

デュピクセント[®] 適正使用ガイド

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

はじめに

本適正使用ガイドでは、デュピクセントを適正に使用していただくために、対象患者の選択、投与方法、投与中の注意点、副作用とその対策について解説しています。デュピクセントの使用にあたっては、本適正使用ガイド、最新の電子添文、製品情報概要及び取扱説明書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

デュピクセント適正使用のための フローチャート

| | |
|--------------------------------|---------|
| 投与対象患者の選択(アトピー性皮膚炎・小児アトピー性皮膚炎) | p.4,5 |
| // (気管支喘息) | p.6~11 |
| // (慢性閉塞性肺疾患) | p.12,13 |
| // (鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎) | p.14,15 |
| // (結節性痒疹) | p.16,17 |
| // (特発性の慢性蕁麻疹) | p.18,19 |

- 効能又は効果
- 効能又は効果に関する注意

| | |
|-------------|------|
| 投与に際しての注意事項 | p.20 |
|-------------|------|

- 禁忌: 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 他のアレルギー性疾患を合併している患者
- 寄生虫感染患者
- 妊婦
- 授乳婦
- 高齢者
- 小児

| | |
|--------------|---------|
| デュピクセントの投与方法 | p.21~23 |
|--------------|---------|

- 用法及び用量
- 用法及び用量に関する注意
- 投与時の注意

| | |
|-----------|---------|
| 患者に説明する事項 | p.24,25 |
|-----------|---------|

| | |
|-----------|------|
| 自己投与にあたって | p.25 |
|-----------|------|

| | |
|------------------|---------|
| 副作用とその対策、投与中の注意点 | p.26~29 |
|------------------|---------|

- 重大な副作用—重篤な過敏症
- その他の副作用
- 副作用の症状と対処方法
- その他留意すべき事項

本剤については、最適使用推進ガイドライン(アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、慢性閉塞性肺疾患)及び留意事項通知も確認の上、投与してください。

【最適使用推進ガイドライン デュピルマブ(遺伝子組換え)】

- ・平成30年4月17日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0417第5号
- ・平成31年3月26日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0326第7号
- ・令和2年3月25日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発0325第5号
- ・令和2年11月24日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 薬生薬審発1124第1号
- ・令和5年9月25日付 厚生労働省医薬品審査管理課長通知 医薬薬審発0925第2号
- ・令和6年9月13日付 厚生労働省医薬品審査管理課長通知 医薬薬審発0913第1号
- ・令和7年3月27日付 厚生労働省医薬品審査管理課長通知 医薬薬審発0327第1号

【留意事項通知】

- ・平成30年4月17日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0417第5号
- ・平成31年3月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0326第3号
- ・令和2年3月25日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0325第2号
- ・令和2年11月24日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発1124第1号
- ・令和5年6月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0626第1号
- ・令和5年9月25日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0925第4号
- ・令和7年3月27日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0327第4号

電子化された添付文書を閲覧する
➡ 専用アプリ「添文ナビ」を利用する



専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることによりPMDAホームページに掲載された電子添文、電子化された本資料をご覧いただけます。紙媒体でご入用の場合には、当社医薬情報担当者又は下記問い合わせ先までご連絡ください。

デュピクセント皮下注シリンジ



デュピクセント皮下注ペン



【紙媒体の添付文書請求先】

ソノフィ株式会社 カスタマー・サポート・センター(フリーダイヤル0120-852-297)

【受付時間】月～金 8:45～18:00(祝日・会社休日を除く)

投与対象患者の選択(アトピー性皮膚炎・小児アトピー性皮膚炎)

▶ 適応となる患者

□ 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てください。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

○ アトピー性皮膚炎

【効能又は効果に関する注意】

〈アトピー性皮膚炎〉

- 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.1-17.1.3参照]
5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

デュピクセント電子添文「4.効能又は効果」、「5.効能又は効果に関する注意」参照

【参考】臨床試験での対象患者

国際共同第Ⅲ相検証的試験(ステロイド外用薬併用療法:CHRONOS:R668-AD-1224)

日本の分類でストロングク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の患者^{注1)}を対象とした。

投与期間中は保湿剤とストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬の併用を必須とし、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。

国際共同第Ⅲ相検証的試験(単独療法:SOLO 1:R668-AD-1334)

日本の分類でストロングク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2)}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の患者^{注1)}を対象とした。

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。

小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相検証的試験(ステロイド外用薬併用療法:EFC16823)

日本の分類でミディアムからストロングクラスのステロイド外用薬で効果不十分な、生後6ヶ月以上18歳未満の中等症から重症の日本人患者^{注3)}を対象とした。

投与期間中は保湿剤とミディアムクラスのステロイド外用薬の併用を必須とし、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1)・医師(主治医)による全般評価(IGA)スコアが3以上

・Eczema Area and Severity Index (EASI)スコアが16以上

・体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が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
(評価指標の詳細は次ページを参照ください)。

注2) 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、全身性の影響等)を認めた患者

注3) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、体表面積に占めるAD病変の割合が10%超、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上(12歳以上18歳未満)、かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上(6歳以上12歳未満)、又は搔破/かゆみNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上(生後6ヶ月以上6歳未満)

皮膚病変IGA (Investigator's Global Assessment)スコア

医師(主治医)による皮膚病変の全般的な評価で、デュピクセントの臨床試験では以下を基準とした0~4の5段階評価で評価した。

| スコア | |
|--------|---|
| 0=消失 | アトピー性皮膚炎による炎症の徴候なし |
| 1=ほぼ消失 | かろうじて認識できる紅斑又はごく軽度の病変の隆起(丘疹形成/浸潤) |
| 2=軽症 | 目で検知可能、薄いピンク色の紅斑、及びごく軽度の隆起(丘疹形成/浸潤) |
| 3=中等症 | くすんだ赤色、明らかに認識可能な紅斑、明らかに認識できる隆起(丘疹形成/浸潤)、ただし広範ではない |
| 4=重症 | 深紅/暗赤色の紅斑、著明かつ広範な隆起(丘疹形成/浸潤) |

EASI(Eczema Area and Severity Index)スコア

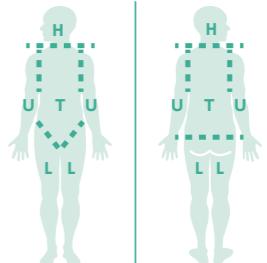
4つの身体部位ごとに4つの皮疹の要素の重症度を評価し、合計する。

この値に病変が体表面積に占める割合を掛け、さらに各部位の係数を掛ける。

4つの身体部位のスコアを合計してEASIスコアとする。

EASIスコアの範囲は0~72である。

(0=症状なし、0.1~1.0=ほぼ寛解、1.1~7.0=軽症、
7.1~21.0=中等症、21.1~50.0=重症、50.1~72.0=最重症)



H=頭頸部 T=体幹 U=上肢 L=下肢 *図は8歳以上の患者を示す

| 身体部位 | 紅斑 | 浮腫/丘疹 | 搔破痕 | 苔癬化 | 部位スコア | 係数* | スコア |
|----------------------|---------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------|-----|
| 頭頸部 | (____ + | ____ + | ____ + | ____) | × ____ | × 0.1 (8歳以上) × 0.2 (7歳以下) | |
| 体幹 | (____ + | ____ + | ____ + | ____) | × ____ | × 0.3 | |
| 上肢 | (____ + | ____ + | ____ + | ____) | × ____ | × 0.2 | |
| 下肢 | (____ + | ____ + | ____ + | ____) | × ____ | × 0.4 (8歳以上) × 0.3 (7歳以下) | |
| 【重症度】 | | | | | | 合計 | |
| 【湿疹面積に基づく部位スコア】 | | | | | | | |
| 0:なし 1:軽度 2:中等度 3:重症 | | | | | | 0:0% 1:1-9% 2:10-29% 3:30-49% | |
| | | | | | | 4:50-69% 5:70-89% 6:90-100% | |

*頭頸部及び下肢は7歳以下では係数が異なります。8歳以上は上、7歳以下は下に記載の係数をご使用ください。

EASI-Japan/Japanese-Version of 14 Apr 17-Mapi.
ID058819/EASI_LA11.0_jpn-JP.doc /
instrument controlled by Wiley
Hanifin JM et al. Exp Dermatol 2001;10:11-18
Lesher YA et al. Br J Dermatol 2015;172:1353-1357

そう痒関連NRS(Numerical Rating Scale:数値評価スケール)スコア

かゆみの重症度を評価するために設計された患者報告アウトカムで、患者は以下の質問に回答する。

「過去24時間で最もひどかったときのかゆみの重症度を、0~10の間の数値(「0=全くかゆみがない状態」、「10=想像できる範囲で最もひどいかゆみ」)でお答えください」

投与対象患者の選択(気管支喘息・小児気管支喘息)

▶ 適応となる患者

- 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与してください。
- 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、IgE等)の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行ってください。

【効能又は効果】

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

【効能又は効果に関連する注意】

〈気管支喘息〉

- 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、IgE等)の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6参照]
- 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

デュピクセント電子添文「4.効能又は効果」、「5.効能又は効果に関連する注意」参照

【参考】臨床試験での対象患者(成人及び12歳以上の小児)

国際共同第Ⅲ相検証的試験(QUEST:EFC13579)

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療してもコントロール不良の12歳以上の中等症から重症の気管支喘息患者^{注1)}を対象とした。

注1)・既存治療として中用量又は高用量の吸入ステロイド薬(ICS)(フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg以上/日(又はICS等価量)、最高用量はフルチカゾンプロピオン酸エステル2000μg/日[又はICS等価量]までとする)^{*}を2剤目の長期管理薬(長時間作用性β₂刺激薬[LABA]、ロイコトリエン受容体拮抗薬[LTRA]など)とともに併用投与している。

・気管支拡張薬投与前の1秒量(FEV₁)が成人では予測正常値の80%以下、思春期では90%以下。また、FEV₁の改善率が12%以上かつ改善量が200mL以上の可逆性を認める。

・投与前1年内に喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診したことがある又は喘息悪化に対してステロイド薬の全身投与を1回以上受けたことがある。

※ 日本では18歳以上の場合、フルチカゾンプロピオン酸エステル400μg以上/日(又はICS等価量)とし、12~17歳ではフルチカゾンプロピオン酸エステル200μg以上/日(又はICS等価量)とした。

国際共同第Ⅲ相検証的試験:QUEST:EFC13579^{1,2)}

■ 年間重度喘息増悪*発生率[52週間]

| 区分(ベースライン時) | 年間重度喘息増悪発生率 | | 回/人・年(例数) |
|---------------|-------------|-------------|---------------------|
| | 300mg群 | プラセボ群 | |
| 全体集団 | 0.560 (633) | 1.092 (321) | 0.540 [0.430,0.680] |
| 血中好酸球(/μL) | | | |
| 150未満 | 0.805 (181) | 0.779 (83) | 1.149 [0.747,1.767] |
| 150以上300未満 | 0.475 (175) | 0.845 (95) | 0.557 [0.350,0.888] |
| 300以上500未満 | 0.496 (136) | 1.393 (68) | 0.366 [0.225,0.596] |
| 500以上 | 0.413 (141) | 1.486 (74) | 0.287 [0.184,0.449] |
| FeNO(ppb) | | | |
| 25未満 | 0.639 (317) | 0.863 (144) | 0.792 [0.572,1.098] |
| 25以上50未満 | 0.489 (186) | 1.183 (97) | 0.442 [0.282,0.693] |
| 50以上 | 0.485 (124) | 1.444 (75) | 0.305 [0.188,0.494] |
| 総IgE濃度(IU/mL) | | | |
| 61未満 | 0.681 (149) | 0.792 (83) | 0.817 [0.511,1.307] |
| 61以上167未満 | 0.535 (156) | 1.344 (74) | 0.420 [0.275,0.641] |
| 167以上449未満 | 0.616 (164) | 1.008 (84) | 0.685 [0.424,1.106] |
| 449以上 | 0.402 (157) | 1.291 (77) | 0.375 [0.232,0.606] |
| ICS用量 | | | |
| 中用量 | 0.444 (303) | 0.997 (151) | 0.471 [0.329,0.674] |
| 高用量 | 0.676 (323) | 1.186 (167) | 0.615 [0.456,0.830] |

* 全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診

** 負の二項回帰モデル(固定効果:投与群・年齢・地域[複数国]の併合]、ベースライン時の血中好酸球数区分及びベースライン時のICS用量、共変量:治療開始前1年内の重度喘息増悪の発生回数)

■ 気管支拡張薬投与前のFEV₁(L)の変化量[12週時]

| 区分(ベースライン時) | ベースラインからの変化量(L) | | 平均値±標準偏差(例数) |
|---------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | 300mg群 | プラセボ群 | |
| 全体集団 | 0.31±0.43 (610) | 0.18±0.39 (313) | 0.13 [0.08,0.18] |
| 血中好酸球(/μL) | | | |
| 150未満 | 0.19±0.37 (176) | 0.11±0.41 (83) | 0.09 [-0.01,0.18] |
| 150以上300未満 | 0.22±0.45 (168) | 0.22±0.36 (90) | -0.00 [-0.10,0.10] |
| 300以上500未満 | 0.36±0.39 (131) | 0.17±0.39 (66) | 0.18 [0.07,0.30] |
| 500以上 | 0.50±0.45 (135) | 0.22±0.41 (73) | 0.30 [0.19,0.42] |
| FeNO(ppb) | | | |
| 25未満 | 0.20±0.37 (309) | 0.17±0.36 (141) | 0.03 [-0.04,0.10] |
| 25以上50未満 | 0.32±0.40 (182) | 0.18±0.37 (94) | 0.12 [0.03,0.21] |
| 50以上 | 0.59±0.51 (113) | 0.20±0.48 (73) | 0.39 [0.26,0.52] |
| 総IgE濃度(IU/mL) | | | |
| 61未満 | 0.21±0.36 (143) | 0.19±0.39 (78) | 0.05 [-0.04,0.14] |
| 61以上167未満 | 0.28±0.38 (151) | 0.23±0.40 (73) | 0.05 [-0.05,0.15] |
| 167以上449未満 | 0.34±0.47 (156) | 0.08±0.31 (83) | 0.26 [0.15,0.36] |
| 449以上 | 0.39±0.49 (154) | 0.24±0.46 (76) | 0.13 [0.01,0.25] |
| ICS用量 | | | |
| 中用量 | 0.29±0.43 (294) | 0.16±0.39 (148) | 0.14 [0.06,0.22] |
| 高用量 | 0.32±0.43 (309) | 0.20±0.40 (162) | 0.12 [0.04,0.19] |

* MMRMモデル(固定効果:投与群・年齢・性別・身長・地域[複数国]の併合]、ベースライン時の血中好酸球数区分・ベースライン時のICS用量、

投与群・来院の交互作用及びベースライン・来院の交互作用、共変量:ベースラインのFEV₁値)

試験概要

【目的】 中用量または高用量のICS(吸入ステロイド薬)及び他の長期管理薬でコントロールできない、中等症から重症の気管支喘息患者(12歳以上)を対象に、既存治療の併用下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価する。

【対象】 中用量または高用量のICS及び他の長期管理薬でコントロールできない、中等症から重症の気管支喘息患者1,902例(日本人患者114例を含む)

【方法】 デュピクセントを初回400mg、以降200mgを2週に1回皮下投与する群(デュピクセント200mg/2週群)^{*}、200mg/2週群と同量(1.14mL)を投与するプラセボ群、デュピクセントを初回600mg、以降300mgを2週に1回皮下投与する群(デュピクセント300mg/2週群)、300mg/2週群と同量(2mL)を投与するプラセボ群に各2:1で無作為割付けし、52週間治療したのち、安全性の追跡(12週間)を行った。
※国内未承認の用法・用量

【評価項目】 主要評価項目は52週間における年間重度喘息増悪発生率、12週時における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量とした。副次評価項目は12週時における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化率(重要な副次評価項目)などとした。薬力学的評価項目は血中好酸球数、FeNO、血清総IgEを含むバイオマーカーとした。

【有害事象】 有害事象はプラセボ群の83.1%(527/634例)、デュピクセント群の81.0%(1,023/1,263例)に発現した。主な有害事象はプラセボ群でウイルス性上気道感染(19.6% [124例])、気管支炎(14.0% [89例])等であり、デュピクセント群でウイルス性上気道感染(18.2% [230例])、注射部位反応(16.8% [212例])等だった。重篤な有害事象^{*}はプラセボ群で7.8% (62/792例)、デュピクセント群で8.1% (127/1,567例)に発現し、最も多く報告された有害事象は両群とも喘息(プラセボ群18例、デュピクセント群23例)だった。投与中止に至った有害事象^{*}はプラセボ群で4.3% (34/792例)、デュピクセント群で4.7% (73/1,567例)に発現した。このうちプラセボ群で2例以上に発現し、デュピクセント群よりも多く報告された有害事象は帯状疱疹(0.4% [3例])等だった。またデュピクセント群で多く報告された有害事象は注射部位紅斑(200mg/2週群で0.5% [4例]、300mg/2週群で1.5% [12例])だった。本試験において、死亡例はプラセボ群で3例(自殺既遂、甲状腺未分化癌、肺塞栓症が各1例)、デュピクセント200mg/2週群で1例(肺塞栓症)、デュピクセント300mg/2週群で4例(心肺停止、呼吸抑制に伴う心肺停止、急性心筋梗塞、心室性頻脈及び多臓器機能不全症候群を伴ううつ血性心不全)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
※重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象については本試験のみの具体的な事象が公開されないため、本試験及び第IIb相試験との併合解析について示す

1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC13579] (承認時評価資料)、2) Castro M et al. N Engl J Med 2018;378:2486-2496
本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

投与対象患者の選択(気管支喘息・小児気管支喘息)

【参考】臨床試験での対象患者(6歳以上12歳未満の小児)

海外第Ⅲ相試験(VOYAGE:EFC14153試験及び国内第Ⅲ相試験(LTS14424日本サブ試験))

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療してもコントロール不良の6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者^{注1)}を対象とした。

注1) 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- 1.6歳以上12歳未満
- 2.スクリーニングの12カ月以上前にGINA2015に基づき喘息と診断された
- 3.中用量又は高用量のICS及びその他1剤の長期管理薬(LABA、LTRA、メチルキサンチン類)、又は高用量ICSのみをスクリーニングの3カ月以上前から使用し、かつ1カ月以上前から一定用量で使用している
- 4.スクリーニング時及びベースライン時に気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の95%以上又は気管支拡張薬投与前のFEV₁/FVCが0.85未満
5. EFC14153:無作為化前に発作治療薬(salbutamol 200~400μg又はlevosalbutamol 45~90μg)投与後のFEV₁に10%以上の可逆性が認められる(スクリーニング前12カ月以内に、可逆性が記録されている又はメタコリンに対する気道過敏性が陽性であることをもって代えることができる)

LTS14424試験:組入れ前に発作治療薬(salbutamol 200~400μg)投与後のFEV₁に10%以上の可逆性が認められる(スクリーニング前12カ月以内に、可逆性が記録されている又はメタコリンに対する気道過敏性が陽性であることをもって代えることができる)

- 6.スクリーニング前1年以内に喘息悪化に対してステロイド薬の全身投与を1回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した

- 7.EFC14153試験:スクリーニング期間に、以下の1つ以上を満たす

①ACQ-5スコアが1.5以上である日が1日以上

②週に3日以上の発作治療薬(salbutamol又はlevosalbutamol)の使用が1週間以上

③1回以上の発作治療薬の使用を要する喘息症状による睡眠覚醒

④週に3日以上の喘息症状が1週間以上

LTS14424試験:スクリーニング時及びベースライン時のACQ-5スコアが1.5以上、かつ、スクリーニング時の血中好酸球数が150/μL以上又はFeNOが20 ppb以上

<主な除外基準>

- 1.EFC14153試験:体重16kg未満、LTS14424試験:体重15kg未満
- 2.肺の機能障害をきたし得る喘息以外の慢性肺疾患有する
- 3.スクリーニング前130日以内に抗IgE療法(オマリズマブ)を実施した
- 4.スクリーニング前110日以内に抗IL-5抗体療法(メポリズマブ)実施した[LTS14424試験のみに適用]
- 5.スクリーニング前2カ月又は半減期の5倍の期間のいずれか長い期間の内に、生物製剤又は免疫抑制薬を使用した
- 6.アレルゲン免疫療法について、以下のいずれかを満たす
 - ①スクリーニング前3カ月以内に開始した
 - ②スクリーニング1カ月前以内に用量を変更した
 - ③スクリーニング期間又は本剤投与期間に開始又は用量変更を予定している

海外第Ⅲ相試験(VOYAGE:EFC14153試験)

■ 投与52週後までの年間重度喘息増悪発現率(2型炎症性喘息集団^{注1)}及びITT集団)

| 対象集団 | 2型炎症性喘息集団 | | ITT集団 | |
|---|------------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 投与群 | 本剤群 (236例) | プラセボ群 (114例) | 本剤群 (273例) | プラセボ群 (135例) |
| 総観察期間(人・年) | 229.6 | 112.7 | 266.0 | 133.9 |
| 喘息増悪発現件数(回) | 82 | 81 | 92 | 86 |
| 年間増悪発現率 ^{注2)} (回/人・年) [95%信頼区間] | 0.305 [0.223, 0.416] | 0.748 [0.542, 1.034] | 0.278 [0.208, 0.372] | 0.608 [0.447, 0.826] |
| プラセボ群との比 ^{注2)} [95%信頼区間] p値 ^{注2,3)} | 0.407 [0.274, 0.605] <0.0001 | | 0.458 [0.313, 0.671] - | |

注1) ベースライン時の血中好酸球数が150/μL以上又はベースライン時のFeNOが20 ppb以上の患者集団

注2) 投与群、年齢、ベースライン時の体重区分、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のFeNO区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

注3) 有意水準両側5%

■ 投与12週時における気管支拡張薬投与前FEV₁の予測値に対する割合のベースラインからの変化量(2型炎症性喘息集団^{注4)}及びITT集団)

| 対象集団 | 2型炎症性喘息集団 | | ITT集団 | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 投与群 | 本剤群 (236例) | プラセボ群 (114例) | 本剤群 (273例) | プラセボ群 (135例) |
| ベースライン | 77.66±14.38 (236) | 78.36±14.51 (114) | 77.63±14.72 (273) | 78.98±14.74 (135) |
| 投与12週後 | 87.84±14.65 (228) | 83.25±15.49 (111) | 87.81±14.53 (264) | 83.80±15.36 (132) |
| ベースラインからの変化量 | 10.26±16.07 (228) | 4.68±13.13 (111) | 10.30±16.41 (264) | 4.62±13.09 (132) |
| プラセボ群との差 ^{注5,6)} [95%信頼区間] | 5.21 [2.14, 8.27] | | 4.68 [1.87, 7.49] | |

平均値標準偏差(例数)又は最小二乗平均値

注4) ベースライン時の血中好酸球数が150/μL以上又はベースライン時のFeNOが20 ppb以上の患者集団

注5) 投与群、ベースラインの体重区分、地域、民族、ベースラインの好酸球数区分、ベースラインのFeNO区分、ベースラインのICS用量、評価時点、ベースライン値と評価時点の交互作用、ベースラインのFEV₁の予測値に対する割合及びベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

注6) 有意水準両側5%

投与対象患者の選択(気管支喘息・小児気管支喘息)

■ バイオマーカーの区別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発現率(ITT集団)

| マーカー | 区分 (ベースライン時) | 重度喘息増悪の年間発現率 | | プラセボ群との比 ^{注7)} [95%信頼区間] |
|--------|----------------------|--------------|------------|--------------------------------------|
| | | 本剤群 | プラセボ群 | |
| 血中好酸球数 | 150/μL未満 | 0.178 (50) | 0.113 (27) | 1.568 [0.509, 4.833] |
| | 150/μL以上 300/μL未満 | 0.297 (48) | 0.705 (24) | 0.422 [0.205, 0.871] |
| | 300/μL以上 500/μL未満 | 0.205 (49) | 0.550 (36) | 0.373 [0.169, 0.819] |
| | 500/μL以上 | 0.249 (126) | 0.749 (48) | 0.332 [0.177, 0.622] |
| FeNO | 20ppb未満 | 0.274 (124) | 0.465 (69) | 0.591 [0.338, 1.032] |
| | 20ppb以上 35ppb未満 | 0.292 (63) | 0.453 (37) | 0.646 [0.290, 1.436] |
| | 35ppb以上 | 0.215 (78) | 0.814 (25) | 0.264 [0.134, 0.522] |
| 総IgE濃度 | 100IU/mL未満 | 0.048 (55) | 0.101 (36) | 0.474 [0.174, 1.288] |
| | 100IU/mL以上 | 0.278 (212) | 0.660 (97) | 0.422 [0.280, 0.635] |

回/人・年(例数)

注7) 投与群、年齢、ベースライン時の体重区分、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のFeNO区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

試験概要

- 【目的】 中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療してもコントロール不良の6歳以上12歳未満の小児喘息患者を対象に、既存療法の併用下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性・安全性を評価する
- 【対象】 中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療してもコントロール不良の6歳以上12歳未満の小児喘息患者402例(本剤群268例、プラセボ群134例)
- 【方法】 ベースライン時の体重が30kg以下の患者ではデュピクセント100mgを2週間に1回、ベースライン時の体重が30kg超の患者ではデュピクセント200mgを2週間に1回皮下投与し、52週間投与した
- 【評価項目】 主要評価項目は投与52週後までの年間重度喘息増悪の発現状況(年間増悪発現率及び喘息増悪発現件数)とし、副次評価項目として投与12週時における気管支拡張薬投与前FEV₁の予測値に対する割合のベースラインからの変化量、バイオマーカーの区別の投与52週後までの年間重度喘息増悪の発現率などとした。
- 【有害事象】 有害事象は本剤群83.0%(225/271例)、プラセボ群79.9%(107/134例)に認められ、本剤群における主な事象は上咽頭炎18.5%(50/271例)、上気道感染12.9%(35/271例)、注射部位紅斑12.9%(35/271例)、ウイルス性上気道感染12.2%(33/271例)、注射部位浮腫10.3%(28/271例)であった。重篤な有害事象は本剤群4.8%(13/271例)、プラセボ群4.5%(6/134例)に認められ、このうち本剤群に認められた肺炎、霧視/頭痛/好酸球増加症各1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群1.8%(5/271例)、プラセボ群1.5%(2/134例)に認められた。

国内第Ⅲ相試験(LTS14424日本サブ試験)

■ 投与12週時における気管支拡張薬投与前FEV₁の予測値に対する割合のベースラインからの変化量(ITT集団)

| 投与例/投与群 | 本剤投与群 | 平均値±標準偏差(例数) | | |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | 100mg Q2W群 | 300mg Q4W群 | 200mg Q2W群 |
| ベースライン | 87.00±8.01(13) | 89.67±9.02(3) | 83.67±5.51(3) | 87.29±9.05(7) |
| 投与12週時 | 94.08±6.33(13) | 97.00±4.58(3) | 89.67±2.52(3) | 94.71±7.52(7) |
| ベースラインからの変化量 [95% CI] | 7.08±6.78(13) [2.98, 11.17] | 7.33±4.51(3) [-3.87, 18.53] | 6.00±4.36(3) [-4.83, 16.83] | 7.43±8.83(7) [-0.74, 15.59] |

平均値±標準偏差(例数)

■ 投与52週までの重度喘息増悪の発現状況(ITT集団)

| 試験名 | LTS14424日本サブ試験 | | | |
|----------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 投与例/投与群 (13例) | 本剤投与群 (13例) | 100mg Q2W群 (3例) | 300mg Q4W群 (3例) | 200mg Q2W群 (7例) |
| | | 13.0 | 3.0 | 3.0 |
| 喘息増悪発現患者数 (例数(%)) | 0回 | 10(76.9) | 3(100) | 2(66.7) |
| | 1回 | 1(7.7) | 0 | 0 |
| | 2回 | 1(7.7) | 0 | 0 |
| | 3回 | 1(7.7) | 0 | 1(33.3) |
| | ≥4回 | 0 | 0 | 0 |
| 年間増悪発現率(回/人・年)* | 0.462 | 0 | 1.001 | 0.430 |

* 喘息増悪発現件数を総観察期間で除した数値を年間増悪発現率として記載した。

試験概要

- 【目的】 中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療してもコントロール不良の6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者を対象に、既存療法の併用下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性・安全性を評価する。
- 【対象】 中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療してもコントロール不良の6歳以上12歳未満の日本人小児喘息患者13例
- 【方法】 ベースライン時の体重が30kg以下の患者ではデュピクセント100mgを2週間に1回若しくは300mgを4週間に1回、ベースライン時の体重が30kg超の患者ではデュピクセント200mgを2週間に1回皮下投与し、52週間投与した。
- 【評価項目】 主要評価項目は投与12週時における気管支拡張薬投与前FEV₁の予測値に対する割合のベースラインからの変化量とした。副次評価項目として重度喘息増悪の発現状況(年間増悪発現率及び喘息増悪発現患者数)などとした。
- 【有害事象】 有害事象は本剤投与例全例に認められ、主な有害事象はインフルエンザ46.2%(6/13例)、発熱46.2%(6/13例)、上咽頭炎38.5%(5/13例)、咽頭炎38.5%(5/13例)、気管支炎23.1%(3/13例)、喘息15.4%(2/13例)であった。重篤な有害事象は本剤投与例13例中4例に認められ、喘息2例、インフルエンザ1例、気管支炎1例で、いずれも本剤の投与中止には至らなかった。

投与対象患者の選択(慢性閉塞性肺疾患)

▶ 適応となる患者

- 最新のガイドライン等を参考に、長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)及び吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA)の併用療法で全身性ステロイド薬の投与等が必要な増悪をきたす患者に本剤を追加して投与してください。
- 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、慢性閉塞性肺疾患の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数等)を考慮した上で、適応患者の選択を行ってください。

【効能又は効果】

慢性閉塞性肺疾患(既存治療で効果不十分な患者に限る)

【効能又は効果に関連する注意】

(慢性閉塞性肺疾患)

- 5.10 最新のガイドライン等を参考に、長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)及び吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA)の併用療法で全身性ステロイド薬の投与等が必要な増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- 5.11 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、慢性閉塞性肺疾患の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数等)を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照]
- 5.12 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

デュピクセント電子添文「4.効能又は効果」、「5.効能又は効果に関連する注意」参照

【参考】臨床試験での対象患者

国際共同第Ⅲ相検証的試験(BOREAS:EFC15804)

LABA、LAMA及び吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA)の併用療法で効果不十分^{注1)}な慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした。

注1) 気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.7未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下の気流閉塞、組入れ前の1年以内に中等度の増悪が2回以上又は重度の増悪が1回以上かつMRC息切れスケールでGrade2以上、スクリーニング時の血中好酸球数が300/ μ L以上の患者

国際共同第Ⅲ相検証的試験(BOREAS:EFC15804)¹⁾

■ 中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率(ITT集団) [52週間]

| 背景因子 | 本剤群 | プラセボ群 | プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] |
|-----------------------------------|------------------|------------|-------------------------------------|
| 全体集団 | 0.79 (463) | 1.11 (468) | 0.708 [0.583, 0.860] |
| 組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベント | 2回以下 | 0.55 (366) | 0.71 (346) |
| | 3回 | 0.89 (57) | 1.41 (90) |
| | 4回以上 | 1.26 (40) | 2.05 (32) |
| ベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV ₁ | 中央値(1.21L)未満 | 0.81 (234) | 1.08 (232) |
| | 中央値(1.21L)以上 | 0.49 (228) | 0.80 (236) |
| スクリーニング期間の最大血中好酸球数 | 500/ μ L未満 | 0.78 (307) | 0.98 (295) |
| | 500/ μ L以上 | 0.40 (156) | 0.85 (173) |
| ベースラインのFeNO | 20ppb未満 | 0.71 (238) | 0.85 (253) |
| | 20ppb以上 | 0.60 (190) | 1.00 (186) |
| ベースラインの血清中総IgE濃度 | 100 IU/mL未満 | 0.73 (194) | 0.80 (211) |
| | 100 IU/mL以上 | 0.59 (244) | 1.10 (230) |
| ベースラインの血漿中エオタキシン-3濃度 | 中央値(151pg/mL)未満 | 0.71 (233) | 1.00 (223) |
| | 中央値(151pg/mL)以上 | 0.61 (223) | 0.88 (242) |
| ベースラインの血清中PARC | 中央値(72.3ng/mL)未満 | 0.70 (222) | 0.99 (231) |
| | 中央値(72.3ng/mL)以上 | 0.63 (230) | 0.90 (228) |

回/人・年(例数)

a) 投与群、地域、ベースライン時のICS高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況(現喫煙者/それ以外)、ベースライン時の疾患重症度(気管支拡張薬投与後のFEV₁の予測値に対する割合)及び組入れ前1年以内の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの回数(2回以下/3回/4回以上)(対象とする部分集団に関する変数を除く)を説明変数とし、対数変換した観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

■ 気管支拡張薬投与前のFEV₁(L)のベースラインからの変化量(ITT集団) [12週時]

| 背景因子 | 本剤群 | プラセボ群 | プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} |
|----------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------|
| 全体集団 | 0.14±0.37 (444) | 0.06±0.30 (437) | 0.080 [0.038, 0.122] |
| スクリーニング期間の最大血中好酸球数 | 500/ μ L未満 | 0.10±0.32 (295) | 0.05±0.28 (274) |
| | 500/ μ L以上 | 0.23±0.44 (149) | 0.07±0.34 (163) |
| ベースラインのFeNO | 20ppb未満 | 0.09±0.29 (226) | 0.02±0.23 (236) |
| | 20ppb以上 | 0.22±0.45 (183) | 0.10±0.37 (175) |
| ベースラインの血清中総IgE濃度 | 100 IU/mL未満 | 0.10±0.29 (187) | 0.06±0.30 (194) |
| | 100 IU/mL以上 | 0.19±0.43 (234) | 0.07±0.30 (217) |
| ベースラインの血漿中エオタキシン-3濃度 | 中央値(151pg/mL)未満 | 0.14±0.35 (224) | 0.07±0.30 (204) |
| | 中央値(151pg/mL)以上 | 0.16±0.38 (213) | 0.05±0.30 (230) |
| ベースラインの血清中PARC | 中央値(72.3ng/mL)未満 | 0.14±0.37 (213) | 0.05±0.30 (210) |
| | 中央値(72.3ng/mL)以上 | 0.15±0.36 (220) | 0.07±0.30 (219) |

平均値土標準偏差(例数)

a) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時のICS用量、スクリーニング時の喫煙状況、来院時点及びベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁、並びに交互作用として投与群-来院時点、ベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁-来院時点を説明変数としたMMRM

試験概要

【目的】 以下の【対象】に示す慢性閉塞性肺疾患患者(40歳以上80歳以下)を対象にデュピクセントの有効性、安全性を評価する。

【対象】 LABA、LAMA及び吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA)の併用療法で効果不十分^{注1)}な慢性閉塞性肺疾患患者931例(日本人患者13例を含む)

注1) 気管支拡張薬投与後のFEV₁/努力肺活量比が0.7未満かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測値の30%超70%以下の気流閉塞、組入れ前の1年以内に中等度の増悪が2回以上又は重度の増悪が1回以上かつMRC息切れスケールでGrade2以上、スクリーニング時の血中好酸球数が300/ μ L以上の患者

【方法】 デュピクセント300mgを52週まで2週に1回皮下投与する群(デュピクセント300mg Q2W群)、プラセボを52週まで2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1で無作為化割り付けし、52週間投与した後、12週間観察した。

【評価項目】 主要評価項目は52週間における中等度^{注1)}又は重度^{注2)}の慢性閉塞性肺疾患増悪イベント^{注3)}の年間発現率とした。重要な副次評価項目は12週時における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量、52週間における気管支拡張薬投与前のFEV₁のベースラインからの変化量などとした。

【有害事象】 有害事象はプラセボ群で76.4% (357/467例)、デュピクセント群で77.8% (361/464例)に発現し、主なものはプラセボ群で上気道感染9.9% (46/467例)、上咽頭炎9.6% (45/467例)、頭痛7.1% (33/467例)等であり、デュピクセント群で上咽頭炎9.5% (44/464例)、頭痛8.2% (38/464例)、上気道感染8.0% (37/464例)等であった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で15.6% (73/467例)、デュピクセント群で14.0% (65/464例)であり、主なものはプラセボ群で慢性閉塞性肺疾患6.0% (26/467例)、肺炎2.6% (12/467例)、COVID-19、COVID-19肺炎各0.9% (4/467例)、呼吸不全0.6% (3/464例)等、デュピクセント群で慢性閉塞性肺疾患6.0% (28/464例)、肺炎1.3% (6/464例)、COVID-19、COVID-19肺炎各0.6% (3/464例)等であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で3.2% (15/467例)、デュピクセント群で3.0% (14/464例)に認められた。内訳は、プラセボ群でCOVID-19肺炎、帯状帯状疱疹、肺炎、敗血症性ショック、肺の悪性新生物、浸潤性乳管癌、肺腺癌、遠隔転移を伴う肺癌、アルコール乱用、急性心筋梗塞、不整脈、頻脈、慢性呼吸不全、低酸素症、急性腎障害、心突然死が各1例。デュピクセント群で帯状疱疹、肺結核、膀胱移行上皮癌、神経膠芽細胞腫、肺癌第4期(細胞タイプ不明)、肺の悪性新生物、直腸癌、肺扁平上皮癌、脳出血、クローラン病、尋麻疹、横紋筋融解症、注射部位発疹、外傷後疼痛が各1例であった。

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で1.7% (8/467例)、デュピクセント群で2.2% (10/464例)に認められた。内訳は、プラセボ群でCOVID-19肺炎、敗血症性ショック、肺腺癌、呼吸不全/うつ血性心不全、頻脈、急性腎障害/不整脈、心突然死、遠隔転移を伴う肺癌が各1例、デュピクセント群で急性呼吸不全、COVID-19、膀胱移行上皮癌、肺癌第4期(細胞タイプ不明)、肺新生物、肺の悪性新生物、脳出血、肺炎/急性呼吸不全、遠隔転移を伴う胃癌、心原性ショックが各1例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

*1 治験責任医師により記録され、全身性ステロイド薬又は抗腫瘍薬の投与を要する慢性閉塞性肺疾患増悪イベント

*2 治験責任医師により記録され、入院若しくは救急治療部/救急処置室での24時間を超える観察を要する、又は死亡に至った慢性閉塞性肺疾患増悪イベント

*3 中等度及び重度の慢性閉塞性肺疾患増悪イベントはいずれも、14日以上の間隔が空いた場合は個別のイベントとして集計した

1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC15804](承認時評価資料)
本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

▶ 適応となる患者

- 全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いてください

【効能又は効果】

【治療】

【効能又は効果に関する注意】

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

デュピクセント電子添文「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照

【参考】臨床試験での対象患者

國際共同第III相檢証的試驗 (SINUS-52: EFC1428)

既存の薬物療法や手術ではコントロールが不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者^{注1)}を対象としたメタボンフランカルボン酸エステル水和物点滴液併用下で本剤を52週間投与した。

注1) ①両側性の鼻茸を有す

- ①問診の鼻苔と有する
②a)～c)のいずれかの条件を満たす

 - a) 過去2年以内に鼻苔を伴う慢性副鼻腔炎に対する全身性ステロイド薬の治療歴を有する
 - b) 全身性ステロイド薬に対して禁忌又は容忍性が認められない
 - c) 鼻苔を伴う慢性副鼻腔炎に対する手術歴を有する

③内視鏡検査による鼻苔スコアが5以上(両側の合計、各鼻腔におけるスコアは2以上)

④スクリーニングの8週間以上前から鼻閉重症状度スコアが2又は3の状態が持続している

⑤スクリーニングの8週間以上前から嗅覚障害や鼻汁(前鼻漏/後鼻漏)等の症状が持続している

⑥無作為化時における週平均の鼻閉重症状度スコアが1を超える

をいずれも満たす18歳以上の慢性副鼻腔炎患者。

■ 鼻茸スコア (NPS; nasal polyp score)

- 鼻茸を内視鏡的に評価するスコア。
 - 盲検化された中央読影者が、治験実施施設において指定の来院時に実施された鼻内視鏡検査のビデオ記録を読影して評価。
 - 範囲: 0~8 (左右各0~4)

内視鏡所見(右側)

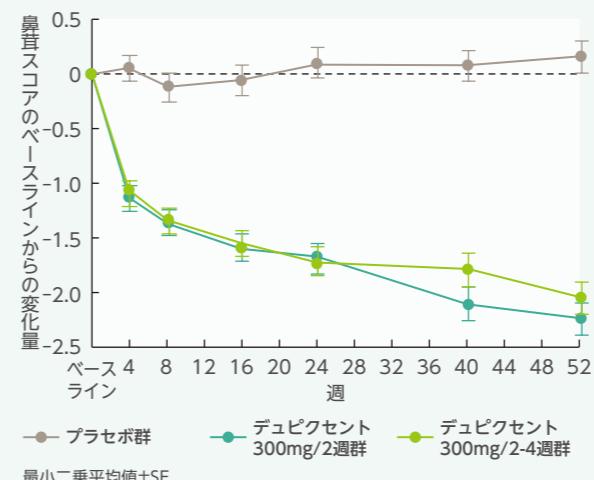
| | |
|--|--|
| | 0 = ポリープなし |
| | 1 = 小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁の下には達していない |
| | 2 = 中鼻甲介下縁の下に達しているポリープを認める |
| | 3 = 大きなポリープが下鼻甲介下縁に達している 又はポリープを中鼻甲介の内側に認める |
| | 4 = 下鼻腔の完全な閉塞を引き起こしている 大きなポリープを認める |

■ 喀閉重症度スコア

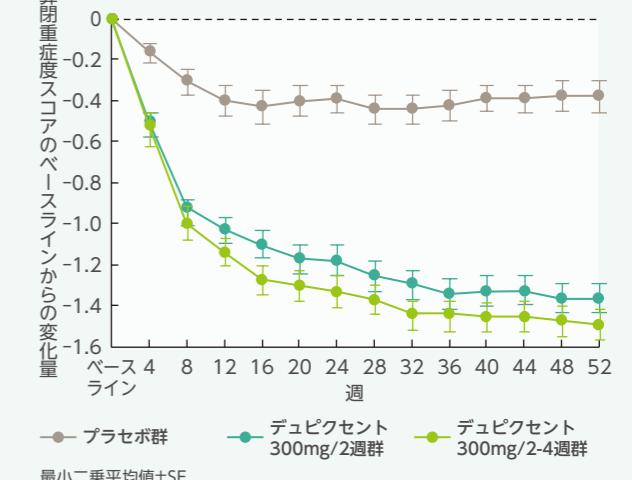
- 患者が毎日午前中に評価する鼻閉症状の重症度スコア。
 - 範囲:0~3(0=症状なし, 1=軽度の症状, 2=中等度の症状, 3=重度の症状)



鼻茸スコア(NPS)のベースラインからの変化量



鼻閉重症度スコア



試驗概要

- 【目的】既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者(18歳以上)を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬による基礎治療下でデュピクセントを皮下投与した場合の有効性、安全性を評価する。

【対象】既存治療でコントロール不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例(日本人患者49例を含む)(p.10参照)

【方法】デュピクセント300mgを52週まで2週に1回皮下投与する群(300mg/2週群)、24週まで2週に1回皮下投与した後、52週まで4週に1回皮下投与する群(300mg/2-4週群)、プラセボを52週まで2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1:1で無作為化割付けし、52週間投与したのち、12週間観察した。患者は併用薬として、1日2回モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液を各鼻孔に2噴霧(50 μ g/噴霧)し全身性ステロイド薬の使用及び手術による救済治療を治験責任医師の判断で行うこと可能とした。

- 【評価項目】【主要評価項目】
 〈本剤300mg/2週群、300mg/2-4週群の併合群〉
 ・24週時における鼻茸スコアのベースラインからの変化量、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量、CT画像によるLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量【日本のみ】

【主な副次評価項目】
 〈本剤300mg/2週群、300mg/2-4週群の併合群〉
 ・24週時における嗅覚障害重症度スコアのベースラインからの変化量、全症状スコアのベースラインからの変化量、CT画像によるLund-Mackayスコアのベースラインからの変化量【日本以外】、SNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量、UPSITスコアのベースラインからの変化量
 〈本剤300mg/2週群〉
 ・52週時における鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及びSNOT-22合計スコアのベースラインからの変化量など

- 【有害事象】(全体集団)
有害事象は本剤300mg/2週群で83.2%(124/149例)、300mg/2-4週群で89.2%(132/148例)、プラセボ群で90.7%(136/150例)に発現した。
主な副作用は、300mg/2週群で注射部位紅斑(7.4%[11例])、注射部位反応(3.4%[5例])、300mg/2-4週群で注射部位紅斑(6.8%[10例])、注射部位反応(5.4%[8例])、偶発的過量投与(4.7%[7例])、注射部位疼痛(3.4%[5例])、注射部位内出血(2.7%[4例])、注射部位腫脹(2.7%[4例])、プラセボ群で注射部位紅斑(7.3%[11例])、注射部位疼痛(2.7%[4例])、注射部位反応(2.0%[3例])、偶発的過量投与(2.0%[3例])であった。
重篤な有害事象は、300mg/2週群で5.4%(8/149例)、300mg/2-4週群で6.8%(10/148例)、プラセボ群で10.0%(15/150例)に発現した。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は300mg/2週群で1例(好酸球増加症)、プラセボ群で1例(慢性副鼻腔炎;手術を必要とする慢性副鼻腔炎症状の悪化)であった。
投与中止に至った有害事象は300mg/2週群で4.0%(6/149例)、300mg/2-4週群で1.4%(2/148例)、プラセボ群で11.3%(17/150例)に発現した。このうち複数例に発現した投与中止に至った有害事象は鼻蓄6例(いずれもプラセボ群)、喘息2例(300mg/2週群及びプラセボ群各1例)であった。その他、300mg/2週群では、毛包炎、鼻の良性新生物、好酸球増加症、薬物過敏症、不眠症、斑状皮疹、関節痛、ループス様症候群が各1例、300mg/2-4週群では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、錯乱状態が各1例、プラセボ群では、慢性副鼻腔炎、不安、失神、側頭葉てんかん、眼瞼浮腫、鼻蓄を伴う慢性副鼻腔炎、発疹、皮膚潰瘍、妊娠、顔面骨骨折が各1例認められた。

に至った有害事象は300mg/2-4週群で1例(外傷性頭蓋内出血)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証の試験[EFC14280] (承認時評価資料)

投与対象患者の選択(結節性痒疹)

▶ 適応となる患者

□ ステロイド外用剤等による治療を施行しても効果が不十分な患者に用いてください。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

○ 結節性痒疹

【効能又は効果に関連する注意】

〈結節性痒疹〉

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

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

デュピクセント電子添文「4.効能又は効果」、「5.効能又は効果に関連する注意」参照

【参考】臨床試験での対象患者

国際共同第Ⅲ相検証的試験(PRIME:EFC16459)

日本の分類でウィークからペリーストロングのステロイド外用薬で効果不十分^{注1)}な、又はステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の結節性痒疹^{注2)}患者を対象とした。

注1) ステロイド外用薬を2週間使用しても最悪のそう痒スコア(WI-NRS)が週平均で7以上、両脚、両腕又は体幹の少なくとも2つの体表面領域に合計20か所以上の結節性痒疹の病変(IGA PN-Sが3又は4相当)を有する患者

注2) 次の所見に基づき診断:6週間以上の持続する慢性そう痒がある、繰り返し搔く病歴又は徵候がある、多発性の限局性/全身性痒疹の結節性皮膚病変がある

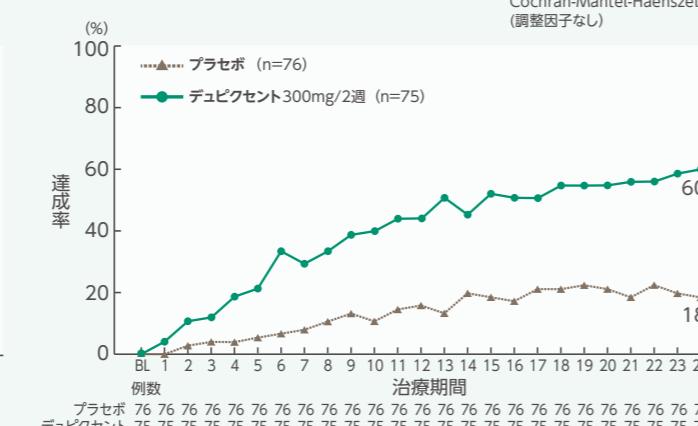
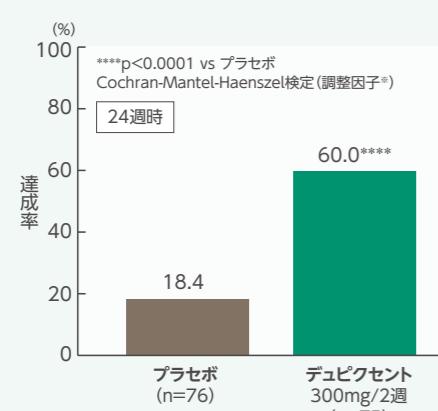
国際共同第Ⅲ相検証的試験(PRIME:EFC16459)¹⁾

■ WI-NRS改善達成率(ITT集団)

【主要評価項目 24週時】

■ WI-NRS改善達成率の推移(ITT集団)

【副次評価項目】



24週までに併用禁止薬/療法又は救済治療が行われた被験者、24週時にデータが欠測している被験者はノンレスポンダーとした。

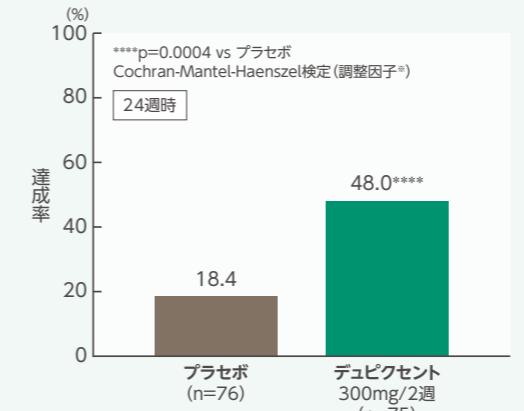
※調整因子:アトピー性併存疾患の既往、TCS又はTCIの安定的使用の有無、地域及びベースラインの抗うつ薬使用の有無

WI-NRS(Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale)

かゆみの重症度を評価するために設計された患者報告アウトカムで、患者は以下の質問に回答する。

「過去24時間で最もひどかったときのかゆみの重症度を、0~10の間の数値(「0=かゆみなし」、「10=想像しうる最悪のかゆみ」)でお答えください。」

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



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

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

医師による皮膚病変の全般的な重症度評価ツールです。

| スコア | カテゴリ | 説明:ステージ(IGA結節性痒疹の重症度) |
|-----|------|---|
| 0 | 消失 | 結節なし (結節数 0個) |
| 1 | ほぼ消失 | ドーム状の触知可能な結節が5個以下の、まろやかな病変 (結節数 約1-5個) |
| 2 | 軽度 | ほとんどが平坦な病変で、ドーム状の触知可能な結節が少数存在する (結節数 約6-19個) |
| 3 | 中等度 | 多くの病変で、部分的に扁平なドーム状の触知可能な結節 (結節数 約20-100個) |
| 4 | 重度 | 多くの病変で、大部分はドーム状の触知可能な結節 (結節数 約100個超) |

試験概要

【目的】 外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない18歳以上の結節性痒疹患者を対象に、そう痒反応に対するデュピクセントの有効性を検証する。

【対象】 外用薬ではコントロール不十分、又は外用薬の使用が推奨されない18歳以上の結節性痒疹患者151例(日本人患者16例含む)

【方法】 ランダム化前のスクリーニング期間中の結節性痒疹に対するTCS又は外用カルシニューリン阻害薬(TCI)治療を問わず、保湿剤(皮膚軟化剤)の1日1回又は2回塗布をDay 1直前の連続7日間のうち5日以上、及び治験期間の36週まで継続した。デュピクセントを初回600mg(300mgを2回注射)、以降300mgを2週に1回皮下投与する群(デュピクセント300mg/2週群)、 placeboを初回(2回注射)投与後、2週に1回皮下投与する群(placebo群)に1:1で割り付け、24週間治療し、その後12週間追跡した。

【評価項目】

【主要評価項目】
・ベースラインから24週までにWI-NRSが4点以上改善(減少)した被験者の割合

【重要な副次評価項目】

・24週でIGA PN-Sが0(消失)又は1(ほぼ消失)であった被験者の割合

【副次評価項目】

・ベースラインから24週までの下記評価項目

WI-NRSがベースラインから4点以上改善(減少)した被験者の割合の推移/WI-NRS変化率と推移/IGA PN-Sが0又は1であった被験者の割合の推移/DLQI変化量及び推移

【有害事象】 副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)は、デュピクセント300mg/2週群で14.7%(11/75例)及び placebo群で13.3%(10/75例)に発現した。主な副作用は、 placebo群では注射部位疼痛、神經皮膚炎が各3例(4.0%)、デュピクセント300mg/2週群で注射部位反応が3例(4.0%)に認められた。重篤又は治験薬投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相検証的試験[EFC16459] (承認時評価資料)
本試験はサノフィ株式会社及びRegeneron Pharmaceuticalsの資金提供により実施された。

結節性痒疹の鑑別診断

「痒疹診療ガイドライン2020」²⁾では、痒疹の診断について、以下のように示されています。

痒疹診療ガイドライン2020

痒疹の診断にあたっては特に以下の疾患との鑑別を臨床および組織学的に行うこと。

- ・疥癬
- ・結節性類天疱瘡 及び 類天疱瘡
- ・一時的棘融解性皮膚症
- ・痒疹型先天性表皮水疱症 など

その他、以下の疾患にも注意が必要です。

- ・虫刺症
- ・穿孔性皮膚

また、デルマドロームとして痒疹が出現している可能性があることにも注意が必要です。

2) 佐藤貴浩ほか:日本皮膚科学会ガイドライン 痒疹診療ガイドライン2020. 日本皮膚科学会雑誌. 2020; 130(7):1607-1626

投与対象患者の選択(特発性の慢性尋麻疹)

▶ 適応となる患者

□ 食物、物理的刺激等の尋麻疹の症状を誘発する要因が特定されず、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の增量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる患者に本剤を追加して投与してください。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

○ 特発性の慢性尋麻疹

【効能又は効果に関する注意】

〈特発性の慢性尋麻疹〉

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

デュピクセント電子添文「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関する注意」参照

試験概要

【目的】 抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない6歳以上80歳以下の特発性の慢性尋麻疹患者を対象にデュピクセントの有効性及び安全性を検証する。

【対象】 抗ヒスタミン薬で効果不十分なオマリズマブ投与歴がない6歳以上80歳以下の特発性の慢性尋麻疹患者138例(うち思春期被験者は4例、児童被験者は2例)

【方法】 スクリーニング後の被験者を、デュピクセントを2週に1回皮下投与する治療群とプラセボを2週に1回皮下投与する群(プラセボ群)に1:1で割り付け、24週間治療し、その後12週間追跡した。デュピクセントの用量は年齢層及び体重区分ごとに以下の通りとした。

■ デュピクセント群

・成人(18歳以上、体重は問わない)及び体重60kg以上の思春期(12歳以上18歳未満)の被験者:初回600mg その後300mg 皮下注/2週投与

・体重30kg以上60kg未満の思春期(12歳以上18歳未満)及び児童(6歳以上12歳未満)*の被験者:初回400mg その後200mg 皮下注/2週投与

・体重15kg以上30kg未満の児童(6歳以上12歳未満)*の被験者:初回600mg その後300mg 皮下注/4週投与*

■ プラセボ群

対応するプラセボ(初回用量の投与を含む)

#:国内においては特発性の慢性尋麻疹に対して承認の範囲外

*:本治験ではランダム化された被験者に体重30kg未満の児童被験者はいなかったため、当該用法・用量は使用されなかった。

【評価項目】 主要評価項目:ISS7のベースラインからの変化量(24週時)

【有害事象】 副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)は、デュピクセント群の14.3%(10/70例)及びプラセボ群の23.5%(16/68例)に発現しました。主な副作用は、デュピクセント群では注射部位紅斑4.3%及び注射部位反応4.3%、プラセボ群では注射部位紅斑5.9%及び注射部位疼痛4.4%でした。重篤及び死亡に至った副作用は認められませんでした。プラセボ群で投与中止に至った副作用(関節炎:1例)が報告されました。

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

【参考】臨床試験での対象患者

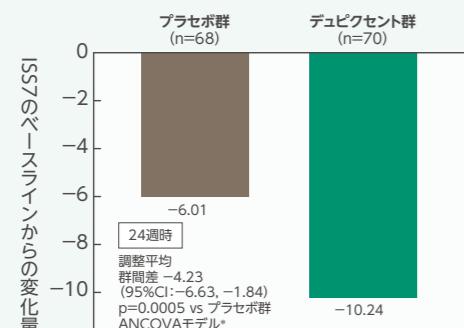
国際共同第III相検証的試験(CUPID A試験)

抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない6歳以上80歳以下の特発性の慢性尋麻疹患者を対象とした。

国際共同第III相検証的試験(CUPID A試験)¹⁾

■ ISS7のベースラインからの変化量(ITT集団)

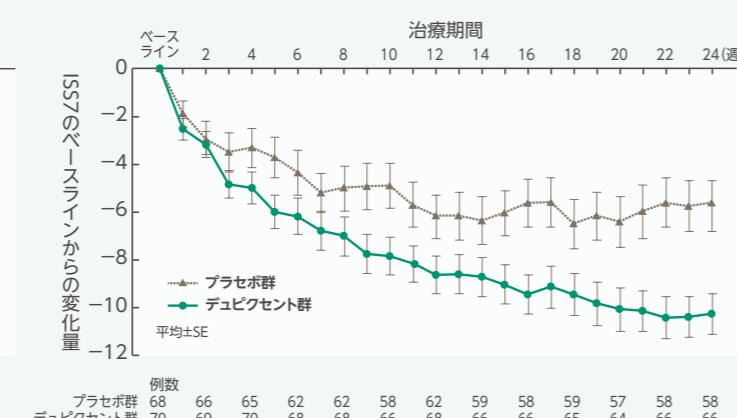
【主要評価項目 24週時】



WOCF法及びMI法により補完
*共变量:ベースラインの測定値、投与群、
ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域

■ ISS7のベースラインからの変化量(ITT集団)

【経時的变化】



投与に際しての注意事項

デュピクセントの投与方法

▶ 適応とならない患者

- 本剤の禁忌【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

デュピクセント電子添文「2.禁忌」参照

▶ 投与に際し注意が必要な患者

□ 他のアレルギー性疾患を合併している患者

本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があります。当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に変化し、喘息等では死亡に至るおそれもあります。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携してください。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してください。

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照

□ 寄生虫感染患者

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ってください。

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」「9.特定の背景を有する患者に関する注意」参照

□ 妊婦

妊娠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してください。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ます。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されています。

デュピクセント電子添文「9.特定の背景を有する患者に関する注意」参照

□ 授乳婦

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

デュピクセント電子添文「9.特定の背景を有する患者に関する注意」参照

□ 高齢者

慎重に投与してください。高齢者では一般的に生理機能（免疫機能等）が低下しています。

デュピクセント電子添文「9.特定の背景を有する患者に関する注意」参照

□ 小児

＜アトピー性皮膚炎＞ 低出生体重児、新生児及び生後6カ月未満の乳児を対象とした臨床試験を実施していません。
 ＜結節性痒疹、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎を伴う慢性副鼻腔炎＞ 小児等を対象とした臨床試験を実施していません。
 ＜特発性の慢性尋麻疹＞ 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。臨床試験において、6歳以上12歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られています。
 ＜気管支喘息＞ 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

デュピクセント電子添文「9.特定の背景を有する患者に関する注意」参照

▶ 用法及び用量

▲ : 300mg製剤 ▲ : 200mg製剤

【アトピー性皮膚炎】

【成人】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



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

60kg以上: 初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔



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



15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔



5kg以上15kg未満: 1回200mgを4週間隔



【結節性痒疹】

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



【用法及び用量に関する注意】はp.19に記載しています。

デュピクセントの投与方法

【特発性の慢性蕁麻疹】

【成人】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



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

60kg以上: 初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔



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



【気管支喘息】

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



【6歳以上12歳未満の小児】通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

30kg以上: 1回200mgを2週間隔



15kg以上30kg未満: 1回300mgを4週間隔



【慢性閉塞性肺疾患】

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

投与開始日



注2) 気管支喘息と初回投与量が異なるので注意してください。

【鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎】

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

なお、症状安定後には、1回300mgを4週間隔で皮下投与できる。

投与開始日



症状安定後は、医師の判断のもとに、2週間隔又は4週間隔で投与することができます。

ただし、他のアレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、気管支喘息等）を合併している場合は、本剤の投与間隔変更後も、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携してください。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示してください。

デュピクセント電子添文「6.用法及び用量」「7.用法及び用量に関する注意」参照

【用法及び用量に関する注意】

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

➤ 投与時の注意 ★投与にあたっては、本剤に同封された「取扱説明書」をご参照ください。

- 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ってください。
- 自己投与に際しては、p.21を参照し、自己投与における注意について確認した上で、自己投与の適用を判断してください。
- 皮膚及び皮下組織が薄い患者（例えば2歳未満の患者）に投与する際には、ペン製剤を用いず、シリンジ製剤を用いてください。

患者に説明する事項

■ 患者に説明する事項

治療を開始するにあたっては、患者又はその家族・介助者に対して、以下の事項について十分に説明してください。

□ アトピー性皮膚炎・小児アトピー性皮膚炎患者における、併用薬について

- 本剤は、疾患を完治させる薬剤ではないため、本剤投与中も、保湿外用剤等を併用する必要があること、また、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を患者に説明してください。
- 患者又はその保護者が理解したことを確認した上で投与してください。

デュピクセント電子添文「5.効能又は効果に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」参照

□ 気管支喘息患者における、使用目的・併用薬について

- 本剤は、既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対する使用できないことを患者に説明してください。
- 本剤は、最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に追加して投与する必要があります。したがって、本剤投与後にも長期管理薬を継続するよう患者に指導してください。
- 本剤の投与開始後に症状がコントロール不良又は悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導してください。

デュピクセント電子添文「5.効能又は効果に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」参照

□ 慢性閉塞性肺疾患患者における、併用薬について

- 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではないことを患者に説明してください。
- 本剤は、最新のガイドライン等を参考に長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)及び吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬が禁忌の場合はLABA及びLAMA)の併用療法で全身性ステロイド薬の投与等が必要な増悪をきたす患者に追加して投与する必要があります。したがって、本剤投与後にも長期管理薬を継続するよう患者に指導してください。
- 本剤の投与開始後に症状がコントロール不良又は悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導してください。

デュピクセント電子添文「5.効能又は効果に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」参照

□ 副作用について(p.22-24ページ参照)

以下の副作用が報告されています。副作用の発現や徴候があった場合は医師に相談するよう指導してください。

- 過敏症(注射部位反応を含む)
- 感染症(寄生虫感染を含む)
- 好酸球増加症

上記以外にも、何か気になる症状があれば速やかに医師に相談するよう指導してください。

デュピクセント電子添文「11.副作用」参照

□ 合併するアレルギー性疾患の治療について

本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があります。他のアレルギー性疾患を併発している患者に対しては、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導してください。

また、他のアレルギー性疾患を担当する医師に対し、デュピクセントを投与していることを伝えるよう指導してください。

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照

□ 長期ステロイド療法を受けている患者について

ステロイド薬の減量が必要な場合は、医師の管理下で徐々に行い、患者が自己判断で急に中止するがないよう指導してください。

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照

□ 生ワクチンの接種について

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ません。ワクチン接種の前に医師に相談するよう指導してください。生ワクチンの接種は避けるように指導してください。

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照

自己投与にあたって

□ 以下の自己投与における注意について確認した上で、自己投与の適用を判断してください。

患者又はその保護者への説明に際しては、患者用冊子「自己注射のためのガイドブック」「治療日誌」等をご活用ください。

ご家族が患者さんに投与する場合は、家族へ十分な教育訓練を実施してください。

□ 自己投与に際して、以下を患者に渡してください。

- ・消毒用アルコール綿
- ・廃棄容器
- ・補助具(患者の希望に応じて) [300mgシリンジの場合]

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

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照



副作用とその対策、投与中の注意点

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

■ 重大な副作用

» 重篤な過敏症

アナフィラキシー(0.1%未満)が報告されています。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれることがあります。

» 好酸球増加症(0.9%)

喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎(0.1%未満)や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(頻度不明)も報告されています。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等の臨床症状の発現に注意してください。

■ その他の副作用

| 副作用の種類 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|-------------|--------|---|------------------|
| 感染症および寄生虫症 | | 結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス | 蟻虫症 |
| 眼障害 | | アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥 | 眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎 |
| 注射部位 | 注射部位紅斑 | 注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、注射部位発疹、注射部位皮膚炎 | |
| 神経系障害 | | 頭痛 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 発疹 | |
| その他 | | 発熱、関節痛 | 血清病、血清病様反応 |

デュピクセント電子添文「11.副作用」参照

〈副作用の症状と対処方法〉

アナフィラキシーショック、アナフィラキシーについて

□ 症状

- 軽症例：薬物投与直後から2時間程度で出現する全身性蕁麻疹、顔面紅潮等の皮膚症状と恶心・嘔吐、腹痛、下痢等を生じます。
- 中等症例：上気道の血管性浮腫、気管支痙攣により呼吸困難(特に呼気)、喘鳴を生じます。
- 重症例：チアノーゼ、咽頭浮腫(吸気喘鳴)、低血圧、不整脈、意識喪失がみられます。
- 症状の推移：0.5～1時間でピークに到達し、治療等により1時間程度で回復することが多いが(一相性反応)、数%では回復が数時間～数日間遅延し、20%前後の患者ではいったん回復した症状が1～8時間後に再発することがあります(二相性反応)。

□ 対処方法

蘇生要員の確保、デュピクセントの投与中止、蘇生処置(気道確保、横臥下挙上、酸素吸入)、静脈ルートを確保し、乳酸リンゲル液等の輸液開始、血圧測定、アドレナリンや副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬の投与を行います。気道症状が改善しない場合には、 β_2 作動薬、グルカゴン、ドパミン塩酸塩等必要に応じて投与、咽頭浮腫が重症であれば気道確保、気管切開、重症例では特に二相性反応に注意し観察します。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」より引用

好酸球増加症について

□ 症状

好酸球性肺炎：急性経過の呼吸困難、乾性咳嗽、発熱など
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：気管支喘息や好酸球副鼻腔炎などのアレルギー性疾患が先行し、その後、血管炎の全身症状としての発熱や体重減少、多発性単神経炎による手袋・靴下型の知覚及び運動障害、虚血性腸炎による腹痛や下血、皮膚血管炎による紫斑など

□ 対処方法

好酸球性肺炎：
軽症の場合は、デュピクセントの投与を中止し、対症療法のみで経過観察することも可能です。しかし、デュピクセントを中止しても病態が遷延する症例や急速進行例、重症例では副腎皮質ステロイド薬を投与してください^{注1)}。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：

重症度と治療の経過に応じてグルココルチコイド(副腎皮質ステロイド)、免疫抑制薬、生物学的製剤、ガンマグロブリン製剤を使用して治療を行います。治療アルゴリズムの詳細は「抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き2020」およびANCA関連血管炎診療ガイドライン(2023年改訂版) クイックリファレンス(参照先：<https://www.vas-mhw.org/wp-content/uploads/2025/02/quick-reference-anca-guideline.pdf>)を参照してください。^{注2)}

1) 寛解導入療法 ①非重症例

初回治療ではグルココルチコイド(GC)単独による治療を選択する。効果不十分例、再燃例では間歇静シクロホスファミド(IVCY)またはIL-5阻害薬であるメポリズマブを併用する。

②重症例

初回治療ではGCに加えてIVCYなどの免疫抑制剤の併用を検討する。効果不十分例、再燃例では、生命・臓器障害の危険がある場合を除き、メポリズマブを併用する。

2) 寛解維持療法

3) 寛解維持療法

寛解導入療法・維持療法を行っても末梢神経障害が残存する場合は、免疫グロブリン大量静注療法を行う。

注1)重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性好酸球増加症 平成22年3月(令和4年2月改定) 厚生労働省

注2)厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究

注射部位反応について

□ 主な症状

注射部位の紅斑、浮腫、疼痛、炎症、そう痒等

□ 対処方法

- 紅斑、発赤、浮腫、そう痒等に対しては、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、副腎ステロイド剤の外用剤や内服薬の投与を行うことがあります。
- 冷たい薬液を注入すると痛みを感じたり、薬液の粘度が高く、注入時間がかかりますので、投与前に冷蔵庫から出し、遮光下で室温に戻しておいてください。
- 正常な皮膚の部位に注射してください。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への注射は避けてください。
- 注射後に注射部位はマッサージせず、出血した場合には圧迫止血を行います。

副作用とその対策、投与中の注意点

■ その他留意すべき事項

▶ 臨床症状を伴う好酸球増加症

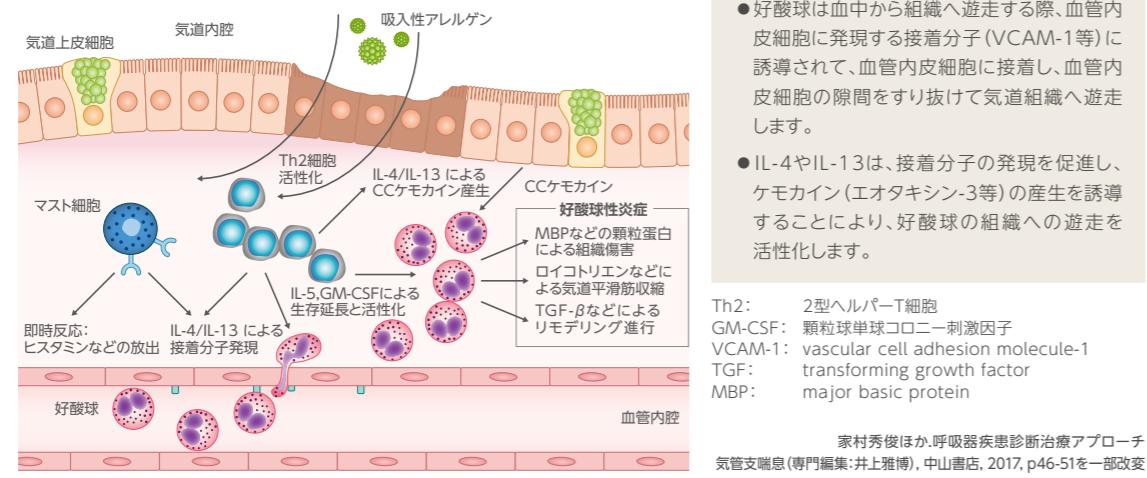
＜気管支喘息＞
中等症から重症の気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験では、5000/ μ L以上の好酸球数増加が1.2% (18/1559例) の患者で認められました。気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(チャーグ・ストラウス症候群:EGPA)各2例が報告されています。

＜気管支喘息以外＞
鼻音を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした臨床試験においては、5000/ μ L以上の好酸球数増加が0.3% (1/297例) で認められました。鼻音を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした臨床試験の本剤投与群(440例)では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(チャーグ・ストラウス症候群:EGPA)、臨床症状を伴う重篤な好酸球増加症が各1例、プラセボ群(282例)ではEGPAが2例報告されています(プラセボ群の1例は、30日目に誤って本剤を単回投与され約1年後にEGPAが発現しました)。臨床症状を伴う好酸球増加症を発現した鼻音を伴う慢性副鼻腔炎の患者はいずれも喘息を合併していました。

(アトピー性皮膚炎(成人及び小児)、結節性痒疹、特発性の慢性尋麻疹及び慢性閉塞性肺疾患の患者を対象とした本剤の臨床試験においては報告されていません)。なお、動物モデルにおいて、本剤のIL-4R α 阻害作用により、末梢血から組織への好酸球の浸潤が減少することが認められており、これは本剤の効果が組織への好酸球の浸潤を阻害することによると考えられています。また、本剤投与患者で認められる末梢血の一時的な好酸球増加症の原因であると考えられます。

デュピクセント医薬品リスク管理計画書、デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照

〈参考〉好酸球の末梢血から組織への遊走メカニズム



▶ 感染症(寄生虫感染を含む)

本剤は免疫シグナルに作用するため、本剤投与により感染症が発現する可能性があり、また感染症が重篤化する恐れもあります。成人アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同試験3試験において、感染症および寄生虫症(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、300mg/2週群0.5% (2/403例)、プラセボ群1.0% (6/598例) でした。日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、感染症および寄生虫症(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の報告はありませんでした。

12歳以上の気管支喘息を対象とした日本人を含む国際共同試験2試験において、感染症および寄生虫症(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、300mg/2週群2.3% (18/788例)、プラセボ群1.4% (11/792例) で、6歳以上12歳未満の小児喘息を対象とした国内第III相試験と海外第III相試験の併合データにおいては2.4% (10/409例) でした。

鼻音を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした日本人を含む国際共同試験において、感染症および寄生虫症(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、本剤投与群*で1.3% (4/297例)、プラセボ群で1.3% (2/150例) でした。

結節性痒疹を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、感染症および寄生虫症(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は、本剤投与群で1.3% (2/152例)、プラセボ群で1.9% (3/157例) でした。特発性の慢性尋麻疹を対象とした日本人を含む国際共同試験の併合データにおいて、感染症および寄生虫症(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現は、本剤投与群ではなく(0/124例)、プラセボ群では0.8% (1/122例) でした。

慢性閉塞性肺疾患を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、感染症および寄生虫症(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現は、本剤投与群では4.9% (46/933例)、プラセボ群では4.7% (44/931例) でした。

患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には、その症状や検査などから診断を速やかに実施し、適切な感染症対策を実施してください。

また、デュピクセントはIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制します。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ります。

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ってください。デュピクセント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デュピクセントの投与を一時中止してください。

*:投与期間を通して2週に1回投与した患者と投与24週まで2週に1回、その後投与52週まで4週に1回投与した患者を併合した投与群

デュピクセント医薬品リスク管理計画書、デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」「9.特定の背景を有する患者に関する注意」参照

▶ 長期ステロイド療法を受けている患者

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

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照

▶ 生ワクチンの接種

デュピクセント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てください。

デュピクセント電子添文「8.重要な基本的注意」参照

▶ 免疫原性

デュピクセントはヒト抗体ですが非自己タンパク質であるため、投与中の患者において抗薬物抗体(ADA)が検出される場合があります。

デュピクセント電子添文「15.その他の注意」参照

▶ うつ病及び自殺行為に関連する事象

本剤はIL-4の阻害作用があり、文献にて血中IL-4濃度はうつ病の重症度と関連する可能性があるとの報告があります。成人アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同試験3試験において、精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、300mg/2週群4.0% (16/403例)、プラセボ群4.5% (27/598例) でした。

日本人小児アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験において、精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、投与52週までで本剤/本剤投与群^{注1)}で0% (0/30例)、プラセボ/本剤投与群^{注2)}で3.1% (1/32例) でした。

12歳以上の気管支喘息を対象とした日本人を含む国際共同試験2試験において、精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、300mg/2週群3.8% (30/788例)、プラセボ群4.2% (33/792例) でしたが、6歳以上12歳未満の小児喘息を対象とした国内第III相試験と海外第III相試験の併合データにおいて精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は0.7% (3/409例) でした。

鼻音を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした日本人を含む国際共同試験において、精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群^{注3)}で4.7% (14/297例)、プラセボ群で2.0% (3/150例) でした。

結節性痒疹を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で2.0% (3/152例)、プラセボ群で1.3% (2/157例) でした。

特発性の慢性尋麻疹を対象とした日本人を含む国際共同試験において、精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で4.0% (5/124例)、プラセボ群で0.8% (1/122例) でした。

慢性閉塞性肺疾患を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、精神障害(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で2.3% (21/933例)、プラセボ群で3.5% (33/931例) でした。

うつ病や自殺行為等に関連する事象の発現には注意してください。

注1):ランダム化投与期間中に本剤を投与され、非盲検延長期間(16週以降)も本剤を投与された患者の投与群

注2):ランダム化投与期間中にプラセボを投与され、非盲検延長期間(16週以降)も本剤を投与された患者の投与群

注3):投与期間を通して2週に1回投与した患者と投与24週まで2週に1回、その後投与52週まで4週に1回投与した患者を併合した投与群

デュピクセント医薬品リスク管理計画書参照

▶ 悪性腫瘍

成人アトピー性皮膚炎を対象とした日本人を含む国際共同試験3試験において、良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、300mg/2週群2.5% (10/403例)、プラセボ群2.3% (14/598例) でした。

日本人小児アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験において、良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、投与52週までで本剤/本剤投与群^{注1)}で6.7% (2/30例)、プラセボ/本剤投与群^{注2)}で6.3% (2/32例) でした。

12歳以上の気管支喘息を対象とした日本人を含む国際共同試験2試験において、良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、300mg/2週群で1.1% (9/788例)、プラセボ群で1.1% (9/792例) でしたが、6歳以上12歳未満の小児喘息を対象とした国内第III相試験と海外第III相試験の併合データにおいて良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は0.5% (2/409例) でした。

鼻音を伴う慢性副鼻腔炎を対象とした日本人を含む国際共同試験において、良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群^{注3)}で1.3% (4/297例)、プラセボ群で0% (0/150例) でした。

結節性痒疹を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で0.7% (1/152例)、プラセボ群で1.3% (2/157例) でした。

特発性の慢性尋麻疹を対象とした日本人を含む国際共同試験において、良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、本剤投与群で2.4% (3/124例)、プラセボ群で0.8% (1/122例) でした。

慢性閉塞性肺疾患を対象とした日本人を含む国際共同2試験併合データにおいて、良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)(SOC)に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象は本剤投与群で2.0% (19/933例)、プラセボ群で2.1% (20/931例) でした。

本剤は免疫シグナルに作用するため、悪性腫瘍の発現には注意してください。

注1):ランダム化投与期間中に本剤を投与され、非盲検延長期間(16週以降)も本剤を投与された患者の投与群

注2):ランダム化投与期間中にプラセボを投与され、非盲検延長期間(16週以降)も本剤を投与された患者の投与群

注3):投与期間を通して2週に1回投与した患者と投与24週まで2週に1回、その後投与52週まで4週に1回投与した患者を併合した投与群

デュピクセント医薬品リスク管理計画書参照

MEMO
