

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] デュピクセント皮下注300mgシリンジ
[一 般 名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（平成 38 年 1 月 18 日まで）とされた。

[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。

審査報告書

平成 31 年 2 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ
[一 般 名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 30 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（2 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、好酸球増加症の発現状況を含め、使用実態下における長期投与時の安全性等について、製造販売後の調査等で更に検討し、得られた情報を医療関係者及び患者に対して提供する必要があると考える。

[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

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）

（下線部追加）

[用法及び用量]

アトピー性皮膚炎の場合

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

気管支喘息の場合

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 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

（下線部追加）

[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。

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 27 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 200 mg シリンジ
 [一 般 名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
 [申 請 者] サノフィ株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 3 月 30 日
 [剤形・含量] ①1 シリンジ（2 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
 ②1 シリンジ（1.14 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

気管支喘息（好酸球性か非好酸球性かによらず、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない、呼吸機能の改善又は喘息増悪の抑制（ステロイド依存性患者では経口ステロイドの減量を含む）を治療目的とする患者に限る）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量] アトピー性皮膚炎の場合

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

気管支喘息の場合

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 400 mg を皮下投与し、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する。十分な効果が得られない場合には、1 回 300 mg に増量できる。

本剤の投与開始時に、気管支喘息に対する経口ステロイド薬の併用を要する患者、又は本剤の投与対象となる既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を合併している患者には、デュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... 3

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	32
10. その他	33

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 200 mg シリンジ」の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）は、Regeneron Pharmaceuticals 社が創製した、IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体 α サブユニット (IL-4R α) に結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2018 年 1 月に既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能・効果として承認されている。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳等の臨床症状で特徴付けられる疾患であり（JGL2018）、本邦における患者数は 117 万 7 千人と推計されている（平成 26 年患者調査の概況〔厚生労働省人口動態・保険社会統計課保険統計室〕）。国内外のガイドラインにおいて、気管支喘息の治療は、ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン徐放製剤等を併用することが推奨されている。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-5 受容体 α サブユニット抗体、OCS、気管支熱形成術が使用又は実施されている（JGL2018、GINA2018）。

気管支喘息患者では、気道における複雑な炎症反応が 2 型炎症反応により促進されることが報告されている（Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-95、Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65）。IL-4 及び IL-13 は 2 型炎症反応に関与するサイトカインであり（Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 425-37、Nat Rev Drug Discov 2016; 15: 35-50）、Th2 サイトカイン及び IgE の産生、並びに気道上皮の粘液産生や好酸球活性化等を誘導することにより、気道炎症に関与すると考えられている。本剤は IL-4R α 結合を介して IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害することから、2 型炎症反応による気道炎症を抑制することが期待され、気管支喘息治療薬として開発が進められた。

本剤の気管支喘息に対する臨床開発は、海外において 2017 年 1 月より開始され、2018 年 10 月に米国で承認され、欧州では 2018 年 12 月現在、審査中である。

本邦において、本剤の気管支喘息に対する臨床開発は 2017 年 1 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、審査の過程において、申請用法・用量が変更されたことから、200 mg シリンジ製剤については取下げ願いが提出された（7.R.6 参照）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、原薬の製造方法変更に係る「品質に関する資料」も提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、マウス肺炎モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 アレルゲン誘発性肺炎モデルマウスにおける 2 型炎症免疫反応に対する作用（CTD 4.2.1.1-2～3）

HDM 抽出物により肺炎を誘発した *Il4ra^{hu/hu}Il4^{hu/hu}* マウス（マウス IL-4 及びマウス IL-4R α 細胞外領域をコードする塩基配列をヒト配列に置換したマウス）に本薬 25 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、血

中 IgE 濃度及び血中 HDM 特異的 IgG1 抗体価の上昇抑制並びに肺の好酸球浸潤及び杯細胞化生の抑制が認められた。

また、HDM 抽出物により肺炎を誘発した雌 Balb/c マウスに本薬の Maus 相同抗体 25 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、血中 IgE 濃度及び血中 HDM 特異的 IgG 抗体価の上昇抑制並びに肺の好酸球浸潤及び杯細胞化生の抑制が認められた。

3.1.2 アレルゲン誘発性肺炎モデルマウスにおける肺機能及び炎症細胞浸潤に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

HDM 抽出物により肺炎を誘発した *Il4ra^{hu/hu}Il4^{hu/hu}* マウスに本薬 10 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、肺への好酸球浸潤の抑制及び血中好酸球数の増加傾向が認められた。また、本薬 25 mg/kg を週 2 回皮下投与したところ、メタコリン負荷試験における 0.1 秒量低下の抑制が認められた。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、気管支喘息の病態における IL-4 及び IL-13 の機能並びに本薬の作用機序について、以下のように考察している。

コントロールが困難な気管支喘息患者では、気道に複雑な炎症反応が存在し (N Engl J Med 2017; 377: 965-76)、この炎症反応は IL-4、IL-13 等の放出を特徴とする 2 型炎症反応により促進される (Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65、Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-95)。2 型炎症反応が優位の気管支喘息患者では気道好酸球の増加、FeNO 濃度の上昇、気道肥満細胞数増加及び血清ペリオスチン値上昇が認められ、これらが喘息増悪の発現に重要な役割を果たしていると考えられている (Clin Exp Allergy 2009; 39: 193-202、Clin Exp Allergy 2017; 47: 161-75)。IL-4 及び IL-13 は 2 型炎症反応に関与するサイトカインであり (Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 425-37、Nat Rev Drug Discov 2016; 15: 35-50)、Th2 サイトカイン (IL-4、5、9、13 等) 及び IgE の産生、並びに気道上皮の粘液産生や好酸球活性化等を誘導し、気道炎症に関与すると考えられている。本薬は IL-4Rα 結合を介して IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害することから、本薬は気管支喘息に対して効果を示すと考えられる。

機構は、提出された資料より、IL-4 及び IL-13 が病態形成に関与すると考えられる気管支喘息に対する本薬の効果は、薬理学的観点からは期待しうると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：78 ng/mL）により測定された。ADA 及び中和抗体は電気化学発光法〔検出感度：ADA（9.3 ng/mL 又は 54.3 ng/mL）、中和抗体（125 ng/mL）〕により検出された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国際共同試験（DRI12544 試験〔CTD 5.3.5.1-2〕、EFC13579 試験〔CTD 5.3.5.1-3〕）等、参考資料として、海外試験（R668-AD-1433 試験〔CTD 5.3.3.4-1〕）、母集団薬物動態解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はデュピルマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 喘息患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-2：DRI12544 試験〔2013 年 6 月～2015 年 4 月〕）

喘息患者を対象とした国際共同試験（7.1.1 参照）において、本剤 200 mg（初回 400 mg）又は 300 mg（初回 600 mg）を 2 週又は 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。ADA 陽性例¹⁾は、200 mg Q4W 群 39.2%（58/148 例）、300 mg Q4W 群 28.0%（44/157 例）、200 mg Q2W 群 25.7%（38/148 例）、300 mg Q2W 群 18.1%（28/155 例）、プラセボ群 7.0%（11/158 例）に認められた。

表 1 本剤反復皮下投与時の喘息患者における血清中本薬トラフ濃度推移（μg/mL）

用法・用量	集団	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後	投与 24 週後
200 mg Q4W	全体集団	11.4±10.3 (145)	5.6±8.7 (143)	4.1±6.5 (139)	3.6±6.0 (140)	3.1±5.2 (135)
	日本人部分集団	15.0±9.7 (14)	8.6±8.0 (12)	6.5±7.2 (13)	5.7±6.8 (13)	4.9±6.0 (13)
300 mg Q4W	全体集団	22.6±14.7 (155)	15.5±13.4 (147)	13.8±13.9 (148)	12.5±12.3 (142)	11.0±11.2 (142)
	日本人部分集団	36.0±19.1 (17)	23.3±14.5 (16)	22.3±17.5 (16)	20.3±13.7 (13)	20.2±14.0 (13)
200 mg Q2W	全体集団	25.7±14.6 (148)	27.0±16.3 (144)	28.3±19.0 (142)	29.2±18.7 (141)	29.0±19.1 (139)
	日本人部分集団	32.2±17.0 (16)	34.4±16.2 (16)	37.4±25.6 (16)	33.8±22.5 (16)	32.4±24.3 (16)
300 mg Q2W	全体集団	48.0±25.5 (154)	53.8±30.3 (148)	58.5±33.8 (148)	60.3±35.1 (146)	60.6±37.5 (148)
	日本人部分集団	64.2±32.7 (16)	74.9±41.5 (16)	81.6±49.3 (16)	76.3±48.6 (15)	73.9±44.2 (16)

平均値±標準偏差（例数）

6.2.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：EFC13579 試験〔2015 年 4 月～継続中（2020 年 12 月データカットオフ）〕）

喘息患者を対象とした国際共同試験（7.2.1 参照）において、本剤 200 mg（初回 400 mg）又は 300 mg（初回 600 mg）を 2 週間隔で反復皮下投与したときの、血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2（18 歳以上）及び表 3（18 歳未満）のとおりであった。ADA 陽性例¹⁾は 200 mg 群で 9.3%（58/625 例）、300 mg 群で 5.1%（32/626 例）、プラセボ併合群で 3.5%（22/630 例）に認められた。

¹⁾ 治験薬投与下に発現した ADA 陽性例

表2 本剤反復皮下投与時の喘息患者（18歳以上）における血清中本薬トラフ濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用法・用量	集団	投与2週後	投与4週後	投与8週後	投与12週後	投与16週後	投与24週後	投与52週後
200 mg Q2W	全体集団	32.0 $\pm$ 12.1 (575)	31.1 $\pm$ 15.1 (585)	32.8 $\pm$ 17.9 (570)	34.8 $\pm$ 20.1 (571)	36.5 $\pm$ 22.2 (560)	37.4 $\pm$ 23.3 (555)	35.5 $\pm$ 22.3 (417)
	日本人 部分集団	35.3 $\pm$ 17.0 (37)	35.2 $\pm$ 18.6 (37)	40.1 $\pm$ 22.0 (37)	44.7 $\pm$ 25.5 (37)	47.9 $\pm$ 30.5 (35)	52.7 $\pm$ 33.0 (34)	47.1 $\pm$ 35.1 (27)
300 mg Q2W	全体集団	51.9 $\pm$ 18.9 (585)	53.6 $\pm$ 24.0 (580)	60.0 $\pm$ 28.1 (566)	66.0 $\pm$ 32.7 (559)	67.8 $\pm$ 34.9 (559)	69.0 $\pm$ 37.8 (544)	66.6 $\pm$ 37.2 (409)
	日本人 部分集団	61.9 $\pm$ 23.4 (38)	66.4 $\pm$ 31.9 (38)	70.0 $\pm$ 35.3 (38)	87.3 $\pm$ 38.7 (37)	91.4 $\pm$ 41.9 (36)	101.8 $\pm$ 55.4 (37)	102.2 $\pm$ 47.5 (27)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）表3 本剤反復皮下投与時の喘息患者（18歳未満）における血清中本薬トラフ濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用法・用量	投与2週後	投与4週後	投与8週後	投与12週後	投与16週後	投与24週後	投与52週後
200 mg Q2W	41.8 $\pm$ 15.5 (32)	39.3 $\pm$ 23.5 (34)	46.1 $\pm$ 20.8 (32)	47.7 $\pm$ 24.1 (33)	46.7 $\pm$ 26.9 (32)	49.1 $\pm$ 26.7 (33)	40.6 $\pm$ 26.4 (23)
300 mg Q2W	74.9 $\pm$ 26.6 (33)	79.4 $\pm$ 34.2 (33)	96.8 $\pm$ 42.6 (32)	106.1 $\pm$ 51.6 (33)	106.5 $\pm$ 51.6 (33)	112.6 $\pm$ 58.8 (33)	98.5 $\pm$ 54.5 (23)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

6.2.2 薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：R668-AD-1433 試験〔2015年11月～2016年7月〕）

アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、カフェイン（CYP1A2 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）、オメプラゾール（CYP2C19 基質）、メトプロロール（CYP2D6 基質）及びミダゾラム（CYP3A4 基質）の薬物動態に対する本剤の影響が検討され²⁾、併用薬の薬物動態パラメータに対する非併用時の幾何平均の比は、表4のとおりであった。

表4 併用薬のPKパラメータへの影響

併用薬 ^{a)}	用法・用量		例数	幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
	併用薬	本薬		C _{max}	AUC _{last}
カフェイン	100 mg 単回	本薬 300 mg QW (初回 600 mg)	12	1.05 [0.95, 1.17]	1.12 [0.87, 1.45]
メトプロロール	100 mg 単回		13	1.22 [1.05, 1.41]	1.29 [1.10, 1.51]
ミダゾラム	2 mg 単回		13	1.13 [0.93, 1.36]	0.98 [0.89, 1.09]
オメプラゾール	20 mg 単回		13	0.98 [0.83, 1.15]	1.00 [0.88, 1.12]
ワルファリン	10 mg 単回		13	0.96 [0.83, 1.11]	0.90 [0.83, 0.98]

a) カフェイン、メトプロロール、ミダゾラム、オメプラゾール及びワルファリンはカクテルとして同時投与された。

6.2.3 PPK解析（CTD 5.3.3.5-1）

健康成人及び喘息患者を対象とした国内外の臨床試験³⁾から得られた血清中本薬濃度データ（2,114例、14,584測定点）を用いて、NONMEM（Version 7.3）によりPPK解析が実施された。最終モデルは、一次吸収過程並びに線形性及び非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を有する2-コンパートメントモデルで記述された。共変量の検討の結果、中心コンパートメントの分布容積V₂に対しては体重及びアルブミン、消失速度定数K_eに対しては体重、体表面積により補正したクレアチニンクリアランス及びADA反応、V_{max}に対して体重がそれぞれ共変量として選択された⁴⁾。本薬の曝露量に対する共変量の影響を検討

²⁾ 1日目に5種の併用薬のカクテルが単回投与され、その後8日目から本薬600 mgを投与し、以降本約300 mgをQWで反復投与（計6回投与）され、36日目に5種の併用薬のカクテルが単回投与された。本検討においては1日目と36日目の各種併用薬の薬物動態で比較された。

³⁾ 第I相試験（AS-0907試験、HV-1108試験、TDU12265試験、PKM12350試験、PKM14161試験及びPKM14271試験）、第II相試験（ACT11457試験及びDRI12544試験）及び第III相試験（EFC13579試験）

⁴⁾ 共変量として、年齢、性別、体重、人種、体表面積により補正したクレアチニンクリアランス、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、アルブミン、ADA反応（患者におけるADA反応〔陰性、既存、治験薬投与下で発現、治験薬投与下で増強〕、試料における経時的なADA反応〔陽性、陰性〕）、集団（健康被験者又は喘息患者）、ベースライン時のバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO）及びベースライン時のFEV₁が検討された。

した結果、体重のみが本薬の曝露量に顕著な影響を及ぼすことが示され、本薬 300 mg（初回 600 mg）を 2 週間隔で投与したとき、体重が 5 パーセンタイル値（52.9 kg）及び 95 パーセンタイル値（116 kg）の被験者では、中央値（78 kg）の被験者と比べて、定常状態（ss）における $AUC_{\tau,ss}$ がそれぞれ 56.7% 高値及び 40.7% 低値になると推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態における民族差及び年齢の影響について

申請者は、本薬の薬物動態における民族差及び年齢の影響について、以下のように説明している。

● 民族差について

DRI12544 試験及び EFC13579 試験において、全体集団と比較して日本人部分集団で血清中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められたが（表 1 及び表 2）、以下の理由から、平均体重（DRI12544 試験：全体集団 80.2 kg、日本人部分集団 69.1 kg、EFC13579 試験：全体集団 79.8 kg、日本人部分集団 65.2 kg）の違いによるものであり、民族差に起因するものではないと考える。

- 健康成人及び喘息患者を対象とした国内外の臨床試験データを用いた PPK 解析（6.2.3 参照）において、体重のみが本薬の PK に影響を及ぼす共変量として特定された。
- DRI12544 試験及び EFC13579 試験の併合データを用いた PPK モデル（6.2.3 参照）から、全体集団及び日本人部分集団の体重区分別の本薬の推定曝露量は表 5 のとおりであり、同一体重区分での民族差は認められなかった。

表 5 喘息患者の定常状態における本薬の推定 PK パラメータ（DRI12544 及び EFC13579 試験の併合データ）

集団	体重区分	200 mg Q2W（初回 400 mg）				300 mg Q2W（初回 600 mg）			
		例数	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{trough,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	例数	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{trough,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
全体集団	全体	772	596 ± 329	48.5 ± 24.8	37.0 ± 22.7	784	1,069 ± 582	85.2 ± 43.8	67.8 ± 40.0
	64 kg 以下	172	884 ± 380	70.4 ± 28.4	56.6 ± 26.3	187	1,589 ± 619	125 ± 46.1	102 ± 44.3
	64 kg 超 79 kg 未満	231	642 ± 257	52.1 ± 19.1	40.0 ± 17.9	233	1,135 ± 472	90.2 ± 35.3	71.6 ± 32.7
	79 kg 以上	369	433 ± 228	36.0 ± 17.2	26.0 ± 15.8	364	760 ± 392	61.7 ± 29.6	47.5 ± 26.9
日本人部分集団	全体	53	716 ± 439	57.5 ± 32.7	43.7 ± 28.9	57	1,505 ± 749	118 ± 55.9	95.2 ± 52.2
	64 kg 以下	25	979 ± 481	76.9 ± 36.3	60.5 ± 31.1	33	1,934 ± 531	150 ± 39.1	124 ± 39.3
	64 kg 超 79 kg 未満	12	543 ± 221	45.4 ± 15.8	34.4 ± 17.3	17	1,071 ± 590	84.8 ± 43.7	65.4 ± 41.3
	79 kg 以上	16	433 ± 194	36.3 ± 14.2	24.4 ± 14.1	7	540 ± 405	45.8 ± 31.7	30.4 ± 24.2

平均値 ± 標準偏差

● 年齢の影響について

EFC13579 試験において、18 歳以上の集団と比較して 18 歳未満の集団で血清中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められたが（表 2 及び表 3）、健康成人及び喘息患者を対象とした国内外の臨床試験データを用いた PPK 解析（6.2.3 参照）において、本薬の PK に影響を及ぼす共変量として体重のみが特定されたこと等から、EFC13579 試験で認められた 18 歳未満の集団と 18 歳以上の集団での血清中本薬トラフ濃度の差異は、平均体重の違いによるものであり（平均体重：18 歳以上の集団 81.0 kg、18 歳未満の集団 59.1 kg）、年齢に起因するものではないと考える。

以上より、喘息患者に本剤を投与したときの薬物動態において、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある民族及び年齢による影響は示されていないと考える。また、本剤の安全性に体重の違いと関連する特段の懸念は認められておらず、体重別の部分集団において本剤の有効性に明確な差異は認められていない（7.R.2 参照）ことから、体重による用量調節は不要であるとする。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人喘息患者が参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

6.R.2 薬力学的効果について

申請者は、喘息患者における本剤の2型炎症に関連するバイオマーカー（2型炎症マーカー）に対する薬力学的効果について、以下のように説明している。

EFC13579 試験における本剤投与後の2型炎症マーカーの推移は表6のとおりであった。本剤投与により、血中好酸球数以外の、FeNO、血清中ペリオスチン濃度、血清中総IgE濃度及び血漿中エオタキシン-3濃度については減少傾向が認められ、その効果は投与期間中を通して持続した。本剤投与によるこれらの2型炎症マーカーの減少は、IL-4Rαを介したIL-4及びIL-13シグナル伝達が本剤によって阻害されることを裏付けていると考える。

なお、血中好酸球数については、本剤投与後、一過的に増加する傾向が認められたが、動物モデルでの成績（3.1.1 参照）を踏まえると、血中から肺への好酸球の浸潤を阻害することにより引き起こされた可能性が考えられる。

表6 本剤反復皮下投与時の喘息患者における2型炎症マーカー推移（EFC13579 試験）

マーカー	用法・用量	ベースライン	投与4週後	投与12週後	投与16週後	投与24週後	投与36週後	投与52週後
血中好酸球数 (μ L)	200 mg Q2W	351 $\pm$ 348 (630)	491 $\pm$ 682 (610)	469 $\pm$ 639 (595)	458 $\pm$ 555 (589)	442 $\pm$ 675 (578)	395 $\pm$ 493 (573)	374 $\pm$ 462 (465)
	300 mg Q2W	351 $\pm$ 370 (632)	471 $\pm$ 751 (616)	440 $\pm$ 585 (595)	443 $\pm$ 531 (596)	405 $\pm$ 531 (577)	361 $\pm$ 449 (568)	329 $\pm$ 442 (476)
FeNO (ppb)	200 mg Q2W	34.4 $\pm$ 34.9 (624)	19.3 $\pm$ 13.4 (594)	19.0 $\pm$ 13.8 (584)	18.4 $\pm$ 13.3 (572)	18.0 $\pm$ 11.3 (562)	17.2 $\pm$ 10.2 (532)	17.6 $\pm$ 10.8 (434)
	300 mg Q2W	34.0 $\pm$ 29.8 (626)	18.8 $\pm$ 12.6 (599)	17.9 $\pm$ 12.5 (576)	18.6 $\pm$ 14.1 (565)	17.9 $\pm$ 11.8 (561)	17.7 $\pm$ 11.6 (537)	17.5 $\pm$ 10.3 (426)
血清中ペリオ スチン濃度 (ng/mL)	200 mg Q2W	79.9 $\pm$ 39.1 (627)	64.8 $\pm$ 24.0 (610)	63.7 $\pm$ 21.6 (616)	—	—	—	61.1 $\pm$ 19.0 (505)
	300 mg Q2W	78.4 $\pm$ 37.9 (629)	63.6 $\pm$ 24.3 (615)	63.0 $\pm$ 24.6 (614)	—	—	—	59.8 $\pm$ 25.0 (490)
血清中 総IgE濃度 (IU/mL)	200 mg Q2W	461 $\pm$ 817 (626)	—	300 $\pm$ 617 (619)	—	213 $\pm$ 483 (597)	178 $\pm$ 444 (566)	151 $\pm$ 397 (498)
	300 mg Q2W	415 $\pm$ 701 (626)	—	280 $\pm$ 588 (622)	—	215 $\pm$ 491 (594)	166 $\pm$ 383 (565)	136 $\pm$ 322 (482)
血漿中エオタ キシン-3濃度 (pg/mL)	200 mg Q2W	78.2 $\pm$ 339.5 (620)	—	42.9 $\pm$ 222.6 (617)	—	40.8 $\pm$ 332.1 (593)	92.0 $\pm$ 1460.6 (579)	143.8 $\pm$ 2464.4 (489)
	300 mg Q2W	69.5 $\pm$ 481.5 (625)	—	30.6 $\pm$ 131.5 (623)	—	28.2 $\pm$ 58.2 (592)	27.5 $\pm$ 42.3 (575)	29.1 $\pm$ 37.1 (473)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

機構は、申請者の説明を了承するが、血中好酸球数の一過的な増加による影響については、安全性の成績を踏まえて判断したいと考える（7.R.3 参照）。

6.R.3 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、抗体価の区分を抗体価 1,000 未満は低抗体価、1,000 以上 10,000 以下は中程度の抗体価、10,000 超は高抗体価と定義し、以下のように説明している。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験において、本剤投与後の ADA 陽性例の発現割合は高用量で低下する傾向が認められ（6.2.1 参照）、喘息患者における ADA の発現割合は、同一の用法・用量及び投与期間でアトピー性皮膚炎患者において認められた発現割合と同程度であった（平成 29 年 10 月 26 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」参照）。

薬物動態及び有効性への影響について、EFC13579 試験における ADA 発現の有無別の血清中本薬トラフ濃度及び気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量の推移は表 7 及び表 8 のとおりであった。ADA 陽性例及び中和抗体陽性例では ADA 陰性例と比較し曝露量及び有効性の低下傾向が認められ、特に高抗体価の ADA 陽性例ではその傾向が顕著であった。

表 7 ADA 発現別の血清中本薬トラフ濃度推移（EFC13579 試験、 $\mu\text{g/mL}$ ）

投与群	ADA 発現／抗体価の区分	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
200 mg/1.14 mL 群	ADA 陰性	37.3 $\pm$ 19.9 (517)	40.4 $\pm$ 22.9 (500)	38.1 $\pm$ 22.6 (365)
	ADA 陽性	低抗体価	21.5 $\pm$ 15.0 (20)	28.7 $\pm$ 20.4 (25)
		中程度の抗体価	7.0 $\pm$ 8.6 (5)	10.3 $\pm$ 15.1 (3)
		高抗体価	0.0、0.2	1.0 $\pm$ 2.0 (4)
	中和抗体陽性	2.7 $\pm$ 4.2 (8)	4.8 $\pm$ 9.6 (7)	18.7 $\pm$ 28.7 (6)
300 mg/2 mL 群	ADA 陰性	69.9 $\pm$ 33.9 (530)	74.0 $\pm$ 40.0 (505)	71.1 $\pm$ 38.9 (375)
	ADA 陽性	低抗体価	31.5 $\pm$ 19.4 (11)	38.9 $\pm$ 23.0 (10)
		中程度の抗体価	—	28.9
		高抗体価	—	—
	中和抗体陽性	2.4	15.2	—

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）、2 例以下の場合は実測値、—：該当なし又は測定なし

表 8 ADA 発現別の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量推移（EFC13579 試験）

投与群	ADA 発現／抗体価の区分	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
プラセボ/1.14 mL 群	—	0.15 $\pm$ 0.36 (305)	0.13 $\pm$ 0.40 (298)	0.12 $\pm$ 0.38 (238)
200 mg/1.14 mL 群	ADA 陰性	0.29 $\pm$ 0.44 (570)	0.31 $\pm$ 0.45 (551)	0.32 $\pm$ 0.50 (423)
	ADA 陽性	低抗体価	0.23 $\pm$ 0.41 (25)	0.27 $\pm$ 0.46 (34)
		中程度の抗体価	0.05 $\pm$ 0.20 (6)	0.10 $\pm$ 0.14 (3)
		高抗体価	—0.10、0.00	0.17 $\pm$ 0.21 (5)
	中和抗体陽性	0.11 $\pm$ 0.38 (12)	0.19 $\pm$ 0.21 (12)	0.03 $\pm$ 0.38 (8)
プラセボ/2 mL 群	—	0.18 $\pm$ 0.39 (313)	0.19 $\pm$ 0.44 (296)	0.20 $\pm$ 0.42 (250)
300 mg/2 mL 群	ADA 陰性	0.32 $\pm$ 0.43 (582)	0.31 $\pm$ 0.44 (563)	0.33 $\pm$ 0.45 (436)
	ADA 陽性	低抗体価	0.11 $\pm$ 0.43 (17)	0.10 $\pm$ 0.39 (19)
		中程度の抗体価	—	0.30 $\pm$ 0.51 (3)
		高抗体価	0.13 $\pm$ 0.02 (3)	—
	中和抗体陽性	0.10 $\pm$ 0.17 (8)	—0.02 $\pm$ 0.18 (8)	0.09 $\pm$ 0.23 (4)

ベースライン値からの変化量の平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）、2 例以下の場合は実測値、—：該当なし又は測定なし

安全性への影響について、DRI12544 試験及び EFC13579 試験併合データにおける全有害事象、アナフィラキシー反応、過敏症反応及び注射部位反応関連事象の ADA の有無別の発現状況は表 9 のとおりであり、ADA 陰性例と比較して、ADA 陽性例において注射部位反応の発現割合が高い傾向が認められた。

表 9 ADA 発現別の有害事象発現状況 (DRI12544 及び EFC13579 試験の併合データ)

投与群	200 mg Q2W 群		300 mg Q2W 群	
ADA の有無	陰性 (677 例)	陽性 ^{a)} (96 例)	陰性 (720 例)	陽性 ^{a)} (61 例)
全有害事象	80.4 (544)	84.4 (81)	80.4 (579)	85.2 (52)
アナフィラキシー反応	0.3 (2)	0	0.4 (3)	0
過敏症反応	2.7 (18)	5.2 (5)	4.0 (29)	8.2 (5)
注射部位反応 (HLT)	15.5 (105)	19.8 (19)	18.5 (133)	39.3 (24)
重篤又は 24 時間以上持続した 重度の注射部位反応	0	1.0 (1)	1.0 (7)	6.6 (4)

% (例数)

a) 治験薬投与下で発現又は治験薬投与下で増強した ADA 陽性

以上より、高抗体価の ADA は本薬の薬物動態及び有効性へ影響を及ぼし、また、抗体価にかかわらず ADA は安全性（注射部位反応）に影響を及ぼす可能性があることを考慮し、当該情報について添付文書で情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

喘息患者においても、抗体価の区分にかかわらず、ADA 陽性例では本剤の曝露量及び有効性の低下傾向並びに注射部位反応等の発現割合の増加傾向が認められており、特に高抗体価の ADA 陽性例においては、本薬の曝露量及び有効性の著しい低下が認められていることから、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施する必要がある。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す 3 試験が提出された。

表 10 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	DRI12544	II	中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良の喘息患者	①154 例 ②157 例 ③150 例 ④157 例 ⑤158 例	①本剤 200 mg (初回 400 mg) Q4W ②本剤 300 mg (初回 600 mg) Q4W ③本剤 200 mg (初回 400 mg) Q2W ④本剤 300 mg (初回 600 mg) Q2W ⑤プラセボ	有効性 安全性
	EFC13579	III	中用量又は高用量の ICS 及び他の 1～2 剤の長期管理薬を使用してもコントロール不良の喘息患者	①631 例 ②633 例 ③317 例 ④321 例	①本剤 200 mg (初回 400 mg) Q2W ②本剤 300 mg (初回 600 mg) Q2W ③プラセボ/1.14 mL ④プラセボ/2 mL	有効性 安全性
	LTS12551	III	先行試験に参加した喘息患者	1,986 例	本剤 300 mg Q2W	安全性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : DRI12544 試験 [2013 年 6 月～2015 年 4 月])

中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良の成人喘息患者⁵⁾ (目標例数 750 例 : 好酸球高値集団⁶⁾300 例 [各群 60 例] を含む) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、日本、ロシア等の 15 の国及び地域で実施され

⁵⁾ ①1 カ月以上前から中用量又は高用量の ICS/LABA 配合剤 (FP 500 µg/日以上相当の ICS) を一定用量で継続して使用している、②気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 40～80%、③ACQ スコアが 1.5 以上であり、④サルブタモール 200～400 µg 投与後の FEV₁ に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる、⑤1 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、18 歳以上の喘息患者。

⁶⁾ ベースライン時の血中好酸球数が 300/µL 以上が好酸球高値とされた。

た。

本試験は、投与期（24 週）及び追跡調査期（16 週）から構成され、用法・用量は、本剤 200 mg（初回 400 mg）若しくは 300 mg（初回 600 mg）を 4 週若しくは 2 週間隔、又はプラセボを 2 週間隔で 24 週間皮下投与することと設定され、ベースライン時の 2～3 週前から追跡調査期まで ICS/LABA 配合剤を一定用量で併用することと規定された。

無作為化⁷⁾された 776 例（200 mg Q4W 群 154 例、300 mg Q4W 群 157 例、200 mg Q2W 群 150 例、300 mg Q2W 群 157 例、プラセボ群 158 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団のうち治験薬が投与されなかった 7 例を除く 769 例（200 mg Q4W 群 150 例、300 mg Q4W 群 157 例、200 mg Q2W 群 148 例、300 mg Q2W 群 156 例、プラセボ群 158 例）が安全性解析対象集団とされた。ITT 集団のうちベースラインの血中好酸球数が 300/ μ l 以上であった 325 例（200 mg Q4W 群 62 例、300 mg Q4W 群 66 例、200 mg Q2W 群 65 例、300 mg Q2W 群 64 例、プラセボ群 68 例）が HEos ITT 集団及び主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は 200 mg Q4W 群 9.7%（15/154 例）、300 mg Q4W 群 9.6%（15/157 例）、200 mg Q2W 群 7.3%（11/150 例）、300 mg Q2W 群 4.5%（7/157 例）、プラセボ群 7.6%（12/158 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（200 mg Q4W 群 7 例、300 mg Q4W 群 10 例、200 mg Q2W 群 6 例、300 mg Q2W 群 4 例、プラセボ群 5 例）、治験実施計画不遵守（200 mg Q2W 群 2 例、プラセボ群 3 例）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 80 例（200 mg Q4W 群 15 例、300 mg Q4W 群 17 例、200 mg Q2W 群 16 例、300 mg Q2W 群 16 例、プラセボ群 16 例）であった。日本人部分集団における中止例は、200 mg Q4W 群 6.7%（1/15 例）、300 mg Q4W 群 23.5%（4/17 例）、200 mg Q2W 群 6.3%（1/16 例）、プラセボ群 6.3%（1/16 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（200 mg Q4W 群 1 例、300 mg Q4W 群 2 例、200 mg Q2W 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週後の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量は表 11 のとおりであった。HEos ITT 集団におけるプラセボ群と 300 mg Q4W 群、200 mg Q2W 群及び 300 mg Q2W 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 12 のとおりであった。

表 11 投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (HEos ITT 集団及び ITT 集団、OC)

投与群	200 mg Q4W 群	300 mg Q4W 群	200 mg Q2W 群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
HEos ITT 集団 (ベースライン時の血中好酸球数 300/ μ l 以上)					
ベースライン	1.80 $\pm$ 0.49 (62)	1.87 $\pm$ 0.60 (66)	1.80 $\pm$ 0.52 (65)	1.77 $\pm$ 0.50 (64)	1.86 $\pm$ 0.68 (68)
投与 12 週後	2.09 $\pm$ 0.54 (53)	2.26 $\pm$ 0.70 (55)	2.26 $\pm$ 0.68 (57)	2.12 $\pm$ 0.54 (59)	2.13 $\pm$ 0.78 (58)
ベースラインからの変化量	0.26 $\pm$ 0.47 (53)	0.35 $\pm$ 0.43 (55)	0.45 $\pm$ 0.40 (57)	0.36 $\pm$ 0.46 (59)	0.18 $\pm$ 0.38 (58)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) c)}	0.08 [-0.07, 0.23] 0.2774	0.17 [0.03, 0.32] 0.0212	0.26 [0.11, 0.40] 0.0008	0.21 [0.06, 0.36] 0.0063	
ITT 集団					
ベースライン	1.88 $\pm$ 0.54 (154)	1.86 $\pm$ 0.57 (157)	1.79 $\pm$ 0.52 (150)	1.85 $\pm$ 0.53 (157)	1.82 $\pm$ 0.55 (158)
投与 12 週後	2.07 $\pm$ 0.63 (134)	2.14 $\pm$ 0.69 (134)	2.12 $\pm$ 0.68 (136)	2.12 $\pm$ 0.59 (146)	2.01 $\pm$ 0.69 (129)
ベースラインからの変化量	0.20 $\pm$ 0.41 (134)	0.24 $\pm$ 0.40 (134)	0.32 $\pm$ 0.38 (136)	0.26 $\pm$ 0.39 (146)	0.13 $\pm$ 0.37 (129)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.10 [0.01, 0.18]	0.12 [0.04, 0.21]	0.20 [0.11, 0.28]	0.16 [0.08, 0.25]	

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）、全身ステロイド薬の使用後 30 日以内の測定値は除外された。

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

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

c) 有意水準は両側 5%、検定の多重性は階層的検定手順により調整（300mg Q2W 群とプラセボ群の比較→200mg Q2W 群とプラセボ群の比較→300mg Q4W 群とプラセボ群の比較→200mg Q4W 群とプラセボ群の比較）

⁷⁾ ベースライン時の血中好酸球数区分（200/ μ l 未満、200/ μ l 以上 300/ μ l 未満又は 300/ μ l 以上）及び地域を層別因子とした。

表 12 投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (日本人部分集団、OC)

投与群	200 mg Q4W 群	300 mg Q4W 群	200 mg Q2W 群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
ベースライン時の血中好酸球数 300/μl 以上の日本人部分集団					
ベースライン	1.81 ± 0.54 (10)	1.93 ± 0.58 (6)	1.77 ± 0.23 (9)	1.75 ± 0.54 (8)	2.35 ± 0.71 (9)
投与 12 週後	2.10 ± 0.50 (9)	2.56 ± 0.26 (5)	2.30 ± 0.45 (9)	2.39 ± 0.30 (8)	2.64 ± 0.73 (9)
ベースラインからの変化量	0.21 ± 0.23 (9)	0.48 ± 0.32 (5)	0.52 ± 0.43 (9)	0.64 ± 0.61 (8)	0.30 ± 0.40 (9)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-0.25 [-0.62, 0.12]	0.06 [-0.35, 0.47]	0.03 [-0.35, 0.41]	0.14 [-0.25, 0.53]	
日本人部分集団全体					
ベースライン	2.00 ± 0.56 (15)	1.81 ± 0.60 (17)	1.85 ± 0.44 (16)	1.88 ± 0.51 (16)	2.08 ± 0.67 (16)
投与 12 週後	2.24 ± 0.52 (13)	2.30 ± 0.77 (13)	2.29 ± 0.53 (16)	2.38 ± 0.34 (16)	2.34 ± 0.75 (14)
ベースラインからの変化量	0.23 ± 0.26 (13)	0.34 ± 0.38 (13)	0.44 ± 0.43 (16)	0.50 ± 0.47 (16)	0.18 ± 0.37 (14)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.04 [-0.24, 0.31]	0.17 [-0.10, 0.44]	0.25 [-0.02, 0.51]	0.33 [0.06, 0.59]	

平均値±標準偏差 (例数)

全身ステロイド薬の使用後 30 日以内の測定値は除外された。

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

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

全期間における有害事象は、200 mg Q4W 群 75.3% (113/150 例)、300 mg Q4W 群 82.8% (130/157 例)、200 mg Q2W 群 80.4% (119/148 例)、300 mg Q2W 群 77.6% (121/156 例)、プラセボ群 74.7% (118/158 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、300 mg Q4W 群 2 例 (急性心不全、遠隔転移を伴う胃癌/器質化肺炎/急性肺性心各 1 例) 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。重篤な有害事象は、200 mg Q4W 群 4.0% (6/150 例)、300 mg Q4W 群 10.2% (16/157 例)、200 mg Q2W 群 6.8% (10/148 例)、300 mg Q2W 群 8.3% (13/156 例)、プラセボ群 5.7% (9/158 例) に認められ、このうち 200 mg Q2W 群 1 例 (大腸炎) 及び 300 mg Q2W 群 2 例 (好酸球増加症、湿疹各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、200 mg Q4W 群 4.7% (7/150 例)、300 mg Q4W 群 6.4% (10/157 例)、200 mg Q2W 群 4.1% (6/148 例)、300 mg Q2W 群 2.6% (4/156 例)、プラセボ群 3.2% (5/158 例) に認められた。

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

表 13 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	200 mg Q4W 群 (150 例)	300 mg Q4W 群 (157 例)	200 mg Q2W 群 (148 例)	300 mg Q2W 群 (156 例)	プラセボ群 (158 例)
上気道感染	22 (14.7)	19 (12.1)	22 (14.9)	20 (12.8)	28 (17.7)
注射部位紅斑	13 (8.7)	12 (7.6)	21 (14.2)	34 (21.8)	12 (7.6)
副鼻腔炎	12 (8.0)	13 (8.3)	5 (3.4)	6 (3.8)	11 (7.0)
インフルエンザ	10 (6.7)	13 (8.3)	6 (4.1)	9 (5.8)	5 (3.2)
気管支炎	10 (6.7)	11 (7.0)	11 (7.4)	19 (12.2)	16 (10.1)
頭痛	9 (6.0)	19 (12.1)	17 (11.5)	17 (10.9)	20 (12.7)
鼻咽頭炎	9 (6.0)	19 (12.1)	15 (10.1)	16 (10.3)	15 (9.5)
関節痛	7 (4.7)	7 (4.5)	3 (2.0)	3 (1.9)	9 (5.7)
気道感染	7 (4.7)	5 (3.2)	3 (2.0)	3 (1.9)	6 (3.8)
背部痛	7 (4.7)	4 (2.5)	8 (5.4)	12 (7.7)	6 (3.8)
悪心	7 (4.7)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.3)
偶発的過量投与	6 (4.0)	4 (2.5)	4 (2.7)	3 (1.9)	4 (2.5)
注射部位疼痛	5 (3.3)	6 (3.8)	7 (4.7)	14 (9.0)	7 (4.4)
尿路感染	5 (3.3)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (2.6)	4 (2.5)
湿疹	5 (3.3)	4 (2.5)	2 (1.4)	1 (0.6)	0
胃腸炎	5 (3.3)	4 (2.5)	1 (0.7)	7 (4.5)	4 (2.5)
鼻炎	4 (2.7)	5 (3.2)	5 (3.4)	5 (3.2)	5 (3.2)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	9 (5.7)	1 (0.7)	6 (3.8)	3 (1.9)
咳嗽	3 (2.0)	7 (4.5)	4 (2.7)	11 (7.1)	5 (3.2)
咽頭炎	3 (2.0)	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.2)	8 (5.1)
アレルギー性鼻炎	3 (2.0)	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.2)	5 (3.2)
急性副鼻腔炎	3 (2.0)	5 (3.2)	2 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
発疹	3 (2.0)	2 (1.3)	7 (4.7)	3 (1.9)	2 (1.3)
注射部位そう痒感	3 (2.0)	0	10 (6.8)	12 (7.7)	5 (3.2)
喘息	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.4)	1 (0.6)	4 (2.5)
筋肉痛	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (3.4)	5 (3.2)	6 (3.8)
注射部位浮腫	2 (1.3)	0	4 (2.7)	8 (5.1)	1 (0.6)
鼻閉	1 (0.7)	6 (3.8)	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.2)
蕁麻疹	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.2)	0
挫傷	0	2 (1.3)	7 (4.7)	4 (2.6)	4 (2.5)
下痢	0	1 (0.6)	4 (2.7)	6 (3.8)	6 (3.8)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、200 mg Q4W 群 71.4% (10/14 例)、300 mg Q4W 群 94.1% (16/17 例)、200 mg Q2W 群 75.0% (12/16 例)、300 mg Q2W 群 62.5% (10/16 例)、プラセボ群 68.8% (11/16 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (200 mg Q4W 群 21.4% [3/14 例]、300 mg Q4W 群 41.2% [7/17 例]、200 mg Q2W 群 50.0% [8/16 例]、300 mg Q2W 群 31.3% [5/16 例]、プラセボ群 43.8% [7/16 例])、注射部位紅斑 (300 mg Q4W 群 11.8% [2/17 例]、200 mg Q2W 群 25.0% [4/16 例]、300 mg Q2W 群 31.3% [5/16 例]、プラセボ群 6.3% [1/16 例])、注射部位そう痒感 (200 mg Q2W 群 25.0% [4/16 例]、300 mg Q2W 群 12.5% [2/16 例]、プラセボ群 12.5% [2/16 例]) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 200 mg Q4W 群 7.1% (1/14 例)、300 mg Q4W 群 5.9% (1/17 例)、200 mg Q2W 群 6.3% (1/16 例)、300 mg Q2W 群 6.3% (1/16 例)、プラセボ群 12.5% (2/16 例) 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。中止に至った有害事象は 200 mg Q4W 群 7.1% (1/14 例)、300 mg Q4W 群 11.8% (2/17 例)、200 mg Q2W 群 6.3% (1/16 例)、プラセボ群 6.3% (1/16 例) に認められた。

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

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：EFC13579 試験〔2015 年 4 月～継続中（2020 年 12 月データカットオフ）〕）

中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1～2 剤の長期管理薬を使用してもコントロール不良の 12 歳以上の喘息患者⁸⁾（目標例数 1,858 例⁹⁾〔200 mg/1.14 mL 群 618 例、300 mg/2 mL 群 618 例、プラセボ/1.14 mL 群¹⁰⁾309 例、プラセボ/2 mL 群¹⁰⁾309 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ウクライナ、チリ、日本等の 22 の国及び地域で実施された。本試験は目標例数が変更されたが、当初予定した目標例数 1,638 例（200 mg/1.14 mL 群 546 例、300 mg/2 mL 群 546 例、プラセボ/1.14 mL 群 273 例、プラセボ/2 mL 群 273 例）が本剤の投与を終了した時点で主要な解析を実施することと計画され、当該成績が提出された。

本試験は、投与期（52 週）及び追跡調査期（12 週）から構成され、用法・用量は、本剤 200 mg（初回のみ 400 mg）、300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを 2 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、ベースライン時の 4 週以上前から追跡調査期まで ICS 及びその他の長期管理薬 1～2 剤を一定用量で併用することと規定された。

無作為化¹¹⁾された 1,902 例（200 mg/1.14 mL 群 631 例、300 mg/2 mL 群 633 例、プラセボ/1.14 mL 群 317 例、プラセボ/2 mL 群 321 例）全例が ITT 集団及び有効性解析対象集団とされ、治験薬が投与されなかった 5 例を除く 1,897 例¹²⁾（200 mg/1.14 mL 群 631 例、300 mg/2 mL 群 632 例、プラセボ/1.14 mL 群 313 例、プラセボ/2 mL 群 321 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は 200 mg/1.14 mL 群 11.1%（70/631 例）、300 mg/2 mL 群 13.4%（85/633 例）、プラセボ/1.14 mL 群 12.0%（38/317 例）、プラセボ/2 mL 群 10.9%（35/321 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（200 mg/1.14 mL 群 21 例、300 mg/2 mL 群 46 例、プラセボ/1.14 mL 群 19 例、プラセボ/2 mL 群 10 例）、有効性欠如（200 mg/1.14 mL 群 4 例、300 mg/2 mL 群 3 例、プラセボ/1.14 mL 群 3 例、プラセボ/2 mL 群 5 例）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 114 例（200 mg/1.14 mL 群 37 例、300 mg/2 mL 群 41 例、プラセボ/1.14 mL 群 19 例、プラセボ/2 mL 群 17 例）であった。日本人部分集団における中止例は、200 mg/1.14 mL 群 8.1%（3/37 例）、300 mg/2 mL 群 12.2%（5/41 例）、プラセボ/1.14 mL 群 15.8%（3/19 例）、プラセボ/2 mL 群 5.9%（1/17 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（200 mg/1.14 mL 群 2 例、300 mg/2 mL 群 5 例、プラセボ/2 mL 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目は投与 52 週後までの重度喘息増悪（定義は 10 項参照）の年間発現率及び投与 12 週後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の co-primary endpoint とされ、結果は表 14 及び表 15 のとおりであり、プラセボ/1.14 mL 群と 200 mg 群/1.14 mL の対比較、プ

⁸⁾ ①中用量又は高用量の ICS（FP 500 µg/日以上 2,000 µg/日以下相当。日本では、18 歳以上は FP 400 µg/日以上 2,000 µg/日以下相当、17 歳以下は FP 200 µg/日以上 2,000 µg/日以下相当）及びその他の 1～2 剤の長期管理薬（LABA、LTRA、LAMA、メチルキサンチン類）を 3 カ月以上前から使用かつ 1 カ月以上前から一定用量で継続して使用している、②気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 80%以下（17 歳以下は 90%以下）、③ACQ スコアが 1.5 以上であり、④サルブタモール 200～400 µg 投与後の FEV₁ に 12%以上かつ 200mL 以上の可逆性が認められる、⑤1 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、12 歳以上の喘息患者。

⁹⁾ 試験開始時点では、目標例数は 1,638 例と設定されたが、市販用製剤の追加曝露データを得るため、目標例数は変更され、約 220 例が追加された。

¹⁰⁾ 本剤 200 mg シリンジ及び本剤 300 mg シリンジの薬液量はそれぞれ 1.14 mL、2 mL と異なるため、盲検性を維持するために、プラセボ群を 2 群（プラセボ/1.14 mL 群及びプラセボ/2 mL 群）設定し、解析に際しては本剤各用量のシリンジと同じ薬液量のプラセボ群との対比較を行うことと設定された。

¹¹⁾ 年齢（18 歳未満又は 18 歳以上）、スクリーニング時の血中好酸球数区分（300/µl 未満又は 300/µl 以上）、ICS の用量（中用量又は高用量）及び地域が層別因子とされた。

¹²⁾ プラセボ/1.14 mL 群に無作為化された 2 例に本剤 200 mg 及び 300 mg が 1 回投与され、300 mg/2 mL 群に無作為化された 1 例に本剤 200 mg が 1 回投与されたため、安全性解析集団では、当該 3 例はそれぞれ誤って投与された治験薬の投与群として扱われた。

ラセボ/2 mL 群と 300 mg/2 mL 群の対比較において、いずれの主要評価項目についても統計学的に有意な差が認められた。なお検定の多重性については、300mg/2mL 群とプラセボ/2mL 群の対比較において、いずれの主要評価項目で統計学的な有意差が認められた場合に、200mg/1.14mL 群とプラセボ/1.14mL 群の対比較を実施する階層的検定手順により調整された。また、日本人部分集団の成績は表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 14 投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率 (ITT 集団、OC)

投与群	200 mg/1.14 mL 群 (631 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (317 例)	300 mg/2 mL 群 (633 例)	プラセボ/2 mL 群 (321 例)
総観察期間 (人・年)	613.7	303.9	612.5	313.2
喘息増悪発現件数 (回)	295	298	343	342
年間増悪発現率 (回/人・年)	0.481	0.980	0.560	1.092
年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.456 [0.389, 0.534]	0.871 [0.724, 1.048]	0.524 [0.450, 0.611]	0.970 [0.810, 1.160]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	0.523 [0.413, 0.662] <0.0001	/		0.540 [0.430, 0.680] <0.0001

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

b) 有意水準は両側 5%、検定の多重性は階層的検定手順により調整

表 15 投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (ITT 集団、OC)

投与群	200 mg/1.14 mL 群	プラセボ/1.14 mL 群	300 mg/2 mL 群	プラセボ/2 mL 群
ベースライン	1.78 ± 0.62 (631)	1.76 ± 0.61 (317)	1.78 ± 0.60 (633)	1.75 ± 0.57 (321)
投与 12 週後	2.07 ± 0.76 (611)	1.92 ± 0.70 (307)	2.09 ± 0.70 (610)	1.93 ± 0.68 (313)
ベースラインからの変化量	0.28 ± 0.45 (611)	0.15 ± 0.36 (307)	0.31 ± 0.43 (610)	0.18 ± 0.39 (313)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	0.14 [0.08, 0.19] <0.0001	/		0.13 [0.08, 0.18] <0.0001

平均値 ± 標準偏差 (例数)

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

b) 有意水準は両側 5%、検定の多重性は階層的検定手順により調整

表 16 投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率 (日本人部分集団、OC)

投与群	200 mg/1.14 mL 群 (37 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (19 例)	300 mg/2 mL 群 (41 例)	プラセボ/2 mL 群 (17 例)
総観察期間 (人・年)	36.2	18.6	40.2	17.0
喘息増悪発現件数 (回)	16	17	17	21
年間増悪発現率 (回/人・年)	0.442	0.916	0.423	1.238
年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.462 [0.221, 0.964]	0.821 [0.336, 2.008]	0.309 [0.139, 0.687]	1.232 [0.502, 3.025]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.563 [0.175, 1.814]	/		0.251 [0.072, 0.874]

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

表 17 投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (日本人部分集団、OC)

投与群	200 mg/1.14 mL 群	プラセボ/1.14 mL 群	300 mg/2 mL 群	プラセボ/2 mL 群
ベースライン	1.77 ± 0.70 (37)	1.58 ± 0.44 (19)	1.75 ± 0.64 (41)	1.76 ± 0.43 (17)
投与 12 週後	2.23 ± 0.69 (37)	1.85 ± 0.58 (19)	2.02 ± 0.63 (41)	1.88 ± 0.55 (17)
ベースラインからの変化量	0.45 ± 0.42 (37)	0.26 ± 0.27 (19)	0.28 ± 0.43 (41)	0.12 ± 0.32 (17)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	0.20 [-0.00, 0.41]	/		0.17 [-0.04, 0.37]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

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

全期間における有害事象は、200 mg/1.14 mL 群 80.5% (508/631 例)、300 mg/2 mL 群 81.5% (515/632 例)、プラセボ/1.14 mL 群 82.1% (257/313 例)、プラセボ/2 mL 群 84.1% (270/321 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

死亡は、200 mg/1.14 mL 群 1 例 (肺塞栓症)、300 mg/2 mL 群 4 例 (心肺停止、心肺停止/呼吸抑制、急性心筋梗塞、うっ血性心不全各 1 例)、プラセボ/1.14 mL 群 3 例 (自殺既遂、甲状腺未分化癌、肺塞栓症各 1 例) 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。重篤な有害事象は、200 mg/1.14 mL 群 7.8% (49/631 例)、300 mg/2 mL 群 8.7% (55/632 例)、プラセボ/1.14 mL 群 8.3% (26/313 例)、プラセボ/2 mL 群 8.4% (27/321 例) に認められ、このうち 300 mg/2 mL 群 4 例 (好酸球増加症、慢性好酸球性肺炎、アナフィラキシー反応、注射部位紅斑/注射部位炎症/注射部位浮腫各 1 例)、プラセボ/2 mL 群 1 例 (好中球減少症) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、200 mg/1.14 mL 群 3.0% (19/631 例)、300 mg/2 mL 群 7.0% (44/632 例)、プラセボ/1.14 mL 群 6.1% (19/313 例)、プラセボ/2 mL 群 3.1% (10/321 例) に認められた。

副作用は、200 mg/1.14 mL 群 20.4% (129/631 例)、300 mg/2 mL 群 22.6% (143/632 例)、プラセボ/1.14 mL 群 11.2% (35/313 例)、プラセボ/2 mL 群 14.0% (45/321 例) に認められた。

表 18 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	200 mg/1.14 mL 群 (631 例)	300 mg/2 mL 群 (632 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (313 例)	プラセボ/2 mL 群 (321 例)
ウイルス性上気道感染	119 (18.9)	111 (17.6)	60 (19.2)	64 (19.9)
注射部位紅斑	76 (12.0)	98 (15.5)	13 (4.2)	22 (6.9)
気管支炎	73 (11.6)	71 (11.2)	47 (15.0)	42 (13.1)
上気道感染	69 (10.9)	77 (12.2)	37 (11.8)	49 (15.3)
頭痛	46 (7.3)	40 (6.3)	26 (8.3)	25 (7.8)
インフルエンザ	36 (5.7)	38 (6.0)	29 (9.3)	22 (6.9)
副鼻腔炎	36 (5.7)	26 (4.1)	27 (8.6)	29 (9.0)
偶発的過量投与	33 (5.2)	33 (5.2)	16 (5.1)	16 (5.0)
背部痛	30 (4.8)	25 (4.0)	16 (5.1)	7 (2.2)
咽頭炎	29 (4.6)	24 (3.8)	13 (4.2)	16 (5.0)
口腔咽頭痛	24 (3.8)	18 (2.8)	6 (1.9)	4 (1.2)
注射部位浮腫	23 (3.6)	40 (6.3)	2 (0.6)	5 (1.6)
注射部位そう痒感	21 (3.3)	31 (4.9)	1 (0.3)	3 (0.9)
アレルギー性鼻炎	21 (3.3)	18 (2.8)	16 (5.1)	15 (4.7)
好酸球増加症	21 (3.3)	17 (2.7)	2 (0.6)	0
下痢	21 (3.3)	15 (2.4)	9 (2.9)	6 (1.9)
注射部位疼痛	20 (3.2)	18 (2.8)	4 (1.3)	8 (2.5)
胃腸炎	18 (2.9)	25 (4.0)	6 (1.9)	15 (4.7)
咳嗽	18 (2.9)	13 (2.1)	15 (4.8)	4 (1.2)
尿路感染	17 (2.7)	19 (3.0)	17 (5.4)	12 (3.7)
急性副鼻腔炎	16 (2.5)	10 (1.6)	10 (3.2)	15 (4.7)
関節痛	15 (2.4)	19 (3.0)	10 (3.2)	11 (3.4)
喘息	14 (2.2)	6 (0.9)	10 (3.2)	4 (1.2)
悪心	6 (1.0)	13 (2.1)	6 (1.9)	10 (3.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、200 mg/1.14 mL 群 86.5% (32/37 例)、300 mg/2 mL 群 92.7% (38/41 例)、プラセボ/1.14 mL 群 89.5% (17/19 例)、プラセボ/2 mL 群 100% (17/17 例) に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 200 mg/1.14 mL 群 10.8% (4/37 例)、300 mg/2 mL 群 14.6% (6/41 例)、プラセボ/1.14 mL 群 5.3% (1/19 例)、プラセボ/2 mL 群 11.8% (2/17 例) に認められ、この

うち 300 mg/2 mL 群 1 例（アナフィラキシー反応）については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、200 mg/1.14 mL 群 5.4%（2/37 例）、300 mg/2 mL 群 12.2%（5/41 例）、プラセボ/2 mL 群 5.9%（1/17 例）に認められた。

副作用は、200 mg/1.14 mL 群 37.8%（14/37 例）、300 mg/2 mL 群 22.0%（9/41 例）、プラセボ/1.14 mL 群 5.3%（1/19 例）、プラセボ/2 mL 群 29.4%（5/17 例）に認められた。

表 19 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	200 mg/1.14 mL 群 (37 例)	300 mg/2 mL 群 (41 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (19 例)	プラセボ/2 mL 群 (17 例)
ウイルス性上気道感染	24 (64.9)	20 (48.8)	13 (68.4)	7 (41.2)
注射部位紅斑	7 (18.9)	4 (9.8)	0	1 (5.9)
気管支炎	4 (10.8)	2 (4.9)	5 (26.3)	4 (23.5)
頭痛	4 (10.8)	3 (7.3)	1 (5.3)	1 (5.9)
咽頭炎	3 (8.1)	2 (4.9)	2 (10.5)	3 (17.6)
注射部位そう痒感	3 (8.1)	3 (7.3)	0	0
扁桃炎	3 (8.1)	0	0	0
インフルエンザ	2 (5.4)	5 (12.2)	4 (21.1)	0
発熱	1 (2.7)	4 (9.8)	1 (5.3)	0
胃腸炎	1 (2.7)	4 (9.8)	0	2 (11.8)
中耳炎	0	0	1 (5.3)	3 (17.6)

例数 (%)

7.2.2 長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：LTS12551 試験〔2014 年 8 月～継続中（2014 年 12 月データカットオフ）〕）

喘息患者を対象とした第Ⅱ相試験（DRI12544 試験、PDY14192 試験）又は第Ⅲ相試験（EFC13579 試験、EFC13691 試験）を完了した患者（目標例数 2,206 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が、米国、ウクライナ、アルゼンチン、日本等の 26 の国及び地域で実施された。実施中の PDY14192 試験の盲検性を維持するため、DRI12544 試験、EFC13579 試験及び EFC13691 試験からの移行例を対象とした中間解析の結果が提出された。

本試験は、投与期（48 週¹³⁾又は 96 週）及び追跡調査期（12 週）から構成され、用法・用量は、本剤 300 mg を 2 週間隔で皮下投与することと設定され、先行して参加した試験で併用した ICS 及びその他の長期管理薬を同用量で使用する¹⁴⁾と規定された。なお、DRI12544 試験からの移行例については、DRI12544 試験の追跡調査期を完了後、最長 3 週間観察した後に本試験の投与期に移行し、初回のみ本剤 600 mg を皮下投与することと設定された。

登録された 1,986 例のうち、治験薬が投与されなかった 5 例を除く 1,981 例（DRI12544 試験からの移行例：532 例、EFC13579 試験からの移行例：1,312 例、EFC13691 試験からの移行例：137 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 4.8%（96/1,981 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（42 例）、治験実施計画不遵守（5 例）、有効性欠如（4 例）であった。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 150 例であった。中止例は 4.0%（6/150 例）に認められ、中止理由は有害事象（1 例）、治験実施計画不遵守（1 例）等であった。

全期間における有害事象は、本剤投与例 55.9%（1,108/1,981 例）に認められ、主な事象は表 20 のとおりであった。

¹³⁾ 本試験開始時点では、投与期間は 96 週と設定されたが、アトピー性皮膚炎、喘息及び鼻茸患者を対象とした複数の臨床試験成績から得られた本剤の安全性プロファイルを踏まえ、喘息の効能拡大に係る開発においては、非盲検延長試験は 1 年間で十分と見込まれたことから、本試験における投与期間は 48 週へと変更された。当該計画変更後に同意取得した被験者の投与期間は 48 週と設定された。

¹⁴⁾ 患者の状態により医師が基本治療を変更することは可能とされた。

死亡は3例（遠隔転移を伴う肺癌/中枢神経系転移、頭蓋脳損傷、胃腺癌）に認められ、このうち2例（遠隔転移を伴う肺癌、胃腺癌）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤投与例 5.1%（102/1,981 例）に認められ、このうち 12 例（自然流産/妊娠、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、大腸ポリープ、遠隔転移を伴う肺癌、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、胃腺癌、紅斑性皮疹/小水疱性皮疹及び回転性めまい各 1 件、心房細動、過敏症、胸水及び乳腺線維腺腫各 2 件）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤投与例 2.1%（42/1,981 例）に認められた。

副作用は、本剤投与例 12.9%（256/1,981 例）に認められた。

表 20 3%以上発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (1,981 例)	事象名	本剤投与例 (1,981 例)
ウイルス性上気道感染	239 (12.1)	インフルエンザ	90 (4.5)
気管支炎	153 (7.7)	副鼻腔炎	75 (3.8)
上気道感染	145 (7.3)	咽頭炎	70 (3.5)
注射部位紅斑	128 (6.5)	偶発的過量投与	66 (3.3)
頭痛	96 (4.8)	背部痛	60 (3.0)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤投与例 66.0%（99/150 例）に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤投与例 5.3%（8/150 例）に認められ、このうち 2 例（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、大腸ポリープ）については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は本剤投与例 0.7%（1/150 例）に認められた。

副作用は、本剤投与例 22.7%（34/150 例）に認められた。

表 21 3%以上発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤投与例 (150 例)	事象名	本剤投与例 (150 例)
ウイルス性上気道感染	51 (34.0)	浮動性めまい	7 (4.7)
注射部位紅斑	24 (16.0)	齲歯	6 (4.0)
気管支炎	15 (10.0)	歯周炎	6 (4.0)
咽頭炎	15 (10.0)	副鼻腔炎	6 (4.0)
インフルエンザ	14 (9.3)	下痢	5 (3.3)
注射部位そう痒感	13 (8.7)	皮膚乾燥	5 (3.3)
注射部位疼痛	11 (7.3)	湿疹	5 (3.3)
背部痛	9 (6.0)	上気道感染	5 (3.3)
頭痛	9 (6.0)	蕁麻疹	5 (3.3)

例数 (%)

有効性について、重度喘息増悪（定義は 10 項参照）の年間発現率は表 22 のとおりであった。

表 22 治験薬投与期間中における年間重度喘息増悪発現率（安全性解析対象集団、OC）

先行して参加した試験		DRI12544 試験		EFC13579 試験		EFC13691 試験	
先行して参加した試験での本剤投与の有無		あり	なし ^{a)}	あり	なし ^{a)}	あり	なし ^{a)}
全体集団	例数	421	111	873	439	67	70
	総観察期間（人・年）	728.3	195.7	324.5	161.0	23.0	28.2
	喘息増悪発現件数（回）	242	59	138	50	7	9
	年間増悪発現率（回/人・年）	0.332	0.302	0.425	0.311	0.304	0.319
日本人部分集団	例数	53	14	58	25		
	総観察期間（人・年）	92.9	25.8	19.1	9.5		
	喘息増悪発現件数（回）	37	12	3	2		
	年間増悪発現率（回/人・年）	0.398	0.466	0.157	0.211		

a) 先行して参加した試験ではプラセボ群

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

気管支喘息は、本邦においては欧米の診療ガイドラインと同様の診断基準や治療アルゴリズム等に基づいて診断や治療が行われている（JGL2018、JPGL2017、GINA2018）。また、日本人と外国人で本剤の薬物動態に臨床的な影響を及ぼしうる違いは認められていないことから（6.R.1 参照）、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人喘息患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

● 第Ⅲ相試験における対象患者及び有効性解析対象集団について

国内外のガイドラインに示されている喘息治療ステップ及び薬物療法プランを踏まえ、本剤は ICS 及びその他の長期管理薬に追加して使用されるものと考え、主に中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1～2 剤の長期管理薬を使用してもコントロール不良の喘息患者を対象として臨床開発を行った。

中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良な喘息患者を対象とした DRI12544 試験（7.1.1 参照）において、ベースライン時の血中好酸球が $300/\mu\text{L}$ 以上の集団及びベースラインの血中好酸球数にかかわらない全体集団のいずれの集団においても、主要評価項目である投与 12 週後の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量について、本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められたことから（表 11）、第Ⅲ相試験では、ベースライン時の血中好酸球数に関する組入れ基準を設けず、ITT 集団を有効性解析対象集団とすることとした。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量について

DRI12544 試験の主要評価項目である投与 12 週後の気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量について、2 週間隔投与群が 4 週間隔投与群を上回る傾向が認められたこと（表 11）、安全性成績については本剤の各投与群で相違は認められなかったことから、第Ⅲ相試験における投与間隔は 2 週間隔とすることが適切であると考えた。一方、2 週間隔投与における 200 mg と 300 mg との比較においては有効性及び安全性に明確な相違は認められなかったことから、喘息患者に推奨される本剤の用量を更に検討することが適切と考え、第Ⅲ相試験（EFC13579 試験）での用法・用量は本剤 200 mg 又は 300 mg の 2 週間隔投与と設定した。また、血清中本薬濃度を速やかに定常状態に到達させるため、初回用量として負荷投与を設定した。

機構は、以上の説明を了承し、日本人患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験（EFC13579 試験）の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の気管支喘息患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考える。また、本剤の検証的試験の対象として中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1～2 剤の長期管理薬を使用してもコントロール不良の喘息患者を設定したことは許容可能と考える。なお、本剤の投与対象となる患者については、EFC13579 試験を含めた第Ⅲ相試験の成績等を踏まえ、慎重に判断したいと考える（7.R.4 参照）。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1～2 剤の長期管理薬を使用してもコントロール不良の喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC13579 試験）において（7.2.1 参照）、表 14 及び表 15 のとおり、主要評価項目である重度喘息増悪の年間発現率及び投与 12 週後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について、プラセボ群と本剤 200 mg 群及び本剤 300 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた（表 16 及び表 17）。

EFC13579 試験における重度喘息増悪を構成する各イベント別の年間発現率は表 23 のとおりであり、いずれのイベントについても本剤群がプラセボ群を下回る傾向が示された。

表 23 イベント別の投与 52 週までの年間重度喘息増悪発現率（EFC13579 試験、ITT 集団、OC）

投与群		200 mg/1.14 mL 群 (631 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (317 例)	300 mg/2 mL 群 (633 例)	プラセボ/2 mL 群 (321 例)	
総観察期間（人・年）		613.7	303.9	612.5	313.2	
全ての 重度喘息増悪	喘息増悪発現件数（回）	295	298	343	342	
	年間増悪発現率（回/人・年）	0.481	0.980	0.560	1.092	
	年間増悪発現率 ^{a)} （回/人・年） [95%信頼区間]	0.456 [0.389, 0.534]	0.871 [0.724, 1.048]	0.524 [0.450, 0.611]	0.970 [0.810, 1.160]	
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.523 [0.413, 0.662]	/		/	
イ ベ ン ト 別	全身副腎皮質 ステロイドの 使用	喘息増悪発現件数（回）	289	297	342	337
		年間増悪発現率（回/人・年）	0.471	0.977	0.558	1.076
		年間増悪発現率 ^{a)} （回/人・年） [95%信頼区間]	0.446 [0.380, 0.523]	0.867 [0.720, 1.043]	0.522 [0.448, 0.608]	0.959 [0.801, 1.148]
		プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.514 [0.406, 0.652]	/		/
	緊急外来 の受診 又は入院	喘息増悪発現件数（回）	27	27	17	14
		年間増悪発現率（回/人・年）	0.044	0.089	0.028	0.045
		年間増悪発現率 ^{a)} （回/人・年） [95%信頼区間]	0.043 [0.027, 0.068]	0.081 [0.049, 0.135]	0.025 [0.014, 0.043]	0.034 [0.017, 0.066]
		プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.531 [0.275, 1.026]	/		/

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

高用量 ICS 及びその他の 1～2 剤の長期管理薬と OCS を使用してもコントロール不良の喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC13691 試験¹⁵⁾）では、主要評価項目である投与 24 週後における OCS 用量のベースラインからの減少率について、プラセボ群と本剤 300 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められた（表 24）。また、投与 24 週後における OCS 用量のベースラインからの減少割合別の成績についても、プラセボ群と比較して本剤 300 mg 群で上回る傾向が認められた（表 25）。

¹⁵⁾ 主な選択基準：①高用量の ICS（FP 500 µg/日超相当）及びその他の 1～2 剤の長期管理薬（LABA、LTRA、LAMA、メチルキサンチン類）を 3 カ月以上前から使用かつ 1 カ月以上前から一定用量で継続して使用し、②6 カ月以上前から OCS による維持治療がされており、プレドニゾン又はプレドニゾロン 5～35 mg/日に相当する OCS を 4 週間以上前から一定用量で継続して使用している、③気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 80%未満（17 歳以下は 90%以下）、④サルブタモール 200～400 µg 投与後の FEV₁ に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる若しくは 12 カ月以上前から可逆性が認められたことが記録されている、又は気道過敏性が 12 カ月以上前から記録されている、12 歳以上の喘息患者。用法・用量等：本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを 2 週間隔で 24 週間皮下投与し、本剤投与 4 週～20 週後に OCS 減量が実施された。目標例数：180 例（各群 90 例）

表 24 投与 24 週後の OCS 用量 (mg/日) の減少率 (EFC13691 試験、ITT 集団、OC)

投与群	本剤 300 mg 群 (103 例)	プラセボ群 (107 例)
ベースライン時	10.75 ± 5.90 (103)	11.75 ± 6.31 (107)
投与 24 週後	3.13 ± 5.44 (101)	6.32 ± 6.75 (106)
ベースラインからの減少率 (%)	73.85 ± 39.78 (101)	45.28 ± 50.73 (106)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	28.24 [15.81, 40.67]	
p 値 ^{a)}	<0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン時の OCS 用量、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分 (150/μL 未満又は 150/μL 以上) を説明変数とした共分散分析モデル

表 25 投与 24 週後の OCS 用量 (mg/日) の減少割合別達成例 (EFC13691 試験、ITT 集団、OC)

投与群	本剤 300 mg 群 (103 例)	プラセボ群 (107 例)
減量あり (>0%減量)	89 (86.4)	73 (68.2)
90%以上減量	57 (55.3)	33 (30.8)
75%以上減量	71 (68.9)	42 (39.3)
50%以上減量	82 (79.6)	57 (53.3)
変化なし又は増量	14 (13.6)	34 (31.8)

例数 (%)

以上より、本剤の重症喘息患者に対する有効性は示されていると考える。

日本人気管支喘息患者における有効性の評価に関して、EFC13579 試験の全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は体重であった(平均体重:全体集団 79.8 kg、日本人部分集団 65.2 kg)。体重区分別の部分集団解析を実施した結果、表 26 及び表 27 のとおり、各部分集団で有効性に明らかな相違は認められず、国内外における体重の分布の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、日本人部分集団の成績は全体集団と同様の傾向が認められていることも踏まえると(表 14 ~ 表 17)、EFC13579 試験成績に基づき、日本人気管支喘息患者における本剤の有効性を評価することは可能と考える。

表 26 体重区分別の投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率 (EFC13579 試験、ITT 集団、OC)

区分	重度喘息増悪の年間発現率		プラセボ/1.14 mL 群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	重度喘息増悪の年間発現率		プラセボ/2 mL 群との比 ^{a)} [95%信頼区間]
	200 mg /1.14 mL 群	プラセボ /1.14 mL 群		300 mg /2 mL 群	プラセボ /2 mL 群	
60 kg 未満	0.371 (78)	1.027 (33)	0.381 [0.182, 0.796]	0.505 (90)	1.220 (45)	0.430 [0.227, 0.812]
60 kg 以上	0.496 (553)	0.975 (284)	0.544 [0.424, 0.699]	0.569 (543)	1.071 (276)	0.561 [0.438, 0.718]

回/人・年 (例数)

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

表 27 体重区分別の投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (EFC13579 試験、ITT 集団、OC)

区分	ベースラインからの変化量		プラセボ/1.14 mL 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	ベースラインからの変化量		プラセボ/2 mL 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
	200 mg /1.14 mL 群	プラセボ /1.14 mL 群		300 mg /2 mL 群	プラセボ /2 mL 群	
60 kg 未満	0.33 ± 0.41 (77)	0.11 ± 0.35 (32)	0.20 [0.04, 0.35]	0.35 ± 0.41 (88)	0.19 ± 0.44 (44)	0.18 [0.04, 0.32]
60 kg 以上	0.28 ± 0.45 (534)	0.16 ± 0.36 (275)	0.13 [0.07, 0.18]	0.30 ± 0.44 (522)	0.18 ± 0.39 (269)	0.12 [0.06, 0.18]

平均値±標準偏差 (例数)

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

機構は、以下のように考える。

中用量又は高用量の ICS 及びその他の 1～2 剤の長期管理薬でコントロール不良な喘息患者を対象とした EFC13579 試験において、以下の主な 3 つの理由から、日本人気管支喘息患者における本剤の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目である重度喘息増悪の年間発現率及び投与 12 週後における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインから変化量について、プラセボ群と本剤 200 mg 群及び本剤 300 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目でも統計学的に有意な差が認められた。
- 重度喘息増悪を構成する各イベント別の年間発現率等の副次評価項目においても本剤 200 mg 及び 300 mg の 2 週間隔投与の有効性を示唆する成績が得られている。
- 日本人部分集団における有効性評価項目の結果は全体集団と同様の成績が得られている。

7.R.3 安全性について

申請者は、喘息患者を対象とした国内外の臨床試験 4 試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験）のデータを併合した安全性成績（国内外 4 試験併合データ）、喘息患者を対象とした国際共同試験 2 試験（DRI12544 試験、EFC13579 試験）のデータを併合した安全性成績（国際共同 2 試験併合データ）、アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内外の臨床試験 8 試験（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1117 試験、R668-AD-1314 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1225 試験）のデータを併合した安全性成績（国内外 8 試験併合データ）、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（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験）のデータを併合した安全性成績（国際共同 3 試験併合データ）等に基づき、喘息患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

7.R.3.1 安全性の概要

喘息患者を対象とした国内外 4 試験併合データ及び国際共同 2 試験併合データ並びにアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は表 28 のとおりであった。

有害事象の概略について、重篤な有害事象及び死亡の発現率はアトピー性皮膚炎患者対象の試験と比較して喘息患者対象の試験で高い傾向が認められた。しかし、国際共同 2 試験併合データの本剤群及びプラセボ群においてこれらの事象は同程度の発現率であり、喘息患者対象の試験ではアトピー性皮膚炎患者対象の試験と比較してより多くの高齢者が登録され患者の年齢が高かったこと（65 歳以上の被験者の割合／被験者の平均年齢：12.5%/48.1 歳〔国際共同 2 試験併合〔喘息〕〕、3.9%/38.2 歳〔国際共同 3 試験併合〔アトピー性皮膚炎〕〕）、アトピー性皮膚炎に比べ重症喘息はより生命を脅かす病態であることを踏まえると、本剤投与による影響ではなく、対象疾患の違いによる可能性が考えられた。また、喘息患者を対象とした試験における死亡は、LTS12551 試験の 2 例（遠隔転移を伴う肺癌、胃腺癌）を除き、治験薬との因果関係は否定された。全有害事象、中止に至った有害事象及び副作用については、対象疾患間で発現状況に明らかな違いは認められなかった。

本剤投与に関連する可能性のある有害事象について、アトピー性皮膚炎患者対象試験で多く認められた結膜炎は、喘息患者対象試験では発現率が低く、国際共同 2 試験併合データでも、本剤群とプラセボ群の発現率も同程度であった。その他については、喘息患者の安全性プロファイルについて、既承認のアトピー性皮膚炎患者における本剤の安全性プロファイルと明らかな違いは示唆されなかった。

また、日本人喘息患者における本剤の安全性の概要は表 29 のとおりであり、全体集団における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。

アトピー性皮膚炎患者における本剤の製造販売後の安全性情報について、国内において市販後（2018 年 4 月 23 日～6 月 22 日）に報告された副作用は 29 例 38 件あり、うち重篤な副作用は 1 件（アナフィラキシー反応）であった。その他の副作用は全て非重篤であり、2 件以上認められた事象は、結膜炎 7 件、アレルギー性結膜炎、注射部位疼痛各 5 件、頭痛、蕁麻疹、注射部位反応、倦怠感、末梢腫脹各 2 件であった。海外市販後の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、2017 年 9 月 26 日～2018 年 3 月 26 日）における器官別大分類の主な副作用は、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「眼障害」、「感染症および寄生虫症」であった。以上より、現時点での製造販売後データから新たな安全性上の懸念は認められていない。

表 28 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	喘息				アトピー性皮膚炎			
対象試験	国内外 4 試験 併合データ ^{a)}	国際共同 2 試験併合データ ^{b)}			国内外 8 試験 併合データ ^{c)}	国際共同 3 試験併合データ ^{d)}		
投与群	本剤 投与例 ^{e)} (2,597 例)	200 mg Q2W 群 (779 例)	300 mg Q2W 群 (788 例)	プラセボ群 (792 例)	本剤 投与例 ^{e)} (2,484 例)	200 mg Q2W 群 (61 例)	300 mg Q2W 群 (403 例)	プラセボ群 (598 例)
総曝露期間 (人・年)	3,167.3	681.9	681.2	686.1	1,864.9	17.3	191.1	368.7
全有害事象	1,983 (76.4) 202.4	615 (78.9) 226.9	626 (79.4) 245.0	636 (80.3) 230.5	1,920 (77.3) 343.6	43 (70.5) 512.8	309 (76.7) 453.6	459 (76.8) 373.4
重篤な 有害事象	220 (8.5) 7.3	54 (6.9) 8.2	60 (7.6) 9.2	59 (7.4) 9.0	119 (4.8) 6.6	1 (1.6) 5.9	13 (3.2) 6.9	29 (4.8) 8.1
死亡	9 (0.3) 0.3	1 (0.1) 0.1	4 (0.5) 0.6	3 (0.4) 0.4	2 (<0.1) 0.1	0	0	0
中止に至った有 害事象	131 (5.0) 4.2	25 (3.2) 3.7	48 (6.1) 7.3	34 (4.3) 5.0	80 (3.2) 4.4	3 (4.9) 17.5	10 (2.5) 5.3	30 (5.0) 8.4
副作用	598 (23.0) 24.4	169 (21.7) 29.8	192 (24.4) 35.2	111 (14.0) 17.8	842 (33.9) 63.3	16 (26.2) 109.9	119 (29.5) 81.0	147 (24.6) 50.3
過敏症	94 (3.6) 3.1	20 (2.6) 3.0	28 (3.6) 4.2	19 (2.4) 2.8	23 (0.9) 1.2	2 (3.3) 11.8	4 (1.0) 2.1	4 (0.7) 1.1
アナフィラキシー 反応 ^{f)}	5 (0.2) 0.2	2 (0.3) 0.3	1 (0.1) 0.1	0	4 (0.2) 0.2	1 (1.6) 5.9	0	0
注射部位反応	434 (16.7) 16.6	125 (16.0) 21.0	158 (20.1) 27.8	71 (9.0) 11.0	383 (15.4) 23.6	4 (6.6) 24.5	44 (10.9) 25.6	42 (7.0) 12.2
感染症	1,447 (55.7) 85.7	426 (54.7) 100.9	445 (56.5) 105.3	483 (61.0) 123.3	1,236 (49.8) 119.1	26 (42.6) 202.9	174 (43.2) 132.7	273 (45.7) 115.1
重篤な感染症	50 (1.9) 1.6	6 (0.8) 0.9	16 (2.0) 2.4	11 (1.4) 1.6	15 (0.6) 0.8	0	2 (0.5) 1.1	4 (0.7) 1.1
結膜炎事象	51 (2.0) 1.6	10 (1.3) 1.5	14 (1.8) 2.1	17 (2.1) 2.5	337 (13.6) 20.5	7 (11.5) 43.5	46 (11.4) 26.0	31 (5.2) 8.8
自殺行為関連事象	0	0	0	1 (0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	0	0	2 (0.3) 0.5
良性、悪性及び 詳細不明の新生物	54 (2.1) 1.7	10 (1.3) 1.5	9 (1.1) 1.3	9 (1.1) 1.3	66 (2.7) 3.6	0	8 (2.0) 4.3	13 (2.2) 3.6
悪性腫瘍 ^{g)}	25 (1.0) 0.8	5 (0.6) 0.7	5 (0.6) 0.7	7 (0.9) 1.0	—	—	—	—

上段：例数（％）、下段：曝露期間 ^{b)} で調整した 100 人・年当たりの発現率

喘息患者対象試験：MedDRA ver. 20.0、アトピー性皮膚炎患者対象試験：MedDRA ver. 18.0

a) DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験

b) DRI12544 試験、EFC13579 試験

c) R668-AD-1021 試験、R668-AD-1117 試験、R668-AD-1314 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1225 試験

d) R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験

e) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

f) 喘息患者対象試験：アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応（HLT）

アトピー性皮膚炎患者対象試験：アナフィラキシー反応（HLT）

g) アトピー性皮膚炎患者対象試験では菌状肉疣症又は皮膚 T 細胞性皮膚疾患のみが注目すべき有害事象として集計されていたため、悪性腫瘍としての集計結果はない

h) 初回のイベントの発現までの期間（イベントが認められなかった症例については観察期間）の集計

表 29 日本人喘息患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

対象試験	国内外 4 試験 併合データ ^{a)}	国際共同 2 試験併合データ ^{b)}		
投与群	本剤投与例 ^{c)} (180 例)	200 mg Q2W 群 (53 例)	300 mg Q2W 群 (57 例)	プラセボ群 (52 例)
総曝露期間 (人・年)	271.4	43.6	47.6	42.8
全有害事象	155 (86.1) 243.7	44 (83.0) 325.1	48 (84.2) 348.3	44 (84.6) 323.6
重篤な有害事象	20 (11.1) 7.8	5 (9.4) 12.1	6 (10.5) 13.3	5 (9.6) 12.0
死亡	0	0	0	0
中止に至った 有害事象	12 (6.7) 4.5	3 (5.7) 7.0	5 (8.8) 11.1	2 (3.8) 4.7
副作用	58 (32.2) 30.2	19 (35.8) 61.3	14 (24.6) 36.2	10 (19.2) 26.7
過敏症	6 (3.3) 2.2	0	1 (1.8) 2.1	1 (1.9) 2.4
アナフィラキシー反応	1 (0.6) 0.4	0	1 (1.8) 2.1	0
注射部位反応	44 (24.4) 21.7	13 (24.5) 37.1	10 (17.5) 24.3	4 (7.7) 9.7
感染症	129 (71.7) 116.1	38 (71.7) 199.6	37 (64.9) 152.3	35 (67.3) 178.5
重篤な感染症	4 (2.2) 1.5	1 (1.9) 2.3	1 (1.8) 2.1	0
結膜炎事象	6 (3.3) 2.2	1 (1.9) 2.3	1 (1.8) 2.1	0
自殺行為関連事象	0	0	0	0
良性、悪性及び 詳細不明の新生物	6 (3.3) 2.3	3 (5.7) 7.1	2 (3.5) 4.3	1 (1.9) 2.3
悪性腫瘍	4 (2.2) 1.5	2 (3.8) 4.7	2 (3.5) 4.3	1 (1.9) 2.3

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{d)}で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験

b) DRI12544 試験、EFC13579 試験

c) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

d) 初回のイベントの発現までの期間（イベントが認められなかった症例については観察期間）の
集計

以上より、後述する好酸球増加症の発現リスクを除き（7.R.3.2 参照）、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、喘息患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

7.R.3.2 好酸球増加症

申請者は、喘息患者における本剤投与時の好酸球増加関連の有害事象の発現状況について、以下のよう
に説明している。

喘息患者を対象とした国内外 4 試験併合データにおける好酸球増加症¹⁶⁾の発現割合は本剤投与例 3.6%
(93/2,597 例)、国際共同 2 試験併合データにおける好酸球増加症の発現割合は 200 mg Q2W 群 3.6%
(28/779 例)、300 mg Q2W 群 3.2% (25/788 例)、プラセボ群 0.5% (4/792 例) であり、プラセボ群と比
較し本剤群で多く認められた。また、国内外 4 試験併合データにおいて、臨床症状と関連のある血中好酸
球増加が 4 例（好酸球数増加/好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増加症/好酸球性多発血管炎性肉芽
腫症、慢性好酸球性肺炎、好酸球数増加/肺臓炎）に認められた。このうち 2 例（好酸球性多発血管炎性

¹⁶⁾ 好酸球障害（HLT）又は好酸球数増加（PT）と定義。EFC13579 試験、EFC13691 試験及び LTS12551 試験では、治験薬投与中に血中好酸球数が 3,000/μL を超えた場合、症状が認められなくても有害事象として報告された。

肉芽腫症、慢性好酸球性肺炎)は重篤であり、3例(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、慢性好酸球性肺炎、好酸球数増加/肺臓炎)については治験薬との因果関係は否定されなかった。

国内市販後の副作用報告(2018年4月23日～6月22日)では好酸球増加に関連する報告はなく、海外市販後のPBRER(2017年9月26日～2018年3月26日)では好酸球増加症2件及び好酸球数増加4件が報告されているものの、非重篤であった。

以上より、臨床症状と関連のある好酸球増加症が認められていることから、当該情報を添付文書に記載するとともに、本剤投与時は十分な観察を行い、当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

以上、7.R.3.1及び7.R.3.2における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び国内外の市販後安全性情報を踏まえると、患者背景、曝露期間、併用薬、各事象の定義、集計方法等が試験間で異なるため直接の比較に限界はあるものの、アトピー性皮膚炎における安全性プロファイルと比較して、現時点では好酸球増加症の発現を除き、重症喘息患者特有の新たな懸念は示唆されておらず、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施する必要がある。好酸球増加症については、肺炎モデルマウスを用いた非臨床薬理試験においても本剤投与後に血中好酸球数の増加傾向が認められており(3.1.2 参照)、本剤の作用機序と関連した事象である可能性があること、臨床試験において臨床症状と関連のある好酸球増加症が認められていること、EFC13579試験等の第Ⅲ相試験ではベースライン時の血中好酸球数が1,500/ μ L超の患者を除外しており、当該集団に本剤を投与したときの影響は明らかではないこと等から、好酸球増加症を添付文書において新たに注意喚起するとともに、製造販売後調査等で情報を集積した上で、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、EFC13579試験の成績及び当該試験の主要評価項目に関するベースライン時のICS用量別の部分集団解析結果に基づき、以下のように説明している。

- 中用量又は高用量のICS及びその他の長期管理薬を使用してもコントロール不良な喘息患者を対象とした試験において、重度喘息増悪の発現抑制効果及び呼吸機能の改善効果が示された(7.2.1及び7.R.2参照)。
- 中用量ICSと高用量ICSを使用していた被験者数は同程度(高用量51.5%[979/1,902例]、中用量47.7%[908/1,902例]、低用量0.8%[15/1,902例])であり、全体集団における本剤の安全性プロファイルに特段の問題は認められなかった(7.2.1及び7.R.3参照)。
- ICS用量別の投与52週後までの重度喘息増悪の年間発現率及び投与12週後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は表30及び表31のとおりであり、いずれのICS用量についても重度喘息増悪の発現抑制効果及び呼吸機能の改善効果が認められた。

表 30 ベースライン ICS 用量別の投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率 (EFC13579 試験、ITT 集団、OC)

投与群		200 mg/1.14 mL 群	プラセボ/1.14 mL 群	300 mg/2 mL 群	プラセボ/2 mL 群
中用量 ICS	例数	310	144	303	151
	総観察期間 (人・年)	301.8	136.7	295.2	147.4
	年間増悪発現件数 (回)	112	99	131	147
	年間増悪発現率 (回/人・年)	0.371	0.724	0.444	0.997
	年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.344 [0.267, 0.442]	0.697 [0.515, 0.944]	0.414 [0.325, 0.527]	0.879 [0.667, 1.160]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.493 [0.334, 0.727]	/		0.471 [0.329, 0.674]
高用量 ICS	例数	317	172	323	167
	総観察期間 (人・年)	310.9	166.7	310.7	162.7
	年間増悪発現件数 (回)	181	199	210	193
	年間増悪発現率 (回/人・年)	0.582	1.194	0.676	1.186
	年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.560 [0.455, 0.690]	1.040 [0.824, 1.314]	0.639 [0.523, 0.780]	1.038 [0.818, 1.317]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.539 [0.400, 0.725]	/		0.615 [0.456, 0.830]

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

表 31 ベースライン ICS 用量別の投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (EFC13579 試験、ITT 集団、OC)

投与群		200 mg/1.14 mL 群	プラセボ群/1.14 mL	300 mg/2 mL 群	プラセボ/2 mL 群
中用量 ICS	ベースライン時	1.88 ± 0.66 (310)	1.80 ± 0.67 (144)	1.87 ± 0.59 (303)	1.86 ± 0.62 (151)
	投与 12 週後	2.19 ± 0.79 (298)	1.98 ± 0.76 (139)	2.16 ± 0.72 (294)	2.02 ± 0.73 (148)
	ベースラインからの変化量	0.31 ± 0.47 (298)	0.17 ± 0.37 (139)	0.29 ± 0.43 (294)	0.16 ± 0.39 (148)
	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	0.15 [0.07, 0.23]	/		0.14 [0.06, 0.22]
高用量 ICS	ベースライン時	1.69 ± 0.56 (317)	1.74 ± 0.55 (172)	1.70 ± 0.60 (323)	1.65 ± 0.50 (167)
	投与 12 週後	1.96 ± 0.71 (310)	1.87 ± 0.65 (167)	2.00 ± 0.68 (309)	1.85 ± 0.64 (162)
	ベースラインからの変化量	0.27 ± 0.42 (310)	0.14 ± 0.34 (167)	0.32 ± 0.43 (309)	0.20 ± 0.40 (162)
	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	0.13 [0.06, 0.21]	/		0.12 [0.04, 0.19]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

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

以上より、本剤は、中用量又は高用量の ICS に加えて LABA、LAMA、LTRA 又はテオフィリン徐放製剤のうちの 1 剤又は複数の薬剤の併用投与によっても喘息増悪をきたす重症喘息患者に対して、既存治療に上乗せして使用する薬剤と考える。

7.R.4.2 投与対象について

申請者は、本剤の投与対象について、EFC13579 試験における 2 型炎症マーカー (血中好酸球数、FeNO、血清中ペリオスチン濃度、血清中総 IgE 濃度及び血漿中エオタキシン-3 濃度) の区分別の有効性に関する部分集団解析結果に基づき、以下のように説明している。

- ベースライン時の各バイオマーカーの区分別の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率及び投与 12 週後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は表 32 及び表 33 のとおりであった。本薬の作用機序から想定されるように、2 型炎症マーカーの数値が高い患者では本剤の重度喘息増悪発現の抑制及び呼吸機能の改善が大きい傾向が認められ、本剤の投与で効果が得られる可能性のある患者を特定できる 2 型炎症の独立したバイオマーカーとして、血中好酸球数及び FeNO が特定された。

表 32 バイオマーカーの区分別の投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率 (EFC13579 試験、ITT 集団、OC)

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/1.14 mL 群との比 ^{o)} [95%信頼区間]	重度喘息増悪の年間発現率		プラセボ/2 mL 群との比 ^{o)} [95%信頼区間]
		200 mg /1.14 mL 群	プラセボ /1.14 mL 群		300 mg /2 mL 群	プラセボ /2 mL 群	
血中好酸球数	150/ μ L 未満	0.506 (193)	0.549 (85)	0.925 [0.580, 1.474]	0.805 (181)	0.779 (83)	1.149 [0.747, 1.767]
	150/ μ L 以上 300/ μ L 未満	0.574 (173)	0.959 (84)	0.644 [0.407, 1.019]	0.475 (175)	0.845 (95)	0.557 [0.350, 0.888]
	300/ μ L 以上 500/ μ L 未満	0.452 (119)	0.857 (72)	0.496 [0.294, 0.839]	0.496 (136)	1.393 (68)	0.366 [0.225, 0.596]
	500/ μ L 以上	0.366 (145)	1.596 (76)	0.256 [0.164, 0.398]	0.413 (141)	1.486 (74)	0.287 [0.184, 0.449]
FeNO	25 ppb 未満	0.570 (325)	0.817 (149)	0.752 [0.541, 1.046]	0.639 (317)	0.863 (144)	0.792 [0.572, 1.098]
	25 ppb 以上 50 ppb 未満	0.392 (180)	1.067 (91)	0.386 [0.243, 0.616]	0.489 (186)	1.183 (97)	0.442 [0.282, 0.693]
	50 ppb 以上	0.354 (119)	1.234 (71)	0.308 [0.183, 0.519]	0.485 (124)	1.444 (75)	0.305 [0.188, 0.494]
ペリオスチン濃度 ⁱⁱ⁾	53.9 ng/mL 未満	0.571 (133)	0.881 (78)	0.669 [0.417, 1.075]	0.660 (155)	1.024 (78)	0.657 [0.420, 1.026]
	53.9 ng/mL 以上 69.4 ng/mL 未満	0.518 (168)	0.818 (61)	0.691 [0.436, 1.096]	0.501 (145)	0.985 (71)	0.521 [0.333, 0.814]
	69.4 ng/mL 以上 92.3 ng/mL 未満	0.411 (134)	1.115 (78)	0.403 [0.236, 0.687]	0.656 (157)	1.133 (77)	0.605 [0.373, 0.982]
	92.3 ng/mL 以上	0.443 (156)	1.191 (76)	0.388 [0.241, 0.626]	0.426 (139)	1.327 (75)	0.307 [0.184, 0.512]
総 IgE 濃度 ⁱⁱ⁾	61 IU/mL 未満	0.594 (157)	1.206 (77)	0.505 [0.320, 0.798]	0.681 (149)	0.792 (83)	0.817 [0.511, 1.307]
	61 IU/mL 以上 167 IU/mL 未満	0.553 (167)	0.851 (77)	0.625 [0.404, 0.965]	0.535 (156)	1.344 (74)	0.420 [0.275, 0.641]
	167 IU/mL 以上 449 IU/mL 未満	0.406 (143)	0.958 (80)	0.566 [0.332, 0.965]	0.616 (164)	1.008 (84)	0.685 [0.424, 1.106]
	449 IU/mL 以上	0.355 (157)	0.927 (80)	0.363 [0.224, 0.591]	0.402 (157)	1.291 (77)	0.375 [0.232, 0.606]
エオタキシン-3 濃度 ⁱⁱ⁾	24.0 pg/mL 未満	0.482 (142)	0.871 (84)	0.551 [0.344, 0.883]	0.657 (151)	1.101 (89)	0.603 [0.393, 0.925]
	24.0 pg/mL 以上 38.2 pg/mL 未満	0.463 (153)	0.980 (80)	0.504 [0.318, 0.799]	0.600 (160)	0.904 (73)	0.733 [0.459, 1.172]
	38.2 pg/mL 以上 60.8 pg/mL 未満	0.508 (163)	0.923 (68)	0.691 [0.417, 1.144]	0.525 (171)	0.895 (70)	0.599 [0.364, 0.987]
	60.8 pg/mL 以上	0.437 (160)	1.171 (80)	0.415 [0.260, 0.661]	0.474 (143)	1.336 (86)	0.360 [0.226, 0.574]

回/人・年 (例数)

- a) ペリオスチン濃度、総 IgE 濃度、エオタキシン-3 濃度については四分位別
b) ペリオスチン濃度の区分別の部分集団解析は、18 歳以上の集団を対象に実施
c) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、1 年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察期間の対数変換をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

表 33 バイオマーカーの区分別の投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量 (EFC13579 試験、ITT 集団、OC)

マーカー	区分 (ベースライン時)	ベースラインからの変化量		プラセボ/1.14 mL 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	ベースラインからの変化量		プラセボ/2 mL 群 との差 ^{a)} [95%信頼区間]
		200 mg /1.14 mL 群	プラセボ /1.14 mL 群		300 mg /2 mL 群	プラセボ /2 mL 群	
血中好酸球数	150/ μ L 未満	0.17 $\pm$ 0.40 (185)	0.12 $\pm$ 0.35 (83)	0.06 [-0.04, 0.15]	0.19 $\pm$ 0.37 (176)	0.11 $\pm$ 0.41 (83)	0.09 [-0.01, 0.18]
	150/ μ L 以上 300/ μ L 未満	0.25 $\pm$ 0.45 (169)	0.13 $\pm$ 0.30 (80)	0.11 [0.01, 0.21]	0.22 $\pm$ 0.45 (168)	0.22 $\pm$ 0.36 (90)	-0.00 [-0.10, 0.10]
	300/ μ L 以上 500/ μ L 未満	0.32 $\pm$ 0.43 (113)	0.20 $\pm$ 0.46 (69)	0.15 [0.03, 0.26]	0.36 $\pm$ 0.39 (131)	0.17 $\pm$ 0.39 (66)	0.18 [0.07, 0.30]
	500/ μ L 以上	0.45 $\pm$ 0.47 (143)	0.18 $\pm$ 0.32 (75)	0.28 [0.17, 0.39]	0.50 $\pm$ 0.45 (135)	0.22 $\pm$ 0.41 (73)	0.30 [0.19, 0.42]
FeNO	25 ppb 未満	0.16 $\pm$ 0.37 (316)	0.11 $\pm$ 0.32 (144)	0.05 [-0.02, 0.12]	0.20 $\pm$ 0.37 (309)	0.17 $\pm$ 0.36 (141)	0.03 [-0.04, 0.10]
	25 ppb 以上 50 ppb 未満	0.37 $\pm$ 0.48 (174)	0.20 $\pm$ 0.34 (88)	0.19 [0.09, 0.28]	0.32 $\pm$ 0.40 (182)	0.18 $\pm$ 0.37 (94)	0.12 [0.03, 0.21]
	50 ppb 以上	0.51 $\pm$ 0.48 (114)	0.20 $\pm$ 0.42 (69)	0.30 [0.17, 0.44]	0.59 $\pm$ 0.51 (113)	0.20 $\pm$ 0.48 (73)	0.39 [0.26, 0.52]
ペリオスチン濃度 ^{a)b)}	53.9 ng/mL 未満	0.15 $\pm$ 0.35 (129)	0.12 $\pm$ 0.30 (78)	0.01 [-0.09, 0.11]	0.23 $\pm$ 0.45 (149)	0.19 $\pm$ 0.35 (74)	0.06 [-0.04, 0.16]
	53.9 ng/mL 以上 69.4 ng/mL 未満	0.22 $\pm$ 0.41 (164)	0.14 $\pm$ 0.34 (60)	0.09 [-0.02, 0.20]	0.26 $\pm$ 0.42 (138)	0.14 $\pm$ 0.39 (69)	0.10 [-0.01, 0.21]
	69.4 ng/mL 以上 92.3 ng/mL 未満	0.33 $\pm$ 0.53 (132)	0.17 $\pm$ 0.36 (74)	0.15 [0.04, 0.27]	0.35 $\pm$ 0.43 (157)	0.20 $\pm$ 0.42 (77)	0.10 [-0.01, 0.22]
	92.3 ng/mL 以上	0.41 $\pm$ 0.44 (151)	0.20 $\pm$ 0.41 (74)	0.22 [0.11, 0.32]	0.35 $\pm$ 0.41 (131)	0.17 $\pm$ 0.38 (73)	0.22 [0.11, 0.33]
総 IgE 濃度 ^{a)}	61 IU/mL 未満	0.22 $\pm$ 0.35 (153)	0.15 $\pm$ 0.30 (75)	0.10 [0.00, 0.19]	0.21 $\pm$ 0.36 (143)	0.19 $\pm$ 0.39 (78)	0.05 [-0.04, 0.14]
	61 IU/mL 以上 167 IU/mL 未満	0.21 $\pm$ 0.41 (162)	0.14 $\pm$ 0.32 (75)	0.06 [-0.03, 0.16]	0.28 $\pm$ 0.38 (151)	0.23 $\pm$ 0.40 (73)	0.05 [-0.05, 0.15]
	167 IU/mL 以上 449 IU/mL 未満	0.34 $\pm$ 0.52 (140)	0.20 $\pm$ 0.40 (78)	0.13 [0.01, 0.24]	0.34 $\pm$ 0.47 (156)	0.08 $\pm$ 0.31 (83)	0.26 [0.15, 0.36]
	449 IU/mL 以上	0.37 $\pm$ 0.48 (153)	0.13 $\pm$ 0.40 (78)	0.26 [0.14, 0.38]	0.39 $\pm$ 0.49 (154)	0.24 $\pm$ 0.46 (76)	0.13 [0.01, 0.25]
エオタキシン-3 濃度 ^{c)}	24.0 pg/mL 未満	0.17 $\pm$ 0.36 (137)	0.11 $\pm$ 0.36 (82)	0.06 [-0.04, 0.17]	0.26 $\pm$ 0.40 (147)	0.15 $\pm$ 0.39 (85)	0.09 [-0.00, 0.19]
	24.0 pg/mL 以上 38.2 pg/mL 未満	0.28 $\pm$ 0.41 (147)	0.12 $\pm$ 0.29 (76)	0.12 [0.03, 0.22]	0.23 $\pm$ 0.38 (157)	0.22 $\pm$ 0.38 (70)	0.03 [-0.06, 0.13]
	38.2 pg/mL 以上 60.8 pg/mL 未満	0.30 $\pm$ 0.49 (160)	0.18 $\pm$ 0.42 (66)	0.12 [0.01, 0.23]	0.30 $\pm$ 0.41 (164)	0.18 $\pm$ 0.36 (70)	0.12 [0.01, 0.23]
	60.8 pg/mL 以上	0.39 $\pm$ 0.49 (158)	0.21 $\pm$ 0.35 (80)	0.23 [0.11, 0.35]	0.45 $\pm$ 0.52 (135)	0.17 $\pm$ 0.44 (85)	0.27 [0.16, 0.39]

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

a) ペリオスチン濃度、総 IgE 濃度、エオタキシン-3 濃度については四分位別

b) ペリオスチン濃度の区分別の部分集団解析は、18 歳以上の集団を対象に実施

c) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の FEV₁ 値、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。

以上、7.R.4.1 及び 7.R.4.2 における検討より、機構は以下のように考える。

得られた臨床試験成績を踏まえると、本剤は中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬を使用しても増悪をきたす重症喘息患者に対して追加する治療の選択肢の一つとなり得る。また、ベースライン時の 2 型炎症マーカー（血中好酸球数、FeNO 等）の値が低い集団では本剤投与により得られる効果が小さい傾向が認められていることについて、医療現場へ情報提供を行うことが必要である（7.R.5 参照）。本剤投与開始時には、臨床試験の対象となった患者背景等を踏まえて、個々の患者で想定されるベネフィ

ットとリスクを慎重に判断した上で投与対象を選択する必要がある、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで、本剤投与を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2における検討のとおり、提出された臨床試験成績から、中用量又は高用量のICS及びその他の長期管理薬でコントロール不良な喘息患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。また、7.R.4における検討のとおり、本剤は中用量又は高用量のICS及びその他の長期管理薬を併用し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対して使用される薬剤であるとの臨床的位置付けを踏まえると、効能・効果は「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）」と設定し、中用量又は高用量のICS及びその他の長期管理薬を併用しても喘息増悪をきたす患者に本剤を追加投与する旨を注意喚起することが適切と考える。なお、本剤投与開始前の2型炎症マーカーの値が低い患者では本剤の有効性が十分に得られない可能性が示唆されていることから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、血中好酸球数やFeNO等の2型炎症マーカーの値を考慮した上で患者選択を行う旨を注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、EFC13579試験等の成績に基づき、本剤の用法・用量は、初回600mg、以降300mgの2週間隔投与とすることが適当と考える旨を説明している。

- EFC13579試験において、初回用量として通常用量の2倍を設定した用法・用量で（7.R.1参照）、co-primary endpointである重度喘息増悪の年間発現率及び投与12週後における気管支拡張剤投与前のFEV₁のベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤200mg又は本剤300mgの2週間隔投与群との対比較において統計学的に有意な差が認められた（7.2.1及び7.R.2参照）。
- OCSを使用してもコントロール不良の喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC13691試験）では、主要評価項目である投与24週後のOCS用量のベースラインからの減少率について、プラセボ群と本剤300mgの2週間隔投与群との対比較において統計学的に有意な差が認められた（7.R.2参照）。
- 国内外の臨床試験において、本剤200mg及び300mgの2週間隔投与で特段の問題となる安全性上の懸念は示されておらず、安全性プロファイルについても2用量間で明らかな違いは認められなかった（7.R.3参照）。
- 本剤300mgの2週間隔投与の用法・用量で承認されているアトピー性皮膚炎患者における本剤の製造販売後の安全性情報について、新たな懸念は認められていない（7.R.3参照）。

なお、申請時用法・用量では、EFC13579試験の成績を踏まえて基本用量は200mgとし、一部の患者では300mgの投与により高い有効性が得られる可能性があると考えたことから、患者の状態に応じて200mgと300mgを使い分ける用法・用量とした。しかしながら、200mgよりも300mgでより高いベネフィットが得られる患者の臨床的背景等を特定することはできず、既承認のアトピー性皮膚炎に係る適用で本剤300mgシリンジ製剤が既に流通しており、一定程度存在する気管支喘息とアトピー性皮膚炎の

合併患者に対する本剤 200 mg シリンジ製剤の位置づけに関する説明の困難さ等を踏まえ、本剤の用量は 300 mg のみとすることが妥当と考えた。

また、以下に示す EFC13579 試験における年齢区分別の部分集団解析結果に基づき、12 歳以上の喘息患者においても成人と同様の用法・用量を設定することは可能と考えた。

- EFC13579 試験の主要評価項目に関する年齢区分別の部分集団解析は表 34 及び表 35 のとおりであり、18 歳未満の例数が限られているため特に重度喘息増悪の年間発現率の結果解釈には注意を要するものの、いずれの部分集団も全体集団と概ね同様の有効性が認められた（表 14 及び表 15）。
- 本薬の体内動態に年齢は影響しないと考えられた（6.R.1 参照）
- EFC13579 試験の 18 歳未満の部分集団における本剤の安全性の概要は表 36 のとおりであり、例数が限られているため全体集団（7.2.1 参照）との比較には限界があるものの、18 歳未満の被験者において新たな安全性上の懸念は認められなかった

表 34 年齢区分別の投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発現率（EFC13579 試験、ITT 集団、OC）

年齢区分	重度喘息増悪の年間発現率		プラセボ/1.14 mL 群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	重度喘息増悪の年間発現率		プラセボ/2 mL 群との比 ^{a)} [95%信頼区間]
	200 mg /1.14 mL 群	プラセボ /1.14 mL 群		300 mg /2 mL 群	プラセボ /2 mL 群	
18 歳未満	0.367 (34)	0.602 (21)	0.536 [0.238, 1.208]	0.460 (34)	0.757 (18)	1.132 [0.477, 2.686]
18 歳以上	0.487 (597)	1.007 (296)	0.517 [0.405, 0.659]	0.566 (599)	1.111 (303)	0.524 [0.414, 0.664]

回/人・年（例数）

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

表 35 年齢区分別の投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV₁ (L) の変化量（EFC13579 試験、ITT 集団、OC）

年齢区分	ベースラインからの変化量		プラセボ/1.14 mL 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	ベースラインからの変化量		プラセボ/2 mL 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
	200 mg /1.14 mL 群	プラセボ /1.14 mL 群		300 mg /2 mL 群	プラセボ /2 mL 群	
18 歳未満	0.44 ± 0.40 (33)	0.08 ± 0.40 (20)	0.36 [0.12, 0.61]	0.46 ± 0.42 (33)	0.24 ± 0.56 (18)	0.27 [0.02, 0.52]
18 歳以上	0.28 ± 0.45 (578)	0.16 ± 0.35 (287)	0.12 [0.07, 0.18]	0.30 ± 0.43 (577)	0.18 ± 0.38 (295)	0.12 [0.07, 0.18]

平均値±標準偏差（例数）

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

表 36 18 歳未満の集団における本剤の安全性の概要（EFC13579 試験、安全性解析対象集団）

投与群	200 mg/1.14 mL 群 (34 例)	300 mg/2 mL 群 (34 例)	プラセボ/1.14 mL 群 (21 例)	プラセボ/2 mL 群 (18 例)
全有害事象	24 (70.6)	26 (76.5)	16 (76.2)	16 (88.9)
重篤な有害事象	3 (8.8)	1 (2.9)	0	2 (11.1)
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (2.9)	2 (5.9)	0	1 (5.6)
副作用	3 (8.8)	5 (14.7)	1 (4.8)	3 (16.7)

例数 (%)

機構は、以上の申請者の説明に加え、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討、並びに以下の点も踏まえ、本剤の気管支喘息に対する用法・用量として、成人及び 12 歳以上の小児ともに、初回 600 mg、以降 300 mg の 2 週間隔皮下投与と設定することは可能と考える。

- EFC13579 試験の全体集団で、重度喘息増悪の中でもより重篤度の高い「緊急外来の受診又は入院に至った喘息増悪」の年間発現率について、200 mg 群と比較し 300 mg 群で発現率が低い傾向が認められた（200 mg 群 0.044 回/人・年、300 mg 群 0.028 回/人・年）
- EFC13579 試験の日本人部分集団で、重度喘息増悪の年間発現率について 200 mg 群と比較し 300 mg 群で発現率が低い傾向が認められた（表 16）。また、重度喘息増悪を一度も発現しなかった被験者の割合についても、200 mg 群と比較し 300 mg 群で高い傾向が認められた（200 mg 群 70.3% [26/37 例]、300 mg 群 82.9% [34/41 例]）
- 喘息増悪は死亡を含め重大な転帰に至るおそれがあり、重篤度の高い喘息増悪は特にその危険因子となることから、発現を可能な限り抑えることが望ましいが、喘息増悪抑制効果は後方視的指標であることから、投与段階で個々の患者の状態に応じた本剤 200 mg と 300 mg の使い分けは困難と考えられる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、EFC13579 試験の日本人自己投与例の成績から、以下のように説明している。

EFC13579 試験のうち自己投与が 1 回以上行われた日本人患者は 200 mg/1.14 mL 群 5/37 例、300 mg/2 mL 群 5/41 例、プラセボ/1.14 mL 群 4/19 例、プラセボ/2 mL 群 3/17 例であった。

日本人自己投与例の投与 12 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に関するプラセボ群との差は、200 mg/1.14 mL 群 0.09 L 及び 300 mg/2 mL 群 0.25 L であり、例数が限られているため日本人部分集団全体（表 17）との比較には限界があるが、自己投与による有効性への影響は認められなかった。安全性について、全期間における有害事象は、200 mg/1.14 mL 群 80.0%（4/5 例）、300 mg/2 mL 群 80.0%（4/5 例）、プラセボ/1.14 mL 群 100%（4/4 例）、プラセボ/2 mL 群 100%（3/3 例）に認められた。注射部位反応が認められたのは 1.14 mL/200 mg 群の 1 例（注射部位紅斑/注射部位そう痒感）のみであった。

以上より、日本人喘息患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように判断した。

臨床試験における日本人喘息患者による本剤の自己投与の経験は限られているものの、自己投与時の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題は示唆されていない。喘息患者における自己投与に関しては、既承認のアトピー性皮膚炎患者における自己投与時と同様に、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された患者に対してのみ自己投与を実施するよう注意喚起するとともに、患者向け資材の作成等の安全対策を引き続き実施する必要がある。

7.R.8 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査等を実施し、好酸球増加症の発現状況等について情報収集することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、喘息患者では本剤投与による好酸球増加症の発現リスクが示唆されていることから、本剤の喘息患者に対する安全性情報を医療現場に提供することには意義があり、これらの情報収集が可能な製造販売後調査等を実施することは適切である。

また、喘息に対する本剤の使用に際して、既承認効能・効果と同様に、気管支喘息の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、他のアレルギー性疾患等の発現時には他科、他施設と連携して対応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議において議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（心電図検査の手順に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、気管支喘息の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、臨床症状と関連のある好酸球増加症の発現が認められていることから、製造販売後調査等において、使用実態下での本剤の安全性について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
重度喘息増悪	下記のいずれかの対応が必要な喘息の悪化 ・全身副腎皮質ステロイドの3日間以上の投与 ・全身副腎皮質ステロイドの投与が必要な喘息による入院又は緊急処置室若しくは緊急外来の受診
FEV ₁	努力肺活量測定のための最初の1秒間の努力呼気量（1秒量）

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 5 日

申請品目

[販 売 名]	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ
[一 般 名]	デュピルマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 3 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 重篤度の高い喘息増悪は可能な限り抑えることが望ましく、そのための本剤の用量として 300 mg が必要との機構の判断は支持するが、EFC13579 試験成績を踏まえると、200 mg でもコントロール可能な患者は存在すると考える。喘息症状に応じて治療する薬剤量を調整する現在の治療原則を踏まえると、複数の用量が設定されていても大きな問題にはならないと考える。

機構は、現時点で得られている成績からは、本剤の 200 mg 投与により十分な効果が得られる患者の臨床的背景等は特定されておらず、200 mg と 300 mg の適切な使い分けに関する情報を医療現場に提供することができないことから、複数用量を設定することは困難であり、日本人部分集団においては 300 mg でより効果が高い傾向が示唆されていたこと等も踏まえると、本剤の用量は 300 mg とすることが適切と考える。ただし、専門協議での議論等を踏まえると、200 mg でコントロール可能な患者背景等を明らかにし、300 mg との適切な使い分けが可能となる場合には 200 mg の用量を設定する必要性も考えられることから、機構は、今後得られる海外¹⁷⁾での製造販売後の情報等から本剤 200 mg の必要性等について検討するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

¹⁷⁾ 米国における気管支喘息に対する本剤の用法・用量は、「初回に 400 mg を皮下投与し、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する、又は、初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。ただし、OCS 投与を要する、又は、本剤の投与対象となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎を合併している場合は、初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。」とされている。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 中用量 ICS 使用患者と高用量 ICS 使用患者における本剤の有効性は同程度であったが、中用量 ICS 使用患者の一部は、ICS の増量により喘息症状が改善する可能性があることから、中用量 ICS 使用患者では ICS の増量治療を検討し、なお喘息症状のコントロールが不十分である場合に本剤を使用すべきと考える。

機構は、中用量 ICS で喘息のコントロールが不十分な患者において、高用量 ICS への増量と本剤投与のいずれを優先させるべきか、観察研究等により今後さらに検討されることが望ましいと考えるが、その優先順位が明確ではない現時点においては、最新のガイドライン等を参考に、個々の患者の状態に応じて慎重に判断されるべきと考える。

以上の検討、専門協議での議論及び既存の医薬品における注意喚起の事例等を踏まえ、機構は、効能又は効果に関連する使用上の注意において、以下の注意喚起を行うとともに、本剤の投与対象を選択するための情報を十分に臨床現場に提供するように申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

< 効能又は効果に関連する使用上の注意 >

○ アトピー性皮膚炎の場合

（中略）

○ 気管支喘息の場合

1. 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。
2. 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（【臨床成績】の項参照）。

（下線部追加）

1.3 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 37 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な過敏症	・重篤な感染症 ・喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化 ・臨床症状を伴う好酸球増加症 ・免疫原性 ・うつ病及び自殺行為に関連する事象 ・悪性腫瘍	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 38 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（アトピー性皮膚炎） ・市販直後調査（気管支喘息） ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査） ＜アトピー性皮膚炎＞ ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査） ＜気管支喘息＞	・該当なし	・市販直後調査による情報提供（アトピー性皮膚炎） ・市販直後調査による情報提供（気管支喘息） ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ・患者向け資材（自己注射のためのガイドブック）の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(下線部：今回追加)

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 39 のとおり、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息患者を対象に、観察期間を 1 年間、目標例数を 300 例とする特定使用成績調査を実施し、好酸球増加症を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性について検討する。

表 39 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療によっても喘息症状をコントロールできない気管支喘息患者
観察期間	1 年間
予定症例数	300 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・重点調査項目：好酸球増加症 ・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、前治療歴、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量・その他の医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成 38 年 1 月 18 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

気管支喘息（~~好酸球性か非好酸球性かによらず、~~既存治療によっても喘息症状をコントロールできない、呼吸機能の改善又は喘息増悪の抑制（~~ステロイド依存性患者では経ロステロイドの減量を含む~~）を治療目的とする重症又は難治の患者に限る）

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量]

アトピー性皮膚炎の場合

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

気管支喘息の場合

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 600~~400~~ mg を皮下投与し、その後は 1 回 300~~200~~ mg を 2 週間隔で皮下投与する。~~十分な効果が得られない場合には、1 回 300 mg に増量できる。~~

~~本剤の投与開始時に、気管支喘息に対する経ロステロイド薬の併用を要する患者、又は本剤の投与対象となる既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を合併している患者には、デュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。~~

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	喘息の管理に関するアンケート
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to the time of the last positive concentration	投与開始から最終検出時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _τ	Area under the serum concentration-time curve over the dosing interval	投与間の血清中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{trough}	Trough serum concentration	トラフ血清中濃度
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気中一酸化窒素濃度
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
GINA2018	Global initiative for asthma 2018	国際喘息ガイドライン 2018 年版
HDM	House dust mite	チリダニ
HLT	High level term	高位語
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-4Rα	Interleukin-4 receptor α-subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ITT	Intent-to-treat	－
JGL2018	－	喘息予防・管理ガイドライン 2018
JPGL2017	－	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017
LABA	Long-acting β ₂ agonist	長時間作用性 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LTRA	Leukotrienr receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	－
OC	Observed cases	実観測値による解析
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QW	Once every week	1 週間隔投与
QxW	Once every x weeks	x 週間隔投与
Th2	Type 2 helper T cell	2 型ヘルパーT 細胞
V _{max}	Maximum target-mediated rate of elimination	標的介在性の消失の最大速度
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	－	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ
本薬	－	デュピルマブ（遺伝子組換え）