

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

**デュピクセント<sup>®</sup> 皮下注300mgペン**

**デュピクセント<sup>®</sup> 皮下注300mgシリンジ**

**DUPIXENT<sup>®</sup> S.C. Injection**

剤形	注射剤		
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	デュピクセント皮下注300mg ペン： 1製剤（2mL）中デュピルマブ（遺伝子組換え）300mg含有 デュピクセント皮下注300mg シリンジ 1製剤（2mL）中デュピルマブ（遺伝子組換え）300mg含有		
一般名	和名：デュピルマブ（遺伝子組換え） 洋名：Dupilumab（Genetical Recombination）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日		ペン	シリンジ
	製造販売承認年月日	2020年9月17日	2018年1月19日
	薬価基準収載年月日	2020年11月25日	2018年4月18日
	発売年月日	2020年11月25日	2018年4月23日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR <a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a>		

本IFは2023年6月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

## I. 概要に関する項目

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

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 6
  - (1) 和名…………… 6
  - (2) 洋名…………… 6
  - (3) 名称の由来…………… 6
2. 一般名…………… 6
  - (1) 和名(命名法)…………… 6
  - (2) 洋名(命名法)…………… 6
  - (3) ステム…………… 6
3. 構造式又は示性式…………… 6
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 7

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 8
  - (1) 外観・性状…………… 8
  - (2) 溶解性…………… 8
  - (3) 吸湿性…………… 8
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 8
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 8
  - (6) 分配係数…………… 8
  - (7) その他の主な示性値…………… 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
  - (1) 剤形の区別…………… 9
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 9
  - (3) 識別コード…………… 9
  - (4) 製剤の物性…………… 10
  - (5) その他…………… 10
2. 製剤の組成…………… 10
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 10
  - (2) 電解質等の濃度…………… 10
  - (3) 熱量…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 11
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 11

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 11
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 11
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 11
  - (2) 包装…………… 11
  - (3) 予備容量…………… 11
  - (4) 容器の材質…………… 12
11. 別途提供される資材類…………… 12
12. その他…………… 12

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 13
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 13
3. 用法及び用量…………… 14
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 14
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 15
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 15
5. 臨床成績…………… 15
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 15
  - (2) 臨床薬理試験…………… 21
  - (3) 用量反応探索試験…………… 26
  - (4) 検証的試験…………… 75
    - 1) 有効性検証試験…………… 75
    - 2) 安全性試験…………… 144
  - (5) 患者・病態別試験…………… 152
  - (6) 治療的使用…………… 152
    - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 152
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 152
  - (7) その他…………… 153

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 156
2. 薬理作用…………… 156
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 156
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 158
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 169

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 170
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 170
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 170
  - (3) 中毒域…………… 175
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 176
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 176
  - (1) 解析方法…………… 176

(2) 吸収速度定数	176
(3) 消失速度定数	177
(4) クリアランス	177
(5) 分布容積	177
(6) その他	177
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	177
(1) 解析方法	177
(2) パラメータ変動要因	177
4. 吸収	178
5. 分布	178
(1) 血液-脳関門通過性	178
(2) 血液-胎盤関門通過性	178
(3) 乳汁への移行性	179
(4) 髄液への移行性	179
(5) その他の組織への移行性	179
(6) 血漿蛋白結合率	179
6. 代謝	179
(1) 代謝部位及び代謝経路	179
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	179
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	179
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	179
7. 排泄	179
8. トランスポーターに関する情報	180
9. 透析等による除去率	180
10. 特定の背景を有する患者	180
11. その他	182

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	183
2. 禁忌内容とその理由	183
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	183
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	183
5. 重要な基本的注意とその理由	183
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	185
(1) 合併症・既往歴等のある患者	185
(2) 腎機能障害患者	185
(3) 肝機能障害患者	185
(4) 生殖能を有する者	185
(5) 妊婦	185
(6) 授乳婦	186
(7) 小児等	186
(8) 高齢者	186
7. 相互作用	186
(1) 併用禁忌とその理由	186
(2) 併用注意とその理由	187
8. 副作用	187
(1) 重大な副作用と初期症状	187
(2) その他の副作用	187
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	188
10. 過量投与	188

11. 適用上の注意	188
12. その他の注意	189
(1) 臨床使用に基づく情報	189
(2) 非臨床試験に基づく情報	189

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	190
(1) 薬効薬理試験	190
(2) 安全性薬理試験	190
(3) その他の薬理試験	190
2. 毒性試験	191
(1) 単回投与毒性試験	191
(2) 反復投与毒性試験	192
(3) 遺伝毒性試験	192
(4) がん原性試験	192
(5) 生殖発生毒性試験	193
(6) 局所刺激性試験	194
(7) その他の特殊毒性	195

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	196
2. 有効期間	196
3. 包装状態での貯法	196
4. 取扱い上の注意	196
5. 患者向け資材	196
6. 同一成分・同効薬	196
7. 国際誕生年月日	197
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	197
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	197
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	197
11. 再審査期間	197
12. 投薬期間制限に関する情報	197
13. 各種コード	198
14. 保険給付上の注意	198

## XI. 文献

1. 引用文献	201
2. その他の参考文献	204

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	205
2. 海外における臨床支援情報	207

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	211
(1) 粉碎	211
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	211
2. その他の関連資料	211

## 略語表

略語	英語	日本語
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire, 5-question version	喘息の管理に関するアンケート (5項目版)
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire, 6-question version	喘息の管理に関するアンケート (6項目版)
ACQ-7	Asthma Control Questionnaire, 7-question version	喘息の管理に関するアンケート (7項目版)
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-Drug Antibody	抗薬物抗体
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AQLQ(S)	Asthma Quality of Life Questionnaire, Standardised Version	喘息患者の QOL に関するアンケート (標準活動版)
BSA	Body surface area	体表面積
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
EASI	Eczema Area and Severity Index	—
EASI-50	≥ 50% reduction in EASI	EASI が 50%以上減少
EASI-75	≥ 75% reduction in EASI	EASI が 75%以上減少
EASI-90	≥ 90% reduction in EASI	EASI が 90%以上減少
EC50	Half Maximal Effective Concentration	50%有効濃度
ePPND	Enhanced pre-/post-natal Developmental toxicology study	拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験
EQ-5D	European quality of life working group health status measure 5 dimensions	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目
EQ-5D-5L	European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEF25-75%	Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity	最大中間呼気流速
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GINA	Global Initiative for Asthma	国際喘息ガイドライン
GISS	Global Individual Signs Score	全般症状スコア
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
HEos	High blood eosinophils	好酸球数高値
HRQoL:	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IC <sub>50</sub>	Half Maximal Inhibitory Concentration	50%阻害濃度

IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般評価
IGA PN	IGA for prurigo nodularis	結節性痒疹に関する IGA
IGA PN-S	IGA PN-Stage	結節性痒疹の病期に関する IGA
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
INCS	intranasal corticosteroid	鼻噴霧用ステロイド薬
LABA	Long-acting beta2-agonist	長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LEos	Low blood eosinophils	好酸球数低値
LMK	Lund-Mackay	
LOAC	Loss of asthma control	定量噴霧式吸入器
LTE4	leukotriene E4	ロイコトリエン E4
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MDI	Metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MFNS	mometasone furoate nasal spray	モメタゾンフランカルボン酸エステル 点鼻液
NPIF	nasal peak inspiratory flow	最大鼻吸気流量
NPS	nasal polyp score	鼻茸スコア
NRS	Numerical Rating Scale	数値評価スケール
OCS	Oral corticosteroids	経口ステロイド薬
PARC	Pulmonary and activation-regulated chemokine	肺及び活性化制御ケモカイン
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure	患者自身による湿疹評価
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核球
PEF	Peak expiratory flow	ピークフロー
PN	Prurigo Nodularis	結節性痒疹
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
RQLQ(S)+12	Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, ages 12	12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の生活の質に関するアンケート標準版
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SABA	Short-acting beta2-agonist	短時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis	—
SNOT-22	22-item sinonasal outcome test	副鼻腔に関する評価質問票
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害剤
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用剤
TDAR	T cell-Dependent Antibody Response	T 細胞依存性抗体産生
UPSIT	University of Pennsylvania smell identification test	ペンシルベニア大学嗅覚識別検査
WI-NRS	worst-itch numeric rating scale	最悪のそう痒スコア

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アトピー性皮膚炎や気管支喘息を含む複数のアトピー性疾患の病態形成において、Type2 炎症とよばれる炎症反応が重要な役割を果たしている。これは、Th2 細胞やグループ 2 自然リンパ球 (ILC2) と、これらが産生するサイトカインによって活性化される好酸球、マスト細胞が主体となる炎症反応であり、アトピー性皮膚炎では皮膚バリアの障害やかゆみの誘発、喘息では気流制限や増悪リスク増加などの一因になるとされている。

デュピルマブ (販売名：デュピクセント®) は、Type2 炎症反応に関与するサイトカイン (2 型サイトカイン) のなかで主要な役割を果たす IL-4、IL-13 を標的とすることで、アトピー性皮膚炎や喘息、他のアトピー性/アレルギー性疾患の病態を改善できる可能性が期待され開発が進められてきた。

デュピルマブは、IL-4 受容体複合体及び IL-13 受容体複合体に共通の IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4、IL-13 のシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト型モノクローナル抗体である。I 型 IL-4 受容体(IL-4Ra/yc を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、II 型 IL-4 受容体(IL-4Ra/IL-13Ra1)を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。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、国内では、2018 年 1 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の適応で製造販売承認を取得した。気管支喘息患者を対象とした国際共同第 II b 相試験及び第 III 相試験は 2011 年から行われ、2019 年 3 月に「気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)」の効能追加が承認された。また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象にした適応は、2020 年 3 月に「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) として追加承認された。さらに、外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない結節性痒疹患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験が行われ、2023 年 6 月に「結節性痒疹」の効能追加が承認された。

なお、追加剤形として 2020 年 9 月にデュピクセント皮下注 300mg ペンの製造販売承認を取得した。

海外では、Sanofi 社及び Regeneron Pharmaceuticals, Inc.社がアトピー性皮膚炎に対する治療を目的としてデュピルマブの共同開発を行い、米国では 2017 年 3 月に、欧州では同年 9 月にそれぞれ承認された。また喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした第 III 相臨床試験が実施されいづれも米国、EU においても承認されている。

## 2. 製品の治療学的特性

### ○疾患共通

(1) IL-4/13 によるシグナル伝達を阻害し、アトピー性皮膚炎の病態や喘息の気道炎症、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の主体である Type 2 炎症反応を上流から下流まで広範囲に抑制するヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体 (生物学的製剤) である。

(VI-2. (1) 作用部位・作用機序 の項参照)

(2) 長期にステロイドを投与している患者において、本剤投与開始後にステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

(VIII-5. 重要な基本的注意とその理由の頁参照)



# I. 概要に関する項目

## ○アトピー性皮膚炎

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

(V-5 (3) 用量反応探索試験、(4)検証的試験の頁参照)

- ・ 投与開始後 16 週時に 68.9%が EASI-75\*を達成した。
- ・ そう痒 NRS (数値評価スケール) スコア変化率は投与開始後 2 週時には有意な低下を示し、16 週時には-56.6%であった。
- ・ EASI スコア変化率は投与開始後 16 週時に-80.1%、52 週時に-85.0%であった。

\* : EASI スコアがベースラインから 75%以上改善すること

(4) 通常、成人には初回に 600 mg、2 回目以降は 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。

(V-3. 用法及び用量の項参照)

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

(VIII-5. 重要な基本的注意とその理由の項参照)

(6) アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験 3 試験で本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与された 403 例 (日本人 62 例を含む) において、副作用は 123 例 (30.5%) に発現し、主な副作用は、注射部位反応 29 例 (7.2%)、頭痛 12 例 (3.0%)、アレルギー性結膜炎 7 例 (1.7%) であった (承認時)。重大な副作用として重篤な過敏症がある。

(V-5 (3) 用量反応探索試験、(4)検証的試験の頁参照)

## ○結節性痒疹

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

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

(V-5 (4) 検証的試験の頁参照)

## ○気管支喘息

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

(V-5 (3) 用量反応探索試験、(4)検証的試験の頁参照)

(9) 「喘息増悪抑制」及び「呼吸機能改善」の効果が認められた。

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

- ・ 年間喘息増悪発生率がプラセボと比較して 46.0%減少した。
- ・ 呼吸機能 (FEV1) は、12 週時にはベースラインから 340mL 改善した。

(V-5 (3) 用量反応探索試験、(4)検証的試験の頁参照)

(10) 通常、成人及び 12 歳以上の小児に対し、初回に 600mg、2 回目以降は 300mg を 2 週に 1 回皮下投与する。

(V-3. 用法及び用量の項参照)

(11) 安全性

- ・ 気管支喘息患者を対象とした国際共同試験 2 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与され

## I. 概要に関する項目

---

た788例（日本人57例を含む）において、副作用は192例（24.4%）に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑127例（16.1%）、注射部位浮腫44例（5.6%）、注射部位そう痒感42例（5.3%）であった（気管支喘息効能追加承認時）。重大な副作用としてアナフィラキシーが報告されている。

（V-5（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験の頁参照）

### ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）

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

（V-5（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験の頁参照）

### （13）安全性

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした第3相試験において、本剤300mgを2週に1回投与された149例（日本人49例を含む）〔A群〕において、副作用は53例（35.6%）に発現し、300mgを24週までは2週に1回、それ以降は4週に1回投与された148例〔B群〕において副作用は48.6%に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑〔A群7.4%（11/149例）、B群6.8%（10/148例）〕、注射部位疼痛〔A群1.3%（2/149例）、B群3.4%（5/148例）〕、注射部位反応〔A群3.4%（5/149例）、B群5.4%（8/148例）〕、注射部位腫脹〔A群1.3%（2/149例）、B群2.7%（4/148例）〕であった（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎効能追加承認時）。重大な副作用として好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）及び好酸球増加症が各1例ずつ報告されている。

（V-5（3）用量反応探索試験、（4）検証的試験の頁参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

1. デュピクセントにはペンとシリンジの2種類の剤形があり、選択できる。

（「IV-1-(1) 剤形の区別」の項参照）

2. ペンは注入ボタンがなく、皮膚に押しあてることで注射が可能である。

（「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

# I. 概要に関する項目

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR <a href="http://e-mr.sanofi.co.jp/">http://e-mr.sanofi.co.jp/</a> 「適正使用ガイド」</li> <li>・患者向け資材 自己注射のためのガイドブック</li> </ul>
最適使用推進ガイドライン	有	<p>最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）（販売名：デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ）～アトピー性皮膚炎～（平成 30 年 4 月 17 日薬生薬審発 0417 第 5 号） 平成 31 年 3 月 26 日一部改正 デュピルマブ（遺伝子組換え）（販売名：デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ）～気管支喘息～（平成 31 年 3 月 26 日薬生薬審発 0326 第 7 号） （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照）</p> <p>最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）（販売名：デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ）～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～（令和 2 年 3 月 25 日付け薬生薬審発 0325 第 5 号）</p> <p>最適使用推進ガイドライン デュピルマブ（遺伝子組換え）（販売名：デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン）（令和 2 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 1 号）</p>
保険適用上の留意事項通知	有	<p>抗 IL-4 受容体 <math>\alpha</math> サブユニット抗体製剤「デュピクセント皮下注」に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について （平成 30 年 4 月 17 日付 保医発 0417 第 5 号）</p> <p>デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）について （平成 31 年 3 月 26 日付 保医発 0326 第 3 号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）</p> <p>療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について」 （平成 31 年 4 月 26 日付 保医発 0426 第 3 号）</p> <p>デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）について （令和 2 年 3 月 25 日付 保医発 0325 第 2 号）</p> <p>使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和 2 年 11 月 24 日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発 1124 第 1 号）</p> <p>医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和 5 年 6 月 26 日付 保医発 0626 第 1 号）</p>

# I. 概要に関する項目

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
「I. 6. RMPの概要」の項参照
2. 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

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

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	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>

#### ↓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
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）
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>

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>
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<結節性痒疹>

#### ↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
患者向け資材（自己注射のためのガイドブック）の作成と配布
適正使用に関する納入前の確実な情報提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

デュピクセント®皮下注 300mg ペン

デュピクセント®皮下注 300mg シリンジ

#### (2) 洋名

Dupixent®

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

デュピルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Dupilumab（Genetical Recombination）（JAN）

dupilumab（INN）

#### (3) ステム

免疫調整作用を有するヒトモノクローナル抗体：-lumab

### 3. 構造式又は示性式

デュピルマブの L 鎖及び H 鎖のアミノ酸配列及び糖鎖構造

L 鎖のアミノ酸配列：

```
DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLI YSIGYNYLDW YLQKSGQSPQ
LLIYLGSNRA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGF YYCMQALQTP
YTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

## II. 名称に関する項目

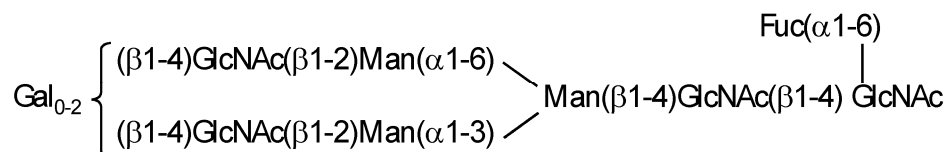
H鎖のアミノ酸配列：

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

H鎖 N302：糖鎖結合；H鎖 K452：部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造：



### 4. 分子式及び分子量

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

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

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

### 5. 化学名(命名法)又は本質

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体の $\alpha$ 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( $\gamma$ 4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖( $\kappa$ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約152,000)である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：SAR231893、REGN668

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

#### (2) 溶解性

該当しない

#### (3) 吸湿性

該当しない

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

#### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

#### (6) 分配係数

該当しない

#### (7) その他の主な示性値

pH : 5.6～6.2

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ－6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法、ドットプロット法

定量法

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

(シリンジ)

水性注射剤（針付きガラス製シリンジに充填・施栓）

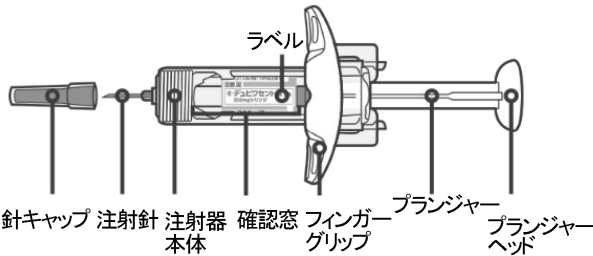
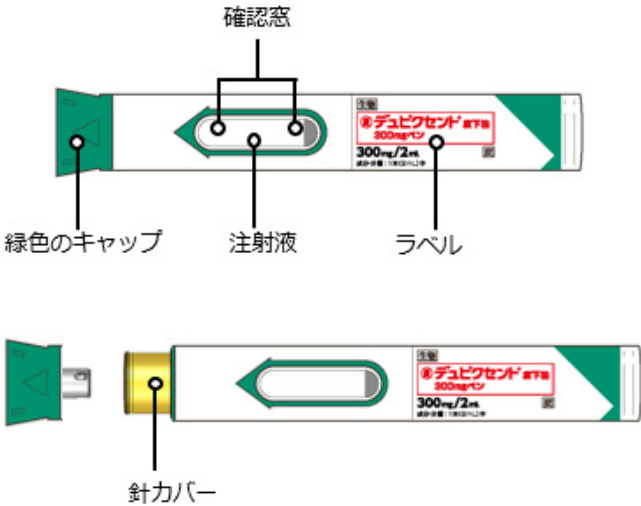
本剤を針付きガラス製シリンジに充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きプレフィルドシリンジである。

(ペン)

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

#### (2) 製剤の外観及び性状

本剤の規格及び外観・性状

販売名	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ デュピクセント皮下注 300 mg ペン
有効成分	1 製剤（2 mL）中 デュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg
外観	<p>(シリンジ)</p>  <p>(ペン)</p> 
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

#### (3) 識別コード

該当しない



## IV. 製剤に関する項目

### (4) 製剤の物性（シリンジ、ペン）

pH：5.6～6.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）

デュピクセント皮下注 300 mg：約 1.0

### (5) その他

特殊な気体：該当なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		デュピクセント 皮下注 300 mg ペン	デュピクセント 皮下注 300 mg シリンジ
成分		1 製剤（2.0mL）中の含量	
有効成分	デュピルマブ （遺伝子組換え） <sup>注</sup>	300mg	
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg	
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	
	氷酢酸	0.3mg	
	精製白糖	100mg	
	ポリソルベート 80	4mg	

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

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

細胞バイオアッセイ法

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物、目的物質関連物質

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### 本剤の各種条件下における安定性

<デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ>

試験	保存形態	結果
長期保存試験 (5±3℃)	ガラス製シリンジ	実施期間 (36 ヶ月) において変化なし (規格内)。
加速試験		分子変化体の増加が認められた。
苛酷試験		分子変化体の増加が認められた。
光安定性試験 (総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上)		光に不安定であった。

試験項目：含量、性状、pH、純度試験等

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

300mg/2mL×1 シリンジ

300mg/2mL×1 ペン

#### (3) 予備容量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### (4) 容器の材質

シリンジ：無色のガラス

針：27G ステンレス

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

プランジャーストッパー：プロモブチルエラストマー

プランジャーロッド（押し子）：ポリカーボネート

フィンガーフランジ：ポリカーボネート

安全カバー本体：ポリカーボネート

ペン（シリンジの外側容器）：

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

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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<sup>注)</sup>

○結節性痒疹

○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）<sup>注)</sup>

○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）<sup>注)</sup>

注) 最適使用推進ガイドライン対象

### 2. 効能又は効果に関連する注意

(1) アトピー性皮膚炎：

#### 5 効能又は効果に関する注意

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 参照、17.1.2 参照]

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

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

(解説)

5.1 本剤の臨床試験では、皮膚病変の医師評価（EASI、IGA など）及び患者評価（そう痒、QOL など）を有効性の指標とし、ステロイド外用薬の効果が不十分な中等症～重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象に、単独療法又はステロイド外用薬との併用療法下における本剤の有効性及び安全性を評価した。本剤の適用に際しては、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤での治療歴を確認し、既存治療に効果不十分な患者、あるいはステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤の使用が適さない患者に投与すること。

5.2 本剤の投与に際しては、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤の使用が適さない患者へ使用する場合を除き、原則としてアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤を投与する場合には、基礎治療として使用されている保湿外用剤は継続して使用すること。

(2) 結節性痒疹：

#### 5 効能又は効果に関する注意

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。 [17.1.3 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。

## V. 治療に関する項目

(解説)

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

(3) 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）

### 5 効能又は効果に関する注意

5.6 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。

5.7 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。 [17.1.4 参照]

5.8 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。

(解説)

5.6 本剤は、最新のガイドライン等を参考として、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬等を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要となる喘息増悪をきたす患者に投与すること。

5.7 適応患者の選択は、2 型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、総 IgE 等）の値を考慮すること。

(4) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

### 5 効能又は効果に関する注意

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

(解説)

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

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

○アトピー性皮膚炎

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

○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

## V. 治療に関する項目

1回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。

○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）  
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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V.5.(3)用量反応探索試験参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

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

(解説)

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

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

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

#### 1) アトピー性皮膚炎：

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

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

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

さらに、中等症から重症の喘息患者を対象として海外で実施された第 II a 相臨床試験 1 試験、

## V. 治療に関する項目

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

### 臨床データパッケージ（アトピー性皮膚炎）

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

## V. 治療に関する項目

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



## V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
ACT11457 米国	第IIa相： ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 12週間投与	中等症持続型から重症持続型の好酸 球性喘息患者 (104)： プラセボ群 (52) 300 mg QW 群 (52)	本剤 (300 mg QW) 皮下投与時の 有効性、安全性、忍容及び血清中 DP 濃度の検討
DRI12544 日本及び海外 14 カ国	第IIb相： 国際共同、多施設、 ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照、 用量検討、並行群間 試験 24週間投与	中等症から重症のコントロール不良 喘息患者 (776/80)： プラセボ群 (158/16) 本剤群 (618/64) 300 mg Q2W 群 (157/16) 200 mg Q2W 群 (150/16) 300 mg Q4W 群 (157/17) 200 mg Q4W 群 (154/15)	本剤の異なる用法・用量 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg Q2W 又は Q4W、初回用量 400 mg 投与後に 200 mg Q2W 又は Q4W) で皮下投 与時の有効性、安全性、忍容性、血 清中 DP 濃度、抗薬物抗体及びバイ オマーカの検討
LTS12551 日本及び海外 14 カ国	第IIb相/第III相： 非盲検、延長投与 最長 96 週間	先行する試験に参加した中等症から 重症の喘息患者 (532) 300 mg Q2W： 未投与群 (111) 再投与群 (421)	本剤 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg Q2W) 皮下投与時の長期安 全性・忍容性、長期有効性、全身曝 露量、抗薬物抗体及びバイオマーカ ーの検討
ACT12340 海外 4 カ国	第II相： ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 16週間投与	両側性鼻茸患者 (60)： プラセボ群 (30) 300 mg QW 群 (30)	本剤 (初回用量 600 mg 投与後に 300 mg QW) 皮下投与時の有効 性、鼻茸スコア、安全性、忍容性、 副鼻腔炎の症状、CT スキャンによ る変化、バイオマーカ及び血清中 DP 濃度の検討

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

### 2) 結節性痒疹：

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

#### 臨床データパッケージ (結節性痒疹)

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

<略語> Q2W：2 週間 1 回投与

a：300mg を 2 回

## V. 治療に関する項目

### 3) 気管支喘息：

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

#### 臨床データパッケージ（気管支喘息）

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：気管支喘息患者を対象とした臨床試験			
DRI12544 日本及び海外 14 カ国	第 II b 相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討、並行群間比較 24 週間投与	中等症から重症のコントロール不良喘息患者 (776/80)： プラセボ群 (158/16) 本剤群 (618/64) 300 mg Q2W 群 (157/16) 200 mg Q2W 群 (150/16) 300 mg Q4W 群 (157/17) 200 mg Q4W 群 (154/15)	本剤の異なる用法・用量（300 mg Q2W 又は Q4W、200 mg Q2W 又は Q4W） <sup>a</sup> による皮下投与時の有効性、安全性、忍容性、血清中 DP 濃度、免疫原性及びバイオマーカーの検討
EFC13579 (QUEST) 日本及び海外 21 カ国	第 III 相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 52 週間投与	コントロール不良の持続型喘息患者 (1902/114)： プラセボ群 (638/36) 300 mg プラセボ群 (321/17) 200 mg プラセボ群 (317/19) 本剤群 (1264/78) 300 mg Q2W 群 (633/41) 200 mg Q2W 群 (631/37)	本剤（200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W） <sup>a</sup> 皮下投与時の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討 血清中 DP 濃度、抗薬物抗体免疫原性及びバイオマーカーの検討
LTS12551 (TRAVERSE) 日本及び海外 25 カ国	第 III 相： 非盲検、延長投与 最長 96 週間	喘息患者を対象とした先行試験に参加した患者： DRI12544 試験又は EFC13579 試験から移行して投与された患者 (1844/150)、 EFC13691 試験から移行し投与された患者数 (139)	先行試験を終了し本試験に参加した喘息患者に本剤 300 mg Q2W <sup>b</sup> を最大 96 週間皮下投与した時の長期安全性及び忍容性の検討
参考資料：アトピー性皮膚炎/気管支喘息患者を対象とした臨床試験			
R668-AD-1433 米国	第 I 相： 非盲検、単一シーケンス 7 週間投与	中等症から重症の AD 患者 (14)	AD 患者に本剤 300 mg QW <sup>a</sup> を皮下投与時の CYP の <i>in vivo</i> 活性に対する影響について CYP 基質 <sup>c</sup> の薬物動態により検討
R668-AD-1412 海外 6 カ国	第 II a 相： 非盲検、用量漸増、逐次コホート 単回投与後 4 週間反復投与	中等症から重症の AD 患者 (12 歳以上 18 歳未満：思春期 40) 又は重症 AD 患者 (6 歳以上 12 歳未満：児童期 38)： 思春期患者 (投与例数 40) 本剤 2 mg/kg (20) 4 mg/kg (20) 児童期患者 (投与例数 37) 2 mg/kg (18) 4 mg/kg (19)	6～18 歳の AD 患者に本剤 2 mg/kg (コホート 1) あるいは 4 mg/kg (コホート 2) を単回及び反復皮下投与 <sup>d</sup> したときの安全性、忍容性、薬物動態、免疫原性、及び有効性の検討

## V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
ACT11457 米国	第IIa相： ランダム化、 二重盲検、プ ラセボ対照、 並行群間 12週間投与	中等症持続型から重症持続型の好酸 球性喘息患者 (104)： プラセボ群 (52) 本剤 300 mg QW 群 (52)	本剤 (300 mg QW) 皮下投与時の有効 性、安全性、忍容及び薬物動態の検討
EFC13691 (VENTURE) 海外 17 カ国	第III相： 国際共同、多 施設、ランダ ム化、二重盲 検、プラセボ 対照、並行群 間比較 24週間投与	ステロイド依存性の重症喘息患者 (210)： プラセボ群 (107) 本剤群 300 mg Q2W (103)	本剤 300 mg Q2W <sup>a</sup> を皮下投与したと きの維持療法での OCS 使用量の減量に 対する有効性及び安全性のプラセボと の比較検討

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

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

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

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

d：各コホートで本剤の総用量は 300 mg を超えないこととした。

#### 4) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：

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

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

#### 臨床データパッケージ (両側性鼻茸)

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
評価資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験			
EFC14280 - 日本及び海外 14 カ 国	第III相： 国際共同、多 施設、ランダ ム化、二重盲 検、プラセボ 対照、並行群 間比較 52週間投与	両側性鼻茸患者 (448/49)： プラセボ群 (153/16) 本剤群 (295/33) 300 mg Q2W 群 (150/16) 300 mg Q2W-Q4W <sup>a</sup> 群 (145/17)	鼻噴霧用ステロイド薬 (INCS) による 基礎治療下での本剤の有効性及び安全 性をプラセボと比較した評価
参考資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験			

## V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (割付け例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
EFC14146 海外 13 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 24 週間投与	両側性鼻茸患者 (276)： プラセボ群 (133) 本剤 300 mg Q2W 群 (143)	鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下での本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較した評価
ACT12340	第Ⅱ相：臨床データパッケージ (アトピー性皮膚炎) 参照		

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

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

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 忍容性試験

日本人健康成人男性を対象とした単回投与時の検討 (TDU12265試験)<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性を対象としてデュピルマブ (本剤) の安全性、忍容性及び薬物動態 (PK) を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次用量漸増による単回投与試験を実施した。日本人健康成人男性32例を本剤75、150、300、600mg 又はプラセボにランダムに割付け、それぞれ単回皮下投与した (各コホート：本剤6例及びプラセボ2例)。

本剤600mg までの単回皮下投与による忍容性は良好で、重篤な有害事象及び試験中止例の報告はなかった。報告された有害事象は、プラセボ群のインフルエンザ1例 (12.5%：1/8例)、本剤150mg 群のインフルエンザ1例 (16.7%：1/6例) 及び300mg 群の起立性低血圧1例 (16.7%：1/6例) であった。これらのうち、起立性低血圧 (300mg 群) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。600mg (2.0mL×4ヵ所) までの用量で注射部位に局所皮下反応又は不快感はみられなかった。

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

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

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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)

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。

(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。

○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)

## V. 治療に関する項目

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

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

### 2) 薬力学的検討（血清中 TARC、総 IgE 及び LDH に及ぼす影響）（R668-AD-1334 試験<sup>2) 3)</sup>、R668-AD-1224 試験<sup>4) 5)</sup> 及び R668-AD-1307 試験<sup>6)</sup>）

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

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

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

本試験では、単独療法下に中等症から重症の AD 患者に、本剤 600 mg を初回用量として投与後に、300 mg を QW 又は Q2W で 16 週間皮下投与した（薬力学解析対象例数671例）。

TARC が正常化（基準範囲上限 [ULN] : 1081.5 pg/mL）を達成した患者の割合は、プラセボ群（11.5%）に比べ、本剤300 mg QW 群（73.6%）及び300 mg Q2W 群（75.2%）で高かった。

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

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

注）本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

## V. 治療に関する項目

### ②ステロイドとの併用療法下に中等症から重症の AD 患者を対象とした臨床薬学的検討 (R668-AD-1224 試験) <sup>4)5)</sup>

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

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

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

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

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

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

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

## V. 治療に関する項目

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

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

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

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

注）本剤の承認されている用法及び用量は

○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）

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。

（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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

## V. 治療に関する項目

---

### 3) QT 延長に関する検討 (R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験)<sup>4)5)7)</sup>

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

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

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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



## (3) 用量反応探索試験

## ＜用法・用量に関する初期探索試験＞

## 1) アトピー性皮膚炎

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

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

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

**副次目的：**

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

**探索的目的：**

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

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

**対象：**中等症から重症の AD 成人患者

**主な選択基準：**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

コホート 1 : 本剤 75 mg（8 例）又はプラセボ（2 例）

コホート 2 : 本剤 150 mg（8 例）又はプラセボ（2 例）

コホート 3 : 本剤 300 mg（8 例）又はプラセボ（2 例）

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

本試験では、スクリーニング期間（Day 1/ベースライン来院前約 3～14 日）、その後の 4 週間の治験薬投与期間及び 7 週間の追跡観察期間（最終治験薬投与後 8 週で終了）を設定した。

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

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

### 評価項目

#### <主要評価項目>

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

#### <副次評価項目>

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

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

抗薬物抗体の変数には以下のように陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた。

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

#### <探索的評価項目>

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

#### 統計解析：

安全性解析対象集団（SAF）には、治験薬が投与された全ての患者を含めた。

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

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

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

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

連続変数の記述統計量には、算出に用いた患者数（n）、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値を含めた。カテゴリー又は順序データでは、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

安全性及び探索的有効性変数の要約は、投与群別及び全体で作成した。

各コホートでプラセボを投与された患者は、プラセボ群として一つの群に併合した。

### 試験成績：

#### <対象集団>

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

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

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

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

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

#### <有効性の結果>

##### 探索的評価項目：

##### AD 疾患活動性の評価（SAF）：

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

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

#### IGA スコア及び EASI スコアの要約（SAF）

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

カテゴリー変数はフィッシャーの正確確率検定により解析した。

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

- Day 29/Week 4 に 2 例（本剤 150 mg 群 1 例及びプラセボ群 1 例）が IGA スコア 0 又は 1 であった。Day 57/Week 8 から治験終了時まで、IGA スコア 0 又は 1 の例数は各投与群でも 0～2 例であった。
- BSA に占める AD 病変のベースラインからの変化率（平均値 [SD]）は、本剤 300 mg 群で最も大きく、-49.8% [28.51]（Day 36/Week 5）及び-51.0% [27.60]（Day 43/Week 6）であった。
- 投与後に全投与群で EASI スコア（平均値）の減少がみられた。本剤群で最大の減少がみられ、Day 29/Week 4 及び Day 36/Week 5 で顕著であった。
- 投与後に全投与群で 5-D そう痒スケール（平均値）の減少がみられた。最大の減少は、全時点で本剤 300 mg 群でみられ（最終観測値延長法 [LOCF]）、最大の減少率（平均値 [SD]）は、-46.9% [9.99]（実測値の変化率）であった（Day 29/Week 4）。
- 本試験を通して全投与群で週平均のそう痒 NRS スコアは、ベースライン値より低値を維持した。Day 29/Week 4 から Day 43/Week 6 まで、本剤 300 mg 群では最大の減少率がみられた。

#### <安全性の結果>

##### 主要評価項目：

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

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

#### <薬物動態の結果>

##### 副次評価項目：

- 本剤（75 mg、150 mg 及び 300 mg）皮下投与後、用量依存的に 3 投与群で経時的な C<sub>trough</sub> 値の増加がみられた。これらの所見は、4 週間の投与期間中に定常状態に達しなかったことが示された。
- 抗薬物抗体（ADA）陽性は用量に反比例して発現し、ADA の発現頻度は本剤の用量増加に伴って減少した。本剤 300 mg 群で ADA 陽性の症例はいなかった。ADA は、150 mg 群の 4 例に低抗体価 (<1000) 又は中程度抗体価 (1000～10000) が検出され、75 mg 群の 6 例に ADA の低抗体価、中程度抗体価又は高抗体価 (>10000) が検出された。75 mg 群の 1 例に認められた高抗体価の ADA により、全身薬物濃度に対する影響（濃度低下）がみられた。

75 mg 群及び 150 mg 群の低又は中程度抗体価の ADA により、全身薬物濃度に対する意義のある影響はみられなかった。

ADA 陰性の症例と ADA 低抗体価／中程度抗体価の症例の血清中デュピルマブ濃度・時間プロファイルが重なっていること及び本試験の症例数が少なかったことから、全身薬物濃度に及ぼす低又は中程度抗体価の ADA の影響について結論は得られなかった。

### <薬力学の結果>

#### 探索的評価項目：

探索的バイオマーカーの評価 (BAS)：

好酸球、TARC、エオタキシン 3 及び総 IgE に及ぼす本剤の薬学的作用が特に 150 mg 群及び 300 mg 群で示された。しかしながら、症例数が少なかったため、明確な結論は得られなかった。

- Day 29/Week 4 では、好酸球数 (n=30) は、全ての他の群よりも本剤 300 mg 群で低かった。血清中 TARC 濃度 (n=28) は、75 mg 群又はプラセボ群より 150 mg 群及び 300 mg 群でベースラインから減少した。プラセボ群及び本剤の低用量群に比べ本剤 300 mg 群の TARC 抑制の期間は、より長かった。エオタキシン 3 濃度 (n=19) は、プラセボ群に比べて、本剤 3 投与群で減少した (対象集団の 63.3%の患者のみが、スクリーニング及び／又はベースラインで分析定量下限 (LLOQ) を上回る血清中エオタキシン 3 を有していた)。血清中総 IgE 値 (n=30) は、全投与群でベースラインから Day 29/Week 4 に減少したが、その抑制の程度は、本剤 150 mg 群及び 300 mg 群で大きかった。
- 好酸球、TARC、エオタキシン 3 及び総 IgE のベースライン濃度は、Day 29/Week 4 での治療反応性 (5-D そう痒スケール、EASI スコア) との関連性はなかった。
- 全体的に、アトピー疾患と関連する疾患の既往歴は、AD に対する本剤の治療反応性の予測因子ではない可能性があるが、結論に至るにはより大きなデータセットが必要である。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

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

**主要目的：**

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

**副次目的：**

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

**探索的目的：**

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

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

**対象：**中等症から重症の AD の成人患者

**主な選択基準：**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

- コホート 1 : 本剤 150 mg 又はプラセボ
- コホート 2 : 本剤 300 mg 又はプラセボ

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

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

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

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

**評価項目：**

**<主要評価項目>**

ベースラインから Week 12 までの有害事象の発現頻度

**<副次評価項目>**

Week 4 及び Week 12 までの期間中の評価

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

Week 12 での評価

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

**<探索的評価項目>**

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

**統計解析 :**

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

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

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

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

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

カテゴリー又は順序データでは、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

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

**試験成績 :****<対象集団>**

AD 患者 37 例が、ランダム化され本試験に組み入れられた (プラセボ群 10 例、本剤 150 mg 群 14 例及び 300 mg 群 13 例)。これらのうち、67.6% (25/37 例) の症例が本試験を完了し、プラセボ群 40.0% (4/10 例)、本剤 300 mg 群 84.6% (11/13 例) 及び 150 mg 群 71.4% (10/14 例) であった。

安全性解析対象集団 (SAF) は 37 例 (プラセボ群 10 例、本剤 150 mg 群 14 例及び 300 mg 群 13 例) であった。PK 解析対象集団及び抗薬物抗体解析対象集団は 37 例 (プラセボ群 10 例、本剤 150 mg 群 14 例及び 300 mg 群 13 例) であった。

人口統計学的特性 (SAF) では、150 mg 群に比べ、プラセボ群及び 300 mg 群で男性の割合が大きかったが、人口統計学的特性は、全般的に 3 群間で類似していた。患者の 94.6% が白人で、全例の年齢の平均値 (SD) は 43.6 (15.36) 歳及び BMI の平均値 (SD) は 25.02 (3.505) kg/m<sup>2</sup> であった。疾患特性は、ベースラインの EASI スコア、IGA スコア、SCORAD、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアの平均値は高く、中等症から重症の AD であった。罹病期間がプラセボ群で長く、罹病期間に僅かな違いがみられた。疾患特性は、投与群間で同様であった。

### <有効性の結果>

#### 探索的評価項目：

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

IGA スコア及び EASI スコアの要約 (SAF)

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

カテゴリ変数はフィッシャーの正確確率検定により解析した。

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

- 治験薬投与期間終了時 (Day 29/Week 4) に、AD 病変がほぼ消失し医師による全般評価 (IGA) が 0 又は 1 に達した患者の割合は、プラセボ群と比較して、本剤投与群で好ましい傾向がみられた。
- BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの減少率は、治験薬の 3 回目の投与 (Day 15/Week 2) 後に本剤の両投与群でより大きく、最大の差 (平均値) は、本剤 150 mg 群では Day 36/Week 5、本剤 300 mg 群では Day 85/Week 12 にみられた。Day 36/Week 5 の後からはベースラインからの変化率の平均値の減少が緩徐になった。
- EASI スコア減少率 (改善を示す) の平均値は、プラセボ群と比較して、本剤投与群のそれぞれ (特に本剤 300 mg 群) で大きかった。
- 全ての投与群で、SCORAD スコアの平均値は経時的に減少した。減少率の平均値は、プラセボ群と比較して、本剤投与群のそれぞれ (特に本剤 300 mg 群) で大きかった。
- 5-D そう痒スケールの平均値は、プラセボ群と比較して、本剤投与群で全ての評価時点で大きな改善を示した。最大の減少率の平均値 (SD) は、本剤 300 mg 群では Day 29/Week 4 でみられ、変化率は-37.1 (26.40) であり、本剤 150 mg 群及びプラセボ群では Day 43/Week 6 でみられ、変化率はそれぞれ-31.1 (23.69) 及び-5.4 (31.63) であった。
- 治験中、そう痒 NRS スコアの平均値 (SD) は、プラセボ群ではベースライン値付近を維持し、本剤投与群では Day 50/Week 7 まで減少し、変化率は、本剤 150 mg 群-34.6 (41.74) 及び 300 mg 群-46.6 (38.95) であった。治験終了時まで、本剤投与群のそう痒 NRS スコアの平均値はベースライン値より低い値を維持した。

### <安全性の結果>

#### 主要評価項目：

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

- 本剤群 (150 mg 及び 300 mg) のみに見られた器官別大分類 (SOC) 「一般・全身障害および投与部位の状態」 (主に注射部位反応)、SOC 「胃腸障害」 (すなわち、悪心、腹痛、下腹部痛、下痢、及び埋伏菌)、及び SOC 「神経系障害」 (軽度の頭痛及び緊張性頭痛) を除き、全体的に、有害事象は投与群間で同様であった。重篤な感染症又は日和見感染は報告されなかった。



- 用量依存的な有害事象の増加は見られなかった。
- 重度の有害事象（グレード3）はなかった。全ての有害事象の重症度はグレード1（軽度）又はグレード2（中等度）に分類された。
- 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象を発現した患者の割合は、本剤併合群（40.7% [11/27例]）とプラセボ群（40.0% [4/10例]）で同様であった。本剤150 mg群では患者の14.3%（2/14例）が、治験担当医師により治験薬と因果関係が否定できないと判断され、かつ治験担当医師により重症度がグレード2（中等度）に分類された脱毛症を発現した。
- 治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。本剤投与群の患者では重篤で治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現又は有害事象による中止はなかった。
- いずれの投与群でも血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査値のベースラインからの変化の平均値あるいは中央値に、臨床的に意味のある傾向はなかった。

### ＜薬物動態の結果＞

#### 副次評価項目：

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

### ＜探索的バイオマーカーの評価＞

#### 探索的評価項目：

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

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

注）本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

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

**目的：**

**主要目的：**

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

**探索的目的：**

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

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

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

**主な選択基準：**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

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

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

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

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

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

**評価項目：**

**<主要評価項目>**

有害事象の発現頻度及び重症度

**<探索的評価項目>**

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

**<薬物動態>**

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

**<抗薬物抗体 (ADA) >**

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた抗薬物抗体の変数

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

**統計解析 :**

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

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

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

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

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

カテゴリー又は順序データは、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

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

**試験成績 :****<対象集団>**

本試験に AD 患者 31 例が組み入れられ、SAF、FAS 並びに PK 解析対象集団は、それぞれ本剤群 21 例及びプラセボ群 10 例であり、抗薬物抗体解析対象集団ではプラセボ群 9 例であった。全ての患者は本試験を完了した。プラセボ群の 1 例は有害事象 (意識消失) のため治験薬の投与を中止した。

人口統計学的特性 (SAF) は、患者の 96.8% (30/31 例) が白人で、女性患者が 58.1% (18/31 例) であった。全例の年齢の平均値 (SD) は 36.6 (13.01) 歳及び BMI の平均値 (SD) は 24.83 (3.330) kg/m<sup>2</sup> であった。人口統計学的特性は、両群間で類似していた。疾患特性では、両群のベースラインの EASI スコア、IGA スコア、SCORAD、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアの平均値は高く、中等症から重症の AD であった。ベースライン時の BSA に占める AD 病変の割合は、各群で約 40% であり、罹病期間の平均値は全般的に 31 年であった。疾患特性は、投与群間で類似していた。

### <有効性の結果>

#### 探索的評価項目：

ステロイド外用剤との併用による本剤 300 mg 投与は、疾患活動性の複数の探索的評価項目 (IGA スコア、EASI スコア、そう痒 NRS スコア及び SCORAD スコア) で臨床的に意義のある改善を示した。さらに、本剤 300 mg とステロイド外用剤で治療した患者は、ステロイド外用剤単独 (プラセボとステロイド外用剤) 投与の患者と比較して、ステロイド外用剤の使用量が約 50% 少なかったが、臨床的結果は優れていた。

探索的有効性評価項目の成績 (FAS)

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

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

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

の割合は、プラセボ群 (30.0% [3/10 例]) に比し、本剤 300 mg 群 (47.6% [10/21 例]) で高く、本剤 300 mg 群では Day 36/Week 5 (57.1% [12/21 例]) に最大の割合に達した。

### <安全性の結果>

#### 主要性評価項目：

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

- 全体的に、治験薬投与下に発現した有害事象を 1 件以上発現した患者の割合は、本剤 300 mg 群では患者の 57.1% (12/21 例)、プラセボ群では患者の 70.0% (7/10 例) であり、大きな差はなかった。両投与群で、最もよく見られた有害事象は全般的に感冒に関連する症状であった。これらの最もよく見られた有害事象には、鼻咽頭炎、頭痛、及び口腔咽頭痛が含まれた。重篤な又は日和見感染は報告されなかった。本剤 300 mg 及びステロイド外用剤の有害な相互作用を示唆する皮膚の有害事象はなかった。
- 本剤 300 mg 群の 1 例は治験中に細菌性気管支炎の重度の有害事象を発現した。本有害事象は重篤なものではなく、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連無しと判断されており、薬剤治療により消失した。本治験で報告された他の全ての有害事象は重症度が軽度又は中等度に分類された。
- 治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群 40.0% (4/10 例) に対して本剤 300 mg 群 28.6% (6/21 例) であった。最もよく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg 群では頭痛 9.5% (2/21 例) であった。他の全ての治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、各投与群で 0 例又は 1 例に見られた。治験担当医師により重度に分類された事象はなく、重篤な事象もなかった。
- 治験中の死亡及び妊娠は報告されなかった。本剤 300 mg 群の患者では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現又は有害事象による中止はなかった。プラセボ群の 1 例は重症度が軽度の意識消失にコード化された重篤な有害事象を発現した。本事象は治験担当医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係は関連無しと判断された。患者はプラセボを合計 2 回注射された。この重篤な有害事象は Day 1/ベースラインの 23 日後、非重篤の意識消失により患者が治験薬の投与を中止した後に発現した。
- 治験を通して、血液学的検査、血液生化学検査、又は尿検査値のベースラインからの変化の平均値又は中央値に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

### <薬物動態の結果>

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

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

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

**副次目的：**

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

**探索的目的：**

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

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

**対象：** 中等症から重症の AD 成人患者

**主な選択基準：**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 評価項目：

##### <主要性評価項目>

###### 有効性

EASI スコアのベースラインから Week 12 までの変化率

##### <副次評価項目>

###### 有効性

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

###### 安全性

ベースラインから Week 28 までの有害事象の発現頻度

##### <探索的評価項目>

###### 有効性

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

##### <薬物動態>

トラフの血清中デュピルマブ濃度を含めた薬物動態変数

##### <抗薬物抗体 (ADA) >

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた抗薬物抗体の変数

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

#### 統計解析：

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

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

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

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

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

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

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

安全性データは記述統計量を用いて示した。

---

#### 試験成績：

##### <対象集団>

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

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

ベースラインの人口統計学的特性（SAF）は、両群間で同様であった。すべての患者が白人であり、患者の 53.2%は男性であった。患者の平均年齢（SD）は 36.5（11.69）歳、体重の平均（SD）は 75.30（17.632）kg、BMI の平均（SD）は 25.20（4.768）kg/m<sup>2</sup>であった。ベースラインの疾患特性（SAF）は、AD の罹病期間や重症度に関して、両群間で類似していた。AD の平均罹病期間は 26.3（4~53）年であり、ベースラインの IGA スコア、EASI スコア、SCORAD、AD の BSA に占める割合、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアは一貫して中等症から重症の AD であった。ベースラインの IgE の平均値（SD）は、本剤群 7753.9（11072.68）kU/L 及びプラセボ群 7168.7（8402.00）kU/L であり、同様であった。

---

#### 試験成績：

##### <対象集団>

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

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



ベースラインの人口統計学的特性 (SAF) は、両群間で同様であった。すべての患者が白人であり、患者の 53.2%は男性であった。患者の平均年齢 (SD) は 36.5 (11.69) 歳、体重の平均 (SD) は 75.30 (17.632) kg、BMI の平均 (SD) は 25.20 (4.768) kg/m<sup>2</sup> であった。ベースラインの疾患特性 (SAF) は、AD の罹病期間や重症度に関して、両群間で類似していた。AD の平均罹病期間は 26.3 (4~53) 年であり、ベースラインの IGA スコア、EASI スコア、SCORAD、AD の BSA に占める割合、5-D そう痒スケール及びそう痒 NRS スコアは一貫して中等症から重症の AD であった。ベースラインの IgE の平均値 (SD) は、本剤群 7753.9 (11072.68) kU/L 及びプラセボ群 7168.7 (8402.00) kU/L であり、同様であった。

### <有効性の結果 (FAS) >

#### 主要評価項目：

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

#### 副次評価項目：

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

#### 探索的評価項目：

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

有効性評価項目の結果 (FAS : Week 12)

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

欠測値は、最終観測値延長法 (LOCF) を用いて解析した。

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

### <安全性の結果>

#### 副次評価項目：

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

- 本剤の投与を受けた患者では 1 例 (1.8%) に試験薬との因果関係が関連無しと判断された 1 件の重篤な有害事象 (暴行に起因する顔面骨骨折) が報告されたのに対し、プラセボ投与を受けた患者では 7 例 (13.0%) に 12 件の重篤な有害事象が報告され、そのうち 4 件 (AD の悪化が 2 件、

皮膚細菌感染及び腎機能不全の増悪が各 1 件) は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象であった。

- 有害事象の全体的な発現頻度は、本剤群 (78.2%) とプラセボ群 (81.5%) で同程度であった。本剤の投与を受けた患者に最もよく見られた有害事象は、鼻咽頭炎 (40.0%、対プラセボ群 18.5%、以下同順)、頭痛 (16.4%、対 13.0%)、及び結膜炎 (12.7%、対 3.7%) であった。
- 重度の有害事象を発現した患者の割合は、プラセボの投与を受けた患者 (16.7%) に比べて本剤の投与を受けた患者 (7.3%) で低かった。
- 治験薬の投与を中止し、本治験からの脱落に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 7 例 (13.0%) に 10 件に対して、本剤群では 1 例 (1.8%) に 1 件 (暴行に起因する顔面骨骨折) と低かった。
- 治験薬の投与中断に至った有害事象は、プラセボ群で 4 例に 4 件が報告されたが、本剤群では報告されなかった。
- バイタルサイン、12 誘導 ECG 所見、及び身体所見では、両投与群に臨床的意義のある変化や群間差は見られなかった。
- 臨床検査 (乳酸脱水素酵素 [LDH] を除く) の結果では、両投与群に臨床的意義のある変化や群間差は見られなかった。本剤群では血清 LDH のベースラインからの変化量の平均値が低下傾向を示した。

#### <薬物動態の結果>

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

#### <抗薬物抗体 (ADA) >

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

#### <薬力学及びバイオマーカーの結果>

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

(アトピー皮膚炎)

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。

(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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

## 2) 気管支喘息

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

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

**目的：****主要目的：**

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

**副次目的：**

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

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

**試験デザイン：**ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 (第Ⅱa相)

**対象：**持続性の中等症又は重症の好酸球性喘息患者

**主な選択基準：**

「国際喘息ガイドライン (GINA) 2009」に基づき 12 ヶ月以上の持続性喘息と医師に診断された 18～65 歳の患者で、以下の基準に基づいて、気道炎症が好酸球性であると考えられ、喘息が ICS (吸入ステロイド薬) /LABA (長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬) 併用療法でコントロール不十分又はコントロール不良の患者

1. フルチカゾン/サルメテロール併用療法 (ドライパウダー吸入器 [DPI] 製剤：250/50  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与 [BID] 又は 500/50  $\mu\text{g}$  BID 若しくは定量噴霧式吸入器 [MDI] 製剤：230/42  $\mu\text{g}$  BID 又は 460/42  $\mu\text{g}$  BID)、ブデソニド/ホルモテロール併用療法 (160/9  $\mu\text{g}$  BID 又は 320/9  $\mu\text{g}$  BID) 若しくはモメタゾン/ホルモテロール併用療法 (200/10  $\mu\text{g}$  BID 又は 400/10  $\mu\text{g}$  BID) のいずれかを一定用量でスクリーニング前 1 ヶ月以上投与している患者
2. スクリーニング期間中の血中好酸球数が 300/ $\mu\text{L}$  以上又は喀痰中好酸球が 3%以上の患者
3. スクリーニング時に Juniper の喘息の管理に関するアンケート (5 項目版、ACQ - 5) スコアが 1.5 以上 3.0 以下の患者
4. スクリーニング期間中 (3 回の測定のうち最高値) 及びランダム化の日の最初の治験薬投与前 (3 回の測定のうち最高値) の 1 秒量 ( $\text{FEV}_1$ ) が予測正常値の 50%以上の患者
5. スクリーニング期間中のサルブタモール 200  $\mu\text{g}$ ～400  $\mu\text{g}$  (2～4 吸入) 投与後の  $\text{FEV}_1$  に 12% 及び 200 mL 以上の可逆性が認められる患者 (3 回の測定のうち最高値)、スクリーニング前 12 ヶ月以内に本基準に合致する可逆性試験の記録がある患者又はスクリーニング前 12 ヶ月以内にメタコリン負荷陽性 ( $\text{PD}_{20}$  がメタコリン 8 mg 以下) を示す気道過敏性の記録がある患者
6. スクリーニング前の 2 年以内に以下のいずれかに該当する喘息増悪が 1 回以上あった患者
  - 喘息悪化により全身 (経口及び/又は非経口) ステロイド薬を 1 回以上投与
  - 喘息悪化による入院又は救急外来受診

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

本剤群又はプラセボにランダムに割付けられた患者に、本剤300mg又はプラセボがそれぞれ12週間毎週1回（QW）朝に皮下投与された。試験期間中、必要に応じて、サルブタモール又はlevosalbutamolのヒドロフルオロアルカン加圧式MDIを発作治療薬としての投与が可能であった。治験薬投与期間の最初の4週間の基本治療安定期間は、フルチカゾン／サルメテロールを併用投与し、その後の基本治療減量期間（治験薬投与期間のWeek4～減量完了まで）はフルチカゾンを単独投与した。組入れ前にブデソニド／ホルモテロール併用療法（160/9  $\mu$ g BID又は320/9  $\mu$ g BID）若しくはモメタゾン／ホルモテロール併用療法（200/10  $\mu$ g BID又は400/10  $\mu$ g BID）を投与していた患者では、ランダム化時にフルチカゾン／サルメテロール併用療法に切り替えた。

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

血清中機能性デュピルマブ濃度の定量及び血清中抗デュピルマブ抗体の測定用の血液検体を全ての患者からDay1、Week1、4、6、8、10、11及び12（又は早期投与中止の場合には可能な限り速やかに）、Week18及びWeek20（投与後）に採取し、18例では、Day82、92、99、106及び113の最終投与後に追加検体を採取した。

バイオマーカー分析用の血液検体は、スクリーニング時及びDay1、Week1、4、8及び12（又は早期中止来院時）に採取した。

**評価項目：****<有効性>****主要評価項目**

以下のいずれかに該当する喘息増悪を発現した患者の割合

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

**副次評価項目**

- ランダム化から喘息増悪までの時間
- 2日連続でベースラインから PEF（朝）の 30%以上の減少に加えて、サルブタモール又は levosalbutamol を 2日連続して 24時間に 6回以上吸入した発作治療（ベースラインと比較して）の複合的な喘息事象を発現した患者の割合
- FEV<sub>1</sub>のベースラインから Week 12までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- PEF（朝）及び PEF（昼）のベースラインから Week 12までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- ACQ-5 スコアのベースラインから Week 12までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）スコアのベースラインから Week 12までの変化量
- 午前、夕方並びに夜間覚醒の喘息症状スコアのベースラインから Week 12までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量
- 喘息症状緩和のためのサルブタモール又は levosalbutamol の吸入回数/日のベースラインから Week 12までの変化量及びベースラインから各来院時の変化量

**<安全性>**

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

**<薬物動態>**

- 血清中デュピルマブ濃度及び薬物動態（PK）パラメータ

**<薬力学>**

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

**<抗薬物抗体>**

ベースライン及び投与後の抗体価

**統計解析：**

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

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

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

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

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

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

**試験成績：****<対象集団>**

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

各投与群の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は類似していた。

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

ベースラインで高用量の ICS 及び長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬を使用していた患者の割合は、本剤群 80.8%及びプラセボ群 78.8%であった。組み入れ前 2 年間の重度喘息増悪の発生回数の平均値 (SD) は、本剤群 1.4 (1.0) 回及びプラセボ群 1.4 (1.3) 回であった。

ベースラインの FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合の平均値 (SD) は、72.0 (12.6)%及びプラセボ群 72.0 (12.7) %、ACQ-5 スコアの平均値 (SD) は、本剤群 2.1 (0.5)、プラセボ群 2.1 (0.5) であった。喘息の罹病期間の平均値 (SD) は、本剤群 24.2 (12.6) 及びプラセボ群 26.9 (14.8) であった。

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

<有効性の結果>

主要評価項目：

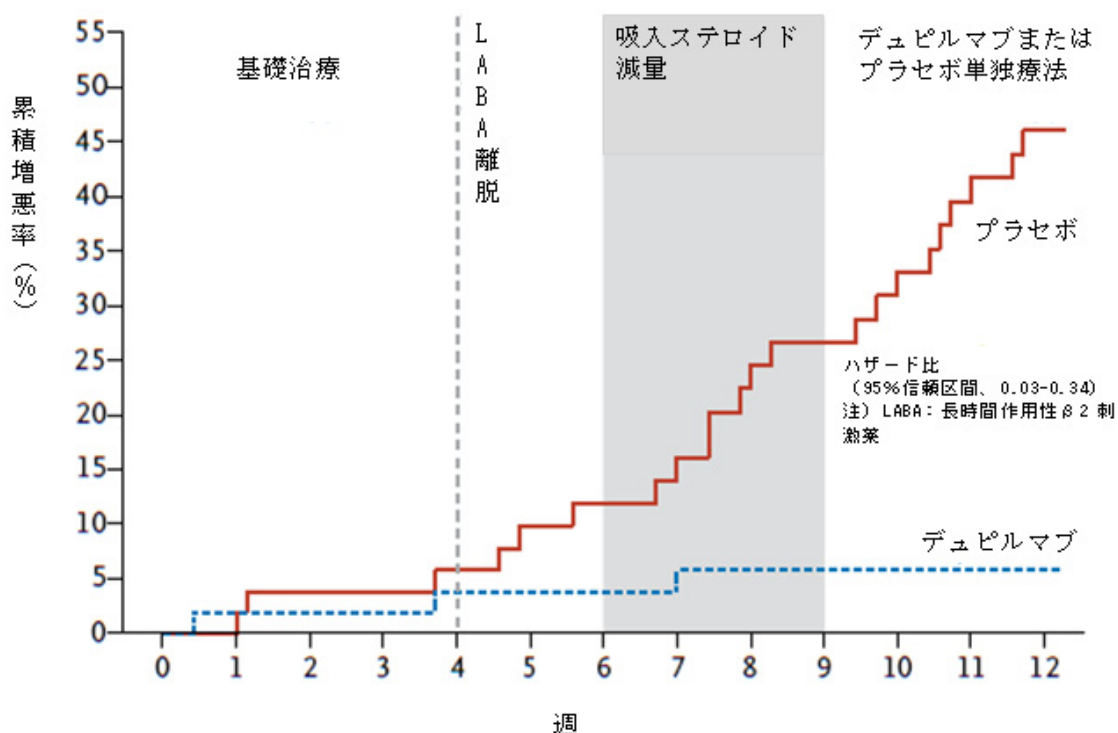
治験薬投与期間中に喘息が増悪した患者の割合（mITT 集団）は、本剤群 5.8%（3/52 例）、プラセボ群 44.2%（23/52 例）であり、本剤群での喘息増悪の相対リスク減少率は 87%、オッズ比は 0.077（ $p < 0.0001$ ）であった。

主要評価項目の結果/Week 12（mITT 集団）

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

CI：信頼区間

\*プラセボ群との比較はロジスティック回帰モデルを用いた。



増悪例数

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

喘息増悪までの Kaplan-Meier 曲線（mITT 集団）

**副次評価項目：**

副次評価項目の結果（Week 12）を以下に示す。プラセボ群に対して、本剤群で有意な差（多重性調整無し）が、FEV<sub>1</sub>（p=0.0009）、朝のPEF（p=0.0051）、ACQ-5症状スコア（p=0.0011）及びサルブタモールの吸入回数（p<0.0001）でみられた。また、SNOT-22の平均スコアでもみられた（p=0.0027）。

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

300 QW = 300 mg を毎週1回皮下投与

**<安全性の結果>**

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

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

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

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

本剤群でプラセボ群と比較して高い発現率が認められた臨床的に意味がある異常 (PCSA) は、血液学的パラメータではヘモグロビン低値 (本剤群 5.8%、プラセボ群 1.9%) 及び単球高値 (本剤群 25.0%、プラセボ群 9.6%)、生化学パラメータではクレアチンホスホキナーゼ (CPK) 高値 (本剤群



7.7%、プラセボ群 1.9%)、クレアチニン増加 (ベースラインから 30%以上増加：本剤群 7.7%、プラセボ群 3.8%)、クレアチニン・クリアランス減少 (本剤群 19.2%、プラセボ群 7.7%) 及び尿酸高値 (本剤群 26.9%、プラセボ群 17.3%) であった。

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

#### <薬物動態の結果>

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

#### 抗薬物抗体

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

#### <薬力学の結果>

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

ベースラインのバイオマーカーの予測値では、BL 時の血中好酸球数に関しては、治験終了時の FEV<sub>1</sub> との相関がみられなかった。BL 時の FeNO が高い患者では、プラセボ投与に比べて本剤投与で FEV<sub>1</sub> の安定又は改善を示す傾向が強かった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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)

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。

(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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

## 3) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

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

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

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

**副次目的：**

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

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

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

**対象：** 両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者

**主な選択基準：**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

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

**治験薬及び投与方法****<本剤>**

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

**<プラセボ>**

本剤に対応するプラセボを週 1 回 16 週間皮下投与した。

**<基礎治療>**

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

**評価項目：****<有効性>****主要評価項目**

Week 16 時点の内視鏡による両側 NPS のベースラインからの変化量

**副次評価項目**

以下の各項目に関する Week 16 時点でのベースラインからの変化量

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

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

**<安全性>**

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

**<薬物動態>**

- 血清中デュピルマブ濃度  
血液検体は、Day 1、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20、Week 24、Week 28 及び Week 32 に採取した。

**<薬力学>**

慢性副鼻腔炎及び Th2 偏移に関連する以下のバイオマーカーの評価

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

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

**<抗薬物抗体 (ADA) >**

- ADA の状態 (陰性又は抗体価)
- Day 1、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16 及び Week 32 に評価した。

**統計解析：****<解析対象集団>**

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

**<有効性の解析>**

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

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

**<安全性>**

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

**<薬物動態>**

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

**<薬力学>**

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

**<抗薬物抗体>**

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

**試験成績：****<対象集団>**

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

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

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

人口統計学的因子は、両投与群で同様であり、患者の年齢の平均値（SD）は、本剤群 47.4（9.8）歳、プラセボ群 49.3（9.1）歳、患者の男性の割合は、本剤群 60.0%（18/30 例）、プラセボ群 53.3%（16/30 例）、BMI の平均値（SD）は、本剤群 28.11（4.20）kg/m<sup>2</sup>、プラセボ群 26.81（3.91）kg/m<sup>2</sup>であった（ランダム化集団）。

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

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

**<有効性の結果>****主要評価項目：**

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

## 主要評価項目の結果 - ITT 集団

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

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

## 副次評価項目：

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

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

## 主要な副次評価項目の結果 - ITT 集団 (ACT12340 試験)

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

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

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

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

### <安全性の結果>

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

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

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

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

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

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

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

MedDRA 17.1

### <薬物動態の結果>

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

### <免疫原性の結果>

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

### <薬力学の結果>

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量:

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

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



**<用法・用量に関する確認試験>**

## 1) アトピー性皮膚炎

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

①用量検討試験 (R668-AD-1021試験) <sup>15-17)</sup>**目的：****主要目的：**

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

**副次目的：**

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

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

**対象：** 中等症から重症の AD 成人患者

**主な選択基準：**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

本試験では、適格性の基準を満たした AD 患者を以下の 6 投与群 (本剤：5 投与群、プラセボ：1 投与群) に 1:1:1:1:1:1 にランダムに割り付けた。疾患の重症度 (中等症 AD/重症 AD) 及び地域 (日本/その他の地域) を層別因子として無作為化された。試験期間は、スクリーニング期間、治験薬投与期間 (Week 16) 及び追跡観察期間 (Week 32) で構成され、Day (D) 1 から Week 15 (Day 106) まで治験薬が毎週 1 回投与された。各群の初回用量は、次の通りであった。Q2W 及び Q4W に割り付けられた患者は、本剤が投与されない週にはプラセボが投与された。

治験薬及び投与方法：

## &lt;本剤&gt;

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

## &lt;プラセボ&gt;

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

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

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

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

評価項目：

## &lt;主要性評価項目&gt;

有効性

EASI スコアのベースラインから Week 16 までの変化率

## &lt;副次評価項目&gt;

有効性

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

安全性

ベースラインから Week 32 までの有害事象の発現頻度

## &lt;薬物動態及び薬力学&gt;

血清中デュピルマブ濃度のトラフ値の推移

## &lt;抗薬物抗体（ADA）&gt;

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価を含めた抗薬物抗体の変数

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

**統計解析：**

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

**有効性の主要解析：**

主要有効性変数は、投与群及びランダム化に用いられた層別因子（中等症／重症、日本／その他の地域）を固定効果、適切なベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

欠測値は、最終観測値延長法（LOCF）で補完した。救済治療薬の使用又は患者が治験を中止した時点以降の有効性データは欠測値として取り扱った。治験薬投与の中止以降も試験を継続した患者の有効性データは解析に含めた。

統計的検定は、有意水準 4.9%で両側検定とした（中間解析の実施のため 0.05 から調整された）。主要評価項目は、階層的検定手順を用いて、多重性の調整を行った。階層的検定手順は、事前に規定した順序（最高用量から最低用量）で行われる逐次検定であり、ある用量に関する帰無仮説が棄却された場合に限り検定を逐次的に継続した。プラセボ群との対比較の順序は 300 mg QW 群、300 mg Q2W 群、200 mg Q2W 群、300 mg Q4W 群、100 mg Q4W 群の順とした。

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

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

**有効性の副次解析：**

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

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

**安全性解析：**

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

**PK 及び ADA データ解析：**

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

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

**試験成績：**

**<対象集団>**

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

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

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

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

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

ベースラインの人口統計学的特性（SAF）及び疾患特性（FAS）

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

<有効性の結果>

主要評価項目：

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

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

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

平均値±標準偏差、プラセボ群との差は最小二乗平均

a) 救済薬使用後の値は欠測として扱った

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

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

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

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

平均値±標準偏差、プラセボ群との差は最小二乗平均

a) 救済薬使用後の値は欠測として扱った

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

**副次評価項目：**

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

主な副次評価項目の結果 (FAS)

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

a: 最小二乗平均

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

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

<安全性の結果 (SAF) >

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

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

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

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

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

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

本剤投与群（合計）で3例以上に発現が認められた副作用（安全性解析対象集団）

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

MedDRA Version 18.0

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

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

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

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

### <薬物動態の結果>

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

### <抗薬物抗体 (ADA) >

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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



## 2) 気管支喘息

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

①後期第Ⅱ相用量検討試験 (DRI 12544試験)<sup>18,19)</sup>**目的：****主要目的：**

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

**副次目的：**

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

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

**対象：**中等症から重症のコントロール不良の喘息患者

**主な選択基準：**

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

1. 既存治療として Visit 1 の 1 ヶ月以上前から中用量又は高用量の一定用量の ICS/LABA (フルチカゾンプロピオン酸エステル 250  $\mu$ g 以上 1 日 2 回又は 1 日量が ICS 等価量) の合剤が投与されている。
2. Visit 1 及び Visit 2 の初回治験薬投与前の 1 秒量 (FEV<sub>1</sub>) が予測正常値の 40~80%である。
3. Visit 1 及び Visit 2 の ACQ - 5 スコアが 1.5 以上である。
4. Visit 1 で、サルブタモール 200~400  $\mu$ g (2~4 吸入) の投与後に少なくとも FEV<sub>1</sub> が 12%かつ 200 mL の可逆性が認められる。
5. Visit 1 の 1 年前以内に、以下のいずれかに該当する患者：
  - 喘息悪化に対してステロイド薬の経口又は非経口による全身投与を 1 回以上受けた。
  - 喘息悪化により入院又は救急外来を受診した。
6. 18 歳以上の患者

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

本剤は、吸入ステロイド薬 (ICS) と長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) の併用療法 (ICS/LABA) への追加療法として用いられた。

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

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

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

<本剤>

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

<プラセボ>

プラセボ群：プラセボの初回用量を投与後、プラセボ Q2W 投与

治験薬以外の薬剤：

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

発作治療薬：必要に応じて投与

---

**評価項目：**

**有効性**

**<主要性評価項目>**

Week 12 時点の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量

**<主な副次評価項目>**

- 治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率
- Week 12 時点の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化率（%）
- 治験薬投与期間中の LOAC（Loss of asthma control）の年換算発生率
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の LOAC の初回発生までの期間
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の重度喘息増悪の初回発生までの期間
- 以下の各項目の Week 12 時点のベースラインからの変化量：
  - 朝及び夕の喘息症状スコア
  - ACQ-5 スコア
  - 喘息患者の QOL に関するアンケート（AQLQ）スコア
  - 朝及び夕の PEF
  - 夜間覚醒
- 以下の各項目の Week 12 及び Week 24 時点のベースラインからの変化量：
  - 副鼻腔に関する評価質問票（SNOT 22）
  - 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）

---

**<安全性>**

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

**<薬物動態及び薬力学>**

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

バイオマーカーは、以下のように測定した。

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

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

#### <抗薬物抗体 (ADA) >

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

#### 統計解析：

##### 解析対象集団：

ITT 集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化により割付けられた投与群に従った解析集団であり、主要有効性評価項目の解析は、HEos ITT 集団 (血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の ITT 集団) について実施した。有効性評価項目の解析は、ITT 集団 (治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化により割付けられた投与群に従った解析集団) についても実施し、更に幾つかの有効性評価項目 (FEV<sub>1</sub>、重度喘息増悪、ACQ-5 及び AQLQ) に関する解析では、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の患者 (LEos ITT 集団) についても実施した。

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

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

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

#### 有効性の主要解析：

主要有効性評価項目は、Mixed effect model with repeated measures (MMRM) 法により解析した。本モデルでは、ベースラインから Week 12 までの変化量を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数の区分、併合した国・地域、来院、来院と投与群の交互作用、ベースライン時の FEV<sub>1</sub> の値、来院とベースラインの交互作用を要因 (固定効果) とした。個々の増悪エピソードに対して、使用された全身性ステロイド薬の投与開始日から投与終了日+30 日までの期間に収集された FEV<sub>1</sub> の値は、全身性ステロイド薬による交絡の影響を減らすため主要な解析から除外した。

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

**有効性の副次解析：**

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

**安全性解析：**

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

**薬物動態解析：**

記述統計量を用いて喘息患者の経時的な濃度データを要約した。

**薬力学バイオマーカー解析：**

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

**薬物動態／薬力学解析：**

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

**ADA 解析**

喘息患者の ADA 発現頻度の要約を示した。

**試験成績：****<対象集団>**

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

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

ITT 集団（776 例）の人口統計学的特性及びベースラインの特性は各投与群で同様であり、全症例の 63.1%が女性で、全症例の平均値は、年齢 48.6 歳、血中好酸球数 0.35 Giga/L、FeNO39.1 ppb、血清中 IgE が 435.05 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> 1.84 L、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合 61%、ACQ-5 スコア 2.74、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数 2.17 であった。

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

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

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

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

### <主な有効性の結果>

#### 主要評価項目：

##### <ITT 集団>

ITT 集団では、プラセボ群に比べて、FEV<sub>1</sub> は、Week 12 時点で臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。FEV<sub>1</sub> の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、200 mg Q4W 群で 0.10 L (p=0.0304)、300 mg Q4W 群で 0.12 L (p=0.0048)、200 mg Q2W 群で 0.20 L (p<0.0001)、300 mg Q2W 群で 0.16 L (p=0.0002) であった。

日本人集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (調整平均) は、それぞれ 0.33 L 及び 0.40 L であり、日本人集団のプラセボ群で 0.04 L 及び全集団のプラセボ群で 0.12 L であった。

##### <Heos ITT 集団>

Heos ITT 集団では、本剤の 200 mg Q2W、300 mg Q2W 及び 300 mg Q4W の 3 つの高用量群は、プラセボ群に比べて、Week 12 時点で FEV<sub>1</sub> の臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。FEV<sub>1</sub> の増加量は、プラセボ群に対する調整平均の差として、300 mg Q4W 群で 0.17 L (p=0.0212)、200 mg Q2W 群で 0.26 L (p=0.0008)、300 mg Q2W 群で 0.21 L (p=0.0063) であった。

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

日本人集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (調整平均) は、それぞれ 0.47 L 及び 0.58 L であり、日本人集団及び全集団の各プラセボ群で、それぞれ 0.30 L 及び 0.18 L であった。

#### 副次評価項目：

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

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

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

HEos ITT 集団では、それぞれ 71.2%及び 80.7%、LEos ITT 集団では、それぞれ 67.6%及び 59.9%であった。

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

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

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

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

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

有効性の主な結果の要約 (ITT 集団)

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

※調整平均値

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

投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub> (L) の変化量 (日本人部分集団、0C)

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

平均値±標準偏差 (例数)

全身ステロイド薬の使用後 30 日以内の測定値は除外された。

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

有効性の主な結果の要約 (HEosITT集団)

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

※調整平均値

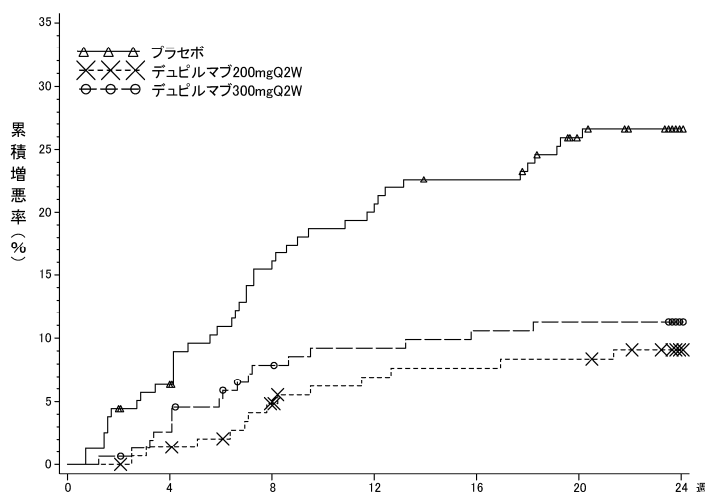
喘息増悪発生率は負の二項分布回帰モデルにより、その他の評価項目はMMRM法により解析した。

有効性の主な結果の要約 (LEosITT集団)

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

※調整平均値

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



重度喘息増悪の初回発生までの期間 (治験薬投与期間、ITT 集団)

### ＜安全性の結果＞

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

いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

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

例数 (%)

MedDra Version 18.0

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

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

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



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

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.3%（1/16 例）、本剤 200 mg Q4W12 群 7.1%（1/14 例）、300 mg Q4W 群 11.8%（2/17 例）、200 mg Q2W 群 6.3%（1/16 例）に認められた。

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

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

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

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

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

#### <薬物動態の結果>

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

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

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

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

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

**<薬力学の結果>**

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

注) 本剤の承認されている用法及び用量は○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)

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。

(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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

**(4) 検証的試験****1) 有効性検証試験****アトピー性皮膚炎**

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

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

**目的 :**

**主要目的 :**

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

**副次目的 :**

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

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

**対象 :** 中等症から重症の AD 成人患者

**主な選択基準 :**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

**治験薬及び投与方法：**

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

**<本剤>**

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

**<プラセボ>**

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

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

**評価項目：****<主要評価項目>**

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

5)：米国及び米国を参照する国では副次評価項目とした。

**<副次評価項目>****副次評価項目**

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

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

#### **その他の有効性副次評価項目**

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

#### **<その他の有効性評価項目>**

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

#### **<薬物動態及び薬力学>**

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

#### **<抗薬物抗体（ADA）>**

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

#### **<安全性>**

有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査

#### **統計解析：**

##### **<有効性>**

主要有効性解析は FAS で行い、補助的な解析として PPS（Per Protocol Set）でも行った。

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

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

有効性の副次評価項目の 2 値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。

連続変数の評価項目は主要解析として多重代入（MI）法を用いて共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。救済治療後 Week 16 までの患者の有効性データはまず欠測として取り扱い、次に MI 法で補完した。

主要評価項目/2つの主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析では、serial gatekeeping 法を用いて、2つの用法・用量に対する第一種の過誤を全体として 0.05 に制御した。

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

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

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

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

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

#### 試験成績：

##### <対象集団>

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

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

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

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

白人及びアジア人は、それぞれ全例の 67.1%及び 24.0%を占め、男性及び女性は、それぞれ全例の 58.1%及び 41.9%であった。全例の年齢、体重及び BMI の平均値 (SD) は、それぞれ 39.5 (14.31) 歳、76.6 (17.99) kg 及び 26.5 (5.59) kg/m<sup>2</sup> であった。また、日本人患者は全症例 (SAF) の 15.8% (106/671 例) を占め、各投与群での日本人の割合は (300 mg Q2W 群 16.1% [36/224 例]、300 mg QW 群 15.7% [35/223 例]、プラセボ群 15.6% [35/224 例]) であった。

罹病期間の平均値 (SD) は、プラセボ群 29.5 (14.46) 年、300 mg Q2W 群 28.5 (16.12) 年及び 300 mg QW 群 27.9 (15.79) 年であった。EASI スコアは、プラセボ群 34.5 (14.47)、300 mg Q2W 群 33.0 (13.57) 及び 300 mg QW 群 33.2 (13.98)、IGA スコアは、全ての投与群で 3.5 (0.5)、そう痒 NRS スコアの最高値の週平均値は、プラセボ群 7.4 (1.77)、300 mg Q2W 群 7.2 (1.89) 及び 300 mg QW 群 7.2 (2.06) であった。

# V. 治療に関する項目

AD-1334 試験

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 (FAS)

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

<有効性の結果>

主要評価項目：

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

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

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

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

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

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

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

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

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

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

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

副次評価項目：

副次評価項目の結果を以下の表に示した。

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

主な副次評価項目の結果 (FAS)

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

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

\*\*\*P<0.0001、\*\*P<0.001、\*P<0.01

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

Week16 でのその他の副次評価項目の結果 (FAS)

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

変化量及び平均率は最小二乗平均 (SE)、プラセボ群との差は最小二乗平均

### <安全性の結果>

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

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

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

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

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



## V. 治療に関する項目

AD-1334 試験

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

中止に至った有害事象は認められなかった。

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

### いずれかの群で 2%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

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

例数 (%)

MedDra Version 18.0

### いずれかの群で 1%以上に発現が認められた副作用（安全性解析対象集団）

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

例数 (%)

MedDra Version 18.0

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

**<薬物動態の結果>**

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

**<薬力学の結果>**

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

**<抗薬物抗体>**

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

注）本剤の承認されている用法及び用量は○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）

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回到 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。

〈結節性痒疹〉

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

○気管支喘息（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）

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）として初回到 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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

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

**目的：**

**主要目的：**

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（AD）の成人患者を対象に本剤とステロイド外用剤（TCS）を Week 16 まで併用したときの有効性をプラセボと TCS の併用と比較検討

**副次目的：**

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

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

**対象：**中等症から重症の AD 成人患者

**主な選択基準：**

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

**主な除外基準：**

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

**試験方法：**

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

**治験薬及び投与方法：**

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

**<本剤>**

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

**<プラセボ>**

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

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

機能性デュピルマブ濃度、ADA 用の検体を規定された各時点で採取した。

**評価項目：****<主要評価項目>**

- Week 16 時点で EASI-75（ベースラインから 75%以上改善）を達成した患者の割合\*

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

\* : 米国及び米国を参照する国では副次評価項目とした。

### <副次評価項目>

#### 副次評価項目

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

#### その他の副次評価項目

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

#### <薬物動態及び薬力学>

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

---

**<抗薬物抗体 (ADA) >**

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

**<安全性>**

有害事象、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査

---

**統計解析：****<有効性>**

主要有効性解析は FAS で行い、補助的な解析として PPS でも行った。

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

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

有効性の副次評価項目の 2 値変数は主要評価項目と同様の方法で解析した。ある週のデータが欠測であった患者は、その週では Non-responder として扱った。

連続変数の評価項目は多重代入 (MI) 法を用いて共分散分析 (ANCOVA) モデルで解析した。救済治療後の患者の有効性データはまず欠測として取り扱い、次に MI 法で補完した。

主要評価項目/2 つの主要評価項目及び副次評価項目の解析では、serial gatekeeping 法を用いて、2 用法・用量に対する第一種の過誤を全体として 0.05 に制御した。

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

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

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

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

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

---

**試験成績：****<対象集団>**

ベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び地域（アジア、東欧、西欧又は北南米）を層別因子として 300 mg Q2W 群、300 mg QW 群又はプラセボ群にそれぞれ 1 : 3 : 3 の割合でランダム化された 740 例（300 mg Q2W 群 106 例、300 mg QW 群 319 例、プラセボ群 315 例）全例が FAS とされた。FAS 全例に治験薬が 1 回以上投与され、740 例\*\*（300 mg Q2W 群 110 例、300 mg QW 群 315 例、プラセボ群 315 例）が安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 300 mg Q2W 群 8.5%（9/106 例）、300 mg QW 群 12.2%（39/319 例）及びプラセボ群 18.7%（59/315 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（300mg Q2W 群 4 例、300 mg QW 群 14 例、プラセボ群 24 例）及び有害事象（300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 8 例、プラセボ群 10 例）であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 117 例（300 mg Q2W 群 16 例、300 mg QW 群 47 例、プラセボ群 54 例）であった。中止例は、300 mg Q2W 群 6.3%（1/16 例）、300 mg QW 群 10.6%（5/47 例）、プラセボ群 16.7%（9/54 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 5 例）であった。

\*\*：300mg QW 群に無作為化された 4 例に予定よりも少量が投与されたことから、安全性解析では当該 4 例を 300mg Q2W 群として扱った。

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

白人及びアジア人は、それぞれ全例の 66.2%及び 27.2%を占め、男性及び女性は、それぞれ全例の 60.3%及び 39.7%であった。全例の年齢、体重及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 37.1（13.46）歳、74.5（18.06）kg 及び 25.7（5.46）kg/m<sup>2</sup>であった。また、日本人患者は全症例の 15.8%（117/740 例）を占め、投与群間での日本人の比率も均等（300 mg Q2W 群 15.1% [16/106 例]、300 mg QW 群 14.7% [47/319 例]、プラセボ群 17.1% [54/315 例]）であった。

罹病期間の平均値（SD）は、プラセボ群 27.5（14.34）年、300 mg Q2W 群 30.1（15.53）年及び 300 mg QW 群 27.9（14.46）年であった。AD の程度や重症度に関して、EASI スコアは、プラセボ群 32.6（12.93）、300 mg Q2W 群 33.6（13.30）及び 300 mg QW 群 32.1（12.76）、IGA スコアは、全ての投与群で 3.5（0.5）、そう痒 NRS スコアの最高値の週平均値は、プラセボ群 7.3（1.84）、300 mg Q2W 群 7.4（1.66）及び 300 mg QW 群 7.1（1.90）であった。

# V. 治療に関する項目

AD-1224 試験

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 (TCS 併用、FAS)

	プラセボ群 (n=315)	300 mg Q2W 群 (n=106)	300 mg QW 群 (n=319)	全例 (n=740)
性別 例数 (%)				
男性	193(61.3%)	62(58.5%)	191(59.9%)	446(60.3%)
女性	122(38.7%)	44(41.5%)	128(40.1%)	294(39.7%)
年齢 (歳)				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	36.6(13.01)	39.6(13.98)	36.9(13.67)	37.1(13.46)
中央値	34.0	40.5	34.0	35.0
範囲	18 : 76	18 : 73	18 : 81	18 : 81
人種 (%)				
白人	208 (66.0%)	74 (69.8%)	208 (65.2%)	490 (66.2%)
黒人、アフリカ系米国人	19 (6.0%)	2 (1.9%)	13 (4.1%)	34 (4.6%)
アジア人	83 (26.3%)	29 (27.4%)	89 (27.9%)	201 (27.2%)
その他	5 (1.6%)	1 (0.9%)	9 (2.8%)	15 (2.0%)
罹病期間 (年)				
例数	315	106	318	739
平均値 (SD)	27.5(14.34)	30.1(15.53)	27.9(14.46)	28.0(14.57)
中央値	26.0	28.0	26.0	27.0
範囲	2 : 65	3 : 66	3 : 65	2 : 66
EASI (0~72)				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	32.6(12.93)	33.6(13.30)	32.1(12.76)	32.5(12.90)
中央値	29.6	30.9	29.0	29.6
範囲	16 : 71	14 : 67	1 : 72	1 : 72
IGA				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)	3.5 (0.50)
中央値	3.0	3.5	3.0	3.0
範囲	3 : 4	3 : 4	3 : 4	3 : 4
そう痒NRSスコアの最高値の週平均				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	7.3 (1.84)	7.4(1.66)	7.1(1.90)	7.3 (1.84)
中央値	7.6	7.7	7.4	7.6
範囲	1 : 10	1 : 10	1 : 10	1 : 10
ADのBSAに占める割合				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	56.9 (21.69)	59.5 (20.84)	54.1 (21.76)	56.1 (21.66)
中央値	55.0	58.8	52.0	54.5
範囲	10 : 100	11 : 100	7 : 100	7 : 100
SCORAD				
例数	313	105	316	734
平均値 (SD)	66.0 (13.53)	69.3 (15.24)	65.9 (13.63)	66.4 (13.86)
中央値	64.1	69.7	65.3	65.2
範囲	31 : 102	28 : 97	37 : 103	28 : 103
DLQI				
例数	315	106	319	740
平均値 (SD)	14.7 (7.37)	14.5 (7.31)	14.4 (7.17)	14.5 (7.27)
中央値	14.0	13.5	14.0	14.0
範囲	1 : 30	1 : 30	0 : 30	0 : 30
POEM				
例数	314	106	319	739
平均値 (SD)	20.0 (5.99)	20.3 (5.68)	20.1 (6.05)	20.1 (5.97)
中央値	20.0	21.0	20.0	20.0
範囲	2 : 28	4 : 28	3 : 28	2 : 28

## ＜有効性の結果＞

## 主要評価項目：

投与 16 週後の IGA $\leq$ 1 達成率（IGA スコアが 0 [消失] 又は 1 [ほぼ消失] かつベースラインから 2 点以上減少した患者の割合）及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、プラセボ群と本剤 300 mg Q2W 群及び本剤 300 mg QW 群との各対比較で、いずれの評価項目でも統計学的な有意差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が示された。

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

	300 mg Q2W 群	300 mg QW 群	プラセボ群
IGA $\leq$ 1 達成率	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 a) b)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001	26.8 [20.3, 33.3] <0.0001	
EASI-75 達成率	68.9 (73/106)	63.9 (204/319)	23.2 (73/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 a) b)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001	40.8 [33.7, 47.8] <0.0001	

16週までに中止例又は救済を行った治療例は Non-responder とした % (例数)

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

b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

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

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

	300 mg Q2W 群	300 mgQW 群	プラセボ群
IGA $\leq$ 1 達成率	18.8 (3/16)	31.9 (15/47)	3.7 (2/54)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	15.0 [-13.2, 41.7]	28.2 [8.8, 46.0]	
EASI-75 達成率	62.5 (10/16)	63.8 (30/47)	22.2 (12/54)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	40.3 [12.5, 65.0]	41.6 [22.6, 58.2]	

16週までに中止例又は救済を行った治療例は Non-responder とした % (例数)

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



**副次評価項目：**

副次評価項目の結果を以下の表に示した。

そう痒 NRS スコアの最高値の週平均は、ベースラインから Week 16 までに 4 点以上減少した患者の割合及び 3 点以上減少した患者の割合は、プラセボ群に比べ、本剤 300 mg Q2W 群及び本剤 300 mg QW 群でともに有意に減少し (p<0.0001)、また、ベースラインから 4 点以上減少した患者の割合は、本剤 300 mg Q2W 群では、Week 2 (p<0.01) で、本剤 300 mg QW 群では Week 4 (p<0.01) で有意な改善がみられた。さらに、IGA スコア、EASI-75 及びそう痒 NRS の日内最高値の週平均が 4 点以上減少した患者の割合は、プラセボ群に比し、Week 52 時点でも有意 (全ての評価項目で p<0.0001) であり、改善が維持されていた。

副次評価項目の結果 (TCS 併用、FAS)

評価項目	プラセボ群 (n=315)	300 mg Q2W 群 (n=106)	300 mg QW 群 (n=319)
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 4 点以上改善 (低下) した患者 <sup>*a</sup> の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	59/299 (19.7)	60/102 (58.8) 39.1 (28.53, 49.65) <0.0001	150/295 (50.8) 31.1 (23.84, 38.39) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 16 までに 3 点以上改善 (低下) した患者 <sup>*a</sup> の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	85/306 (27.8)	69/105 (65.7) 37.9 (27.56, 48.31) <0.0001	193/309 (62.5) 34.7 (27.31, 42.05) <0.0001
Week 52 時点で EASI-75 を達成した患者 <sup>#</sup> の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	69/315 (21.9)	66/106(62.3) 40.4(30.06, 50.66) <0.0001	204/319(63.9) 42.0(35.07, 49.02) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均のベースラインから Week 16 までの変化率 <sup>*(SE)</sup> プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-30.3 (2.36)	-56.6 (3.95) -26.2(35.04, 17.43) <0.0001	-57.1 (2.11) -26.8(32.83, 20.73) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 52 までに 4 点以上改善 (低下) した患者 <sup>*a</sup> の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	40/299 (13.4)	49/102 (48.0) 34.7 (24.23, 45.10) <0.0001	114/295 (38.6) 25.3 (18.50, 32.03) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 24 までに 4 点以上改善 (低下) した患者 <sup>*a</sup> の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	48/299 (16.1)	55/102 (53.9) 37.9 (27.34, 48.40) <0.0001	129/295 (43.7) 27.3 (20.31, 34.36) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 4 までに 4 点以上改善 (低下) した患者 <sup>*a</sup> の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	49/299 (16.4)	38/102 (37.3) 20.9 (10.59, 31.15) <0.0001	80/295 (27.1) 10.7 (4.15, 17.31) 0.0021
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから Week 2 までに 4 点以上改善 (低下) した患者 <sup>*a</sup> の割合 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	24/299 (8.0)	18/102 (17.6) 9.6 (1.61, 17.63) 0.0062	40/295 (13.6) 5.5 (0.56, 10.51) 0.0344

※Primary analysis

#Full analysis

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

## V. 治療に関する項目

AD-1224 試験

以下の表に、その他の副次評価項目のベースラインから Week 16 までの変化量又は変化率を以下のとおり示した。

その他の副次評価項目の結果 (TCS 併用、FAS)

評価項目	Week16		
	プラセボ (n=315)	300mg Q2W (n=106)	300mg QW (n=319)
そう痒 NRS スコアの日内最高値 の週平均の変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-2.36(0.138)	-4.17 (0.207) -1.81 (-2.297, -1.322) <0.0001	-4.27 (0.126) -1.91 (-2.266, -1.550) <0.0001
EASI スコア変化率(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-48.4 (3.82)	-80.5(6.34) -2.1 (-46.37, 17.82) <0.0001	-81.5(5.78) -33.1 (-46.98, -19.24) <0.0001
BSA 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-22.01(1.158)	-40.39 (1.844) -18.38 (-22.583, -14.187) <0.0001	-39.58(1.065) -17.58 (-20.626, -14.528) <0.0001
SCROAD 変化率(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-36.2 (1.66)	-63.9(2.52) -27.7 (-33.46, -21.90) <0.0001	-65.9(1.49) -29.7 (-33.88, -25.49) <0.0001
DLQI 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-5.8 (0.34)	-10.0(0.50) -4.2 (-5.31, -3.02) <0.0001	-10.7(0.31) -4.9 (-5.82, -4.08) <0.0001
POEM 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-5.3 (0.41)	-12.7(0.64) -7.4 (-8.85, -5.93) <0.0001	-12.9(0.37) -7.6 (-8.70, -6.57) <0.0001
HADS 変化量(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-4.0 (0.37)	-4.9(0.58) -1.0 (-2.27, 0.37) 0.1596	-5.4(0.35) -1.4 (-2.40, -0.45) 0.0042
GISS 変化率(SE) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-33.3 (1.89)	-55.4(2.69) -22.2 (-28.43, -15.87) <0.0001	-59.3(1.64) -26.0 (-30.86, -21.14) <0.0001
そう痒 NRS スコアの日内最高値 の週平均の変化率(SE) : Week2 時点 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-19.7 (1.58)	-27.3 (2.67) -7.6 (-13.57, -1.56) 0.0136	-25.7 (1.57) -6.0 (-10.26, -1.73) 0.0059
EASI-90 達成率 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	35(11.1%)	42(39.6%) 28.5 (18.57, 38.45) <0.0001	138(43.3%) 32.1 (25.70, 38.60) <0.0001
EASI-50 達成率 n (%) プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	118(37.5%)	85(80.2%) 42.7 (33.45, 52.01) <0.0001	249(78.1%) 40.6 (33.58, 47.61) <0.0001

変化量及び平均率は最小二乗平均 (SE)、プラセボ群との差は最小二乗平均

**<安全性の結果>**

有害事象は、300 mg Q2W 群 91.8% (101/110 例)、300 mg QW 群 88.3% (278/315 例)、プラセボ群 88.3% (278/315 例) に認められた。

死亡は 300 mg QW 群 1 例 (交通事故) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 300 mg Q2W 群 3.6% (4/110 例)、300 mg QW 群 3.8% (12/315 例)、プラセボ群 6.3% (20/315 例) に認められ、主な有害事象はアトピー性皮膚炎 (300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。

中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 群 2.7% (3/110 例)、QW 群 2.9% (9/315 例)、プラセボ群 8.3% (26/315 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は 300 mg Q2W 群 33.6% (37/110 例)、300 mg QW 群 35.2% (111/315 例)、プラセボ群 30.2% (95/315 例) に認められた。

日本人集団の有害事象は、300 mg Q2W 群 81.3% (13/16 例)、300 mg QW 群 85.1% (40/47 例)、プラセボ群 85.2% (46/54 例) に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎 (300 mg Q2W 群 50.0% [8/16 例]、300 mg QW 群 40.4% [19/47 例]、プラセボ群 42.6% [23/54 例])、アトピー性皮膚炎 (300 mg Q2W 群 37.5% [6/16 例]、300 mg QW 群 19.1% [9/47 例]、プラセボ群 51.9% [28/54 例]) 等であった。死亡は認められなかった。

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

中止に至った有害事象は、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 3 例に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、300 mg Q2W 群 18.8% (3/16 例)、300 mg QW 群 25.5% (12/47 例)、プラセボ群 22.2% (12/54 例) に認められた。

生化学検査及び血液学検査の平均値及び中央値は、ベースラインと概ね同様の値又はベースラインからの軽微な変化がみられた程度であった。好酸球数の一過性の増加が本剤を投与した患者ではみられたが、増加に伴う臨床上的変化はみられなかった。バイタルサイン、12 誘導心電図所見及び身体所見に、臨床的に重要な変化や投与群間の差異はみられなかった。

## V. 治療に関する項目

AD-1224 試験

いずれかの群で2%以上に発現が認められた有害事象 (TCS 併用、安全性解析対象集団)

	300 mg Q2W 群 (n=110)	300 mg QW 群 (n=315)	プラセボ群 (n=315)
アトピー性皮膚炎	51 (46.4)	111 (35.2)	179 (56.8)
鼻咽頭炎	26 (23.6)	66 (21.0)	64 (20.3)
注射部位反応	16 (14.5)	61 (19.4)	25 (7.9)
アレルギー性結膜炎	12 (10.9)	48 (15.2)	17 (5.4)
上気道感染	11 (10.0)	49 (15.6)	35 (11.1)
眼瞼炎	7 (6.4)	12 (3.8)	3 (1.0)
喘息	6 (5.5)	7 (2.2)	19 (6.0)
頭痛	5 (4.5)	26 (8.3)	19 (6.0)
関節痛	5 (4.5)	10 (3.2)	15 (4.8)
胃腸炎	5 (4.5)	5 (1.6)	12 (3.8)
口腔ヘルペス	4 (3.6)	17 (5.4)	10 (3.2)
眼そう痒症	4 (3.6)	14 (4.4)	5 (1.6)
咳嗽	4 (3.6)	10 (3.2)	9 (2.9)
季節性アレルギー	4 (3.6)	10 (3.2)	7 (2.2)
インフルエンザ	4 (3.6)	9 (2.9)	16 (5.1)
発熱	4 (3.6)	7 (2.2)	7 (2.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (3.6)	1 (0.3)	6 (1.9)
尿路感染	3 (2.7)	15 (4.8)	15 (4.8)
口腔咽頭痛	3 (2.7)	11 (3.5)	12 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.7)	11 (3.5)	10 (3.2)
ウイルス性上気道感染	3 (2.7)	9 (2.9)	9 (2.9)
単純ヘルペス	3 (2.7)	8 (2.5)	2 (0.6)
咽頭炎	3 (2.7)	7 (2.2)	10 (3.2)
靭帯捻挫	3 (2.7)	7 (2.2)	5 (1.6)
うつ病	3 (2.7)	6 (1.9)	6 (1.9)
眼乾燥	3 (2.7)	6 (1.9)	4 (1.3)
嘔吐	3 (2.7)	4 (1.3)	8 (2.5)
不安	3 (2.7)	4 (1.3)	2 (0.6)
変形性関節症	3 (2.7)	2 (0.6)	3 (1.0)
副鼻腔炎	2 (1.8)	19 (6.0)	9 (2.9)
背部痛	2 (1.8)	11 (3.5)	12 (3.8)
悪心	2 (1.8)	9 (2.9)	12 (3.8)
細菌性結膜炎	2 (1.8)	9 (2.9)	5 (1.6)
毛包炎	2 (1.8)	7 (2.2)	8 (2.5)
接触性皮膚炎	2 (1.8)	7 (2.2)	5 (1.6)
蕁麻疹	2 (1.8)	3 (1.0)	10 (3.2)
下痢	1 (0.9)	12 (3.8)	13 (4.1)
疲労	1 (0.9)	11 (3.5)	10 (3.2)
紅斑	1 (0.9)	10 (3.2)	2 (0.6)
結膜炎	1 (0.9)	9 (2.9)	5 (1.6)
鼻炎	1 (0.9)	8 (2.5)	4 (1.3)
四肢痛	1 (0.9)	8 (2.5)	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.9)	7 (2.2)	8 (2.5)
歯痛	1 (0.9)	5 (1.6)	9 (2.9)
膿痂疹	1 (0.9)	4 (1.3)	10 (3.2)
そう痒症	1 (0.9)	4 (1.3)	9 (2.9)
高血圧	1 (0.9)	4 (1.3)	7 (2.2)
腹痛	0	7 (2.2)	4 (1.3)
皮膚感染	0	2 (0.6)	7 (2.2)
サンバーン	0	2 (0.6)	7 (2.2)
筋痙攣	0	1 (0.3)	7 (2.2)

例数 (%)

MedDra version 18.0

**<薬物動態の結果>**

機能性デュピルマブの  $C_{\text{trough}}$  の平均値は、Week 2 から増加し、本剤 300 mg Q2W 群では Week 12 までに、本剤 300 mg QW 群では Week 16 までに定常状態に達し、両群ともに Week 52 までそれぞれの定常状態を維持した。

**<薬力学>**

ベースラインから Week 52 までの血清中の TARC の減少は、プラセボ群よりも本剤 300 mg Q2W 群・本剤 300 mg QW 群で大きかった。その減少は Week 2 からみられ、Week 52 までには、本剤の両群とプラセボ群との間で大きな差異がみられた。血清中の総 IgE は、本剤 300 mg Q2W 群及び本剤 300 mg QW 群で減少したが、一方、プラセボ群では変化はみられなかった（「5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験 2) 薬力学的検討」の項を参照）。

**<抗薬物抗体 (ADA) >**

治験薬投与下の ADA 陽性患者は、いずれの投与群でも同様（本剤 300 mg Q2W 群 12.4% [13/105 例]、本剤 300 mg QW 群 12.0% [37/308 例] 及びプラセボ群 13.7% [42/306 例]）であった。ADA の持続性反応の発現率は、本剤 300 mg Q2W 群（1.9% [2/105 例]）及び 300 mg QW 群（1.3% [4/308 例]）よりもプラセボ群（2.9% [9/306 例]）であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

**結節性痒疹****① 結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16459) <sup>74) 76)</sup>**

**目的：**

**主要目的：**

結節性痒疹 (PN) 患者におけるそう痒反応に対する本剤の有効性のプラセボとの比較による検証

**副次目的：**

- PN 患者におけるそう痒及び皮膚病変の消失に対する有効性の検証
- 健康関連の生活の質 (HRQoL) の改善の評価
- 安全性及び免疫原性の評価

**試験デザイン：**多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

**対象：**外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN<sup>\*</sup>患者

※PN の定義：6 週間以上持続する慢性そう痒、繰り返し搔く病歴又は徴候、並びに多発性の限局性／全身性痒疹が体幹・四肢領域など広範囲に分布する結節性皮膚病変

**主な選択基準：**

スクリーニング 3 ヶ月以上前に皮膚科医により PN と臨床診断された年齢 18 歳以上 80 歳以下の男女で、以下の規定を満たす PN 患者

1. 重度のそう痒 (Day 1 前の 7 日間における最悪のそう痒スコア worst-itch numeric rating scale [WI-NRS] の平均値が 7 以上) を有する患者

- スクリーニング来院時及び Day 1 に、両脚、両腕又は体幹に最低 20 か所の PN 病変を有する患者
- 過去に 2 週間の medium から superpotent（日本の分類でウィークからベリーストロング）の TCS の投与が奏効しなかった又は TCS が医学的に推奨されない患者
- 安定した用量の外用皮膚軟化剤（保湿剤）を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上 1 日 1 回又は 2 回塗布していた患者

---

**主な除外基準：**

- 薬剤使用又は医学的状态（ニューロパチー又は精神疾患など）に続発した PN を有する患者
- 試験のアウトカム評価に影響する可能性がある PN 及び軽症のアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患がある患者
- スクリーニング来院の前 6 ヶ月以内に重症度が中等症から重症の AD 患者
- スクリーニング来院前の 2 週間以内、又はスクリーニング期間中に、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬又は抗真菌薬の全身投与を必要とした活動性の慢性又は急性感染症（HIV 感染症を除く）患者

---

**試験方法：**

対象とした患者を本剤群又は対応するプラセボ群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割付けし、それぞれの用法及び用量で 24 週間投与した。ランダム割付けに際しては、アトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び国・地域の因子により層別化した。

<本剤の投与>

Day 1 に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg を Q2W で皮下投与

<プラセボの投与>

Day 1 に初回用量（2 回注射）投与後、Q2W で 1 回皮下投与

皮膚乾燥に伴うそう痒が有効性評価に影響を与える交絡となる可能性を最小限に抑えるため、保湿剤（皮膚軟化剤）の 1 日 1 回又は 2 回塗布を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上、及び Week 36 まで継続することとした。スクリーニング来院時に low から medium potency の TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者は、その TCS 又は TCI の 1 日 1 回塗布をスクリーニングから Week 24 まで漸減なしで継続することが許容された。皮膚病変が消失した領域があった場合、被験者はその特定の部位への TCS の塗布を中止することができ、病変が持続している部位への塗布は継続できることとした。スクリーニング来院時に high potency 又は superpotent の TCS を安定的に使用していた被験者は、TCS の強さを medium potency に下げ、スクリーニングから Week 24 まで毎日継続して塗布することとした。スクリーニングから Week 24 まで使用中止は許容されなかった。治験期間中、被験者は救済治療として high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI を必要に応じて使用できることとした。

投与期間：24 週間

観察期間：スクリーニング期間（2～4 週間）＋治験薬投与期間（24 週間）＋後観察期間（12 週間）

評価項目：

<有効性>

主要性評価項目

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS<sup>注 1)</sup> が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合（WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率）

注 1) そう痒の重症度に関するバリデートされた PRO 指標で、0（かゆみなし）～10（想像しうる最悪のかゆみ）点のスケールで評価される過去 24 時間の最悪のそう痒の程度の週平均

**重要な副次評価項目**

Week 24 での PN 病期に関する医師による全般評価 (IGA PN-S) スコア<sup>注2)</sup> 0 又は 1 を達成した被験者の割合 [IGA PN-S (0 又は 1)達成率]

注2) PN 皮膚病変に特化した 0~4 点のスケールで評価される PN の病期に関する医師による全般評価: 0 (消失 [結節なし])、1 (ほぼ消失 [結節数約 1~5 個])、2 (軽度 [結節数約 6~19 個])、3 (中等度 [結節数約 20~100 個])、及び 4 (重度 [結節数 100 個超])

**その他の副次評価項目**

- ベースラインから Week 24 までに WI-NRS が 4 点以上改善 (減少) かつ Week 24 の IGA PN-S スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合 (WI-NRS $\geq$ 4 点/ IGA PN-S (0 又は 1)達成率: 複合評価項目)
- 24 週間の治験薬投与期間中に WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率を指標とした、そう痒に対する効果発現までの時間
- ベースラインから Week 12 及び Week 24 までの WI-NRS の変化量
- ベースラインから Week 2、4、12 及び 24 までの WI-NRS の変化率
- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の経時的な変化率
- 以下の項目より評価したベースラインから Week 24 までの HRQoL の変化量:
  - 皮膚の状態に関するアンケート (DLQI) の変化量
  - 皮膚疼痛数値評価スケール (NRS) の変化量
  - 病院における不安と抑うつに関する質問票 (HADS) 総スコアの変化量

**<安全性>**

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

**<薬物動態>**

血清中デュピルマブ濃度 (C<sub>trough</sub>): 投与前、Week 4、8、12、24 及び 36 時点で測定

**<薬力学>**

血清中総 IgE 濃度

**<免疫原性>**

治験薬投与下で発現した、デュピルマブに対する抗薬物抗体 (ADA)、中和抗体 (Nab)

**統計解析:****<解析対象集団>**

**有効性解析集団:** ITT集団 (ランダム割付された全ての被験者) に基づき、治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム割付された投与群に従って解析した。

**安全性解析対象集団:** ランダム割付された治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし、実際に投与を受けた治験薬に従って解析を行った。

**薬物動態 (PK) 解析対象集団:** 安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

**ADA 解析対象集団:** 本剤の初回投与後の ADA 測定値を 1 つ以上有する安全性解析対象集団の全ての被験者を含めた。

**<有効性の主要解析>**

二値変数の主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析には、層別因子 (アトピーの既往、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び地域 [数か国をまとめた])、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いた。最初の WI-NRS 改善までの時間は、投与群、層別因子、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。投与群の HR 及びその 95% CI 並びに p 値を示した。また、KM 曲線も提示した。

連続変数の副次有効性評価項目は、投与群、層別因子、ベースラインの抗うつ薬の使用の有無、及び関連するベースラインの測定値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。

併用禁止薬/療法又は救済薬を使用した被験者のデータは、これらの薬剤/療法の使用後は欠測として扱い、使用時又は使用前の最悪値を用いて評価項目の欠測データを補完した (ベースライン後の全ての値が欠測している被験者については、ベースラインの値を用いて補完した)。

有効性の欠如により中止した被験者については、中止後に収集した全データを解析に使用し、必要に応じて WOCF 法を用いて欠測データを補完した。有効性の欠如以外の理由で中止した被験者については、多重代入 (MI) 法を用いて評価項目の欠測データを補完した。

#### 多重性の考慮：

主要評価項目、主な副次有効性評価項目及び選択されたその他の評価項目を両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、試験レベルで多重性を調整した階層検定手順を用いた。

#### <安全性の解析>

全ての安全性解析は記述的に要約した。

#### <PK>

記述統計量を用いて経時的な濃度データを要約した。

#### 試験成績：

##### <対象集団>

試験の適格性を満たした計 151 例の PN 患者が本剤群 (75 例) あるいはプラセボ群 (76 例) にランダム割付され (ITT 集団)、有効性解析対象集団とした。このうち被験者の判断により治験薬の投与を受けなかったプラセボ群の 1 例を除く 150 例 (両群各 75 例) を安全性解析対象集団とした。

本剤群 1 例 (1.3%)、プラセボ群 16 例 (21.1%) の計 17 例 (11.3%) は投与期間の Week 24 前に投与を中止した。そのうち TEAE による理由で中止に至った症例はプラセボ群で 3 例 (4.0%) であったが本剤群ではみられなかった。

治験薬の平均曝露期間は、本剤群 167.8 日及びプラセボ群 149.1 日であった。本剤群の 74 例 (98.7%) は 24 週間の投与期間を完了した。治験薬曝露期間が 24 週間を超えていたのは本剤群 56 例 (74.7%)、プラセボ群 48 例 (64.0%) であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。

ITT 集団における患者の平均年齢 (SD) は、本剤群 49.2 (17.4) 歳、プラセボ群 51.1 (15.8) 歳で、女性の割合は本剤群 69.3% (52/75 例)、プラセボ群 63.2% (48/76 例) であった。

全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、WI-NRS スコアの平均値 (SD) は本剤群 8.6 (0.886)、プラセボ群 8.3 (1.102) であった。本剤群の 44.0% (33 例) 及びプラセボ群の 36.8% (28 例) は AD 既往歴又は現病歴を有し、本剤群の 62.7% (47 例) 及びプラセボ群の 59.2% (45 例) はベースライン時に TCS 又は TCI を安定的に使用していた。

日本人患者については、ランダム割付された計 16 例 (両群各 8 例) がいずれも治験薬の投与を受け、全て ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。このうちプラセボ群の 1 例が有効性の欠如により Week 24 前に投与を早期中止した。

#### <有効性の結果>

##### 主要及び重要な副次評価項目：

主要評価項目である Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率において、本剤群 (60.0%) はプラセボ群 (18.4%) に比べ統計的に有意な (P<0.0001) 改善を示した。

また重要な副次評価項目である Week 24 の IGA PN-S (0 又は 1) 達成率において本剤群 (48.0%) はプラセボ群 (18.4%) に対し統計的に有意な (P=0.0004) 減少を示した。



主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果 (ITT 集団)

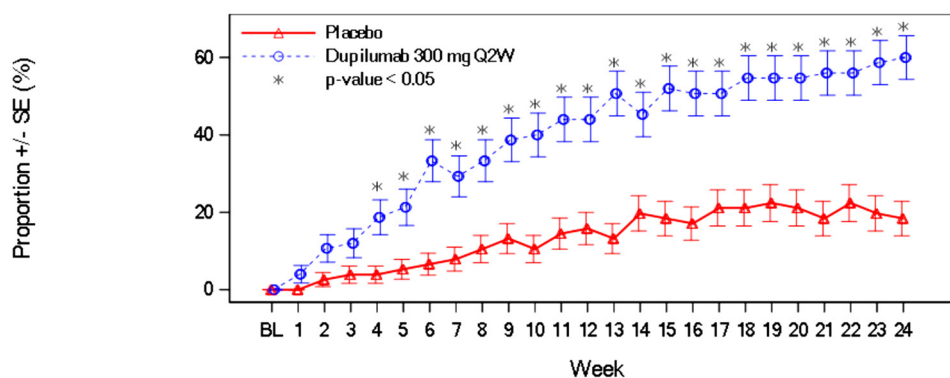
評価項目	本剤群 (N=75)	プラセボ群 (N=76)	両群の差 [95%信頼区間] p 値 <sup>(注)</sup>
WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率	60.0% (45 例)	18.4% (14 例)	42.7% [27.76, 57.72] <0.0001
IGA PN-S (0 又は 1)達成率	48.0% (36 例)	18.4% (14 例)	28.3% [13.41, 43.16] 0.0004

N : 評価対象例数

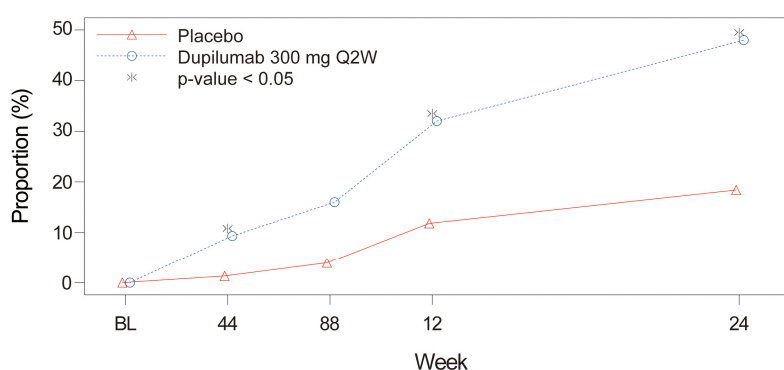
注) アトピーの既往の有無、TCS 又は TCI の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮した CMH 検定

そう痒及び皮膚病変に対する効果発現までの時間 :

本剤群の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率は Week 4 までにプラセボ群を上回り、投与群間の有意差は Week 4 ( $p = 0.0066$ ) に認められた。以降群間差は治験薬投与期間を通して名目上の有意性 ( $p < 0.05$ ) が維持され、Week 24 までプラトーに達することなく経時的に漸増した (図 1)。また IGA PN-S (0 又は 1)達成率における群間差は Week 12 で認められ、Week 24 までプラトーに達することなく継続的に上昇した (図 2)。



1. ベースラインから Week 24 までの WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率の推移



2. ベースラインから Week 24 まで IGA PN-S (0 又は 1)達成率の推移

その他の副次評価項目 :

多重性を調整したその他の副次評価項目において、本剤群はプラセボに比べていずれも統計的に有意な改善を示した (表)。

- WI-NRS $\geq$ 4 点 / IGA PN-S (0 又は 1) 達成率 (複合評価項目)

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS $\geq$ 4 点以上かつ Week 24 で IGA PN-S (0 又は 1) であっ

た被験者の割合はそれぞれ本剤群 38.7%、プラセボ群 9.2%で、プラセボ群と比較して本剤群で統計的有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。

- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率  
 ベースラインの WI-NRS スコアの週平均値 (SD) は、本剤群 (8.63 [0.89]) とプラセボ群 (8.30 [1.10]) で同程度であった。Week 24 週平均において本剤群ではプラセボ群に対する統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化率 (調整平均) の差は-26.67% (95% CI : -38.44%, -14.90%) であった ( $p < 0.0001$ )。24 週間の治験薬投与期間中、WI-NRS のベースラインからの変化率の群間差は経時的に拡大した。  
 週平均の変化率は、Week 3 から本剤群 (-17.67%) とプラセボ群 (-9.27%) で名目上有意な曲線の分離が見られ (プラセボ群との差 : -8.40% [95% CI : -16.47%, -0.32%]、 $p = 0.0417$ )、以降、24 週間の治験薬投与期間を通して両群の差は徐々に拡大した。
- ベースラインから Week 24 までの DLQI の変化量  
 ベースラインの DLQI スコアの平均値 (SD) は本剤群 (17.81 [7.06]) とプラセボ群 (15.68 [7.32]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの DLQI スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は-6.19 (95% CI : -8.34, -4.05) であった ( $p < 0.0001$ )。
- ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量  
 ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の平均値 (SD) は本剤群 (7.17 [2.49]) とプラセボ群 (7.16 [2.25]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均においてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) の差は-2.17 (95% CI : -3.07, -1.28) であった ( $p < 0.0001$ )。
- ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアの変化量  
 ベースラインの HADS 総スコアの平均値 (SD) は、本剤群 (14.48 [8.18]) とプラセボ群 (14.35 [7.99]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は-2.60 (95% CI : -4.52, -0.67) であった ( $p = 0.0082$ )。

その他の副次評価項目の結果 (ITT 集団)

評価項目	本剤群 (N=75)	プラセボ群 (N=76)	両群の差 [95%信頼区間] p 値 <sup>注)</sup>
WI-NRS $\geq$ 4 点 / IGA PN-S (0 又は 1) 達成率	38.7% (29 例)	9.2% (7 例)	29.6% [16.42, 42.81] 0.0001
Week 24 までの WI-NRS 変化率	-48.89% (5.61)	-22.22% (5.74)	-26.67% [-38.44, -14.90] <0.0001
Week 24 までの DLQI の変化量	-11.97 (1.02)	-5.77 (1.05)	-6.19 [-8.34, -4.05] <0.0001
Week 24 までの 皮膚疼痛 NRS の変化量	-4.33 (0.43)	-2.16 (0.44)	-2.17 [-3.07, -1.28] <0.0001
Week 24 までの HADS 総スコアの変化量	-4.62 (0.93)	-2.02 (0.94)	-2.60 [-4.52, -0.67] 0.0082

N : 評価対象例数、変化量・変化率 : 調整平均 (SD)

注) 両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、多重性を調整した階層検定手順を用いた。

日本人集団における有効性 :

有効性の主要評価項目である WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率について、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の結果の一貫性を評価した。一貫性の達成基準はプラセボ群に対する本剤群の差の点推定値が、日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でそれぞれ 0 を上回ること ( $D_{Jp} > 0$  かつ  $D_{Non-Jp} > 0$ ) <sup>注)</sup> とした。

注)  $D_{Jp}$  : 日本人部分集団におけるプラセボ群に対する本剤群の差

$D_{Non-Jp}$  : 日本人以外の部分集団におけるプラセボ群に対する本剤群の差

日本人部分集団 (D\_Jp) 及び日本人以外の部分集団 (D\_Non-Jp) のプラセボ群に対する本剤群の Responder 割合の差の点推定値 (%) は、それぞれ 63.6%及び 42.5%といずれも 0 を上回っており、一貫性の達成基準を満たした。

#### <安全性の結果>

安全性解析対象集団 150 例 (本剤群 75 例及びプラセボ群 75 例) において、本剤群 53 例 (70.7%) 及びプラセボ群 47 例 (62.7%) で 1 件以上の TEAE が認められた。発現割合が最も高かった TEAE は「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、本剤群の 18 例 (24.0%) 及びプラセボ群の 22 例 (29.3%) に認められた。

このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は、本剤群 11 例 (14.7%)、プラセボ群では 10 例 (13.3%) に認められ、2 例以上で報告された本剤群の副作用は注射部位反応 3 例 (4.0%) であった。プラセボ群では注射部位疼痛及び神経皮膚炎各 3 例 (各 4.0%) であった。重篤な有害事象 (SAE) は本剤群の 5 例 (6.7%) 及びプラセボ群の 8 例 (10.7%) で報告された。本剤群 5 例の SAE は COVID-19 による肺炎、甲状腺乳頭癌、喘息、間質性肺疾患、筋骨格系胸痛であった。プラセボ群の 1 例 (敗血症及び腸間膜炎) を除き、いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。

本試験期間中の死亡例の報告はなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群 3 例 (4.0%) で報告されたが、本剤群ではみられなかった。

全体として、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図のいずれについても、両投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

#### 日本人集団における安全性 :

日本人部分集団 16 例 (両群各 8 例) において、本剤群 6 例 (75.0%) 及びプラセボ群 6 例 (75.0%) で 1 件以上の TEAE が認められ、本剤群で 2 例以上に認められた TEAE は上咽頭炎及びざ瘡であった。

治験薬投与下で発現した SAE はプラセボ群の 1 例 (急性心筋梗塞) で報告され、死亡あるいは治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

#### <薬物動態の結果>

本剤 300 mg Q2W 皮下投与後の血清中  $C_{trough}$  は Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した。Week 12 及び 24 時点の  $C_{trough}$  の平均値 (SD) は、それぞれ 59.8 (29.5) mg/L 及び 60.2 (34.7) mg/L であった。

#### <免疫原性の結果>

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、本剤群 7 例 (10.3%) 及びプラセボ群 3 例 (4.5%) で認められた。過半数の ADA 陽性反応は、低抗体価 (1,000 未満) で、高抗体価 (10,000 超) の ADA 反応は認められなかった。持続性 ADA 反応は本剤群で 2 例 (2.9%) に認められたが、治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。

治験薬投与下で発現した Nab 陽性反応は本剤群で 4 例 (5.9%) 及びプラセボ群で 2 例 (3.0%) に認められ、このうち本剤群の 3 例は中程度の抗体価の ADA 反応であった。

#### <薬力学の結果>

ベースラインの総 IgE 濃度の中央値は本剤群で 243.5 IU/mL (Q1~Q3 範囲 : 57.7~924.0 IU/mL)、プラセボ群で 169.0 IU/mL (Q1~Q3 範囲 : 47.3~997.0 IU/mL) で、本剤群で数値的に高かったが、範囲は重なっていた。24 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群で明らかな作用は認められなかったのに対し、本剤群で血清中 IgE 濃度の持続的かつ顕著な低下が見られ、Week 24 の血清中総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、本剤群で -60.02%、プラセボ群で -11.76%であった。

② 結節性痒疹患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC16460) <sup>75)76)</sup>**目的：****主要目的：**

PN 患者におけるそう痒反応に対する本剤の有効性のプラセボとの比較による検証

**副次目的：**

- PN 患者におけるそう痒及び皮膚病変の消失に対する有効性の検証
- HRQoL の改善の評価
- 安全性及び免疫原性の評価

**試験デザイン：**多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

**対象：**外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者

**主な選択基準：**

スクリーニング 3 ヶ月以上前に皮膚科医により PN と臨床診断された年齢 18 歳以上 80 歳以下の男女で、以下の規定を満たす PN 患者

1. Day 1 前の 7 日間における WI-NRS の平均値が 7 以上の患者
2. スクリーニング来院時及び Day 1 に、両脚、両腕又は体幹に最低 20 か所の PN 病変を有する患者
3. 過去に 2 週間の medium から superpotent の TCS の投与が奏効しなかった又は TCS が医学的に推奨されない患者
4. 安定した用量の外用皮膚軟化剤（保湿剤）を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上 1 日 1 回又は 2 回塗布していた患者

**主な除外基準：**

1. 薬剤使用又は医学的状态（ニューロパチー又は精神疾患など）に続発した PN を有する患者
2. 試験のアウトカム評価に影響する可能性がある PN 及び軽症のアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患がある患者
3. スクリーニング来院の前 6 ヶ月以内に重症度が中等症から重症の AD 患者
4. スクリーニング来院前の 2 週間以内、又はスクリーニング期間中に、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗原虫薬又は抗真菌薬の全身投与を必要とした活動性の慢性又は急性感染症（HIV 感染症を除く）患者

**試験方法：**

対象とした患者を本剤群又は対応するプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比率でランダム割付けし、それぞれの用法及び用量で 24 週間投与した。ランダム割付けに際しては、アトピーの既往（アトピー型又は非アトピー型）、TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び国・地域の因子により層別化した。

<本剤の投与>

Day 1 に初回用量 600 mg（300 mg を 2 回注射）投与後、300 mg を Q2W で皮下投与

<プラセボの投与>

Day 1 に初回用量（2 回注射）投与後、Q2W で 1 回皮下投与

皮膚乾燥に伴うそう痒が有効性評価に影響を与える交絡となる可能性を最小限に抑えるため、保湿剤（皮膚軟化剤）の 1 日 1 回又は 2 回塗布を Day 1 直前の連続 7 日間のうち 5 日間以上、及び Week 36 まで継続することとした。スクリーニング来院時に low から medium potency の TCS 又は TCI を安定的に使用していた被験者は、その TCS 又は TCI の 1 日 1 回塗布をスクリーニングから Week 24 まで漸減なしで継続することが許容された。皮膚病変が消失した領域があった場合、被験者はその特定の部位への TCS の塗布を中止することができ、病変が持続している部位への塗布は継続できることとした。スクリーニング来院時に high potency 又は superpotent の TCS を安定的に使用していた被験者は、TCS の強さを medium potency に下げ、スクリーニングから Week 24 まで毎日継続して塗布することとした。スクリーニングから Week 24 まで使用中止は許容されなかった。治

験期間中、被験者は救済治療として high potency 又は superpotent の TCS 又は TCI を必要に応じて使用できることとした。

投与期間：24 週間

観察期間：スクリーニング期間（2～4 週間）＋治験薬投与期間（24 週間）＋後観察期間（12 週間）

評価項目：

＜有効性＞

主要性評価項目

ベースラインから Week 12 までに WI-NRS が 4 点以上改善（減少）した被験者の割合（Week 12 の WI-NRS  $\geq$  4 点改善達成率）

重要な副次評価項目

- Week 24 の WI-NRS  $\geq$  4 点改善達成率
- Week 24 の IGA PN-S (0 又は 1) 達成率

その他の副次評価項目

- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS  $\geq$  4 点/ IGA PN-S (0 又は 1) 達成率（複合評価項目）
- 24 週間の治験薬投与期間中に WI-NRS  $\geq$  4 点改善達成率を指標とした、そう痒に対する効果発現までの時間
- ベースラインから Week 12 及び Week 24 までの WI-NRS の変化量
- ベースラインから Week 2、4、12 及び 24 までの WI-NRS の変化率
- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の経時的な変化率
- 以下の項目より評価したベースラインから Week 24 までの HRQoL の変化量：
  - DLQI の変化量
  - 皮膚疼痛 NRS の変化量
  - HADS 総スコアの変化量

＜安全性＞

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

＜薬物動態＞

血清中デュピルマブ濃度（C<sub>trough</sub>）：投与前、Week 4、8、12、24 及び 36 時点で測定

＜薬力学＞

血清中総 IgE 濃度

＜免疫原性＞

治験薬投与下で発現した、デュピルマブに対する抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（Nab）

---

統計解析：

＜解析対象集団＞

有効性解析集団：ITT 集団（ランダム割付された全ての被験者）に基づき、治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム割付された投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団：ランダム割付された治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし、実際に投与を受けた治験薬に従って解析を行った。

PK 解析対象集団：安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

ADA 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、治験薬の初回投与後の ADA 測定値を 1 つ以上有する安全性解析対象集団の全ての被験者を含めた。

＜有効性の主要解析＞

二値変数の主要評価項目及び重要な副次有効性評価項目の解析には、層別因子（アトピーの既往、

TCS 又は TCI の安定的使用の有無、及び地域 [数か国をまとめた]、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無で調整した CMH 検定を用いた。最初の WI-NRS 改善までの時間は、投与群、層別因子、及びベースラインの抗うつ薬の使用の有無を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。投与群の HR 及びその 95% CI 並びに p 値を示した。また、KM 曲線も提示した。

連続変数の副次有効性評価項目は、投与群、層別因子、ベースラインの抗うつ薬の使用の有無、及び関連するベースラインの測定値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。併用禁止薬／療法又は救済薬を使用した被験者のデータは、これらの薬剤／療法の使用後は欠測として扱い、使用時又は使用前の最悪値を用いて評価項目の欠測データを補完した（ベースライン後の全ての値が欠測している被験者については、ベースラインの値を用いて補完した）。

有効性の欠如により中止した被験者については、中止後に収集した全データを解析に使用し、必要に応じて WOCF 法を用いて欠測データを補完した。有効性の欠如以外の理由で中止した被験者については、MI 法を用いて評価項目の欠測データを補完した。

#### 多重性の考慮：

主要評価項目、主な副次有効性評価項目及び選択されたその他の評価項目を両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、試験レベルで多重性を調整した階層検定手順を用いた。

#### <安全性の解析>

全ての安全性解析は記述的に要約した。

#### <PK>

記述統計量を用いて経時的な濃度データを要約した。

#### 試験成績：

##### <対象集団>

試験の適格性を満たした計 160 例の PN 患者が本剤群（78 例）あるいはプラセボ群（82 例）にランダム割付され（ITT 集団）、有効性解析対象集団とした。このうち被験者の判断により治験薬の投与を受けなかった本剤群の 1 例を除く 159 例を安全性解析対象集団とした。

29 例（18.1%）が試験を中止し、このうちプラセボ群の 2 例（1.3%）は安全性の理由により中止した。投与期間の Week 24 前に本剤群 2 例（2.6%）、プラセボ群 25 例（30.5%）が投与を中止し、最も多く報告された中止理由は有効性の欠如（本剤群 2 例 [2.6%]、プラセボ群 14 例 [17.1%]）であった。プラセボ群の 2 例（2.4%）は TEAE により同意撤回した（重篤な急性胆嚢炎及び非重篤な神経性皮膚炎各 1 例）。

治験薬の平均曝露期間は、本剤群 165.9 日及びプラセボ群 143.0 日であった。本剤群の 75 例（97.4%）は 24 週間の投与期間を完了した。治験薬曝露期間が 24 週間を超えていたのは本剤群 66 例（85.7%）、プラセボ群 50 例（61.0%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。

ITT 集団における患者の平均年齢（SD）は、本剤群 51.0（15.8）歳、プラセボ群 46.7（15.2）歳で、女性の割合は本剤群 66.7%（52 例）、プラセボ群 62.2%（51 例）であった。

全被験者がベースライン時に活動性疾患を有しており、WI-NRS スコアの平均値（SD）は本剤群 8.5（0.969）、プラセボ群 8.5（1.045）であった。本剤群の 43.6%（34 例）及びプラセボ群の 48.8%（40 例）はアトピーの既往歴又は現病歴を有し、本剤群の 56.4%（44 例）及びプラセボ群の 56.1%（46 例）はベースライン時に TCS 又は TCI を安定的に使用していた。

#### <有効性の結果>

##### 主要及び重要な副次評価項目：

主要評価項目である Week 12 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率において、本剤群（37.2 %）はプラセボ群（22.0 %）に対し統計的有意差が認められた（P 0.0216）。

また重要な副次評価項目である Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率及び IGA PN-S（0 又は 1）達成率においても、本剤群はプラセボ群に対し統計的に有意な（P<0.0001）減少を示した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果 (ITT 集団)

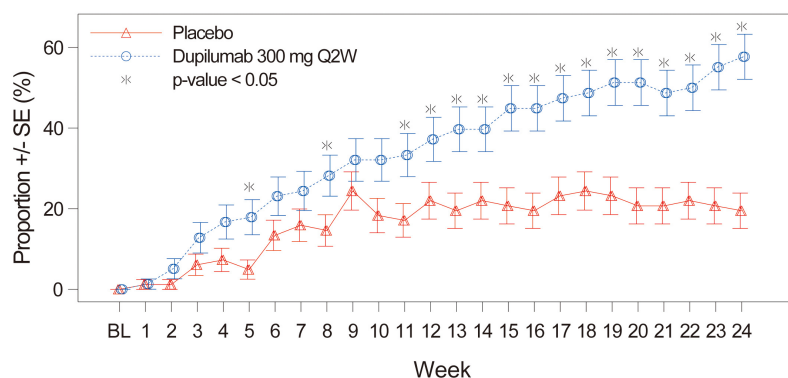
評価項目	本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=82)	両群の差 [95%信頼区間] p 値 <sup>(注)</sup>
Week 12 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率	37.2% (29 例)	22.0% (18 例)	16.8% [2.34, 31.16] 0.0216
Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率	57.7% (45 例)	19.5% (16 例)	42.6% [29.06, 56.08] <0.0001
Week 24 の IGA PN-S (0 又は 1)達成率	44.9% (35 例)	15.9% (13 例)	30.8% [16.37, 45.22] <0.0001

N : 評価対象例数

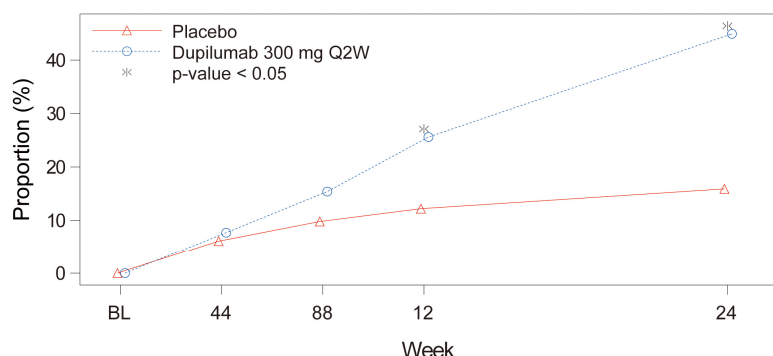
注) アトピーの既往の有無、TCS 又は TCI の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮した CMH 検定

そう痒及び皮膚病変に対する効果発現までの時間 :

本剤群の WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率は Week 11 までにプラセボ群を上回り、投与群間の有意差は Week 11 ( $p = 0.0130$ ) に認められた。以降両群の群間差は治験薬投与期間を通して名目上の有意性 ( $p < 0.05$ ) が維持され、Week 24 までプラトーに達することなく経時的に漸増した (図 1)。また IGA PN-S (0 又は 1)達成率により評価した PN 皮膚病変の減少は Week 12 で認められ ( $p = 0.0194$ )、Week 24 までプラトーに達することなく継続的に上昇した (図 2)。



1. ベースラインから Week 24 までの WI-NRS $\geq$ 4 点改善達成率の推移



2. ベースラインから Week 24 までの IGA PN-S (0 又は 1)達成率の推移

その他の副次評価項目 :

多重性を調整したその他の副次評価項目において、本剤群はプラセボに比べていずれも統計的に有意な改善を示した。

- Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点 / IGA PN-S (0 又は 1) 達成率 (複合評価項目)

ベースラインから Week 24 までに WI-NRS $\geq$ 4 点以上かつ Week 24 で IGA PN-S (0 又は 1) であった被験者の割合は、それぞれ本剤群 32.1%、プラセボ群 8.5%で、プラセボ群と比較して本剤群で

統計的有意差が認められた ( $p = 0.0001$ )。

- Week 12 の IGA PN-S (0 又は 1) 達成率  
本剤群における Week 12 の達成率 (25.6%) はプラセボ群の達成率 (12.2%) に対し統計的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p = 0.0194$ )。
- ベースラインから Week 24 までの WI-NRS の変化率  
ベースラインの WI-NRS スコアの週平均値 (SD) は、本剤群 (8.55 [0.97]) とプラセボ群 (8.50 [1.04]) で同程度であった。Week 24 週平均において本剤群ではプラセボ群に対する統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化率 (調整平均) の差は -23.16% (95% CI : -33.81%, -12.51%) であった ( $p < 0.0001$ )。  
週平均の変化率は、Week 4 から本剤群 (-30.09%) とプラセボ群 (-22.61%) で名目上有意な曲線の分離が見られ (プラセボ群との差 : -7.48% [95% CI : -14.30%, -0.66%],  $p = 0.0317$ )、以降、24 週間の治験薬投与期間を通して両群の差は徐々に拡大した。
- ベースラインから Week 24 までの DLQI の変化量  
ベースラインの DLQI スコアの平均値 (SD) は本剤群 (18.15 [6.47]) とプラセボ群 (18.23 [6.98]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの DLQI スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は -6.39 (95% CI : -8.42, -4.36) であった ( $p < 0.0001$ )。
- ベースラインから Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量  
ベースラインの皮膚疼痛 NRS スコアの週平均の平均値 (SD) は本剤群 (7.32 [2.43]) とプラセボ群 (7.15 [2.46]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの週平均においてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) の差は -1.61 (95% CI : -2.49, -0.73) であった ( $p = 0.0003$ )。
- ベースラインから Week 24 までの睡眠 NRS の変化量  
ベースラインの睡眠 NRS スコアの週平均の平均値 (SD) は本剤群 (4.37 [2.33]) とプラセボ群 (4.20 [2.48]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの週平均においてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) の差は 0.54 (95% CI : -0.22, 1.30) であった ( $p = 0.1658$ )。
- ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアの変化量  
ベースラインの HADS 総スコアの平均値 (SD) は、本剤群 (16.21 [7.65]) とプラセボ群 (15.86 [8.41]) で同程度であった。ベースラインから Week 24 までの HADS 総スコアにおいてプラセボ群と比較して本剤群では統計的に有意な減少が認められ、ベースラインからの変化量 (調整平均) のプラセボ群との差は -2.96 (95% CI : -4.73, -1.19) であった ( $p = 0.0010$ )。

その他の副次評価項目の結果 (ITT 集団)

評価項目	本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=82)	両群の差 [95%信頼区間] p 値 <sup>注)</sup>
Week 24 の WI-NRS $\geq$ 4 点 / IGA PN-S (0 又は 1) 達成率	32.1% (25 例)	8.5% (7 例)	25.5% [13.09, 37.86] 0.0001
Week 12 の IGA PN-S (0 又は 1) 達成率	25.6% (20 例)	12.2% (10 例)	14.8% [2.64, 26.99] 0.0194
Week 24 までの WI-NRS 変化率	-59.34% (6.39)	-36.18% (6.21)	-23.16% [-33.81, -12.51] <0.0001
Week 24 までの DLQI の変化量	-13.16 (1.21)	-6.77 (1.18)	-6.39 [-8.42, -4.36] <0.0001
Week 24 までの皮膚疼痛 NRS の変化量	-4.35 (0.53)	-2.74 (0.51)	-1.61 [-2.49, -0.73] 0.0003
Week 24 までの睡眠 NRS の変化量	1.30 (0.46)	0.76 (0.45)	0.54 (-0.22, 1.30) 0.1658
Week 24 までの HADS 総スコアの変化量	-5.55 (1.06)	-2.59 (1.03)	-2.96 [-4.73, -1.19] 0.0010

N : 評価対象例数

変化量・変化率 : 調整平均 (SD)

注) 両側有意水準 0.05 で検定する全体的な第一種の過誤を調整するため、多重性を調整した階層検定手順を用いた。



**<安全性の結果>**

安全性解析対象集団 159 例（本剤群 77 例及びプラセボ群 82 例）において、本剤群 44 例（57.1%）及びプラセボ群 42 例（51.2%）で 1 件以上の TEAE が認められた。最も発現割合が高かった TEAE は「感染症および寄生虫症」に分類される事象で、本剤群 19 例（24.7%）、プラセボ群で 15 例（18.3%）で認められた。

治験薬投与下で発現した SAE は本剤群の 2 例（2.6%）及びプラセボ群の 4 例（4.9%）で報告された。本剤群の 2 例には骨盤内炎症性疾患、急性腎盂腎炎、脂肪腫、子宮平滑筋腫が含まれ、プラセボ群の 4 例には皮膚 T 細胞リンパ腫、大顆粒リンパ球増多症、馬尾症候群、急性胆嚢炎、肩回旋筋腱板症候群が含まれたが、いずれの SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。

本試験期間中の死亡例の報告はなかった

治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群 1 例（1.2%）で報告されたが、本剤群ではみられなかった。

全体として、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図のいずれについても、両投与群間で臨床的に重要な経時的な傾向は認められなかった。

**<薬物動態の結果>**

本剤 300 mg Q2W 皮下投与後の血清中  $C_{trough}$  は Week 12 までに定常状態に達し、Week 24 まで地持続した。Week 12 及び 24 時点の  $C_{trough}$  の平均値 (SD) は、それぞれ 65.3 (32.7) mg/L 及び 68.6 (36.7) mg/L であった。

**<免疫原性の結果>**

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は本剤群 4 例（5.3%）に認められ、プラセボ群例では認められなかった。ADA 陽性反応は全て低抗体価（1,000 未満）で、持続性の ADA 反応は認められなかった。プラセボ群の 1 例（1.3%）で既存の免疫反応が認められた。Nab 陽性の被験者はいなかった。

**<薬力学の結果>**

ベースラインの血清中総 IgE 濃度の中央値は、本剤群（367.0 IU/mL [Q1~Q3 範囲：72.9~1155.0 IU/mL]）でプラセボ群（109.0 IU/mL [Q1~Q3 範囲：28.6~898.0 IU/mL]）と比較して数値的に高かったが、範囲は重なっていた。24 週間の治験薬投与期間を通してプラセボ群で明らかな変化は認められなかったのに対し本剤群では継続的で顕著な低下が認められ、Week 24 の総 IgE 濃度のベースラインからの変化率の中央値は本剤群で-62.18%、プラセボ群で-2.44%であった。

**気管支喘息**

持続性の喘息患者を対象に本剤の有効性及び安全性を EFC13579 試験でプラセボと比較検討し、また、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象に本剤の有効性及び安全性を EFC13691 試験でプラセボと比較検討した。

**① 持続性の喘息患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（EFC13579 試験：QUEST 試験）<sup>20, 21)</sup>****目的：****主要目的：**

持続性の喘息患者を対象とした本剤の有効性の評価

**副次目的：**

- 本剤の安全性及び忍容性の評価
- 健康関連の生活の質（HRQOL）の評価を含む患者報告アウトカム（PROs）による本剤の改善効果の評価
- デュピルマブの全身曝露量と抗薬物抗体（ADA）の発現頻度の評価

**試験デザイン：** 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

---

**対象：**持続型喘息患者

---

**主な選択基準：**

1. 「国際喘息ガイドライン（GINA）2014」に基づき、医師による喘息診断を12ヵ月以上前から受けている成人及び思春期（12歳以上）の患者
  2. 既存治療として中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（ICS）（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 以上で1日2回 [又は ICS 等価量]、最高用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル 2000 µg/日 [又は ICS 等価量] までとする）を2剤目の長期管理薬（長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬 [LABA]、ロイコトリエン受容体拮抗薬 [LTRA] など）とともに、Visit 1 の3ヵ月以上前から、かつ Visit 1 前1ヵ月以降は一定用量で併用投与している。3剤目の長期管理薬も可とした  
- 日本用の備考：18歳以上の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 200 µg 以上、1日2回（又は ICS 等価量）”とし、12～17歳の患者は、“フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg 以上、1日2回（又は ICS 等価量）”とした。
  3. Visit 1 及び Visit 2（ランダム化前）において、気管支拡張薬投与前の1秒量（FEV<sub>1</sub>）が成人では予測正常値の80%以下、思春期では予測正常値の90%以下である。さらに、ランダム化前に、FEV<sub>1</sub>の改善率が12%以上かつ改善量が200 mL以上の可逆性を認める。
  4. Visit 1 の前1年以内に喘息悪化により入院又は救急外来を受診したことがある又は喘息悪化に対してステロイド薬（経口又は非経口）の全身投与を1回以上受けたことがある。
- 

**主な除外基準：**

1. 体重が30kg未満の患者
  2. 慢性閉塞性肺疾患患者、又は肺機能障害の可能性を有する他の肺疾患患者（スクリーニングの12ヵ月以内の胸部X線で喘息以外の臨床的に顕著な肺疾患の所見がある）
  3. スクリーニング（Visit 1）の1ヵ月前からベースライン時まで重度の喘息増悪を有する患者
  4. スクリーニングの1ヵ月前以内に非選択性 β<sub>1</sub>遮断薬又は選択性 β<sub>1</sub>遮断薬の投与を開始、あるいは投与量を変更した患者
  5. Visit 1 の130日前以内に抗IgE治療（omalizumab）が行われた患者又は2ヵ月以内（又は半減期の5倍の期間）に他の生物学的製剤による治療が行われた患者／免疫抑制剤による治療が行われた患者
  6. Visit 1 の3ヵ月前以内にアレルギー免疫療法が開始された患者
  7. スクリーニングの3年前以内に気管支温熱療法がなされた患者
  8. 現在喫煙している又は Visit 1 の6ヵ月前以内に禁煙した患者（10 pack-year を超える喫煙歴を有する）
- 

**試験方法：**

本試験は、中等症から重症の喘息患者に本剤を投与したときの有効性と安全性を評価した第Ⅲ相、52週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本剤200 mg Q2W群、300 mg Q2W群、プラセボ200 mg Q2W群（本剤200 mg製剤に対応するプラセボをQ2W投与）又はプラセボ300 mg Q2W群（本剤300 mg製剤に対応するプラセボをQ2W投与）のいずれかの群に中等症から重症の喘息患者を2:2:1:1にランダムに割付け、スクリーニング時の年齢（18歳未満、18歳以上）、中央検査機関で測定した血中好酸球数（0.3 Giga/L未満、0.3 Giga/L以上）、ICSの用量（中用量、高用量）及び国別に層別化を行った。本試験では、中用量又は高用量のICS及び他の長期管理薬（LABA、長時間作用性抗コリン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びメチルキサンチン類など）の併用療法を継続した。

試験期間は、スクリーニング期間（4週間）、治験薬投与期間（52週間）及び投与後観察期間（12週間）の3期間から構成されており、患者ごとの総観察期間は67～69週間とした\*。

※LTS12551 試験に直接移行した患者では、投与後観察期間を設けなかった。

治験薬及び投与方法：

以下のいずれかの用法・用量に従い、治験薬を 52 週間皮下投与した。

- 本剤 200 mg Q2W 群：  
本剤初回用量 400 mg 投与後に 200 mg (1.14 mL) Q2W 投与
- 本剤 300 mg Q2W 群：  
本剤初回用量 600 mg 投与後に 300 mg (2 mL) Q2W 投与
- プラセボ 200 mg Q2W 群：  
本剤 200 mg に対応するプラセボの初回用量 (1.14 mL×2) を投与後、プラセボ 1.14 mL を Q2W 投与
- プラセボ 300 mg Q2W 群：  
本剤 300 mg に対応するプラセボの初回用量 (2.0 mL×2) を投与後、プラセボ 2.0 mL を Q2W 投与

基本治療：治験薬投与期間中、ICS/LABA を継続投与

発作治療薬：サルブタモール、levosalbutamol の定量噴霧式吸入器 (MDI) 又はネブライザー吸入液を必要に応じて投与

**評価項目：****<主要評価項目>**

- 52 週間の治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率
- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量

**<副次評価項目>**

- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化率 (重要な副次評価項目)
- ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L (300/μL) 以上、0.15 Giga/L (150/μL) 以上、0.3 Giga/L (300/μL) 未満並びにベースライン時の ICS が高用量の各部分集団における 2 つの主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する解析
- Week 24 時点の喘息患者の生活の質 (QOL) に関するアンケート標準活動版 (AQLQ [S]) のベースラインからの変化量 (ITT 集団及びベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L [300/μL] 以上の部分集団)
- Week 24 時点の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- 52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の入院又は救急外来の受診に至った喘息の重度増悪の年換算発生率
- 52 週間の治験薬投与期間中の LOAC の年換算発生率
- 喘息の重度増悪の初回発生までの期間、LOAC の初回発生までの期間
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52 時点の他の肺機能検査 (FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合、朝及び夕のピークフロー [PEF]、努力肺活量 [FVC]、最大中間呼気流速 [FEF<sub>25-75%</sub>]、気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>) のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、24、36 及び 52 時点の下記の項目のベースラインからの変化量：
  - ACQ スコア (5 及び 7 項目版)
  - 朝及び夕の喘息症状スコア
  - 夜間覚醒
  - 発作治療薬の 1 日当たりの使用噴霧数
- Week 12、24、36 及び 52 時点の下記の項目のベースラインからの変化量：
  - 患者報告アウトカム：AQLQ [S]、欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階 (EQ-5D-5L)、病院における不安と抑うつに関する質問票 (HADS)、副鼻腔に関する評価質問票 (SNOT-22：両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎を併発している患者のみを対象)、12 歳以上の鼻炎・結膜炎患者の生活の質に関するアンケート標準版 (RQLQ [S]+12：アレルギー性鼻炎を併発している患者のみを対象)

**<安全性>**

治験薬投与下に発現した有害事象、バイタルサイン、心電図 (ECG) パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査

**<薬物動態>**

血清中デュピルマブ濃度：

Visit 2 (Day 1) で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 2、4、8、12、16、24、36 及び 52 時点でデュピルマブのトラフ濃度並びに Week 56、60 及び 64 時点で投与後観察期間中の血清中デュピルマブを測定した。

**<薬力学>**

バイオマーカー：血中好酸球、呼気一酸化窒素 (FeNO)、好酸球カチオン性蛋白 (ECP)、エオタキシン-3、免疫グロブリン E (IgE)、胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC)、ペリオスチン及び乳酸脱水素酵素 (LDH)

Visit 2 (Day 1)、Week 12、24、36 及び 52 時点で ECP、エオタキシン 3、IgE 及び TARC を評価した。Day 1、Week 4、12 及び 52 時点でペリオスチン、Day 1 及びその後 Week 64 まで 4 週ごとに血中好酸球数及び LDH、Day 1、Week 2、4、8、16、20、24、28、36、48、52、56、60 及び 64 時点で FeNO を測定した。

**<抗薬物抗体 (ADA) >**

Visit 2 (Day 1)、Week 12、24、52 及び 64 時点で ADA の状態 (陰性又は抗体価) を測定した。

**統計解析：****解析対象集団：**

有効性評価項目の主要解析対象集団は、ランダム化された全ての患者とした (ITT 集団)。有効性の解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて実施し、各本剤群とそれぞれに対応するプラセボ群との対比較を行った。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた全ての患者とした (ランダム化で割付けられた投与群と異なる投与を受けた患者では、実際に投与された群として安全性解析を実施した)。

安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を薬物動態 (PK) 解析対象集団とした (患者は、実際に投与された群として解析された)。

安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定で、欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を抗薬物抗体 (ADA) 解析対象集団とした。

**<有効性>****主要評価項目の解析：**

- 重度の喘息増悪の年換算発生率を負の二項回帰モデルを用いて解析した。52 週間の治験薬投与期間中に発生した重度喘息増悪のイベント総数を応答変数として、投与群、年齢、地域 (複数国の併合)、ベースライン時の血中好酸球数の区分、ベースライン時の ICS 投与量及び治験開始前 1 年以内の重度の喘息増悪の発生回数を共変量としてモデルに含めた。治験薬の投与を中止したが治験を中止していない患者について、Visit 18 までの全ての重度の喘息増悪を患者が投与中であったか否かにかかわらず主要解析に含めた。52 週間の治験薬投与期間終了前に治験を中止した患者について、最後に連絡を取った日までの全ての観察された重度の喘息増悪を解析に含めた。対数変換した観察期間をオフセット変数とした。
- Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量を mixed-effect model with repeated measures (MMRM) 法を用いて解析した。Week 12 時点の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量を応答変数として、投与群、年齢、性別、身長、地域 (複数国の併合)、ベースライン時の血中好酸球数の区分、ベースライン時の ICS 投与量、来院、投与群-来院の交互作用、ベースライン時の FEV<sub>1</sub> 値及びベースライン-来院の交互作用を共変量としてモデルに含めることとした。Week 12 時点の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量を投与群間で比較するため、mixed-effect model を用いて統計的推定を行った。Week 12 時点以前に投与を中止した患者についても中止時以降の Week 12 時点までの FEV<sub>1</sub> 値を主要解析に含めた。
- 本剤 200 mg Q2W 及び 300 mg Q2W に関して、2 つの主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の選択された副次評価項目の全体の第一種の過誤を制御するため、階層的検定手順を採用した。

- ベースライン時の血中好酸球数 (0.3 Giga/L [300/ $\mu$ L] 以上、0.3 Giga/L [300/ $\mu$ L] 未満 ; 0.15 Giga/L [150/ $\mu$ L] 以上、0.15 Giga/L [150/ $\mu$ L] 未満) 並びにランダム化時の基本治療の ICS 投与量 (中用量、高用量) ごとに部分集団解析を行った。

#### <安全性>

安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG パラメータについて、治験薬投与期間中の臨床的に意味がある異常所見 (PCSA) を示した例数を示した。

#### 試験成績 :

##### <対象集団>

本試験では、喘息患者 1902 例が次の 4 投与群のいずれかにランダムに割付けられ、その内訳は本剤 200 mg Q2W 群 631 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 317 例、本剤 300 mg Q2W 群 633 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 321 例であった (ITT 集団及び有効性解析集団)。

ランダム化された集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、各投与群で同様であった。全症例の平均年齢は 47.9 歳 (範囲 : 12~84 歳) であった。思春期の患者 (12 歳以上 18 歳未満) は 107 例 (5.6%)、65 歳以上の患者は 251 例 (13.2%)、75 歳以上の患者は 36 例 (1.9%) で、全症例の 62.9% が女性で、全症例の 82.9% が白人、11.7% がアジア人、4.2% が黒人であった。

疾患特性の全症例の平均値は、FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合 58%、ACQ-5 スコア 2.76、組入れ前 1 年間の喘息の重度増悪の発生回数 2.09 回であり、血中好酸球数 0.36 Giga/L、FeNO 濃度 35.0 ppb、血清中 IgE 濃度が 432.40 IU/mL、気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> が 1.78 L であった。また、全症例の 82.3% がアトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎を有する患者の割合 (68.6%) が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸及び AD を有する患者の割合は、それぞれ 18.1%、12.7%、10.3% であった。

ランダム化された 1902 例のうち 1897 例に治験薬が投与され、本剤 200 mg Q2W 群 631 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 313 例、本剤 300 mg Q2W 群 632 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 321 例であった (安全性解析対象集団)。当該集団の 1897 例のデータカットオフ時点での内訳は、治験薬投与完了例数が 1434 例、治験薬の投与継続例数が 235 例、治験薬の投与中止に至った例数が 228 例であった。

治験薬の投与中止例は、本剤 200 mg Q2W 群 11.1% (70/631 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 12.0% (38/317 例)、本剤 300 mg Q2W 群 13.4% (85/633 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 10.9% (35/321 例) に認められ、投与群間で大きな違いはみられなかった。

主な中止理由は有害事象 (本剤 200 mg Q2W 群 21 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 19 例、本剤 300 mg Q2W 群 46 例及びプラセボ 300 mg Q2W 群 10 例) 並びに効果不十分 (本剤 200 mg Q2W 群 4 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 3 例、本剤 300 mg Q2W 群 3 例及びプラセボ 300 mg Q2W 群 5 例) であった。

治験薬の曝露期間は、投与群間で同様であり、その平均値は本剤 200 mg Q2W 群 340.4 日、本剤 300 mg Q2W 群 333.4 日、プラセボ 200 mg Q2W 群 337.3 日及びプラセボ 300 mg Q2W 群 344.4 日であった。

本試験では、日本人患者 114 例 (成人 : 109 例、思春期 : 5 例) が以下の投与群にランダムに割付けられ、全症例に治験薬が投与され、本剤 200 mg Q2W 群 37 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 19 例 (思春期 2 例)、本剤 300 mg Q2W 群 41 例 (思春期 3 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 17 例であった (ITT 集団)。全投与期間 (52 週間) での治験薬の投与中止の割合は、本剤 200 mg Q2W 群 8.1% (3/37 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 15.8% (3/19 例)、本剤 300 mg Q2W 群 12.2% (5/41 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 5.9% (1/17 例) であり、主な投与中止理由は、有害事象 (本剤 200 mg Q2W 群 2 例、本剤 300 mg Q2W 群 5 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 1 例) であった。

#### <有効性の結果>

##### 主要評価項目 :

本試験の有効性の主な結果を以下のとおりに示す (ITT 集団)。

本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群は、それぞれのプラセボ群と比較して、52 週間の重度の喘息増悪の年換算発生率の有意な低下（両群いずれも  $p<0.0001$ ）並びに Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> の有意な改善（両群いずれも  $p<0.0001$ ）を示した。日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

Week 52 時点で、プラセボと比較して、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群は、ITT 集団で重度の喘息増悪リスクをそれぞれ 47.7%及び 46.0%低減した（両群いずれも  $p<0.0001$ ）。

Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で大きく、ベースラインからの変化量（調整平均値）のプラセボ群との差（ITT 集団）は 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 0.14 L 及び 0.13 L であった（両群いずれも  $p<0.0001$ ）。気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> の改善は、速やかで、Week 2 時点からプラセボ群に対する有意差が示され、52 週間の治験薬投与期間にわたって持続した。

#### 副次評価項目：

ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L (300/ $\mu$ L) 以上の患者集団では、重度の喘息増悪の年換算発生率のプラセボ群との相対リスク減少率は、200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 65.8%及び 67.4%であった。

ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L (300/ $\mu$ L) 未満の患者集団では、重度の喘息増悪の年換算発生率の低下は、本剤両投与群とも統計的に有意ではなかった。これは主にベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L (150/ $\mu$ L) 未満の患者集団での結果に起因しており、喘息の重度増悪の低下に有意な効果を認めなかった。対照的に、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L (150/ $\mu$ L) 以上 0.3 Giga/L (300/ $\mu$ L) 未満では、重度の喘息増悪リスクが、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 35.6%及び 44.3%低下した。

Week 12 時点での気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量（調整平均値）のプラセボ群との差は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.15 Giga/L 以上の集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群でそれぞれ 0.17 L 及び 0.15 L であり、HEosITT 集団では、それぞれ 0.21 L 及び 0.24 L であり、ITT 集団での差より大きく、統計的に有意であった（両群いずれも  $p<0.0001$ ）。LEos 集団では、本剤 200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群で、それぞれ 0.08 L 及び 0.04 L であり、前者では有意な差（ $p=0.024$ ）であった。

本剤の両投与群は、喘息のコントロール（ACQ-5）の改善、朝及び夕の喘息症状の軽減、生活の質（AQLQ）の改善、発作治療薬使用の減少を示した。

また、本剤の両投与群は、慢性副鼻腔炎又は鼻茸を併発している患者での SNOT-22 スコアの改善並びにアレルギー性鼻炎を併発している患者での RQLQ スコアは臨床的に意味のある改善を示し、これらの臨床効果は、治験薬投与期間終了時まで持続した。

思春期（12 歳以上18 歳未満）の患者集団（107 例）で、重度の喘息増悪の年換算発生率の低下は、本剤200 mg Q2W群ではITT 集団と同様であったが、300 mg Q2W群ではプラセボ群との差が認められなかった。Week 12 時点での気管支拡張薬投与前のFEV<sub>1</sub> の有意な改善が本剤の両投与群で示され、Week 12 時点のベースラインからの変化量（調整平均）のプラセボ群との差は、本剤 200 mg Q2W群及び300 mg Q2W群で、それぞれ0.36 L 及び0.27 L であった。

日本人集団（114例）の重度の喘息増悪の年換算発生率の点推定値は、本剤200 mg Q2W群0.462、プラセボ200 mg Q2W群0.821であり、300 mg Q2W群0.309及びプラセボ300 mg Q2W群1.232であり、プラセボ群との相対リスクの点推定値は、それぞれ0.563 及び0.251 であった。Week 12時点の気管支拡張薬投与前のFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量について、本剤200 mg Q2W群とプラセボ200 mg Q2W群との調整平均の差は0.20 L、300 mg Q2W群とプラセボ300 mg Q2W群との調整平均の差は0.17 Lであった。

有効性の主な結果の要約 (ITT 集団)

評価項目	200 mg Q2W		300 mg Q2W	
	プラセボ 200 mg Q2W (n=317)	本剤 200 mg Q2W (n=631)	プラセボ 300 mg Q2 W (n=321)	本剤 300 mg Q2W (n=633)
喘息増悪の発生率(回/年) [95%CI]	0.871 [0.724, 1.048]	0.456 [0.389, 0.534]	0.970 [0.810, 1.160]	0.524 [0.450, 0.611]
相対リスク (95%CI) p 値	0.523 (0.413, 0.662) <0.0001		0.540 (0.430, 0.680) <0.0001	
Week12 の FEV <sub>1</sub> の変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.18 0.14 (0.08, 0.19) <0.0001	0.32	0.21 0.13 (0.08, 0.18) <0.0001	0.34
Week24 の ACQ-5 変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	-1.10 -0.35 (-0.48, -0.21) <0.0001	-1.44	-1.21 -0.19 (-0.32, -0.05) 0.0069	-1.40
Week24 の AQLQ 変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.94 0.20 (0.06, 0.34) 0.0039	1.14	1.00 0.15 (0.01, 0.28) 0.0298	1.15

※調整平均値

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

投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率 (日本人部分集団、OC)

投与群	200 mg/1.14 mL 群 (37 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (19 例)	300 mg/2 mL 群 (41 例)	プラセボ/2 mL 群 (17 例)
総観察期間 (人・年)	36.2	18.6	40.2	17
喘息増悪発現回数 (回)	16	17	17	21
年間増悪発現率 (回/人・年)	0.442	0.916	0.423	1.238
年間増悪発現率 a) (回/人・年) [95%信頼区間]	0.462 [0.221, 0.964]	0.821 [0.336, 2.008]	0.309 [0.139, 0.687]	1.232 [0.502, 3.025]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.563 [0.175, 1.814]	—	0.251 [0.072, 0.874]	—

a) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与 12 週後の気管支拡張投与前 FEV<sub>1</sub> (L) の変化量 (日本人部分集団、OC)

投与群	200 mg/1.14 mL 群 (37 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (19 例)	300 mg/2 mL 群 (41 例)	プラセボ/2 mL 群 (17 例)
ベースライン	1.77 ± 0.70 (37)	1.58 ± 0.44 (19)	1.75 ± 0.64 (41)	1.76 ± 0.43 (17)
投与 12 週後	2.23 ± 0.69 (37)	1.85 ± 0.58 (19)	2.02 ± 0.63 (41)	1.88 ± 0.55 (17)
ベースラインからの変化量	0.45 ± 0.42 (37)	0.26 ± 0.27 (19)	0.28 ± 0.43 (41)	0.12 ± 0.32 (17)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.20 [-0.00, 0.41]	—	0.17 [-0.04, 0.37]	—

平均値 ± 標準偏差 (例数)

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

有効性の主な結果の要約 (ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L (300/00) 以上の患者集団)

評価項目	200 mg Q2W		300 mg Q2W	
	プラセボ 200 mg Q2W (n=148)	本剤 200 mg Q2W (n=264)	プラセボ 300 mg Q2 W (n=142)	本剤 300 mg Q2W (n=277)
喘息増悪の発生率(回/年) [95%CI]	1.081 [0.846, 1.382]	0.370 [0.289, 0.475]	1.236 [0.972, 1.571]	0.403 [0.317, 0.512]
相対リスク (95%CI) p 値	0.342 (0.244, 0.480) <0.0001		0.326 (0.234, 0.454) <0.0001	
Week12 の FEV <sub>1</sub> の変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.21 0.21 (0.13, 0.29) <0.0001	0.43	0.22 0.24 (0.16, 0.32) <0.0001	0.47
Week24 の ACQ-5 変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	-1.12 -0.58 (-0.78, -0.38) <0.0001	-1.70	-1.19 -0.41 (-0.62, -0.21) <0.0001	-1.60
Week24 の AQLQ 変化量* プラセボとの差 (95%CI) p 値	0.96 0.41 (0.20, 0.62) 0.0001	1.37	0.98 0.34 (0.13, 0.54) 0.0013	1.32

※調整平均値

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

### ＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団（全集団）は、1897 例であった（本剤 200 mg Q2W 群 631 例、プラセボ 200 mg Q2W 群 313 例、本剤 300 mg Q2W 群 632 例、プラセボ 300 mg Q2W 群 321 例）。有害事象の発現率は、本剤 200 mg Q2W 群 80.5%（508/631 例）、プラセボ 200 mg Q2W 群 82.1%（257/313 例）、300 mg Q2W 群 81.5%（515/632 例）及びプラセボ 300 mg Q2W 群 84.1%（270/321 例）と投与群間で同様であった。主な有害事象（いずれかの群で発現率 3%以上）以下の通りであった。

いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
	200 mg Q2W 群 (631 例)	200 mg Q2W 群 (313 例)	300 mg Q2W 群 (632 例)	300 mg Q2W 群 (321 例)
ウイルス性上気道感染	119 (18.9)	60 (19.2)	111 (17.6)	64 (19.9)
注射部位紅斑	76 (12.0)	13 (4.2)	98 (15.5)	22 (6.9)
気管支炎	73 (11.6)	47 (15.0)	71 (11.2)	42 (13.1)
上気道感染	69 (10.9)	37 (11.8)	77 (12.2)	49 (15.3)
頭痛	46 (7.3)	26 (8.3)	40 (6.3)	25 (7.8)
インフルエンザ	36 (5.7)	29 (9.3)	38 (6.0)	22 (6.9)
副鼻腔炎	36 (5.7)	27 (8.6)	26 (4.1)	29 (9.0)
偶発的過量投与	33 (5.2)	16 (5.1)	33 (5.2)	16 (5.0)
背部痛	30 (4.8)	16 (5.1)	25 (4.0)	7 (2.2)
咽頭炎	29 (4.6)	13 (4.2)	24 (3.8)	16 (5.0)
口腔咽頭痛	24 (3.8)	6 (1.9)	18 (2.8)	4 (1.2)
注射部位浮腫	23 (3.6)	2 (0.6)	40 (6.3)	5 (1.6)
注射部位そう痒感	21 (3.3)	1 (0.3)	31 (4.9)	3 (0.9)
アレルギー性鼻炎	21 (3.3)	16 (5.1)	18 (2.8)	15 (4.7)
好酸球増加症	21 (3.3)	2 (0.6)	17 (2.7)	0
下痢	21 (3.3)	9 (2.9)	15 (2.4)	6 (1.9)
注射部位疼痛	20 (3.2)	4 (1.3)	18 (2.8)	8 (2.5)
胃腸炎	18 (2.9)	6 (1.9)	25 (4.0)	15 (4.7)
咳嗽	18 (2.9)	15 (4.8)	13 (2.1)	4 (1.2)
尿路感染	17 (2.7)	17 (5.4)	19 (3.0)	12 (3.7)
急性副鼻腔炎	16 (2.5)	10 (3.2)	10 (1.6)	15 (4.7)
関節痛	15 (2.4)	10 (3.2)	19 (3.0)	11 (3.4)
喘息	14 (2.2)	10 (3.2)	6 (0.9)	4 (1.2)
悪心	6 (1.0)	6 (1.9)	13 (2.1)	10 (3.1)

例数 (%)

MedDra version 18.0

本剤 200 mg Q2W 群及び本剤 300 mg Q2W 群に対応するプラセボ群に比べて、本剤群でより高い頻度で報告された有害事象（本剤併合群で 2%以上かつプラセボ併合群との差が 1%以上）は、注射部位紅斑、注射部位浮腫、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、口腔咽頭痛及び好酸球増加症であった。これらの有害事象のうち、注射部位紅斑、注射部位浮腫及び注射部位そう痒感は、本剤 200 mg Q2W 群に比べて本剤 300 mg Q2W 群で発現率が高かった。

重篤な有害事象は、本剤 200 mg Q2W 群 7.8%（49/631 例）、プラセボ 200 mg Q2W 群 8.3%（26/313 例）、本剤 300 mg Q2W 群 8.7%（55/632 例）及びプラセボ 300 mg Q2W 群 8.4%（27/321 例）に認められた。これらのうち本剤 300 mg Q2W 群 4 例（好酸球増加症、慢性好酸球性 10 肺炎、アナフィラキシー反応、注射部位紅斑/注射部位炎症/注射部位浮腫各 1 例）、プラセボ 300 mg Q2W 群 1 例（好中球減少症）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。最もよくみられた重篤な有害事象は喘息で、その発現頻度はプラセボ群に比べて本剤の両群で共に低かった。

死亡に至った有害事象（投与期間中）は、本剤 200 mg Q2W 群 1 例（0.2%：肺塞栓症）、本剤 300 mg Q2W 群 4 例（0.6%：心肺停止、呼吸抑制に伴う心肺停止、急性心筋梗塞、心室性頻脈・多臓器機能不全症候群を伴ううっ血性心不全各 1 例）、プラセボ 200 mg Q2W 群 3 例（1.0%：自殺既遂、甲状腺未分化癌、肺塞栓症各 1 例）に認められた（プラセボ 300 mg Q2W 群 0 例）。また、治験薬の投与中止約 6 ヶ月後に 1 例（出血性壊死性膵炎）の死亡例（本剤 300 mg Q2W 群）がみられた。いずれの死亡例も治験薬との関連は否定された。



治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 200 mg Q2W 群 3.0% (19/631 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 6.1% (19/313 例)、300 mg Q2W 群 7.0% (44/632 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 群 3.1% (10/321 例) に認められた。最も多く報告された当該有害事象は、注射部位紅斑 (本剤併合群 14 例、プラセボ併合群 0 例) であった。

副作用は、本剤200 mg Q2W群20.4% (129/631例)、プラセボ200 mg Q2W 群11.2% (35/313 例)、本剤300 mg Q2W 群22.6% (143/632例) 及びプラセボ300 mg Q2W 群14.0% (45/321例) に認められた。

バイタルサイン、臨床検査及び ECG 所見に、本剤投与に関連した臨床的に意味のある変化はなかった。

思春期の患者集団での安全性プロファイルは、成人の患者集団と概ね同様であった。最もよくみられた有害事象は、主にウイルス性上気道感染であり、死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象及び有害事象により治験薬の投与を中止した患者は少なかった。

日本人集団の安全性解析対象集団は、本剤200 mg Q2W群37例、プラセボ200 mg Q2W群19例 (思春期2例)、本剤300 mg Q2W群41例 (思春期3例) 及びプラセボ300 mg Q2W群17例であった。日本人集団の有害事象の発現率は、本剤200 mg Q2W群86.5% (32/37 例)、プラセボ200 mg Q2W 群89.5% (17/19 例)、本剤300 mg Q2W群92.7% (38/41 例) 及びプラセボ300 mg Q2W群100% (17/17 例) であった。日本人集団の主な有害事象 (いずれか群で3例以上発現) は以下の通りであった。

いずれかの群で3例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人集団)

有害事象	本剤 200 mg Q2W 群 (37 例)	プラセボ 200 mg Q2W 群 (19 例)	本剤 300 mg Q2W 群 (41 例)	プラセボ 300 mg Q2W 群 (17 例)
ウイルス性上気道感染	24 (64.9)	13 (68.4)	20 (48.8)	7 (41.2)
注射部位紅斑	7 (18.9)	0	4 (9.8)	1 (5.9)
気管支炎	4 (10.8)	5 (26.3)	2 (4.9)	4 (23.5)
頭痛	4 (10.8)	1 (5.3)	3 (7.3)	1 (5.9)
咽頭炎	3 (8.1)	2 (10.5)	2 (4.9)	3 (17.6)
注射部位そう痒感	3 (8.1)	0	3 (7.3)	0
扁桃炎	3 (8.1)	0	0	0
インフルエンザ	2 (5.4)	4 (21.1)	5 (12.2)	0
発熱	1 (2.7)	1 (5.3)	4 (9.8)	0
胃腸炎	1 (2.7)	0	4 (9.8)	2 (11.8)
中耳炎	0	1 (5.3)	0	3 (17.6)

例数 (%)

日本人集団での重篤な有害事象は、本剤200 mg Q2W群4 例 (10.8% : 喉頭浮腫及び多発性軟骨炎1 例、小腸癌1 例、喘息1 例、直腸腺癌1 例)、プラセボ200 mg Q2W群1 例 (5.3% : 原発性アルドステロン症1 例)、本剤300 mg Q2W群6 例 (14.6% : 結腸腺癌1 例、子宮頸部嚢胞1 例、妊娠及びうつ病1 例、転倒、大腿骨骨折及び手首関節骨折1 例、胃腸炎1 例、喘息及びアナフィラキシー反応1 例) 及びプラセボ300 mg Q2W群2 例 (11.8% : 変形性関節症及び椎間板突出各1 例) に認められた。これらのうち本剤300 mg Q2W群で報告されたアナフィラキシー反応1例は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人集団で死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団で治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤200 mg Q2W群2 例、本剤300 mg Q2W群 5 例、プラセボ200 mg Q2W群1 例に認められ、プラセボ300 mg Q2W群では認められなかった。

副作用は、本剤 200 mg Q2W 群 37.8% (14/37 例)、プラセボ 200 mg Q2W 群 5.3% (1/19 例)、本剤 300 mg Q2W 群 22.0% (9/41 例) 及びプラセボ 300 mg Q2W 29.4% (5/17 例) に認められた。

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

**<薬物動態の結果>**

本剤の皮下投与後、いずれの投与量も Week 16 までに定常状態に到達したと考えられた。本剤 200 mg Q2W から 300 mg Q2W に増量したときの定常状態での平均  $C_{trough}$  (36.5 mg/L から 67.8 mg/L) は、成人患者では用量比例性に近い増加を示した (1.5 倍の投与増加に対して 1.86 倍の増加)。用量比例性を僅かに上回る増加を示したことから、一部の患者で標的介在性の消失経路が完全な飽和には到達していないことが示唆された。

思春期患者でのデュピルマブの曝露量は、主に体重差により、各用法・用量で成人患者よりも高かった (本剤 200 mg Q2W 又は 300 mg Q2W 投与での思春期患者の定常状態での  $C_{trough}$  は、それぞれ平均 46.7 mg/L 又は 107 mg/L)。体重補正後、思春期患者での年齢に関連する PK の違いは認められなかった。

**<薬力学の結果>**

本剤投与により、総 IgE、TARC、ペリオスチン及び FeNO の値がプラセボと比べて大幅に低下した。ベースライン後の初回評価時点 (FeNO では Week 2、ペリオスチンでは Week 4、TARC 及びエオタキシン-3 では Week 12) で、PD バイオマーカーの低下は、ほぼ最大であったと考えられた。一方、総 IgE は投与期間を通して持続的に低下した。PD に対する効果は、本剤の両投与群で概ね同様であった。一部の患者では、血清中 ECP の一過性の増加が認められた。

本剤反復皮下投与時の喘息患者における 2 型炎症マーカー推移

マーカー	用法・用量	ベースライン	投与 4 週	投与 12 週	投与 16 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
血中好酸球数 ( $\mu$ L)	200 mg Q2W	351 $\pm$ 348 (630)	491 $\pm$ 682 (610)	469 $\pm$ 639 (595)	458 $\pm$ 555 (589)	442 $\pm$ 675 (578)	395 $\pm$ 493 (573)	374 $\pm$ 462 (465)
	300 mg Q2W	351 $\pm$ 370 (632)	471 $\pm$ 751 (616)	440 $\pm$ 585 (595)	443 $\pm$ 531 (596)	405 $\pm$ 531 (577)	361 $\pm$ 449 (568)	329 $\pm$ 442 (476)
FeNO (ppb)	200 mg Q2W	34.4 $\pm$ 34.9 (624)	19.3 $\pm$ 13.4 (594)	19.0 $\pm$ 13.8 (584)	18.4 $\pm$ 13.3 (572)	18.0 $\pm$ 11.3 (562)	17.2 $\pm$ 10.2 (532)	17.6 $\pm$ 10.8 (434)
	300 mg Q2W	34.0 $\pm$ 29.8 (626)	18.8 $\pm$ 12.6 (599)	17.9 $\pm$ 12.5 (576)	18.6 $\pm$ 14.1 (565)	17.9 $\pm$ 11.8 (561)	17.7 $\pm$ 11.6 (537)	17.5 $\pm$ 10.3 (426)
血清中ペリオ スチン濃度 (ng/mL)	200 mg Q2W	79.9 $\pm$ 39.1 (627)	64.8 $\pm$ 24.0 (610)	63.7 $\pm$ 21.6 (616)	—	—	—	61.1 $\pm$ 19.0 (505)
	300 mg Q2W	78.4 $\pm$ 37.9 (629)	63.6 $\pm$ 24.3 (615)	63.0 $\pm$ 24.6 (614)	—	—	—	59.8 $\pm$ 25.0 (490)
血清中 総 IgE 濃度 (IU/mL)	200 mg Q2W	461 $\pm$ 817 (626)	—	300 $\pm$ 617 (619)	—	213 $\pm$ 483 (597)	178 $\pm$ 444 (566)	151 $\pm$ 397 (498)
	300 mg Q2W	415 $\pm$ 701 (626)	—	280 $\pm$ 588 (622)	—	215 $\pm$ 491 (594)	166 $\pm$ 383 (565)	136 $\pm$ 322 (482)
血漿中エオタ キシン-3 濃度 (pg/mL)	200 mg Q2W	78.2 $\pm$ 339.5 (620)	—	42.9 $\pm$ 222.6 (617)	—	40.8 $\pm$ 332.1 (593)	92.0 $\pm$ 1460.6 (579)	143.8 $\pm$ 2464.4 (489)
	300 mg Q2W	69.5 $\pm$ 481.5 (625)	—	30.6 $\pm$ 131.5 (623)	—	28.2 $\pm$ 58.2 (592)	27.5 $\pm$ 42.3 (575)	29.1 $\pm$ 37.1 (473)

**<免疫原性の結果>**

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応の発現頻度は、本剤 200 mg Q2W 群よりも 300 mg Q2W 群で低かった (200 mg Q2W 群 9.3%、300 mg Q2W 群 5.1%、プラセボ併合群 3.5%)。持続性反応の発現頻度も本剤 200 mg Q2W 群 (4.2%) よりも 300 mg Q2W 群 (2.1%) で低かった (プラセボ併合群は 1.1%)。ADA 反応のほとんどは低抗体価で、本剤群で高抗体価 (>10,000) の ADA 反応を示した症例数は 8 例 (本剤 200 mg Q2W 群 5 例及び 300 mg Q2W 群 3 例) であった。NAb 陽性反応の発現頻度は、プラセボ併合群の 1.6% に対し、本剤 200 mg Q2W 群 4.3% 並びに 300 mg Q2W 群 2.2% であった。本剤群の高抗体価の ADA 反応例 8 例は全て NAb 陽性であった。デュピルマブの曝露量は、高抗体価の ADA 陽性 8 例での顕著な減少を除き、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で広く重なっていた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

## ② ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした二重盲検法による国際第Ⅲ相試験（EFC13691 試験：VENTURE 試験）<sup>22, 23)</sup>

### 目的：

#### 主要目的：

ステロイド依存性の重症喘息患者を対象として、維持療法として用いられる経口ステロイド薬（OCS）の維持量の減少に及ぼす本剤の有効性のプラセボとの比較検討

#### 副次目的：

- 本剤の安全性及び忍容性の評価
- 患者報告アウトカム（PROs）による本剤の改善効果を評価
- デュピルマブの全身曝露量と抗薬物抗体（ADA）の発現頻度の評価

**試験デザイン：**国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

**対象：**ステロイド依存性の重症喘息患者

#### 主な選択基準：

1. 「国際喘息ガイドライン（GINA）2014」に基づき、医師による喘息診断を12 ヶ月以上前から受けている成人及び思春期（12 歳以上）の患者
2. 重症の喘息を有し、Visit 1 の6 ヶ月以上前から定期的に処方された全身性ステロイド薬による維持治療が十分に記録されており、Visit 1 の前4 週間はOCS を一定用量で使用している。Visit 1 及びランダム化来院時に prednisone 又はプレドニゾン 5～35 mg/日（又は等価量）の投与を予定している患者。
3. 既存治療として高用量のICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日超 [又は等価量]）を2 剤目の長期管理薬（LABA、LTRA など）とともに、Visit 1 の3 ヶ月以上前からかつ Visit 1 の前1 ヶ月以上は一定用量で併用投与している。
4. Visit 1 で、気管支拡張薬投与前の1 秒量（FEV<sub>1</sub>）が成人では予測正常値の80%未満、思春期では予測正常値の90%以下である。
5. 以下のいずれかの喘息のエビデンスがある：
  - ランダム化の前にサルブタモール（米国一般名：albuterol）若しくはlevosalbutamol（米国一般名：levalbuterol）200～400 µg（サルブタモール若しくはlevosalbutamol の2～4 吸入又は標準的な臨床診療として認識されている場合はサルブタモール若しくはlevosalbutamol の吸入液）投与後のFEV<sub>1</sub>の改善率が12%以上かつ改善量が200 mL以上の可逆性を認める又はVisit 1 の12 ヶ月以上前から可逆性が認められたことが記録されている。
  - 気道過敏性（メタコリン：反応誘発濃度 [PC20] が8 mg/mL 未満で陽性）がVisit 1 の12 ヶ月以上前から記録されている。

#### 主な除外基準：

1. 体重が30kg 未満の患者
2. 慢性閉塞性肺疾患患者／又は肺機能障害の可能性を有する他の肺疾患患者（スクリーニングの12 ヶ月以内の胸部X 線で喘息以外の臨床的に有意な肺疾患の所見がある）
3. スクリーニングの1 ヶ月前以内に救急治療又は入院をもたらした喘息増悪を有する患者
4. スクリーニングの1 ヶ月前以内に非選択性β<sub>1</sub>遮断薬を投与又は選択性β<sub>1</sub>遮断薬を投与開始あるいは投与量を変更した患者

5. Visit 1 の 130 日前以内に抗 IgE 治療 (omalizumab) がされた患者又は 2 ヶ月以内 (又は半減期の 5 倍の期間) の生物学的治療がされた患者/免疫抑制剤による治療がされた患者
6. Visit 1 の 3 ヶ月前以内にアレルギー免疫療法が開始された患者
7. スクリーニングの 3 年前以内に気管支温熱療法がなされた患者
8. 現在喫煙している患者又は Visit 1 の 6 ヶ月前以内に禁煙した患者 (10 pack-year を超える喫煙歴)

**試験方法：**

本試験は、ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照試験 (治験薬投与期間：24 週間) である。スクリーニング期間中、ランダム化前に、個々の患者の OCS (prednisone 又はプレドニゾロン) の至適用量を設定した。また、高用量の ICS 及び他の長期管理薬 (LABA、LAMA、LTRA、メチルキサンチン類など) 2 剤以下の併用療法も一定用量で継続した。本試験は、スクリーニング期間/OCS の至適用量の設定期間 (最長 10 週間)、ランダム化後の治験薬投与期間 (24 週間) 及び投与後観察期間 (12 週間) の 3 期で構成した (最長 46 週間)。治験薬投与期間は、導入期 (4 週間：OCS の至適用量を継続投与)、OCS 減量期 (16 週間：臨床上の基準を満たす場合に OCS を 4 週毎に減量) 及び維持期 (4 週間：OCS を更には減量しない期間) で構成した。

なお、本試験から LTS12551 試験に直接移行した患者では、本試験の投与後観察期間を設けなかった。

本剤の初回用量 600 mg を投与後に本剤 300 mg を Q2W 投与する群 (本剤群) 又は本剤 300 mg 製剤のプラセボを初回投与後、プラセボを Q2W 投与する群 (プラセボ群) のいずれかの群 1:1 の比率で患者をランダムに割付けた。本試験でのランダム化では、ランダム化時点の OCS の至適用量 (10 mg/日以下、10 mg/日超) 及び地域別に層別化した。

**治験薬及び投与方法：**

以下のいずれかの用法・用量に従って、治験薬を 24 週間皮下投与した。

- 本剤群：本剤の初回用量 600 mg 投与後に 300 mg Q2W 投与
- プラセボ群：プラセボの初回用量を投与後にプラセボ Q2W 投与

**評価項目：****<主要評価項目>**

喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量 (症例報告書に記録された治験担当医師が処方した 1 日投与量) のベースラインからの減少率

**<副次評価項目>****重要な副次有効性評価項目：**

- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS 用量がベースラインから 50%以上の減量を達成した患者の割合
- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS 用量が 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合

**その他の副次有効性評価項目：**

- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS 用量が治験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合
- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点で OCS が不要となった患者の割合
- 喘息のコントロール維持下に Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少量

**その他の有効性評価項目：**

- 重度喘息増悪の年換算発生率
- 重度喘息増悪の初回発生までの期間

- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化率
- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点のその他の肺機能測定項目（FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合、朝及び夕のピークフロー [PEF]、努力肺活量 [FVC]、最大中間呼気流速 [FEF<sub>25-75%</sub>]）のベースラインからの変化量
- Week 12 及び 24 時点の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量
- Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 及び 24 時点の喘息患者の QOL に関するアンケート（AQLQ）スコアのベースラインからの変化量
- 入院又は救急外来の受診を必要とする重度の喘息増悪の年換算発生率
- 入院又は救急外来の受診を必要とする重度の喘息増悪の初回発生までの期間
- 以下の各項目の Week 12 及び 24 時点のベースラインからの変化量：
  - 両側性鼻茸又は慢性副鼻腔炎の患者を対象とした副鼻腔に関する評価質問票（SNOT-22）
  - 病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）
  - 欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階（EQ-5D-5L）
- 以下の各項目の Week 2、4、8、12、16、20 及び 24 時点のベースラインからの変化量：
  - 朝及び夕の喘息症状スコア及び夜間覚醒（eDiary）
- 発作治療薬の使用

#### <安全性>

治験薬投与下に発現した有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、標準的な血液学的検査及び生化学検査

#### <薬物動態>

血清中デュピルマブ濃度：

Visit 3 で投与前の血清中デュピルマブ濃度、Week 4、8、12 及び 24 でデュピルマブのトラフ濃度並びに Week 36 で投与後観察期間中の血清中デュピルマブを測定した。

#### <薬力学>

FeNO、エオタキシン-3、免疫グロブリン E（IgE）、胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）及びペリオスチンを含むバイオマーカー。Visit 3 並びに Week 4、12、20 及び 24 でエオタキシン-3、IgE、ペリオスチン及び TARC を測定した。Visit 1、2、3、Week 2、4、6、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 で FeNO を測定した。

#### <抗薬物抗体（ADA）>

Visit 3、Week 12、24 及び 36 で ADA の状態（陰性又は抗体価）を評価した。

#### 統計解析：

##### 解析対象集団

有効性評価項目の主たる解析対象集団は、ランダム化された全ての患者である intent-to-treat（ITT）集団とした。有効性の解析は、患者がランダム化された投与群に基づいて実施した。

安全性解析対象集団は、曝露の程度にかかわらず、治験薬の投与を受けた全ての患者とした。ランダム化で割付けられた投与群と異なる投与を受けた患者では、実際に投与された群として安全性解析を実施した。

安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を薬物動態（PK）解析対象集団とし、患者が実際に受けた投与群に従って解析した。

安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬の投与を受け、治験薬の初回投与後の ADA 測定で欠測でない ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者を抗薬物抗体（ADA）解析対象集団とした。

**主要評価項目の解析：**

喘息のコントロール維持下における Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率は以下のように算出した：(ベースライン時の OCS の至適用量 - Week 24 時点の OCS の最終用量) / ベースライン時の OCS の至適用量 × 100%。減少率は共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。本モデルでは、Week 24 時点の OCS 用量の減少率を応答変数とし、投与群、ベースライン時の血中好酸球数 (0.15 Giga/L [150/μL] 未満、0.15 Giga/L [150/μL] 以上)、ベースライン時の OCS の至適用量、地域 (複数国の併合) を共変量として含めた。治験薬の投与を中止したが治験を中止していない患者については、Week 24 時点の off-treatment の OCS 用量を主要解析に用いた。

患者が試験から脱落したことによる欠測データは、多重代入法によるパターン混合モデルを用いて補完した。主要解析を裏付けるため、欠測データを処理するその他の補完方法を用いた感度分析、つまり rank ANCOVA モデル、比例オッズモデル及び治験薬の投与を中止した患者について off-treatment の測定値を除外した on-treatment 解析を実施した。

部分集団解析は、ベースライン 時の血中好酸球数 (0.3 Giga/L [300/μL] 以上、0.3 Giga/L [300/μL] 未満、0.15 Giga/L [150/μL] 以上、0.15 Giga/L [150/μL] 未満)、ベースライン 時の FeNO 濃度 (25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満、50 ppb 以上) 及び人口統計学的特性及び ベースライン時の疾患特性ごとに実施した。

**重要な副次評価項目の解析：**

Week 24 時点の OCS 減量基準を達成した患者の割合は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。本モデルでは、患者が OCS 減量基準を達成したか否かの二値を応答変数とし、投与群、ベースライン時の OCS 至適用量、地域 (複数国の併合)、及びベースライン時の血中好酸球数 (0.15 Giga/L [150/μL] 未満、0.15 Giga/L [150/μL] 以上) を共変量として用いた。

欠測データについて、主要有効性評価項目のための主要な欠測データの処理方法から補完されたデータセットを用い、Week 24 時点の補完した減少率から欠測評価項目を有する各患者の二値応答を決定した。重要な副次評価項目の主要解析を裏付けるため、その他の補完方法を用いた感度分析及び治験薬の投与を中止した患者について off-treatment の測定値を除外した解析を実施した。

主要及び重要な副次評価項目について第 1 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を用いた。

**安全性：**

安全性解析は記述的に行った。臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG パラメータについて、治験薬投与期間中の臨床的に意味がある異常 (PCSA) を示した患者数を提示した。

**薬物動態：**

デュピルマブ濃度を測定し、記述統計量を用いて喘息患者での経時的な濃度データを要約した。

**抗薬物抗体：**

ADA の発現頻度を要約し、また、NAb の発現頻度も要約した。

**試験成績：****<対象集団>**

本試験では、210 例の患者を本剤群 (103 例) 又はプラセボ群 (107 例) のいずれかにランダムに割付けた (ITT 集団)。ベースラインでの血中好酸球数を問わず患者を組み入れた。

また、ランダム化された患者全例 (本剤群：103 例、プラセボ群：107 例) で、治験薬が 1 回以上投与された (安全性解析対象集団)。これらの患者 210 例のうち、データカットオフ時点で 203 例 (96.7%) が治験薬の投与を完了し (本剤群 101 例 [98.1%]、プラセボ群 102 例 [95.3%])、本剤群の 2 例 (1.9%) 及びプラセボ群の 5 例 (4.7%) が治験薬の投与を中止した。治験薬の曝露期間の平均値は、本剤群 166.1 日及びプラセボ群 165.1 日であり、投与群間で同様であった。

人口統計学的特性及び疾患特性は、両群共に同様で、全体の平均値は、年齢 51.3 歳、女性の割合 60.5%であり、血中好酸球数 0.35 Giga/L、FeNO の濃度 37.6 ppb、血清中 IgE の濃度 430.58 IU/mL、

気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> 1.58 L、FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合 52%、ACQ 5 スコア 2.5、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数 2.1 であった。入院及び／又は救急外来の受診に至った重度の喘息増悪の発生回数の平均値（全体）は 1.0、OCS 用量（1 日量）の全体での中央値は Visit 1（至適用量の設定前）で 10.0 mg/日であり、ベースライン（至適用量の設定後）でも 10.0 mg/日であった。患者の 77.1%は、アトピー性疾患の病歴を有し、アレルギー性鼻炎（56.7%）を有する患者の割合が最も高かった。慢性副鼻腔炎、鼻茸、アトピー性皮膚炎を有する患者の割合は、それぞれ 25.2%、33.8%及び 10.0%であった。

#### <有効性の結果>

##### 主要評価項目：

Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率（調整平均値）は、本剤群 70.1%及びプラセボ群 41.9%で、両群間の差（28.24%）は統計的に有意（ $p<0.0001$ ）であり（ITT 集団）、その中央値は、本剤群 100%及びプラセボ群 50%であった。

ベースラインの血中好酸球数で区分したいずれの集団でも、Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの減少率は、本剤群で高く、プラセボ群との差（調整平均値）は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 以上の集団で 36.8%、0.15 Giga/L 以上の集団で 29.4%、0.3 Giga/L 未満の集団で 21.3%であった。

ベースラインの血中好酸球数に関係なく、OCS の投与量の減少がみられた。

##### 副次評価項目：

本試験の有効性の主な結果（ITT 集団）の要約を以下の表に示す。

##### <重要な副次評価項目>：

- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量のベースラインからの 50%以上の減量を達成した患者の割合は、本剤群 80%及びプラセボ群 50%であった（ $p<0.0001$ ）。
- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量の 5 mg/日未満への減量を達成した患者の割合は、本剤群 69%及びプラセボ群 33%であり、両群間の差は統計的に有意であった（ $p<0.0001$ ）。

##### <その他の主な副次有効性評価項目>：

- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS 用量の治験実施計画書に従った最低用量までの減量（OCS<sub>max</sub> 減量）を達成した患者の割合は、本剤群 48%及びプラセボ群 26%であり、両群間の差は統計的に有意であった（ $p=0.0024$ ）。
- 喘息のコントロール維持下での Week 24 時点の OCS が不要となった患者の割合は、本剤群 48%及びプラセボ群 25%であった（ $p=0.0015$ ）。

有効性の主な結果の要約（ITT 集団）

評価項目	本剤群 (n=103)	プラセボ群 (n=107)
Week24 時点の OCS 減少率の調整平均値 (%)	70.1	41.9
プラセボとの差 (95%CI : 本剤, プラセボ)	28.24 (15.81, 40.67)	—
減少率中央値 (%)	100	50
≥90% 減量を達成した患者の割合 (%)	55.3	30.8
≥75% 減量を達成した患者の割合 (%)	68.9	39.3
≥50% 減量を達成した患者の割合 (%)	79.6	53.3
≥0% 減量を達成した患者の割合 (%)	86.4	68.2
減量しなかった患者の割合 (%)	13.6	31.8
OCS が不要となった患者の割合 (%)	48	—
オッズ比 (95%CI)	2.74 (1.47, 5.10)	—
OCS<5mg/d を達成した患者の割合 (%)	69	33
オッズ比 (95%CI)	4.48 (2.39, 8.39)	—
OCS 用量の試験実施計画書に従った最低用量までの減量を達成した患者の割合 (%)	48	26
オッズ比 (95%CI)	2.57 (1.40, 4.73)	—

95%CI : 95%信頼区間

<その他の主な有効性評価項目> :

- プラセボ群と比較して、本剤群では重度の喘息増悪の相対リスクが 59.3%低減 (名目上の p 値 <0.0001) した。
- OCS 用量が有意に減少したにもかかわらず、Week 24 時点の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群では変化がなかったのに対して、本剤群では 0.22 L (p=0.0007) であった。
- 喘息増悪の年換算発生率は、本剤群では、プラセボ群と比較して血中好酸球数のいずれの部分集団でも低く、プラセボ群との相対リスク減少率は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の集団 45.5%、0.3 Giga/L 以上の集団 71.1%、0.15 Giga/L 未満の集団 60.4%、0.15 Giga/L 以上の集団 58.2%であった。  
喘息増悪の年換算発生率のプラセボ群との相対リスク減少率は、FeNO 濃度 25 ppb 以上 50 ppb 未満 80.5%、50 ppb 以上 46.8%であったが、25 ppb 未満では 29.6%であった。
- Week 24 時点での FEV<sub>1</sub> の変化量の本剤群とプラセボ群との調整平均値の差は、ベースライン時の血中好酸球数が 0.3 Giga/L 未満の集団 0.13 L、0.3 Giga/L 以上の集団 0.32 L、0.15 Giga/L 未満の集団 0.24 L 及び 0.15 Giga/L 以上の集団 0.22 L であった。  
FeNO 濃度 25 ppb 未満の部分集団、25 ppb 以上 50 ppb 未満の部分集団及び 50 ppb 以上の部分集団での調整平均値の差は、Week 24 時点で、それぞれ 0.23 L、0.23 L 及び 0.28 L であった。
- 本剤群はプラセボ群と比較して Week 24 時点の ACQ-5 のベースラインからの大幅な減少を示した。本剤群とプラセボ群との調整平均の差は-0.47 (95% CI : -0.76、-0.18) であった。
- 本剤群は AQLQ で評価された生活の質の改善を示し、本剤群とプラセボ群との調整平均値の差は 0.35 (95% CI : 0.09、0.62) であった。

重度喘息増悪の年換算発生率 (24 週間の治験薬投与期間、ITT 集団)

	プラセボ (n=107)	300mgQ2W (n=103)
喘息増悪の発生率(回/年)	1.597	0.646
[95%CI]	[1.248, 2.043]	[0.442, 0.955]
相対リスク (95%CI)、p 値		0.407 (0.263, 0.630)、<.0001

気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub> (L) のベースラインからの変化量の経時推移

(ITT 集団)

	プラセボ (n=107)	300mgQ2W (n=97)
FEV <sub>1</sub> のベースラインからの変化量(平均)	0.01 (0.05)	0.22 (0.05)
相対リスク (95%CI)、p 値		0.22 (0.09, 0.34)、<.0007

<安全性の結果>

安全性解析対象集団は、本剤群 103 例、プラセボ群 107 例で、有害事象の発現率は、本剤群 62.1% (64/103 例) 及びプラセボ群 64.5% (69/107 例) であった。

プラセボ群に比べて本剤群で高い頻度で報告された有害事象 (本剤群で 5%以上かつプラセボ群との差が 2%以上) は、好酸球数増加が本剤群 6.8% (7/103 例)、プラセボ群 0.0%、好酸球増加症が本剤群 6.8% (7/103 例)、プラセボ群 0.9% (1/107 例) 及び副鼻腔炎が本剤群 6.8% (7/103 例)、プラセボ群 3.7% (4/107 例) であった。

重篤な有害事象が本剤群の 9 例 (8.7%) 及びプラセボ群 6 例 (5.6%) で報告された。最もよくみられた重篤な有害事象は喘息 (増悪) で、6 例 (本剤群及びプラセボ群各 3 例) で報告され、いずれも入院を必要とする重度の喘息増悪であった。好酸球増加症は、本剤群の 2 例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。その他の重篤な有害事象はいずれも各 1 例にみられ、心血管系の重篤な有害事象の報告はなかった。

また、死亡例の報告はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (1.0%) 及びプラセボ群 4 例 (3.7%) でみられ、本剤群では関節痛が、プラセボ群では消化管間質性腫瘍、好酸球増加症、副腎機能不全及び喘



息クリーゼが報告された。

また、アナフィラキシー反応、重篤又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応、寄生虫感染、日和見感染、妊娠、症候性過量投与又は自殺行為の報告はなかった。過敏症（本剤群 1.9%及びプラセボ群 0.9%）、重篤な又は重度の感染症（本剤群 1.9%及びプラセボ群 0.9%）、悪性腫瘍（本剤群 0%及びプラセボ群 0.9%）、潜在的な薬剤性肝障害（本剤群 1.0%及びプラセボ群 3.7%）及び結膜炎（広域）（本剤群 1.0%及びプラセボ群 1.9%）の発現頻度に投与群間で大きな差異はなかった。

好酸球増加症関連の有害事象は、プラセボ群の 0.9%（1 例）に比べ、本剤群では 13.6%（14 例）と高い頻度で報告された（これらの有害事象は臨床検査所見のみであった）。好酸球増加症による治験薬の投与中止はプラセボ群 1 例のみに認められた。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象（副作用）では、注射部位疼痛（本群 3.9%、プラセボ群 0.9%）、好酸球増加症（本群群 2.9%、プラセボ群 0%）、注射部位紅斑（本群及びプラセボ群いずれも 1.9%）、注射部位浮腫（本剤群 1.9%、プラセボ群 0.9%）、頭痛（本剤群 1.0%、プラセボ群 1.9%）、悪心（本剤群 1.0%、プラセボ群 1.9%）、そう痒症（本剤群 1.9%、プラセボ群 0%）及び注射部位内出血（本剤群 1.9%、プラセボ群 0%）が多く報告された。

臨検査パラメータ、バイタルサイン又は ECG 所見のいずれでも、観察期間を通して臨床的に意味のある増加又は減少傾向はなかった。

#### <薬物動態の結果>

本剤 300 mg Q2W（初回用量：600 mg）の皮下投与後、血清中デュピルマブ濃度は経時的に増加し、Week 12 と 24 の間で定常状態へ到達したと考えられた。

#### <免疫原性の結果>

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、本剤群 5 例（5.0%）及びプラセボ群 5 例（4.7%）に認められ、高抗体価（10000 超）の ADA 陽性を示した患者は本剤群の 3 例（3.0%）であった。ADA 抗体価区分別のデュピルマブ濃度に関する解析の結果から、低抗体価又は中程度の抗体価の ADA 陽性がデュピルマブ濃度へ及ぼす影響は認められなかったが、高抗体価の ADA 陽性を示した患者ではデュピルマブ濃度の顕著な低下が認められた。

ADA の状態別の有害事象及び重要な有効性データに関する部分集団解析の結果から、ADA の産生はデュピルマブに関連する安全性所見又は有効性の変化とは関連しないと考えられた。

#### <薬力学の結果>

デュピルマブは、血清中総 IgE、TARC、ペリオスチン、エオタキシン-3 並びに FeNO の各濃度の平均値の顕著な低下との関連がみられた。

注）本剤の承認されている用法及び用量は○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>

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。

<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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

**鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎**

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象に鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下に本剤の有効性及び安全性を EFC14280 試験及び EFC14146 試験でプラセボと比較検討した。

① 両側性鼻茸患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14280) <sup>24, 25)</sup>**目的：****主要目的：**

両側性鼻茸患者を対象に INCS による基礎治療下に、本剤 300 mg Q2W を皮下投与したときの有効性について鼻閉重症度スコア及び NPS の減少効果のプラセボとの比較評価

副鼻腔の CT 画像による Lund-Mackay(LMK)スコアで評価する混濁度の減少効果の評価 (日本のみ)

**副次目的：**

- 全症状スコア (TSS) の改善効果の評価
- UPSIT (ペンシルベニア大学嗅覚識別検査) による嗅覚の改善効果の評価
- 鼻茸に対する全身性ステロイド薬 (SCS) 投与又は手術の必要性の低下の評価
- SNOT22 (22 項目の副鼻腔に関する評価項目票) を用いた疾患特異的な健康関連の生活の質 (HRQoL) の改善。
- 喘息合併患者における肺機能 (FEV<sub>1</sub>) のベースラインからの変化の評価。
- 両側性鼻茸患者での本剤の安全性の評価

**試験デザイン：** 国際共同 (日本を含む 14 カ国)、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

**対象：** 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

**主な選択基準：**

スクリーニング来院時に両側性鼻茸を有する 18 歳以上の患者で、過去 2 年以内に鼻茸に対する SCS 治療歴を有する患者、SCS に対し禁忌又は忍容性が認められない患者又は鼻茸に対する手術歴を有する患者のいずれかに該当し、さらに以下の規定を満たす患者

1. スクリーニング時点の内視鏡下の両側の NPS が合計 8 のうち 5 以上 (各鼻腔スコアは 2 以上)
  2. スクリーニング前 8 週間以上にわたる以下の症状の持続：
    - スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度 (重症度スコア 2 又は 3) であり、ランダム化の時点で週平均重症度が 1 を超える
- かつ
- 嗅覚障害や鼻漏 (前鼻漏/後鼻漏) のようなその他の症状

**主な除外基準：**

1. 治験薬投与前に以下の投与を受けた患者
  - 炎症性疾患又は自己免疫疾患を治療する目的の生物学的製剤/全身性免疫抑制剤：Visit 1 の前 2 か月以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間
  - 全ての開発中のモノクローナル抗体：半減期の 5 倍又は半減期が不明な場合は Visit 1 の前 6 か月以内
  - 抗免疫グロブリン E 療法 (オマリズマブ)：Visit 1 の前 130 日以内
  - ロイコトリエン拮抗薬/修飾薬：Visit 1 の 30 日以上前から継続的に治療されている場合を除く
  - アレルゲン免疫療法：Visit 1 の前 3 か月以内に開始
2. FEV<sub>1</sub> が予測正常値の 50%以下の患者
3. Visit 1 の前 6 か月間以内に何らかの鼻腔内及び/又は副鼻腔手術 (ポリープ切除を含む) を受けた患者
4. NPS の評価を困難なものとする鼻の壁構造を変化させる鼻副鼻腔手術歴を有する患者

5. Visit 1 で評価できない又は主要評価項目が評価できない状態／合併症を有する以下の患者：  
 上顎洞後鼻孔ポリープ、鼻中隔偏位（少なくとも片側の鼻腔が閉塞）、急性副鼻腔炎、鼻腔感染  
 又は上気道感染、進行中の薬物性鼻炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャグ・ストラウス症  
 候群）、多発血管炎を伴う肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）、ヤング症候群、カルタゲナー症候群  
 又は他の線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症の合併、放射線学的に疑われる又は確定診断された  
 浸潤性又は進展性真菌性副鼻腔炎

#### 試験方法：

対象とした患者を本剤 300 mg Q2W (A) 群、300 mg Q2W-Q4W (B) 群又はプラセボ群に無作為に割付け、基礎治療として MFNS 併用下での本剤の有効性及び安全性を評価し、また、薬物動態、薬力学並びに ADA を検討した。MFNS は、各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）ずつ 1 日 2 回（400 µg/日）投与した。

観察期間は、スクリーニング期間（4 週間）、治験薬投与期間（52 週間）及び投与後観察期間（12 週間）から構成された。

治験薬及び投与方法：以下の用法・用量に従って各治験薬を 52 週間皮下投与した。

A 群：本剤 300 mg Q2W を Week 52 まで皮下投与

B 群：本剤 300 mg Q2W を Week 24 まで、その後 300 mg Q4W を Week 52 まで皮下投与 C 群：  
 本剤に対応するプラセボを Q2W で Week 52 まで皮下投与

#### 評価項目：

<有効性>

主要性評価項目

- ・プラセボに対する本剤 300 mgQ2W における併合 (A + B) 群の Week 24 時点での NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量
- ・プラセボに対する本剤 300 mg を Q2W 投与した併合 (A + B) 群の Week 24 時点での CT 画像による LMK スコアのベースラインからの変化量<sup>注)</sup>

注) 日本での主要評価項目

主な副次評価項目

- 本剤 300 mgQ2W を投与した時の併合 (A + B) 群の Week 24 時点の TSS、UPSI、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
  - 本剤 300 mg Q2W (A) 群の Week 52 時点での NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
  - 治験薬投与期間中の鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は計画）を受けた患者の割合
- その他の副次評価項目
- 本剤 300 mg Q2W-Q4W (B) 群の Week 52 時点での NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
  - Week 24 及び Week 52 時点の responder (NPS が 1 以上又は 2 以上改善した患者) の割合
  - Week 24 及び Week 52 時点の NPS が 1 以上改善かつ鼻閉重症度スコアが 0.5 以上減少した患者の割合
  - Week 24 及び Week 52 時点の SNOT-22 で臨床的に重要な最小変化量が 8.9 以上を示した患者の割合
  - Week 52 時点の LMK、TSS、UPSIT 及び毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量 (A 群 とプラセボ群の比較、B 群とプラセボ群の比較)
  - Week 24 時点の最大鼻吸気流量 (NPIF) のベースラインからの変化量
  - Week 24 及び Week 52 時点の副鼻腔炎の VAS (全般的評価ビジュアルアナログスケール)、EQ-5D VAS、毎日評価する鼻漏の重症度スコアのベースラインからの変化量

- Week 24 時点の副鼻腔炎の全般的重症度 VAS が 7 以下を示した患者の割合
- Week 24 時点の UPSIT スコアによる無嗅覚の患者の割合
- 喘息又は NSAID-ERD（非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息）を合併する患者あるいは鼻茸手術歴を有した患者での本剤 300 mg Q2W を投与した併合（A + B）群の Week 24 及び Week 52 時点での NPS 並びに鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（部分集団解析）
- 喘息又は NSAID-ERD を合併する患者での本剤 300 mg Q2W を投与した併合（A + B）群の Week 24 及び Week 52 時点での FEV<sub>1</sub> 及び喘息の管理に関するアンケート 6 項目（ACQ-6）のベースラインからの変化量（部分集団解析）

#### <安全性>

有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）

#### <薬物動態>

血清中デュピルマブ濃度：Day 1、Week 2、4、16、24、40 及び 52 時点並びに Week 64 時点

#### <薬力学>

慢性副鼻腔炎及び Th2 変異に関連する以下のバイオマーカーの評価

- 総免疫グロブリン E (IgE)
- エオタキシン-3
- 血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）
- 好酸球カチオン性タンパク（ECP）
- ペリオスチン
- 尿中ロイコトリエン E4 (LTE4)
- 尿中プロスタグランジン D2 の代謝物 (PGDM)
- クレアチニン

血漿中エオタキシン-3、血清中総免疫グロブリン E (IgE)、血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC)、血清中ペリオスチン、尿中ロイコトリエン E4 (LTE4) 及び尿中プロスタグランジン D2 の代謝物 (PGDM) を含むバイオマーカー：Day 1、Week 24 及び 52 時点で、血中好酸球カチオン性タンパク (ECP)、エオタキシン-3、IgE、ペリオスチン及び TARC を評価、Day 1、Week 16、24 及び 52 時点で、バイオマーカー (LTE4、PGDM 及びクレアチニン) 測定のためのスポット尿を採取、Day 1、Week 16 及び 24 時点で、バイオマーカー (ECP、エオタキシン-3、IgE、ペリオスチン、IL5) 測定のための鼻汁検体を採取、Day 1 及び Week 24 時点で、RNA 及び細胞診のための鼻粘膜細胞を採取

#### <抗薬物抗体 (ADA) >

Day 1、Week 8、16、24、52 及び 64 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を評価

#### 統計解析：

##### <解析対象集団>

有効性解析集団は、ITT 集団に基づき実施した。ITT 集団は、ランダムに割付けられた投与群に従ったランダム化集団とした（ランダム化集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、ランダムに割付けられた投与群に従った集団）。

安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回でも投与された全ての患者とし、ランダムに割付けられた投与群／投与方法と異なる投与がされた患者は、実際に投与された群として安全性解析を実施した。さらに、治験薬が実際に投与されたか不明の患者は、ランダム化された投与群の安全性解析対象集団に含めた。

薬物動態 (PK) 解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬が投与され、治験薬の初回投与後の ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、解析は、実際に投与された群で行われた。

#### <有効性の主要解析>

有効性解析のための投与群の併合：

- ・ Week 24 時点のベースラインからの変化量の解析は、A 群 (300 mg Q2W) 及び B 群 (300 mg Q2W-Q4W) を併合 (A 群+B 群) し、プラセボ群と比較した。
- ・ Week 52 時点のベースラインからの変化量の解析は、A 群及び B 群をそれぞれプラセボと比較した。
- ・ 治験薬投与期間中に救済治療を必要とした患者の割合の解析は、300 mg Q2W を投与した A 群 (全投与期間：52 週間) 及び B 群 (最初の投与 24 週間) を併合して、本剤 300 mg Q2W の全投与期間として、プラセボ群の全投与期間 (52 週間) と比較した。

主要有効性評価項目の解析：

欠測値は WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で補完し、ベースラインの値、投与群、喘息／NSAID-ERD の状態、手術歴、及び地域を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。

主な副次有効性評価項目の解析：

WOCF 法及び MI 法を合わせた方法で解析した。部分集団解析：：WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

- ・ 本剤 300 mg Q2W を投与した A 群：Week52 時点の NPS、鼻閉重症度スコア及び SNOT-22 のスコアのベースラインからの変化量をプラセボ群と比較
- ・ 喘息を合併した患者及び鼻茸手術歴を有した患者の部分集団解析：本剤 300 mg Q2W を投与した併合群の Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、FEV<sub>1</sub> 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較

多重性の考慮：

主要有効性評価項目及び選択された副次有効性評価項目に対する検定を実施するに際し、全体として第 1 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。有意水準は全体として 5%とした。プラセボとの比較は、両側検定で有意水準 5%の下で事前に規定した階層手順により検定を行った。

#### <安全性の解析>

患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、曝露の程度、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び免疫原性について行われ、安全性評価は、主に個々の値を臨床的に評価し、記述統計量に基づき行った。

## 試験成績：

## ＜対象集団＞

対象とした448例がランダムに割付けられ、本剤300 mg Q2W（A）群150例、本剤300 mg Q2W-Q4W（B）群145例及びプラセボ群153例で（ランダム化集団、ITT集団）、プラセボ群の1例は治験薬を投与されなかった。本剤300 mg Q2Wを投与した併合群（A群+B群）は患者295例であった（ランダム化集団448例のうち、日本人患者の例数は49例で、A群16例、B群17例及びプラセボ群16例で、全例が治験薬の投与を受けた）。

Week 24までの治験薬の投与中止例は、A+B群3.4%（10/295例）及びプラセボ群12.4%（19/153例）に認められ、主な中止理由は、有害事象等であった。Week 24からWeek 52までの間に、更に20例が投与を中止し、Week 52までの治験薬の投与中止例は、A群8.7%（13/150例）、B群3.4%（5/145例）及びプラセボ群20.3%（31/153例）にみられた。主な中止理由は、有害事象、効果不十分等であった。日本人集団では、全投与期間において本剤300 mg q2w群1例及びプラセボ群3例が投与を中止し、主な理由は有害事象（プラセボ群）であった。

治験薬の平均曝露期間は、A群345.64日、B群356.50日及びC群322.95日であった（安全性解析集団）。

人口統計学的特性及び病歴・疾患の特性のベースラインは、投与群間で概ね同様であった。

患者の年齢の平均値（SD）は、A群51.91（11.88）歳、B群52.28（12.87）歳、プラセボ群51.67（12.66）歳、患者の男性割合は、A群64.7%（97/150例）、B群60.0%（87/145例）、プラセボ群62.1%（95/153例）、BMIの平均値（SD）は、A群27.96（5.53）kg/m<sup>2</sup>、B群27.96（5.51）kg/m<sup>2</sup>、プラセボ群27.91（5.50）kg/m<sup>2</sup>であった（ITT集団）。

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者の罹病期間の平均値（SD）は、A群11.28（10.38）年、B群10.67（9.12）年、プラセボ群10.88（9.40）年、発症時の年齢の平均値（SD）は、A群40.59（13.39）歳、B群41.65（13.87）歳、プラセボ群40.97（14.54）歳、全症例の58.3%（261/448例）が鼻茸手術歴を有し、その割合は、A群58.7%（88/150例）、B群58.6%（85/145例）、プラセボ群57.5%（88/153例）、鼻茸の手術回数の平均値（SD）は、A群1.93（1.57）回、B群1.54（1.17）回、プラセボ群1.76（1.37）回、ランダム化前の2年間に全身性ステロイド薬（SCS）が全症例の80.1%（359/448例）に投与され、その割合は、A群80.7%（121/150例）、B群80.0%（116/145例）、プラセボ群79.7%（122/153例）であった（ランダム化集団）。

全症例の59.6%（267/448例）が喘息を合併し、その割合は、A群56.7%（85/150例）、B群62.8%（91/145例）、C群59.5%（91/153例）、喘息の罹病期間の平均値（SD）は、A群16.76（14.76）年、B群18.46（14.80）年、C群17.90（13.86）年、ベースラインのFEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合の平均値（SD）は、A群82.47（20.92）%、B群84.18（15.51）%、C群83.46（16.64）%、ベースラインのACQ-6スコアの平均値（SD）は、A群1.45（0.99）、B群1.65（1.23）、C群1.63（1.03）であった（ランダム化集団）。

ベースラインのNPSスコアの平均値（SD）は、全例で6.10（1.21）であり、A群6.07（1.22）、B群6.29（1.20）、プラセボ群5.96（1.21）、副鼻腔の平均混濁度（LMKスコア）の平均値（SD）は、全例で17.96（3.76）であり、A群18.42（3.61）、B群17.81（3.89）、プラセボ群17.65（3.76）、鼻閉重症度スコアの平均値（SD）は、全例で2.43（0.59）、A群2.48（0.62）、B群2.44（0.59）、プラセボ群2.38（0.54）、SNOT-22スコアの平均値（SD）は、全例で51.86（20.90）であり、A群50.16（19.72）、B群51.89（21.05）、プラセボ群53.48（21.85）、UPSITスコアの平均値（SD）は、全例で13.61（8.02）であり、A群13.46（8.20）、B群13.60（7.57）、プラセボ群13.78（8.31）であった（ITT集団）。

## ＜有効性の結果＞

## 主要評価項目：

Week 24時点の内視鏡下NPS、鼻閉重症度スコア及びLMKスコアのベースラインからの変化量に

において、本剤 300 mg Q2W 投与併合 (A+B) 群は、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。NPS のベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤併合群が-1.71、プラセボ群が 0.10 であり、群間差は-1.80 (95% CI : -2.10, -1.51, p<0.0001)、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤併合群が-1.25、プラセボ群が-0.38 であり、群間差は-0.87 (95% CI : -1.03, -0.71, p<0.0001) であった。

日本における主要評価項目である LMK スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤併合群が-5.21、プラセボ群が-0.09 であり、群間差は-5.13 (95% CI : -5.80, -4.46, p<0.0001) であった。

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 - ITT 集団 -

	プラセボ群 (153 例)			本剤併合群 300 mg Q2W (295 例)			両群間の差 (95% CI)
	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	
<b>主要評価項目</b>							
NPS	5.96 (1.21)	6.09 (1.19)	0.10 (0.14)	6.18 (1.21)	4.46 (1.89)	-1.71 (0.11)	-1.80 (-2.10, -1.51)*
鼻閉重症度 スコア	2.38 (0.54)	2.02 (0.77)	-0.38 (0.07)	2.46 (0.61)	1.19 (0.90)	-1.25 (0.06)	-0.87 (-1.03, -0.71)*
<b>副次評価項目</b>							
LMK	17.65 (3.76)	17.73 (3.81)	-0.09 (0.31)	18.12 (3.75)	12.86 (3.87)	-5.21 (0.24)	-5.13 (-5.80, -4.46)*
副鼻腔炎の 臨床症状(TSS)	7.08 (1.38)	6.08 (1.97)	-1.00 (0.20)	7.30 (1.48)	3.77 (2.44)	-3.45 (0.15)	-2.44 (-2.87, -2.02)*
UPSIT スコア	13.78 (8.31)	13.30 (7.96)	-0.81 (0.71)	13.53 (7.88)	23.89 (9.21)	9.71 (0.56)	10.52 (8.98, 12.07)*
嗅覚障害の 重症度スコア	2.72 (0.52)	2.49 (0.79)	-0.23 (0.08)	2.77 (0.53)	1.55 (1.02)	-1.21 (0.06)	-0.98 (-1.15, -0.81)*
SNOT-22	53.48 (21.85)	42.16 (23.26)	-10.40 (1.61)	51.02 (20.37)	23.89 (18.77)	-27.77 (1.26)	-17.36 (-20.87, -13.85)*

\* : p<.0001

ランダム化集団 448 例のうち、日本人患者 49 例 (A 群 16 例、B 群 17 例及びプラセボ群 16 例) に、全て治験薬が投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

日本人集団における Week 24 時点での NPS、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量の本剤併合群 (33 例) とプラセボ群 (16 例) との調整平均の差は、それぞれ-2.61、-1.05 及び-3.98 であり、統計的に有意な差が認められた (ITT 集団)。

主な副次評価項目：

Week 24 時点で、本剤併合群はプラセボ群に比し、副鼻腔炎に特徴的な臨床症状 (TSS スコア)、嗅覚 (UPSIT) 及び SNOT-22 の統計的に有意な改善が示された。

● TSS スコア

Week 24 時点の TSS スコア (鼻閉、嗅覚低下/障害及び鼻漏の症状スコアを合計した複合スコア) のベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤併合群では-3.45、プラセボ群では-1.00 であり、群間差は-2.44 (95% CI : -2.87, -2.02, p<0.0001) であった。

● UPSIT スコア

Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) の本剤併合群とプラセボ群との差は 10.52 (95% CI : 8.98, 12.07, p<0.0001) であった。Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、本剤併合群ではベースラインから減少した (ベースライン : 79.4%、Week 24 : 30%) に対し、プラセボ群ではほとんど変化がなかった (ベースライン : 76.7%、Week 24 : 76.6%)。INCS が投与されたプラセボ群では、UPSIT スコアでの嗅覚障害の改善は認められなかった。

● 嗅覚障害の重症度スコア

Week 24 時点の嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤併合群とプラセボ群との差は-0.98（95% CI：-1.15, -0.81、p<0.0001）であった。

● SNOT-22 スコア

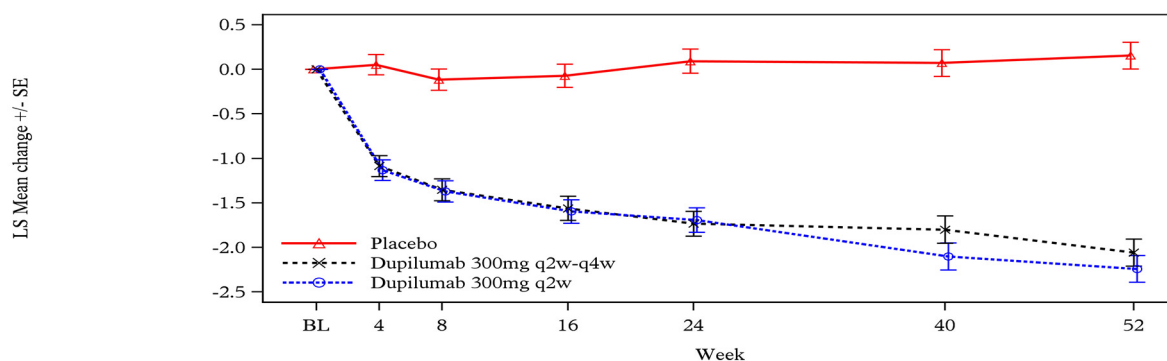
Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤併合群とプラセボ群との差は-17.36（95% CI：-20.87, -13.85、p<0.0001）であった。本剤併合群では、プラセボ群に比し、SNOT-22 の平均変化量が MCID（臨床的に重要な最小変化量）と規定した 8.9 を超えて改善した。

その他の副次評価項目：

以下に、Week 52 時点でのその他の副次評価項目の結果を示す。52 週までの投与継続により、全ての有効性評価項目について効果の持続又は更なる改善が認められた。また、Week 24 から Week 52 までの変化量は、300 mgQ2W（A）群で 300 mg Q4W（B）群に比べて NPS 及び LMK スコアの数値的に大きな改善が認められたが、その他の評価項目では両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

● NPS（Week 52）

Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の本剤 300 mgQ2W（A）群とプラセボ群との差は、-2.40（95% CI：-2.77, -2.02、p<0.0001）であり、同様に、Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量（調整平均）の 300 mg Q2W-Q4W（B）群とプラセボ群との差は、-2.21（95% CI：-2.59, -1.83、p<0.0001）であった。A 群、B 群ともに、Week 52 時点の NPS のベースラインからの変化量は、Week 24 時点よりも大きく、52 週間を通して継続的に改善した。



#subjects for EFC14280	BL	4	8	16	24	40	52
Placebo	152	152	152	152	152	152	152
Dupilumab 300mg q2w-q4w	145	145	145	145	145	145	145
Dupilumab 300mg q2w	149	149	149	149	149	149	149

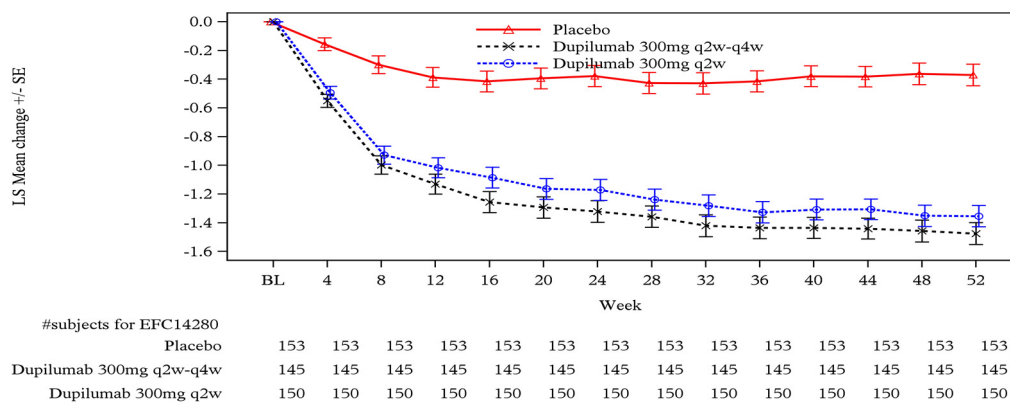
Visit ごとの NPS のベースラインからの変化量（調整平均）/EFC14280 試験 - ITT 集団 -

また、NPS のベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、それぞれ-0.53 及び-0.31 で、両群間の差は-0.22（95% CI：-0.50, -0.07）であり、NPS の改善は B 群よりも A 群で大であった。

● 鼻閉重症度スコア（Week 52）

Week 52 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は-0.98（95% CI：-1.17, -0.79、p<0.0001）であり、同様に B 群とプラセボ群との差は-1.10（95% CI：-1.29, -0.91、p<0.0001）であった。A 群、B 群ともに、Week 52 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量は、Week 24 時点よりも大きく、52 週間を通して継続的に改善した。





### Visit ごとの鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）/EFC14280 試験－ ITT 集団 -

また、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、それぞれ-0.16 及び-0.17 で、両群間の差は-0.01（95% CI：-0.12, 0.14）であった。

#### ● SNOT-22（Week 52）

Week 52 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は-20.96（95% CI：-25.03, -16.89,  $p < 0.0001$ ）であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は-21.65（95% CI：-25.71, -17.58,  $p < 0.0001$ ）であった。

また、SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、同程度であった。

#### ● SCS による救済治療又は副鼻腔手術

治験薬投与期間（52 週間）中に SCS による救済治療又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合（Kaplan-Meier 推定値）は、プラセボ群では 44.4%、本剤群（A 群の 52 週間及び B 群の最初の 24 週を併合）では 13.1%であり、プラセボ群に比べて本剤群で低く、ハザード比は 0.238（95% CI：0.156, 0.364,  $p < 0.0001$ ）であった。

#### ● LMK スコア

Week 52 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は-6.94（95% CI：-7.87, -6.01,  $p < 0.0001$ ）であり、Week 24 時点の変化量（調整平均）よりも大きく、52 週間、継続的に改善した。同様に、B 群とプラセボ群との差は、-5.71（95% CI：-6.64, -4.77,  $p < 0.0001$ ）であった。

また、LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）について、Week 24 から Week 52 の変化量は、A 群及び B 群で、それぞれ-1.37 及び-0.62 であり、群間差は-0.75（95% CI：-1.52, 0.01）であり、LMK スコアの改善は、B 群より A 群で大であった。

#### ● TSS（Week 52）

Week52 時点の TSS のベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は-2.85（95% CI：-3.35, -2.35,  $p < 0.0001$ ）であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は、-3.22（95% CI：-3.73, -2.72,  $p < 0.0001$ ）であった。

#### ● UPSIT スコア（Week 52）

Week 52 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の A 群とプラセボ群との差は 10.30（95% CI：8.50, 12.10,  $p < 0.0001$ ）であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は、10.76（95% CI：8.95, 12.57,  $p < 0.0001$ ）であった。

● 嗅覚障害の重症度スコア (Week 52)

Week 52 時点の嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) A 群とプラセボ群との差は-1.10 (95% CI : -1.31, -0.89, p <0.0001) であり、同様に、B 群とプラセボ群との差は、-1.30 (95% CI : -1.51, -1.09, p <0.0001) であった。

Week 52 時点の有効性評価項目の結果の要約- ITT 集団

Week 52 時点： ベースラインからの 変化量 (調整平均)	プラセボ群 (153 例)	本剤 300 mg Q2W-Q4W (B) 群 (145 例)	本剤 300 mg Q2W (A) 群 (150 例)	
			プラセボ群との 差 (p-value)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.15	-2.06	-2.21 (<.0001)	-2.24 -2.40 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.37	-1.48	-1.10 (<.0001)	-1.35 -0.98 (<.0001)
LMK	0.11	-5.60	-5.71 (<.0001)	-6.83 -6.94 (<.0001)
副鼻腔炎の臨床症状 (TSS)	-0.94	-4.16	-3.22 (<.0001)	-3.79 -2.85 (<.0001)
UPSIT スコア	-0.77	9.99	10.76 (<.0001)	9.53 10.30 (<.0001)
嗅覚障害の重症度スコア	-0.19	-1.49	-1.30 (<.0001)	-1.29 -1.10 (<.0001)
SNOT-22	-8.88	-30.52	-21.65 (<.0001)	-29.84 -20.96 (<.0001)

● 喘息又は NSAID-ERD を合併した患者/鼻茸手術歴を有した患者 (部分集団)

喘息又は NSAID-ERD を合併した患者あるいは鼻茸手術歴を有した患者の Week 24 時点での NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア及び SNOT-22 合計スコアは、プラセボ群に比べて本剤併合群で統計学的に有意な改善がみられ、また、喘息を合併した患者での FEV<sub>1</sub> 及び ACQ-6 スコアは、プラセボに比し、有意に改善した。

喘息を合併した患者での有効性評価項目の結果 (Week 24 時点)

ベースラインからの 変化量 (調整平均)	プラセボ群 (91 例)	本剤併合群 (176 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.13	-1.88	-2.01 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.39	-1.36	-0.98 (<.0001)
LMK	-0.33	-5.86	-5.53 (<.0001)
SNOT-22	-8.36	-28.30	-19.94 (<.0001)
FEV <sub>1</sub> (L)	-0.05	0.17	0.21 (<.0001)
FEV <sub>1</sub> % Predicted	-0.14	6.27	6.41 (<.0001)
ACQ-6 スコア	0.08	-0.78	-0.87 (<.0001)

Dupilumab 300 mg q2w: pooled Arm A and B for comparisons at Week 24. Arm A: 300mg q2w. Arm B: 300 mg q2w-q4w.

NSAID-ERD を合併又は鼻茸手術歴を有した患者での有効性評価項目の結果 (Week 24 時点)

ベースラインからの 変化量 (調整平均)	NSAID-ERD を合併した患者			鼻茸手術歴を有した患者		
	プラセボ (44 例)	本剤併合群 (76 例)	プラセボ群との差 (p-value)	プラセボ (88 例)	本剤併合群 (173 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.27	-1.82	-2.10 (<.0001)	0.22	-1.73	-1.95 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.18	-1.43	-1.25 (<.0001)	-0.27	-1.30	-1.03 (<.0001)
LMK	-0.14	-6.26	-6.13 (<.0001)	-0.10	-5.42	-5.32 (<.0001)
UPSIT スコア	-0.44	10.78	11.22 (<.0001)	-1.20	9.59	10.79 (<.0001)
SNOT-22	-3.65	-28.71	-25.07 (<.0001)	-8.25	-28.80	-20.55 (<.0001)

NSAID-ERD: NSAID exacerbated respiratory disease; NSAID: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug. Dupilumab 300 mg q2w: pooled A and B arms. Arm A :300 mg q2w. Arm B : 300mg q2w-q4w.

## ＜安全性の結果＞

安全性解析対象集団（447 例：日本人 49 例を含む）は、本剤 300 mg Q2W（A）群 149 例、本剤 300 mg Q2W-Q4W（B）群 148 例及びプラセボ群 150 例で、有害事象の発現率は、A 群 83.2%（124/149 例）、B 群 89.2%（132/148 例）及びプラセボ群 90.7%（136/150 例）であった。

有害事象の発現率が高い有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）を以下の表に示す。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は、上咽頭炎がプラセボ群 36 例(24.0%)、A 群 30 例 (20.1%)、B 群 31 例 (20.9%)、鼻茸がプラセボ群 25 例 (16.7%)、A 群 8 例 (5.4%)、B 群 15 例 (10.1%)、鼻出血がプラセボ群 20 例 (13.3%)、A 群 13 例 (8.7%)、B 群 7 例 (4.7%)、上気道感染がプラセボ群 19 例 (12.7%)、A 群 10 例 (6.7%)、B 群 8 例 (5.4%)、喘息がプラセボ群 19 例 (12.7%)、A 群 6 例 (4.0%)、B 群 13 例 (8.8%)、頭痛がプラセボ群 18 例(12.0%)、A 群 14 例 (9.4%)、B 群 16 例 (10.8%)、副鼻腔炎がプラセボ群 17 例 (11.3%)、A 群 8 例 (5.4%)、B 群 13 例 (8.8%)、急性副鼻腔炎がプラセボ群 16 例(10.7%)、A 群 5 例(3.4%)、B 群 5 例 (3.4%)、偶発的過量投与がプラセボ群 11 例 (7.3%)、A 群 5 例 (3.4%)、B 群 12 例 (8.1%)、関節痛がプラセボ群 2 例 (1.3%)、A 群 7 例 (4.7%)及び B 群 11 例 (7.4%)、注射部位紅斑がプラセボ群 11 例 (7.3%)、A 群 11 例 (7.4%)、B 群 10 例 (6.8%)、背部痛がプラセボ群 9 例 (6.0%)、A 群 8 例 (5.4%)、B 群 6 例 (4.1%)、気管支炎がプラセボ群 8 例 (5.3%)、A 群 9 例 (6.0%)、B 群 9 例 (6.1%)、咳嗽がプラセボ群 8 例 (5.3%)、A 群 9 例 (6.0%)、B 群 9 例 (6.1%)、注射部位反応がプラセボ 3 例 (2.0%)、A 群 5 例 (3.4%)、B 群 8 例 (5.4%)であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象- 安全性解析対象集団（EFC14280 試験）

	プラセボ：C (150 例)	300mg Q2W：A (149 例)	300mg Q2w-Q4W：B (148 例)
有害事象 (%)	136 (90.7%)	124 (83.2%)	132 (89.2%)
胃腸炎	5 (3.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
歯周炎	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
耳感染	5 (3.3%)	1 (0.7%)	0
結膜炎	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
気道感染	3 (2.0%)	0	0
気管支炎	8 (5.3%)	9 (6.0%)	9 (6.1%)
下気道感染	4 (2.7%)	1 (0.7%)	0
肺炎	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
急性副鼻腔炎	16 (10.7%)	5 (3.4%)	5 (3.4%)
慢性副鼻腔炎	4 (2.7%)	0	0
上咽頭炎	36 (24.0%)	30 (20.1%)	31 (20.9%)
咽頭炎	4 (2.7%)	5 (3.4%)	4 (2.7%)
鼻炎	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
副鼻腔炎	17 (11.3%)	8 (5.4%)	13 (8.8%)
上気道感染	19 (12.7%)	10 (6.7%)	8 (5.4%)
膀胱炎	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
尿路感染	4 (2.7%)	2 (1.3%)	5 (3.4%)
インフルエンザ	6 (4.0%)	7 (4.7%)	7 (4.7%)
ウイルス性気道感染	3 (2.0%)	1 (0.7%)	0
ウイルス性上気道感染	3 (2.0%)	0	0
不眠症	0	5 (3.4%)	0
頭痛	18 (12.0%)	14 (9.4%)	16 (10.8%)
耳痛	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0
高血圧	2 (1.3%)	6 (4.0%)	6 (4.1%)

## V. 治療に関する項目

EFC14280 試験

喘息	19 (12.7%)	6 (4.0%)	13 (8.8%)
咳嗽	8 (5.3%)	9 (6.0%)	9 (6.1%)
鼻閉塞	3 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
鼻漏	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
鼻閉	7 (4.7%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
鼻出血	20 (13.3%)	13 (8.7%)	7 (4.7%)
鼻茸	25 (16.7%)	8 (5.4%)	15 (10.1%)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	3 (2.0%)	0	0
齲齒	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
歯痛	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
胃炎	3 (2.0%)	3 (2.0%)	6 (4.1%)
下痢	6 (4.0%)	0	2 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	2 (1.3%)	2 (1.3%)	6 (4.1%)
消化不良	0	0	3 (2.0%)
腹痛	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
上腹部痛	4 (2.7%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
悪心	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
嘔吐	3 (2.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)
蕁麻疹	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
発疹	1 (0.7%)	3 (2.0%)	2 (1.4%)
関節痛	2 (1.3%)	7 (4.7%)	11 (7.4%)
筋肉痛	5 (3.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
背部痛	9 (6.0%)	8 (5.4%)	6 (4.1%)
筋骨格痛	5 (3.3%)	0	0
注射部位内出血	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (2.7%)
注射部位紅斑	11 (7.3%)	11 (7.4%)	10 (6.8%)
注射部位疼痛	4 (2.7%)	2 (1.3%)	5 (3.4%)
注射部位反応	3 (2.0%)	5 (3.4%)	8 (5.4%)
注射部位腫脹	0	2 (1.3%)	5 (3.4%)
発熱	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
疲労	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
末梢性浮腫	3 (2.0%)	0	0
胸痛	1 (0.7%)	0	5 (3.4%)
靭帯捻挫	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
偶発的過量投与	11 (7.3%)	5 (3.4%)	12 (8.1%)
企图的過量投与	3 (2.0%)	0	0
パートナーの妊娠	3 (2.0%)	0	0

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、プラセボ群 26.0%（39/150 例）、A 群 35.6%（53/149 例）及び B 群 48.6%（72/148 例）の症例でみられた。いずれかの投与群で 3 例以上報告された当該有害事象（副作用）は、注射部位紅斑がプラセボ群 7.3%（11/150 例）、A 群 7.4%（11/149 例）及び B 群 6.8%（10/148 例）、注射部位疼痛がプラセボ群 2.7%（4/150 例）、A 群 1.3%（2/149 例）及び B 群 3.4%（5/148 例）、注射部位反応がプラセボ群 2.0%（3/150 例）、A 群 3.4%（5/149 例）及び B 群 5.4%（8/148 例）、注射部位腫脹がプラセボ 0%、A 群 1.3%（2/149 例）及び B 群 2.7%（4/148 例）、偶発的過量投与がプラセボ群 2.0%（3/150 例）A 群 1.3%（2/149 例）及び B 群 4.7%（7/148 例）であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 15 例 (10.0%)、A 群の 8 例 (5.4%)、及び B 群 10 例 (6.8%) で報告された。プラセボ群では、鼻茸が 2 例みられ、側頭葉てんかん、前庭障害、胆石症、感音性難聴、パートナーの自然流産、顔面骨骨折・上腕骨骨折・失神、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、顔面骨骨折、末梢動脈閉塞性疾患・創傷感染、慢性副鼻腔炎、手骨折、腹痛及び体重減少が各 1 例みられ、A 群では、鼻の良性新生物、好酸球増加症、大腿骨骨折、虫垂炎、食道穿孔・感染性胸水・敗血症性ショック、網膜静脈血栓症、胃腸血管拡張症及び変形性関節症が各 1 例、B 群では、喘息クリーゼ、鼻茸、憩室炎、外傷性頭蓋内出血、背部痛、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、開放性眼球外傷、角膜膿瘍、転倒・上肢骨折、膝炎及び上腹部痛が各 1 例みられた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、A 群の好酸球増加症 1 例及びプラセボ群の慢性副鼻腔炎 1 例であった。また、死亡例は、B 群の外傷性頭蓋内出血による死亡が 1 例報告されたのみで、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 11.3% (17/150 例)、A 群の 4.0% (6/149 例) 及び B 群の 1.4% (2/148 例) の症例でみられた。プラセボ群では、鼻茸が 6 例、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、不安、側頭葉てんかん、発疹、失神、喘息、顔面骨骨折、皮膚潰瘍、慢性副鼻腔炎、妊娠及び眼瞼浮腫が各 1 例であり、A 群では、鼻の良性新生物、関節痛・喘息・不眠症・好酸球増加症、ループス様症候群、毛包炎、薬物過敏症及び斑状皮疹が各 1 例、B 群では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症及び錯乱状態が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった当該有害事象は、プラセボ群では、不安、喘息及び慢性副鼻腔炎が各 1 例、A 群では、関節痛・喘息・不眠症・好酸球増加症、ループス様症候群、薬物過敏症が各 1 例、B 群では、錯乱状態が 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群 6 例 (4.0%)、B 群 2 例 (1.4%) 及びプラセボ群 17 例 (11.3%) でみられた。

7 例 (A 群 2 例、B 群 3 例、プラセボ群 2 例) が好酸球増加症と報告され、臨床症状を伴う好酸球増加症 2 例 (A 群及びプラセボ群各 1 例) は重篤な有害事象として報告され、投与を中止した。このうち A 群の 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の臨床検査項目では臨床的に関連する経時的な増加又は減少傾向は認められなかった。バイタルサイン検査項目では、臨床的に関連する経時的な増加又は減少傾向は認められなかった。また、心電図検査項目の変化は観察されなかった。

安全性解析集団 (447 例) のうち、日本人集団は 49 例 (プラセボ群 16 例、A 群 16 例、及び B 群 17 例) であった。

日本人集団における有害事象の発現率は、プラセボ群で 87.5% (14/16 例)、A 群 81.3% (13/16 例) 及び B 群 100% (17/17 例) であった。であった。A 群又は B 群のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象を以下に示した。日本人集団の治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は、プラセボ群の 12.5% (2/16 例)、A 群の 56.2% (9/16 例) 及び B 群 23.5% (4/17 例) の症例にみられ、主な当該有害事象

(2 例以上報告) は、A 群の注射部位反応 3 例 (18.8%) のみであった。

日本人集団での有害事象

有害事象	A 群 (16 例)	B 群 (17 例)	プラセボ群 (16 例)
発現例数 (%)	13 (81.3%)	17 (100%)	14 (87.5%)
上咽頭炎	6 (37.5%)	9 (52.9%)	5 (31.3%)
注射部位反応	3 (18.8%)	0	0
咽頭炎	3 (18.8%)	1 (5.9%)	1 (6.3%)
皮脂欠乏症	2 (12.5%)	0	0
鼻出血	2 (12.5%)	0	3 (18.8%)
インフルエンザ	2 (12.5%)	2 (11.8%)	0
腹部不快感	1 (6.3%)	2 (11.8%)	0
喘息	0	4 (23.5%)	2 (12.5%)
胃炎	0	2 (11.8%)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (11.8%)	0
高血圧	0	2 (11.8%)	0

日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 2.5% (2/16 例) の症例に鼻茸及び顔面骨骨折が各 1 例 (いずれも治験薬との因果関係は否定された) 認められたのみで、A 群及び B 群では、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象もプラセボ群の 18.8% (3/16 例) の症例に喘息、鼻茸及び顔面骨骨折が各 1 例認められたのみで、A 群及び B 群では認められなかった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった当該有害事象は喘息であった。

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

#### <薬物動態の結果>

本剤 300 mg Q2W (A 群) 皮下投与後、C<sub>trough</sub> は Week 16 までに定常状態に達したと考えられ、Week 52 時点の定常状態の C<sub>trough</sub> の平均値 (SD) は 75.5 (33.5) mg/L であった。300 mg Q2W 投与で、初回投与後と 12 回投与後の C<sub>trough</sub> を比較した蓄積率は 3.60 倍であった。300 mg Q2W-Q4W (B 群) の濃度推移は、300 mg Q2W (A 群) のベースラインから Week 24 までの推移と同様であった。Week 24 以降 300 mg Q4W に減量したあと、平均 C<sub>trough</sub> は 75.5 mg/L (Week 24) から 17.6 mg/L (Week 52) へ低下した。Week 52 時点の平均 C<sub>trough</sub> は用量比例性を上回る上昇を示し、300 mg Q4W から 300 mg Q2W への 2 倍の用量増加により 4.29 倍上昇した。

#### <免疫原性の結果>

投与期間 (52 週間) 中に、治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は 300 mg Q2W (A 群) で 5.4%、300 mg Q2W-Q4WB (B 群) で 8.1% であったのに対し、プラセボ群では 4.0% であった。本剤投与群の ADA 反応のほとんどは低抗体価 (<1,000) であり、高抗体価を示した患者は 3 例であった (A 群 2 例、B 群 1 例)。NAb 陽性であった患者は、A 群 3.4%、B 群 6.1% 及びプラセボ群 2.0% であった。

#### <薬力学の結果>

Type 2 炎症バイオマーカー (総 IgE、TARC 及びペリオオスチン) の血中濃度は、本剤投与中に低下した。これらの各バイオマーカーは、最初の測定時点である Week 24 には明らかに低下し、300 mg Q2W 投与を維持 (A 群) あるいは Week 24 に 300 mg Q4W への切り替え (B 群) によらず、この低下は Week 52 まで持続した。さらに、鼻汁検体中の ECP、総 IgE 及びエオタキシン-3 は、本剤投与によりプラセボと比べ低下したことから、鼻腔組織への本剤の直接的な効果が示唆された。喘息及びアスピリン過敏喘息で特に増加する Type 2 炎症バイオマーカーである尿中 LTE4 についても、Week 52 で明らかに低下し、本剤投与が関連していた。特に、非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息 (NSAID-ERD) 患者では LTE4 のより大きな低下が観察された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量:

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

② 両側性鼻茸患者を対象とした二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14146) <sup>25, 26)</sup>**目的：****主要目的：**

両側性鼻茸患者を対象に INCS による基礎治療下に、本剤 300 mg Q2W を皮下投与したときの鼻閉重症度スコア及び NPS の減少効果のプラセボとの比較評価

**副次目的：**

- 全症状スコア (TSS) の改善効果の評価
- 嗅覚の改善効果の評価
- 副鼻腔の CT 画像による混濁度 (LMK スコア) の減少効果の評価
- 鼻茸に対する SCS 治療又は手術を必要とする患者の割合の減少の評価
- 患者報告アウトカム (PROs：患者へのアンケート・質問票) 及び健康関連の生活の質 (HRQoL) に対する本剤の効果の評価
- 手術歴を有する患者及び喘息 (NSAID-ERD：非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息を含む) を合併する患者の部分集団での効果の評価
- 投与後観察期間 (24 週間) を通して残存効果の評価
- 両側性鼻茸患者での安全性の評価
- 機能的デュピルマブ濃度 (全身曝露量) 及び治験薬投与下の ADA の発現の評価

**試験デザイン：** 国際共同 (日本以外海外 13 カ国)、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

**対象：** 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

**主な選択基準：**

スクリーニング来院時に両側性鼻茸を有する 18 歳以上の患者で、過去 2 年以内に鼻茸に対する SCS 治療歴を有する患者、SCS に対し禁忌又は忍容性が認められない患者又は鼻茸に対する手術歴を有する患者のいずれかに該当し、さらに以下の規定を満たす患者

1. スクリーニング時点の内視鏡下の両側の NPS が合計 8 のうち 5 以上 (各鼻腔スコアは 2 以上)
2. スクリーニング前 8 週間以上に渡る以下の症状の持続：
  - スクリーニング時点で鼻閉が中等度又は重度 (重症度スコア 2 又は 3) であり、ランダム化の時点で週平均重症度が 1 を超える  
かつ
  - 嗅覚障害や鼻漏 (前鼻漏/後鼻漏) のようなその他の症状

**主な除外基準：**

1. 治験薬投与前に以下の投与を受けた患者
  - 炎症性疾患又は自己免疫疾患を治療する目的の生物学的製剤/全身性免疫抑制剤：Visit 1 の前 2 か月以内又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間
  - 全ての開発中のモノクローナル抗体：半減期の 5 倍又は半減期が不明な場合は Visit 1 の前 6 か月以内
  - 抗免疫グロブリン E 療法 (オマリズマブ)：Visit 1 の前 130 日以内
  - ロイコトリエン拮抗薬/修飾薬：Visit 1 の 30 日以上前から継続的に治療されている場合を除く
  - アレルゲン免疫療法：Visit 1 の前 3 か月以内に開始
2. FEV<sub>1</sub> が予測正常値の 50%以下の患者
3. Visit 1 の前 6 か月間以内に何らかの鼻腔内及び/又は副鼻腔手術 (ポリープ切除を含む) を受けた患者
4. NPS の評価を困難にする鼻の壁構造を変化させる鼻副鼻腔手術歴を有する患者

5. Visit 1 で評価できない又は主要評価項目が評価できない状態／合併症を有する以下の患者：  
上顎洞後鼻孔ポリープ、鼻中隔偏位（少なくとも片側の鼻腔が閉塞）、急性副鼻腔炎、鼻腔感染又は上気道感染、進行中の薬物性鼻炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎（チャグ・ストラウス症候群）、多発血管炎を伴う肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）、ヤング症候群、カルタゲナー症候群又は他の線毛機能不全症候群、嚢胞性線維症の合併、放射線学的に疑われる又は確定診断された浸潤性又は進展性真菌性副鼻腔炎

**試験方法：**

対象とした患者を本剤 300 mg Q2W 群又はプラセボ群にランダムに割付け、基礎治療として MFNS 併用下での本剤の有効性及び安全性を評価し、また、薬物動態、薬力学並びに ADA を検討した。MFNS は、各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）ずつ 1 日 2 回（400 µg/日）投与した。

観察期間は、スクリーニング期間（4 週間）、治験薬投与期間（24 週間）及び投与後観察期間（24 週間）から構成された。

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

<本剤>

本剤 300 mg Q2W を Week 24 まで皮下投与

<プラセボ>

本剤に対応するプラセボを Q2W で Week 24 まで皮下投与

**評価項目：****<有効性>****主要性評価項目**

本剤 300 mg Q2W 投与後の Week 24 時点での NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量

**主な副次評価項目**

- Week 24 時点の TSS、UPSIT、毎日評価する嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
- Week 24 時点の LMK スコアを用いて評価した CT 画像による副鼻腔の混濁度のベースラインからの変化量
- 治験薬投与期間中の鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は計画）を受けた患者の割合

**その他の副次評価項目**

- Week 24 時点の副鼻腔炎の VAS、NPIF 及び毎日評価する嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量
- 喘息又は NSAID-ERD を合併した患者あるいは鼻茸手術歴を有した患者での有効性評価項目
- 投与後観察期間（24 週間）の有効性評価項目
- 治験薬投与期間中に処方された SCS 救済治療の総用量（mg）
- HRQoL（健康関連の生活の質）を含む PRO（患者報告アウトカム：患者へのアンケート・質問票）：EQ-5D-5L：欧州 QoL ワーキンググループの健康アンケート 5 項目 5 段階、VAS スコア、患者による健康評価
- 喘息又は NSAID-ERD 合併患者における Week 24 時点及び投与後観察期間中の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量、並びに FEV<sub>1</sub> 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量（部分集団）
- 鼻茸手術歴を有した患者における Week 24 時点及び投与後観察期間中の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（部分集団）



**<安全性>**

有害事象、バイタルサイン、心電図パラメータ、臨床検査（血液学、生化学）

**<薬物動態>**

血清中デュピルマブ濃度：Day 1、Week 4、8、16、24、36 及び 48 時で測定

**<薬力学>**

血清中胸腺及び活性化制御ケモカイン（TARC）、血清中総免疫グロブリン E（IgE）、血清中ペリオスチン及び血漿中エオタキシン-3：Day 1、Week 24 及び 52 時点で採取

尿中ロイコトリエン E4（LTE4）、尿中プロスタグランジン D2 の代謝物（PGDM）及びクレアチニン：-Day28、Day 1、Week 16、24 及び 52 時点で採取

**<ADA>**

Day 1、Week 8、16、24、36 及び 48 時点で ADA の状態（陰性又は抗体価）を評価

**統計解析：****解析対象集団：**

**有効性解析集団**は、ITT 集団に基づき実施した。ITT 集団は、ランダムに割付けられた投与群に従ったランダム化集団とした（ランダム化集団は、治験薬投与の有無にかかわらず、ランダムに割付けられた投与群に従った集団）。

**安全性解析対象集団**は、治験薬が 1 回でも投与された全ての患者とし、ランダムに割付けられた投与群／投与方法と異なる投与がされた患者は、実際に投与された群として安全性解析を実施した。さらに、治験薬が実際に投与されたか不明の患者は、ランダム化された投与群の安全性解析対象集団に含めた。

**薬物動態（PK）解析対象集団**は、安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能な血清中濃度測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、実際に投与された群として解析された。

**ADA 解析対象集団**は、安全性解析対象集団の患者のうち、治験薬が投与され、治験薬の初回投与後の ADA 測定値が 1 時点以上得られた全ての患者とし、解析は、実際に投与された群で行われた。

**<有効性の主要解析>****主要有効性評価項目の解析：**

主要有効性評価項目それぞれについて、欠測データを観測された値のうち最も悪い値を補完して解析する WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

**主な副次有効性評価項目の解析：**

プラセボ群に対する本剤群の Week 24 時点の LMK スコア、TSS、UPSIT、毎日評価する嗅覚障害の重症度及び SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。

**救済治療を要した患者の割合の解析：**

24 週間の治験薬投与期間に鼻茸に対する SCS 救済治療又は手術（実施又は予定）を受けた患者の割合について、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し算出した。本剤群をプラセボ群と比較した。

**喘息を合併した患者及び鼻茸手術歴を有した患者の部分集団解析：**

喘息を合併した患者の部分集団で、プラセボ群に対する本剤群の Week 24 時点の NPS、鼻閉重症度スコア、FEV<sub>1</sub> 及び ACQ-6 のベースラインからの変化量を評価し、主要評価項目と同様に WOCF 法及び MI 法を合わせた混成手法により解析した。鼻茸手術歴を有した患者の部分集団で、Week 24 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量について、喘息を合併した患者の部分集団と同様に解析した。

**多重性の考慮：**

主要有効性評価項目及び選択された副次有効性評価項目に対する検定の実施に際し、全体として第 I 種の過誤を制御するため、階層的検定手順を適用した。有意水準は全体として 5%とした。プラセボとの比較では、両側検定で有意水準 5%の下で事前に規定した階層手順により検定を行った。

**<安全性の解析>**

患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、曝露の程度、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び免疫原性について行われ、安全性評価は、主に個々の値を臨床的に評価し、記述統計量に基づき行った。

**試験成績：****<対象集団>**

本試験では、276 例の患者が、本剤群に 143 例、プラセボ群に 133 例がランダムに割付けられ（ランダム化集団）、1 例は治験薬の投与を受けなかった。

Week 24 までの治験薬の投与中止例は、本剤群 3.5% (5/143 例) 及びプラセボ群 5.3% (7/133 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象で本剤群 5 例 (3.5%)、プラセボ群 3 例 (2.3%) であった。

治験薬の平均曝露期間は、本剤群 164.56 日及び B 群 163.9 日であった（安全性解析集団）。

人口統計学的特性及び病歴・疾患の特性のベースラインは、投与群間で概ね同様であった。

患者の年齢の平均値 (SD) は、本剤群 51.17 (13.59) 歳、プラセボ群 50.83 (13.21) 歳、患者の男性割合は、本剤群 61.5% (88/143 例)、プラセボ群 52.6% (70/133 例)、白人の割合が本剤群 96.5% (138/143 例)、プラセボ群 94.7% (126/133 例)、BMI の平均値 (SD) は、本剤群 27.49 (5.11) kg/m<sup>2</sup>、プラセボ群 28.36 (5.76) kg/m<sup>2</sup>であった (ITT 集団)。

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者の罹病期間の平均値 (SD) は、本剤群 11.42 (9.69) 年、プラセボ群 10.77 (8.57) 年、発症時の年齢の平均値 (SD) は、本剤群 38.83 (13.90) 歳、プラセボ B 群 40.17 (13.0)、全症例の 71.7% (198/276 例) が鼻茸手術歴を有し、その割合は、本剤群 69.2% (99/143 例)、プラセボ群 74.7% (99/133 例)、鼻茸の手術回数の平均値 (SD) は、本剤群 2.34 (1.93) 回、プラセボ群 2.13 (1.50)、ランダム化前の 2 年間に全身性ステロイド薬 (SCS) が全症例の 64.9% (179/276 例) に投与され、その割合は、本剤群 64.3% (92/143 例)、プラセボ群 65.4% (87/133 例) であった (ランダム化集団)。

また、全症例の 58.3% (161/276 例) が喘息を合併し、その割合は、本剤群 57.3% (82/143 例)、プラセボ群 59.4% (79/133 例)、喘息の罹病期間の平均値 (SD) は本剤群 14.14 (11.33) 年、プラセボ群 16.59 (12.49) 年、ベースラインの FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合の平均値 (SD) は、本剤群 85.30 (20.23) %、プラセボ群 85.97 (19.43) %、ベースラインの ACQ-6 スコアの平均値 (SD) は、本剤群 1.55 (1.11)、プラセボ群 1.70 (1.16) であった (ランダム化集団)。

ベースラインの NPS スコアの平均値 (SD) は、全例で 5.75 (1.28) であり、本剤群 5.64 (1.23)、プラセボ群 5.86 (1.31)、副鼻腔の平均混濁度 (LMK スコア) の平均値 (SD) は、全例で 19.03 (4.44) であり、本剤群 18.55 (4.55)、プラセボ群 19.55 (4.26)、鼻閉重症度スコアの平均値 (SD) は、全例で 2.35 (0.57)、本剤群 2.26 (0.57)、プラセボ群 2.45 (0.55)、SNOT-22 スコアの平均値 (SD) は、全例で 49.40 (20.20) であり、本剤群 48.00 (20.16)、プラセボ群 50.87 (20.22)、UPSIT スコアの平均値 (SD) は、全例で 14.56 (8.48) であり、本剤群 14.68 (8.66)、プラセボ群 13.61 (8.02) であった (ITT 集団)。

**<有効性の結果>****主要評価項目：**

Week 24 時点の内視鏡下 NPS 及び鼻閉重症度スコアで、本剤群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善を示した。

Week 24 時点の NPS のベースラインからの変化量 (調整平均) は、本剤群 -1.89、プラセボ群 0.17 であり、群間差は -2.06 (95% CI : -2.43, -1.69, p<0.0001) であった。NPS の改善は最初の評価時点 (Week 8) で認められ、Week 8 時点のベースラインからの変化量 (調整平均) の群間差は -1.42 (95% CI : -1.75, -1.10, p<0.0001) であり、NPS の改善は Week 24 まで続いた。

Week 24 時点の鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、本剤群-1.34、プラセボ群-0.45 であり、群間差は-0.89（95% CI：-1.07, -0.7, p <0.0001）であった。最初の評価時点（Week 4）のベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は、-0.41（95% CI：-0.52, -0.30, p <0.0001）であり、鼻閉重症度スコアの改善は Week 24 まで継続した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果－ ITT 集団－

	プラセボ群 (133 例)			本剤群(143 例)			両群間の差 (95% CI)
	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	ベースライン 平均値 (SD)	Week 24 平均値 (SD)	ベースライン からの変化量 調整平均(SE)	
<b>主要評価項目</b>							
NPS	5.86 (1.31)	5.94 (1.44)	0.17 (0.15)	5.64 (1.23)	3.75 (1.98)	-1.89 (0.14)	-2.06 (-2.43, -1.69)*
鼻閉重症度 スコア	2.45 (0.55)	1.90 (0.85)	-0.45 (0.07)	2.26 (0.57)	0.94 (0.75)	-1.34 (0.07)	-0.89 (-1.07, -0.71)*
<b>副次評価項目</b>							
LMK	19.55 (4.26)	18.97 (4.51)	-0.74 (0.37)	18.55 (4.55)	10.89 (4.82)	-8.18 (0.34)	-7.44 (-8.35, -6.53)*
副鼻腔炎の 臨床症状(TSS) UPSIT スコア	7.28 (1.40)	6.02 (2.02)	-1.17 (0.17)	6.82 (1.35)	3.16 (1.93)	-3.77 (0.16)	-2.61 (-3.04, -2.17)*
嗅覚障害の 重症度スコア SNOT-22	14.44 (8.31)	14.56 (8.58)	0.70 (0.71)	14.68 (8.66)	25.39 (9.49)	11.26 (0.67)	10.56 (8.79, 12.34)*
	2.73 (0.51)	2.50 (0.77)	-0.29 (0.07)	2.70 (0.57)	1.35 (0.99)	-1.41 (0.07)	-1.12 (-1.31, -0.93)*
	50.87 (20.22)	40.49 (23.06)	-9.31 (1.62)	48.00 (20.16)	18.58 (14.92)	-30.43 (1.54)	-21.12 (-25.17, -17.06)*

\* : p<.0001

#### 主な副次評価項目：

本剤は、プラセボに比べて、Week 24 時点で、LMK、副鼻腔炎に特徴的な臨床症状（TSS スコア）、嗅覚（UPSIT）、嗅覚障害の重症度スコア及びSNOT-22 の主な副次評価項目でいずれも統計的に有意な改善を示した。

#### ● LMK

Week 24 時点の LMK スコアのベースラインからの変化量（調整平均）は、本剤群-8.18、プラセボ群-0.74 であり、群間差は-7.44（95% CI：-8.35, -6.53, p <0.0001）であり、本剤投与により LMK スコアの有意な改善が認められた。

#### ● TSS スコア

Week 24 時点の TSS スコア（鼻閉、嗅覚低下／障害及び鼻漏の症状スコアを合計した複合スコア）のベースラインからの変化量（調整平均）は、本剤-3.77、プラセボ群-1.17 であり、群間差は-2.61（95% CI：-3.04, -2.17, p<0.0001）であり、本剤は、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。

#### ● UPSIT スコア

Week 24 時点の UPSIT スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は 10.56（95% CI：8.79, 12.34, p<0.0001）であり、本剤は、プラセボに比べて統計的に有意な改善を示した。ベースラインの UPSIT スコアは、本剤群の 74.3%、プラセボ群の 78.2%が、18 以下（無嗅覚）であったが、Week 24 時点の無嗅覚の患者の割合は、プラセボ群の 77.7%に対し、本剤群では 23.9%と低かった。INCS が投与されたプラセボ群では、UPSIT スコアでの嗅覚障害の改善は認められなかった。

#### ● 嗅覚障害の重症度スコア

Week 24 時点の嗅覚障害の重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は、-1.12（95% CI：-1.31, -0.93, p<0.0001）であった。

- SNOT-22 スコア

Week 24 時点の SNOT-22 合計スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は、 $-21.12$ （95% CI :  $-25.17, -17.06$ 、 $p < 0.0001$ ）であった。本剤群ではプラセボ群と比べ、SNOT-22 の平均変化量が臨床的に重要な最小変化量 MCID と規定した  $8.9$  を超えて改善した。

その他の副次有効性評価項目：

- 副鼻腔炎 VAS

Week 24 時点の副鼻腔炎 VAS のベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は $-3.20$ （95% CI :  $-3.79, -2.60$ 、 $p < 0.0001$ ）であった。

- NPIF

Week 24 時点の NPIF のベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は  $40.41$ （95% CI :  $30.42, 50.39$ 、 $p < 0.0001$ ）であった。

- SCS による救済治療又は副鼻腔手術

24 週間の治験薬投与期間中に、SCS による救済治療又は副鼻腔手術を必要とした患者の割合は、プラセボ群の  $23.3\%$  に比べて本剤群で  $7.2\%$  と低かった（Kaplan-Meier 推定値、ハザード比  $0.268$ 、95% CI :  $0.131, 0.549$ 、 $p = 0.0003$ ）。全体的に、本剤投与により SCS 投与が  $70.3\%$ 、副鼻腔手術が  $69.1\%$  減少した。

- 投与後観察期間の有効性（投与終了後 24 週間）

Week 48 時点の NPS 及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の本剤群とプラセボ群との差は、それぞれ $-0.80$ （95% CI :  $-1.11, -0.48$ ）及び $-0.26$ （95% CI :  $-0.46, -0.06$ ）であり、反跳効果（すなわち、ベースライン値に戻ることは認められなかったものの、効果の減弱が認められた（なお、LMK スコア、TSS、UPSIT スコア、嗅覚障害の重症度スコア及び SNOT-22 合計スコアでも同様であった）。

- 喘息を合併した患者での有効性

喘息を合併した患者で、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、SNOT-22 合計スコア、FEV<sub>1</sub> 及び ACQ-6 スコアの統計的に有意な改善が、本剤群でプラセボ群に比べて、Week 24 時点で認められた。これらの改善は、全集団と同様であった。

Week 24 時点の ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量（調整平均）の群間差は $-0.76$ （95% CI :  $-1.00, -0.51$ 、 $p < 0.0001$ ）であり、MCID（臨床的に重要な最小変化量： $0.5$  と定義）を超えていた。さらに、ACQ-6 スコアが  $0.5$  ポイント以上改善した患者の割合は、プラセボ群  $27.8\%$  に比べて本剤群で  $56.1\%$  と高かった（オッズ比： $3.167$ 、95% CI :  $1.646, 6.093$ 、 $p = 0.0005$ ）。

喘息を合併した患者での有効性評価項目の結果（Week 24 時点）

ベースラインからの 変化量（調整平均）	プラセボ (79 例)	本剤群 (82 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.27	-1.89	-2.16 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.36	-1.48	-1.12 (<.0001)
LMK	-0.15	-7.97	-7.82 (<.0001)
SNOT-22	-10.56	-34.16	-23.60 (<.0001)
FEV <sub>1</sub> (L)	-0.06	0.15	0.21 (0.0004)
FEV <sub>1</sub> % Predicted	-0.40	6.45	6.85 (0.0008)
ACQ-6 スコア	-0.24	-1.00	-0.76 (<.0001)

- NSAID-ERD を 合併した患者

NSAID-ERD を合併した患者で、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアの統計的に有意な改善が、本剤群でプラセボ群に比べて、Week24 時点で認められた。これらの改善は、全集団と同様であった。

- 鼻茸手術歴を有した患者  
鼻茸手術歴を有した患者で、NPS、鼻閉重症度スコア、LMK スコア、UPSIT スコア及び SNOT-22 合計スコアの有意な改善が、本剤群でプラセボ群に比べて、Week 24 時点で認められた。これらの改善は、全集団と同様であった。

NSAID-ERD を合併又は鼻茸手術歴を有した患者での有効性評価項目の結果 (Week 24 時点)

ベースラインからの 変化量 (調整平均)	NSAID-ERD を合併した患者			鼻茸手術歴を有した患者		
	プラセボ (38 例)	本剤群 (46 例)	プラセボ群との差 (p-value)	プラセボ (99 例)	本剤群 (99 例)	プラセボ群との差 (p-value)
NPS	0.21	-1.41	-1.62 (<.0001)	0.14	-1.86	-2.00 (<.0001)
鼻閉重症度スコア	-0.37	-1.39	-1.02 (<.0001)	-0.52	-1.41	-0.89 (<.0001)
LMK	-0.71	-7.37	-6.66 (<.0001)	-0.39	-7.60	-7.21 (<.0001)
UPSIT スコア	1.15	9.86	8.70 (<.0001)	0.21	10.47	10.27 (<.0001)
SNOT-22	-10.58	-34.36	-23.78 (<.0001)	-9.59	-30.86	-21.27 (<.0001)

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 (275 例: 本剤群 143 例及びプラセボ群 132 例) において、有害事象の発現率は、本剤群 65.0% (93/143 例) 及びプラセボ群 70.5% (93/132 例) であった。

有害事象の発現率が高い有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 2%以上) を以下の表に示す。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率 5%以上) は、鼻茸がプラセボ群 24 例(18.2%)、本剤群 17 例(11.9%)、鼻咽頭炎がプラセボ群 20 例(15.2%)、本剤群 19 例(13.3%)、注射部位紅斑がプラセボ群 12 例(9.1%)、本剤群 8 例(5.6%)、頭痛がプラセボ群 11 例(8.3%)、本剤群 7 例(4.9%)、鼻出血がプラセボ群 4 例(3.0%)、本剤群 11 例(7.7%)、喘息がプラセボ群 10 例(7.6%)、本剤群 3 例(2.1%)、気管支炎がプラセボ群 8 例(6.1%)、本剤群 0 例及び咳嗽がプラセボ群 7 例(5.3%)、本剤群 4 例(2.8%)であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象 - 安全性解析対象集団 (EFC14146 試験)

	プラセボ群 (132 例)	本剤 300mg Q2W (143 例)
有害事象 (%)	93 (70.5%)	93 (65.0%)
鼻咽頭炎	20 (15.2%)	19 (13.3%)
咽頭炎	2 (1.5%)	5 (3.5%)
ウイルス性気道感染	0	3 (2.1%)
上気道感染	3 (2.3%)	3 (2.1%)
急性副鼻腔炎	4 (3.0%)	2 (1.4%)
気道感染	3 (2.3%)	2 (1.4%)
ウイルス性上気道感染	3 (2.3%)	2 (1.4%)
気管支炎	8 (6.1%)	0
耳管炎	3 (2.3%)	0
頭痛	11 (8.3%)	7 (4.9%)
高血圧	3 (2.3%)	5 (3.5%)
高血圧クリーゼ	4 (3.0%)	0
鼻茸	24 (18.2%)	17 (11.9%)
鼻出血	4 (3.0%)	11 (7.7%)
咳嗽	7 (5.3%)	4 (2.8%)
口腔咽頭痛	2 (1.5%)	4 (2.8%)
喘息	10 (7.6%)	3 (2.1%)
嘔吐	3 (2.3%)	1 (0.7%)
皮膚炎	1 (0.8%)	3 (2.1%)
発疹	3 (2.3%)	2 (1.4%)
関節痛	3 (2.3%)	4 (2.8%)
筋骨格痛	0	4 (2.8%)
関節腫脹	0	3 (2.1%)
四肢痛	4 (3.0%)	0
注射部位紅斑	12 (9.1%)	8 (5.6%)
インフルエンザ様疾患	3 (2.3%)	5 (3.5%)
発熱	2 (1.5%)	3 (2.1%)

疲労	3 (2.3%)	2 (1.4%)
偶発的過量投与	4 (3.0%)	3 (2.1%)

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、プラセボ群 21.2% (28/132 例) 及び本剤群 21.0% (30/143 例) の症例でみられ、いずれかの投与群で 3 例以上報告された当該有害事象（副作用）は、注射部位紅斑のみであり、その発現率は、プラセボ群 8.3% (11/132 例) 及び本剤群 4.9% (7/143 例) であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 19 例 (14.4%) 及び本剤群 6 例 (4.2%) で報告された。プラセボ群では、鼻茸が 7 例及び喘息が 2 例みられ、肛門癌、鎖骨骨折、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、大動脈弁狭窄、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、急性副鼻腔炎、肺炎、丹毒、硝子体出血・腰髄神経根障害及び足変形が各 1 例みられた。A 群では、鼻茸が各 2 例みられ、子宮ポリープ、急性心筋梗塞、手根管症候群及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が各 1 例みられた。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 1 例のみであった。

投与期間中の死亡例の報告はなかったが、投与終了 122 日後に、プラセボ群で急性心筋梗塞による死亡が 1 例報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3 例 (2.3%) 及び本剤群 5 例 (3.5%) でみられた。プラセボ群では、悪心・悪寒・筋痙縮・浮動性めまい、動悸・疲労及び鼻茸が各 1 例みられ、本剤群では、鼻茸が 2 例みられ、リウマチ性障害、乾癬性関節症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が各 1 例みられた。これらのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった当該有害事象は、プラセボ群の悪心・悪寒・筋痙縮及び動悸・疲労が各 1 例、本剤群のリウマチ性障害、乾癬性関節症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が各 1 例であった。

#### <薬物動態の結果>

本剤 300 mg Q2W 皮下投与後の  $C_{trough}$  は Week 24 まで経時的に上昇し、Week 24 時点の  $C_{trough}$  の平均値 (SD) は 69.2 (36.9) mg/L であった。本剤の投与終了後に、血清中デュピルマブ濃度は低下した。

#### <免疫原性の結果>

治験薬投与下に発現した ADA 陽性反応は、本剤群 15.4% 及びプラセボ群 5.3% で認められた。ADA 陽性反応のほとんどは、低抗体価 (<1,000) であり、本剤群の 1 例で中程度の抗体価 (1,000~10,000) が認められた。持続性 ADA 反応は、本剤群で 3.5% に認められたが、プラセボ群では 1.5% であった。NAb 陽性であった患者の割合は、本剤群 10.5%、プラセボ群 0% であった。様々な ADA 陽性患者の個々の曝露量は ADA 陰性患者の曝露量と大きく重なっていた。

#### <薬力学の結果>

24 週間後、本剤投与により血中総 IgE は、プラセボ投与と比較して顕著に低下した。さらに Week 24 時点で、本剤群で尿中 LTE4 がプラセボ群と比較して低下した。肥満細胞、Th2 細胞の活性化及び遊走に関連するこの尿中 Type 2 バイオマーカーの低下は、全患者集団及び非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息 (NSAID-ERD) を合併した患者集団共に認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量：

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

2) 安全性試験

アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤の長期投与時の安全性が非盲検法による R668-AD-1225 試験（最長投与期間3年間）及び二重盲検法による R668-AD-1224試験（最長投与期間1年間）で検討された。以下に、その試験成績を示す。

また、喘息患者を対象とした本剤の長期投与時の安全性は、非盲検法による（最長投与期間2年間）で検討され、鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者を対象とした本剤の長期投与時の安全性は、二重盲検法による国際共同第Ⅲ相試験（日本も含む）の EFC14280試験（投与期間52週間）で検討された。

2)-1 アトピー性皮膚炎

①アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1225試験、OLE 試験）  
長期安全性 [2013年10月～継続中（2016年4月データカットオフ）]（最長3年間）<sup>7)</sup>

第Ⅰ相臨床試験（R668-AD-0914試験、R668-AD-1026試験、R668-AD-1433試験）、第Ⅱ相臨床試験（R668-AD-1021試験、R668-AD-1117試験、R668-AD-1121試験、R668-AD-1307試験、R668-AD-1314試験、R668-AD-1412試験）、第Ⅲ相臨床試験（R668-AD-1224試験、R668-AD-1334試験、R668-AD-1415 試験、R668-AD-1416試験、R668-AD-1424試験、R668-AD-1526試験）を完了した被験者又は第Ⅲ相臨床試験（R668-AD-1334試験、R668-AD-1416試験）でスクリーニング後に登録期間の終了により無作為化されなかったアトピー性皮膚炎患者\*（目標例数約2,000例）を対象に、本剤の長期投与の安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が、日本、米国等の22カ国で実施された。

\*：①EASI スコア16以上、IGA スコア3以上、BSA に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上であり、②6カ月以内にステロイド外用剤で効果不十分又は安全性上の理由等からステロイド外用剤が推奨されない旨の記録がある、3年以上前に診断された患者。なお、「効果不十分」及び「安全性上の理由」については R668-AD-1334試験と同一の定義とされた。

本試験は、投与期（最長3年）及び追跡調査期（16週）より構成された。本試験開始時点では、それまでに得られていた試験成績から本剤200 mg（初回のみ400 mg）の1週間隔皮下投与が第Ⅲ相試験で検討する最高用量となる可能性があったため、用法・用量は、先行して参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間により、本剤200 mg を1週間隔で皮下投与することと設定された。その後、R668-AD-1021試験の成績から、本剤300 mg（初回のみ600 mg）の1週間隔皮下投与が第Ⅲ相試験で検討する最高用量となることが示唆されたことから、本試験計画は変更され、用法・用量は、先行して参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間により、本剤300 mg を1週間隔で皮下投与することと設定された。保湿外用薬、ステロイド外用剤及び外用カルシニューリン阻害剤の併用が可能とされ、耐え難い症状又は重篤な併発疾患の管理のために救済治療\*\*が許容された。

\*\*：救済治療は、経口ステロイド剤若しくは非ステロイド性免疫抑制薬の投与又は光線治療が医師の裁量で施行可能とされた。救済治療薬が投与された場合、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約5倍の期間は治療薬の投与は中止され、試験の早期中止が求められた。

先行試験からの期間別の R668-AD-1225 試験での本剤の用法・用量

先行参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間	R668-AD-1225 試験での本剤の用法・用量	
	計画変更前（試験開始時点）	計画変更後
4 週以上	本剤 200 mg（初回のみ 400 mg）を 1 週間隔で皮下投与	本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）を 1 週間隔で皮下投与
4 週未満	先行して参加した試験での最終投与から 1 週間以上経過後に本剤 200 mg を 1 週間隔で皮下投与	先行して参加した試験での最終投与から 1 週間以上経過後に本剤 300 mg を 1 週間隔で皮下投与

登録症例1,492例のうち、治験薬未投与の1例を除く1,491例（R668-AD-0914試験：7例、R668-AD-1026試験：11例、R668-AD-1433試験：2例、R668-AD-1021試験：295例、R668-AD-1117試験：51例、R668-AD-1121試験：17例、R668-AD-1307試験：43例、R668-AD-1314試験：168例、R668-AD-1224試験：121例、R668-AD-1334試験：344例、R668-AD-1415試験：35例、R668-AD-1416試験：397例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は7.1%（106/1,491例）に認められ、主な中止理由は有害事象1.7%（26/1,491例）及び効果不十分1.5%（22/1,491例）等であった。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は121例であった。中止例は5.8%（7/121例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（4例）であった。

有効性の評価項目である IGA $\leq$ 1達成率及び EASI-75達成率の全体集団の推移および、日本人部分集団の推移は以下のとおりであった。

IGA $\leq$ 1 達成率<sup>注1)</sup>及び EASI-75 達成率の推移（安全性解析対象集団、OC）

達成率		全体集団		
		ベースライン	投与16週後	投与52週後
全例	IGA $\leq$ 1	4.6 (68/1,491)	37.8 (448/1,185)	56.0 (225/402)
	EASI-75	18.2 (266/1,460)	75.0 (875/1,166)	87.1 (350/402)
先行して参加した試験での本剤の投与状況別の部分集団解析結果				
先行試験での本剤投与なし	IGA $\leq$ 1	2.0 (12/606)	42.5 (204/480)	58.8 (57/97)
	EASI-75	10.1 (58/577)	77.2 (356/461)	87.6 (85/97)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 13 週間超	IGA $\leq$ 1	5.5 (21/381)	46.0 (144/313)	54.8 (149/272)
	EASI-75	23.4 (89/381)	78.9 (247/313)	87.5 (238/272)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間以上 13 週間以下	IGA $\leq$ 1	4.4 (18/409)	25.8 (87/337)	56.7 (17/30)
	EASI-75	21.1 (86/408)	68.0 (229/337)	80.0 (24/30)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間未満	IGA $\leq$ 1	1.7 (1/60)	23.6 (13/55)	66.7 (2/3)
	EASI-75	11.9 (7/59)	78.2 (43/55)	100 (3/3)

%（例数）、OC：observed cases 実観測値による解析

注1) IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合



IGA $\leq$ 1 達成率<sup>注1)</sup>及び EASI-75 達成率の推移  
(安全性解析対象集団、OC、日本人部分集団)

達成率		日本人部分集団		
		ベースライン	投与 16 週後	投与 52 週後
全例	IGA $\leq$ 1	5.0 (6/121)	25.3 (22/87)	43.5 (20/46)
	EASI-75	22.3 (27/121)	77.0 (67/87)	82.6 (38/46)
先行して参加した試験での本剤の投与状況別の部分集団解析結果				
先行試験での本剤投与なし	IGA $\leq$ 1	0 (0/40)	34.6 (9/26)	40.0 (2/5)
	EASI-75	10.0 (4/40)	80.8 (21/26)	100 (5/5)
先行試験での本剤最終投与から 本試験での投与開始までの期間が 13 週間超	IGA $\leq$ 1	10.7 (6/56)	29.5 (13/44)	43.9 (18/41)
	EASI-75	32.1 (18/56)	75.0 (33/44)	80.5 (33/41)
先行試験での本剤最終投与から 本試験での投与開始までの期間が 6 週間以上 13 週間以下	IGA $\leq$ 1	0 (0/23)	0 (0/15)	該当なし
	EASI-75	17.4 (4/23)	73.3 (11/15)	該当なし
先行試験での本剤最終投与から 本試験での投与開始までの期間が 6 週間未満	IGA $\leq$ 1	0 (0/2)	0 (0/2)	該当なし
	EASI-75	50.0 (1/2)	100 (2/2)	該当なし

% (例数)、OC: observed cases 実観測値による解析

注1) IGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) を達成した患者の割合

全期間の有害事象は、本剤投与例 70.7% (1,054/1,491 例) に認められ、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 5.0% (74/1,491 例) に認められ、主な有害事象は皮膚有棘細胞癌、変形性関節症及びアトピー性皮膚炎 (各 3 例) であった。中止に至った有害事象は、本剤投与例 1.8% (27/1,491 例) に認められた。

全期間の副作用は、本剤投与例 27.4% (408/1,491 例) に認められた。

## V. 治療に関する項目

AD-1225 試験

### いずれかの群で2%以上に発現が認められた有害事象（中間報告・安全性解析対象集団）

	未投与患者 <sup>*</sup> (n=606)	デュプリマブ既投与患者 <sup>*</sup>				盲検下患者 (n=35)	合計 (n=1491)
		再投与 (n=381)	投与中断 (n=409)	投与継続 (n=60)	小計 (n=850)		
有害事象発現症例数 (発現率)	426(70.3%)	295(77.4%)	275(67.2%)	43(71.7%)	613(72.1%)	15(42.9%)	1054(70.7%)
感染症及び寄生虫症	268(44.2%)	238(62.5%)	180(44.0%)	35(58.3%)	453(53.3%)	6(17.1%)	727(48.8%)
皮膚及び皮下組織障害	88(14.5%)	72(18.9%)	80(19.6%)	15(25.0%)	167(19.6%)	1(2.9%)	256(17.2%)
一般・全身障害及び投与部位の 状態	110(18.2%)	55(14.4%)	46(11.2%)	7(11.7%)	108(12.7%)	4(11.4%)	222(14.9%)
神経系障害	64(10.6%)	69(18.1%)	34(8.3%)	6(10.0%)	109(12.8%)	1(2.9%)	174(11.7%)
眼障害	81(13.4%)	47(12.3%)	38(9.3%)	4(6.7%)	89(10.5%)	0	170(11.4%)
胃腸障害	60(9.9%)	65(17.1%)	38(9.3%)	2(3.3%)	105(12.4%)	0	165(11.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	53(8.7%)	53(13.9%)	32(7.8%)	4(6.7%)	89(10.5%)	3(8.6%)	145(9.7%)
臨床検査	49(8.1%)	38(10.0%)	35(8.6%)	2(3.3%)	75(8.8%)	1(2.9%)	125(8.4%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	48(7.9%)	38(10.0%)	31(7.6%)	4(6.7%)	73(8.6%)	1(2.9%)	122(8.2%)
傷害、中毒及び処置合併症	46(7.6%)	39(10.2%)	22(5.4%)	3(5.0%)	64(7.5%)	1(2.9%)	111(7.4%)
血液及びリンパ系障害	17(2.8%)	17(4.5%)	9(2.2%)	4(6.7%)	30(3.5%)	1(2.9%)	48(3.2%)
精神障害	20(3.3%)	14(3.7%)	13(3.2%)	0	27(3.2%)	0	47(3.2%)
血管障害	20(3.3%)	10(2.6%)	13(3.2%)	2(3.3%)	25(2.9%)	0	45(3.0%)
免疫系障害	18(3.0%)	11(2.9%)	7(1.7%)	1(1.7%)	19(2.2%)	1(2.9%)	38(2.5%)
良性、悪性及び詳細不明の新生 物（嚢胞及びポリープを含む）	9(1.5%)	16(4.2%)	8(2.0%)	3(5.0%)	27(3.2%)	0	36(2.4%)
代謝及び栄養障害	11(1.8%)	11(2.9%)	7(1.7%)	1(1.7%)	19(2.2%)	1(2.9%)	31(2.1%)
生殖系及び乳房障害	11(1.8%)	11(2.9%)	4(1.0%)	1(1.7%)	16(1.9%)	0	27(1.8%)
腎及び尿路障害	10(1.7%)	8(2.1%)	3(0.7%)	0	11(1.3%)	0	21(1.4%)

例数 (%)

MedDra version 18.0

\*：未投与：先行試験で本剤を投与しなかった患者、

再投与：先行試験の本剤群から移行し、先行試験での最終投与から本試験での投与開始までの期間が13週間を上回る患者、

投与中断：先行試験の本剤群から移行し、先行試験での最終投与から本試験での投与開始までの期間が6週間以上13週間以下の患者、

投与継続：先行試験の本剤群から移行し、先行試験での最終投与から本試験での投与開始までの期間が6週間未満の患者

日本人部分集団の有害事象は、本剤投与例74.4%（90/121例）に認められ、主な有害事象は鼻咽頭炎（39例）、注射部位反応（13例）等であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は1例に認められた。中止に至った有害事象は2例に認められた。

副作用は、本剤投与例24.8%（30/121例）に認められた。

## ② アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1224試験）

本試験では、最長1年間、長期安全性並びに長期有効性が検討された。試験成績の詳細は、「(4) 検証的試験 1)-2 比較試験②」を参照。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

## ○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〉

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。

〈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。

## ○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

## 2)-2 気管支喘息

## 喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LTS12551試験：TRVERSE 試験）

長期安全性 【2017年7月データカットオフ】（最長2年間）<sup>27)</sup>

LTS12551試験は、先行する喘息試験の第Ⅱ相臨床試験（PDY1419\*試験、DRI12544試験）並びに第Ⅲ相臨床試験（EFC13579試験、EFC13691試験）を完了した喘息患者（目標例数約2,206例）を対象として、これらの臨床試験から本試験に移行して本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した日本及び米国等の26ヵ国で実施された国際共同、多施設共同の非盲非対照の第Ⅲ相臨床試験である。

なお、本試験成績は、PDY14192試験の盲検性を維持するため、DRI12544試験、EFC13579試験及び EFC13691試験からの移行例を対象とした中間解析の結果である。

\*：データカットオフ時に進行中のPDY14192試験の盲検性を維持するため、本試験には先行するDRI12544試験（完了した試験）、EFC13579試験及びEFC13691試験の3試験から移行した患者のデータのみを含めた。

本試験の観察期間は、スクリーニング期間（最長3週間、DRI12544試験から移行した患者のみ）、非盲検下の治験薬投与期間（最長96週間）及び追跡調査期間（12週間）で構成した。本剤の投与期間は、治験実施計画書改訂版第4版前に組み入れた患者では96週間、改訂版第4版以降に組み入れた患者では48週間とした（治験実施計画書改訂版第4版前に移行したDRI12544試験の投与期間は96週間、改訂版第4版後に移行した EFC13579試験及びEFC13691試験では48週間であった）。

先行した臨床試験の期間中に一定用量としたICS及び他の長期管理薬（EFC13691試験から移行した患者のOCSを含む）2剤以下の併用療法下に、治験薬の投与終了直後に移行した患者には本剤300 mg を Q2W 皮下投与した。DRI12544試験の追跡調査期間完了後、最長3週間観察した後に、本試験に移行した患者には、Day 1に初回用量として本剤600 mg を皮下投与した。EFC13691試験から移行した患者は、先行試験のベースラインの喘息状態が重症であり、基本治療としていた長期管理薬も異なるため、「ステロイド依存性の患者集団」とし、他の先行試験のDRI12544試験及びEFC13579試験から移行した患者は「ステロイド非依存性の患者集団」

とし、これらの2集団で別々に本試験の解析及びデータを表示した。

データカットオフ時点で、本試験に移行し治験薬投与に至った症例数は、DRI12544試験からの532例及びEFC13579試験からの1312例の計1844例並びにEFC13691試験からの137例であり、これらの合計1981例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は4.8% (96/1981例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (42例)、治験実施計画不遵守 (5例)、効果不十分 (4例) であった。

なお、安全性解析対象集団のうち、日本人集団は150例であった。中止例は4.0% (6/150例) に認められ、中止理由は有害事象 (1例)、治験実施計画不遵守 (1例) 等であった。

### <集団の特性>

#### DRI12544 試験及びEFC13579 試験から移行した患者

当該試験では、治験薬が1844例に投与され、思春期 (12歳以上18歳未満) の症例が68例 (3.7%)、18~64歳の症例が1556例 (84.4%)、65歳以上の症例が220例 (11.9%) であった。

#### EFC13691 試験から移行した患者

治験薬が137例に投与され、思春期 (12歳以上18歳未満) の症例が2例、18~64歳の症例が116例 (84.7%)、65歳以上の高齢者の症例が19例 (13.9%) であった。

### <有効性の結果 (副次目的) >

#### DRI12544 試験及びEFC13579 試験から移行した患者

当該2試験から移行した患者1844例のうち、1538例 (83.4%) では本剤の曝露期間283日間 (平均値) に重度喘息増悪は発生しなかった。重度喘息増悪の年換算発生率 (未補正) は0.347であった。DRI12544試験から移行した患者での重度喘息増悪の年換算発生率 (未補正) は、DRI12544試験で、本剤投与後16週間以上の空白期間が生じて本剤を再投与した患者 (再投与患者: 本剤/本剤投与) 及びプラセボが投与されていて本剤が新たに投与された患者 (未投与患者: プラセボ/本剤投与) で、それぞれ0.332及び0.302と共に低く、EFC13579試験から移行した患者では、EFC13579試験で、本剤投与後に継続投与された患者 (投与継続患者: 本剤/本剤) 及びプラセボが投与され新たに本剤が投与された患者 (未投与患者: プラセボ/本剤) で、それぞれ0.425及び0.311と共に低かった。

これらの2試験からの移行患者では、Week 2時点で気管支拡張薬投与前のFEV<sub>1</sub> (平均値) が先行試験のベースラインと比べて0.30 L増加し、試験期間を通じてその効果が持続した。また、両試験からの未投与患者、再投与患者及び投与継続患者でも、同様に本試験の早期から肺機能が速やかに改善し、その効果は試験期間を通じて持続した。

#### EFC13691試験から移行した患者

当該試験から移行した患者137例のうち122例 (89.1%) では、本剤の曝露期間の平均値の141日間に重度の喘息増悪は発生しなかった。重度喘息増悪の年換算発生率 (未補正) は0.313であった。EFC13691試験で、本剤投与後に本剤を投与継続した患者 (投与継続: 本剤/本剤) 及びプラセボ投与後に新たに本剤を投与した患者 (未投与患者: プラセボ/本剤) で、重度喘息増悪の年換算発生率 (未補正) は、それぞれ0.304及び0.319と共に低かった。

気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>（平均値）は、Week 2 時点で先行試験のベースラインと比べて 0.21 L 増加し、試験期間を通じて、その効果が持続し、Week 24 時点で先行試験のベースラインと比べて 0.34 L 増加した。Week 24 時点での増加量（平均値）は、未投与患者（0.27 L）よりも投与継続患者で高かった（0.42 L）。

EFC13691 試験のベースラインからの OCS 用量の減少率（平均値）は、Week 0 時点で 62.6%、Week 36 時点で 70.4%であった。

先行した DRI12544試験、EFC13579試験及び EFC13691試験の3試験から移行した患者で、ACQ-5及び AQLQ のスコアの平均値は、Week 24 時点で先行試験のベースラインと比べて改善が認められた。

治験薬投与期間中の全集団及び日本人集団の年間の重度の喘息増悪発生率  
(安全性解析対象集団)

先行して参加した試験		DRI12544 試験		EFC13579 試験		EFC13691 試験	
先行して参加した試験での本剤投与の有無		あり (再投与)	なし <sup>a)</sup> (未投与)	あり (投与継続)	なし <sup>a)</sup> (未投与)	あり (投与継続)	なし <sup>a)</sup> (未投与)
全集団	例数	421	111	873	439	67	70
	総観察期間 (人・年)	728.3	195.7	324.5	161.0	23.0	28.2
	喘息増悪発生件数 (回)	242	59	138	50	7	9
	年間増悪発生率 (回/人・年)	0.332	0.302	0.425	0.311	0.304	0.319
日本人集団	例数	53	14	58	25	/	
	総観察期間 (人・年)	92.9	25.8	19.1	9.5		
	喘息増悪発生件数 (回)	37	12	3	2		
	年間増悪発生率 (回/人・年)	0.398	0.466	0.157	0.211		

a) 先行して参加した試験ではプラセボ群  
MedDra version 18.0

以上の結果から、本剤を喘息患者に長期投与することにより、本剤の有効性が持続することが示された。本剤投与により、重度喘息増悪の発生が抑制され、肺機能、QOL 及び喘息症状の改善がみられ、試験期間を通じて持続した。これらの効果は、先行試験で割付けた投与群に関係なくみられた。

<安全性の結果（主要目的）>

本剤300 mg Q2W に曝露された患者は1981例（DRI12544試験及び EFC13579試験から移行した患者1844例、EFC13691試験から移行した患者137例）であり（総曝露期間1479.4人年）、52週間以上曝露された患者は524例、96 週間以上曝露された患者は437例であった。

全期間の有害事象は、本剤投与例55.9%（1,108/1,981例）に認められ、主な有害事象はこの通りであった。重篤な有害事象は、本剤投与例5.1%（102/1,981例）に認められ、このうち12例（自然流産/妊娠、アレルギー性気管支 肺アスペルギルス症、大腸ポリープ、遠隔転移を伴う肺癌、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、胃腺癌、紅斑性皮疹/小水疱性皮疹及び回転性めまい各1件、心房細動、過敏症、胸水及び乳腺25 線維腺腫各2件）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡は3例（遠隔転移を伴う肺癌/中枢神経系転移、頭蓋脳損傷、胃腺癌）に認められ、このうち2例（遠隔転移を伴う肺癌、胃腺癌）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 2.1%（42/1981例）に認められた。副作用は、本剤投与例12.9%（256/1981例）に認められた。

## 発現率が3%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (1981 例)	事象名	本剤投与例 (1981 例)
ウイルス性上気道感染	239 (12.1)	インフルエンザ	90 (4.5)
気管支炎	153 (7.7)	副鼻腔炎	75 (3.8)
上気道感染	145 (7.3)	咽頭炎	70 (3.5)
注射部位紅斑	128 (6.5)	偶発的過量投与	66 (3.3)
頭痛	96 (4.8)	背部痛	60 (3.0)

例数 (%)

日本人集団の有害事象は、本剤投与例66.0%（99/150例）に認められ、主な有害事象はこの通りであった。重篤な有害事象は、本剤投与例5.3%（8/150例）に認められ、大腸ポリープが2例、喘息、肺炎/肺水腫、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、自然流産、顔面骨骨折/転倒1名及び糖尿病が各1例であった。これらのうち2例（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、大腸ポリープ）では治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤投与例0.7%（1/150例）に認められた。副作用は、本剤投与例22.7%（34/150例）に認められた。

## 発現率が3%以上の有害事象（安全性解析対象集団、日本人集団）

事象名	本剤投与例 (150 例)	事象名	本剤投与例 (150 例)
ウイルス性上気道感染	51 (34.0)	浮動性めまい	7 (4.7)
注射部位紅斑	24 (16.0)	齲歯	6 (4.0)
気管支炎	15 (10.0)	歯周炎	6 (4.0)
咽頭炎	15 (10.0)	副鼻腔炎	6 (4.0)
インフルエンザ	14 (9.3)	下痢	5 (3.3)
注射部位そう痒感	13 (8.7)	皮膚乾燥	5 (3.3)
注射部位疼痛	11 (7.3)	湿疹	5 (3.3)
背部痛	9 (6.0)	上気道感染	5 (3.3)
頭痛	9 (6.0)	蕁麻疹	5 (3.3)

例数 (%)

DRI12544試験及び EFC13579試験から移行した患者

本剤への累積曝露量は、全体で 1426.5 人年であった。曝露期間の平均値は、DRI12544 試験で、プラセボを投与されていた患者及び本剤を投与されていた患者で、それぞれ 643.8 日及び 631.1 日と同様であった。また、EFC13579 試験で、プラセボを投与されていた患者及び本剤を投与されていた患者で、それぞれ 139.0 日及び 140.7 日と同様であった。

有害事象は、56.9%（1050/1844例）に認められ、主な有害事象（発現率が5%以上）は、ウイルス性上気道感染（12.4%）、気管支炎（7.9%）、上気道感染（7.6%）、注射部位紅斑（6.8%）及び頭痛（5.2%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された主な有害事象（発現率2%以上）は、注射部位紅斑（6.8%）、注射部位疼痛（2.3%）及び注射部位そう痒感（2.0%）であった。重篤な有害事象は5.1%（94/1844例）に認められ、主な重篤な有害事象（発現率が0.5%以上）は、喘息及び肺炎であった（それぞれ0.6%）。死亡は3例（0.2%）に認められ、遠隔転移を伴う肺癌/中枢神経系転移、頭蓋脳損傷及び胃腺癌が各1例で、これらのうち2事象（遠隔転移を伴う肺癌、胃腺癌）では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2.1%（39/1844例）に認められ、発現例数が2例であった当該有害事象は、好酸球増加症、好中球減少症、蕁麻疹、注射部位紅斑及び注射部位疼痛であった。

EFC13691試験から移行した患者：

本剤への累積曝露量は、全体で52.9人年であった。曝露期間の平均値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ151.2日及び130.2日と同様であった。

有害事象は、42.3% (58/137例) に認められた。主な有害事象 (発現率が5%以上) は、ウイルス性上気道感染 (8.0%) 及び気管支炎 (5.1%) であった。治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、乳腺線維腺腫、好酸球増加症、過敏症、甲状腺炎、頭痛、腱炎、注射部位紅斑、偶発的過量投与及び企図的過量投与が各1例に認められた。重篤な有害事象は5.8% (8/137例) に認められた (2例以上に発現した当該事象はなかった)。死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2.2% (3/137例) に認められた (好酸球増加症、過敏症及び腱炎)。以上のように、OCS 使用量が持続的に減少したか否かにかかわらず、FEV<sub>1</sub>の改善は持続し、重度喘息増悪の低い発生率と良好な喘息コントロールが維持された。先行試験で割り当てられた投与群又は BL 時の血中好酸球数にかかわらず全ての患者で改善が認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

## 2)-3 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

詳細は「V. 臨床成績 (3) ①」を参照。

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

医薬品リスク管理計画書に基づき実施する。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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

実施予定の試験：製造販売後臨床試験 (単独投与) <鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎>

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、製造販売後臨床試験により本剤単独投与時の有効性及び安全性を評価する。

## (7) その他

## その他の臨床試験

本剤投与中のアトピー性皮膚炎患者を対象としたワクチン応答性を検討した海外第Ⅱ相臨床試験 (R668-AD-1314 試験) (外国人データ)<sup>28)</sup>

本試験は、本剤 300 mg QW 皮下投与した中等症から重症の AD 成人患者でのワクチン接種に対する T 細胞依存性及び T 細胞非依存性免疫応答それぞれを主要目的に、また T 細胞非依存性免疫応答の評価を副次目的にしたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。適格性基準を満たした患者を 300 mg QW 群及びプラセボ群に 1 : 1 でランダムに割付け、300 mg QW 群には、Day 1 に初回用量として本剤 600 mg を 1 回投与し、Day 8 (Week 1) から 300 mg を毎週 1 回皮下投与した。またプラセボ群には Day 1 から毎週 1 回皮下投与した。治験薬投与開始後、Week 12 に沈降破傷風トキソイドワクチン (Adacel® [Tdap] ワクチン) 及び髄膜炎菌多糖体ワクチン (Menomune®) を接種した。試験期間は、スクリーニング期間、治験薬投与期間 (16 週間) 及び追跡調査期間 (16 週間) で構成した。

本試験の主要評価項目は、Week 16 (接種 4 週間後) 時の Adacel®に対する応答が陽性である患者の割合とした。陽性化については、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者では、接種前のベースライン時と比べて抗体価が 4 倍以上増加した場合、又はワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者では、抗体価が 0.2 IU/mL 以上となった場合とした。

副次評価項目は Week 16 時の Menomune®に対する応答が陽性である患者の割合とした。陽性化については、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者では、接種前のベースライン時と比べて抗体価が 2 倍以上増加した場合、又はワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者では、抗体価が 0.2 IU/mL 以上となった場合とした。

## &lt;ワクチンに関する項目の結果&gt;

Adacel®接種によるワクチン応答の Week 16 時点の陽性化は両群で見られ、本治験の主要目的を達成した。Week 16 時点の Adacel®に対するワクチン応答の陽性化率は、本剤 300 mg QW 群 (83.3% [75/90 例]) とプラセボ群 (83.7% [77/92 例]) で同様であった (2 群の差の 90%CI : -9.41~8.69%)。

また、副次評価項目として、Adacel®接種による Week 16 時点のワクチン応答を、ワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 以上の患者で抗体価の接種前と比べて 2 倍以上の増加が見られた、又はワクチン接種前の抗破傷風 IgG の抗体価が 0.1 IU/mL 未満の患者で抗体価の 0.2 IU/mL 以上の値が見られた場合を陽性化として検討したところ、その陽性化率は本剤 300 mg QW 群 (95.6% [86/90 例]) とプラセボ群 (94.6% [87/92 例]) で同様であった (2 群の差の 90%CI : -4.29~6.27%)。

Menomune®ワクチンへの応答性を、Week 16 時点で髄膜炎菌の血清型 C に対する SBA の抗体価が 8 以上となった場合を陽性化として検討した。Menomune®接種によるワクチン応答の Week 16 時点の陽性化も両群で同様に見られ、陽性化率は本剤群で 86.7% (78/90 例)、プラセボ群で 87.0% (80/92 例) で同様であった (2 群の差の 90%CI : -8.54~7.96%)。



## ＜AD に対する有効性の結果＞

全ての有効性評価項目は本剤はプラセボと比較して、AD 症状を有意 ( $p < 0.0001$ ) に改善した。

主な有効性評価項目の成績 (Week 16, FAS)

評価項目	プラセボ (n=97)	300 mg QW 群 (n=97)
IGA $\leq 1$ 達成率 <sup>注1)</sup>	10.3%	44.3%
EASI-50 達成率	32.0%	72.2%
EASI-75 達成率	19.6%	53.6%
そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均変化量 (SE)	-2.33 (0.274)	-4.46 (0.256)
BSA に占める AD 病変の割合の平均変化量 (SE)	-12.0 (2.15)	-30.0 (2.04)
GISS 各項目の平均変化量 : 紅斑	-0.4 (0.08)	-0.9 (0.08)
: 浸潤/丘疹	-0.4 (0.08)	-1.1 (0.08)
: 擦過傷	-0.5 (0.09)	-1.2 (0.08)
: 苔癬化	-0.4 (0.09)	-1.0 (0.09)
POEM の平均変化量* (SE)	-4.8 (0.73)	-13.3 (0.70)

注1) IGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) を達成した患者の割合  
 カテゴリー変数は、無作為化に用いた層別因子 (AD が中等症 [IGA=3] / 重症 [IGA=4]) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。救済治療・欠測値は non-responder とした。  
 連続変数 (各変数のスコアの変化量及び変化率) に対しては、mixed-effect model repeated measures (MMRM) 法を用いて解析した。モデルには、投与群、無作為化時の層別因子、来院、ベースライン値、投与群×来院の交互作用、ベースライン×来院の交互作用を共変量として含めた。救済治療が行われた場合や本試験の中止に至った場合は、その後の有効性データを欠測値として扱った。すべての  $P < 0.0001$  であった。\* : 最小二乗平均

## ＜安全性の結果＞

本試験全体で、中等症から重症の AD の患者に対する本剤 300 mg の QW 投与は、全般的に安全であり、忍容性は良好であった。安全性の評価で得られた重要な知見は次の通りであった。

- 治験薬投与下に発現した有害事象の全体の発現率は、本剤 300 mg QW 群 (55.7% [54/97 例]) でプラセボ群 (61.9% [60/97 例]) と同程度であった。発現した有害事象の多くは、重症度が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 3 例 (本剤 300 mg QW 群 : 2 例 [2.1%]、プラセボ群 : 1 例 [1.0%]) に発現した。
- 本試験で死亡した患者はいなかった。重篤な有害事象は本剤 300 mg QW 群で 3 例 (3.1% [3/97 例]) に発現し、プラセボ群では発現しなかった。うち 1 例に、重篤な有害事象である血清病様反応が発現し、治験薬の投与を中止するとともに、当事象が予測できない重篤な副作用の疑い (SUSAR) としてフラグを付す事象に該当したため、Regeneron 社の Pharmacovigilance and Risk Management 担当が緊急的に盲検性を解除した。治験責任医師は本事象を、中等度、治験薬との因果関係が否定できないと判定した。本事象は発現から 21 日後に回復が見られた。他の 2 例には、国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) で良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) に分類される重篤な有害事象が発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤 300 mg QW 群で 5 例 (5.2% [5/97 例]) に発現し、プラセボ群では発現しなかった。うち 2 例は、前述の重篤な有害事象で治験薬の投与を中止した。他の 3 例で治験薬の投与中止に至った有害事象は非重篤であり、中等度の事象であった。

- 本剤 300 mg QW 群の 1 例は、終了時の妊娠検査が陽性であり、その後自然流産に至った。治験責任医師は自然流産を有害事象とし、治験薬との因果関係を否定した。
- 本治験全体で、生化学検査及び血液学検査の各来院時の平均値及び中央値の多くは、ベースラインと概ね同様の値、又はベースラインからの軽微な変化が不規則に見られた程度であった。バイタルサイン、並びに 12 誘導心電図（ECG）所見及び身体所見の臨床的に重要な変化や群間の差異は見られなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

# VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

<参考>

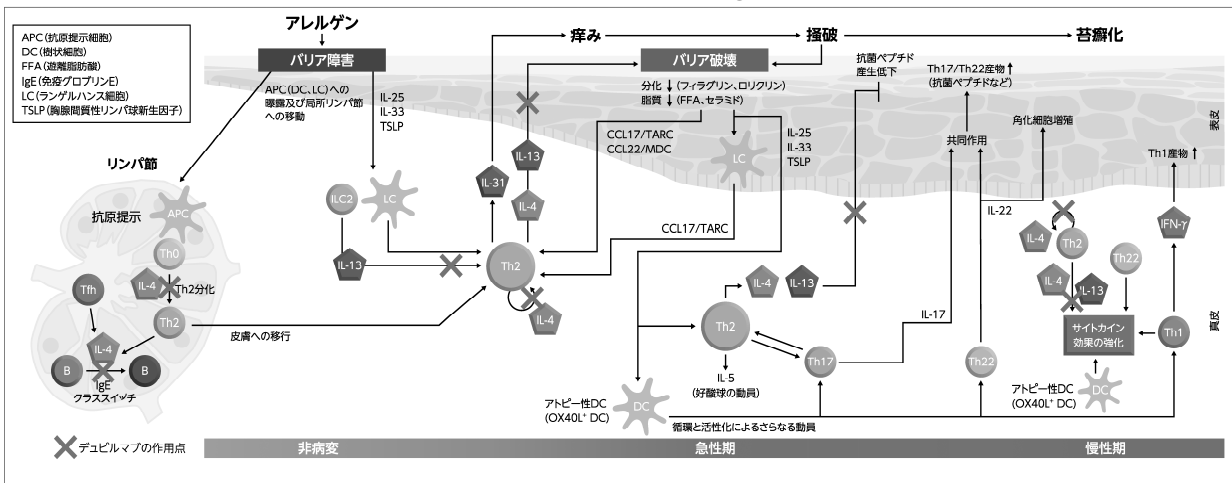
ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体：プロダルマブ（遺伝子組換え）、セクキヌマブ（遺伝子組換え）

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序<sup>29-57</sup>

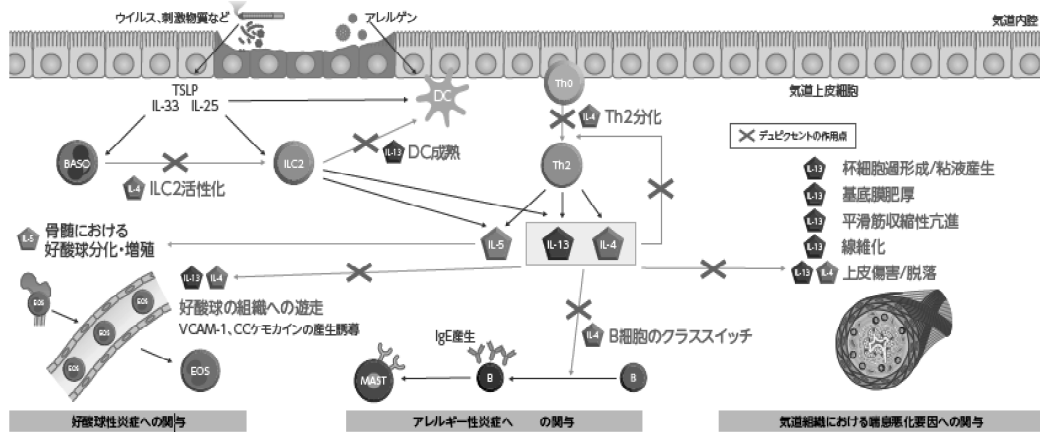
アトピー性皮膚炎；

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4 (IL-4) 及びインターロイキン-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 $\alpha$ サブユニット (IL-4R $\alpha$ ) に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。



気管支喘息；

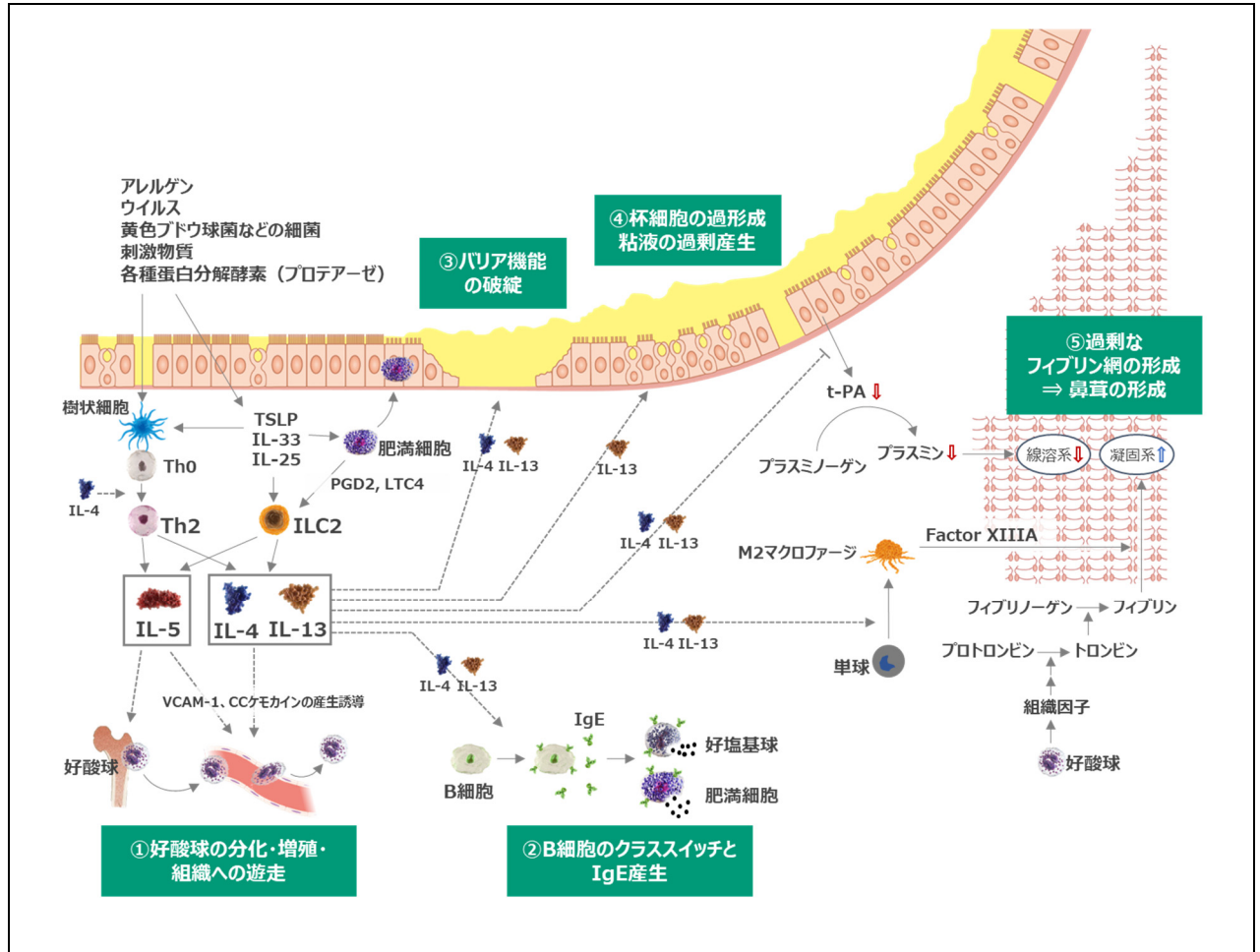
デュピルマブは IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害することで、Type2 炎症の上流から下流までを広範囲に抑制する。これにより、Th0 細胞から Th2 細胞への分化・増殖、B 細胞から IgE 産生細胞へのクラススイッチ、好酸球の血管から気道組織への遊走、気道上皮での杯細胞過形成および粘液産生、平滑筋肥大などが抑制されると考えられる。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

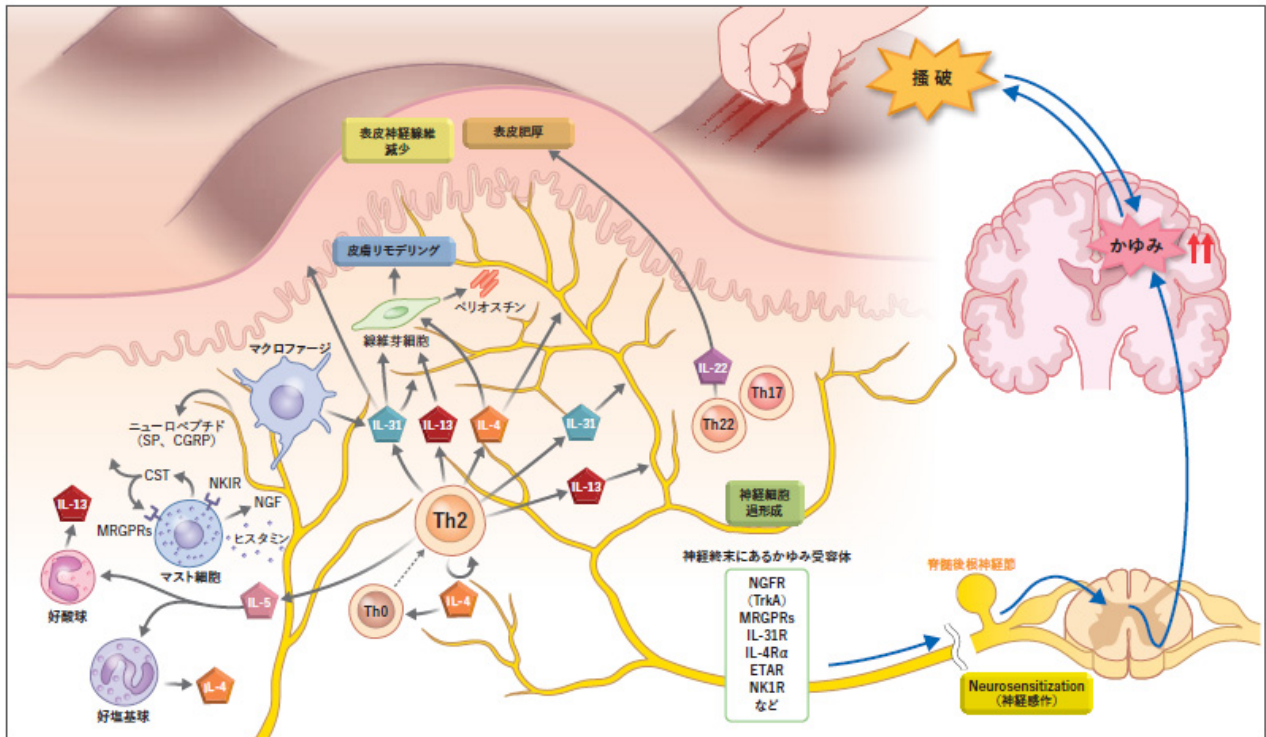
デュピルマブは、1 型受容体を介してIL-4 シグナル伝達を阻害し、2 型受容体を介してIL-4 及びIL-13 両方のシグナル伝達を阻害する。このようなType 2 炎症の全身療法と、その結果得られる上気道全体での粘膜浮腫を軽減し、嗅覚の改善にもつながると考えられている。



#### 4) 結節性痒疹

デュピルマブは I 型受容体 (IL-4Ra/γc) を介して IL-4 のシグナル伝達を阻害し、II 型受容体 (IL4Ra/IL13Ra1) を介して IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害する。このデュピルマブによる IL-4Ra の阻害は、炎症誘発性サイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素及び IgE の放出を抑制する。つまり、デュピルマブにより、後根神経節感覚神経における IL-4Ra を直接阻害することで、そう痒や病変を引き起こす IL4/IL-13 炎症カスケードを阻害することで結節性痒疹に影響を与えたと考えられる。

## VI. 薬効薬理に関する項目



以下の論文をもとに、防衛医科大学校 皮膚科学講座 教授 佐藤 貴浩先生監修  
 Wong LS et al. Int J Mol Sci. 2022; 23(20): 12390  
 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 より作図

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) ヒト及びその他の動物種の IL-4R $\alpha$ に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>58)</sup>

ヒト、カニクイザル、アカゲザル、コモンマーモセット及びマウス由来の組換え IL-4R $\alpha$  に対するデュピルマブの結合親和性を、表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いた Biacore 結合分析により検討した。

25°C、pH7.4 の条件下で、センサーチップ表面に結合した抗ヒト Fc 抗体で固定化した可溶性 IL-4R $\alpha$  単量体又は二量体へのデュピルマブの結合を評価した。デュピルマブは、ヒト IL-4R $\alpha$  (hIL-4R $\alpha$ ) に高い親和性を示し、単量体及び二量体に対しそれぞれ KD 値  $3.31 \times 10^{-11}$  mol/L 及び  $1.19 \times 10^{-11}$  mol/L で結合した。一方、ヒト以外の霊長類ではカニクイザル IL-4R $\alpha$  二量体 (MfIL-4R $\alpha$ ) に中等度 (KD 値  $5.30 \times 10^{-9}$  mol/L) の、MfIL-4R $\alpha$  単量体には非常に弱い結合親和性 (KD 値  $8.32 \times 10^{-7}$  mol/L) を示した。アカゲザル IL-4R $\alpha$  (MmIL-4R $\alpha$ ) 及びコモンマーモセット IL-4R $\alpha$  (CjIL-4R $\alpha$ ) 単量体への結合親和性も同程度に弱かった。なお、マウス IL-4R $\alpha$  (mIL-4R $\alpha$ ) への結合は検出されなかった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

デュピルマブと各動物種の遺伝子組換え IL-4R $\alpha$ との相互作用

種	IL-4R $\alpha$	$k_a$ [(mol/L) $^{-1}$ s $^{-1}$ ]	$k_d$ (s $^{-1}$ )	$K_D$ (mol/L)	$t_{1/2}$
ヒト	hIL-4R $\alpha$ 単量体	5.56 $\times 10^5$	1.84 $\times 10^{-5}$	3.31 $\times 10^{-11}$	10.5h
	hIL-4R $\alpha$ 二量体	4.47 $\times 10^5$	5.56 $\times 10^{-5}$	1.19 $\times 10^{-11}$	31.1h
カクニイザル	MfIL-4R $\alpha$ 単量体	NA	NA	8.32 $\times 10^{-7}$	NA
	MfIL-4R $\alpha$ 二量体	8.88 $\times 10^5$	4.70 $\times 10^{-3}$	5.30 $\times 10^{-9}$	25min
アカゲザル	MinIL-4R $\alpha$ 単量体	NA	NA	5.76 $\times 10^{-7}$	NA
コモンマーモセット	CjIL-4R $\alpha$ 単量体	NA	NA	1.19 $\times 10^{-6}$	NA
マウス	mIL-4R $\alpha$ 単量体	NB	NB	NB	NB

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

NA=入手不可:  $K_D$ は Biacore 定常状態結合法を用いて算出したが他のデータは正確に算出できなかった。

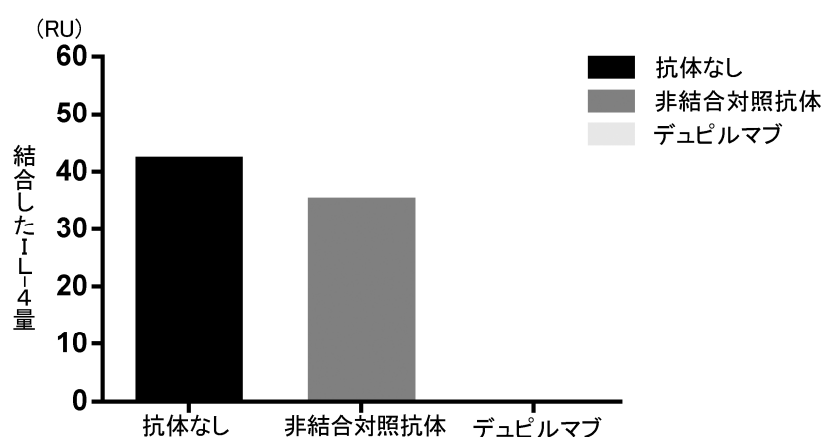
NB=リガンドの試験最高濃度 (800 nmol/L) で結合相互作用は認められなかった。

### 2) hIL-4 の hIL-4R $\alpha$ への結合に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>59)</sup>

SRP-Biacore 結合分析により、hIL-4 の hIL-4R $\alpha$  への結合に対するデュピルマブの阻害作用を評価した。

センサーチップ上に固定化した hIL-4R $\alpha$  単量体を、飽和濃度 (333 nmol/L) のデュピルマブ又は同等濃度の非結合対照抗体 (ベバシズマブ) とインキュベーションし、並行して固定化 hIL-4R $\alpha$  表面に対照緩衝液を注入した。次にデュピルマブ又は対照抗体と 25 nmol/L の hIL-4 との混合物を、対応する抗体で予め結合させた固定化 hIL-4R $\alpha$  表面に注入した。抗体非存在下で IL-4 を緩衝液対照の受容体表面に注入し、共鳴シグナルの変化を共鳴単位 (RU) で記録し、リガンド結合を評価した。

緩衝液対照又は非結合対照抗体存在下において hIL-4R $\alpha$  受容体表面に hIL-4 リガンドが結合することが確認された (それぞれ 42 RU 及び 35 RU)。一方、hIL-4 の hIL-4R $\alpha$  への結合の共鳴シグナルは、デュピルマブ存在下で意義のある hIL-4 の結合は認められなかった (0 RU) ことから、デュピルマブは、hIL-4 の hIL-4R $\alpha$  への結合を完全に阻害することが確認された。

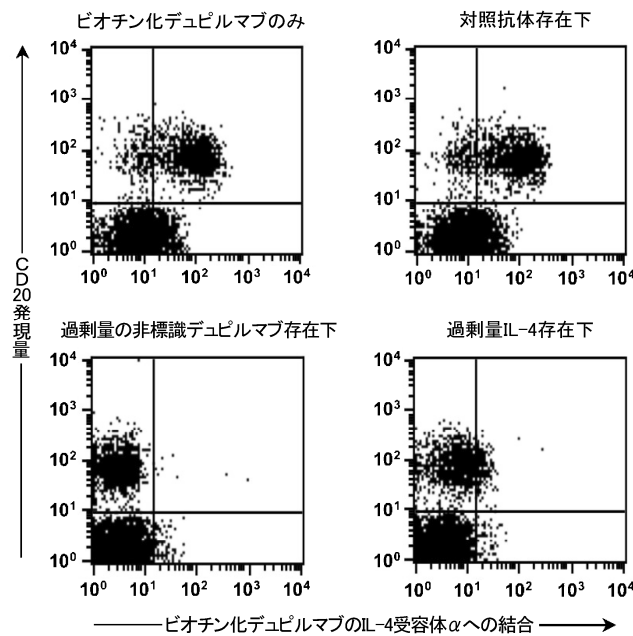


hIL-4 の固定化 hIL-4R $\alpha$  への結合に対する阻害作用

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) ヒトリンパ球細胞表面の天然 IL-4R $\alpha$ への結合 (*in vitro*)<sup>60)</sup>

ヒト全血より単離したリンパ球細胞を、単独、アイソタイプ対照抗体存在下 (10  $\mu$ g/mL)、非標識デュピルマブ存在下 (10  $\mu$ g/mL) 又は過剰量の hIL-4 存在下 (10  $\mu$ g/mL) のいずれかの条件で、アロフィコシアニン (APC) 結合抗 CD20 抗体 (20  $\mu$ L/検体) 及びビオチン化デュピルマブ (1  $\mu$ g/mL) とインキュベーションした。前方及び側方散乱光でゲーティングしたリンパ球の蛍光強度を測定した後、APC 及び PE [フィコエリトリン (PE) 結合ストレプトアビジン (SA) が結合したビオチン化デュピルマブ] の蛍光強度を測定した。デュピルマブは、ヒトリンパ球表面の内因性 IL-4R $\alpha$  に結合した。ビオチン化デュピルマブの IL-4R $\alpha$  への結合は、細胞を過剰量の hIL-4 又は非標識デュピルマブとプレインキュベーションすることによって阻害されたため、特異的であることが示された。過剰量の非結合アイソタイプ対照抗体と細胞をプレインキュベーションしたときには、ビオチン化デュピルマブの結合に影響はなかった。



デュピルマブのヒトリンパ球表面 IL-4R $\alpha$ への結合

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) hIL-4 及び hIL-13 シグナル伝達阻害作用 (*in vitro*)<sup>61)</sup>

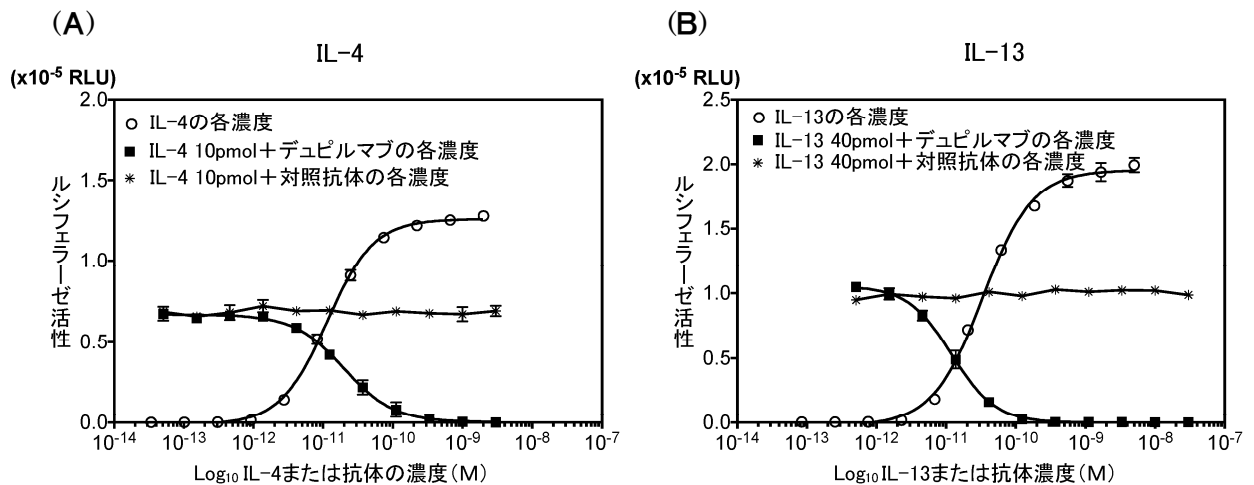
細胞を用いたアッセイにより、I 型及び II 型受容体を介した IL-4シグナル伝達、並びに II 型受容体を介した IL-13シグナル伝達に対するデュピルマブの阻害効果を評価した。

#### ① hIL-4及び hIL-13を介した STAT6シグナル伝達阻害作用

デュピルマブの効力は、IL-4 又は IL-13 で誘導される STAT6 (シグナル伝達兼転写活性化因子 6) によるルシフェラーゼ活性に依存するレポーター細胞株 (HEK293/STAT6/Luc) により評価した。

HEK293/STAT6/Luc 細胞を漸増濃度の hIL-4 又は hIL-13 で処理したとき、シグナル伝達活性化の増加がみられ、その EC<sub>50</sub> は hIL-4 で 11 pmol/L (A)、hIL-13 は 34 pmol/L であった (B)。

デュピルマブは、10 pmol/L の hIL-4 存在下での hIL-4 を介したシグナル伝達を阻害し (A)、その IC<sub>50</sub> は 20 pmol/L であった。また、40 pmol/L の hIL-13 存在下での hIL-13 を介したシグナル伝達を阻害 (B) し、その IC<sub>50</sub> は 12 pmol/L であった。いずれのアイソタイプ対照抗体も、IL-4R $\alpha$ シグナル伝達を介したルシフェラーゼ活性に影響しなかったことから、デュピルマブによる IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の阻害は、いずれも特異的であることが示された。



hIL-4 及び hIL-13 誘発 STAT6 シグナル伝達活性化に対する作用

#### ② hIL-4 を介した B 細胞活性化/分化マーカー CD23 のアップレギュレーション阻害作用

Ramos Burkitt リンパ腫細胞株及び健康ドナー由来ヒト PBMC を用いて、hIL-4 および hIL-13 を介したシグナル伝達に対する阻害作用を評価した。

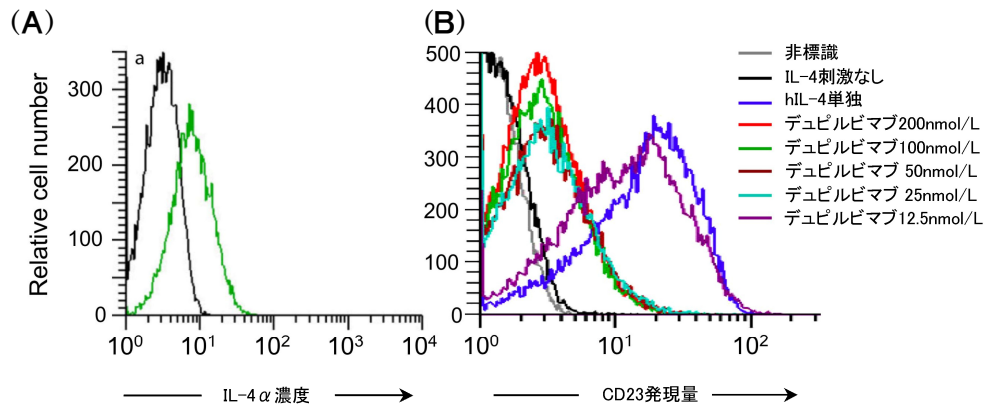
Ramos Burkitt 細胞表面の IL-4R $\alpha$  発現を、PE 結合マウス抗ヒト CD124 抗体で標識することにより確認した。細胞を 1 nmol/L の hIL-4 単独又は 12.5 nmol/L~200 nmol/L の濃度のデュピルマブ存在下で 37°C で 3 日間インキュベーションし、hIL-4 単独並びにデュピルマブ存在下で hIL-4 を処理したときの細胞表面における CD23 発現を測定した。

デュピルマブは、Ramos Burkitt リンパ腫細胞における hIL-4 を介した低親和性 IgE 受容体 CD23 のアップレギュレーションを阻害した。

Ramos Burkitt 細胞表面における CD23 の発現は、IL-4 刺激によって増加し、このアップレギュレーションは、25 nmol/L 以上の濃度のデュピルマブによって阻害された。Ramos Burkitt 細胞における IL-13R $\alpha$ 1 の発現は検出不可能なレベルであるため、本細胞の IL-4 による反応は I 型受容体シグナル伝達によるものである。



## VI. 薬効薬理に関する項目



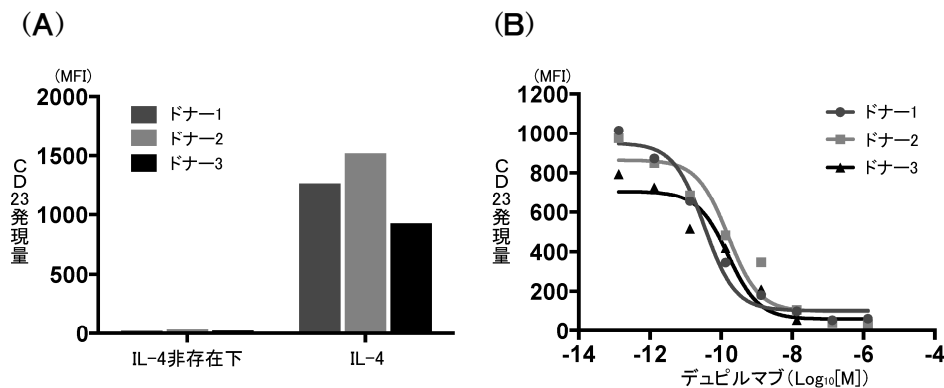
(A) Ramos Burkitt 細胞表面の IL-4R $\alpha$  発現 (緑色線) 非染色細胞 (黒色線)  
 (B) 1 nmol/L の hIL-4 単独 (濃青色線) 及び 12.5 nmol/L (紫色線)、25 nmol/L (淡青色線)、50 nmol/L (茶色線)、100 nmol/L (緑色線) 又は 200 nmol/L (赤色線) のデュピルマブで処理したときの細胞表面における CD23 発現/非染色細胞 (灰色線)、非刺激細胞 (黒色線)

### Ramos Burkitt 細胞における hIL-4 刺激 CD23 アップレギュレーションに対する作用

デュピルマブは、ヒト PBMC において hIL-4 で誘導される CD23 のアップレギュレーションも阻害した。

健康ドナー由来のヒト PBMC を hIL-4 及び CD40 抗体 (1  $\mu$ g/mL) 存在下で hIL-4 (2 ng/mL、0.14 nmol/L) と 48 時間インキュベートし、B 細胞の細胞表面活性化/分化マーカー CD23 のアップレギュレーションを評価した。hIL-4 及び抗 CD40 の添加前にヒト PBMC をデュピルマブ (0.13 pmol/L ~ 1.3  $\mu$ mol/L) とプレインキュベーションし、デュピルマブの阻害反応を検討した。培養期間終了時の B リンパ球上の CD23 発現を、抗 CD19 及び抗 CD23 を結合した蛍光プローブを含有する抗体カクテルを用いた 2 色 FACS によって分析した。

IL-4 は、CD19 陽性 B 細胞上の CD23 発現を増加させたが、アップレギュレーションの程度は、各ドナー間で異なっていた。デュピルマブは、hIL-4 で誘導される CD23 のアップレギュレーションを用量依存的に阻害し、最大で hIL-4 非存在下で認められる CD23 発現のバックグラウンドレベルまで阻害した。0.14 nmol/L の hIL-4 存在下におけるデュピルマブの阻害作用の IC<sub>50</sub> は、34 pmol/L (ドナー 1)、156 pmol/L (ドナー 2) 及び 157 pmol/L (ドナー 3) であった。



### 性ヒト CD19 陽 B 細胞における hIL-4 刺激 CD23 アップレギュレーションに対する作用

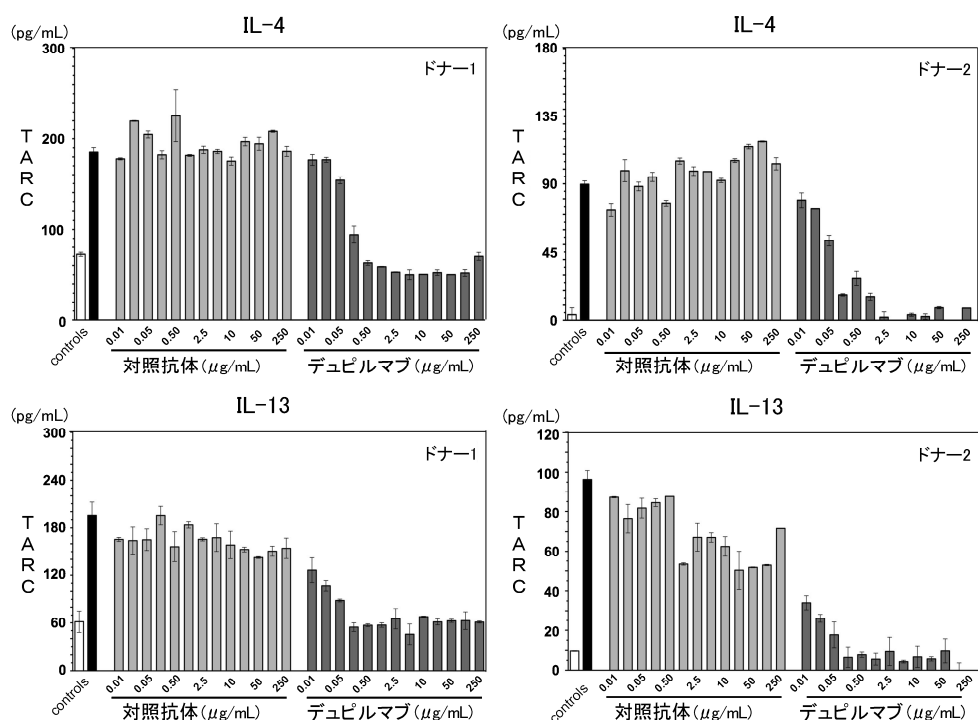
## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③ hIL-4 及び hIL-13 を介した 2 型ケモカイン TARC 分泌の阻害作用

hIL-4 及び hIL-13 は、いずれも PBMC 培養において TARC mRNA のアップレギュレーションを誘導することが報告されているため、ヒト全血を用いて hIL-4 又は hIL-13 で刺激したときの TARC 分泌を測定した。

血縁関係のないドナー 2 例から得た血液を 0.5 nmol/L の hIL-4、又は 1.0 nmol/L の hIL-13 存在下で 24 時間培養した。デュピルマブ又は陰性対照抗体を各種濃度 (0.01 ~ 250 µg/mL) で添加した後、IL-4 又は IL-13 を添加した。24 時間培養した後、ELISA によって TARC を測定した。IL-4 又は IL-13 非刺激並びに阻害抗体非存在下での IL-4 又は IL-13 単独処理を対照とした。

デュピルマブは、アイソタイプ対照抗体と比較して、TARC 分泌を用量依存的に阻害した。



血縁関係のないドナー 2 例から得た血液を 0.5 nmol/L の hIL-4 (A、B) 及び 1.0 nmol/L の hIL-13 (C、D) の存在下で培養

#### 全血培養における hIL-4 及び hIL-13 刺激性 TARC 分泌に対する作用

また、デュピルマブの IL-4 及び IL-13 刺激性 TARC 分泌阻害作用の IC<sub>50</sub> 及び IC<sub>90</sub> を算出した。

#### デュピルマブ (0.01~250 µg/mL) の TARC 分泌阻害作用

	IL-4 (0.5 nmol/L)				IL-13 (1 nmol/L)			
	ドナー1		ドナー2		ドナー1		ドナー2	
	nmol/L	µg/mL	nmol/L	µg/mL	nmol/L	µg/mL	nmol/L	µg/mL
IC <sub>50</sub>	0.52	0.08	0.24	0.04	0.27	0.04	0.26	0.04
IC <sub>90</sub>	1.07	0.16	2.28	0.43	0.58	0.09	0.67	0.1

## VI. 薬効薬理に関する項目

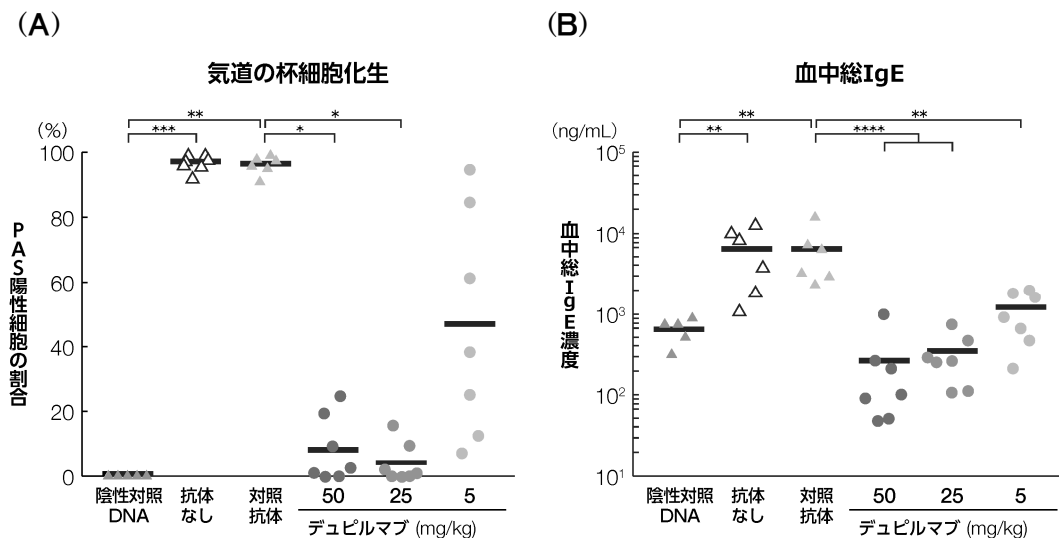
### 5) マウス 2 型炎症モデルにおける作用 (*in vivo*)<sup>62)</sup>

デュピルマブは mIL-4R $\alpha$  に結合しないため (「VI-2.(2)1」の項参照)、mIL-4 及び mIL-4R $\alpha$  外部ドメインをそれらに相当するヒト配列 (IL4ra<sup>hu/hu</sup> IL4hu/hu) で置換し、hIL-4 及び hIL-4R $\alpha$  外部ドメインを発現する二重ヒト化マウス (IL4ra<sup>hu/hu</sup> IL4hu/hu マウス) を作製し、2 型サイトカイン応答に対するデュピルマブの阻害作用を評価した。

2 型炎症に対する作用は、2 型サイトカイン IL-25 による IL-4 及び IL-13 の発現誘導とそのシグナル伝達による変化 (気道杯細胞化生の増加及び血中 IgE 濃度上昇) を指標とした。

IL4ra<sup>hu/hu</sup> IL4hu/hu マウス (1 群 n=5~7) に流体力学的 DNA 送達 (HDD) 法により陰性対照 DNA 又はマウス IL-25 を導入し、IL-4 及び IL-13 発現のアップレギュレーションを誘導した。0、2、4 及び 7 日目に 50 mg/kg の非結合アイソタイプ対照抗体又は 5、25、50 mg/kg のデュピルマブを投与した。非投与対照群 (抗体なし) も設けた。9 日目に肺組織を採取して過ヨウ素酸シッフ (PAS) 染色し、杯細胞化生は気管支上皮 1 mm あたりの PAS 陽性上皮細胞の百分率 (PAS+Cells %) として示した。また 9 日目の血清を採取し、血清中総 IgE (serum IgE ng/mL) を測定した。

生理的濃度を超える濃度の IL-25 で IL-4 及び IL-13 を誘導すると、気道の杯細胞化生が増加し、血中総 IgE 濃度が上昇した。25 mg/kg 以上のデュピルマブ投与によって、杯細胞化生は有意に抑制され、IgE 濃度は有意に低下した。一方、アイソタイプ対照抗体の投与では、杯細胞化生及び IgE 濃度に対する作用はみられなかった。



杯細胞化生 (A) 及び血清中総 IgE 濃度 (B) のデータの正規性: Kolmogorov-Smirnov 検定

杯細胞化生のデータ (非正規分布) は一元配置 ANOVA 後の Kruskal-Wallis 多重比較検定により、血清中総 IgE 濃度データ (正規分布) は一元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定によって統計的有意性を検討した。

\*\*\*\*p<0.0001, \*\*\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*p<0.05

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

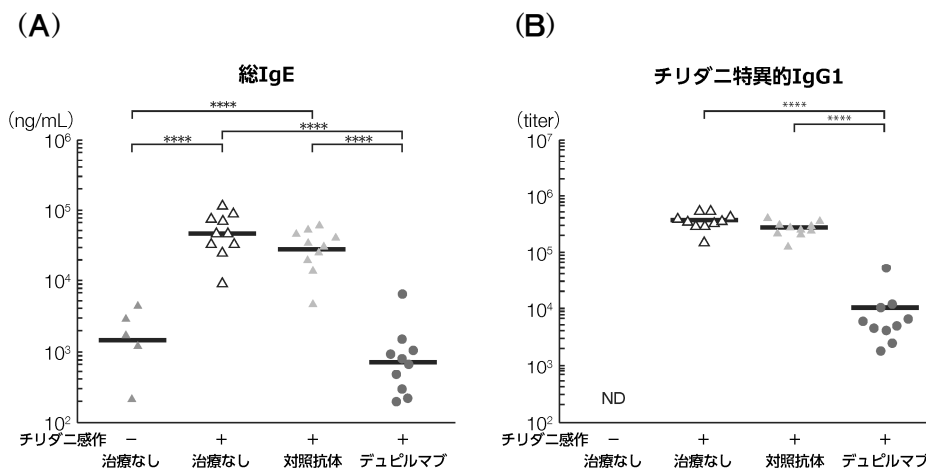
### 6) マウスアレルギー誘発性肺炎モデルにおける2型免疫応答に対する作用 (*in vivo*)<sup>63)</sup>

*Il4ra<sup>hu/hu</sup> Il4<sup>hu/hu</sup>* マウスを用いて、4週間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の評価した。アレルギーとして、HDM (チリダニ) 抽出物を用い、反復鼻腔内感作した。

*Il4ra<sup>hu/hu</sup> Il4<sup>hu/hu</sup>* マウス4群に、生理食塩液 (HDM- : n=5) 又は HDM 抽出物 (HDM+ : 1群 n=10) を週3回、連続4週間鼻腔内投与した。2群の HDM 感作マウスには、25 mg/kg のデュピルマブ又はアイソタイプ対照抗体を、1週目から4週目まで週2回皮下投与した。最後の投与終了4日後の試験30日目にすべてのマウスを安楽殺し、心臓穿刺によって採血して血清中総 IgE 濃度、血清中 HDM 特異的 IgG1濃度及びデュピルマブの血清中濃度を ELISA により測定した。HDM 非感作群では、HDM 特異的 IgG1抗体は、検討した最低希釈 (1 : 100) で検出不可能であった。

同マウスから肺を採取して、肺好酸球の割合を FACS で解析するとともに、杯細胞化生について組織学的検査を行った。

デュピルマブを投与した HDM 感作 (HDM+) *Il4ra<sup>hu/hu</sup> Il4<sup>hu/hu</sup>* マウスは、非投与 HDM 感作マウス及び対照抗体を投与した HDM 感作マウスと比較して、血中総 IgE 濃度 (Total IgE) 及び血中 HDM 特異的 IgG1濃度が有意に低かった。

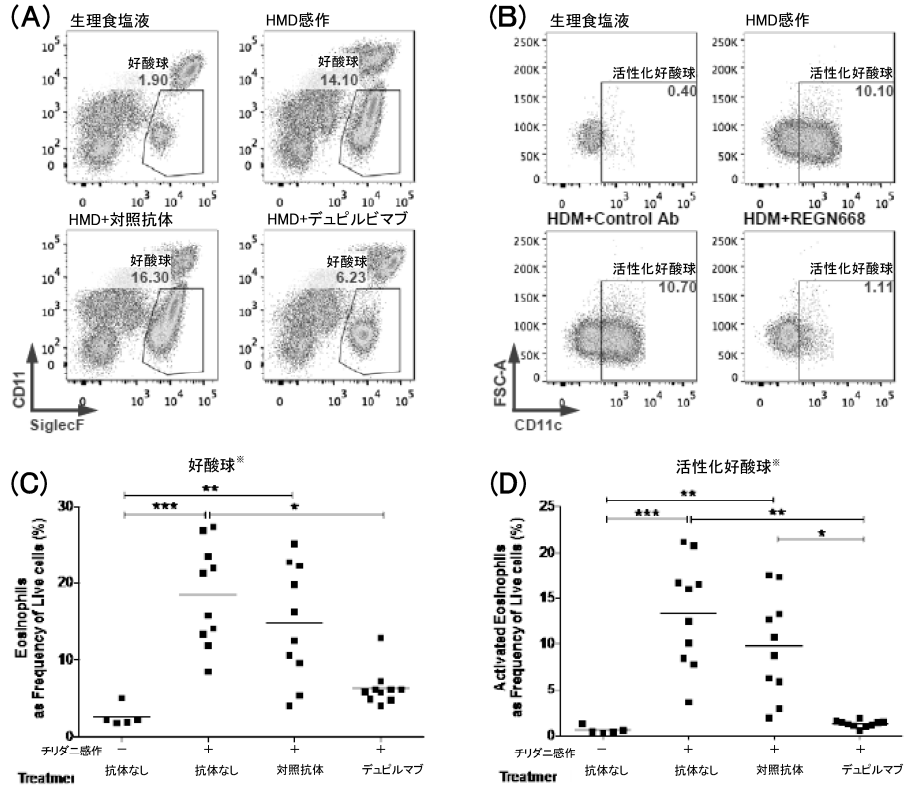


統計的有意差：一元配置ANOVA後のTukeyの多重比較検定 (A : 血中総IgE濃度、B : 血中HDM特異的IgG1濃度)  
 \*\*\*\*p<0.0001、\*\*\*p<0.001、ND : 検出されず

#### 4週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおける血中総IgE濃度(A)及び血中HDM特異的IgG1濃度(B)に対する作用

各投与群の肺好酸球及び活性化好酸球の典型的プロットとともに、肺における総好酸球及び活性化好酸球は、細胞懸濁液中の生細胞の割合として示した。デュピルマブ投与マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、肺における総好酸球の割合の低下傾向を示し、活性化好酸球の浸潤が有意に少なかった。

## VI. 薬効薬理に関する項目



GraphPad Prism 解析 (バージョン 6)

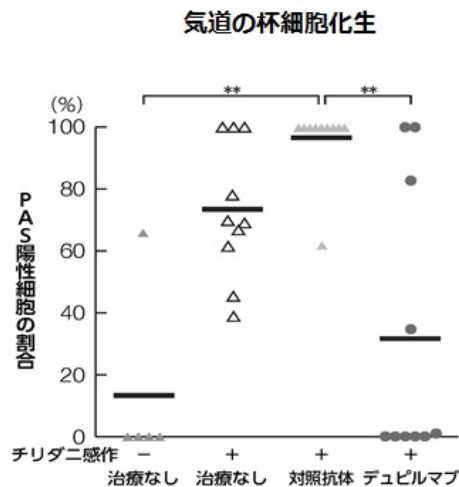
好酸球の統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定

活性化好酸球の統計的有意性: 一元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$

### 4 週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおける肺好酸球浸潤に対する作用

主気管支 1 mm 長 (約 100 個の上皮細胞) における PAS 陽性杯細胞及び総上皮細胞を計数した。杯細胞化生は、気管支上皮 1 mm における PAS 陽性上皮細胞の百分率 (%) として示した。デュピルマブを投与した HMD 感作マウスは、対照抗体投与マウスと比較して、杯細胞化生も有意に少なかった。



統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定 \*\* :  $p < 0.01$

### 4 週間アレルギー誘発性肺炎モデルにおける杯細胞化生に対する作用

## VI. 薬効薬理に関する項目

以上のように、HDM アレルゲン誘発性肺炎モデルにおいて、デュピルマブ（25 mg/kg を週 2 回）4 週間連続投与により、2 型気道炎症に関連するこれらの病理マーカーを抑制した。安楽殺時に採取した血清中の平均デュピルマブ濃度は 377.5 µg/mL であった（抗 hIgG 抗体の ELISA を用いて測定）。

### 7) マウスアレルギー性喘息モデルの肺機能及び炎症細胞浸潤に対する作用 (*in vivo*)<sup>64)</sup>

*IIAra<sup>hu/hu</sup> II4hu/hu* マウスを用いて HDM による 4 週間アレルギー性喘息モデルを作製し、デュピルマブの肺機能及び肺組織への炎症細胞浸潤に対する作用について、独立した 3 試験により評価した。

各試験において、*IIAra<sup>hu/hu</sup> II4hu/hu* マウス 3 群に HDM 抽出物を週 3 回、連続 4 週間鼻腔内投与した（HDM 感作マウス）。非感作マウスには生理食塩液を同様に投与した。HDM 感作マウス 1 群には 10 mg/kg（試験①）若しくは 25 mg/kg（試験②及び③）のデュピルマブのいずれかを、1 群にはアイソタイプ対照 IgG4P 抗体を週 2 回皮下投与した。もう 1 群には抗体を投与せず、抗体非投与対照群とした。

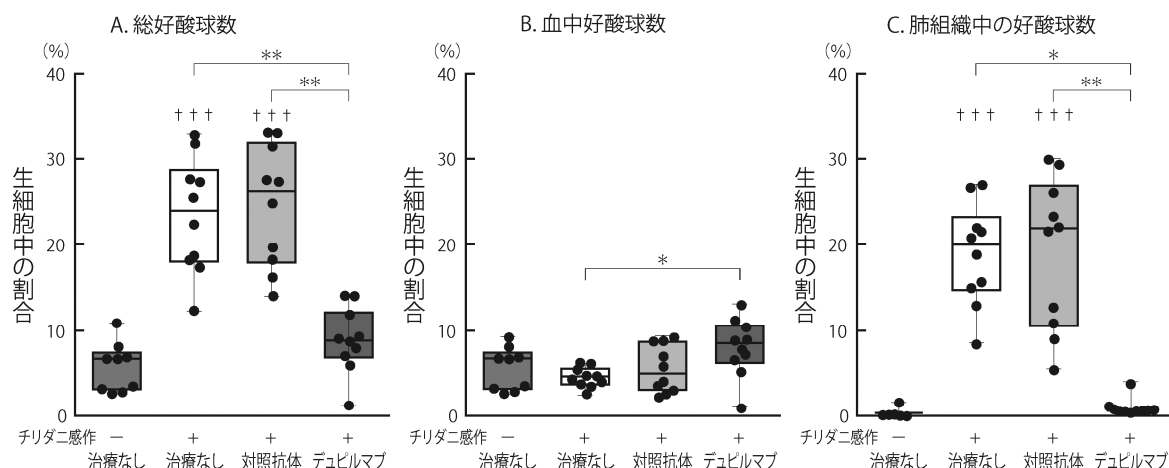
#### ① 血液から肺への免疫細胞の浸潤に対する作用

最終 HDM 処置 4 日後（試験 30 日目）に、マウスに BV650 標識抗 CD45 抗体を投与して循環血中のすべての免疫細胞を標識し、5 分後に安楽殺した。肺を摘出して単細胞浮遊液へと解離させ、フローサイトメトリー分析により、総計、血液及び組織特異的炎症細胞を測定した。血液中の免疫細胞と肺組織中の免疫細胞は二重染色法を用いて区別した。

4 週間の HDM 曝露により肺への好酸球浸潤の有意な増加がみられ、アイソタイプ対照抗体は好酸球浸潤に影響を及ぼさなかったが、4 週間のデュピルマブ投与により肺への好酸球浸潤は抑制された（アイソタイプ対照抗体との比較で 96%低下、 $p < 0.01$ ）。

肺への好酸球浸潤に対する抑制作用に伴い、血液中の好酸球数は、抗体非投与対照群（4.5%、 $p < 0.05$ ）又はアイソタイプ対照抗体群（5.5%、 $p = ns$ ）に比べて、デュピルマブ投与群（8%）では増加又は増加傾向が認められた。

## VI. 薬効薬理に関する項目



### HDM 誘発喘息モデルにおける肺への好酸球浸潤に対する作用

GraphPad Prism 解析 (バージョン 6)

好酸球総数及び組織中好酸球数の統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定

血液中好酸球の統計的有意性: 一元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$  (群間差)

†††= $p < 0.001$  (非感作群との比較)

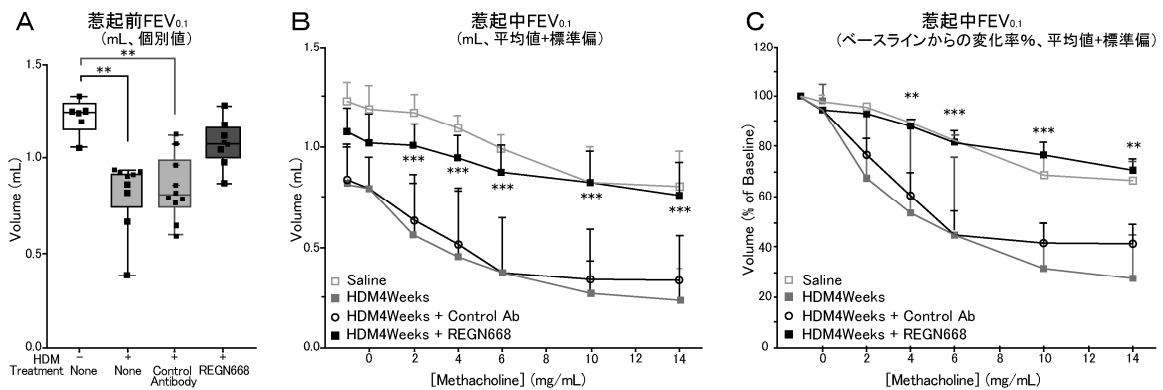
#### ② 肺でのケモカイン及び Type 2 炎症性サイトカインの発現に対する作用

デュピルマブ 25 mg/kg を週 2 回皮下投与により、病原性 ST2+CD4<sup>+</sup>T 細胞の出現頻度を顕著に低下させた。さらに、HDM によって誘導される主要な好酸球走化性因子エオタキシン 1 (Ccl11) 並びに type 2 炎症性サイトカイン IL4、IL5 及び IL6 の mRNA 発現もアイソタイプ対照抗体と比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に抑制した。また、デュピルマブ投与マウスにおいて測定したケモカイン及び type 2 サイトカイン (Ccl11、Ccl24、Ccl17 [TARC]、Ccl2 [MCP-1]、IL4、IL5、IL13 及び IL6) の mRNA 発現量はすべて HDM 無処置マウスと同程度であった。

#### ③ 肺機能及びメタコリン (MCh) 刺激時の気道過敏性 (AHR) に対する作用

最終 HDM 処置 72~100 時間後、強制振動法及び flexiVent®法を用いた陰圧強制呼気により、マウスの肺機能及び AHR を評価した。惹起前の初回測定後、マウスにムスカリン受容体アゴニストである MCh を漸増用量 (0、2、4、6、10 及び 14 mg/mL) で 1 回当たり 10 秒間噴霧し、肺機能を記録した。なお、次の用量に進む前に、volume history を正常化させ、マウスの呼吸器系に残存する MCh を除去するため、deep inflation を実施した 4 週間の HDM 処置により 0.1 秒量 (FEV<sub>0.1</sub>) が有意に低下し、2 mg/mL 超の MCh により惹起される反応にも有意な障害が生じた。デュピルマブ 25 mg/kg を週 2 回、4 週間皮下投与することにより、MCh 惹起前及び惹起中 FEV<sub>0.1</sub> の低下が抑制され、デュピルマブ投与マウスは、HDM 無処置マウスと同等の AHR を示した。一方、アイソタイプ対照抗体は、肺機能及び MCh 惹起反応に対して影響を及ぼさなかった。

## VI. 薬効薬理に関する項目



### HDM 誘発喘息モデルにおける肺機能障害に対する作用

GraphPad Prism 解析 (バージョン 6)

FEV<sub>0.1</sub> の統計的有意差: Kruskal-Wallis の一元配置 ANOVA 後の Dunn の多重比較検定

惹起後 FEV<sub>0.1</sub> の統計的有意性: 二元配置 ANOVA 後の Tukey の多重比較検定

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001

### 8) ハプテン誘発接触過敏症 Type2 皮膚炎モデルにおける作用 (*in vivo*)<sup>65)</sup>

デュピルマブのマウス相同抗体である M2M1869N の IL-4 及び IL-13 誘発 2 型炎症抑制効果を、AD 様炎症モデルであるハプテン誘発接触過敏マウスモデルを用いて評価した。本モデルでは、皮膚にハプテンを塗布して感作させ、その後同じハプテンを再度塗布することにより急性皮膚炎症を惹起させた。

BALB/c マウスに、リン酸緩衝生理食塩液 (PBS)、M2M1869N (20 mg/kg)、アイソタイプ対照抗体 (isotype control、20 mg/kg) もしくはマウス IL-13Rα2-Fc 融合タンパク質 (REGN129、20 mg/kg) を感作 30 分前に皮下投与し、第 1 日及び 2 日に、胸部皮膚に 0.5% FITC (Fluorescein isothiocyanate) を DBP (Dibutyl phthalate) とアセトン (1:1) 溶液に溶解した溶液 (FITC/DBP) を塗布することにより 2 回感作し、6 日後、マウスに再び PBS、アイソタイプ対照抗体 (20 mg/kg)、REGN129 (20 mg/kg) 又は M2M1869N (20 mg/kg) を皮下投与した後、左耳介両側に FITC/DBP を塗布した。右耳介には溶媒を塗布した。未処置 (無感作対照群 unsensitized control) も設けた。FITC/DBP 塗布の 0 (ベースライン値)、6、24 時間後に耳厚を測定した。

FITC/DBP 溶液で感作したマウスでは、FITC/DBP 塗布 (FITC 惹起) の 6 及び 24 時間後に無感作対照群と比較して顕著な左耳介腫脹が認められ、6 時間後よりも 24 時間後の方が顕著であった。M2M1869N 投与では、アイソタイプ対照群 (陰性対照群) に比べ、耳介腫脹抑制傾向を示した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

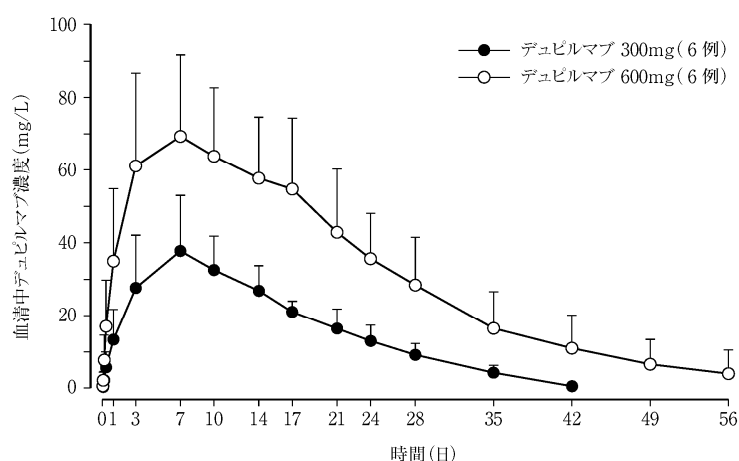
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人を対象とした単回投与試験 (TDU12265試験) <sup>1)</sup>

日本人健康成人男性 32 例をデュピルマブ (本剤) 75、150、300、600 mg の用量<sup>注)</sup> (各投与群 6 例) 及びプラセボ群 8 例にランダムに割り付けた。単回皮下投与したとき、デュピルマブは 7 日間で最高血清中濃度 ( $t_{max}$ : 中央値) に到達した。機能性デュピルマブの平均全身曝露量は用量比例性を上回る増加を示し、投与量が 75 mg から 600 mg に 8 倍増加したとき、 $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び AUC の幾何平均値は、それぞれ 13.1 倍、30.4 倍及び 24.2 倍に増加した。しかしながら、300 mg から 600 mg の 2 倍の投与増加では  $AUC_{last}$  の増加は 2.52 倍であり、高濃度域では、ほぼ線形の薬物動態 (PK) が示されたことから、標的介在性の消失は実質的に飽和していることが示唆された。

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



本剤 300 mg 又は 600 mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤 300 mg 又は 600 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差)、\*: 中央値 (最小値-最大値)

<sup>#</sup>: 血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

注) 本剤の承認されている用法及び用量

○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〉

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。

〈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。

## VII. 薬物動態に関する項目

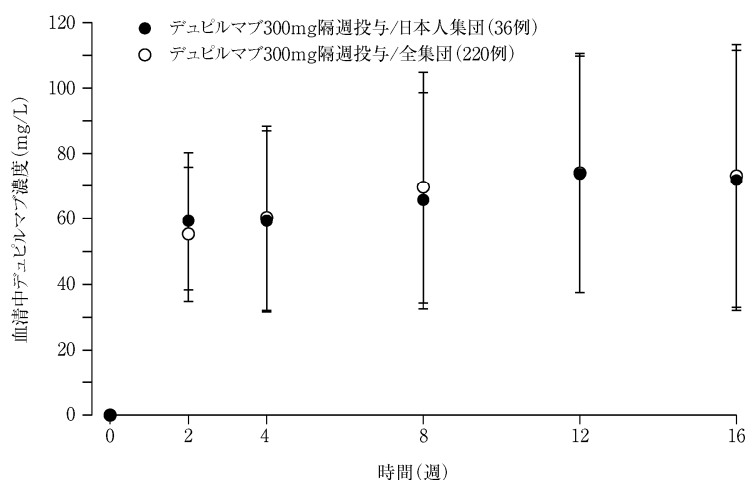
- 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）  
通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mg を皮下投与し、その後は1回300mg を2週間隔で皮下投与する。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）  
通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として1回300mg を2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300 mg を4週間隔で皮下投与できる。

### 2) 患者を対象とした反復投与試験

#### AD 患者（R668-AD-1334試験）<sup>2)3)</sup>

本試験は、中等症から重症の AD 患者を対象に本剤単独療法の有効性及び安全性を検討する二重盲検法によるプラセボ対照の国際共同第Ⅲ相臨床試験（投与期間 16 週間）であり、患者はプラセボ群、本剤 300 mg QW 群及び本剤 300 mg Q2W 群にそれぞれ1:1:1にランダムに割り付けられた。300 mg QW 群及び300 mg Q2W 群では、初回用量として本剤600 mg が投与された。機能性デュピルマブの平均濃度は Week 2 から Week 16 まで増加し、300 mg Q2W 群で 73.3 mg/L、300 mg QW 群で 173 mg/L に達した。Week 12 の平均トラフ値は、300 mg Q2W 群で 74.3 mg/L、300 mg QW 群で 172 mg/L であり、デュピルマブのトラフ値が Week 12 から Week 16 の間に定常状態に達することが示唆された。

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤（300 mg 隔週投与）を16週間反復皮下投与したときの日本人部分集団（36例）と全患者集団（220例）でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった。



16週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

#### 16週間反復投与したときのデュピルマブ血清中濃度（トラフ値）推移

#### 喘息患者（EFC13579試験）<sup>20) 21)</sup>

12歳以上の持続型喘息患者を対象とした第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験において、本剤200 mg Q2W（初回用量400 mg）、300 mg Q2W（初回用量600 mg）あるいはプラセボのいずれかを52週間皮下投与した。投与後いずれの用量群もWeek 16までに定常状態に到達し、定常状態での平均  $C_{trough}$ （200 mg Q2W 群：36.5 mg/L、300 mg Q2W 群：67.8 mg/L）は、成人患者では1.5倍の用量増加に対して1.86倍と用量比例性を僅かに上回る増加を示したことから、一部の患者で標的介在性の消失経路が完全な飽和には到達していないことが示唆された。

## VII. 薬物動態に関する項目

18歳未満の思春期患者でのデュピルマブの曝露量（200 mg Q2W 又は300 mg Q2W 投与での  $C_{trough}$  はそれぞれ平均46.7 mg/L 又は107 mg/L）は成人患者よりも高かったが、体重補正後、思春期患者において年齢に関連する PK の違いは認められなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量

○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）

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。

（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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

### 3) デュピルマブ濃度の定常状態

AD 患者、PN 患者、気管支喘息患者、及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者（成人）に本剤を300 mg Q2W 投与した臨床試験全体における定常状態のトラフ濃度（平均  $C_{trough}$  ±SD）は、それぞれ以下のとおりであった（日本人及び外国人データ）<sup>2,20,25,74</sup>。

対象患者	例数	$C_{trough}$ (mg/L)	投与期間 (週)
AD	219	73.3±40.0	16
PN	65	60.2±34.7	24
気管支喘息	544	69.0±37.8	24
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	142	80.2±35.3	24

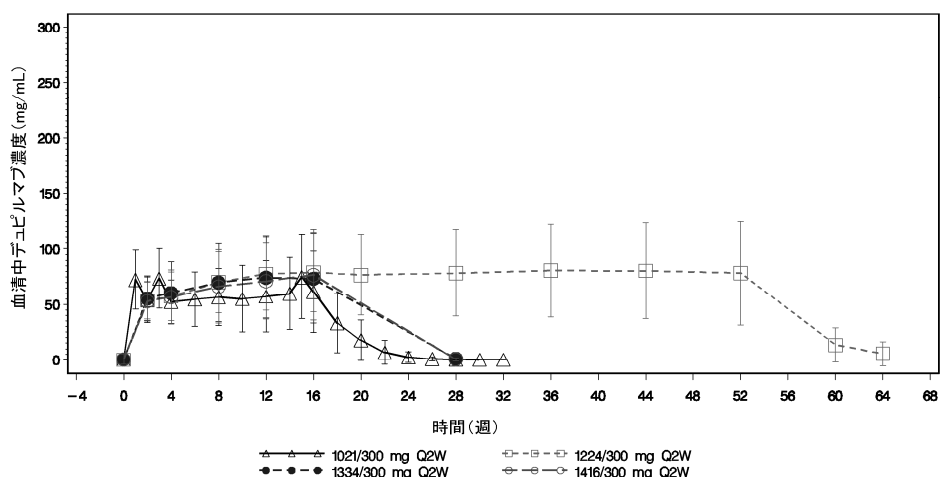
#### AD 患者（R668-AD-1224試験、R668-AD-1225試験）<sup>4)5)7)</sup>

中等症から重症の AD 患者に初回用量 600 mg 投与後の本剤 300 mg Q2W 及び300 mg QW 投与のいずれも概ね Week 12までにデュピルマブ濃度は定常状態に達した。

R668-AD-1224試験（本剤600 mg 初回投与後、300 mg Q2W 又は 300 mg QW を52 週間投与）及び R668-AD-1225試験（最長 68 週間の本剤300 mg QW 投与）から、Week 12 までに到達した定常状態でのトラフ値は、最長 1 年間持続することが示唆され、デュピルマブの薬物動態に経時的変化が認められないことが示唆された。

## VII. 薬物動態に関する項目

300 mg Q2W



1021 : R668-AD-1021 試験 (投与期間 16 週)、1224 : R668-AD-1224 試験 (投与期間 52 週以上)、1334 : R668-AD-1334 試験 (投与期間 52 週以上)、1416 : R668-AD-1416 試験 (投与期間 16 週)、  
300 mg Q2W : 300 mg 隔週 1 回皮下投与

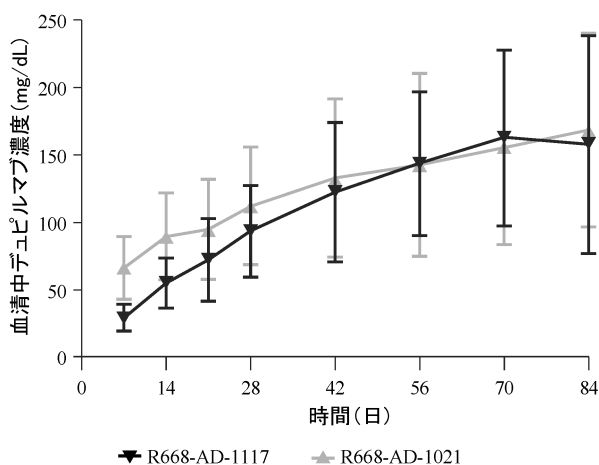
### 本剤 300 mg Q2W を投与したときの血中濃度 (トラフ値) の推移

R668-AD-1224 試験の投与 52 週間後の平均トラフ値は、300 mg Q2W 投与 78.6 mg/L 及び 300 mg QW 投与 188 mg/L であった。

初回用量 600 mg 投与後定常状態により早く到達可となり、300 mg Q2W 群では Week 4 に Week 12 のトラフ値の約 75%に、300 mg QW 群では Week 4 までに Week 12 のトラフ値の 61%に達した。

母集団薬物動態解析から、初回用量 600 mg 投与後、300 mg Q2W 投与では、定常状態に 10 週間後に達し、その時の平均トラフ値は 74 mg/L であり、同じく、初回用量 600 mg 投与後、300 mg QW 投与では、定常状態に 12 週間後達し、その時の平均トラフ値は 189 mg/L であった。

初回用量 600 mg の有無別 (有 : R668-AD-1021 試験 / 無 : R668-AD-1117 試験) に、300 mg QW を 12 週間投与したときの平均トラフ値の推移を示す。



初回用量 600 mg を投与した場合 (R668-AD-1021 試験) 及び投与しなかった場合 (R668-AD-1117 試験) に 300 mg QW を 12 週間投与したときの平均トラフ値の推移の比較

## VII. 薬物動態に関する項目

### PN 患者 (EFC16459試験、EFC1460試験) 74) 75)

外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない PN 患者に初回用量 600 mg 投与後の本剤 300 mg Q2W 投与したとき、血清中デュピルマブ濃度の平均トラフ濃度は増加し、Week 12までに定常状態に達し、Week 24 まで持続した。

EFC16459 試験の Week 12 及び Week 24 のデュピルマブ平均  $C_{trough}$  (SD) は、それぞれ 59.8 (29.5) mg/L 及び 60.2 (34.7) mg/L で、EFC1460 試験ではそれぞれ 65.3 (32.7) mg/L 及び 68.6 (36.7) mg/L であった。

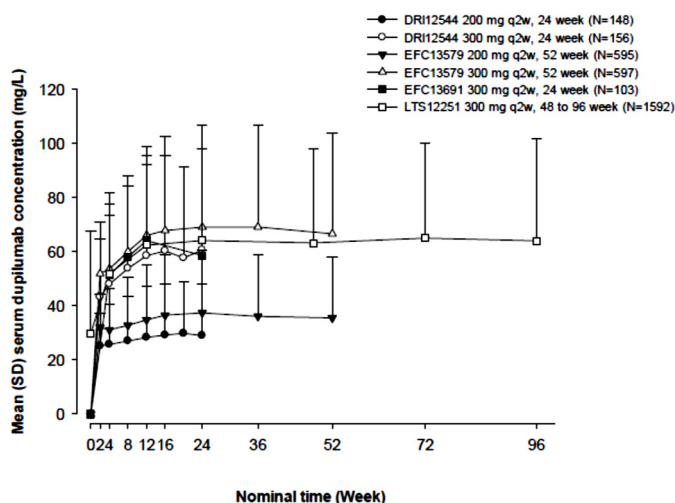
### 喘息患者 (DRI12544、EFC13579、EFC13691試験) 18,19,20,21,22,23)

中等症から重症の喘息患者を対象とした第II相及びIII相臨床試験 (DRI12544、EFC13579、EFC13691試験) において、本剤300 mg Q2W (初回用量 600 mg) 及び200 mg QW (初回用量400mg) 投与後、概ね Week 12~24までに血中デュピルマブ濃度は定常状態に達した。

EFC13579試験において、200 mg Q2W 投与でデュピルマブ濃度は Week 2に平均32.0 mg/L まで上昇した後経時的に僅かに増加し、Week 16までに定常状態の平均トラフ濃度の 36.5 mg/L に到達した。同様に300 mg Q2W 投与で、Week 2に平均トラフ濃度51.9 mg/L、Week 16に定常状態の平均トラフ濃度の67.8 mg/mL に到達した。

第II相及びIII相試験から引き続き長期投与試験 (LTS12551試験) 27) に参加した喘息患者において、Week 16までに到達した定常状態のトラフ値は投与期間中、最長2年間持続した。

喘息の母集団薬物動態解析から、典型的な患者が定常状態に達するまでの時間の中央値は 200 mg Q2W (初回用量400 mg) 投与で6週間、300 mg Q2W (初回用量600 mg) 投与で8週間であった。



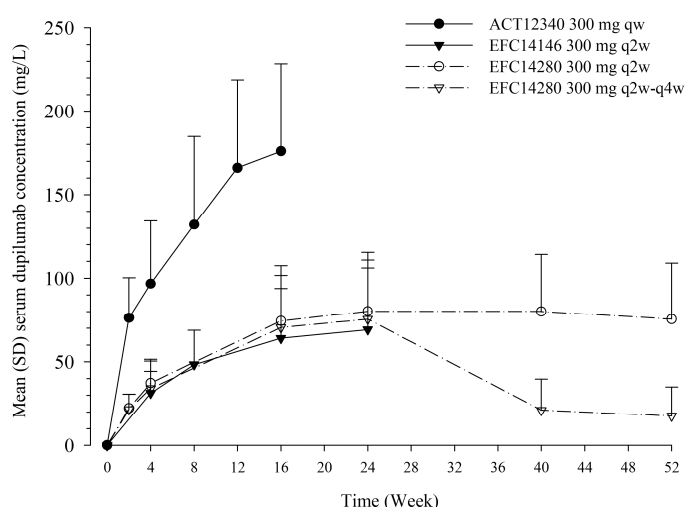
喘息患者における反復皮下投与後の平均トラフ濃度の推移

### 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者 (ACT12340、EFC14146、EFC14280試験) 13,14,24,25,26)

両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) 患者を対象とした第II相 (ACT12340試験) 及びIII相臨床試験 (EFC14146、EFC14280試験) において、MFNS による基礎治療下で、本剤300 mg QW (初回用量600 mg : 第II相試験) を16週間あるいは300 mg Q2W (初回用量なし : 第III相試験) を24週間投与したとき、300 mg Q2W 投与では16週間、300 mg QW 投与では12週間で定常状態に達した。

## VII. 薬物動態に関する項目

EFC14280試験では、300 mg Q2W を52週間投与（300 mg Q2W 群）あるいは Week 24まで300 mg Q2W 投与しその後300mg Q4W で Week 52まで投与（300 mg Q2-4W 群）した。Week 24時点では定常状態の平均トラフ濃度は69.2～80.2 mg/L で、300 mg Q2W 投与群では最長52週間の投与期間中維持され、Week 52時点の定常状態の平均トラフ濃度（SD）は75.5（33.5）mg/L で、初回投与後と12回投与後のトラフ濃度を比較した蓄積率は3.60 倍であった。300 mg Q2-4W 群の Week 24までの濃度推移は、300 mg Q2W 群のベースラインから Week 24 までの推移と同様であった。Week 24以降に300 mg Q4W に減量後、平均トラフ濃度は75.5 mg/L（Week 24）から17.6 mg/L（Week 52）へ低下した。



CRSwNP 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における平均トラフ濃度の推移

注) 本剤の承認されている用法及び用量：

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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

### (3) 中毒域

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

本剤は皮下投与製剤であるため、該当資料なし

#### 2) 併用薬の影響

##### ①ステロイド外用剤の併用 (R668-AD-1224 試験) <sup>4)5)</sup>

ステロイド外用剤 (TCS) を併用した患者の血中デュピルマブ濃度推移 (R668-AD-1224 試験) は、本剤単独療法の患者の濃度推移 (R668-AD-1334 試験、R668-AD-1021 試験及び R668-AD-1416 試験) と非常に類似していたことから、TCS はデュピルマブの薬物動態に影響しないことが示唆された。

## 2. 薬物速度論的パラメータ <sup>66)</sup>

### (1) 解析方法

第 I 相臨床試験では、本剤単回 (静脈内又は皮下) 投与後に頻回採血によりデータを収集し、これらの臨床試験で得られたデュピルマブ濃度-時間データを用いて、ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。

母集団薬物動態解析には、16 試験 (健康被験者 202 例及び AD 患者 1913 例) から得られた合計 2115 例及び 20809 点の機能性デュピルマブ血清中濃度のデータを用いた。デュピルマブは、単独又は TCS との併用で、静脈内投与 (1~12 mg/kg の単回投与) 又は皮下投与 (75~600 mg の単回投与又は QW、Q2W、Q4W 投与) された。母集団薬物動態解析は NONMEM version 7.3 及び Monolix version 4.4.0 を用いて実施された。相互作用を考慮した条件付一次近似法を用いた。線形及び非線形の M-M 消失過程を伴う 2 コンパートメント PK モデル及び比例又は付加誤差を評価した。

成人喘息患者集団と AD 患者集団のデュピルマブ濃度-時間プロファイルは類似すると考えられることから、喘息の母集団薬物動態 (POPPK) 解析では、既に確立されている AD の POPPK ベースモデル構造を基礎として利用した。

喘息の POPPK 解析には健康被験者を対象とした 6 つの第 I 相試験、18 歳未満の思春期及び成人喘息患者を対象とした 2 つの第 II 相試験及び 2 つの第 III 相試験の併合データを用いた。データのカットオフ日 (2017 年 2 月 28 日) 時点における第 III 相 EFC13579 試験から得られた 1260 例の濃度データのうち、Weeks 16、24、36、及び 52 時点のデータが得られていたのはそれぞれ 1186 例 (94%)、1171 例 (93%)、805 例 (64%)、及び 388 例 (31%) であった。最終データセットには、喘息患者 1912 例 (成人 1844 例及び思春期 68 例) 及び健康成人被験者 202 名から得られた合計 14584 点のデュピルマブ濃度が含まれる。POPPK 解析は NONMEM (version 7.3) により実施し、POPPK モデルは一次速度定数の吸収過程を示す AD の POPPK モデル (線形性と非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を有する 2-コンパートメントモデル) の基本モデル構造を基に構築した。

### (2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析から 0.306 /d

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 消失速度定数

母集団薬物動態解析から 0.0477 (0.00078)/d

### (4) クリアランス

母集団薬物動態解析から 0.131 L/d

### (5) 分布容積

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験(TDU12265 試験)で、本剤 75~600 mg<sup>注)</sup>を単回皮下投与したときの見かけの定常状態での推定分布容積は 6.6~10.7 L であった。

母集団薬物動態解析による本剤を皮下投与したときの分布容積は、約 4.6 L (中央分布容積 [V2] : 2.74 L、末梢分布容積[V3] : 1.86 L) であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

### (6) その他

該当しない

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因<sup>66)</sup>

母集団薬物動態解析により確認された主な PK 変動要因は体重であった。しかしながら、体重による曝露量の違いは、体重により推奨用量を決められるほど、十分に明らかな E/R (曝露-反応) 関係の傾向ではなかった。

年齢、人種及び民族又は性別は、デュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。AD 患者と健康被験者の間で機能性デュピルマブの PK に意味のある差はなかった。また、軽度から中等度の腎障害患者でデュピルマブの曝露量に意味のある影響はみられなかった。



## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 吸収<sup>19)</sup>

本剤を皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティはAD患者で64%、喘息患者では61%、鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎患者では62.8%であった。

健康被験者に本剤75~600<sup>注)</sup> mgを単回SC投与したときの $t_{max}$ の中央値は3~7日間であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

○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〉

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。

〈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。

○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）

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（既存治療で効果不十分な患者に限る）

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。

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考（動物試験）〉<sup>67)</sup>

妊娠した雌カニクイサル（各用量18又は20例）に妊娠20~22日（妊娠判定日による）から妊娠終了時まで（最長21週間）、溶媒対照又はREGN646（デュピルマブ）25又は100 mg/kgを毎週1回皮下投与した。

妊娠中及び分娩後91日まで、25又は100 mg/kg/週のREGN646を皮下投与された母動物の大部分（25又は100 mg/kg/週投与群それぞれ70%及び85%を超える）で、妊娠中及び分娩後91日までの血清中REGN646濃度は定量下限以上であった。また、大多数の出生児（25又は100 mg/kg/週投与群の75%及び100%）で、最初の試料採取時点（生後14日）及び出生後28日まで血清中にREGN646が検出され、100 mg/kg/週投与群の出生児12例中11例で出生後91日まで、血清中にREGN646が検出されたことから、妊娠期間中に胎児がREGN646曝露を受けたと推定された。

試験終了時（出産後180日）には、25 mg/kg/週投与群のいずれの母動物でも血清中にREGN646は検出されず、100 mg/kg/週投与群の母動物12例中1例のみでREGN646が検出された。また、いずれの投与群の出生児でも、出生後180日までに、血清中にREGN646は検出されなくなった。出生児血清中のREGN646濃度は、それぞれの母動物の血清中濃度に比べて低かった。出生後14、28及び91日の血清中REGN646濃度比（母動物/出生児）の平均値は1.19~1.65の範囲であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に分泌することが知られている<sup>68)</sup>。

<参考（動物実験）>

多くの免疫グロブリンがヒト乳汁中に分泌されるが、サル乳汁からの IgG4 の経口吸収はごくわずかであると推定される。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

デュピルマブの代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への代謝に限定されると考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

他の多くの治療用生物製剤と同様、モノクローナル抗体医薬である本剤は、腎臓からの排泄又は肝臓での代謝はないと考えられる。デュピルマブの分子サイズは大きいことから、腎臓での排泄は考えられず、またその代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への代謝に限定されると考えられる。したがって、排泄を検討した試験は実施していない。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 小児 AD 患者における薬物動態 (R668-AD-1412 試験)<sup>69)</sup>

外用療法で症状のコントロールが十分でない中等症から重症の AD の思春期小児患者 (12 歳以上 18 歳未満) 及び重症の AD の児童期小児患者 (6 歳以上 12 歳未満) 計 78 例に本剤を単回皮下投与 (2 又は 4 mg/kg) し、8 週間の観察期間をおいて同じ用量を毎週 1 回 4 週間反復投与したときの安全性及び PK を評価した。

思春期患者 (年齢 12 歳以上 18 歳未満) では、2 又は 4 mg/kg の初回投与後の  $C_{max}$  推定値はそれぞれ 9.91 及び 23.1 mg/L であった。全体として、これらの小児 AD 患者でのデュピルマブの PK プロファイルは中等症から重症の AD 成人患者でみられたものとおおむね同様であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量

○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〉

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。

〈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。

○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)

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 (既存治療で効果不十分な患者に限る)

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

#### 2) 腎機能障害<sup>66)</sup>

母集団薬物動態解析の結果から、軽度から中等度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスの予測値: 50 ~ < 80 mL/min) は、デュピルマブの薬物動態に影響を与えなかった。

#### 3) 抗薬物抗体 (ADA)

##### AD 患者<sup>7) 28)</sup>

ADA が本剤の薬物動態に及ぼす影響に関して、中程度以上の抗体価の ADA 陽性例では本剤の曝露量の低下傾向が認められた。また、高抗体価の ADA に関連した血清病 (R668-AD-1225 試験) 及び血清病様反応 (R668-AD-1314 試験) がそれぞれ 1 例認められた。

なお、抗体価の区分について、抗体価 1,000 未満は低抗体価、1,000 以上 10,000 以下は中程度の抗体価、10,000 超は高抗体価と定義された。

## VII. 薬物動態に関する項目

ADA 有無別の血清中本剤トラフ濃度の推移 (µg/mL)

		R668-AD-1334 試験		R668-AD-1224 試験			
		投与 4 週後	投与 16 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 52 週後	
Q2W 群	ADA 陰性	64.3 ± 26.0 (187) [12.6, 187]	79.0 ± 37.7 (187) [0, 204]	62.4 ± 23.5 (89) [13.5, 179]	84.5 ± 38.9 (89) [0, 244]	86.0 ± 43.4 (89) [0, 195]	
	ADA 陽性	低抗体価	37.8 ± 27.3 (30) [0, 110]	41.7 ± 37.8 (31) [0, 154]	39.8 ± 25.3 (11) [4.56, 88.7]	47.4 ± 21.0 (11) [7.03, 72.6]	47.3 ± 30.6 (10) [0.347, 89.7]
		中程度の抗体価	14.1 (1)	0.128 (1)	5.46 (1)	32.0 (1)	24.9 (1)
		高抗体価	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	中和抗体陽性	9.07 ± 7.87 (3) [0, 14.1]	28.0 ± 52.7 (4) [0, 107]	5.46 (1)	32.0 (1)	24.9 (1)	
QW 群	ADA 陰性	121 ± 49.7 (187) [22.6, 412]	179 ± 72.7 (185) [0, 425]	118 ± 37.4 (267) [16.4, 245]	189 ± 69.2 (261) [0, 405]	193 ± 86.3 (250) [0, 438]	
	ADA 陽性	低抗体価	112 ± 57.9 (11) [15.6, 204]	136 ± 67.0 (11) [35.5, 236]	92.7 ± 54.3 (34) [5.36, 210]	154 ± 83.8 (32) [36.5, 386]	142 ± 98.8 (34) [0, 361]
		中程度の抗体価	2.41 (2) [0, 4.81]	17.8 (2) [9.25, 26.4]	14.5 (2) [8.41, 20.6]	80.1 (2) [68.9, 91.3]	165 (2) [144, 186]
		高抗体価	0.04 (2) [0, 0.08]	0 (2) [0, 0]	該当なし	該当なし	該当なし
	中和抗体陽性	0.04 (2) [0, 0.08]	0 (1)	8.41 (1)	91.3 (1)	144 (1)	

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段 [最小値、最大値]

### PN 患者 (EFC16459、EFC16460 試験) <sup>74)75)</sup>

結節性痒疹患者での治験薬投与下で発現した ADA の発現割合及び薬物濃度、有効性又は安全性への ADA の影響は、AD 患者、喘息患者及び CRSwNP 患者集団で認められたものと同様であった。治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は本剤群で 7.7%、プラセボ群では 2.0% であった。ADA の持続性反応は本剤群 1.4% であり、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下で発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価の ADA 反応 (10,000 超) は認められなかった。

### 喘息患者 (EFC13579、EFC13691 試験) <sup>20,21,22,23)</sup>

喘息患者における高用量の本剤投与では、治験薬投与下に発現した ADA 反応及び持続性反応の発現頻度は低く、大部分は低抗体価であった。ADA 産生はデュピルマブ濃度の低下と関連性がみられたが、これは高抗体価 (> 10,000) の患者においてのみ有意であった。

EFC13759 試験で高抗体価の ADA 反応がみられた少数例 (200 mg Q2W : 5 例、300 mg Q2W : 3 例) で、デュピルマブ曝露量の著しい低下が認められ、デュピルマブ濃度は Week 4 以降減少を続け、測定法の定量下限 (0.078 mg/L) 未満又は付近となった。EFC13691 試験でも同様に、ADA 反応と PK の関連性は高抗体価の患者で明確にみられた。

### 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者 (EFC14146、EFC14280 試験) <sup>24,25,26)</sup>

治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は、300 mg Q2W 群では 4.3%、プラセボ群では 2.1% で、持続性 ADA 反応は、300 mg Q2W 群全患者の 1.6% で認められ、プラセボ群では 0.7% であった。治験薬投与下に発現した ADA 反応の大部分は低抗体価であった。高抗体価の ADA 反応 (>10,000) は、本剤群の 0.9% の患者で認められたが、プラセボ群では認められなかった。治験薬投与下に発現した ADA の発現頻度は、24 週間投与 (EFC14146 試験の 300 mg Q2W 群) 又は 52 週間投与 (EFC14280 試験の 300 mg Q2W 及び 300 mg Q2-4W 群) で同様であった (2.1%~4.8%)。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 11. その他

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

（解説）

本剤は各適応疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により再び同様の過敏症があらわれおそれがある。本剤には「IV.製剤に関する項目 2. 製剤の組成」に記載されている成分が含まれているので、投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 〈効能共通〉

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

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11. 1. 1 参照]

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 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が理解し、患者自ら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。

### (解説)

- 8.1 本剤は喘息等の合併する他のアレルギー性疾患に対しても臨床効果を示す可能性があるが、その治療の目的に使用されるものではないため、当該アレルギー性疾患に対しては適切に治療される必要があり、適切な治療が行われなかった場合には、喘息等の症状が急激に悪化し、場合によっては死亡に至るおそれもある。そのため、本剤投与中止後の疾患管理も含め、本剤による治療開始時から喘息等の合併するアレルギー性疾患の主治医と適切に連携し、患者に対しては医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を自己判断で変更することのないように指導すること。
- 8.2 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。そのため、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 長期に経口ステロイドを投与している患者において、急に経口ステロイドの投与を中止した場合、経口ステロイドでコントロールされていた症状が急激に悪化する可能性が考えられることから、設定した。
- 8.4 喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎で認められている。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.5 本剤の作用機序を考慮し設定した。
- 8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種に対する安全性は確認されていないので避けること。
- 8.7 自己投与における一般的留意事項として設定した。
- 8.8 アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
- 8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には速やかに受診し医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 参照]

(解説)

9.1.1 本剤の投与により 2 型免疫応答が抑制され、寄生虫感染に対する生体防御機能が影響を受ける可能性あるため、寄生虫感染者に対しては本剤を投与する前に治療を行うこと。また、本剤投与中に患者が寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

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

(解説)

9.5 一般的に、本剤のような IgG 抗体は胎盤を通過し、その移行量は妊娠後期において最も高いとされ本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

移行することが確認されている。また、妊婦に対する安全性は検討されていない。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮の上、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒト IgG 4 モノクローナル抗体であり、ヒト Ig G は乳汁中に移行することが知られている。

(解説)

9.6 本剤のヒト乳汁中への移行については不明だが、少量ではあるもののヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎、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。

〈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。

(解説)

#### 9.7

〈アトピー性皮膚炎〉 〈結節性痒疹〉 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

承認時までに国内で小児における臨床試験を実施していないことから設定した。

〈気管支喘息〉

承認時までに国内で12歳未満の小児における臨床試験を実施していないことから設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

(解説)

9.8 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下していることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 重篤な過敏症

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

(解説)

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

**<初期症状>** 血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等

### (2) その他の副作用

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。

	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

(解説)

発現頻度は日本人が参加したアトピー性皮膚炎患者、結節性痒疹患者、重症喘息患者、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験で認められた副作用の集計に基づいている。なお、当該試験以外で認められた副作用については「頻度不明」とした。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

<参考>

臨床試験（R668-AS-0907）において、単回静脈内投与で 12mg/kg まで投与されたが、重篤な有害事象は認められていないとの報告がある。過量投与された場合には、患者にみられる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

### 11. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に 45 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

(解説)

本剤を適用する際の一般的な注意事項を記載した。

14.1.1 冷たい薬液を投与すると痛みを感じやすいため、室温に戻してから投与すること。

14.1.2 本剤は無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液剤です。投与前に液中に異物や変色、またシリンジに損傷がないか確認すること。

14.1.3 使用時の安全及び汚染防止のため、キャップは投与するまで外さず、キャップを外したら直ちに投与すること。キャップが外れていた場合は使用しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

14.2.1 本剤は腹部、大腿部、あるいは上腕部に投与すること。その他の部位には投与しないこと。腹部に投与する場合は、へその周り 5 cm を外して投与すること。また、同一箇所への繰り返しの投与は行わないこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 14.2.2 本剤の投与により注射部位反応の副作用がみられている。投与に際しては紅斑やそう痒感などの注射部位反応に注意し、正常な皮膚の部位に投与し、皮膚の敏感な部分や異常のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位への投与はしないこと。
- 14.2.3 他剤と混和した際の配合変化については検討を行っていないことから設定した。
- 14.2.4 本剤は1回打ち切りの製剤であるため、残薬は再使用しないで廃棄すること。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、それぞれ約 6%、約 2%及び約 1%、結節性痒疹患者では、それぞれ約 8%、約 1%及び約 3%、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 0.6%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。

（解説）

15.1 本剤はモノクローナル抗体であるため、本剤にて治療中の患者において抗薬物抗体（ADA）が検出されることがある。

国内外で実施したアトピー性皮膚炎患者、結節性痒疹患者、気管支喘息患者、又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験成績から得られた抗デュピルマブ抗体の情報を記載した。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>70)</sup>

カニクイザルを用いた REGN646 の反復投与毒性試験（1～100 mg/kg/週の用量を最長 6 ヶ月間皮下投与）及びマウスを用いた REGN1103 の探索的反復投与毒性試験（10～200 mg/kg/週の用量を最長 7 週間皮下投与）において、安全性薬理エンドポイント（一般状態、体温、心拍数、脈拍、心電図）を組み入れ、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響について評価した。呼吸系の評価は一般状態検査と同時に行った。

##### 1) 中枢神経系

カニクイザルに REGN646 を投与した反復投与毒性試験及びマウスに REGN1103 を投与した反復投与毒性試験において、被験物質に関連する中枢神経系の一般状態の変化及び体温への影響はみられなかった。

##### 2) 心血管系

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験のいずれの試験においても、REGN646 に関連する心拍数、血圧及び ECG パラメータの変化は認められなかった。5 週間反復投与毒性試験では、ECG の評価には、I、II、III、aVR、aVL 及び aVF 誘導を用いた。13 週間反復投与毒性試験では、ECG の評価には、I、II、aVF、CV4RL 及び CV4LL 誘導を用いた。6 ヶ月間反復投与毒性試験では、ECG の評価には、I、II、III、aVR、aVL 及び aVF 誘導を用いた。

##### 3) 呼吸系

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、被験物質に関連する呼吸系の一般状態の変化はみられなかった。

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) 副次的薬理試験

###### ① エフェクター機能活性 (in vitro) <sup>71)</sup>

デュピルマブによるエフェクター機能活性について、内因性又は組換え hIL-4R $\alpha$ を発現する CHO-K1、HEK293 及び Ramos Burkitt を含む数種の細胞株を用い、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 又は補体依存性細胞傷害 (CDC) の in vitro アッセイにより評価した。

hIL-4R $\alpha$ を安定的にトランスフェクションした CHO-K1 細胞及び HEK293 細胞は、IL-4R $\alpha$  をそれぞれ高度及び中等度に発現した。Ramos Burkitt 細胞及び HEK293 細胞の内因性 IL-4R $\alpha$ 発現レベルは低く、CHO-K1 細胞では検出されなかった。

デュピルマブは、3.3 pmol/L～200 nmol/L の濃度範囲で、検討したいずれの細胞株に対しても PBMC による ADCC を誘発しなかった。また、3.2 pmol/L～188 nmol/L の濃度で、いずれの細胞株に対しても CDC を誘発しなかった。

一方、同様の濃度のリツキシマブ（抗 CD20 IgG1 抗体）と併用したとき、ADCC アッセイ

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

で用いた PBMC 及び CDC アッセイで用いた正常ヒト血清 (NHS) は、Daudi 標的細胞 (細胞表面に CD20 を発現する) に対して著しい細胞傷害を誘発した。

なお、サル相同抗体である REGN646 の Fc はデュピルマブの Fc と同一であることから、REGN646 の Fc エフェクター機能活性は評価しなかった。

また、マウス血清補体とインキュベーションした標的細胞株において、デュピルマブのマウス相同抗体である REGN1103 が補体依存性細胞傷害作用 (CDC) を促進する可能性について評価した。

REGN1103 は、IL-4R $\alpha$  を発現する HT-2 細胞及び IL-4R $\alpha$  を発現しない MG87 細胞 (陰性対照細胞株) に対して CDC を誘発しなかった。また、アイソタイプ対照抗体 (REGN653) は、いずれの細胞株に対しても CDC を誘発しなかった。一方、陽性対照抗体の REGN168 (mIgG2a Fc 領域を含有する抗 CD20 抗体) は、RL 細胞 [CD20 を発現することが報告されているヒト非ホジキンリンパ腫 B 細胞株 (76) ] とインキュベーションしたときに CDC を誘発した。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

#### 急性毒性 (反復投与試験の初回投与時)

動物種	投与経路 (評価に用いた試験)	概略の致死量 (mg/kg)
サル	静脈内 (5 週間反復投与試験)	> 100
	皮下 (13 週間反復投与試験)	> 100

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験<sup>72)</sup>

反復投与毒性試験の概要

動物種 (性、数/群)	1回投与量 <sup>注)</sup> (mg/kg/週) 投与方法	投与期間 (回復)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
マウス (雌雄各 10)	0, 10, 20, 100, 200 皮下	5 週間	200	死亡例はみられず、一般状態の変化もみられなかった。 毒性変化でないと考えられる体重増加量減少が認められた。
カニクイザル (雌雄各 1 <sup>a)</sup> )	0, 5, 25, 100 静脈内 30 分持続	1 ヶ月	100	死亡例はみられなかった。 いずれの評価項目にも REGN646 関連の変化は認められなかった。 ADA は 5 mg/kg/週のみで検出された。
カニクイザル (雌雄各 5)	0, 1, 5, 25, 100 静脈内 30 分持続	5 週間 (8 週間)	100	死亡例はみられなかった。 いずれの評価項目でも REGN646 関連の変化はみられなかった。 ADA は 25 mg/kg/週以下の用量で検出され、用量に逆比例して 1 mg/kg/週群では全例で検出されたが、ADA の存在に関連する毒性変化はみられなかった。
カニクイザル (雌雄各 6)	0, 1, 5, 25, 100 皮下	13 週間 (13 週間)	100	死亡例はみられなかった。 いずれの評価項目でも REGN646 関連の変化はみられなかった。REGN646 関連の免疫学的変化はみられなかった。 全用量群で ADA が検出されたが、それに伴う毒性変化はみられなかった。
カニクイザル (雌雄各 6 <sup>b)</sup> )	0, 25 静脈内 30 分持続	6 ヶ月 (3 ヶ月)	25	死亡例はみられなかった。 25 mg/kg/週以上でみられた皮下投与部の軽微から中等度の血管周囲リンパ球浸潤は毒性変化ではないと判断された。他の評価項目には REGN646 関連の変化はみられず、免疫学的変化もみられなかった。 静脈内投与群及び 25 mg/kg/週 of 皮下投与群で ADA が検出された。
	0, 25, 100 皮下		100	

注) 被験物質：REGN1103 (マウス)、REGN646 (カニクイザル)  
a : 100 mg/kg/週投与群は雄 1、b : 25 mg/kg 皮下投与群は雌雄各 4  
ADA:抗薬物抗体

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

デュピルマブはモノクローナル抗体であり、モノクローナル抗体が DNA や他の染色体物質と直接相互作用することはないと予想されるため、遺伝毒性試験は実施していない。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

<参考><sup>73)</sup>

デュピルマブのがん原性について、IL-4Rα シグナル伝達経路阻害と腫瘍発生との関係についての文献の精査並びに相同抗体 REGN1103 及び REGN646 の非臨床試験で得られた関連データ

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

により評価した結果、デュピルマブの長期投与によるがんのリスク増加はないとの結論が裏付けられた。

がん原性に関する評価の結論について以下に要約した。

- ・ IL-4R $\alpha$ 阻害による生物学的影響の可能性に関する公表文献の重要性に基づいた評価（weight of evidence）では、IL-4R $\alpha$ 阻害とがんリスクの増加とのメカニズム及び、標的関連の因果関係は裏付けられなかった。対照的に IL-4R $\alpha$ 経路の IL-4/IL-13 活性化には重要な催腫瘍性があり、この経路の阻害は、腫瘍のプロモーション及び増殖のリスクを低下させる可能性がある。
- ・ REGN646 のサルを用いた最長 6 ヶ月間の反復投与毒性試験及び REGN1103 のマウスを用いた 5 週間反復投与毒性試験では、評価を行った器官重量、血清生化学的検査、血液学的検査、リンパ球サブセット、免疫グロブリン濃度、病理組織学的検査のいずれもがん原性のリスクを示唆する所見は得られなかった。これらの試験における REGN646 又は REGN1103 の血清中濃度により、IL-4R $\alpha$ との結合が完全に飽和すると予想された。
- ・ 免疫監視の低下又はがん原性リスクの増加を示唆する REGN646 関連の免疫調節作用は認められなかった。6 ヶ月間反復投与毒性試験の成獣サル並びにサルを用いて実施した ePPND 試験で REGN646 の高用量を投与された母動物の出生児において、白血球サブセット、内因性免疫グロブリン、T 細胞依存性抗原反応（スカシガイヘモシアニン（KLH）による誘発後の一次及び二次 IgG 反応）及びリンパ系器官の病理学的変化に対する REGN646 関連の影響は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>67)</sup>

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（マウス）

IL-4R $\alpha$ 阻害作用による生殖への影響の有無を検討するため、雌雄マウスを用いたマウス相同抗体（REGN1103）の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施した。

約 8~9 週齢の雌雄 CD-1 マウス（n=24/群）に、溶媒（対照群）又は REGN1103 を 25、75 又は 200 mg/kg/週の用量で毎週 1 回皮下投与した。雄マウスには、交配前 4 週間及び交配期間を通して 9 回投与した。雌マウスには、交配前 2 週間、交配期間及び妊娠初期（妊娠 0~7 日）を通して 4~6 回投与した。

REGN1103 関連の死亡はみられず、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量並びに交尾及び受胎能パラメータの変化は認められなかった。0、25、75 及び 200 mg/kg/週群のそれぞれ 24 匹（100%）、21 匹（87.5%）、22 匹（91.7%）及び 23 匹（95.8%）のマウスに妊娠が認められた。卵巣及び子宮のいずれのパラメータにも、REGN1103 の影響はみられなかった。雌雄の生殖組織には、REGN1103 関連の病理組織学的所見は認められなかった。

いずれの投与群においても、REGN1103 への持続的曝露量が投与期間を通して維持された。本試験での親動物における無毒性量、並びに受胎能、生殖能及び胚生存に関する無毒性量は検討した最高用量の 200 mg/kg/週であった。

#### 2) 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生毒性試験（サル）

妊娠カニクイザルを用いて 6 ヶ月間の生後観察期間を含む拡充型出生前及び出生後の発生毒性（ePPND）試験を実施し、サル相同抗体（REGN646）の胚・胎児発生並びに出生前/出生後の



## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

発生への影響を評価した。

妊娠カニクイザル（n=18~20/群）に、溶媒（対照群）又は REGN646 を 0、25 又は 100 mg/kg/週の用量で、妊娠 20 日ごろから分娩（妊娠 160 日ごろ）まで継続的に毎週 1 回皮下投与し、分娩後約 6 ヶ月間継続して母動物及び出生児を観察した。出生児の神経行動検査及び骨格検査を出生 1 ヶ月以内に実施した。

母動物の死亡はみられず、いずれの用量でも一般状態、摂餌量、体重、血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査及び免疫フェノタイピングのパラメータに REGN646 関連の変化はみられなかった。超音波による胎児検査及び妊娠日数には、REGN646 関連の変化は認められなかった。

全体の胚・胎児死亡率は、REGN646 群は 34.2%（13/38）〔25 mg/kg/週：10/20（50%）；100 mg/kg/週：3/18（16.7%）〕、溶媒対照群は 25%（5/20）であった。REGN646 投与群全体の胚・胎児死亡率は、この試験施設で 2008~2014 年に実施した 17 の ePPND 試験における胚・胎児死亡率の背景対照範囲内であった（268 匹の妊娠動物のうち 21 匹で胚・胎児死亡（7.8%；範囲 0~15.0%）がみられた）。したがって、これらの胚・胎児死亡は偶発的で被験物質と関連のないものと考えられた。

生後 6 ヶ月間観察した出生児で、一般状態、体重、身体検査、出生児測定、神経行動検査、血液学的検査、末梢血リンパ球の免疫フェノタイピング、免疫グロブリン（IgM、IgG 及び IgE）濃度及び骨格検査において、REGN646 関連の変化は認められなかった。100 mg/kg/週までの用量を投与された母動物の出生児では、T 細胞依存性抗体産生（TDAR）に変化はみられず、剖検、器官重量、器官重量比、外表検査、内臓検査及び病理組織学的検査において、いずれも REGN646 関連の所見は認められなかった。

大部分の母動物で分娩後期間中も測定可能な血中 REGN646 が検出された。出生児は妊娠中及び初期生後期間において REGN646 に曝露されていた。出生児の大部分（25 mg/kg/週群の 6/8、100 mg/kg/週群の 11/12）で測定可能な血清中 REGN646 がみられ、25 mg/kg/週群では生後 1 ヶ月まで、そのうち 1 匹では生後 91 日まで測定可能な濃度が認められた。100 mg/kg/週群では、生後 91 日まで検出可能な濃度の REGN646 がみられた。いずれも、試験終了時の生後 180 日には、血清中に REGN646 は検出されなかった。

以上、妊娠中のカニクイザルの母動物には REGN646 関連の変化はみられず、6 ヶ月間の生後観察期間中の母動物及び 6 ヶ月齢までの出生児にも変化は認められなかった。試験中のいずれの時点においても、出生児で評価した発生、行動及び免疫機能のパラメータには、毒性変化はみられなかった。本試験条件下での母動物毒性及び新生児発生毒性に関する無毒性量は、最高用量の 100 mg/kg/週と判断された。

### (6) 局所刺激性試験<sup>73)</sup>

デュピルマブの局所刺激性については、反復投与毒性試験における静脈内投与群の注入部位及び皮下投与群の注射部位の検査（肉眼検査及び病理組織学的検査）所見に基づき評価した。

いずれの動物種においても、皮下及び静脈内投与部位における REGN646 及び REGN1103 に起因する局所刺激性変化や毒性変化は認められなかった。25 mg/kg/週以上の REGN646 投与（カニクイザル 6 ヶ月反復投与試験）でみられた皮下投与部の軽微から中等度の血管周囲リンパ球浸潤は、毒性変化ではないと判断された。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 免疫原性<sup>73)</sup>

カニクイザル反復投与毒性試験において、抗薬物抗体 (ADA) 反応と用量の間に逆相関関係が認められた。

1~100 mg/kg/週の REGN646 を 5~26 週間にわたり静脈内又は皮下投与したとき、ADA は 1 mg/kg/週群 (静脈内投与) では全例で検出されたが、25 mg/kg の静脈内又は皮下投与群における発現率は 50%未満、100 mg/kg 静脈内又は皮下投与群では、1 試験を除いて 10%未満であった。妊娠サルを用いた ePPND 試験では、30%の母動物が ADA 陽性であった。ADA 陽性の割合と REGN646 投与量の間には逆相関関係が認められ、25 mg/kg/週群の母動物から生まれた 2 匹の出生児及び 100 mg/kg/週群の母動物から生まれた 1 匹の出生児においても ADA が検出された。

ADA の発現による毒性のエビデンスはみられず、包括的な毒性評価に対する ADA の影響は認められなかった。

#### 2) 免疫毒性<sup>73)</sup>

サル及びマウスを用いた反復投与毒性試験において、血液学的パラメータの評価及び標準的な病理組織学的検査を実施した。いずれの動物種においても、被験物質関連の血液学的変化は認められなかった。リンパ系器官重量並びに骨髄、脾臓、胸腺、リンパ節及び肝臓の肉眼所見や病理組織学的所見には、REGN646 及び REGN1103 の影響はみられなかった。

カニクイザル 6 ヶ月間反復投与毒性試験では、評価したリンパ球フェノタイプ、TDAR、TARC 放出、血清中総 IgE、IgG 及び IgM 濃度並びに血清中 IL-4 濃度において、REGN646 関連の変化は認められなかった。サルの ePPND 試験において、母動物及び出生児のリンパ球フェノタイプには、REGN646 関連の変化は認められなかった。出生児の免疫組織 (肉眼所見及び病理組織学的所見) 及び T 細胞依存性抗体産生には、REGN646 関連の変化はみられなかった。

#### 3) 組織交差反応性試験 (*ex vivo*)<sup>73)</sup>

正常なヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いて組織交差反応性試験を実施し、hIL-4Ra に対するデュピルマブ及びカニクイザルの IL-4Ra (Mf hIL-4Ra) に対する相同抗体 REGN646 の交差反応性を評価した。

濃度 5.0 及び 50.0 µg/mL のデュピルマブ及び REGN646 を、それぞれヒト及びカニクイザルの組織の凍結切片に適用し、ビオチン標識抗ヒト IgG4 二次抗体を用いて免疫組織化学的染色を検出した。

ヒト及びサルのいずれの組織においても、濃度 5.0 及び 50.0 µg/mL のデュピルマブ及び REGN646 にそれぞれ特異的な染色は認められなかった。

#### 4) 依存性試験<sup>73)</sup>

動物を用いた毒性試験及び薬理試験を通して、デュピルマブに関する依存性及び乱用性を示唆するエビデンスはみられなかったことから、デュピルマブ及びその相同抗体についての薬物乱用性評価試験は実施しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：デュピルマブ（遺伝子組換え）、劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

使用期限：外箱に表示

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃にて保存

（「X-4. 取扱い上の注意」の項参照）

### 4. 取扱い上の注意

#### 20 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：デュピクセントを使用される患者さんへ 等

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：

アトピー性皮膚炎：アブロシチニブ、ウパダシチニブ、ネモリズマブ（遺伝子組み換え）、バリシチニブ

気管支喘息：メポリズマブ（遺伝子組換え）、オマリズマブ（遺伝子組換え）、

テゼペルマブ（遺伝子組み換え）、ベンラリズマブ（遺伝子組み換え）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：なし

結節性痒疹：なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 7. 国際誕生年月日

2017年3月28日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
デュピクセント皮下注 300mg シリンジ	2018年1月19日	23000AMX00015000	2018年4月18日	2018年4月23日
デュピクセント皮下注 300mg ペン	2020年9月17日	30200AMX00926000	2020年11月25日	2020年11月25日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加：気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない、重症又は難治の患者に限る）（2019年3月26日）

効能・効果追加：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）  
（2020年3月25日）

効能・効果追加：既存治療で効果不十分な結節性痒疹患者  
（2023年6月26日）

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

アトピー性皮膚炎

8年：2018年1月19日～2026年1月18日

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：2023年6月30日～2027年6月29日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
デュピクセント皮下注 300mg シリンジ	4490405G1024	4490405G1024	1260816010101	622608101
デュピクセント皮下注 300mg ペン	4490405G2020	4490405G2020	1991116010101	629911101

### 14. 保険給付上の注意

○アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

(1)最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2)本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

○アトピー性皮膚炎の場合

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①次に掲げる医師が本製剤に関する治療の責任者として配置されている施設（「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載）

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 6 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

②本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載）

ア 成人アトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の 6 カ月以上行っている。

イ 成人アトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難

③疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値

ア IGA スコア

イ 全身又は頭頸部の EASI スコア

ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合（％）

（平成 31 年 3 月 26 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0326 第 3 号）

○気管支喘息の場合

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①次に掲げる医師が本製剤に関する治療の責任者として配置されている施設（「施設要件ア」

## X. 管理的事項に関する項目

から「施設要件ウ」までのうち該当するものを記載)

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の気管支喘息に関する呼吸器科診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること。

イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること。

ウ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修かつ3年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修を含む4年以上の臨床経験を有していること。

②本製剤投与前の長期管理薬による治療の状況及び投与理由（「患者要件ア」又は「患者要件イ」と記載）

ア 高用量吸入ステロイド薬（ICS）とその他の長期管理薬（長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（成人のみ）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に1回以上きたしている。

イ 中用量 ICS とその他の長期管理薬（長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（成人のみ）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に1回以上きたしている。

③②で「患者要件イ」に該当する場合は、ICS を当該用量以上に増量することが不適切であると判断した理由

（平成31年3月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0326第3号）

### ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の場合

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

①本製剤に関する治療の責任者として、次に掲げる要件を満たす医師が配置されている施設である旨（「施設要件ア」と記載）

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。

②次に掲げる患者の要件アからウのすべてに該当する旨

ア 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている。

イ 「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」又は「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」

ウ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる。

- ・内視鏡検査による鼻茸スコアが各鼻腔とも2点以上かつ両側の合計が5点以上
- ・鼻閉重症度スコアが2（中等症）以上（8週間以上持続していること）
- ・嗅覚障害、鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等（8週間以上持続していること）

③ ②でイのうち「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある。」に該当する場合は、慢性副鼻腔炎に対する手術を行った実施年月日。「既存の治療を行ってもコントロール不十分であって、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術が適応とならない。」に該当する場合は、手術が適応とならないと判断した理由

④本製剤投与前における各鼻腔の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び嗅覚障害、鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等が継続している期間

## X. 管理的事項に関する項目

本製剤の投与継続に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- ①次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当する施設（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
  - ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。
  - イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。
- ② ①でイに該当する場合は、アの要件を満たす医師が配置されている施設と連携して本剤の効果判定を行った旨
- ③本製剤の継続投与前における各鼻腔の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコア
- ④24週間を超えて本製剤を投与する場合は、継続して投与することが必要かつ適切と判断した理由

（令和2年3月25日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発0325第2号）

- 本製剤は、デュピルマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- 本製剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

（令和2年11月24日付 厚生労働省保険局医療課長 保医発1124第1号）

### ○結節性痒疹の場合

- ① 本製剤を「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」に用いる場合は、本製剤の警告において、「本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。」、また、効能又は効果に関連する注意において、「最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。」とされていることから、結節性痒疹の診断及び治療に精通した医師のもとで、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定できるものであること。
- ② 本製剤を「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いること。」とされているので、本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
  - ア 既存治療として使用していた薬剤の品名及び使用期間（既存治療として薬剤を使用していない場合はその理由）
  - イ 投与開始時の痒疹結節数
  - ウ 投与開始時の病変部位
  - エ 投与開始時のそう痒スコア

（令和5年6月26日付 保医発0626第1号）

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- |  | 資料請求番号    |
|--|-----------|
| 1) 社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）   | [DUP-03]  |
| 2) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.2.2）                                 | [DUP-02]  |
| 3) Simpson EL., et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375(24) : 2335-2348 (PMID : 27690741)            | [DUP0001] |
| 4) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認，審査報告書 p.33-34）                              | [DUP-01]  |
| 5) Blauvelt A., et al. : Lancet. 2017 ; 10(389) : 2287-2303 (PMID : 28478972)                  | [DUP0013] |
| 6) Guttman-Yassky E., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2019 ; 143(1) : 155-172 (PMID 30194992) | [DUP0285] |
| 7) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）                                       | [DUP-04]  |
| 8) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅰb相試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）  | [DUP-05]  |
| 9) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅰb相試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）  | [DUP-06]  |
| 10) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱa相試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）                                       | [DUP-07]  |
| 11) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱa相試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）                                       | [DUP-08]  |
| 12) 社内資料：喘息患者を対象とした海外第Ⅱa相試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）   | [DUP-29]  |
| 13) 社内資料：鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎患者を対象とした海外第Ⅱb相試験（ACT12340 試験）   | [DUP-33]  |
| 14) Claus Bachert et al.:JAMA. 2016;315(5):469-79(PMID: 26836729)                              | [DUP0358] |
| 15) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱb相試験（2018年1月19日承認，CTD2.7.6）                                       | [DUP-09]  |
| 16) Thaçi D., et al. : Lancet. 2016 ; 2(387) : 40-52 (PMID : 26454361)                         | [DUP0002] |
| 17) Simpson EL., et al. : J Am Acad Dermatol. 2016 ; 75(3) : 506-515 (PMID : 27268421)         | [DUP0003] |
| 18) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（2019年3月26日承認，CTD2.7.6）   | [DUP-26]  |
| 19) Wenzel S.,et al. : Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):31-44 (PMID : 27130691)                   | [DUP0018] |
| 20) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認，審査報告書 p.15）                                       | [DUP-25]  |
| 21) Castro M.,et al. : N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496 (PMID : 29782217)           | [DUP0245] |
| 22) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験  |           |



## XI. 文献

---

- (2019年3月26日承認, CTD2.7.6) [DUP-27]
- 23) Rabe KF., et al. : N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485 (PMID : 29782224) [DUP0247]
- 24) 社内資料 : 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC14280 試験) [DUP-34]
- 25) Bachert C , et al.:Lancet. 2019;394(10209):1638-1650(PMID:31543428) [DUP0359]
- 26) 社内資料 : 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC14146 試験) [DUP-35]
- 27) 社内資料 : 気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (2019年3月26日承認, CTD2.7.6) [DUP-30]
- 28) 社内資料 : アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (2018年1月19日承認, CTD2.7.6) [DUP-10]
- 29) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (2018年1月19日承認, CTD2.6.1) [DUP-12]
- 30) Gittler JK., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2012 ; 130(6) : 1344-1354 (PMID : 22951056) [DUP0006]
- 31) Guttman-Yassky E., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2011 ; 127(6) : 1420-1432 (PMID : 21419481) [DUP0007]
- 32) Noda S., et al. : J Allergy Clin Immunol. 2015 ; 135(2) : 324-336, (PMID : 25541257) [DUP0008]
- 33) Guttman-Yassky E., et al. : Expert Opin Biol Ther. 2013 ; 13(4) : 549-561 (PMID : 23323893) [DUP0009]
- 34) Biedermann T., et al. : Front Immunol. 2015 ; 6(353) : 1-9 (PMID : 26217343) [DUP0010]
- 35) Gandhi NA., et al. : Nat Rev Drug Discov 2016 ; 15(1) : 35-50 (PMID : 26471366) [DUP0011]
- 36) Wynn TA. : Nat Rev Immunol 2015 ; 15(5) : 271-282 (PMID : 25882242) [DUP0012]
- 37) Bai B., et al. : J Dermatol Sci. 2007 ; 47(3) : 259-262 (PMID : 17644317) [DUP0066]
- 38) Nomura I., et al. : J Immunol. 2003 ; 171(6) : 3262-3269 (PMID : 12960356) [DUP0067]
- 39) Fajt ML, Wenzel SE. : Allergy asthma Immunol Res 2017 ; 9 : 3-14 (PMID : 27826957) [DUP0347]
- 40) Brusselle GG., et al. : Nat Med 2013;19 : 977-979 (PMID : 23921745) [DUP0349]
- 41) Santini G., et al. : Expert Opin Investig Drugs 2017 ; 26 : 357-366 (PMID : 28085503) [DUP0350]
- 42) Paul WE, Zhu J. : Nat Rev Immunol 2010 ; 10 : 225-235 (PMID : 20336151) [DUP0351]
- 43) Israel E, Reddel HK. : N Engl J Med 2017 ; 377 : 965-976 (PMID : : 28877019) [DUP0352]
- 44) Peters MC., et al. : Curr Allergy asthma Rep 2016 ; 16 : 71 (PMID : 27613654) [DUP0353]

## XI. 文献

---

- 45) Borchers MT., et al. : J Leukoc Biol 2002 ; 71 : 1033-1041 (PMID : 12050190) [DUP0355]
- 46) Nonaka M., et al. : Int Arch Allergy Immunol 2010 ; 152 : 327-341 (PMID : 20185925) [DUP0356]
- 47) Takayama G., et al. : J Allergy Clin Immunol 2006 ; 118 : 98-104 (PMID : 16815144) [DUP0357]
- 48) Schleimer RP. Annu Rev Pathol 2017 ;24 :331-357 (PMID: 27959637) [DUP0360]
- 49) Kato A. Allergol Int. 2015 ;64(2):121-30(PMID: 25838086) [DUP0361]
- 50) Stevens WW. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1442-1453 (PMID: 26654193) [DUP0362]
- 51) Shah SA et al. J Inflamm(Lond)2016;13:11 (PMID: 27053925) [DUP0363]
- 52) Wise SK et al.Int Forum Allergy Thinol 2014;4:361-370 (PMID: 24510479) [DUP0364]
- 53) Takahashi T et al.J Allergy Clin Immunol 2013;132:584-592(PMID: 23541322) [DUP0365]
- 54) Fokkens WJ et al. Rhinol Suppl 2012;23:1-298(PMID: 22764607) [DUP0366]
- 55) Jiao J et al.Clin Exp Allergy 2016;46:449-460(PMID: 26399381) [DUP0367]
- 56) Lam K et al. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:935-942(PMID: 27103607) [DUP0368]
- 57) Takabayashi T et al. Allergy 2019;74:1307-1316(PMID: 30479022) [DUP0370]
- 58) 社内資料 : ヒト及びその他の動物種の IL-4R ヒに対する結合親和性 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-11]
- 59) 社内資料 : hIL-4 の hIL-4R1 への結合に対する阻害作用 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-13]
- 60) 社内資料 : ヒトリンパ球表面の天然 IL-4R ヒへの結合 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-14]
- 61) 社内資料 : hIL-4 及び hIL-13 シグナル伝達阻害作用 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-15]
- 62) 社内資料 : マウス 2 型炎症モデルにおける作用 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-16]
- 63) 社内資料 : マウスアレルゲン誘発性肺炎モデルにおける 2 型免疫応答に対する作用 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-17]
- 64) 社内資料 : マウスアレルギー性喘息モデルの肺機能及び炎症細胞浸潤に対する作用 (2019年3月26日承認, CTD2.6.2) [DUP-31]
- 65) 社内資料 : ハプテン誘発接触過敏感症 2 型皮膚炎モデルにおける作用 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-18]
- 66) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (2018年1月19日承認, CTD2.7.2) [DUP-19]
- 67) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (2018年1月19日承認, CTD2.4) [DUP-20]
- 68) Shinkai A., et al. : J Immunol 1999 ; 163 : 1602-1610 (PMID : 10415065) [DUP0354]
- 69) 社内資料 : 小児 AD 患者における薬物動態 (R668-AD-1412 試験) (2019年3月26日承認, CTD2.7.6) [DUP-32]
- 70) 社内資料 : 安全性薬理試験 (2018年1月19日承認, CTD2.6.2) [DUP-22]

## XI. 文献

---

- 71) 社内資料：Fc エフェクター機能活性（2018年1月19日承認，CTD2.6.2） [DUP-21]
- 72) 社内資料：反復投与毒性試験（2018年1月19日承認，CTD2.6.6） [DUP-23]
- 73) 社内資料：その他の毒性試験（2018年1月19日承認，CTD2.6.6） [DUP-24]
- 74) 社内資料：結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC16459試験）  
（2023年6月26日承認，CTD2.7.6） [DUP-36]
- 75) 社内資料：結節性痒疹患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC16460試験）  
（2023年6月26日承認，CTD2.7.6） [DUP-37]
- 76) Gil Yosipovitch et al; Nat Med. 2023 May;29(5):1180-1190(PMID: 37142763) [DUP0371]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

デュピルマブは、最初に成人の AD 患者に対する適応で 2017 年 3 月米国、9 月欧州にて承認されて以来、AD、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎等の 2 型炎症性疾患に対する治療薬として米国及び欧州を含む 60 カ国／地域以上で承認され、米国、ドイツ、フランス、オランダ等で発売されている。また「結節性痒疹」については、米国では 2022 年 9 月に、欧州では 2022 年 12 月に承認された。

外国における承認状況（2023 年 6 月現在）

地域	米国	欧州（英国）
販売名	DUPIXENT	Dupixent
規格・含量	300mg/2mLシリンジ 200mg/1.14 mLシリンジ 100mg/0.67mLシリンジ 300mg/2mLペン 200mg/1.14 mLペン	300mg/2mLシリンジ 300mg/2mLペン 200mg/1.14m Lシリンジ 200mg/1.14 mLペン
効能・効果	<p><b>アトピー性皮膚炎</b>；6か月以上の中等症から重症の外用療法では症状のコントロール不十分、あるいは、外用療法が推奨されない場合に使用される。ステロイド外用療法の有無にかかわらず使用可能。</p> <p><b>気管支喘息</b>；6歳以上の中等症から重症の好酸球性喘息患者、および経口ステロイド薬依存性の喘息患者に対する追加維持療法として使用。</p> <p>急性気管支痙攣または喘息状態の軽減に使用できない。</p> <p><b>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎</b>；従来の治療ではコントロール不十分な成人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎への追加維持療法。</p> <p><b>好酸球性食道炎</b>；12歳以上で少なくとも40kgの体重がある小児から成人の好酸球性食道炎。</p> <p><b>結節性痒疹</b>；成人における結節性痒疹</p>	<p><b>アトピー性皮膚炎</b>；全身療法の対象となる成人及び12歳以上の青年の中等症から重症のアトピー性皮膚炎。全身療法の対象となる6歳から11歳の小児の重症のアトピー性皮膚炎。</p> <p><b>気管支喘息</b>；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・高用量ICS と他の維持療法によってもコントロール不十分な血中好酸球数高値、かつもしくはFeNO高値であるようなType2炎症を伴う成人及び12歳以上の青年及び成人における重症喘息の追加維持療法。</li> <li>・中用量から高用量のICSと他の維持療法によってもコントロール不十分な血中好酸球数高値、かつもしくはFeNO高値であるようなType2炎症を伴う6歳から11歳の小児重症喘息の追加維持療法。</li> </ul> <p><b>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎</b>；全身性ステロイドもしくは手術療法でもコントロール不十分な成人における重症な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に鼻噴霧ステロイドへの追加療法。</p> <p><b>結節性痒疹</b>；全身療法の適応となる中等症から重症の結節性痒疹</p>
用法・用量（要約）	<p>皮下注射により投与する。プレフィルドペンは成人及び2歳以上の小児に使用できる。</p> <p><b>アトピー性皮膚炎</b>；</p> <p>成人におけるデュピルマブの推奨用量は、初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。</p> <p>小児（6歳から17歳）におけるデュピルマブの推奨用量は、15kgから30kg未満であれば初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを4週に1回投与し、30kgから60kg未満であれば初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与し、60kg以上であれば初回600mg（300mgを2本）投与し、その後は300mgを2週に1回投与である。</p> <p>6か月から5歳の小児におけるデュピルマブの推奨用量は5kgから15kg未満であれば</p>	<p><b>アトピー性皮膚炎</b>；成人におけるデュピルマブの推奨用量は、初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回皮下投与する。</p> <p>青年（12歳から17歳）におけるDupixentの推奨用量は、60kg未満であれば初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与し、60kg以上であれば初回600mg（300mgを2本）投与し、その後は300mgを2週に1回投与する。</p> <p>小児（6歳から11歳）におけるデュピルマブの推奨用量は、15kgから60kg未満であれば、初回（1日目）に300mg（300mgを1本）、15日目に300mgを投与する。15日目の投与以降は4週に1回300mgを投与する。（15kgから60kg未満であれば、医師の評価に基づき、200mgを2週に1回投与に増量で</p>

## XII. 参考資料

<p>初回200mg（200mgを1本）、その後は200mgを4週に1回投与となっており、15kgから30kg未満であれば初回300mg（300mgを1本）投与し、その後は300mgを4週に1回投与である。</p> <p><b>気管支喘息</b>；成人および青年（12歳以上）には、初回400mg（200mgを2本）、その後は200mgを2週に1回投与する。または初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与する。 経ロステロイドの併用を必要としている、または本剤の投与対象となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎を伴う患者に対しては初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与する。</p> <p><b>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎</b>；成人における推奨用量は300mgを2週に1回投与である。</p> <p><b>好酸球性食道炎</b>；12歳以上で体重が少なくとも40kgある小児と成人に対する推奨用量は300mgを週1回投与である。</p> <p><b>結節性痒疹</b>；成人における推奨用量は初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを2週に1回投与である。</p>	<p>きる。）</p> <p>60kg以上の場合、初回600mg(300mgを2本)、その後は300mgを2週に1回投与する。小児（6か月から5歳）におけるデュピルマブの推奨用量は5kgから15kg未満であれば初回200mg（200mgを1本）、その後は200mgを4週に1回投与となり、15kgから30kg未満であれば初回600mg（300mgを2本）、その後は300mgを4週に1回投与となる。</p> <p>デュピルマブは外用療法の有無に関わらず使用できる。局所のカルシニューリン阻害剤は使用してよいが、顔、首、間擦性陰部などのような問題のある部分のみに用いるべきである。</p> <p>16週間にわたり治療しても効果が見られない場合は、投与中止を考慮するべきである。最初に部分的でも効果があれば、16週を超えた治療継続によりその後改善する可能性がある。本剤の治療中断が必要な場合も再投与は可能である。</p> <p><b>気管支喘息</b>； 成人及び12歳以上の青年におけるデュピルマブの推奨用量は、下記の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経ロステロイドを使用もしくは重症喘息と中等度から重症アトピー性皮膚炎もしくは鼻茸を伴う難治性の慢性副鼻腔炎を合併している場合、初回600mg（300mg注を2本）投与し、その後は300mgを2週に1回皮下投与する。</li> <li>・上記以外の場合は初回400mg(200mg注を2本)、その後は200mgを2週に1回皮下投与する。</li> </ul> <p>6歳から11歳の小児におけるデュピルマブの推奨用量は、15kgから30kg未満の場合100mgを2週に1回投与もしくは300mgを4週に1回投与、30kgから60kg未満の場合200mgを2週に1回もしくは300mgを4週に1回、60kg以上の場合200mgを2週に1回投与となる。</p> <p>経ロステロイドを併用している場合、症状の改善が見られた場合は、ステロイドの減量が可能である。減量は緩徐に行う。 デュピルマブは長期投与となるが、治療の継続の必要性は、喘息管理についての医師による評価によって決定されるように、少なくとも年に一回は検討するべきである。</p> <p><b>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎</b>； 成人に対する推奨用量は300mgを2週に1回。デュピルマブは長期投与となるが、24週にわたり治療しても効果がみられない場合は投与中止を考慮すべきである。最初に部分的にでも効果があれば24週を超えて治療を継続することによりその後改善する可能性がある。</p> <p><b>結節性痒疹</b>； 成人に対する推奨用量は初回600mg（300mgを2本）投与し、その後2週間おきに300mgを投与である。</p>
---	---

## XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

### 本邦における効能又は効果、用法及び用量

<p>効能又は効果</p>	<p><u>アトピー性皮膚炎</u>；既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎<sup>注)</sup></p> <p><u>結節性痒疹</u>；既存治療で効果不十分な結節性痒疹</p> <p><u>気管支喘息</u>；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）<sup>注)</sup></p> <p><u>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎</u>；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）<sup>注)</sup></p> <p>注) 最適使用推進ガイドライン対象</p>
<p>用法及び用量</p>	<p><u>アトピー性皮膚炎</u>；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。</p> <p><u>結節性痒疹</u>；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。</p> <p><u>気管支喘息</u>；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。</p> <p><u>鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎</u>；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。</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

<p>オーストラリア分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy</p>	<p>B1（2022年6月オーストラリア添付文書）</p>
--	-------------------------------

<参考>

オーストラリア分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書（2023年6月現在）

Risk Summary

Available data from case reports and case series with DUPIXENT use in pregnant women

## XII. 参考資料

have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, DUPIXENT may be transmitted from the mother to the developing fetus.

There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with asthma in pregnancy (*see Clinical Considerations*). In an enhanced pre- and post-natal developmental study, no adverse developmental effects were observed in offspring born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of a homologous antibody against interleukin-4-receptor alpha (IL-4Ra) during organogenesis through parturition at doses up to 10-times the maximum recommended human dose (MRHD) (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

欧州（英国）添付文書（2023年6月現在）

### Pregnancy

There is limited amount of data from the use of dupilumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Dupilumab should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

### Breast-feeding

It is unknown whether dupilumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue dupilumab therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国・欧州の添付文書と特に異なる点はない。

#### 【使用上の注意】 抜粋

##### 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、授乳の継続または中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒト IgG 4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

## XII. 参考資料

### (2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2023年6月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use Atopic Dermatitis The safety and effectiveness of DUPIXENT have been established in pediatric patients 6 months of age and older with moderate-to-severe AD [see Clinical Studies (14.1)]. Use of DUPIXENT in this age group is supported by data from the following clinical trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AD-1526 which included 251 pediatric subjects 12 to 17 years of age with moderate-to-severe AD treated with DUPIXENT</li> <li>• AD-1652 which included 367 pediatric subjects 6 to 11 years of age with severe AD treated with DUPIXENT + TCS</li> <li>• AD-1539 which included 161 pediatric subjects 6 months to 5 years of age with moderate-to-severe AD treated with DUPIXENT + TCS</li> <li>• AD-1434, an open-label extension study that enrolled 275 pediatric subjects 12 to 17 years of age treated with DUPIXENT, 368 pediatric subjects 6 to 11 years of age treated with DUPIXENT ± TCS, and 180 pediatric subjects 6 months to 5 years of age treated with DUPIXENT ± TCS</li> </ul> <p>The safety and effectiveness were generally consistent between pediatric and adult patients [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)]. In addition, hand-foot-and-mouth disease was reported in 9 (5%) pediatric subjects and skin papilloma was reported in 4 (2%) pediatric subjects 6 months to 5 years of age treated with DUPIXENT ± TCS in AD-1434. These cases did not lead to study drug discontinuation. [see Adverse Reactions (6.1)]. Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 6 months of age with AD have not been established.</p> <p>Asthma The safety and effectiveness of DUPIXENT for an add-on maintenance treatment in patients with moderate-to-severe asthma characterized by an eosinophilic phenotype or with oral corticosteroid dependent asthma have been established in pediatric patients 6 years of age and older. Use of DUPIXENT for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adult and pediatric patients 6 years and older [see Clinical Studies (14.2)].</p> <p>Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age: A total of 107 pediatric subjects 12 to 17 years of age with moderate-to-severe asthma were enrolled in QUEST and received either 200 mg (N=21) or 300 mg (N=18) DUPIXENT (or matching placebo either 200 mg [N=34] or 300 mg [N=34]) Q2W. Asthma exacerbations and lung function were assessed in both pediatric subjects 12 to 17 years of age and adults. For both the 200 mg and 300 mg Q2W doses, improvements in FEV1 (LS mean change from baseline at Week 12) were observed (0.36 L and 0.27 L, respectively). For the 200 mg Q2W dose, subjects had a reduction in the rate of severe exacerbations that was consistent with adults. Dupilumab exposure was higher in pediatric subjects 12 to 17 years of age than that in adults at the respective dose level which was mainly accounted for by difference in body weight [see Clinical Pharmacology (12.3)]. The adverse event profile in pediatric subjects 12 to 17 years of age was generally similar to the adults [see Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>Pediatric Subjects 6 to 11 Years of Age: A total of 408 pediatric subjects 6 to 11 years of age with moderate-to-severe asthma were enrolled in VOYAGE, which evaluated doses of 100 mg Q2W or 200 mg Q2W. Improvement in asthma exacerbations and lung function were demonstrated [see Clinical Studies (14.2)]. The effectiveness of DUPIXENT 300 mg Q4W in subjects 6 to 11 years of age with body weight 15 to &lt;30 kg was extrapolated from efficacy of 100 mg Q2W in VOYAGE with support from population pharmacokinetic analyses showing higher drug exposure levels with 300 mg Q4W [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Subjects who completed the treatment period of the VOYAGE study could participate in the open-label extension study (LTS14424). Eighteen subjects (≥15 to &lt;30 kg) out of 365 subjects were exposed to 300 mg Q4W in this study, and the safety profile in these eighteen subjects was consistent with that seen in VOYAGE. Additional safety for DUPIXENT 300 mg Q4W is based upon available safety information from the pediatric AD indication [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 6 years of age with asthma have not been established.</p> <p>CRSwNP</p>



## XII. 参考資料

出典	記載内容
	<p>Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 18 years of age with CRSwNP have not been established.</p> <p>EoE</p> <p>The safety and effectiveness of DUPIXENT for the treatment of EoE have been established in pediatric patients 12 years of age and older, weighing at least 40 kg. Use of DUPIXENT in this population is supported by an adequate and well-controlled study in adults (Parts A and B) which included 72 pediatric patients 12 to 17 years of age, weighing at least 40 kg, and additional pharmacokinetic data. The safety and effectiveness in adults and pediatric patients were similar [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.4)]. The safety and effectiveness of DUPIXENT for the treatment of EoE in pediatric patients less than 12 years of age and weighing less than 40 kg have not been established.</p> <p>Prurigo Nodularis</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients younger than 18 years of age with PN have not been established.</p>
<p>欧州（英国）の 添付文書 （2023年6月）</p>	<p>Paediatric patients</p> <p>The safety and efficacy of dupilumab in children with atopic dermatitis below the age of 6 years have not been established. The safety and efficacy of dupilumab in children with a body weight &lt; 15 kg have not been established. No data are available.</p> <p>The safety and efficacy of dupilumab in children with severe asthma below the age of 6 years have not been established. No data are available.</p> <p>The safety and efficacy in children with CRSwNP below the age of 18 years have not been established. No data are available.</p> <p>The safety and efficacy of dupilumab in children with PN below the age of 18 years have not been established. No data are available.</p>

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

### 9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎、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。

〈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。

## XII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

