

デュピクセント皮下注300mgシリンジ に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは
できません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 7

目 次

略号と用語の定義	3
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.1 開発の経緯	4
1.1.1 品質	4
1.1.2 非臨床試験	5
1.1.3 臨床試験	5

図 目 次

図 1 デュピルマブに係る開発の経緯図	6
---------------------------	---

略号と用語の定義

略語	English	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-4R α	Interleukin-4 receptor alpha (subunit)	インターロイキン-4 受容体 α (サブユニット)
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
Th2	T-helper type 2	2型ヘルパーT

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デュピルマブ (開発コード : REGN668 及び SAR231893) は、インターロイキン (IL) -4 受容体及び IL-13 受容体複合体に共通の IL-4 受容体アルファ (IL-4R α) サブユニットに特異的に結合することにより IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G (IgG) 4モノクローナル抗体 (mAb) である。デュピルマブは、1型受容体 (IL-4R α / γ c) を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、2型受容体 (IL-4R α /IL-13R α) 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。

海外では Sanofi 社及び Regeneron Pharmaceuticals, Inc.社がアトピー性皮膚炎 (AD)、気管支喘息及び鼻茸を有する慢性副鼻腔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っており、本邦においては、サノフィ株式会社が上記疾患に対する治療を目的として開発している。今般、日本人患者も含む国際共同臨床試験においてデュピルマブの AD に対する有効性及び安全性が確認されたことから、外用療法では症状のコントロールが十分でない又は外用療法が推奨されない中等症から重症の AD 患者を投与対象として、承認申請することとした。

2型炎症 (2型ヘルパーT (Th2) 反応を含む) 及び Th2 細胞の活性化は AD 及び他の関連するアトピー性/アレルギー性疾患の主要な基礎疾患の原因として認識されてきた。上流経路の主要な 2型サイトカインである IL-4 及び IL-13 を標的とすることは、AD 及び他の関連するアトピー性/アレルギー性疾患の病態を治療できる可能性がある。IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路の活性化は炎症性メディエーターの遊離に先行するので、これらのサイトカインの拮抗作用は、AD 及び他の関連するアトピー性/アレルギー性疾患でみられる 2型炎症反応を抑制する可能性がある。また、2型/Th2 サイトカインは表皮反応の変化を誘導し、最終分化タンパク質を阻害し、AD では皮膚バリア欠損を引き起こしたり、増大させると考えられている。したがって、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達の拮抗作用はバリア機能を回復させる可能性がある。

デュピルマブは IL-4/IL-13 受容体複合体の重要な共通構成成分を遮断することにより IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を選択的かつ同時に阻害する新規の標的免疫調節薬である。

また、本薬の一部の臨床試験では十分な患者説明及びトレーニングを実施した上で自己注射が行われた。

1.1 開発の経緯

デュピルマブの開発の経緯を [図 1](#) に示す。

1.1.1 品質

[\[Module 2.3 項\]](#) に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.1.2 非臨床試験

[[Module 2.4 項](#)]に示す。

1.1.3 臨床試験

AD の成人患者を対象としたデュピルマブプログラムの概要を[[Module 2.5 の 1.6.2.2 項](#)]に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 1 デュピルマブに係る開発の経緯図

資料 区分	試験項目	
第三部	品質に関する試験	
第四部	薬理 試験	効力薬理
	ADME	分析法 バリデーション 報告書
		吸収
	毒性 試験	反復投与毒性
		生殖発生毒性
		その他の毒性

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

資料 区分	試験項目		
第五部	臨床 試験	国内 試験	第 I 相 試験
		国際 共同 試験	第 II 相 試験
			第 III 相 試験
			第 III 相 試験
			第 III 相 試験

- : 国内試験
- : 外国試験
- : 国際共同試験

数字は開始及び終了月を示す。



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 2

1 外国での承認(許可)及び使用状況

デュピルマブは2017年3月28日に米国で承認された。2017年9月1日時点で、欧州（2016年■月申請）にて承認申請中である。

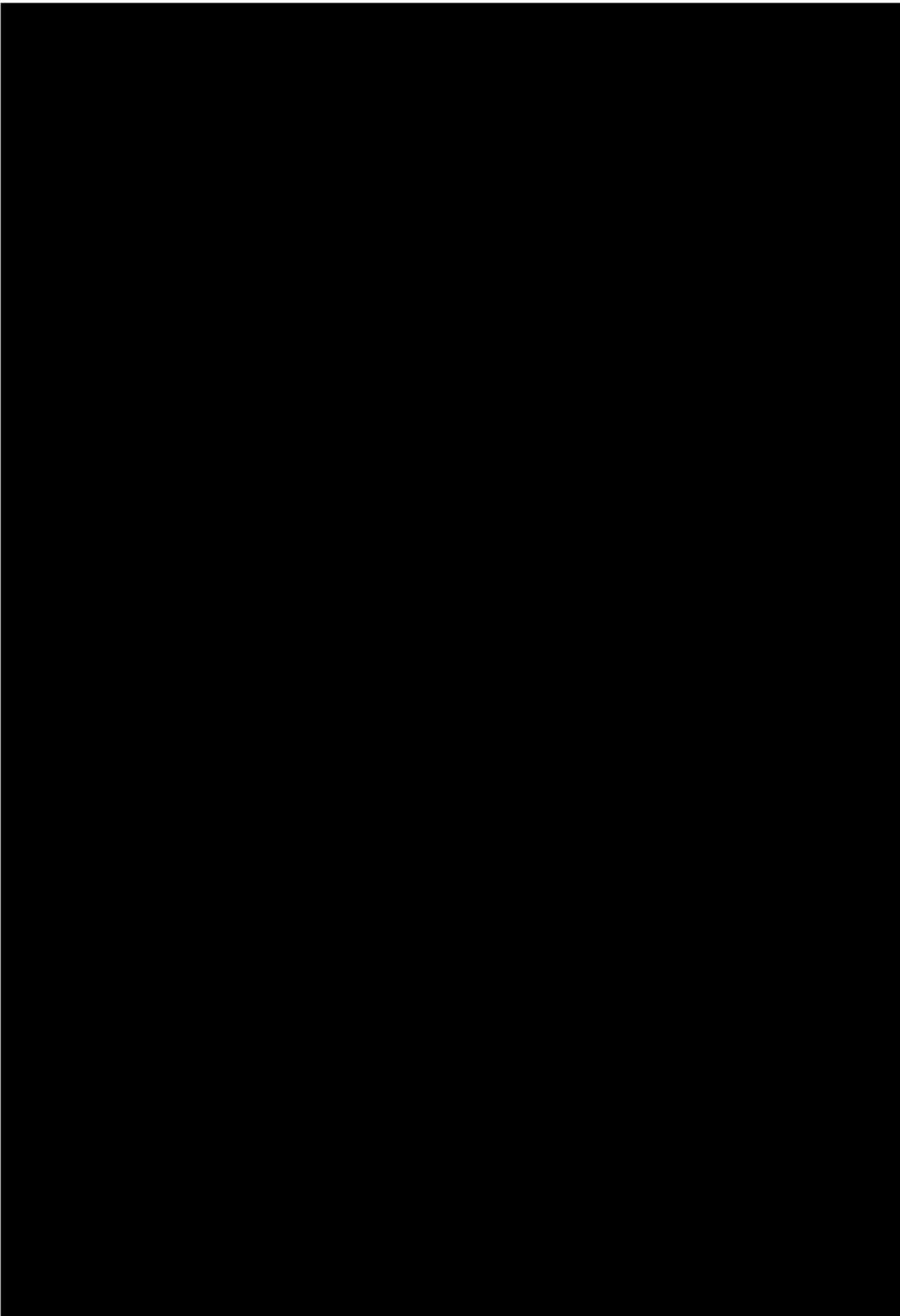
本剤の米国の添付文書と企業中核安全性情報（CCSI）を以下に添付する。



DUPILUMAB
Solution for SC injection in pre-filled syringe

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION





HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DUPIXENT safely and effectively. See full prescribing information for DUPIXENT.

DUPIXENT® (dupilumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2017

INDICATIONS AND USAGE

DUPIXENT is an interleukin-4 receptor alpha antagonist indicated for the treatment of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. DUPIXENT can be used with or without topical corticosteroids. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer by subcutaneous injection. (2.1)
- The recommended dose is an initial dose of 600 mg (two 300 mg injections in different injection sites), followed by 300 mg given every other week. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 300 mg/2 mL solution in a single-dose pre-filled syringe with needle shield (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to DUPIXENT or any of its excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity:** If a systemic hypersensitivity reaction occurs, discontinue DUPIXENT immediately and initiate appropriate therapy. (5.1)
- Conjunctivitis and Keratitis:** Patients should report new onset or worsening eye symptoms to their healthcare provider. (5.2)
- Comorbid Asthma:** Advise patients with comorbid asthma not to adjust or stop their asthma treatment without consultation with their physicians. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence $\geq 1\%$) are injection site reactions, conjunctivitis, blepharitis, oral herpes, keratitis, eye pruritus, other herpes simplex virus infection, and dry eye. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Regeneron at 1-855-395-3248 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Live Vaccines: Avoid use of live vaccines with DUPIXENT. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 3/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE	
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	
2.1	Dosage	8.1 Pregnancy
2.2	Important Administration Instructions	8.2 Lactation
2.3	Preparation for Use of DUPIXENT Pre-filled Syringe With Needle Shield	8.4 Pediatric Use
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	8.5 Geriatric Use
4	CONTRAINDICATIONS	10 OVERDOSE
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	11 DESCRIPTION
5.1	Hypersensitivity	12 CLINICAL PHARMACOLOGY
5.2	Conjunctivitis and Keratitis	12.1 Mechanism of Action
5.3	Comorbid Asthma	12.2 Pharmacodynamics
5.4	Parasitic (Helminth) Infections	12.3 Pharmacokinetics
6	ADVERSE REACTIONS	13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
6.1	Clinical Trials Experience	13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
6.2	Immunogenicity	14 CLINICAL STUDIES
7	DRUG INTERACTIONS	16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
7.1	Live Vaccines	16.1 How Supplied
7.2	Non-Live Vaccines	16.2 Storage and Handling
7.3	Interactions with CYP450 Substrates	17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS	

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

DUPIXENT is indicated for the treatment of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. DUPIXENT can be used with or without topical corticosteroids.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

DUPIXENT is administered by subcutaneous injection.

The recommended dose of DUPIXENT for adult patients is an initial dose of 600 mg (two 300 mg injections), followed by 300 mg given every other week.

DUPIXENT can be used with or without topical corticosteroids. Topical calcineurin inhibitors may be used, but should be reserved for problem areas only, such as the face, neck, intertriginous and genital areas.

If a dose is missed, instruct the patient to administer the injection within 7 days from the missed dose and then resume the patient's original schedule. If the missed dose is not administered within 7 days, instruct the patient to wait until the next dose on the original schedule.

2.2 Important Administration Instructions

DUPIXENT is intended for use under the guidance of a healthcare provider. A patient may self-inject DUPIXENT after training in subcutaneous injection technique using the pre-filled syringe. Provide proper training to patients and/or caregivers on the preparation and administration of DUPIXENT prior to use according to the "Instructions for Use".

For the initial 600 mg dose, administer each of the two DUPIXENT 300 mg injections at different injection sites.

Administer subcutaneous injection into the thigh or abdomen, except for the 2 inches (5 cm) around the navel. The upper arm can also be used if a caregiver administers the injection.

Rotate the injection site with each injection. DO NOT inject DUPIXENT into skin that is tender, damaged, bruised, or scarred.

The DUPIXENT "Instructions for Use" contains more detailed instructions on the preparation and administration of DUPIXENT [*see Instructions for Use*].

2.3 Preparation for Use of DUPIXENT Pre-filled Syringe With Needle Shield

Before injection, remove DUPIXENT pre-filled syringe from the refrigerator and allow DUPIXENT to reach room temperature (45 minutes) without removing the needle cap.

Inspect DUPIXENT visually for particulate matter and discoloration prior to administration. DUPIXENT is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution. Do not use if the liquid contains visible particulate matter, is discolored or cloudy (other than clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow). DUPIXENT does not contain preservatives; therefore, discard any unused product remaining in the pre-filled syringe.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

DUPIXENT is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution available as:

- Injection: 300 mg/2 mL in a single-dose pre-filled syringe with needle shield

4 CONTRAINDICATIONS

DUPIXENT is contraindicated in patients who have known hypersensitivity to dupilumab or any of its excipients [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions, including generalized urticaria and serum sickness or serum sickness-like reactions, were reported in less than 1% of subjects who received DUPIXENT in clinical trials. Two subjects experienced serum sickness or serum sickness-like reactions that were associated with high titers of antibodies to dupilumab [see *Adverse Reactions (6.2)*]. If a clinically significant hypersensitivity reaction occurs, institute appropriate therapy and discontinue DUPIXENT [see *Adverse Reactions (6.1, 6.2)*].

5.2 Conjunctivitis and Keratitis

Conjunctivitis and keratitis occurred more frequently in subjects who received DUPIXENT. Conjunctivitis was the most frequently reported eye disorder. Most subjects with conjunctivitis recovered or were recovering during the treatment period [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Keratitis was reported in <1% of the DUPIXENT group (1 per 100 subject-years) and in 0% of the placebo group (0 per 100 subject-years) in the 16-week monotherapy trials. In the 52-week DUPIXENT + topical corticosteroids (TCS) trial, keratitis was reported in 4% of the DUPIXENT + TCS group (12 per 100 subject-years) and in 0% of the placebo + TCS group (0 per 100 subject-years). Most subjects with keratitis recovered or were recovering during the treatment period [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Advise patients to report new onset or worsening eye symptoms to their healthcare provider.

5.3 Comorbid Asthma

Safety and efficacy of DUPIXENT have not been established in the treatment of asthma. Advise patients with comorbid asthma not to adjust or stop their asthma treatments without consultation with their physicians.

5.4 Parasitic (Helminth) Infections

Patients with known helminth infections were excluded from participation in clinical studies. It is unknown if DUPIXENT will influence the immune response against helminth infections.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Conjunctivitis and Keratitis [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trials (Trials 1, 2, and 3) and one dose-ranging trial (Trial 4) evaluated the safety of DUPIXENT in subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis. The safety population had a mean age of 38 years; 41% of subjects were female, 67% were white, 24% were Asian, and 6% were black; in terms of comorbid conditions, 48% of the subjects had asthma, 49% had allergic rhinitis, 37% had food allergy, and 27% had allergic conjunctivitis. In these 4 trials, 1472 subjects were treated with subcutaneous injections of DUPIXENT, with or without concomitant topical corticosteroids (TCS).

A total of 739 subjects were treated with DUPIXENT for at least 1 year in the development program for moderate-to-severe atopic dermatitis.

Trials 1, 2, and 4 compared the safety of DUPIXENT monotherapy to placebo through Week 16. Trial 3 compared the safety of DUPIXENT + TCS to placebo + TCS through Week 52.

Weeks 0 to 16 (Trials 1 to 4):

In DUPIXENT monotherapy trials (Trials 1, 2, and 4) through Week 16, the proportion of subjects who discontinued treatment because of adverse events was 1.9% in both the DUPIXENT 300 mg Q2W and placebo groups.

Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of at least 1% in the DUPIXENT 300 mg Q2W monotherapy groups, and in the DUPIXENT + TCS group, all at a higher rate than in their respective comparator groups during the first 16 weeks of treatment.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of the DUPIXENT Monotherapy Group or the DUPIXENT + TCS Group in the Atopic Dermatitis Trials through Week 16

	DUPIXENT Monotherapy ^a	DUPIXENT + TCS ^b
--	-----------------------------------	-----------------------------

Adverse Reaction	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c N=529 n (%)	Placebo N=517 n (%)	DUPIXENT 300 mg Q2W ^c + TCS N=110 n (%)	Placebo + TCS N=315 n (%)
Injection site reactions	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
Conjunctivitis ^d	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
Blepharitis	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
Oral herpes	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
Keratitis ^e	1 (<1)	0	4 (4)	0
Eye pruritus	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
Other herpes simplex virus infection ^f	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
Dry eye	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

^a pooled analysis of Trials 1, 2, and 4

^b analysis of Trial 3 where subjects were on background TCS therapy

^c DUPIXENT 600 mg at Week 0, followed by 300 mg every two weeks

^d Conjunctivitis cluster includes conjunctivitis, allergic conjunctivitis, bacterial conjunctivitis, viral conjunctivitis, giant papillary conjunctivitis, eye irritation, and eye inflammation

^e Keratitis cluster includes keratitis, ulcerative keratitis, allergic keratitis, atopic keratoconjunctivitis, and ophthalmic herpes simplex

^f Other herpes simplex virus infection cluster includes herpes simplex, genital herpes, herpes simplex otitis externa, and herpes virus infection, but excludes eczema herpeticum.

Safety through Week 52 (Trial 3):

In the DUPIXENT with concomitant TCS trial (Trial 3) through Week 52, the proportion of subjects who discontinued treatment because of adverse events was 1.8% in DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS group and 7.6% in the placebo + TCS group. Two subjects discontinued DUPIXENT because of adverse reactions: atopic dermatitis (1 subject) and exfoliative dermatitis (1 subject).

The safety profile of DUPIXENT + TCS through Week 52 was generally consistent with the safety profile observed at Week 16.

Specific Adverse Reactions

Conjunctivitis

During the 52-week treatment period of concomitant therapy trial (Trial 3), conjunctivitis was reported in 16% of the DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS group (20 per 100 subject-years) and in

9% of the placebo + TCS group (10 per 100 subject-years) [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Eczema Herpeticum and Herpes Zoster

The rate of eczema herpeticum was similar in the placebo and DUPIXENT groups.

Herpes zoster was reported in <0.1% of the DUPIXENT groups (<1 per 100 subject-years) and in <1% of the placebo group (1 per 100 subject-years) in the 16-week monotherapy trials. In the 52-week DUPIXENT + TCS trial, herpes zoster was reported in 1% of the DUPIXENT + TCS group (1 per 100 subject-years) and 2% of the placebo + TCS group (2 per 100 subject-years).

Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions were reported in <1% of DUPIXENT-treated subjects. These included serum sickness reaction, serum sickness-like reaction, and generalized urticaria [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Adverse Reactions (6.2)*].

Eosinophils

DUPIXENT-treated subjects had a greater mean initial increase from baseline in eosinophil count compared to subjects treated with placebo in the monotherapy trials. Eosinophil counts declined to near baseline levels by Week 16. The initial increase in eosinophils was not observed in the 52-week DUPIXENT + TCS trial.

In Trials 1, 2, and 3, the incidence of treatment-emergent eosinophilia (≥ 500 cells/mcL) was similar in DUPIXENT and placebo groups. In Trials 1, 2, and 3, treatment-emergent eosinophilia ($\geq 5,000$ cells/mcL) was reported in <1% of DUPIXENT-treated patients and none in placebo-treated patients. In most cases, eosinophil counts declined to near baseline during study treatment.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay.

Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to dupilumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Approximately 7% of subjects with atopic dermatitis who received DUPIXENT 300 mg Q2W for 16 weeks developed antibodies to dupilumab. Of the subjects who developed antibodies to dupilumab, approximately 30% (2% of all subjects receiving DUPIXENT) had antibodies that were classified as neutralizing.

Of the subjects with atopic dermatitis who received DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS for 52 weeks, approximately 7% developed antibodies to dupilumab and approximately 2% had persistent antibody responses, defined as having at least 2 consecutive positive post-baseline samples. Of the subjects who developed antibodies to dupilumab, approximately 14% (1% of all subjects receiving DUPIXENT + TCS) had antibodies that were classified as neutralizing.

In subjects who received DUPIXENT, development of antibodies to dupilumab was associated with lower serum dupilumab concentrations [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Antibodies to dupilumab were detected in approximately 2% and 8% of subjects with atopic dermatitis in the placebo or the placebo + TCS groups, respectively.

The antibody titers detected in both DUPIXENT and placebo subjects were generally low. Two subjects developed serum sickness or serum sickness-like reactions and high titers of antibodies to dupilumab during DUPIXENT therapy [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Live Vaccines

Avoid use of live vaccines in patients treated with DUPIXENT.

7.2 Non-Live Vaccines

Immune responses to vaccination were assessed in a study in which subjects with atopic dermatitis were treated once weekly for 16 weeks with 300 mg of dupilumab (twice the recommended dosing frequency). After 12 weeks of DUPIXENT administration, subjects were vaccinated with a Tdap vaccine (Adacel[®]) and a meningococcal polysaccharide vaccine (Menomune[®]). Antibody responses to tetanus toxoid and serogroup C meningococcal polysaccharide were assessed 4 weeks later. Antibody responses to both tetanus vaccine and meningococcal polysaccharide vaccine were similar in dupilumab-treated and placebo-treated subjects. Immune responses to the other active components of the Adacel and Menomune vaccines were not assessed.

7.3 Interactions with CYP450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes can be altered by increased levels of certain cytokines (e.g., IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, TNF α , and IFN) during chronic inflammation. Thus, DUPIXENT, an antagonist of IL-4 receptor alpha, could modulate the formation of CYP450 enzymes.

Therefore, upon initiation or discontinuation of DUPIXENT in patients who are receiving concomitant drugs which are CYP450 substrates, particularly those with a narrow therapeutic index, consider monitoring for effect (e.g., for warfarin) or drug concentration (e.g., for cyclosporine) and consider dosage modification of the CYP450 substrate.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on DUPIXENT use in pregnant women to inform any drug associated risk. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, DUPIXENT may be transmitted from the mother to the developing fetus. 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-4R α) 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 population is 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.

Data

Animal Data

In an enhanced pre- and post-natal development toxicity study, pregnant cynomolgus monkeys were administered weekly subcutaneous doses of homologous antibody against IL-4R α up to 10 times the MRHD (on a mg/kg basis of 100 mg/kg/week) from the beginning of organogenesis to parturition. No treatment-related adverse effects on embryofetal toxicity or malformations, or on morphological, functional, or immunological development were observed in the infants from birth through 6 months of age.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of dupilumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal and limited systemic exposure to dupilumab on the breastfed infant are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DUPIXENT and any potential adverse effects on the breastfed child from DUPIXENT or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy in pediatric patients (<18 years of age) have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 1472 subjects with atopic dermatitis exposed to DUPIXENT in a dose-ranging study and placebo-controlled trials, 67 subjects were 65 years or older. Although no differences in safety or efficacy were observed between older and younger subjects, the number of subjects aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger subjects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSE

There is no specific treatment for DUPIXENT overdose. In the event of overdosage, monitor the patient for any signs or symptoms of adverse reactions and institute appropriate symptomatic treatment immediately.

11 DESCRIPTION

Dupilumab, an interleukin-4 receptor alpha antagonist, is a human monoclonal antibody of the IgG4 subclass that binds to the IL-4R α subunit and inhibits IL-4 and IL-13 signaling.

Dupilumab has an approximate molecular weight of 147 kDa.

Dupilumab is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary cell suspension culture.

DUPIXENT (dupilumab) Injection is supplied as a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution for subcutaneous injection. DUXIPENT is provided as a single-dose pre-filled syringe with needle shield in a 2.25 mL siliconized Type-1 clear glass syringe. The needle cap is not made with natural rubber latex. Each pre-filled syringe delivers 300 mg dupilumab in 2 mL which also contains L-arginine hydrochloride (10.5 mg), L-histidine (6.2 mg), polysorbate 80 (4 mg), sodium acetate (2 mg), sucrose (100 mg), and water for injection, pH 5.9.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dupilumab is a human monoclonal IgG4 antibody that inhibits interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) signaling by specifically binding to the IL-4R α subunit shared by the IL-4 and IL-13 receptor complexes. Dupilumab inhibits IL-4 signaling via the Type I receptor and both IL-4 and IL-13 signaling through the Type II receptor.

Blocking IL-4R α with dupilumab inhibits IL-4 and IL-13 cytokine-induced responses, including the release of proinflammatory cytokines, chemokines and IgE.

12.2 Pharmacodynamics

Consistent with receptor blockade, serum levels of IL-4 and IL-13 were increased following dupilumab treatment. The relationship between the pharmacodynamic activity and the mechanism(s) by which dupilumab exerts its clinical effects is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following an initial subcutaneous (SC) dose of 600 mg, dupilumab reached peak mean \pm SD concentrations (C_{max}) of 70.1 \pm 24.1 mcg/mL by approximately 1 week post dose.

Steady-state concentrations were achieved by Week 16 following the administration of 600 mg starting dose and 300 mg dose either weekly (twice the recommended dosing frequency) or every other week. Across clinical trials, the mean \pm SD steady-state trough concentrations ranged from 73.3 \pm 40.0 mcg/mL to 79.9 \pm 41.4 mcg/mL for 300 mg administered every 2 weeks and from 173 \pm 75.9 mcg/mL to 193 \pm 77.0 mcg/mL for 300 mg administered weekly.

The bioavailability of dupilumab following a SC dose is estimated to be 64%.

Distribution

The estimated total volume of distribution was approximately 4.8 ± 1.3 L.

Elimination

The metabolic pathway of dupilumab has not been characterized. As a human monoclonal IgG4 antibody, dupilumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG. After the last steady-state dose of 300 mg Q2W or 300 mg QW dupilumab, the median times to non-detectable concentration (<78 ng/mL) are 10 and 13 weeks, respectively.

Dose Linearity

Dupilumab exhibited nonlinear target-mediated pharmacokinetics with exposures increasing in a greater than dose-proportional manner. The systemic exposure increased by 30-fold when the dose increased 8-fold following a single dose of dupilumab from 75 mg to 600 mg (i.e., 0.25-times to 2-times the recommended dose).

Weight

Dupilumab trough concentrations were lower in subjects with higher body weight.

Immunogenicity

Development of antibodies to dupilumab was associated with lower serum dupilumab concentrations. A few subjects who had high antibody titers also had no detectable serum dupilumab concentrations.

Specific Populations

Geriatric Patients

In subjects who are 65 years and older, the mean \pm SD steady-state trough concentrations of dupilumab were 69.4 ± 31.4 mcg/mL and 166 ± 62.3 mcg/mL, respectively, for 300 mg administered every 2 weeks and weekly. No dose adjustment in this population is recommended.

Renal or Hepatic Impairment

No formal trial of the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of dupilumab was conducted.

Drug Interaction Studies

Drug interaction studies have not been conducted with DUPIXENT.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of dupilumab.

No effects on fertility parameters such as reproductive organs, menstrual cycle length, or sperm analysis were observed in sexually mature mice that were subcutaneously administered a homologous antibody against IL-4R α at doses up to 200 mg/kg/week.

14 CLINICAL STUDIES

Three randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Trials 1, 2, and 3) enrolled a total of 2119 subjects 18 years of age and older with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) not adequately controlled by topical medication(s). Disease severity was defined by an Investigator's Global Assessment (IGA) score ≥ 3 in the overall assessment of AD lesions on a severity scale of 0 to 4, an Eczema Area and Severity Index (EASI) score ≥ 16 on a scale of 0 to 72, and a minimum body surface area involvement of $\geq 10\%$. At baseline, 59% of subjects were male, 67% were white, 52% of subjects had a baseline IGA score of 3 (moderate AD), and 48% of subjects had a baseline IGA of 4 (severe AD). The baseline mean EASI score was 33 and the baseline weekly averaged peak pruritus Numeric Rating Scale (NRS) was 7 on a scale of 0-10.

In all three trials, subjects in the DUPIXENT group received subcutaneous injections of DUPIXENT 600 mg at Week 0, followed by 300 mg every other week (Q2W). In the monotherapy trials (Trials 1 and 2), subjects received DUPIXENT or placebo for 16 weeks.

In the concomitant therapy trial (Trial 3), subjects received DUPIXENT or placebo with concomitant topical corticosteroids (TCS) and as needed topical calcineurin inhibitors for problem areas only, such as the face, neck, intertriginous and genital areas for 52 weeks.

All three trials assessed the primary endpoint, the change from baseline to Week 16 in the proportion of subjects with an IGA 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least a 2-point improvement. Other endpoints included the proportion of subjects with EASI-75 (improvement of at least 75% in EASI score from baseline), and reduction in itch as defined by at least a 4-point improvement in the peak pruritus NRS from baseline to Week 16.

Clinical Response at Week 16 (Trials 1, 2, and 3)

The results of the DUPIXENT monotherapy trials (Trials 1 and 2) and the DUPIXENT with concomitant TCS trial (Trial 3) are presented in Table 2.

Table 2: Efficacy Results of DUPIXENT With or Without Concomitant TCS at Week 16 (FAS)

	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Number of subjects randomized (FAS)^a	224	224	233	236	106	315
IGA 0 or 1 ^{b,c}	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 ^c	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 ^c	36%	8%	30%	7%	40%	11%
Number of subjects with baseline Peak Pruritus NRS score ≥ 4	213	212	225	221	102	299

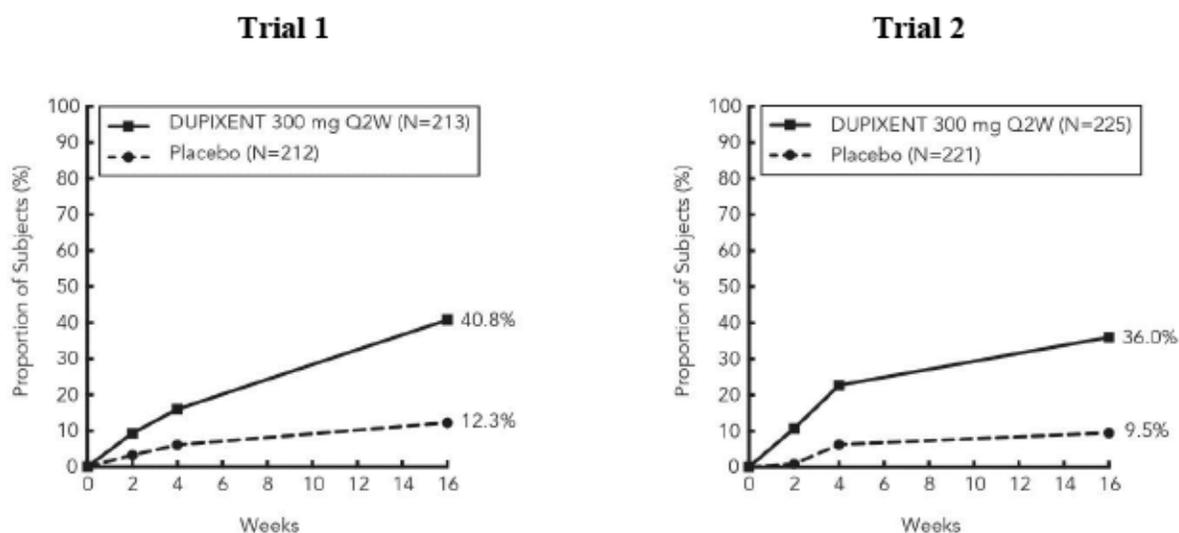
	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Number of subjects randomized (FAS)^a	224	224	233	236	106	315
Peak Pruritus NRS (≥4-point improvement)^c	41%	12%	36%	10%	59%	20%

^a Full Analysis Set (FAS) includes all subjects randomized.

^b Responder was defined as a subject with IGA 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥2 points on a 0-4 IGA scale.

^c Subjects who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.

Figure 1: Proportion of Subjects with ≥4-point Improvement on the Pruritus NRS in Trial 1^a and Trial 2^a Studies (FAS)^b



^a In the primary analyses of the efficacy endpoints, subjects who received rescue treatment or with missing data were considered non-responders.

^b Full Analysis Set (FAS) includes all subjects randomized.

In Trial 3, of the 421 subjects, 353 had been on study for 52 weeks at the time of data analysis. Of these 353 subjects, responders at Week 52 represent a mixture of subjects who maintained their efficacy from Week 16 (e.g., 53% of DUPIXENT IGA 0 or 1 responders at Week 16 remained responders at Week 52) and subjects who were non-responders at Week 16 who later responded to treatment (e.g., 24% of DUPIXENT IGA 0 or 1 non-responders at Week 16 became responders at Week 52). Results of supportive analyses of the 353 subjects in the DUPIXENT with concomitant TCS trial (Trial 3) are presented in Table 3.

Table 3: Efficacy Results (IGA 0 or 1) of DUPIXENT with Concomitant TCS at Week 16 and 52

	DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Number of Subjects ^a	89	264
Responder ^{b,c} at Week 16 and 52	22%	7%
Responder at Week 16 but Non-responder at Week 52	20%	7%
Non-responder at Week 16 and Responder at Week 52	13%	6%
Non-responder at Week 16 and 52	44%	80%
Overall Responder ^{b,c} Rate at Week 52	36%	13%

^a In Trial 3, of the 421 randomized and treated subjects, 68 subjects (16%) had not been on study for 52 weeks at the time of data analysis.

^b Responder was defined as a subject with IGA 0 or 1 (“clear” or “almost clear”) with a reduction of ≥ 2 points on a 0-4 IGA scale.

^c Subjects who received rescue treatment or with missing data were considered as non-responders.

Treatment effects in subgroups (weight, age, gender, race, and prior treatment, including immunosuppressants) in Trials 1, 2, and 3 were generally consistent with the results in the overall study population.

In Trials 1, 2, and 3, a third randomized treatment arm of DUPIXENT 300 mg QW did not demonstrate additional treatment benefit over DUPIXENT 300 mg Q2W.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

DUPIXENT (dupilumab) Injection is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution, supplied in single-dose pre-filled syringes with needle shield. Each pre-filled syringe with needle shield is designed to deliver 300 mg of DUPIXENT in 2 mL solution.

DUPIXENT is available in cartons containing 2 pre-filled syringes with needle shield.

Pack Size	300 mg/2 mL Pre-filled Syringe with Needle Shield
Pack of 2 syringes	NDC 0024-5914-01

16.2 Storage and Handling

DUPIXENT is sterile and preservative-free. Discard any unused portion.

Store refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in the original carton to protect from light.

If necessary, pre-filled syringes may be kept at room temperature up to 77°F (25°C) for a maximum of 14 days. Do not store above 77°F (25°C). After removal from the refrigerator, DUPIXENT must be used within 14 days or discarded.

Do not expose the syringe to heat or direct sunlight.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Do NOT freeze. Do NOT expose to heat. Do NOT shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients and/or caregivers to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use) before the patient starts using DUPIXENT and each time the prescription is renewed as there may be new information they need to know.

Administration Instructions

Provide proper training to patients and/or caregivers on proper subcutaneous injection technique, including aseptic technique, and the preparation and administration of DUPIXENT prior to use. Advise patients to follow sharps disposal recommendations [see *Instructions for Use*].

Hypersensitivity

Advise patients to discontinue DUPIXENT and to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of systemic hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Conjunctivitis and Keratitis

Advise patients to consult their healthcare provider if new onset or worsening eye symptoms develop [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Comorbid Asthma

Advise patients with comorbid asthma not to adjust or stop their asthma treatment without talking to their physicians [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

REGENERON

SANOFI GENZYME 

Manufactured by:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Tarrytown, NY 10591

U.S. License No. 1760

Marketed by:

sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) and

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

DUPIXENT® is a registered trademark of Sanofi Biotechnology

© 2017 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC. All rights reserved.

Issue Date: March 2017

Initial U.S. Approval: 2017



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

最新の添付文書を参照してください。

Date:

Total number of pages: 2

1.7 同種同効品一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

デュピルマブはインターロイキン (IL) -4 受容体及び IL-13 受容体複合体に共通の IL-4 受容体アルファ (IL-4R α) サブユニットに特異的に結合することにより IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G (IgG) 4 モノクローナル抗体 (mAb) である。

現在アトピー性皮膚炎の治療に主に用いられている医療用治療薬は外用ステロイド薬、外用カルシニューリン阻害薬であり、この他に主に止痒効果を目的として経口抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬が外用療法と併用して、あるいはその補助として用いられている。また、外用療法に対する反応が十分でない患者や外用療法が推奨されない患者に対しては、全身療法となる全身性ステロイド薬やシクロスポリンなどの非選択で広範に作用する経口の免疫抑制薬が使用されるが、これらの全身療法はその副作用から、短期的あるいは間歇的治療に限定されている。

デュピルマブは IL-4/IL-13 受容体複合体の重要な共通構成成分を遮断することにより IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を選択的かつ同時に阻害する新規の作用機序となる標的免疫調節薬で、既存の治療薬とは投与経路も異なる薬剤であることから、現時点で承認されている同種同効品は存在しない。

添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

最新の添付文書を参照してください。

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

生物由来製品、〇〇、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体 デュピクセント皮下注 300mg シリンジ

Dupixent

デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2017年3月

【警告】

本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通している医師のもとで行うこと。

【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

【組成・性状】

販売名	デュピクセント皮下注 300mg シリンジ	
成分	1 シリンジ (2mL) 中の分量	
有効成分	デュピルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	300mg
添加物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	6.2mg ^{注2)}
	L-アルギニン塩酸塩	8.7mg ^{注3)}
	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸	1.5mg ^{注4)}
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート 80	4mg
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）	
pH	5.6～6.2	
浸透圧比	約 1.0（生理食塩液に対する比）	

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

注 2) L-ヒスチジンと L-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を L-ヒスチジンとしての量として示す。

注 3) L-アルギニン塩酸塩の分量を L-アルギニンとしての量として示す。

注 4) 酢酸ナトリウム水和物と氷酢酸の合計量を酢酸イオンとしての量として示す。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 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。〔【臨床成績】の項参照〕
- 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。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

【用法及び用量】

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 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。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔「1. 重要な基本的注意」の項参照〕
- 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。〔「8. 適用上の注意」の項参照〕
- 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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 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。
- 本剤の投与によって喘息等の合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、喘息等の症状が急激に悪化し、死亡に至るおそれもある。本剤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の主治医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。
- ショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があるため、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。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照〕
- 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。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。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。
- 長期に経口ステロイドを投与している患者において、本剤投与開始後に経口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。
- 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。
- 自己投与における注意
 - 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。
 - 自己投与の適用後、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。

- 3) 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。

2. 副作用

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 300mg 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）

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明）… 血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれる可能性があるため、本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた時には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止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、細菌性結膜炎、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、眼そう痒症、眼乾燥	
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位反応	注射部位紅斑	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能（免疫機能等）が低下しているので、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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、本薬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。〕
- (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

6. 過量投与

臨床試験において、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。

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。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路
皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与前
1) 投与前に45分以上かけて室温に戻しておくこと。
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。
3) 投与直前まで本剤の注射針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。
- (3) 投与时
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。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
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。
3) 他の薬剤と混合しないこと。
(4) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

8. その他の注意

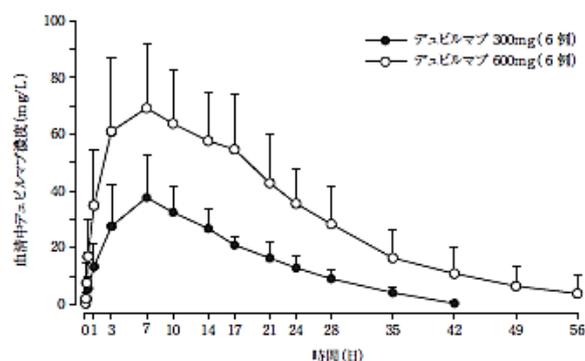
16週間単独療法試験において、プラセボ群では約2%、本剤投与群で約5%に、抗薬物抗体（ADA）陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.5%、本剤投与群では1.7%であった。52週間投与試験において、プラセボ群では約3%、本剤投与群で約2%に、12週間を超えて持続するADA陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.7%、本剤投与群では0.2%であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度：全患者集団の0.1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

日本人健康成人に本剤 300mg 又は 600mg 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 300mg 又は 600mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移

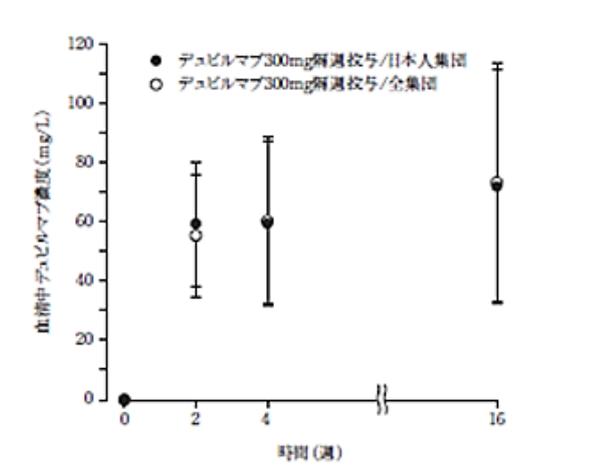
本剤 300mg 又は 600mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (day)	AUC _{last} (mg・day/L)	t _{1/2z} (day)
300 (6例)	38.3±15.3	7.01 (6.99-10.00)	700±234	5.13±1.42
600 (6例)	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）

(2) 反復投与（外国人データ）²⁾

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

【臨床成績】

1. 国際共同第Ⅲ相併用療法試験³⁾

日本の分類でストロングラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18 歳以上の中等症から重症^{注1)}のアトピー性皮膚炎 (AD) 患者 740 例（日本人患者 117 例を含む）を対象に、ステロイド外用剤に上乘せて本剤 300mg を 2 週に 1 回 (Q2W) 又は毎週 1 回 (QW)、若しくはプラセボを 52 週間投与した。本剤群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600 mg の投与を行った^{注2)}。ベースラインの医師による全般評価 (IGA) スコアは 3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアは 32.5±12.9 であった。主要有効性評価項目とした投与後 16 週時点の IGA ≤1 達成率^{注3)}及び EASI-75 達成率^{注4)}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な (P<0.0001) 改善効果を示した。

注 1) IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、及び体表面積に占める AD 病変の割合が 10%以上、そう痒数値評価スケール (NRS) スコアの日内最大値の週平均が 3 点以上

注 2) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注 3) 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

注 4) EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績⁴⁾

全体集団		Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}
16 週	IGA ≤1 達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001
	EASI-75 達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001
	そう痒 NRS ≥4 点改善達成率 ^{c)}	58.8 (60/106)	19.7 (59/299)	39.1 [28.5, 49.7]
52 週	IGA ≤1 達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 [12.8, 32.3]
	EASI-75 達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 [30.1, 50.7]
	そう痒 NRS ≥4 点改善達成率 ^{c)}	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 [24.2, 45.1]
日本人部分集団		Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
16 週	IGA ≤1 達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 [-13.2, 41.7]
	EASI-75 達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 [12.5, 65.0]
	そう痒 NRS ≥4 点改善達成率 ^{c)}	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 [-7.82, 48.5]
52 週	IGA ≤1 達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 [-7.78, 46.5]
	EASI-75 達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 [-2.15, 52.3]
	そう痒 NRS ≥4 点改善達成率 ^{c)}	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 [-12.5, 44.0]

#：承認用法・及び用量である 300mg Q2W のみ提示

% (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 (主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)

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

c) そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上改善した患者の割合 (スコアの最大は 10)

2. 国際共同第Ⅲ相単独療法試験⁴⁾

日本の分類でストロングラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等^{注5)}からステロイド外用薬が推奨されない、18 歳以上の中等症から重症^{注6)}の AD 患者 671 例（日本人患者 106 例を含む）を対象に、本剤 300mg を Q2W 又は QW、若しくはプラセボを 16 週間投与した^{注7)}。本剤群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600 mg の投与を行った。ベースラインの IGA スコアは 3.5±0.5、EASI スコアは 33.6±14.0 であった。主要有効性評価項目とした投与後 16 週時点の IGA ≤1 達成率^{注8)}及び EASI-75 達成率^{注9)}において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な (P<0.0001) 改善効果を示した。

注 5) ステロイド外用薬治療により副作用 (治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など) を認めた患者

注 6) IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、及び体表面積に占める AD 病変の割合が 10%以上、そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 3 点以上

注 7) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注 8) 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

注 9) EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績⁴⁾

全体集団	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}
IGA ≤1 達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7 [20.2, 35.2] <0.0001
EASI-75 達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6 [28.6, 44.6] <0.0001
そう痒 NRS ≥4 点改善 達成率 ^{c)}	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6 [20.7, 36.5]
日本人部分集団	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
IGA ≤1 達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6 [-6.36, 38.8]
EASI-75 達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0 [2.16, 46.5]
そう痒 NRS ≥4 点改善 達成率 ^{c)}	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0 [1.35, 47.6]

: 承認用法・用量である 300mg Q2W のみ提示
% (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 (主要有効性評価項目についてののみ)
- 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
- c) そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上
改善した患者の割合 (スコアの最大は 10)

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁾

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4 及びインターロイキン-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニット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。IL-4 及び IL-13 はアトピー性皮膚炎の病態において重要な役割を担う 2 型サイトカインである。

2. 薬理作用⁵⁾

デュピルマブは高親和性にヒト IL-4R α に結合し、IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達を *in vitro* 及び *in vivo* で抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : デュピルマブ (遺伝子組換え)

Dupilumab (Genetical Recombination)

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

【取扱い上の注意】

- 遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。
- 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

300mg/2mL ×1 シリンジ

【主要文献】

- 社内資料 : 国内第 I 相単回投与試験
- 社内資料 : 国際共同第 III 相単独療法試験
- Simpson, E.L. et al. : N. Engl. J. Med., **375**(24),2335,2016.
- 社内資料 : 国際共同第 III 相併用療法試験
- 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携

リジェネロン社

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

[設定根拠]

デュピルマブの予定する効能又は効果は、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎(AD)であり、医療用医薬品の外用療法では症状のコントロールが十分でない、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない成人のAD患者がデュピルマブの治療の対象となる。

既存治療で効果不十分なADは高度な障害による負担を伴う重篤な慢性炎症性皮膚疾患であり、これらの患者の多くは、現在安全で有効な治療が利用できない。ADに使用される全身性免疫抑制薬は毒性及び長期副作用と関連しているため、その使用は短期及び/又は間欠療法に限定され、治療中止時に再発又はリバウンドを引き起こすことがある。

デュピルマブはこの数十年の間で最初のADに対する新規全身性療法薬であり、選択的にTh2経路を阻害する標的薬として、有意にかつ臨床的に意味のあるベネフィットを示し、既存の非選択的全身性免疫抑制薬でよくみられる毒性及び副作用がなく、安全性プロファイルは良好であった。

デュピルマブのベネフィットはADプログラムから得られた十分な科学的根拠により支持される。ベネフィットとしては、皮膚病変の消失、又は少なくとも病変の程度及び重症度の十分な改善、並びに特にそう痒を含む自覚症状の緩和がある。そう痒はADの特徴であり不眠及び関連する障害などの二次症状の原因となる。AD徴候及び症状の改善に伴い、生活の質の改善、不安と抑うつスコアの低下がみられ、日常の生活機能及び全般的な患者の健康も改善した。これらのベネフィットはデュピルマブ投与開始後速やかに1~2週間以内にみられ、継続投与により維持される。

安全性の観点から、デュピルマブは全般的に忍容性が良好であり、安全性プロファイルはほぼプラセボと同様であった。これまでに特定されたデュピルマブと関連性のある有害事象(ADR)の発現頻度は相対的に低く、ほとんどが軽度及び中等度で、一過性で管理可能であった。より意義のある重篤なアレルギー反応は非常に発現頻度が低かった。他の利用可能な全ての全身性免疫調節薬と異なり、デュピルマブを投与した患者では全般的な感染症のリスク増加がみられないことは重要である。また、ADのような慢性疾患で問題となる長期投与時の新たな安全性の懸念はデュピルマブではみられなかった。デュピルマブは即効性で臨床効果が明確であるため、デュピルマブ投与開始後に速やかに目的とする効果を示すかどうかを患者及び医療従事者が簡単に確認することができ、デュピルマブに反応しない患者の投与を中止することにより適切なリスク低減が可能である。デュピルマブ投与中止後に疾患のリバウンドを示す根拠はみられなかった。

以上より、デュピルマブは既存治療で効果不十分な AD 患者に対して概ね安全で有効な新規標的薬の選択肢となる。これらの患者では、長期使用又は投与中止と関連する安全性の懸念がなく有効に長期投与ができる他の治療がないため、デュピルマブは重要な治療の選択肢となる。

2.2 「用法及び用量」 (案)

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。

[設定根拠]

デュピルマブの用法及び用量は、第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）、第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）、並びに第 3 相併用療法試験（R668-AD-1224 試験）の結果に基づき設定した。

いずれの試験も国際共同試験として実施し、日本人患者は R668-AD-1021、R668-AD-1334、及び R668-AD-1224 試験に参加した。これらの試験の主要有効性評価項目において、日本人患者集団の結果は全体集団の結果と一貫していた。第 3 相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）の統合有効性データセットにおける部分集団解析の結果から、人種、民族、実施地域（日本と日本以外）などにおいて、デュピルマブ 300 mg 毎週 1 回（QW）、300 mg 隔週 1 回（Q2W）投与の有効性反応に影響を及ぼす部分集団は特定されなかった。また、安全性においても人種、民族、実施地域（日本と日本以外）などで大きな差はみられておらず、母集団薬物動態（PK）解析から、人種及び民族はデュピルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。したがって、国際共同試験を主体とした本申請の臨床データパッケージ全体から導かれた用法及び用量の設定の考え方は、中等症から重症の日本人の AD 患者にも適用することが可能と考えられた。

以下に、上述した臨床試験の結果に基づく用法及び用量の設定根拠を記載する。

1.1.1 2.2.1 第 3 相臨床プログラムにおける評価のために選択された用法及び用量

第 3 相臨床プログラムの用法及び用量は「初回用量 600 mg を投与し、その後 300 mg QW 又は 300 mg Q2W 投与する」であり、第 2 相臨床プログラム、主に第 2b 相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）の有効性及び安全性成績に基づくものであった。

R668-AD-1021 試験では、5 つの異なるデュピルマブの用法及び用量（300 mg QW、300 mg Q2W、300 mg 4 週ごとに 1 回 [Q4W]、200 mg Q2W、及び 100 mg Q4W）を 16 週間投与して評価し、プラセボを対照として比較した。

5 つの用法及び用量の全てが有効なものであった。医師による全般評価 [IGA]、Eczema area and severity index [EASI]、及びそう痒数値評価スケール [NRS] スコアなど、多くの有効性評価項目で用量反応パターンが示唆されており、Week 16 時点のそれぞれの評価項目の結果は、1 ヶ月あたりの総投与量及び Week 16 時点の血清中機能性デュピルマブ平均濃度と関連していた。

本試験において、300 mg QW 投与が複数の評価項目で一貫して最も有効な用法及び用量であることが示され、300 mg Q2W 投与がすぐ後に続くものであり、300 mg QW と 300 mg Q2W との間で有効性

及び安全性成績の違いはわずかであった。200 mg Q2W 及び 300 mg Q4W 投与も良好な有効性反応を示したが、多くの有効性評価項目で 300 mg Q2W 及び 300 mg QW 投与と比較して数値的には劣っていた。100 mg Q4W の用法及び用量（1 ヶ月あたりの総投与量：100 mg）の有効性は最適なものには及ばなかった。

したがって、300 mg QW 及び 300 mg Q2W の両方の用法及び用量は、それらの有効性及び安全性を確認するため、並びにこれらの用法及び用量間の違いを追加で評価する目的で、第3相試験で更に検討する用量として選択された。

なお、第2b相用量検討試験（R668-AD-1021 試験）及び第3相臨床プログラムでは、デュピルマブ 300 mg QW 及び 300 mg Q2W の投与を受けるためにランダム化された全ての患者は、投与初日に初回用量 600 mg の投与を受けた。デュピルマブの初回用量を投与することで速やかに標的飽和濃度に到達することが可能となり、より早期に定常状態に達することで臨床効果発現までの期間も短縮される可能性がある。

1.1.2 2.2.2 推奨用法及び用量の選択

2つの第3相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）及び第3相併用療法試験（R668-AD-1224 試験）における有効性データ全体から、2つの用法及び用量（300 mg QW 及び 300 mg Q2W）では、中等症から重症 AD 患者の他覚所見、自覚症状、精神的な健康及び生活の質に関して、プラセボに対して統計的に有意で、臨床的に意味のある改善が示された。なお、2つの用法及び用量の有効性反応の平均値は、単独療法試験と併用療法試験の結果において非常に類似していた。

これらの試験のプラセボ群の患者は、より救済治療を受ける傾向が強かったが、感度分析の結果から、救済治療後のデータを含めた場合でもデュピルマブはプラセボを上回る統計的に有意な有効性を示した。

第3相単独療法試験（R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験）並びに第3相併用療法試験（R668-AD-1224 試験）の患者の有効性反応の解析からも、有効性反応の経過（主要な有効性パラメータ [IGA、EASI、又はそう痒 NRS スコアの最高値] のベースラインからの変化量又は変化率及び/又は Week 16 までの Responder の割合)は、2つのデュピルマブ投与群間で同様であることが示された。この成績から、300 mg Q2W の用法及び用量で得られた臨床的ベネフィットはほとんどの患者で最大又は最大に近いことが示唆される。

52 週間投与の第3相併用療法試験（R668-AD-1224 試験）では、IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上の減少を達成した患者の割合は 300 mg QW+外用ステロイド薬 (TCS) 群で 300 mg Q2W+TCS 群に比較してわずかに高かった（それぞれ 40%、36%）。事後解析では Week 52 時点で IGA スコアが 0 (消失) を達成した患者の割合は顕著であり (300 mg QW+TCS 群：14.4%、300 mg Q2W+TCS 群：9.0%)、より厳しい基準の有効性成績では、300 mg QW の用法及び用量は一部の患者で、さらにベネフィットをもたらす可能性があることが示唆された。

全体的に、16 週間のデュピルマブ単独療法及び 16 週間の TCS との併用療法の安全性プロファイルは同様であった。52 週間以上の長期投与では新たな安全性の問題を示唆する所見はみられなかった。300 mg Q2W 及び 300 mg QW の用法及び用量のいずれも安全性プロファイルは許容できるものであり、

全体的にプラセボの安全性プロファイルと同様であった。300 mg QW の用法及び用量で発現頻度が高かった注射部位反応を除き、個々の治験薬投与下に発現した有害事象 (TEAE)、重篤な TEAE、又は治験薬投与中止に至った TEAE の発現頻度には用量関連性を示唆する一貫した傾向はみられなかった。

したがって、デュピルマブ 300 mg Q2W 又は 300 mg QW の安全性プロファイルは、中等症から重症 AD の成人患者の治療のために単独療法又は TCS との併用療法としていずれかの用法及び用量を使用することを支持するものである。

一方、曝露-反応解析から 300 mg QW と 300 mg Q2W の間に用量反応性を支持する結果がみられた。PK プロファイルの解析では、2つの用法及び用量の間に機能性デュピルマブの全身濃度の重なりがみられたが、全身濃度が 25%以下の範囲に入る集団では 300 mg QW 群の患者と比較して 300 mg Q2W 群の患者の割合が高く、全身濃度が 75%を超える範囲に入る集団では 300 mg Q2W 群の患者と比較して 300 mg QW 群の患者の割合が高いことが示された。R668-AD-1334 及び R668-AD-1416 試験のデータを併合した曝露-反応解析から、曝露量が 75%を超える範囲に入る患者 (EASI スコアで約 81%の減少) と比較して、25%以下の範囲に入る患者 (EASI スコアで約 70%の減少) は、全体的に有効性反応がやや低いことが示された。

体重は曝露量と相関することが知られているが、体重のみでは曝露量及びさらに重要な反応の差を十分に説明することができない。ロジスティック回帰分析では、曝露量は統計的に有意な反応の独立変数であった。しかしながら、個々の患者がデュピルマブに反応するかどうかについては、他の生物学的因子が曝露量よりも大きな役割を果たしていると考えられる。デュピルマブの最大又は最大に近い効果を示した患者は曝露量が 25%以下の範囲に入る集団にもみられ、個々の患者の至適用法及び用量を決定するためには体重又はデュピルマブ濃度を用いることはできない。

以上、臨床データから、300 mg Q2W の用法及び用量では中等症から重症 AD の多くの患者が最大の反応に達し、至適用法及び用量であることが示された。

したがって、デュピルマブの用法及び用量を「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。」とした。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

警告

本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通している医師のもとで行うこと。

[設定根拠]

本剤の適正使用を推進するため、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師により本剤が投与されるよう設定した。

【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

[設定根拠]

医薬品全般の一般的な注意事項として、企業中核安全性情報（CCSI）の記載を踏まえ設定した。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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。 [【臨床成績】の項参照]
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。
3. 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

[設定根拠]

1. 本剤の治療対象となる患者層について、CCSIの記載も踏まえ設定した。
2. 及び3. 本剤投与時に適正に併用薬が使用されるよう設定した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 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。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。 [「1. 重要な基本的注意」の項参照]
2. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 [「8. 適用上の注意」の項参照]
3. 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。

[設定根拠]

1. 本剤は医師により妥当と判断された患者に対しては自己投与を適用できることとするが、その場合でも投与時の安全性確認及び投与手技の確認のため、投与開始時は医師によるか、医師の監督のもとで投与する必要があることから、既承認の自己投与製剤の記載及び CCSI の記載を参照し、設定した。
2. 本剤の臨床試験において注射部位反応が報告されていることから、本剤の CCSI 及び他の生物製剤における注意喚起を参照し、設定した。
3. 本剤の臨床試験の成績に基づき、投与を継続しても効果が得られない場合には漫然と投与が継続されることがないように設定した。

【使用上の注意】

1 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 本剤の投与によって喘息等の合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、喘息等の症状が急激に悪化し、死亡に至るおそれもある。本剤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の主治医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。
- (3) ショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があるため、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。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照]
- (4) 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。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。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。

(5) 長期に経口ステロイドを投与している患者において、本剤投与開始後に経口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。

(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。

(7) 自己投与における注意

1) 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。

2) 自己投与の適用後、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。

3) 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。

[設定根拠]

(1) 本剤はアトピー性皮膚炎を完治させる薬剤でなく、保湿外用剤等を継続して併用することが必要なことから設定した。

(2) 喘息等の他のアレルギー性疾患を合併している患者では、本剤投与中止後に、本剤により症状が安定化していた喘息等が悪化する可能性があることから、CCSIの記載も踏まえ設定した。

(3) 他の生物製剤の記載を踏まえ設定した。

(4) 国内外の臨床試験で寄生虫に感染した患者への使用経験がなく、本剤の寄生虫感染に対する免疫応答への影響は不明であることから、CCSIの記載も参照し、設定した。

(5) 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。

(6) 本剤投与中の生ワクチン接種の安全性が確認されていないことから、CCSIの記載も踏まえ設定した。

(7) 本剤は自己投与を可能とすることから、自己注射に関する一般的な注意事項として、国内で既承認の自己投与製剤の記載及びCCSIの記載を踏まえ設定した。

2 副作用

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300mg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）

[設定根拠]

日本人が参加した主要な国際共同試験の臨床試験成績に基づき設定した。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明）… 血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれる可能性があるため、本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた時には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

他の生物製剤でショックやアナフィラキシーといった重篤な過敏症の発現がみられ、本剤においてもそれらの事象が発現する可能性があることから設定した。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止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、細菌性結膜炎、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、眼そう痒症、眼乾燥	
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位反応	注射部位紅斑	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

[設定根拠]

日本人が参加した主要な国際共同試験の臨床試験成績及びCCSIの記載を踏まえ設定した。

3 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能（免疫機能等）が低下しているため、慎重に投与すること。

[設定根拠]

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい傾向にあることから、一般的注意事項として設定した。

4 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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、本薬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。〕
- (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。〕

[設定根拠]

(1)及び(2) 本剤の非臨床試験成績及びCCSIの記載を踏まえ設定した。

5 小児等への投与

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

[設定根拠]

本適応症の臨床試験において小児に対する使用経験は得られていないことから、CCSIの情報も踏まえ設定した。

6 過量投与

臨床試験において、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。

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。

[設定根拠]

本適応症の臨床試験における使用経験及び CCSI の記載を踏まえ設定した。

7 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 投与前に 45 分以上かけて室温に戻しておくこと。
- 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。
- 3) 投与直前まで本剤の注射針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。

(3) 投与时

- 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。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 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。
- 3) 他の薬剤と混合しないこと。

(4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

[設定根拠]

(1)～(4) 国内で既承認の皮下投与製剤の記載及び CCSI の記載を踏まえ設定した。

8 その他の注意

16週間単独療法試験において、プラセボ群では約2%、本剤投与群で約5%に、抗薬物抗体(ADA)陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.5%、本剤投与群では1.7%であった。52週間投与試験において、プラセボ群では約3%、本剤投与群で約2%に、12週間を超えて持続するADA陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.7%、本剤投与群では0.2%であった。高抗体価(10,000超)のADAの発現例(発現頻度:全患者集団の0.1%未満)では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

[設定根拠]

16週間プラセボ対照単独療法2試験及び52週間プラセボ対照試験でみられた結果及びCCSIの記載を踏まえ設定した。



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 4

1 JAN

2016年7月14日付薬生薬審発0714第2号により通知された。

JAN:	(日本名)	デュピルマブ (遺伝子組換え)
	(英名)	Dupilumab (Genetical Recombination)
本質記載:	(日本名)	デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約152,000)である。
	(英名)	Dupilumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human interleukin-4 receptor α subunit, in which amino acid residues at position 233 in the H-chains are substituted by Pro. Dupilumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Dupilumb is a glycoprotein (molecular weight: ca. 152,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

1.9 一般的名称に係る文書
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L 鎖

```

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

H 鎖

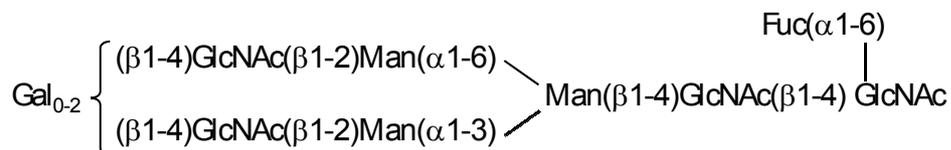
```

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 ISKAKQPRE
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP
PVLDSGDSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSL
GK
  
```

H 鎖 N302 : 糖鎖結合 ; H 鎖 K452 : 部分的プロセッシング

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

主な糖鎖の推定構造:



1.9 一般的名称に係る文書
SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol.27, No. 3, 2013 (r-INN list 70) に以下の名称で掲載された。

INN : dupilumab

薬生薬審発0714第2号
平成28年7月14日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

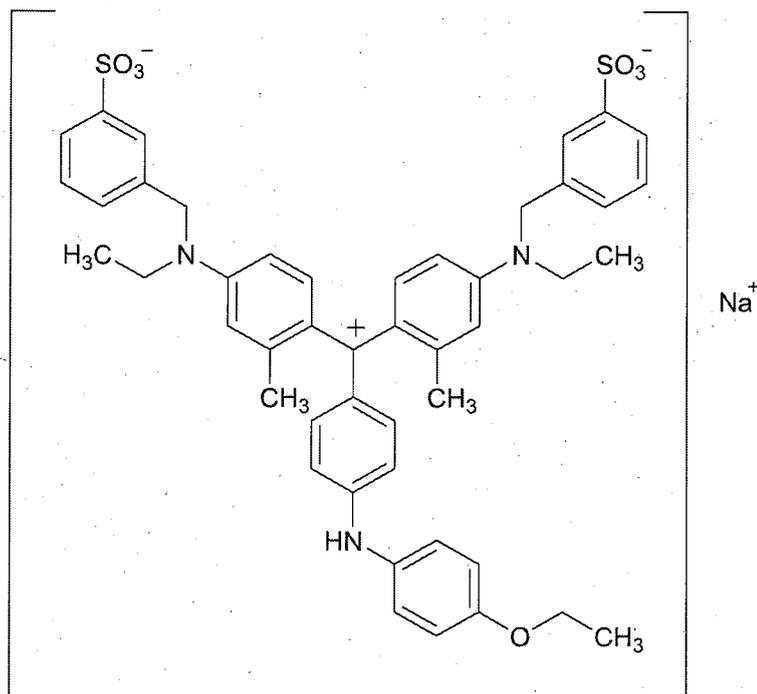
(別表1) INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 27-2-A2

JAN (日本名) : ブリリアントブルーG

JAN (英名) : Brilliant Blue G



$C_{47}H_{48}N_3NaO_7S_2$

3,3'-({[4-(4-エトキシフェニル)アミノ]フェニル}メチリウムイレン)ビス(3-メチル-4,1-フェニレン)ビス(エチルアザンジイル)ジメチレン)ビス(ベンゼンスルホン酸)ナトリウム

Monosodium 3,3'-({[4-(4-ethoxyphenyl)amino]phenyl}methyliumylene)bis(3-methyl-4,1-phenylene)]bis(ethylazanediy) dimethylene)bis(benzenesulfonate)

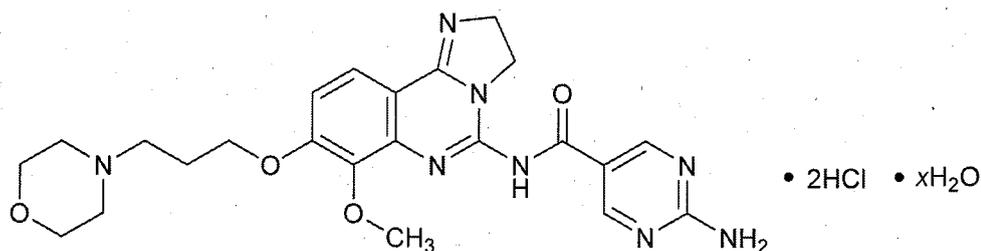
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 27-2-B6

JAN (日本名) : コパンリシブ塩酸塩水和物

JAN (英名) : Copanlisib Hydrochloride Hydrate



C₂₃H₂₈N₈O₄ • 2HCl • xH₂O

2-アミノ-N-{7-メトキシ-8-[3-(モルホリン-4-イル)プロピルオキシ]-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キノゾリン-5-イル}ピリミジン-5-カルボキサミド 二塩酸塩水和物

2-Amino-N-{7-methoxy-8-[3-(morpholin-4-yl)propyloxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl}pyrimidine-5-carboxamide dihydrochloride hydrate

登録番号 27-3-B2

JAN (日本名) : デュピルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Dupilumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合 :

L鎖

DIVMTQSPPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLI YSIGYNYLDW YLQKSGQSPQ
LLIYLGSNRA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGF YYCMQALQTP
YTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRRGEC

H鎖

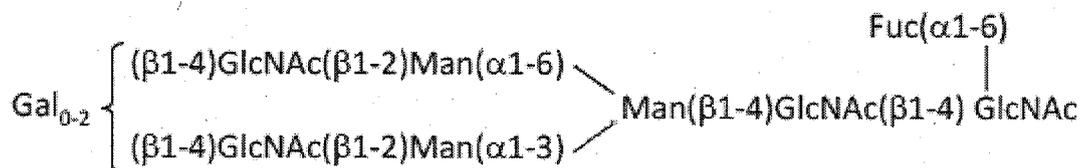
EVQLVESGGG LEQPGGSLRL SCAGSGFTFR DYAMTWVRQA PGKGLEWVSS
ISGSGGNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDR
LSITIRPRYY GLDVWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NQYVDGVEVH NAKTKPREEQ
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTTT
PVLDSGDGFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNNH 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-H鎖C139, H鎖C231-H鎖C231, H鎖C234-H鎖C234 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₅₂₄H₁₀₀₉₀N₁₇₃₄O₂₀₅₄S₄₆ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₀H₃₄₀₄N₅₈₈O₆₈₅S₁₆

L鎖 C₁₀₆₂H₁₆₄₅N₂₇₉O₃₄₂S₇

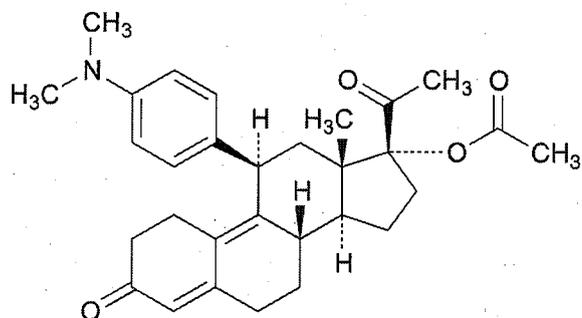
デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H 鎖 233 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖)2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖)2 本で構成される糖タンパク質(分子量:約 152,000)である。

Dupilumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human interleukin-4 receptor α subunit, in which amino acid residues at position 233 in the H-chains are substituted by Pro . Dupilumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Dupilumb is a glycoprotein (molecular weight: ca. 152,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号 27-3-B3

JAN (日本名) : ウリプリスタル酢酸エステル

JAN (英名) : Ulipristal Acetate



C₃₀H₃₇NO₄

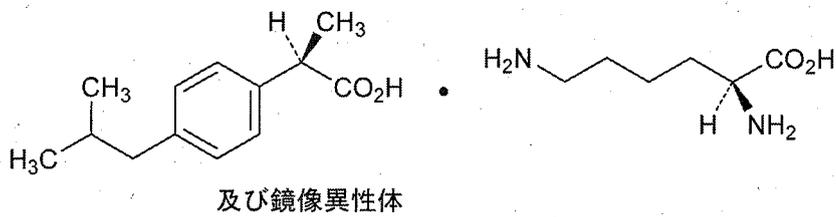
酢酸 11β-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3,20-ジオキソ-19-ノルpregna-4,9-ジエン-17-イル

11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-3,20-dioxo-19-norpregna-4,9-dien-17-yl acetate

登録番号 27-3-B4

JAN (日本名) : イブuproフェン L-リシン

JAN (英名) : Ibuprofen L-Lysine



$C_{13}H_{18}O_2 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$

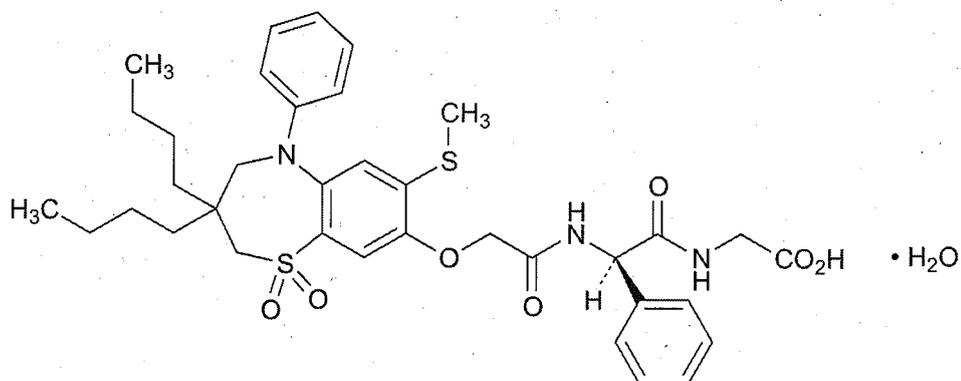
(2*RS*)-2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパン酸 — (2*S*)-2,6-ジアミノヘキサン酸 (1/1)

(2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid — (2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid (1/1)

登録番号 27-3-B5

JAN (日本名) : エロピキシバット水和物

JAN (英名) : Elobixibat Hydrate



$C_{36}H_{45}N_3O_7S_2 \cdot H_2O$

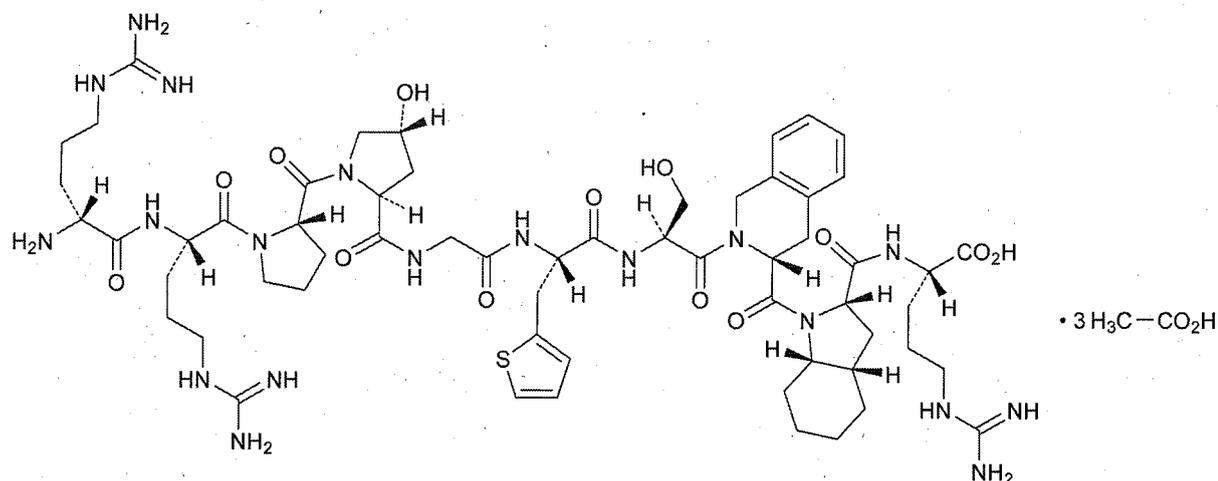
[(2*R*)-2-(2-[[3,3-ジブチル-7-(メチルスルファニル)-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル]オキシ}アセトアミド)-2-フェニルアセトアミド]酢酸 一水和物

[(2*R*)-2-(2-[[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

登録番号 27-3-B7

JAN (日本名) : イカチバント酢酸塩

JAN (英名) : Icatibant Acetate



C₅₉H₈₉N₁₉O₁₃S•3C₂H₄O₂

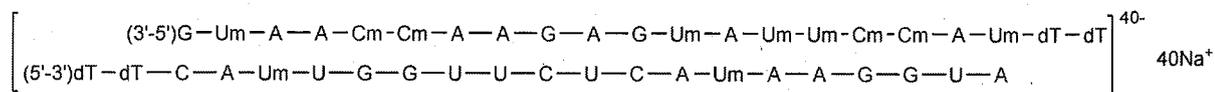
D-アルギニル-L-アルギニル-L-プロリル-(*R*)-4-ヒドロキシ-L-プロリルグリシル-3-(チオフェン-2-イル)-L-アラニル-L-セリル-(*R*)-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-(2*S*,3*aS*,7*aS*)-[(ヘキサヒドロインドリン-2-イル)カルボニル]-L-アルギニン 三酢酸塩

D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(*R*)-4-hydroxy-L-prolyl-glycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-(*R*)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2*S*,3*aS*,7*aS*)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate

登録番号 27-4-B1

JAN (日本名) : パチシランナトリウム

JAN (英名) : Patisiran Sodium



C₄₁₂H₄₈₀N₁₄₈Na₄₀O₂₉₀P₄₀

グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-グアニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-2'-O-メチルシチジリル-(3'→5')-2'-メチルシチジリル-(3'→5')-アデニリル-(3'→5')-2'-O-メチルウリジリル-(3'→5')-チミジリル-(3'→5')-チミジンとチミジリル-(5'→3')-チミジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-O-メチルウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-シチジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-2'-O-メチルウリジリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-アデニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-グアニリル-(5'→3')-ウリジリル-(5'→3')-アデノシンの RNA 二重鎖 四十ナトリウム塩

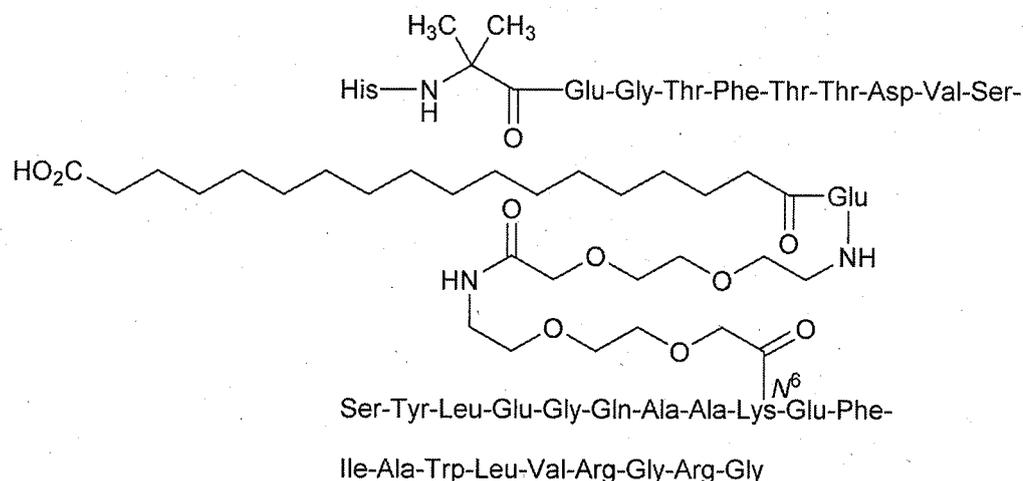
Tetraconta sodium salt of

RNA duplex of guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenosine

登録番号 27-4-B2

JAN (日本名) : セマグルチド (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Semaglutide (Genetical Recombination)



C₁₈₇H₂₉₁N₄₅O₅₉

セマグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 類縁体であり、ヒト GLP-1 の 7～37 番目のアミノ酸に相当し、2 番目の Ala 及び 28 番目の Lys は、それぞれ 2-アミノ-2-メチルプロパン酸及び Arg に置換され、1,18-オクタデカン二酸が 1 個の Glu 及び 2 個の 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸で構成されるリンカーを介して 20 番目の Lys に結合している。セマグルチドは、31 個のアミノ酸残基からなる修飾ペプチドである。

Semaglutide is a recombinant human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog which corresponds to amino acids 7 – 37 of human GLP-1, and Ala at position 2 and Lys at position 28 are substituted by 2-amino-2-methylpropanoic acid and Arg, respectively, and Lys residue at position 20 is attached to 1,18-octadecanedioic acid via a linker which consists of a Glu and two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids. Semaglutide is a modified peptide consisting of 31 amino acid residues.

登録番号 27-4-B10

JAN (日本名) : ダラツムマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Daratumumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

L鎖

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKP	GQAPRLLIYD
ASNRATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSLEP	EDFAVYYCQQ	RSNWPPTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

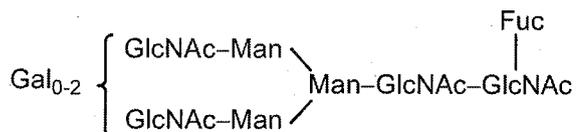
EVQLLESQGGG	LVQPGGSLRL	SCAVSGFTFN	SFAMSWVRQA	PGKGLEWVSA
ISGSGGGTYT	ADSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYFCAKDK
ILWFGEPEVFD	YWGQGTLLVTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL
VKDYFPEPEVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT
QTYICNVNHK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFPYS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTT
PVLDSGDSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP

GK

H鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N302 : 糖鎖結合 ; H鎖 K452 : 部分的プロセッシング

L鎖 C214-H鎖 C225, H鎖 C231-H鎖 C231, H鎖 C234-H鎖 C234 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₄₆₆H₉₉₉₆N₁₇₂₄O₂₀₁₀S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖：C₂₂₀₄H₃₄₀₄N₅₈₂O₆₇₂S₁₆

L鎖：C₁₀₂₉H₁₅₉₈N₂₈₀O₃₃₃S₅

ダラツムマブは、ヒト CD38 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ダラツムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ダラツムマブは、452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 アミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 148,000) である。

Daratumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human CD38. Daratumumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Daratumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 70

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 70

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 70

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

delparantagum

delparantag

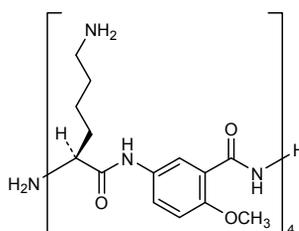
N^2 -{5-[(5-{5-[L-lysylamino]-2-methoxybenzoyl-L-lysylamino}-2-methoxybenzoyl-L-lysyl)amino]-2-methoxybenzoyl}-*N*-(3-carbamoyl-4-methoxyphenyl)-L-lysineamide

delparantag

N^2 -{5-[(5-{5-[L-lysylamino]-2-méthoxybenzoyl-L-lysylamino}-2-méthoxybenzoyl-L-lysyl)amino]-2-méthoxybenzoyl}-*N*-(3-carbamoyl-4-méthoxyphényl)-L-lysineamide

delparantag

N^2 -{5-[(5-{5-[L-lisilamino]-2-metoxibenzoil-L-lisilamino}-2-metoxibenzoil-L-lisil)amino]-2-metoxibenzoil}-*N*-(3-carbamoiil-4-metoxifenil)-L-lisineamida

 $C_{56}H_{79}N_{13}O_{12}$
**dupilumabum #**

dupilumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL4R (interleukin 4 receptor, IL4RA, IL-4RA, CD124)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma4 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.18] (1-125) -IGHG4*01 (CH1 (126-223), hinge S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS K130>del (451)) (126-451)), (139-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-28*01 (96.00%) -IGKJ2*01 [11.3.9] (1'-112') -IGKC*01 (113'-219'))]; dimer (231-231":234-234")-bisdisulfide

dupilumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL4R (récepteur de l'interleukine 4, IL4RA, IL-4RA, CD124)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.18] (1-125) -IGHG4*01 (CH1 (126-223), charnière S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS K130>del (451)) (126-451)), (139-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-28*01 (96.00%) -IGKJ2*01 [11.3.9] (1'-112') -IGKC*01 (113'-219'))]; dimère (231-231":234-234")-bisdisulfure

dupilumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL4R (receptor de la interleukina 4, IL4RA, IL-4RA, CD124)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
 cadena pesada gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*04 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01 [8.8.18] (1-125) -IGHG4*01 (CH1 (126-223), bisagra S10>P (233) (224-235), CH2 (236-345), CH3 (346-450), CHS K130>del (451)) (126-451)), (139-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-28*01 (96.00%) -IGKJ2*01 [11.3.9] (1'-112') -IGKC*01 (113'-219'))]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LEQPGGSLRL SCAGSGFTFR DYAMTWVRA PGKLEWVSS 50
 ISGSGGNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVVYCAKDR 100
 LSIITIRPRYY GLDVWQGGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAAL 150
 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPPSS 200
 LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVEKYGPP CPVCPAPEFL GPPSVFLFPP 250
 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NQYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
 FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
 PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP 400
 FVLDSDGSEFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNNH YTKQSLSLSL 450
 G 451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLI YSIGYNYLDW YLQKSGQSPQ 50
 LLIYLGNSRA SGVPRDFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGF YYCMQALQTP 100
 YTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVIVCL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 152-208 266-326 372-430
 22"-96" 152"-208" 266"-326" 372"-430"
 Intra-L 23'-93' 139"-199"
 23"-93" 139"-199"
 Inter-H-L 139-219' 139"-219"
 Inter-H-H 231-231" 234-234"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 302, 302"

dusigitumabum #
 dusigitumab

immunoglobulin G2-lambda2, anti-[*Homo sapiens* IGF1 (insulin-like growth factor 1, somatomedin C) and IGF2 (insulin-like growth factor 2, somatomedin A)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-8*01 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2*01 (CH1 (121-218), hinge (219-230), CH2 (231-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (121-446)], (134-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (95.90%) -IGLJ2*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dimer (222-222":223-223":226-226":229-229")-tetrakisdisulfide

dusigitumab

immunoglobuline G2-lambda2, anti-[*Homo sapiens* IGF1 (facteur de croissance 1 analogue à l'insuline, somatomédine C) et IGF2 (facteur de croissance 2 analogue à l'insuline, somatomédine A)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-8*01 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2*01 (CH1 (121-218), charnière (219-230), CH2 (231-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (121-446)], (134-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (95.90%) -IGLJ2*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dimère (222-222":223-223":226-226":229-229")-tétrakisdisulfure

dusigitumab

inmunoglobulina G2-lambda2, anti-[*Homo sapiens* IGF1 (factor de crecimiento análogo a la insulina tipo 1, somatomedina C) y IGF2 (factor de crecimiento análogo a la insulina tipo 2, somatomedina A)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-8*01 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-230), CH2 (231-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (121-446)], (134-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (95.90%) -IGLJ2*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dímero (222-222":223-223":226-226":229-229")-tetrakisdisulfuro



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<p>デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4 受容体の α サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H 鎖 233 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ4 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 152,000）である。</p> <p>（別名：デュピルマブ（遺伝子組換え））</p>				
構造式	別紙のとおり				
効能・効果	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎				
用法・用量	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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	デュピクセント皮下注 300mg シリンジ 1 製剤（2.0mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300mg 含有				
毒性	デュピルマブはヒト IL-4R α への特異性が高く、サル IL-4R α への親和性が低いため、サル相同抗体 REGN646 を用いて毒性を評価した。				
	急性（反復投与試験の初回投与時の成績を参考にした）：				
	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		
	亜急性：				
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
サル	5 週間 (1 回/週)	静脈内	0, 1, 5, 25, 100	100	REGN646 に関連した毒性変化は認められなかった。
	13 週間 (1 回/週)	皮下	0, 1, 5, 25, 100	100	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

	慢性：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
	サル	26週間 (1回/週)	皮下	0, 25, 100	100	REGN646に関連した毒性変化は認められなかった。
静脈内			0, 25	25		
副作用	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 300mg 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。					
会社	サノフィ株式会社					

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

```

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

H鎖

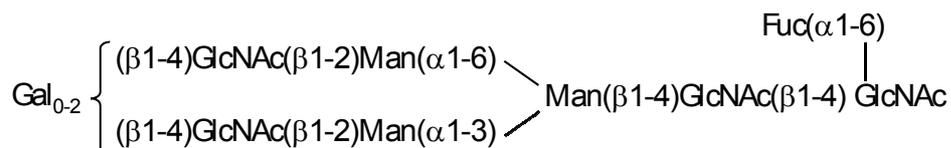
```

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 QPENNYKTTT
PVLDSGDSFF 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-H鎖 C139、H鎖 C231-H鎖 C231、H鎖 C234-H鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ（案）

一般名：	
販売名：	デュピクセント皮下注 300mg シリンジ
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
用法・用量：	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．
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 → 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；CHO 細胞株（ XXXXXXXXXX ）、N-Z アミン（ウシ乳及びブタ膵臓）
生物由来原料等の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加剤、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原材料の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙1のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙2のとおり

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	CHO 細胞株 () (チャイニーズハムスター卵巣細胞)
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	別紙3のとおり
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	当該原料についてウイルス等の不活化及び除去処理等の処理は行っていない。ただし別紙3に示すとおり、マスター・セル・バンク、ワーキング・セル・バンク、 <i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養した細胞 (LIVCA) 及び LIVCA から得られた () において、感染性物質の存在は否定されている。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙2のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙1のとおり

1. ウイルスクリアランス

1.1 ウイルスの選択

ウイルススクリアランス試験のモデルウイルスとして以下の4種のウイルスを選択した(表1)：異種指向性マウス白血病ウイルス(X-MuLV)、マウス微小ウイルス(MVM)、レオウイルス3型(Reo3)及び仮性狂犬病ウイルス(PRV)。

CHO細胞株は、非感染性の内在性レトロウイルス様粒子(ERVLP)が存在することが知られていることから、ウイルススクリアランス試験には、A型及びC型レトロウイルスの特異的モデルウイルスとしてX-MuLVを選択した。MVMはパルボウイルスのモデルウイルスで、実生産の細胞培養設備における混入が知られていることから選択した。外被を有さないRNAウイルスであるReo3は、X-MuLVとMVMの中間の大きさであり、物理化学的処理に対し中程度から高度の抵抗性を示すことから選択した。PRVは、外被を有する比較的サイズの大きいDNAウイルスであることから選択した。

表1- ウイルスクリアランス試験で用いたウイルス

ウイルス	科	ゲノム	外被	サイズ (nm)
X-MuLV	レトロウイルス	RNA	有り	80~110
MVM	パルボウイルス	DNA	無し	18~24
Reo 3	レオウイルス	RNA	無し	60~80
PRV	ヘルペスウイルス	DNA	有り	120~200

1.2 ウイルス除去及び不活化工程

原薬の製造工程のうち、ウイルススクリアランスに寄与する工程について、選択したモデルウイルスを用いてウイルス除去及び/又は不活化能について評価した。ウイルススクリアランス試験を実施した工程を以下に示す。

- [] クロマトグラフィー工程 (ステップ [])
- [] 工程 (ステップ [])
- [] クロマトグラフィー工程 (ステップ [])
- ウイルス除去工程 (ステップ [])

なお、[] クロマトグラフィー工程及び [] クロマトグラフィー工程で使用される [] は [] するため、 [] が設定されている。そのため、ウイルススクリアランス評価は、 [] 及び [] の [] を使用して実施した。ウイルス除去フィルターは [] を用いているので、 [] を用い、独立した試験を [] 回繰り返してウ

ウイルスクリアランス評価を行った。また、[REDACTED]によるウイルス不活性化能を評価する試験も実施した。

1.3 ウィルスクリアランス評価

ウイルスクリアランスの性能は、ICH Q5A に従って、ウイルスクリアランス指数 (LRF: \log_{10} reduction factor) を求めることで評価した。製造工程全体の総ウイルスクリアランス指数を算出するため、個々の製造工程につき独立したウイルスクリアランス試験を実施し、各工程のウイルスクリアランス指数を求めた。

1.4 ウィルス添加液

製造工程の中間体に各ウイルスを添加してウイルス添加液として、ウイルスクリアランス試験を実施した。表 2 にウイルスクリアランス試験で評価した製造工程、ウイルス及びウイルス添加液のウイルス量を示す。[REDACTED]

表 2 - ウィルス添加液のウイルス量 (vol%)

工程	ウィルス			
	X-MuLV	MVM	RPV	Reo 3
[REDACTED]クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウィルス除去	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.5 ウィルス力価の測定及び[REDACTED]

各検体中のウィルス力価は、[REDACTED]方法 ([REDACTED] 又は [REDACTED]) 及び [REDACTED]法により測定した。[REDACTED]クロマトグラフィー工程の検体では、[REDACTED]と区別して、[REDACTED]を評価するために、[REDACTED]法を用いて [REDACTED]を測定した。その他の工程の検体では [REDACTED]方法により測定した。

またウイルスクリアランス試験は、[REDACTED]で実施した。ウイルスクリアランス試験を実施した各工程の製造条件について、実生産スケールとの比較を以下に示す。

1.5.1 クロマトグラフィー工程

[REDACTED]クロマトグラフィー工程及び [REDACTED]クロマトグラフィー工程のウイルスクリアランス試験は、[REDACTED]を [REDACTED]で実施した。表 3 に各クロマトグラフィー工

程で使用した [redacted] の比較を示す。 [redacted]

表 3 - 実生産スケール及びウイルスクリアランス試験における [redacted] の比較

[redacted] クロマトグラフィー	
実生産スケール	ウイルスクリアランス試験
[redacted]	[redacted]

[redacted] クロマトグラフィー	
実生産スケール	ウイルスクリアランス試験
[redacted]	[redacted]

1.5.2 [redacted] 工程

表 4 に、実生産スケール及びウイルスクリアランス試験における [redacted] 条件を示す。ウイルスクリアランス試験は、 [redacted] を用い、 [redacted] は、 [redacted] を想定して [redacted] で行った。

1.5.4 クロマトグラフィー

クロマトグラフィーカラムは、で
する。

はに適さないため、
で
する。クロマトグラフィーのウイルス不活化は、
を使用して
において残存するウイルス力価を測定することで評価した。

表 6 に、実生産スケール及びウイルスクリアランス試験におけるカラム洗浄条件を示す。

表 6 - 実生産スケール及びウイルスクリアランス試験における条件

工程	実生産スケール	ウイルスクリアランス試験
クロマトグラフィー		
クロマトグラフィー		

1.6 ウイルスクリアランス試験方法及び結果

1.6.1 総ウイルスクリアランス指数

1.1項～1.5項に示した内容に従い、ウイルスクリアランス試験を実施した。結果のまとめを表 7 に示す。X-MuLV、MVM、PRV 及び Reo 3 における総ウイルスクリアランス指数 (\log_{10}) は、それぞれ > 18.4 、 > 13.6 、 > 20.5 及び > 13.9 であった。クロマトグラフィー及びクロマトグラフィー工程では、及びを用いて試験を行った。これらの結果の比較により、におけるウイルスクリアランス能はしていないことが確認された。

表 7- ウイルスクリアランス試験結果 (まとめ)

工程	試験条件又は 試験回数	ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})			
		X-MuLV	MVM	PRV	Reo 3
ク ロマトグラフィー (ステップ)					
(ステップ)	試験 1 回目				
	試験 2 回目				
ク ロマトグラフィー ^e (ステップ)					
(ステップ)					
総ウイルスクリアランス指数 ^g		> 18.4	> 13.6	> 20.5	> 13.9

e

g 総ウイルスクリアランス指数は、繰り返し試験のうち、ウイルスクリアランス指数の低い方 (太字) を用いて算出した。

1.6.2 によるウイルス不活化

によるウイルス不活化の を評価するために、 のウイルス力価を に測定した。結果を、表 8 及び表 9 に示す。 の を とし、 及び の 処理後のウイルスクリアランス指数 (\log_{10}) を求めたところ、それぞれ 及び であった (回試験の 方の結果より)。 のウイルスクリアランス指数 (\log_{10}) は の不活化処理で であり、 では であった。また、 では処理後 には に達してお

り、ウイルスの不活化は[]の[]段階で効果的に行われていることが確認された。[]
[]では、[]及び[]のウイルスクリアランス指数 (\log_{10}) は、[]で
[]であった。また、[]では[]に[]までウイルスが不活化さ
れたことから、ウイルスの不活化は[]によるものであることが確認された。

表 8 - []によるウイルス不活化[]の評価：[]

試験	[]	ウイルスカ値 (Log_{10})		ウイルスクリアランス指数 (Log_{10})	
		試験 1 回目	試験 2 回目	試験 1 回目	試験 2 回目

表 10 - ウイルスろ過によるウイルスクリアランス試験の結果

ウイルス	[REDACTED]	ウイルスカ価 (Log ₁₀)		ウイルスクリアランス 指数 (Log ₁₀)
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				

1.6.4 [REDACTED]クロマトグラフィー工程及び[REDACTED]クロマトグラフィー工程

[REDACTED]クロマトグラフィー工程におけるウイルスクリアランス試験は、表 1 に示した [REDACTED] ウイルス種について行った。[REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] した [REDACTED] を用いて試験した。ウイルスクリアランス試験の結果を表 7 に示す。

[REDACTED]クロマトグラフィー工程におけるウイルスクリアランス試験は、表 1 に示した [REDACTED] ウイルス種について行った。[REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] した [REDACTED] を用いて試験した。ウイルスクリアランス試験の結果を表 7 に示す。

いずれのクロマトグラフィー工程においても、[REDACTED] の [REDACTED] におけるウイルスクリアランス能は [REDACTED] ことが確認された。

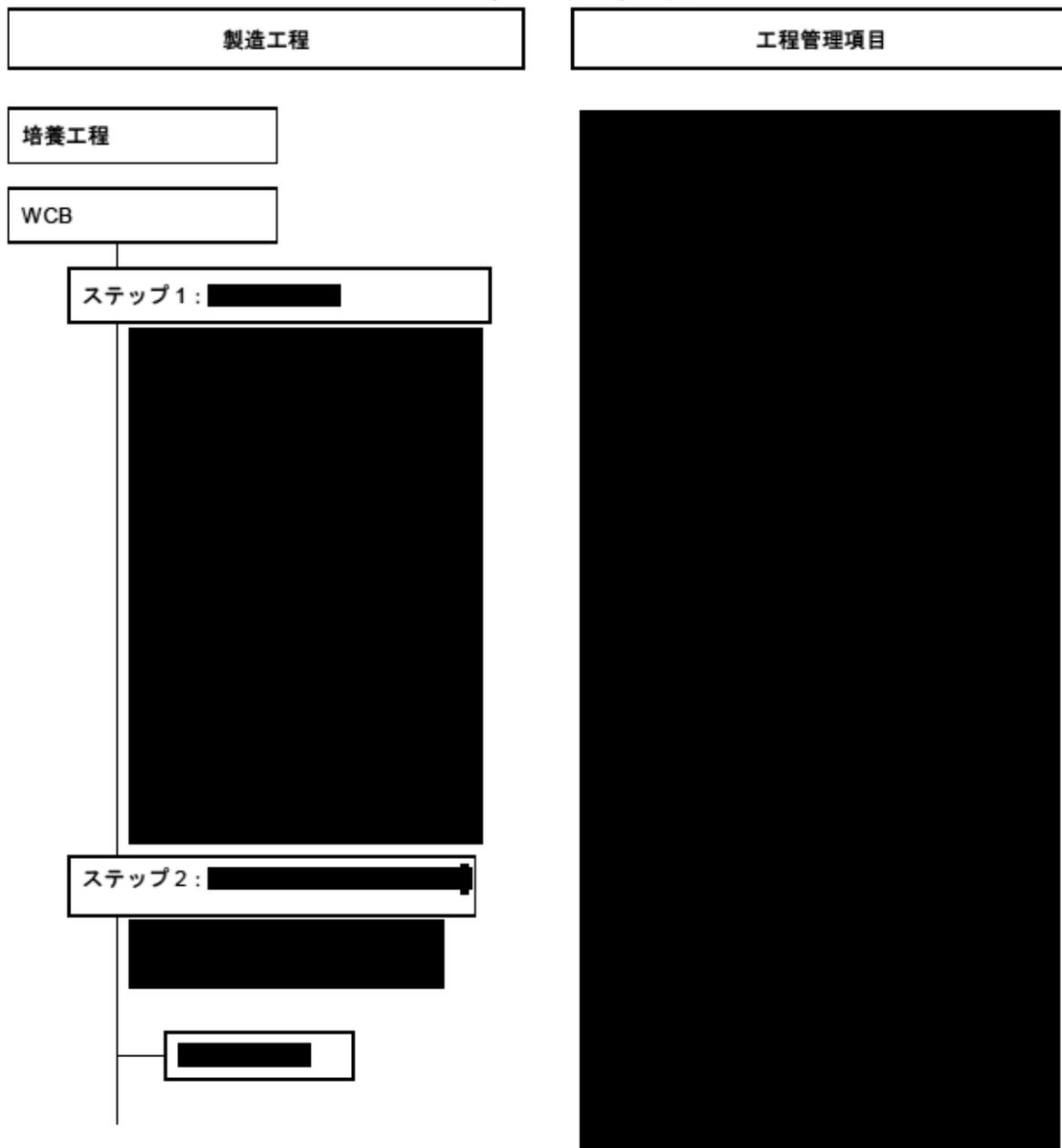
1.6.5 クロマトグラフィー [REDACTED]

- [REDACTED]クロマトグラフィー工程 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]クロマトグラフィー工程における [REDACTED] についてウイルス不活化能を評価した。ウイルスクリアランス指数 (log₁₀) を算出した結果、 [REDACTED] 種のウイルス [REDACTED] [REDACTED] に対して [REDACTED] であった。
- [REDACTED]クロマトグラフィー工程 [REDACTED]
[REDACTED]

表 12 - デュピルマブ ERVLP セーフティーファクター

項目	内容	値	単位
[Redacted content]			

デュピルマブ製造方法の流れ図(1/2)



デュピクセント皮下注 300mg シリンジ製造方法の流れ図

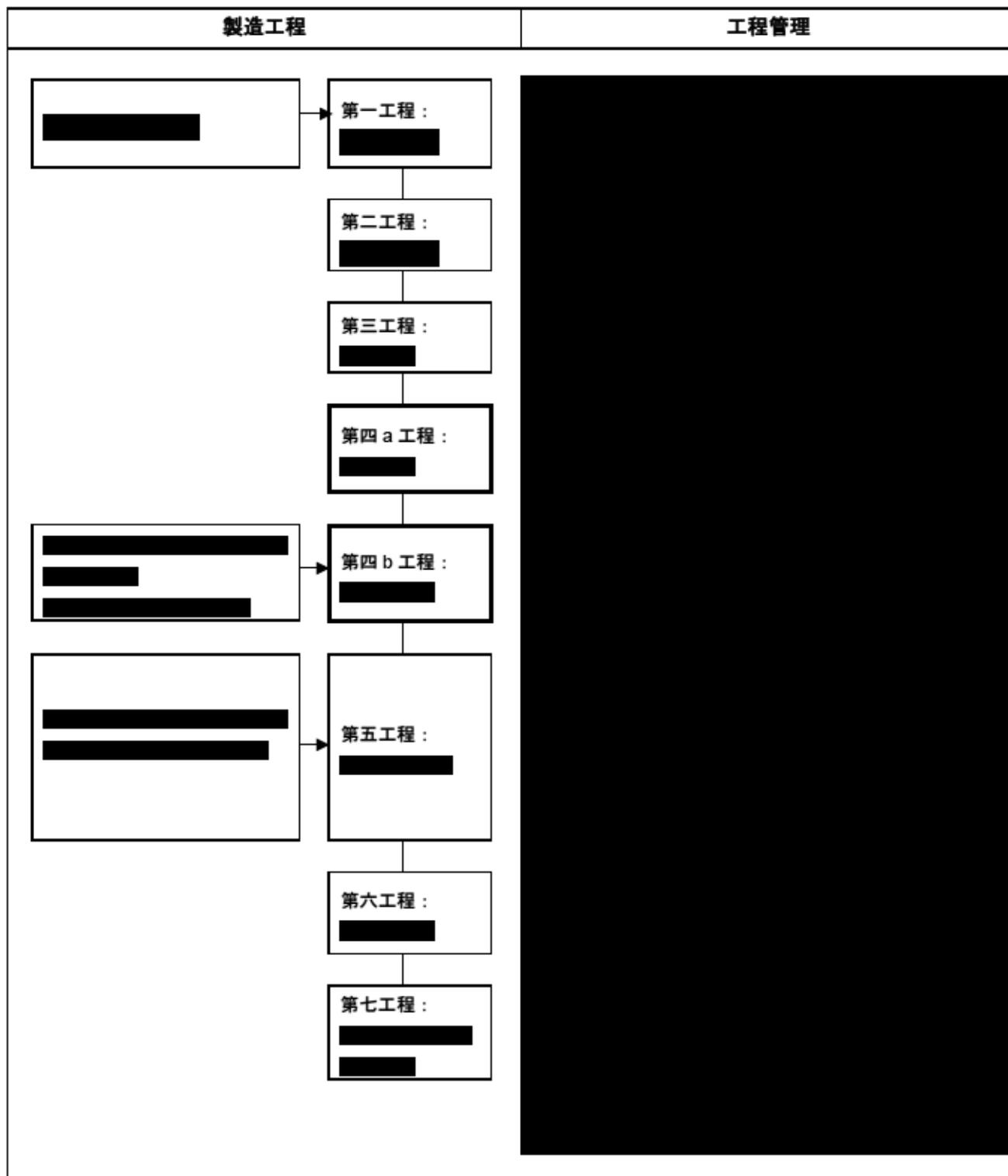


表 1 - MCB (バッチ [REDACTED]) の純度試験の結果 (続き)

試験項目	試験方法	結果
レトロウイルス混入否定試験		
[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルス混入を示す結果は認められなかった。
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。
非ウイルス性物質混入否定試験		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。

表 2 - MCB (バッチ [REDACTED]) の [REDACTED] の結果

レトロウイルス様粒子	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

2 WCB の純度試験

WCB の純度試験の結果を表 3 にそれぞれ示す。

表 3 - (バッチ [REDACTED]) の純度試験の結果

試験項目	試験方法	結果
ウイルス混入否定試験		
[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルス混入を示す結果は認められなかった。
[REDACTED]	[REDACTED]	ウイルス混入を示す結果は認められなかった。 ^a
非ウイルス性物質混入否定試験		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] なかった。

^a [REDACTED]



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（品名、製造業者）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General properties		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of Manufacturing Process and Process Controls_DS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-6	Description of Manufacturing Process and Process Controls		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-7	Description of Manufacturing Process and Process Controls_DS Attachment		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-8	Description of Manufacturing Process and Process Controls_DS Attachment		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-9	Raw Materials		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-10	Cell Line Development		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-11	Cell Substrate Stability		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.S-12	Master Cell Bank		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-13	Working Cell Bank		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-14	REGN668-MX-15008 Dupilumab Annotated Sequence of		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-15	Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-16	Process Validation and or Evaluation Intro		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-17	Process Validation and or Evaluation PPQ		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-18	Process Validation and or Evaluation additional studies		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-19	150 mg/mL Process Validation and Hold Time Report PV-SR-3495		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-20	LIVCA Report_PV-SR-1727		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-21	PA7 中請製法・PPQ Hold Time Report PV-SR-0935		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-22	PPQ Report_Report_PV-SR-9267		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-23	PPQ Report_PV-SR-7409		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-24	Cell Culture Manufacturing Supplemental Process Validation PV-SR-8713		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-25	Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-26	REGN668-MX-092 - S1* -S2* -S3* Comparability		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-27	REGN668-MX-041 - S3* Comparability		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-28	REGN668-MX-015 - S3* 中請製法・Comparability		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-29	S3* 中請製法・Comparability Report		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-30	Elucidation of Structure and Other Characteristics		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-31	REGN668-MX-157 - Determination of Equilibrium Binding Constants		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-32	Impurities		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-33	Specification DS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-34	Specification		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-35	Analytical Procedures		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-36	Bridging Study		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-37	Bridging Report		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-38	Bridging Study		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-39	Bridging Study		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-40	CTP2458 - Total Protein		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-41	CTP2462 - Purity by CE-SDS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-42	CTP2626_Potency by Bioassay		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-43	CTP3310 - Charge Variant by iCIEF		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-44	CTP3452_Identity by Peptide Mapping		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-45	CTP3485_Identity by Dot Blot		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-46	CTP3546 -		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-47	CTP3581_		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-48	CTP3586_		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-49	CTP3735 - Purity by SE-UPLC		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.S-50	CTP550 - Conductivity		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-51	CTP668_pH Measurement		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-52	CTP762 - Appearance and Color of Solution		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-53	MI1004_Bioburden		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-54	MI2608_Endotoxin		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-55	QC604 - Osmolality		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-56	Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-57	Assay Transfer -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-58	CTP2458 - Validation - Total Protein - AV-SR-6762		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-59	CTP2462 - Validation - Purity by CE-SDS - AV-SR-8142		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-60	CTP2626 - Validation - Potency by Bioassay - AV-SR-9000		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-61	CTP3310 - Validation - Charge Variant by iCIEF - AV-SUP-8141		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-62	CTP3452 - Validation - Identity by Peptide Mapping - AV-SR-5816		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-63	CTP3485 - Validation - Identity by Dot Blot - AV-SR-4301		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-64	CTP3546 - Validation - AV-SR-9021		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-65	CTP3581 - Validation - AV-SR-010490		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-66	CTP3586 - Validation - AV-SR-8984		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-67	CTP3048 - Validation - Protein Titer - AV-SR-1909		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-68	CTP3735 - Validation - Purity by SE-UPLC - AV-SR-7106		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-69	CTP762 - Qualification - Appearance and Color of Solution - AQ-SUP-6324		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-70	Memorandum REGN150.15.1334 - vsv00058162		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.S-71	MI1004 - Qualification - Validation - Bioburden (DS) - AV-SR-1962		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-72	MI1004 - Validation - Bioburden - AV-SR-6068		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-73	MI2608 - Validation - Endotoxin (DS) - AV-SR-2710		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-74	MI2608 - Validation - Endotoxin - AV-SR-2711		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-75	QC604 - Qualification - Osmolality - AQ-SUP-6325		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-76	Batch Analysis - Introduction		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-77	Batch Analysis - DS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-78	Batch Analysis -		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-79	Justification of Specification		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-80	Justification of Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-81	Reference Standard		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-82	Reference Standard Test Method Description		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-83	Primary Reference Standard Qualification Report REGN150.10.364		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-84	SOP-CTP2492 Identity		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-85	SOP-PC4055		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-86	Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-87	S.7.1 Stability Summary and Conclusions_DS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-88	S.7.1 Stability Summary and Conclusions		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-89	SOP-CTP2491		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-90	S.7.2_Post-approval_Stability_Commitment_DS		—	—	社内資料	評価資料
3.2.S-91	S.7.2_Post-approval_Stability_Commitment		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-92	S.7.3 Stability Data DS		20 年 月～	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-93	S.7.3 Stability Data		20 年 月～	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-94	Stability Data Photostability		20 年 月	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-95	Forced Degradation Report		20 年 月	USA	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（品名、製造業者）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	P.1 Description and composition of the DP - PFS-S		—	—	社内資料	評価資料
3.2.P-2	P.1 Description and composition of the DP - PFS		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	P.2.1 Components of the drug product		—	—	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	P.2.2 Drug Product		—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-5	P.2.3 Manufacturing Process Development History		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-6	P.2.3 Manufacturing Process Development_ Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-7	P.2.3 Manufacturing Process Development - Bulk PFS -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-8	P.2.3 Manufacturing Process Development_PFS_		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-9	P.2.4 Container closure system- Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-10	P.2.4 Container Closure System PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-11	P.2.4 Container closure system- PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-12	P.2.4 Compatability with Silicone Oil and Tungsten		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-13	P.2.4 Analytical Procedure - Breakloose and Glideforce		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-14	P.2.4 Analytical procedure-Break loose Glide Force		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	P.2.5 Microbiological Attributes PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-16	P.2.5 Microbiological Attributes_PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-17	P.2.5 Microbiological Attributes_PFS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-18	P.2.6_Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-19	P.3.1_Manufacturer(s) PFS-S		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P-20	P.3.1_Manufacturer(s) PFS LTR		-	-	社内資料	評価資料
----------	----------------------------------	--	---	---	------	------

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-21	P.3.2 Batch Formula -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-22	P.3.2 Batch Formula -		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-23	P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls_Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-24	P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls_PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-25	P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls_PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-26	P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls_Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-27	P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls_PFS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-28	P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates_Bulk PFS Specification		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-29	P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates_Bulk_PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-30	P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates_Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-31	P.3.5 Process Validation and/or Evaluation_Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-32	P.3.5 Process Validation_Assembly_PFS-S		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.P-33	P.3.5 Process Validation and/or Evaluation_PFS_Assembly		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-34	P.3.5 Process Validation_Aseptic_150		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-35	P.3.5 Aseptic Process Validation_Bulk_PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-36	P.3.5 Process Validation and/or Evaluation_Bulk_PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-37	P.3.5 Process Validation and/or Evaluation_PFS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-38	P.4.1 Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-39	P.4.2 Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-40	P.4.3 Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-41	Justification of Specifications		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-42	Excipient Certificate of Analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-43	P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-44	P.4.6 Novel Excipients		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-45	P.5.1 Specifications_PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-46	P.5.1 Specifications_PFS-S		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-47	P.5.2 Analytical Procedures Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-48	P.5.2 Analytical Procedures PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-49	P.5.2 Analytical Procedures_PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-50	P.5.2 Identity by Dot Blot - QUA-LT-20-13644 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-51	P.5.2 Total Protein - QUA-LT-20-13652 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-52	P.5.2 Potency by Bioassay - QUA-FM-20-11105 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-53	P.5.2 Purity by CE-SDS - QUA-FM-20-11106 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-54	P.5.2 Purity by SE-UPLC - QUA-LT-20-13650 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-55	P.5.2 Purity by SE-UPLC - QUA-FM-20-11107 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-56	P.5.2 Charge Variant by iCIEF - QUA-FM-20-11101 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-57	P.5.2 Polysorbate 80 Content - QUA-FM-20-15421 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-58	P.5.2 Endotoxin -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-59	P.5.2 Endotoxin -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-60	MI2608_Endotoxin		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-61	P.5.2 Sterility - QUA-BD-20-31838 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-62	P.5.2 Analytical Procedure - Sterility PFS - QUA-FM-20-28252		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-63	P.5.2 Particulate Matter - QUA-FM-20-14004 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-64	P.5.2 Expellable Volume - QUA-LT-20-13656		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.P-65	P.5.2 - QUA-LT-20 13647 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-66	P.5.2 Bioburden - QUA- BD-20 -31842 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-67	P.5.2 Bioburden Method Description		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-68	P.5.2. Analytical Procedure		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-69	P.5.2. Analytical Procedure PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-70	P.5.2. Analytical Procedure PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-71	P.5.2 Analytical procedure		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-72	P.5.2 - QUA-LT- 20 -15135 - BLA		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-73	P.5.2 Analytical Procedure - PFS - QUA-FM-20 -29266		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-74	P.5.2 Analytical Procedure - PFS - QUA-FM-20 - 29631		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-75	P.5.2 - QUA-LT- 20 -15138 - BLA		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.P-76	P.5.3 Validation of Analytical Procedures Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-77	P.5.3 Validation of Analytical Procedures PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-78	P.5.3 Validation of Analytical Procedures PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-79	CTP3012 - Qualification - - AQ-SUP-6551		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-80	CTP4174 - Qualification - - AQ-SR-7899		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-81	CTP3693 - Validation - Polysorbate 80 Content - AV-SR-3794		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-82	P.5.3 Validation - QUA-LT-20 15142 -		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.P-83	P.5.3. Assay Transfer Bulk PFS, PFS, PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-84	P.5.3 Assay Transfer - Total Protein - QUA-FB- 20-09927 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-85	P.5.3 Assay Transfer - Identity by Dot Blot - QUA- FB-20-13735 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-86	P.5.3 Assay Transfer - Potency by Bioassay - QUA-FB-20-06370 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-87	P.5.3 Assay Transfer - Purity by CE-SDS - QUA- FB-20-13736 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-88	P.5.3 Assay Transfer - - QUA-FB-20- 12567 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-89	P.5.3 Assay Transfer - Polysorbate 80 Content - QUA-FB-20-15643 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-90	P.5.3 Assay Transfer - Charge Variant by iCIEF - QUA-FB-20-13739 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-91	P.5.3 QUA-LT-20- 15144 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-92	P.5.3 Bioburden - Validation - QUA-BD- 20-31848 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-93	P.5.3 Endotoxin - Validation - QUA-BD- 20-31849 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-94	P.5.3 Endotoxin Validation - Hold Time Study - QUA- WB-20-13634 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-95	P.5.3 Sterility - Validation - QUA-BD-20-31847 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-96	REGN150.15.1393 - -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-97	Assay Transfer - Appearance and Color of Solution and Volume in Container - QUA-LT-20- 16371 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-98	- Validation - QUA-LT- 20-13663 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-99	Assay Transfer - pH Measurement - QUA-LT- 20-13665 -		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.P-100	Assay Transfer - Total Protein - QUA-LT-2013666 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-101	Assay Transfer - Identity by Dot Blot - QUA-LT-2013667 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-102	Assay Transfer - SE-UPLC - QUA-LT-2013668 -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-103	Self Qualification - Appearance - Color - pH -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-104	P.5.3		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-105	P.5.3		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-106	P.5.3 Expellable Volume -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-107	P.5.3 Sterility -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-108	P.5.3 Endotoxin -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-109	P.5.3 Bioburden Method Qualification_ VV-RIM-00000329 QUA-EX-20130881		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-110	P.5.4 Batch Analyses_Introduction		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-111	P.5.4 Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-112	P.5.4 Batch Analyses_Introduction		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-113	P.5.4 Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-114	P.5.4 Batch Analyses Historical		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-115	P.5.5 Characterization of Impurities		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-116			-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-117	Characterization of		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-118	P.5.6 Justification of Specifications_bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P-119	P.5.6 Justification of Specifications PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-120	P.5.6 Justification of Specifications PFS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-121	P.6 Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-122	P.7 Container Closure System_Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-123	P.7 Container Closure System Bulk PFS specification		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-124	P.7 Container Closure System_PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-125	P.7 Container Closure System PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-126	P.7 Container Closure System_Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-127	P.7 Container Closure System Bulk PFS specification		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-128	P.7 Container Closure System_PFS		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-129	P.8.1 Stability Summary and Conclusions Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-130	P.8.1 Stability Summary and Conclusions PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-131	P.8.1 Stability Summary and Conclusions PFS-S		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-132	P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-133	P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment PFS-S		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-134	P.8.3 Stability Data_Bulk PFS		20 年 月～	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.P-135	P.8.3 Stability Data_PFS		20 年 月~	USA	社内資料	評価資料
3.2.P-136	P.8.3 Stability Data_PFS-S		20 年 月~	USA	社内資料	評価資料
3.2.P-137	P.8.3 Stability Data_Photostability_PFS-S		20 年 月	USA	社内資料	評価資料
3.2.P-138	P.8.3 Stability Data Photostability PFS		20 年 月	USA	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.A-1	A.1 Facilities And Equipment_DS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-2	A.1 Facilities and Equipment Bulk PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-3	A.1 Facilities and Equipment PFS-S		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-4	A.1 Facilities and Equipment PFS		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-5	A.1 Facilities and Equipment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.A-6	A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-7	R1-CEP-20-089-Rev02		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-8	R1-CEP-20-024-Rev01		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-9	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-10	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-11	Certificate of Irradiation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-12	Supplier AARAP Questionnaire		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-13	Certificates of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-14	Certificate of Origin		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-15	AARAP Questionnaire		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-16	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-17	Certificate of Origin		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-18	AARAP Questionnaire		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-19	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

3.2.A-20	Risk Assessment		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-21	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-22	Certificate of Origin		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-23	AARAP Questionnaire		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-24	AARAP Questionnaire		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-25	R1-CEP-20-204-Rev00		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-26	Risk_Assessment_and_Certificate_of_Origin		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-27	EPC Identity and Viral Reports_8052400017		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-28	Unprocessed Bulk Harvest		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-29	PV-SR-3865 - Evaluation of Viral Clearance_Dupilumab		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-30	PV-SR-4935 - Evaluation of Viral Clearance_Dupilumab		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-31	PV-SR-8764 - Dupilumab Viral Clearance		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-32	PV-SR-10460 - Evaluation of Viral clearance (中製製法)		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-33	RGC49 Viral Testing Results		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-34	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-35	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-36	Certificate of Analysis		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-37	RS1802-2-9 Viral Testing		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-38	PV-PTCL-9239 - Viral Clearance by 中製製法		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.A-39	A.3 Novel Excipients		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	REGN668-MX-024 - Determination of the Equilibrium Binding Constant for the Interaction of IL-4R α with REGN668		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	REGN646-MX-055 - Characterization of REGN646 - a surrogate IL-4R α blocking monoclonal antibody for toxicology studies in cynomolgus monkeys		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	REGN668-MX-025 - REGN668 in vitro and in vivo pharmacology		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	REGN668-MX-023 - Evaluation of Fc Effector Functions for REGN668		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	REGN668-MX-051-SR-01V1 - Characterization of mice used to evaluate the in vivo efficacy of REGN668		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	REGN668-MX-052-SR-01V1 - Efficacy of REGN668 in a Four-Week Model of Allergen-Induced Lung Inflammation Using Humanized Mice		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	参考資料
4.2.1.1-7	REGN668-MX-003 - In Vitro and In Vivo Characterization of an anti-mouse IL-4R α Antibody, M2M1869N		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7a	REGN668-MX-003-SR-01V2 Amended In Vitro and In Vivo Characterization of an anti-mouse IL-4R α Antibody, M2M1869N		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	REGN1103-MX-049 - In Vitro and In Vivo Characterization of an Anti-mouse IL-4R α Antibody, REGN1103		20███ (Report issued date)	███ (USA) ███	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

4.2.1.1-9	REGN1103-MX-050-SR-01V1 - Efficacy of REGN1103 in a Four-Week Mouse Model of Allergen-Induced Lung Inflammation		20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	参考資料
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------	-------------------------------	------	------

4.2.1.2 副次的薬理試験
該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.2.1-1	SOP PCL2592 - Quantitative Measurement of REGN668 in Rat Serum	██████	20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.2.1-2	SOP PCL2490 - Quantitative Measurement of REGN668 in Monkey Serum	██████	20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.2.1-3	REGN1103-AV-022-VA-01V2 - Validation of Bioanalytical Method for Quantitative Measurement of REGN1103 in Mouse Serum	██████	20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	REGN646-AV-004-VA-01V3 - Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of REGN646 in Monkey Serum	██████	20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	REGN646-AV-029-VA-01V2 - Validation of Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN646 Antibodies in Monkey Serum using Electrochemiluminescence	██████	20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料
4.2.2.2-1	REGN668-PK-002 - Pharmacokinetic Analysis of REGN668 in Rat Serum Samples	██████	20███ ~ 20███	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.2.2.2-2	REGN668-PK-001 - A Single Dose Pharmacokinetic Study of REGN668 Administered IV and SC to Cynomolgus Monkeys (Non-GLP)		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	REGN646-PK-052 - A Single Dose Pharmacokinetics Study of REGN646 in Cynomolgus Monkeys (Non-GLP)		20 ~20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.2-4	REGN646-PK-057 - A Pharmacokinetics and Bioavailability Study in Primates (GLP)		20 20	(USA)	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布
該当資料なし

4.2.2.4 代謝
該当資料なし

4.2.2.5 排泄
該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.7-1	REGN668-MX-079 - Supplemental Pharmacokinetic Analyses in Support of Pharmacokinetic Studies in the Mouse, Rat and Monkey		2 (Report issued date)	(USA)	社内資料	参考資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	REGN1103-TX-054 / DIV1347 - Exploratory 5- week subcutaneous toxicology study in mice with REGN1103		20 20	sanofi-aventis U.S. Inc., Bridgewater (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	REGN646-TX-046 - A 1-Month Exploratory Intravenous Infusion Tolerability and Safety Study of REGN646 in Cynomolgus Monkeys		20 20	(USA)	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.2.3.2-3	REGN646-TX-053 - A 5-Week (Once-Weekly) 30-Minute Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetic Study of REGN646 with an 8-Week Recovery Period in Cynomolgus Monkeys		20 - 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-4	REGN646-TX-056 - A 13-Week Subcutaneous Toxicity Study with REGN646 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 13-Week Recovery Phase		20 - 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-5	REGN646-TX-004 / TXC1463 - 6-month intravenous infusion and subcutaneous toxicity study of REGN646 in cynomolgus monkeys with a 3-month recovery period		20 - 20	sanofi-aventis recherche et développement Centre de Montpellier (France)	社内資料	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	REGN1103-TX-097 / FER0487 - SAR231893 (REGN668): Subcutaneous Fertility Study in Mice with REGN1103		20 - 20	(USA)	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	REGN646-TX[REDACTED]099 - Enhanced Pre-Postnatal Toxicity Study of REGN646 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Months Postnatal Evaluation	[REDACTED]	20[REDACTED] - 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	[REDACTED]0057 - Ex-Vivo Cross-Reactivity Study of REGN668 Monoclonal Antibody with a Panel of Normal Human Tissues and REGN646 Monoclonal Antibody with a Panel of Cynomolgus Monkey Tissues	[REDACTED]	20[REDACTED] - 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A. Atopic dermatitis working group of the allergic skin diseases committee of the AAAAI. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(2):142-51.
4.3-2	Barner M, Mohrs M, Brombacher F, Kopf M. Differences between IL-4R alpha-deficient and IL-4-deficient mice reveal a role for IL-13 in the regulation of Th2 responses. Curr Biol. 1998;8(11):669-72.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.3-3	Berin MC. The role of TARC in the pathogenesis of allergic asthma. <i>Drug News Perspect.</i> 2002;15(1):10-16.
4.3-4	Bieber T. Atopic dermatitis. <i>Ann Dermatol.</i> 2010;22(2):125-37.
4.3-5	Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2015;136(1):38–48.
4.3-6	Carlock LL, Cowan LA, Oneda S, Hoberman A, Wang DD, Hanna R, et al. A comparison of effects on reproduction and neonatal development in cynomolgus monkeys given human soluble IL-4R and mice given murine soluble IL-4R. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> 2009;53(3):226-34.
4.3-7	Cocks BG, de Waal Malefyt R, Galizzi JP, de Vries JE, Aversa G. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. <i>Int Immunol.</i> 1993;5(6): 657-63.
4.3-8	Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. <i>Curr Allergy Asthma Rep.</i> 2013;13(5):415-20.
4.3-9	Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. Difficult to control atopic dermatitis. <i>World Allergy Organ J.</i> 2013;6(1):6.
4.3-10	DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2012;33(3):227-34.
4.3-11	Dearman RJ, Cumberbatch M, Hilton J, Fielding I, Basketter DA, Kimber I. A re-appraisal of the skin-sensitizing activity of 2,4-dinitrothiocyanobenzene. <i>Food Chem Toxicol</i> 1997; 35(2): 261-269.
4.3-12	Dearman RJ, Kimber I. Role of CD4+ T helper 2-type cells in cutaneous inflammatory responses induced by fluorescein isothiocyanate. <i>Immunology</i> 2000;101(4):442-51.
4.3-13	Defrance T, Aubry JP, Rousset F, Vanbervliet B, Bonnefoy JY, Arai N, et al. Human recombinant interleukin 4 induces Fc epsilon receptors (CD23) on normal human B lymphocytes. <i>J Exp Med.</i> 1987;165(6):1459-67.
4.3-14	Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2014;70(2):338-51.
4.3-15	Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. <i>Pediatrics.</i> 2000;105(4 Pt 1):794-9.
4.3-16	Fish SC, Donaldson DD, Goldman SJ, Williams CM, Kasaian MT. IgE generation and mast cell effector function in mice deficient in IL-4 and IL-13. <i>J Immunol.</i> 2005;174(12):7716-24.
4.3-17	Flieger D, Renoth S, Beier I, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf I. Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. <i>Cell Immunol.</i> 2000;204(1):55-63.
4.3-18	Ford D, Sheehan C, Girasole C, Priester R, Kouttab N, Tigges J, et al. The human B cell response to IL-13 is dependent on cellular phenotype as well as mode of activation. <i>J Immunol.</i> 1999;163(6):3185-93.
4.3-19	Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2012;13(2):113-23.
4.3-20	Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting Key Proximal Drivers of Type 2 Inflammation in Disease. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2016;15(1):35-50.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

4.3-21	Gardin JF, Jerome CP, Jayo MJ, Weaver DS. Maternal factors affecting reproduction in a breeding colony of cynomolgus macaques (<i>Macaca fascicularis</i>). <i>Lab Animal Sci.</i> 1989;39(3): 205-12.
4.3-22	Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, de Vries JE. Human B cell clones can be induced to proliferate and switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4+ T cell clones. <i>J Exp Med.</i> 1991; 173(3): 747-50.
4.3-23	Gascan H, Gauchat JF, de Waal Malefyt R, Schneider P, Yssel H, de Vries JE. Regulation of human IgE synthesis. <i>Clin Exp Allergy.</i> 1991; 21(Suppl 1):162-6.
4.3-24	Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, Gascan H, de Vries JE. Structure and expression of germline ϵ transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch IgE production. <i>J Exp Med.</i> 1990; 172(2): 463-73.
4.3-25	Gazzano-Santoro H, Ralph P, Ryskamp TC, Chen AB, Mukku, VR. A non-radioactive complement-dependent cytotoxicity assay for anti-CD20 monoclonal antibody. <i>J Immunol Methods.</i> 1997; 202(2): 163-71.
4.3-26	Goebeler M, Trautmann A, Voss A, Bröcker EV, Toksoy A, Gillitzer R. Differential and sequential expression of multiple chemokines during elicitation of allergic contact hypersensitivity. <i>Am J Pathol.</i> 2001;158(2):431-40.
4.3-27	Grünig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. <i>Science.</i> 1998; 282(5397):2261-3.
4.3-28	Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis —part I: clinical and pathologic concepts. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2011; 127(5):1110-8.
4.3-29	Haas H, Falcone FH, Holland MJ, Schramm G, Haisch K, Gibbs BF, et al. Early interleukin-4: its role in the switch towards a Th2 response and IgE-mediated allergy. <i>Int Arch Allerg Immunol.</i> 1999; 119(2): 86-94.
4.3-30	Hajoui O, Zheng H, Guay J, Letuve S, Fawaz LM, Mazer BD. Regulation of IL-13 receptor alpha 1 expression and signaling on human tonsillar B-lymphocyte subsets. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2007; 120(6): 1425-32.
4.3-31	Hamilton JD, Suarez-Farinas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2014; 134(6):1293-300.
4.3-32	Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. <i>J Invest Dermatol.</i> 2014; 134(6):1527-34.
4.3-33	Hayashi M, Higashi K, Kato H, Kaneko H. Assessment of preferential Th1 or Th2 induction by low-molecular-weight compounds using a reverse transcription-polymerase chain reaction method: comparison of two mouse strains, C57BL/6 and BALB/c. <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> 2001;177(1):38-45.
4.3-34	Hershey GKK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. <i>N Engl J Med.</i> 1997; 337(24): 1720-5.
4.3-35	Hird DW, Henrickson RV, Hendrickx AG. Infant mortality in <i>Macaca mulatta</i> : Neonatal and post-neonatal mortality at the California primate research center, 1968-1972: A retrospective study. <i>J Med Primatol.</i> 1975; 4: 8-22.
4.3-36	Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2007; 120(1):150-5.
4.3-37	Howell MD, Parker ML, Mustelin T, Ranade K. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis. <i>Allergy.</i> 2015; 70(8):887-96.
4.3-38	Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, Till SJ, Kay AB, Durham SR. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 1997; 156(3 Pt 1): 704-8.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.3-39	Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. <i>J Immunol.</i> 2002; 169(1): 443-53.
4.3-40	Imai Y, Kondo A, Iizuka H, Maruyama T, Kurohane K. Effects of phthalate esters on the sensitization phase of contact hypersensitivity induced by fluorescein isothiocyanate. <i>Clin Exp Allergy</i> 2006; 36(11): 1462-8.
4.3-41	Izuhara K, Harada N. Interleukin-4 (IL-4) Induces Protein Tyrosine Phosphorylation of the IL-4 Receptor and Association of Phosphatidylinositol 3-Kinase to the IL-4 Receptor in a Mouse T Cell Line, HT-2. <i>J Biol Chem.</i> 1993; 268(18):13097-102.
4.3-42	Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. <i>Immunobiology: The immune system in health and disease.</i> Chapter 9. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
4.3-43	Johnson JR, Wiley, RE, Fattouh R, Swirski FK, Gajewska BU, Coyle AJ, et al. Continuous exposure to house dust mite elicits chronic airway inflammation and structural remodeling. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2004; 169(3):378-85.
4.3-44	Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediated transport. <i>Pharm Res.</i> 2007; 24(9):1759-71.
4.3-45	Junttila IS, Mizukami K, Dickensheets H, Meier-Schellersheim M, Yamane H, Donnelly RP, Paul WE. Tuning sensitivity to IL-4 and IL-13: differential expression of IL-4R α , IL-13R α 1, and γ c regulates relative cytokine sensitivity. <i>J Exp Med.</i> 2008; 205(11): 2595-608.
4.3-46	Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2001; 107(3):535-41.
4.3-47	Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009; 104: 228-33.
4.3-48	Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. <i>Clin Immunol.</i> 2008; 126(3):332-7.
4.3-49	Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Kohler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses. <i>Nature.</i> 1993; 362(6417): 245-8.
4.3-50	Kruse S, Japha T, Tender M, Sparholt SH, Forster J, Kuehr J, et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor alpha gene are associated with atopy and influence the signal transduction. <i>Immunology.</i> 1999; 96(3): 365-71.
4.3-51	Kuhn R, Rajewsky K, Muller W. Generation and analysis of interleukin-4 deficient mice. <i>Science.</i> 1991; 254(5032): 707-10.
4.3-52	Kuwabara N, Kondo N, Fukutomi O, Agata H, Orii T. Relationship between interferon-gamma, interleukin-4 and IgE production of lymphocytes from hen's egg sensitive patients. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 1995; 5(4):198-204.
4.3-53	Landis ET, Davis SA, Taheri A, Feldman SR. Top dermatologic diagnoses by age. <i>Dermatol Online J.</i> 2014; 20(4):22368.
4.3-54	Larson RP, Zimmerli SC, Comeau MR, Itano A, Omori M, Iseki M, et al. Dibutyl phthalate-induced thymic stromal lymphopoietin is required for Th2 contact hypersensitivity responses. <i>J Immunol</i> 2010; 184: 2974-84.
4.3-55	Laoukili J, Perret E, Willems T, Minty A, Parthoens E, Houcine O, et al. IL-13 alters mucociliary differentiation and ciliary beating of human respiratory epithelial cells. <i>J Clin Invest.</i> 2001; 108(12):1817-24.
4.3-56	Lebman DA, Coffmann RL. Interleukin 4 causes isotype switching to IgE in T cell-stimulated clonal B cell cultures. <i>J Exp Med.</i> 1988; 168(3):853-62.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.3-57	Lee GR, Flavell RA. Transgenic mice which overproduce Th2 cytokines develop spontaneous atopic dermatitis and asthma. <i>Int Immunol</i> . 2004; 16(8): 1155-60.
4.3-58	Leung TF, Wong CK, Chan IH, Ip WK, Lam CW, Wong GW. Plasma concentration of thymus and activation-regulated chemokine is elevated in childhood asthma. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2002; 110(3):404-9.
4.3-59	Loza MJ, McCall CE, Li L, Isaacs WB, Xu J, Chang BL. Assembly of inflammation-related genes for pathway focused genetic analysis. <i>PLoS ONE</i> . 2007; 2(10): e1035.
4.3-60	Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, Morren MA, Garcia-Diez A, Gelmetti C, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. <i>Am J Dermatol</i> . 2006; 7(2):121-31.
4.3-61	Macdonald LE, Karow M, Stevens S, Auerbach W, Poueymirou WT, Yasenchak J, et al. Precise and in situ genetic humanization of 6Mb of mouse immunoglobulin genes. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2014; 111(14):5147-52.
4.3-62	McKenzie GJ, Emson CL, Bell SE, Anderson S, Fallon P, Zurawski G, et al. Impaired development of Th2 cells in IL-13-deficient mice. <i>Immunity</i> . 1998; 9(3): 423-32.
4.3-63	McKenzie GJ, Fallon PG, Emson CL, Grecis RK, McKenzie AN. Simultaneous disruption of interleukin (IL)-4 and IL-13 defines individual roles in T helper cell type 2-mediated responses. <i>J Exp Med</i> . 1999; 189(10): 1565-72.
4.3-64	Mochizuki M, Bartels J, Mallet AI, Christophers E, Schroder JM. IL-4 induces eotaxin: a possible mechanism of selective eosinophil recruitment in helminth infection and atopy. <i>J Immunol</i> . 1998; 160(1):60-8.
4.3-65	Moon HB, Severinson E, Heusser C, Johansson SG, Möller G, Persson U. Regulation of IgG1 and IgE Synthesis by Interleukin 4 in Mouse B Cells. <i>Scand J Immunol</i> . 1989; 30(3):355-61.
4.3-66	Munitz A, Brandt EB, Mingler M, Finkelman FD, Rothenberg ME. Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor α 1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2008; 105(20): 7240-5.
4.3-67	Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2014; 111(14):5153-8.
4.3-68	Noben-Trauth N, Shultz LD, Brombacher F, Urban JF Jr, Gu H, Paul WE. An interleukin 4 (IL-4)-independent pathway for CD4+ T cell IL-4 production is revealed in IL-4 receptor-deficient mice. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 1997; 94(20): 10838-43.
4.3-69	Ogata H, Ford D, Kouttab N, King TC, Vita N, Minty A, et al. Regulation of interleukin-13 receptor constituents on mature human B lymphocytes. <i>J Biol Chem</i> . 1998; 273(16): 9864-71.
4.3-70	Oh MH, Oh SY, Yu J, Myers AC, Leonard WJ, Liu YJ, et al. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. <i>J Immunol</i> . 2011; 186(12):7232-42.
4.3-71	Or R, Renz H, Terada N, Gelfand EW. IL-4 and IL-2 promote human T-cell proliferation through symmetrical but independent pathways. <i>Clin Immunol Immunopathol</i> . 1992; 64(3):210-7.
4.3-72	Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc ϵ RI, CD40L, IL-4, and IL-13 and can induce IgE Synthesis in B cells. <i>J Clin Invest</i> . 1997; 99(7):1492-9.
4.3-73	Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: New insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. <i>Birth Defects Res. (Part B)</i> 2009; 86: 328-44.
4.3-74	Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 1993; 90(8):3730-4.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

4.3-75	Ramalingam TR, Pesce JT, Sheikh F, Cheever AW, Mentink-Kane MM, Stevens S, et al. Unique functions of the type II interleukin 4 receptor identified in mice lacking the interleukin 13 receptor α 1 chain. <i>Nat Immunol.</i> 2008; 9(1): 25-33.
4.3-76	Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2012; 26(8):1045-60.
4.3-77	Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2012; 26(9):1176-93.
4.3-78	Risma KA, Wang N, Andrews RP, Cunningham CM, Ericksen MB, Bernstein JA, et al. V75R576 IL-4 receptor alpha is associated with allergic asthma and enhanced IL-4 receptor function. <i>J Immunol.</i> 2002; 169(3): 1604-10.
4.3-79	Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2007; 119(6): 1303-10.
4.3-80	Rothman P, Lutzker S, Cook W, Coffman R, Alt FW. Mitogen plus interleukin 4 induction of C epsilon transcripts in B lymphoid cells. <i>J Exp Med.</i> 1988; 168(6): 2385-9.
4.3-81	Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: a review with emphasis on topical non-corticosteroids. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2003; 21(3): 159-79.
4.3-82	Sekiya T, Yamada H, Yamaguchi M, Yamamoto K, Ishii A, Yoshie O, et al. Increased levels of a Th2-type CC chemokine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in serum and induced sputum of asthmatics. <i>Allergy.</i> 2002; 57:173-7.
4.3-83	Siegel JP, Mostowski HS. A bioassay for the measurement of human interleukin-4. <i>J Immunol Methods.</i> 1990; 132(2): 287-95.
4.3-84	Siegfried EC, Herbert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: mimics, overlaps, and complications. <i>J Clin Med.</i> 2015; 4(5):884-917.
4.3-85	Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. <i>Nat Immunol</i> 2002; 3(7):673–80.
4.3-86	Stein R, Qu Z, Chen S, Rosario A, Shi V, Hayes M, et al. Characterization of a new humanized anti-CD20 monoclonal antibody, IMMU-106, and its use in combination with the humanized anti-CD22 antibody epratuzumab, for the therapy of non-Hodgkin's lymphoma. <i>Clin Cancer Res.</i> 2004;10(8):2868-78.
4.3-87	Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? <i>World J Gastroenterol.</i> 2008; 14(19): 3085-7.
4.3-88	Syed F, Huang CC, Li K, Liu V, Shang T, Amegadzie BY, et al. Identification of interleukin-13 related biomarkers using peripheral blood mononuclear cells. <i>Biomarkers.</i> 2007; 12(4): 414-23.
4.3-89	Tabrizi M, Bornstein GG, and Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. <i>AAPS J.</i> 2010; 12(1): 33-43.
4.3-90	Takeshita K, Yamasaki T, Akira S, Gantner F, Bacon KB. Essential role of MHC II-independent CD4+ T cells, IL-4 and STAT6 in contact hypersensitivity induced by fluorescein isothiocyanate in the mouse. <i>Int Immunol</i> 2004;16(5):685-95.
4.3-91	Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y, Uehara M. Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. <i>Arch Dermatol Res.</i> 2004; 295(11): 459-64.
4.3-92	Terada N, Nomura T, Kim WJ, Otsuka Y, Takahashi R, Kishi H, et al. Expression of C-C chemokine TARC in human nasal mucosa and its regulation by cytokines. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2001; 31(12):1923-31.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

4.3-93	Valenzuela DM, Murphy AJ, Friendewey D, Gale NW, Economides AN, Auerbach W, et al. High-throughput engineering of the mouse genome coupled with high-resolution expression analysis. <i>Nat Biotechnol.</i> 2003;21(6):652-59.
4.3-94	Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006; 4(10): 1255-8.
4.3-95	Vestergaard C, Bang K, Gesser B, Yoneyama H, Matsushima K, Larsen CG. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. <i>J Invest Dermatol.</i> 2000; 115(4):640-6.
4.3-96	Vidarsson G, Dekkers, G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. <i>Front Immunol.</i> 2014; 5:520.
4.3-97	Warncke M, Calzascia T, Coulot M, Balke N, Touil R, Kolbinger F, et al. Different adaptations of IgG effector function in human and nonhuman primates and implications for therapeutic antibody treatment. <i>J Immunol.</i> 2012;188(9):4405-11.
4.3-98	Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2006; 118(1):226-32.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.1.2-1	健康被験者を対象とした2種類のSAR231893製剤の単回皮下投与後の薬物動態、安全性、及び忍容性を検討するランダム化、二重盲検、並行群間試験 <PKM12350>	■	20■■■■ ■-■■■■ 20■■■■ ■(最終確認日)	米国の1施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.2-2	2種類のデュピルマブ製剤の単回皮下投与後の薬物動態、忍容性、及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験 <PKM14161>	■ / ■	20■■■■ / ■-■■■■ / 20■■■■ / ■	米国の2施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.2-3	2種類のデュピルマブ200mg製剤の単回皮下投与後の薬物動態、忍容性、及び安全性を検討するランダム化、非盲検、並行群間試験 <PKM14271>	■	20■■■■ ■-■■■■ 20■■■■ ■	米国の1施設	社内資料	参考資料 [無]

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.1.4-1	REGN668-AV-■■074-VA-01V1: Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Functional REGN668 in Human Serum	■	20■■■■ ■-■■■■ 20■■■■	■ USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-2	REGN668-AV-■■095-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Functional REGN668 in Human Serum	■	20■■■■ / ■-■■■■ / 20■■■■ / ■	■ USA	社内資料	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.1.4-3	REGN668-AV-106-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN668 Antibodies in Human Serum using Electrochemiluminescence		20 - 20	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-4	REGN668-AV-112-VA-01V1: Validation of a Competitive Ligand Binding Assay for Detection of Neutralizing Anti-REGN668 (Dupilumab) Antibodies in Human Serum		20 - 20	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-5	REGN668-AV-1089-VA-01V2: Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN668 Antibodies in Human Serum		20 - 20	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-6	REGN668-MX-116-SR-01V1: Screening and Titer Cut Point Determination for Dupilumab Anti-Drug Antibody (ADA) Assay (SOP PCL3400) Using Baseline Serum Samples from the Atopic Dermatitis (AD) Study Population		20 - 20	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-7	AAV-LOR-844-PCL3277-R1: Verification of the Performance of SOP PCL3277 using the Automation System LOR-844		20 - 20	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-8	AAV-LOR-577-PCL3400-R1: Verification of the Performance of Screening Assay from SOP PCL3400 using the Automation System LOR-577		20 - 20	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-9	AAV-LOR-577-PCL3400-R2: Verification of the Performance of Confirmation Assay from SOP PCL3400 using the Automation System LOR-577		20 - 20	USA	社内資料	参考資料 [無]

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.1-1	健康被験者を対象としたREGN668静脈内投与及び皮下投与の安全性及び忍容性を検討する第1相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増単回投与試験<R668-AS-0907>		20███/███ - 20███/███	米国の1施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.1-2	健康被験者を対象としたREGN668皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態、及び免疫原性に対する注射速度の影響を評価する非盲検、ランダム化、並行群間、単回投与試験<R668-HV-1108>		20███/███ - 20███/███	米国の1施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.1-3	日本人健康成人男性におけるSAR231893用量漸増単回皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験<TDU12265>		20███/███ - 20███/███	国内の1施設	社内資料	評価資料 [有]

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.2-1	中等症から重症の外因性アトピー性皮膚炎患者を対象としたREGN668皮下投与の安全性及び薬物動態を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増反復投与試験<R668-AD-0914>		20███/███ - 20███/███	米国の11施設	Abstract presented at: International Investigative Dermatology Meeting 2013. 等	参考資料 [無]
5.3.3.2-2	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象としたREGN668皮下投与の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次漸増反復投与試験<R668-AD-1026>		20███/███ - 20███/███	欧州及びアジアパシフィック地域の11施設	N Engl J Med. 2014;371(2):130-9	参考資料 [無]

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.5-1	REGN668-MX-██████102-CP-01V1: Empirical Exposure/Response Analysis of Selected Efficacy Variables and Descriptive Exposure/Response Analysis of Safety for Dupilumab Phase 2/3 Studies	██████	-	████████████████████ USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.5-2	REGN668-MX-██████103-CP-01V2: Population Pharmacokinetics of Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	██████	-	████████████████████ USA	社内資料	参考資料 [無]

5.3.4 臨床薬理学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.4.2-1	デュピルマブを投与している中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたワクチン応答性を検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 <R668-AD-1314>	██████	20███ - 20███ █	米国の約50施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.4.2-2	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としてデュピルマブの有効性、安全性、血清中濃度、及びバイオマーカープロファイルを検討するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 <R668-AD-1307>	██████	20███ █ 20███ █	米国の4施設、及びカナダの1施設	社内資料	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.1-1	中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした REGN668の外用ステロイド薬との併用投与時の安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 <R668-AD-1121>		20███ - 20███	欧州の14施設	N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.	参考資料 [無]
5.3.5.1-2	中等症から重症の外因性アトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたREGN668皮下投与の有効性、安全性、忍容性、及び薬力学を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験 <R668-AD-1117>		20███ - 20███	欧州の約25施設	N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.	参考資料 [無]
5.3.5.1-3	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブ (REGN668) 投与の有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカープロファイルを検討するランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量検討試験 <R668-AD-1021>		20███ - 20███	米国、ドイツ、ポーランド、ハンガリー、チェコ、カナダ、日本の91施設	Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):40-52.	評価資料 [有]
5.3.5.1-4	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討する第3相検証的試験 <R668-AD-1334>		20███ - 20███	米国、ドイツ、日本、エストニア、スペイン、カナダ、デンマーク、ブルガリア、シンガポール、フィンランドの138施設	社内資料	評価資料 [有]
5.3.5.1-5	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブ単独療法の有効性及び安全性を検討する第3相検証的試験 <R668-AD-1416>		20███ - 20███	米国、カナダ、ポーランド、ドイツ、韓国、フランス、イタリア、英国、リトアニア及び香港の136施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.1-6	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブの有効性及び長期安全性を示すためのランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験 <R668-AD-1224>		20███ - 20███ (カットオフ日)	オーストラリア、カナダ、チェコ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、韓国、ルーマニア、スペイン、英国及び米国の162施設	社内資料	評価資料 [有]
5.3.5.1-6a	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象としたデュピルマブの有効性及び長期安全性を示すためのランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験 <R668-AD-1224>		20███ - 20███	オーストラリア、カナダ、チェコ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、韓国、ルーマニア、スペイン、英国及び米国の162施設	社内資料	評価資料 [有]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.2-1	デュピルマブの前試験に参加したアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの非盲検試験 <R668-AD-1225>		20███ - 20███ (カットオフ日)	国内及び海外の316施設	社内資料	評価資料 [有]

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.3-1	iss-Integrated Summary of Safety	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-2	ise-Integrated Summary of Efficacy	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-3	Dupilumab Safety Assessment Comparing C1P2 vs C2P1	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-4	Others	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.4-1	吸入ステロイド薬(ICS)及び長時間作用性β2刺激薬(LABA)療法でコントロール不十分/コントロール不良の中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象としたSAR231893/REGN668週1回12週間皮下(SC)投与の有効性、安全性、及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 <ACT11457>		20███ - 20███	米国の28施設	N Engl J Med. 2013;368(26):2455-66.	参考資料 [無]
5.3.5.4-2	中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象としたデュピルマブのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験 <DRI12544>		20███ - 20███	アルゼンチン、オーストラリア、チリ、フランス、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、トルコ、ウクライナ、米国の174施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-3	デュピルマブの喘息に関する前試験に参加した喘息患者を対象としたデュピルマブの長期の安全性及び忍容性を評価する非盲検延長試験 <LTS12551>		20███ - 20███ (カットオフ日)	国内及び海外の137施設	社内資料	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.4-4	両側性鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者を対象としたデュピルマブの第2相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群試験 <ACT12340>			ベルギー、スペイン、スウェーデン及び米国の14施設	JAMA. 2016;315(5):469-79.	参考資料 [無]
5.3.5.4-5	Patient Reported Outcome (PRO) Dossier	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Abdel-Razzak Z et al. Cytokines Down-regulate Expression of Major Cytochrome P-450 Enzymes in Adult Human Hepatocytes in Primary Culture. <i>Molecular Pharmacology</i> . 1993; 44:707-715.
5.4-2	Akhavan A, Rudikoff D. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy. <i>Semin Cutan Med Surg</i> . 2008 Jun;27(2):151-5.
5.4-3	Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and sézary syndrome: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. <i>J Natl Cancer Inst Monogr</i> . 2014;48:98-105.
5.4-4	Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. <i>N Engl J Med</i> . 2002 Sep 19;347(12):911-20.
5.4-5	Badia X, Mascaro JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. <i>Br J Dermatol</i> 1999; 141:698-702.
5.4-6	Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. <i>Br J Dermatol</i> . 2008 Nov;159(5):997-1035.
5.4-7	Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. <i>Dermatology</i> . 2015;230(1):27-33.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-8	Bieber T. Mechanisms of disease: Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2008; 358:1483-94.
5.4-9	Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. J. Psychosom. Res. 2002;52:69-77
5.4-10	Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011 Jul;242(1):233-46.
5.4-11	Bouchery T, Kyle R, Ronchese F, Le Gros G. The Differentiation of CD4(+) T-Helper Cell Subsets in the Context of Helminth Parasite Infection. Front Immunol. 2014 Oct 15;5:487.
5.4-12	Breslin, W.J., K.G. Hilbish, J.A. Martin, C.A. Halstead, D.L. Newcomb, and G.J. Chellman. An Enhanced Pre- and Postnatal Development Study in Cynomolgus Monkeys with Tabalumab: A Human IgG4 Monoclonal Antibody. Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology. 2015;104:100-116.
5.4-13	Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. Allergy. 2001;56:1034-41.
5.4-14	Brunet LR, Kopf MA, Pearce EJ. Schistosoma mansoni: IL-4 is necessary for concomitant immunity in mice. J Parasitol. 1999 Aug;85(4):734-6.
5.4-15	Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, Dohil M, Eichenfield LF, Simpson EL, et al., Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). Br J Dermatol. 2014 Dec;171(6):1318-25
5.4-16	Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol. 2016 Jul;175(1):69-79.
5.4-17	Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol 2004; 140:1513-1519.
5.4-18	Christensen H et al. Immunological response as a source to variability in drug metabolism and transport. Frontiers in Pharmacology. 2012; 3:1-10.
5.4-19	Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014; 24(4):212-25.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-20	Coutanceau C, Stalder JF. Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. <i>Dermatology</i> . 2014;229(3):248-55.
5.4-21	Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2011 Jul;128(1):210-2.
5.4-22	Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis. <i>Hautarzt</i> . 2009 Aug;60(8):641-6.
5.4-23	Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. Suizidgedanken, Angst und Depression bei erwachsenen Neurodermitikern. <i>Hautarzt</i> . 2009 Aug;60(8):641-6.
5.4-24	Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic side-effects of topical corticosteroids. <i>Indian J Dermatol</i> . 2014 Sep;59(5):460-4.
5.4-25	Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. <i>Allergy</i> . 2004 Aug;59 Suppl 78:86-92.
5.4-26	Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2014;70(2):338-351.
5.4-27	Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. <i>Semin Cutan Med Surg</i> . 2012 Sep;31(3 Suppl):S18-22.
5.4-28	Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. <i>Br J Dermatol</i> . 2010 Mar;162(3):587-93.
5.4-29	Else KJ, Finkelman FD, Maliszewski CR, Grecnis RK. Cytokine-mediated regulation of chronic intestinal helminth infection. <i>J Exp Med</i> . 1994 Jan 1;179(1):347-51.
5.4-30	European task force on atopic dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index: consensus report of the European task force on atopic dermatitis. <i>Dermatology</i> 1993;186: 23-31
5.4-31	Fallon PG, Mangan NE. Suppression of TH2-type allergic reactions by helminth infection. <i>Nat Rev Immunol</i> . 2007 Mar;7(3):220-30.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-32	US FDA Guidance, Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products; Revised Draft Guidance for Industry; Availability, FDA, Silver Spring, Md, USA, 2016.
5.4-33	Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19(3):210-16.
5.4-34	Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nature Reviews / Drug Discovery. 2016 Jan; 15(1):35-50.
5.4-35	Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, de Vries JE. Human B cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4+ T cell clones. J Exp Med. 1991 Mar 1;173(3):747-50.
5.4-36	Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol. 2009 Sep;124(3):507-13, 513.e1-7.
5.4-37	Gerbens LA, Prinsen CA, Chalmers JR, Drucker AM, von Kobyletzki LB, Limpens J, et al: Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. Allergy. 2016 Jun 20.
5.4-38	Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;130(6):1344-54.
5.4-39	Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2006 Oct;155(4):680-7.
5.4-40	Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. J Allergy Clin Immunol. 2011a May;127(5):1110-8.
5.4-41	Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol. 2011b Jun;127(6):1420-32.
5.4-42	Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Exp Dermatol 2001;10:11-18.
5.4-43	Hanzlikova J, Ulcova-Gallova Z, Malkusova I, Sefrna F, Panzner P. TH1-TH2 response and the atopy risk in patients with reproduction failure. Am J Reprod Immunol. 2009 Mar;61(3):213-20.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-44	Harris N, Gause WC. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminths. Trends Immunol. 2011 Feb;32(2):80-8.
5.4-45	Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, Dede K, Al-Mahdi N, Zia-Amirhosseini P, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. Clin Exp Immunol. 2002 Oct;130(1):93-100.
5.4-46	Harvie M, Camberis M, Tang SC, Delahunt B, Paul W, Le Gros G. The lung is an important site for priming CD4 T-cell-mediated protective immunity against gastrointestinal helminth parasites. Infect Immun. 2010 Sep;78(9):3753-62.
5.4-47	Heinl D, Prinsen CA, Deckert S, Chalmers JR, Drucker AM, Ofenloch R, et al. Measurement properties of adult quality-of-life measurement instruments for eczema: a systematic review. Allergy. 2016 Mar;71(3):358-70.
5.4-48	Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006 Jan;54(1):1-15; quiz 16-8.
5.4-49	Herrmann C. International experiences with the hospital anxiety and depression scale – a review of validation data and clinical results. J Psychosom Res 1997;42(1):17-41.
5.4-50	Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell- attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2004 Feb;113(2):334-40.
5.4-51	Holm JG, Agner T, Clausen ML, Thomsen SF. Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Oct;30(10):1760-1767.
5.4-52	Hon KL, Ching GK, Ng PC et al. Exploring CCL18, eczema severity and atopy. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Nov;22(7):704-7.
5.4-53	Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, Radbruch M, Mundhenk L, Schäfer-Korting M. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and ss-Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalent. J Invest Dermatol. 2016 Mar;136(3):631-9.
5.4-54	Howell MD. The role of human beta defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Oct;7(5):413-7.
5.4-55	Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Sep;156(3 Pt 1):704-8

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-56	Jin LP, Fan DX, Zhang T, Guo PF, Li DJ. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage. <i>Am J Reprod Immunol.</i> 2011 Oct;66(4):270-8.
5.4-57	Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. <i>Pharm Res.</i> 2007 Sep;24(9):1759-71.
5.4-58	Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2001 Mar;107(3):535-41.
5.4-59	Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, Andersen BL, Luger T, Poulin Y, et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. <i>Allergy</i> 2006;61:375-381.
5.4-60	Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F, et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. <i>J Med Genet.</i> 1998 Jun;35(6):502-4.
5.4-61	Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. <i>J Korean Med Sci.</i> 2012 Nov;27(11):1327-32.
5.4-62	Kimata H. Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis. <i>Suicide Life Threat Behav.</i> 2006 Feb;36(1):120-4.
5.4-63	Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. <i>Genome Res.</i> 2012 May;22(5):850-9.
5.4-64	Kou K, Aihara M, Matsunaga T, Chen H, Taguri M, Morita S, et al. Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. <i>Arch Dermatol Res.</i> 2012 May;304(4):305-12.
5.4-65	Kou K., Okawa T, Yamaguchi Y, Ono J, Inoue Y, Kohno M, et al. Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol.</i> 2014 Aug;171(2):283-91.
5.4-66	Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. <i>Hum Reprod.</i> 2003 Apr;18(4):767-73.
5.4-67	Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1999 Sep;104(3 Pt 2):S99-108.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-68	Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2014 Oct;134(4):769-79.
5.4-69	Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). <i>J Investig Dermatol Symp Proc</i> . 2004 Mar;9(2):169-80.
5.4-70	Lin N, Schuh J, Hogaboam C. Maintenance of Airway Hyperresponsiveness in Chronic Asthma May Be Mediated by Th2-Independent Mechanisms. <i>The Open Allergy Journal</i> , 2008, 1, 12-18.
5.4-71	Liptrott NJ, Penny M, Bray PG, Sathish J, Khoo SH, Back DJ, et al. The impact of cytokines on the expression of drug transporters, cytochrome P450 enzymes and chemokine receptors in human PBMC. <i>Br J Pharmacol</i> . 2009 Feb;156(3):497-508.
5.4-72	Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. <i>Clin Rev Allergy Immunol</i> . 2011 Dec;41(3):298-310. doi: 10.1007/s12016-011-8252-4. Review
5.4-73	Lunven C, Paehler T, Poitiers F, Brunet A, Rey J, Hanotin C, et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. <i>Cardiovasc Ther</i> . 2014 Dec;32(6):297-301.
5.4-74	Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> . 2011 Jan;7(1):55-63.
5.4-75	Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Farhat R, Hassan N, Bandar A. Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. <i>Hum Reprod</i> . 2000 Sep;15(9):2011-7.
5.4-76	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Immunol Methods</i> . 2004; 289(1-2):1-16.
5.4-77	Mizara A, Papadopoulos L, McBride SR. Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease. <i>Br J Dermatol</i> . 2012 May;166(5):986-93.
5.4-78	Mukai H, Noguchi T, Kamimura K, Nishioka K, Nishiyama S. Significance of elevated serum LDH (lactate dehydrogenase) activity in atopic dermatitis. <i>J Dermatol</i> . 1990 Aug;17(8):477-81.
5.4-79	Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. <i>Allergol Int</i> 2010 Dec;59(4):345-54.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

5.4-80	Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C, et al. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. <i>Lancet</i> 2013 Mar 23;381(9871):997-1020.
5.4-81	Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. <i>Eur Respir Rev.</i> 2010, 19(115):46-54.
5.4-82	Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. <i>N Engl J Med.</i> 2002 Oct 10;347(15):1151-60.
5.4-83	Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. <i>Nat Genet.</i> 2006 Apr;38(4):441-6.
5.4-84	Peng, W.M., C. Jenneck, C. Bussmann, M. Bogdanow, J. Hart, D.Y. Leung, T. Bieber, A.M. Eis Hubinger, and N. Novak. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum. <i>J Invest Dermatol.</i> 2007; 127:1261-1263
5.4-85	Petry V, Bessa GR, Poziomczyck CS, Oliveira CF, Weber MB, Bonamigo RR, et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. <i>An Bras Dermatol.</i> 2012 Sep-Oct;87(5):729-34.
5.4-86	Pond L, Wassom DL, Hayes CE. Evidence for differential induction of helper T cell subsets during <i>Trichinella spiralis</i> infection. <i>J Immunol.</i> 1989 Dec 15;143(12):4232-7.
5.4-87	Pugliarello S, Cozzi A, Gisoni P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2011 Jan; 9(1):12-20.
5.4-88	Pujol RM, Puig L, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, et al. Mental health self-assessment in patients with moderate to severe psoriasis: an observational, multicenter study of 1164 patients in Spain (the VACAP Study). <i>Actas Dermosifiliogr.</i> 2013 Dec;104(10):897-903.
5.4-89	Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1993 Apr 15;90(8):3730-4.
5.4-90	Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. <i>AAPS J.</i> 2012 Sep;14(3):559-70.
5.4-91	Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2014 Feb;133(2):429-38.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-92	Rolle L, Memarzadeh Tehran M, Morell-García A, Raeva Y, Schumacher A, Hartig R, et al. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy. <i>Am J Reprod Immunol</i> . 2013 Dec;70(6):448-53.
5.4-93	Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2010 Mar;162(3):661-8.
5.4-94	Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> . 2009 Apr;7(4):345-51.
5.4-95	Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2014 Oct;134(4):800-7.
5.4-96	Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. <i>Allergy</i> . 2012 Jan;67(1):99-106.
5.4-97	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharm Biomed Anal</i> . 2008; 48(5):1267-81.
5.4-98	Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2014 Dec;71(6):1218-33.
5.4-99	Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2016 Mar;74(3):491-8.
5.4-100	Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. <i>Arch Dis Child</i> . 1997 Feb;76(2):159-62.
5.4-101	Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues. <i>Med Clin North Am</i> . 2014 Sep;98(5):1123-43.
5.4-102	Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. <i>AAPS J</i> . 2010 Mar;12(1):33-43.
5.4-103	Tazawa T, Sugiura H, Sugiura Y et al. Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. <i>Arch Dermatol Res</i> . 2004 Apr;295(11):459-64.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-104	Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. <i>Eur Clin Respir J.</i> 2015 Mar 24;2.
5.4-105	Urban JF Jr, Katona IM, Paul WE, Finkelman FD. Interleukin 4 is important in protective immunity to a gastrointestinal nematode infection in mice. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1991 Jul 1;88(13):5513-7.
5.4-106	Urban JF Jr, Noben-Trauth N, Donaldson DD, Madden KB, Morris SC, Collins M, et al. IL-13, IL-4Ralpha, and Stat6 are required for the expulsion of the gastrointestinal nematode parasite <i>Nippostrongylus brasiliensis</i> . <i>Immunity.</i> 1998 Feb;8(2):255-64.
5.4-107	Verboom P, Roijen LH, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. <i>Br J Dermatol.</i> 2002 Oct;147(4):716-24.
5.4-108	Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. <i>J Dermatol</i> 1999 Nov;26(11):770-9.
5.4-109	Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. <i>Lancet.</i> 2007 Oct 20;370(9596):1422-31.
5.4-110	Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Jun 2;352(22):2314-24.
5.4-111	Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. <i>Curr Allergy Asthma Rep.</i> 2015 Nov;15(11):65.
5.4-112	Winthrop, K.L., S.A. Novosad, J.W. Baddley, L. Calabrese, T. Chiller, P. Polgreen, F. Bartalesi, M. Lipman, X. Mariette, O. Lortholary, M.E. Weinblatt, M. Saag, and J. Smolen. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. <i>Annals of the rheumatic diseases.</i> 2015; 74:2107-2116.
5.4-113	Wirnsberger G, Hebenstreit D, Posselt G et al. IL-4 induces expression of TARC/CCL17 via two STAT6 binding sites. <i>Eur J Immunol.</i> 2006 Jul;36(7):1882-91.
5.4-114	Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. <i>J Psychosom Res.</i> 2004 Aug;57(2):195-200.
5.4-115	Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2016 May;30(5):729-47.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-116	Wu LC, Scheerens H. Targeting IgE production in mice and humans. <i>Curr Opin Immunol</i> . 2014 Dec;31:8-15.
5.4-117	Xu Z, Wang Q, Zhuang Y, Frederick B, Yan H, Bouman-Thio E, et al. Subcutaneous bioavailability of golimumab at 3 different injection sites in healthy subjects. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2010 Mar;50(3):276-84.
5.4-118	Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2004;84(3):205-12.
5.4-119	Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 1983;67:361-370.
5.4-120	Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2006 Jul;118(1):226-32.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書