

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

＜特発性の慢性蕁麻疹※＞

※既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹



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

// 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(CUPID A試験)	12
2. 国際共同第Ⅲ相検証的試験(CUPID B試験)	24
薬物動態	35
1. 血清中濃度(外国人データを含む)	35
2. 吸収(外国人データを含む)	36
3. 分布(外国人データを含む)	36
4. 代謝	37
5. 消失／排泄(外国人データを含む)	37
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)	37
薬効薬理	38
1. 作用機序	38
2. 非臨床試験	40
安全性薬理試験及び毒性試験	45
1. 安全性薬理試験(カニクイザル)	45
2. 毒性試験(カニクイザル、マウス、 <i>ex vivo</i>)	45
有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項	47
取扱い上の注意／包装／関連情報	48
主要文献	49
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)	50

特発性の慢性蕁麻疹は、特定の既知の原因が認められない、6週間以上持続する自然発生性のそう痒を伴う膨疹(蕁麻疹)及び炎症性皮膚炎を特徴とする疾患であり、患者の約40%～50%に血管性浮腫を伴う場合があります。罹病期間は一般的には数年ですが、血管性浮腫や刺激誘発型の蕁麻疹を併発している場合はより長期かつ重度になる可能性が高くなります。また、慢性蕁麻疹が著しく悪化した場合、頻回の外来受診、救急外来受診及び入院が必要となる可能性があります。既存の治療法があるにもかかわらず、この深刻な疾患の治療のための新たな治療選択肢の開発に対するアンメットメディカル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}、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎^{*3}及び結節性痒疹^{*4}の適応で承認を取得しており、特発性の慢性蕁麻疹の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-4R α)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-4R α / γ c)を介してIL-4シグナル伝達を阻害し、II型IL-4受容体(IL-4R α /IL-13R α 1)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「^{*4}既存治療で効果不十分な結節性痒疹」の追加効能が承認されました。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

本邦では、2020年から特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験が行われ、2024年2月に「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、特発性の慢性蕁麻疹の病態に深く関与する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

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ました。

● 24週時におけるISS7^{*1}のベースラインからの変化量は、デュピクセント群－10.24、プラセボ群－6.01であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めました($p=0.0005$ 、ANCOVA:検証的な解析結果)。(p.15)

● 24週時におけるUAS7^{*2}のベースラインからの変化量は、デュピクセント群－20.53、プラセボ群－12.00であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めました($p=0.0003$ 、ANCOVA)。(p.16)

● 24週時におけるHSS7^{*3}のベースラインからの変化量はデュピクセント群－10.28、プラセボ群－5.90であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めました($p=0.0003$ 、ANCOVA)。(p.18)

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

^{*2} UAS7:7日間の蕁麻疹活動性(Urticaria Activity Score over 7 days)

^{*3} HSS7:7日間の膨疹重症度(Hives Severity Score over 7 days)

3

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

通常、12歳以上の小児には体重に応じて以下を皮下投与します。

30kg以上60kg未満:初回に400mg、2回目以降は200mgを2週に1回

60kg以上:初回に600mg、2回目以降は300mgを2週に1回

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。

6. 用法及び用量(抜粋)〈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

9.7 小児等(抜粋)〈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。

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巢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に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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、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。

臨床成績

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相試験 (EFC16461 A試験) (CUPID A試験)	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 歴がない成人、思 春期(12歳以上18 歳未満)及び児童 (6歳以上12歳未 満)の特発性の慢 性蕁麻疹患者	デュピクセントの有 効性及び安全性を プラセボと比較して 評価する。	・デュピクセントを年齢と 体重に応じて投与* ¹ (n=70) ・プラセボ(n=68)	国際共同、 多施設共同、 ランダム化、 並行群間比較、 二重盲検、 プラセボ対照試験	24週間 (後観察期間: 12週間)
国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16461 B試験) (CUPID B試験)	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 は効果不十分な成 人及び思春期(12 歳以上18歳未満) の特発性の慢性蕁 麻疹患者	デュピクセントの有 効性及び安全性を プラセボと比較して 評価する。	・デュピクセントを年齢と 体重に応じて投与* ¹ (n=54) ・プラセボ(n=54)	国際共同、 多施設共同、 ランダム化、 並行群間比較、 二重盲検、 プラセボ対照試験	24週間 (後観察期間: 12週間)

* 1: 全成人被験者及びスクリーニング時の体重が60kg以上の思春期(12歳以上18歳未満)被験者: 初回600mg、2回目以降300mg/Q2W

スクリーニング時の体重が30kg以上60kg未満の思春期(12歳以上18歳未満)被験者及び児童(6歳以上12歳未満)被験者: 初回400mg、2回目以降200mg/Q2W

スクリーニング時の体重が15kg以上30kg未満の児童(6歳以上12歳未満)被験者: 初回600mg、2回目以降300mg/Q4W

臨床試験で使用した主な評価基準

■ ISS7 (Itch Severity Score over 7 days)

- ・被験者によって7日間毎日同じ時間に記録されたISS(0[なし]～3[重症])の合計。
- ・そう痒の活動性を前向きに測定するバリデートされたPRO評価法。
- ・範囲:0～21

スコア	そう痒
0	なし
1	軽度(痒みはあるが、ほとんど気にならない)
2	中程度(痒みは気になるが、日常生活や睡眠に支障はない)
3	重度(日常生活や睡眠に支障が出るほど激しい痒み)

■ UAS7 (Urticaria Activity Score over 7 days)

- ・そう痒(ISS7)及び膨疹(HSS7)の重症度の合計で定義される指標。
- ・特発性の慢性蕁麻疹の活動性を前向きに測定するために確立された広く受け入れられているPRO評価法。
- ・範囲:0～42

スコア	膨疹(HSS7)	そう痒(ISS7)
0	なし	なし
1	軽度(<20個/24時間)	軽度(痒みはあるが、ほとんど気にならない)
2	中程度(20～50個/24時間)	中程度(痒みは気になるが、日常生活や睡眠に支障はない)
3	重度(>50個/24時間、または広範囲で膨疹が融合)	重度(日常生活や睡眠に支障が出るほど激しい痒み)

■ HSS7 (Hives Severity Score over 7 days)

- ・HSS7は、蕁麻疹の重症度を評価する指標。
- ・範囲:0～21

スコア	膨疹(HSS7)
0	なし
1	軽度(<20個/24時間)
2	中程度(20～50個/24時間)
3	重度(>50個/24時間、または広範囲で膨疹が融合)

■ UCT (Urticaria Control Test)

- ・蕁麻疹の症状がコントロールされているかを評価する質問票。
- ・範囲:0～16

	質問	0点	1点	2点	3点	4点
Q1	この4週間に、蕁麻疹による症状(痒み、膨疹、腫れ)がどのぐらいありましたか?	非常に強い	強い	ある程度	わずか	全くない
Q2	この4週間に、蕁麻疹によってあなたの生活の質はどのぐらい損なわれましたか?	非常に強い	強い	ある程度	わずか	全くない
Q3	この4週間に、蕁麻疹の治療があなたの症状を抑えるのに十分でなかったことがどのぐらいありましたか?	非常に頻繁	頻繁	時々	まれに	全くない
Q4	全体として、この4週間に蕁麻疹はどのぐらい良い状態に保たれていましたか?	全く	わずかに	ある程度	良く	完全に

本剤は国際共同第Ⅲ相検証的試験(CUPID A試験)の成績を基に評価され、国内承認されました。
以下で紹介する臨床成績には、承認範囲外の試験成績が一部含まれています。

1 国際共同第Ⅲ相検証的試験(CUPID A試験)¹⁾

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC16461 A試験(CUPID A試験)] (承認時評価資料)

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、オマリズマブ投与歴がない特発性の慢性蕁麻疹患者(6歳以上80歳以下)を対象にデュピクセントの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験
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特発性の慢性蕁麻疹患者(6歳以上80歳以下) 138例 (うち思春期被験者は4名、児童被験者は2名) 【主な選択基準】 6歳以上80歳以下/ISS7が8以上/UAS7が16以上/一定用量の抗ヒスタミン薬による維持療法 など 【主な除外基準】 アトピー性皮膚炎を有する患者/全身性過敏症反応若しくはアナフィラキシーの既往のある患者 など
投与方法	スクリーニング後の被験者を、デュピクセントを2週に1回皮下投与する治療群とプラセボを2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1で割り付け、24週間治療し、その後12週間追跡した。 デュピクセントの用量は年齢層及び体重区分ごとに以下のとおりとした。 ■デュピクセント群 - 成人(18歳以上、体重は問わない)及び体重60kg以上の思春期(12歳以上18歳未満)の被験者： 初回600mg その後300mg 皮下注/2週投与 - 体重30kg以上60kg未満の思春期(12歳以上18歳未満)及び児童(6歳以上12歳未満)の被験者： 初回400mg その後200mg 皮下注/2週投与 - 体重15kg以上30kg未満の児童(6歳以上12歳未満)の被験者： 初回600mg その後300mg 皮下注/4週投与* ■プラセボ群 対応するプラセボ(初回用量の投与を含む) *注：デュピクセント300mg皮下注/4週投与が計画されたが、本試験ではランダム化された被験者に体重30kg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
評価項目	主要評価項目： ISS7のベースラインからの変化量(24週時)^{#1}(検証的な解析項目) 重要な副次評価項目： UAS7のベースラインからの変化量(12週時^{#7}/24週時^{#2}) UAS7が6以下であった被験者の割合(12週時^{#8}/24週時^{#3}) UAS7が0であった被験者の割合(12週時^{#12}/24週時^{#4}) HSS7のベースラインからの変化量(12週時^{#11}/24週時^{#5}) ISS7のベースラインからの変化量(12週時^{#6}) ISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合(12週時^{#10}/24週時^{#9}) UCTのベースラインからの変化量(12週時^{#14}/24週時^{#13}) その他の評価項目： HRQoL[*]のベースラインからの変化量(24週時) CU-Q2oL^{**}のベースラインからの変化量(24週時) など 安全性評価項目： 試験薬投与下で発現した有害事象(TEAE)又は重篤な有害事象(SAE)が認められた被験者の割合/免疫原性 * :16歳以上の被験者はDLQI、6歳以上16歳未満の被験者はCDLQIで測定 ** :Chronic Urticaria Quality of Life questionnaire /慢性蕁麻疹の生活の質に関する質問票 #は階層的検定手順による検定順を示す。

解析計画	• 主要有効性解析はITT集団を対象とした。主要評価項目はベースライン値、投与群、ベースラインにおける血管性浮腫の有無及び地域を共変量とする共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて解析した。中間事象及び欠測データについてはWOCF法及びMI法の混成手法により取り扱った。併用禁止薬又は救済治療薬を使用する前のデータのみを解析に含めた。併用禁止薬又は救済治療薬の使用後に収集されたデータはWOCF法を用いて補完した。特定の併用禁止薬又は救済治療薬を使用しなかった被験者については、治験薬の投与中止後に収集された全てのデータを使用した。有効性の欠如によって試験を中止し、欠測データを持つ被験者のデータはWOCF法を用いて補完した。 • カテゴリー変数の評価項目の解析には、ベースラインの疾患の重症度(UAS7:28未満、28以上)、ベースラインの血管性浮腫の有無及び地域によって調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。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ノンレスポnderとした。 • 連続変数の副次有効性評価項目の解析には主要有効性評価項目と同じ方法を用いた。 • イベント発生までの時間に関する評価項目の解析には、投与群、対応するベースライン値、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Cox比例ハザードモデルを用いた。 • 主要評価項目及び副次評価項目の検定における全体の第一種の過誤確率を制御するため、多重性を考慮した階層的検定手順(下記、評価項目1～14の順)を用いた。全体の第一種の過誤確率は0.05で制御した。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用いた。 #1 24週時におけるISS7のベースラインからの変化量 #2 24週時におけるUAS7のベースラインからの変化量 #3 24週時でUAS7が6以下であった被験者の割合 #4 24週時でUAS7が0であった被験者の割合 #5 24週時におけるHSS7のベースラインからの変化量 #6 12週時におけるISS7のベースラインからの変化量 #7 12週時におけるUAS7のベースラインからの変化量 #8 12週時でUAS7が6以下であった被験者の割合 #9 24週時でISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合 #10 12週時でISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合 #11 12週時におけるHSS7のベースラインからの変化量 #12 12週時でUAS7が0であった被験者の割合 #13 24週時におけるUCTのベースラインからの変化量 #14 12週時におけるUCTのベースラインからの変化量 • そう痒及び蕁麻疹活動性の評価項目については、年齢、性別、ベースラインの体重、BMI、地域、テリトリー、人種、民族性、CSU疾患特性(血管性浮腫の有無、UAS7の重症度、ISS7[13未満、13以上]、罹病期間、抗ヒスタミン薬の用量、血清中総IgE)によるサブグループ解析を実施した。 • 全ての安全性解析は、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と定義し、実際に投与された投与群に従って解析を実施)を対象に記述的に要約した。
------	---

6. 用法及び用量(抜粋)〈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

9.7 小児等(抜粋)〈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。

患者背景 (ITT 集団)

全ての被験者がベースラインで特発性慢性蕁麻疹治療のために抗ヒスタミン薬を投与されていました。特発性の慢性蕁麻疹の初回診断から試験組入れまでの期間(平均)は、デュピクセント群で5.8年、プラセボ群で5.7年でした。ベースラインのISS7(平均)はデュピクセント群で16.1、プラセボ群で15.7、UAS7(平均)は、デュピクセント群で31.9、プラセボ群で30.8、HSS7(平均)はデュピクセント群で15.8、プラセボ群で15.0でした。

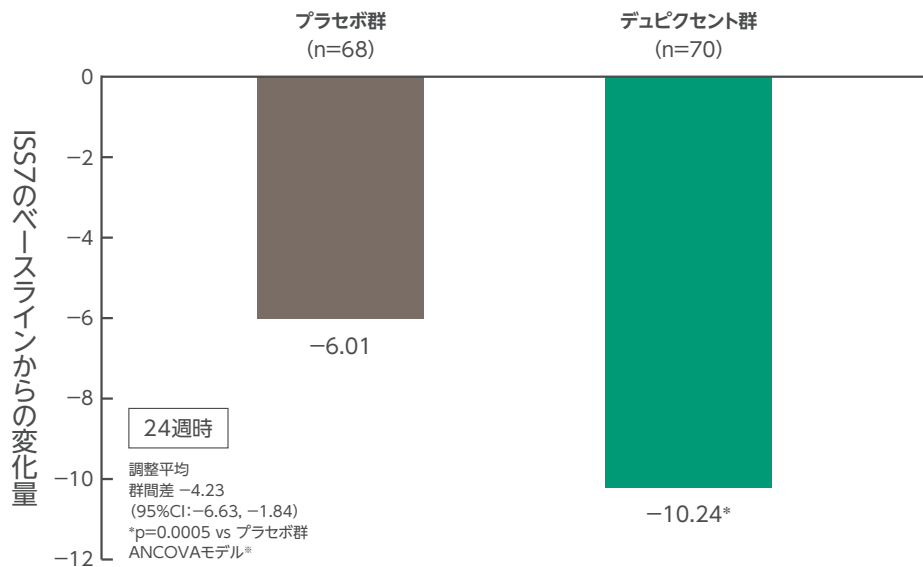
	プラセボ群 n=68	デュピクセント群 n=70
平均年齢、歳(標準偏差)	41.9 (14.8)	40.7 (16.2)
女性 (%)	50 (73.5)	41 (58.6)
特発性の慢性蕁麻疹 発症時の平均年齢(標準偏差)	36.7 (16.0)	35.5 (16.6)
特発性の慢性蕁麻疹の平均罹病期間、年(標準偏差)	5.7 (7.7)	5.8 (9.3)
平均ISS7(標準偏差)	15.7 (4.1)	16.1 (4.0)
平均ISS7[n(%)]		
<13	16 (23.5)	12 (17.1)
≥13	52 (76.5)	58 (82.9)
平均UAS7(標準偏差)	30.8 (8.2)	31.9 (7.2)
平均UAS7[n(%)]		
<28	24 (35.3)	17 (24.3)
≥28	44 (64.7)	53 (75.7)
平均HSS7(標準偏差)	15.0 (4.8)	15.8 (3.8)
血管性浮腫あり(%)	34 (50.0)	28 (40.0)
平均UCT(標準偏差)	3.6 (2.3)	3.8 (2.3)*
平均DLQI(標準偏差)	15.3 (6.7)**	13.5 (5.9)***
平均CU-Q2oL(標準偏差)	46.7 (20.3)	41.0 (17.3)*
総IgE(IU/mL)		
平均値(標準偏差)	442.3 (1851.8)	636.8 (2886.3)
中央値	96.5	109.4
抗ヒスタミン薬の使用[n(%)]		
標準用量	41 (60.3)	31 (44.3)
標準用量の2倍以上	27 (39.7)	39 (55.7)

*:n=69, **:n=67, ***:n=66

ISS7の変化量(ITT集団)[主要評価項目 24週時^{#1}/重要な副次評価項目 12週時^{#6}]

24週時におけるISS7のベースラインからの変化量(調整平均)は、デュピクセント群-10.24、プラセボ群-6.01であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めました(調整平均の差-4.23、 $p=0.0005$ 、ANCOVA^{*}:検証的な解析結果)。ISS7の12週時におけるベースラインからの変化量(調整平均)においても、デュピクセント群-8.37、プラセボ群-6.01であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めました(調整平均の差-2.37、 $p=0.0377$ 、ANCOVA^{*})。

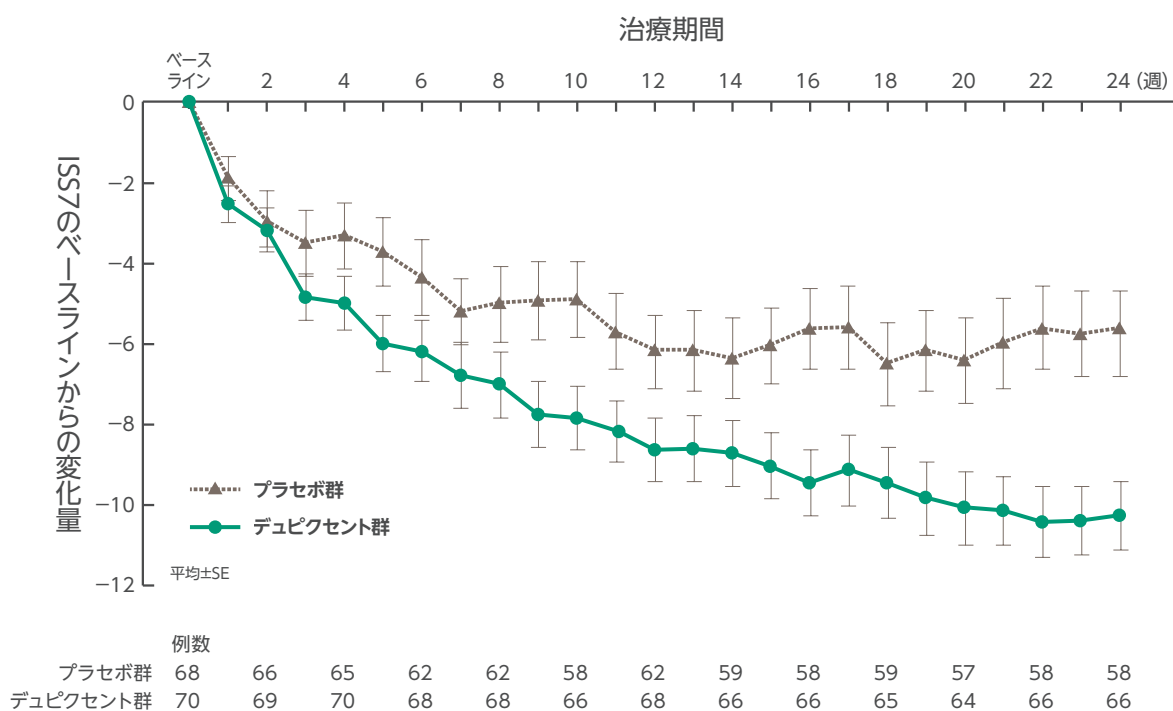
ISS7のベースラインからの変化量-ITT集団(主要評価項目:検証的な解析結果)



WOCF法及びMI法により補完

※共変量: ベースラインの測定値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

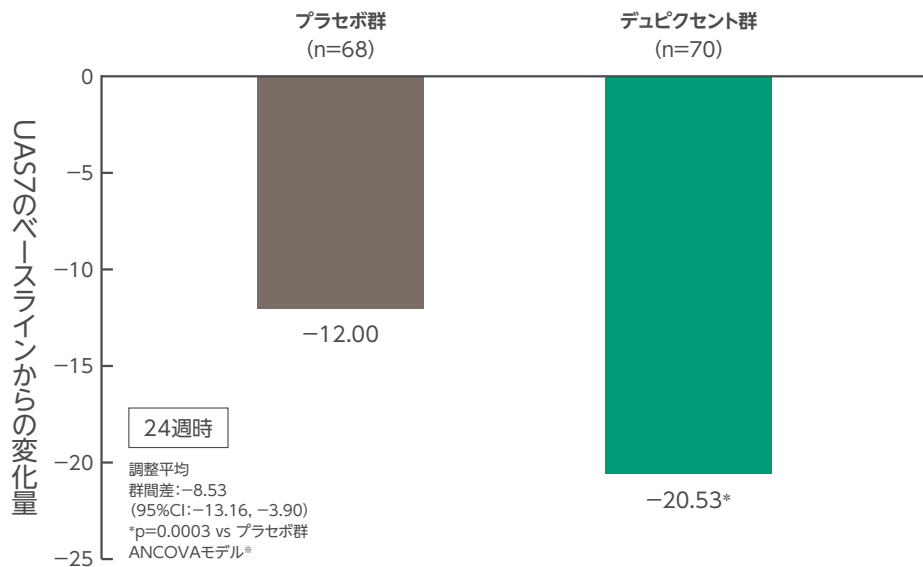
ISS7のベースラインからの変化量(経時的推移)-ITT集団



UAS7の変化量 (ITT 集団) [重要な副次評価項目 24 週時^{#2}]

24 週時における UAS7 のベースラインからの変化量 (調整平均) は、デュピクセント群 -20.53、プラセボ群 -12.00 であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めました (調整平均の差 -8.53、 $p=0.0003$ 、ANCOVA^{*})。

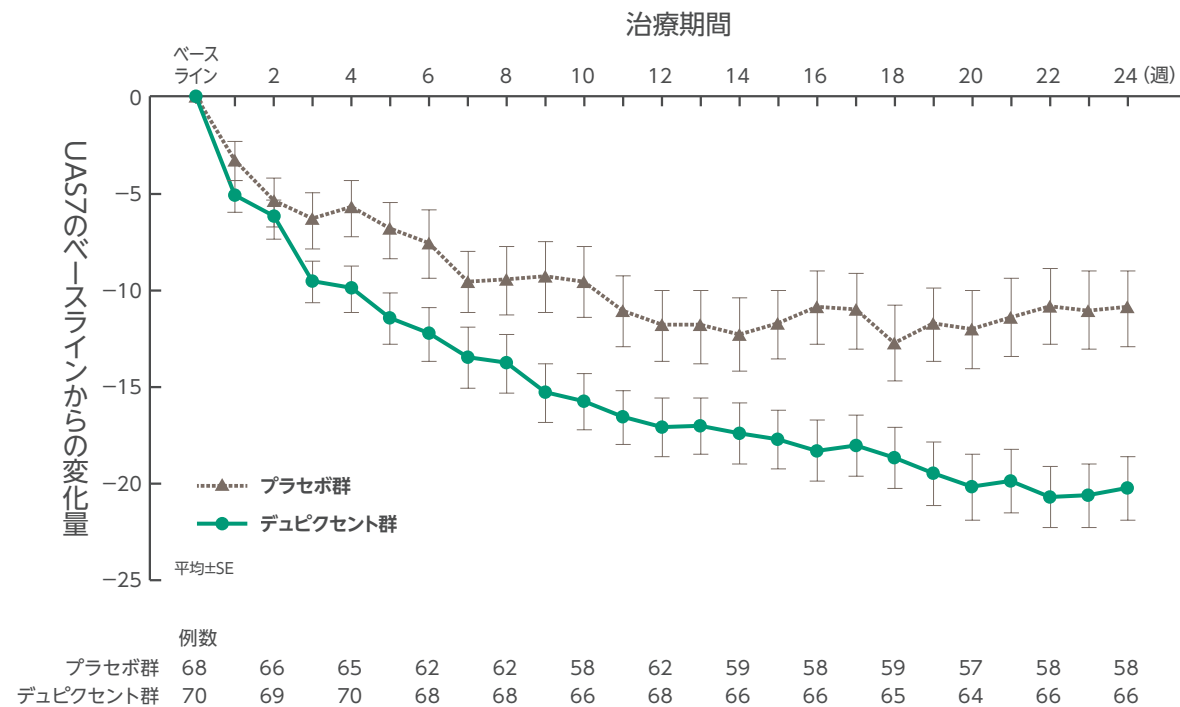
UAS7 のベースラインからの変化量 -ITT 集団



WOCF法及びMI法により補完

※共変量: ベースラインの測定値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

UAS7 のベースラインからの変化量 (経時的推移) -ITT 集団

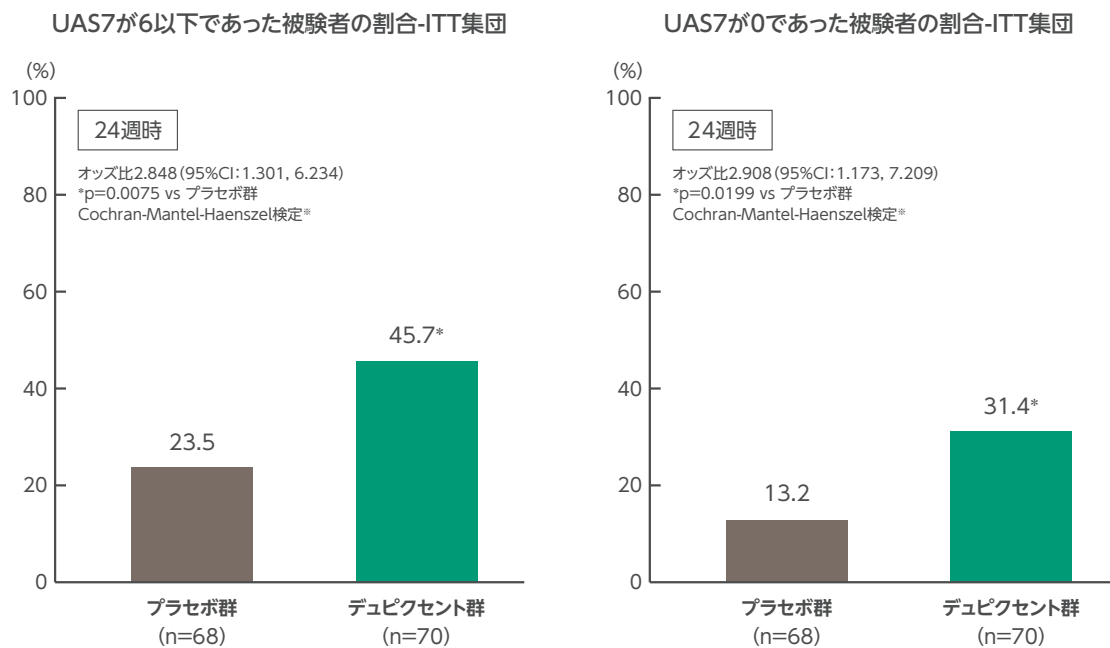


UAS7が6以下であった被験者の割合及び0であった被験者の割合(ITT集団) [重要な副次評価項目 24週時^{#,4}]

24週時において特発性の慢性蕁麻疹の症状が良好にコントロール(UAS7が6以下)されていた被験者の割合は、デュピクセント群 45.7%、プラセボ群 23.5%であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な増加を認めました(オッズ比 2.848、 $p=0.0075$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定^{*})。

24週時において特発性の慢性蕁麻疹の症状が完全寛解(UAS7が0)を達成した被験者の割合は、デュピクセント群 31.4%、プラセボ群 13.2%であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な増加を認めました(オッズ比 2.908、 $p=0.0199$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定^{*})。

24週時においてUAS7が6以下であった被験者の割合及び0であった被験者の割合



オッズ比はMantel-Haenszel推定量から導出した。

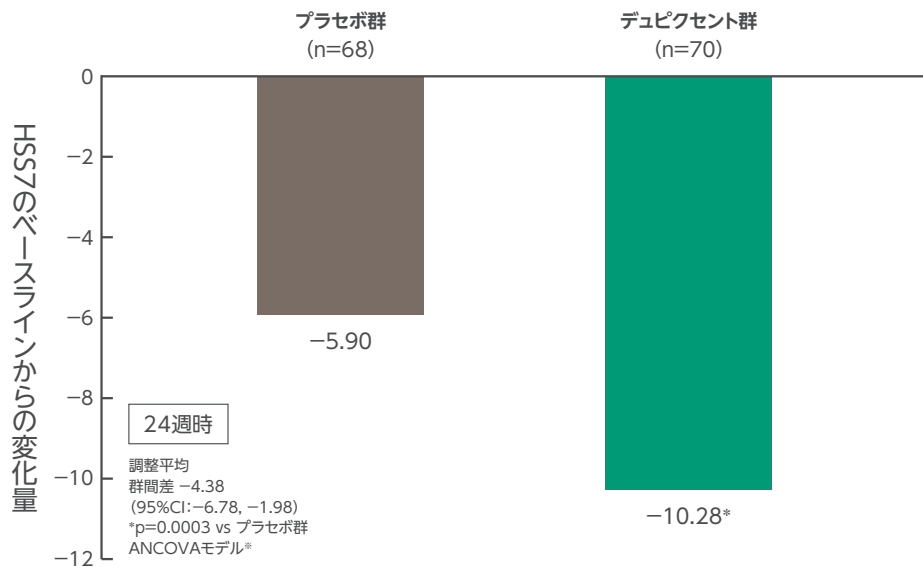
24週時までに併用禁止薬又は救済治療薬を受けた患者、データ欠測があった患者はノンレスポnderとした。

※調整因子: ベースライン時の疾患重症度 (UAS7 <28, ≥28)、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

HSS7の変化量 (ITT 集団) [重要な副次評価項目 24 週時^{#5}]

24 週時における HSS7 のベースラインからの変化量 (調整平均) はデュピクセント群 -10.28、プラセボ群 -5.90 であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な減少を認めました (調整平均の差 -4.38、 $p=0.0003$ 、ANCOVA[※])。

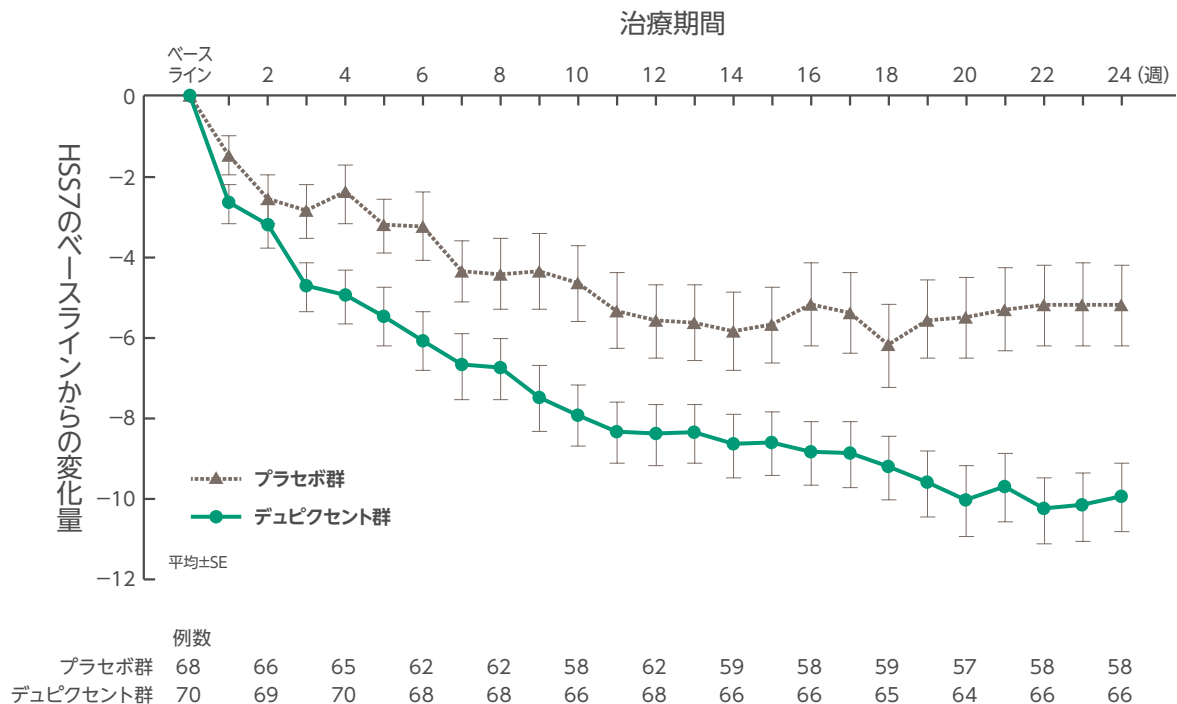
HSS7 のベースラインからの変化量 -ITT 集団



WOCF法及びMI法により補完

※共変量: ベースラインの測定値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

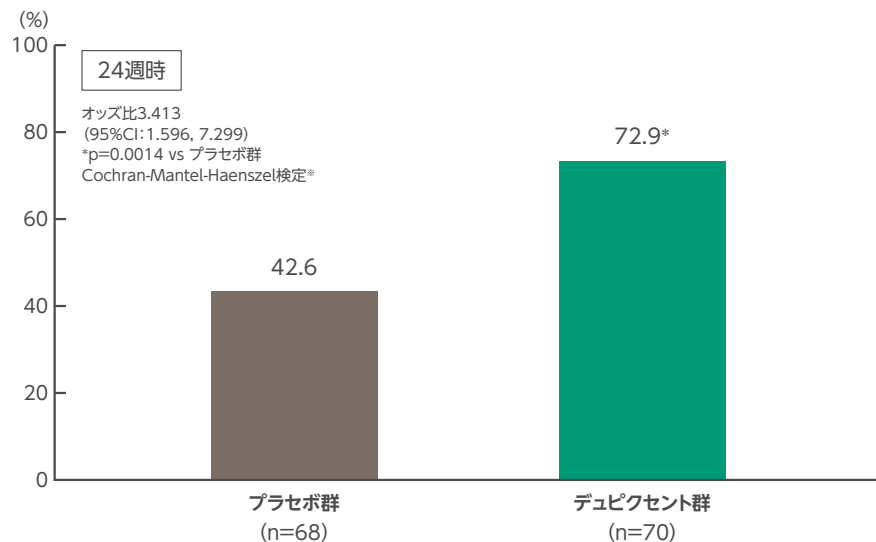
HSS7 のベースラインからの変化量 (経時的推移) -ITT 集団



ISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合(ITT集団) [重要な副次評価項目 24週時^{#9}/12週時^{#10}]

24週時におけるISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合は、デュピクセント群72.9%、プラセボ群42.6%であり、デュピクセント群ではプラセボ群と比較して有意な増加を認めました(オッズ比3.413、 $p=0.0014$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定^{*})。

ISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合



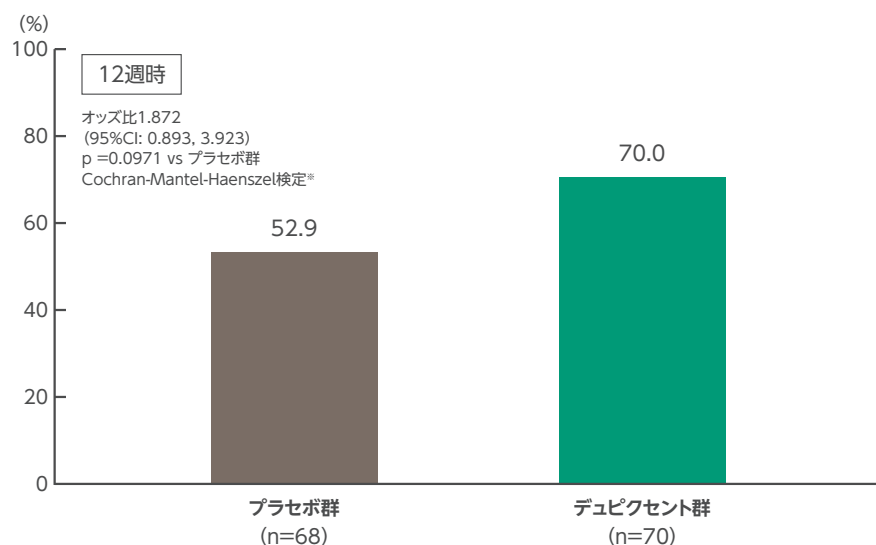
オッズ比はMantel-Haenszel推定量から導出した。

24週時までに併用禁止薬又は救済治療を受けた患者、データ欠測があった患者はノンレスポnderとした。

※調整因子: ベースライン時の疾患重症度 (UAS7 <28, ≥ 28)、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

12週時におけるISS7のMID (5点以上減少)を達成した被験者の割合は、デュピクセント群70.0%、プラセボ群52.9%であり、有意差がなかったため、階層的手順による検定はこの評価項目で終了しました。(オッズ比1.872、 $p=0.0971$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定^{*})。

ISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合



オッズ比はMantel-Haenszel 推定量から導出した。

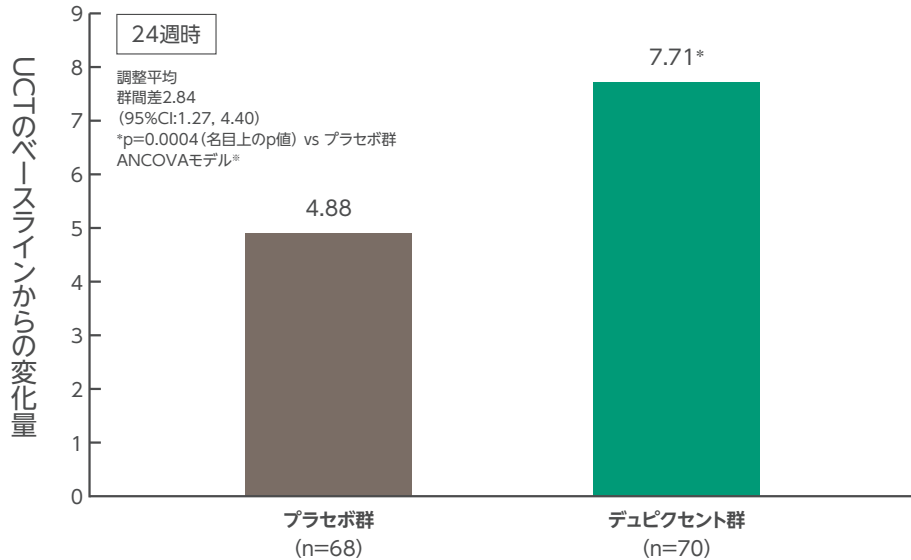
24週時までに併用禁止薬又は救済治療を受けた患者、データ欠測があった患者はノンレスポnderとした。

※調整因子: ベースライン時の疾患重症度 (UAS7 <28, ≥ 28)、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

UCTの変化量(ITT集団)[重要な副次評価項目 24週時^{#13}]

24週時におけるUCTのベースラインからの変化量(調整平均)は、デュピクセント群7.71、プラセボ群4.88でした(調整平均の差2.84、 $p=0.0004$ (名目上のp値、ANCOVA^{*})。)

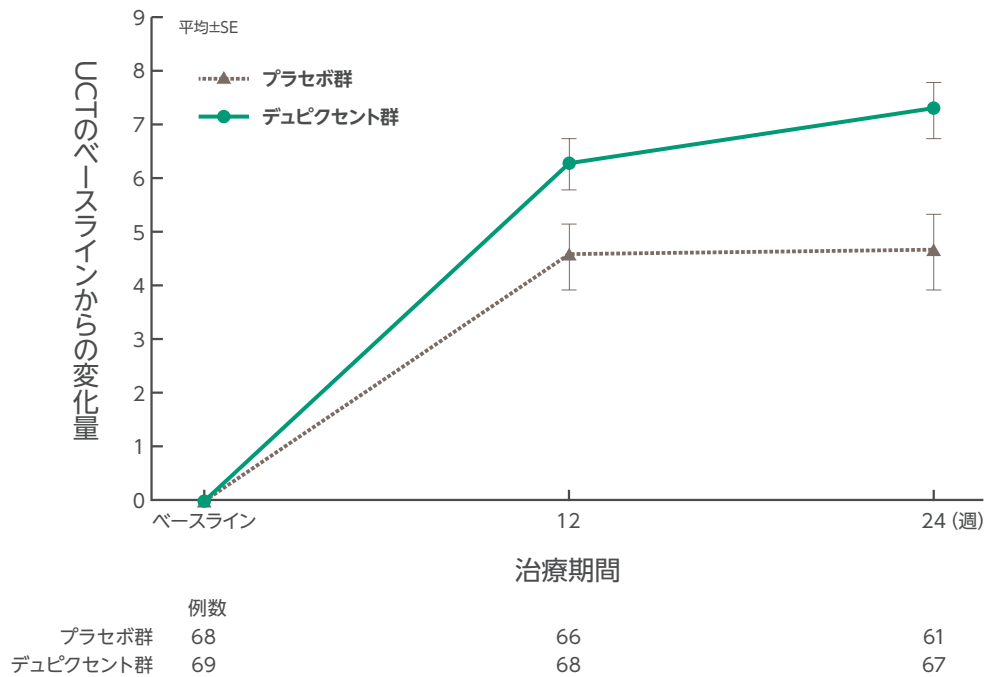
UCTのベースラインからの変化量



WOCF法及びMI法により補完

※共変量: ベースラインの測定値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

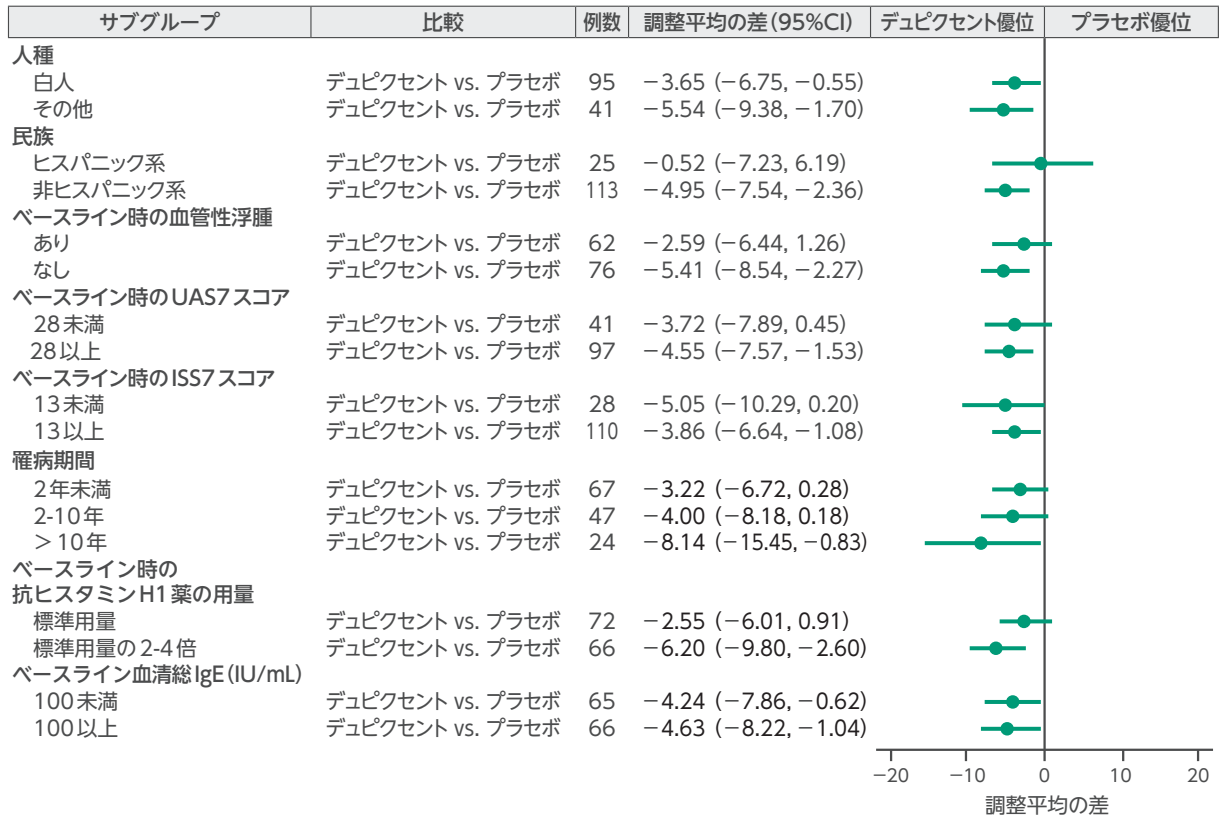
UCTのベースラインからの変化量(経時的推移)



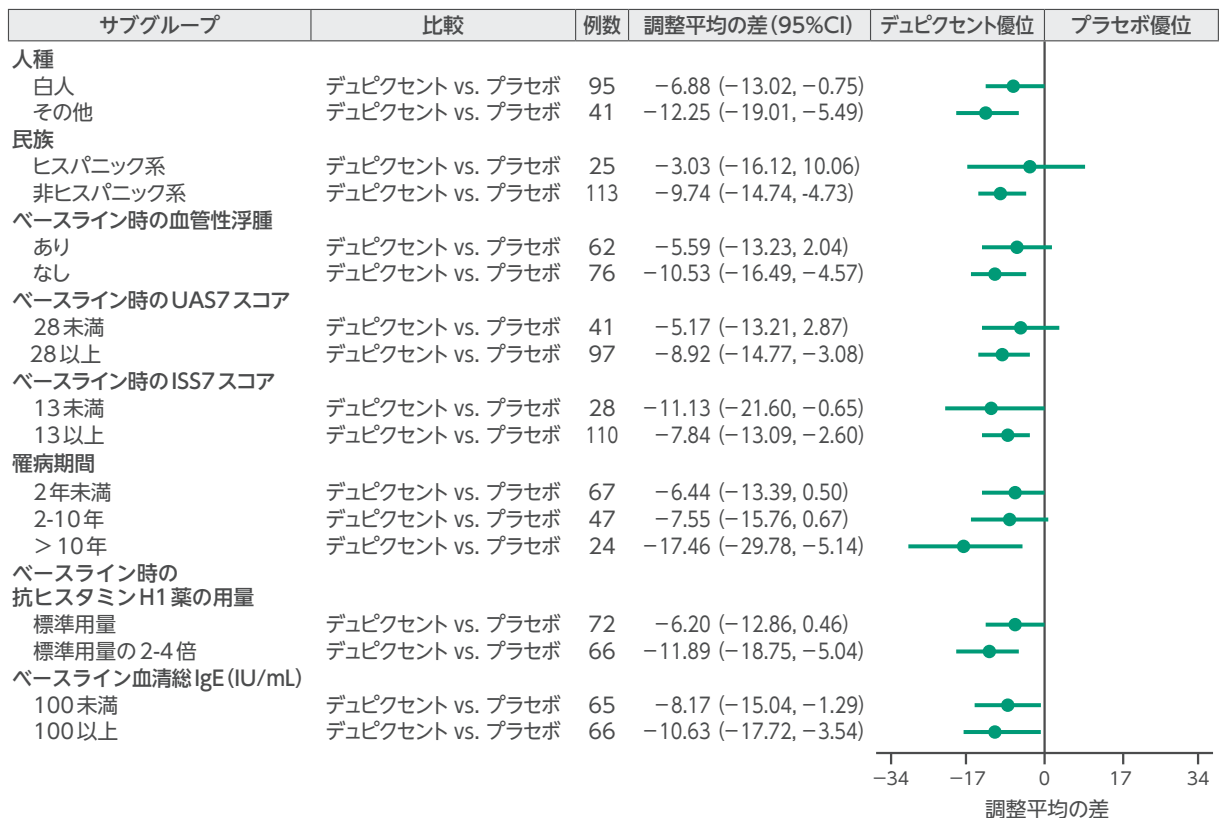
ベースライン時の血清中総IgEとISS7及びUAS7の関係

ベースラインの血清中総IgEが100IU/mL未満の集団、100IU/mL以上の集団の24週時におけるISS7及びUAS7は以下のとおりでした。

24週時 ISS7の比較-ITT集団【サブグループ解析】



24週時 UAS7の比較-ITT集団【サブグループ解析】



日本人部分集団におけるISS7及びUAS7の変化量

日本人部分集団のサブグループ解析では、24週時におけるISS7のベースラインからの変化量(調整平均)はデュピクセント群で-11.76、プラセボ群で-2.98でした(主要評価項目:サブグループ解析 24週時)。

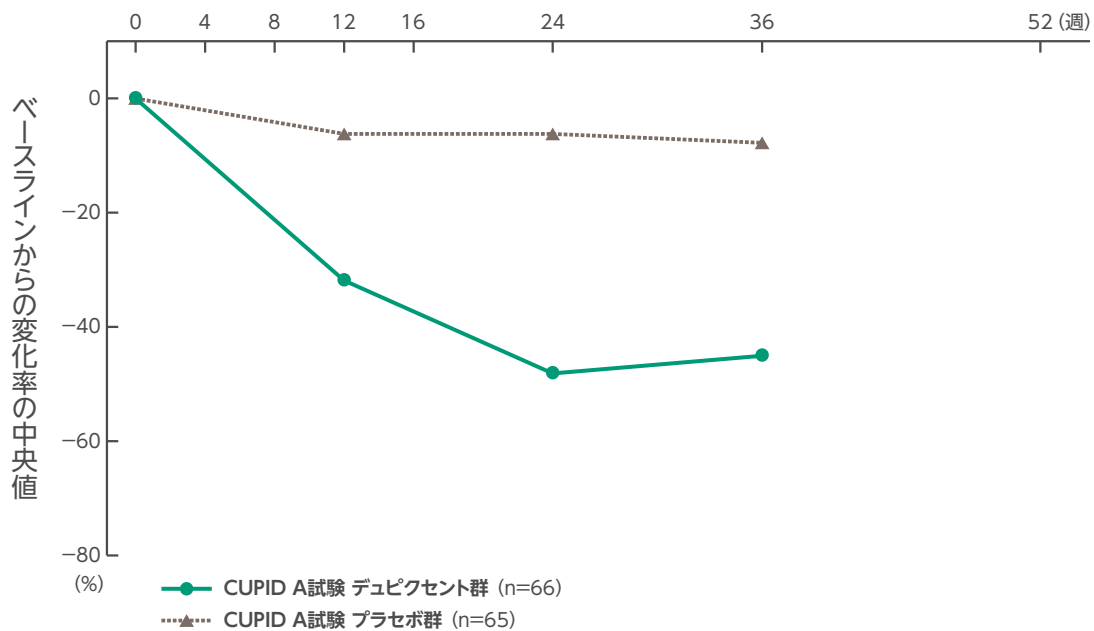
日本人部分集団の24週時におけるUAS7のベースラインからの変化量(調整平均)は、デュピクセント群で-23.58、プラセボ群で-5.32でした(重要な副次評価項目:サブグループ解析 24週時)。

日本人部分集団(サブグループ解析)	プラセボ群	デュピクセント群
症例数(補完なし/補完あり)	6 (3/3)	6 (6/0)
24週時におけるISS7のベースラインからの変化量(SE) [主要評価項目]	-2.98 (3.21)	-11.76 (3.00)
24週時におけるUAS7のベースラインからの変化量(SE) [重要な副次評価項目]	-5.32 (5.43)	-23.58 (4.97)

調整平均(SE)。WOCF法及びMI法により補完

<参考> 血清中総IgEの推移

CUPID A試験において、デュピクセントを投与した際の血清中総IgEの推移は下記の通りでした。



【対象】 国際共同第Ⅲ相検証的試験(CUPID A試験)に参加した慢性の特発性蕁麻疹患者(成人及び思春期)

【方法】 デュピクセント群、プラセボ群に無作為に割り付け、デュピルマブもしくはプラセボを初回600mg、以降300mg/2週間を24週まで皮下投与し、観察期間の36週まで血清中IgE濃度を測定した。

安全性(安全性解析対象集団)

副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)は、デュピクセント群の14.3%(10/70例)及びプラセボ群の23.5%(16/68例)に発現しました。主な副作用は、デュピクセント群では注射部位紅斑4.3%及び注射部位反応4.3%、プラセボ群では注射部位紅斑5.9%及び注射部位疼痛4.4%でした。

重篤および死亡に至った副作用は認められませんでした。プラセボ群で投与中止に至った副作用(関節炎:1例)が報告されました。

いずれかの群で認められた副作用

副作用の種類	プラセボ群 (n=68)	デュピクセント群 (n=70)
副作用発現症例数(発現率%)	16 (23.5)	10 (14.3)
感染症および寄生虫症	2 (2.9)	1 (1.4)
口腔ヘルペス	2 (2.9)	1 (1.4)
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)	1 (1.5)	0
皮膚乳頭腫	1 (1.5)	0
神経系障害	2 (2.9)	0
頭痛	1 (1.5)	0
片頭痛	1 (1.5)	0
傾眠	1 (1.5)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.4)
回転性めまい	0	1 (1.4)
胃腸障害	1 (1.5)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (4.4)	2 (2.9)
慢性特発性蕁麻疹	1 (1.5)	1 (1.4)
蕁麻疹	1 (1.5)	1 (1.4)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0
関節炎	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (13.2)	8 (11.4)
注射部位紅斑	4 (5.9)	3 (4.3)
注射部位反応	2 (2.9)	3 (4.3)
注射部位硬結	0	2 (2.9)
無力症	0	1 (1.4)
注射部位疼痛	3 (4.4)	1 (1.4)
注射部位そう痒感	1 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.9)	2 (2.9)
処置によるめまい	1 (1.5)	1 (1.4)
処置による頭痛	1 (1.5)	1 (1.4)

MedDRA/J v24.1

2 国際共同第Ⅲ相検証的試験 (CUPID B 試験)²⁾

2) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相検証的試験 [EFC16461 B 試験 (CUPID B 試験)] (承認時評価資料)

目的	抗ヒスタミン薬では効果不十分かつオマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者 (12歳以上80歳以下)を対象に、デュピクセントの有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	抗ヒスタミン薬では効果不十分かつオマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者 (12歳以上80歳以下) 108例 (うち思春期被験者は2名) 【主な選択基準】 12歳以上80歳以下 / 抗ヒスタミン薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹と診断 / オマリズマブ投与に対して不耐容又は少なくとも300mg (4週毎に1回) を3カ月間以上投与されても効果不十分 / ISS7が8以上 / UAS7が16以上 / 一定用量の抗ヒスタミン薬による維持療法 など 【主な除外基準】 アトピー性皮膚炎を有する患者 / 全身性過敏症反応若しくはアナフィラキシーの既往のある患者 など
投与方法	スクリーニング後の被験者を、デュピクセントを2週に1回皮下投与する治療群とプラセボを2週に1回皮下投与する群 (プラセボ群) に1:1で割り付け、24週間治療し、その後12週間追跡した。 デュピクセントの用量は年齢層及び体重区分ごとに以下のとおりとした。 ■デュピクセント群 - 成人 (18歳以上、体重は問わない) 及び体重60kg以上の思春期 (12歳以上18歳未満) の被験者: 初回600mg その後300mg 皮下注 / 2週投与 60kg未満の思春期 (12歳以上18歳未満) の被験者: 初回400mg その後200mg 皮下注 / 2週投与* ■プラセボ群 対応するプラセボ (初回用量の投与を含む) *注: 本試験ではランダム化された被験者に体重60kg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。
評価項目	主要評価項目: • ISS7のベースラインからの変化量 (24週時) (検証的な解析結果) 重要な副次評価項目: • UAS7のベースラインからの変化量 (24週時) • UAS7が6以下であった被験者の割合 (24週時) • UAS7が0であった被験者の割合 (24週時) • HSS7のベースラインからの変化量 (24週時) • ISS7のMID (5点以上減少) を達成した被験者の割合 (24週時) • UCTのベースラインからの変化量 (24週時) その他の評価項目: • HRQoL[*]のベースラインからの変化量 (24週時) • CU-Q2oL^{**}のベースラインからの変化量 (24週時) など 安全性評価項目: 試験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) 又は重篤な有害事象 (SAE) が認められた被験者の割合 / 免疫原性 [*]: 16歳以上の被験者はDLQI、6歳以上16歳未満の被験者はCDLQIで測定 ^{**}: Chronic Urticaria Quality of Life questionnaire / 慢性蕁麻疹の生活の質に関する質問

解析計画	• 主要有効性解析はITT 集団を対象とした。 • 主要評価項目はベースライン値、投与群、ベースラインにおける血管性浮腫の有無及び地域を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。中間事象及び欠測データについては WOCF 法及び MI 法 (多重代入法) の混成手法により取り扱った。併用禁止薬又は救済治療薬を使用する前のデータのみを解析に含めた。併用禁止薬又は救済治療薬の使用後に収集されたデータは WOCF 法を用いて補完した。特定の併用禁止薬又は救済治療薬を使用しなかった被験者については、治験薬の投与中止後に収集された全てのデータを使用した。有効性の欠如によって試験を中止し、欠測データを持つ被験者のデータは WOCF 法を用いて補完した。 • カテゴリー変数の評価項目の解析には、ベースラインの疾患の重症度 (UAS7: 28 未満、28 以上)、ベースラインの血管性浮腫の有無及び地域によって調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。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ノンレスポnderとした。 • 連続変数の副次有効性評価項目の解析には主要有効性評価項目と同じ方法を用いた。 • イベント発生までの時間に関する評価項目の解析には、投与群、対応するベースライン値、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 Cox 比例ハザードモデルを用いた。 • 主要評価項目及び副次評価項目の検定における全体の第一種の過誤確率を制御するため、多重性を考慮した階層的検定手順 (以下、評価項目 1 ～ 7 の順) を用いた。全体の第一種の過誤確率は 0.05 で制御した。最終解析時のプラセボとの比較は両側 $\alpha = 0.0430$ 未満で階層的検定手順を用いた。 #1 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量 #2 24 週時における UAS7 のベースラインからの変化量 #3 24 週時における HSS7 のベースラインからの変化量 #4 24 週時で ISS7 の MID (5 点以上減少) を達成した被験者の割合 #5 24 週時で UAS7 が 6 以下であった被験者の割合 #6 24 週時で UAS7 が 0 であった被験者の割合 #7 24 週時における UCT のベースラインからの変化量 • そう痒及び蕁麻疹活動性の評価項目については、年齢、性別、ベースラインの体重、BMI、地域、テリトリー、人種、民族性、CSU 疾患特性 (血管性浮腫の有無、UAS7 の重症度、ISS7 [13 未満、13 以上]、罹病期間、抗ヒスタミン薬の用量、血清中総 IgE) 別によるサブグループ解析を実施した。 • 全ての安全性解析は、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と定義し、実際に投与された投与群に従って解析を実施) を対象に記述的に要約した。
------	---

6. 用法及び用量 (抜粋) (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

9.7 小児等 (抜粋) (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。

患者背景 (ITT 集団)

全ての被験者がオマリズマブの投与歴を有しており、オマリズマブ投与で効果不十分な被験者が104例(96.3%)、オマリズマブ投与に対して不耐容な被験者は4例(3.7%)でした(4例はいずれもプラセボ群)。

特発性の慢性蕁麻疹の初回診断から試験組入れまでの期間(平均)は、デュピクセント群で8.3年、プラセボ群で9.9年でした。ベースラインのISS7スコア(平均)はデュピクセント群で15.9、プラセボ群で16.2、UAS7スコア(平均)は、デュピクセント群で31.0、プラセボ群で31.9、HSS7スコア(平均)はデュピクセント群で15.1、プラセボ群で15.7でした。

	プラセボ群 n=54	デュピクセント群 n=54
平均年齢、歳(標準偏差)	46.8 (16.3)	48.6 (15.6)
女性(%)	41 (75.9)	37 (68.5)
発症時の平均年齢(標準偏差)	37.3 (18.0)	40.9 (16.1)
特発性の慢性蕁麻疹の平均罹病期間、年(標準偏差)	9.9 (10.1)	8.3 (7.8)
平均ISS7スコア(標準偏差)	16.2 (3.8)	15.9 (4.0)
平均UAS7スコア(標準偏差)	31.9 (8.1)	31.0 (7.9)
平均HSS7スコア(標準偏差)	15.7 (5.0)	15.1 (4.7)
血管性浮腫あり(%)	33 (61.1)	20 (37.0)
総IgE(IU/mL)、中央値	85.8	72.1
抗ヒスタミン薬標準用量(%)	18 (34.0)	21 (38.9)
抗ヒスタミン薬標準用量の2倍以上(%)	35 (66.0)	33 (61.1)
平均UCTスコア(標準偏差)	4.1 (2.9)*	4.5 (3.2)*
平均DLQIスコア(標準偏差)	13.8 (7.2)**	13.1 (7.0)***
平均CU-Q2oLスコア(標準偏差)	44.4 (20.7)*	42.7 (20.0)*

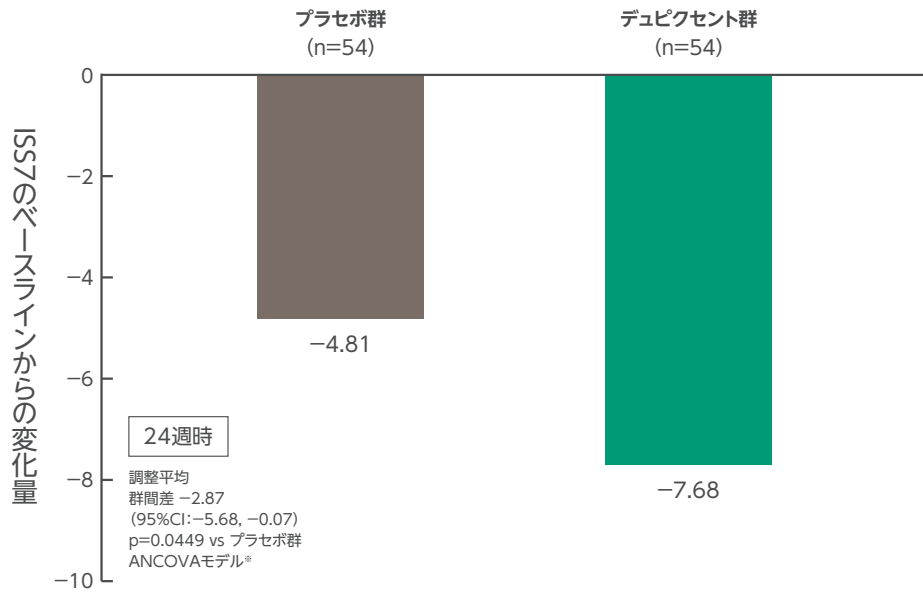
*:n=53, **:n=51, ***:n=49

ISS7の変化量(ITT集団)[主要評価項目 24週時^{#1}]

24週時におけるISS7のベースラインからの変化量(調整平均)は、デュピクセント群-7.68、プラセボ群-4.81であり、デュピクセント群のプラセボ群に対する優越性が検証できなかったため、検定が終了しました(調整平均の差-2.87、 $p=0.0449$ 、ANCOVA^{*})。

治験実施計画書で規定した有意差の閾値である $p<0.0430$ を満たしませんでした。

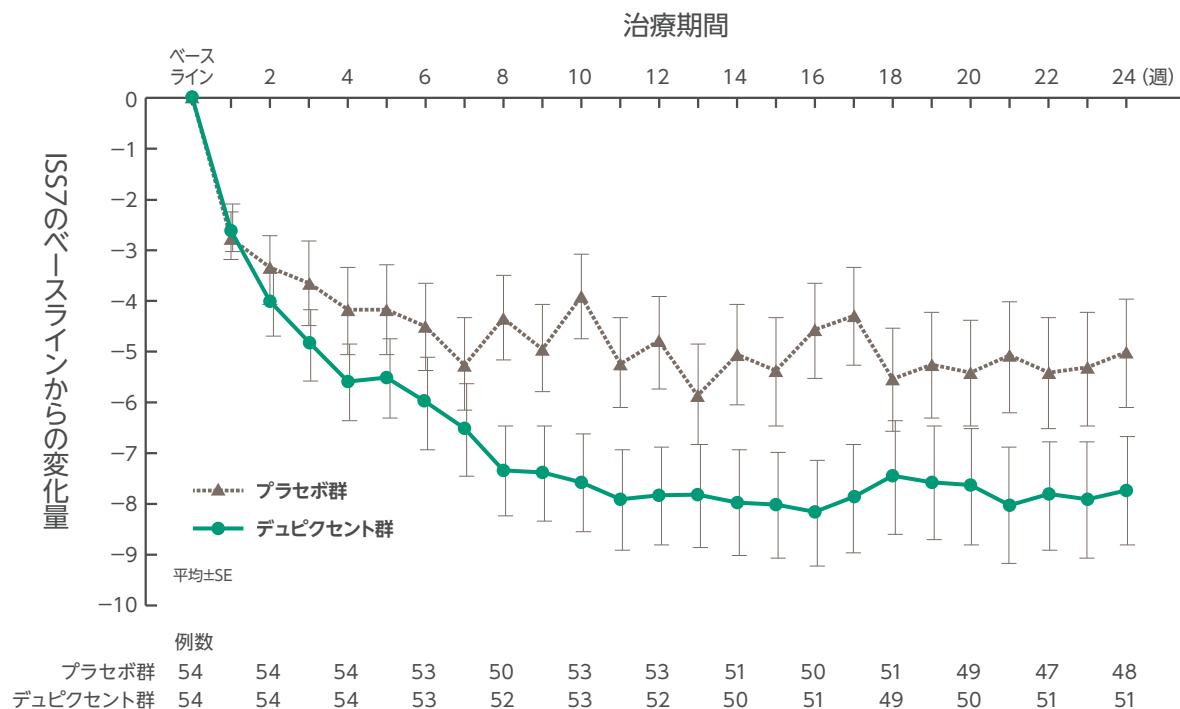
ISS7のベースラインからの変化量-ITT集団(主要評価項目:検証的な解析結果)



WOCF法及びMI法により補完

※共変量: ベースラインの測定値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

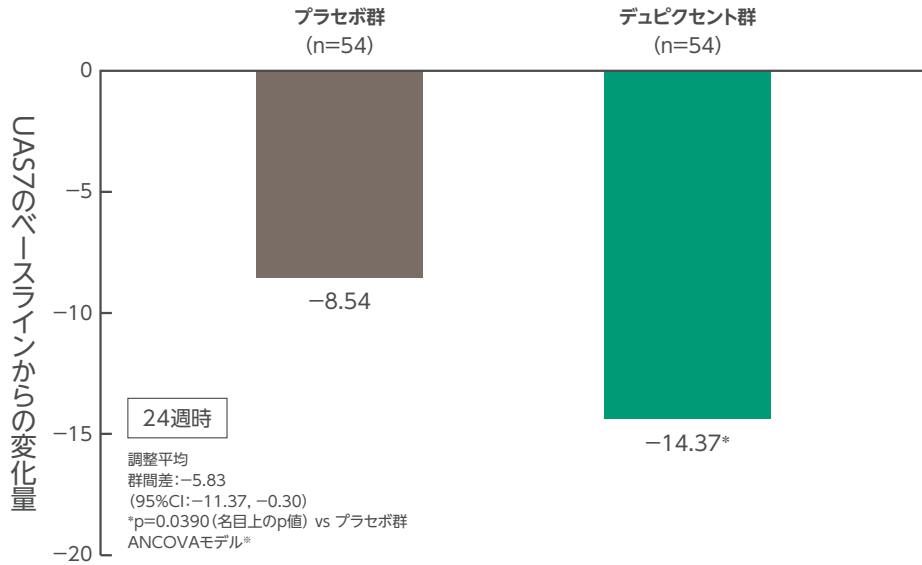
ISS7のベースラインからの変化量(経時的推移)-ITT集団



UAS7の変化量 (ITT 集団) [重要な副次評価項目 24 週時^{#2}]

24 週時における UAS7 のベースラインからの変化量 (調整平均) は、デュピクセント群 -14.37、プラセボ群 -8.54 でした (調整平均の差 -5.83、 $p=0.0390$: 名目上の p 値、ANCOVA^{*})。

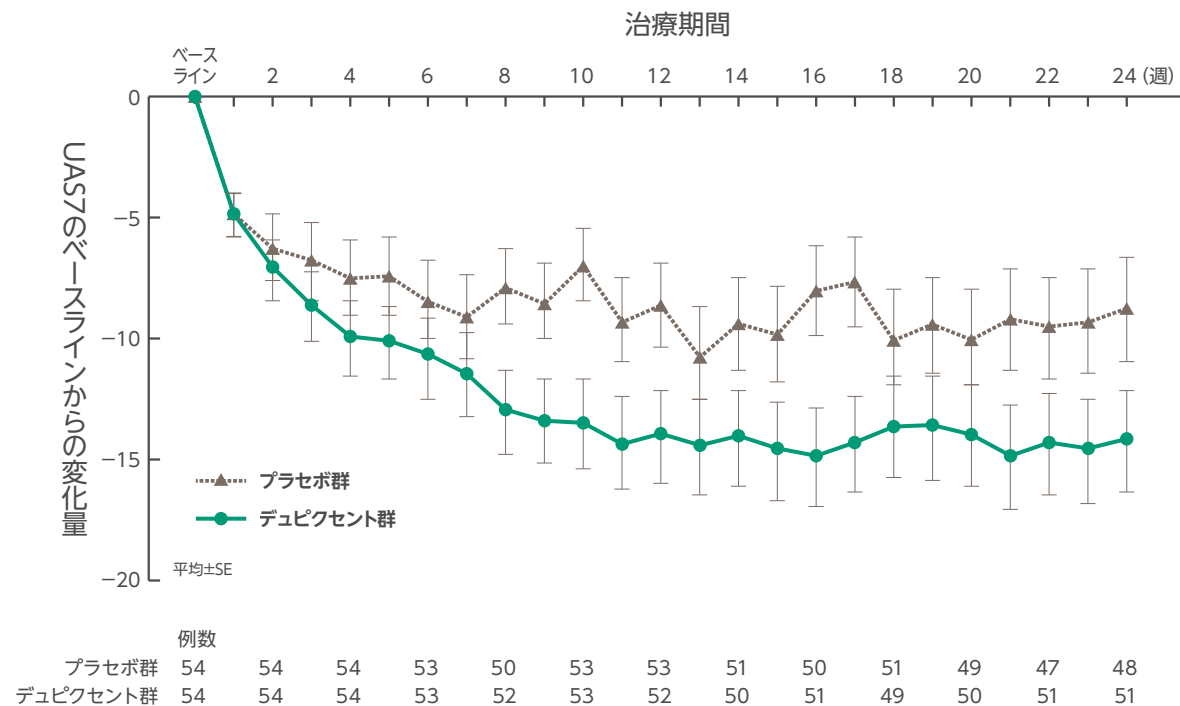
UAS7 のベースラインからの変化量 -ITT 集団



WOCF法及びMI法により補完

※共変量: ベースラインの測定値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

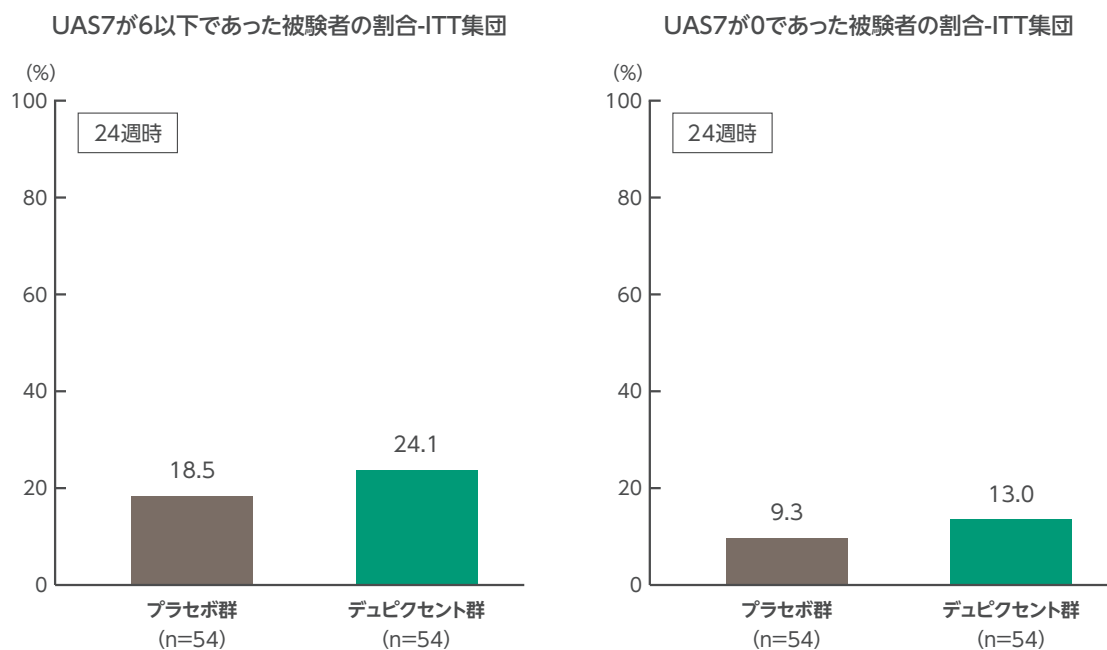
UAS7 のベースラインからの変化量 (経時的推移) -ITT 集団



UAS7が6以下であった被験者の割合及び0であった被験者の割合(ITT集団) [重要な副次評価項目 24 週時^{#5,6}]

24 週時におけるUAS7が6以下であった被験者の割合は、デュピクセント群 24.1%、プラセボ群 18.5% でした。
24 週時におけるUAS7が0であった被験者の割合は、デュピクセント群 13.0%、プラセボ群 9.3% でした。

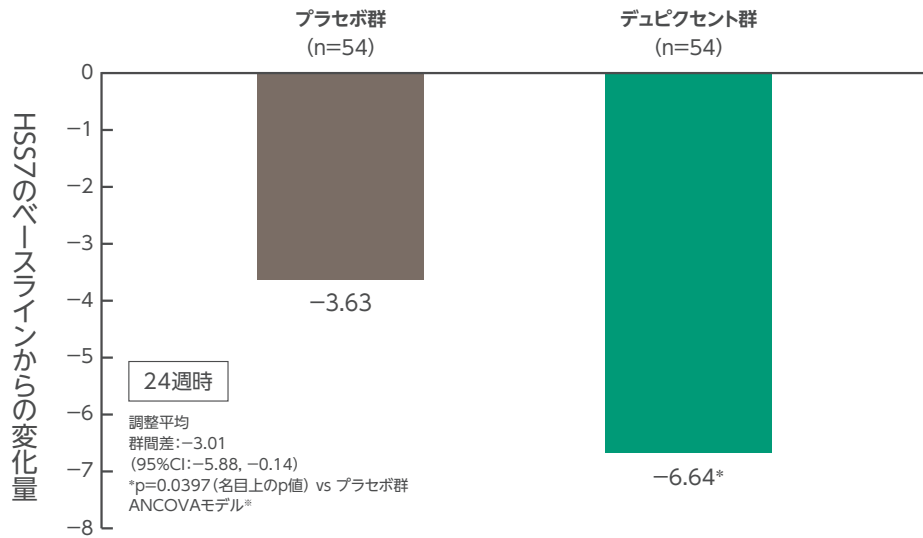
24 週時においてUAS7が6以下であった被験者の割合及び0であった被験者の割合



HSS7の変化量 (ITT 集団) [重要な副次評価項目 24 週時^{#3}]

24 週時における HSS7 のベースラインからの変化量 (調整平均) は、デュピクセント群 -6.64、プラセボ群 -3.63 でした (調整平均の差 -3.01、 $p=0.0397$: 名目上の p 値、ANCOVA^{*})。

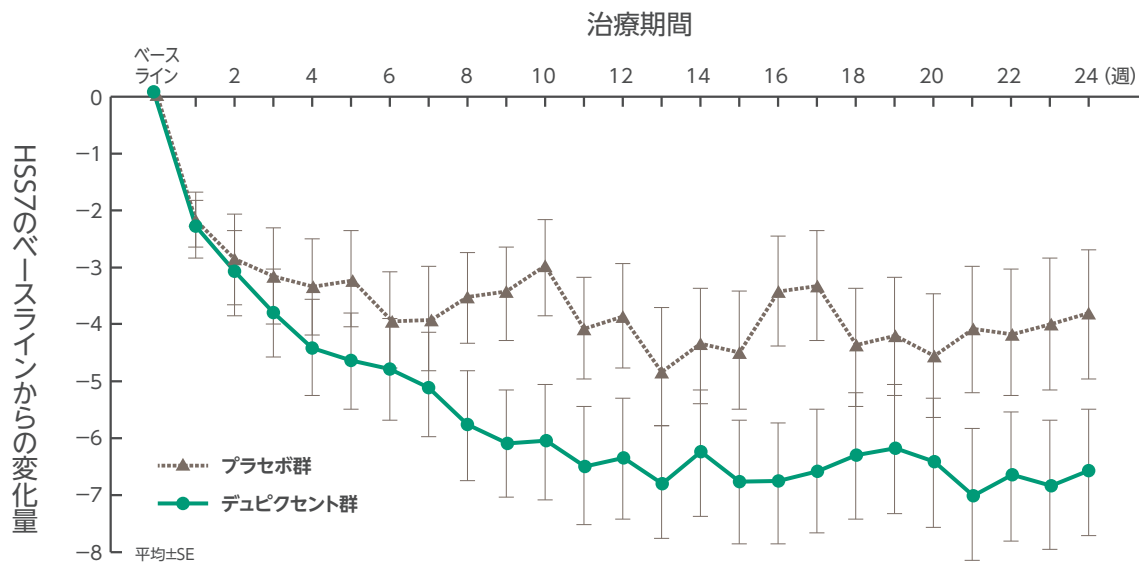
HSS7 の変化量 -ITT 集団



WOCF法及びMI法により補完

※共変量: ベースラインの測定値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

HSS7 のベースラインからの変化量 (経時的推移) -ITT 集団

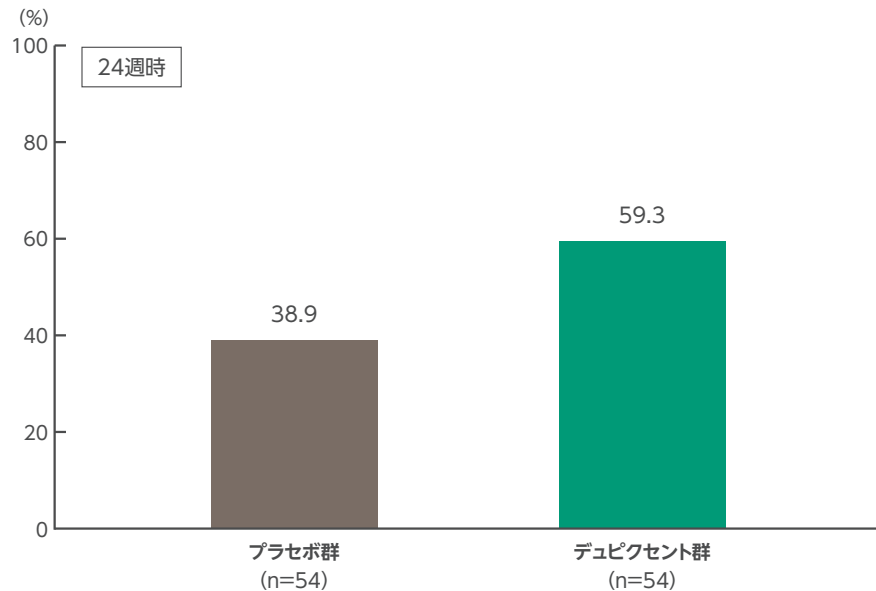


	例数													
プラセボ群	54	54	54	53	50	53	53	51	50	51	49	47	48	
デュピクセント群	54	54	54	53	52	53	52	50	51	49	50	51	51	

ISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合(ITT 集団) [重要な副次評価項目 24 週時^{#4}]

24 週時におけるISS7のMID (5 点以上減少)を達成した被験者の割合は、デュピクセント群59.3%、プラセボ群38.9%でした。

ISS7のMID(5点以上減少)を達成した被験者の割合-ITT 集団

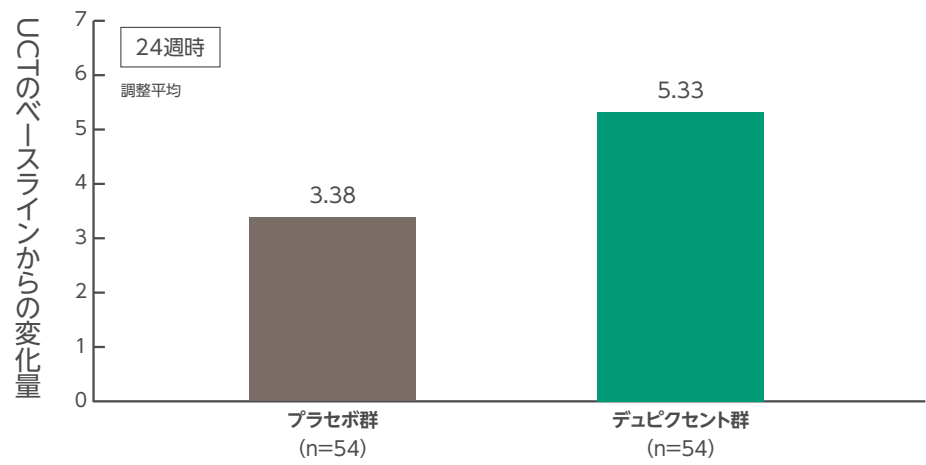


24週時までに併用禁止薬又は救済治療薬を受けた患者、データ欠測があった患者はノンレスポnderとした。

UCTの変化量(ITT 集団) [重要な副次評価項目 24 週時^{#7}]

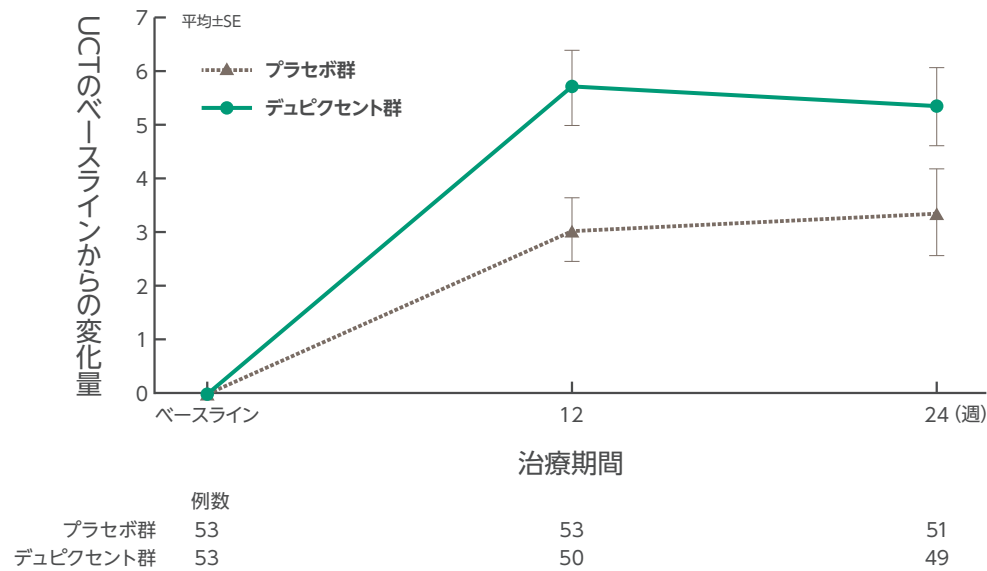
24 週時における UCT のベースラインからの変化量 (調整平均) は、デュピクセント群 5.33、プラセボ群 3.38 でした。

UCTのベースラインからの変化量-ITT 集団



WOCF法及びMI法により補完

UCTのベースラインからの変化量(経時的推移)-ITT 集団



日本人部分集団におけるISS7及びUAS7の変化量

日本人部分集団のサブグループ解析では、24週時におけるISS7のベースラインからの変化量(調整平均)はデュピクセント群で-7.28、プラセボ群で-0.37でした(主要評価項目:サブグループ解析 24週時)。

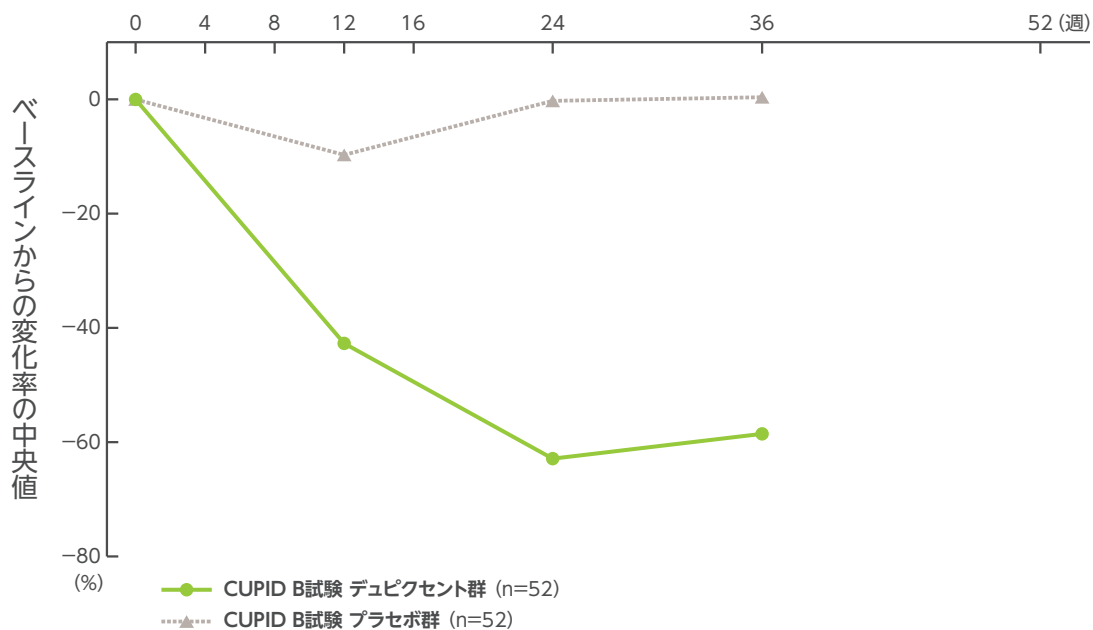
日本人部分集団の24週時におけるUAS7のベースラインからの変化量(調整平均)は、デュピクセント群で-10.20、プラセボ群で-3.03でした(重要な副次評価項目:サブグループ解析 24週時)。

日本人部分集団(サブグループ解析)	プラセボ群	デュピクセント群
症例数(補完なし/補完あり)	7 (3/4)	6 (6/0)
24週時におけるISS7のベースラインからの変化量(SE) [主要評価項目]	-0.37 (2.16)	-7.28 (2.72)
24週時におけるUAS7のベースラインからの変化量(SE) [重要な副次評価項目]	-3.03 (4.24)	-10.20 (5.52)

調整平均(SE)。WOCF法及びMI法により補完

<参考> 血清中総IgEの推移

CUPID B試験において、デュピクセントを投与した際の血清中総IgEの推移は下記の通りでした。



【対象】国際共同第Ⅲ相検証的試験(CUPID B試験)に参加した慢性の特発性蕁麻疹患者(成人及び思春期)

【方法】デュピクセント群、プラセボ群に無作為に割り付け、デュピルマブもしくはプラセボを初回600mg、以降300mg/2週間を24週まで皮下投与し、観察期間の36週まで血清中IgE濃度を測定した。

安全性(安全性解析対象集団)

副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)は、デュピクセント及びプラセボ群で各9.3%(5/54例)に発現しました。主な副作用はプラセボ群で注射部位紅斑3.7%、デュピクセント群ではアレルギー性結膜炎、疲労等1.9%でした。

重篤および死亡に至った副作用は認められませんでした。また、投与中止にいたった例は両群ともにありませんでした。

いずれかの群で認められた副作用

副作用の種類	プラセボ群 (n=54)	デュピクセント群 (n=54)
副作用発現症例数(発現率%)	5 (9.3)	5 (9.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	0
結膜炎	1 (1.9)	0
眼障害	0	1 (1.9)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.9)
耳および迷路障害	1 (1.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.6)	3 (5.6)
疲労	0	1 (1.9)
注射部位疼痛	0	1 (1.9)
注射部位反応	1 (1.9)	1 (1.9)
注射部位紅斑	2 (3.7)	0
臨床検査	0	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9)	0
偶発的過量投与	1 (1.9)	0

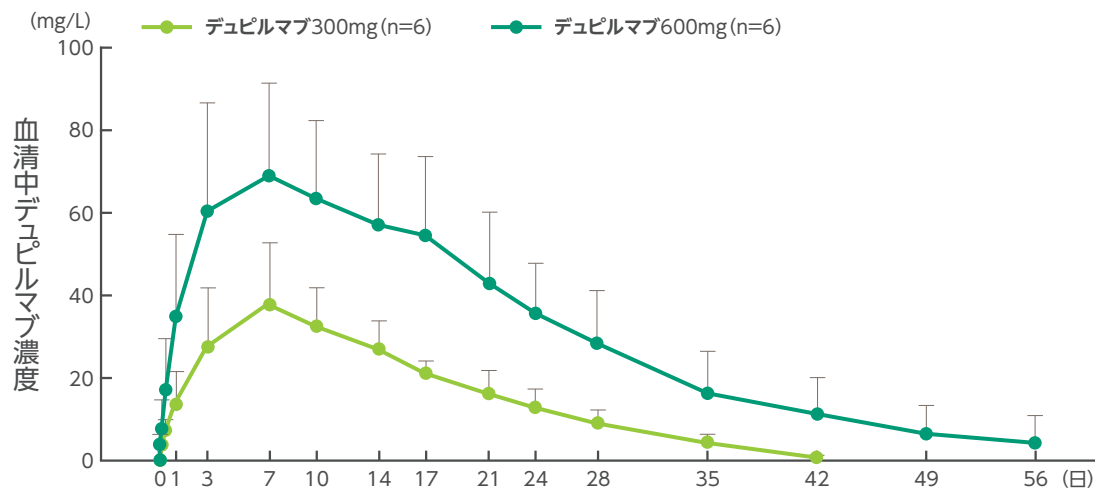
MedDRA/J 25.0

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

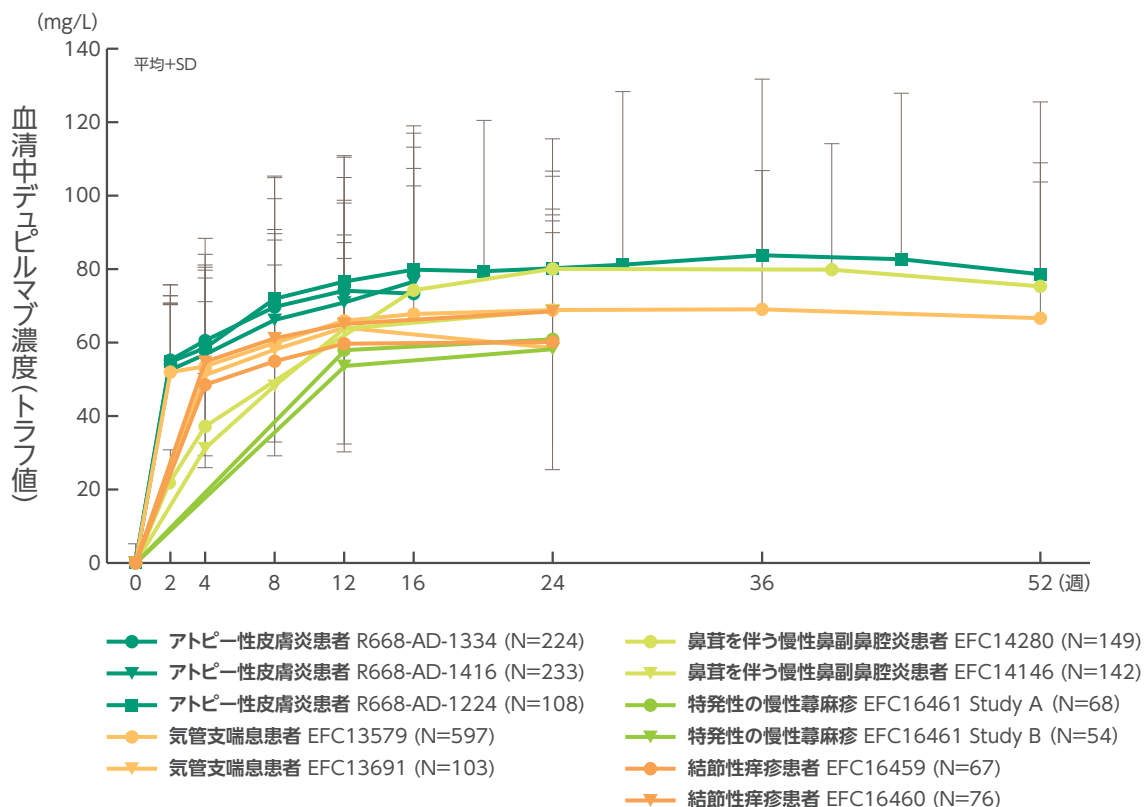
平均値±SD
*:中央値(最小値-最大値)
#:血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

【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。

6. 用法及び用量(抜粋)〈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
9.7 小児等(抜粋)〈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。

(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。

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-4R α)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(クレアチニー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)〈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

9.7 小児等(抜粋)〈特発性の慢性蕁麻疹〉

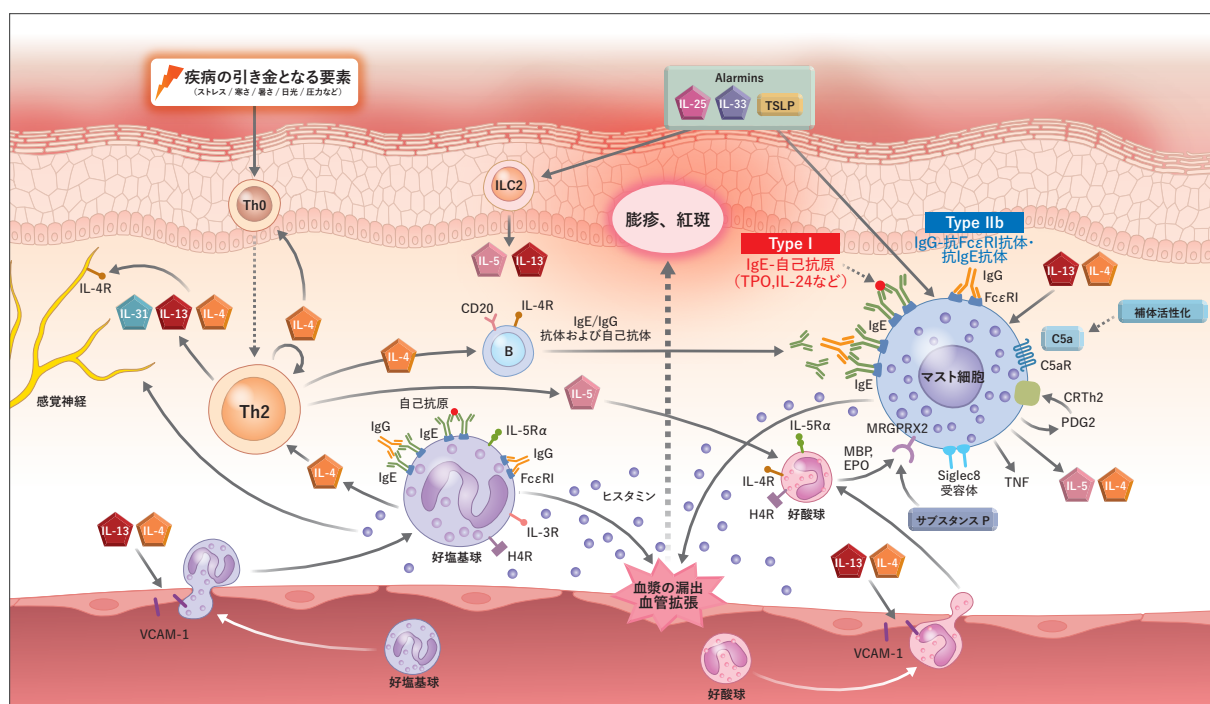
6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6歳以上12歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。

1 作用機序

特発性の慢性蕁麻疹の病態生理

特発性の慢性蕁麻疹では、マスト細胞と好塩基球の活性化や脱顆粒の異常によりヒスタミンが放出され、集散的に膨疹やそう痒が引き起こされると考えられています⁸⁾。

特発性の慢性蕁麻疹患者の皮膚生検では、好酸球性Th2免疫病理学が示されています⁹⁾。Th2細胞由来のサイトカインであるIL-4、IL-13はIgE/IgGへのクラススイッチを促進し、マスト細胞や好塩基球に作用します。またIL-4、IL-13はマスト細胞や好塩基球上の高親和性IgE受容体(FcεRI)に結合し、自己抗体や自己抗原と架橋形成することで、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが放出されます。IL-4、IL-13はマスト細胞及び好塩基球でFcεRIαの発現や、好塩基球や好酸球の皮膚浸潤、痒みの感覚神経に直接感作することが報告されています。これらのことから、Type2サイトカインが特発性の慢性蕁麻疹の発生機序において重要な役割を演じていると考えられています¹⁰⁻¹⁴⁾。



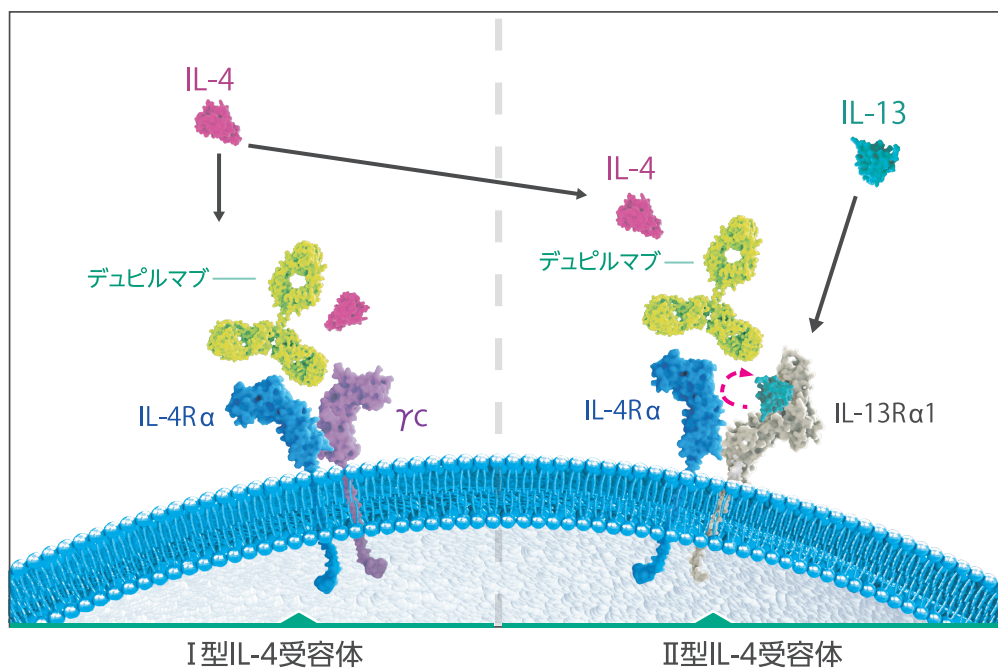
【監修】福永 淳先生(大阪医科薬科大学皮膚科学教室 准教授)

- Kolkhir P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(6): 1772-1781.e1
 Bracken SJ, et al. Front Immunol. 2019; 10: 627
 Gandhi NA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15(1): 35-50
 Maurer M, et al. Front Immunol. 2018; 9: 689
 Siiskonen H, et al. Front Cell Neurosci. 2019; 13: 422
 Saini SS, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(4): 1097-1106
 Navinés-Ferrer A, et al. J Immunol Res. 2016; 2016: 8163803
 McLeod JJ, et al. Cytokine. 2015; 75(1): 57-61
 Gibbs BF, et al. Front Immunol. 2019; 10: 1383
 Yang TB, et al. J Allergy Clin Immunol. 2019; 144(2): 353-360
 Kaplan AP. Allergy Asthma Immunol Res. 2017; 9(6): 477-482
 Kocatürk E, et al. Clin Transl Allergy. 2017; 7: 1
 Junttila IS, et al. Front Immunol. 2018; 9: 888
 Kolkhir P, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020; 124(1): 2-12
 Annunziato F, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135(3): 626-635
 Mack MR, et al. Trends Immunol. 2018; 39(12): 980-991
 Asero R, et al. Clin Exp Immunol. 2020; 200(3): 242-249
 Mack MR, et al. Trends Immunol. 2018; 39(12): 980-991
 Asero R, et al. Clin Exp Immunol. 2020; 200(3): 242-249

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、結節性痒疹を含む、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。特発性の慢性蕁麻疹においても 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¹⁴⁻¹⁸⁾。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特発性の慢性蕁麻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*)¹⁹⁾

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 $K_D=11.9\sim33.1\text{ pmol/L}$ 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

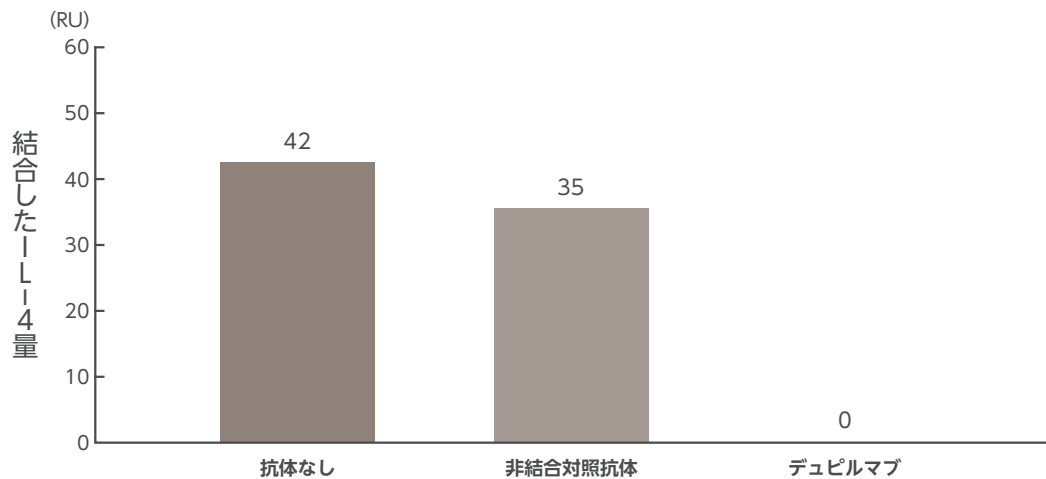
k_a =会合速度定数、 k_d =解離速度定数、 K_D =平衡解離定数、 $t_{1/2}$ =標的滞留半減期

【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*)²⁰⁾

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

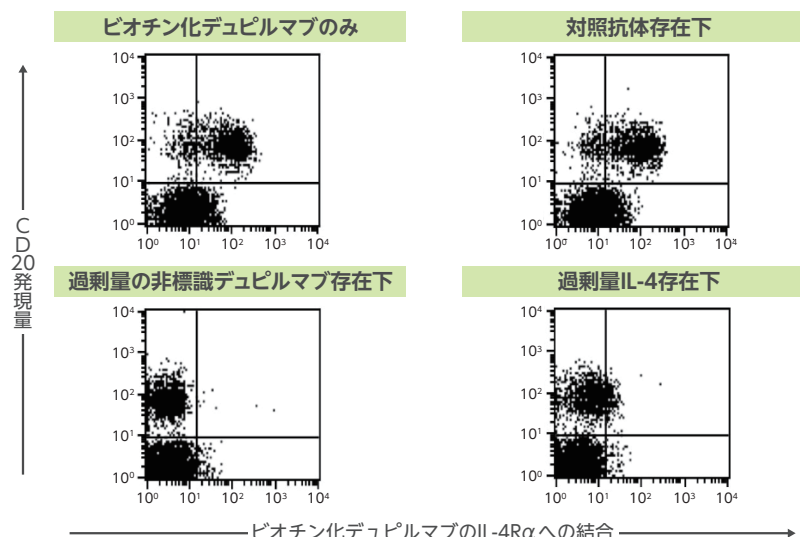


【方法】ヒト IL-4 (25nmol/L) のヒト IL-4R α への結合に対する非結合対照抗体 (ペバシズマブ) 及びデュピルマブ (333nmol/L) の阻害作用を Biacore 結合分析により評価した。

(3) ヒトリンパ球細胞表面のIL-4R α への結合 (*in vitro*)²¹⁾

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

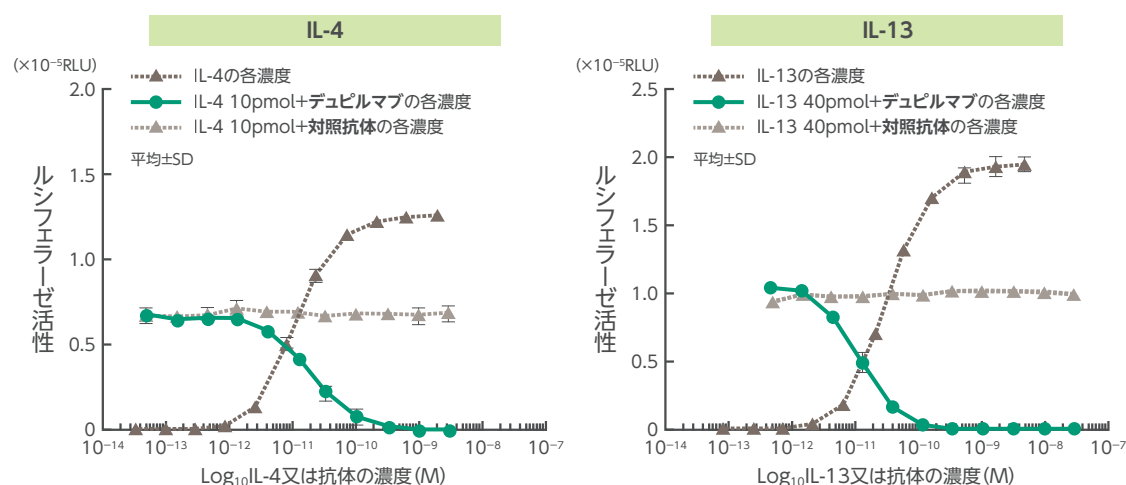


【方法】ヒトリンパ球細胞表面の内因性IL-4R α へのデュピルマブの結合をフローサイトメーターにより評価した。

(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*)¹⁵⁾

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

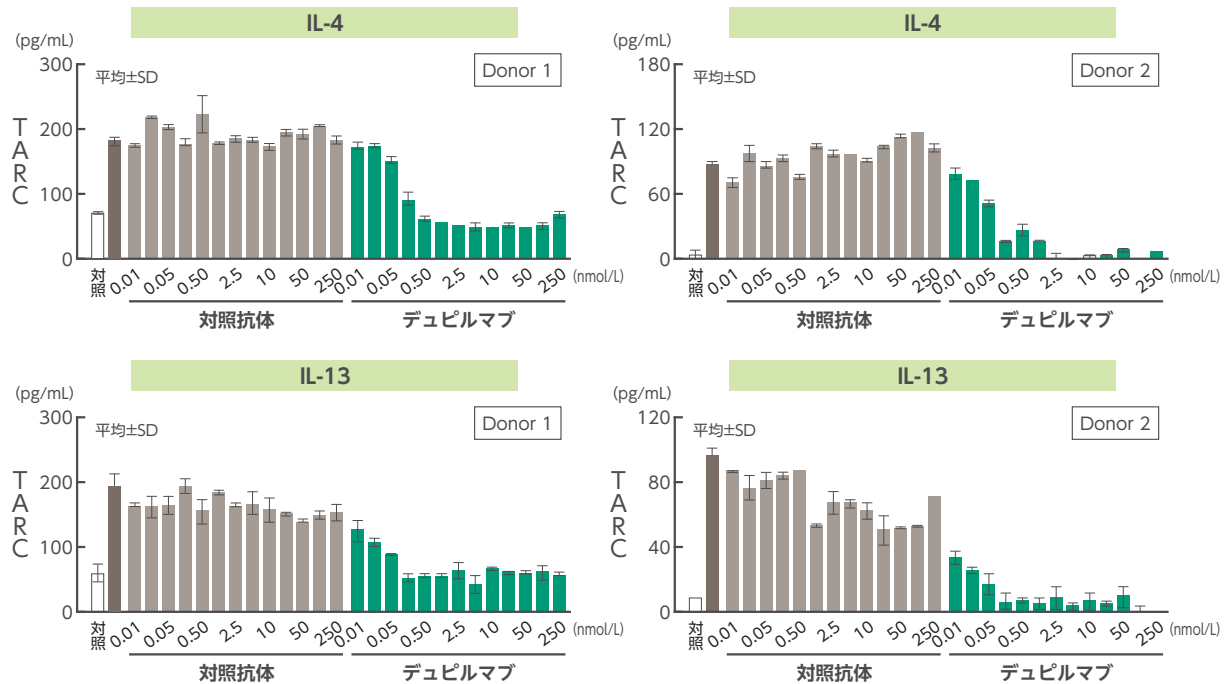


【方法】STAT6/ルシフェラーゼレポーターをトランスフェクションしたHEK293(ヒト胎児腎臓)細胞株にIL-4又はIL-13を添加してルシフェラーゼ活性への影響を検討し、そのEC₅₀に相当する濃度のIL-4、IL-13に各濃度のデュピルマブ又は対照抗体を添加したときのルシフェラーゼ活性を測定した。

(5) ヒトIL-4及びIL-13刺激性TARC分泌に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

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*)²²⁾

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

ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)

CDC: Complement-dependent cytotoxicity (補体依存性細胞傷害)

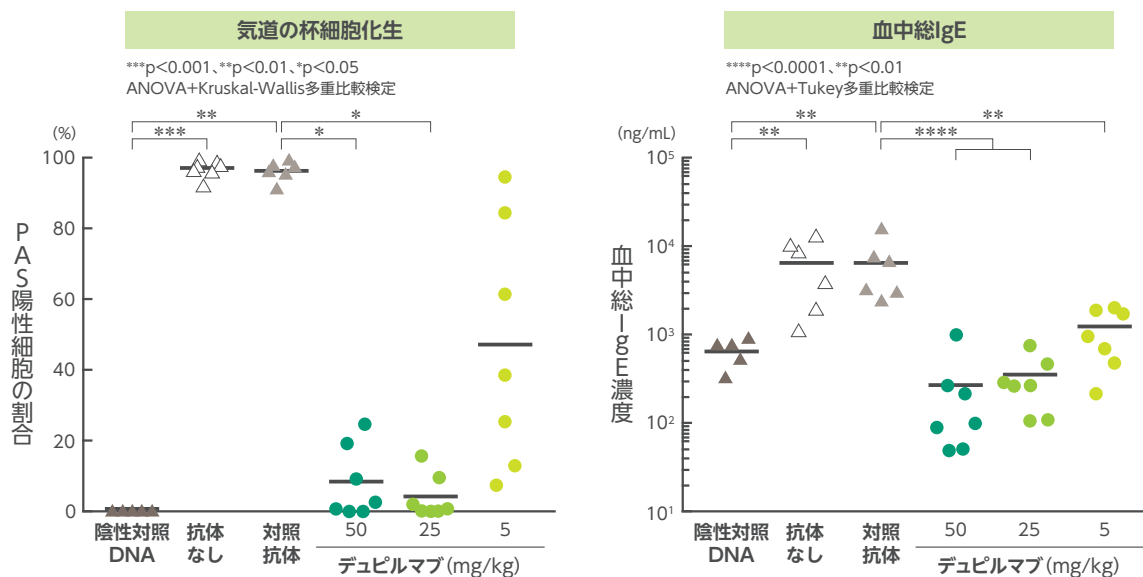
PBMC: Peripheral blood mononuclear cells (末梢血単核細胞)

(7) マウス Type2 炎症モデルにおける作用 (マウス)^{14,17)}

マウス *Il4ra* 及び *Il4* の両対立遺伝子に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、Type2 サイトカイン IL-25 による IL-4 及び IL-13 の発現誘導とそのシグナル伝達による変化を指標とし、Type2 サイトカイン応答に対するデュピルマブの阻害作用を検討しました。

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 (50mg/kg、25mg/kg) に抑制され、血中総 IgE 濃度は有意に低下しました。

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



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

14) Le Floch A et al. Allergy 2020; 75: 1188-1204

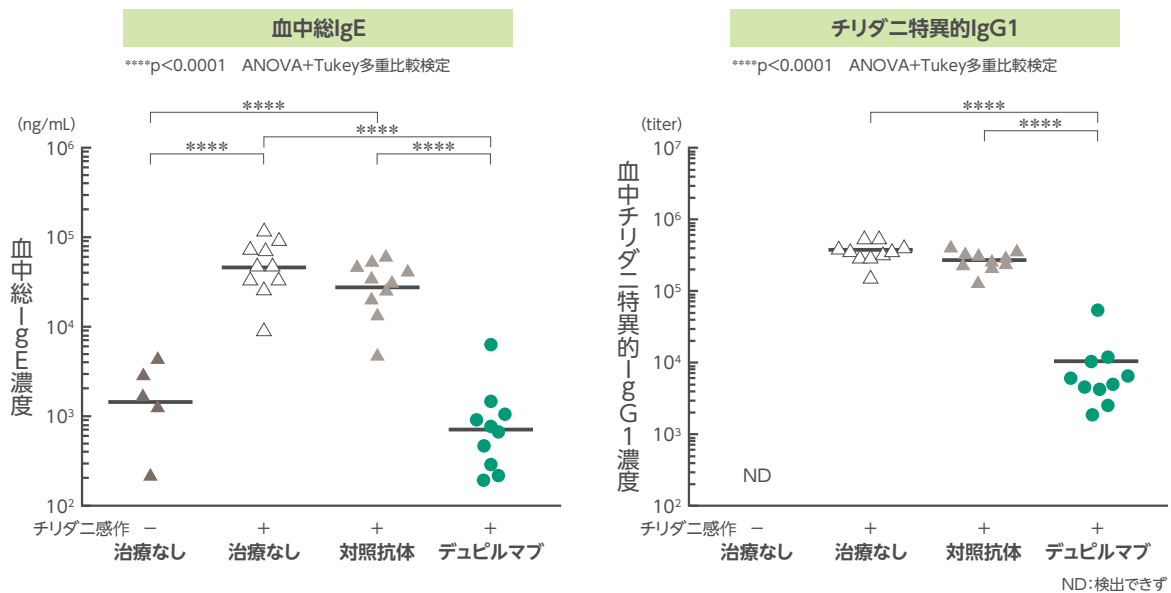
本試験はサノフィ株式会社及び Regeneron Pharmaceuticals の資金提供により実施された。

17) 社内資料：マウス Type2 炎症モデルにおける作用 (承認時評価資料)

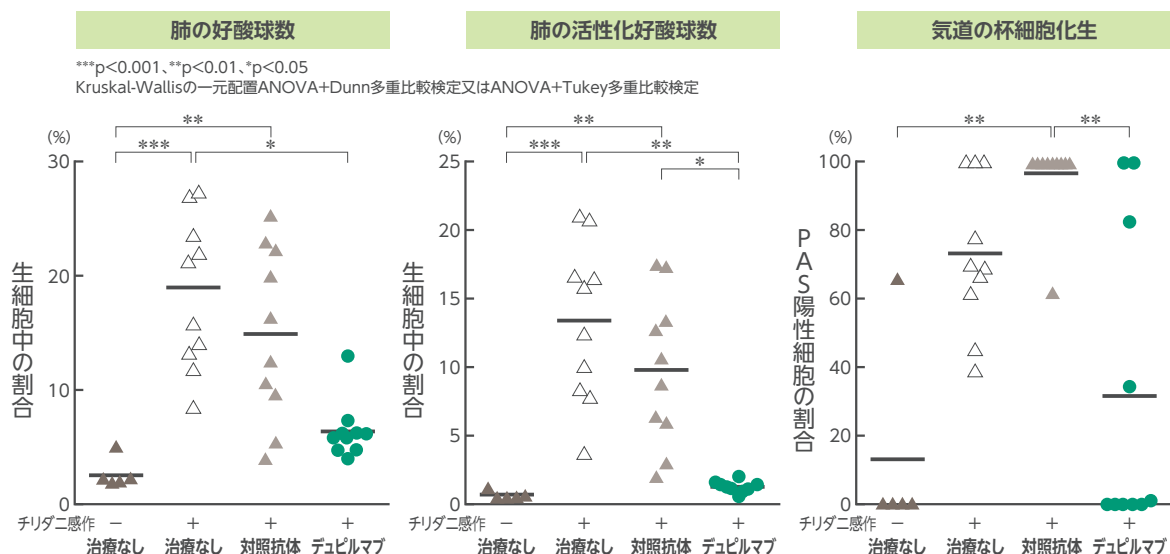
(8) マウス4週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおけるType2免疫応答に対する作用(マウス)^{14,18)}

Il4ra^{hu/hu} *Il4^{hu/hu}* マウスを用いて、アレルギー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週間アレルギー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週間アレルギー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(アレルギー)を反復鼻腔内感作し(アレルギー誘発性肺炎モデル)、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。

14) 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。

18) 社内資料：マウスアレルギー誘発性肺炎モデルにおけるType2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)²³⁾

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)²³⁾

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)²³⁾

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²⁴⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(マウス)

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

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

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

母動物では、サル相同抗体投与に関連する変化は認められませんでした。

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

(4) その他の特殊毒性²⁵⁾

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

製剤学的事項

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注300mgシリンジ)

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

試験項目:含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注300mgペン)

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

試験項目:含量、性状、pH、純度試験等

各種条件下における安定性(デュピクセント皮下注200mgシリンジ)

試験	保存形態	結果
長期保存試験(5±3℃)	ガラス製シリンジ	変化なし(規格内)。
加速試験		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カ月
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カ月以上の小児アトピー性皮膚炎]
2024年2月[特発性の慢性蕁麻疹]
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[EFC16461 A試験(CUPID A試験)](承認時評価資料)
- 2) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC16461 B試験(CUPID B試験)](承認時評価資料)
- 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) Bracken SJ et al. Front Immunol 2019; 10: 627
- 9) Ying S et al. J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 694-700
- 10) Strait RT et al. J Immunol 2003; 170(7): 3835-3842
- 11) Church MK et al. Immunol Rev 2018; 282(1): 232-247
- 12) Oetjen LK et al. Cell 2017; 171(1): 217-228.e13
- 13) Garcovich S et al. Vaccines (Basel) 2021; 9(3): 303
- 14) Le Floch A et al. Allergy 2020; 75: 1188-1204
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 社内資料:マウスType2炎症モデルにおける作用(承認時評価資料)
- 18) 社内資料:マウスアレルギー誘発性肺炎モデルにおけるType2免疫応答に対する作用(承認時評価資料)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 社内資料:Fcエフェクター機能活性(承認時評価資料)
- 23) 社内資料:反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 24) 社内資料:生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 25) 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



<http://e-mr.sanofi.co.jp/>



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

販売提携：**リジェネロン・ジャパン株式会社**