

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 300mg ペン
デュピクセント皮下注 200mg シリンジ
に係る
医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

(別紙様式 2)

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 300mg ペン
デュピクセント皮下注 200mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	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300mg ペン デュピクセント皮下注200mg シリンジ	有効成分	デュピルマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	87449
提出年月日		2024年2月7日	

1.1. 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
	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	
	免疫原性	
	うつ病及び自殺行為に関連する事象	
	悪性腫瘍	
1.2. 有効性に関する検討事項		
本剤単独投与時の有効性<鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎>		
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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
市販直後調査<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) <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) <気管支喘息>
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>
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>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
製造販売後臨床試験 (単独投与) <鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
市販直後調査<小児アトピー性皮膚炎>
医療関係者向け資料 (適正使用ガイド) の作成と配布
患者向け資料 (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

[>](#)

[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＞](#)

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書（案）

サノフィ株式会社

品目の概要			
承認年月日	① 2018 年 1 月 19 日 ② 2020 年 9 月 17 日 ③ 2023 年 9 月 25 日	薬効分類	87449
再審査期間	○アトピー性皮膚炎：8 年 ○気管支喘息：残余期間 ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：残余期間 ○結節性痒疹：4 年 ○アトピー性皮膚炎（小児適応）：4 年 ○特発性の慢性蕁麻疹：4 年	承認番号	① 23000AMX00015000 ② 30200AMX00926000 ③ 30500AMX00261000
国際誕生日	2017 年 3 月 28 日		
販 売 名	① デュピクセント皮下注 300mg シリンジ ② デュピクセント皮下注 300mg ペン ③ デュピクセント皮下注 200mg シリンジ		
有 効 成 分	デュピルマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	300mg シリンジ及びペン：1 製剤（2mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300mg を含む注射剤 200mg シリンジ：1 製剤（1.14mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200mg を含む注射剤		
用法及び用量	○アトピー性皮膚炎の場合 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 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 60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔		

	○結節性痒疹の場合 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の場合 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 ○気管支喘息の場合 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。 ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の場合 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。
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 ○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） ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存療法で効果不十分な患者に限る） 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 ○特発性の慢性蕁麻疹
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。 2. 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。
備考	効能追加（気管支喘息）の承認年月日：2019 年 3 月 26 日 効能追加（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）及び効能追加に伴う用法・用量の追加の承認年月日：2020 年 3 月 25 日 効能追加（結節性痒疹）の承認年月日：2023 年 6 月 26 日 適応追加（アトピー性皮膚炎（小児（生後 6 ヶ月以上））の承認年月日：2023 年 9 月 25 日 効能追加（特発性の慢性蕁麻疹）の承認年月日：2024 年 2 月 7 日 デュピクセント皮下注 300mg ペンの承認年月日：2020 年 9 月 17 日 デュピクセント皮下注 200mg シリンジの承認年月日：2023 年 9 月 25 日

変更の履歴
前回提出日： 2023 年 9 月 15 日
変更内容の概要： ① 「1.1 安全性検討事項」の各リスクに特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験の結果を追記、また追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞に＜特発性の慢性蕁麻疹＞を追加、同様に「1.2 有効性に関する検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞に＜特発性の慢性蕁麻疹＞を追加 ② 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査による情報提供（小児アトピー性皮膚炎）の実施状況を実施中へ変更
変更理由： ① 特発性の慢性蕁麻疹の効能又は効果の追加に伴う追加の医薬品安全性監視活動の追加のため ② 市販直後調査による情報提供（小児アトピー性皮膚炎）の実施状況を更新したため

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤はモノクローナル抗体であり、過敏症を引き起こす可能性がある。 <u>成人アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同3試験併合データにおいて、治療を要する過敏症は、300 mg Q2W（2週に1回投与）群で1.0%（4/403例）、プラセボ群で0.7%（4/598例）で認められ、100人・年あたりの発現率は、それぞれ2.105（4/190.0例）、1.089（4/367.3例）であった。また、本剤との因果関係を問わない有害事象のうち、注射部位反応が300 mg Q2W群8.7%（35/403例）、プラセボ群6.4%（38/598例）、注射部位紅斑が300 mg Q2W群1.5%（6/403例）、プラセボ群0.2%（1/598例）と、本剤投与群で多く認められた。</u> また、その他の海外での臨床試験において、多発性関節痛、発熱及び発疹を伴う重篤な全身性過敏症（血清病、血清病様反応各1例）が報告されている。 日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、本剤に関連するアナフィラキシー反応の報告はなく、重篤又は本剤投与の中止・中断に至った過敏症も認められず、重篤又は重度の注射部位反応も認められなかった。 気管支喘息を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、本剤に関連するアナフィラキシー反応が1例報告されており、また、治療を要する又は本剤投与の中止・中断に至った過敏症（医学的レビュー済み）は、300 mg Q2W群で4.3%（34/788例）、プラセボ群で2.5%（20/792例）認められ、100人・年あたりの発現率は、それぞれ4.8（34/703.9例）、2.8（20/721.8例）と、本剤投与群で多く認められた。また、重篤な又は重度の注射部位反応も、300 mg Q2W群で1.4%（11/788例）、プラセボ群で0%（0/792例）認められ、100人・年あたりの発現率は、それぞれ1.5（11/716.6例）、0（0/731.0例）であり、本剤投与群で多く認められた。 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした日本人を含む国際共同試験において、本剤に関連するアナフィラキシー反応は報告されなかったが、治療を要する又は本剤の投与の中止・中断に至った過敏症（医学レビュー済み）は、本剤投与群*で2.0%（6/297例）、プラセボ群では5.3%（8/150例）であり、100人・年あたりの発現率は、それぞれ1.8（6/328.1例）、5.3（8/150.9例）であった。重篤な又は重度の注射部位反応は、本剤投与群で0.3%（1/297例）、プラセボ群では0%（0/150例）であり、100人・年あたりの発現率は、それぞれ0.3（1/329.4例）、0（0/154.1例）であった。 結節性痒疹を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、本剤に関連するアナフィラキシー反応の報告はなかった。また、治療を要する又は本剤の投与の中止・中断に至った過敏症（医学的レビュー済み）は本剤投与群で0.7%（1/152例）、プラセボ群では1.3%（2/157例）であり、100人・年あたりの発現率は、それぞれ1.01（1/98.7例）、2.25（2/89.1例）であった。重篤又は重度の注射部位反応は認められなかった。 <u>特発性の慢性蕁麻疹を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、本剤に関連するアナフィラキシー反応の報告はなかった。治療を要する又は本剤投与</u>

	の中止・中断に至った過敏症（医学レビュー済み）は本剤投与群で0.8%（1/124）、プラセボ群では0%（0/122例）であり、100人・年あたりの発現率はそれぞれ1.24（1/80.4例）、0（0/73.6例）であった。重篤又は重度の注射部位反応は認められなかった。 以上より、重篤な全身性過敏症及び注射部位反応が発現する可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。 *：投与期間を通して Q2W 投与した患者と投与 24 週まで Q2W、その後投与 52 週まで Q4W（4 週に 1 回）で投与した患者を併合した投与群 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として、以下を実施する。 ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞ ・ 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＞ ・ 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＞ 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞、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＞及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜小児アトピー性皮膚炎＞により、製造販売後の当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療関係者向け資材の作成と配付 ・ 患者向け資材の作成と配付 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 本剤における重篤な過敏症に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
重篤な感染症	

重要な潜在的リスクとした理由：
 本剤は、免疫シグナルに作用するため、本剤投与により感染症が発現する可能性があり、また感染症が重篤化する可能性も否定できない。
 成人アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同3試験併合データにおいて、感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、300 mg Q2W 群 0.5%（2/403 例）、プラセボ群 1.0%（6/598 例）であった。
 気管支喘息を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、300 mg Q2W 群で 2.3%（18/788 例）、プラセボ群で 1.4%（11/792 例）であった。
 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした日本人を含む国際共同試験において、感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、本剤投与群*で 1.3%（4/297 例）、プラセボ群で 1.3%（2/150 例）であった。
 結節性痒疹を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、本剤投与群で 1.3%（2/152 例）、プラセボ群で 1.9%（3/157 例）であった。
特発性の慢性蕁麻疹を対象とした日本人を含む国際共同試験の併合データにおいて、感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現は、本剤投与群ではなく（0/124 例）、プラセボ群では 0.8%（1/122 例）であった。
 なお、本剤は IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を減弱させるため、理論的には寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある。
 以上のことから、重要な潜在的リスクとした。

*：投与期間を通して Q2W 投与した患者と投与 24 週まで Q2W、その後投与 52 週まで Q4W で投与した患者を併合した投与群

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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として、以下を実施する。

- ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞
- ・ 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＞
- ・ 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＞

【選択理由】

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞、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＞及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜小児アトピー性皮膚炎＞により、製造販売後の当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療関係者向け資材の作成と配付 - 患者向け資材の作成と配付 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 本剤における重篤な感染症に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化	
	重要な潜在的リスクとした理由： 成人アトピー性皮膚炎を対象とした海外臨床試験において、喘息を合併しているアトピー性皮膚炎患者において、本剤の最終投与から約2ヵ月後（本剤の初回投与から約5ヵ月後）に喘息の悪化による死亡例が報告された。当患者は観察期間を含む試験期間中、他の喘息の治療薬を投与されていなかった。 日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、喘息を合併している小児アトピー性皮膚炎患者における喘息の悪化の報告はなかった。 <u>特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした日本人を含む国際共同試験の併合データにおいては、喘息を合併している特発性の慢性蕁麻疹患者における喘息の悪化の報告はなかった。</u> 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。喘息等のアレルギー疾患を合併する患者に対しては、本剤投与中から本剤投与中止後も含めて、合併するアレルギー性疾患を適切に管理する必要がある。 以上のことから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として、以下を実施する。 - 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞ - 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞<u>＜特発性の慢性蕁麻疹＞</u> - 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＞ 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞<u>＜特発性の慢性蕁麻疹＞</u>及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜小児アトピー性皮膚炎＞により、製造販売後の当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療関係者向け資材の作成と配付 - 患者向け資材の作成と配付 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
臨床症状を伴う好酸球増加症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 動物モデルにおいて、本剤の IL-4Rα 阻害作用により、末梢血から組織への好酸球の浸潤が減少することが認められており、これは本剤の効果が組織への好酸球の浸潤を阻害することによると考えられている。また、本剤投与患者で認められる末梢血の一時的な好酸球増加症の原因であると考えられる。 中等症から重症の気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験では、5000/μL 以上の好酸球数増加が 1.2% (18/1559 例) の患者で認められ、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした臨床試験においては、5000/μL 以上の好酸球数増加が 0.3% (1/297 例) で認められた。 また、アトピー性皮膚炎（成人及び小児）、結節性痒疹及び特発性の慢性蕁麻疹を対象とした本剤の臨床試験においては報告されていないが、気管支喘息を対象とした臨床試験の本剤投与群において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャージ・ストラウス症候群：EGPA）各 2 例が報告されており、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした臨床試験の本剤投与群（440 例）では、EGPA、臨床症状を伴う重篤な好酸球増加症が各 1 例、プラセボ群（282 例）では EGPA が 2 例報告された。なお、プラセボ群の 1 例は、30 日目に誤って本剤を単回投与され約 1 年後に EGPA が発現した。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の患者はいずれも喘息を合併していた。 これらの事象は一般的に経口ステロイド剤の減量と関連しており、他剤の多くの臨床試験や臨床現場においても、臨床症状を伴う好酸球増加症は経口ステロイド剤の減量と関連していると考えられるため、本剤との関連は明らかではない。 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必要があることから、重要な潜在的リスクとした。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として、以下を実施する。 ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜気管支喘息＞ ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞<u>＜特発性の慢性蕁麻疹＞</u> ・ 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＞ 【選択理由】 中等症から重症の気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験では、5000/μL以上の好酸球数増加が1.2%（18/1559例）の患者で発現した。好酸球数が増加した患者では原疾患（気管支喘息）の改善が認められたが、4例の患者で臨床症状を伴う好酸球増加症（EGPA又は好酸球性肺炎）が認められた。なお、これらの好酸球増加症は日本人患者で報告されていない。 上記の発現状況を鑑みて、この潜在的风险の発現状況を日本における特定使用成績調査で検討することとした。
免疫原性	
	重要な潜在的风险とした理由： 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）が検出される場合がある。 本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6%、約2%、及び約1%、12～17歳はそれぞれ約16%、約3%及び約5%、並びに生後6ヵ月～11歳はそれぞれ約2%、0%及び約1%であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8%、約1%、及び約3%、<u>特発性の慢性蕁麻疹患者では、それぞれ約7%、1%及び約2%、</u>気管支喘息患者では、それぞれ約5%、約2%及び約2%、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5%、約2%及び約3%であった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約4%、約2%及び約1%であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

	免疫原性による臨床的な影響として過敏症の発現を考慮する必要がある。また、ADA が有効性に影響する可能性があり、それにより本剤の投与中止をもたらすことも考えられることから重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後においても免疫原性に関する情報を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 添付文書に記載して情報提供する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療関係者向け資材の作成と配付 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 本剤における免疫原性に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
うつ病及び自殺行為に関連する事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： 成人アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同 3 試験併合データにおいて、精神障害（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、300 mg Q2W 群 4.0%（16/403 例）、プラセボ群 4.5%（27/598 例）であった。 日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、精神障害（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、投与 52 週までで本剤/本剤投与群**で 0%（0/30 例）、プラセボ/本剤投与群***で 3.1%（1/32 例）であった。 気管支喘息を対象とした日本人を含む国際共同 2 試験併合データにおいて、精神障害（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、300 mg Q2W 群で 3.8%（30/788 例）、プラセボ群で 4.2%（33/792 例）であった。 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした日本人を含む国際共同試験において、精神障害（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群*で 4.7%（14/297 例）、プラセボ群で 2.0%（3/150 例）であった。 結節性痒疹を対象とした日本人を含む国際共同 2 試験併合データにおいて、精神障害（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で 2.0%（3/152 例）、プラセボ群で 1.3%（2/157 例）であった。 <u>特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした日本人を含む国際共同試験において、精神障害（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で 4.0%（5/124 例）、プラセボ群で 0.8%（1/122 例）であった。</u> 本剤は IL-4 の阻害作用があり、文献にて血中 IL-4 濃度がうつ病の重症度と関連する可能性があるとの報告がある^{注1)}ことから、重要な潜在的リスクとした。

	注 1) 参考文献 Sutcgil L. et.al. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy. Clin Dev Immunol 2007; 2007: ID76396 * : 投与期間を通して Q2W 投与した患者と投与 24 週まで Q2W、その後投与 52 週まで Q4W で投与した患者を併合した投与群 ** : ランダム化投与期間中に本剤を投与され、OLE 期間（16 週以降）も本剤を投与された患者の投与群 *** : ランダム化投与期間中にプラセボを投与され、OLE 期間（16 週以降）に本剤を投与された患者の投与群
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として、以下を実施する。 ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞ ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞＜<u>特発性の慢性蕁麻疹</u>＞ ・ 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＞ 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞＜<u>特発性の慢性蕁麻疹</u>＞及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜小児アトピー性皮膚炎＞により、製造販売後の当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動 なし 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療関係者向け資材の作成と配付 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 現時点において、本剤におけるうつ病及び自殺行為に関連する事象の発現リスクについては明確ではないが、当該事象に関する情報を、医療関係者向け資材にて医療関係者に対し提供するため。
悪性腫瘍	

重要な潜在的リスクとした理由： 成人アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同 3 試験併合データにおいて、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）（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現率は、300 mg Q2W 群 2.5%（10/403 例）、プラセボ群 2.3%（14/598 例）であった。 日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、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）（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、投与 52 週までで本剤/本剤投与群**で 6.7%（2/30 例）、プラセボ/本剤投与群***で 6.3%（2/32 例）であった。 気管支喘息を対象とした日本人を含む国際共同 2 試験併合データにおいて、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）（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、300 mg Q2W 群で 1.1%（9/788 例）、プラセボ群で 1.1%（9/792 例）であった。 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした日本人を含む国際共同試験において、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）（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群*で 1.3%（4/297 例）、プラセボ群で 0%（0/150 例）であった。 結節性痒疹を対象とした日本人を含む国際共同 2 試験併合データにおいて、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）（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で 0.7%（1/152 例）、プラセボ群で 1.3%（2/157 例）であった。 <u>特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした日本人を含む国際共同試験において、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）（SOC）に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象は本剤投与群で 2.4%（3/124 例）、プラセボ群で 0.8%（1/122 例）であった。</u> 本剤は免疫シグナルに作用し、悪性腫瘍が発現する可能性があるため、潜在的リスクに設定した。 *：投与期間を通じて Q2W 投与した患者と投与 24 週まで Q2W、その後投与 52 週まで Q4W で投与した患者を併合した投与群 **：ランダム化投与期間中に本剤を投与され、OLE 期間（16 週以降）も本剤を投与された患者の投与群 ***：ランダム化投与期間中にプラセボを投与され、OLE 期間（16 週以降）に本剤を投与された患者の投与群	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 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として、以下を実施する。 ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞ ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜結節性痒疹＞<u>＜特発性の慢性蕁麻疹＞</u> ・ 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＞ 【選択理由】 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜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）＜気管支喘息＞、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＞
--	---

	調査) <結節性痒疹><特発性の慢性蕁麻疹>及び特定使用成績調査(長期使用に関する調査) <小児アトピー性皮膚炎>により、製造販売後の当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動 なし 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 医療関係者向け資材の作成と配付 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 現時点において、本剤における悪性腫瘍の発現リスクについては明確ではないが、当該事象に関する情報を、医療関係者向け資材にて医療関係者に対し提供するため。
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

本剤単独投与時の有効性＜鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎＞	
	有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験では、本剤を単独投与した際の有効性及び安全性は検討がされていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 製造販売後臨床試験（単独投与）＜鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎＞
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討するため製造販売後臨床試験を実施する。
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＞	
	有効性に関する検討事項とした理由： ＜結節性痒疹＞ 本剤は結節性痒疹患者に対して長期間の投与が想定されるが、第Ⅲ相臨床試験（EFC16460 試験及び EFC16459 試験）における本剤の投与期間はいずれも 24 週間であり、長期の有効性の検討がされていないため。 ＜特発性の慢性蕁麻疹＞ 本剤は特発性の慢性蕁麻疹患者に対して長期間の投与が想定されるが、国際共同試験（EFC16461 Study A 及び Study B）における本剤の投与期間はいずれも 24 週間であり、長期の有効性の検討がされていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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＞
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 結節性痒疹及び特発性の慢性蕁麻疹に対する本剤長期投与時の有効性を検討するため特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施する。

2 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査＜小児アトピー性皮膚炎＞	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜アトピー性皮膚炎＞	
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化、うつ病及び自殺行為に関連する事象、悪性腫瘍 【目的】 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項について把握する。 1) 使用実態下における副作用の発現状況の把握 2) 安全性又は有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因 3) 未知の副作用 【実施計画案】 調査対象：本剤を初めて使用する既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者 実施期間：4 年間 登録期間：2 年間 目標症例数：900 例 実施方法：観察期間は本剤投与開始から 2 年間とし、中央登録方式にて実施する。 重点調査項目：喘息発作 【実施計画の根拠】 調査予定症例数：900 例（安全性解析対象症例数） ＜設定根拠＞ 喘息の合併又は既往を有する患者における喘息増悪を含めた安全性に着目し、設定した。アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同 3 試験併合データにおいて、本剤投与期間における因果関係を問わない有害事象の喘息の発現率は 2.2%であった。使用実態下における喘息の発現率を 2.2%と想定した場合、当該有害事象を 95%信頼区間の精度を±1.0%程度で評価するために必要な症例数は 827 例であり、本調査での目標症例数を 900 例と設定した。なお、本剤の投与によって喘息等の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、喘息等の症状が急激に悪化し、死亡に至るおそれもあり、本剤投与例における喘息の発現率を評価することは重要であると考えられる。アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同3試験併合データにおいて、当該有害事象について、喘息の合併又は既往が無い症例では発現が無く、喘息の合併又は既往を有する症例で約4.5%の発現が認められた。治験における喘息の合併又は既往を有する症例は約半数程度であり、900例を集積した場合、喘息の合併又は既往を有する症例は450例となることが想定される。この症例数において、使用実態下における喘息の合併又は既往を有する症例における喘息の発現率を4.5%、参照値として喘息の合併又は既往が無い症例における喘息の発現率を1.0%と想定した場合、発現率の点推定値及びその95%信頼区間はそれぞれ4.5% [2.77, 6.86%]、1.0% [0.30, 2.42%] となる。本調査は、これらの発現率が観察された場合、信頼区間が重ならない程度の精度を有する 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜気管支喘息＞	
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、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、うつ病及び自殺行為に関連する事象、悪性腫瘍 【目的】 本剤を投与した気管支喘息患者を対象として、本剤の使用実態下における1年間の長期安全性に関する情報を収集し、特に以下の事項について把握する。 1) 本剤の適応となる気管支喘息に本剤が投与された患者における5000/μL以上の好酸球増加症の発現状況 2) 1年間の観察期間中に認められた臨床症状を伴う好酸球増加症及び臨床症状に関連する情報 【実施計画案】 調査対象：本剤を初めて使用する気管支喘息患者 実施期間：4年間 登録期間：3年間 目標症例数：約300例 実施方法：本剤を初めて投与された気管支喘息患者を対象とした単一群のコホート研究。観察期間は本剤投与開始から1年間とし、中央登録方式にて実施する。

重点調査項目：好酸球増加症

【実施計画の根拠】

調査予定症例数：約 300 例（安全性解析対象症例数）

＜設定根拠＞

本調査の主目的は、本剤を投与された日本人気管支喘息患者における 5000/ μ L 以上の好酸球増加症の発現状況を調査することである。中等症から重症の気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験では、5000/ μ L 以上の好酸球数増加が認められた患者の割合は、デュピルマブ併合群で 1.2%であった。これらの試験において日本人患者数は限られており、5000/ μ L 以上の好酸球数増加が認められた日本人患者はほとんどいなかった。このため、本調査は本剤の適応となる気管支喘息に本剤が投与された患者において、好酸球増加症の発現状況を検討することを目的とした。特定の仮説検定は行わないが、約 300 人の患者を 1 年間観察することにより、本剤により治療された日本人気管支喘息患者における 5000/ μ L 以上の好酸球増加症の発現率について評価可能と考える。300 例の集積における点推定値ごとの 95%信頼区間を下表に示した。300 例の集積により、本事実について下表の 95%信頼区間での評価が可能である。

点推定値	95%信頼区間 (Exact)
1%	0.2% to 2.9%
2%	0.7% to 4.3%
3%	1.4% to 5.6%

本調査は単一群の探索的な研究であり、仮説を検証することはできない。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・ 全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

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＞

【安全性検討事項】

重篤な過敏症、重篤な感染症、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、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】

長期投与時の有効性

結節性痒疹：

1)原疾患に関する評価

医師による PN-Stage に関する全般評価スコア (Investigators global assessment for prurigo nodularis-Stage: IGA PN-S)

医師による PN-Activity に関する全般評価スコア (Investigators global assessment for prurigo nodularis-Activity: IGA PN-A)

worst-itch numeric rating scale (WI-NRS) によるそう痒スコア

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

特発性の慢性蕁麻疹：

患者による蕁麻疹のスコア (7-day Urticaria Activity Score : UAS7 及び Urticaria Control

Test: UCT)、及び患者アンケート (Dermatology Life Quality Index : DLQI)

医師による全般改善度評価

【目的】

既存治療で効果不十分な結節性痒疹患者及び特発性の慢性蕁麻疹を対象として、デュピクセント皮下注（以下、本剤）の使用実態下での長期投与における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項について把握することを目的として特定使用成績調査を実施する。

1) 使用実態下における副作用の発現状況の把握

2) 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因

3) 長期投与時の有効性

【実施計画案】

結節性痒疹：

調査対象：本剤を初めて使用する結節性痒疹患者

実施期間：2年6ヵ月間

登録期間：1年6ヵ月間

目標症例数：100例

実施方法：本剤を初めて投与された結節性痒疹患者を対象とした単一群のコホート研究。観察期間は本剤投与開始から1年間とし、中央登録方式にて実施する。

特発性の慢性蕁麻疹：

調査対象：本剤を初めて使用する特発性の慢性蕁麻疹患者

実施期間：2年6ヵ月間

登録期間：1年6ヵ月間

目標症例数：100例（12歳以上の小児を5例以上含める）

実施方法：本剤を初めて投与された特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした単一群のコホート研究。観察期間は本剤投与開始から1年間とし、中央登録方式にて実施する。

【実施計画の設定根拠】

結節性痒疹：

調査予定症例数：100例（安全性解析対象症例数）

< 設定根拠 >

アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与（52週）の第Ⅲ相臨床試験（R668-AD-1224）において、治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は約3%であった。本調査において上記試験と同程度に、投与中

	止に至る有害事象が3%発現し、発現割合がポアソン分布に従うと仮定すると、95%の信頼度で1例以上検出するために安全性解析対象症例数として100例を設定した。 また、アトピー性皮膚炎患者を対象とした特定使用成績調査における本剤投与中の副作用発現割合が14.75% (2022年10月31日時点データ)であり、本調査における副作用発現割合が2倍の29.50%に増加した場合、100例の安全性解析対象症例においては両側有意水準5%の一標本の割合の検定を用いて95%の検出力で検出可能である。 <u>特発性の慢性蕁麻疹：</u> <u>調査予定症例数：100例（12歳以上の小児を5例以上含める）（安全性解析対象症例数）</u> <u><設定根拠></u> <u>特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした日本人を含む国際共同試験（EFC16461 Study A 及び Study B）において、治験薬の投与中止に至った治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）を1件以上発現した患者の割合は約1.6%であった。また、重篤な有害事象が発現した患者の割合は4.0%であった。本調査において上記試験と同程度に、投与中止に至る有害事象が1.6%、重篤な有害事象が4.0%に発現し、その発現割合がポアソン分布に従うと仮定した場合、100例収集することで、1例以上の投与中止に至った有害事象を伴う患者を約80%、2例以上の重篤な有害事象を伴う患者を90%以上の確率で検出可能と考えたため。また、上記国際共同試験において実際に組み入れられた12歳以上の日本人小児は25人中1人であったことから、製造販売後においても同様に4%程度の参加と仮定した。12歳以上の小児を5例以上含めることで、安全性及び有効性について検討可能と考えた。</u> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
	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＞
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、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、うつ病及び自殺行為に関連する事象、悪性腫瘍 【目的】 既存治療で効果不十分な小児アトピー性皮膚炎患者を対象として、デュピクセント皮下注（以下、本剤）の使用実態下での長期投与における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項について把握することを目的として特定使用成績調査を実施する。

- 1) 使用実態下における副作用の発現状況の把握
- 2) 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因

【実施計画案】

調査対象：本剤を初めて使用する小児アトピー性皮膚炎患者（生後 6 ヶ月以上 15 歳未満）

実施期間：2 年 6 ヶ月間

登録期間：1 年 6 ヶ月間

目標症例数：70 例

実施方法：本剤を初めて投与された小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした単一群の cohorts 研究。観察期間は本剤投与開始から 1 年間とし、中央登録方式にて実施する。

【実施計画の設定根拠】

調査予定症例数：70 例（安全性解析対象症例数）

＜設定根拠＞

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（EFC16823）において、52 週までの治験薬投与下に重篤な有害事象を 1 件以上発現した患者の割合は約 3.2%であった。本調査において上記試験と同程度に、重篤な有害事象が 3.2%発現し発現割合が二項分布に従うと仮定すると、約 90%の確率で同様の発現割合の有害事象の発現例を 1 例以上検出するために必要となる安全性解析対象症例数として 70 例を設定した。

第Ⅲ相臨床試験（EFC16823）において、52 週までの治験薬投与下に治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した患者の割合は約 25.8%であり、本調査における副作用発現割合が 1.6 倍の 41.3%に増加した場合、70 例の安全性解析対象症例においては両側有意水準 5%の一標本の割合の検定を用いておおよそ 80%の検出力で検出可能である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

製造販売後臨床試験（単独投与）＜鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎＞

【有効性検討事項】

本剤単独投与時の有効性＜鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎＞

【目的】

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する。

【実施計画案】

主要評価期間：24 週間

観察期間：52 週間*

* 24 週時に症状が安定している患者は、24 週以降に投与間隔を 4 週ごとに変更することも可能

【評価項目】

主要評価項目：

- Week 24 時点の Responder（内視鏡下鼻茸スコア（NPS）が 1 点以上改善した被験者と定義）の割合

主な副次評価項目：

- 内視鏡下鼻茸スコア（NPS）のベースラインからの変化量
- 鼻閉重症度スコア（NC）のベースラインからの変化量
- Lund-Mackay（LMK）スコアを用いた CT 画像による混濁度のベースラインからの変化
- 安全性

【対象患者】

承認された効能・効果の患者を対象とし、主な選択基準及び除外基準は EFC14280 試験と可能な限り同一にする

【必要症例数】

25 例

＜検出力及び症例数設定根拠＞

国際共同第 3 相試験（EFC14280 試験）において、Week 24 時点の Responder（NPS が 1 点以上改善した被験者と定義）の割合はデュピルマブ群で 62.0%であった。この結果を踏まえ、本試験でも同程度の有効性と判断できる Responder の割合を 50.0%と設定した。

90%程度の確率で、Responder の割合を 50.0%以上とした効果を確認するためには 20 例が必要となる。脱落率を 20%と仮定して必要症例数を 25 例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・最終報告書作成時

【当該製造販売後臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・試験結果に基づいて電子添文や資材の改訂要否について検討を行う。

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＞

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項 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＞項を参照

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供＜小児アトピー性皮膚炎＞	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、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、免疫原性、うつ病及び自殺行為に関連する事象、悪性腫瘍 【目的】 本剤投与の適否を判断する際に参考とすべき情報、安全性検討事項について記載し、本剤の適正使用を医療従事者に対して周知する。 【具体的な方法】 納入施設に対し、MR が配布・説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に内容の更新が必要か検討する。
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	
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、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 【目的】 本剤の適切な自己注射の方法及び患者が注意すべき事象の徴候について患者の理解を促す。 【具体的な方法】 納入施設に対し、MR が配布・説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に内容の更新が必要か検討する。
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、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、免疫原性、うつ病及び自殺行為に関連する事象、悪性腫瘍 【目的】 医療従事者に本剤の適正使用を推進し、患者の安全確保を図る。 【具体的な方法】 原則として本剤の納入前に、処方予定医師に対し、本剤の安全性プロファイルや適正使用及び安全対策について説明し、理解を得る。 【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に実施状況を確認する。

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（アトピー性皮膚炎）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2018年12月提出済み）
市販直後調査（気管支喘息）	該当せず	適応追加から6ヵ月後	終了	作成済み（2019年11月提出済み）
市販直後調査（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）	該当せず	適応追加から6ヵ月後	終了	作成済み（2020年11月提出済み）
市販直後調査（小児アトピー性皮膚炎）	該当せず	適応追加から6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜アトピー性皮膚炎＞	900例／900例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜気管支喘息＞	300例／300例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）＜ <u>結節性痒疹</u> ＞＜ <u>特発性の慢性蕁麻疹</u> ＞	<u>結節性痒疹：100例／100例</u> <u>特発性の慢性蕁麻疹：100例（小児5例）／100例（小児5例）</u>	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	<u>結節性痒疹：実施中</u> <u>特発性の慢性蕁麻疹：計画中</u>	最終報告書作成時
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＞	70例／70例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	販売開始時より実施予定	最終報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
製造販売後臨床試験 (単独投与)＜鼻茸を伴 う慢性副鼻腔炎＞	25 例／25 例	・最終報告書 作成時	実施中	最終報告書 作成時
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＞	結節性痒疹： 100 例／100 例 特発性の慢性蕁麻疹： 100 例（小児 5 例）／100 例（小児 5 例）	・安全性定期 報告時 ・最終報告書 作成時	結節性痒 疹： 実施中 特発性の慢 性蕁麻疹： 計画中	最終報告書 作成時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (アトピー性皮膚炎)	販売開始 6 ヶ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (気管支喘息)	適応追加 6 ヶ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)	適応追加 6 ヶ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (小児アトピー性皮膚炎)	適応追加 6 ヶ月後	実施中
医療関係者向け資材（適正使用 ガイド）の作成と配布	安全性定期報告提出時	実施中
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	安全性定期報告提出時	実施中
適正使用に関する納入前の確実 な情報提供	安全性定期報告提出時	実施中