb未満	0.71 (238)	0.85 (253)	0.854 [0.663, 1.100]
	20ppb以上	0.60 (190)	1.00 (186)	0.639 [0.460, 0.888]
ベースラインの血清中総IgE濃度	100 IU/mL未満	0.73 (194)	0.80 (211)	0.908 [0.689, 1.195]
	100 IU/mL以上	0.59 (244)	1.10 (230)	0.574 [0.432, 0.762]
ベースラインの血漿中エオタキシン-3濃度	中央値 (151pg/mL) 未満	0.71 (233)	1.00 (223)	0.702 [0.538, 0.915]
	中央値 (151pg/mL) 以上	0.61 (223)	0.88 (242)	0.720 [0.540, 0.960]
ベースラインの血清中PARC	中央値 (72.3ng/mL) 未満	0.70 (222)	0.99 (231)	0.669 [0.512, 0.876]
	中央値 (72.3ng/mL) 以上	0.63 (230)	0.90 (228)	0.762 [0.573, 1.014]

回/人・年（例数）

a) 投与群、地域、ベースライン時の ICS 高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者／それ以外）、ベースライン時の疾患重症度（気管支拡張薬投与後の FEV1 の予測値に対する割合）及び組入れ前1年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数（2回以下／3回／4回以上）対象とする部分集団に関する変数を除く）を説明変数とし、対数変換した観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

V. 治療に関する項目

気管支拡張薬投与前の FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団) [12週時]

背景因子		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体集団		0.14±0.37 (444)	0.06±0.30 (437)	0.080 [0.038, 0.122]
スクリーニング期間の 最大血中好酸球数	500/μL未満	0.10±0.32 (295)	0.05±0.28 (274)	0.051 [0.004, 0.098]
	500/μL以上	0.23±0.44 (149)	0.07±0.34 (163)	0.137 [0.056, 0.219]
ベースラインのFeNO	20ppb未満	0.09±0.29 (226)	0.02±0.23 (236)	0.066 [0.019, 0.112]
	20ppb以上	0.22±0.45 (183)	0.10±0.37 (175)	0.114 [0.035, 0.194]
ベースラインの血清中 総IgE濃度	100 IU/mL未満	0.10±0.29 (187)	0.06±0.30 (194)	0.039 [-0.017, 0.095]
	100 IU/mL以上	0.19±0.43 (234)	0.07±0.30 (217)	0.105 [0.040, 0.170]
ベースラインの血漿中 エオタキシン-3濃度	中央値 (151pg/mL) 未満	0.14±0.35 (224)	0.07±0.30 (204)	0.063 [0.006, 0.119]
	中央値 (151pg/mL) 以上	0.16±0.38 (213)	0.05±0.30 (230)	0.097 [0.035, 0.159]
ベースラインの血清中 PARC	中央値 (72.3ng/mL) 未満	0.14±0.37 (213)	0.05±0.30 (210)	0.092 [0.031, 0.152]
	中央値 (72.3ng/mL) 以上	0.15±0.36 (220)	0.07±0.30 (219)	0.068 [0.008, 0.128]

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースラインのICS用量、スクリーニング時の喫煙状況、来院時点及びベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁、並びに交互作用として投与群×来院時点、ベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁×来院時点を説明変数とした MMRM

V. 治療に関する項目

② 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC15805 [NOTUS] 試験）^{35, 36)}

目的：

主要目的：

中等症又は重症の COPD 患者に本剤を 300mg Q2W で投与したときの、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率を評価

重要な副次目的：

- 12 週間における気管支拡張薬投与前の FEV₁（プラセボとの比較）
- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) のベースラインから Week 52 までの変化量により評価した HRQoL
- 52 週間における気管支拡張薬投与前の FEV₁（プラセボとの比較）

安全性及び免疫原性：

- 安全性及び忍容性
- 本剤の全身曝露量及び抗薬物抗体（ADA）の発現割合

試験デザイン：国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

対象：標準治療で効果不十分かつ 2 型炎症を有する成人 COPD 患者

主な選択基準：

スクリーニング時点で医師により COPD と診断され、40 歳以上 85 歳以下（同意説明文書への署名時）で、2 型炎症のエビデンス（スクリーニング時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L [300 cells/ μ L] 以上）を有する以下の基準を満たす患者：

- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有し、喫煙中又は過去に喫煙していた患者（元喫煙者はスクリーニング（Visit 1）前の 6 ヶ月以上にわたって禁煙していることとした）
- 中等症から重症の COPD（気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁が予測値の 30%超 70%以下）を有する患者
- MRC 息切れスケールで Grade 2 以上の患者
- スクリーニング前の 1 年間に、3 ヶ月間にわたる慢性気管支炎（慢性湿性咳嗽）の徴候及び症状が患者から報告されており、慢性咳嗽の他の既知の原因が存在しない患者
- 組入れ前の 1 年以内に高い増悪リスク（2 回以上の中等度^{注 1)}の増悪又は 1 回以上の重度^{注 2)}の増悪と定義）が記録されている患者：

3 剤併用療法（LABA+LAMA+ICS）又は 2 剤併用療法（LABA+LAMA：ICS が禁忌の場合）の投与中に、増悪を 1 回以上発現していることを条件とした。

注 1) 治験担当医師により記録され、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口投与など）又は抗菌薬の投与を必要とする COPD 増悪イベント

注 2) 治験担当医師により記録され、入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする、又は死亡に至った COPD 増悪イベント

- ランダム割付前の 3 ヶ月以上にわたって基本治療として 3 剤併用療法（LABA+LAMA+ICS）又は 2 剤併用療法（LABA+LAMA：ICS が禁忌の場合）を受けており、スクリーニング前の 1 ヶ月以上はそれらの治療薬を一定用量で投与されている患者

主な除外基準：

- ランダム割付前の 12 ヶ月未満に COPD と診断された患者
- 喘息の既往又は現在喘息と診断されている患者
- COPD 以外の重大な肺疾患（肺線維症、サルコイドーシス、間質性肺疾患、肺高血圧、気管支拡張症、チャージ・ストラウス症候群など）を有する患者、末梢好酸球数増加を伴う別の肺又は全身性疾患と診断された患者
- 肺性心、右心不全のエビデンスが認められる患者
- 4.0 L/分以上の酸素による長期治療、又は酸素飽和度>88%を維持するために 2.0 L/分以上の酸素を必要とする患者
- Bi-level positive airway pressure を要する高炭酸ガス血症の患者

V. 治療に関する項目

- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中に COPD 増悪イベントを発現した患者
- スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング期間中に気道感染が認められた患者
- 肺切除術又は肺容量減少手術の手術歴又は予定がある患者：
急性期の呼吸リハビリテーションプログラムへ参加している、すなわちスクリーニング前 4 週間未満に呼吸リハビリテーションを開始した患者（呼吸リハビリテーションプログラムの維持期の患者は組入れ可能とした）
- α -1 アンチトリプシン欠損症と診断された患者
- 臨床的に重要な腎、肝、心血管系、代謝系、神経系、血液、眼、呼吸器系（COPD は除く）、消化器系、脳血管系の疾患／状態、薬物及び／又はアルコール乱用の既往歴を有する患者、ベースライン前 5 年以内にリンパ増殖性疾患を含む悪性腫瘍又は活動性悪性腫瘍を有していた患者若しくは現在も有している患者（ただし、治療が成功した子宮頸部上皮内癌、皮膚の非転移性扁平上皮癌又は基底細胞癌は除く）、又は治験担当医師の判断で試験の妨げとなる若しくは試験を妨げる可能性がある治療が必要となると考えられる他の重要な医学的疾患や障害若しくはこれらの既往歴を有する患者。具体例としては、コントロール不良のインスリン依存性糖尿病、コントロールされていない高血圧などが含まれる（ただし、これらに限定されない）。
- 活動性の自己免疫疾患を有する患者又は自己免疫疾患（炎症性腸疾患、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症など）に対して免疫抑制薬が投与されている患者

等

試験方法：

適格性基準を満たした患者を、実施国、ベースラインの ICS 用量（高用量又は非高用量）及びスクリーニング時の喫煙状況別に層別化し、盲検下で本剤群あるいは対応するプラセボ群のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付した。

現在喫煙中の被験者（スクリーニング来院時の喫煙状況により定義）の組入れ上限は 30%とした。

＜本剤＞

300mg を Q2W（14±3 日ごと）で皮下投与

＜プラセボ＞

対応するプラセボを Q2W（14±3 日ごと）で皮下投与

＜治験薬以外の薬剤＞

被験者は、治験期間を通して COPD の確立された基本治療である 3 剤併用療法（LABA+LAMA+ICS）又は 2 剤併用療法（LABA+LAMA：ICS が禁忌の場合）を、スクリーニング前と同じ用法及び用量で継続することとした。

OSC 等全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要する COPD 増悪イベントを発現した患者については、増悪に対する治療完了後、治験担当医師が医学的に可能と判断した場合は、最初の基本治療薬のレジメンを再開できるよう努めた。1 回の重度又は 2 回の中等度の COPD 増悪後は、症状をコントロールするため、残りの治験期間も必要に応じて基本治療薬の用量調節が許容された。

PDE-4 阻害薬及びメチルキシサンチンの使用は、スクリーニング来院前 6 カ月を超えて一定用量で投与されていた場合には、治験期間を通して許容された。

治験期間中は、必要に応じてリリーバー（サルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム／短時間作用性 β 2 刺激薬配合剤、又はテルブタリン）の投与が可能であった。

治験期間：

- スクリーニング期間（4±1 週間）、ランダム化治験薬投与期間（52 週間±3 日）、投与終了後観察期間（12 週間±5 日）
- 中間データカットオフ日：2023 年 9 月 29 日（中間解析のデータカットオフ日）

評価項目：

＜主要評価項目＞

V. 治療に関する項目

- 52 週間の治験薬投与期間における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（年間増悪発現率）のプラセボとの比較
 - 中等度の増悪は、治験担当医師により記録され、全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口投与など）又は抗菌薬の投与を必要とする COPD 増悪イベントと定義した。
 - 重度の増悪は、治験担当医師により記録され、入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする、又は死亡に至った COPD 増悪イベントと定義した。
 - 中等度及び重度の COPD 増悪イベントはいずれも、14 日以上の間隔で 2 回認められた場合、別のイベントとして集計した。

COPD 増悪イベントは全て、独立した判定委員会で審査し、解析には判定委員会で認められたイベントのみを用いた。

＜重要な副次評価項目＞

- 肺機能：気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインから Week 12 及び Week 52 の変化量^{注 3)}
- SGRQ^{注 4)}による健康状態：
 - SGRQ 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量
 - Week 52 における SGRQ 総スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合
- 呼吸器症状コントロール：E-RS:COPD 総スコア^{注 5)}のベースラインから Week 52 までの変化量

注 3) COPD のような慢性的かつ深刻な肺疾患患者では、気管支閉塞の迅速な改善が臨床的に意味のあるベネフィットをもたらす可能性があるため、解析の評価時期として Week12 を選択した。また、肺機能に対する本剤の治療効果の維持を評価するため、Week 52 でも解析を行った。

注 4) 慢性気流制限を有する成人患者の健康状態／HRQoL を定量測定するためにデザインされた 50 項目の自己記入型 PRO 評価ツールで、喘息、COPD 及び気管支拡張症などの臨床試験で使用されている（総スコア範囲：0～100）。

注 5) E-RS:COPD 尺度は、COPD の呼吸器症状の重症度を測る PRO 尺度で、呼吸器症状（RS）コントロールについて評価する（総スコア範囲：0～40）。

＜安全性＞

AE、SAE、死亡に至った AE、治験薬投与中止に至った AE、AESI、特定 AE グループ事象、MACE、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査

＜薬物動態＞

血清中機能性デュピルマブ濃度（トラフ濃度 [C_{trough}]

＜免疫原性＞

抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（Nab）

統計解析：

有効性解析対象集団

- ITT 集団：実際の治験薬投与に関わらずランダム割付された全ての被験者
- Week 52 に達する可能性があった ITT (W52-ITT) 集団：52 週間の治験薬投与期間を完了、又は中止していなければ完了していたと想定される集団

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬を投与された全ての被験者（ランダム割付にかかわらず実際に投与された治験薬に従う）を対象とした。誤って本剤の投与を受けたプラセボ群の被験者は実際の投与に基づく解析では本剤群とみなし、プラセボの投与を受けた本剤群の被験者は本剤群とみなした。

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の評価可能な血清中機能性デュピルマブの濃度の結果が得られた全ての被験者（実際に受けた投与に基づく）

ADA 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後に、少なくとも 1 回の評価可能な ADA の結果（ADA 陰性又は ADA 陽性）が得られた全ての被験者を対象とし、実際の解析においては、GCP 違反が認められた実施医療機関でランダム割付された患者を除外した。

V. 治療に関する項目

<有効性>

有効性の主要解析は ITT 集団を対象とした。Week 52 の副次評価項目の解析は、W52-ITT 集団を対象とした。

主要評価項目は負の二項回帰モデルを用い、52 週間の治験薬投与期間中に発現した COPD 増悪イベント総数を応答変数、投与群、地域、ベースラインの ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインの疾患重症度及び組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数を共変数として解析した。投与群ごとの増悪イベント年間発現率の推定値及び両側 95% CI を導出し、プラセボ群に対する発現率比、両側 95% CI 及び p 値を示した。

ベースラインからの変化量など連続変数の副次評価項目は MMRM を用い、被験者の割合などの副次評価項目はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

中間解析の実施及び複数の評価項目の検定に当たり多重性を考慮した。全体の第一種の過誤確率を両側有意水準 0.05 に制御するため、階層的検定手順を用いた。多重性を調整した残りの評価項目は両側有意水準 0.05 で検定を行った。

<安全性>

安全性の評価項目は、安全性解析対象集団を対象に記述的に要約した。

TEAE は治験薬初回投与から最終投与日+98 日までの期間に発現した AE と定義した。

AE は、MedDRA ver.26 を用いてコーディングした。

<薬物動態及び免疫原性>

薬物動態：記述統計を用いて要約した。

ADA：発現状況及びカテゴリー別に分類した。

試験成績：

<対象集団>

試験に組み入れられた 935 例がランダム割付され (ITT 集団：本剤群 470 例、プラセボ群 465 例)、本剤群に割付された 2 例を除く 933 例 (本剤群 468 例、プラセボ群 465 例) に治験薬が投与された。

プラセボ群に割付された 1 例は本剤を投与されたため、本剤群の 469 例、プラセボ群の 464 例を安全性解析対象集団とした。データカットオフ日時点で 721 例 (本剤群 362 例、プラセボ群 359 例) が Week 52 に達する可能性を有していた (W52-ITT 集団)。

データカットオフ時点で本剤群の 45 例 (9.6%)、プラセボ群の 39 例 (8.4%) が治験薬投与を中止し、最も多く報告された投与中止理由は同意撤回 (本剤群：20 例 [4.3%]、プラセボ群：21 例 [4.5%]) であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。

ITT 集団における被験者の平均年齢 (SD) は 65.0 (8.3) 歳で、男性の割合は 67.6% (632 例)、女性は 32.4% (303 例) であった。ベースラインにおける体重の平均値 (SD) は 79.24 (17.70) kg であった。

組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの平均回数は全体で 2.1 回 (本剤群：2.2 回、プラセボ群：2.1 回) であった。気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比の全体での平均値は 0.50、気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合の平均値は 50.08%であり肺機能の低下が示された。全体として、被験者の 47.5%が中等度の、48.9%が高度の、2.5%が極めて高度の気流閉塞を有していた。

安全性解析対象集団における治験薬曝露期間の平均値 (SD) は本剤群 319.58 (85.68) 日、プラセボ群 321.88 (84.54) 日であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

ITT 集団 935 例 (本剤群：470 例、プラセボ群：465 例) に本剤又はプラセボを 52 週間投与した結果、中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患増悪イベントの年間発現率において、本剤はプラセボ群と比較して統計的に有意な効果を示した (p 値：0.0002)。

V. 治療に関する項目

投与 52 週後までの年間中等度又は重度の COPD 増悪発現率 (ITT 集団)

	本剤群 (470 例)	プラセボ群 (465 例)
総観察期間 (人・年)	422.5	417.3
増悪発現件数 (回)	263	352
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年)	0.62	0.84
調整年間増悪発現率 ^{注2)} (回/人・年)	0.859	1.295
[95% CI]	[0.699, 1.057]	[1.048, 1.600]
プラセボ群との比 [95% CI]	0.664 [0.535, 0.823]	
p 値 ^{注3)}	0.0002	

注 1) 52 週間の治験薬投与期間中に発現した増悪イベントの総数を治療期間中に追跡された患者人年の総数で割ったもの

注 2) 52 週間の治験薬投与期間中に発現した増悪イベントの総数を目的変数とし、投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の疾患重症度、試験開始前 1 年以内の中等度から重度の COPD 増悪の発現回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

注 3) デルタ法

重要な副次評価項目：

[肺機能]

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁ の平均値は両群で同程度で、本剤投与により Week 12 及び Week 52 の FEV₁ はプラセボ群と比較して、統計的に有意な増加が示された。

気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (ITT 又は W52-ITT 集団)

ITT 集団	本剤群 (470 例)	プラセボ群 (465 例)
ベースライン値	1.35±0.49 (469)	1.38±0.50 (465)
投与 12 週後 (Week 12) の FEV ₁	1.49±0.56 (449)	1.44±0.56 (444)
ベースラインからの変化量 ^{注)}	0.14±0.35 (449)	0.05±0.31 (444)
プラセボ群との差 [95% CI]	0.082* [0.040, 0.124]	—
p 値	0.0001	
W52-ITT 集団	本剤群 (362 例)	プラセボ群 (359 例)
ベースライン値	1.36±0.49 (361)	1.40±0.49 (359)
投与 52 週後 (Week 52) の FEV ₁	1.47±0.61 (333)	1.46±0.58 (324)
ベースラインからの変化量 ^{注)}	0.11±0.35 (332)	0.05±0.34 (324)
プラセボ群との差 [95% CI]	0.062* [0.011, 0.113]	—
p 値	0.0182	

平均値±SD (例数) / ※ 最小二乗平均値

注) 12 週後又は 52 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量を目的変数とし、投与群、年齢、性別、身長、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の気管支拡張薬投与前 FEV₁、FEV₁ のベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法

[健康状態]

本剤投与により、プラセボと比較して、Week 52 における SGRQ の総スコアに改善 (低下) がみられた。

ベースラインの SGRQ 総スコアの平均は両群で同様に (本剤：52.66、プラセボ群：51.01)、SGRQ 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で低下した (最小二乗平均のプラセボ群との差：-3.371 [95% CI：-5.811, -0.931]、名目上の p = 0.0068)。また、Week 52 において SGRQ 総スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者 (レスポナー) の割合は本剤群 51.4%、プラセボ群 46.5%で、名目上の有意性は示されなかった (最小二乗平均のプラセボ群との差：1.164 [95% CI：0.856, 1.581]、名目上の p = 0.3329)。

Week 52 における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び 4 以上改善した被験者 (W52-ITT 集団)

	本剤群 (362 例)	プラセボ群 (359 例)
ベースラインの SGRQ	52.66±17.03 (352)	51.01±16.14 (359)
Week 52 の SGRQ	42.35±19.88 (325)	44.25±17.71 (318)
ベースラインからの変化量	-9.87±18.04 (317)	-5.86±15.76 (310)
プラセボ群との差 [95% CI] ^{注1)}	-3.371* [-5.811, -0.931]	—
p 値	0.0068	
Week 52 のレスポナー例数 (%)	186 (51.4)	167 (46.5)
プラセボ群との差 [95% CI] ^{注2)}	1.164* [0.856, 1.581]	—
p 値	0.3329	

平均値±SD (例数) / ※ 最小二乗平均値

V. 治療に関する項目

注 1) 52 週後の SGRQ 総スコアの変化量を目的変数とし、投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の SGRQ 総スコア、SGRQ のベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法

注 2) 投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の SGRQ 総スコア、SGRQ のベースライン値を共変数としたロジスティック回帰モデル

〔呼吸器症状〕

E-RS: COPD 尺度での評価により、プラセボ群と比較して本剤群で有意な効果が示され、本剤投与は COPD による呼吸器の臨床症状の重症度を低下させることが示唆された。

ベースラインの E-RS: COPD-RS 総スコアの平均は、両群で同様（本剤群：13.71、プラセボ群：13.11）で、E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の最小二乗平均は、本剤群で-2.388、プラセボ群で-1.770 であった（本剤群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差：-0.618 [95% CI：-1.430, 0.193]、 $p = 0.1351$ ）。

E-RS: COPD-RS 総スコアのベースラインからの変化量 (W52-ITT 集団)

	本剤群 (362 例)	プラセボ群 (359 例)
ベースライン値	13.71±6.74 (356)	13.11±7.14 (355)
投与 52 週後 (Week 52) の E-RS	11.50±7.14 (288)	10.96±7.34 (287)
ベースラインからの変化量 ^{注)}	-2.18±5.90 (284)	-1.63±5.23 (285)
プラセボ群との差 [95% CI]	-0.618* [-1.430, 0.193]	
p 値 ^{注)}	0.1351	

平均値±SD (例数) / ※ 最小二乗平均値

注) 52 週後の E-RS: COPD-RS 総スコア変化量を目的変数とし、投与群、地域、ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の E-RS: COPD-RS 総スコア、E-RS: COPD-RS 総スコアのベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団 933 例における TEAE の発現割合は、本剤群 66.7% (313/469 例)、プラセボ群では 65.9% (306/464 例) で、最も発現割合の高い TEAE は両群とも「感染症および寄生虫症」に分類されるものであった（本剤群 42.0%、プラセボ群 38.6%）。

本剤群の 3.2% (15/469 例)、プラセボ群の 3.9% (18/464 例) に副作用が認められ、本剤群でみられた主な副作用は注射部位反応 0.6% (3/469 例) であった。

治験薬投与下における SAE の発現割合は、本剤群で 13.0%、プラセボ群で 15.9%で、特定のパターンは見られなかった。

死亡に至った TEAE は 19 例（本剤群 12 例 [2.6%]、プラセボ群 7 例 [1.5%]）に認められ、2 例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）は心血管死、5 例（本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）は心血管死以外の死亡、11 例（本剤群 8 例、プラセボ群 3 例）は死因不明と判定された。さらに両投与群各 1 例は post-treatment 期間（最終投与日+98 日以降）に発現した AE により死亡した。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与中止に至った TEAE は、本剤群の 3.8%、プラセボ群の 2.6%に認められた。

AESI は本剤群の 8.3%、プラセボ群の 7.1%で認められた。プラセボ群の 1 例 (0.2%) に刺咬昆虫の毒によるアナフィラキシー反応が報告されたが、本剤群での報告はなかった。全身性過敏症反応は本剤群の 1 例 (0.2%)、プラセボ群の 2 例 (0.4%) に報告された。注射部位反応は本剤群の 1.9%、プラセボ群の 0.4%に認められ、いずれも治験薬投与中止に至った注射部位反応はなく、半数は 72 時間以内に消失した。重篤な感染症は本剤群の 5.8%、プラセボ群の 4.1%に認められ、投与群間の差は主に肺炎（本剤群：1.5%、プラセボ群：0.9%）及び COVID-19 肺炎（本剤群：1.3%、プラセボ群：0.4%）によるものであった。死亡に至った重篤な感染症は本剤群の 4 例（肺炎、COVID-19 肺炎及び COVID-19 の疑いが各 1 例、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪／肺炎 1 例）及びプラセボ群の 3 例（クレブシエラ菌性肺炎、COVID-19 肺炎及び COVID-19 が各 1 例）に認められた。MACE は本剤群の 0.6%、プラセボ群の 1.5%で認められた。

いずれの投与群においても臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある経時的な傾向は見られなかった。

V. 治療に関する項目

本剤群でプラセボ群と比較して血中好酸球数の平均値が Week 4 に一時的に上昇したが、Week 36 にベースライン値付近に戻り、Week 52 まで持続して低下した。血中好酸球数の中央値は治験期間を通して変化しなかった。臨床的に症候性の好酸球増加症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症又は好酸球性肺炎は報告されなかった。

＜薬物動態の結果＞

PK 解析対象集団 463 例（本剤群）において、本剤 300 mg Q2W 投与後の血清中機能性デュピルマブの C_{trough} の平均値は経時的に上昇して Week 12 から Week 24 までの間に定常状態に達し、定常状態の濃度は Week 52 まで持続した。

＜抗薬物抗体（ADA）＞

ADA 解析対象集団 908 例（本剤群：460 例、プラセボ群：448 例）において、本剤群の 47 例（10.2%）及びプラセボ群の 9 例（2.0%）に治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められ、ほとんどが低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応を示した。本剤群の 4 例（0.9%）は高抗体価（10,000 超）の ADA 反応を示し、持続性 ADA 反応は本剤群で 14 例（3.0%）及びプラセボ群で 3 例（0.7%）に認められた。本剤群の 5.0%及びプラセボ群の 1.1%は中和抗体反応も陽性を示した。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象に鼻噴霧用ステロイド薬（INCS）による基礎治療下に本剤の有効性及び安全性を第 III 相試験（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）においてプラセボと比較検討した。また、既存治療で効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象に本剤単独投与時の有効性及び安全性を製造販売後臨床試験（国内第 IV 相試験、LPS16872 試験）において検討した。

① 両側性鼻茸患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（EFC14280）^{39,40)}

目的：

主要目的：

両側性鼻茸患者を対象に INCS による基礎治療下に、本剤 300 mg Q2W を皮下投与したときの有効性について鼻閉重症度スコア及び NPS の減少効果のプラセボとの比較評価
副鼻腔の CT 画像による Lund-Mackay(LMK)スコアで評価する混濁度の減少効果の評価（日本のみ）

副次目的：

- 全症状スコア（TSS）の改善効果の評価
- UPSIT（ペンシルベニア大学嗅覚識別検査）による嗅覚の改善効果の評価
- 鼻茸に対する全身性ステロイド薬（SCS）投与又は手術の必要性の低下の評価
- SNOT22（22 項目の副鼻腔に関する評価項目票）を用いた疾患特異的な健康関連の生活の質（HRQoL）の改善。
- 喘息合併患者における肺機能（FEV₁）のベースラインからの変化の評価。
- 両側性鼻茸患者での本剤の安全性の評価

試験デザイン：国際共同（日本を含む 14 カ国）、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

対象：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

V. 治療に関する項目

主な選択基準：

スクリーニング来院時に両側性鼻茸を有する 18 歳以上の患者で、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し、さらに以下の規定を満たす患者

1. スクリーニング時点の内視鏡下の両側の NPS が合計 8 のうち 5 以上（各鼻腔スコアは 2 以上）
 2. スクリーニング前 8 週間以上にわたる以下の症状の持続：
 - スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度（重症度スコア 2 又は 3）であり、ランダム化の時点で週平均重症度が 1 を超える
- かつ
- 嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）のようなその他の症状

主な除外基準：

1. 治験薬投与前に以下の投与を受けた患者
 - 炎症性疾患又は自己免疫疾患を治療する目的の生物学的製剤／全身性免疫抑制剤：Visit 1 の前 2 カ月以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間
 - 全ての開発中のモノクローナル抗体：半減期の 5 倍又は半減期が不明な場合は Visit 1 の前 6 カ月以内
 - 抗免疫グロブリン E 療法（オマリズマブ）：Visit 1 の前 130 日以内
 - ロイコトリエン拮抗薬／修飾薬：Visit 1 の 30 日以上前から継続的に治療されている場合を除く
 - アレルゲン免疫療法：Visit 1 の前 3 カ月以内に開始
2. FEV₁ が予測正常値の 50%以下の患者
3. Visit 1 の前 6 カ月間以内に何らかの鼻腔内及び／又は副鼻腔手術（ポリープ切除を含む）を受けた患者
4. NPS の評価を困難なものとする鼻の壁構造を変化させる鼻副鼻腔手術歴を有する患者
5. Visit 1 で評価できない又は主要評価項目が評価できない状態／合併症を有する以下の患者：
上顎洞後鼻孔ポリープ、鼻中隔偏位（少なくとも片側の鼻腔が閉塞）、急性副鼻腔炎、鼻腔感染又は上気道感染、進行中の薬物性鼻炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャージ・ストラウス症候群）、多発血管炎を伴う肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）、ヤング症候群、カルタゲナー症候群又は他の線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症の合併、放射線学的に疑われる又は確定診断された浸潤性又は進展性真菌性副鼻腔炎

試験方法：

対象とした患者を本剤 300 mg Q2W（A）群、300 mg Q2W・Q4W（B）群又はプラセボ群に無作為に割付け、基礎治療として MFNS 併用下での本剤の有効性及び安全性を評価し、また、薬物動態、薬力学並びに ADA を検討した。MFNS は、各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）ずつ 1 日 2 回（400 µg/日）投与した。

観察期間は、スクリーニング期間（4 週間）、治験薬投与期間（52 週間）及び投与後観察期間（12 週間）から構成された。

治験薬及び投与方法：以下の用法・用量に従って各治験薬を 52 週間皮下投与した。

A 群：本剤 300 mg Q2W を Week 52 まで皮下投与

B 群：本剤 300 mg Q2W を Week 24 まで、その後 300 mg Q4W を Week 52 まで皮下投与 C 群：
本剤に対応するプラセボを Q2W で Week 52 まで皮下投与

評価項目：

<有効性>

主要性評価項目

V. 治療に関する項目

- ・プラセボに対する本剤 300 mgQ2W における併合（A + B）群の Week 24 時点での NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量
- ・プラセボに対する本剤 300 mg を Q2W 投与した併合（A + B）群の Week 24 時点での CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量^{注)}

注) 日本での主要評価項目

主な副次評価項目

- ・本剤 300 mgQ2W を投与した時の併合（A + B）群の Week 24 時点の TSS、UPSI、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
 - ・本剤 300 mg Q2W（A）群の Week 52 時点での NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
 - ・治験薬投与期間中の鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は計画）を受けた患者の割合
- その他の副次評価項目
- ・本剤 300 mg Q2W-Q4W（B）群の Week 52 時点での NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
 - ・Week 24 及び Week 52 時点の responder（NPS が 1 以上又は 2 以上改善した患者）の割合
 - ・Week 24 及び Week 52 時点の NPS が 1 以上改善かつ鼻閉重症度スコアが 0.5 以上減少した患者の割合
 - ・Week 24 及び Week 52 時点の SNOT-22 で臨床的に重要な最小変化量が 8.9 以上を示した患者の割合
 - ・Week 52 時点の LMK、TSS、UPSIT 及び毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（A 群 とプラセボ群の比較、B 群とプラセボ群の比較）
 - ・Week 24 時点の最大鼻吸気流量（NPIF）のベースラインからの変化量
 - ・Week 24 及び Week 52 時点の副鼻腔炎の VAS（全般的評価ビジュアルアナログスケール）、EQ-5D VAS、毎日評価する鼻漏の重症度スコアのベースラインからの変化量
 - ・Week 24 時点の副鼻腔炎の全般的重症度 VAS が 7 以下を示した患者の割合
 - ・Week 24 時点の UPSIT スコアによる無嗅覚の患者の割合
 - ・喘息又は NSAID-ERD（非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息）を合併する患者あるいは鼻茸手術歴を有した患者での本剤 300 mg Q2W を投与した併合（A + B）群の Week 24 及び Week 52 時点での NPS 並びに鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（部分集団解析）
 - ・喘息又は NSAID-ERD を合併する患者での本剤 300 mg Q2W を投与した併合（A + B）群の Week 24 及び Week 52 時点での FEV₁ 及び喘息の管理に関するアンケート 6 項目（ACQ-6）のベースラインからの変化量（部分集団解析）

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）

＜薬物動態＞

血清中デュピルマブ濃度：Day 1、Week 2、4、16、24、40 及び 52 時点並びに Week 64 時点

＜薬力学＞

慢性副鼻腔炎及び Th2 変異に関連する以下のバイオマーカーの評価

- ・総免疫グロブリン E (IgE)
- ・エオタキシン-3
- ・血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）
- ・好酸球カチオン性タンパク（ECP）
- ・ペリオスチン

V. 治療に関する項目

- ・尿中ロイコトリエン E4 (LTE4)
- ・尿中プロスタグランジン D2 の代謝物 (PGDM)
- ・クレアチニン

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 : Day 1、Week 24 及び 52 時点で、血中好酸球カチオン性タンパク (ECP)、エオタキシン-3、IgE、ペリオスチン及び TARC を評価、Day 1、Week 16、24 及び 52 時点で、バイオマーカー (LTE4、PGDM 及びクレアチニン) 測定のためのスポット尿を採取、Day 1、Week 16 及び 24 時点で、バイオマーカー (ECP、エオタキシン-3、IgE、ペリオスチン、IL5) 測定のための鼻汁検体を採取、Day 1 及び Week 24 時点で、RNA 及び細胞診のための鼻粘膜細胞を採取

<抗薬物抗体 (ADA) >

Day 1、Week 8、16、24、52 及び 64 時点で ADA の状態 (陰性又は抗体価) を評価

統計解析 :

<解析対象集団>

有効性解析集団は、ITT 集団に基づき実施した。ITT 集団は、ランダムに割付けられた投与群に従ったランダム化集団とした (ランダム化集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、ランダムに割付けられた投与群に従った集団)。

安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回でも投与された全ての患者とし、ランダムに割付けられた投与群/投与方法と異なる投与がされた患者は、実際に投与された群として安全性解析を実施した。さらに、治験薬が実際に投与されたか不明の患者は、ランダム化された投与群の安全性解析対象集団に含めた。

薬物動態 (PK) 解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬が投与され、治験薬の初回投与後の ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、解析は、実際に投与された群で行われた。

<有効性の主要解析>

有効性解析のための投与群の併合 :

- ・ Week 24 時点のベースラインからの変化量の解析は、A 群 (300 mg Q2W) 及び B 群 (300 mg Q2W-Q4W) を併合 (A 群+B 群) し、プラセボ群と比較した。
- ・ Week 52 時点のベースラインからの変化量の解析は、A 群及び B 群をそれぞれプラセボと比較した。
- ・ 治験薬投与期間中に救済治療を必要とした患者の割合の解析は、300 mg Q2W を投与した A 群 (全投与期間 : 52 週間) 及び B 群 (最初の投与 24 週間) を併合して、本剤 300 mg Q2W の全投与期間として、プラセボ群の全投与期間 (52 週間) と比較した。

主要有効性評価項目の解析 :

欠測値は WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で補完し、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。

V. 治療に関する項目

主な副次有効性評価項目の解析：

WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で解析した。部分集団解析：WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

- ・本剤 300 mg Q2W を投与した A 群：Week52 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 のスコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較
- ・喘息を合併した患者及び鼻茸手術歴を有した患者の部分集団解析：本剤 300 mg Q2W を投与した併合群の Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、FEV₁ 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較

多重性の考慮：

主要有効性評価項目及び選択された副次有効性評価項目に対する検定を実施するに際し、全体として第 1 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。有意水準は全体として 5%とした。プラセボとの比較は、両側検定で有意水準 5%の下で事前に規定した階層手順により検定を行った。

＜安全性の解析＞

患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、曝露の程度、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び免疫原性について行われ、安全性評価は、主に個々の値を臨床的に評価し、記述統計量に基づき行った。

試験成績：

＜対象集団＞

対象とした 448 例がランダムに割付けられ、本剤 300 mg Q2W (A) 群 150 例、本剤 300 mg Q2W-Q4W (B) 群 145 例及びプラセボ群 153 例で (ランダム化集団、ITT 集団)、プラセボ群の 1 例は治験薬を投与されなかった。本剤 300 mg Q2W を投与した併合群 (A 群+B 群) は患者 295 例であった (ランダム化集団 448 例のうち、日本人患者の例数は 49 例で、A 群 16 例、B 群 17 例及びプラセボ群 16 例で、全例が治験薬の投与を受けた)。

Week 24 までの治験薬の投与中止例は、A+B 群 3.4% (10/295 例) 及びプラセボ群 12.4% (19/153 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象等であった。Week 24 から Week 52 までの間に、更に 20 例が投与を中止し、Week 52 までの治験薬の投与中止例は、A 群 8.7% (13/150 例)、B 群 3.4% (5/145 例) 及びプラセボ群 20.3% (31/153 例) にみられた。主な中止理由は、有害事象、効果不十分等であった。日本人集団では、全投与期間において本剤 300 mg q2w 群 1 例及びプラセボ群 3 例が投与を中止し、主な理由は有害事象 (プラセボ群) であった。

治験薬の平均曝露期間は、A 群 345.64 日、B 群 356.50 日及び C 群 322.95 日であった (安全性解析集団)。

人口統計学的特性及び病歴・疾患の特性のベースラインは、投与群間で概ね同様であった。

患者の年齢の平均値 (SD) は、A 群 51.91 (11.88) 歳、B 群 52.28 (12.87) 歳、プラセボ群 51.67 (12.66) 歳、患者の男性割合は、A 群 64.7% (97/150 例)、B 群 60.0% (87/145 例)、プラセボ群 62.1% (95/153 例)、BMI の平均値 (SD) は、A 群 27.96 (5.53) kg/m²、B 群 27.96 (5.51) kg/m²、プラセボ群 27.91 (5.50) kg/m² であった (ITT 集団)。

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者の罹病期間の平均値 (SD) は、A 群 11.28 (10.38) 年、B 群 10.67 (9.12) 年、プラセボ群 10.88 (9.40) 年、発症時の年齢の平均値 (SD) は、A 群 40.59 (13.39) 歳、B 群 41.65 (13.87) 歳、プラセボ群 40.97 (14.54) 歳、全症例の 58.3% (261/448 例) が鼻茸手術歴を有し、その割合は、A 群 58.7% (88/150 例)、B 群 58.6% (85/145 例)、プラセボ群 57.5% (88/153 例)、鼻茸の手術回数の平均値 (SD) は、A 群 1.93 (1.57) 回、B 群 1.54 (1.17) 回、プラセボ群 1.76 (1.37) 回、ランダム化前の 2 年間に全身性ステロイド薬 (SCS) が全症例の 80.1% (359/448 例) に投与され、その割合は、A 群 80.7% (121/150 例)、B 群 80.0% (116/145 例)、プラセボ群 79.7%

V. 治療に関する項目

(122/153 例) であった (ランダム化集団)。

全症例の 59.6% (267/448 例) が喘息を合併し、その割合は、A 群 56.7% (85/150 例)、B 群 62.8% (91/145 例)、C 群 59.5% (91/153 例)、喘息の罹病期間の平均値 (SD) は、A 群 16.76 (14.76) 年、B 群 18.46 (14.80) 年、C 群 17.90 (13.86) 年、ベースラインの FEV₁ の予測値に対する割合の平均値 (SD) は、A 群 82.47 (20.92)%, B 群 84.18 (15.51)%, C 群 83.46 (16.64)%, ベースラインの ACQ-6 スコアの平均値 (SD) は、A 群 1.45 (0.99)、B 群 1.65 (1.23)、C 群 1.63 (1.03) であった (ランダム化集団)。

ベースラインの NPS スコアの平均値 (SD) は、全例で 6.10 (1.21) であり、A 群 6.07 (1.22)、B 群 6.29 (1.20)、プラセボ群 5.96 (1.21)、副鼻腔の平均混濁度 (LMK スコア) の平均値 (SD) は、全例で 17.96 (3.76) であり、A 群 18.42 (3.61)、B 群 17.81 (3.89)、プラセボ群 17.65 (3.76)、鼻閉重症度スコアの平均値 (SD) は、全例で 2.43 (0.59)、A 群 2.48 (0.62)、B 群 2.44 (0.59)、プラセボ群 2.38 (0.54)、SNOT-22 スコアの平均値 (SD) は、全例で 51.86 (20.90) であり、A 群 50.16 (19.72)、B 群 51.89 (21.05)、プラセボ群 53.48 (21.85)、UPSIT スコアの平均値 (SD) は、全例で 13.61 (8.02) であり、A 群 13.46 (8.20)、B 群 13.60 (7.57)、プラセボ群 13.78 (8.31) であった (ITT 集団)。

<有効性の結果>

主要評価項目：

Week 24 時点の内視鏡下 NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量において、本剤 300 mg Q2W 投与併合 (A+B) 群は、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。NPS のベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤併合群が -1.71、プラセボ群が 0.10 であり、群間差は -1.80 (95% CI : -2.10, -1.51, p<0.0001)、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤併合群が -1.25、プラセボ群が -0.38 であり、群間差は -0.87 (95% CI : -1.03, -0.71, p<0.0001) であった。

日本における主要評価項目である LMK スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤併合群が -5.21、プラセボ群が -0.09 であり、群間差は -5.13 (95% CI : -5.80, -4.46, p<0.0001) であった。

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 - ITT 集団 -

	プラセボ群 (153 例)			本剤併合群 300 mg Q2W (295 例)			両群間の差 (95% CI)
	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	
主要評価項目							
NPS	5.96 (1.21)	6.09 (1.19)	0.10 (0.14)	6.18 (1.21)	4.46 (1.89)	-1.71 (0.11)	-1.80 (-2.10, -1.51)*
鼻閉重症度 スコア	2.38 (0.54)	2.02 (0.77)	-0.38 (0.07)	2.46 (0.61)	1.19 (0.90)	-1.25 (0.06)	-0.87 (-1.03, -0.71)*
副次評価項目							
LMK	17.65 (3.76)	17.73 (3.81)	-0.09 (0.31)	18.12 (3.75)	12.86 (3.87)	-5.21 (0.24)	-5.13 (-5.80, -4.46)*
副鼻腔炎の 臨床症状(TSS)	7.08 (1.38)	6.08 (1.97)	-1.00 (0.20)	7.30 (1.48)	3.77 (2.44)	-3.45 (0.15)	-2.44 (-2.87, -2.02)*
UPSIT スコア	13.78 (8.31)	13.30 (7.96)	-0.81 (0.71)	13.53 (7.88)	23.89 (9.21)	9.71 (0.56)	10.52 (8.98, 12.07)*
嗅覚障害の 重症度スコア	2.72 (0.52)	2.49 (0.79)	-0.23 (0.08)	2.77 (0.53)	1.55 (1.02)	-1.21 (0.06)	-0.98 (-1.15, -0.81)*
SNOT-22	53.48 (21.85)	42.16 (23.26)	-10.40 (1.61)	51.02 (20.37)	23.89 (18.77)	-27.77 (1.26)	-17.36 (-20.87, -13.85)*

* : p<.0001

V. 治療に関する項目

ランダム化集団 448 例のうち、日本人患者 49 例（A 群 16 例、B 群 17 例及びプラセボ群 16 例）に、全て治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

日本人集団における Week 24 時点での NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量の本剤併合群（33 例）とプラセボ群（16 例）との調整平均の差は、それぞれ-2.61、-1.05 及び-3.98 であり、統計的に有意な差が認められた（ITT 集団）。

主な副次評価項目：

Week 24 時点で、本剤併合群はプラセボ群に比し、副鼻腔炎に特徴的な臨床症状（TSS スコア）、嗅覚（UPSIT）及び SNOT-22 の統計的に有意な改善が示された。

● TSS スコア

Week 24 時点の TSS スコア（鼻閉、嗅覚低下／障害及び鼻漏の症状スコアを合計した複合スコア）のベースラインからの変化量（調整平均）は、本剤併合群では-3.45、プラセボ群では-1.00 であり、群間差は-2.44（95% CI：-2.87, -2.02、 $p < 0.0001$ ）であった。

● UPSIT スコア

Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤併合群とプラセボ群との差は 10.52（95% CI：8.98, 12.07、 $p < 0.0001$ ）であった。Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、本剤併合群ではベースラインから減少した（ベースライン：79.4%、Week 24：30%）に対し、プラセボ群ではほとんど変化がなかった（ベースライン：76.7%、Week 24：76.6%）。INCS が投与されたプラセボ群では、UPSIT スコアでの嗅覚障害の改善は認められなかった。

● 嗅覚障害の重症度スコア

Week 24 時点の嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤併合群とプラセボ群との差は-0.98（95% CI：-1.15, -0.81、 $p < 0.0001$ ）であった。

● SNOT-22 スコア

Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤併合群とプラセボ群との差は-17.36（95% CI：-20.87, -13.85、 $p < 0.0001$ ）であった。本剤併合群では、プラセボ群に比し、SNOT-22 の平均変化量が MCID（臨床的に重要な最小変化量）と規定した 8.9 を超えて改善した。

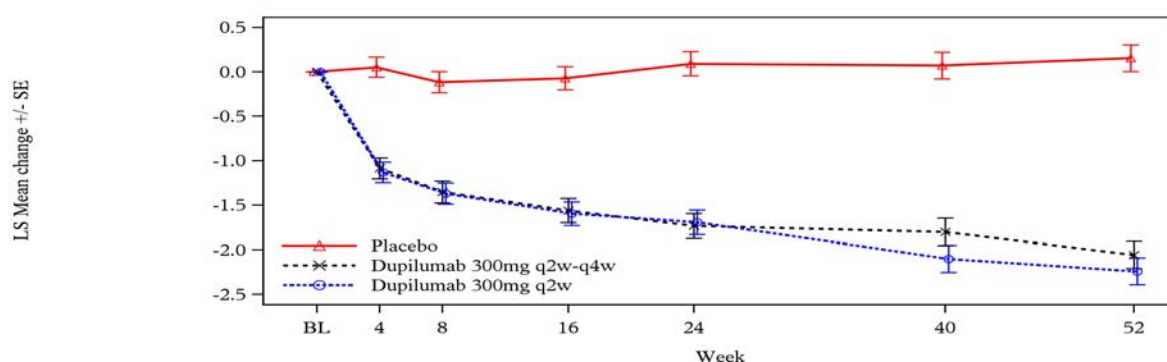
その他の副次評価項目：

以下に、Week 52 時点でのその他の副次評価項目の結果を示す。52 週までの投与継続により、全ての有効性評価項目について効果の持続又は更なる改善が認められた。また、Week 24 から Week 52 までの変化量は、300 mgQ2W（A）群で 300 mg Q4W（B）群に比べて NPS 及び LMK スコアの数値的に大きな改善が認められたが、その他の評価項目では両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

● NPS（Week 52）

Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の本剤 300 mgQ2W（A）群とプラセボ群との差は、-2.40（95% CI：-2.77, -2.02、 $p < 0.0001$ ）であり、同様に、Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の 300 mg Q2W-Q4W（B）群とプラセボ群との差は、-2.21（95% CI：-2.59, -1.83、 $p < 0.0001$ ）であった。A 群、B 群ともに、Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量は、Week 24 時点よりも大きく、52 週間を通して継続的に改善した。

V. 治療に関する項目



#subjects for EFC14280

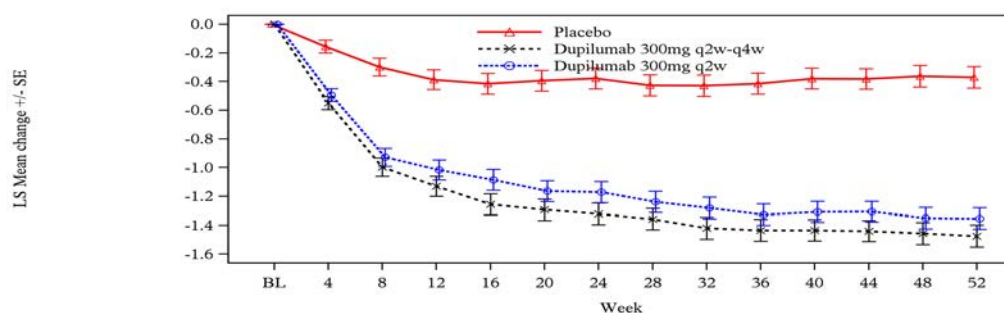
Placebo	152	152	152	152	152	152	152
Dupilumab 300mg q2w-q4w	145	145	145	145	145	145	145
Dupilumab 300mg q2w	149	149	149	149	149	149	149

Visit ごとの NPS のベースラインからの変化量（調整平均）/EFC14280 試験－ ITT 集団－

また、NPS のベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、それぞれ-0.53 及び-0.31 で、両群間の差は-0.22（95% CI： -0.50, -0.07）であり、NPS の改善は B 群よりも A 群で大きかった。

● 鼻閉重症度スコア（Week 52）

Week 52 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は-0.98（95% CI： -1.17, -0.79, $p < 0.0001$ ）であり、同様に B 群とプラセボ群との差は-1.10（95% CI： -1.29, -0.91, $p < 0.0001$ ）であった。A 群、B 群ともに、Week 52 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量は、Week 24 時点よりも大きく、52 週間を通して継続的に改善した。



#subjects for EFC14280

Placebo	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153
Dupilumab 300mg q2w-q4w	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
Dupilumab 300mg q2w	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150

Visit ごとの鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）/EFC14280 試験－ ITT 集団－

また、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、それぞれ-0.16 及び-0.17 で、両群間の差は-0.01（95% CI： -0.12, 0.14）であった。

● SNOT-22（Week 52）

Week 52 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は-20.96（95% CI： -25.03, -16.89, $p < 0.0001$ ）であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は-21.65（95% CI： -25.71, -17.58, $p < 0.0001$ ）であった。

また、SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、同程度であった。

V. 治療に関する項目

- SCS による救済治療又は副鼻腔手術

治験薬投与期間（52 週間）中に SCS による救済治療又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合（Kaplan-Meier 推定値）は、プラセボ群では 44.4%、本剤群（A 群の 52 週間及び B 群の最初の 24 週を併合）では 13.1%であり、プラセボ群に比べて本剤群で低く、ハザード比は 0.238（95% CI：0.156, 0.364、 $p < 0.0001$ ）であった。

- LMK スコア

Week 52 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は -6.94（95% CI：-7.87, -6.01、 $p < 0.0001$ ）であり、Week 24 時点の変化量（調整平均）よりも大きく、52 週間、継続的に改善した。同様に、B 群とプラセボ群との差は、-5.71（95% CI：-6.64, -4.77、 $p < 0.0001$ ）であった。

また、LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、それぞれ -1.37 及び -0.62 であり、群間差は -0.75（95% CI：-1.52, 0.01）であり、LMK スコアの改善は、B 群より A 群で大であった。

- TSS（Week 52）

Week 52 時点の TSS のベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は -2.85（95% CI：-3.35, -2.35、 $p < 0.0001$ ）であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は、-3.22（95% CI：-3.73, -2.72、 $p < 0.0001$ ）であった。

- UPSIT スコア（Week 52）

Week 52 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は 10.30（95% CI：8.50, 12.10、 $p < 0.0001$ ）であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は、10.76（95% CI：8.95, 12.57、 $p < 0.0001$ ）であった。

- 嗅覚障害の重症度スコア（Week 52）

Week 52 時点の嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）A 群とプラセボ群との差は -1.10（95% CI：-1.31, -0.89、 $p < 0.0001$ ）であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は、-1.30（95% CI：-1.51, -1.09、 $p < 0.0001$ ）であった。

Week 52 時点の有効性評価項目の結果の要約- ITT 集団

	プラセボ群 (153 例)	本剤 300 mg Q2W-Q4W (B) 群 (145 例)	本剤 300 mg Q2W (A) 群 (150 例)	
Week 52 時点： ベースラインからの 変化量（調整平均）				
			プラセボ群との 差 (p-value)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.15	-2.06	-2.21 (<.0001)	-2.24 -2.40 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.37	-1.48	-1.10 (<.0001)	-1.35 -0.98 (<.0001)
LMK	0.11	-5.60	-5.71 (<.0001)	-6.83 -6.94 (<.0001)
副鼻腔炎の臨床症状 (TSS)	-0.94	-4.16	-3.22 (<.0001)	-3.79 -2.85 (<.0001)
UPSIT スコア	-0.77	9.99	10.76 (<.0001)	9.53 10.30 (<.0001)
嗅覚障害の重症度スコア	-0.19	-1.49	-1.30 (<.0001)	-1.29 -1.10 (<.0001)
SNOT-22	-8.88	-30.52	-21.65 (<.0001)	-29.84 -20.96 (<.0001)

- 喘息又は NSAID-ERD を合併した患者/鼻茸手術歴を有した患者（部分集団）

喘息又は NSAID-ERD を合併した患者あるいは鼻茸手術歴を有した患者の Week 24 時点での NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア及び SNOT-22 合計スコアは、プラセボ群に比べて本剤併合群で統計学的に有意な改善がみられ、また、喘息を合併した患者での FEV₁ 及び ACQ-6 スコアは、プラセボに比し、有意に改善した。

V. 治療に関する項目

喘息を合併した患者での有効性評価項目の結果 (Week 24 時点)

ベースラインからの 変化量 (調整平均)	プラセボ群 (91 例)	本剤併合群 (176 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.13	-1.88	-2.01 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.39	-1.36	-0.98 (<.0001)
LMK	-0.33	-5.86	-5.53 (<.0001)
SNOT-22	-8.36	-28.30	-19.94 (<.0001)
FEV ₁ (L)	-0.05	0.17	0.21 (<.0001)
FEV ₁ % Predicted	-0.14	6.27	6.41 (<.0001)
ACQ-6 スコア	0.08	-0.78	-0.87 (<.0001)

Dupilumab 300 mg q2w: pooled Arm A and B for comparisons at Week 24. Arm A: 300mg q2w. Arm B: 300 mg q2w-q4w.

NSAID-ERD を合併又は鼻茸手術歴を有した患者での有効性評価項目の結果 (Week 24 時点)

NSAID-ERD を合併した患者				鼻茸手術歴を有した患者		
ベースラインからの 変化量 (調整平均)	プラセボ (44 例)	本剤併合群 (76 例)	プラセボ群との差 (p-value)	プラセボ (88 例)	本剤併合群 (173 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.27	-1.82	-2.10 (<.0001)	0.22	-1.73	-1.95 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.18	-1.43	-1.25 (<.0001)	-0.27	-1.30	-1.03 (<.0001)
LMK	-0.14	-6.26	-6.13 (<.0001)	-0.10	-5.42	-5.32 (<.0001)
UPSIT スコア	-0.44	10.78	11.22 (<.0001)	-1.20	9.59	10.79 (<.0001)
SNOT-22	-3.65	-28.71	-25.07 (<.0001)	-8.25	-28.80	-20.55 (<.0001)

NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug. Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 (447 例: 日本人 49 例を含む) は、本剤 300 mg Q2W (A) 群 149 例、本剤 300 mg Q2W-Q4W (B) 群 148 例及びプラセボ群 150 例で、有害事象の発現率は、A 群 83.2% (124/149 例)、B 群 89.2% (132/148 例) 及びプラセボ群 90.7% (136/150 例) であった。

有害事象の発現率が高い有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) を以下の表に示す。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率 5%以上) は、上咽頭炎がプラセボ群 36 例(24.0%)、A 群 30 例 (20.1%)、B 群 31 例 (20.9%)、鼻茸がプラセボ群 25 例 (16.7%)、A 群 8 例 (5.4%)、B 群 15 例 (10.1%)、鼻出血がプラセボ群 20 例 (13.3%)、A 群 13 例 (8.7%)、B 群 7 例 (4.7%)、上気道感染がプラセボ群 19 例 (12.7%)、A 群 10 例 (6.7%)、B 群 8 例 (5.4%)、喘息がプラセボ群 19 例 (12.7%)、A 群 6 例 (4.0%)、B 群 13 例 (8.8%)、頭痛がプラセボ群 18 例(12.0%)、A 群 14 例 (9.4%)、B 群 16 例 (10.8%)、副鼻腔炎がプラセボ群 17 例 (11.3%)、A 群 8 例 (5.4%)、B 群 13 例 (8.8%)、急性副鼻腔炎がプラセボ群 16 例(10.7%)、A 群 5 例(3.4%)、B 群 5 例 (3.4%)、偶発的過量投与がプラセボ群 11 例 (7.3%)、A 群 5 例 (3.4%)、B 群 12 例 (8.1%)、関節痛がプラセボ群 2 例 (1.3%)、A 群 7 例 (4.7%)及びB 群 11 例 (7.4%)、注射部位紅斑がプラセボ群 11 例 (7.3%)、A 群 11 例 (7.4%)、B 群 10 例 (6.8%)、背部痛がプラセボ群 9 例 (6.0%)、A 群 8 例 (5.4%)、B 群 6 例 (4.1%)、気管支炎がプラセボ群 8 例 (5.3%)、A 群 9 例 (6.0%)、B 群 9 例 (6.1%)、咳嗽がプラセボ群 8 例 (5.3%)、A 群 9 例 (6.0%)、B 群 9 例 (6.1%)、注射部位反応がプラセボ 3 例 (2.0%)、A 群 5 例 (3.4%)、B 群 8 例 (5.4%) であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象- 安全性解析対象集団 (EFC14280 試験)

	プラセボ : C (150 例)	300mg Q2W : A (149 例)	300mg Q2w-Q4W : B (148 例)
有害事象 (%)	136 (90.7%)	124 (83.2%)	132 (89.2%)
胃腸炎	5 (3.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
歯周炎	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)

V. 治療に関する項目

耳感染	5 (3.3%)	1 (0.7%)	0
結膜炎	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
気道感染	3 (2.0%)	0	0
気管支炎	8 (5.3%)	9 (6.0%)	9 (6.1%)
下気道感染	4 (2.7%)	1 (0.7%)	0
肺炎	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
急性副鼻腔炎	16 (10.7%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
慢性副鼻腔炎	4 (2.7%)	0	0
上咽頭炎	36 (24.0%)	30 (20.1%)	31 (20.9%)
咽頭炎	4 (2.7%)	5 (3.4%)	4 (2.7%)
鼻炎	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
副鼻腔炎	17 (11.3%)	8 (5.4%)	13 (8.8%)
上気道感染	19 (12.7%)	10 (6.7%)	8 (5.4%)
膀胱炎	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
尿路感染	4 (2.7%)	2 (1.3%)	5 (3.4%)
インフルエンザ	6 (4.0%)	7 (4.7%)	7 (4.7%)
ウイルス性気道感染	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
ウイルス性上気道感染	3 (2.0%)	0	0
不眠症	0	5 (3.4%)	0
頭痛	18 (12.0%)	14 (9.4%)	16 (10.8%)
耳痛	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0
高血圧	2 (1.3%)	6 (4.0%)	6 (4.1%)
喘息	19 (12.7%)	6 (4.0%)	13 (8.8%)
咳嗽	8 (5.3%)	9 (6.0%)	9 (6.1%)
鼻閉塞	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
鼻漏	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
鼻閉	7 (4.7%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
鼻出血	20 (13.3%)	13 (8.7%)	7 (4.7%)
鼻茸	25 (16.7%)	8 (5.4%)	15 (10.1%)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	3 (2.0%)	0	0
齲歯	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
歯痛	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
胃炎	3 (2.0%)	3 (2.0%)	6 (4.1%)
下痢	6 (4.0%)	0	2 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	2 (1.3%)	2 (1.3%)	6 (4.1%)
消化不良	0	0	3 (2.0%)
腹痛	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
上腹部痛	4 (2.7%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
悪心	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
嘔吐	3 (2.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
蕁麻疹	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
発疹	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
関節痛	2 (1.3%)	7 (4.7%)	11 (7.4%)
筋肉痛	5 (3.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
背部痛	9 (6.0%)	8 (5.4%)	6 (4.1%)
筋骨格痛	5 (3.3%)	0	0
注射部位内出血	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (2.7%)
注射部位紅斑	11 (7.3%)	11 (7.4%)	10 (6.8%)
注射部位疼痛	4 (2.7%)	2 (1.3%)	5 (3.4%)

V. 治療に関する項目

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%)	5 (3.4%)
発熱	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
疲労	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
末梢性浮腫	3 (2.0%)	0	0
胸痛	1 (0.7%)	0	5 (3.4%)
靱帯捻挫	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
偶発的過量投与	11 (7.3%)	5 (3.4%)	12 (8.1%)
企図的過量投与	3 (2.0%)	0	0
パートナーの妊娠	3 (2.0%)	0	0

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、プラセボ群 26.0% (39/150 例)、A 群 35.6% (53/149 例) 及び B 群 48.6% (72/148 例) の症例でみられた。いずれかの投与群で 3 例以上報告された当該有害事象（副作用）は、注射部位紅斑がプラセボ群 7.3% (11/150 例)、A 群 7.4% (11/149 例) 及び B 群 6.8% (10/148 例)、注射部位疼痛がプラセボ群 2.7% (4/150 例)、A 群 1.3% (2/149 例) 及び B 群 3.4% (5/148 例)、注射部位反応がプラセボ群 2.0% (3/150 例)、A 群 3.4% (5/149 例) 及び B 群 5.4% (8/148 例)、注射部位腫脹がプラセボ 0%、A 群 1.3% (2/149 例) 及び B 群 2.7% (4/148 例)、偶発的過量投与がプラセボ群 2.0% (3/150 例) A 群 1.3% (2/149 例) 及び B 群 4.7% (7/148 例) であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 15 例 (10.0%)、A 群の 8 例 (5.4%)、及び B 群 10 例 (6.8%) で報告された。プラセボ群では、鼻茸が 2 例みられ、側頭葉てんかん、前庭障害、胆石症、感音性難聴、パートナーの自然流産、顔面骨骨折・上腕骨骨折・失神、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、顔面骨骨折、末梢動脈閉塞性疾患・創傷感染、慢性副鼻腔炎、手骨折、腹痛及び体重減少が各 1 例みられ、A 群では、鼻の良性新生物、好酸球増加症、大腿骨骨折、虫垂炎、食道穿孔・感染性胸水・敗血症性ショック、網膜静脈血栓症、胃腸血管拡張症及び変形性関節症が各 1 例、B 群では、喘息クリーゼ、鼻茸、憩室炎、外傷性頭蓋内出血、背部痛、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、開放性眼球外傷、角膜膿瘍、転倒・上肢骨折、肺炎及び上腹部痛が各 1 例みられた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、A 群の好酸球増加症 1 例及びプラセボ群の慢性副鼻腔炎 1 例であった。また、死亡例は、B 群の外傷性頭蓋内出血による死亡が 1 例報告されたのみで、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 11.3% (17/150 例)、A 群の 4.0% (6/149 例) 及び B 群の 1.4% (2/148 例) の症例でみられた。プラセボ群では、鼻茸が 6 例、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、不安、側頭葉てんかん、発疹、失神、喘息、顔面骨骨折、皮膚潰瘍、慢性副鼻腔炎、妊娠及び眼瞼浮腫が各 1 例であり、A 群では、鼻の良性新生物、関節痛・喘息・不眠症・好酸球増加症、ループス様症候群、毛包炎、薬物過敏症及び斑状皮疹が各 1 例、B 群では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症及び錯乱状態が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった当該有害事象は、プラセボ群では、不安、喘息及び慢性副鼻腔炎が各 1 例、A 群では、関節痛・喘息・不眠症・好酸球増加症、ループス様症候群、薬物過敏症が各 1 例、B 群では、錯乱状態が 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群 6 例 (4.0%)、B 群 2 例 (1.4%) 及びプラセボ群 17 例 (11.3%) でみられた。

7 例 (A 群 2 例、B 群 3 例、プラセボ群 2 例) が好酸球増加症と報告され、臨床症状を伴う好酸球増加症 2 例 (A 群及びプラセボ群各 1 例) は重篤な有害事象として報告され、投与を中止した。このうち A 群の 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の臨床検査項目では臨床的に関連する経時的な増加又は減少傾向は認められなかった。バイタルサイン検査項目では、臨床的に関連する経時的な増加又は減少傾向は認められなかった。また、心電図検査項目の変化は観察されなかった。

安全性解析集団 (447 例) のうち、日本人集団は 49 例 (プラセボ群 16 例、A 群 16 例、及び B 群 17 例) で

V. 治療に関する項目

あった。

日本人集団における有害事象の発現率は、プラセボ群で87.5% (14/16 例)、A群81.3% (13/16 例) 及びB 群100% (17/17 例) であった。であった。A 群又はB 群のいずれかで発現率が10%以上の有害事象を以下に示した。日本人集団の治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、プラセボ群の12.5% (2/16 例)、A群の56.2% (9/16 例) 及びB群23.5% (4/17 例) の症例にみられ、主な当該有害事象

(2 例以上報告) は、A群の注射部位反応3例 (18.8%) のみであった。

日本人集団での有害事象

有害事象	A 群 (16 例)	B 群 (17 例)	プラセボ群 (16 例)
発現例数 (%)	13 (81.3%)	17 (100%)	14 (87.5%)
上咽頭炎	6 (37.5%)	9 (52.9%)	5 (31.3%)
注射部位反応	3 (18.8%)	0	0
咽頭炎	3 (18.8%)	1 (5.9%)	1 (6.3%)
皮脂欠乏症	2 (12.5%)	0	0
鼻出血	2 (12.5%)	0	3 (18.8%)
インフルエンザ	2 (12.5%)	2 (11.8%)	0
腹部不快感	1 (6.3%)	2 (11.8%)	0
喘息	0	4 (23.5%)	2 (12.5%)
胃炎	0	2 (11.8%)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (11.8%)	0
高血圧	0	2 (11.8%)	0

日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の2.5% (2/16 例) の症例に鼻茸及び顔面骨骨折が各1例 (いずれも治験薬との因果関係は否定された) 認められたのみで、A群及びB群では、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象もプラセボ群の18.8% (3/16 例) の症例に喘息、鼻茸及び顔面骨骨折が各1例認められたのみで、A群及びB群では認められなかった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった当該有害事象は喘息であった。

全般的に、日本人集団での有害事象の発現頻度に基づく安全性プロファイルは、全集団と同様であった。

<薬物動態の結果>

本剤 300 mg Q2W (A 群) 皮下投与後、C_{trough} は Week 16 までに定常状態に達したと考えられ、Week 52 時点の定常状態の C_{trough} の平均値 (SD) は 75.5 (33.5) mg/L であった。300 mg Q2W 投与で、初回投与後と12 回投与後の C_{trough} を比較した蓄積率は3.60 倍であった。300 mg Q2W-Q4W (B 群) の濃度推移は、300 mg Q2W (A) 群のベースラインから Week 24 までの推移と同様であった。Week 24 以降 300 mg Q4W に減量したあと、平均 C_{trough} は 75.5 mg/L (Week 24) から 17.6 mg/L (Week 52) へ低下した。Week 52 時点の平均 C_{trough} は用量比例性を上回る上昇を示し、300 mg Q4W から 300 mg Q2W への2 倍の用量増加により4.29 倍上昇した。

<免疫原性の結果>

投与期間 (52 週間) 中に、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 300 mg Q2W (A) 群で 5.4%、300 mg Q2W-Q4WB (B) 群で 8.1% であったのに対し、プラセボ群では 4.0% であった。本剤群の ADA 反応のほとんどは低抗体価 (<1,000) であり、高抗体価を示した患者は 3 例であった (A 群 2 例、B 群 1 例)。NAb 陽性であった患者は、A 群 3.4%、B 群 6.1% 及びプラセボ群 2.0% であった。

<薬力学の結果>

Type 2 炎症バイオマーカー (総 IgE、TARC 及びペリオスチン) の血中濃度は、本剤投与中に低下した。これらの各バイオマーカーは、最初の測定時点である Week 24 には明らかに低下し、300 mg Q2W 投与を維持 (A 群) あるいは Week 24 に 300 mg Q4W への切り替え (B 群) によらず、この低下は Week 52 まで持続した。さらに、鼻汁検体中の ECP、総 IgE 及びエオタキシン-3 は、本剤投与によりプラセボと比べ低下したことから、鼻腔組織への本剤の直接的な効果が示唆された。喘

V. 治療に関する項目

息及びアスピリン過敏喘息で特に増加する Type 2 炎症バイオマーカーである尿中 LTE4 についても、Week 52 で明らかに低下し、本剤投与が関連していた。特に、非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息（NSAID-ERD）患者ではLTE4 のより大きな低下が観察された。

注）本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

② 両側性鼻茸患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（EFC14146）^{40, 41)}

目的：

主要目的：

両側性鼻茸患者を対象に INCS による基礎治療下に、本剤 300 mg Q2W を皮下投与したときの鼻閉重症度スコア及び NPS の減少効果のプラセボとの比較評価

副次目的：

- 全症状スコア（TSS）の改善効果の評価
- 嗅覚の改善効果の評価
- 副鼻腔の CT 画像による混濁度（LMK スコア）の減少効果の評価
- 鼻茸に対する SCS 治療又は手術を必要とする患者の割合の減少の評価
- 患者報告アウトカム（PROs：患者へのアンケート・質問票）及び健康関連の生活の質（HRQoL）に対する本剤の効果の評価
- 手術歴を有する患者及び喘息（NSAID-ERD：非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息を含む）を合併する患者の部分集団での効果の評価
- 投与後観察期間（24 週間）を通して残存効果の評価
- 両側性鼻茸患者での安全性の評価
- 機能的デュピルマブ濃度（全身曝露量）及び治験薬投与下の ADA の発現の評価

試験デザイン：国際共同（日本以外海外 13 カ国）、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

対象：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

V. 治療に関する項目

主な選択基準：

スクリーニング来院時に両側性鼻茸を有する 18 歳以上の患者で、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し、さらに以下の規定を満たす患者

1. スクリーニング時点の内視鏡下の両側の NPS が合計 8 のうち 5 以上（各鼻腔スコアは 2 以上）
 2. スクリーニング前 8 週間以上に渡る以下の症状の持続：
 - スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度（重症度スコア 2 又は 3）であり、ランダム化の時点で週平均重症度が 1 を超えるかつ
 - 嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）のようなその他の症状
-

主な除外基準：

1. 治験薬投与前に以下の投与を受けた患者
 - 炎症性疾患又は自己免疫疾患を治療する目的の生物学的製剤／全身性免疫抑制剤：Visit 1 の前 2 カ月以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間
 - 全ての開発中のモノクローナル抗体：半減期の 5 倍又は半減期が不明な場合は Visit 1 の前 6 カ月以内
 - 抗免疫グロブリン E 療法（オマリズマブ）：Visit 1 の前 130 日以内
 - ロイコトリエン拮抗薬／修飾薬：Visit 1 の 30 日以上前から継続的に治療されている場合を除く
 - アレルゲン免疫療法：Visit 1 の前 3 カ月以内に開始
 2. FEV₁ が予測正常値の 50% 以下の患者
 3. Visit 1 の前 6 カ月間以内に何らかの鼻腔内及び／又は副鼻腔手術（ポリープ切除を含む）を受けた患者
 4. NPS の評価を困難にする鼻の壁構造を変化させる鼻副鼻腔手術歴を有する患者
 5. Visit 1 で評価できない又は主要評価項目が評価できない状態／合併症を有する以下の患者：
上顎洞後鼻孔ポリープ、鼻中隔偏位（少なくとも片側の鼻腔が閉塞）、急性副鼻腔炎、鼻腔感染又は上気道感染、進行中の薬物性鼻炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャージ・ストラウス症候群）、多発血管炎を伴う肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）、ヤング症候群、カルタゲナー症候群又は他の線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症の合併、放射線学的に疑われる又は確定診断された浸潤性又は進展性真菌性副鼻腔炎
-

試験方法：

対象とした患者を本剤 300 mg Q2W 群又はプラセボ群にランダムに割付け、基礎治療として MFNS 併用下での本剤の有効性及び安全性を評価し、また、薬物動態、薬力学並びに ADA を検討した。MFNS は、各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）ずつ 1 日 2 回（400 µg/日）投与した。

観察期間は、スクリーニング期間（4 週間）、治験薬投与期間（24 週間）及び投与後観察期間（24 週間）から構成された。

治験薬及び投与方法：以下の用法・用量に従って各治験薬を 24 週間皮下投与した。

＜本剤＞

本剤 300 mg Q2W を Week 24 まで皮下投与

＜プラセボ＞

本剤に対応するプラセボを Q2W で Week 24 まで皮下投与

評価項目：

＜有効性＞

主要性評価項目

V. 治療に関する項目

本剤 300 mgQ2W 投与後の Week 24 時点での NPS 及び鼻閉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

- Week 24 時点の TSS、UPSIT、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 時点の LMK スコアを用いて評価した CT 画像による副鼻腔の混濁度のベースラインからの変化量
- 治験薬投与期間中の鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は計画）を受けた患者の割合

その他の副次評価項目

- Week 24 時点の副鼻腔炎の VAS、NPIF 及び毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量
- 喘息又は NSAID-ERD を合併した患者あるいは鼻茸手術歴を有した患者での有効性評価項目
- 投与後観察期間（24 週間）の有効性評価項目
- 治験薬投与期間中に処方された SCS 救済治療の総用量（mg）
- HRQoL（健康関連の生活の質）を含む PRO（患者報告アウトカム：患者へのアンケート・質問票）：EQ-5D-5L：欧州 QoL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目 5 段階、VAS スコア、患者による健康評価
- 喘息又は NSAID-ERD 合併患者における Week 24 時点及び投与後観察期間中の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量、並びに FEV₁ 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量（部分集団）
- 鼻茸手術歴を有した患者における Week 24 時点及び投与後観察期間中の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（部分集団）

<安全性>

有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）

<薬物動態>

血清中デュピルマブ濃度：Day 1、Week 4、8、16、24、36 及び 48 時で測定

<薬力学>

血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、血清中総免疫グロブリン E（IgE）、血清中ペリオスチン及び血漿中エオタキシン-3：Day 1、Week 24 及び 52 時点で採取

尿中ロイコトリエン E4（LTE4）、尿中プロスタグランジン D2 の代謝物（PGDM）及びクレアチニン：-Day28、Day 1、Week 16、24 及び 52 時点で採取

<ADA>

Day 1、Week 8、16、24、36 及び 48 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を評価

統計解析：

解析対象集団：

有効性解析集団は、ITT 集団に基づき実施した。ITT 集団は、ランダムに割付けられた投与群に従ったランダム化集団とした（ランダム化集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、ランダムに割付けられた投与群に従った集団）。

安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回でも投与された全ての患者とし、ランダムに割付けられた投与群／投与方法と異なる投与がされた患者は、実際に投与された群として安全性解析を実施した。さらに、治験薬が実際に投与されたか不明の患者は、ランダム化された投与群の安全性解析対象集団に含めた。

薬物動態（PK）解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値

V. 治療に関する項目

が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬が投与され、治験薬の初回投与後の ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、解析は、実際に投与された群で行われた。

<有効性の主要解析>

主要有効性評価項目の解析：

主要有効性評価項目それぞれについて、欠測データを観測された値のうち最も悪い値を補完して解析する WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

主な副次有効性評価項目の解析：

プラセボ群に対する本剤群の Week 24 時点の LMK スコア、TSS、UPSIT、毎日評価する嗅覚障害の重症度及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

救済治療を要した患者の割合の解析：

24 週間の治験薬投与期間に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は予定）を受けた患者の割合について、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し算出した。本剤群をプラセボ群と比較した。

喘息を合併した患者及び鼻茸手術歴を有した患者の部分集団解析：

喘息を合併した患者の部分集団で、プラセボ群に対する本剤群の Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、FEV₁ 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。鼻茸手術歴を有した患者の部分集団で、Week 24 時点の 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ついて、喘息を合併した患者の部分集団と同様に解析した。

多重性の考慮：

主要有効性評価項目及び選択された副次有効性評価項目に対する検定の実施に際し、全体として第 I 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。有意水準は全体として 5%とした。プラセボとの比較では、両側検定で有意水準 5%の下で事前に規定した階層手順により検定を行った。

<安全性の解析>

患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、曝露の程度、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び免疫原性について行われ、安全性評価は、主に個々の値を臨床的に評価し、記述統計量に基づき行った。

試験成績：

<対象集団>

本試験では、276 例の患者が、本剤群に 143 例、プラセボ群に 133 例がランダムに割付けられ（ランダム化集団）、1 例は治験薬の投与を受けなかった。

Week 24 までの治験薬の投与中止例は、本剤群 3.5% (5/143 例) 及びプラセボ群 5.3% (7/133 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象で本剤群 5 例 (3.5%)、プラセボ群 3 例 (2.3%) であった。治験薬の平均曝露期間は、本剤群 164.56 日及び B 群 163.9 日であった（安全性解析集団）。

人口統計学的特性及び病歴・疾患の特性のベースラインは、投与群間で概ね同様であった。

患者の年齢の平均値 (SD) は、本剤群 51.17 (13.59) 歳、プラセボ群 50.83 (13.21) 歳、患者の男性割合は、本剤群 61.5% (88/143 例)、プラセボ群 52.6% (70/133 例)、白人の割合が本剤群 96.5% (138/143 例)、プラセボ群 94.7% (126/133 例)、BMI の平均値 (SD) は、本剤群 27.49 (5.11) kg/m²、プラセボ群 28.36 (5.76) kg/m² であった (ITT 集団)。

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者の罹病期間の平均値 (SD) は、本剤群 11.42 (9.69) 年、プラセボ群 10.77 (8.57) 年、発症時の年齢の平均値 (SD) は、本剤群 38.83 (13.90) 歳、プラセボ B 群

V. 治療に関する項目

40. 17 (13.0)、全症例の 71.7% (198/276 例) が鼻茸手術歴を有し、その割合は、本剤群 69.2% (99/143 例)、プラセボ群 74.7% (99/133 例)、鼻茸の手術回数の平均値 (SD) は、本剤群 2.34 (1.93) 回、プラセボ群 2.13 (1.50)、ランダム化前の 2 年間に全身性ステロイド薬 (SCS) が全症例の 64.9% (179/276 例) に投与され、その割合は、本剤群 64.3% (92/143 例)、プラセボ群 65.4% (87/133 例) であった (ランダム化集団)。

また、全症例の 58.3% (161/276 例) が喘息を合併し、その割合は、本剤群 57.3% (82/143 例)、プラセボ群 59.4% (79/133 例)、喘息の罹病期間の平均値 (SD) は本剤群 14.14 (11.33) 年、プラセボ群 16.59 (12.49) 年、ベースラインの FEV₁ の予測値に対する割合の平均値 (SD) は、本剤群 85.30 (20.23) %、プラセボ群 85.97 (19.43) %、ベースラインの ACQ-6 スコアの平均値 (SD) は、本剤群 1.55 (1.11)、プラセボ群 1.70 (1.16) であった (ランダム化集団)。

ベースラインの NPS スコアの平均値 (SD) は、全例で 5.75 (1.28) であり、本剤群 5.64 (1.23)、プラセボ群 5.86 (1.31)、副鼻腔の平均混濁度 (LMK スコア) の平均値 (SD) は、全例で 19.03 (4.44) であり、本剤群 18.55 (4.55)、プラセボ群 19.55 (4.26)、鼻閉重症度スコアの平均値 (SD) は、全例で 2.35 (0.57)、本剤群 2.26 (0.57)、プラセボ群 2.45 (0.55)、SNOT-22 スコアの平均値 (SD) は、全例で 49.40 (20.20) であり、本剤群 48.00 (20.16)、プラセボ群 50.87 (20.22)、UPSIT スコアの平均値 (SD) は、全例で 14.56 (8.48) であり、本剤群 14.68 (8.66)、プラセボ群 13.61 (8.02) であった (ITT 集団)。

<有効性の結果>

主要評価項目：

Week 24 時点の内視鏡下 NPS 及び鼻閉重症度スコアで、本剤群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善を示した。

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤群-1.89、プラセボ群 0.17 であり、群間差は-2.06 (95% CI : -2.43, -1.69, p<0.0001) であった。NPS の改善は最初の評価時点 (Week 8) で認められ、Week 8 時点のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は-1.42 (95% CI : -1.75, -1.10, p<0.0001) であり、NPS の改善は Week 24 まで継続した。

Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤群-1.34、プラセボ群-0.45 であり、群間差は-0.89 (95% CI : -1.07, -0.7, p<0.0001) であった。最初の評価時点 (Week 4) のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は、-0.41 (95% CI : -0.52, -0.30, p<0.0001) であり、鼻閉重症度スコアの改善は Week 24 まで継続した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果－ ITT 集団－

	プラセボ群 (133 例)			本剤群(143 例)			両群間の差 (95% CI)
	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	
主要評価項目							
NPS	5.86 (1.31)	5.94 (1.44)	0.17 (0.15)	5.64 (1.23)	3.75 (1.98)	-1.89 (0.14)	-2.06 (-2.43, -1.69)*
鼻閉重症度 スコア	2.45 (0.55)	1.90 (0.85)	-0.45 (0.07)	2.26 (0.57)	0.94 (0.75)	-1.34 (0.07)	-0.89 (-1.07, -0.71)*
副次評価項目							
LMK	19.55 (4.26)	18.97 (4.51)	-0.74 (0.37)	18.55 (4.55)	10.89 (4.82)	-8.18 (0.34)	-7.44 (-8.35, -6.53)*
副鼻腔炎の 臨床症状(TSS)	7.28 (1.40)	6.02 (2.02)	-1.17 (0.17)	6.82 (1.35)	3.16 (1.93)	-3.77 (0.16)	-2.61 (-3.04, -2.17)*
UPSIT スコア	14.44 (8.31)	14.56 (8.58)	0.70 (0.71)	14.68 (8.66)	25.39 (9.49)	11.26 (0.67)	10.56 (8.79, 12.34)*
嗅覚障害の 重症度スコア	2.73 (0.51)	2.50 (0.77)	-0.29 (0.07)	2.70 (0.57)	1.35 (0.99)	-1.41 (0.07)	-1.12 (-1.31, -0.93)*
SNOT-22	50.87 (20.22)	40.49 (23.06)	-9.31 (1.62)	48.00 (20.16)	18.58 (14.92)	-30.43 (1.54)	-21.12 (-25.17, -17.06)*

* : p<.0001

V. 治療に関する項目

主な副次評価項目：

本剤は、プラセボに比べて、Week 24 時点で、LMK、副鼻腔炎に特徴的な臨床症状（TSS スコア）、嗅覚（UPSIT）、嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 の主な副次評価項目でいずれも統計的に有意な改善を示した。

● LMK

Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、本剤群-8.18、プラセボ群-0.74 であり、群間差は-7.44（95% CI：-8.35, -6.53、 $p < 0.0001$ ）であり、本剤投与により LMK スコアの有意な改善が認められた。

● TSS スコア

Week 24 時点の TSS スコア（鼻閉、嗅覚低下／障害及び鼻漏の症状スコアを合計した複合スコア）のベースラインからの変化量（調整平均）は、本剤-3.77、プラセボ群-1.17 であり、群間差は-2.61（95% CI：-3.04, -2.17、 $p < 0.0001$ ）であり、本剤は、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。

● UPSIT スコア

Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は 10.56（95% CI：8.79, 12.34、 $p < 0.0001$ ）であり、本剤は、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。ベースラインの UPSIT スコアは、本剤群の 74.3%、プラセボ群の 78.2%が、18 以下（無嗅覚）であったが、Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、プラセボ群の 77.7%に対し、本剤群では 23.9%と低かった。INCS が投与されたプラセボ群では、UPSIT スコアでの嗅覚障害の改善は認められなかった。

● 嗅覚障害の重症度スコア

Week 24 時点の嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は、-1.12（95% CI：-1.31, -0.93、 $p < 0.0001$ ）であった。

● SNOT-22 スコア

Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は、-21.12（95% CI：-25.17, -17.06、 p 値 < 0.0001 ）であった。本剤群ではプラセボ群と比べ、SNOT-22 の平均変化量が臨床的に重要な最小変化量 MCID と規定した 8.9 を超えて改善した。

その他の副次有効性評価項目：

● 副鼻腔炎 VAS

Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は-3.20（95% CI：-3.79, -2.60、 $p < 0.0001$ ）であった。

● NPIF

Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は 40.41（95% CI：30.42, 50.39、 $p < 0.0001$ ）であった。

● SCS による救済治療又は副鼻腔手術

24 週間の治験薬投与期間中に、SCS による救済治療又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合は、プラセボ群の 23.3%に比べて本剤群で 7.2%と低かった（Kaplan-Meier 推定値、ハザード比 0.268、95% CI：0.131, 0.549、 $p = 0.0003$ ）。全体的に、本剤投与により SCS 投与が 70.3%、副鼻腔手術が 69.1%減少した。

● 投与後観察期間の有効性（投与終了後 24 週間）

Week 48 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は、それぞれ-0.80（95% CI：-1.11, -0.48）及び-0.26（95% CI：-0.46, -0.06）であり、反跳効果（す

V. 治療に関する項目

なわち、ベースライン値に戻ることは認められなかったものの、効果の減弱が認められた（なお、LMK スコア、TSS、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 合計スコアでも同様であった）。

- 喘息を合併した患者での有効性

喘息を合併した患者で、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、SNOT-22 合計スコア、FEV₁ 及び ACQ-6 スコアの統計的に有意な改善が、本剤群でプラセボ群に比べて、Week 24 時点で認められた。これらの改善は、全集団と同様であった。

Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は-0.76（95% CI：-1.00, -0.51、p<0.0001）であり、MCID（臨床的に重要な最小変化量：0.5 と定義）を超えていた。さらに、ACQ-6 スコアが 0.5 ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群 27.8%に比べて本剤群で 56.1%と高かった（オッズ比：3.167、95% CI：1.646, 6.093、p=0.0005）。

喘息を合併した患者での有効性評価項目の結果（Week 24 時点）

ベースラインからの 変化量（調整平均）	プラセボ (79 例)	本剤群 (82 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.27	-1.89	-2.16 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.36	-1.48	-1.12 (<.0001)
LMK	-0.15	-7.97	-7.82 (<.0001)
SNOT-22	-10.56	-34.16	-23.60 (<.0001)
FEV ₁ (L)	-0.06	0.15	0.21 (0.0004)
FEV ₁ % Predicted	-0.40	6.45	6.85 (0.0008)
ACQ-6 スコア	-0.24	-1.00	-0.76 (<.0001)

- NSAID-ERD を 合併した患者

NSAID-ERDを合併した患者で、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアの統計的に有意な改善が、本剤群でプラセボ群に比べて、Week24 時点で認められた。これらの改善は、全集団と同様であった。

- 鼻茸手術歴を有した患者

鼻茸手術歴を有した患者で、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアの有意な改善が、本剤群でプラセボ群に比べて、Week 24 時点で認められた。これらの改善は、全集団と同様であった。

NSAID-ERD を合併又は鼻茸手術歴を有した患者での有効性評価項目の結果（Week 24 時点）

ベースラインからの 変化量（調整平均）	NSAID-ERD を合併した患者			鼻茸手術歴を有した患者		
	プラセボ (38 例)	本剤群 (46 例)	プラセボ群との差 (p-value)	プラセボ (99 例)	本剤群 (99 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.21	-1.41	-1.62 (<.0001)	0.14	-1.86	-2.00 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.37	-1.39	-1.02 (<.0001)	-0.52	-1.41	-0.89 (<.0001)
LMK	-0.71	-7.37	-6.66 (<.0001)	-0.39	-7.60	-7.21 (<.0001)
UPSIT スコア	1.15	9.86	8.70 (<.0001)	0.21	10.47	10.27 (<.0001)
SNOT-22	-10.58	-34.36	-23.78 (<.0001)	-9.59	-30.86	-21.27 (<.0001)

＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団（275 例：本剤群 143 例及びプラセボ群 132 例）において、有害事象の発現率は、本剤群 65.0%（93/143 例）及びプラセボ群 70.5%（93/132 例）であった。

有害事象の発現率が高い有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）を以下の表に示す。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は、鼻茸がプラセボ群 24 例(18.2%)、本剤群 17 例(11.9%)、鼻咽頭炎がプラセボ群 20 例(15.2%)、本剤群 19 例(13.3%)、注射部位紅斑がプラセボ群 12 例(9.1%)、本剤群 8 例(5.6%)、頭痛がプラセボ群 11 例(8.3%)、本剤群 7 例(4.9%)、鼻出血がプラセボ群 4 例(3.0%)、本剤群 11 例(7.7%)、喘息がプラセボ群 10 例(7.6%)、本剤群 3 例(2.1%)、気管支炎がプ

V. 治療に関する項目

ラセボ群 8 例(6.1%)、本剤群 0 例及び咳嗽がプラセボ群 7 例(5.3%)、本剤群 4 例(2.8%)であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象- 安全性解析対象集団 (EFC14146 試験)

有害事象 (%)	プラセボ群 (132 例)	本剤 300mg Q2W (143 例)
有害事象 (%)	93 (70.5%)	93 (65.0%)
鼻咽頭炎	20 (15.2%)	19 (13.3%)
咽頭炎	2 (1.5%)	5 (3.5%)
ウイルス性気道感染	0	3 (2.1%)
上気道感染	3 (2.3%)	3 (2.1%)
急性副鼻腔炎	4 (3.0%)	2 (1.4%)
気道感染	3 (2.3%)	2 (1.4%)
ウイルス性上気道感染	3 (2.3%)	2 (1.4%)
気管支炎	8 (6.1%)	0
耳管炎	3 (2.3%)	0
頭痛	11 (8.3%)	7 (4.9%)
高血圧	3 (2.3%)	5 (3.5%)
高血圧クリーゼ	4 (3.0%)	0
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%)
口腔咽頭痛	2 (1.5%)	4 (2.8%)
喘息	10 (7.6%)	3 (2.1%)
嘔吐	3 (2.3%)	1 (0.7%)
皮膚炎	1 (0.8%)	3 (2.1%)
発疹	3 (2.3%)	2 (1.4%)
関節痛	3 (2.3%)	4 (2.8%)
筋骨格痛	0	4 (2.8%)
関節腫脹	0	3 (2.1%)
四肢痛	4 (3.0%)	0
注射部位紅斑	12 (9.1%)	8 (5.6%)
インフルエンザ様疾患	3 (2.3%)	5 (3.5%)
発熱	2 (1.5%)	3 (2.1%)
疲労	3 (2.3%)	2 (1.4%)
偶発的過量投与	4 (3.0%)	3 (2.1%)

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、プラセボ群 21.2% (28/132 例) 及び本剤群 21.0% (30/143 例) の症例でみられ、いずれかの投与群で 3 例以上報告された当該有害事象（副作用）は、注射部位紅斑のみであり、その発現率は、プラセボ群 8.3% (11/132 例) 及び本剤群 4.9% (7/143 例) であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 19 例 (14.4%) 及び本剤群 6 例 (4.2%) で報告された。プラセボ群では、鼻茸が 7 例及び喘息が 2 例みられ、肛門癌、鎖骨骨折、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、大動脈弁狭窄、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、急性副鼻腔炎、肺炎、丹毒、硝子体出血・腰髄神経根障害及び足変形が各 1 例みられた。A 群では、鼻茸が各 2 例みられ、子宮ポリープ、急性心筋梗塞、手根管症候群及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が各 1 例みられた。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 1 例のみであった。

投与期間中の死亡例の報告はなかったが、投与終了 122 日後に、プラセボ群で急性心筋梗塞による死亡が 1 例報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3 例 (2.3%) 及び本剤群 5 例 (3.5%) でみられた。プラセボ群では、悪心・悪寒・筋痙縮・浮動性めまい、動悸・疲労及び鼻茸が各 1 例みられ、本剤群では、鼻茸が 2 例みられ、リウマチ性障害、乾癬性関節症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が各 1 例みられた。これらのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった当該有害事象は、プラセボ群の悪心・悪寒・筋痙縮及び動悸・疲労が各 1 例、本剤群のリウマチ性障害、乾癬性関節症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が各 1 例であった。

V. 治療に関する項目

＜薬物動態の結果＞

本剤 300 mg Q2W 皮下投与後の C_{trough} は Week 24 まで経時的に上昇し、Week 24 時点の C_{trough} の平均値 (SD) は 69.2 (36.9) mg/L であった。本剤の投与終了後に、血清中デュピルマブ濃度は低下した。

＜免疫原性の結果＞

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、本剤群 15.4%及びプラセボ群 5.3%で認められた。ADA 陽性反応のほとんどは、低抗体価 (<1,000) であり、本剤群の 1 例で中程度の抗体価 (1,000～10,000) が認められた。持続性 ADA 反応は、本剤群で 3.5%に認められたが、プラセボ群では 1.5%であった。NAb 陽性であった患者の割合は、本剤群 10.5%、プラセボ群 0%であった。様々な ADA 陽性患者の個々の曝露量は ADA 陰性患者の曝露量と大きく重なっていた。

＜薬力学の結果＞

24 週間後、本剤投与により血中総 IgE は、プラセボ投与と比較して顕著に低下した。さらに Week 24 時点で、本剤群で尿中 LTE4 がプラセボ群と比較して低下した。肥満細胞、Th2 細胞の活性化及び遊走に関連するこの尿中 Type 2 バイオマーカーの低下は、全患者集団及び非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息 (NSAID-ERD) を合併した患者集団共に認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

＜アトピー性皮膚炎＞

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

＜結節性痒疹＞

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

＜特発性の慢性蕁麻疹＞

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

＜気管支喘息＞

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

③ 日本人 CRSwNP 患者を対象とした非盲検単群多施設共同国内第Ⅳ相試験 (LPS16872) ⁴²⁾

目的：

主要目的：

CRSwNP 患者を対象に、INCS 非併用下における本剤 300mg Q2W を 24 週間投与したときの NPS の減少に対する有効性を評価する。

副次目的：

- CRSwNP 患者を対象に、INCS 非併用下における本剤 300mg Q2W を 24 週間投与したときのその他の有効性評価項目に対する有効性を評価する。
- CRSwNP 患者における本剤の 24 週間投与の安全性を評価する。

V. 治療に関する項目

試験デザイン：既存治療では効果不十分な CRSwNP 患者を対象にデュピルマブ単剤投与時の有効性及び安全性を評価する、第Ⅳ相、非盲検、単群、多施設共同試験

対象：日本人の既存治療では効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

主な選択基準：

スクリーニング来院時に両側性鼻茸を有する 18 歳以上の患者で、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し、さらに以下の規定を満たす患者

1. スクリーニング時点の内視鏡下の両側の NPS が合計 8 のうち 5 以上（各鼻腔スコアは 2 以上）
2. スクリーニング前 8 週間以上にわたる以下の症状の持続：
 - ・ スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度（重症度スコア 2 又は 3）であり、ランダム化の時点で週平均重症度が 1 を超える かつ
 - ・ 嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）のようなその他の症状

主な除外基準：

1. 治験薬投与前に以下の投与を受けた患者
 - ・ 炎症性疾患又は自己免疫疾患を治療する目的の生物学的製剤／全身性免疫抑制剤：Visit 1 の前 2 カ月以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間
 - ・ 全ての開発中のモノクローナル抗体：半減期の 5 倍又は半減期が不明な場合は Visit 1 の前 6 カ月以内
 - ・ 抗免疫グロブリン E 療法（オマリズマブ）：Visit 1 の前 130 日以内
 - ・ ロイコトリエン拮抗薬／修飾薬：Visit 1 の 30 日以上前から継続的に治療されている場合を除く
 - ・ アレルゲン免疫療法：Visit 1 の前 3 カ月以内に開始
2. FEV₁ が予測正常値の 50%以下の患者
3. Visit 1 の前 6 カ月間以内に何らかの鼻腔内及び／又は副鼻腔手術（ポリープ切除を含む）を受けた患者
4. NPS の評価を困難なものとする鼻の壁構造を変化させる鼻副鼻腔手術歴を有する患者
5. Visit 1 で評価できない又は主要評価項目が評価できない状態／合併症を有する以下の患者：
上顎洞後鼻孔ポリープ、鼻中隔偏位（少なくとも片側の鼻腔が閉塞）、急性副鼻腔炎、鼻腔感染又は上気道感染、進行中の薬物性鼻炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャージ・ストラウス症候群）、多発血管炎を伴う肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）、ヤング症候群、カルタゲナー症候群又は他の線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症の合併、放射線学的に疑われる又は確定診断された浸潤性又は進展性真菌性副鼻腔炎

試験方法：

Week 24 まで：本剤 300 mg を 2 週間に 1 回（Q2W）皮下投与した。

Week 24 以降 Week 52 まで：

Week 24 時点で症状が安定している（Week 16 及び Week 24 の両時点において NPS がベースラインから 2 点以上改善と定義）場合は、本剤 300mg を 4 週に 1 回（Q4W）皮下投与した。

Week 24 時点で症状が安定していない場合は、本剤 300mg Q2W の皮下投与を継続した。

評価項目：

<有効性>

主要性評価項目

Week 24 時点の NPS がベースラインから 1 以上改善した被験者の割合

主な副次評価項目：

- ・ 両側性鼻茸スコアのベースラインから Week 24 までの変化量
- ・ CRSwNP 鼻症状日誌を用いて評価する鼻閉重症度スコアのベースラインから Week 24 までの変化量

V. 治療に関する項目

- Lund Mackay (LMK) スコアを用いた CT 画像による副鼻腔の混濁度のベースラインから Week 24 までの変化量

その他の副次有効性評価項目：

- 以下の項目のベースラインから Week 24 までの変化量：
 - 全症状スコア (TSS)、鼻症状日誌による複合スコア (鼻閉、嗅覚消失、前鼻漏及び後鼻漏を含む)
 - 鼻症状日誌を用いて評価する嗅覚消失重症度スコア
 - 副鼻腔炎の VAS

<安全性>

製造販売後臨床試験薬投与下に発現した有害事象 (TEAE)、製造販売後臨床試験薬投与下に発現した重篤な有害事象 (TESAE)、投与中止に至った TEAE の発現率

統計解析：

<解析対象集団>

本試験は、Week 24 の奏効例の割合(ベースライン $\geq$ 1 からの NPS 改善)の点推定を用いて、INCS を併用しない本剤と INCS を併用した EFC14280 試験での本剤の有効性が同等であるかどうかを評価することを目的とする。仮説(帰無/対立仮説)の正式な統計解析は実施しない。

有効性解析集団 Week 24 までの有効性解析は、Per Protocol (PP)集団を用いて実施した。Week 24 以降の治療期間の有効性解析は、Per Protocol with Extension Term (PPE) 集団を用いて実施した。さらに、Modified intent-to-treat 解析(mITT 解析)を実施する。

安全性解析対象集団 Week 24 までは安全性解析 (SAF) として解析した。Week 24 以降に収集したデータは安全性解析継続投与期間(SAFE)として解析した。組み入れ前又は組み入れられていない試験介入に曝露された参加者は、組み入れられたとはみなされず、有効性又は安全性解析対象集団には含まれていない。組み入れられた参加者で、試験介入を受けたかどうか不明である場合は、曝露とみなし、安全性解析対象集団に含めた。複数回登録された参加者については、最初の登録に関連したデータのみを有効性解析対象集団又は安全性解析対象集団に用いた。

試験成績：

<対象集団>

本試験では、25 名の日本人の患者 (男性 15 名、女性 10 名) が参加した。このうち Week 24 までの投与を終了したのは 23 名、Week 24 時点で症状が安定し、Q4W で Week 52 まで投与されたのは 3 名、Week 24 以降も Q2W を継続したのは 20 名、その後 Week 52 まで Q2W を継続したのは 19 名であった。最終的に試験を完了したのは 22 名、投与中止は 3 名であった。患者の年齢の平均値 (SD) は、53.4(13.56)歳であった。

<有効性の結果>

主要評価項目である Week 24 時点の NPS が 23/25 名 (92.0% [95% 信頼区間：72.5%～98.6%]) で 1 点以上改善した。

ベースラインからの変化量

評価項目		本剤群 (25 例)
鼻茸スコア ^{注 1)}	投与前	6.4 $\pm$ 1.4
	投与 24 週時点の変化量 ^{注 2)}	-2.4 $\pm$ 1.7
	投与 52 週時点の変化量 ^{注 2)}	-2.2 $\pm$ 2.0 ^{注 3)}
鼻閉重症度 ^{注 1)}	投与前	2.7 $\pm$ 0.6
	投与 24 週時点の変化量 ^{注 2)}	-1.6 $\pm$ 1.1
	投与 52 週時点の変化量 ^{注 2)}	-1.8 $\pm$ 1.2 ^{注 3)}
LMK スコア ^{注 1)}	投与前	18.3 $\pm$ 4.2
	投与 24 週時点の変化量 ^{注 2)}	-5.6 $\pm$ 4.5
	投与 52 週時点の変化量 ^{注 2)}	-7.0 $\pm$ 4.4 ^{注 3)}

V. 治療に関する項目

平均値±標準偏差

注 1) 鼻茸スコア (0-8 点) ; 鼻閉重症度 (0-3 点) ; LMK(sinus opacification on the Lund-MacKay total CT) スコア (0-24 点) スコアの減少が改善を意味する。

注 2) WOCF 法及び多重代入法を合わせた混成手法により解析した。

注 3) 投与 24 週以降、本剤 300mg を 4 週に 1 回投与に変更した 3 例の成績を含む。

<安全性の結果>

Week 24 までに有害事象は 44.0% (11/25 例) に認められ、重篤な有害事象は 1 例で報告された。中止に至った有害事象および死亡例は確認されなかった。

Week 52 までに有害事象は 68.0% (17/25 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、COVID-19 が 5 例、上咽頭炎、注射部位紅斑、発熱、偶発的過量投与、季節性アレルギー各 2 例であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、8.0% (2/25 例、前庭神経炎、自殺企図各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、4.0% (1/25 例) に認められた。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は 8.0% (2/25 例、1 例に注射部位紅斑、1 例に頭部不快感および鼻痛) に認められた。本剤単独投与による新たな安全性の懸念は認められなかった。

2) 安全性試験

アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤の長期投与時の安全性が非盲検法による R668-AD-1225 試験 (最長投与期間3年間)、小児患者を対象とした R668-AD-1434試験 (最長投与期間260 週間) 及び二重盲検法による R668-AD-1224試験 (最長投与期間1年間) で検討された。以下に、その試験成績を示す。

また、喘息患者を対象とした本剤の長期投与時の安全性は、非盲検法による成人及び12歳以上の小児を対象とした LTS12551試験 (最長投与期間2年間)、6歳以上12歳未満の小児を対象とした LTS14424 メイン試験 (最長投与期間2年間) で検討された。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした本剤の長期投与時の安全性は、二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験 (日本も含む) の EFC14280試験 (投与期間52週間) で検討された。

2)-1 アトピー性皮膚炎

①アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (R668-AD-1225試験、OLE 試験)

長期安全性 [2013年10月～継続中 (2016年4月データカットオフ)] (最長3年間)⁷⁾

第Ⅰ相臨床試験 (R668-AD-0914試験、R668-AD-1026試験、R668-AD-1433試験)、第Ⅱ相臨床試験 (R668-AD-1021試験、R668-AD-1117試験、R668-AD-1121試験、R668-AD-1307試験、R668-AD-1314試験、R668-AD-1412試験)、第Ⅲ相臨床試験 (R668-AD-1224試験、R668-AD-1334試験、R668-AD-1415 試験、R668-AD-1416試験、R668-AD-1424試験、R668-AD-1526試験) を完了した被験者又は第Ⅲ相臨床試験 (R668-AD-1334試験、R668-AD-1416試験) でスクリーニング後に登録期間の終了により無作為化されなかったアトピー性皮膚炎患者* (目標例数約2,000例) を対象に、本剤の長期投与の安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が、日本、米国等の22カ国で実施された。

* : ①EASI スコア16以上、IGA スコア3以上、BSA に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上であり、②6カ月以内にステロイド外用剤で効果不十分又は安全性上の理由等からステロイド外用剤が推奨されない旨の記録がある、3年以上前に診断された患者。なお、「効果不十分」及び「安全性上の理由」については R668-AD-1334試験と同一の定義とされた。

本試験は、投与期 (最長3年) 及び追跡調査期 (16週) より構成された。本試験開始時点では、それまでに得られていた試験成績から本剤200 mg (初回のみ400 mg) の1週間隔皮下投与が

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相試験で検討する最高用量となる可能性があったため、用法・用量は、先行して参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間により、本剤200 mgを1週間隔で皮下投与することと設定された。その後、R668-AD-1021試験の成績から、本剤300 mg（初回のみ600 mg）の1週間隔皮下投与が第Ⅲ相試験で検討する最高用量となることが示唆されたことから、本試験計画は変更され、用法・用量は、先行して参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間により、本剤300 mgを1週間隔で皮下投与することと設定された。保湿外用薬、ステロイド外用剤及び外用カルシニューリン阻害剤の併用が可能とされ、耐え難い症状又は重篤な併発疾患の管理のために救済治療**が許容された。

**：救済治療は、経口ステロイド剤若しくは非ステロイド性免疫抑制薬の投与又は光線治療が医師の裁量で施行可能とされた。救済治療薬が投与された場合、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約5倍の期間は治験薬の投与は中止され、試験の早期中止が求められた。

先行試験からの期間別の R668-AD-1225試験での本剤の用法・用量

先行参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間	R668-AD-1225 試験での本剤の用法・用量	
	計画変更前（試験開始時点）	計画変更後
4 週以上	本剤 200 mg（初回のみ 400 mg）を 1 週間隔で皮下投与	本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）を 1 週間隔で皮下投与
4 週未満	先行して参加した試験での最終投与から 1 週間以上経過後に本剤 200 mg を 1 週間隔で皮下投与	先行して参加した試験での最終投与から 1 週間以上経過後に本剤 300 mg を 1 週間隔で皮下投与

登録症例1,492例のうち、治験薬未投与の1例を除く1,491例（R668-AD-0914試験：7例、R668-AD-1026試験：11例、R668-AD-1433試験：2例、R668-AD-1021試験：295例、R668-AD-1117試験：51例、R668-AD-1121試験：17例、R668-AD-1307試験：43例、R668-AD-1314試験：168例、R668-AD-1224試験：121例、R668-AD-1334試験：344例、R668-AD-1415試験：35例、R668-AD-1416試験：397例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は7.1%（106/1,491例）に認められ、主な中止理由は有害事象1.7%（26/1,491例）及び効果不十分1.5%（22/1,491例）等であった。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は121例であった。中止例は5.8%（7/121例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（4例）であった。

有効性の評価項目である IGA $\leq$ 1達成率及び EASI-75達成率の全体集団の推移および、日本人部分集団の推移は以下のとおりであった。

IGA $\leq$ 1 達成率^{注1)} 及び EASI-75 達成率の推移（安全性解析対象集団、0C）

達成率		全体集団		
		ベースライン	投与16週後	投与52週後
全例	IGA $\leq$ 1	4.6 (68/1,491)	37.8 (448/1,185)	56.0 (225/402)
	EASI-75	18.2 (266/1,460)	75.0 (875/1,166)	87.1 (350/402)
先行して参加した試験での本剤の投与状況別の部分集団解析結果				
先行試験での本剤投与なし	IGA $\leq$ 1	2.0 (12/606)	42.5 (204/480)	58.8 (57/97)
	EASI-75	10.1 (58/577)	77.2 (356/461)	87.6 (85/97)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 13 週間超	IGA $\leq$ 1	5.5 (21/381)	46.0 (144/313)	54.8 (149/272)
	EASI-75	23.4 (89/381)	78.9 (247/313)	87.5 (238/272)

V. 治療に関する項目

先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間以上 13 週間以下	IGA ≤ 1	4.4 (18/409)	25.8 (87/337)	56.7 (17/30)
	EASI-75	21.1 (86/408)	68.0 (229/337)	80.0 (24/30)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間未満	IGA ≤ 1	1.7 (1/60)	23.6 (13/55)	66.7 (2/3)
	EASI-75	11.9 (7/59)	78.2 (43/55)	100 (3/3)

% (例数)、OC : observed cases 実観測値による解析

注1) IGAスコアが0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) を達成した患者の割合

IGA ≤ 1 達成率^{注1)} 及び EASI-75 達成率の推移

(安全性解析対象集団、OC、日本人部分集団)

達成率		日本人部分集団		
		ベースライン	投与 16 週後	投与 52 週後
全例	IGA ≤ 1	5.0 (6/121)	25.3 (22/87)	43.5 (20/46)
	EASI-75	22.3 (27/121)	77.0 (67/87)	82.6 (38/46)
先行して参加した試験での本剤の投与状況別の部分集団解析結果				
先行試験での本剤投与なし	IGA ≤ 1	0 (0/40)	34.6 (9/26)	40.0 (2/5)
	EASI-75	10.0 (4/40)	80.8 (21/26)	100 (5/5)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 13 週間超	IGA ≤ 1	10.7 (6/56)	29.5 (13/44)	43.9 (18/41)
	EASI-75	32.1 (18/56)	75.0 (33/44)	80.5 (33/41)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間以上 13 週間以下	IGA ≤ 1	0 (0/23)	0 (0/15)	該当なし
	EASI-75	17.4 (4/23)	73.3 (11/15)	該当なし
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間未満	IGA ≤ 1	0 (0/2)	0 (0/2)	該当なし
	EASI-75	50.0 (1/2)	100 (2/2)	該当なし

% (例数)、OC : observed cases 実観測値による解析

注1) IGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) を達成した患者の割合

全期間の有害事象は、本剤投与例 70.7% (1,054/1,491 例) に認められ、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 5.0% (74/1,491 例) に認められ、主な有害事象は皮膚有棘細胞癌、変形性関節症及びアトピー性皮膚炎 (各 3 例) であった。中止に至った有害事象は、本剤投与例 1.8% (27/1,491 例) に認められた。

全期間の副作用は、本剤投与例 27.4% (408/1,491 例) に認められた。

V. 治療に関する項目

いずれかの群で 2%以上に発現が認められた有害事象（中間報告・安全性解析対象集団）

	未投与患者* (n=606)	デュプリマブ既投与患者*				盲検下患者 (n=35)	合計 (n=1491)
		再投与 (n=381)	投与中断 (n=409)	投与継続 (n=60)	小計 (n=850)		
有害事象発現症例数 (発現率)	426(70.3%)	295(77.4%)	275(67.2%)	43(71.7%)	613(72.1%)	15(42.9%)	1054(70.7%)
感染症及び寄生虫症	268(44.2%)	238(62.5%)	180(44.0%)	35(58.3%)	453(53.3%)	6(17.1%)	727(48.8%)
皮膚及び皮下組織障害	88(14.5%)	72(18.9%)	80(19.6%)	15(25.0%)	167(19.6%)	1(2.9%)	256(17.2%)
一般・全身障害及び投与部位の 状態	110(18.2%)	55(14.4%)	46(11.2%)	7(11.7%)	108(12.7%)	4(11.4%)	222(14.9%)
神経系障害	64(10.6%)	69(18.1%)	34(8.3%)	6(10.0%)	109(12.8%)	1(2.9%)	174(11.7%)
眼障害	81(13.4%)	47(12.3%)	38(9.3%)	4(6.7%)	89(10.5%)	0	170(11.4%)
胃腸障害	60(9.9%)	65(17.1%)	38(9.3%)	2(3.3%)	105(12.4%)	0	165(11.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	53(8.7%)	53(13.9%)	32(7.8%)	4(6.7%)	89(10.5%)	3(8.6%)	145(9.7%)
臨床検査	49(8.1%)	38(10.0%)	35(8.6%)	2(3.3%)	75(8.8%)	1(2.9%)	125(8.4%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	48(7.9%)	38(10.0%)	31(7.6%)	4(6.7%)	73(8.6%)	1(2.9%)	122(8.2%)
傷害、中毒及び処置合併症	46(7.6%)	39(10.2%)	22(5.4%)	3(5.0%)	64(7.5%)	1(2.9%)	111(7.4%)
血液及びリンパ系障害	17(2.8%)	17(4.5%)	9(2.2%)	4(6.7%)	30(3.5%)	1(2.9%)	48(3.2%)
精神障害	20(3.3%)	14(3.7%)	13(3.2%)	0	27(3.2%)	0	47(3.2%)
血管障害	20(3.3%)	10(2.6%)	13(3.2%)	2(3.3%)	25(2.9%)	0	45(3.0%)
免疫系障害	18(3.0%)	11(2.9%)	7(1.7%)	1(1.7%)	19(2.2%)	1(2.9%)	38(2.5%)
良性、悪性及び詳細不明の新生 物（嚢胞及びポリープを含む）	9(1.5%)	16(4.2%)	8(2.0%)	3(5.0%)	27(3.2%)	0	36(2.4%)
代謝及び栄養障害	11(1.8%)	11(2.9%)	7(1.7%)	1(1.7%)	19(2.2%)	1(2.9%)	31(2.1%)
生殖系及び乳房障害	11(1.8%)	11(2.9%)	4(1.0%)	1(1.7%)	16(1.9%)	0	27(1.8%)
腎及び尿路障害	10(1.7%)	8(2.1%)	3(0.7%)	0	11(1.3%)	0	21(1.4%)

例数 (%)

MedDra version 18.0

*：未投与：先行試験で本剤を投与しなかった患者、

再投与：先行試験の本剤群から移行し、先行試験での最終投与から本試験での投与開始までの期間が13週間を上回る患者、

投与中断：先行試験の本剤群から移行し、先行試験での最終投与から本試験での投与開始までの期間が6週間以上13週間以下の患者、

投与継続：先行試験の本剤群から移行し、先行試験での最終投与から本試験での投与開始までの期間が6週間未満の患者

日本人部分集団の有害事象は、本剤投与例74.4%（90/121例）に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎（39例）、注射部位反応（13例）等であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は1例に認められた。中止に至った有害事象は2例に認められた。

副作用は、本剤投与例24.8%（30/121例）に認められた。

② アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1224試験）

本試験では、最長1年間、長期安全性並びに長期有効性が検討された。試験成績の詳細は、「（4）検証的試験 1)-2 比較試験②」を参照。

注）本剤の承認されている用法及び用量

〈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。

V. 治療に関する項目

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

③ 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1434試験、OLE 試験） 長期安全性 〔2015年10月～継続中（2018年4月データカットオフ）〕（最長5年間）⁴³⁾

本試験は、先行試験である海外第Ⅰ～Ⅱ相試験（R668-AD-1607試験、R668-AD-1412試験、R668-AD-1539試験 Part A）及び海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1526試験、R668-AD-1652試験、R668-AD-1539試験 Part B）を完了した生後6カ月以上18歳未満の小児 AD 患者を対象に、本剤の長期安全性及び有効性を評価する第Ⅲ相 OLE 試験である。

本試験は、スクリーニング期間（28日間）、投与期間（参加国・地域の規制当局から当該患者の年齢層に対する本剤の使用に関する承認取得まで継続）及び後観察期間（12 週間）で構成された。

＜試験薬の投与及び評価方法＞

- 6 歳以上18 歳未満：本剤投与は300 mg Q4W とし、既に2 mg/kg 又は4 mg/kg で投与されていた患者（R668-AD-1412試験から参加）は試験実施計画書の変更以降300 mg Q4W に切り替えた。効果不十分であった患者については、300 mg Q2W（体重60 kg 以上）あるいは200 mg Q2W（体重60 kg 未満）に増量した。
- 生後6カ月以上6 歳未満：本剤投与は200 mg Q4W（体重5 kg 以上15 kg 未満）あるいは300 mg Q4W（体重15 kg 以上30 kg 未満）とし、既に3 mg/kg 又は6 mg/kg を投与されていた患者（R668-AD-1539 試験 Part A から参加）については、試験実施計画書の変更以降、同様に体重区分により200 mg Q4W あるいは300 mg Q4W に切り替えた。体重増加により30 kg 以上60 kg 未満の体重区分に移行した数例については、200 mg Q2W を投与した。

医学的に必要な場合（耐え難い AD 症状のコントロール、AD の再燃に対する治療など）には、試験担当医師の判断で AD に対する救済治療を実施した。

試験担当医師は、救済治療開始前に医師による全般評価（IGA）を実施し、IGA スコアが3以上の患者に対してのみ救済治療を開始することが推奨された（12 歳以上18 歳未満）。

外用薬による救済治療で効果不十分で、全身性薬剤による救済治療が必要になった場合、又は試験担当医師が全身性薬剤による救済治療の開始が必要と判断した場合、300 mg Q4W で投与されていた患者では、300 mg Q2W（体重60 kg 以上）あるいは200 mg Q2W（体重60 kg 未満）に増量した（6 歳以上12 歳未満）。

可能な場合、試験担当医師はまず highpotency の外用ステロイド薬（TCS）などの外用薬の使用を検討し、7日以上外用薬投与後に十分な改善が得られなかった被験者に対してのみ、全身性薬剤の使用を考慮することが推奨された（生後6カ月以上6 歳未満）。

V. 治療に関する項目

主要評価項目は安全性とし、有効性については全て副次評価項目とした。

治験薬が投与された全ての患者を安全性解析対象集団とし、有効性及び全ての安全性評価項目は安全性解析対象集団を用いて記述的に要約した。

<患者の内訳及び背景>

本試験に参加した各年齢区分別の患者の内訳及び患者背景を下表に示した。

先行試験からの参加例数			
	12歳以上18歳未満	6歳以上12歳未満	6カ月以上6歳未満
データカットオフ日	2018年4月21日	2019年7月22日	2021年7月31日
R668-AD-1607	38例	—	—
R668-AD-1412	36例	33例	—
R668-AD-1526	201例	—	—
R668-AD-1652	—	335例	—
R668-AD-1539 (Part A)	—	—	36例 ^{注)}
R668-AD-1539 (Part B)	—	—	144例
合計	275例	368例	180例

注) 35例が体重に応じた用量を投与された。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性			
ベースライン特性	12歳以上18歳未満	6歳以上12歳未満	6カ月以上6歳未満
男児 / 女児の割合	47.2% / 52.8%	51.5% / 48.5%	74.3% / 25.7%
年齢の平均値 (SD)	14.5 (1.9) 歳	8.5 (1.73) 歳	2.9 (1.58) 歳
体重の平均値 (SD)	55.1 (12.0) kg	30.13 (8.738) kg	13.68 (4.251) kg
罹病期間の平均値 (SD)	12.6 (2.9) 年	7.4 (2.39) 年	2.6 (1.53) 年
EASI スコアの平均値 (SD)	23.4 (17.6)	26.34 (19.352)	27.12 (15.509)
IGA スコアの平均値 (SD)	—	3.2 (0.77)	3.4 (0.74)
IGA スコア3の患者の割合	61.1%	48.5%	28.6%
IGA スコア4の患者の割合	25.0%	36.4%	54.3%
そう痒スコアの日内最大値の週平均の平均値 (SD)	4.9 (2.8)	5.94 (2.573)	—
AD/BSA の平均値 (SD)	38.3 (26.0) %	43.2 (29.41) %	47.5 (23.96) %

12歳以上18歳未満の患者275例のうち4例が治験薬投与を中止し、中止理由は「患者による同意撤回」2例の他、「追跡不能」及び「医師の判断」による中止が各1例であった。6歳以上12歳未満では16例が治験を中止し、主な理由は「患者による同意撤回」4例の他、「有害事象」、「有効性の欠如」及び「医師の判断」による中止が各2例、「追跡不能」が1例で、5例はその他の理由による中止であった。6カ月以上6歳未満では、13例（7.2%）が治験を中止し、10例は「保護者を含む患者の同意撤回」による中止で、その他は「有害事象」、「有効性の欠如」及び「追跡不能」各1例であった。

<安全性の結果>

安全性については、本剤の用法・用量及び曝露量が異なる集団（6歳以上18歳未満：300 mg Q4W から4 mg/kg QW [平均薬物濃度は300 mg QW に相当]、6カ月以上6歳未満：3 mg/kg QW、6 mg/kg QW、200/300 mg Q2W 及び200/300 mg Q4W）から得られたデータを含め、データカットオフ時点での全体集団について要約した。

V. 治療に関する項目

データカットオフ時点における TEAE の発現状況：発現例数（発現率）

	12歳以上18歳未満	6歳以上12歳未満	6カ月以上6歳未満
解析対象例数	275	368	180
TEAE	149 (54.2%)	219 (59.5%)	109 (60.6%)
副作用 ^{注)}	26 (9.5%)	52 (14.1%)	15 (8.3%)
SAE	4 (1.5%)	9 (2.4%)	2 (1.1%)
死亡に至った TEAE	0	0	0
投与中止に至った TEAE	0	2 (0.5%)	1 (0.6%)

注) 治験担当医師の因果関係判定による

全集団において死亡例はみられなかった。

12歳以上18歳未満：

発現割合5%以上の TEAE はアトピー性皮膚炎（概して悪化又は増悪）、上咽頭炎、上気道感染及び頭痛であった。2例以上に報告された副作用は、注射部位腫瘍及び注射部位浮腫各3例（1.1%）の他、注射部位紅斑、注射部位腫脹、上咽頭炎、口腔ヘルペス、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、眼乾燥及び口腔咽頭痛が各2例であった。

4例に認められた SAE は注射部位蜂巣炎、足関節部骨折、動脈管開存症及び食物アレルギー各1例で、いずれも治験薬との因果関係は否定され、投与中止には至らず時間の経過とともに消失したが、注射部位蜂巣炎については治験担当医師により治験手順との因果関係は否定できないと判断された。

治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の平均値及び中央値は、各来院時でベースラインとおおむね一致していた。アトピー性皮膚炎の重症度の低下に関連すると考えられる LDH の平均値の経時的な低下が認められたが、好酸球の平均値に意味のある経時的な変化は認められなかった。バイタルサイン、12誘導 ECG 及び身体所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6歳以上12歳未満：

発現割合5%以上の TEAE はアトピー性皮膚炎（多くは悪化又は増悪）、上咽頭炎、上気道感染、咳嗽、アレルギー性結膜炎及び頭痛であった。5例以上に報告された副作用は、アレルギー性結膜炎7例（1.9%）、注射部位紅斑6例（1.6%）及び注射部位疼痛5例（1.4%）であった。

9例に発現した SAE のうち、2例以上に発現した SAE はアナフィラキシー反応（2例）であった。いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、また SAE による中止例はなかった。

投与中止に至った TEAE（視神経乳頭ドローゼン及びアトピー性皮膚炎各1例）はいずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

LDH 及び好酸球数を除き、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の各来院時の平均値及び中央値は、ベースラインとおおむね一致していたが、一部でベースラインからの僅かな不規則な変動が認められた。LDH の平均値は治験期間を通して低下したが、一方で好酸球数はベースラインから一過性の増加が認められた。バイタルサイン、12誘導 ECG 所見及び身体所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

V. 治療に関する項目

6カ月以上6歳未満：

発現割合5%以上の TEAE は上咽頭炎、上気道感染、発熱、咳嗽、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎（多くは悪化又は増悪）、鼻漏及び食物アレルギーであった。2 例以上に報告された副作用は結膜炎3 例の他、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎及び蕁麻疹が各2 例であった。

2 例に認められた SAE（アナフィラキシー反応及びマイコプラズマ性肺炎）は、いずれも治験薬との因果関係は否定され、投与中止には至らず、時間の経過とともに消失した。

1 例が TEAE（蕁麻疹）により治験薬投与を中止し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、重篤ではなく治療により時間経過とともに消失した。

血液生化学検査及び血液学的検査値は、各来院時でベースラインとおおむね一致していた。

Week 16に好酸球数はベースラインから一過性の増加が認められたが、その後減少し、Week 52 でベースラインと同程度となった。バイタルサインでは、臨床的に重要な変化は認められなかった。極低年齢の患者で予想されていた心拍数の経時的な低下が認められ、同様に低年齢の患者を対象とした長期試験で予想されていた経時的な体重増加も認められた。

<免疫原性の結果>

12歳以上18歳未満：

治験薬投与下で発現した ADA は36/136例（26.5%）に認められた。ADA 陽性反応の多くは一過性反応かつ低抗体価（1,000未満）で、持続性反応は8/136 例（5.9%）に認められた。ADA 陽性者の血清中デュピルマブ濃度の分布は、高抗体価3例及びは中程度の抗体価3 例を除き、概して ADA 陰性者の濃度分布の範囲内であった。高抗体価又は中程度の抗体価が認められた R668-AD-1412 試験から OLE 試験に移行した一部の被験者は、血清中デュピルマブ濃度の上昇につれて抗体価が経時的に低下した。

6歳以上12歳未満：

治験薬投与下で発現した ADA 発現割合は、R668-AD-1652 試験から移行した患者（3.7% [9/245 例]）と比べ、R668-AD-1412 試験から移行した患者（42.4% [14/33 例]）で高かった。ADA 陽性反応の多くは一過性反応かつ低抗体価であり、NAb は陰性であった。中程度の抗体価が1/278 例（0.4%）に、高抗体価は4/278 例（1.4%）に認められた。高抗体価の1例は R668-AD-1652 試験から移行し300 mg Q4W を投与された患者で、高抗体価を示した残りの3 例及び中程度の抗体価の1 例は、R668-AD-1412試験から移行した患者であった。

ADA 陽性者の血清中デュピルマブ濃度の分布は、概して ADA 陰性者の濃度分布の範囲内であった。

6カ月以上6歳未満：

治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は、R668-AD-1539 試験 Part B から移行した患者で1.7%（2/116 例）、R668-AD-1539 試験 Part A から移行した患者では57.1%（20/35 例）であった。R668-AD-1539 試験 Part B から移行した2例はいずれも低抗体価（1,000 未満）であった。先行 R668-AD-1539 試験 Part A で ADA 陰性であった1例は、OLE 試験の Week 16 に治験薬投与下で発現した ADA の一過性反応を示した。R668-AD-1539 試験 Part A から移行した ADA 陽性者の37.1%（13/35 例）は一過性反応で、42.9%（15/35 例）は低抗体価であった。また NAb 陽性は31.4%（11/34 例）に認められた。

V. 治療に関する項目

低抗体価であった ADA 陽性者のデュピルマブ濃度の分布は、ADA 陰性者の濃度分布の範囲内であった。

<有効性の結果>

今回データカットオフ時点における有効性の評価については、最も長い期間（52 週）本剤投与を受けた R668-AD-1412試験（6歳以上18歳未満）及び R668-AD-1539 試験 Part A（6カ月以上6歳未満）の患者を対象とし、試験実施計画書改訂前に用いられた体重に応じた用量（mg/kg）での結果を用いた。

今回解析には試験実施計画書改訂以降の固定用量の投与を受けた期間を含めていない。

12歳以上18歳未満：

R668-AD-1412 試験から移行し、体重に応じた用量（2mg/kg QW 又は4 mg/kg QW）を投与された患者36例において、本剤の継続投与により実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットが示唆された。なお、25例（69.4%）は本治療中に TCS を、10例（27.8%）は TCI を使用した。

OLE 投与期間における有効性の結果（n=36）

	OLE ベースライン	Week 16	Week 52	Week 104
IGA $\leq$ 1達成率（例数）	0 % (0/36)	41.7 % (15/36)	41.2 % (14/34)	64.7 % (11/17)
EASI-75達成率（例数）	5.6 % (2/36)	69.4 % (25/36)	82.4 % (28/34)	88.2 % (15/17)
EASI-50達成率（例数）	30.6 % (11/36)	97.2 % (35/36)	94.1 % (32/34)	100 % (17/17)
先行試験ベースラインからの EASI スコア減少率（SD）	28.62 % (34.439)	81.87 % (17.272)	84.49 % (16.915)	87.34 % (11.107)
そう痒 NRS スコアの日内最 大値の週平均減少率（SD）	21.72% (58.115)	63.85% (22.794)	67.16% (23.248)	79.20% (13.173)

6歳以上12歳未満：

R668-AD-1412 試験から移行し、体重に応じた用量（2mg/kg QW 又は4 mg/kg QW）を投与された患者33例において、本剤の継続投与により実質的かつ持続的な臨床的ベネフィットが示唆された。

OLE 投与期間における有効性の結果（n=33）

	OLE ベースライン	Week 16	Week 52	Week 88
IGA $\leq$ 1達成率（例数）	3.0 % (1/33)	37.5 % (12/32)	51.5 % (17/33)	51.6 % (16/31)
EASI-75達成率（例数）	15.2 % (5/33)	65.6 % (21/32)	84.8 % (28/33)	80.6 % (25/31)
EASI-50達成率（例数）	30.3 % (10/33)	93.8 % (30/32)	93.9 % (31/33)	93.5 % (29/31)
先行試験ベースラインからの EASI スコア減少率（SD）	28.74 % (35.356)	77.97 % (31.702)	88.22 % (15.815)	87.44 % (17.212)
かゆみ NRS スコアの日内最 悪値の週平均減少率（SD）	2.29 % (54.660)	50.52 % (42.556)	63.87 % (32.372)	67.73 % (23.525)

6カ月以上6歳未満：

R668-AD-1539 試験 Part A 試験から移行し、体重に応じた用量（3mg/kg QW 又は6 mg/kg QW）を投与された患者35例において、本剤の継続投与に伴い臨床的ベネフィットが増大することが示唆された。

V. 治療に関する項目

OLE 投与期間における有効性の結果 (n=35)

	OLE ベースライン	Week 16	Week 52	Week 104
IGA ≤1達成率 (例数)	0 % (0/34)	19.4 % (6/31)	44.0 % (11/25)	50.0 % (7/14)
EASI-75達成率 (例数)	2.9 % (1/35)	51.6 % (16/31)	87.5 % (21/24)	85.7 % (12/14)
EASI-50達成率 (例数)	31.4 % (11/35)	71.0 % (22/31)	87.5 % (21/24)	92.9 % (13/14)
先行試験ベースラインからの EASI スコア減少率 (SD)	27.0 % (32.45)	65.5 % (33.15)	85.8 % (21.59)	90.3 % (14.59)
先行試験ベースラインからの AD 病変/BSA 減少率 (SD)	11.2 % (17.66)	32.3 % (25.35)	44.3 % (20.54)	50.6 % (19.37)

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

2)-2 気管支喘息

① 成人及び12歳以上の小児の喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LTS12551試験：TRAVERSE 試験）

長期安全性 【2017年7月データカットオフ】（最長2年間）⁴⁴⁾

LTS12551試験は、先行する喘息試験の第Ⅱ相臨床試験（PDY1419*試験、DRI12544試験）並びに第Ⅲ相臨床試験（EFC13579試験、EFC13691試験）を完了した喘息患者（目標例数約2,206例）を対象として、これらの臨床試験から本試験に移行して本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した日本及び米国等の26ヵ国で実施された国際共同、多施設共同の非盲検対照の第Ⅲ相臨床試験である。

なお、本試験成績は、PDY14192試験の盲検性を維持するため、DRI12544試験、EFC13579試験及び EFC13691試験からの移行例を対象とした中間解析の結果である。

*：データカットオフ時に進行中のPDY14192試験の盲検性を維持するため、本試験には先行するDRI12544試験（完了した試験）、EFC13579試験及びEFC13691試験の3試験から移行した患者のデータのみを含めた。

V. 治療に関する項目

本試験の観察期間は、スクリーニング期間（最長3週間、DRI12544試験から移行した患者のみ）、非盲検下の治験薬投与期間（最長96週間）及び追跡調査期間（12週間）で構成した。本剤の投与期間は、治験実施計画書改訂版第4版前に組み入れた患者では96週間、改訂版第4版以降に組み入れた患者では48週間とした（治験実施計画書改訂版第4版前に移行したDRI12544試験の投与期間は96週間、改訂版第4版後に移行した EFC13579試験及びEFC13691試験では48週間であった）。

先行した臨床試験の期間中に一定用量としたICS及び他の長期管理薬（EFC13691試験から移行した患者のOCSを含む）2剤以下の併用療法下に、治験薬の投与終了直後に移行した患者には本剤300 mg を Q2W 皮下投与した。DRI12544試験の追跡調査期間完了後、最長3週間観察した後に、本試験に移行した患者には、Day 1に初回用量として本剤600 mg を皮下投与した。EFC13691試験から移行した患者は、先行試験のベースラインの喘息状態が重症であり、基本治療としていた長期管理薬も異なるため、「ステロイド依存性の患者集団」とし、他の先行試験のDRI12544試験及びEFC13579試験から移行した患者は「ステロイド非依存性の患者集団」とし、これらの2集団で別々に本試験の解析及びデータを表示した。

データカットオフ時点で、本試験に移行し治験薬投与に至った症例数は、DRI12544試験からの532例及びEFC13579試験からの1312例の計1844例並びにEFC13691試験からの137例であり、これらの合計1981例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は4.8%（96/1981例）に認められ、主な中止理由は有害事象（42例）、治験実施計画不遵守（5例）、効果不十分（4例）であった。

なお、安全性解析対象集団のうち、日本人集団は150例であった。中止例は4.0%（6/150例）に認められ、中止理由は有害事象（1例）、治験実施計画不遵守（1例）等であった。

<集団の特性>

DRI12544 試験及びEFC13579 試験から移行した患者

当該試験では、治験薬が1844 例に投与され、思春期（12歳以上18 歳未満）の症例が68 例（3.7%）、18～64歳の症例が1556例（84.4%）、65 歳以上の症例が220 例（11.9%）であった。

EFC13691 試験から移行した患者

治験薬が137 例に投与され、思春期（12 歳以上18 歳未満）の症例が2 例、18～64歳の症例が116例（84.7%）、65 歳以上の高齢者の症例が19 例（13.9%）であった。

<有効性の結果（副次目的）>

DRI12544 試験及びEFC13579 試験から移行した患者

当該2試験から移行した患者1844例のうち、1538例（83.4%）では本剤の曝露期間283日間（平均値）に重度喘息増悪は発生しなかった。重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は0.347であった。DRI12544 試験から移行した患者での重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は、DRI12544 試験で、本剤投与後16 週間以上の空白期間が生じて本剤を再投与した患者（再投与患者：本剤／本剤投与）及びプラセボが投与されていて本剤が新たに投与された患者（未投与患者：プラセボ／本剤投与）で、それぞれ0.332 及び0.302と共に低く、EFC13579試験から移行した患者では、EFC13579 試験で、本剤投与後に継続投与された患者（投与継

V. 治療に関する項目

続患者：本剤／本剤）及びプラセボが投与され新たに本剤が投与された患者（未投与患者：プラセボ／本剤）で、それぞれ0.425 及び0.311と共に低かった。

これらの2 試験からの移行患者では、Week 2 時点で気管支拡張薬投与前の FEV₁（平均値）が先行試験のベースラインと比べて0.30 L 増加し、試験期間を通じてその効果が持続した。また、両試験からの未投与患者、再投与患者及び投与継続患者でも、同様に本試験の早期から肺機能が速やかに改善し、その効果は試験期間を通じて持続した。

EFC13691試験から移行した患者

当該試験から移行した患者137例のうち122例（89.1%）では、本剤の曝露期間の平均値の141 日間に重度の喘息増悪は発生しなかった。重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は0.313であった。EFC13691 試験で、本剤投与後に本剤を投与継続した患者（投与継続：本剤／本剤）及びプラセボ投与後に新たに本剤を投与した患者（未投与患者：プラセボ／本剤）で、重度喘息増悪の年換算発生率（未補正）は、それぞれ0.304 及び0.319と共に低かった。

気管支拡張薬投与前の FEV₁（平均値）は、Week 2 時点で先行試験のベースラインと比べて0.21 L 増加し、試験期間を通じて、その効果が持続し、Week 24時点で先行試験のベースラインと比べて0.34 L 増加した。Week 24 時点での増加量（平均値）は、未投与患者（0.27 L）よりも投与継続患者で高かった（0.42 L）。

EFC13691 試験のベースラインからの OCS 用量の減少率（平均値）は、Week 0 時点で62.6%、Week 36時点で70.4%であった。

先行した DRI12544試験、EFC13579試験及び EFC13691試験の3試験から移行した患者で、ACQ-5及び AQLQ のスコアの平均値は、Week 24時点で先行試験のベースラインと比べて改善が認められた。

治験薬投与期間中の全集団及び日本人集団の年間の重度の喘息増悪発生率 （安全性解析対象集団）

先行して参加した試験		DRI12544 試験		EFC13579 試験		EFC13691 試験	
先行して参加した試験での本剤投与の有無		あり (再投与)	なし ^{a)} (未投与)	あり (投与継続)	なし ^{a)} (未投与)	あり (投与継続)	なし ^{a)} (未投与)
全集団	例数	421	111	873	439	67	70
	総観察期間（人・年）	728.3	195.7	324.5	161.0	23.0	28.2
	喘息増悪発生件数（回）	242	59	138	50	7	9
	年間増悪発生率（回/人・年）	0.332	0.302	0.425	0.311	0.304	0.319
日本人集団	例数	53	14	58	25		
	総観察期間（人・年）	92.9	25.8	19.1	9.5		
	喘息増悪発生件数（回）	37	12	3	2		
	年間増悪発生率（回/人・年）	0.398	0.466	0.157	0.211		

a) 先行して参加した試験ではプラセボ群
MedDra version 18.0

以上の結果から、本剤を喘息患者に長期投与することにより、本剤の有効性が持続することが示された。本剤投与により、重度喘息増悪の発生が抑制され、肺機能、QOL 及び喘息症状の改善がみられ、試験期間を通じて持続した。これらの効果は、先行試験で割付けた投与群に関係なくみられた。

V. 治療に関する項目

<安全性の結果（主要目的）>

本剤300 mg Q2W に曝露された患者は1981例（DRI12544試験及び EFC13579試験から移行した患者1844例、EFC13691試験から移行した患者137例）であり（総曝露期間1479.4人年）、52週間以上曝露された患者は524例、96 週間以上曝露された患者は437例であった。

全期間の有害事象は、本剤投与例55.9%（1,108/1,981例）に認められ、主な有害事象は下表の通りであった。重篤な有害事象は、本剤投与例5.1%（102/1,981例）に認められ、このうち12例（自然流産/妊娠、アレルギー性気管支 肺アスペルギルス症、大腸ポリープ、遠隔転移を伴う肺癌、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、胃腺癌、紅斑性皮疹/小水疱性皮疹及び回転性めまい各1件、心房細動、過敏症、胸水及び乳腺線維腺腫各2件）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡は3例（遠隔転移を伴う肺癌/中枢神経系転移、頭蓋脳損傷、胃腺癌）に認められ、このうち2例（遠隔転移を伴う肺癌、胃腺癌）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与例2.1%（42/1981例）に認められた。副作用は、本剤投与例12.9%（256/1981例）に認められた。

発現率が3%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (1981 例)	事象名	本剤投与例 (1981 例)
ウイルス性上気道感染	239 (12.1)	インフルエンザ	90 (4.5)
気管支炎	153 (7.7)	副鼻腔炎	75 (3.8)
上気道感染	145 (7.3)	咽頭炎	70 (3.5)
注射部位紅斑	128 (6.5)	偶発的過量投与	66 (3.3)
頭痛	96 (4.8)	背部痛	60 (3.0)

例数 (%)

日本人集団の有害事象は、本剤投与例66.0%（99/150例）に認められ、主な有害事象は以下の通りであった。重篤な有害事象は、本剤投与例5.3%（8/150例）に認められ、大腸ポリープが2 例、喘息、肺炎/肺水腫、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、自然流産、顔面骨骨折/転倒1 名及び糖尿病が各1例であった。これらのうち2例（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、大腸ポリープ）では治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与例0.7%（1/150例）に認められた。副作用は、本剤投与例22.7%（34/150例）に認められた。

発現率が3%以上の有害事象（安全性解析対象集団、日本人集団）

事象名	本剤投与例 (150 例)	事象名	本剤投与例 (150 例)
ウイルス性上気道感染	51 (34.0)	浮動性めまい	7 (4.7)
注射部位紅斑	24 (16.0)	齲歯	6 (4.0)
気管支炎	15 (10.0)	歯周炎	6 (4.0)
咽頭炎	15 (10.0)	副鼻腔炎	6 (4.0)
インフルエンザ	14 (9.3)	下痢	5 (3.3)
注射部位そう痒感	13 (8.7)	皮膚乾燥	5 (3.3)
注射部位疼痛	11 (7.3)	湿疹	5 (3.3)
背部痛	9 (6.0)	上気道感染	5 (3.3)
頭痛	9 (6.0)	蕁麻疹	5 (3.3)

例数 (%)

V. 治療に関する項目

DRI12544試験及び EFC13579試験から移行した患者

本剤への累積曝露量は、全体で 1426.5 人年であった。曝露期間の平均値は、DRI12544 試験で、プラセボを投与されていた患者及び本剤を投与されていた患者で、それぞれ 643.8 日及び 631.1 日と同様であった。また、EFC13579 試験で、プラセボを投与されていた患者及び本剤を投与されていた患者で、それぞれ 139.0 日及び 140.7 日と同様であった。

有害事象は、56.9% (1050/1844例) に認められ、主な有害事象（発現率が5%以上）は、ウイルス性上気道感染（12.4%）、気管支炎（7.9%）、上気道感染（7.6%）、注射部位紅斑（6.8%）及び頭痛（5.2%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された主な有害事象（発現率2%以上）は、注射部位紅斑（6.8%）、注射部位疼痛（2.3%）及び注射部位そう痒感（2.0%）であった。重篤な有害事象は5.1% (94/1844例) に認められ、主な重篤な有害事象（発現率が0.5%以上）は、喘息及び肺炎であった（それぞれ0.6%）。死亡は3例（0.2%）に認められ、遠隔転移を伴う肺癌/中枢神経系転移、頭蓋脳損傷及び胃腺癌が各1例で、これらのうち2事象（遠隔転移を伴う肺癌、胃腺癌）では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2.1% (39/1844例) に認められ、発現例数が2例であった当該有害事象は、好酸球増加症、好中球減少症、蕁麻疹、注射部位紅斑及び注射部位疼痛であった。

EFC13691試験から移行した患者：

本剤への累積曝露量は、全体で52.9人年であった。曝露期間の平均値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ151.2日及び130.2日と同様であった。

有害事象は、42.3% (58/137例) に認められた。主な有害事象（発現率が5%以上）は、ウイルス性上気道感染（8.0%）及び気管支炎（5.1%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、乳腺線維腺腫、好酸球増加症、過敏症、甲状腺炎、頭痛、腱炎、注射部位紅斑、偶発的過量投与及び企図的過量投与が各1例に認められた。重篤な有害事象は5.8% (8/137例) に認められた（2例以上に発現した当該事象はなかった）。死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2.2% (3/137例) に認められた（好酸球増加症、過敏症及び腱炎）。以上のように、OCS 使用量が持続的に減少したか否かにかかわらず、FEV₁の改善は持続し、重度喘息増悪の低い発生率と良好な喘息コントロールが維持された。先行試験で割り当てられた投与群又は BL 時の血中好酸球数にかかわらず全ての患者で改善が認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈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。

V. 治療に関する項目

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

② 6歳以上12歳未満の小児喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LTS14424 メイン試験）長期継続投与試験（最長2年間）⁴⁵⁾

LTS14424（EXCURSION）試験は、先行する第Ⅲ相臨床試験（EFC14153試験）に参加した小児喘息患者を対象に、本剤の長期安全性、忍容性及び有効性を評価した海外17ヵ国で実施された国際共同、多施設、非盲検の第Ⅲ相臨床試験である。

本治験は、組入れ日、治験薬投与期間（52週間）及び治験薬投与後の後観察期間（12週間）の3つの期間で構成され、被験者ごとの治験参加期間は合計で最長64週間であった。

被験者は、中用量／高用量 ICS 及び2剤目の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS による単独療法に加え、体重に基づく用法・用量の本剤（体重が30 kg 以下の小児には100 mg Q2W [治験実施計画書改訂第3版承認以降は300 mg Q4W]、又は体重が30 kg 超の小児には200 mg Q2W）の投与を受けた。治験実施計画書改訂第3版（作成日：2019年12月12日）では、体重が30 kg 以下の被験者に対しては、治験薬投与期間の終了までの期間が8週間を超える場合、100 mg Q2W の代わりに300 mg Q4W が導入された。

合計365例の被験者が LTS14424 メイン試験に組み入れられた（先行試験の EFC14153試験から移行）。365例の被験者のうち、先行試験で本剤を投与された240例（本剤／本剤群）は、更に最長52週間（合計で最長104週間）本剤投与を継続し、先行試験でプラセボを投与された125例（プラセボ／本剤群）は、最長52週間の本剤投与を受けた。全体で350例（95.9%）が52週間の治験薬投与期間を完了した。治験期間中に治験薬投与を中止した被験者は15例（4.1%）であった（プラセボ／本剤群：3例 [2.4%]、本剤／本剤群：12例 [5.0%]）。

<集団の特性>

LTS14424 メイン試験のベースライン値は、先行試験の EFC14153試験のベースラインで測定されたものを用いた。EFC14153試験の被験者の約89.5%が LTS14424 メイン試験に移行したため、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は先行試験の集団全体と類似していた。「V. 5. (4)、1) 気管支喘息（6歳以上12歳未満の小児）、①コントロール不良の持続型小児喘息患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（EFC14153 試験）」参照

<有効性の結果（副次評価項目）>

安全性解析対象集団（最大の解析対象集団）では、先行試験の完了後に最長1年間本剤を継続投与された被験者における重度喘息増悪の発生率は低いことが示され、曝露集団における重度喘息増悪の無調整年間発生率は0.118であった。最大の解析対象集団365例のうち、333例（91.2%）では本剤への平均曝露期間である356.8日にわたって重度喘息増悪が認められなかった。先行試験の投与群（本剤／本剤群又はプラセボ／本剤群）に関係なく、重度喘息増悪の発生率は低かった。重度喘息増悪の大部分は、全身性の経口ステロイド薬による治療を必要とし、入院又は救急外来受診を必要とした被験者は3例のみであった。

最大の解析対象集団での結果と同様に、2型炎症バイオマーカーに基づきあらかじめ定義した複数の部分集団でも重度喘息増悪の発生率は低かった。この部分集団には、先行試験での2つ

V. 治療に関する項目

の主要な解析対象集団である2型炎症性喘息フェノタイプ集団（先行試験のベースラインで血中好酸球数が0.15 Giga/L 以上又は FeNO 値が20 ppb 以上）及び先行試験のベースラインで血中好酸球数が0.3 Giga/L 以上の集団が含まれた（両集団における重度喘息増悪の無調整年間発生率は0.120）。同様に、先行試験のベースラインで血中好酸球数が0.15 Giga/L 以上の部分集団及び先行試験のベースラインで FeNO 値が20 ppb 以上の部分集団でも重度喘息増悪の無調整年間発生率は低かった。

重度喘息増悪の無調整年間発生率は、先行試験のベースラインにおける高用量又は中用量の ICS の使用で定義した部分集団でも低かった（高用量 ICS を使用していた部分集団：0.148、中用量 ICS を使用していた部分集団：0.092）。

本剤投与により、先行試験のベースラインと比較して肺機能の持続的な改善も示された。最大の解析対象集団では、先行試験の Week 2において気管支拡張薬投与前の FEV₁の予測値に対する割合の平均値がベースラインから+10.01%改善し、本剤／本剤群ではその改善が52週間の治験薬投与期間にわたって持続した。先行試験で本剤を投与された被験者では肺機能が迅速に改善し、本治験のプラセボ／本剤群でも同様に改善された。プラセボ／本剤群における気管支拡張薬投与前の FEV₁の予測値に対する割合の先行試験のベースラインからの変化量の平均値は、Week 0で+3.64%、Week 2で+8.06%であり、この改善は52週間にわたって持続した。最大の解析対象集団での結果と同様に、先行試験での2つの主要な解析対象集団である2型炎症性喘息フェノタイプ集団（Week 2で+10.41%）及び先行試験のベースラインで血中好酸球数が0.3 Giga/L 以上の集団（Week 2で+10.97%）を含む2型炎症バイオマーカーに基づきあらかじめ定義した複数の部分集団でも、気管支拡張薬投与前の FEV₁の予測値に対する割合は改善した。同様に、先行試験のベースラインの血中好酸球数が0.15 Giga/L 以上の部分集団及び先行試験のベースラインの FeNO 値が20 ppb 以上の部分集団でも気管支拡張薬投与前の FEV₁の予測値に対する割合は改善した。

気管支拡張薬投与前の FEV₁の予測値に対する割合は、先行試験のベースラインにおける高用量又は中用量の ICS の使用で定義した部分集団でも持続的に改善した（高用量 ICS を使用していた部分集団：Week 24で+8.89%、中用量 ICS を使用していた部分集団：Week 24で+11.33%）。FEV₁の測定値、FVC の測定値及び予測値に対する割合、並びに FEF_{25-75%}の測定値及び予測値に対する割合を含むその他の肺機能パラメータも持続的に改善し、治験期間を通してそれらの改善が持続した。

本剤300 mg Q4W を投与された被験者は18例で、累積曝露は10.8人年であった。これらの被験者に重度喘息増悪は認められず、気管支拡張薬投与前の FEV₁の予測値に対する割合及び FEV₁の測定値の推移は治験薬投与期間における他の用法・用量での結果と同様であった。

以上より、本治験の最大の解析対象集団、2型炎症バイオマーカーに基づきあらかじめ定義した部分集団及び先行試験のベースラインにおける高用量又は中用量の ICS の使用で定義した部分集団での結果から、コントロール不良の中等症から重症の喘息を有する6歳以上12歳未満の小児における本剤の長期投与による効果の持続が支持された。

<安全性の結果（主要評価項目）>

本治験では、EFC14153試験に組み入れられた合計365例の被験者に本剤が投与された。治験薬への累積曝露は356.5人年であった。両投与群（本剤／本剤群及びプラセボ／本剤群）の被験者の大多数が本剤を52週超投与された。投与期間の平均値は、本剤／本剤群（355.5日）とプラセボ／本剤群（359.2日）で同程度であった。

全体として、本剤300 mg Q4W を投与された被験者は18例（本剤／本剤群：10例、プラセボ／本剤群：8例）であった（3例は Day 1に300 mg Q4W 投与を開始し、15例は治験期間中に100 mg Q2W 投与から300 mg Q4W 投与に切り替えた）。これらの被験者における本剤300 mg Q4W への累積曝露は10.8人年（曝露期間の平均値 [SD]：218.9 [108.6] 日）であった。全体として、治験期間中に232例（63.6%）（本剤／本剤群：147例 [61.3%]、プラセボ／本剤群：85例 [68.0%]）に1件以上の有害事象が認められた。主な有害事象は下表の通りであ

V. 治療に関する項目

った。有害事象が認められた232例（63.6%）のうち、52例（14.2%）は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。発現割合が高かった治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、注射部位反応及び注射部位紅斑であった。

重篤な有害事象は、7例（1.9%）に7件認められた。7件の重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬投与中止に至った事象は1件（肺結核）であった。死亡に至った有害事象が認められた被験者はいなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体で3例（0.8%）（肺結核、アレルギー性結膜炎及び回虫症）（いずれも本剤／本剤群）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

発現率が5%以上の有害事象（安全性解析集団）

有害事象	本剤-本剤 (240例, PY=286.8)	プラセボ-本剤 (125例, PY=150.3)	全体 (365例, PY=437.1)
有害事象の発現例数	147 (61.3)	85 (68.0)	232 (63.6)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	21 (8.8)	12 (9.6)	33 (9.0)
咽頭炎	15 (6.3)	12 (9.6)	27 (7.4)
上気道感染	19 (7.9)	5 (4.0)	24 (6.6)
インフルエンザ	13 (5.4)	7 (5.6)	20 (5.5)
血液およびリンパ系障害			
好酸球増加症	8 (3.3)	7 (5.6)	15 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
アレルギー性鼻炎	7 (2.9)	9 (7.2)	16 (4.4)
胃腸障害			
下痢	10 (4.2)	7 (5.6)	17 (4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
注射部位反応	8 (3.3)	9 (7.2)	17 (4.7)

PY = total patient-years in the corresponding observational period

例数 (%)

MedDRA/J 24.1

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満：1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満：1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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。

V. 治療に関する項目

〈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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

2)-3 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

詳細は「V. 臨床成績（4）」を参照。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

医薬品リスク管理計画書に基づき実施する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

実施した試験：既存治療で効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象に本剤単独投与時の有効性及び安全性を評価した製造販売後臨床試験（終了）

詳細は「V. 臨床成績（4）③」を参照。

(7) その他

その他の臨床試験

本剤投与中のアトピー性皮膚炎患者を対象としたワクチン応答性を検討した海外第Ⅱ相臨床試験（R668-AD-1314 試験）（外国人データ）⁴⁶⁾

本試験は、本剤 300 mg QW 皮下投与した中等症から重症の AD 成人患者でのワクチン接種に対する T 細胞依存性及び T 細胞非依存性免疫応答それぞれを主要目的に、また T 細胞非依存性免疫応答の評価を副次目的にしたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。適格性基準を満たした患者を 300 mg QW 群及びプラセボ群に 1 : 1 でランダムに割付け、300 mg QW 群には、Day 1 に初回用量として本剤 600 mg を 1 回投与し、Day 8 (Week 1) から 300 mg を毎週 1 回皮下投与した。またプラセボ群には Day 1 から毎週 1 回皮下投与した。治験薬投与開始後、Week 12 に沈降破傷風トキソイドワクチン（Adacel® [Tdap] ワクチン）及び髄膜炎菌多糖体ワクチン（Menomune®）を接種した。試験期間は、スクリーニング期間、治験薬投与期間（16 週間）及び追跡調査期間（16 週間）で構成した。

本試験の主要評価項目は、Week 16（接種 4 週間後）時の Adacel®に対する応答が陽性である患者の割合とした。陽性化については、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者では、接種前のベースライン時と比べて抗体価が 4 倍以上増加した場合、又はワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者では、抗体価が 0.2 IU/mL 以上となった場合とした。

V. 治療に関する項目

副次評価項目は Week 16 時の Menomune®に対する応答が陽性である患者の割合とした。陽性化については、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者では、接種前のベースライン時と比べて抗体価が 2 倍以上増加した場合、又はワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者では、抗体価が 0.2 IU/mL 以上となった場合とした。

<ワクチンに関する項目の結果>

Adacel®接種によるワクチン応答の Week 16 時点の陽性化は両群で見られ、本治験の主要目的を達成した。Week 16 時点の Adacel®に対するワクチン応答の陽性化率は、本剤 300 mg QW 群（83.3% [75/90 例]）とプラセボ群（83.7% [77/92 例]）で同様であった（2 群の差の 90%CI：-9.41~8.69%）。

また、副次評価項目として、Adacel®接種による Week 16 時点のワクチン応答を、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者で抗体価の接種前と比べて 2 倍以上の増加が見られた、又はワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者で抗体価の 0.2 IU/mL 以上の値が見られた場合を陽性化として検討したところ、その陽性化率は本剤 300 mg QW 群（95.6% [86/90 例]）とプラセボ群（94.6% [87/92 例]）で同様であった（2 群の差の 90%CI：-4.29~6.27%）。

Menomune®ワクチンへの応答性を、Week 16 時点で髄膜炎菌の血清型 C に対する SBA の抗体価が 8 以上となった場合を陽性化として検討した。Menomune®接種によるワクチン応答の Week 16 時点の陽性化も両群で同様に見られ、陽性化率は本剤群で 86.7%（78/90 例）、プラセボ群で 87.0%（80/92 例）で同様であった（2 群の差の 90%CI：-8.54~7.96%）。

<AD に対する有効性の結果>

全ての有効性評価項目について、本剤はプラセボと比較して、AD 症状を有意（ $p<0.0001$ ）に改善した。

主な有効性評価項目の成績（Week 16、FAS）

評価項目	プラセボ (n=97)	300 mg QW 群 (n=97)
IGA $\leq$ 1 達成率 ^{注1)}	10.3%	44.3%
EASI-50 達成率	32.0%	72.2%
EASI-75 達成率	19.6%	53.6%
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均変化量 (SE)	-2.33 (0.274)	-4.46 (0.256)
BSA に占める AD 病変の割合の平均変化量 (SE)	-12.0 (2.15)	-30.0 (2.04)
GISS 各項目の平均変化量 : 紅斑	-0.4 (0.08)	-0.9 (0.08)
: 浸潤/丘疹	-0.4 (0.08)	-1.1 (0.08)
: 擦過傷	-0.5 (0.09)	-1.2 (0.08)
: 苔癬化	-0.4 (0.09)	-1.0 (0.09)
POEM の平均変化量* (SE)	-4.8 (0.73)	-13.3 (0.70)

注 1) IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した患者の割合
カテゴリー変数は、無作為化に用いた層別因子（AD が中等症 [IGA=3] /重症 [IGA=4]）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。救済治療・欠測値は non-responder とした。
連続変数（各変数のスコアの変化量及び変化率）に対しては、mixed-effect model repeated measures (MMRM) 法を用いて解析した。モデルには、投与群、無作為化時の層別因子、来院、ベースライン値、投与群×来院の交互作用、ベースライン×来院の交互作用を共変量として含めた。救済治療が行われた場合や本治験の中止に至った場合は、その後の有効性データを欠測値として扱った。すべての $P<0.0001$ であった。*：最小二乗平均

V. 治療に関する項目

＜安全性の結果＞

本試験全体で、中等症から重症の AD の患者に対する本剤 300 mg の QW 投与は、全般的に安全であり、忍容性は良好であった。安全性の評価で得られた重要な知見は次の通りであった。

- 治験薬投与下に発現した有害事象の全体の発現率は、本剤 300 mg QW 群（55.7% [54/97 例]）でプラセボ群（61.9% [60/97 例]）と同程度であった。発現した有害事象の多くは、重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 3 例（本剤 300 mg QW 群：2 例 [2.1%]、プラセボ群：1 例 [1.0%]）に発現した。
- 本治験で死亡した患者はいなかった。重篤な有害事象は本剤 300 mg QW 群で 3 例（3.1% [3/97 例]）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。うち 1 例に、重篤な有害事象である血清病様反応が発現し、治験薬の投与を中止するとともに、当事象が予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）としてフラグを付す事象に該当したため、Regeneron 社の Pharmacovigilance and Risk Management 担当が緊急的に盲検性を解除した。治験責任医師は本事象を、中等度、治験薬との因果関係が否定できないと判定した。本事象は発現から 21 日後に回復が見られた。他の 2 例には、国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）で良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）に分類される重篤な有害事象が発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤 300 mg QW 群で 5 例（5.2% [5/97 例]）に発現し、プラセボ群では発現しなかった。うち 2 例は、前述の重篤な有害事象で治験薬の投与を中止した。他の 3 例で治験薬の投与中止に至った有害事象は非重篤であり、中等度の事象であった。
- 本剤 300 mg QW 群の 1 例は、終了時の妊娠検査が陽性であり、その後自然流産に至った。治験責任医師は自然流産を有害事象とし、治験薬との因果関係を否定した。
- 本治験全体で、生化学検査及び血液学検査の各来院時の平均値及び中央値の多くは、ベースラインと概ね同様の値、又はベースラインからの軽微な変化が不規則に見られた程度であった。バイタルサイン、並びに 12 誘導心電図（ECG）所見及び身体所見の臨床的に重要な変化や群間の差異は見られなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量

＜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

V. 治療に関する項目

〈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300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ・ヒト抗ヒト IL-13 モノクローナル抗体：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）
- ・抗ヒト IL-13 モノクローナル抗体：レブリキズマブ（遺伝子組換え）

<参考>

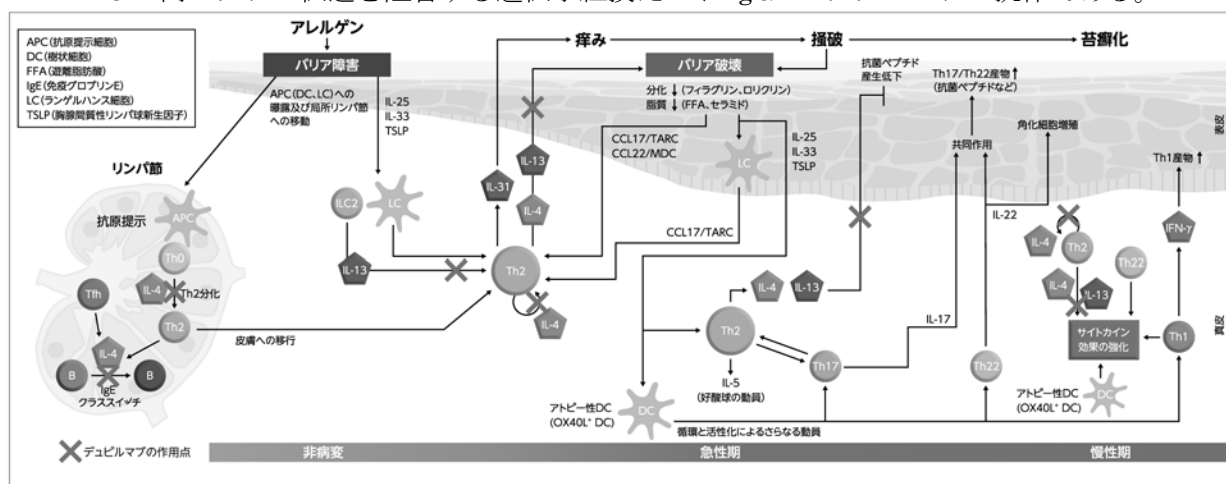
- ・ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体：プロダルマブ（遺伝子組換え）、セクキヌマブ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁷⁻⁹⁹

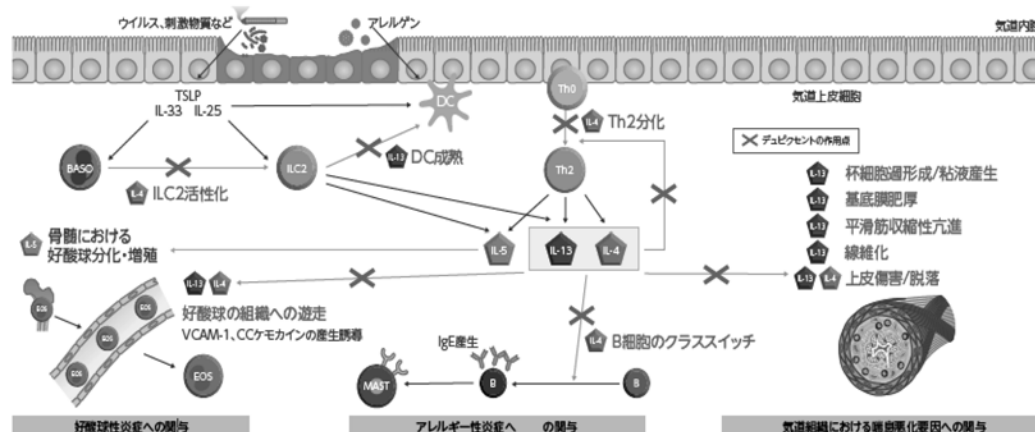
アトピー性皮膚炎；

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4（IL-4）及びインターロイキン-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニット（IL-4R α ）に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。



気管支喘息；

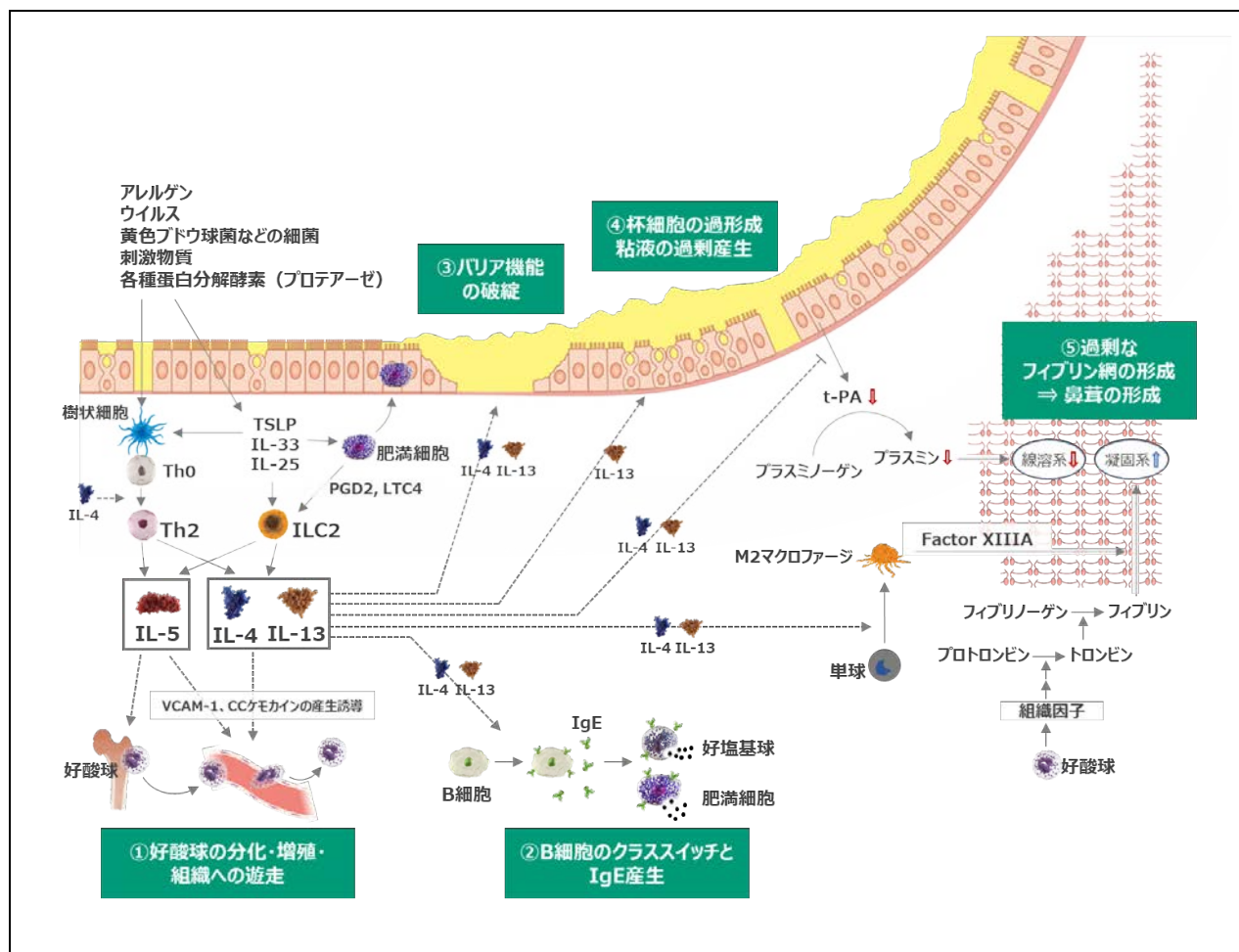
デュピルマブは IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害することで、Type2 炎症の上流から下流までを広く抑制する。これにより、Th0 細胞から Th2 細胞への分化・増殖、B 細胞から IgE 産生細胞へのクラススイッチ、好酸球の血管から気道組織への遊走、気道上皮での杯細胞過形成および粘液産生、平滑筋肥大などが抑制されると考えられる。



VI. 薬効薬理に関する項目

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎；

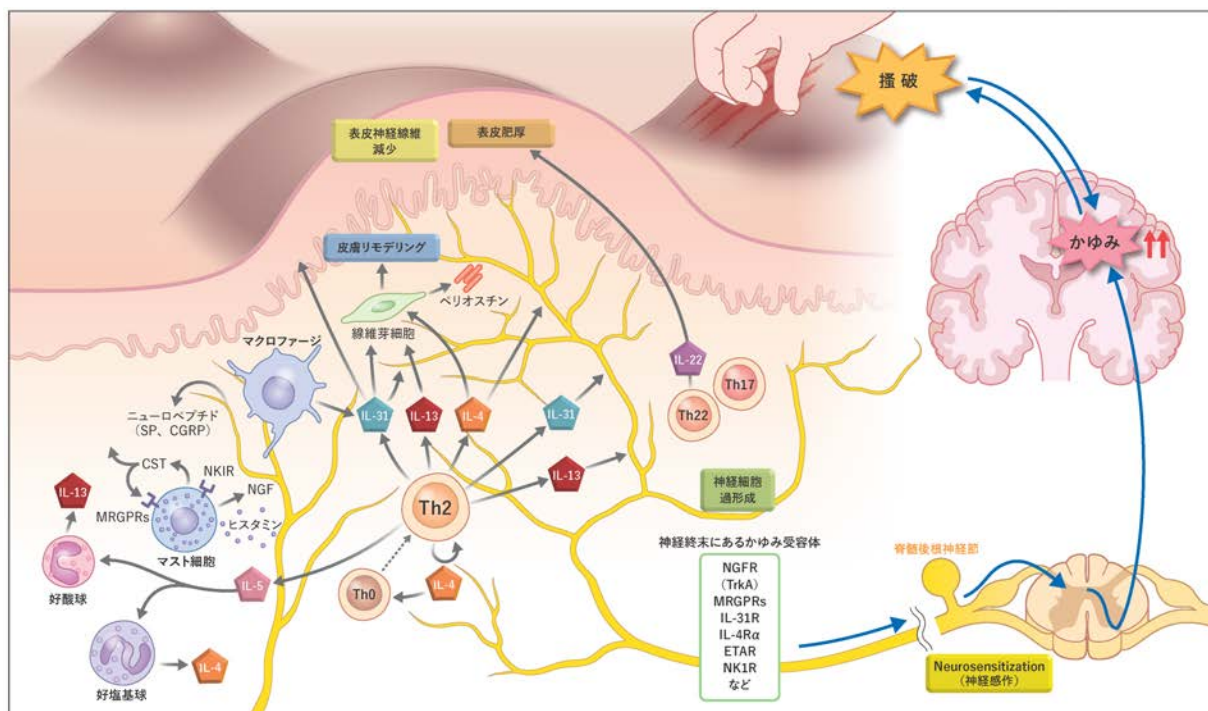
デュピルマブは、I型受容体を介してIL-4 シグナル伝達を阻害し、II型受容体を介してIL-4 及びIL-13 両方のシグナル伝達を阻害する。このようなType 2 炎症の全身療法と、その結果得られる上気道全体での粘膜浮腫を軽減し、嗅覚の改善にもつながると考えられている。



結節性痒疹；

デュピルマブはI型受容体（IL-4Rα/γc）を介してIL-4のシグナル伝達を阻害し、II型受容体（IL-4Rα/IL-13Rα1）を介してIL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する。このデュピルマブによるIL-4Rαの阻害は、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素及びIgEの放出を抑制する。つまり、デュピルマブにより、後根神経節感覚神経におけるIL-4Rαを直接阻害することで、そう痒や病変を引き起こすIL4/IL-13炎症カスケードを阻害することで結節性痒疹に影響を与えると考えられる。

VI. 薬効薬理に関する項目



【監修】防衛医科大学校 皮膚科学講座 教授 佐藤 貴浩先生

Wong LS et al. Int J Mol Sci. 2022; 23(20): 12390⁷⁶⁾

(*<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Ingrasci G et al. Exp Dermatol. 2021; 30(9): 1208-1217⁷⁷⁾

Williams KA et al. J Am Acad Dermatol. 2020; 83(6): 1567-1575⁷⁸⁾

Alam M et al. Drugs. 2021; 81(6): 621-634⁷⁹⁾

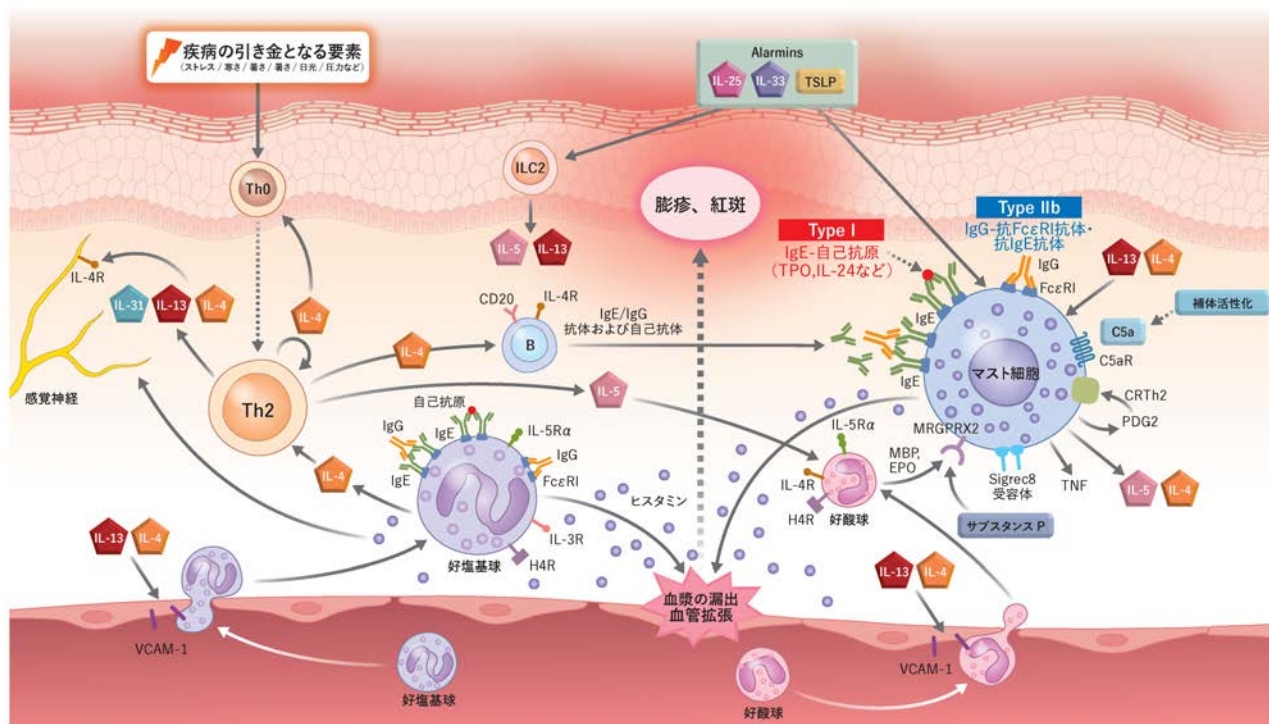
Kolkhir P et al. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(6): 1998-2009⁸⁰⁾

Hashimoto T et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; 37(6): e789-e791⁸¹⁾

特発性の慢性蕁麻疹；

デュピルマブはⅠ型受容体 (IL-4Rα/γc) を介してIL-4のシグナル伝達を阻害し、Ⅱ型受容体 (IL-4Rα/IL-13Rα1) を介してIL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する。デュピルマブによるIL-4Rαの阻害は、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、IgEの放出を抑制する。したがって、デュピルマブは、後根神経節感覚神経におけるIL-4Rαの直接阻害やIL-31を発現するTh2 細胞の減少を含む、そう痒や病変を引き起こすIL-4/IL-13炎症カスケードを阻害することにより特発性の慢性蕁麻疹に影響を与える可能性があると考えられる。

VI. 薬効薬理に関する項目



【監修】 福永 淳先生（大阪医科大学皮膚科学教室 准教授）

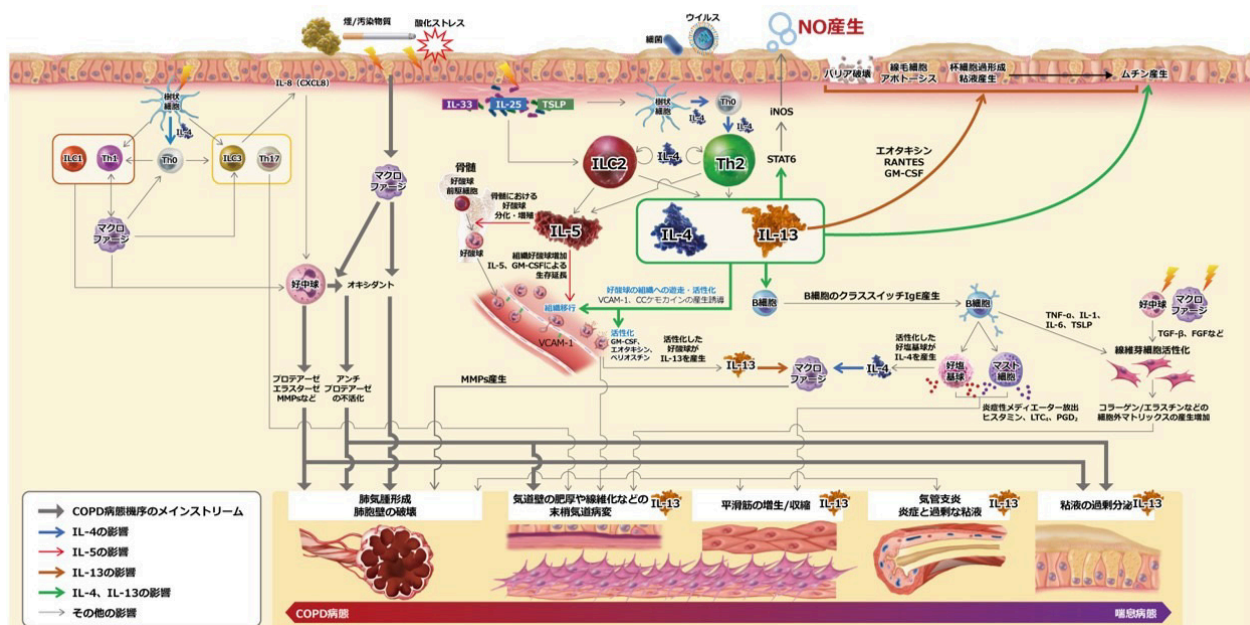
Elieh-Ali-Komi D, et al. Allergol Int. 2023;72(3):359-368 ⁸²⁾ Kolkhir P, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022; 8(1):61 ⁸³⁾ Kolkhir P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(6): 1772-1781.e1 ⁸⁴⁾ Bracken SJ, et al. Front Immunol. 2019; 10: 627 ⁸⁵⁾ Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(1): 35-50 ⁵³⁾ Maurer M, et al. Front Immunol. 2018; 9: 689 ⁸⁶⁾ Siiskonen H, et al. Front Cell Neurosci. 2019; 13: 422 ⁸⁷⁾ Saini SS, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(4): 1097-1106 ⁸⁸⁾ Navinés-Ferrer A, et al. J Immunol Res. 2016 ; 2016: 8163803 ⁸⁹⁾ McLeod JJ, et al. Cytokine. 2015; 75(1): 57-61 ⁹⁰⁾	Gibbs BF, et al. Front Immunol. 2019; 10: 1383 ⁹¹⁾ Yang TB, et al. J Allergy Clin Immunol. 2019; 144(2): 353-360 ⁹²⁾ Kaplan AP. Allergy Asthma Immunol Res. 2017; 9(6): 477-482 ⁹³⁾ Kocatürk E, et al. Clin Transl Allergy. 2017; 7: 1 ⁹⁴⁾ Junttila IS. Front Immunol. 2018; 9: 888 ⁹⁵⁾ Kolkhir P, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(1): 2-12 ⁹⁶⁾ Annunziato F, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(3): 626-635 ⁹⁷⁾ Mack MR, et al. Trends Immunol. 2018; 39(12): 980-991 ⁹⁸⁾ Asero R, et al. Clin Exp Immunol. 2020; 200(3): 242-249 ⁹⁹⁾

CRTTh2 : chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper 2 cells, EPO : eosinophil peroxidase,
MBP : major basic protein, MRGPRX2 : Mas-related G-protein coupled receptor X2, TSLP : thymic stromal lymphopoietin

慢性閉塞性肺疾患（COPD）¹⁰⁰⁻¹¹⁵⁾；

2 型炎症性気道炎症と過剰な粘液産生は、一部の COPD 患者における増悪再発と肺機能低下に重要な役割を果たしている。デュピルマブは IL-4R α への特異的結合を通じて IL-4 および IL-13 誘発の 2 型炎症反応を抑制し、気道炎症のコントロールと粘液産生抑制により増悪が防止されると考えられる。さらに、気管支平滑筋における抗 IL-13 活性により、COPD 患者の気流閉塞の改善（FEV₁ 向上）も考えられる。

VI. 薬効薬理に関する項目



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト及びその他の動物種の IL-4R α に対する結合親和性 (*in vitro*) ¹¹⁶⁾

ヒト、カニクイザル、アカゲザル、コモンマーモセット及びマウス由来の組換え IL-4R α に対するデュピルマブの結合親和性を、表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いた Biacore 結合分析により検討した。

25°C、pH7.4 の条件下で、センサーチップ表面に結合した抗ヒト Fc 抗体で固定化した可溶性 IL-4R α 単量体又は二量体へのデュピルマブの結合を評価した。デュピルマブは、ヒト IL-4R α (hIL-4R α) に高い親和性を示し、単量体及び二量体に対しそれぞれ KD 値 3.31×10^{-11} mol/L 及び 1.19×10^{-11} mol/L で結合した。一方、ヒト以外の霊長類ではカニクイザル IL-4R α 二量体 (MfIL-4R α) に中等度 (KD 値 5.30×10^{-9} mol/L) の、MfIL-4R α 単量体には非常に弱い結合親和性 (KD 値 8.32×10^{-7} mol/L) を示した。アカゲザル IL-4R α (MmIL-4R α) 及びコモンマーモセット IL-4R α (CjIL-4R α) 単量体への結合親和性も同程度に弱かった。なお、マウス IL-4R α (mIL-4R α) への結合は検出されなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

デュピルマブと各動物種の遺伝子組換え IL-4R α との相互作用

種	IL-4R α	k_a [(mol/L) $^{-1}$ s $^{-1}$]	k_d (s $^{-1}$)	K_D (mol/L)	$t_{1/2}$
ヒト	hIL-4R α 単量体	5.56×10^5	1.84×10^{-5}	3.31×10^{-11}	10.5h
	hIL-4R α 二量体	4.47×10^5	5.56×10^{-5}	1.19×10^{-11}	31.1h
カクニイザル	MfIL-4R α 単量体	NA	NA	8.32×10^{-7}	NA
	MfIL-4R α 二量体	8.88×10^5	4.70×10^{-3}	5.30×10^{-9}	25min
アカゲザル	MinIL-4R α 単量体	NA	NA	5.76×10^{-7}	NA
コモンマーモセット	CjIL-4R α 単量体	NA	NA	1.19×10^{-6}	NA
マウス	mIL-4R α 単量体	NB	NB	NB	NB

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 (h:時間、min:分)

NA=入手不可: K_D は Biacore 定常状態結合法を用いて算出したが他のデータは正確に算出できなかった。

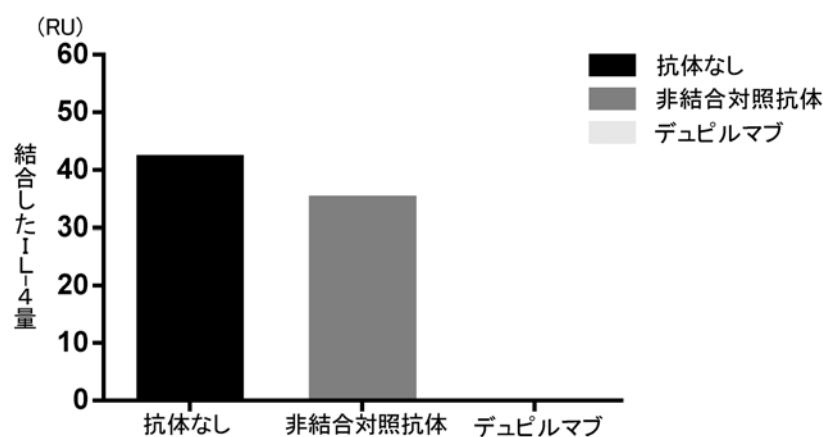
NB=リガンドの試験最高濃度 (800 nmol/L) で結合相互作用は認められなかった。

2) hIL-4 の hIL-4R α への結合に対する阻害作用 (*in vitro*)¹¹⁷⁾

SRP-Biacore 結合分析により、hIL-4 の hIL-4R α への結合に対するデュピルマブの阻害作用を評価した。

センサーチップ上に固定化した hIL-4R α 単量体を、飽和濃度 (333 nmol/L) のデュピルマブ又は同等濃度の非結合対照抗体 (ベバシズマブ) とインキュベーションし、並行して固定化 hIL-4R α 表面に対照緩衝液を注入した。次にデュピルマブ又は対照抗体と 25 nmol/L の hIL-4 との混合物を、対応する抗体で予め結合させた固定化 hIL-4R α 表面に注入した。抗体非存在下で IL-4 を緩衝液対照の受容体表面に注入し、共鳴シグナルの変化を共鳴単位 (RU) で記録し、リガンド結合を評価した。

緩衝液対照又は非結合対照抗体存在下において hIL-4R α 受容体表面に hIL-4 リガンドが結合することが確認された (それぞれ 42 RU 及び 35 RU)。一方、hIL-4 の hIL-4R α への結合の共鳴シグナルは、デュピルマブ存在下で意義のある hIL-4 の結合は認められなかった (0 RU) ことから、デュピルマブは、hIL-4 の hIL-4R α への結合を完全に阻害することが確認された。

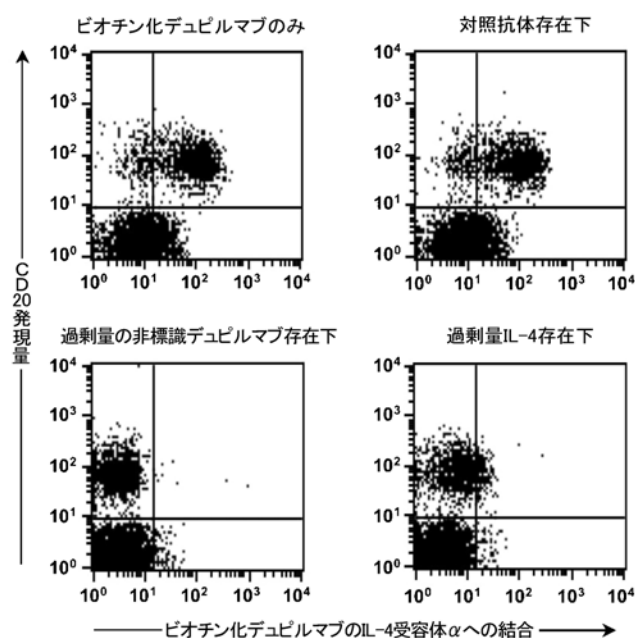


hIL-4 の固定化 hIL-4R α への結合に対する阻害作用

VI. 薬効薬理に関する項目

3) ヒトリンパ球細胞表面の天然 IL-4R α への結合 (*in vitro*)¹¹⁸⁾

ヒト全血より単離したリンパ球細胞を、単独、アイソタイプ対照抗体存在下 (10 μ g/mL)、非標識デュピルマブ存在下 (10 μ g/mL) 又は過剰量の hIL-4 存在下 (10 μ g/mL) のいずれかの条件で、アロフィコシアニン (APC) 結合抗 CD20 抗体 (20 μ L/検体) 及びビオチン化デュピルマブ (1 μ g/mL) とインキュベーションした。前方及び側方散乱光でゲーティングしたリンパ球の蛍光強度を測定した後、APC 及び PE [フィコエリトリン (PE) 結合ストレプトアビジン (SA) が結合したビオチン化デュピルマブ] の蛍光強度を測定した。デュピルマブは、ヒトリンパ球表面の内因性 IL-4R α に結合した。ビオチン化デュピルマブの IL-4R α への結合は、細胞を過剰量の hIL-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た。過剰量の非結合アイソタイプ対照抗体と細胞を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なかった。



デュピルマブのヒトリンパ球表面 IL-4R α への結合

VI. 薬効薬理に関する項目

4) hIL-4 及び hIL-13 シグナル伝達阻害作用 (*in vitro*)¹¹⁹⁾

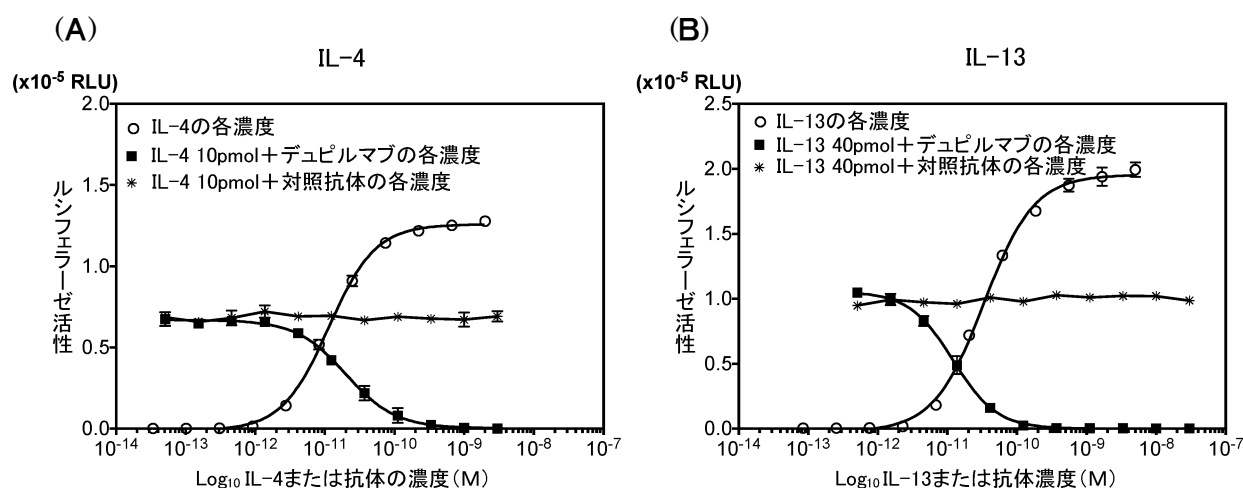
細胞を用いたアッセイにより、I 型及び II 型受容体を介した IL-4シグナル伝達、並びに II 型受容体を介した IL-13シグナル伝達に対するデュピルマブの阻害効果を評価した。

① hIL-4及びhIL-13を介した STAT6シグナル伝達阻害作用

デュピルマブの効力は、IL-4 又は IL-13 で誘導される STAT6（シグナル伝達兼転写活性化因子 6）によるルシフェラーゼ活性に依存するレポーター細胞株（HEK293/STAT6/Luc）により評価した。

HEK293/STAT6/Luc 細胞を漸増濃度の hIL-4 又は hIL-13 で処理したとき、シグナル伝達活性化の増加がみられ、その EC₅₀ は hIL-4 で 11 pmol/L (A)、hIL-13 は 34 pmol/L であった (B)。

デュピルマブは、10 pmol/L の hIL-4 存在下での hIL-4 を介したシグナル伝達を阻害し (A)、その IC₅₀ は 20 pmol/L であった。また、40 pmol/L の hIL-13 存在下での hIL-13 を介したシグナル伝達を阻害 (B) し、その IC₅₀ は 12 pmol/L であった。いずれのアイソタイプ対照抗体も、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た。



hIL-4 及び hIL-13 誘発 STAT6 シグナル伝達活性化に対する作用

② hIL-4 を介した B 細胞活性化/分化マーカー CD23 のアップレギュレーション阻害作用

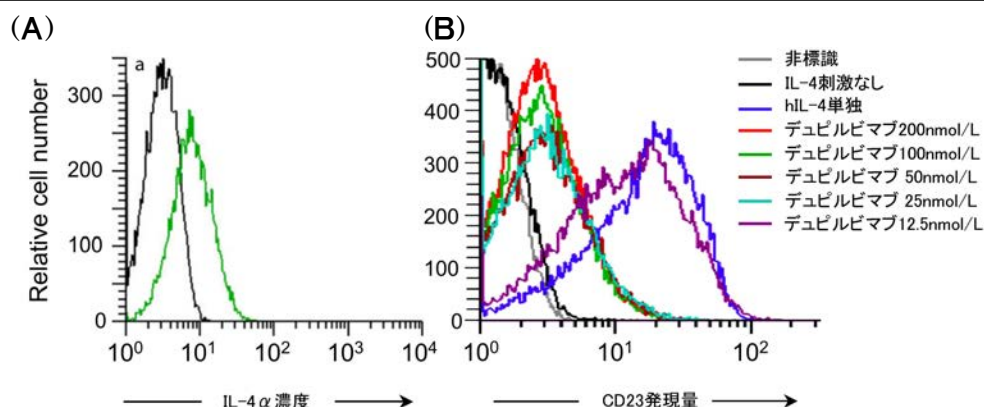
Ramos Burkitt リンパ腫細胞株及び健康ドナー由来ヒト PBMC を用いて、hIL-4 および hIL-13 を介したシグナル伝達に対する阻害作用を評価した。

Ramos Burkitt 細胞表面の IL-4Rα 発現を、PE 結合マウス抗ヒト CD124 抗体で標識することにより確認した。細胞を 1 nmol/L の hIL-4 単独又は 12.5 nmol/L～200 nmol/L の濃度のデュピルマブ存在下で 37℃で 3 日間インキュベーションし、hIL-4 単独並びにデュピルマブ存在下で hIL-4 を処理したときの細胞表面における CD23 発現を測定した。

デュピルマブは、Ramos Burkitt リンパ腫細胞における hIL-4 を介した低親和性 IgE 受容体 CD23 のアップレギュレーションを阻害した。

Ramos Burkitt 細胞表面における CD23 の発現は、IL-4 刺激によって増加し、このアップレギュレーションは、25 nmol/L 以上の濃度のデュピルマブによって阻害された。Ramos Burkitt 細胞における IL-13Rα1 の発現は検出不可能なレベルであるため、本細胞の IL-4 による反応は I 型受容体シグナル伝達によるものである。

VI. 薬効薬理に関する項目



(A) Ramos Burkitt 細胞表面の IL-4 α 発現 (緑色線) 非染色細胞 (黒色線)

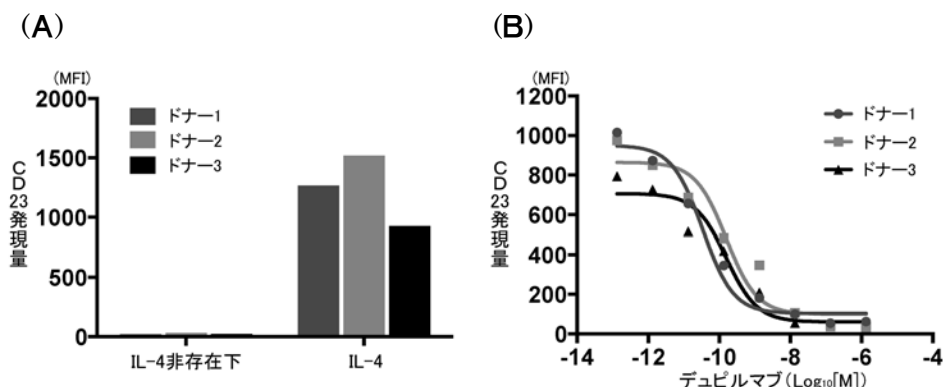
(B) 1 nmol/L の hIL-4 単独 (濃青色線) 及び 12.5 nmol/L (紫色線)、25 nmol/L (淡青色線)、50 nmol/L (茶色線)、100 nmol/L (緑色線) 又は 200 nmol/L (赤色線) のデュピルマブで処理したときの細胞表面における CD23 発現/非染色細胞 (灰色線)、非刺激細胞 (黒色線)

Ramos Burkitt 細胞における hIL-4 刺激 CD23 アップレギュレーションに対する作用

デュピルマブは、ヒト PBMC において hIL-4 で誘導される CD23 のアップレギュレーションも阻害した。

健康ドナー由来のヒト PBMC を hIL-4 及び CD40 抗体 (1 μ g/mL) 存在下で hIL-4 (2 ng/mL, 0.14 nmol/L) と 48 時間インキュベートし、B 細胞の細胞表面活性化/分化マーカー CD23 のアップレギュレーションを評価した。hIL-4 及び抗 CD40 の添加前にヒト PBMC をデュピルマブ (0.13 pmol/L ~ 1.3 μ mol/L) とプレインキュベーションし、デュピルマブの阻害反応を検討した。培養期間終了時の B リンパ球上の CD23 発現を、抗 CD19 及び抗 CD23 を結合した蛍光プローブを含有する抗体カクテルを用いた 2 色 FACS によって分析した。

IL-4 は、CD19 陽性 B 細胞上の CD23 発現を増加させたが、アップレギュレーションの程度は、各ドナー間で異なっていた。デュピルマブは、hIL-4 で誘導される CD23 のアップレギュレーションを用量依存的に阻害し、最大で hIL-4 非存在下で認められる CD23 発現のバックグラウンドレベルまで阻害した。0.14 nmol/L の hIL-4 存在下におけるデュピルマブの阻害作用の IC₅₀ は、34 pmol/L (ドナー 1)、156 pmol/L (ドナー 2) 及び 157 pmol/L (ドナー 3) であった。



ヒト CD19 陽性 B 細胞における hIL-4 刺激 CD23 アップレギュレーションに対する作用

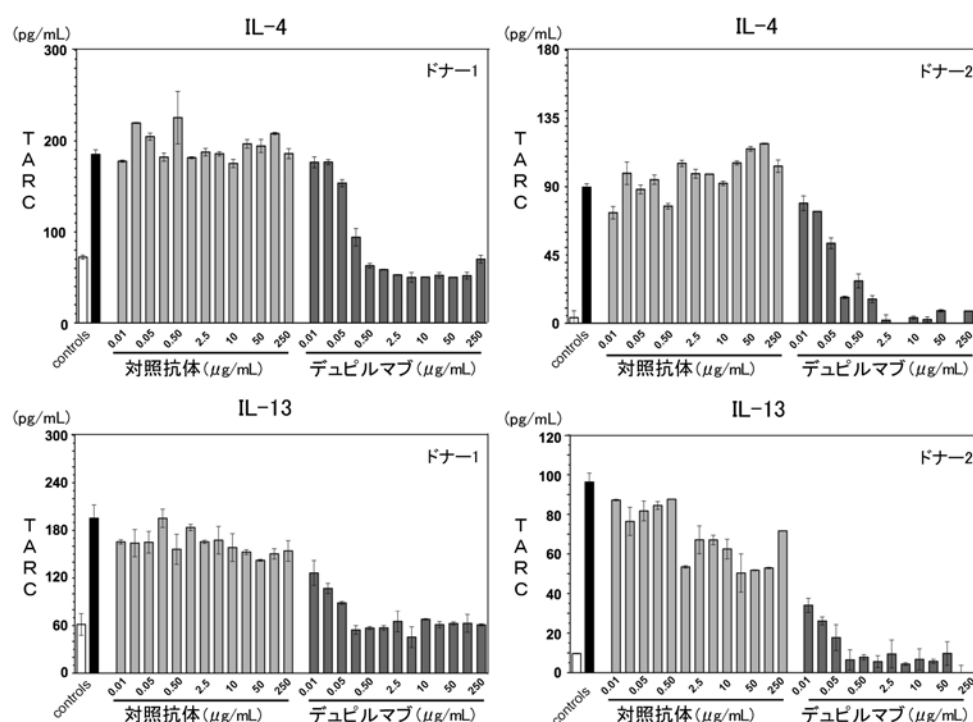
VI. 薬効薬理に関する項目

③ hIL-4 及び hIL-13 を介した 2 型ケモカイン TARC 分泌の阻害作用

hIL-4 及び hIL-13 は、いずれも PBMC 培養において TARC mRNA のアップレギュレーションを誘導することが報告されているため、ヒト全血を用いて hIL-4 又は hIL-13 で刺激したときの TARC 分泌を測定した。

血縁関係のないドナー 2 例から得た血液を 0.5 nmol/L の hIL-4、又は 1.0 nmol/L の hIL-13 存在下で 24 時間培養した。デュピルマブ又は陰性対照抗体を各種濃度（0.01～250 $\mu\text{g/mL}$ ）で添加した後、IL-4 又は IL-13 を添加した。24 時間培養した後、ELISA によって TARC を測定した。IL-4 又は IL-13 非刺激並びに阻害抗体非存在下での IL-4 又は IL-13 単独処理を対照とした。

デュピルマブは、アイソタイプ対照抗体と比較して、TARC 分泌を用量依存的に阻害した。



血縁関係のないドナー 2 例から得た血液を 0.5 nmol/L の hIL-4（A、B）及び 1.0 nmol/L の hIL-13（C、D）の存在下で培養

全血培養における hIL-4 及び hIL-13 刺激性 TARC 分泌に対する作用

また、デュピルマブの IL-4 及び IL-13 刺激性 TARC 分泌阻害作用の IC_{50} 及び IC_{90} を算出した。

デュピルマブ（0.01～250 $\mu\text{g/mL}$ ）の TARC 分泌阻害作用

	IL-4 (0.5 nmol/L)				IL-13 (1 nmol/L)			
	ドナー1		ドナー2		ドナー1		ドナー2	
	nmol/L	$\mu\text{g/mL}$	nmol/L	$\mu\text{g/mL}$	nmol/L	$\mu\text{g/mL}$	nmol/L	$\mu\text{g/mL}$
IC_{50}	0.52	0.08	0.24	0.04	0.27	0.04	0.26	0.04
IC_{90}	1.07	0.16	2.28	0.43	0.58	0.09	0.67	0.1

VI. 薬効薬理に関する項目

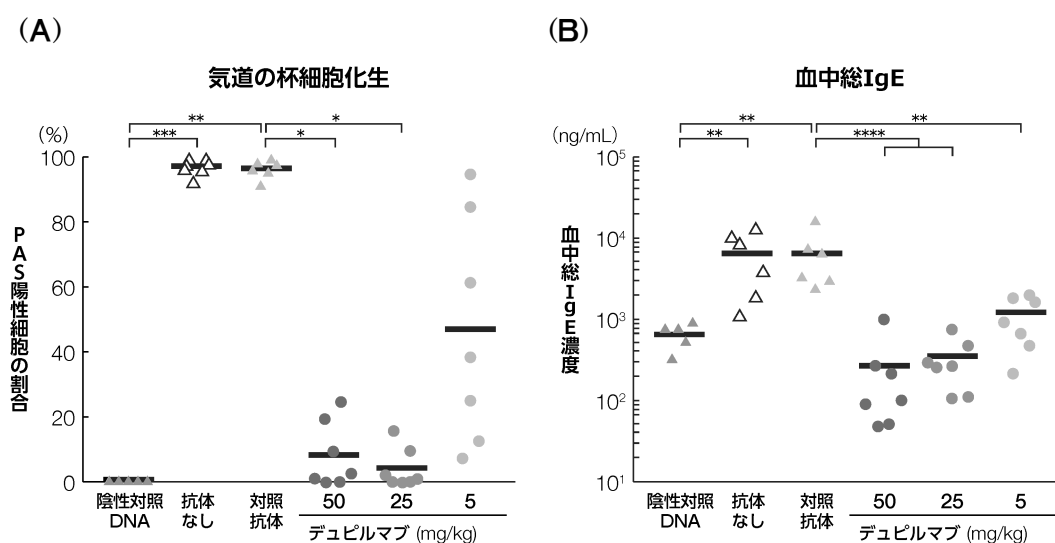
5) マウス 2 型炎症モデルにおける作用 (*in vivo*)¹²⁰⁾

デュピルマブは mIL-4R α に結合しないため (「VI-2.(2)1」の項参照)、mIL-4 及び mIL-4R α 外部ドメインをそれらに相当するヒト配列 (*IL4ra^{hu/hu} IL4^{hu/hu}*) で置換し、hIL-4 及び hIL-4R α 外部ドメインを発現する二重ヒト化マウス (*IL4ra^{hu/hu} IL4^{hu/hu}* マウス) を作製し、2 型サイトカイン応答に対するデュピルマブの阻害作用を評価した。

2 型炎症に対する作用は、2 型サイトカイン 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 (気道杯細胞化生の増加及び血中 IgE 濃度上昇) を指標とした。

IL4ra^{hu/hu} IL4^{hu/hu} マウス (1 群 n=5~7) に流体力学的 DNA 送達 (HDD) 法により陰性対照 DNA 又はマウス IL-25 を導入し、IL-4 及び IL-13 発現のアップレギュレーションを誘導した。0、2、4 及び 7 日目に 50 mg/kg の非結合アイソタイプ対照抗体又は 5、25、50 mg/kg のデュピルマブを投与した。非投与対照群 (抗体なし) も設けた。9 日目に肺組織を採取して過ヨウ素酸シッフ (PAS) 染色し、杯細胞化生は気管支上皮 1 mm あたりの PAS 陽性上皮細胞の百分率 (PAS+Cells %) として示した。また 9 日目の血清を採取し、血清中総 IgE (serum IgE ng/mL) を測定した。

生理的濃度を超える濃度の IL-25 で IL-4 及び IL-13 を誘導すると、気道の杯細胞化生が増加し、血中総 IgE 濃度が上昇した。25 mg/kg 以上のデュピルマブ投与によって、杯細胞化生は有意に抑制され、IgE 濃度は有意に低下した。一方、アイソタイプ対照抗体の投与では、杯細胞化生及び IgE 濃度に対する作用はみられなかった。



杯細胞化生 (A) 及び血清中総 IgE 濃度 (B) のデータの正規性: Kolmogorov-Smirnov 検定

杯細胞化生のデータ (非正規分布) は一元配置 ANOVA 後の Kruskal-Wallis 多重比較検定により、血清中総 IgE 濃度データ (正規分布) は一元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定によって統計的有意性を検討した。

****p<0.0001, ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05

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

VI. 薬効薬理に関する項目

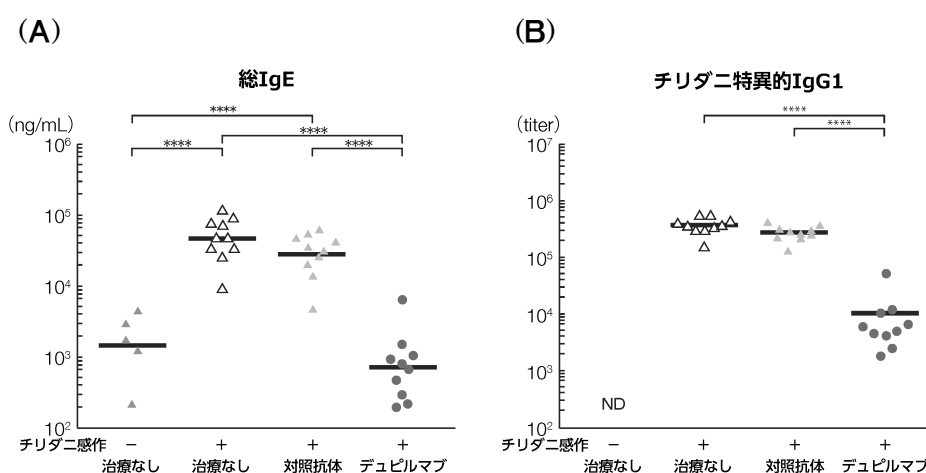
6) マウスアレルゲン誘発性肺炎モデルにおける2型免疫応答に対する作用 (*in vivo*)¹²¹⁾

Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu} マウスを用いて、4週間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評価した。アレルゲンとして、HDM (チリダニ) 抽出物を用い、反復鼻腔内感作した。

Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu} マウス4群に、生理食塩液 (HDM- : n=5) 又は HDM 抽出物 (HDM+ : 1群 n=10) を週3回、連続4週間鼻腔内投与した。2群の HDM 感作マウスには、25 mg/kg のデュピルマブ又はアイソタイプ対照抗体を、1週目から4週目まで週2回皮下投与した。最後の投与終了4日後の試験30日目にすべてのマウスを安楽殺し、心臓穿刺によって採血して血清中総 IgE 濃度、血清中 HDM 特異的 IgG1濃度及びデュピルマブの血清中濃度を ELISA により測定した。HDM 非感作群では、HDM 特異的 IgG1抗体は、検討した最低希釈 (1 : 100) で検出不可能であった。

同マウスから肺を採取して、肺好酸球の割合を FACS で解析するとともに、杯細胞化生について組織学的検査を行った。

デュピルマブを投与した HDM 感作 (HDM+) *Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウスは、非投与 HDM 感作マウス及び対照抗体を投与した HDM 感作マウスと比較して、血中総 IgE 濃度 (Total IgE) 及び血中 HDM 特異的 IgG1濃度が有意に低かった。



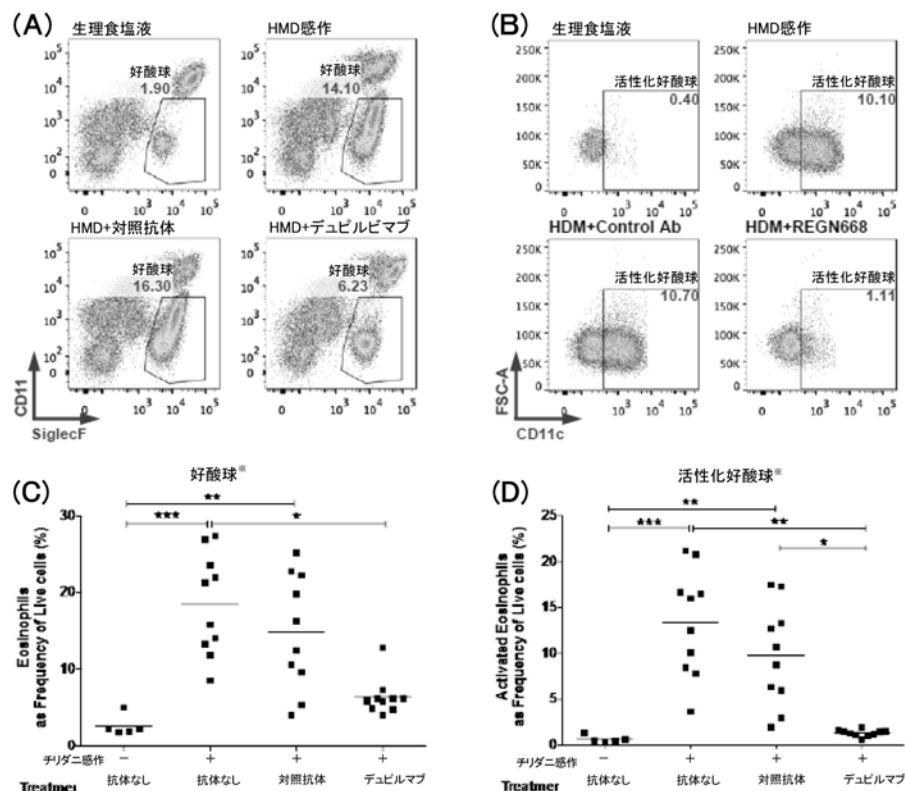
統計的有意差：一元配置ANOVA後のTukeyの多重比較検定 (A：血中総IgE濃度、B：血中HDM特異的IgG1濃度)

****p<0.0001、***p<0.001、ND：検出されず

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 (A) 及び血中HDM特異的IgG1濃度 (B) に対する作用

各投与群の肺好酸球及び活性化好酸球の典型的プロットとともに、肺における総好酸球及び活性化好酸球は、細胞懸濁液中の生細胞の割合として示した。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かった。

VI. 薬効薬理に関する項目



GraphPad Prism 解析 (バージョン 6)

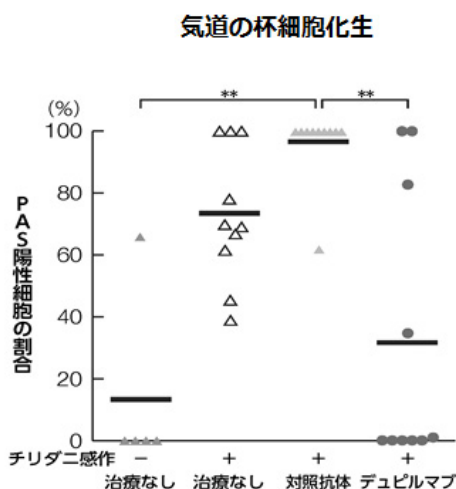
好酸球の統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定

活性化好酸球の統計的有意性: 一元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

4 週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおける肺好酸球浸潤に対する作用

主気管支 1 mm 長 (約 100 個の上皮細胞) における PAS 陽性杯細胞及び総上皮細胞を計数した。杯細胞化生は、気管支上皮 1 mm における PAS 陽性上皮細胞の百分率 (%) として示した。デュピルマブを投与した HMD 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少なかった。



統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定

** : $p < 0.01$

4 週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおける杯細胞化生に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

以上のように、HDM アレルゲン誘発性肺炎モデルにおいて、デュピルマブ（25 mg/kg を週 2 回）4 週間連続投与により、2 型気道炎症に関連するこれらの病理マーカーを抑制した。安楽殺時に採取した血清中の平均デュピルマブ濃度は 377.5 µg/mL であった（抗 hIgG 抗体の ELISA を用いて測定）。

7) マウスアレルギー性喘息モデルの肺機能及び炎症細胞浸潤に対する作用 (*in vivo*)¹²²⁾

Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu} マウスを用いて HDM による 4 週間アレルギー性喘息モデルを作製し、デュピルマブの肺機能及び肺組織への炎症細胞浸潤に対する作用について、独立した 3 試験により評価した。

各試験において、*Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウス 3 群に HDM 抽出物を週 3 回、連続 4 週間鼻腔内投与した（HDM 感作マウス）。非感作マウスには生理食塩液を同様に投与した。HDM 感作マウス 1 群には 10 mg/kg（試験①）若しくは 25 mg/kg（試験②及び③）のデュピルマブのいずれかを、1 群にはアイソタイプ対照 IgG4P 抗体を週 2 回皮下投与した。もう 1 群には抗体を投与せず、抗体非投与対照群とした。

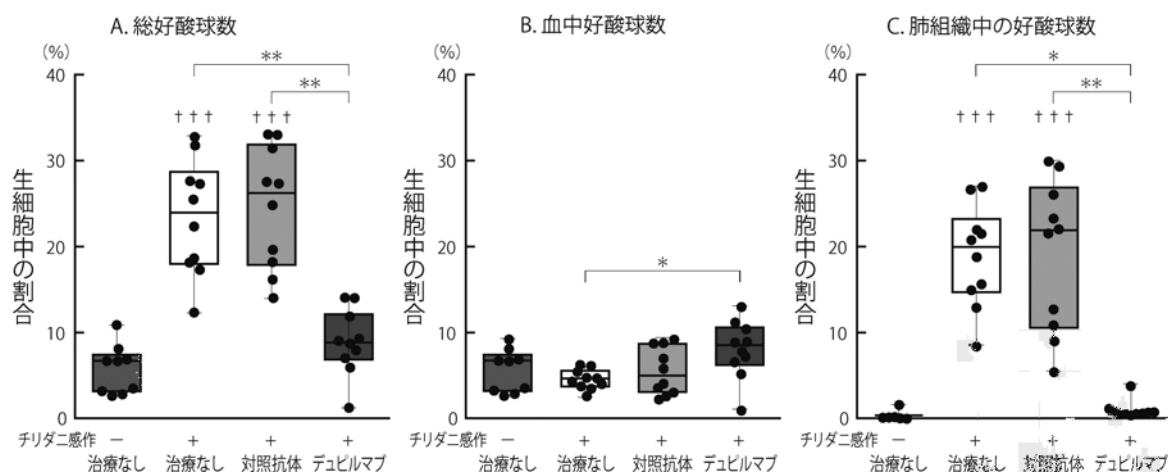
① 血液から肺への免疫細胞の浸潤に対する作用

最終 HDM 処置 4 日後（試験 30 日目）に、マウスに BV650 標識抗 CD45 抗体を投与して循環血中のすべての免疫細胞を標識し、5 分後に安楽殺した。肺を摘出して単細胞浮遊液へと解離させ、フローサイトメトリー分析により、総計、血液及び組織特異的炎症細胞を測定した。血液中の免疫細胞と肺組織中の免疫細胞は二重染色法を用いて区別した。

4 週間の HDM 曝露により肺への好酸球浸潤の有意な増加がみられ、アイソタイプ対照抗体は好酸球浸潤に影響を及ぼさなかったが、4 週間のデュピルマブ投与により肺への好酸球浸潤は抑制された（アイソタイプ対照抗体との比較で 96%低下、 $p < 0.01$ ）。

肺への好酸球浸潤に対する抑制作用に伴い、血液中の好酸球数は、抗体非投与対照群（4.5%、 $p < 0.05$ ）又はアイソタイプ対照抗体群（5.5%、 $p = ns$ ）に比べて、デュピルマブ投与群（8%）では増加又は増加傾向が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目



HDM 誘発喘息モデルにおける肺への好酸球浸潤に対する作用

GraphPad Prism 解析 (バージョン 6)

好酸球総数及び組織中好酸球数の統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定

血液中好酸球の統計的有意性: 一元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ (群間差)

†††= $p < 0.001$ (非感作群との比較)

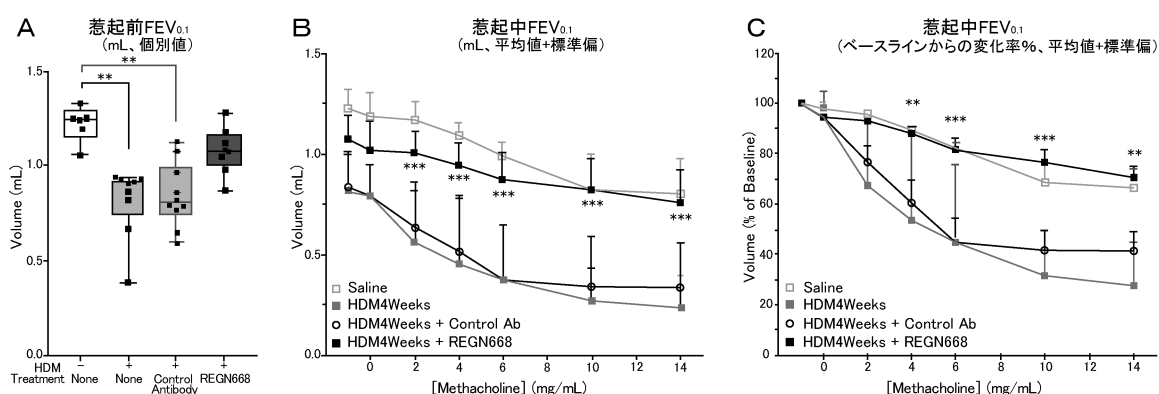
② 肺でのケモカイン及び Type 2 炎症性サイトカインの発現に対する作用

デュピルマブ 25 mg/kg を週 2 回皮下投与により、病原性 ST2+CD4⁺T 細胞の出現頻度を顕著に低下させた。さらに、HDM によって誘導される主要な好酸球走化性因子エオタキシン 1 (Ccl11) 並びに type 2 炎症性サイトカイン IL4、IL5 及び IL6 の mRNA 発現もアイソタイプ対照抗体と比較して有意 ($p < 0.05$) に抑制した。また、デュピルマブ投与マウスにおいて測定したケモカイン及び type 2 サイトカイン (Ccl11、Ccl24、Ccl17 [TARC]、Ccl2 [MCP-1]、IL4、IL5、IL13 及び IL6) の mRNA 発現量はすべて HDM 無処置マウスと同程度であった。

③ 肺機能及びメタコリン (MCh) 刺激時の気道過敏性 (AHR) に対する作用

最終 HDM 処置 72~100 時間後、強制振動法及び flexiVent®法を用いた陰圧強制呼気により、マウスの肺機能及び AHR を評価した。惹起前の初回測定後、マウスにムスカリン受容体アゴニストである MCh を漸増用量 (0、2、4、6、10 及び 14 mg/mL) で 1 回当たり 10 秒間噴霧し、肺機能を記録した。なお、次の用量に進む前に、volume history を正常化させ、マウスの呼吸器系に残存する MCh を除去するため、deep inflation を実施した 4 週間の HDM 処置により 0.1 秒量 (FEV_{0.1}) が有意に低下し、2 mg/mL 超の MCh により惹起される反応にも有意な障害が生じた。デュピルマブ 25 mg/kg を週 2 回、4 週間皮下投与することにより、MCh 惹起前及び惹起中 FEV_{0.1} の低下が抑制され、デュピルマブ投与マウスは、HDM 無処置マウスと同等の AHR を示した。一方、アイソタイプ対照抗体は、肺機能及び MCh 惹起反応に対して影響を及ぼさなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目



HDM 誘発喘息モデルにおける肺機能障害に対する作用

GraphPad Prism 解析 (バージョン 6)

FEV_{0.1}の統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定

惹起後 FEV_{0.1}の統計的有意性: 二元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

8) ハプテン誘発接触過敏症 Type2 皮膚炎モデルにおける作用 (*in vivo*)¹²³⁾

デュピルマブのマウス相同抗体である M2M1869N の IL-4 及び IL-13 誘発 2 型炎症抑制効果を、AD 様炎症モデルであるハプテン誘発接触過敏マウスモデルを用いて評価した。本モデルでは、皮膚にハプテンを塗布して感作させ、その後同じハプテンを再度塗布することにより急性皮膚炎症を惹起させた。

BALB/c マウスに、リン酸緩衝生理食塩液 (PBS)、M2M1869N (20 mg/kg)、アイソタイプ対照抗体 (isotype control、20 mg/kg) もしくはマウス IL-13Rα2-Fc 融合タンパク質 (REGN129、20 mg/kg) を感作 30 分前に皮下投与し、第 1 日及び 2 日に、胸部皮膚に 0.5% FITC (Fluorescein isothiocyanate) を DBP (Dibutyl phthalate) とアセトン (1:1) 溶液に溶解した溶液 (FITC/DBP) を塗布することにより 2 回感作し、6 日後、マウスに再び PBS、アイソタイプ対照抗体 (20 mg/kg)、REGN129 (20 mg/kg) 又は M2M1869N (20 mg/kg) を皮下投与した後、左耳介両側に FITC/DBP を塗布した。右耳介には溶媒を塗布した。未処置 (無感作対照群 unsensitized control) も設けた。FITC/DBP 塗布の 0 (ベースライン値)、6、24 時間後に耳厚を測定した。

FITC/DBP 溶液で感作したマウスでは、FITC/DBP 塗布 (FITC 惹起) の 6 及び 24 時間後に無感作対照群と比較して顕著な左耳介腫脹が認められ、6 時間後よりも 24 時間後の方が顕著であった。M2M1869N 投与では、アイソタイプ対照群 (陰性対照群) に比べ、耳介腫脹抑制傾向を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

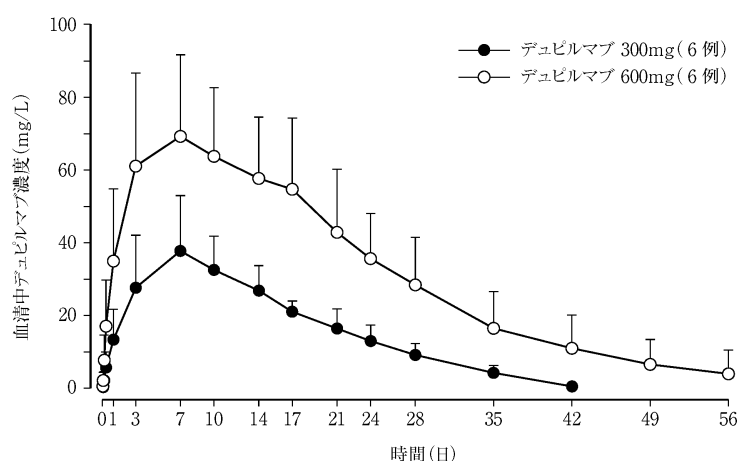
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人を対象とした単回投与試験 (TDU12265試験) ¹⁾

日本人健康成人男性 32 例をデュピルマブ（本剤）75、150、300、600 mg の用量^{注)}（各投与群 6 例）及びプラセボ群 8 例にランダムに割り付けた。単回皮下投与したとき、デュピルマブは 7 日目で最高血清中濃度（ t_{max} ：中央値）に到達した。機能性デュピルマブの平均全身曝露量は用量比例性を上回る増加を示し、投与量が 75 mg から 600 mg に 8 倍増加したとき、 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC の幾何平均値は、それぞれ 13.1 倍、30.4 倍及び 24.2 倍に増加した。しかし、300 mg から 600 mg の 2 倍の投与量増加に対し AUC_{last} の増加は 2.52 倍であり、高濃度域では、ほぼ線形の薬物動態（PK）が示され、標的介在性の消失は実質的に飽和していることが示唆された。

日本人健康成人に本剤 300 mg 又は 600 mg を単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



本剤 300 mg 又は 600 mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤 300 mg 又は 600 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差)、*：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

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈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

VII. 薬物動態に関する項目

60kg 以上：初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔
 〈結節性痒疹〉
 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mg を皮下投与し、その後は1回300mg を2週間隔で皮下投与する。
 〈特発性の慢性蕁麻疹〉
 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mg を皮下投与し、その後は1回300mg を2週間隔で皮下投与する。
 通常、12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。
 30kg 以上60kg 未満：初回に400mg、その後は1回200mg を2週間隔
 60kg 以上：初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔
 〈気管支喘息〉
 通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mg を皮下投与し、その後は1回300mg を2週間隔で皮下投与する。
 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 300 mg を 4 週間隔で皮下投与できる。

2) 患者を対象とした反復投与試験

成人患者

アトピー性皮膚炎患者に本剤（初回600mg、以降300mg Q2W 投与）を16 週間反復皮下投与したとき、並びに結節性痒疹患者、特発性の慢性蕁麻疹患者に本剤（初回600mg、以降300mg Q2W 投与）を24週間反復投与したとき、また、気管支喘息患者（初回600mg、以降300mg Q2W 投与）、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者（300mg Q2W 投与）及び、慢性閉塞性肺疾患患者（300mg Q2W 投与）に本剤を52週間反復皮下投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（16又は24週）は以下に示すとおりであった^{2, 4, 25, 28, 30, 34, 37}。

成人患者における本剤反復皮下投与時の血清中トラフ濃度（mg/L）

対象患者	例数 (名)	トラフ濃度（mg/L） (平均値±標準偏差)	投与期間（週）
アトピー性皮膚炎	219	73.3±40.0	16
結節性痒疹	65	60.2±34.7	24
特発性の慢性蕁麻疹	62	63.5±34.2	24
気管支喘息	544	69.0±37.8	24
慢性閉塞性肺疾患	427	62.1±34.4	24
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	142	80.2±35.3	24

小児 AD 患者（EFC16823 試験）¹²⁴⁾

生後 6 カ月以上 18 歳未満の日本人 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤を体重別の用法・用量（体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg Q4W、体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg Q4W、体重 30 kg 以上 60 kg 未満：200 mg〔初回 400 mg〕Q2W、体重 60 kg 以上：300 mg〔初回 600 mg〕Q2W）で 52 週間反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、以下のとおりであった。

VII. 薬物動態に関する項目

小児 AD 患者における本剤反復皮下投与時の血清中トラフ濃度推移 (μg/mL)

体重	用法・用量	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
5kg以上15kg 未満	200mgQ4W	47.6±22.8 (3)	83.1±37.6 (3)	95.7±38.6 (3)	141.8±85.5 (3)	130.6±75.7 (3)
15kg以上30kg 未満	300mgQ4W	38.8±21.1 (10)	80.3±33.3 (7)	86.6±29.9 (7)	98.0±19.6 (4)	64.1±12.6 (4)
30kg以上60kg 未満	200mgQ2W (初回 400mg)	61.3±26.2 (13)	59.7±24.5 (12)	62.5±29.7 (14)	72.0±37.7 (13)	68.6±36.1 (12)
60kg以上	300mgQ2W (初回 600mg)	64.1±14.3 (3)	75.4±9.96 (3)	90.1±26.2 (3)	80.1±24.2 (3)	83.5±24.0 (3)

平均値±標準偏差 (例数)

小児喘息患者 (LTS14424 日本サブ試験) ¹²⁵⁾

6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤を体重別の用法・用量 (体重15 kg 以上30 kg 以下: 100 mg Q2W 又は300 mg Q4W、体重30 kg 超: 200 mg Q2W) で64週間反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、以下のとおりであった。

小児喘息患者における本剤反復皮下投与時の血清中トラフ濃度推移 (mg/L)

体重	用法・用量	投与12週時 (例数)	投与24週時 (例数)	投与52週時 (例数)	投与64週時
15 kg以上30 kg 以下	100 mg Q2W	38.6 (20.9) (3)	41.3 (22.1) (3)	41.0 (23.2) (3)	BLQ (0.00)
15 kg以上30 kg 以下	300 mg Q4W	53.1 (18.6) (3)	55.2 (14.6) (3)	59.3 (18.1) (3)	BLQ (0.00)
30 kg超	200 mg Q2W	79.1 (24.5) (7)	98.3 (18.1) (6)	91.1 (28.7) (7)	BLQ (0.00)

平均値 (標準偏差)

BLQ: 定量限界以下 (0.078 mg/L)、NC: 計算されていない

注) 本剤の承認されている用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg 以上15kg 未満: 1 回200mg を4 週間隔

15kg 以上30kg 未満: 1 回300mg を4 週間隔

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

60kg 以上: 初回に600mg、その後は1 回300mg を2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg 以上: 初回に600mg、その後は1回300mg を2週間隔

〈気管支喘息〉

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

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

VII. 薬物動態に関する項目

〈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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

本剤は皮下投与製剤であるため、該当資料なし

2) 併用薬の影響

①ステロイド外用剤の併用（R668-AD-1224試験）^{4,5)}

ステロイド外用剤（TCS）を併用した患者の血中デュピルマブ濃度推移（R668-AD-1224試験）は、本剤単独療法の患者の濃度推移（R668-AD-1334試験、R668-AD-1021試験及びR668-AD-1416試験）と非常に類似していたことから、TCSはデュピルマブの薬物動態に影響しないことが示唆された。

2. 薬物速度論的パラメータ¹²⁾

(1) 解析方法

第I相臨床試験では、本剤単回（静脈内又は皮下）投与後に頻回採血によりデータを収集し、これらの臨床試験で得られたデュピルマブ濃度－時間データを用いて、ノンコンパートメント解析によりPKパラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析から0.306/dと算出された。

(3) 消失速度定数

母集団薬物動態解析から0.0477 (0.00078)/dと算出された。

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析から0.131 L/dと算出された。

(5) 分布容積

日本人健康成人男性を対象とした第I相臨床試験(TDU12265試験)で、本剤を単回皮下投与したときの見かけの定常状態での推定分布容積は6.6～10.7 Lと算出された。

母集団薬物動態解析による本剤を皮下投与したときの分布容積は、約4.6 L（中央分布容積[V2]：2.74 L、末梢分布容積[V3]：1.86 L）と算出された。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析¹²⁶⁾

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は、健康被験者及び各適応症の患者の臨床試験データを用いて、NONMEMにより実施した。デュピルマブの薬物動態は、一次吸収過程並びに線形性及び非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を有する2-コンパートメントモデルで記述された。

(2) パラメータ変動要因

疾患によらず、体重はデュピルマブの曝露量に顕著な影響を与える要因であるが、年齢、性別、人種はデュピルマブの曝露量に明らかな影響を及ぼさなかった。また、疾患間で薬物動態に顕著な差は認められていない。

4. 吸収¹²⁶⁾

母集団薬物動態解析により推定される本剤皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった（AD患者で64%、気管支喘息患者では61%、鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎患者では62.8%）。

健康被験者に本剤を単回SC投与したときの t_{max} の中央値は3～7日間であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考（動物試験）>¹²⁷⁾

妊娠した雌カニクイザル（各用量18又は20例）に妊娠20～22日（妊娠判定日による）から妊娠終了時まで（最長21週間）、溶媒対照又はREGN646（デュピルマブ）25又は100 mg/kgを毎週1回皮下投与した。

妊娠中及び分娩後91日まで、25又は100 mg/kg/週のREGN646を皮下投与された母動物の大部分（25又は100 mg/kg/週群それぞれ70%及び85%を超える）で、妊娠中及び分娩後91日までの血清中REGN646濃度は定量下限以上であった。また、大多数の出生児（25又は100 mg/kg/週群の75%及び100%）で、最初の試料採取時点（生後14日）及び出生後28日ま

VII. 薬物動態に関する項目

で血清中に REGN646 が検出され、100 mg/kg/週群の出生児 12 例中 11 例で出生後 91 日まで、血清中に REGN646 が検出されたことから、妊娠期間中に胎児が REGN646 曝露を受けたと推定された。

試験終了時（出産後 180 日）には、25 mg/kg/週群のいずれの母動物でも血清中に REGN 646 は検出されず、100 mg/kg/週群の母動物 12 例中 1 例のみで REGN646 が検出された。また、いずれの群の出生児でも、出生後 180 日までに、血清中に REGN 646 は検出されなくなった。出生児血清中の REGN646 濃度は、それぞれの母動物の血清中濃度に比べて低かった。出生後 14、28 及び 91 日の血清中 REGN646 濃度比（母動物／出生児）の平均値は 1.19～1.65 の範囲であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に分泌することが知られている。

<参考（動物実験）>

多くの免疫グロブリンがヒト乳汁中に分泌されるが、サル乳汁からの IgG4 の経口吸収はごくわずかであると推定される。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

デュピルマブの代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への代謝に限定されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

該当資料なし

多くの治療用生物製剤と同様、モノクローナル抗体医薬である本剤は、腎臓からの排泄又は肝臓での代謝はないと考えられる。デュピルマブの分子サイズは大きいことから、腎臓での排泄は考えられず、またその代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への代謝に限定されると考えられる。したがって、排泄を検討した試験は実施していない。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害¹²⁶⁾

母集団薬物動態解析の結果から、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：30～<80 mL/min）は、デュピルマブの薬物動態に影響を与えなかった。

2) 抗薬物抗体（ADA）

成人アトピー性皮膚炎患者^{2,4,7,44)}

ADA が本剤の薬物動態に及ぼす影響に関して、中程度以上の抗体価の ADA 陽性例では本剤の曝露量の低下傾向が認められた。また、高抗体価の ADA に関連した血清病（R668-AD-1225 試験）及び血清病様反応（R668-AD-1314 試験）がそれぞれ 1 例認められた。

なお、抗体価の区分について、抗体価 1,000 未満は低抗体価、1,000 以上 10,000 以下は中程度の抗体価、10,000 超は高抗体価と定義された。

VII. 薬物動態に関する項目

ADA 有無別の血清中本剤トラフ濃度の推移 (µg/mL)

			R668-AD-1334 試験		R668-AD-1224 試験		
			投与 4 週後	投与 16 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 52 週後
Q2W 群	ADA 陰性		64.3 ± 26.0 (187) [12.6, 187]	79.0 ± 37.7 (187) [0, 204]	62.4 ± 23.5 (89) [13.5, 179]	84.5 ± 38.9 (89) [0, 244]	86.0 ± 43.4 (89) [0, 195]
	ADA 陽性	低抗体価	37.8 ± 27.3 (30) [0, 110]	41.7 ± 37.8 (31) [0, 154]	39.8 ± 25.3 (11) [4.56, 88.7]	47.4 ± 21.0 (11) [7.03, 72.6]	47.3 ± 30.6 (10) [0.347, 89.7]
		中程度の抗体価	14.1 (1)	0.128 (1)	5.46 (1)	32.0 (1)	24.9 (1)
		高抗体価	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	中和抗体陽性		9.07 ± 7.87 (3) [0, 14.1]	28.0 ± 52.7 (4) [0, 107]	5.46 (1)	32.0 (1)	24.9 (1)
QW 群	ADA 陰性		121 ± 49.7 (187) [22.6, 412]	179 ± 72.7 (185) [0, 425]	118 ± 37.4 (267) [16.4, 245]	189 ± 69.2 (261) [0, 405]	193 ± 86.3 (250) [0, 438]
	ADA 陽性	低抗体価	112 ± 57.9 (11) [15.6, 204]	136 ± 67.0 (11) [35.5, 236]	92.7 ± 54.3 (34) [5.36, 210]	154 ± 83.8 (32) [36.5, 386]	142 ± 98.8 (34) [0, 361]
		中程度の抗体価	2.41 (2) [0, 4.81]	17.8 (2) [9.25, 26.4]	14.5 (2) [8.41, 20.6]	80.1 (2) [68.9, 91.3]	165 (2) [144, 186]
		高抗体価	0.04 (2) [0, 0.08]	0 (2) [0, 0]	該当なし	該当なし	該当なし
	中和抗体陽性		0.04 (2) [0, 0.08]	0 (1)	8.41 (1)	91.3 (1)	144 (1)

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段〔最小値、最大値〕

小児アトピー性皮膚炎患者¹²⁸⁾

生後 6 カ月以上 18 歳未満の日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした EFC16823 試験のランダム化投与期間において、治験薬投与下で発現した ADA はデュピルマブ群 2 名 (6.7%)、プラセボ群 2 名 (6.3%) に認められた。治験薬投与下で発現した ADA は、いずれも低抗体価で判定不能な ADA 反応であった。NAb 陽性反応は、これら ADA 陽性反応を示した被験者のうちデュピルマブ群の 1 名 (3.3%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

結節性痒疹患者（EFC16459、EFC16460 試験）^{25,27)}

結節性痒疹患者での治験薬投与下で発現した ADA の発現割合及び薬物濃度、有効性又は安全性への ADA の影響は、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団で認められたものと同様であった。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は本剤群で 7.7%、プラセボ群では 2.0% であった。ADA の持続性反応は本剤群 1.4% であり、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価の ADA 反応 (10,000 超) は認められなかった。

特発性の慢性蕁麻疹患者（EFC16461 試験）^{28,29)}

特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした EFC16461 Study A 及び Study B の 24 週間の治験薬投与期間を通して治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応は、デュピルマブ群で 6.6%、プラセボ群で 0.8% に認められた。ADA の持続性反応は、デュピルマブ群で 0.8% に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められたデュピルマブ群の 8 名のうち、7 名は低抗体価 (1,000 未満) の ADA 反応を示し、中程度の抗体価 (1,000 以上 10,000 以下) を示した被験者は 1 名のみであった。高抗体価 (10,000 超) の ADA 反応を示した被験者はいなかった。デュピルマブ群の 1.7%、プラセボ群の 0.8% が NAb 陽性に分類された。

VII. 薬物動態に関する項目

喘息患者（EFC13579、EFC13691 試験）³⁰⁻³³⁾

喘息患者における高用量の本剤投与では、治験薬投与下に発現した ADA 反応及び持続性反応の発現頻度は低く、大部分は低抗体価であった。ADA 産生はデュピルマブ濃度の低下と関連性がみられたが、これは高抗体価 (> 10,000) の患者においてのみ有意であった。

EFC13759 試験で高抗体価の ADA 反応がみられた少数例 (200 mg Q2W : 5 例、300 mg Q2W : 3 例) で、デュピルマブ曝露量の著しい低下が認められ、デュピルマブ濃度は Week 4 以降減少を続け、測定法の定量下限 (0.078 mg/L) 未満又は付近となった。EFC13691 試験でも同様に、ADA 反応と PK の関連性は高抗体価の患者で明確にみられた。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者（EFC14153、LTS14424 試験）^{34, 35, 45)}

・ EFC14153 試験

ADA 陽性反応は、デュピルマブ群の 17 例 (6.3%) 及びプラセボ群の 4 例 (3.0%) に認められた。NAb 陽性反応は、デュピルマブ群の 6 例 (2.2%) 及びプラセボ群の 1 例 (0.8%) に認められた。持続性 ADA 反応が認められた被験者数は、デュピルマブ群の 9 例 (3.3%) に対して、プラセボ群では 1 例 (0.8%) であった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応が認められた被験者において、高抗体価の ADA 反応は認められず、大部分は低抗体価の ADA 反応であった。

・ LTS14424 メイン試験

ADA 陽性反応の発現割合は、全体で 4.7% であった (デュピルマブ/デュピルマブ群 : 2.9%、プラセボ/デュピルマブ群 : 8.1%)。中和抗体陽性反応の発現割合は、全体で 1.9% であった。ADA 陽性反応のほとんどは低抗体価又は中程度の抗体価の ADA 反応であり、高抗体価の ADA 反応の発現割合は 0.3% であった。高抗体価の ADA 反応を示した 1 例を除き、デュピルマブの曝露量は治験薬投与下で発現した ADA 陽性の被験者と ADA 陰性の被験者の間で大部分が重なっていた。

・ LTS14424 試験 日本サブ試験

ADA 陽性反応は全体で 1 例 (7.7%) に認められた (100mg Q2W 群 : 1 例 [33.3%])。1 例に認められた ADA 陽性反応は、低抗体価 (1,000 未満) の ADA 反応で、一過性反応であった。本治験では、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応が認められた被験者はいなかった。また、中和抗体陽性反応を示した被験者はいなかった。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者（EFC14146、EFC14280 試験）³⁹⁻⁴¹⁾

治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は、300 mg Q2W 群では 4.3%、プラセボ群では 2.1% で、持続性 ADA 反応は、300 mg Q2W 群全患者の 1.6% で認められ、プラセボ群では 0.7% であった。治験薬投与下に発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価の ADA 反応 (>10,000) は、本剤群の 0.9% の患者で認められたが、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は、24 週間投与 (EFC14146 試験の 300 mg Q2W 群) 又は 52 週間投与 (EFC14280 試験の 300 mg Q2W 及び 300 mg Q2-4W 群) で同様であった (2.1%~4.8%)。

VII. 薬物動態に関する項目

慢性閉塞性肺疾患患者（EFC15804 試験、EFC15805 試験）¹²⁹⁾

Week52 までの on- treatment 期間における治験薬投与下で発現した ADA 陽性反応はデュピルマブ群の 8.4%及びプラセボ群の 1.8%に認められ、そのほとんどが低抗体価（1,000 未満）の ADA 反応であった。NAb 陽性反応はデュピルマブ群の 3.1%及びプラセボ群 1.1%に認められた。低抗体価の ADA 陽性反応を示した被験者の個々のデュピルマブ濃度の実測値は、おおむね ADA 陰性被験者の濃度範囲内であった。高抗体価（10,000 超）の ADA 陽性反応と NAb 陽性反応を示したデュピルマブ群の 6 名では、デュピルマブの曝露量は顕著に低下した。ADA の発現と安全性の間に意味のある関連性は認められず、高抗体価の ADA 反応を示した 6 名を除き、有効性への影響も認められなかった。

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

本剤は各適応疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により再び同様の過敏症があらわれ
るおそれがある。本剤には「IV.製剤に関する項目 2. 製剤の組成」に記載されている成分が含ま
れているので、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対して過敏症の既往歴がある場
合には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 好酸球増加症があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では好酸球性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。[11.1.2 参照]
- 8.5 本剤は IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を抑制する。2 型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]
- 8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
- 8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

＜アトピー性皮膚炎＞

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

＜気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患＞

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

（解説）

- 8.1 本剤は喘息等の合併する他のアレルギー性疾患に対しても臨床効果を示す可能性があるが、その治療の目的に使用されるものではないため、当該アレルギー性疾患に対しては適切に治療される必要があり、適切な治療が行われなかった場合には、喘息等の症状が急激に悪化し、場合によっては死亡に至るおそれもある。そのため、本剤投与中止後の疾患管理も含め、本剤による治療開始時から喘息等の合併するアレルギー性疾患の主治医と適切に連携し、患者に対しては医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を自己判断で変更することのないように指導すること。
- 8.2 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。そのため、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 長期に経口ステロイドを投与している患者において、急に経口ステロイドの投与を中止した場合、経口ステロイドでコントロールされていた症状が急激に悪化する可能性が考えられるこ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

とから、設定した。

- 8.4 喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎で認められている。
- 8.5 本剤の作用機序を考慮し設定した。
- 8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種に対する安全性は確認されていないので避けること。
- 8.7 自己投与における一般的留意事項として設定した。
- 8.8 アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、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。
- 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速やかに受診し医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

- 9.1.1 本剤の投与により 2 型免疫応答が抑制され、寄生虫感染に対する生体防御機能が影響を受ける可能性あるため、寄生虫感染者に対しては本剤を投与する前に治療を行うこと。また、本剤投与中に患者が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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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ン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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

9.5 一般的に、本剤のような IgG 抗体は胎盤を通過し、その移行量は妊娠後期において最も高いとされ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。また、妊婦に対する安全性は検討されていない。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上、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。

（6）授乳婦

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 IgG 4モノクローナル抗体であり、ヒト Ig G は乳汁中に移行することが知られている。

（解説）

9.6 本剤のヒト乳汁中への移行については不明だが、少量ではあるもののヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

（7）小児等

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈結節性痒疹、慢性閉塞性肺疾患、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。

〈気管支喘息〉 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。

（解説）

9.7

〈アトピー性皮膚炎〉

低出生体重児、新生児及び生後 6 カ月未満の乳児における臨床試験は実施していないことから設定した。

〈結節性痒疹〉 〈慢性閉塞性肺疾患〉 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

承認時まで国内で小児における臨床試験を実施していないことから設定した。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

本剤の臨床試験では 6 歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とし、6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていないことから設定した。また、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が限られているため、明記した。

〈気管支喘息〉

承認時まで国内で 6 歳未満の小児における臨床試験を実施していないことから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

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。

（解説）

9.8 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下していることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 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]

（解説）

11.1.1 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。

<初期症状> 血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等

11.1.2 喘息治療中の患者において好酸球性肺炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの臨床症状を伴う好酸球増加症があらわれることがあるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	蟻虫症
眼 障 害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	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

(解説)

発現頻度は日本人が参加した成人及び小児アトピー性皮膚炎患者、結節性痒疹患者、特発性の慢性蕁麻疹患者、6歳以上12歳未満の小児患者も含めた気管支喘息患者、慢性閉塞性肺疾患患者、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験で認められた副作用の集計に基づいている。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

臨床試験（R668-AS-0907）において、単回静脈内投与で 12mg/kg まで投与されたが、重篤な有害事象は認められていないとの報告がある。過量投与された場合には、患者にみられる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

11. 適用上の注意

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤を適用する際の一般的な注意事項を記載した。

14.1.1 冷たい薬液を投与すると痛みを感じやすいため、室温に戻してから投与すること。

14.1.2 本剤は無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液剤である。投与前に液中に異物や変色、またシリンジに損傷がないか確認すること。

14.1.3 使用時の安全及び汚染防止のため、キャップは投与するまで外さず、キャップを外したら直ちに投与すること。キャップが外れていた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

14.2.4 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.5 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

（解説）

14.2.1 本剤は腹部、大腿部、あるいは上腕部に投与すること。その他の部位には投与しないこと。腹部に投与する場合は、へその周り 5 cm を外して投与すること。また、同一箇所への繰り返しの投与は行わないこと。

14.2.2 本剤の投与により注射部位反応の副作用がみられている。投与に際しては紅斑やそう痒感などの注射部位反応に注意し、正常な皮膚の部位に投与し、皮膚の敏感な部分や異常のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位への投与はしないこと。

14.2.3 皮膚及び皮下組織の薄い患者（例えば 2 歳未満の患者）に投与する際にはペン製剤は用いず、シリンジ製剤を用いること。

14.2.4 他剤と混和した際の配合変化については検討を行っていないことから設定した。

14.2.5 本剤は 1 回で全量を使用する製剤である。残薬は再使用しないで廃棄すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合は下表のとおりであった。なお、プラセボ群の ADA 陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ 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 か月～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%
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%

（解説）

15.1 本剤はモノクローナル抗体であるため、本剤にて治療中の患者において抗薬物抗体（ADA）が検出されることがある。

国内外で実施したアトピー性皮膚炎患者、結節性痒疹患者、特発性の慢性蕁麻疹患者、気管支喘息患者、慢性閉塞性肺疾患患者又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験成績から得られた抗デュピルマブ抗体の情報を記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹³⁰⁾

カニクイザルを用いた REGN646 の反復投与毒性試験（1～100 mg/kg/週の用量を最長 6 カ月間皮下投与）及びマウスを用いた REGN1103 の探索的反復投与毒性試験（10～200 mg/kg/週の用量を最長 7 週間皮下投与）において、安全性薬理エンドポイント（一般状態、体温、心拍数、脈拍、心電図）を組み入れ、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響について評価した。呼吸系の評価は一般状態検査と同時に行った。

1) 中枢神経系

カニクイザルに REGN646 を投与した反復投与毒性試験及びマウスに REGN1103 を投与した反復投与毒性試験において、被験物質に関連する中枢神経系の一般状態の変化及び体温への影響はみられなかった。

2) 心血管系

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験のいずれの試験においても、REGN646 に関連する心拍数、血圧及び ECG パラメータの変化は認められなかった。5 週間反復投与毒性試験では、ECG の評価には、I、II、III、aVR、aVL 及び aVF 誘導を用いた。13 週間反復投与毒性試験では、ECG の評価には、I、II、aVF、CV4RL 及び CV4LL 誘導を用いた。6 カ月間反復投与毒性試験では、ECG の評価には、I、II、III、aVR、aVL 及び aVF 誘導を用いた。

3) 呼吸系

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、被験物質に関連する呼吸系の一般状態の変化はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験

① エフェクター機能活性 (*in vitro*)¹³¹⁾

デュピルマブによるエフェクター機能活性について、内因性又は組換え hIL-4Rαを発現する CHO-K1、HEK293 及び Ramos Burkitt を含む数種の細胞株を用い、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 又は補体依存性細胞傷害 (CDC) の *in vitro* アッセイにより評価した。

hIL-4Rαを安定的にトランスフェクションした CHO-K1 細胞及び HEK293 細胞は、IL-4Rα をそれぞれ高度及び中等度に発現した。Ramos Burkitt 細胞及び HEK293 細胞の内因性 IL-4Rα発現レベルは低く、CHO-K1 細胞では検出されなかった。

デュピルマブは、3.3 pmol/L～200 nmol/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 を誘発しなかった。また、3.2 pmol/L～188 nmol/L の濃度で、いずれの細胞株に対しても CDC を誘発しなかった。

一方、同様の濃度のリツキシマブ（抗 CD20 IgG1 抗体）と併用したとき、ADCC アッセイ

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

で用いた PBMC 及び CDC アッセイで用いた正常ヒト血清 (NHS) は、Daudi 標的細胞 (細胞表面に CD20 を発現する) に対して著しい細胞傷害を誘発した。

なお、サル相同抗体である REGN646 の Fc はデュピルマブの Fc と同一であることから、REGN646 の Fc エフェクター機能活性は評価しなかった。

また、マウス血清補体とインキュベーションした標的細胞株において、デュピルマブのマウス相同抗体である REGN1103 が補体依存性細胞傷害作用 (CDC) を促進する可能性について評価した。

REGN1103 は、IL-4R α を発現する HT-2 細胞及び IL-4R α を発現しない MG87 細胞 (陰性対照細胞株) に対して CDC を誘発しなかった。また、アイソタイプ対照抗体 (REGN653) は、いずれの細胞株に対しても CDC を誘発しなかった。一方、陽性対照抗体の REGN168 (mIgG2a Fc 領域を含有する抗 CD20 抗体) は、RL 細胞 [CD20 を発現することが報告されているヒト非ホジキンリンパ腫 B 細胞株 (76)] とインキュベーションしたときに CDC を誘発した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

急性毒性 (反復投与試験の初回投与時)

動物種	投与経路 (評価に用いた試験)	概略の致死量 (mg/kg)
サル	静脈内 (5 週間反復投与試験)	> 100
	皮下 (13 週間反復投与試験)	> 100

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験 ¹³²⁾

反復投与毒性試験の概要

動物種 (性、数/群)	1 回投与量 ^{注)} (mg/kg/週) 投与方法	投与期間 (回復)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
マウス (雌雄各 10)	0, 10, 20, 100, 200 皮下	5 週間	200	死亡例はみられず、一般状態の変化もみられなかった。 毒性変化でないと考えられる体重増加量減少が認められた。
カニクイザル (雌雄各 1 ^a)	0, 5, 25, 100 静脈内 30 分持続	1 ヶ月	100	死亡例はみられなかった。 いずれの評価項目にも REGN646 関連の変化は認められなかった。 ADA は 5 mg/kg/週のみで検出された。
カニクイザル (雌雄各 5)	0, 1, 5, 25, 100 静脈内 30 分持続	5 週間 (8 週間)	100	死亡例はみられなかった。 いずれの評価項目でも REGN646 関連の変化はみられなかった。 ADA は 25 mg/kg/週以下の用量で検出され、用量に逆比例して 1 mg/kg/週群では全例で検出されたが、ADA の存在に関連する毒性変化はみられなかった。
カニクイザル (雌雄各 6)	0, 1, 5, 25, 100 皮下	13 週間 (13 週間)	100	死亡例はみられなかった。 いずれの評価項目でも REGN646 関連の変化はみられなかった。REGN646 関連の免疫学的変化はみられなかった。 全用量群で ADA が検出されたが、それに伴う毒性変化はみられなかった。
カニクイザル (雌雄各 6 ^b)	0, 25 静脈内 30 分持続	6 カ月 (3 カ月)	25	死亡例はみられなかった。 25 mg/kg/週以上でみられた皮下投与部の軽微から中等度の血管周囲リンパ球浸潤は毒性変化ではないと判断された。他の評価項目には REGN646 関連の変化はみられず、免疫学的変化もみられなかった。 静脈内投与群及び 25 mg/kg/週 of 皮下投与群で ADA が検出された。
	0, 25, 100 皮下		100	

注) 被験物質：REGN1103 (マウス)、REGN646 (カニクイザル)

a : 100 mg/kg/週投与群は雄 1、b : 25 mg/kg 皮下投与群は雌雄各 4

ADA:抗薬物抗体

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

デュピルマブはモノクローナル抗体であり、モノクローナル抗体が DNA や他の染色体物質と直接相互作用することはないと予想されるため、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考> ¹³³⁾

デュピルマブのがん原性について、IL-4Rα シグナル伝達経路阻害と腫瘍発生との関係についての文献の精査並びに相同抗体 REGN1103 及び REGN646 の非臨床試験で得られた関連データ

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

により評価した結果、デュピルマブの長期投与によるがんのリスク増加はないとの結論が裏付けられた。

がん原性に関する評価の結論について以下に要約した。

- ・ IL-4R α 阻害による生物学的影響の可能性に関する公表文献の重要性に基づいた評価（weight of evidence）では、IL-4R α 阻害とがんリスクの増加とのメカニズム及び、標的関連の因果関係は裏付けられなかった。対照的に IL-4R α 経路の IL-4/IL-13 活性化には重要な催腫瘍性があり、この経路の阻害は、腫瘍のプロモーション及び増殖のリスクを低下させる可能性がある。
- ・ REGN646 のサルを用いた最長 6 カ月間の反復投与毒性試験及び REGN1103 のマウスを用いた 5 週間反復投与毒性試験では、評価を行った器官重量、血清生化学的検査、血液学的検査、リンパ球サブセット、免疫グロブリン濃度、病理組織学的検査のいずれもがん原性のリスクを示唆する所見は得られなかった。これらの試験における REGN646 又は REGN1103 の血清中濃度により、IL-4R α との結合が完全に飽和すると予想された。
- ・ 免疫監視の低下又はがん原性リスクの増加を示唆する REGN646 関連の免疫調節作用は認められなかった。6 カ月間反復投与毒性試験の成獣サル並びにサルを用いて実施した ePPND 試験で REGN646 の高用量を投与された母動物の出生児において、白血球サブセット、内因性免疫グロブリン、T 細胞依存性抗原反応（スカシガイヘモシアニン（KLH）による誘発後の一次及び二次 IgG 反応）及びリンパ系器官の病理学的変化に対する REGN646 関連の影響は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験¹²⁷⁾

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）

IL-4R α 阻害作用による生殖への影響の有無を検討するため、雌雄マウスを用いたマウス相同抗体（REGN1103）の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施した。

約 8～9 週齢の雌雄 CD-1 マウス（n=24/群）に、溶媒（対照群）又は REGN1103 を 25、75 又は 200 mg/kg/週の用量で毎週 1 回皮下投与した。雄マウスには、交配前 4 週間及び交配期間を通して 9 回投与した。雌マウスには、交配前 2 週間、交配期間及び妊娠初期（妊娠 0～7 日）を通して 4～6 回投与した。

REGN1103 関連の死亡はみられず、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量並びに交尾及び受胎能パラメータの変化は認められなかった。0、25、75 及び 200 mg/kg/週群のそれぞれ 24 匹（100%）、21 匹（87.5%）、22 匹（91.7%）及び 23 匹（95.8%）のマウスに妊娠が認められた。卵巣及び子宮のいずれのパラメータにも、REGN1103 の影響はみられなかった。雌雄の生殖組織には、REGN1103 関連の病理組織学的所見は認められなかった。

いずれの投与群においても、REGN1103 への持続的曝露量が投与期間を通して維持された。本試験での親動物における無毒性量、並びに受胎能、生殖能及び胚生存に関する無毒性量は検討した最高用量の 200 mg/kg/週であった。

2) 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生毒性試験（サル）

妊娠カニクイザルを用いて 6 カ月間の生後観察期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生毒性（ePPND）試験を実施し、サル相同抗体（REGN646）の胚・胎児発生並びに出生前/出生後の

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

発生への影響を評価した。

妊娠カニクイザル（ $n=18\sim 20$ /群）に、溶媒（対照群）又は REGN646 を 0、25 又は 100 mg/kg/週の用量で、妊娠 20 日ごろから分娩（妊娠 160 日ごろ）まで継続的に毎週 1 回皮下投与し、分娩後約 6 カ月間継続して母動物及び出生児を観察した。出生児の神経行動検査及び骨格検査を出生 1 カ月以内に実施した。

母動物の死亡はみられず、いずれの用量でも一般状態、摂餌量、体重、血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び免疫フェノタイピングのパラメータに REGN646 関連の変化はみられなかった。超音波による胎児検査及び妊娠日数には、REGN646 関連の変化は認められなかった。

全体の胚・胎児死亡率は、REGN646 群は 34.2%（13/38）〔25 mg/kg/週：10/20（50%）；100 mg/kg/週：3/18（16.7%）〕、溶媒対照群は 25%（5/20）であった。REGN646 投与群全体の胚・胎児死亡率は、この試験施設で 2008～2014 年に実施した 17 の ePPND 試験における胚・胎児死亡率の背景対照範囲内であった（268 匹の妊娠動物のうち 21 匹で胚・胎児死亡（7.8%；範囲 0～15.0%）がみられた）。したがって、これらの胚・胎児死亡は偶発的で被験物質と関連のないものと考えられた。

生後 6 カ月間観察した出生児で、一般状態、体重、身体検査、出生児測定、神経行動検査、血液学的検査、末梢血リンパ球の免疫フェノタイピング、免疫グロブリン（IgM、IgG 及び IgE）濃度及び骨格検査において、REGN646 関連の変化は認められなかった。100 mg/kg/週までの用量を投与された母動物の出生児では、T 細胞依存性抗体産生（TDAR）に変化はみられず、剖検、器官重量、器官重量比、外表検査、内臓検査及び病理組織学的検査において、いずれも REGN646 関連の所見は認められなかった。

大部分の母動物で分娩後期間中も測定可能な血中 REGN646 が検出された。出生児は妊娠中及び初期生後期間において REGN646 に曝露されていた。出生児の大部分（25 mg/kg/週群の 6/8、100 mg/kg/週群の 11/12）で測定可能な血清中 REGN646 がみられ、25 mg/kg/週群では生後 1 カ月まで、そのうち 1 匹では生後 91 日まで測定可能な濃度が認められた。100 mg/kg/週群では、生後 91 日まで検出可能な濃度の REGN646 がみられた。いずれも、試験終了時の生後 180 日には、血清中に REGN646 は検出されなかった。

以上、妊娠中のカニクイザルの母動物には REGN646 関連の変化はみられず、6 カ月間の生後観察期間中の母動物及び 6 カ月齢までの出生児にも変化は認められなかった。試験中のいずれの時点においても、出生児で評価した発生、行動及び免疫機能のパラメータには、毒性変化はみられなかった。本試験条件下での母動物毒性及び新生児発生毒性に関する無毒性量は、最高用量の 100 mg/kg/週と判断された。

(6) 局所刺激性試験¹³³⁾

デュピルマブの局所刺激性については、反復投与毒性試験における静脈内投与群の注入部位及び皮下投与群の注射部位の検査（肉眼検査及び病理組織学的検査）所見に基づき評価した。

いずれの動物種においても、皮下及び静脈内投与部位における REGN646 及び REGN1103 に起因する局所刺激性変化や毒性変化は認められなかった。25 mg/kg/週以上の REGN646 投与（カニクイザル 6 カ月反復投与試験）でみられた皮下投与部の軽微から中等度の血管周囲リンパ球浸潤は、毒性変化ではないと判断された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫原性¹³³⁾

カニクイザル反復投与毒性試験において、抗薬物抗体（ADA）反応と用量の間に逆相関関係が認められた。

1～100 mg/kg/週の REGN646 を 5～26 週間にわたり静脈内又は皮下投与したとき、ADA は 1 mg/kg/週群（静脈内投与）では全例で検出されたが、25 mg/kg の静脈内又は皮下投与群における発現率は 50%未満、100 mg/kg 静脈内又は皮下投与群では、1 試験を除いて 10%未満であった。妊娠サルを用いた ePPND 試験では、30%の母動物が ADA 陽性であった。ADA 陽性の割合と REGN646 投与量の間に逆相関関係が認められ、25 mg/kg/週群の母動物から生まれた 2 匹の出生児及び 100 mg/kg/週群の母動物から生まれた 1 匹の出生児においても ADA が検出された。

ADA の発現による毒性のエビデンスはみられず、包括的な毒性評価に対する ADA の影響は認められなかった。

2) 免疫毒性¹³³⁾

サル及びマウスを用いた反復投与毒性試験において、血液学的パラメータの評価及び標準的な病理組織学的検査を実施した。いずれの動物種においても、被験物質関連の血液学的変化は認められなかった。リンパ系器官重量並びに骨髓、脾臓、胸腺、リンパ節及び肝臓の肉眼所見や病理組織学的所見には、REGN646 及び REGN1103 の影響はみられなかった。

カニクイザル 6 カ月間反復投与毒性試験では、評価したリンパ球フェノタイプ、TDAR、TARC 放出、血清中総 IgE、IgG 及び IgM 濃度並びに血清中 IL-4 濃度において、REGN646 関連の変化は認められなかった。サルの ePPND 試験において、母動物及び出生児のリンパ球フェノタイプには、REGN646 関連の変化は認められなかった。出生児の免疫組織（肉眼所見及び病理組織学的所見）及び T 細胞依存性抗体産生には、REGN646 関連の変化はみられなかった。

3) 組織交差反応性試験（*ex vivo*）¹³³⁾

正常なヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いて組織交差反応性試験を実施し、hIL-4Raに対するデュピルマブ及びカニクイザルの IL-4Ra（Mf hIL-4Ra）に対する相同抗体 REGN646 の交差反応性を評価した。

濃度 5.0 及び 50.0 µg/mL のデュピルマブ及び REGN646 を、それぞれヒト及びカニクイザルの組織の凍結切片に適用し、ビオチン標識抗ヒト IgG4 二次抗体を用いて免疫組織化学的染色を検出した。

ヒト及びサルのいずれの組織においても、濃度 5.0 及び 50.0 µg/mL のデュピルマブ及び REGN646 にそれぞれ特異的な染色は認められなかった。

4) 依存性試験¹³²⁾

動物を用いた毒性試験及び薬理試験を通して、デュピルマブに関する依存性及び乱用性を示唆するエビデンスはみられなかったことから、デュピルマブ及びその相同抗体についての薬物乱用性評価試験は実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

有効成分：デュピルマブ（遺伝子組換え）、劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

使用期限：外箱に表示

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃にて保存

（「X-4. 取扱い上の注意」の項参照）

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：デュピクセントを使用される患者さんへ、

自己注射のためのガイドブック、等

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：

アトピー性皮膚炎：アブロシチニブ、ウパダシチニブ、トラロキヌマブ（遺伝子組換え）、

ネモリズマブ（遺伝子組換え）、バリシチニブ、

レブリキズマブ（遺伝子組換え）等

気管支喘息：オマリズマブ（遺伝子組換え）、テゼペルマブ（遺伝子組換え）、

X. 管理的事項に関する項目

ベンラリズマブ（遺伝子組換え）、メポリズマブ（遺伝子組換え）等
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：メポリズマブ（遺伝子組換え）
結節性痒疹：ネモリズマブ（遺伝子組換え）
特発性の慢性蕁麻疹：オマリズマブ（遺伝子組換え）
慢性閉塞性肺疾患：なし

7. 国際誕生年月日

2017 年 3 月 28 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デュピクセント皮下注 300mg シリンジ	2018 年 1 月 19 日	23000AMX00015000	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 23 日
デュピクセント皮下注 300mg ペン	2020 年 9 月 17 日	30200AMX00926000	2020 年 11 月 25 日	2020 年 11 月 25 日
デュピクセント皮下注 200mg シリンジ	2023 年 9 月 25 日	30500AMX00261000	2023 年 11 月 22 日	2023 年 12 月 18 日
デュピクセント皮下注 200mg ペン	2025 年 7 月 29 日	30700AMX00125000	2025 年 11 月 12 日	2025 年 11 月 17 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加：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）（2019 年 3 月 26 日）

効能・効果追加：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）
（2020 年 3 月 25 日）

効能・効果追加：既存治療で効果不十分な結節性痒疹
（2023 年 6 月 26 日）

効能・効果追加：既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹
（2024 年 2 月 9 日）

効能・効果追加：慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）（2025 年 3 月 27 日）

用法・用量追加：※1 生後 6 ヶ月以上の小児アトピー性皮膚炎（2023 年 9 月 25 日）

用法・用量追加：※2 6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息（2025 年 12 月 22 日）

<追加された用法用量>※1

※1：

通常、生後 6 ヶ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

X. 管理的事項に関する項目

60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔

<追加された用法・用量>※2

※2：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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

アトピー性皮膚炎

8 年：2018 年 1 月 19 日～2026 年 1 月 18 日

アトピー性皮膚炎の小児用法・用量

4 年：2023 年 9 月 25 日～2027 年 9 月 24 日

気管支喘息：2019 年 3 月 26 日～2026 年 1 月 18 日

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：2020 年 3 月 25 日～2026 年 1 月 18 日

結節性痒疹

4 年：2023 年 6 月 26 日～2027 年 6 月 25 日

特発性の慢性蕁麻疹

4 年：2024 年 2 月 9 日～2028 年 2 月 8 日

慢性閉塞性肺疾患

4 年：2025 年 3 月 27 日～2029 年 3 月 26 日

気管支喘息の小児用法・用量（6 歳以上 12 歳未満の小児）

4 年：2025 年 12 月 22 日～2029 年 12 月 21 日

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
デュピクセント皮下注 300mg シリンジ	4490405G1024	4490405G1024	1260816010101	622608101
デュピクセント皮下注 300mg ペン	4490405G2020	4490405G2020	1991116010101	629911101
デュピクセント皮下注 200mg シリンジ	4490405G3027	4490405G3027	1992557010101	629925501
デュピクセント皮下注 200mg ペン	4490405G4023	4490405G4023	1993776010101	629937701

14. 保険給付上の注意

○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、慢性閉塞性肺疾患
最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

○アトピー性皮膚炎の場合

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を終了した後に6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修及び3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。

2) 本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（「前治療要件ア」から「前治療要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の6ヵ月以上行っている。

イ 小児アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ミディアムクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の6ヵ月以上行っている。

なお、ミディアムクラスのステロイド外用薬で効果不十分の患者に対しては、本剤の投与を開始する前にストロングクラスのステロイド外用薬での治療も考慮すること。

ウ 成人アトピー性皮膚炎又は小児アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニ

X. 管理的事項に関する項目

ユーリン阻害外用薬等に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。

3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値

ア IGA スコア

イ 全身又は頭頸部の EASI スコア

ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 (%)

4) 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、次に掲げる数値

ア 体重 (kg)

(令和 5 年 9 月 25 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0925 第 4 号)

○気管支喘息の場合

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる医師が本製剤に関する治療の責任者として配置されている施設（「施設要件ア」から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、3 年以上の気管支喘息に関する呼吸器科診療の臨床研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、3 年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

ウ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、3 年以上の小児科診療の臨床研修かつ 3 年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

2) 本製剤投与前の長期管理薬による治療の状況及び投与理由（「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載）

ア 高用量吸入ステロイド薬（ICS）とその他の長期管理薬（長時間作用性 β_2 刺激薬、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（成人のみ）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に 1 回以上きたしている。

イ 中用量 ICS とその他の長期管理薬（長時間作用性 β_2 刺激薬、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（成人のみ）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に 1 回以上きたしている 3) 2) で「患者要件イ」に該当する場合は、長時間作用性 β_2 刺激薬を併用することが困難であると判断した理由（小児のみ）又は ICS を当該用量以上に増量することが不適切であると判断した理由

(令和 7 年年 12 月 22 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 1222 第 4 号)

○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の場合

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①本製剤に関する治療の責任者として、次に掲げる要件を満たす医師が配置されている施設である旨（「施設要件ア」と記載）

X. 管理的事項に関する項目

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。

②次に掲げる患者の要件アからウのすべてに該当する旨

ア 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている。

イ 「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」又は「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」

ウ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる。

- ・内視鏡検査による鼻茸スコアが各鼻腔とも 2 点以上かつ両側の合計が 5 点以上
- ・鼻閉重症度スコアが 2（中等症）以上（8 週間以上持続していること）
- ・嗅覚障害、鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等（8 週間以上持続していること）

③ ②でイのうち「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」に該当する場合は、慢性副鼻腔炎に対する手術を行った実施年月日。「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」に該当する場合は、手術が適応とならないと判断した理由

④本製剤投与前における各鼻腔の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び嗅覚障害、鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等が継続している期間

本製剤の投与継続に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の臨床経験を有し、そのうち 3 年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

② ①でイに該当する場合は、アの要件を満たす医師が配置されている施設と連携して本剤の効果判定を行った旨

③本製剤の継続投与前における各鼻腔の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコア

④24 週間を超えて本製剤を投与する場合は、継続して投与することが必要かつ適切と判断した理由

（令和 2 年 3 月 25 日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発 0325 第 2 号）

○本製剤は、デュピルマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

○本製剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

（令和 2 年 11 月 24 日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発 1124 第 1 号）

○デュピクセント皮下注 200mg シリンジ

本製剤は、既に薬価収載後 1 年以上経過している「デュピクセント皮下注 300mg シリンジ及び同皮下注 300mg ペン」（以下「既収載品」という。）と有効成分が同一であり、今般、既収載品において小児における用法・用量が追加されたことに伴い、当該用法・用量に必要となる製剤

X. 管理的事項に関する項目

として承認された剤形追加医薬品であることから、揭示事項等告示第 10 第 2 号(一)に規定する新医薬品に係る投薬期間制限（14 日間を限度とする。）は適用されないものであること。

（令和 5 年 11 月 21 日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発 1121 第 1 号）

○結節性痒疹の場合

① 本製剤を「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」に用いる場合は、本製剤の警告において、「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。」、また、効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされていることから、結節性痒疹の診断及び治療に精通した医師のもとで、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定できるものであること。

② 本製剤を「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「「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。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ア 既存治療として使用していた薬剤の品名及び使用期間（既存治療として薬剤を使用していない場合はその理由）

イ 投与開始時の痒疹結節数

ウ 投与開始時の病変部位

エ 投与開始時のそう痒スコア

（令和 5 年 6 月 26 日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発 0626 第 1 号）

○慢性閉塞性肺疾患の場合

① 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に、3 年以上の慢性閉塞性肺疾患に関する呼吸器科診療の臨床研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に、3 年以上の慢性閉塞性肺疾患に関連するアレルギー診療の臨床研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

2) 次に掲げるすべての項目の値

ア 気管支拡張薬投与後の予測 1 秒量に対する比率（%FEV1）

イ 血中好酸球数

3) 長時間作用性抗コリン薬（以下、LAMA）、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬（以下、LABA）及び吸入ステロイド薬（以下、ICS）の併用療法（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA の併用療法）による治療期間

4) 本製剤投与前の長期管理薬による治療の状況（「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載）

ア 中等度の増悪を年 2 回以上（うち 1 回は全身性ステロイド薬の投与が必要であった）認め、このうち少なくとも 1 回の増悪は LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に発現している。

イ LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に重度の

X. 管理的事項に関する項目

増悪を年 1 回以上認めている。

5) 禁煙、呼吸リハビリテーション等の非薬物療法に関する管理計画を作成した年月日

6) 上記 5) の管理計画に基づく非薬物療法の実施を確認した直近の年月日

② 本製剤の継続投与に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

1) 本製剤の初回投与から起算して、何週目の投与であるか。（「投与期間ア」から「投与期間ウ」までのうち該当するものを記載）

ア 12 週間未満

イ 12 週間以上 52 週間未満

ウ 52 週間以上

2) 本製剤投与中、（5）①の 5）の管理計画に基づく非薬物療法の実施を確認した直近の年月日

3) 12 週間及び 52 週間を目安に実施する肺機能及び健康状態の改善、急性増悪の発現状況等の確認を踏まえ、本剤投与の継続が必要と判断した理由

（令和 7 年 3 月 27 日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発 0327 第 4 号）

XI. 文献

1. 引用文献

	資料請求番号
1) 社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-03]
2) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.2.2）	[DUP-02]
3) Simpson EL., et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375(24) : 2335-2348 (PMID : 27690741)	[DUP0001]
4) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験 （2018年1月19日承認）	[DUP-01]
5) Blauvelt A., et al. : Lancet. 2017 ; 10(389) : 2287-2303 (PMID : 28478972)	[DUP0013]
6) Guttman-Yassky E., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 143(1) : 155-172 (PMID 30194992)	[DUP0285]
7) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-04]
8) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅰb相試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-05]
9) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅰb相試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-06]
10) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱa相試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-07]
11) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱa相試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-08]
12) 社内資料：喘息患者を対象とした海外第Ⅱa相試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-29]
13) 社内資料：鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎患者を対象とした海外第Ⅱb相試験 （ACT12340 試験）	[DUP-33]
14) Claus Bachert et al.:JAMA. 2016;315(5):469-79(PMID: 26836729)	[DUP0358]
15) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱb相試験 （2018年1月19日承認，CTD2.7.6）	[DUP-09]
16) Thaçi D., et al. : Lancet. 2016 ; 2(387) : 40-52 (PMID : 26454361)	[DUP0002]
17) Simpson EL., et al. : J Am Acad Dermatol. 2016 ; 75(3) : 506-515 (PMID : 27268421)	[DUP0003]
18) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（R-668-AD-1539 試験 PartA（2023年9月25日承認，CTD2.7.6）	[DUP-38]
19) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 （2019年3月26日承認，CTD2.7.6）	[DUP-26]
20) Wenzel S.,et al. : Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):31-44 (PMID : 27130691)	[DUP0018]
21) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC16823 試験） （2023年9月25日承認，CTD2.7.6）	[DUP-39]
22) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1526 試験）	

XI. 文献

- (2023 年 9 月 25 日承認, CTD2.7.6) [DUP-40]
- 23) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1652 試験)
(2023 年 9 月 25 日承認, CTD2.7.6) [DUP-41]
- 24) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1539 試験
Part B) (2023 年 9 月 25 日承認, CTD2.7.6) [DUP-42]
- 25) 社内資料：結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16459 試験)
(2023 年 6 月 26 日承認, CTD2.7.6) [DUP-36]
- 26) Gil Yosipovitch et al; Nat Med. 2023 ;29(5):1180-1190(PMID: 37142763) [DUP0371]
- 27) 社内資料：結節性痒疹患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC16460 試験)
(2023 年 6 月 26 日承認, CTD2.7.6) [DUP-37]
- 28) 社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
(2024 年 2 月 9 日承認, CTD2.7.6) [DUP-45]
- 29) 社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
(2024 年 2 月 9 日承認, CTD2.7.6) [DUP-46]
- 30) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
(2019 年 3 月 26 日承認) [DUP-25]
- 31) Castro M., et al. : N Engl J Med. 2018 28;378(26):2486-2496 (PMID : 29782217)
[DUP0245]
- 32) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (2019 年 3 月 26 日承認, CTD2.7.6)
[DUP-27]
- 33) Rabe KF., et al. : N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485 (PMID : 29782224)
[DUP0247]
- 34) 社内資料：小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14153 試験)
(2025 年 12 月 22 日承認, CTD2.7.6) [DUP-51]
- 35) 社内資料：小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (LTS14424 試験 日本人
対象サブスタディ) (2025 年 12 月 22 日承認, CTD2.7.6) [DUP-52]
- 36) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15804)
(2025 年 3 月 27 日承認, CTD2.7.6) [DUP-48]
- 37) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC15805)
(2025 年 3 月 27 日承認, CTD2.7.6) [DUP-49]
- 38) N Engl J Med. 2024;390(24):2274-2283 (PMID: 38767614)
- 39) 社内資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC14280 試験)
[DUP-34]
- 40) Bachert C, et al.; Lancet. 2019;394(10209):1638-1650 (PMID:31543428) [DUP0359]
- 41) 社内資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC14146 試験)
[DUP-35]
- 42) 社内資料：日本人鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象として国内第Ⅳ相試験 (SINUS-M52)
[DUP-47]
- 43) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1434 試験、

XI. 文献

- OLE 試験) [DUP-43]
- 44) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
(2019年3月26日承認, CTD2.7.6) [DUP-30]
- 45) 社内資料：小児気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
(LTS14424 メイン試験) (2025年12月22日承認, CTD2.7.6) [DUP-53]
- 46) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験
(2018年1月19日承認, CTD2.7.6) [DUP-10]
- 47) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (2018年1月19日承認, CTD2.6.1) [DUP-12]
- 48) Gittler JK., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2012 ; 130(6) : 1344-1354 (PMID : 22951056)
[DUP0006]
- 49) Guttman-Yassky E., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2011 ; 127(6) : 1420-1432
(PMID : 21419481) [DUP0007]
- 50) Noda S., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2015 ; 135(2) : 324-336, (PMID : 25541257)
[DUP0008]
- 51) Guttman-Yassky E., et al. : Expert Opin Biol Ther. 2013 ; 13(4) : 549-561
(PMID : 23323893) [DUP0009]
- 52) Biedermann T., et al. : Front Immunol. 2015 ; 6(353) : 1-9 (PMID : 26217343)
[DUP0010]
- 53) Gandhi NA., et al. : Nat Rev Drug Discov 2016 ; 15(1) : 35-50 (PMID : 26471366)
[DUP0011]
- 54) Wynn TA. : Nat Rev Immunol 2015 ; 15(5) : 271-282 (PMID : 25882242) [DUP0012]
- 55) Bai B., et al. : J Dermatol Sci. 2007 ; 47(3) : 259-262 (PMID : 17644317) [DUP0066]
- 56) Nomura I., et al. : J Immunol. 2003 ; 171(6) : 3262-3269 (PMID : 12960356)
[DUP0067]
- 57) Fajt ML, Wenzel SE. : Allergy asthma Immunol Res 2017 ; 9 : 3-14 (PMID : 27826957)
[DUP0347]
- 58) Brusselle GG., et al. : Nat Med 2013;19 : 977-979 (PMID : 23921745) [DUP0349]
- 59) Santini G., et al. : Expert Opin Investig Drugs 2017 ; 26 : 357-366 (PMID : 28085503)
[DUP0350]
- 60) Paul WE, Zhu J. : Nat Rev Immunol 2010 ; 10 : 225-235 (PMID : 20336151)
[DUP0351]
- 61) Israel E, Reddel HK. : N Engl J Med 2017 ; 377 : 965-976 (PMID : : 28877019)
[DUP0352]
- 62) Peters MC., et al. : Curr Allergy asthma Rep 2016 ; 16 : 71 (PMID : 27613654)
[DUP0353]
- 63) Borchers MT., et al. : J Leukoc Biol 2002 ; 71 : 1033-1041 (PMID : 12050190)
[DUP0355]
- 64) Nonaka M., et al. : Int Arch Allergy Immunol 2010 ; 152 : 327-341 (PMID : 20185925)
[DUP0356]
- 65) Takayama G., et al. : J Allergy Clin Immunol 2006 ; 118 : 98-104 (PMID : 16815144)

XI. 文献

- [DUP0357]
- 66) Schleimer RP. *Annu Rev Pathol* 2017 ;24 :331-357 (PMID: 27959637) [DUP0360]
- 67) Kato A. *Allergol Int.* 2015 ;64(2):121-30 (PMID: 25838086) [DUP0361]
- 68) Stevens WW. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1442-1453 (PMID: 26654193) [DUP0362]
- 69) Shah SA et al. *J Inflamm(Lond)*2016;13:11 (PMID: 27053925) [DUP0363]
- 70) Wise SK et al. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:361-370 (PMID: 24510479) [DUP0364]
- 71) Takahashi T et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:584-592 (PMID: 23541322) [DUP0365]
- 72) Fokkens WJ et al. *Rhinol Suppl* 2012;23:1-298 (PMID: 22764607) [DUP0366]
- 73) Jiao J et al. *Clin Exp Allergy* 2016;46:449-460 (PMID: 26399381) [DUP0367]
- 74) Lam K et al. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:935-942 (PMID: 27103607) [DUP0368]
- 75) Takabayashi T et al. *Allergy* 2019;74:1307-1316 (PMID: 30479022) [DUP0370]
- 76) Wong LS et al; *Int J Mol Sci.* 2022 ;23(20):12390 (PMID: 36293248) [DUP0390]
- 77) Ingrasci G et al; *Exp Dermatol.* 2021;30(9):1208-1217 (PMID: 34033148) [DUP0391]
- 78) Williams KA et al. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(6): 1567-1575 (PMID: 32461078) [DUP0392]
- 79) Alam M et al; *Drugs.* 2021 ;81(6):621-634 (PMID: 33675531) [DUP0393]
- 80) Kolkhir P et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(6): 1998-2009 (PMID:35283140) [DUP0394]
- 81) Hashimoto T et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37(6): e 789-e791 (PMID:36734586) [DUP0395]
- 82) Elieh-Ali-Komi D, et al. *Allergol Int.* 2023;72(3):359-368 (PMID:37210251) [DUP0396]
- 83) Kolkhir P, et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8(1):61 (PMID:36109590) [DUP0397]
- 84) Kolkhir P, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(6): 1772-1781.e1 (PMID:27777182) [DUP0398]
- 85) Bracken SJ, et al. *Front Immunol.* 2019; 10: 627 (PMID:30984191) [DUP0399]
- 86) Maurer M, et al. *Front Immunol.* 2018; 9: 689 (PMID:29686678) [DUP0400]
- 87) Siiskonen H, et al. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 422 (PMID:31619965) [DUP0401]
- 88) Saini SS, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(4): 1097-1106 (PMID:30033911) [DUP0402]
- 89) Navinés-Ferrer A, et al. *J Immunol Res.* 2016 ; 2016: 8163803 (PMID:28097159) [DUP0403]
- 90) McLeod JJ, et al. *Cytokine.* 2015; 75(1): 57-61 (PMID:26088754) [DUP0404]
- 91) Gibbs BF, et al. *Front Immunol.* 2019; 10: 1383 (PMID:31281316) [DUP0405]
- 92) Yang TB, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(2): 353-360 (PMID:31395149) [DUP0406]
- 93) Kaplan AP. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9(6): 477- 482 (PMID:28913986) [DUP0407]
- 94) Kocatürk E, et al. *Clin Transl Allergy.* 2017; 7: 1 (PMID:28078079) [DUP0408]

XI. 文献

- 95) Junttila IS. Front Immunol. 2018; 9: 888 (PMID:29930549) [DUP0409]
- 96) Kolkhir P, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020; 124(1): 2- 12 (PMID:31446134) [DUP0410]
- 97) Annunziato F, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(3): 626 -635 (PMID:25528359) [DUP0411]
- 98) Mack MR, et al. Trends Immunol. 2018; 39(12): 980-991 (PMID:30471983) [DUP0412]
- 99) Asero R, et al. Clin Exp Immunol. 2020; 200(3): 242-249 (PMID:32115683) [DUP0413]
- 100) Annunziato F et al. J. Allergy Clin. Immunol 2015;135(3):626-635 (PMID: 25528359)
- 101) Chung KF. Eur. Respir J 2001;18(Suppl 34):50s-59s (PMID: 12392035)
- 100) 日内会誌 2019 ; 108(6) : 1114-1118
- 101) アレルギー 2019 ; 68(3) : 125-131
- 102) Barnes PJ. J. Allergy Clin. Immunol 2016 ; 138(1) : 16-27 (PMID: 27373322)
- 103) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 6 版作成委員会 COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 6 版 2022 メディカルレビュー社 2022;p25-34
- 104) タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き作成委員会 日本呼吸器学会肺生理専門委員会 編 タイプ 2 炎症バイオマーカーの手引き 南江堂 2023 ; p2-3, 14, 20-21, 35
- 105) 日本アレルギー学会 監 「アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き」作成委員会 編 アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き 日本アレルギー学会 2022 : p6, 9, 13, 15, 20
- 106) 橋本 修 編者. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント 改訂 3 版. 医薬ジャーナル社 2013
- 107) Rabe KF et al. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208(4): 395-405 (PMID: 37348121)
- 108) Rodrigues SO et al. Pharmaceuticals (Basel)2021;14(10):979 (PMID: 34681202)
- 109) 伊藤 理. 現代医学 2021;68(1):111-116(124)
- 110) 近藤 光子 他. 日内会誌 2021;101(12):3525-3532
- 111) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.4 呼吸器 第 3 版. メディックメディア. 2023;p156-158, 208-210
- 112) Shibata S et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2018; 115(51): 13057-13062 (PMID: 30510003)
- 113) Doyle AD et al. Eur Respir J 2019 ; 53(5) : 1801291 (PMID: 30728205)
- 114) 社内資料 : ヒト及びその他の動物種の IL-4R ヒに対する結合親和性 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.6.2) [DUP-11]
- 115) 社内資料 : hIL-4 の hIL-4R1 への結合に対する阻害作用 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.6.2) [DUP-13]
- 116) 社内資料 : 社内資料 : ヒトリソパ球表面の天然 IL-4R α への結合 [DUP-14]
- 117) 社内資料 : 社内資料 : hIL-4 及び hIL-13 シグナル伝達阻害作用 [DUP-15]
- 118) 社内資料 : マウス 2 型炎症モデルにおける作用 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.6.2) [DUP-16]
- 119) 社内資料 : マウスアレルギー誘発性肺炎モデルにおける 2 型免疫応答に対する作用 [DUP-17]
- 120) 社内資料 : マウスアレルギー性喘息モデルの肺機能及び炎症細胞浸潤に対する作用

XI. 文献

	[DUP-31]
121) 社内資料：ハプテン誘発接触過敏症 2 型皮膚炎モデルにおける作用	[DUP-18]
122) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者における薬物動態	[DUP-32]
123) 社内資料：母集団薬物動態解析	[DUP-19]
124) 社内資料：生殖発生毒性試験（2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.4）	[DUP-20]
124) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎患者における薬物動態（2023 年 9 月承認、CTD2.7.2）	[DUP-44]
125) 社内資料：小児気管支喘息患者における薬物動態（2025 年 12 月 22 日承認, CTD2.7.2）	[DUP-54]
126) 社内資料：臨床薬理に関する概括評価（2025 年 3 月 27 日承認, CTD2.5）	[DUP-50]
127) 社内資料：安全性薬理試験（2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.6.2）	[DUP-22]
128) 社内資料：Fc エフェクター機能活性（2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.6.2）	[DUP-21]
129) 社内資料：反復投与毒性試験（2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.6.6）	[DUP-23]
130) 社内資料：その他の毒性試験（2018 年 1 月 19 日承認, CTD2.6.6）	[DUP-24]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

デュピルマブは、最初に成人のアトピー性皮膚炎患者に対する適応で 2017 年 3 月米国、9 月欧州にて承認されて以来、アトピー性皮膚炎、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎等の 2 型炎症性疾患に対する治療薬として米国及び欧州を含む 60 カ国／地域以上で承認され、米国、ドイツ、フランス、オランダ等で発売されている。

「結節性痒疹」については、米国では 2022 年 9 月に、欧州では 2022 年 12 月に承認されている。「特発性の慢性蕁麻疹」については、米国では 2025 年 5 月に、欧州では 2025 年 11 月に承認され、UAE、ブラジルでも承認されている。「慢性閉塞性肺疾患」については、欧州では 2024 年 6 月に、米国及び中国では 2024 年 9 月に承認されている。

外国における承認状況（2025 年 12 月現在）

地域	米国	欧州
販売名	DUPIXENT	Dupixent
規格・含量	300mg/2mL シリンジ 200mg/1.14 mL シリンジ 300mg/2mL ペン 200mg/1.14 mL ペン	300mg/2mL シリンジ 300mg/2mL ペン 200mg/1.14m L シリンジ 200mg/1.14 mL ペン
効能・効果	アトピー性皮膚炎（12歳～17歳：2019年3月承認/6歳～11歳：2020年5月承認/6カ月～5歳未満：2022年6月承認） ；生後6カ月以上の中等症から重症の外用療法では症状のコントロール不十分、あるいは、外用療法が推奨されない場合に使用される。ステロイド外用療法の有無にかかわらず使用可能。 気管支喘息（12歳以上：2018年10月承認/6歳～11歳：2021年10月承認） ；6歳以上の中等症から重症の好酸球性喘息患者、および経口ステロイド薬依存性の喘息患者に対する追加維持療法として使用。 急性気管支痙攣又は喘息状態の軽減に使用できない。 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（18歳以上：2019年6月承認/12歳～17歳：2024年9月承認）；従来の治療ではコントロール不十分な成人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎への追加維持療法。 好酸球性食道炎（12歳以上：2022年5月承認/1歳～11歳：2024年1月承認） ；体重15kg以上の1歳以上の小児及び成人の好酸球性食道炎。 結節性痒疹（2022年9月承認）；成人における結節性痒疹。 慢性閉塞性肺疾患（2024年9月承認）；成人のコントロール不十分な好酸球性慢性閉塞性肺疾患に対する追加維持療法。 急性気管支痙攣の軽減に使用できない。 特発性の慢性蕁麻疹（2025年4月承認）；他の蕁麻疹の適応がなく、H₁抗ヒスタミン薬による治療にも関わらず症状が持続する成人及び12歳以上の小児における特発性の慢性蕁麻疹。 水疱性類天疱瘡（2025年6月承認）；成人における水疱性類天疱瘡	アトピー性皮膚炎（12歳～17歳：2019年8月承認/6～11歳：2020年11月/6カ月～5歳未満：2023年3月承認） ；全身療法の対象となる成人及び12歳以上の思春期の中等症から重症のアトピー性皮膚炎。全身療法の対象となる生後6カ月から11歳の小児の重症のアトピー性皮膚炎。 気管支喘息（12歳以上：2019年5月承認/6歳～11歳：2022年4月承認） ；・高用量ICS と他の維持療法によってもコントロール不十分な血中好酸球数高値、かつ／もしくはFeNO高値であるようなType2炎症を伴う12歳以上の思春期及び成人における重症喘息の追加維持療法。 （ ・中用量から高用量のICSと他の維持療法によってもコントロール不十分な血中好酸球数高値、かつ／もしくはFeNO高値であるようなType2炎症を伴う6歳から11歳の小児における重症喘息の追加維持療法。 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（2019年10月承認）；全身性ステロイドもしくは手術療法でもコントロール不十分な成人における重症な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に鼻噴霧ステロイドへの追加療法。 結節性痒疹（2022年12月承認）；全身療法の適応となる中等症から重症の結節性痒疹 好酸球性食道炎（12歳以上：2023年1月承認、1歳～11歳：2024年11月） ；従来の治療では不十分もしくは抵抗性、もしくは従来の治療が推奨されない、体重40kg以上の12歳以上の思春期及び成人の好酸球性食道炎の治療。 注）200mg/1.14m Lシリンジ・200mg/1.14 mLペンの「効能・効果」は、アトピー性皮膚炎と気管支喘息のみ。 慢性閉塞性肺疾患（2024年6月承認）；吸入ステロイド薬（ICS）、長時間作用型

XII. 参考資料

地域	米国	欧州
		B2刺激薬（LABA）、長時間作用型ムスカリン拮抗薬（LAMA）の併用、又はICSが適切でない場合はLABAとLAMAの併用で血中好酸球数の上昇を特徴とする、成人のコントロール不良の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の追加維持療法。 特発性の慢性蕁麻疹（2025年11月承認）； H₁抗ヒスタミン薬で効果不十分、かつ抗IgE療法による治療歴のない成人および12歳以上の思春期患者における中等症から重症の特発性の慢性蕁麻疹の治療。 注）200mg/1.14m Lシリンジ・200mg/1.14 mLペンの「効能・効果」は、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び好酸球性食道炎のみ。
用法・用量 （要約）	皮下注射により投与する。プレフィルドペンは成人及び2歳以上の小児に使用できる。 アトピー性皮膚炎； 成人におけるデュピルマブの推奨用量は、初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。 6歳から17歳の小児におけるデュピルマブの推奨用量は、体重15kgから30kg未満の場合は初回600mg（300mgを2本）、その後は300 mgを4週に1回投与し、体重30kgから60kg未満の場合は初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与し、体重60kg以上の場合は初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。 生後6カ月から5歳の小児におけるデュピルマブの推奨用量は、体重5kgから15kg未満の場合は初回200mg（200mgを1本）、その後は200mgを4週に1回投与、体重15kgから30kg未満の場合は初回300mg（300mgを1本）、その後は300mgを4週に1回投与である。 気管支喘息；成人および12歳以上の小児には、初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与する。又は、初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与する。 経口ステロイドの併用を必要としている、又は本剤の投与対象となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎もしくは鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に対しては初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与する。 6歳から11歳の小児における推奨用量は、体重15kgから30kg未満の場合は300mgを4週に1回投与する。体重30kg以上の場合には200mgを2週に1回投与する。 本剤の投与対象となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎を伴う6歳から11歳の喘息患者では、初回投与を含め、アトピー性皮膚炎の6歳から17歳の小児における推奨用	アトピー性皮膚炎；成人におけるデュピルマブの推奨用量は、初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回皮下投与する。 思春期患者（12歳から17歳）におけるデュピルマブの推奨用量は、体重60kg未満の場合は初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与し、体重60kg以上の場合は初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与する。 小児（6歳から11歳）におけるデュピルマブの推奨用量は、体重15kgから60kg未満の場合は、初回（1日目）に300mg（300mgを1本）、15日目に300mgを投与する。15日目の投与以降は4週に1回300mgを投与する。（体重15kgから60kg未満での場合は、医師の評価に基づき、200mgを2週に1回投与に増量できる。） 体重60kg以上の場合、初回600mg(300mgを2本)、その後は300mgを2週に1回投与する。 小児（生後6カ月から5歳）におけるデュピルマブの推奨用量は、体重5kgから15kg未満の場合は初回200mg（200mgを1本）、その後は200mgを4週に1回投与し、体重15kgから30kg未満の場合は初回300mg（300mgを1本）、その後は300mgを4週に1回投与となる。 デュピルマブはステロイド外用療法の有無に関わらず使用できる。局所のカルシニューリン阻害剤は使用してよいが、顔、首、間擦性陰部などのような問題のある部分のみに用いるべきである。 16週間にわたり治療しても効果が見られない場合は、投与中止を考慮すべきである。最初に部分的でも効果があれば、16週を超えた治療継続によりその後に改善する可能性がある。本剤の治療中断が必要な場合も再投与は可能である。 気管支喘息； 成人及び12歳以上の思春期患者におけるデ

XII. 参考資料

地域	米国	欧州
	量に従う。 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎；12歳以上における推奨用量は300mgを2週に1回投与である。 好酸球性食道炎；体重15 kg以上の1歳以上の小児及び成人における推奨用量は、体重15kgから30kg未満の場合は200mgを2週に1回投与、体重30kgから40kg未満の場合は300mgを2週に1回投与、体重40kg以上の場合は300mgを週1回投与である。 結節性痒疹；成人における推奨用量は初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。 慢性閉塞性肺疾患；成人における推奨用量は300mgを2週に1回投与である。 特発性の慢性蕁麻疹； 成人における推奨用量は初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。 12歳から17歳の小児における推奨用量は、体重30kgから60kg未満の場合は初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与し、体重60kg以上の場合は初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。 水疱性類天疱瘡；成人における推奨用量は初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。 経口コルチコステロイドの漸減投与と併用する。	デュピルマブの推奨用量は、下記の通りである。 ・経口ステロイドを使用している重症喘息患者、もしくは重症喘息と中等度から重症アトピー性皮膚炎を合併している場合、もしくは鼻茸を伴う難治性の慢性副鼻腔炎を合併している患者の場合、初回600mg（300mgを2本）投与し、その後は300mgを2週に1回皮下投与する。 ・上記以外の場合は初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回皮下投与する。 6歳から11歳の小児におけるデュピルマブの推奨用量は、体重15kgから30 kg未満の場合300mgを4週に1回投与、体重30kgから60 kg未満の場合200mgを2週に1回もしくは300mgを4週に1回、体重60 kg以上の場合200mgを2週に1回投与となる。アトピー性皮膚炎を併発している場合、推奨用量は6～11歳の重症のアトピー性皮膚炎の用量に従うべきである。 経口ステロイドを使用している場合、デュピルマブを使用して症状の改善が見られた場合は、ステロイドの減量が可能である。減量は緩徐に行う。 デュピルマブは長期投与が必要である。治療の継続の必要性は、医師が患者の喘息のコントロールの状況を評価し、少なくとも年単位で検討するべきである。 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎； 成人に対する推奨用量初回300mg投与し、その後は300mgを2週に1回である。 デュピルマブは長期投与が必要である。24週にわたり治療しても効果がみられない場合は投与中止を考慮すべきである。最初に部分的にでも効果があれば24週を超えて治療を継続することによりその後に改善する可能性がある。 結節性痒疹； 成人に対する推奨用量は初回600mg（300mgを2本）投与し、その後2週間おきに300mgを投与である。局所ステロイド併用の有無に関係なく使用可能である。結節性痒疹の臨床試験データは24週までである。24週にわたり治療しても効果がみられない場合は投与中止を考慮すべきである。 好酸球性食道炎； 成人、思春期、1歳以上の小児患者におけるデュピルマブの推奨用量は、体重15kgから30kg未満の場合200mgを2週に1回投与、体重30kgから40kg未満の場合300mgを2週に1回1回投与、体重40kg以上の場合300mgを毎週投与である。 デュピルマブは長期投与が必要である。

XII. 参考資料

地域	米国	欧州
		慢性閉塞性肺疾患； 成人患者に対する推奨用量は、300mgを2週に1回投与である。 デュピルマブは長期治療を目的としているが、52 週間を超える臨床試験データはない。 COPD の治療を 52 週間行っても反応が見られない場合には、投与中止を考慮すべきである。 特発性の慢性蕁麻疹； 成人に対する推奨用量は初回に600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。 12歳から17歳の思春期患者に対する推奨用量は30kg以上60kg未満で初回に400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与であり、60kg以上で初回に600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	300mg ペン、300mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 ○ アトピー性皮膚炎^{注)} ○ 結節性痒疹 ○ 特発性の慢性蕁麻疹 ○ 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）^{注)} ○ 慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）^{注)} ○ 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）^{注)} 200mg 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
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

XII. 参考資料

<結節性痒疹> 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600mg を皮下投与し、その後は1回 300mg を2週間隔で皮下投与する。 <特発性の慢性蕁麻疹> 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600mg を皮下投与し、その後は1回 300mg を2週間隔で皮下投与する。 通常、12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。 30kg 以上 60kg 未満：初回に 400mg、その後は1回 200mg を2週間隔 60kg 以上：初回に 600mg、その後は1回 300mg を2週間隔 <気管支喘息> 通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600mg を皮下投与し、その後は1回 300mg を2週間隔で皮下投与する。 通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。 15kg 以上 30kg 未満：1回 300mg を4週間隔 30kg 以上：1回 200mg を2週間隔 <慢性閉塞性肺疾患> 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として1回 300mg を2週間隔で皮下投与する。 <鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎> 通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として1回 300mg を2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回 300mg を4週間隔で皮下投与できる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1（2025年2月オーストラリア添付文書）

<参考>

オーストラリア分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書（2025年12月現在）

Risk Summary

Available data from case reports and case series with DUPIXENT use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse

XII. 参考資料

maternal or fetal outcomes. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, DUPIXENT may be transmitted from the mother to the developing fetus. There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with asthma in pregnancy (see Clinical Considerations). In an enhanced pre- and post-natal developmental study, no adverse developmental effects were observed in offspring born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of a homologous antibody against interleukin-4-receptor alpha (IL-4Rα) during organogenesis through parturition at doses up to 10-times the maximum recommended human dose (MRHD) (see Data).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

欧州（英国）添付文書（2025年12月現在）

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of dupilumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Dupilumab should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether dupilumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue dupilumab therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Animal studies showed no impairment of fertility (see section 5.3).

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国・欧州の添付文書と特に異なる点はない。

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。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年6月改訂)	8.4 Pediatric Use Atopic Dermatitis The safety and effectiveness of DUPIXENT have been established in pediatric patients 6 months of age and older with moderate-to-severe AD, whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. Use of DUPIXENT in this age group is supported by data from the following clinical trials: • AD-1526 which included 251 pediatric subjects 12 years of age and older with moderate-to-severe AD. Of the 251 subjects, 82 were treated with DUPIXENT 200 mg Q2W (<60 kg) or 300 mg Q2W (≥60 kg) and 85 were treated with matching placebo • AD-1652 which included 367 pediatric subjects 6 to 11 years of age with severe AD. Of the 367 subjects, 120 were treated with DUPIXENT 300 mg Q4W + TCS (15 to <30 kg) or 200 mg Q2W + TCS (≥30 kg) and 123 were treated with matching placebo + TCS • AD-1539 which included 162 pediatric subjects 6 months to 5 years of age with moderate-to-severe AD. Of the 162 subjects, 83 were treated with DUPIXENT 200 mg Q4W + TCS (5 to <15 kg) or 300 mg Q4W + TCS (15 to <30 kg) and 79 subjects were assigned to be treated with matching placebo + TCS • AD-1434, an open-label extension study that enrolled 275 pediatric subjects 12 years of age and older treated with DUPIXENT ± TCS, 368 pediatric subjects 6 to 11 years of age treated with DUPIXENT ± TCS, and 180 pediatric subjects 6 months to 5 years of age treated with DUPIXENT ± TCS • Liberty-AD-HAFT which included 27 pediatric subjects 12 years of age and older with atopic dermatitis with moderate-to-severe hand and/or foot involvement treated with DUPIXENT (N=14) or matching placebo (N=13) The safety and effectiveness were generally consistent between pediatric and adult patients. In addition, hand-foot-and-mouth disease was reported in 9 (5%) pediatric subjects and skin papilloma was reported in 4 (2%) pediatric subjects 6 months to 5 years of age treated with DUPIXENT ± TCS in AD-1434. These cases did not lead to study drug discontinuation [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)]. Safety and effectiveness of DUPIXENT have not been established in pediatric patients younger than 6 months of age with AD. Asthma The safety and effectiveness of DUPIXENT for an add-on maintenance treatment in patients with moderate-to-severe asthma characterized by an eosinophilic phenotype or with oral corticosteroid dependent asthma have been established in pediatric patients 6 years of age and older. Use of DUPIXENT for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adult and pediatric patients 6 years and older [see Clinical Studies (14.2)]. <u>Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age:</u> <u>A total of 107 pediatric subjects 12 to 17 years of age with moderate-to-severe asthma were enrolled in QUEST and received either 200 mg (N=21) or 300 mg (N=18) DUPIXENT (or Page 25 of 71).</u> <u>Reference ID: 5611202 matching placebo either 200 mg [N=34] or 300 mg [N=34] Q2W.</u> <u>Asthma exacerbations and lung function were assessed in both pediatric subjects 12 to 17 years of age and adults. For both the 200 mg and 300 mg Q2W doses, improvements in FEV1 (LS mean change from baseline at Week 12) were observed (0.36 L and 0.27 L, respectively). For the 200 mg Q2W dose, subjects had a reduction in the rate of severe exacerbations that was consistent with adults. Dupilumab exposure was higher in pediatric subjects 12 to 17 years of age than that in adults at the respective dose level which was mainly accounted for by difference in body weight [see Clinical Pharmacology (12.3)]. The adverse event profile in pediatric subjects 12 to 17 years of age was generally similar to the adults [see Adverse Reactions (6.1)].</u> <u>Pediatric Subjects 6 to 11 Years of Age:</u> A total of 408 pediatric subjects 6 to 11 years of age with moderate-to-severe asthma were enrolled in VOYAGE, which evaluated doses of 100 mg Q2W or 200 mg Q2W. Improvement in asthma exacerbations and lung function were demonstrated [see Clinical Studies (14.2)]. The effectiveness of DUPIXENT 300 mg Q4W in subjects 6 to 11 years of age with body weight 15 to <30 kg was extrapolated from efficacy of 100 mg Q2W in VOYAGE with support from population pharmacokinetic analyses showing higher drug exposure levels with 300 mg Q4W [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Subjects who completed the treatment period of the VOYAGE study could participate in the open-label extension study (LTS14424). Eighteen subjects (≥15 to <30 kg) out of 365 subjects were exposed to 300 mg Q4W in this study, and the safety profile in these eighteen subjects

XII. 参考資料

出典	記載内容
	was consistent with that seen in VOYAGE. Additional safety for DUPIXENT 300 mg Q4W is based upon available safety information from the pediatric AD indication [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. Safety and effectiveness of DUPIXENT have not been established in pediatric patients younger than 6 years of age with asthma. <u>CRSwNP</u> The safety and effectiveness of DUPIXENT for add-on maintenance treatment in patients with inadequately controlled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of DUPIXENT for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of DUPIXENT as add-on maintenance treatment in adults with inadequately controlled CRSwNP (SINUS-24 and SINUS-52) with the following additional data: • Pharmacokinetic (PK) data from adult and pediatric patients aged 12 years and older with moderate-to-severe asthma and adult patients with inadequately controlled CRSwNP • Safety data in pediatric patients aged 12 years and older with moderate-to-severe asthma [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.3)] Safety and effectiveness of DUPIXENT have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age with CRSwNP. <u>EoE</u> The safety and effectiveness of DUPIXENT for the treatment of EoE have been established in pediatric subjects 1 year of age and older, weighing at least 15 kg. Use of DUPIXENT in this Page 26 of 71 Reference ID: 5611202 population is supported by an adequate well-controlled study in adults and 72 pediatric subjects 12 to 17 years of age (Study EoE-1), a clinical study in 61 pediatric subjects 1 to 11 years of age (Study EoE-2), and pharmacokinetic data in adult and pediatric subjects 1 to 17 years of age. The safety of DUPIXENT in pediatric subjects 1 to 17 years of age was similar to adults [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.4)]. Safety and effectiveness of DUPIXENT have not been established in pediatric patients younger than 1 year of age, or weighing less than 15 kg, with EoE. <u>Prurigo Nodularis</u> Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 18 years of age with PN have not been established. <u>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</u> The safety and effectiveness in pediatric patients less than 18 years of age with COPD have not been established. COPD is largely a disease of adult patients. <u>Chronic Spontaneous Urticaria</u> The safety and effectiveness of DUPIXENT for the treatment of CSU in patients who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment have been established in pediatric patients 12 years of age and older. The use of DUPIXENT in this indication is supported by evidence from two adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic data in 6 pediatric patients 12 years of age and older, and safety data in pediatric patients in other indications [see Dosage and Administration (2.9), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.7)]. Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 12 years of age, and/or weighing less than 30 kg, with CSU have not been established. <u>Bullous Pemphigoid</u> The safety and effectiveness of DUPIXENT have not been established in pediatric patients with BP. BP is largely a disease of adult patients.
欧州（英国）の 添付文書 （2025年12月 改訂）	<300mg/2mL シリンジ, 300mg/2mL ペン> 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of dupilumab in children with atopic dermatitis below the age of 6 months have not been established. The safety and efficacy of dupilumab in children with a body weight < 5 kg have not been established. No data are available. The safety and efficacy of dupilumab in children with severe asthma below the age of 6 years have not been established. No data are available. The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available. The safety and efficacy of dupilumab in children with PN below the age of 18 years have

XII. 参考資料

出典	記載内容
	not been established. No data are available. The safety and efficacy of dupilumab in children with EoE below the age of 1 years, or with a body weight < 15 kg have not been established. The safety and efficacy of dupilumab in children with COPD below the age of 18 years have not been established. No data are available. The safety and efficacy of dupilumab in children with CSU below the age of 12 years have not been established. <200mg/1.14m L シリンジ, 200mg/1.14 mL ペン> 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of dupilumab in children with atopic dermatitis below the age of 6 months have not been established. The safety and efficacy of dupilumab in children with a body weight < 5 kg have not been established. No data are available. The safety and efficacy of dupilumab in children with severe asthma below the age of 6 years have not been established. No data are available. The safety and efficacy of dupilumab in children with EoE below the age of 1 year, or with a body weight < 15 kg have not been established. The safety and efficacy of dupilumab in children with CSU below the age of 12 years have not been established.

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈結節性痒疹、慢性閉塞性肺疾患、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。

〈気管支喘息〉

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。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材：

- ・医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>
- ・サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION
下記の QR コードよりアクセス可能。



