

市販直後調査

2023年9月～2024年3月

対象：アトピー性皮膚炎

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

総合製品情報概要

<結節性痒疹※>

※既存治療で効果不十分な結節性痒疹



ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

薬価基準収載

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

DUPIXENT[®] デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

販売提携: **リジェネロン・ジャパン株式会社**

// CONTENTS

開発の経緯	2
製品特性	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
臨床成績	9
1. 国際共同第Ⅲ相検証的試験(PRIME試験)	12
薬物動態	28
1. 血清中濃度(外国人データを含む)	28
2. 吸収(外国人データを含む)	29
3. 分布(外国人データを含む)	29
4. 代謝	30
5. 消失/排泄(外国人データを含む)	30
6. 腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における体内動態(外国人データを含む)	30
薬効薬理	31
1. 作用機序	31
2. 非臨床試験	33
安全性薬理試験及び毒性試験	38
1. 安全性薬理試験(カニクイザル)	38
2. 毒性試験(カニクイザル、マウス、 <i>ex vivo</i>)	38
有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項	40
取扱い上の注意/包装/関連情報	41
主要文献	42
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	43

結節性痒疹は、中心的な症状であるそう痒及び過角化結節のために重い疾病負荷を伴う慢性皮膚疾患であり、承認された薬物療法は限られていました。そのため結節性痒疹のそう痒及び病変を形成させるType2炎症の根底にある病態生理学的メカニズムを標的とする、結節性痒疹患者の治療選択肢に対して重要なアンメットニーズが存在していました。

デュピクセントはType2炎症性疾患を伴う患者に対する治療薬として、既にアトピー性皮膚炎^{*1}、気管支喘息^{*2}及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎^{*3}の適応で承認を取得しており、結節性痒疹の新たな治療薬として開発が進められてきました。

デュピクセントは、IL-4受容体複合体及びIL-13受容体複合体に共通のIL-4受容体αサブユニット(IL-4Rα)に特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13のシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト型モノクローナル抗体です。I型IL-4受容体(IL-4Rα/γc)を介してIL-4シグナル伝達を阻害し、II型IL-4受容体(IL-4Rα/IL-13Rα1)を介してIL-4及びIL-13の両方のシグナル伝達を阻害します。

〈アトピー性皮膚炎〉

本邦では、2013年からアトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第II相試験及び第III相試験が行われ、2018年1月に「^{*1}既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の適応で製造販売承認を取得しました。2021年からは小児のアトピー性皮膚炎日本人患者を対象とした国内第III相試験等が行われ、2023年9月、生後6カ月以上の小児に対する用法及び用量の追加承認、及びデュピクセント皮下注200mgシリンジの製造販売承認を取得しました。

〈気管支喘息〉

本邦では、2011年から気管支喘息患者を対象とした国際共同第IIb相試験及び第III相試験が行われ、2019年3月に「^{*2}気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)」の追加効能が承認されました。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

1

IL-4/13によるシグナル伝達を阻害し、結節性痒疹の病態に関与するType2炎症反応を抑える、世界初のヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体(生物学的製剤)です。

2

デュピクセントはプラセボと比較して、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18歳以上の結節性痒疹患者において、結節性痒疹の症状を改善しました。

●60.0%の被験者で、ベースラインから24週までのWI-NRS^{*1}の4点以上の改善(減少)を達成しました。(検証的な解析結果)(p.13)

●48.0%の被験者で、皮膚病変が「消失」又は「ほぼ消失」(IGA PN-S^{*2} ≤ 1)に改善しました。(p.15)

^{*1} WI-NRS: そう痒数値評価スケール(Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale)

^{*2} IGA PN-S: 医師による結節性痒疹における皮膚病変の全般的な評価(Investigator's Global Assessment of Prurigo Nodularis Stage)

3

既存治療で効果不十分な結節性痒疹では、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、2回目以降は300mgを2週に1回皮下投与します。

4

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

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

製品情報(ドラッグインフォメーション)

デュピクセント皮下注 電子添文[2024年2月改訂(第8版)]に基づき作成

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	デュピクセント皮下注 300mgペン	デュピクセント皮下注 300mgシリンジ	デュピクセント皮下注 200mgシリンジ	
成分	1製剤(2mL)中の分量	1製剤(2mL)中の分量	1製剤(1.14mL)中の分量	
有効成分	デュピルマブ (遺伝子組換え) ^{注1)}	300mg	300mg	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	5.4mg	3.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg	1.0mg	0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	10.5mg	12.01mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	2.6mg	1.50mg
	氷酢酸	0.3mg	0.3mg	0.19mg
	精製白糖	100mg	100mg	57.00mg
	ポリソルベート80	4mg	4mg	2.28mg

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	デュピクセント 皮下注 300mgペン	デュピクセント 皮下注 300mgシリンジ	デュピクセント 皮下注 200mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)		
pH	5.6～6.2		
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)		

4. 効能又は効果

300mg ペン、300mg シリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

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

200mg シリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

- アトピー性皮膚炎^{注)}
- 特発性の慢性蕁麻疹

注)最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.1-17.1.3参照]

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈結節性痒疹〉

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いること。[17.1.4参照]

5.5 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

〈気管支喘息〉

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

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

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

5kg以上15kg未満:1回200mgを4週間隔

15kg以上30kg未満:1回300mgを4週間隔

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

60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

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

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

60kg以上:初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈気管支喘息〉

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

7.2 200mgシリンジと300mgシリンジ又は300mgペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mgを投与する際には200mgシリンジを使用しないこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.3 臨床試験において、本剤の24週以降の使用経験は無いため、24週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、24週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。[17.1.5 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11.1.1 参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

低出生体重児、新生児及び生後6カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6歳以上12歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能(免疫機能等)が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー(0.1%未満)が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
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

/// 主な臨床試験(承認時評価資料)

試験	対象集団	目的	投与群 対照群	デザイン	投与期間
国際共同 第Ⅲ相 検証的試験 (EFC16459試験) (LIBERTY-PN PRIME: PRIME)	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18歳 以上の結節性痒疹 患者 (日本人を含む)	そう痒反応に対する デュピクセントの有 効性を検証する。	・初回600mg、2回目以降 300mg/Q2W (n=75) ・プラセボ(n=76)	国際共同、 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	24週間 (後観察期間: 12週間)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に300mgシリンジ及び300mgペンは45分以上、200mgシリンジは30分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を投与したときの抗薬物抗体(ADA)陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6%、約2%及び約1%、12～17歳はそれぞれ約16%、約3%及び約5%、並びに生後6カ月～11歳はそれぞれ約2%、0%及び約1%であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8%、約1%及び約3%、特発性の慢性蕁麻疹患者では、それぞれ約7%、1%及び約2%、気管支喘息患者では、それぞれ約5%、約2%及び約2%、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5%、約2%及び約3%であった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約4%、約2%及び約1%であった。高抗体価(10,000超)のADAの発現例(発現頻度1%未満)では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

臨床試験で使用した主な評価基準

■ WI-NRS (Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale)

- 患者自身によるそう痒の重症度に関する評価
- 範囲：0(なし)～10(想像しうる最悪の痒み)

過去24時間であなたが経験した最悪のかゆみの強さを、
0(かゆみなし)～10(想像しうる最悪のかゆみ)で示してください。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>										
かゆみなし										想像しうる 最悪のかゆみ

■ IGA PN-S (Investigator's Global Assessment of Prurigo Nodularis Stage)

- 医師による結節性痒疹における皮膚病変の全般的な評価
- 範囲：0(消失)、1(ほぼ消失)、2(軽度)、3(中等度)、4(重度)

スコア	症状
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
4=重度	結節数100個超

■ DLQI (Dermatology Life Quality Index)

- QOLに及ぼす皮膚疾患症状と治療の影響を評価するための10項目からなる質問票
- 範囲：0～30(高スコアほどQOLが低い) 臨床的に重要な変化は4点以上

■ HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

- 非精神疾患患者の不安と抑うつ状態を評価する14項目(不安、うつ各7)からなる質問票
- 範囲：不安・うつ各0～21(高スコアほど重症)

スコア	「不安」または「抑うつ」
0-7	なし
8-10	疑いあり
11-21	確定

■ 皮膚疼痛 NRS (Skin Pain-Numerical Rating Scale)

- 患者自身による過去24時間の最もひどい皮膚疼痛の評価
- 範囲：0(なし)～10(考えうる最悪の痛み)

■ 睡眠 NRS (Sleep-Numerical Rating Scale)

- 患者自身による起床時につける前日の睡眠の質の評価
- 範囲：0(考えうる最悪の睡眠)～10(考えうる最良の睡眠)

1 国際共同第Ⅲ相検証的試験 (PRIME 試験) 1,2)

1) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相検証的試験 [EFC16459 (LIBERTY-PN PRIME) 試験] (承認時評価資料)
 2) Yosipovitch G, et al. Nat Med 2023; 29: 1180-1190
 本試験はサノフィ株式会社及び Regeneron Pharmaceuticals の資金提供により実施された。

目的	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18歳以上の結節性痒疹患者を対象に、そう痒反応に対するデュピクセントの有効性を検証する。
試験デザイン	国際共同、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18歳以上の結節性痒疹患者151例(日本人患者16例含む) 【主な選択基準】 18歳以上/結節性痒疹罹患歴3ヵ月以上/WI-NRS 7以上/皮膚に対称的に広がった20以上の結節(IGA PN-S3以上)/日本における分類でウィーク～ベリーストロングクラス相当外用ステロイド薬(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 など 【主な除外基準】 試験のアウトカム評価に影響する可能性がある結節性痒疹及び軽症アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患がある/薬剤使用、又は医学的狀態(ニューロパチーなど)に続発した結節性痒疹を有する者/重症度が中等症から重症のアトピー性皮膚炎が記録されている/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する活動性の慢性又は急性感染症(HIV感染症を除く)患者 など
投与方法	ランダム化前スクリーニング期間中の結節性痒疹に対するTCS又は外用カルシニューリン阻害薬(TCI)治療を問わず、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日以上、及び治験期間の36週まで継続した。デュピクセントを初回600mg(300mgを2回注射)、以降300mgを2週に1回皮下投与する群(デュピクセント群)、プラセボを初回(2回注射)投与後、2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1で割付け、24週間治療し、その後12週間追跡した。 
評価項目	主要評価項目: ベースラインから24週までにWI-NRSが4点以上改善(減少)した被験者の割合(検証的な解析項目) 重要な副次評価項目: 24週でIGA PN-Sが0(消失)又は1(ほぼ消失)であった被験者の割合 副次評価項目: 2、4、12、24週時点のWI-NRSがベースラインから4以上改善(減少)した被験者の割合/2、4、12、24週時点のWI-NRSのベースラインからの変化率と推移/4、8、12、24週時点でIGA PN-Sが0又は1であった被験者の割合の推移/12、24週時点におけるDLQI変化量及び推移 その他の評価項目: ベースラインから24週までのHADSの変化量/4、8、12、24週時点の皮膚疼痛NRSのベースラインからの変化量及び推移/4、8、12、24週時点の睡眠NRSのベースラインからの変化量及び推移/デュピクセントによる、結節性痒疹に対する救済薬、全身性免疫抑制薬、その他の全身性治療薬の使用への影響 など 安全性評価項目: 有害事象、免疫原性 など

解析計画	<ul style="list-style-type: none"> • 主要有効性解析はITT集団を対象とした。主要評価項目及び重要な副次評価項目、並びに他の全ての2値変数の有効性評価項目の解析には、層別因子(アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域)及びベースラインの抗うつ薬使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータ欠測であった被験者は、ノンレスポnderとした。中間事象及び欠測データの取扱いに関する主要解析の頑健性は、3つの補足的解析(As-observed解析、WOCF法及びMI法を組み合わせたハイブリッド法、Tipping point解析)で評価した。 • 連続変数の有効性副次評価項目は、投与群、層別因子(アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域)、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及び関連するベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルで解析した。欠測データの補完は、併用禁止薬/療法又は救済薬を使用した被験者については使用時又は使用前の最悪値(WOCF法)を用いた。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法を用いた。 • 主要評価項目、重要な副次評価項目、副次評価項目(一部)、その他の評価項目(一部)を両側有意水準0.05で検定するとき、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(評価項目1)～6)の順)を用いた。 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベースラインから24週までにWI-NRSが4点以上改善(減少)した被験者の割合 2) 24週でIGA PN-Sが0(消失)又は1(ほぼ消失)であった被験者の割合 3) ベースラインから24週までのWI-NRS変化率 4) ベースラインから24週までのDLQI変化量 5) ベースラインから24週までの皮膚疼痛NRSの変化量 6) ベースラインから24週までのHADSの変化量 • 主要評価項目と重要な副次評価項目について、アトピー性併存疾患の既往の有無別及び日本人のサブグループ解析を事前に規定した。 • 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」の方法2に基づき、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。 • 全ての安全性解析は、安全性解析対象集団(治験薬投与を1回以上受けた全ての被験者と定義し、実際に投与を受けた投与群に基づき解析を実施)を対象に記述的に要約した。
------	--

患者背景 (ITT 集団)

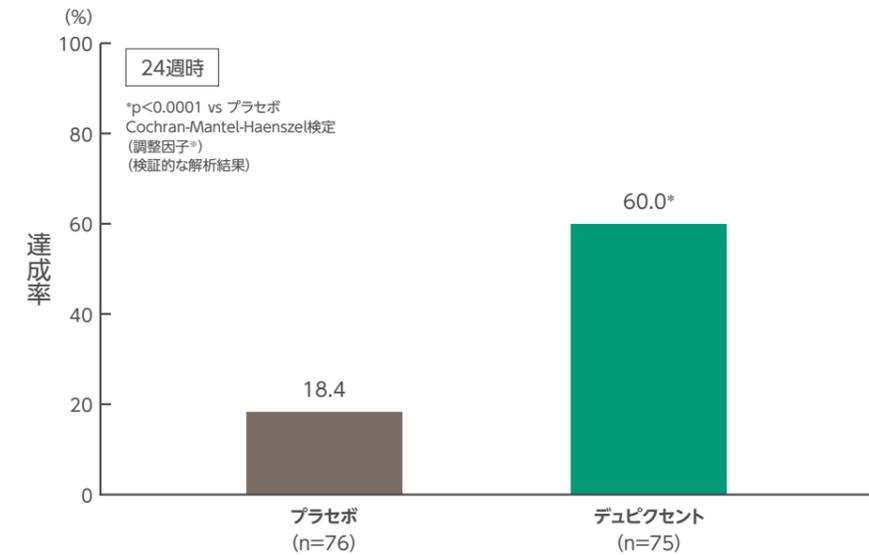
被験者の結節性痒疹の罹病期間 (平均) はプラセボ群で5.4年、デュピクセント群で6.0年、アトピー性併存疾患の既往又は現病歴を有していたのは、プラセボ群で36.8%、デュピクセント群で44.0%でした。
ベースラインのWI-NRS (平均) はプラセボ群で8.3、デュピクセント群で8.6、IGA PN-Sが3 (中等度) はプラセボ群で70.7%、デュピクセント群で72.0%、4 (重度) はそれぞれ29.3%、28.0%でした。

	プラセボ群 n=76 (日本人:n=8)	デュピクセント群 n=75 (日本人:n=8)
年齢、平均、歳 (標準偏差)	51.1 (15.8)	49.2 (17.4)
男性、n (%)	28 (36.8)	23 (30.7)
結節性痒疹罹病期間、平均、年 ^{a)} (標準偏差)	5.40 (6.21)	6.01 (7.55)
アトピー性併存疾患の既往・現病歴 ^{b)} あり (%)	28 (36.8)	33 (44.0)
アトピー性皮膚炎	6 (7.9)	7 (9.3)
現病歴ありの軽症アトピー性皮膚炎	2 (2.6)	4 (5.3)
アレルギー性鼻炎	16 (21.1)	19 (25.3)
アレルギー性鼻結膜炎	9 (11.8)	8 (10.7)
喘息	9 (11.8)	13 (17.3)
食物アレルギー	4 (5.3)	2 (2.7)
好酸球性食道炎	0	0
WI-NRS (範囲 0-10)、平均 (標準偏差)	8.3 (1.1)	8.6 (0.9)
IGA PN-S (範囲 0-4) (%)		
3 (中等度)	53 (70.7)*	54 (72.0)
4 (重度)	22 (29.3)*	21 (28.0)
皮膚疼痛NRS (範囲 0-10)、平均 (標準偏差)	7.2 (2.3)	7.2 (2.5)
睡眠NRS (範囲 0-10)、平均 (標準偏差)	4.3 (2.2)	4.4 (2.4)
DLQI (範囲 0-30)、平均 (標準偏差)	15.7 (7.3)*	17.8 (7.1)
HADS (範囲 0-21)、平均 (標準偏差)	14.3 (8.0)*	14.5 (8.2)

*: n=75
a): (ランダム化した年 - 初めて結節性痒疹と診断された年) + (ランダム化した月 - 初めて結節性痒疹と診断された月) / 12 で算出。
b): アトピー性併存疾患の既往・現病歴は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻結膜炎、喘息、食物アレルギー又は好酸球性食道炎と定義。

WI-NRS改善達成率 (ITT 集団) [主要評価項目 24 週時]

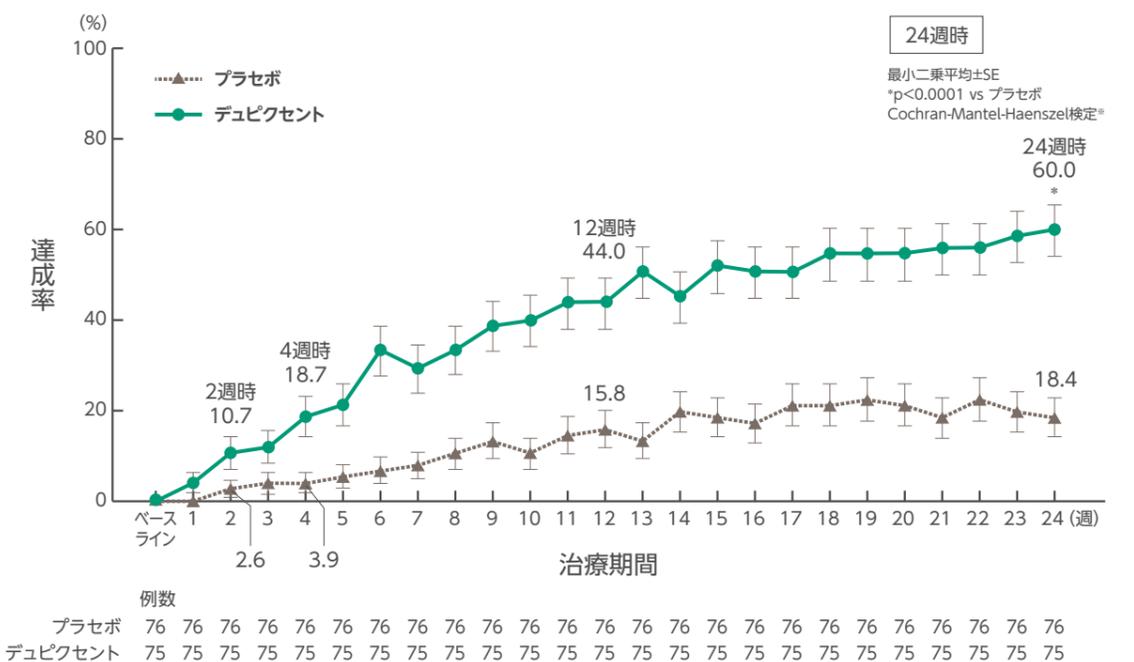
ベースラインから24週までにWI-NRSが4点以上改善 (減少) した被験者の割合は、デュピクセント群で60.0% (45/75例)、プラセボ群で18.4% (14/76例) で、デュピクセント群のプラセボ群に対する優越性が検証されました (p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータが欠測している被験者はノンレスポンドーとした。
※調整因子: アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTClの安定的使用の有無、地域及びベースラインの抗うつ薬使用の有無

WI-NRS改善達成率の推移 (ITT 集団) [副次評価項目]

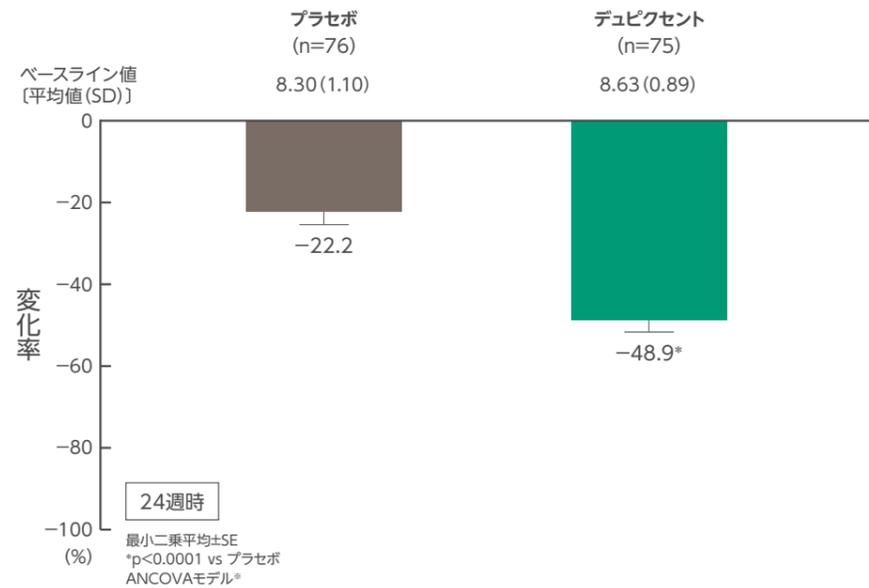
ベースラインから24週までのWI-NRSで4点以上改善 (減少) した被験者の割合の推移は、以下のとおりでした。



24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータが欠測している被験者はノンレスポンドーとした。
※調整因子: アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTClの安定的使用の有無、地域及びベースラインの抗うつ薬使用の有無
副次評価項目: 2、4、12、24週時点のWI-NRSがベースラインから4以上改善 (減少) した被験者の割合

WI-NRS 変化率 (ITT 集団) [副次評価項目 24 週時]

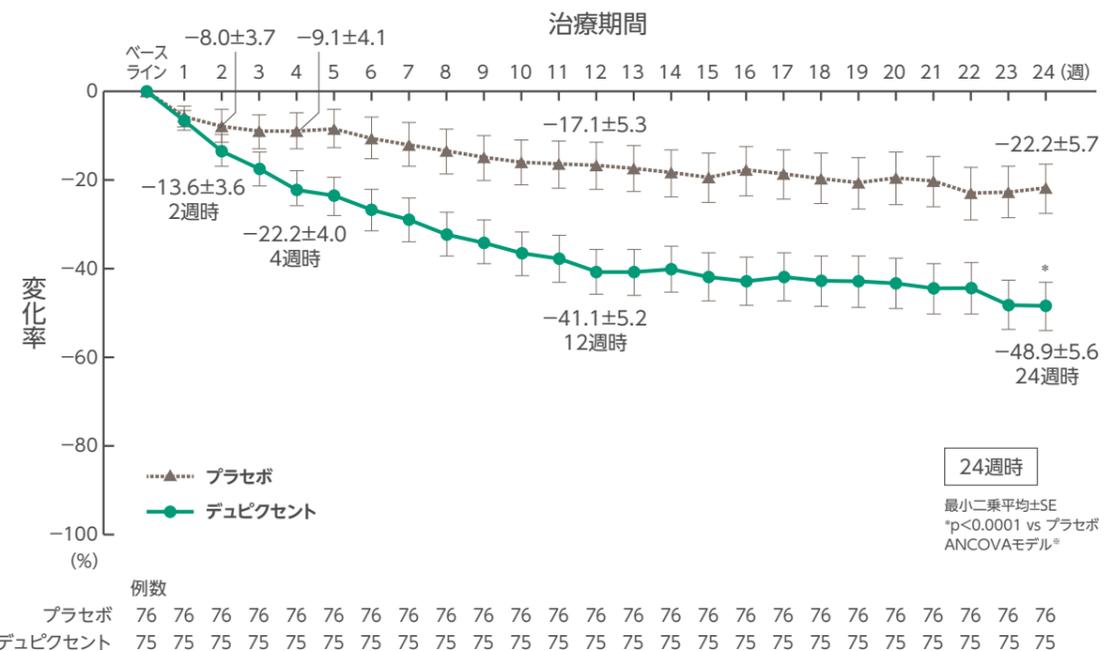
ベースラインから24週までのWI-NRSの変化率(最小二乗平均)は、デュピクセント群で-48.9%、プラセボ群で-22.2%であり、有意な差が認められました[-26.67% (95%信頼区間:-38.44%, -14.90%)、 $p < 0.0001$ 、ANCOVAモデル]。



WOCF法又はMI法により補完
 ※共変量: 投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値

WI-NRS のベースラインからの変化率の推移 (ITT 集団) [副次評価項目]

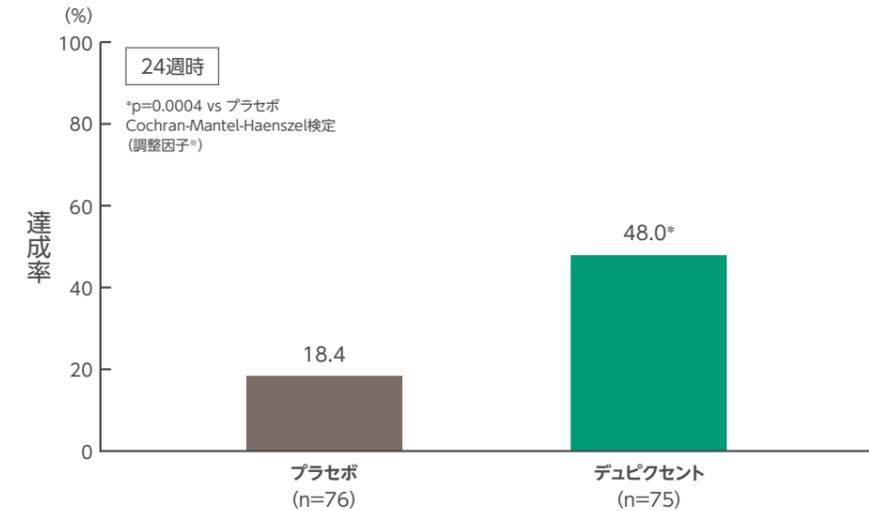
ベースラインから24週までのWI-NRSの変化率(最小二乗平均±標準誤差)の推移は、以下のとおりでした。



WOCF法又はMI法により補完
 ※共変量: 投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値
 副次評価項目: 2、4、12、24週時点のWI-NRSのベースラインからの変化率

IGA PN-S ≤ 1 (消失/ほぼ消失) 達成率 (ITT 集団) [重要な副次評価項目 24 週時]

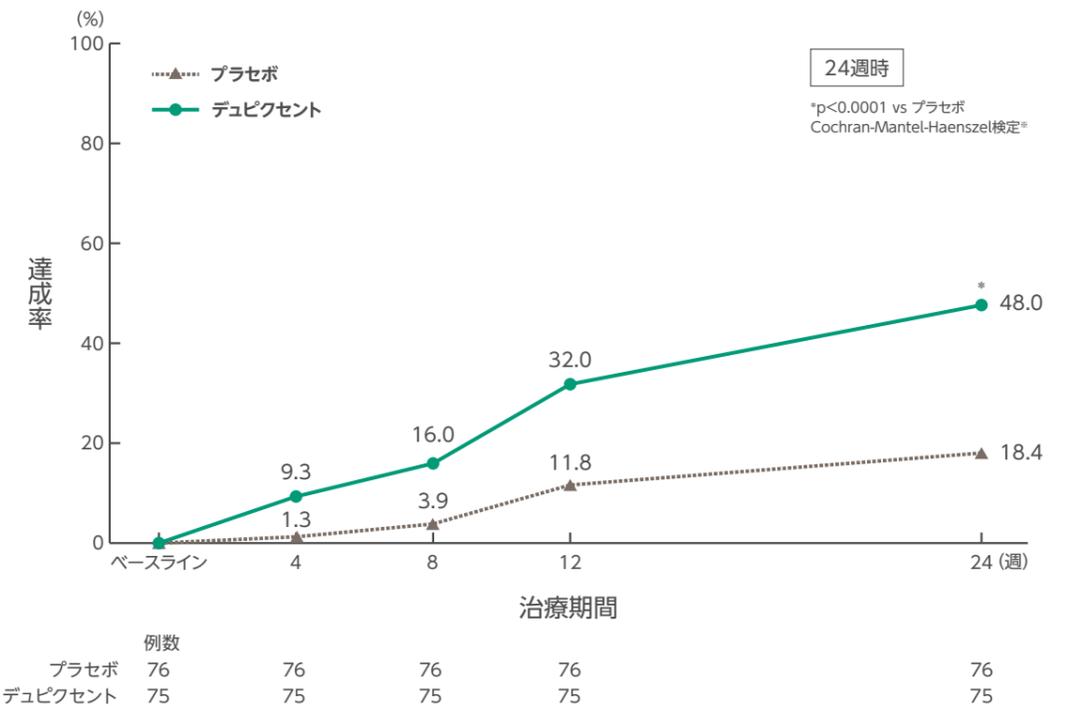
24週でIGA PN-Sが0(消失)又は1(ほぼ消失)であった被験者の割合は、プラセボ群(18.4%)と比較して、デュピクセント群(48.0%)では統計的に有意な差($p = 0.0004$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)が認められました。



24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータが欠測している被験者はノンレスポnderとした。
 ※調整因子: アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域及びベースラインの抗うつ薬使用の有無

IGA PN-S ≤ 1 (消失/ほぼ消失) 達成率の推移 (ITT 集団) [副次評価項目]

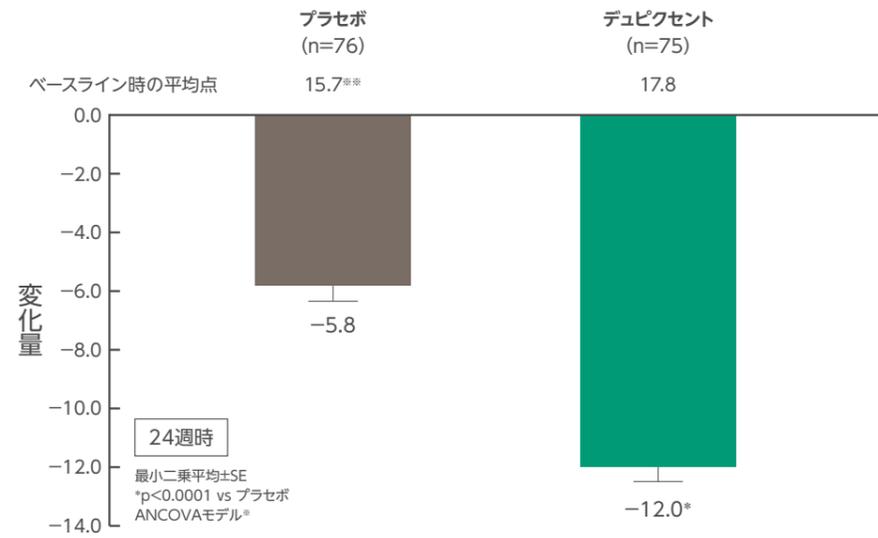
ベースラインから24週までのIGA PN-Sが0又は1であった被験者の割合の推移は、以下のとおりでした。



24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータが欠測している被験者はノンレスポnderとした。
 ※調整因子: アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域及びベースラインの抗うつ薬使用の有無
 副次評価項目: 4、8、12、24週時点でIGA PN-Sが0又は1であった被験者の割合

DLQI変化量[副次評価項目 24週時]

ベースラインから24週までのDLQIにおいて、デュピクセント群のベースラインからの変化量(最小二乗平均)のプラセボ群との差は-6.19(95%信頼区間:-8.34, -4.05)で、プラセボ群と比較して統計的に有意に減少しました(p<0.0001、ANCOVAモデル)。

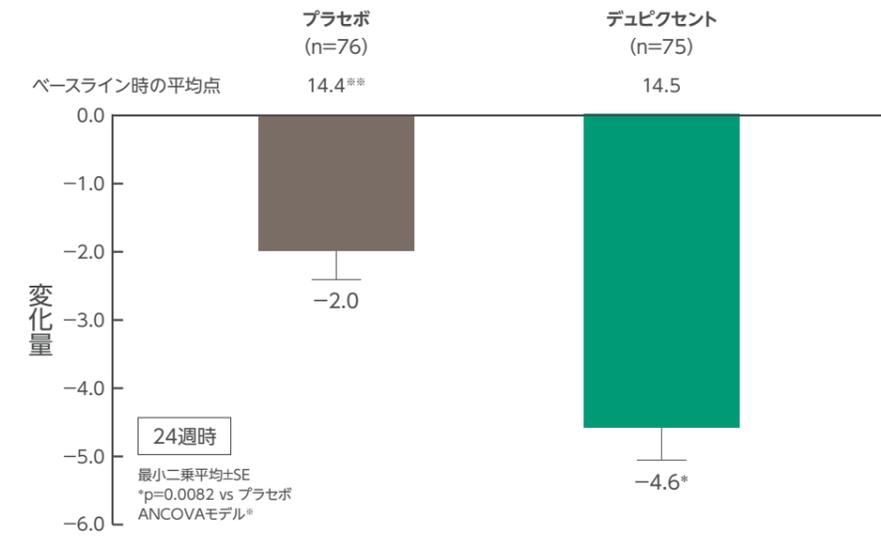


WOCF法又はMI法により補完

※共変量:投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値
※※:n=75

HADS変化量[その他の評価項目 24週時]

ベースラインから24週までのHADSにおいて、デュピクセント群のベースラインからの変化量(最小二乗平均)のプラセボ群との差は-2.60(95%信頼区間:-4.52, -0.67)で、プラセボ群と比較して統計的に有意に減少しました(p=0.0082、ANCOVAモデル)。

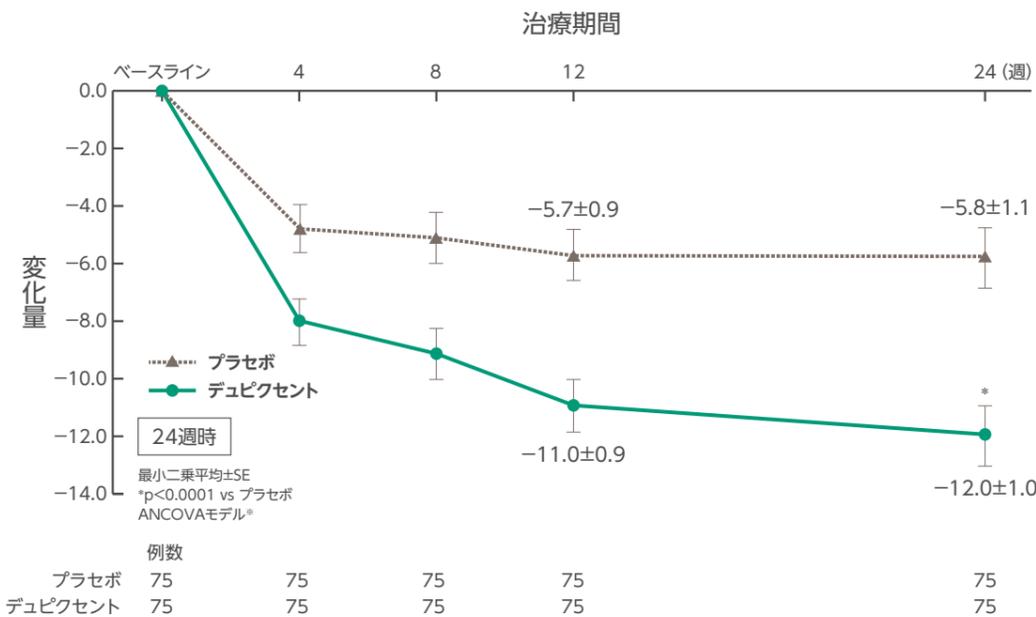


WOCF法又はMI法により補完

※共変量:投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値
※※:n=75

DLQI変化量の推移[副次評価項目]

ベースラインから24週までのDLQIの変化量(最小二乗平均±標準誤差)の推移は、以下のとおりでした。

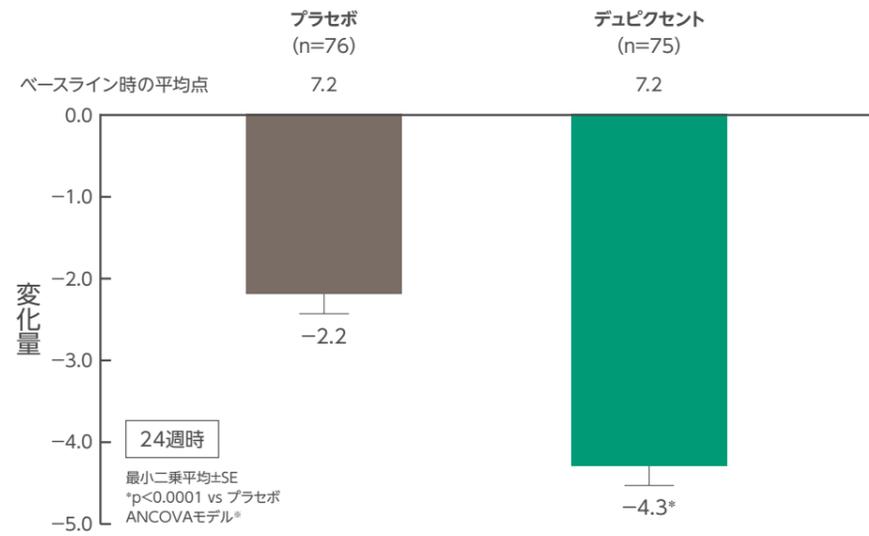


WOCF法又はMI法により補完

※共変量:投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値
副次評価項目:12、24週時点における皮膚の状態に関するアンケート(DLQI)を指標としたHRQoL(健康関連の生活の質)のベースラインからの変化量

皮膚疼痛NRS [その他の評価項目 24週時]

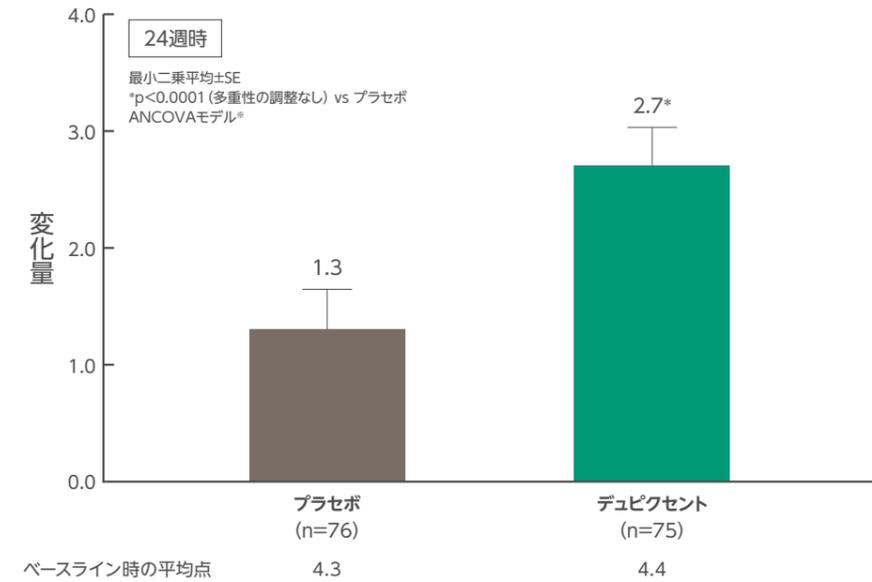
ベースラインから24週までの皮膚疼痛NRSの週平均において、デュピクセント群のベースラインからの変化量(最小二乗平均)のプラセボ群との差は-2.17(95%信頼区間:-3.07, -1.28)で、プラセボ群と比較して統計的に有意に減少しました(p<0.0001、ANCOVAモデル)。



WOCF法又はMI法により補完
 ※共変量:投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値

睡眠NRS [その他の評価項目 24週時]

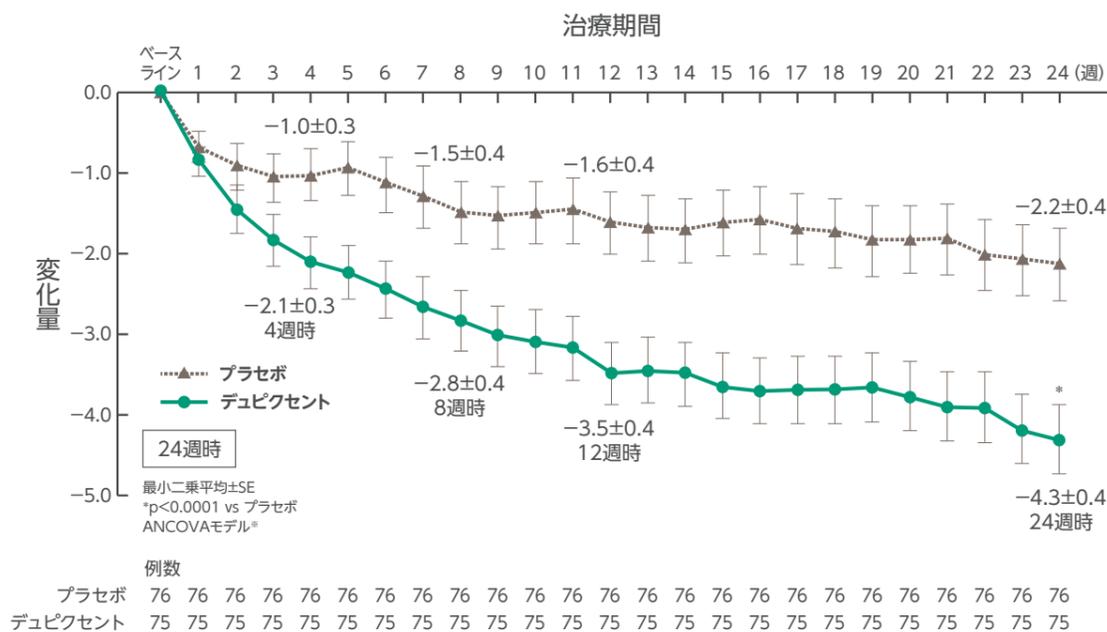
ベースラインから24週までの週平均睡眠NRSの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群では1.3、デュピクセント群で2.7でした。



WOCF法又はMI法により補完
 ※共変量:投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値

皮膚疼痛NRSの推移 [その他の評価項目]

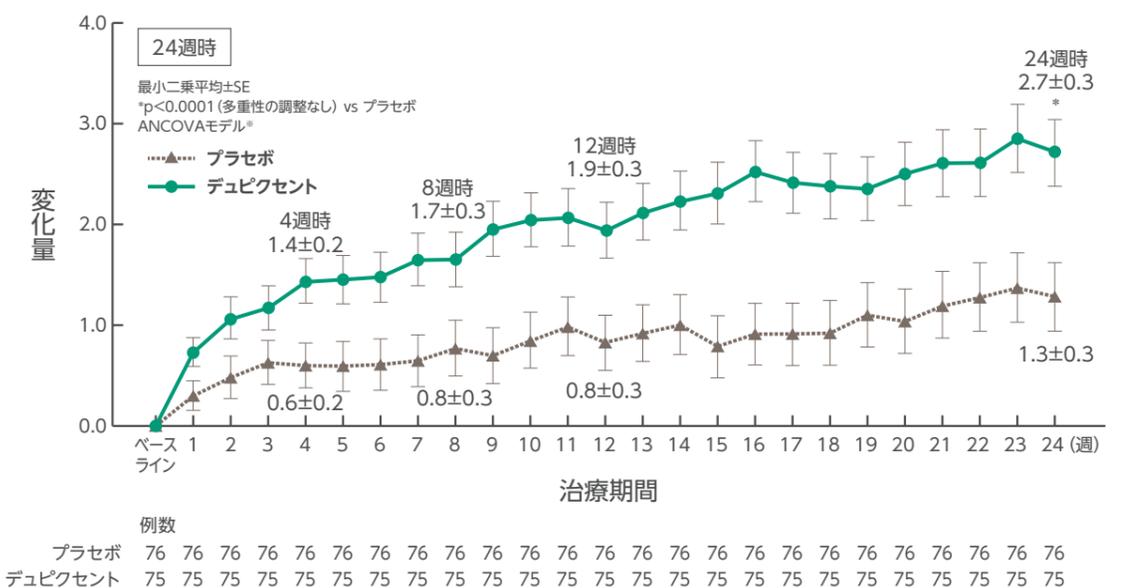
ベースラインから24週までの皮膚疼痛NRSの変化量(最小二乗平均±標準誤差)の推移は、以下のとおりでした。



WOCF法又はMI法により補完
 ※共変量:投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値
 その他の評価項目:4、8、12、24週時点の皮膚疼痛NRSのベースラインからの変化量

睡眠NRSの推移 [その他の評価項目]

ベースラインから24週までの睡眠NRSの変化量(最小二乗平均±標準誤差)の推移は、以下のとおりでした。

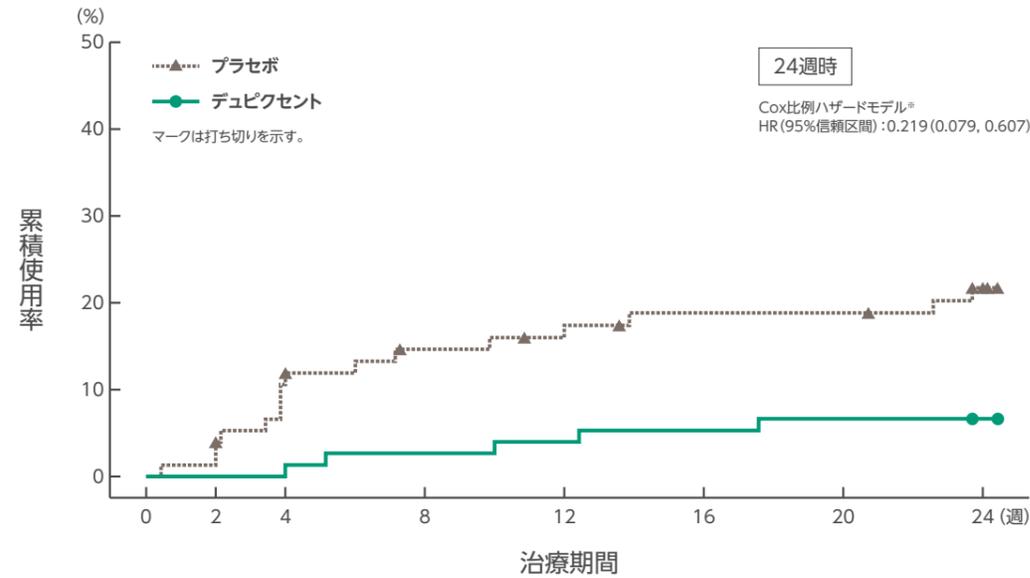


WOCF法又はMI法により補完
 ※共変量:投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無及びベースライン値
 その他の評価項目:4、8、12、24週時点の睡眠NRSのベースラインからの変化量

デュピクセントによる、結節性痒疹に対する救済薬、全身性免疫抑制薬、その他の全身性治療薬の使用への影響[その他の評価項目]

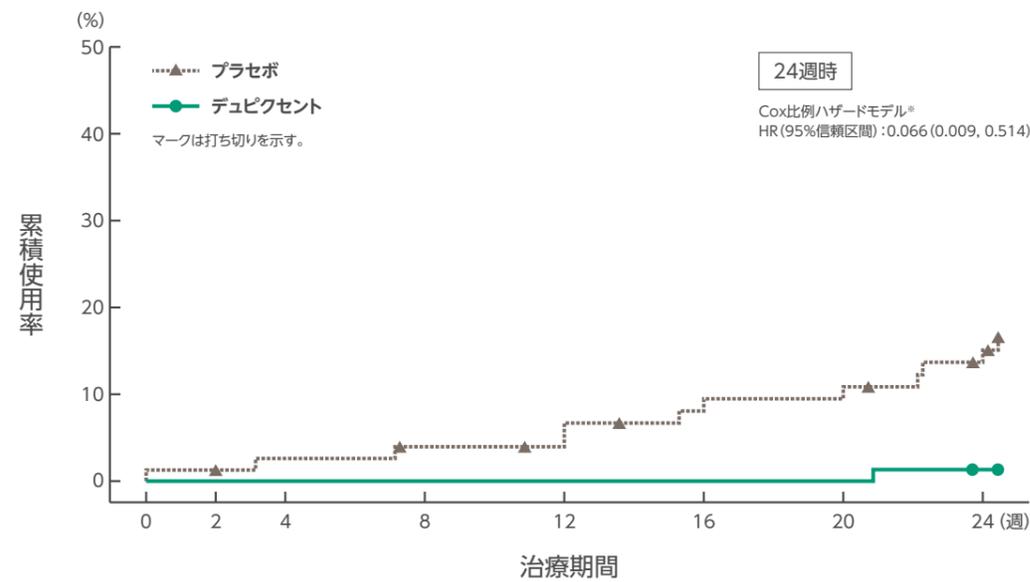
結節性痒疹に対する救済薬(ストロングからストロンゲストクラス相当のTCS又はTCI)、全身性免疫抑制薬、その他の全身性治療薬を初めて使用するまでの期間のKaplan-Meier曲線を以下に示しました。

結節性痒疹に対する救済薬(ストロングからストロンゲストクラス相当のTCS又はTCI)



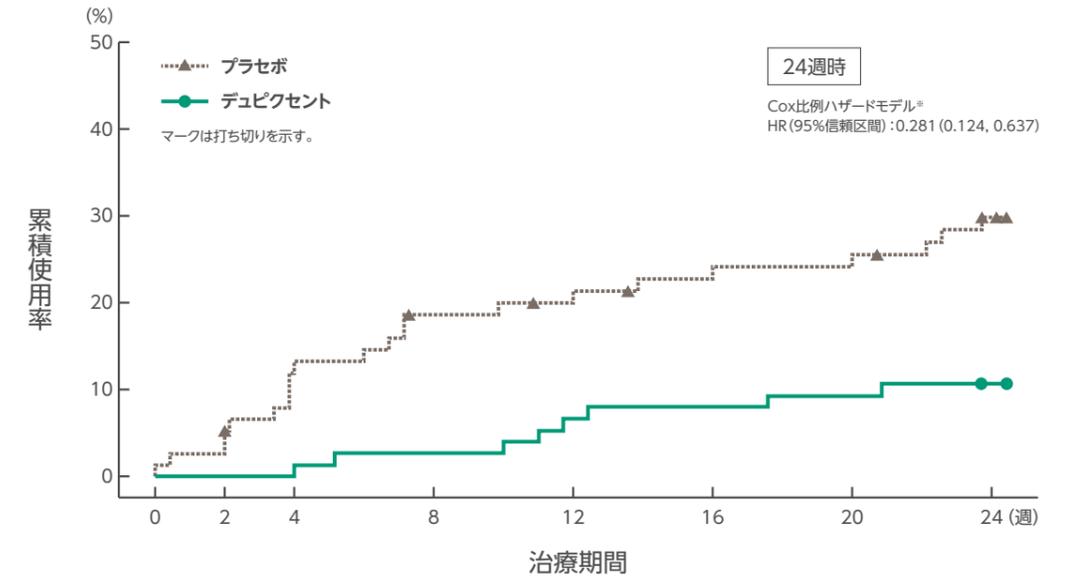
※共変量: 投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無

全身性免疫抑制薬



※共変量: 投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無

有効性に影響を及ぼす併用禁止薬/療法又は救済薬(結節性痒疹の再燃に対して一般的に使用される薬剤/療法)

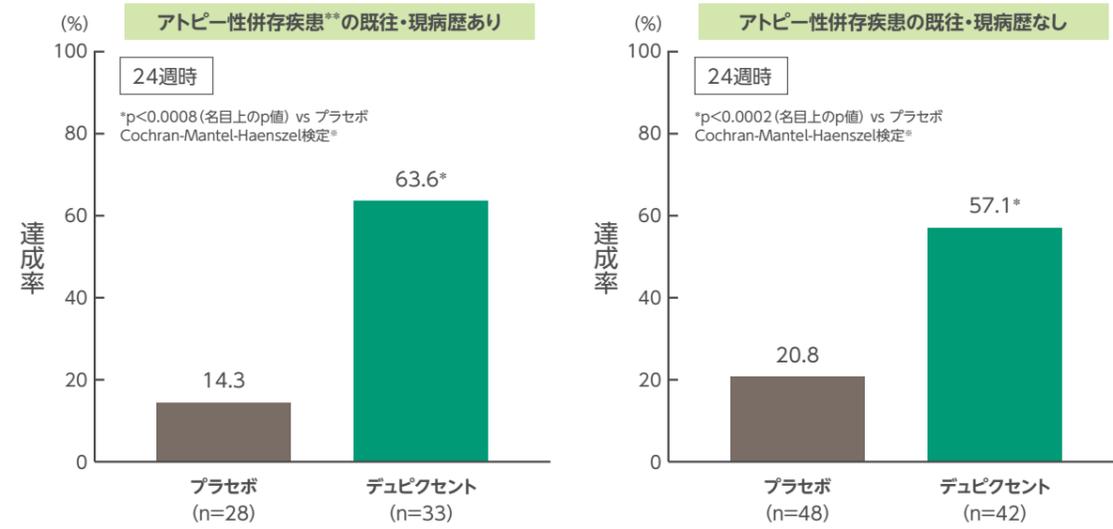


リスク数	0	2	4	8	12	16	20	24 (週)
プラセボ	76	74	66	60	58	55	54	48
デュピクセント	75	75	75	73	70	69	68	66

※共変量: 投与群、アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域、ベースラインの抗うつ薬使用の有無
その他の全身性治療薬の定義: 生物学的製剤、オピオイド、ガバペンチン又はプレガバリン、サリドマイド、SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、鎮静性抗ヒスタミン薬、ADやPNに続発する痒みに用いる非鎮静性抗ヒスタミン薬等

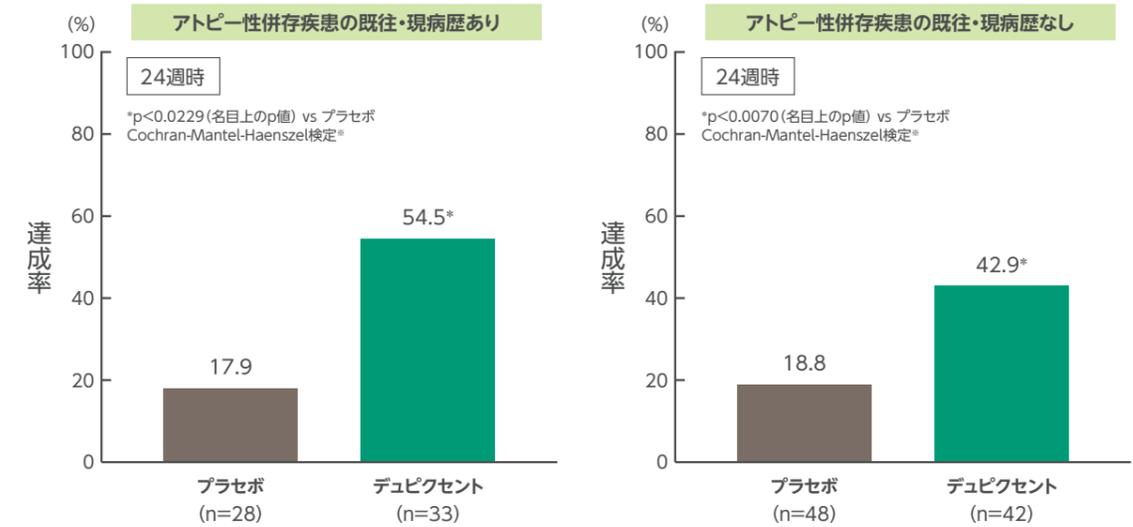
有効性(サブグループ解析、アトピー性併存疾患の既往の有無別)

WI-NRS改善達成率(ITT集団)[主要評価項目 24週時]



24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータが欠測している被験者はノンレスポンドーとした。
 ※調整因子:アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域及びベースラインの抗うつ薬使用の有無
 **アトピー性併存疾患は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻結膜炎、喘息、食物アレルギー又は好酸球性食道炎と定義した。

IGA PN-S ≤ 1 (消失/ほぼ消失)達成率(ITT集団)[重要な副次評価項目 24週時]



24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータが欠測している被験者はノンレスポンドーとした。
 ※調整因子:アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域及びベースラインの抗うつ薬使用の有無

有効性(サブグループ解析、日本人)

ランダム化された合計151例の被験者のうち、16例(デュピクセント群:8例、プラセボ群:8例)が日本人で、治療薬を投与されました。

主要評価項目であるWI-NRSがベースラインから24週までに4点以上改善した被験者の割合について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法2に基づく一貫性の達成基準として設定した条件を満たしたことから、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が示されました。

条件: 主要評価項目について、プラセボ群に対するデュピクセント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_Japanese>0かつD_Non-Japanese>0) [D_Japanese:日本人部分集団におけるプラセボ群に対するデュピクセント群の差、D_Non-Japanese:日本人以外の部分集団におけるプラセボ群に対するデュピクセント群の差]。

		プラセボ (N=8) n/N	デュピクセント (N=8) n/N
ベースラインから24週までにWI-NRSが4点以上改善(減少)した被験者の割合 (主要評価項目)	レスポnder	1/8	5/8
	ノンレスポnder	7/8	3/8
ベースラインから24週までにIGA PN-S ≤ 1(消失/ほぼ消失)を達成した被験者の割合 (重要な副次評価項目)	レスポnder	0/8	5/8
	ノンレスポnder	8/8	3/8

安全性(安全性解析対象集団)

副作用(治療薬との因果関係が否定できない有害事象)は、デュピクセント群で14.7%(11/75例)及びプラセボ群で13.3%(10/75例)に発現しました。主な副作用は、プラセボ群では注射部位疼痛、神経皮膚炎が各3例(4.0%)、デュピクセント群で注射部位反応が3例(4.0%)に認められました。

重篤又は治療薬投与中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

いずれかの群で認められた副作用

副作用の種類	プラセボ (n=75)	デュピクセント (n=75)
副作用発現症例数(発現率%)	10 (13.3)	11 (14.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.0)	5 (6.7)
注射部位紅斑	0	1 (1.3)
注射部位疼痛	3 (4.0)	0
注射部位そう痒感	1 (1.3)	0
注射部位反応	1 (1.3)	3 (4.0)
注射部位腫脹	1 (1.3)	0
発熱	1 (1.3)	0
無力症	0	1 (1.3)
胸部不快感	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.7)	2 (2.7)
結膜炎	0	1 (1.3)
敗血症	1 (1.3)	0
感染性皮膚炎	1 (1.3)	0
咽頭炎	0	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.3)	2 (2.7)
蕁麻疹	1 (1.3)	1 (1.3)
神経皮膚炎	3 (4.0)	1 (1.3)
神経系障害	0	2 (2.7)
頭痛	0	1 (1.3)
失神寸前の状態	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	0	1 (1.3)
高ホモシステイン血症	0	1 (1.3)
精神障害	1 (1.3)	0
不安を伴う適応障害	1 (1.3)	0
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.3)
眼そう痒症	1 (1.3)	0
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.3)
腸間膜炎	1 (1.3)	0
悪心	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	0
口腔咽頭不快感	1 (1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0
背部痛	1 (1.3)	0
臨床検査	1 (1.3)	0
フィブリンDダイマー増加	1 (1.3)	0

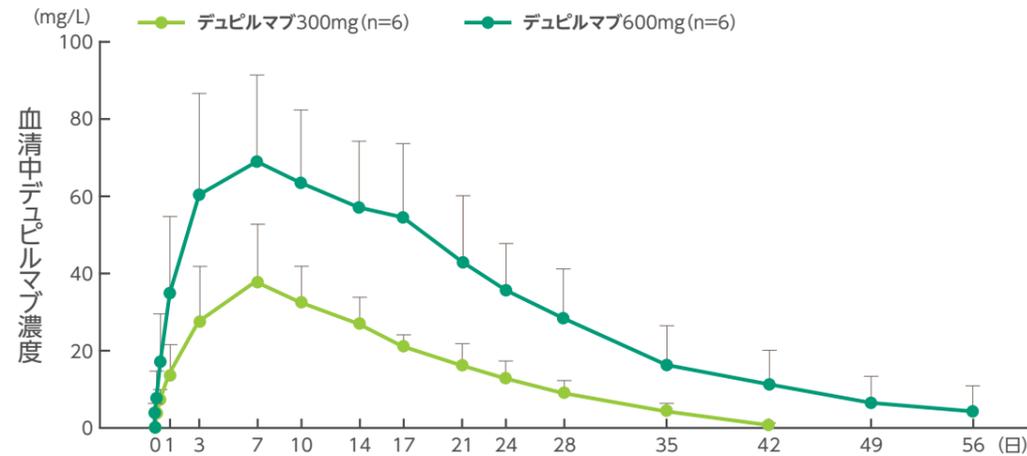
MedDRA/J v24.1

1 血清中濃度(外国人データを含む)

(1) 単回投与^{3,4)}

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

デュピルマブ単回皮下投与時の血清中濃度推移



デュピルマブ300mg又は600mg単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

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

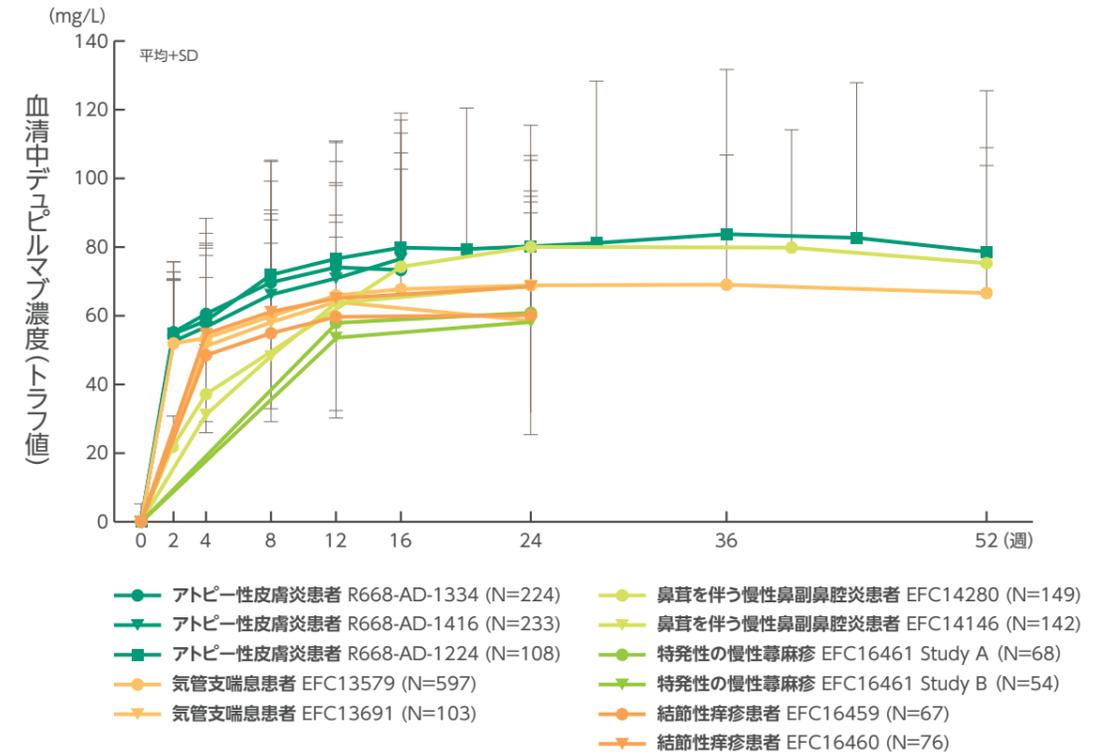
平均値±SD
*:中央値(最小値-最大値)
#:血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

【対象】日本人健康成人男性32例

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

(2) 反復投与(外国人データを含む)^{1,5)}

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



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

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

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎:デュピルマブ300mg/2週間を24週又は52週まで皮下投与し、血清中デュピルマブ濃度を測定した。
特発性の慢性蕁麻疹:成人及び体重60kg以上の小児(12歳以上18歳未満)には初回600mg、その後300mg皮下注/2週投与を24週まで行い、血清中デュピルマブ濃度を測定した。

2 吸収(外国人データを含む)^{6,7)}

デュピルマブは全体的に皮下投与後吸収され、母集団薬物動態解析に基づく絶対バイオアベイラビリティは64%と算出されました。初回用量600mgで投与を開始し、その後300mgを隔週1回投与した場合、母集団薬物動態解析では、典型的な患者は10週間後に定常状態の濃度に達することが示され、定常状態のトラフ濃度の平均値は74mg/Lでした。健康被験者にデュピルマブ300mg、600mgを単回皮下投与したときのt_{max}の中央値は7日間でした。

3 分布(外国人データを含む)^{6,7)}

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

6. 用法及び用量(抜粋)(既存治療で効果不十分な結節性痒疹)
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。

4 代謝^{6,7)}

デュピルマブはヒト型モノクローナル抗体であり、内因性の免疫グロブリンと同様に小ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられることから、特異的な代謝試験は実施していません。

5 消失／排泄(外国人データを含む)^{6,7)}

デュピルマブの消失は線形及び非線形の両方の経路を介しています。高濃度ではデュピルマブの消失は主に非飽和性かつ線形性のタンパク質分解経路を介し、低濃度では、標的(IL-4Rα)を介した飽和性かつ非線形性消失が優位となります。また定常状態での最終投与後、デュピルマブ濃度が検出下限を下回るまでの時間の中央値は、母集団薬物動態解析では、300mg/2週で10週間でした。

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

(1)腎機能障害患者、肝機能障害患者(外国人データを含む)

デュピルマブのような抗体製剤の体内動態は腎機能、肝機能による影響を受けないことが予測されるため、腎機能障害及び肝機能障害患者を対象とした試験は実施しませんでした。

母集団薬物動態解析から、軽度から中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランスの予測値:50～<80 mL/min)は、デュピルマブの体内動態に影響を与えませんでした。

なお、重度の腎機能障害及び肝機能障害患者を対象とした試験は行っていません。

(2)高齢者(外国人データを含む)

母集団薬物動態解析から、臨床試験の対象患者の年齢範囲(18歳から88歳)では、年齢はデュピルマブの体内動態に影響しませんでした。

【対象・方法】第I～III相臨床試験(16試験)でデュピルマブを投与された2115例における母集団薬物動態により、薬物動態パラメータを算出した。

6. 用法及び用量(抜粋)(既存治療で効果不十分な結節性痒疹)
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。

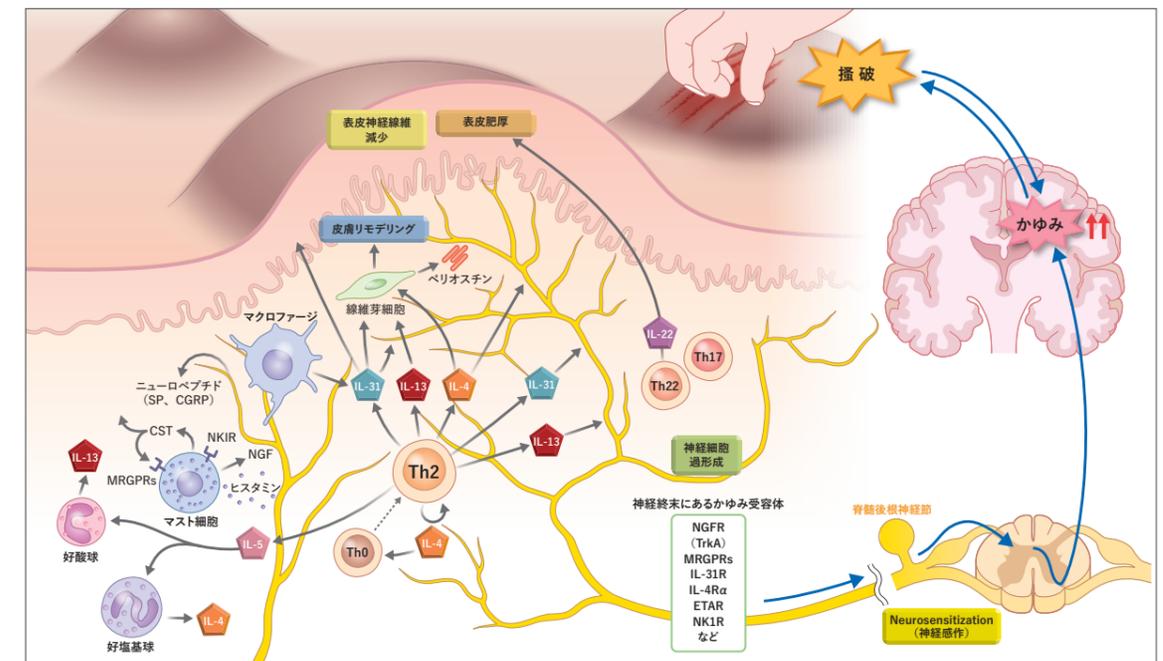
1 作用機序

/// 結節性痒疹の病態生理

結節性痒疹の病態生理は、原因疾患に関係なくかゆみと搔破の悪循環(itch-scratch cycle)に依存し決定され、神経及び免疫介在性のメカニズムの相乗効果によって特徴づけられます。

結節性痒疹患者の皮膚病変の研究で、真皮の神経線維密度の増加と、ケラチノサイト及び皮膚の免疫細胞からの炎症誘発性サイトカイン及びメディエーターの産生が明らかになっています^{8,9)}。これらの細胞は、かゆみと搔破の悪循環を悪化させることで炎症とそう痒を引き起こします。その原因としては、トリプターゼ、プロスタグランジン、好酸球カチオン性タンパク、ヒスタミン、神経成長因子、神経ペプチド(サブスタンスP、カルシトニン遺伝子関連ペプチド)及びサイトカイン(Th2細胞由来のサイトカイン[IL-4、IL-13及びIL-31]及びTh17細胞由来のサイトカイン[IL-17及びIL-22])⁸⁻¹⁰⁾、並びにIL-4及びIL-13によって誘発されるType2免疫に関与して、インテグリンに結合し、結節性痒疹のかゆみを誘発する重要な役割を果たすマトリセルラータンパクであるペリオスチンが放出されます^{11,12)}。この炎症環境で産生されるサイトカイン、神経ペプチド及び他のメディエーターのサブセットは、これらの患者に一般的にみられる神経の過感作及び重度の持続性のそう痒を引き起こします。

ヒトの皮膚においてそう痒感覚を伝達する感覚神経のサブセットは、IL-4Rα、IL-13Rα1及びIL31RAを発現することが知られています¹³⁾。IL-4やIL-31などのType2サイトカインは、結節性痒疹患者の皮膚で発現が亢進され^{10,14,15)}、これらサイトカインの感覚神経受容体への結合は、病的で慢性的なかゆみを促進する可能性があります^{13,16)}。さらに、IL-4及びIL-13は線維化促進性サイトカインであり、結節性痒疹病変の線維化に重要な役割を果たし、マスト細胞及び好酸球の皮膚への走化性を促進する可能性があります¹⁷⁻²¹⁾。以上から、Type2サイトカインが結節性痒疹の発生機序において主たる役割を果たしている可能性があるという仮説が支持されています。

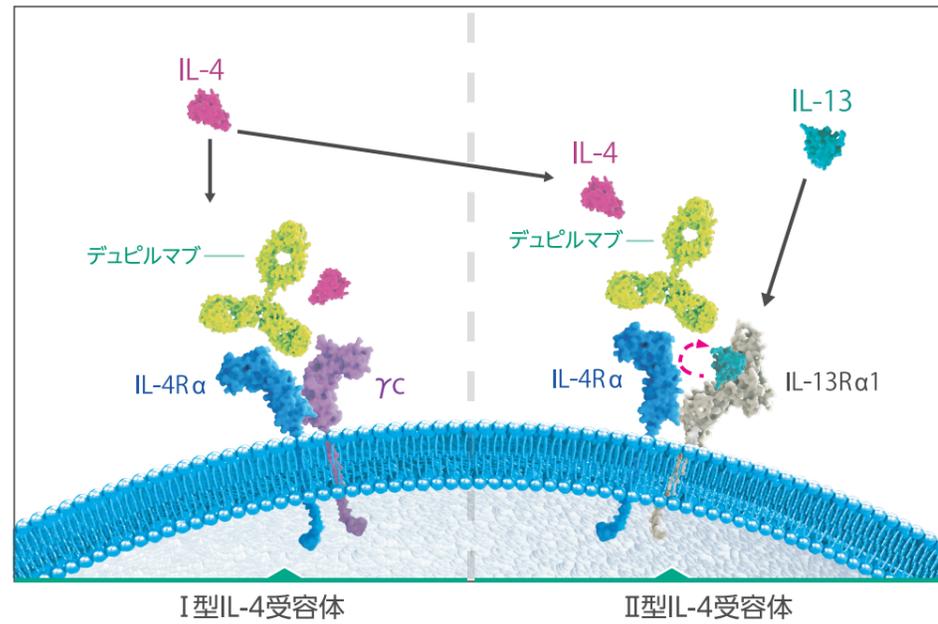


【監修】防衛医科大学校 皮膚科学講座 教授 佐藤 貴浩先生
Wong LS et al. Int J Mol Sci. 2022; 23(20): 12390*
(*<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
Ingrasci G et al. Exp Dermatol. 2021; 30(9): 1208-1217
Williams KA et al. J Am Acad Dermatol. 2020; 83(6): 1567-1575
Alam M et al. Drugs. 2021; 81(6): 621-634
Kolkhir P et al. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(6): 1998-2009
Hashimoto T et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; 37(6): e789-e791

デュピルマブの作用機序

デュピルマブは、IL-4及びIL-13受容体複合体に共通に存在するIL-4R α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害するヒトモノクローナルIgG4抗体です。

●デュピルマブはアトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含む、根底にあるType2炎症を伴う複数の疾患において有効性が示されています。結節性痒疹においてもType2免疫炎症の関与を示すエビデンスがあることから、デュピルマブはI型受容体(IL-4R α / γ C)を介してIL-4のシグナル伝達を阻害し、II型受容体(IL-4R α /IL-13R α 1)を介してIL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する作用機序を有しています。デュピルマブによるIL-4R α の阻害は、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、IgEの放出を抑制します²²⁻²⁶⁾。したがって、デュピルマブ治療は、後根神経節感覚神経におけるIL-4R α 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って結節性痒疹に影響を与える可能性があります。



2 非臨床試験

(1)ヒト由来遺伝子組換えIL-4R α に対する結合親和性 (*in vitro*)²⁷⁾

ヒト由来の遺伝子組換えIL-4R α に対するデュピルマブの結合親和性について、Biacore結合分析を25℃、pH7.4で実施し、センサーチップ表面に結合した抗ヒトFc抗体で固定化した可溶性IL-4R α 単量体又は二量体とデュピルマブとの結合を評価しました。その結果、デュピルマブは中性(pH7.4)条件下において、ヒトのIL-4R α 単量体及び二量体に対してK_D=11.9~33.1pmol/Lの親和性で結合することが示されました。

デュピルマブとIL-4R α との相互作用に関する平衡解離定数(Biacore結合分析を25℃、pH7.4で実施)

単量体/二量体	k _a [(mol/L) ⁻¹ s ⁻¹]	k _d (s ⁻¹)	K _D (mol/L)	t _{1/2}
単量体	5.56×10 ⁵	1.84×10 ⁻⁵	3.31×10 ⁻¹¹	10.5h
二量体	4.74×10 ⁵	5.65×10 ⁻⁶	1.19×10 ⁻¹¹	31.1h

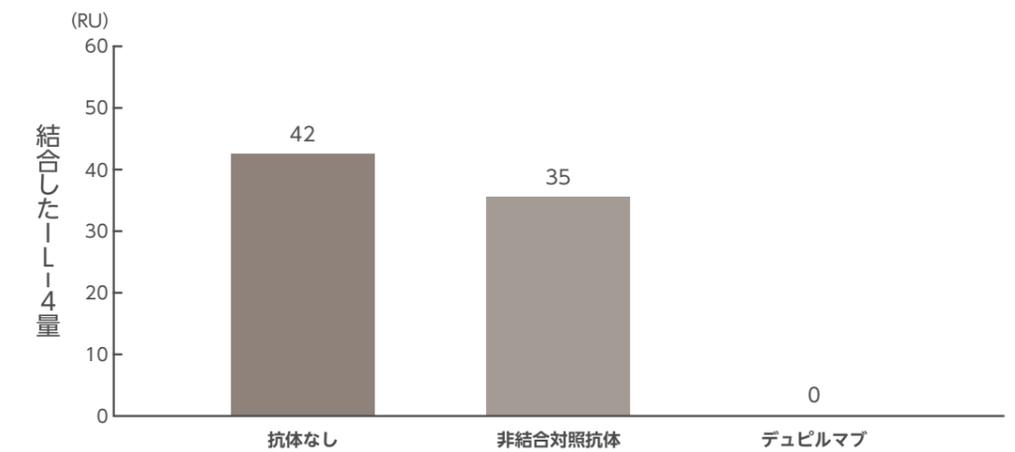
k_a=会合速度定数、k_d=解離速度定数、K_D=平衡解離定数、t_{1/2}=標的滞留半減期

【方法】ヒト由来の組換え可溶性IL-4R α 単量体及び二量体の細胞外ドメインタンパク質に対するデュピルマブの結合親和性をBiacore結合分析により評価した。

(2)ヒトIL-4のヒトIL-4R α への結合に対する阻害作用 (*in vitro*)²⁸⁾

Biacore結合分析を実施して、ヒトIL-4の固定化したヒトIL-4R α への結合に対するデュピルマブの阻害作用を評価しました。デュピルマブによるIL-4のIL-4R α への結合量は、0RUでした。

ヒトIL-4の固定化したヒトIL-4R α への結合

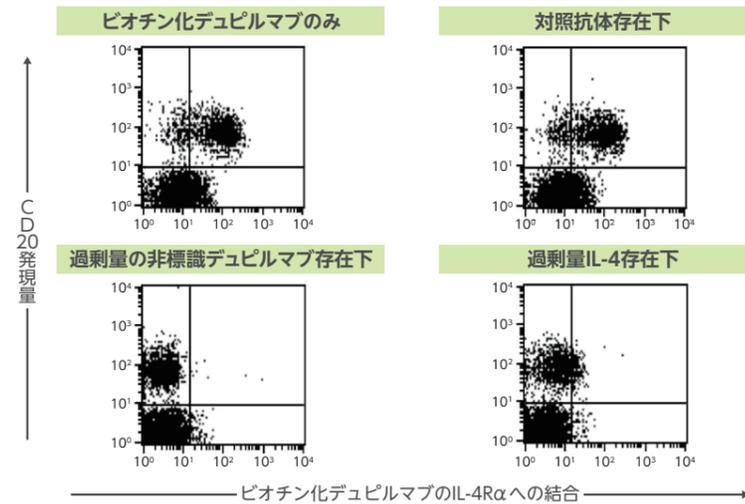


【方法】ヒトIL-4 (25nmol/L)のヒトIL-4R α への結合に対する非結合対照抗体(ペバズマブ)及びデュピルマブ(333nmol/L)の阻害作用をBiacore結合分析により評価した。

(3) ヒトリンパ球細胞表面のIL-4R α への結合 (*in vitro*)²⁹⁾

デュピルマブは、全血から単離した初代ヒトリンパ球表面の内因性IL-4R α に結合しました。ビオチン化デュピルマブのIL-4R α への結合は、細胞を過剰量のヒトIL-4又は非標識デュピルマブとプレインキュベーションすることによって阻害されたため、特異的であることが示されました。過剰量の対照抗体とプレインキュベーションしたときには、ビオチン化デュピルマブの結合に影響はありませんでした。

デュピルマブのヒトリンパ球表面IL-4R α への結合

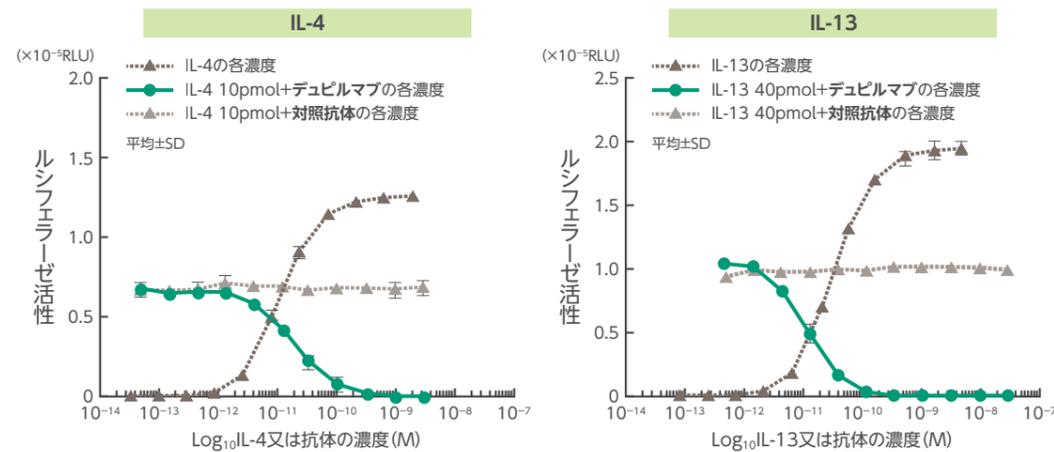


【方法】ヒトリンパ球細胞表面の内因性IL-4R α へのデュピルマブの結合をフローサイトメーターにより評価した。

(4) ヒトIL-4及びヒトIL-13シグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)²²⁾

I型IL-4及びII型IL-4受容体を介したIL-4シグナル伝達、並びにII型IL-4受容体を介したIL-13シグナル伝達に対するデュピルマブの阻害効果を細胞を用いた*in vitro*アッセイにより検討したところ、結果は以下の通りでした。いずれのアイソタイプ対照抗体(REGN646及びREGN1945)も、IL-4R α シグナル伝達を介したルシフェラーゼ活性に影響しなかったことから、デュピルマブによるIL-4及びIL-13シグナル伝達の阻害は、いずれも特異的であることが示されました。

デュピルマブのヒトIL-4R α 受容体媒介ヒトIL-4及びIL-13誘発STAT6シグナル伝達活性化に対する作用

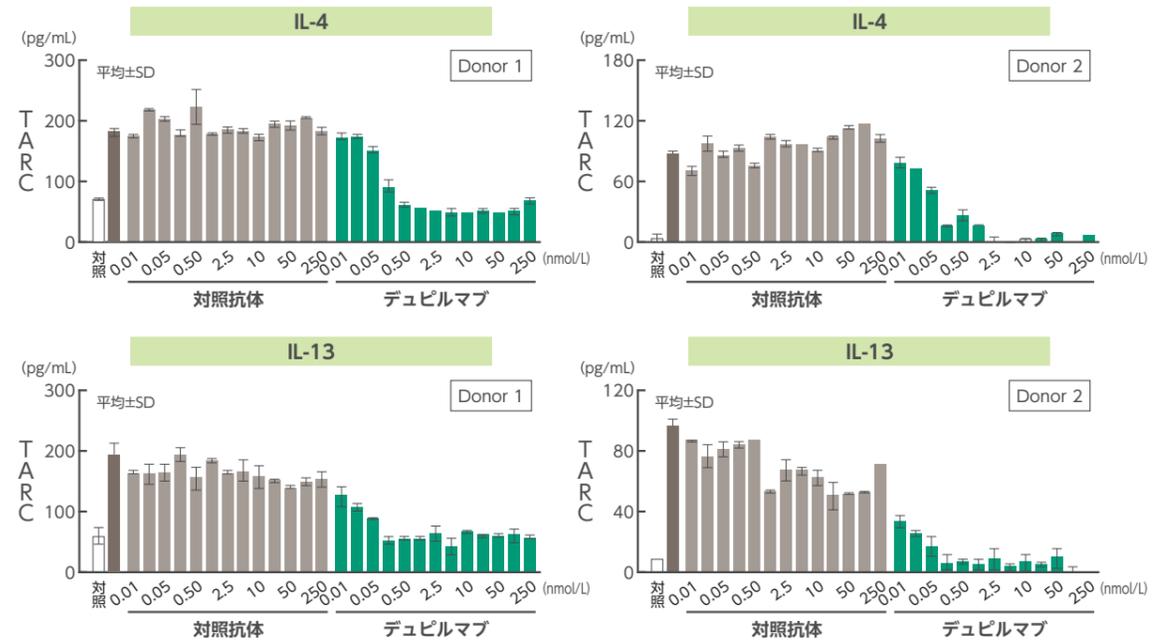


【方法】STAT6/ルシフェラーゼレポーターをトランスフェクションしたHEK293(ヒト胎児腎臓)細胞株にIL-4又はIL-13を添加してルシフェラーゼ活性への影響を検討し、そのEC₅₀に相当する濃度のIL-4、IL-13に各濃度のデュピルマブ又は対照抗体を添加したときのルシフェラーゼ活性を測定した。

(5) ヒトIL-4及びIL-13刺激性TARC分泌に対する作用 (*in vitro*)²³⁾

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

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



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

(6) (参考情報) Fcエフェクター機能活性 (*in vitro*)³⁰⁾

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

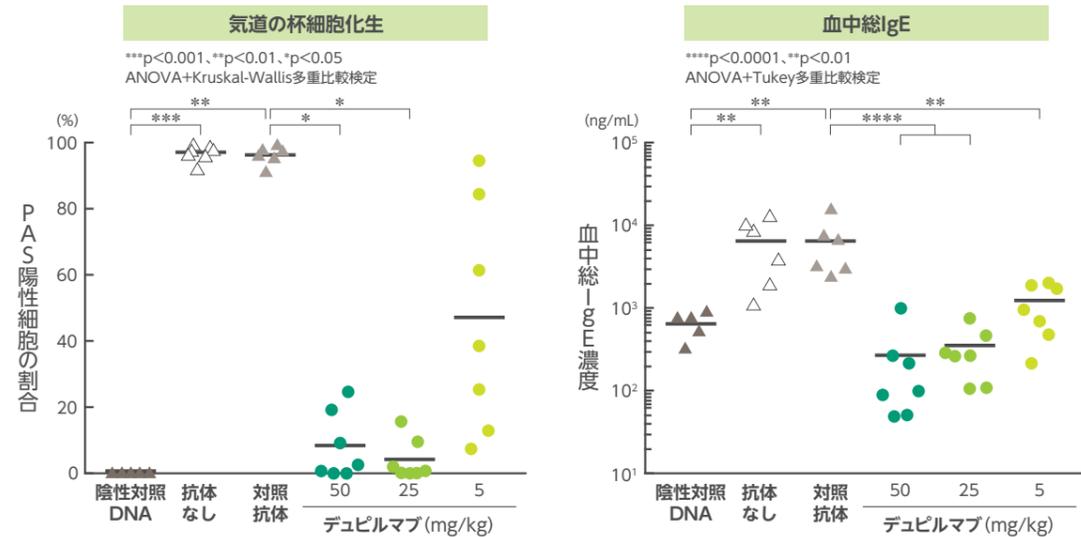
ADCC:Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity(抗体依存性細胞傷害)
 CDC:Complement-dependent cytotoxicity(補体依存性細胞傷害)
 PBMC:Peripheral blood mononuclear cells(末梢血単核細胞)

(7) マウス Type 2 炎症モデルにおける作用 (マウス)^{24,25)}

マウス *Il4ra* 及び *Il4* の両対立遺伝子を対応するヒト遺伝子で置換した *Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウスにおいて、Type 2 サイトカイン IL-25 による IL-4 及び IL-13 の発現誘導とそのシグナル伝達による変化を指標とし、Type 2 サイトカイン応答に対するデュピルマブの阻害作用を検討しました。

Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu} マウスにおいて、流体力学的 DNA 送達 (HDD) 法を用いて、IL-25 を直接発現させ、生体内での IL-4 及び IL-13 発現を誘導すると、気道の杯細胞化生が増加し、血中総 IgE 濃度が上昇しますが、デュピルマブ投与により、気道の杯細胞化生は有意に抑制 (50mg/kg、25mg/kg) され、血中総 IgE 濃度は有意に低下しました。

デュピルマブの *in vivo* 杯細胞化生及び血中総 IgE に対する作用



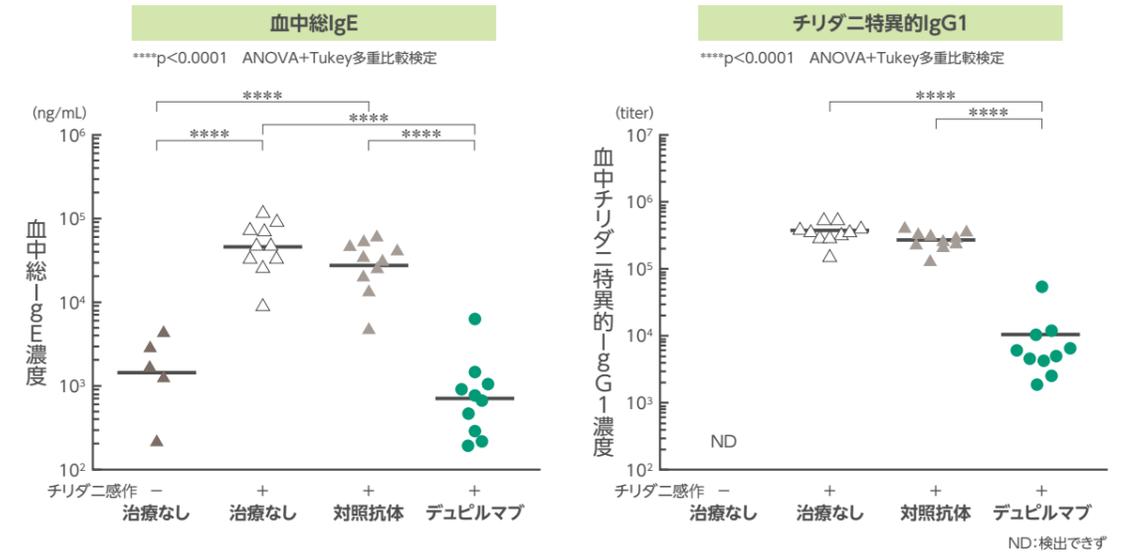
【方法】マウスの IL-4Rα の細胞外ドメイン及び IL-4 をヒト配列で置換した遺伝子組換えマウス (1 群 n=5~7) に、Type 2 サイトカインである IL-25 の DNA を導入し、デュピルマブを 7 日間で 4 回投与して、9 日後に気道の杯細胞化生と血中総 IgE 濃度を測定した。

24) 社内資料: マウス Type 2 炎症モデルにおける作用 (承認時評価資料)
25) Le Floch A et al. Allergy 2020; 75: 1188-1204
本試験はサノフィ株式会社及び Regeneron Pharmaceuticals の資金提供により実施された。

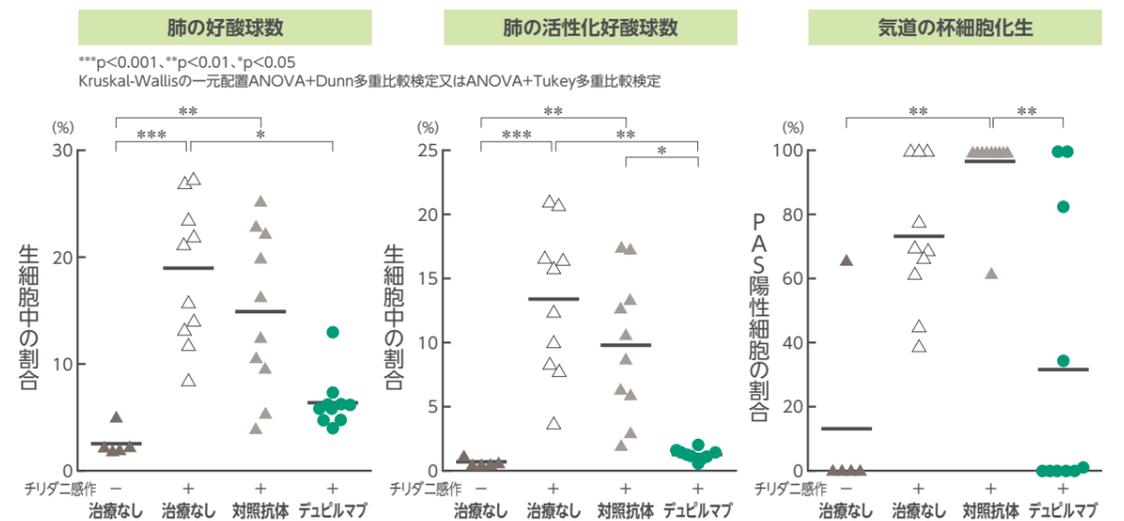
(8) マウス 4 週間アレルゲン誘発性肺炎モデルにおける Type 2 免疫応答に対する作用 (マウス)^{25,26)}

Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu} マウスを用いて、アレルゲン誘発性肺炎モデルにおけるデュピルマブの効果を検討しました。デュピルマブを投与したチリダニ (HDM: House dust mite) 感作 *Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウスは、非投与 HDM 感作マウス及び対照抗体を投与した HDM 感作マウスと比較して、血中総 IgE 濃度及び血中 HDM 特異的 IgG1 (ヒト IgG4 に相当) 濃度が有意に低くなりました。デュピルマブ投与マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、肺における総好酸球の割合の低下傾向を示し、活性化好酸球の浸潤が有意に少なくなりました。また、デュピルマブを投与した HDM 感作マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、杯細胞化生も有意に抑制されました。

デュピルマブの *Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウス 4 週間アレルゲン誘発性肺炎モデルにおける血中総 IgE 濃度及び血中 HDM 特異的 IgG1 濃度に対する作用



デュピルマブの *Il4ra^{hu/hu} Il4^{hu/hu}* マウス 4 週間アレルゲン誘発性肺炎モデルにおける肺好酸球浸潤、杯細胞化生に対する作用



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

25) Le Floch A et al. Allergy 2020; 75: 1188-1204
本試験はサノフィ株式会社及び Regeneron Pharmaceuticals の資金提供により実施された。
26) 社内資料: マウスアレルゲン誘発性肺炎モデルにおける Type 2 免疫応答に対する作用 (承認時評価資料)

1 安全性薬理試験(カニクイザル)³¹⁾

安全性薬理試験は実施されていませんが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討しました。

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

2 毒性試験(カニクイザル、マウス、*ex vivo*)

(1) 単回投与毒性試験(カニクイザル)³¹⁾

デュピルマブ及び相同抗体の単回投与毒性試験は実施していませんが、サル相同抗体を用いた反復投与毒性試験において、サル相同抗体100mg/kgまでを静脈内又は皮下投与したとき、初回投与後にサル相同抗体投与に関連する死亡又は急性の毒性所見は認められませんでした。

(2) 反復投与毒性試験(カニクイザル)³¹⁾

1) 5週間反復静脈内投与毒性試験

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

2) 13週間反復皮下投与毒性試験

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

3) 6ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験

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

(3) 生殖発生毒性試験³²⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(マウス)

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

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

妊娠カニクイザルにサル相同抗体0(溶媒)、25又は100mg/kgが妊娠20～22日から自然分娩時(約妊娠160日)まで1週間隔で皮下投与された試験では、リンパ球サブセット検査等が実施されました。また出生児は生後178～182日に剖検し、病理組織学的検査等が実施されました。

母動物では、サル相同抗体投与に関連する変化は認められませんでした。

出生児では、血清中にサル相同抗体が検出され、生後180日までの間に徐々に減少しました。25及び100mg/kg群でそれぞれ2/10例及び2/15例に出生児死亡が認められましたが、いずれの出生児においてもサル相同抗体投与による影響は認められず、出生児の総死亡率はカニクイザルを含むマカク属での背景値の範囲内(Lab Animal Sci 1989; 39: 205-212等)であったことから、出生児の死亡とサル相同抗体投与との関連性は低いと判断されました。

(4) その他の特殊毒性³³⁾

1) 組織交差反応性試験(*ex vivo*)

デュピルマブのヒト正常組織及びサル相同抗体のカニクイザル正常組織に対する交差反応性を検討した試験においてカニクイザル組織では、骨髄及び胸腺組織に染色が認められましたが、カニクイザル6ヵ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験において当該組織に所見は認められませんでした。また、ヒトIL-4R α はT及びBリンパ球、気道平滑筋、肝細胞等に発現していることが報告されていますが(Cell Immunol 1993; 150: 149-158、FASEB J 2007; 21: 1433-1444等)、ヒト組織ではデュピルマブの特異的な染色は認められませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般名称：デュピルマブ(遺伝子組換え)
Dupilumab (Genetical Recombination)
本質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約152,000)である。

製剤学的事項

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注300mgシリンジ)

試験	保存形態	結果
長期保存試験(5±3℃)	ガラス製シリンジ	変化なし(規格内)。
加速試験		分子変化体の増加が認められた。
苛酷試験		分子変化体の増加が認められた。
光安定性試験 (120万lx・hr以上、200W・h/m ² 以上)		非還元条件で純度のわずかな低下が認められ、電荷不均一性で酸性変異体へのわずかなシフトが見られた。

試験項目:含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注300mgペン)

試験	保存形態	結果
長期保存試験(5±3℃)	プレフィルドペン	変化なし(規格内)。
加速試験		還元条件で純度の極めてわずかな低下及び切断体の増加が認められた。
苛酷試験		還元条件及び非還元条件で純度の低下及び切断体の増加が認められた。純度試験で純度の低下及びそれに伴う凝集体の増加が認められた。電荷不均一性で酸性変異体へのシフトが見られた。
光安定性試験 (120万lx・hr、200W・h/m ²)		変化なし。

試験項目:含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注200mgシリンジ)

試験	保存形態	結果
長期保存試験(5±3℃)	ガラス製シリンジ	変化なし(規格内)。
加速試験		変化なし。
苛酷試験		変化なし。

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意:医師等の処方箋により使用すること)
貯法：凍結を避け、2～8℃にて保存
有効期間：36ヵ月
取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。
本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

包装

〈デュピクセント皮下注300mgペン〉
2mL×1本
〈デュピクセント皮下注300mgシリンジ〉
2mL×1本
〈デュピクセント皮下注200mgシリンジ〉
1.14mL×1本

関連情報

日本標準商品分類番号：87449
承認番号：デュピクセント皮下注300mgシリンジ 23000AMX00015
デュピクセント皮下注300mgペン 30200AMX00926
デュピクセント皮下注200mgシリンジ 30500AMX00261000
承認年月：2018年1月[アトピー性皮膚炎]
効能又は効果の追加承認年月：2019年3月[気管支喘息]
2020年3月[鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎]
2023年6月[結節性痒疹]
2023年9月[生後6ヵ月以上の小児アトピー性皮膚炎]
2024年2月[特発性の慢性蕁麻疹]
剤形の追加承認年月：2020年9月[デュピクセント皮下注300mgペン]
2023年9月[デュピクセント皮下注200mgシリンジ]
国際誕生年月：2017年3月
薬価基準収載年月：デュピクセント皮下注300mgシリンジ 2018年4月
デュピクセント皮下注300mgペン 2020年11月
デュピクセント皮下注200mgシリンジ 2023年11月
販売開始年月：デュピクセント皮下注300mgシリンジ 2018年4月
デュピクセント皮下注300mgペン 2020年11月
デュピクセント皮下注200mgシリンジ 2023年12月
承認条件：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。
再審査期間満了年月：2026年1月(アトピー性皮膚炎)、2027年6月(結節性痒疹)、2027年9月(アトピー性皮膚炎の小児用法・用量)、2028年2月(特発性の慢性蕁麻疹)[アトピー性皮膚炎(8年)、気管支喘息(残余期間)、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(残余期間)、結節性痒疹(4年)、アトピー性皮膚炎の小児用法・用量(4年)、特発性の慢性蕁麻疹(4年)]

- 1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC16459](承認時評価資料)
- 2) Yosipovitch G, et al. Nat Med 2023; 29: 1180-1190
- 3) 社内資料:国内第Ⅰ相単回投与試験[TDU12265](承認時評価資料)
- 4) Li Z et al. Clin Pharmacol Drug Dev 2020; 9: 742-755
- 5) 社内資料:臨床薬理の概要(特発性の慢性蕁麻疹)(承認時評価資料)
- 6) 社内資料:母集団薬物動態解析(承認時評価資料)
- 7) Kovalenko P et al. Clin Pharmacol Drug Dev 2020; 9: 756-767
- 8) Zeidler C et al. Eur J Pain 2016; 20: 37-40
- 9) Belzberg M et al. J Invest Dermatol 2021; 141: 2208-2218. e14
- 10) Sonkoly E et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 411-417
- 11) Hashimoto T et al. J Invest Dermatol 2021; 141: 2338-2343
- 12) Oetjen LK et al. Cell 2017; 171: 217-228. e13
- 13) Fukushi S et al. Br J Dermatol 2011; 165: 990-996
- 14) Tokura Y et al. Acta Derm Venereol 1997; 77: 231-234
- 15) Cevikbas F et al. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 448-460
- 16) Dudeck A et al. Exp Dermatol 2010; 19: 424-434
- 17) Trautmann A et al. J Immunol 1998; 160: 5053-5057
- 18) Sanz MJ et al. J Immunol 1998; 160: 3569-3576
- 19) Nguyen JK et al. Arch Dermatol Res 2020; 312: 81-92
- 20) Atamas SP et al. J Immunol 2002; 168: 1139-1145
- 21) Beck LA et al. N Engl J Med 2014; 371: 130-139
- 22) 社内資料:ヒトIL-4及びIL-13シグナル伝達阻害作用(承認時評価資料)
- 23) 社内資料:ヒトIL-4及びIL-13刺激性TARC分泌に対する作用(承認時評価資料)
- 24) 社内資料:マウスType 2炎症モデルにおける作用(承認時評価資料)
- 25) Le Floch A et al. Allergy 2020; 75: 1188-1204
- 26) 社内資料:マウスアレルギー誘発性肺炎モデルにおけるType 2免疫応答に対する作用(承認時評価資料)
- 27) 社内資料:ヒト及びその他の動物種のIL-4R α に対する結合親和性(承認時評価資料)
- 28) 社内資料:IL-4のヒトIL-4R α への結合に対する阻害作用(承認時評価資料)
- 29) 社内資料:ヒトリンパ球表面の天然IL-4R α への結合(承認時評価資料)
- 30) 社内資料:Fcエフェクター機能活性(承認時評価資料)
- 31) 社内資料:反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 32) 社内資料:生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 33) 社内資料:その他の毒性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売提携

リジェネロン・ジャパン株式会社

文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

