

デュピクセント皮下注300mgシリンジ に関する資料

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

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 5

目 次

略語と用語の定義	2
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.1 開発の経緯	3
1.1.1 品質	3
1.1.2 非臨床試験	4
1.1.3 臨床試験	4

図 目 次

図 1 デュピルマブに係る開発の経緯図	5
---------------------------	---

略語と用語の定義

FeNO:	fractional exhaled nitric oxide／呼気一酸化窒素
IgE:	immunoglobulin E／免疫グロブリン E
IL-13:	interleukin-13／インターロイキン-13
IL-4:	interleukin-4／インターロイキン-4
IL-4R α :	interleukin-4 receptor alpha (subunit)／インターロイキン-4 受容体 α (サブユニット)
IL-5:	interleukin-5／インターロイキン-5
TARC:	thymus and activation-regulated chemokine／胸腺及び活性化制御ケモカイン

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デュピルマブ (遺伝子組換え) (以下、デュピルマブ) は、インターロイキン (IL) -4 受容体及び IL-13 受容体複合体に共通する IL-4 受容体アルファサブユニット (IL-4R α) に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 モノクローナル抗体である。デュピルマブは、1 型受容体 (IL-4R α / γ c) を介して IL-4 シグナル伝達を阻害し、2 型受容体 (IL-4R α /IL-13R α) を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。

Type 2 炎症は、気管支喘息 (以下、喘息) を含む複数のアトピー性疾患の病態形成に重要な役割を果たし、喘息では気流制限と増悪リスクの増加の一因となる。IL-4 及び IL-13 は、Type 2 炎症に関する複数の細胞型 (肥満細胞、リンパ球、好酸球、好中球、マクロファージなど) を活性化し、複数のメディエーター (IgE、ヒスタミン、エイコサノイド、ロイコトリエン、並びにエオタキシン/CCL11、胸腺及び活性化制御ケモカイン (TARC/CCL17) 及び IL-5 を含むケモカイン及びサイトカイン) を誘導することによって Type 2 炎症の重要な誘発因子として作用する。患者では、IL-4/IL-13 経路をデュピルマブで遮断すると、IgE、ペリオスチン並びに複数の炎症誘発性サイトカイン及びケモカイン (エオタキシン、TARC など) を含むこれらの Type 2 炎症マーカー並びに肺の炎症マーカーである呼気一酸化窒素 (FeNO) の値が低下する。ヒト化したマウスを用いた非臨床試験では、IL-4/IL-13 経路をデュピルマブで遮断すると、これらのサイトカイン及びケモカインの下流作用 (杯細胞過形成、気道平滑筋過敏性、好酸球性肺炎症など) 並びにその他の肺の炎症過程が阻まれ、肺機能障害も防止される (血中好酸球数が正常又は増加しているにもかかわらず好酸球性肺炎症が軽減する) ことが示されている。

今般、日本人患者を含む国際共同臨床試験においてデュピルマブの喘息に対する有効性及び安全性が確認されたことから、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 12 歳以上の喘息患者を投与対象として、承認申請することとした。

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

1.1 開発の経緯

デュピルマブの開発の経緯を [図 1](#) に示す。

1.1.1 品質

[[Module 2.3 項](#)]に示す。

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

1.1.2 非臨床試験

[[Module 2.4 項](#)]に示す。

1.1.3 臨床試験

気管支喘息患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムの概要を[[Module 2.5 の 1.4 項](#)]に示す。

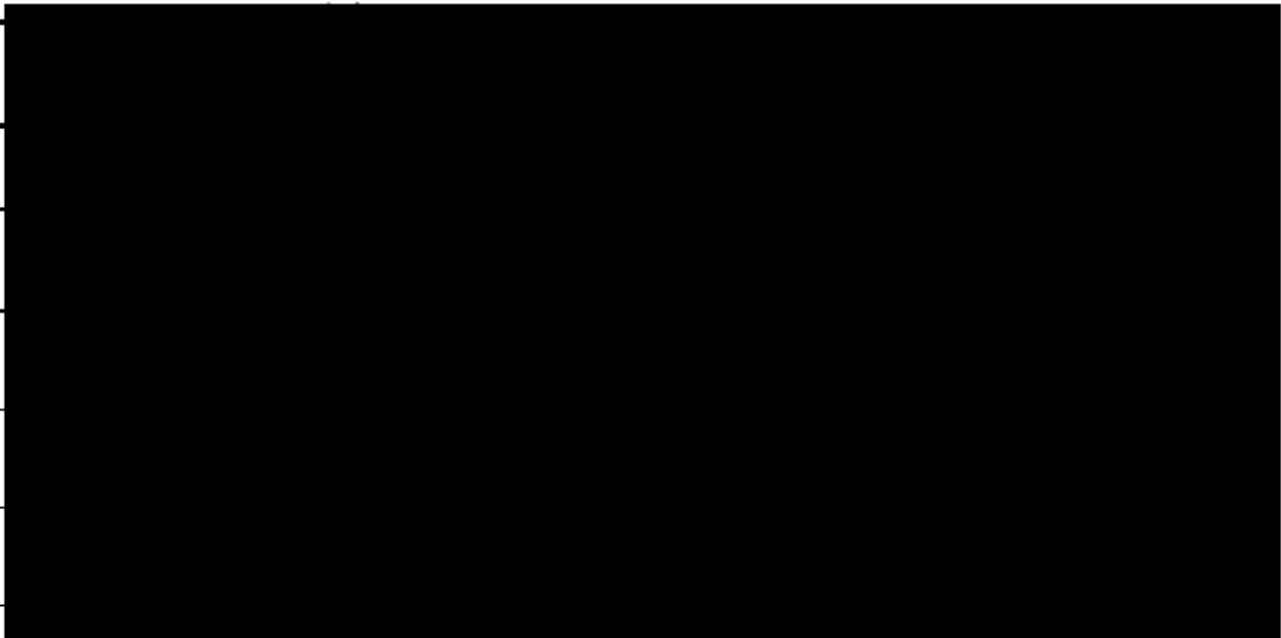
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

図 1 デュピルマブに係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		
第三部	品質に関する試験		
第四部	薬理試験	効力薬理	
第五部	臨床試験	国際共同試験	第Ⅱ相試験
			第Ⅲ相試験
			第Ⅲ相試験

■■■■■ : 外国試験
 — — — : 国際共同試験

数字は開始及び終了月を示す。





サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 2

1 外国での承認(許可)及び使用状況

デュピルマブは米国では2017年3月に、欧州では2017年9月に中等症から重症のアトピー性皮膚炎の適応で承認された。

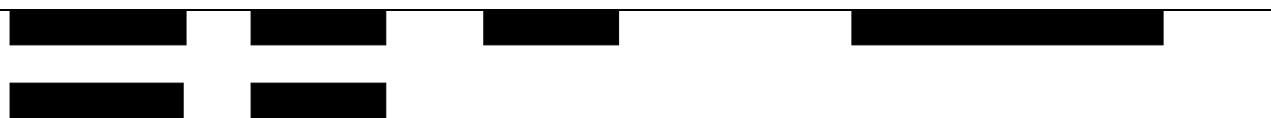
また、米国では2018年10月に、フェノタイプが好酸球性の中等症から重症の喘息及びフェノタイプを問わない経口ステロイド薬依存性の喘息の適応が承認された。なお、2019年1月時点で欧州（2018年■月申請）にて中等症から重症の喘息の適応を承認申請中である。

本剤の米国の添付文書と企業中核安全性情報（CCSI）を以下に添付する。



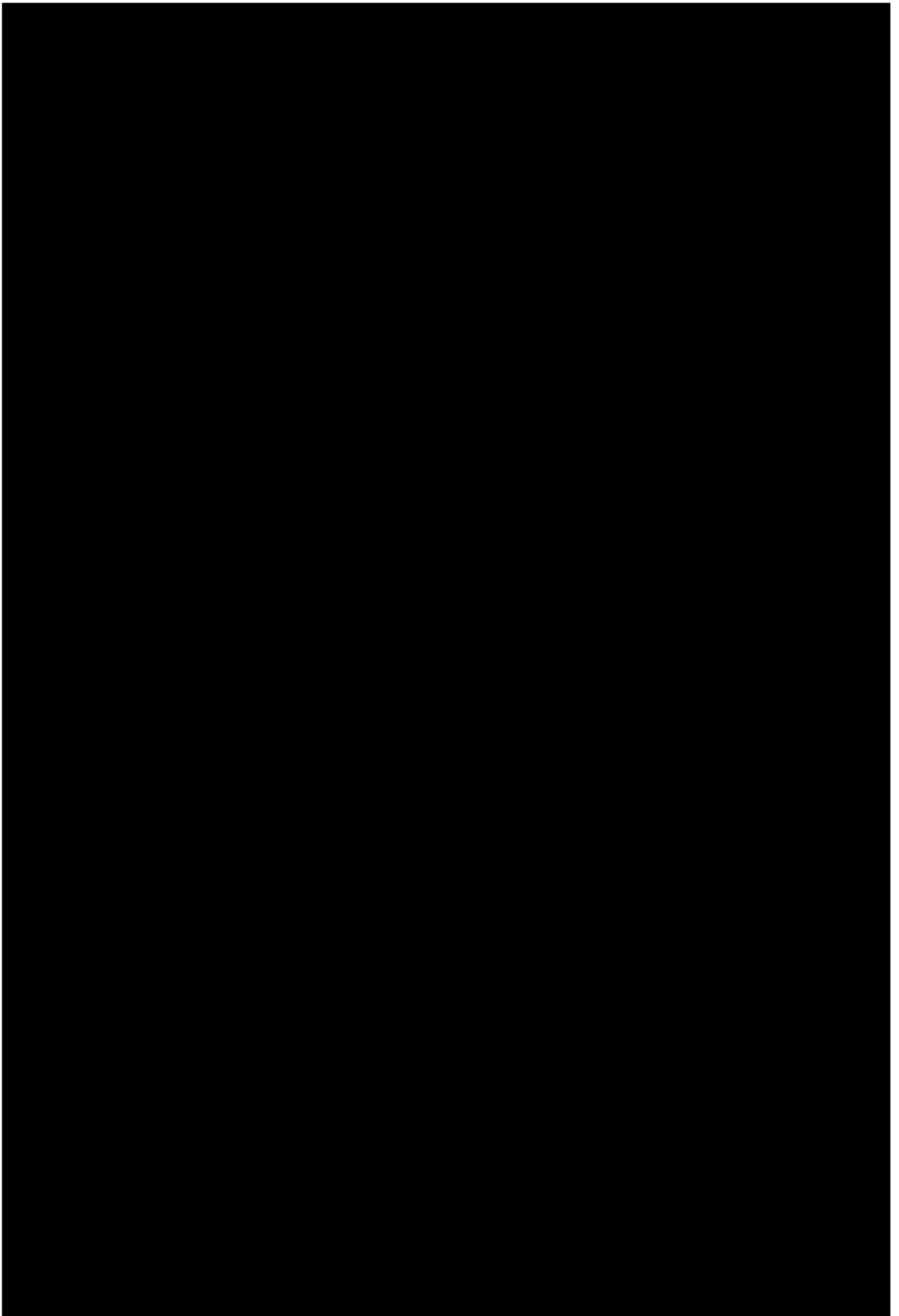
DUPILUMAB
Solution for SC injection in pre-filled syringe

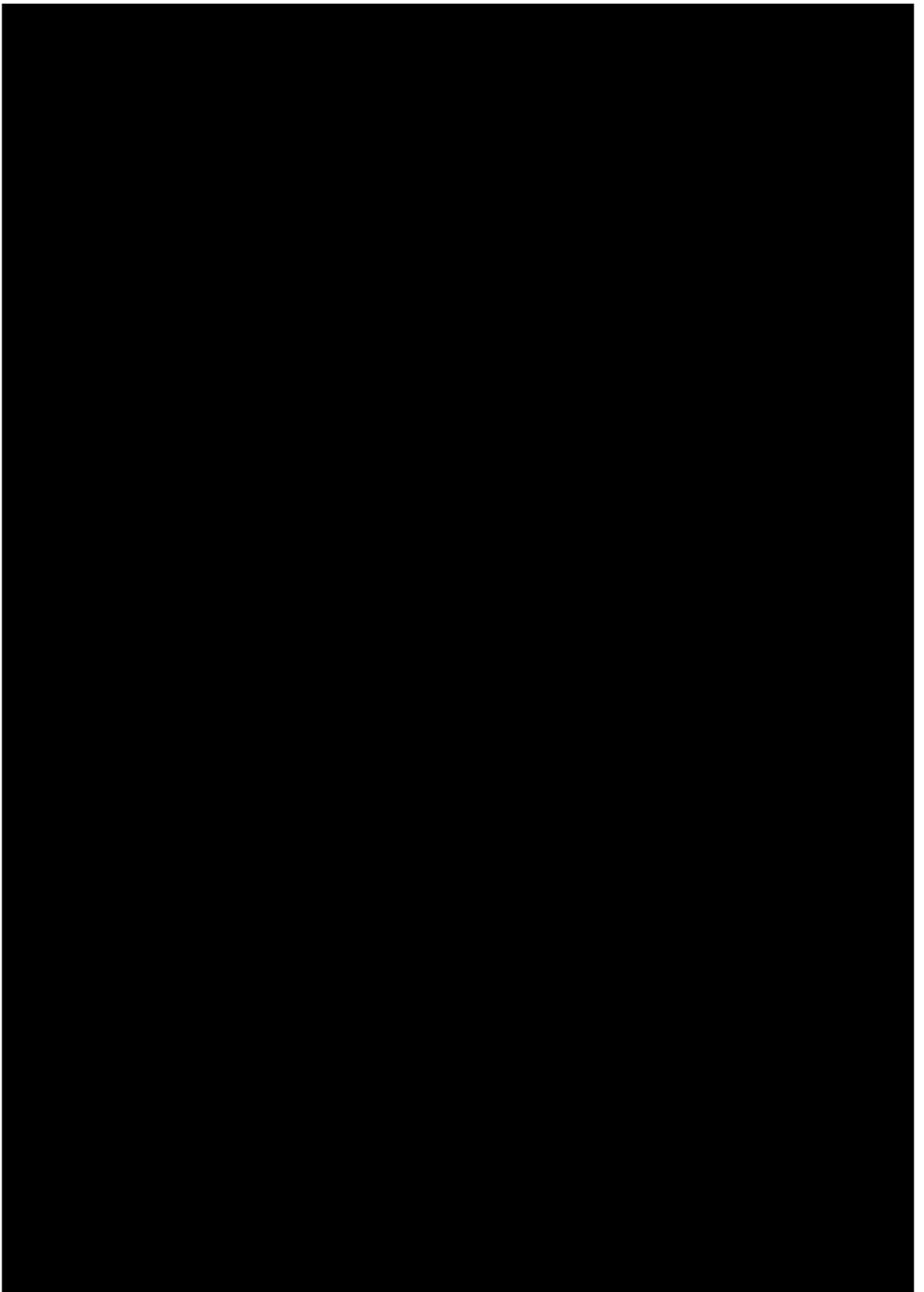
COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

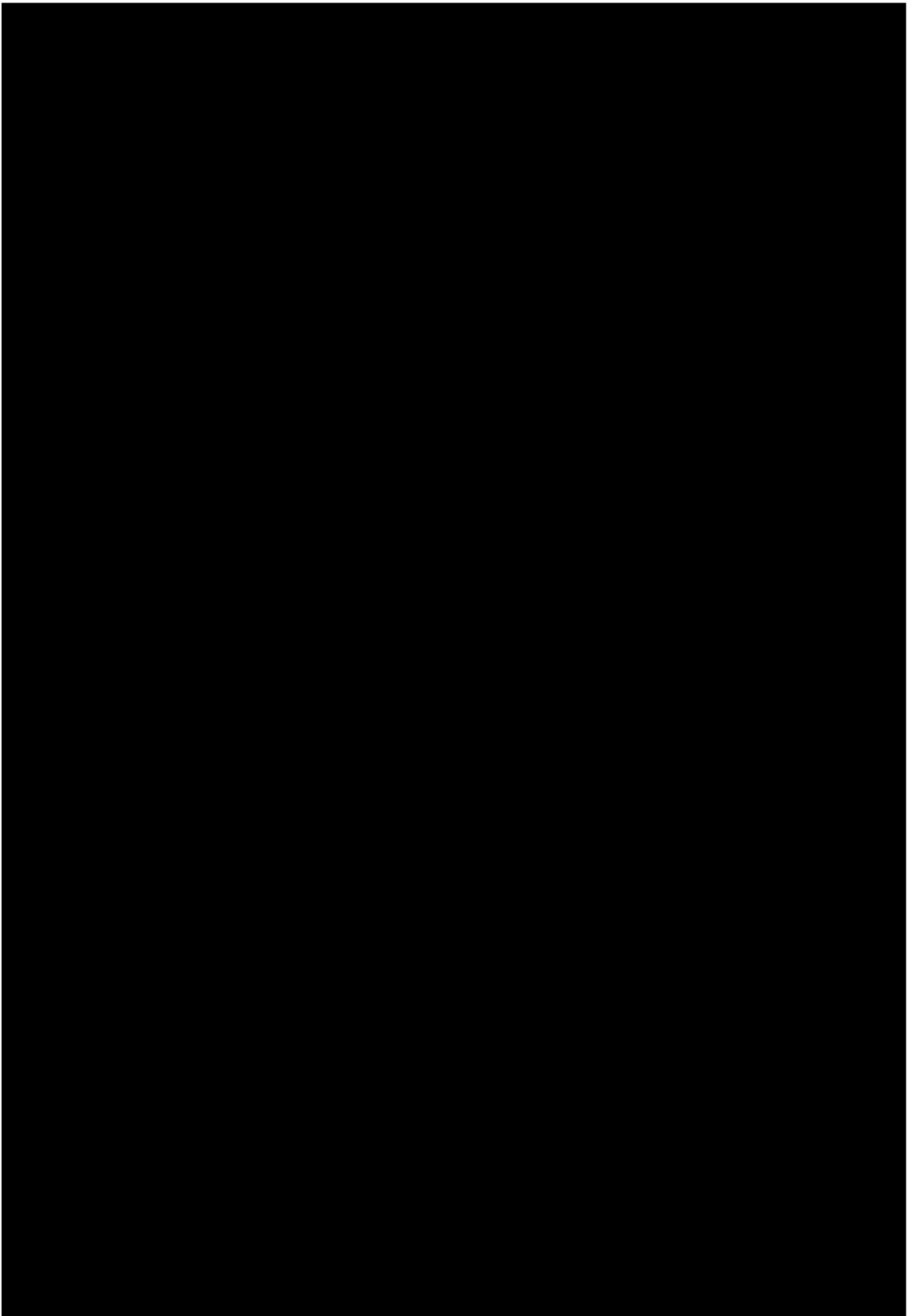


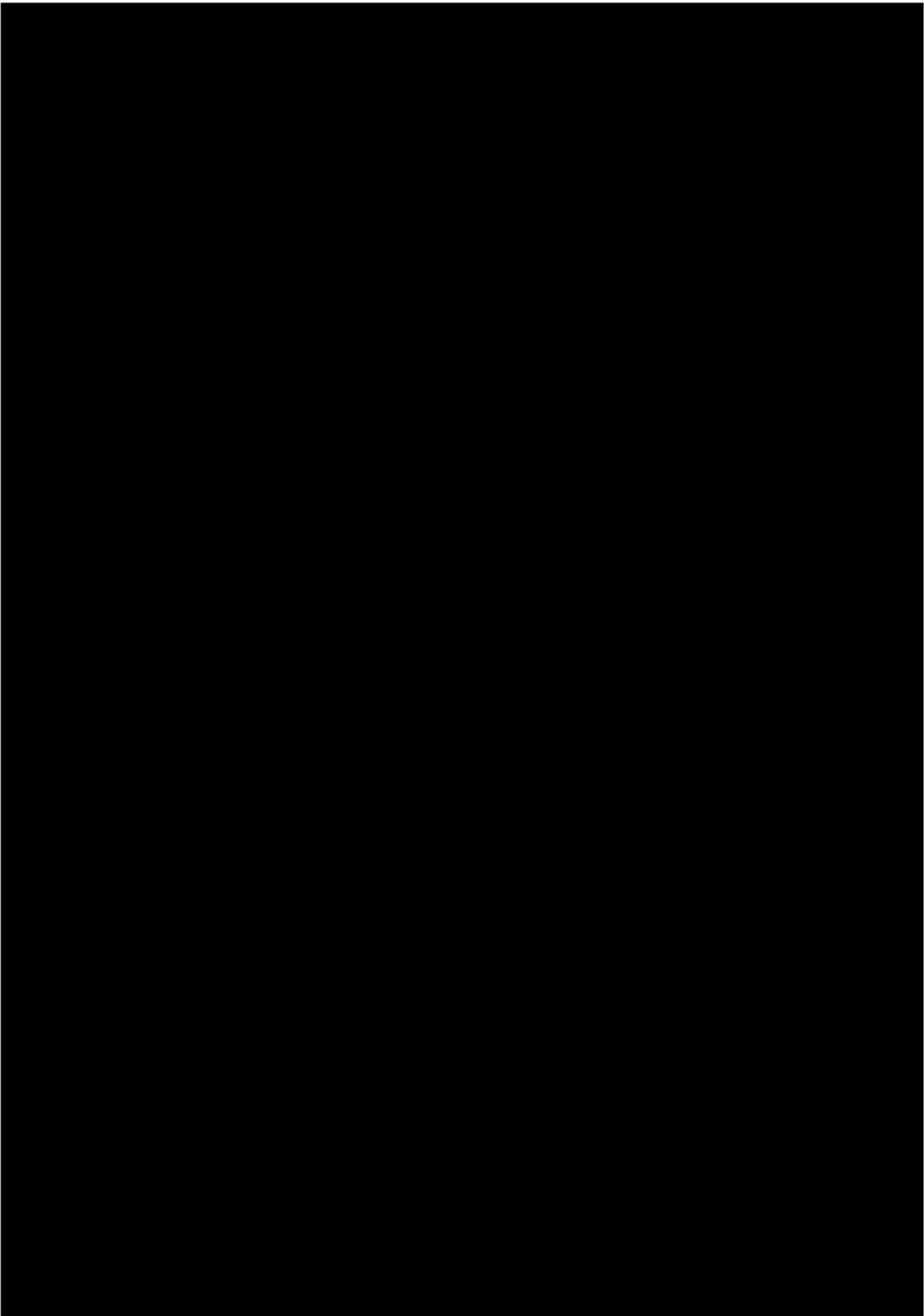
General Information

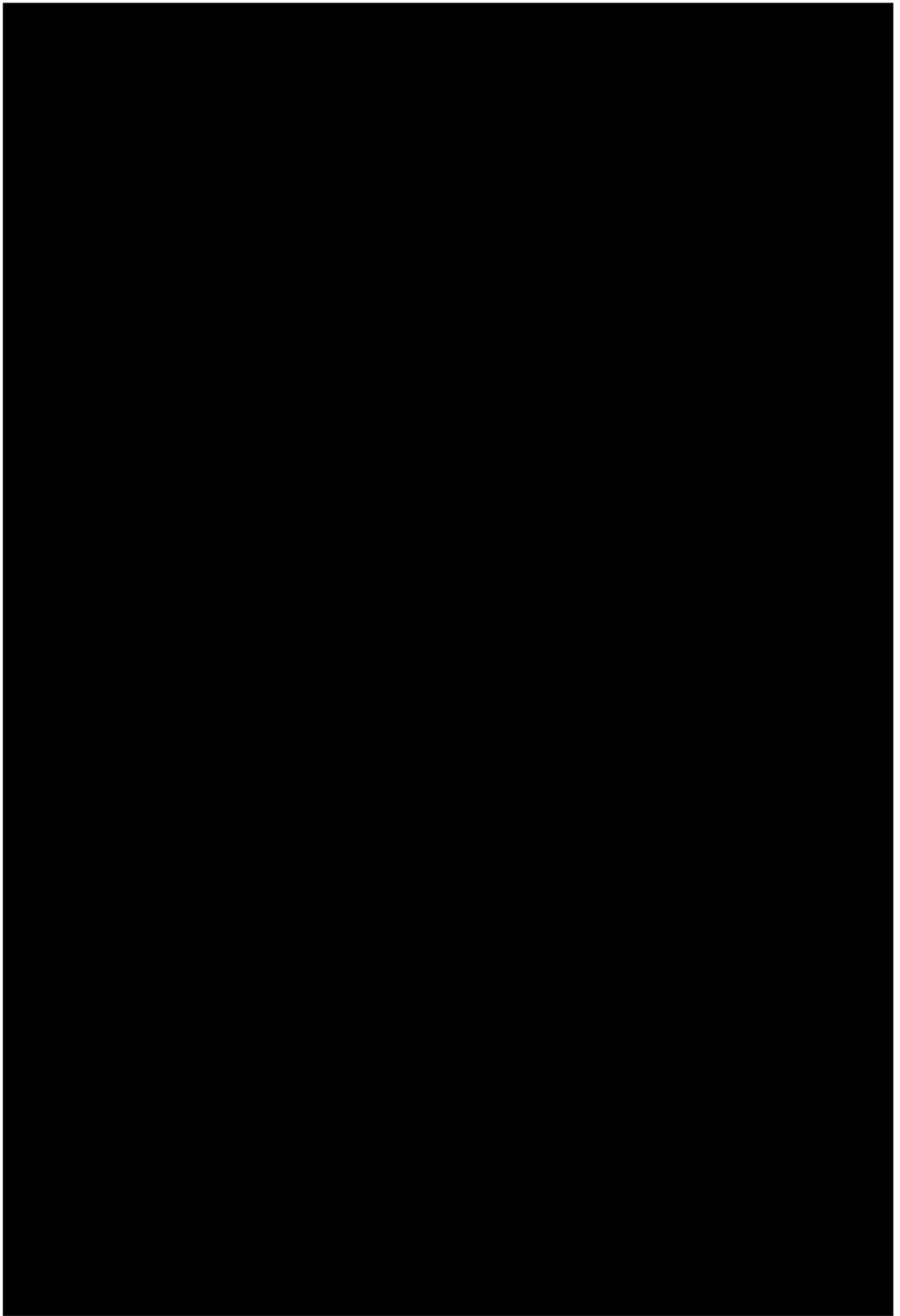
Property of the Sanofi group - strictly confidential

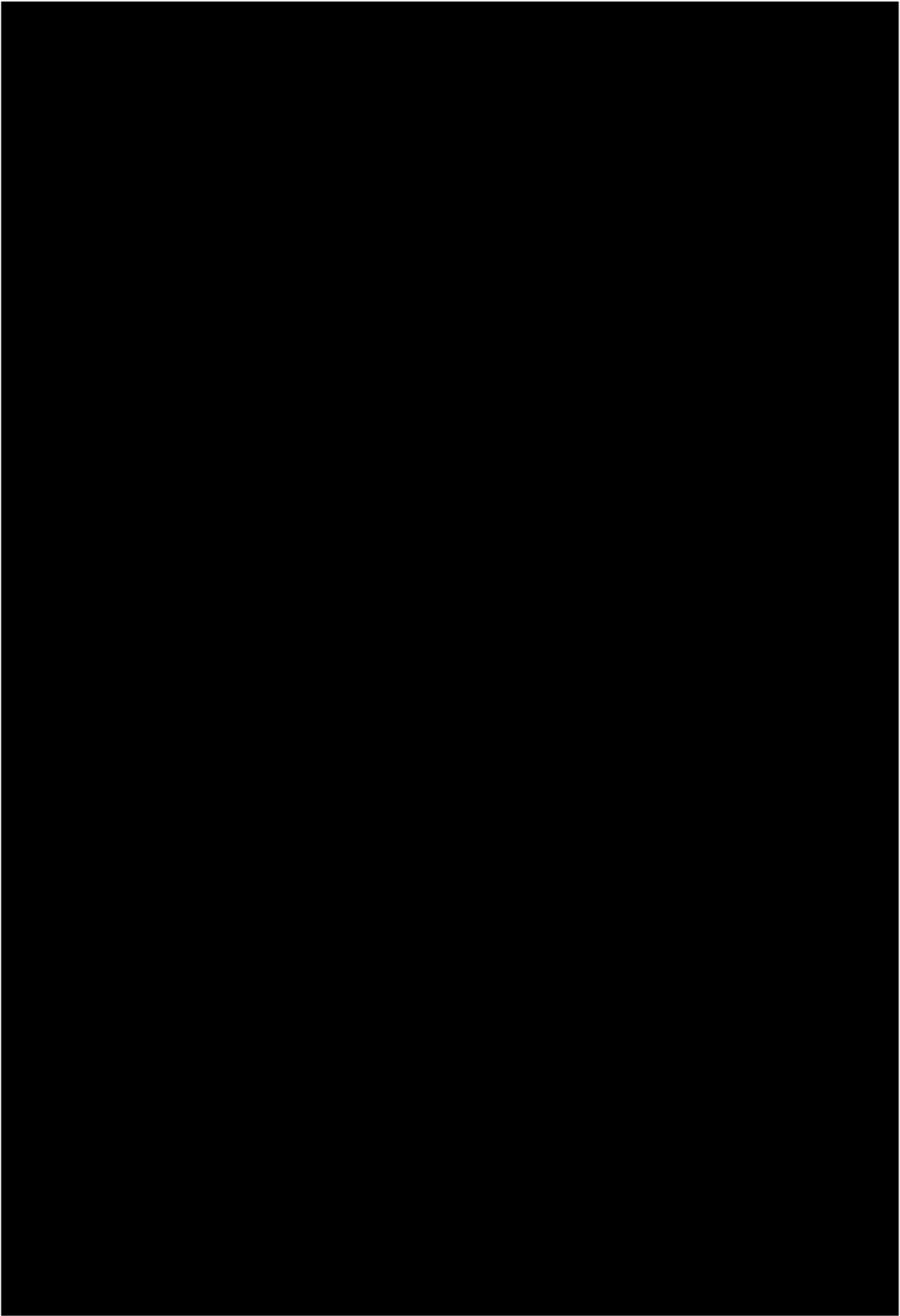


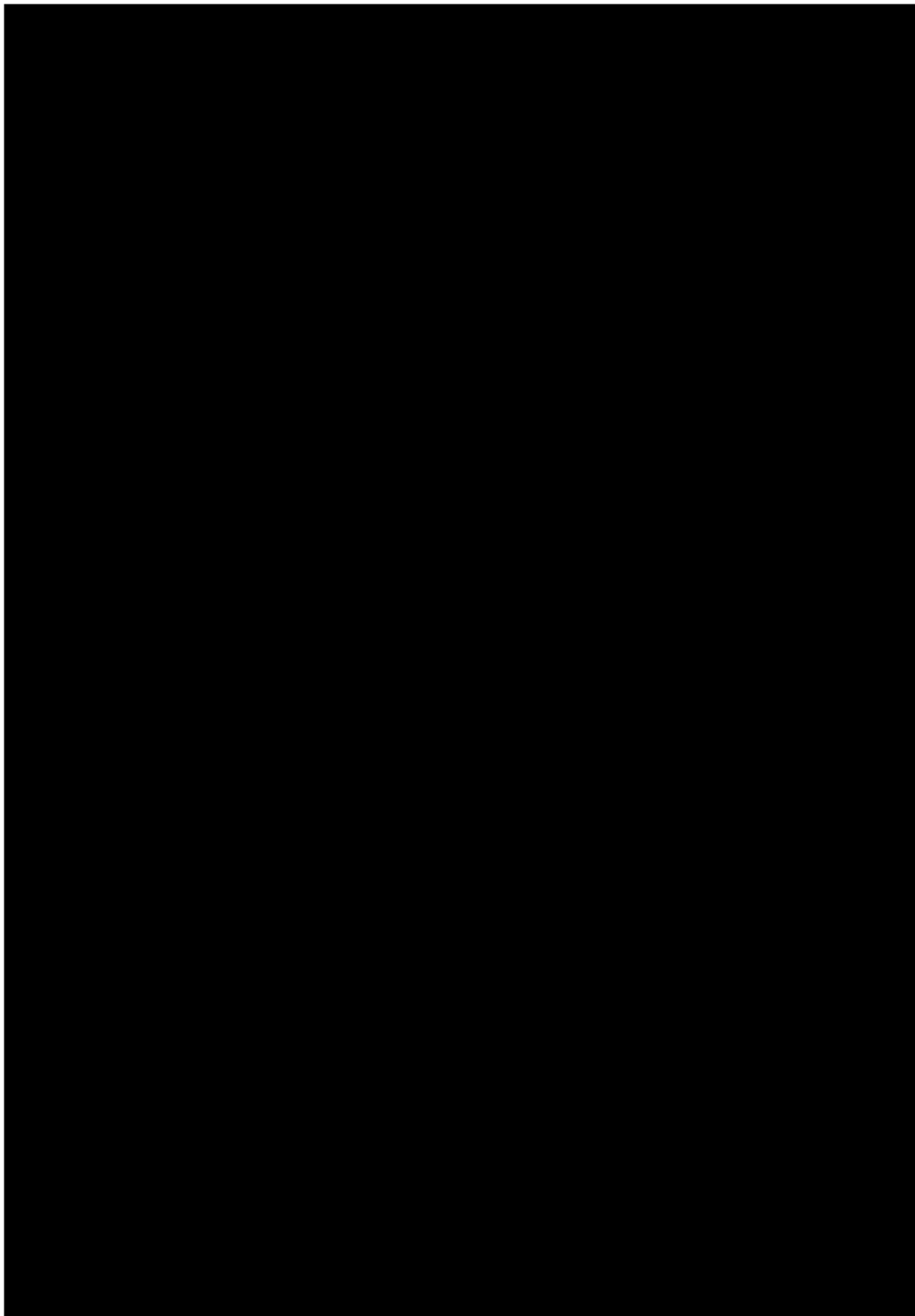


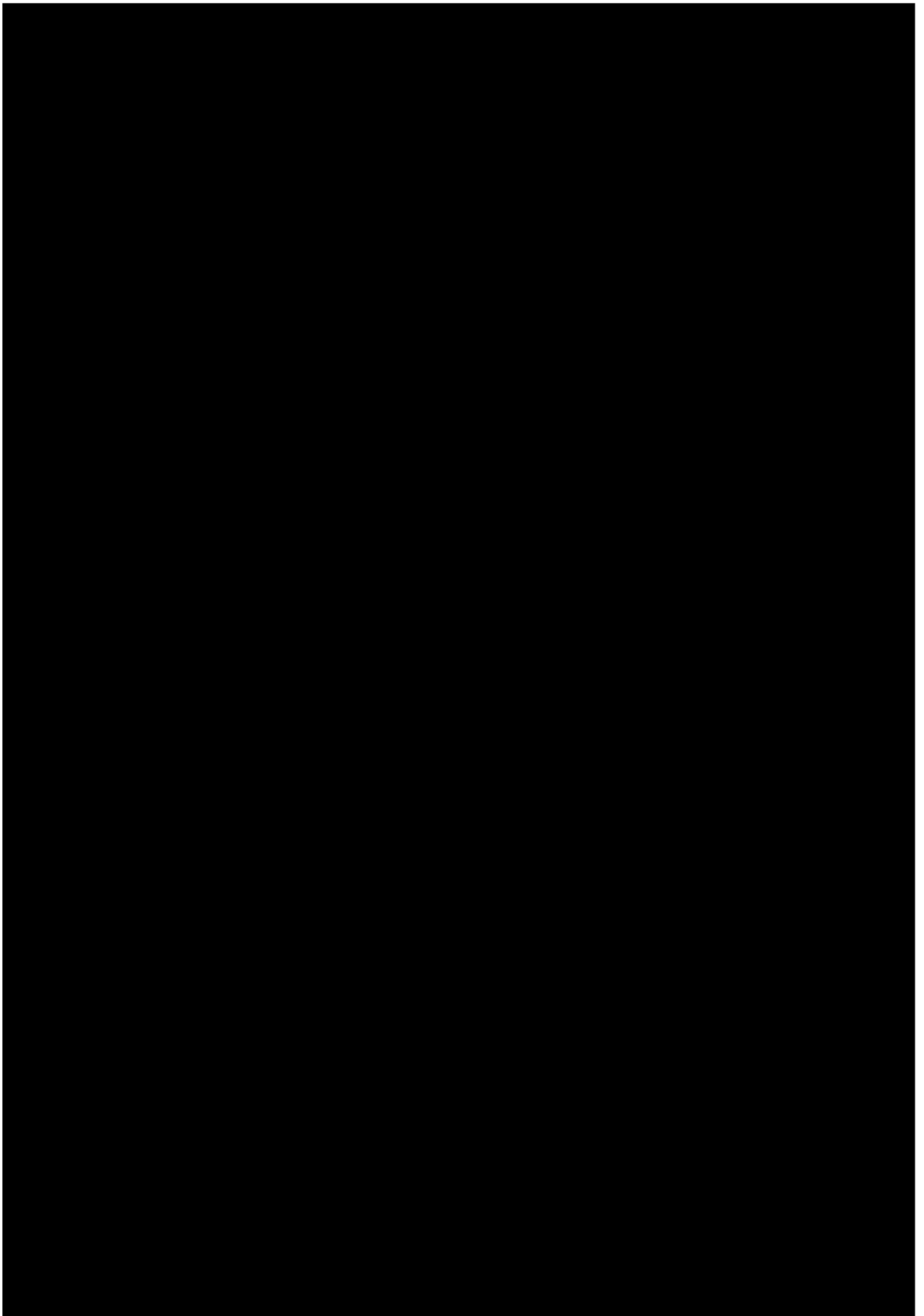


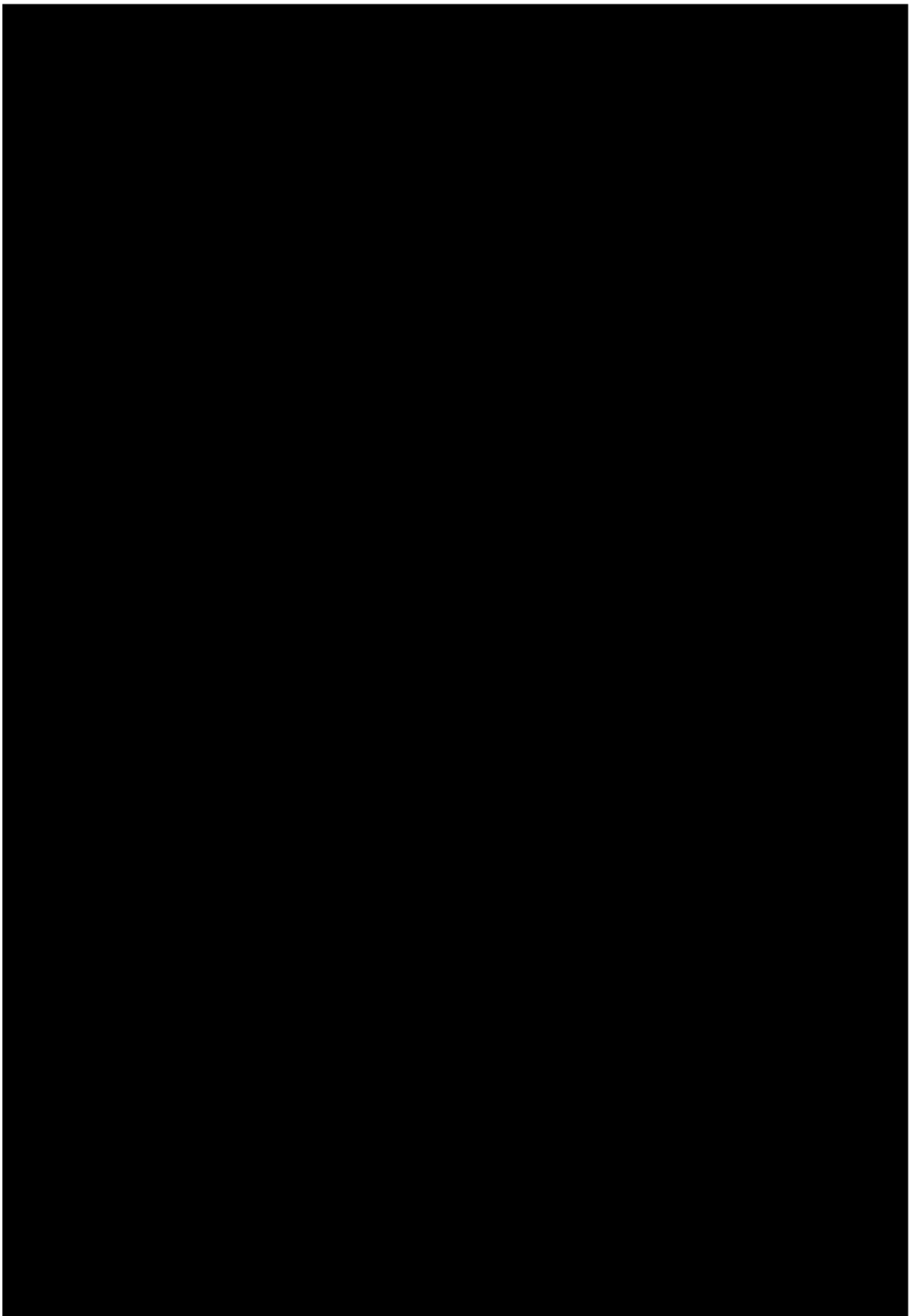


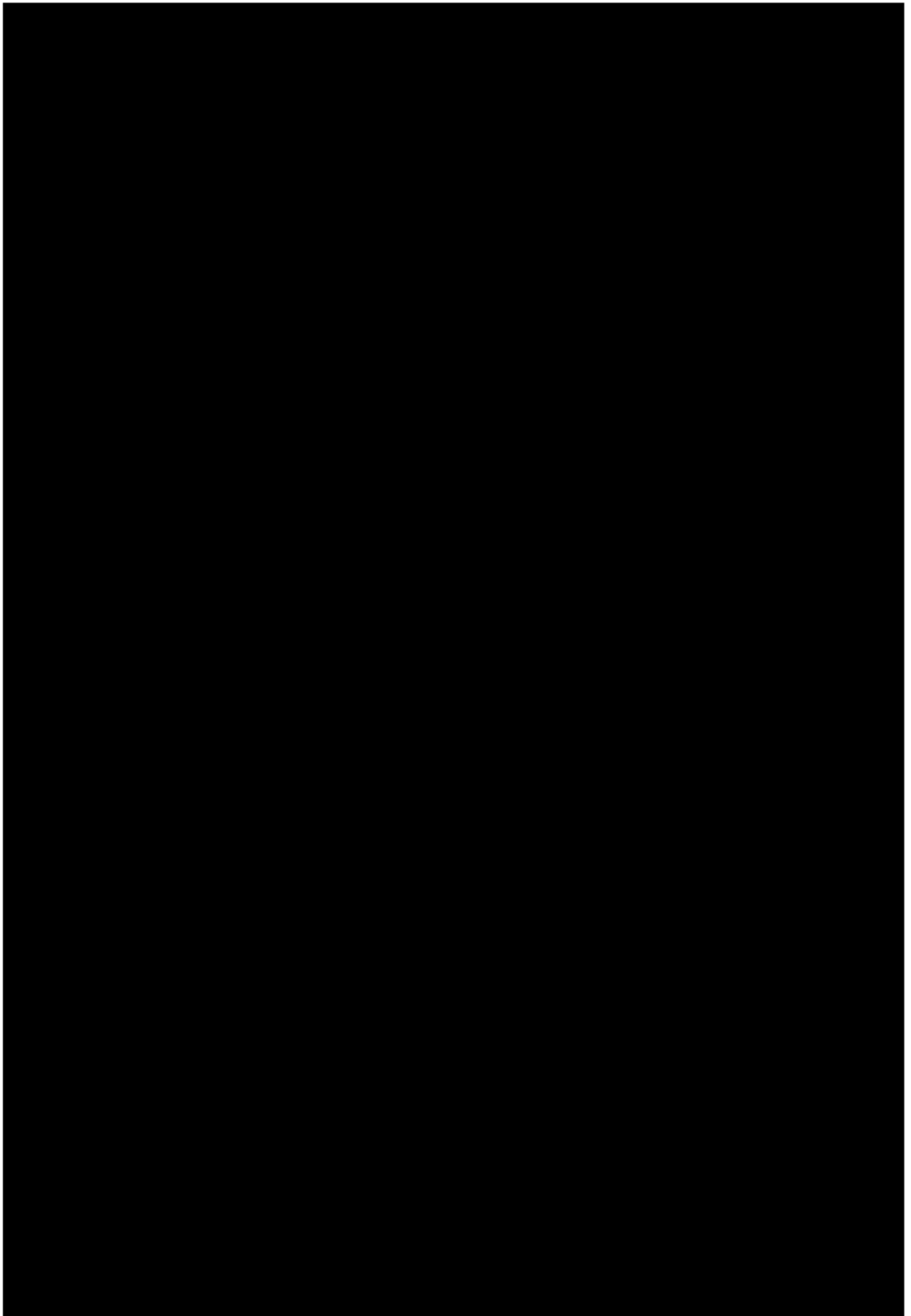


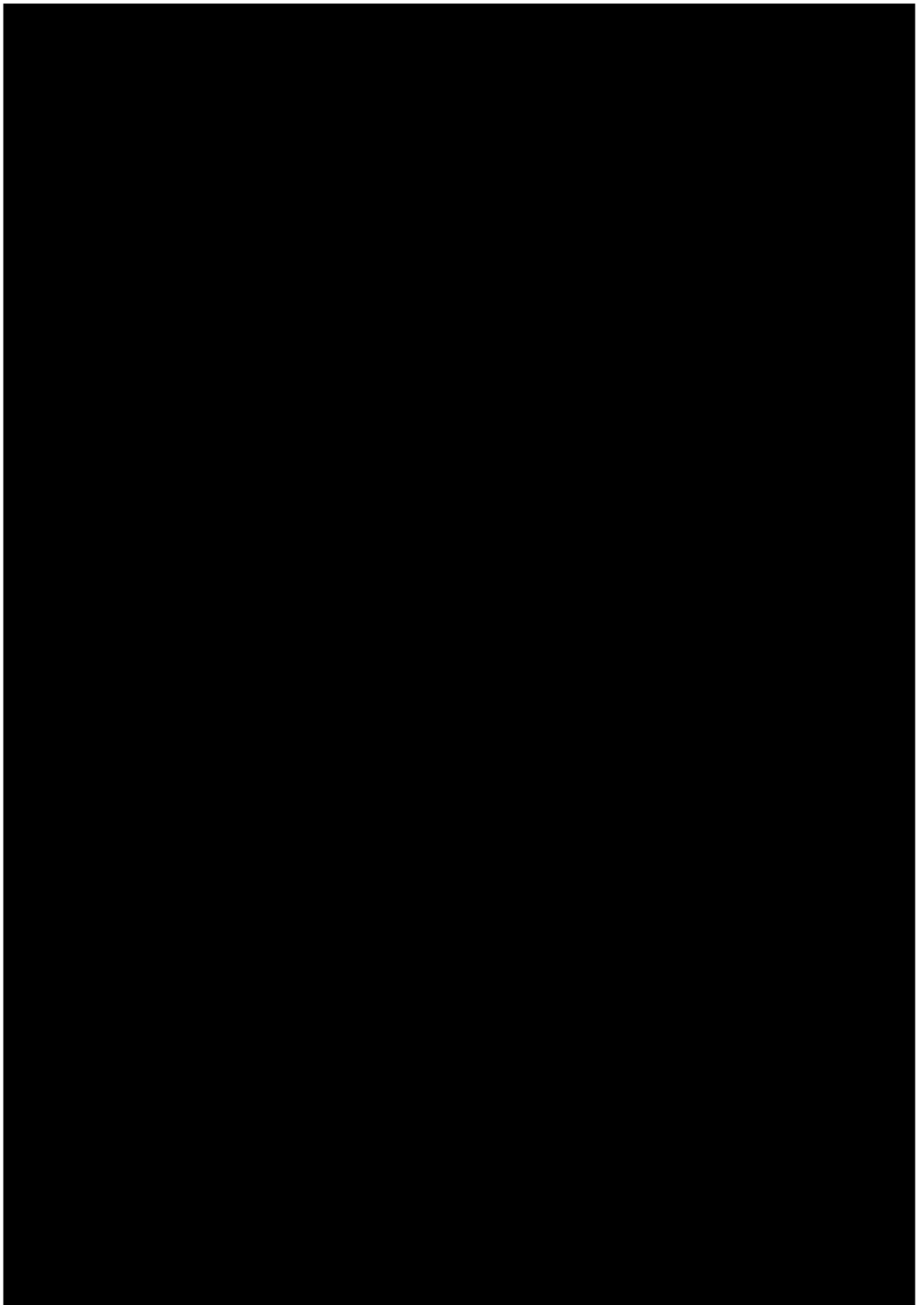


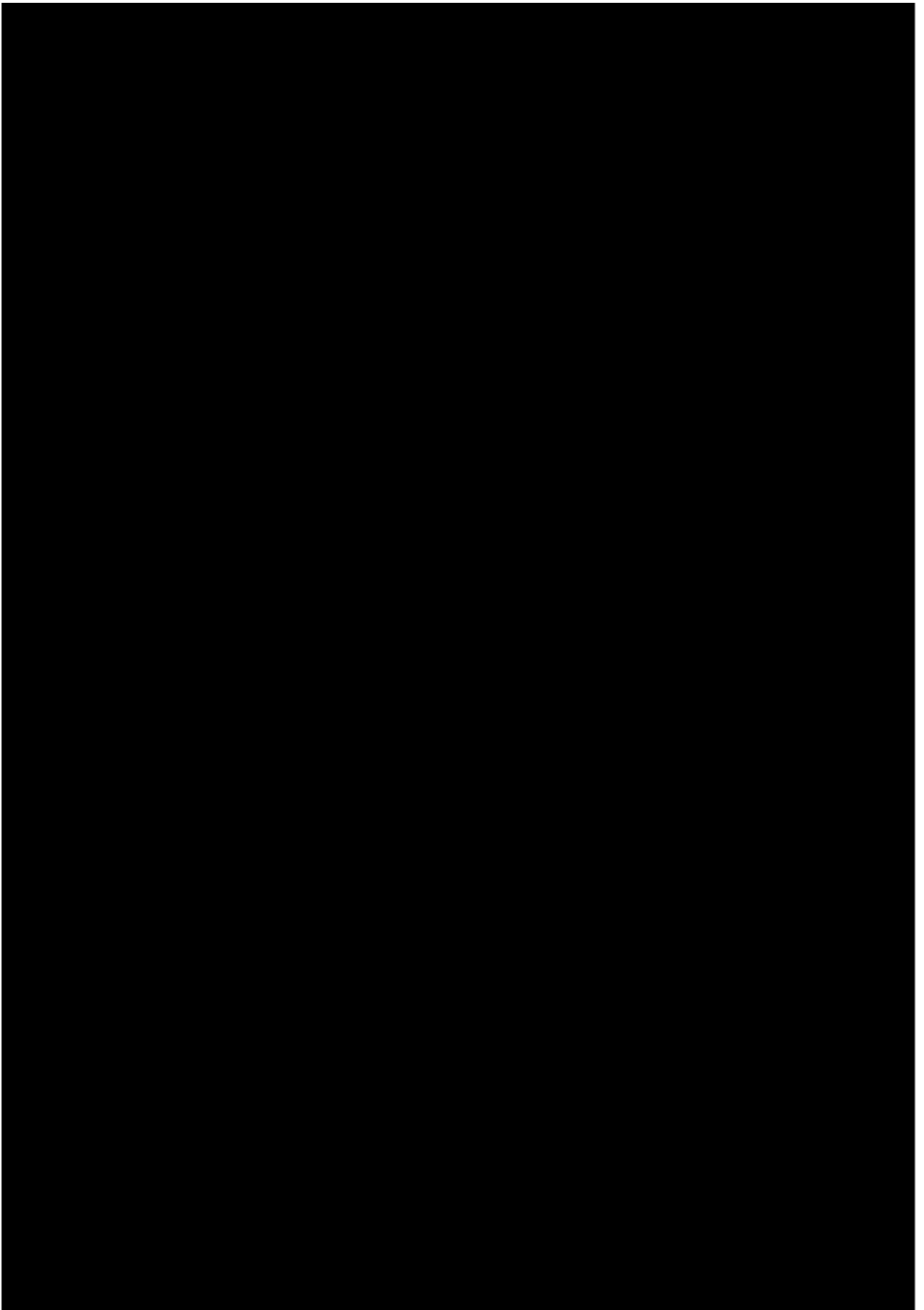












HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

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

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Asthma (1.2)	10/2018
Dosage and Administration (2.2; 2.3; 2.4)	10/2018
Warnings and Precautions (5.1; 5.2; 5.3; 5.4; 5.5; 5.6; 5.7)	10/2018

INDICATIONS AND USAGE

DUPIXENT is an interleukin-4 receptor alpha antagonist indicated:

- for the treatment of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. DUPIXENT can be used with or without topical corticosteroids. (1.1)
- as an add-on maintenance treatment in patients with moderate-to-severe asthma aged 12 years and older with an eosinophilic phenotype or with oral corticosteroid dependent asthma. (1.2)

Limitations of Use

Not for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer by subcutaneous injection. (2)

Atopic Dermatitis

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

Asthma

- The recommended dose of DUPIXENT for adults and adolescents (12 years of age and older) is:
 - an initial dose of 400 mg (two 200 mg injections) followed by 200 mg given every other week or
 - an initial dose of 600 mg (two 300 mg injections) followed by 300 mg given every other week
 - for patients requiring concomitant oral corticosteroids or with comorbid moderate-to-severe atopic dermatitis for which DUPIXENT is indicated, start with an initial dose of 600 mg followed by 300 mg given every other week (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 300 mg/2 mL solution in a single-dose pre-filled syringe with needle shield (3)
- Injection: 200 mg/1.14 mL solution in a single-dose pre-filled syringe with needle shield (3)

CONTRAINDICATIONS

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

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Hypersensitivity:** Hypersensitivity reactions (urticaria, rash, erythema nodosum, anaphylaxis, and serum sickness) have occurred after administration of DUPIXENT. Discontinue DUPIXENT in the event of a hypersensitivity reaction. (5.1)
- **Conjunctivitis and Keratitis:** Atopic Dermatitis: Patients should report new onset or worsening eye symptoms to their healthcare provider. (5.2)
- **Eosinophilic Conditions:** Be alert to vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, and/or neuropathy, especially upon reduction of oral corticosteroids. (5.3)
- **Reduction of Corticosteroid Dosage:** Do not discontinue systemic, topical, or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with DUPIXENT. Decrease steroids gradually, if appropriate. (5.5)
- **Parasitic (Helminth) Infections:** Treat patients with pre-existing helminth infections before initiating therapy with DUPIXENT. If patients become infected while receiving treatment with DUPIXENT and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue treatment with DUPIXENT until the infection resolves. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

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

Asthma: Most common adverse reactions (incidence $\geq 1\%$) are injection site reactions, oropharyngeal pain, and eosinophilia.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Regeneron at 1-844-387-4936 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

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

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

Revised: 10/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Atopic Dermatitis
- 1.2 Asthma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Atopic Dermatitis
- 2.2 Asthma
- 2.3 Important Administration Instructions
- 2.4 Preparation for Use of DUPIXENT Pre-filled Syringe with Needle Shield

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity
- 5.2 Conjunctivitis and Keratitis
- 5.3 Eosinophilic Conditions
- 5.4 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease
- 5.5 Reduction of Corticosteroid Dosage
- 5.6 Atopic Dermatitis Patients with Comorbid Asthma
- 5.7 Parasitic (Helminth) Infections

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Live Vaccines

7.2 Non-Live Vaccines

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Atopic Dermatitis
- 14.2 Asthma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Atopic Dermatitis

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

1.2 Asthma

DUPIXENT is indicated as an add-on maintenance treatment in patients with moderate-to-severe asthma aged 12 years and older with an eosinophilic phenotype or with oral corticosteroid dependent asthma.

Limitation of Use

DUPIXENT is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

DUPIXENT is administered by subcutaneous injection.

2.1 Atopic Dermatitis

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

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

2.2 Asthma

The recommended dose of DUPIXENT for adults and adolescents (12 years of age and older) is:

- an initial dose of 400 mg (two 200 mg injections) followed by 200 mg given every other week or
- an initial dose of 600 mg (two 300 mg injections) followed by 300 mg given every other week
- For patients with oral corticosteroids-dependent asthma, or with co-morbid moderate-to-severe atopic dermatitis for which DUPIXENT is indicated, start with an initial dose of 600 mg followed by 300 mg given every other week

2.3 Important Administration Instructions

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

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

For the initial 400 mg dose, administer each of the two DUPIXENT 200 mg injections at different injection sites.

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

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

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

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

2.4 Preparation for Use of DUPIXENT Pre-filled Syringe with Needle Shield

Before injection, remove DUPIXENT pre-filled syringe from the refrigerator and allow DUPIXENT to reach room temperature (45 minutes for the 300 mg/2 mL pre-filled syringe and 30 minutes for the 200 mg/1.14 mL pre-filled syringe) without removing the needle cap.

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

- Injection: 300 mg/2 mL in a single-dose pre-filled syringe with needle shield
- Injection: 200 mg/1.14 mL in a single-dose pre-filled syringe with needle shield

4 CONTRAINDICATIONS

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

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

5.2 Conjunctivitis and Keratitis

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

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

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

5.3 Eosinophilic Conditions

Patients being treated for asthma may present with serious systemic eosinophilia sometimes presenting with clinical features of eosinophilic pneumonia or vasculitis consistent with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, conditions which are often treated with systemic corticosteroid therapy. These events may be associated with the reduction of oral corticosteroid therapy. Physicians should be alert to vasculitic rash, worsening pulmonary symptoms, cardiac complications, and/or neuropathy presenting in their patients with eosinophilia. Cases of eosinophilic pneumonia and cases of vasculitis consistent with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis have been reported with DUPIXENT in adult patients who participated in the asthma development program. A causal association between DUPIXENT and these conditions has not been established.

5.4 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease

DUPIXENT should not be used to treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Do not use DUPIXENT to treat acute bronchospasm or status asthmaticus. Patients should seek medical

advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with DUPIXENT.

5.5 Reduction of Corticosteroid Dosage

Do not discontinue systemic, topical, or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with DUPIXENT. Reductions in corticosteroid dose, if appropriate, should be gradual and performed under the direct supervision of a physician. Reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy.

5.6 Atopic Dermatitis Patients with Comorbid Asthma

Advise atopic dermatitis patients with comorbid asthma not to adjust or stop their asthma treatments without consultation with their physicians.

5.7 Parasitic (Helminth) Infections

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

Treat patients with pre-existing helminth infections before initiating therapy with DUPIXENT. If patients become infected while receiving treatment with DUPIXENT and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue treatment with DUPIXENT until the infection resolves.

6 ADVERSE REACTIONS

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

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

Atopic Dermatitis

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

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

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

Weeks 0 to 16 (Trials 1 to 4):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Safety through Week 52 (Trial 3):

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

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

Asthma

A total of 2888 adult and adolescent subjects with moderate-to-severe asthma (AS) were evaluated in 3 randomized, placebo-controlled, multicenter trials of 24 to 52 weeks duration (AS

Trials 1, 2, and 3). Of these, 2678 had a history of 1 or more severe exacerbations in the year prior to enrollment despite regular use of medium to high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s) (AS Trials 1 and 2). A total of 210 subjects with oral corticosteroid-dependent asthma receiving high-dose inhaled corticosteroids plus up to two additional controllers were enrolled (AS Trial 3). The safety population (AS Trials 1 and 2) was 12-87 years of age, of which 63% were female, and 82% were white. DUPIXENT 200 mg or 300 mg was administered subcutaneously Q2W, following an initial dose of 400 mg or 600 mg, respectively.

In AS Trials 1 and 2, the proportion of subjects who discontinued treatment due to adverse events was 4% of the placebo group, 3% of the DUPIXENT 200 mg Q2W group, and 6% of the DUPIXENT 300 mg Q2W group.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of at least 1% in subjects treated with DUPIXENT and at a higher rate than in their respective comparator groups in Asthma Trials 1 and 2.

Table 2: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of the DUPIXENT Groups in Asthma Trials 1 and 2 and Greater than Placebo (6 Month Safety Pool)

Adverse Reaction	AS Trials 1 and 2		
	DUPIXENT 200 mg Q2W N=779 n (%)	DUPIXENT 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Injection site reactions ^a	111 (14%)	144 (18%)	50 (6%)
Oropharyngeal pain	13 (2%)	19 (2%)	7 (1%)
Eosinophilia ^b	17 (2%)	16 (2%)	2 (<1%)

^a Injection site reactions cluster includes erythema, edema, pruritus, pain, and inflammation

^b Eosinophilia = blood eosinophils $\geq 3,000$ cells/mcL, or deemed by the investigator to be an adverse event. None met the criteria for serious eosinophilic conditions [see [Section 5.3 Warnings and Precautions](#)]

Injection site reactions were most common with the loading (initial) dose.

The safety profile of DUPIXENT through Week 52 was generally consistent with the safety profile observed at Week 24.

Specific Adverse Reactions

Conjunctivitis

During the 52-week treatment period of concomitant therapy atopic dermatitis trial (Trial 3), conjunctivitis was reported in 16% of the DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS group (20 per 100 subject-years) and in 9% of the placebo + TCS group (10 per 100 subject-years). Among asthma subjects, the frequency of conjunctivitis was similar between DUPIXENT and placebo [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

Eczema Herpeticum and Herpes Zoster

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

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

Hypersensitivity Reactions

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

Eosinophils

DUPIXENT-treated subjects had a greater initial increase from baseline in blood eosinophil count compared to subjects treated with placebo. In subjects with atopic dermatitis, the mean and median increases in blood eosinophils from baseline to Week 4 were 100 and 0 cells/mcL respectively. In subjects with asthma, the mean and median increases in blood eosinophils from baseline to Week 4 were 130 and 10 cells/mcL respectively. The incidence of treatment-emergent eosinophilia (≥ 500 cells/mcL) was similar in DUPIXENT and placebo groups. Treatment-emergent eosinophilia ($\geq 5,000$ cells/mcL) was reported in <2% of DUPIXENT-treated patients and <0.5% in placebo-treated patients. Blood eosinophil counts declined to near baseline levels during study treatment [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Cardiovascular

In the 1-year placebo controlled trial in subjects with asthma (AS Trial 2), cardiovascular thromboembolic events (cardiovascular deaths, non-fatal myocardial infarctions, and non-fatal strokes) were reported in 1 (0.2%) of the DUPIXENT 200 mg Q2W group, 4 (0.6%) of the DUPIXENT 300 mg Q2W group, and 2 (0.3%) of the placebo group.

In the 1-year placebo controlled trial in subjects with atopic dermatitis (Trial 3), cardiovascular thromboembolic events (cardiovascular deaths, non-fatal myocardial infarctions, and non-fatal strokes) were reported in 1 (0.9%) of the DUPIXENT + TCS 300 mg Q2W group, 0 (0.0%) of the DUPIXENT + TCS 300 mg QW group, and 1 (0.3%) of the placebo + TCS group.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to dupilumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Approximately 6% of subjects with atopic dermatitis or asthma who received DUPIXENT 300 mg Q2W for 52 weeks developed antibodies to dupilumab; approximately 2% exhibited persistent ADA responses, and approximately 2% had neutralizing antibodies.

Approximately 9% of subjects with asthma who received DUPIXENT 200 mg Q2W for 52 weeks developed antibodies to dupilumab; approximately 4% exhibited persistent ADA responses, and approximately 4% had neutralizing antibodies.

Approximately 5% of subjects in the placebo groups in the 52-week studies were positive for antibodies to DUPIXENT; approximately 2% exhibited persistent ADA responses, and approximately 1% had neutralizing antibodies.

The antibody titers detected in both DUPIXENT and placebo subjects were mostly low. In subjects who received DUPIXENT, development of high titer antibodies to dupilumab was associated with lower serum dupilumab concentrations [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Two subjects who experienced high titer antibody responses developed serum sickness or serum sickness-like reactions during DUPIXENT therapy [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Live Vaccines

Avoid use of live vaccines in patients treated with DUPIXENT.

7.2 Non-Live Vaccines

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from case reports and case series with DUPIXENT use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, DUPIXENT may be transmitted from the mother to the developing fetus. There are adverse effects on maternal and fetal outcomes associated with asthma in pregnancy (see *Clinical Considerations*). In an enhanced pre- and post-natal developmental study, no adverse developmental effects were observed in offspring born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of a homologous antibody against interleukin-4-receptor alpha (IL-4R α) during organogenesis through parturition at doses up to 10-times the maximum recommended human dose (MRHD) (see *Data*). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage

for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo-fetal Risk

In women with poorly or moderately controlled asthma, evidence demonstrates that there is an increased risk of preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. The level of asthma control should be closely monitored in pregnant women and treatment adjusted as necessary to maintain optimal control.

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.4 Pediatric Use

Atopic Dermatitis

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

Asthma

A total of 107 adolescents aged 12 to 17 years with moderate to severe asthma were enrolled in AS Trial 2 and received either 200 mg (N=21) or 300 mg (N=18) DUPIXENT (or matching placebo either 200 mg [N=34] or 300 mg [N=34]) Q2W. Asthma exacerbations and lung function were assessed in both adolescents and adults. For both the 200 mg and 300 mg Q2W doses, improvements in FEV₁ (LS mean change from baseline at Week 12) were observed (0.36 L and 0.27 L, respectively). For the 200 mg Q2W dose, subjects had a reduction in the rate of severe exacerbations that was consistent with adults. Safety and efficacy in pediatric patients (<12 years of age) with asthma have not been established. Dupilumab exposure was higher in

adolescent patients than that in adults at the respective dose level which was mainly accounted for by difference in body weight [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

The adverse event profile in adolescents was generally similar to the adults [see *Adverse Reactions (6.1)*].

8.5 Geriatric Use

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

Of the 1977 subjects with asthma exposed to DUPIXENT, a total of 240 subjects were 65 years or older. Efficacy and safety in this age group was similar to the overall study population.

10 OVERDOSE

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

11 DESCRIPTION

Dupilumab, an interleukin-4 receptor alpha antagonist, is a human monoclonal antibody of the IgG4 subclass that binds to the IL-4R α subunit and inhibits IL-4 and IL-13 signaling. Dupilumab has an approximate molecular weight of 147 kDa.

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

DUPIXENT (dupilumab) Injection is supplied as a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution for subcutaneous injection. DUPIXENT is provided as a single-dose pre-filled syringe with needle shield in a siliconized Type-1 clear glass syringe. The needle cap is not made with natural rubber latex.

Each 300 mg pre-filled syringe delivers 300 mg dupilumab in 2 mL which also contains L-arginine hydrochloride (10.5 mg), L-histidine (6.2 mg), polysorbate 80 (4 mg), sodium acetate (2 mg), sucrose (100 mg), and water for injection, pH 5.9.

Each 200 mg pre-filled syringe delivers 200 mg dupilumab in 1.14 mL which also contains L-arginine hydrochloride (12 mg), L-histidine (3.5 mg), polysorbate 80 (2.3 mg), sodium acetate (1.2 mg), sucrose (57 mg), and water for injection, pH 5.9.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

Inflammation is an important component in the pathogenesis of asthma and atopic dermatitis. Multiple cell types that express IL-4R α (e.g., mast cells, eosinophils, macrophages, lymphocytes, epithelial cells, goblet cells) and inflammatory mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines, chemokines) are involved in inflammation. Blocking IL-4R α with dupilumab inhibits IL-4 and IL-13 cytokine-induced inflammatory responses, including the release of proinflammatory cytokines, chemokines, nitric oxide, and IgE; however, the mechanism of dupilumab action in asthma has not been definitively established.

12.2 Pharmacodynamics

Consistent with inhibition of IL-4 and IL-13 signaling, dupilumab treatment markedly decreased fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and circulating concentrations of eotaxin-3, total IgE, allergen specific IgE, TARC, and periostin in asthma subjects relative to placebo. These reductions in biomarkers were comparable for the 300 mg Q2W and 200 mg Q2W regimens. These markers were near maximal suppression after 2 weeks of treatment, except for IgE which declined more slowly. These effects were sustained throughout treatment. The median percent reduction from baseline in total IgE concentrations with dupilumab treatments was 52% at Week 24 (AS Trial 1) and 70% at Week 52 (AS Trial 2). For FeNO, the mean percent reduction from baseline at Week 2 was 35% and 24% in AS Trials 1 and 2 respectively, and in the overall safety population, the mean FeNO level decreased to 20 ppb.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of dupilumab is similar in subjects with atopic dermatitis and asthma.

Absorption

Following an initial subcutaneous (SC) dose of 600 mg or 400 mg, dupilumab reached peak mean \pm SD concentrations (C_{max}) of 70.1 \pm 24.1 mcg/mL or 41.8 \pm 12.4 mcg/mL, respectively, by approximately 1 week post dose.

Steady-state concentrations were achieved by Week 16 following the administration of 600 mg starting dose and 300 mg dose either weekly (twice the recommended dosing frequency) or Q2W, or 400 mg starting dose and 200 mg dose Q2W. Across clinical trials, the mean \pm SD steady-state trough concentrations ranged from 60.3 \pm 35.1 mcg/mL to 79.9 \pm 41.4 mcg/mL for 300 mg administered Q2W, from 173 \pm 75.9 mcg/mL to 193 \pm 77.0 mcg/mL for 300 mg administered weekly, and from 29.2 \pm 18.7 to 36.5 \pm 22.2 mg/L for 200 mg administered Q2W.

The bioavailability of dupilumab following a SC dose is similar between AD and asthma patients, ranging between 61% and 64%.

Distribution

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

Elimination

The metabolic pathway of dupilumab has not been characterized. As a human monoclonal IgG4 antibody, dupilumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG. After the last steady-state dose of 300 mg Q2W, 300 mg QW, or 200 mg Q2W dupilumab, the median times to non-detectable concentration (<78 ng/mL) are 10-11, 13, and 9 weeks, respectively.

Dose Linearity

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

Weight

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

Age

Based on population pharmacokinetic analysis, age did not affect dupilumab clearance.

Immunogenicity

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

Specific Populations

Geriatric Patients

In subjects who are 65 years and older, the mean \pm SD steady-state trough concentrations of dupilumab were 69.4 ± 31.4 mcg/mL and 166 ± 62.3 mcg/mL, respectively, for 300 mg administered Q2W and weekly, and 39.7 ± 21.7 mcg/mL for 200 mg administered Q2W.

Pediatric Patients

A total of 107 adolescents aged 12 to 17 years with asthma were enrolled in AS Trial 2. The mean \pm SD steady-state trough concentrations of dupilumab were 107 ± 51.6 mcg/mL and 46.7 ± 26.9 mcg/mL, respectively, for 300 mg or 200 mg administered Q2W.

Renal or Hepatic Impairment

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

Drug Interaction Studies

An effect of dupilumab on the PK of co-administered medications is not expected. Based on the population analysis, commonly co-administered medications had no effect on DUPIXENT pharmacokinetics in patients with moderate-to-severe asthma.

Cytochrome P450 Substrates

The effects of dupilumab on the pharmacokinetics of midazolam (metabolized by CYP3A4), warfarin (metabolized by CYP2C9), omeprazole (metabolized by CYP2C19), metoprolol (metabolized by CYP2D6), and caffeine (metabolized by CYP1A2) were evaluated in a study with 12-13 evaluable subjects with atopic dermatitis (a SC loading dose of 600 mg followed by 300 mg SC weekly for six weeks). No clinically significant changes in AUC were observed. The largest effect was observed for metoprolol (CYP2D6) with an increase in AUC of 29%.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Atopic Dermatitis

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

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

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

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

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

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

Table 3: Efficacy Results of DUPIXENT With or Without Concomitant TCS at Week 16 (FAS)

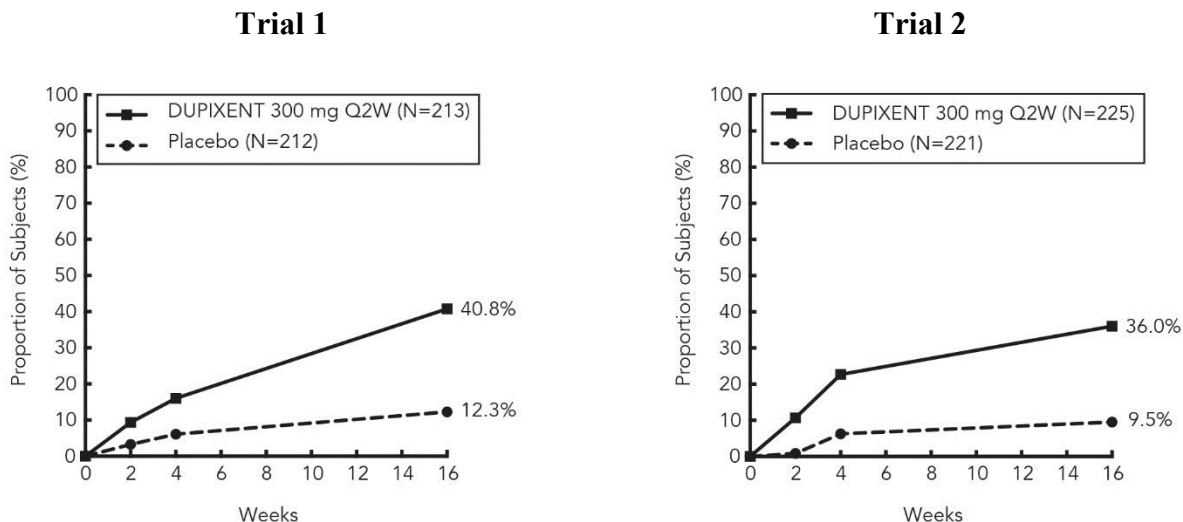
	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W	Placebo	DUPIXENT 300 mg Q2W + TCS	Placebo + TCS
Number of subjects randomized (FAS)^a	224	224	233	236	106	315
IGA 0 or 1 ^{b,c}	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75 ^c	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90 ^c	36%	8%	30%	7%	40%	11%
Number of subjects with baseline Peak Pruritus NRS score \geq4	213	212	225	221	102	299
Peak Pruritus NRS (\geq 4-point improvement) ^c	41%	12%	36%	10%	59%	20%

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

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

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

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



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

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

In Trial 3, of the 421 subjects, 353 had been on study for 52 weeks at the time of data analysis. Of these 353 subjects, responders at Week 52 represent a mixture of subjects who maintained their efficacy from Week 16 (e.g., 53% of DUPIXENT IGA 0 or 1 responders at Week 16 remained responders at Week 52) and subjects who were non-responders at Week 16 who later responded to treatment (e.g., 24% of DUPIXENT IGA 0 or 1 non-responders at Week 16 became responders at Week 52). Results of supportive analyses of the 353 subjects in the DUPIXENT with concomitant TCS trial (Trial 3) are presented in Table 4.

Table 4: Efficacy Results (IGA 0 or 1) of DUPIXENT with Concomitant TCS at Week 16 and 52

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

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

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

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

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

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

Subjects in Trials 1 and 2 who had an IGA 0 or 1 with a reduction of ≥ 2 points were re-randomized into Trial 5. Trial 5 evaluated multiple DUPIXENT monotherapy dose regimens for maintaining treatment response. The study included subjects randomized to continue with DUPIXENT 300 mg Q2W (62 subjects) or switch to placebo (31 subjects) for 36 weeks. IGA 0 or 1 responses at Week 36 were as follows: 33 (53%) in the Q2W group and 3 (10%) in the placebo group.

14.2 Asthma

The asthma development program included three randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trials (AS Trials 1, 2, and 3) of 24 to 52 weeks in treatment duration which enrolled a total of 2888 subjects (12 years of age and older). Subjects enrolled in AS Trials 1 and 2 were required to have a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with systemic corticosteroids or emergency department visit or hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to trial entry. Subjects enrolled in AS Trial 3 required dependence on daily oral corticosteroids in addition to regular use of high-dose inhaled corticosteroids plus an additional controller(s). In all 3 trials, subjects were enrolled without requiring a minimum baseline blood eosinophil count. In AS Trials 2 and 3 subjects with screening blood eosinophil level of >1500 cells/mcL ($<1.3\%$) were excluded. DUPIXENT was administered as add-on to background asthma treatment. Subjects continued background asthma therapy throughout the duration of the studies, except in AS Trial 3 in which OCS dose was tapered as described below.

AS Trial 1

AS Trial 1 was a 24-week dose-ranging study which included 776 subjects (18 years of age and older). DUPIXENT compared with placebo was evaluated in adult subjects with moderate to severe asthma on a medium or high-dose inhaled corticosteroid and a long acting beta agonist. Subjects were randomized to receive either 200 mg (N=150) or 300 mg (N=157) DUPIXENT every other week (Q2W) or 200 mg (N=154) or 300 mg (N=157) DUPIXENT every 4 weeks following an initial dose of 400 mg, 600 mg or placebo (N=158), respectively. The primary endpoint was mean change from baseline to Week 12 in FEV₁ (L) in subjects with baseline blood eosinophils ≥ 300 cells/mcL. Other endpoints included percent change from baseline in FEV₁ and annualized rate of severe asthma exacerbation events during the 24-week placebo controlled treatment period. Results were evaluated in the overall population and subgroups based on baseline blood eosinophil count (≥ 300 cells/mcL and <300 cells/mcL). Additional secondary endpoints included responder rates in the patient reported Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) and Asthma Quality of Life Questionnaire, Standardized Version (AQLQ(S)) scores.

AS Trial 2

AS Trial 2 was a 52-week study which included 1902 subjects (12 years of age and older). DUPIXENT compared with placebo was evaluated in 107 adolescent and 1795 adult subjects with moderate-to-severe asthma on a medium or high-dose inhaled corticosteroid (ICS) and a minimum of one and up to two additional controller medications. Subjects were randomized to receive either 200 mg (N=631) or 300 mg (N=633) DUPIXENT Q2W (or matching placebo for

either 200 mg [N=317] or 300 mg [N=321] Q2W) following an initial dose of 400 mg, 600 mg or placebo respectively. The primary endpoints were the annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo controlled period and change from baseline in pre-bronchodilator FEV₁ at Week 12 in the overall population (unrestricted by minimum baseline blood eosinophils count). Additional secondary endpoints included annualized severe exacerbation rates and FEV₁ in patients with different baseline levels of blood eosinophils as well as responder rates in the ACQ-5 and AQLQ(S) scores.

AS Trial 3

AS Trial 3 was a 24-week oral corticosteroid-reduction study in 210 subjects with asthma who required daily oral corticosteroids in addition to regular use of high dose inhaled corticosteroids plus an additional controller. After optimizing the OCS dose during the screening period, subjects received 300 mg DUPIXENT (N=103) or placebo (N=107) once Q2W for 24 weeks following an initial dose of 600 mg or placebo. Subjects continued to receive their existing asthma medicine during the study; however their OCS dose was reduced every 4 weeks during the OCS reduction phase (Week 4-20), as long as asthma control was maintained. The primary endpoint was the percent reduction of oral corticosteroid dose at Weeks 20 to 24 compared with the baseline dose, while maintaining asthma control in the overall population (unrestricted by minimum baseline blood eosinophils count). Additional secondary endpoints included the annualized rate of severe exacerbation events during treatment period and responder rate in the ACQ-5 and AQLQ(S) scores.

The demographics and baseline characteristics of these 3 trials are provided in Table 5 below.

Table 5: Demographics and Baseline Characteristics of Asthma Trials

Parameter	Trial 1 (N=776)	Trial 2 (N=1902)	Trial 3 (N=210)
Mean age (years) (SD)	49 (13)	48 (15)	51 (13)
% Female	63	63	61
% White	78	83	94
Duration of Asthma (years), mean (± SD)	22 (15)	21 (15)	20 (14)
Never smoked (%)	77	81	81
Mean exacerbations in previous year (± SD)	2.2 (2.1)	2.1 (2.2)	2.1 (2.2)
High dose ICS use (%)	50	52	89
Pre-dose FEV ₁ (L) at baseline (± SD)	1.84 (0.54)	1.78 (0.60)	1.58 (0.57)
Mean percent predicted FEV ₁ at baseline (%) (± SD)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
% Reversibility (± SD)	27 (15)	26 (22)	19 (23)
Atopic Medical History % Overall (AD %, NP %, AR %)	73 (8, 11, 62)	78 (10, 13, 69)	72 (8, 21, 56)
Mean FeNO ppb (± SD)	39 (35)	35 (33)	38 (31)
Mean total IgE IU/mL (± SD)	435 (754)	432 (747)	431 (776)
Mean baseline blood Eosinophil count (± SD) cells/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)

ICS = inhaled corticosteroid; FEV₁ = Forced expiratory volume in 1 second; AD = atopic dermatitis; NP = nasal polyposis; AR = allergic rhinitis; FeNO = fraction of exhaled nitric oxide

Exacerbations

AS Trials 1 and 2 evaluated the frequency of severe asthma exacerbations defined as deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroids for at least 3 days or hospitalization or emergency room visit due to asthma that required systemic corticosteroids. In the primary analysis population (subjects with baseline blood eosinophil count of ≥ 300 cells/mcL in AS Trial 1 and the overall population in AS Trial 2), subjects receiving either DUPIXENT 200 mg or 300 mg Q2W had significant reductions in the rate of asthma exacerbations compared to placebo. In the overall population in AS Trial 2, the rate of severe exacerbations was 0.46 and 0.52 for DUPIXENT 200 mg Q2W and 300 mg Q2W, respectively, compared to matched placebo rates of 0.87 and 0.97. The rate ratio of severe exacerbations compared to placebo was 0.52 (95% CI: 0.41, 0.66) and 0.54 (95% CI: 0.43, 0.68) for DUPIXENT 200 mg Q2W and 300 mg Q2W, respectively. Results in subjects with baseline blood eosinophil counts ≥ 300 cells/mcL in AS Trials 1 and 2 are shown in Table 6.

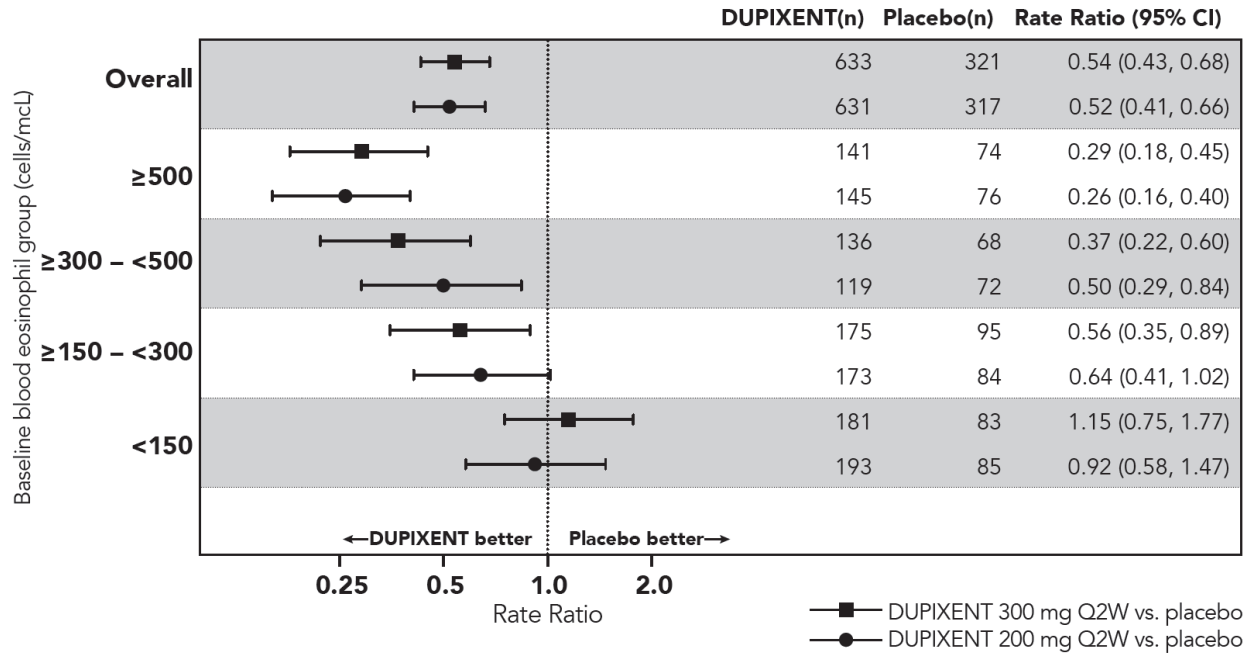
Response rates by baseline blood eosinophils for AS Trial 2 are shown in Figure 2. Prespecified subgroup analyses of AS Trials 1 and 2 demonstrated that there were greater reductions in severe exacerbations in subjects with higher baseline blood eosinophil levels. In AS Trial 2, reductions in exacerbations were significant in the subgroup of subjects with baseline blood eosinophils ≥ 150 cells/mcL. In subjects with baseline blood eosinophil count < 150 cells/mcL, similar severe exacerbation rates were observed between DUPIXENT and placebo.

In AS Trial 2, the estimated rate ratio of exacerbations leading to hospitalizations and/or emergency room visits versus placebo was 0.53 (95% CI: 0.28, 1.03) and 0.74 (95% CI: 0.32, 1.70) with DUPIXENT 200 mg or 300 mg Q2W, respectively.

Table 6: Rate of Severe Exacerbations in AS Trials 1 and 2

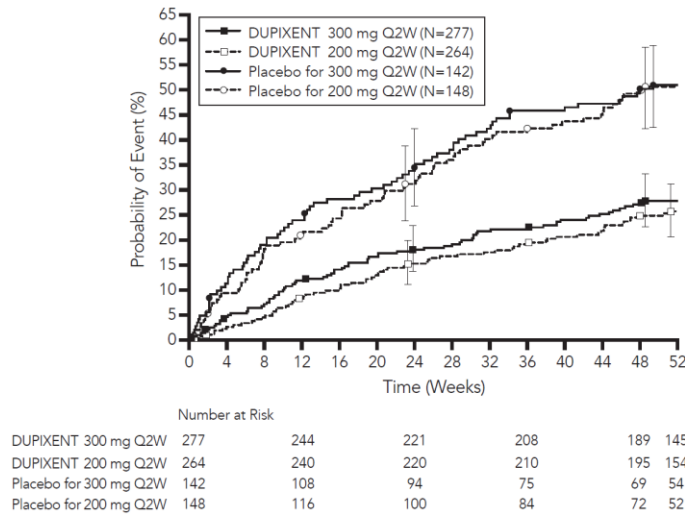
Trial	Treatment	Baseline Blood EOS ≥ 300 cells/mcL (primary analysis population, Trial 1)		
		N	Rate (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)
AS Trial 1	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	DUPIXENT 300 mg Q2W	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	Placebo	68	1.04 (0.57, 1.90)	
AS Trial 2	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	Placebo	148	1.08 (0.85, 1.38)	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 (0.23, 0.45)
	Placebo	142	1.24 (0.97, 1.57)	

Figure 2: Relative Risk in Annualized Event Rate of Severe Exacerbations across Baseline Blood Eosinophil Count (cells/mcL) in AS Trial 2



The time to first exacerbation was longer for the subjects receiving DUPIXENT compared to placebo in AS Trial 2 (Figure 3).

Figure 3: Kaplan Meier Incidence Curve for Time to First Severe Exacerbation in Subjects with Baseline Blood Eosinophils ≥ 300 cells/mcL (AS Trial 2)^a



^a At the time of the database lock, not all patients had completed Week 52

Lung Function

Significant increases in pre-bronchodilator FEV₁ were observed at Week 12 for AS Trials 1 and 2 in the primary analysis populations (subjects with baseline blood eosinophil count of ≥ 300 cells/mcL in AS Trial 1 and the overall population in AS Trial 2). In the overall population in AS Trial 2, the FEV₁ LS mean change from baseline was 0.32 L (21%) and 0.34 L (23%) for

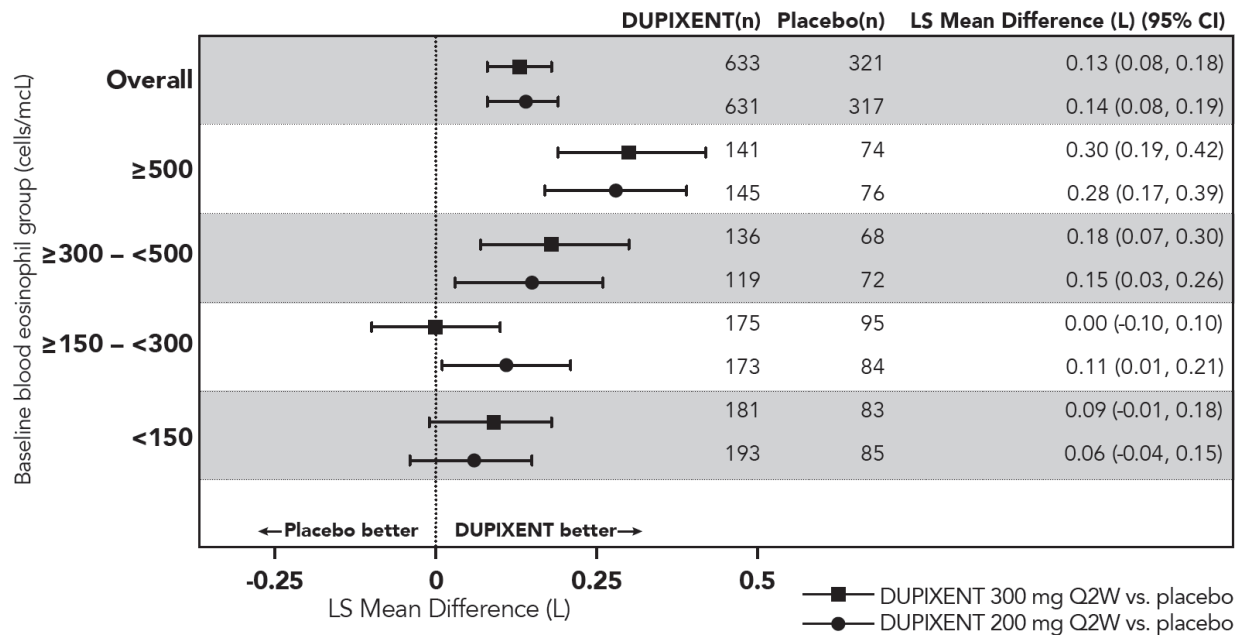
DUPIXENT 200 mg Q2W and 300 mg Q2W, respectively, compared to matched placebo means of 0.18 L (12%) and 0.21 L (14%). The mean treatment difference versus placebo was 0.14 L (95% CI: 0.08, 0.19) and 0.13 L (95% CI: 0.08, 0.18) for DUPIXENT 200 mg Q2W and 300 mg Q2W, respectively. Results in subjects with baseline blood eosinophil counts ≥ 300 cells/mcL in AS Trials 1 and 2 are shown in Table 7.

Improvements in FEV₁ by baseline blood eosinophils for AS Trial 2 are shown in Figure 4. Subgroup analysis of AS Trials 1 and 2 demonstrated greater improvement in subjects with higher baseline blood eosinophils.

Table 7: Mean Change from Baseline and vs Placebo in Pre-Bronchodilator FEV₁ at Week 12 in AS Trials 1 and 2

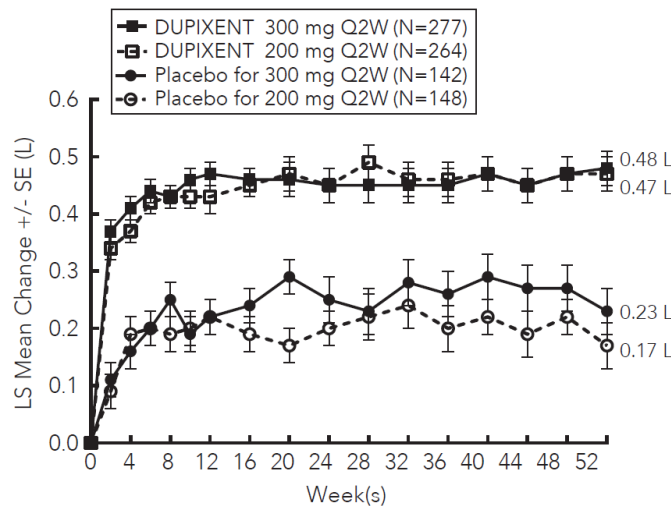
Trial	Treatment	Baseline Blood EOS ≥ 300 cells/mcL (primary analysis population, Trial 1)		
		N	LS Mean Change from baseline L (%)	LS Mean Difference vs. placebo (95% CI)
AS Trial 1	DUPIXENT 200 mg Q2W	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)
	DUPIXENT 300 mg Q2W	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	Placebo	68	0.18 (10.2)	
AS Trial 2	DUPIXENT 200 mg Q2W	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	Placebo	148	0.21 (15.6)	
	DUPIXENT 300 mg Q2W	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	Placebo	142	0.22 (14.4)	

Figure 4: LS Mean Difference in Change from Baseline vs Placebo to Week 12 in Pre-Bronchodilator FEV₁ across Baseline Blood Eosinophil Counts (cells/mcL) in AS Trial 2



Mean changes in FEV₁ over time in AS Trial 2 are shown in Figure 5.

Figure 5: Mean Change from Baseline in Pre-Bronchodilator FEV₁ (L) Over Time in Subjects with Baseline Blood Eosinophils ≥300 cells/mcL (AS Trial 2)



Additional Secondary Endpoints

ACQ-5 and AQLQ(S) were assessed in AS Trial 2 at 52 weeks. The responder rate was defined as an improvement in score of 0.5 or more (scale range 0-6 for ACQ-5 and 1-7 for AQLQ(S)).

- The ACQ-5 responder rate for DUPIXENT 200 mg and 300 mg Q2W in the overall population was 69% vs 62% placebo (odds ratio 1.37; 95% CI: 1.01, 1.86) and 69% vs

63% placebo (odds ratio 1.28; 95% CI: 0.94, 1.73), respectively; and the AQLQ(S) responder rates were 62% vs 54% placebo (odds ratio 1.61; 95% CI: 1.17, 2.21) and 62% vs 57% placebo (odds ratio 1.33; 95% CI: 0.98, 1.81), respectively.

- The ACQ-5 responder rate for DUPIXENT 200 mg and 300 mg Q2W in subjects with baseline blood eosinophils ≥ 300 cells/mcL was 75% vs 67% placebo (odds ratio: 1.46; 95% CI: 0.90, 2.35) and 71% vs 64% placebo (odds ratio: 1.39; 95% CI: 0.88, 2.19), respectively; and the AQLQ(S) responder rates were 71% vs 55% placebo (odds ratio: 2.02; 95% CI: 1.24, 3.32) and 65% vs 55% placebo (odds ratio: 1.79; 95% CI: 1.13, 2.85), respectively.

Oral Corticosteroid Reduction (AS Trial 3)

AS Trial 3 evaluated the effect of DUPIXENT on reducing the use of maintenance oral corticosteroids. The baseline mean oral corticosteroid dose was 12 mg in the placebo group and 11 mg in the group receiving DUPIXENT. The primary endpoint was the percent reduction from baseline of the final oral corticosteroid dose at Week 24 while maintaining asthma control.

Compared with placebo, subjects receiving DUPIXENT achieved greater reductions in daily maintenance oral corticosteroid dose, while maintaining asthma control. The mean percent reduction in daily OCS dose from baseline was 70% (median 100%) in subjects receiving DUPIXENT (95% CI: 60%, 80%) compared to 42% (median 50%) in subjects receiving placebo (95% CI: 33%, 51%). Reductions of 50% or higher in the OCS dose were observed in 82 (80%) subjects receiving DUPIXENT compared to 57 (53%) in those receiving placebo. The proportion of subjects with a mean final dose less than 5 mg at Weeks 24 was 72% for DUPIXENT and 37% for placebo (odds ratio 4.48 95% CI: 2.39, 8.39). A total of 54 (52%) subjects receiving DUPIXENT versus 31 (29%) subjects in the placebo group had a 100% reduction in their OCS dose.

In this 24-week trial, asthma exacerbations (defined as a temporary increase in oral corticosteroid dose for at least 3 days) were lower in subjects receiving DUPIXENT compared with those receiving placebo (annualized rate 0.65 and 1.60 for the DUPIXENT and placebo group, respectively; rate ratio 0.41 [95% CI 0.26, 0.63]) and improvement in pre-bronchodilator FEV₁ from baseline to Week 24 was greater in subjects receiving DUPIXENT compared with those receiving placebo (LS mean difference for DUPIXENT versus placebo of 0.22 L [95% CI: 0.09 to 0.34 L]). Effects on lung function and on oral steroid and exacerbation reduction were similar irrespective of baseline blood eosinophil levels. The ACQ-5 and AQLQ(S) were also assessed in AS Trial 3 and showed improvements similar to those in AS Trial 2.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

DUPIXENT (dupilumab) Injection is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution, supplied in single-dose pre-filled syringes with needle shield. Each pre-filled syringe with needle shield is designed to deliver either 300 mg of DUPIXENT in 2 mL (NDC 0024-5914-00) or 200 mg of DUPIXENT in 1.14 mL solution (NDC 0024-5918-00).

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

Pack Size	300 mg/2 mL Pre-filled Syringe with Needle Shield	200 mg/1.14 mL Pre-filled Syringe with Needle Shield
Pack of 2 syringes	NDC 0024-5914-01	NDC 0024-5918-01

16.2 Storage and Handling

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

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

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

Do not expose the syringe to heat or direct sunlight.

Do NOT freeze. Do NOT shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Administration Instructions

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

Hypersensitivity

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

Conjunctivitis and Keratitis

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

Eosinophilic Conditions

Advise patients to notify their healthcare provider if they present with clinical features of eosinophilic pneumonia or vasculitis consistent with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Not for Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease

Inform patients that DUPIXENT does not treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Inform patients to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with DUPIXENT [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Reduction in Corticosteroid Dosage

Inform patients to not discontinue systemic or inhaled corticosteroids except under the direct supervision of a physician. Inform patients that reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy [see *Warnings and Precautions*(5.5)].

Atopic Dermatitis Patients with Comorbid Asthma

Advise atopic dermatitis patients with comorbid asthma not to adjust or stop their asthma treatment without talking to their physicians [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

REGENERON SANOFI GENZYME 

Manufactured by:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Tarrytown, NY 10591

U.S. License No. 1760

Marketed by:

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

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

DUPIXENT® is a registered trademark of Sanofi Biotechnology

© 2018 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC. All rights reserved.

Revised: October 2018



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

最新の添付文書を参照してください。

Date:

Total number of pages: 2

1.7 同種同効品一覧

販売名	デュピクセント 皮下注 300mg シリンジ	[ヌーカラ皮下注用 100mg]	[ファセンラ皮下注 30mg シリンジ]	[ゾレア皮下注用 75mg ゾレア皮下注用 150mg]
一般名	デュピルマブ（遺 伝子組換え）	メポリズマブ（遺 伝子組換え）	ベンラリズマブ（遺 伝子組換え）	オマリズマブ（遺 伝子組換え）
会社名	サノフィ株式会社	グラクソ・スミス クライン株式会社	アストラゼネカ株 式会社	ノバルティスファ ーマ株式会社
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）	気管支喘息（既存 治療によっても喘 息症状をコントロ ールできない難治 の患者に限る） 既存治療で効果不 十分な好酸球性多 発血管炎性肉芽腫 症	気管支喘息（既存 治療によっても喘 息症状をコントロ ールできない難治 の患者に限る）	1. 気管支喘息（既 存治療によっても 喘息症状をコント ロールできない難 治の患者に限る） 2. 特発性の慢性蕁 麻疹（既存治療で 効果不十分な患者 に限る）
添付文書改訂日	—	2018年5月改訂	2018年11月改訂	2017年3月改訂

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体

規制区分:

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

ヌーカラ皮下注用100mg

Nucala for s.c. injection

メボリズマブ(遺伝子組換え)製剤



承認番号	22800AMX00404
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年6月
効能追加	2018年5月
国際誕生	2015年11月

貯法:凍結を避けて、遮光し、2~8℃で保存
使用期限:包装に表示

※※

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

販売名		ヌーカラ 皮下注用100mg
有効成分	メボリズマブ(遺伝子組換え) ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.2mLに溶解した溶液1mL中に含まれる量は100mgである。*	144mg
添加物	精製白糖 リン酸水素二ナトリウム七水和物 ポリソルベート80	230.4mg 10.29mg 0.96mg
	その他添加物としてpH調節剤を含有する。	
性状	白色の均一な塊で、溶解後は、無色~微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液	
pH	6.5~7.5(溶解後)	
浸透圧	575~900mOsm/kg(溶解後)	

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。メボリズマブ(遺伝子組換え)のセルバンクの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分(カルボキシペプチダーゼB)及びウシの膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。

*注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから100mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

※※【効能・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難治の患者に限る)

既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

※※ 効能・効果に関連する使用上の注意

1. 気管支喘息

- (1) 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) 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと(【臨床成績】の項参照)。

2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

※※【用法・用量】

気管支喘息

通常、成人及び12歳以上の小児にはメボリズマブ(遺伝子組換え)として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

通常、成人にはメボリズマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1バイアルあたり1.2mLの日局注射用水で用時溶解して使用すること。(【適用上の注意】の項参照)
溶液1mLがメボリズマブ(遺伝子組換え)の投与量100mgに相当する。

【使用上の注意】

※※1. 重要な基本的注意

- (1) 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) 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。
- (3) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- (4) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- (5) 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。既に蠕虫類に感染している患者は本剤投与を開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。
- (6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者において、本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。(【臨床成績】の項参照)

※※2. 副作用

気管支喘息

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験(MEA115588)及び海外臨床試験(MEA115575)において、本剤100mgを投与された263例(32週間投与された194例(日本人17例含む)、24週間投与された69例(日本人含まず))中、60例(23%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは注射部位反応21例(8%)、頭痛14例(5%)、過敏症6例(2%)であった。(承認時)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験 (MEA115921) において、本剤300mgを投与された68例 (日本人3例を含む) 中、35例 (51%) に副作用が報告された。その主なものは注射部位反応7例 (10%)、頭痛5例 (7%)、無力症4例 (6%)、気道感染4例 (6%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー (頻度不明^{注1)}) : アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		過敏症反応(蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧)		
感染症			下気道感染症、咽頭炎、尿路感染	
精神神経系	頭痛			
呼吸器			鼻閉	
胃腸障害			上腹部痛	
皮膚			湿疹	
筋骨格系				背部痛
全身障害			発熱	
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感)			

注) MEA115588試験及びMEA115575試験の100mg皮下投与群、又はMEA115921試験の300mg皮下投与群で認められていない副作用については頻度不明とした。

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[サルでメボリズマブは胎盤を通過することが報告されている。]
- 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[サルではメボリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。]

※※ 5. 小児等への投与

- 気管支喘息においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症においては、小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

※※ 6. 適用上の注意

- 投与経路 : 皮下にのみ投与すること。
- 調製方法 :
 - 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。
 - 21ゲージ注射針を装着した2~3 mLシリンジを用いて、1バイアルあたり注射用水を1.2mL採取し、バイ

アル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は100mg/mLである。

- 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに15秒おきに10秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え5分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。
 - 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10分以内の攪拌、あるいは1000rpm、5分以内の攪拌で溶解すること。
 - 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8時間以内に使用すること。8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。
 - 21~27ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を1つのバイアルから1 mL採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。
- (3) 投与時 :
- 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。
 - 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。
 - 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。
 - 同一箇所を繰り返し注射することは避けること。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者には、100mgずつ3カ所に分けて投与し、各注射部位は5 cm以上離すこと。

※※【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

1) 外国人健康成人

外国人健康成人にメボリズマブ250mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移を以下に示す(図-1)。メボリズマブを上腕部に単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは75%であった(表-1)。上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与したとき、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった。

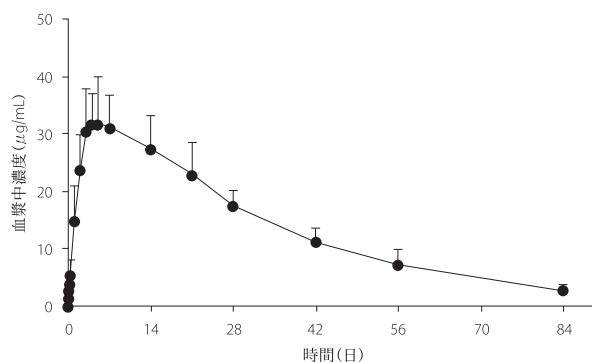


図-1 外国人健康成人にメボリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与したときの血漿中メボリズマブ濃度推移(平均値+SD、12例)

表-1 外国人健康成人にメボリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与 (上腕部) (12例)	静脈内投与 (前腕静脈) (12例)
AUC _(0-∞) (µg·day/mL)	1238 (228)	1557 (250)
C _{max} (µg/mL)	34.9 (7.3)	109 (17)
t _{max} ^{注1)} (日)	5.0 (3.0-14.0)	0.08 (0.02-0.2)
t _{1/2} (日)	20.4 (2.6)	18.5 (2.3)
絶対的バイオアベイラビリティ ^{注2)}	0.75 (0.66, 0.86)	NA

平均値 (SD)

注1) 中央値 (範囲)

注2) 点推定値 (90%信頼区間)

2) 日本人健康成人¹⁾

日本人健康成人35例を対象にメボリズマブ10、75、250及び、750mgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す(表-2)。

表-2 日本人健康成人にメボリズマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (6例)	75mg (6例)	250mg (7例)	750mg (7例)
AUC _(0-∞) ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	54.63(12.27)	493.36(41.07)	1698.66(172.17)	4495.64(413.79)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.87(0.27)	26.46(1.81)	79.26(11.60)	253.65(28.28)
t _{max} ^{注1)} (日)	0.042(1*) (0.02-0.04)	0.104(2.5*) (0.04-0.17)	0.042(1*) (0.02-0.08)	0.021(0.5*) (0.02-0.33)
t _{1/2} (日)	27.43(10.36)	19.80(2.42)	36.14(11.30)	22.65(2.32)
V _{ss} (L)	6.52(0.77)	4.40(0.69)	5.65(1.35)	4.98(0.54)
CL (mL/hr)	7.87(1.68)	6.37(0.55)	6.19(0.63)	7.01(0.74)

平均値(SD)

注1) 中央値(範囲)

* 単位: 時間

(2) 重症喘息患者

重症喘息患者にメボリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表-3に示す。

表-3 重症喘息患者にメボリズマブ100mgを皮下投与したときの定常状態での薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析に基づく推定値)

薬物動態パラメータ	日本人(16例)	外国人(175例)
C _{max} ss (ng/mL)	20048.5(5513.72)	17162.3(5014.53)
AUC ss ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	405.9(145.78)	359.1(121.66)

平均値(SD)

(3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与したときの定常状態における血漿中メボリズマブ濃度を表-4に示す。

表-4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメボリズマブ300mgを皮下投与したときの定常状態における血漿中メボリズマブ濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	投与28週目 (トラブ値)	投与29週目
全体集団	<u>32.2(9.98)</u> (66例)	<u>45.5(8.81)</u> (45例)
日本人集団	<u>31.1(6.75)</u> <u>26.4, 28.2, 38.9</u> (3例)	<u>52.0(6.25)</u> <u>48.0, 48.7, 59.2</u> (3例)

上段: 平均値(SD)、中段: 各症例の血漿中メボリズマブ濃度(日本人集団のみ)、下段: (例数)

2. 代謝

メボリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

※※【臨床成績】

気管支喘息:

第III相国際共同試験(日本人を含む)²⁾

12歳以上の重症喘息患者(高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/ μL 以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/ μL 以上が認められた患者)576例(日本人患者50例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乘せして本剤100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪(全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化)の頻度を評価した。その結果、喘息増悪の頻度は本剤群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、本剤群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった(表-5)。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表-6及び表-7の通りであった。

表-5 喘息増悪の頻度

	本剤100mg群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪発現例数(割合)、件数	64(0.33)、116	105(0.55)、216
喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.83	1.74
プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)} 、p値 ^{注1)}	0.47[0.35, 0.64]、 p<0.001	

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤群/プラセボ群

表-6 組入れ時(投与開始1~6週間前)における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

	本剤100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150/ μL 未満	症例数	35
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	1.20
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.91 [0.44, 1.90]
150/ μL 以上、 300/ μL 未満	症例数	49
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.62
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.48 [0.27, 0.86]
300/ μL 以上、 500/ μL 未満	症例数	45
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.78
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.48 [0.26, 0.89]
500/ μL 以上	症例数	61
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.47
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.21 [0.12, 0.36]

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤群/プラセボ群

表-7 投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

	本剤100mg群 (194例)	プラセボ群 (191例)
150/ μL 未満	症例数	39
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	1.15
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.60 [0.32, 1.13]
150/ μL 以上、 300/ μL 未満	症例数	53
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.67
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.66 [0.34, 1.29]
300/ μL 以上、 500/ μL 未満	症例数	34
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.80
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.48 [0.23, 1.00]
500/ μL 以上	症例数	66
	喘息増悪の頻度(回/年) ^{注1)}	0.54
	プラセボ群に対する比 ^{注2)} [95%信頼区間 ^{注1)}	0.25 [0.15, 0.43]

注1) 投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV₁の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2) 本剤群/プラセボ群

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症:

第III相国際共同試験(日本人を含む)³⁾

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名(日本人患者6例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬(プレドニゾロン換算で7.5~50mg/日)^{注1)}に追加^{注2)}して本剤300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した。その結果、プラセボ群に比べ本剤群で累積寛解維持期間が有意に長く(表-8)、また投与36週時及び48週時の両時点に

において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった(表-9)。なお、日本人集団(本剤群3例、プラセボ群3例)における累積寛解維持期間は、本剤群の1例で36週間以上であり、残りの5例(本剤群2例、プラセボ群3例)で0週間であった。また、投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例は、本剤群が1例、プラセボ群が0例であった。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、本剤群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例は本剤群18%(12/68例)、プラセボ群3%(2/68例)であった。

注1)経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2)免疫抑制剤(シクロホスファミドを除く)は、併用可能とされた。

表-8 累積寛解維持期間

	本剤300mg群 (68例)	プラセボ群 (68例)
累積寛解維持期間 ^{注1)} 別の症例数(割合)		
0週	32(47%)	55(81%)
0週超～12週未満	8(12%)	8(12%)
12週～24週未満	9(13%)	3(4%)
24週～36週未満	10(15%)	0
36週以上	9(13%)	2(3%)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{注2)} [95%信頼区間] ^{注3)} p値 ^{注3)}	5.91 [2.68, 13.03] p<0.001	

注1)52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間

注2)本剤群/プラセボ群

注3)ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表-9 投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

	本剤300mg群 (68例)	プラセボ群 (68例)
寛解状態であった症例数 (割合) ^{注1)}	22 (32%)	2 (3%)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{注2)} [95%信頼区間] ^{注3)} p値 ^{注3)}	16.74 [3.61, 77.56] p<0.001	

注1)BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

注2)本剤群/プラセボ群

注3)ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

2. 好酸球に対する作用^{2), 4), 5), 6)}

本剤の投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した。また、本剤の投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メポリズマブ(遺伝子組換え)

Mepolizumab (Genetical Recombination)

本質：メポリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約149,000)である。

分子式：C₆₄₇₆H₁₁₀₀₈₄N₁₇₃₂O₂₀₂₈S₄₆(糖鎖部分を含まない)

分子量：約149,000

※【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ヌーカラ皮下注用100mg：1バイアル

※【主要文献】

- 1) Tsukamoto N, et al. : Clin Pharmacology in Drug Development, 5(2) : 102-108(2016)
- 2) Ortega H, et al. : N Engl J Med, 371(13) : 1198-207(2014)
- 3) Wechsler ME, et al. : N Engl J Med, 376(20) : 1921-1931(2017)
- 4) Bel E, et al. : N Engl J Med, 371(13) : 1189-97(2014)
- 5) Hart TK, et al. : J Allergy Clin Immunol, 108, 250-7(2001)
- 6) Pavord ID, et al. : Lancet, 380 : 651-9(2012)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

※グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

**2018年11月改訂(第3版)
*2018年4月改訂

日本標準商品分類番号
87229

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：
注意-医師等の処方箋により使用すること

ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体製剤
ファセンラ® 皮下注30mgシリンジ

ベンラリズマブ(遺伝子組換え)製剤

Fasenra® Subcutaneous Injection 30 mg Syringe

承認番号	23000AMX00016
薬価収載	2018年4月
販売開始	2018年4月
国際誕生	2017年11月

貯法: 遮光し、凍結を避けて2~8℃に保存
*使用期限: 外箱等に表示の使用期限内に使用する

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	
1mL(1管)当たりの成分含量	ベンラリズマブ(遺伝子組換え)	30mg
添加物	L-ヒスチジン 1.4mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.3mg トレハロース水和物 95mg ポリソルベート20 0.06mg	

本剤の有効成分ベンラリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ベンラリズマブ(遺伝子組換え)のセルバンクの作製に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 性状

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ	
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)	
色・性状	無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。半透明から白色の微粒子を認めることがある。	
pH	5.5~6.5	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

【効能・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難治の患者に限る)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。〔臨床成績〕の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはベンラリズマブ(遺伝子組換え)として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- 本剤の投与により過敏症反応(蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等)が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。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し、直ちに適切な処置を行うこと。〔重大な副作用〕の項参照)
- 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ため、急性の発作に対しては使用しないこと。
- 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

- 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 本剤はヒトインターロイキン-5(IL-5)受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる(「薬効薬理」の項参照)。好酸球は一部の寄生虫(蠕虫)感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫に感染している患者は本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。

2. 副作用

重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験において、本剤を投与された1,831例(日本人81例を含む)中、246例(13.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位反応39例(2.1%)及び頭痛37例(2.0%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用、(2) その他の副作用において、副作用発現頻度は重症喘息患者を対象とした国内及び海外の安全性評価対象試験の併合成績より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症: アナフィラキシー(蕁麻疹(0.1%)、血管浮腫(頻度不明)、喉頭浮腫(頻度不明)、アナフィラキシー反応(頻度不明)等)等の重篤な過敏症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直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満
精神神経系	頭痛	
感染症		咽頭炎(咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎)
全身障害	発熱	
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等)	
過敏症		過敏症反応(蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹)

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠中は投与を避けることが望ましい。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験(カニクイザル)において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の99.0倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後180日までに回復した。〕
- 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の女性に対しては、本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

6. 過量投与

徴候・症状: 臨床試験において本剤を200mgまで皮下投与したが、用量と関連した毒性は報告されていない。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路:

本剤は、皮下投与のみで使用すること。

(2) 投与时:

- 1) 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態です室温に戻しておくことが望ましい。室温に戻した後は24時間以内に投与するか、使用しなかった場合は廃棄すること。
- 2) 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。
- 3) 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
- 4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

8. その他の注意

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%(122/820例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%(98/820例)に中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった一部の患者では、血清中ベンラリズマブ濃度の低下及び本剤投与後に減少した血中好酸球数の増加が認められた。なお、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与²⁾

日本人健康成人に本剤25、100及び200mg^{註)}を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。

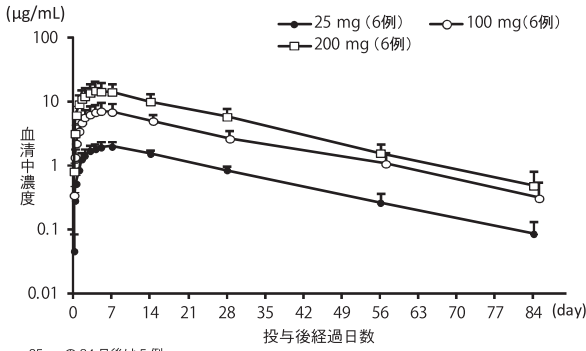


図1 血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	25mg (6例)	100mg (6例)	200mg (6例)
t _{max} (day)	7.00 (4.00, 7.00)	5.00 (4.00, 7.00)	4.00 (4.00, 7.00)
C _{max} (µg/mL)	1.99±0.34	7.17±2.41	15.0±5.4
AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	59.10±9.80	203.46±68.78	408.47±131.47
AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	61.33±10.12	211.92±76.02	420.13±136.69
t _{1/2} (day)	15.6±3.0	17.4±3.0	15.6±2.6
CL/F (mL/day)	417.68±73.55	528.99±205.52	523.79±180.38
V _Z /F (mL)	9,228.1±1,299.5	12,930.5±4,709.3	11,779.6±4,695.4

平均値±標準偏差 (t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注) 本剤の承認用量は1回30mgである。(「用法・用量」の項参照)

(2) 反復投与^{3),4)}

第III相国際共同試験(CALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた喘息患者(日本人患者を含む)の投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差、以下同様)は、それぞれ412±330ng/mL(377例)及び326±267ng/mL(337例)であった。これらの患者のうち、日本人集団における投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度は、それぞれ452±324ng/mL(26例)及び392±326ng/mL(26例)であった。

2. 吸収⁵⁾

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは58.9%と推定された。

3. 消失⁵⁾

ベンラリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、肝臓以外にも広く生体に存在するタンパク質分解機構により消失すると推定される。

【臨床成績】

第III相国際共同試験(CALIMA試験)^{3),4),6)}

中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及び長時間作用性β₂刺激薬(LABA)で治療してもコントロール不良の成人又は小児(12歳以上、海外のみ)喘息患者1,306例(日本人患者83例を含む)を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較国際共同試験を実施した。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回(Q4W)、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回(Q8W)、56週間皮下投与した。有効性の主要解析対象集団である高用量ICS/LABAを使用しているベースラインの血中好酸球数が300/μL以上の被験者において、主要評価項目である年間喘息増悪率(モデル調整済み)は、本剤Q8W群、プラセボ群でそれぞれ0.66、0.93であり、プラセボ群と比較して本剤Q8W群で有意に低下した(表2)。

表2 年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団)

	CALIMA試験		参考:SIROCCO試験 ^{註7)}	
	本剤30mg Q8W群 (239例)	プラセボ群 (248例)	本剤30mg Q8W群 (267例)	プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現件数(回)	163	270	156	365
総観察期間(人・年)	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間] p値 ^{a),b)}	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	—	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	—

注: CALIMA試験と同様の対象患者及びデザイン(ただし高用量ICS/LABA併用患者を対象、投与期間は48週間)で実施された海外臨床試験

a) 投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

b) 有意水準は両側4%、検定の多重性はHochbergの方法により調整

有効性の主要解析対象集団のうち、日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果を表3に示した。

表3 日本人集団における年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団)

	CALIMA試験	
	本剤30mg Q8W群 (15例)	プラセボ群 (16例)
喘息増悪発現件数(回)	6	48
総観察期間(人・年)	14.6	16.7
年間喘息増悪率(回/人・年)	0.41	2.87
年間喘息増悪率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.42 [0.15, 1.18]	2.45 [1.23, 4.89]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.17 [0.05, 0.60]	—

a) 投与群、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

また、ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率の部分集団別解析結果は表4のとおりであった。

表4 ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率のプラセボ群との比(高用量ICSを使用している集団)

	CALIMA試験		参考:SIROCCO試験 ^{註5)}
	本剤30mg Q8W群	プラセボ群	本剤30mg Q8W群
150/μL未満	症例数(本剤/プラセボ) 50/43	55/79	55/79
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.65 [0.36, 1.17]	0.70 [0.42, 1.18]
150/μL以上、300/μL未満	症例数(本剤/プラセボ) 73/77	74/60	74/60
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.57 [0.35, 0.93]	0.99 [0.60, 1.62]
300/μL以上、450/μL未満	症例数(本剤/プラセボ) 85/99	116/106	116/106
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.89 [0.57, 1.39]	0.57 [0.38, 0.86]
450/μL以上	症例数(本剤/プラセボ) 151/148	147/158	147/158
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]	0.61 [0.43, 0.86]	0.42 [0.29, 0.59]

a) 投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無、ベースラインの血中好酸球数カテゴリー、投与群とベースラインの血中好酸球数カテゴリーの交互作用を共変量として含む負の二項回帰モデル

【薬効薬理】

作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット(IL-5R α)に対するフコース欠損型ヒト化免疫グロブリンGサブクラス1、 κ 型アイソタイプ(IgG1 κ)モノクローナル抗体である。本剤は、ヒトIL-5R α に特異的かつ高親和性で結合(解離定数:16pM)⁹⁾し、かつ、Fcドメインのフコース欠損により、ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上のFc γ RIIIaに高い親和性(解離定数:45.5nM)¹⁰⁾を示すために抗体依存性細胞傷害活性が増強され、IL-5R α を発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する^{10),11)}。

血中好酸球の除去作用^{6),7)}

第III相国際共同試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)で、承認用法・用量で本剤を皮下投与したとき、血中好酸球の低下が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ベンラリズマブ(遺伝子組換え)

Benralizumab (Genetical Recombination)

本質:ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体 α サブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質6- α -Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は激しく振とうしないこと。
2. 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。
3. 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ファセンラ皮下注30mgシリンジ:1キット

【主要文献】

- 1) 社内資料(Integrated Summary of Immunogenicity)
- 2) 社内資料(4563-002治験総括報告書)
- 3) 社内資料(D3250C00018 (CALIMA試験) 治験総括報告書)
- 4) 社内資料(ベンラリズマブの第III相臨床試験(CALIMA試験)部分集団解析(日本人データ))
- 5) 社内資料(Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.)
- 6) FitzGerald JM, et al. Lancet 2016;388:2128-41.
- 7) Bleeker ER, et al. Lancet 2016;388:2115-27.
- 8) 社内資料(D3250C00017 (SIROCCO試験) 治験総括報告書)
- 9) 社内資料(組換えヒトIL-5R α に対するベンラリズマブの結合親和性)
- 10) Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
- 11) 社内資料(ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

Ⓒ : アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2018

AstraZeneca 

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

貯法：

凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

気管支喘息治療剤
** 慢性蕁麻疹治療剤
(ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤)
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ゾレア®皮下注用75mg
ゾレア®皮下注用150mg **
Xolair® for s.c. injection

オマリズマブ(遺伝子組換え)注射用凍結乾燥製剤

承認番号	75mg : 22400AMX01381000 150mg : 22300AMX01262000	
	75mg	150mg
薬価収載	2012年11月	2012年6月
販売開始	2012年11月	2009年3月
国際誕生	2002年6月	
効能追加	2017年3月	

 NOVARTIS

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

***【組成・性状】**

本剤は、それぞれ1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

ゾレア 皮下注用 75mg	有効成分・含量	オマリズマブ(遺伝子組換え) 129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。*
	添加物	精製白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液
	pH	5.8～6.5(溶解後)
	浸透圧	273～455mmol/kg(溶解後)
ゾレア 皮下注用 150mg	有効成分・含量	オマリズマブ(遺伝子組換え) 202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。*
	添加物	精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg
	性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した粘性のある液
	pH	5.8～6.5(溶解後)
	浸透圧	273～455mmol/kg(溶解後)

本剤の有効成分であるオマリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ(遺伝子組換え)の製造工程において、ブタペプトン(胃)を使用している。

*本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから75mg又は150mgをそれぞれ注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

1. 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難治の患者に限る)

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹(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使用上の注意〉

1. 気管支喘息

高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

成人の場合

- ・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下(FEV_{1.0}が予測正常値に対し80%未満)
- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される

小児の場合

- ・毎日喘息症状が観察される
- ・週1回以上夜間症状が観察される
- ・週1回以上日常生活が障害される

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹

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

【用法及び用量】

1. 気管支喘息

通常、オマリズマブ(遺伝子組換え)として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表(1回投与量)

4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度(IU/mL)	体重(kg)									
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150
≥30~100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100~200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200~300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300~400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400~500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500~600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600~700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700~800										
>800~900										
>900~1,000										
>1,000~1,100										
>1,100~1,200										
>1,200~1,300										
>1,300~1,500										

4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度 (IU/mL)	体重 (kg)																
	≥20 ~25	>25 ~30	>30 ~40	>40 ~50	>50 ~60	>60 ~70	>70 ~80	>80 ~90	>90 ~125	>125 ~150							
≥30~100	2週間毎投与の表に該当しない場合には 4週間毎投与の表に従い投与すること																
>100~200																	
>200~300											375 mg						
>300~400											450 mg	525 mg					
>400~500											375 mg	375 mg	525 mg	600 mg			
>500~600											375 mg	450 mg	450 mg	600 mg			
>600~700											225 mg	375 mg	450 mg	525 mg			
>700~800											225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>800~900											225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg
>900~1,000											225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg	投与不可
>1,000~1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg												
>1,100~1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg												
>1,200~1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg													
>1,300~1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg													

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/[IU/mL]以上（2週間間隔皮下投与时）又は0.016mg/kg/[IU/mL]以上（4週間間隔皮下投与时）となるよう投与量が設定されている。

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 気管支喘息

(1) 75mgバイアル：1バイアルあたり0.9mLの日局注射用水で溶解する。溶液0.6mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量75mgに相当する。

150mgバイアル：1バイアルあたり1.4mLの日局注射用水で溶解する。溶液1.2mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。

（「7. 適用上の注意」の項参照）

(2) 投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清中総IgE濃度及び体重を基に、投与量換算表により設定し、**投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。**

(3) 本剤投与中に大幅に体重が増加した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるため、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。

(4) 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので**本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。**また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合がありますので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。（「6. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）

(5) 本剤投与中に喘息症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

** 2. 特発性の慢性蕁麻疹

日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12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。
（「8. その他の注意」(5)、【臨床成績】の項参照）

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- ** (1) 本剤の投与は、各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) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシーは本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。（「2. 副作用（1）重大な副作用」及び「8. その他の注意」（1）の項参照）
- ** (3) 気管支喘息患者に投与する場合、本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。
- (4) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。
- ** (5) 長期ステロイド療法を受けている気管支喘息患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- ** (6) 本剤投与中に、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
- (7) 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- ** (8) 用法及び用量どおり、気管支喘息患者に投与する場合は16週間、特発性の慢性蕁麻疹患者に投与する場合は12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。
- (9) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。
- (10) 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

** 2. 副作用

気管支喘息

国内で成人気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験284例中134例（47.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、注射部位紅斑53例（18.7%）、注射部位そう痒感26例（9.2%）、注射部位腫脹24例（8.5%）、注射部位疼痛20例（7.0%）、注射部位熱感14例（4.9%）、注射部位硬結13例（4.6%）、注射部位出血12例（4.2%）、蕁麻疹、けん怠感各5例（1.8%）等であった。（成人承認時までの集計）

国内で小児気管支喘息患者を対象として実施された臨床試験38例中10例（26.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な臨床症状は、頭痛4例（10.5%）、注射部位疼痛3例（7.9%）、注射部位紅斑、注射部位腫脹、蕁麻疹各2例（5.3%）等であった。（小児承認時までの集計）

特発性の慢性蕁麻疹

特発性の慢性蕁麻疹患者を対象として実施された国際共同臨床試験において、本剤を投与した144例（日本人69例含む）

中13例(9.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な臨床症状は、頭痛3例(2.1%)、鼻咽頭炎2例(1.4%)等であった。日本人患者では69例中9例(13.0%)に副作用が認められた。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明):気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等のショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

** (2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上 ^(注1)	1%～5%未満 ^(注1)	1%未満 ^(注1)
感染症及び寄生虫症	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染	-	-	鼻咽頭炎
血液	出血	-	-	血小板数減少
神経系障害	錯感覚、失神	-	頭痛	傾眠、めまい
血管障害	起立性低血圧	-	-	潮紅
呼吸器、胸部及び縦隔障害	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫	-	-	-
胃腸障害	下痢、上腹部痛	-	-	消化不良、悪心
過敏症	血管浮腫、血清病 ^(注2)	-	蕁麻疹	そう痒症、発疹
皮膚	光線過敏、脱毛	-	-	-
筋骨格系	関節痛、筋痛、関節腫脹	-	-	四肢痛、筋骨格痛
全身障害	体重増加、インフルエンザ様疾患	-	けん怠感	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱
注射部位	-	紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛	出血、熱感、硬結	発疹、腫瘍、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感

注1) 国内で患者を対象に実施された全ての臨床試験から算出した。

注2) III型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹(蕁麻疹又はその他の発疹)、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

3. 高齢者への投与

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

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(サル)で本剤が胎盤を通過することが報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(サル)で乳汁中への移行が報告されている。〕

5. 小児等への投与

- ** (1) 気管支喘息においては、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- ** (2) 6歳以上の小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。
- ** (3) 特発性の慢性蕁麻疹においては、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

** 6. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減

期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等)の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路:

本剤の投与は、皮下投与のみとし、静脈内及び筋肉内への投与は行わないこと。

(2) 調製前の準備:

投与量が150mgを超える場合は複数のバイアルを使用する(「(4)投与時 投与液量一覧表」参照)。この場合、必要数の注射筒及び注射針(18ゲージ、25ゲージ)を用意すること。

(3) 調製方法:

1) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

2) 溶解方法

①18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水を75mgバイアルの場合0.9mL、150mgバイアルの場合1.4mLを採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。

②次いで約5分毎に5～10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。

③溶解には約15～20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで②の操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

3) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時:

1) 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

2) 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。

75mgバイアル:本剤1バイアルを日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量75mgに相当する。

150mgバイアル:本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ(遺伝子組換え)の投与量150mgに相当する。

3) 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5～10秒を要する場合がある。

4) 1回につき1.2mL(150mg)を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

** 投与液量一覧表

オマリズマブ(遺伝子組換え)投与量	必要バイアル数の例 (組み合わせはこの限りではない)		総投与液量
	75mgバイアル	150mgバイアル	
75mg	1本	—	0.6mL
150mg	—	1本	1.2mL
225mg	1本	1本	1.8mL
300mg	—	2本	2.4mL
375mg	1本	2本	3.0mL
450mg	—	3本	3.6mL
525mg	1本	3本	4.2mL
600mg	—	4本	4.8mL

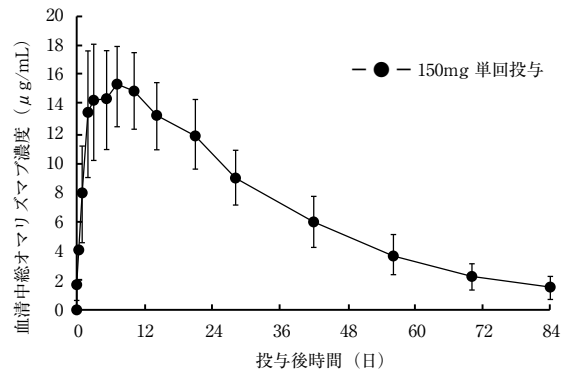
8. その他の注意

- * (1) 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1% (7例/5,367例)、小児で0.2% (1例/624例)であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち約30%は本剤投与2時間以降に発現していた。
- * (2) 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年 (14例/3,382人・年)、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年 (11例/2,474人・年)であった (発現頻度比:0.93 [95%信頼区間:0.39, 2.27])。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年 (295件/18,426人・年)、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年 (190件/9,963人・年)であった (発現頻度比:0.84 [95%信頼区間:0.62, 1.13])。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者 (例:高齢者、喫煙者)に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。
- * (3) 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年 (5例/1,856人・年)、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年 (4例/1,680人・年)であった (発現頻度比:1.13 [95%信頼区間:0.24, 5.71])。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年 (115件/15,286人・年)、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年 (51件/9,963人・年)であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32 [95%信頼区間:0.91, 1.91]であった。
- * (4) 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- * (5) 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (6) 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カンクイザルでは15mg/kg/週以上 (幼若動物) 及び30mg/kg/週以上 (成熟動物) の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。
- (7) 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

【薬物動態】

国内成人単回投与試験の成績^{①)}

日本人健康成人男子19名 (血清中総IgE濃度:32~96IU/mL、体重:50.5~69.8kg) に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) 濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。



血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) 濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

血清中オマリズマブ (遺伝子組換え) の薬物動態パラメータ (n=19)

投与量 (mg)	T _{max} (日)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (日)	AUC _{0-inf} (H・µg/mL)	V _z /F (L)	CL/F (mL/H)
150	7 [2~14]	16.7 ± 2.7	21.0 ± 3.5	642 ± 134	7.25 ± 1.33	242 ± 45.4

T_{max}は中央値 [範囲]、その他は平均値 ± 標準偏差

母集団解析 (日本人及び外国人) の成績^{②)}

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤 (日本人:75~375mg、外国人:75~600mg) を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された。

【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) 国内成人臨床試験^{③)}

中等症から重症のアレルギー性喘息患者 (高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群 (151例) 323L/min、プラセボ群 (164例) 328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差 [95%信頼区間] は13.19L/min [5.93, 20.46] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった (p<0.001、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある (毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、%FEV₁₀が予測値の80%未満のいずれかを満たす) という条件に合致する部分集団 (効能・効果に合致する部分集団) においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群 (70例) 308L/min、プラセボ群 (91例) 301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差 [95%信頼区間] は10.77L/min [1.49, 20.04] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く (p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA)、試験全体での結果とほぼ同様であった。

(2) 海外成人臨床試験⁹⁾

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型 β_2 刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比 [95%信頼区間] は0.738 [0.552, 0.998] と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった ($p=0.042$ 、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析)。

(3) 国内小児臨床試験⁵⁾

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬 (>200 $\mu\text{g}/\text{day}$ フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量)に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度 (ng/mL) の幾何平均 [95%信頼区間] は15.551 [13.844, 17.469] と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回/患者・年に対して治験薬投与期間（24週間）では0.92回/患者・年であった。

(4) 海外小児臨床試験^{6,7)}

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬 ($\geq 200\mu\text{g}/\text{day}$ フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比 [95%信頼区間] は0.693 [0.553, 0.903] ($p=0.007$)、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比 [95%信頼区間] は0.573 [0.453, 0.725] ($p<0.001$) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬 (>200 $\mu\text{g}/\text{day}$ フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量) 及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比 [95%信頼区間] は0.638 [0.421, 0.966] ($p=0.034$)、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比 [95%信頼区間] は0.541 [0.366, 0.799] ($p=0.002$) と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン

回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった。

* * 2. 特発性の慢性蕁麻疹

国際共同臨床試験⁸⁾

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者（ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬で効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例（日本人105例）に本剤をヒスタミン H_1 受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア*のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア**のベースラインからの変化量及びUAS7***が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

* 1週間のそう痒スコア（1日0～3）を累計したスコア。

** 1週間の膨疹スコア（1日0～3）を累計したスコア。

***7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

	300mg群	150mg群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒スコア	-10.22 (73例)	-8.80 (70例)	-6.51 (74例)	-3.70 [-5.31, -2.10] $p<0.001^a)$	-2.29 [-3.92, -0.65] $p=0.006^a)$
週間膨疹スコア	-12.17 (73例)	-10.04 (70例)	-7.41 (74例)	-4.76 [-6.84, -2.67] ^{b)}	-2.63 [-4.75, -0.50] ^{b)}
UAS7=0 達成割合	35.6% (26/73例)	18.6% (13/70例)	4.1% (3/74例)		
日本人部分集団					
週間そう痒スコア	-9.54 (35例)	-7.29 (34例)	-5.17 (36例)	-4.37 [-6.77, -1.97] ^{c)}	-2.12 [-4.54, 0.30] ^{c)}
週間膨疹スコア	-12.06 (35例)	-8.36 (34例)	-5.77 (36例)	-6.29 [-9.41, -3.17] ^{c)}	-2.59 [-5.74, 0.55] ^{c)}
UAS7=0 達成割合	31.4% (11/35例)	11.8% (4/34例)	2.8% (1/36例)		

a) 国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。

b) 国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

c) 投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

【薬効薬理】

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体 (Fc ϵ RI) の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

1. IgEに対する阻害作用^{3, 9, 10)}

本剤はヒトIgEとFc ϵ RIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFc ϵ RIと結合したIgEには結合しない。

2. ヒスタミン遊離に対する効果¹⁰⁾

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された。

3. 気道収縮に対する効果^{11, 12)}

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された。

4. 気道過敏性に対する効果¹³⁾

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オマリズマブ(遺伝子組換え)

Omalizumab (Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖 (C₁₀₄₈H₁₆₀₉N₂₇₈O₃₅₀S₆；分子量：23,895.03) と重鎖 (C₂₂₀₄H₃₃₈₉N₅₈₈O₆₇₃S₁₅；分子量：49,372.00) をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

**【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ゾレア皮下注用75mg 1バイアル

ゾレア皮下注用150mg 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態試験 [XOLU00001]
- 2) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析 [XOLU00017]
- 3) Ohta, K. et al.: Respirology 14(8), 1156, 2009 [XOLJ00021]
- 4) Humbert, M. et al.: Allergy 60(3), 309, 2005 [XOLM00426]
- 5) 社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験 [XOLU00014]
- 6) Lanier, B. et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 124(6), 1210, 2009 [XOLM00980]
- 7) 社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験 [XOLU00015]
- ** 8) 社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験 [20170085]
- 9) 社内資料：薬理試験（阻害様式） [XOLU00003]
- 10) 社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） [XOLU00008]
- 11) Fahy, J. V. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155(6), 1828, 1997 [XOLM00016]
- 12) Zielen, S. et al.: Int. Arch. Allergy Immunol. 160(1), 102, 2013 [XOLM01866]
- 13) Boulet, L. P. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155(6), 1835, 1997 [XOLM00017]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(14)

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

添付文書（案）

2010年〇月作成（第〇版）

最新の添付文書を参照してください。

ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号

87449

デュピクセント皮下注 300mg シリンジ

Dupixent

デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	23000AMX 00015
薬価収載	2018年4月
販売開始	2018年4月
国際誕生	2017年3月

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

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

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

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

注3) L-アルギニン塩酸塩の分量を L-アルギニンとしての量として示す。

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

【効能又は効果】

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
- 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使用上の注意〉

○アトピー性皮膚炎の場合

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

○気管支喘息の場合

- 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。〔【臨床成績】の項参照〕

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

○気管支喘息の場合

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

○疾患共通

- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔「1. 重要な基本的注意」の項参照〕
- 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。〔「7. 適用上の注意」の項参照〕

○アトピー性皮膚炎の場合

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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「2. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照]

- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
- (5) 本剤は IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を抑制する。2 型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。
- (6) 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
- (8) 気管支喘息患者に投与する場合、本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- (9) 気管支喘息患者に投与する場合、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。
- (10) 気管支喘息患者に投与する場合、本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。
- (11) 自己投与における注意

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

2. 副作用

○アトピー性皮膚炎

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

○気管支喘息

気管支喘息患者を対象とした国際共同試験 2 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 788 例（日本人 57 例を含む）において、副作用は 192 例（24.4%）に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑 127 例（16.1%）、注射部位浮腫 44 例（5.6%）、

注射部位そう痒感 42 例（5.3%）であった。（気管支喘息効能追加承認時）

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症…アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた時には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

3. 高齢者への投与

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

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤はヒト IgG4モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。]
- (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。]

5. 小児等への投与

アトピー性皮膚炎においては、小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

気管支喘息においては、12歳未満の小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

6. 過量投与

臨床試験において、単回静脈内投与で 12mg/kg まで投与されたが重篤な有害事象は認められていない。過量投与された場合には、患者にみられる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路
皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 投与前に45分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。
- 2) 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。
- 3) 投与前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

(3) 投与时

- 1) 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 2) 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
- 3) 他の薬剤と混合しないこと。
- 4) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

8. その他の注意

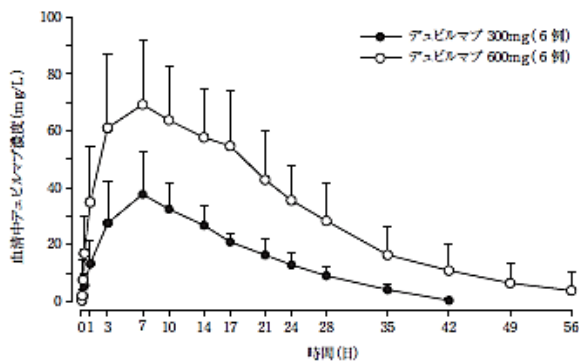
デュビルマブ300mg隔週投与の52週間投与後のアトピー性皮膚炎患者又は喘息患者の約6%が抗薬物抗体(ADA)陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約2%が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約5%がADA陽性反応を示し、約2%が持続するADA陽性反応を示し、約1%が中和抗体陽性であった。高抗体価(10,000超)のADAの発現例(発現頻度0.4%未満)では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュビルマブの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

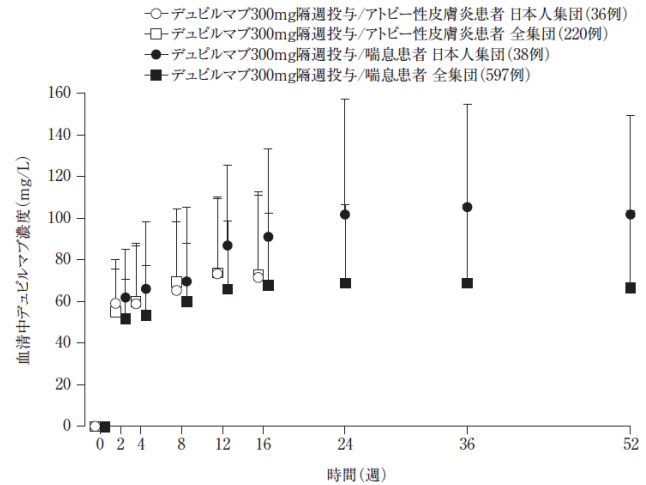
投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} [*] (day)	AUC _{last} (mg·day/L)	t _{1/2z} [#] (day)
300 (6例)	38.3±15.3	7.01 (6.99-10.00)	700±234	5.13±1.42
600 (6例)	70.1±24.1	7.00 (3.00-7.02)	1780±699	8.77±5.18

(平均値±標準偏差)、*：中央値(最小値-最大値)

#：血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

(2) 反復投与^{2), 5)}

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤(300mg隔週投与)を16週間反復皮下投与したとき、並びに喘息患者を対象として本剤(300mg隔週投与)を52週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュビルマブの曝露量は以下に示すとおりであった。



16週間又は52週間反復皮下投与したときの血中濃度推移

【臨床成績】

○アトピー性皮膚炎

1. 国際共同第Ⅲ相併用療法試験³⁾

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

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

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

注3) IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)かつベースラインから2点以上減少(改善)を達成した患者の割合

注4) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績[#]

16週	全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{a) b)}
	IGA≤1達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001
EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001	

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

: 承認用法・用量である 300mg Q2W のみ提示

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

- a) 地域及びベースライン時の重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)
- b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5% と設定することで、検定の多重性を調整
- c) そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上改善した患者の割合 (スコアの最大は 10)

2. 国際共同第Ⅲ相単独療法試験⁴⁾

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

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

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

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

注 8) IGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) かつベースラインから 2 点以上減少 (改善) を達成した患者の割合

注 9) EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績[#]

全体集団	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a)b)}
IGA \leq 1 達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7 [20.2, 35.2] <0.0001
EASI-75 達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6 [28.6, 44.6] <0.0001
そう痒 NRS \geq 4 点改善	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6 [20.7, 36.5]

日本人部分集団	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
IGA \leq 1 達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6 [-6.36, 38.8]
EASI-75 達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0 [2.16, 46.5]
そう痒 NRS \geq 4 点改善達成率 ^{o)}	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0 [1.35, 47.6]

: 承認用法・用量である 300mg Q2W のみ提示

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

- a) 地域及びベースライン時の重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (主要有効性評価項目についてのみ)
- b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5% と設定することで、検定の多重性を調整
- c) そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上改善した患者の割合 (スコアの最大は 10)

○気管支喘息

1. 国際共同第Ⅲ相試験⁵⁾

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喘息増悪をきたす 12 歳以上の気管支喘息患者 1902 例^{注1)} (日本人患者 114 例を含む) を対象に、既存治療の併用下で、本剤 200 mg^{注2)} 又は 300 mg^{注2)}、もしくはそれぞれに対応するプラセボを 52 週間 Q2W 投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪 (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) の発生率^{注3)} 及び 12 週時点の FEV₁ の変化量^{注4)} で、本剤 300mg 群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した。

注 1) ベースライン時の血中好酸球数が 1,500/ μ L 超の患者は除外した

注 2) 投与開始時には初回用量としてそれぞれ 400 mg 又は 600 mg を投与

注 3) 52 週間の治療薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注 4) 投与開始後 12 週時点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

投与 52 週までの年間重度喘息増悪発生率 (ITT 集団)

全体集団	300 mg 群 (633 例)	プラセボ群 (321 例)
総観察期間 (人・年)	612.5	313.2
喘息増悪発件数 (回)	343	342
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.560	1.092
年間増悪発生率 ^{a)} (回/人・年) [95% 信頼区間]	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]	0.540 [0.430, 0.680]	
p 値 ^{a)}	<0.0001	
日本人部分集団	300 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (17 例)
総観察期間 (人・年)	40.2	17.0
喘息増悪発件数 (回)	17	21
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.423	1.238
年間増悪発生率 ^{a)} (回/人・年) [95% 信頼区間]	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]	0.251 [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

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

全体集団	300 mg 群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60 (633)	1.75±0.57 (321)
投与12週後	2.09±0.70 (610)	1.93±0.68 (313)
ベースラインからの変化量	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)}	0.13 [0.08, 0.18] <0.0001	
日本人部分集団	300 mg 群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64 (41)	1.76±0.43 (17)
投与12週後	2.02±0.63 (41)	1.88±0.55 (17)
ベースラインからの変化量	0.28±0.43 (41)	0.12±0.32 (17)
プラセボ群との差 ^{a)} [95% 信頼区間]	0.17 [-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。

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生率 (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生率		プラセボ群との比 ^{a)} [95% 信頼区間]	
		300 mg 群	プラセボ群		
血中好酸球数	150µL 未満	0.805 (181)	0.779 (83)	1.149 [0.747, 1.767]	
	150µL 以上 300µL 未満	0.475 (175)	0.845 (95)	0.557 [0.350, 0.888]	
	300µL 以上 500µL 未満	0.496 (136)	1.393 (68)	0.366 [0.225, 0.596]	
	500µL 以上	0.413 (141)	1.486 (74)	0.287 [0.184, 0.449]	
	FeNO	25ppb 未満	0.639 (317)	0.863 (144)	0.792 [0.572, 1.098]
25ppb 以上 50ppb 未満		0.489 (186)	1.183 (97)	0.442 [0.282, 0.693]	
50ppb 以上		0.485 (124)	1.444 (75)	0.305 [0.188, 0.494]	
総 IgE 濃度		61 IU/mL 未満	0.681 (149)	0.792 (83)	0.817 [0.511, 1.307]
		61 IU/mL 以上 167 IU/mL 未満	0.535 (156)	1.344 (74)	0.420 [0.275, 0.641]
	167 IU/mL 以上 449 IU/mL 未満	0.616 (164)	1.008 (84)	0.685 [0.424, 1.106]	
	449 IU/mL 以上	0.402 (157)	1.291 (77)	0.375 [0.232, 0.606]	

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

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 (ITT 集団)

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		プラセボ群との差 ^{a)} [95% 信頼区間]
		300 mg 群	プラセボ群	
血中好酸球数	150µL 未満	0.19±0.37 (176)	0.11±0.41 (83)	0.09 [-0.01, 0.18]
	150µL 以上 300µL 未満	0.22±0.45 (168)	0.22±0.36 (90)	-0.00 [-0.10, 0.10]
	300µL 以上	0.36±0.39 (131)	0.17±0.39 (66)	0.18 [0.07, 0.30]

FeNO	500µL 未満			
	500µL 以上	0.50±0.45 (135)	0.22±0.41 (73)	0.30 [0.19, 0.42]
	25ppb 未満	0.20±0.37 (309)	0.17±0.36 (141)	0.03 [-0.04, 0.10]
	25ppb 以上 50ppb 未満	0.32±0.40 (182)	0.18±0.37 (94)	0.12 [0.03, 0.21]
総 IgE 濃度	50ppb 以上	0.59±0.51 (113)	0.20±0.48 (73)	0.39 [0.26, 0.52]
	61 IU/mL 未満	0.21±0.36 (143)	0.19±0.39 (78)	0.05 [-0.04, 0.14]
	61 IU/mL 以上 167 IU/mL 未満	0.28±0.38 (151)	0.23±0.40 (73)	0.05 [-0.05, 0.15]
	167 IU/mL 以上 449 IU/mL 未満	0.34±0.47 (156)	0.08±0.31 (83)	0.26 [0.15, 0.36]
	449 IU/mL 以上	0.39±0.49 (154)	0.24±0.46 (76)	0.13 [0.01, 0.25]

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。

【薬効薬理】

1. 作用機序^①

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎及び気管支喘息の病態において重要な役割を担うtype2サイトカインである。

2. 薬理作用^②

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した。内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレゲン誘発性type2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デュピルマブ (遺伝子組換え)

Dupilumab (Genetical Recombination)

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

【取扱い上の注意】

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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

300mg/2mL ×1 シリンジ

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第 I 相単回投与試験
- 2) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第 III 相単独療法試験
- 3) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第 III 相併用療法試験
- 4) Simpson, E.L. et al. : N. Engl. J. Med., 375(24),2335,2016.
- 5) 社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験
- 6) 社内資料：非臨床薬効薬理試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

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

製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携

リジェネロン社

1 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

1.1 「効能又は効果」（案）

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使用上の注意〉

○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〕

[設定根拠]

気管支喘息に対するベネフィット・リスク評価の観点から、上述の効能・効果について以下のとおり検討した（Module 2.5 の 6.4 項）。

コントロール不良の中等症から重症の喘息は、患者の負担が大きい慢性呼吸器疾患である。これらの患者では喘息増悪、長期的な肺機能の低下、喘息関連の疾病、及び死亡のリスクが高く、また QOL の低下が重大な経済的影響をもたらす。喘息治療の目標は、治療に伴う副作用のリスクを最小限に抑えながら、良好な症状のコントロールを達成し、将来的な喘息増悪リスクを最小限に抑えて肺機能を改善することである。

デュピルマブは、Type 2 炎症の中心的なメディエーターのサイトカインであるインターロイキン-4 (IL-4) /インターロイキン-13 (IL-13) のシグナル伝達経路を選択的に阻害することで、12 歳以上の中等症から重症の持続型喘息患者（好酸球性及び非好酸球性の喘息フェノタイプの両方を含む）において、良好な安全性プロファイルとともに、臨床的に意義のある頑健なベネフィットを示した。

喘息臨床プログラムから得られた十分なエビデンスから、デュピルマブの投与により重度喘息増悪リスクが低減し、肺機能が改善するというベネフィットが裏付けられた。これらの効果により、喘息のコントロールとともに疾患に特異的な QOL の改善も伴う。さらに、デュピルマブは Type 2 の喘息患者によく見られる併存疾患に対しても、症状の軽減をもたらす。デュピルマブの投与効果は速やかに発現し、早ければ投与開始後 2 週で見られ、継続投与で持続する。重要な点としては、デュピルマブの有効性は、ベースライン時の血中好酸球又は呼気一酸化窒素 (FeNO) などのバイオマーカーの値の程度を問わず、患者集団全体で示されていることである。ステロイド依存性の重症喘息患者は、デ

デュピルマブの投与により、肺機能を改善し、喘息増悪リスクを低減しながら、使用している経口ステロイド薬（OCS）を減量又は完全にやめることができる。

安全性の観点では、デュピルマブは全般的に忍容性が良好であり、安全性プロファイルはプラセボとほぼ同様であった。喘息の適応症におけるデュピルマブと関連性のある有害事象（ADR）はアトピー性皮膚炎（AD）の適応症とほぼ同様であるが、デュピルマブ投与との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が1名に報告された。ADの適応症で特定された結膜炎及び他の眼障害並びにヘルペス感染のADRは、喘息患者では認められていない。さらに、デュピルマブの長期投与では、喘息のような慢性疾患で問題となる重大な安全性上の懸念は認められなかった。

IL-4/IL-13の生物学的知見と一致して、デュピルマブの投与により細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染若しくは日和見感染又は悪性腫瘍のリスクは増加しない。

12歳～17歳の喘息患者において、デュピルマブはベネフィット・リスクの良好なプロファイルを示し、成人の喘息患者と同様の有効性が認められた。これらの思春期の喘息患者において追加の安全性に関する懸念は特定されなかった。なお、12歳未満の小児喘息患者での安全性及び有効性は確立していない。

高齢の喘息患者において、デュピルマブはベネフィット・リスクの良好なプロファイルを示した。デュピルマブを投与された喘息患者1977名のうち、65歳以上は240名及び75歳以上は39名であった。この年齢群における有効性及び安全性は、試験集団全体で見られたものと同様であった。

現行の治療の選択肢は極めて限られており、また、中等症から重症の喘息患者の深刻な病態を考慮に入れると、新たな治療選択肢について医療上の切迫した必要性がある。本申請資料に示したデュピルマブの臨床試験では、中等症から重症の成人及び思春期の喘息患者において、ベースライン時の血中好酸球又は血清中免疫グロブリンE（IgE）などの炎症バイオマーカーの値の程度にかかわらず、重度喘息増悪の抑制、肺機能（中枢気道と末梢気道の両方）、固定性の気道閉塞、肺機能の経年変化、喘息のコントロール、喘息の症状及びQOLの改善、並びにOCS使用量の減量に関する複数の評価指標で、デュピルマブの頑健な有効性が示された。追加維持療法として用いるデュピルマブは、ベネフィット・リスクの観点で良好なプロファイルを有しており、中等症から重症の喘息患者（好酸球性及び非好酸球性の喘息フェノタイプの両方を含む）に対する大きな進歩をもたらす治療選択肢になると考えられる。

以上の検討結果から、本申請でのデュピルマブの効能・効果、及び効能又は効果と関連する使用上の注意を設定した。

1.2 「用法及び用量」 (案)

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。

[設定根拠]

デュピルマブの喘息に対する用法及び用量は、次に示す3つの主要な試験、及びこれらの試験から移行する非盲検延長（OLE）試験であるLTS12551試験の結果に基づいて設定した。

- DRI12544試験：中等症から重症の喘息患者を対象として、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（ICS）、及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の併用療法下で、デュピルマブの用法・用量を検討する第2b相試験
- EFC13579試験：中等症から重症の喘息患者（12歳以上）を対象として、中用量又は高用量のICS、及び他の長期管理薬2剤以下の併用療法下で、デュピルマブ200 mg又は300 mgを2週間隔で1回（q2w）投与したときの効果を評価する第3相プラセボ対照比較試験
- EFC13691試験：ステロイド依存性の重度喘息患者（12歳以上）を対象として、経口ステロイド薬、高用量のICS、及びその他の長期管理薬2剤以下の併用療法下で、デュピルマブ300 mgをq2w投与したときの効果を評価する第3相プラセボ対照比較試験

いずれの試験も国際共同試験として実施し、日本人患者はDRI12544試験及びEFC13579試験に参加した。これら2つの試験の有効性の主要評価項目で、日本人患者集団の結果は全体集団と一貫性が認められた。これら2つの試験の併合解析で、人種、民族、実施地域などで、デュピルマブ200 mg又は300 mgをq2w投与したときの有効性に重大な影響を及ぼす部分集団は特定されなかった。また、安全性においても人種、民族、実施地域などで大きな差異はみられず、母集団薬物動態（POP PK）解析から、人種及び民族はデュピルマブの薬物動態（PK）に明らかな影響を及ぼさなかった。したがって、3つの主要な試験を主体とした本申請の臨床データパッケージに基づいて設定した用法及び用量は、日本人喘息患者にも適用できると判断した。

臨床試験の結果に基づく用法及び用量の設定根拠を以下に記載する。

1.2.1 初回用法・用量

気管支喘息に対する有効性の観点から、初回用量について以下のとおり検討した（Module 2.7.3の4.1項）。

治験薬の投与は、3つの主要な試験のいずれにおいても初回用量で開始した。

デュピルマブの投与を初回用量（投与開始時のみの通常用量の倍量）で開始することで、目標とする血清中濃度により早く到達し、薬力学（PD）的な効果がより早く発現するため、患者が臨床的ベネフィットをより早く得られる可能性がある。定常状態への到達後、薬物濃度は維持されと考えられる。q2wの用法・用量では、投与開始後4週間以内にPD的な効果が期待できる血清中薬物濃度に到達し、投与を継続する限り、定常状態の濃度が維持された。喘息患者を対象とした臨床試験では、デュピルマブの投与を初回用量で開始することで、投与開始後2週間以内に、1秒量（FEV₁）を指標とした肺機能の速やかな改善が見られるとともに、標的としたType 2炎症のバイオマーカー（胸腺及び活性化制御ケモカイン [TARC] 及び FeNO）の最大効果付近まで達する低下が見られた。

デュピルマブの効果への初回用量の影響を検討するため、EFC13579試験における重度喘息増悪の年換算発生率の52週間のデータに対して、投与開始から4週間又は12週間分のデータを除く感度分析を実施した。この感度分析では、まず投与開始から4週間分のデータとそれ以降のデータを比較し、次に投与開始から12週間分のデータとそれ以降のデータを比較した（Module 2.7.3の4.1項、図23）。これらの感度分析で、重度喘息増悪のリスクの低減に対するデュピルマブの効果は試験の早期（投与開始後4週間又は12週間）で見られ、初回用量のPK的な影響がないと考えられる試験の後期でも十分に持続し、12週間を超える長期投与では重度喘息増悪に対する初回用量の交絡作用がないことが裏付けられた。DRI12544試験の事後解析として行った感度分析の結果は、EFC13579試験での感度分析と同様であった。

気管支拡張薬投与前のFEV₁に対する初回用量の影響の検討でも、FEV₁が投与開始後2週間から4週間で速やかに改善し、以降最長52週間効果が持続したことから、長期投与では初回用量の交絡作用がないことが裏付けられた（Module 2.7.3の3.2.2.1項の図6）。

デュピルマブの効果の持続については、OLE試験であるLTS12551試験でも認められた（Module 2.7.3の5項）。

これらのことから、臨床試験で主要評価項目とした重度喘息増悪及びFEV₁について、12週間を超える長期投与では初回用量の交絡作用がないことが裏付けられた。

有効性に関する以上の検討結果から、本剤の投与を初回用量で開始することは妥当と考えられた。

1.2.2 推奨用法・用量

気管支喘息に対する有効性の観点から、推奨用量としたデュピルマブ300 mg q2wについて以下のとおり検討した（Module 2.7.3の4.2項）。

本剤の喘息に対する臨床開発プログラムの試験から得られた有効性データの解析で、中用量又は高用量のICS、及び他の長期管理薬2剤以下を併用している中等症から重症の喘息患者にデュピルマブ200 mg又は300 mgをq2w投与したときに、重度喘息増悪の抑制と肺機能の改善に関して、臨床的に意義のある統計的に有意な効果が認められた。これらの効果は、ベースラインにおける血中好酸球数などのType 2バイオマーカーと関係がなかった。

DRI12544 試験及び EFC13579 試験では、喘息のコントロールの指標とした喘息の管理に関するアンケート (5 項目版、ACQ-5) スコア、QOL の指標とした喘息患者の QOL に関するアンケート (標準版、AQLQ) スコア、及び喘息症状の指標とした朝と夕の喘息症状スコア、発作治療薬の使用などの複数の有効性評価項目において、デュピルマブ 200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群の両方で臨床的に意義のある顕著な効果が見られた。

主要な試験では、気管支拡張薬投与前の FEV₁ は、200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群の両方で改善し、早ければ Week 2 時点でプラセボとの顕著な差が見られ、その後 24 週間又は 52 週間の治験薬投与期間の終了まで持続した。

ベースラインにおけるバイオマーカーの濃度の違い、年齢や体重、FEV₁、組入れ前 1 年間の重度喘息増悪の発生回数、ICS の用量、喘息のコントロールの状態などの、臨床上的特性で区分した部分集団解析のいずれにおいても 200 mg q2w 群と 300 mg q2w 群の効果は同様であった。

EFC13579 試験では、思春期患者の部分集団での有効性も検討し、重度喘息増悪の発生率の低下、及び FEV₁ の改善が認められた (Module 2.7.3 の 3.2.4.2 項)。

EFC13691 試験では、対象患者とした OCS の投与が必要な重症喘息患者にデュピルマブ 300 mg を q2w 投与することで、OCS の顕著な漸減効果が見られた。また、この用法・用量で、喘息増悪、肺機能、喘息症状及び QOL への持続性のある顕著な効果が認められた。これらの効果は、ベースラインにおける好酸球数と関係なく、全体集団で見られた。

また、有効性評価と同様に PK/PD 解析から、コントロール不良の中等症から重症の喘息患者で、プラセボと比べてデュピルマブ 200 mg 及び 300 mg の q2w 投与の頑健な有効性が予測された (Module 2.7.2 の 3.3 項)。反応は 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の曝露量で最大に近づき、有効性は 200 mg q2w よりも 300 mg q2w で数値的に大きくなった (肺機能の改善と重度喘息増悪の年換算発生率減少における反応が 5%~9%優れている)。200 mg q2w から 300 mg q2w への 1.5 倍の増量により、定常状態の平均トラフ濃度は 1.8 倍 (39 mg/L から 70 mg/L) 増加した。q2w の投与間隔を通じた FEV₁ の反応も、200 mg q2w よりも 300 mg q2w で良好に維持されると予想される。

EFC13691 試験で得られた 300 mg q2w の PK/PD データの探索的解析で、OCS 減量に関して曝露-反応 (E-R) 関係の僅かな傾向が示唆され、200 mg q2w 投与 (平均トラフ血清中濃度 [C_{trough}] 約 39 mg/L) よりも 300 mg q2w (平均 C_{trough} 約 70 mg/L) の曝露範囲でより多くの患者が OCS を必要とせずに喘息のコントロールを達成できることが示唆された。

思春期患者におけるデュピルマブの有効性及び安全性プロファイルは、成人患者と同様であった。POP PK 及び PK/PD 解析により、年齢は PK 又は PK/PD のいずれにも有意な影響を及ぼさず、PK における思春期及び成人患者の曝露量の差は体重によるものと考えられるため、思春期患者において成人患者と同一の用法・用量を用いるのは適切である。

さらに、安全性の観点から、以下のとおり検討した (Module 2.5 の 5.22 項)。

中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬の併用療法でコントロール不良の中等症から重症喘息患者及びステロイド依存性の重症喘息患者において、デュピルマブの忍容性は概ね良好で、安全

性プロファイルも許容可能であることが示された。デュピルマブ 200 mg q2w 及び 300 mg q2w の安全性プロファイルに、用法・用量による重要な差異は認められなかった。喘息臨床プログラムで特定された ADR は、注射部位反応（プラセボ投与患者に比べデュピルマブ投与患者で発現頻度が高かった）及びアナフィラキシー反応（安全性プールでデュピルマブとの因果関係が否定されなかった患者 1 名に基づく）のみであった（Module 2.5 の 5.8 項）。

血中好酸球数の一時的な増加が認められたが、一部の患者を除き、これらの変化は臨床症状と関連しなかった。好酸球性肺炎が 2 名及び好酸球性血管炎性肉芽腫症が 2 名に報告され、これらの患者は全身性の好酸球増加が認められることを示唆する病歴があるか、若しくは、その有害事象発現前にステロイドを漸減されていた。同様の症例は他の喘息治療薬でも認められている。

重篤な又は重度の細菌感染症、寄生虫感染、日和見感染、又はウイルス感染症について、プラセボに比べてデュピルマブ投与に関連したリスク増加は認められなかった。デュピルマブ投与で悪性腫瘍の全体的な発現頻度が増加する徴候はなかった。低体重、思春期、又は高齢患者における安全性プロファイルは試験集団全体と同様であった。

LTS12551 OLE 試験では、全般的な安全性プロファイルはプラセボ対照試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、長期投与でのデュピルマブの使用を裏付けるものである。

以上の有効性、PK/PD、安全性の検討結果から、中等症から重症の喘息患者に、既存治療の併用療法下で、初回に 600 mg を投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で投与する用法・用量の妥当性が裏付けられた。OCS の併用が必要なステロイド依存性の重症喘息患者に対して、初回に 600 mg を投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で投与することも妥当と考えられた。

なお、本剤の 200 mg 投与及び 300 mg 投与は共に科学的に妥当であるが、アトピー性皮膚炎に対して承認されている用法・用量を考慮し、本剤の気管支喘息に対する用法・用量（案）を、初回 600 mg 投与、その後 300 mg 2 週間隔皮下投与とした。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

現行のデュピクセント皮下注 300mg 添付文書（2018年1月作成、第1版）からの変更箇所を波下線で示し、その設定根拠を記載した。

【警告】

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

[設定根拠]

アトピー性皮膚炎患者に使用する場合の注意喚起であることがわかるよう追記した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[設定根拠]

変更なし

<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

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

○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]

[設定根拠]

いずれの疾患に対して使用する場合の注意喚起であるかわかるように疾患毎の記載とし、今回の追加適応である「気管支喘息」に対しては、本剤の治療対象となる患者について設定した。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

○疾患共通

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔「1. 重要な基本的注意」の項参照〕
2. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。〔「7. 適用上の注意」の項参照〕

○アトピー性皮膚炎の場合

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

[設定根拠]

いずれの疾患に対して使用する場合の注意喚起であるかわかるように記載を整備した。

【使用上の注意】

1 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- (2) ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「2. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照〕
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
- (5) 本剤は IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を抑制する。2 型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。
- (6) 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する場合、本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
- (8) 気管支喘息患者に投与する場合、本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- (9) 気管支喘息患者に投与する場合、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。
- (10) 気管支喘息患者に投与する場合、本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。
- (11) 自己投与における注意
 - 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した

後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

- 2) 自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。
- 3) 使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

[設定根拠]

- (1)：気管支喘息患者にも使用されることから一部記載を変更した。
- (2)：気管支喘息患者を対象とした臨床試験でアナフィラキシーがみられたことから一部記載を変更した。
- (3)：気管支喘息患者にも使用されることから一部記載を変更した。
- (4)：気管支喘息患者を対象とした臨床試験で好酸球性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症がみられたことから設定した。
- (5)及び(6)：変更なし。
- (7)：アトピー性皮膚炎患者に使用する場合の注意喚起であることがわかるよう追記した。
- (8)：本剤の適正使用を推進するため、気管支喘息の治療に精通している医師により本剤が投与されるよう設定した。
- (9)及び(10)：本剤を気管支喘息患者に使用する場合に適正に使用されるよう設定した。
- (11)：変更なし

2 副作用

○アトピー性皮膚炎

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

○気管支喘息

気管支喘息患者を対象とした国際共同試験 2 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 788 例（日本人 57 例を含む）において、副作用は 192 例（24.4%）に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑 127 例（16.1%）、注射部位浮腫 44 例（5.6%）、注射部位そう痒感 42 例（5.3%）であった。（気管支喘息効能追加承認時）

[設定根拠]

気管支喘息患者を対象とした日本人が参画した国際共同試験の臨床成績を含め、副作用の発現状況の概要を更新した。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症…アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。 血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた時には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

気管支喘息患者を対象とした臨床試験でアナフィラキシーがみられたことから追記した。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、 口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼 瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	<u>注射部位紅斑</u>	<u>注射部位反応、注射部位 そう痒感、注射部位浮腫</u>	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

[設定根拠]

日本人が参画したアトピー性皮膚炎及び気管支喘息患者を対象とした主要な国際共同試験の臨床成績及び CCSI の記載を踏まえ設定した。

3 高齢者への投与

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

[設定根拠]

変更なし

4 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが

確認されている。]

(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。]

[設定根拠]

変更なし

5 小児等への投与

アトピー性皮膚炎においては、小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

気管支喘息においては、12歳未満の小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

[設定根拠]

アトピー性皮膚炎及び気管支喘息での小児に対する使用経験及び CCSI の記載も踏まえ設定した。

6 過量投与

臨床試験において、単回静脈内投与で 12mg/kg まで投与されたが重篤な有害事象は認められていない。

過量投与された場合には、患者にみられる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

[設定根拠]

変更なし

7 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

1) 投与前に 45 分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

2) 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

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

(3) 投与时

1) 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り 5cm を外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

2) 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

3) 他の薬剤と混合しないこと。

(4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

[設定根拠]

変更なし

8 その他の注意

デュピルマブ 300mg 隔週投与の 52 週間投与後のアトピー性皮膚炎患者又は喘息患者の約 6%が抗薬物抗体 (ADA) 陽性反応を示し、約 2%が持続する ADA 陽性反応を示し、約 2%が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約 5%が ADA 陽性反応を示し、約 2%が持続する ADA 陽性反応を示し、約 1%が中和抗体陽性であった。高抗体価 (10,000 超) の ADA の発現例 (発現頻度 0.4%未満) では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価の ADA に関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

[設定根拠]

アトピー性皮膚炎及び気管支喘息患者に対する 52 週間プラセボ対照試験でみられた結果及び CCSI の記載を踏まえ設定した。



サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書 3.2.S 原薬（品名、製造業者）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称
該当資料なし

3.2.S.1.2 構造
該当資料なし

3.2.S.1.3 一般特性
該当資料なし

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者
該当資料なし

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Introduction to description of manufacturing process and process controls			-	社内資料	評価資料
3.2.S-2	Introduction to description of manufacturing process and process controls		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理
該当資料なし

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	Control of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-4			-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-6	Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-7	Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-8	Process Validation Summary Report		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-9	Process Validation Summary Report		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

3.2.S-10			-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-11			-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-12			-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-13			-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-14			-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-15	Post Approval Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-16			-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-17			-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

該当資料なし

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

該当資料なし

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

該当資料なし

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

該当資料なし

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-18	Batch Analyses - Introduction		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-19	Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-20	Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

該当資料なし

3.2.S.5 標準品又は標準物質

該当資料なし

3.2.S.6 容器及び施栓系

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

該当資料なし

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-21	Supplemental Stability Summary and Conclusion		—	—	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

該当資料なし

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-22	Supplemental Stability Data			USA	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（品名、製造業者）

該当資料なし

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

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

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

該当資料なし

3.2.A.3 添加剤

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	R668-PH-████214-SR-01V1 - Efficacy of REGN668 on Lung Function and Inflammatory Cell Infiltrate in a Four-Week Model of Allergic Asthma Using IL-4 and IL-4Ralpha-humanized Mice	██████████	20██/██/██ (Report issued date)	██████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	REGN668-MX-████052-SR-01V1 - Efficacy of REGN668 in a Four-Week Model of Allergen-Induced Lung Inflammation Using Humanized Mice	██████████	20██/██/██R eport issued date)	██████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	REGN1103-MX-████050-SR-01V1 - Efficacy of REGN1103 in a Four-Week Mouse Model of Allergen-Induced Lung Inflammation	██████████	20██/██/██R eport issued date)	██████████ (USA)	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験
該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
該当資料なし

4.2.2.2 吸収
該当資料なし

4.2.2.3 分布
該当資料なし

4.2.2.4 代謝
該当資料なし

4.2.2.5 排泄
該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
該当資料なし

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

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験
該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験
該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験
該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Busse WW, Lemanske R. Asthma. N Engl J Med. 2001 344:350-62.
4.3-2	Devos FC, Maaske A, Robichaud A, Pollaris L, Seys S, Lopez CA, et al. Forced expiration measurements in mouse models of obstructive and restrictive lung diseases. Res Rep. 2017 18(123): 1-14.
4.3-3	Endo Y, Hirahara K, Yagi R, Tumes DJ, Nakayama T. Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation. Trends Immunol. 2014 35(2): 69-78.
4.3-4	Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov. 2016 15:35-50.
4.3-5	Gregory LG, Causton B, Murdoch JR, Mathie SA, O'Donnell V, Thomas CP, et al. Inhaled house dust mite induces pulmonary T helper 2 cytokine production. Clin Exp Allergy. 2009 39(10):1597-610.
4.3-6	Johnson JR, Wiley, RE, Fattouh R, Swirski FK, Gajewska BU, Coyle AJ, et al. Continuous exposure to house dust mite elicits chronic airway inflammation and structural remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2004 169(3):378-85.
4.3-7	Johnson JR, Roos A, Berg T, Norm M, Fuxe J. Chronic respiratory aeroallergen exposure in mice induces epithelial-mesenchymal transition in the large airways. PloS ONE. 2011 6(1) e16175: 1-9.
4.3-8	Llop-Guevara A, Colangelo M, Chu DK, Moore CL, Steiber NA, Walker TD, et al. In vivo-to-in silico iterations to investigate aeroallergen-host interactions. PloS ONE. 2008 11;3(6) e2426: 1-10.
4.3-9	Macdonald LE, Karow M, Stevens S, Auerbach W, Poueymirou WT, Yasenchak J, et al. Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(14):5147-52.
4.3-10	Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 111(14):5153-8.
4.3-11	Turner DL, Bickham KL, Thome JJ, Kim CY, D'Ovidio F, Wherry EJ, et al. Lung niches for the generation and maintenance of tissue-resident memory T cells. Mucosal Immunol. 2014 7(3): 501-10.
4.3-12	van de Pol MA, Lutter R, van Ree R, van der Zee JS. Increase in allergen-specific IgE and ex vivo Th2 responses after a single bronchial challenge with house dust mite in allergic asthmatics. Allergy 2012 67(1):67-73.
4.3-13	Walker JKL, Kraft M, Fisher JT. Assessment of murine lung mechanics outcome measures: alignment with those made in asthmatics. Front Physiol. 2012 3(491): 1-14.
4.3-14	Wambre E, Bajzik V, DeLong JH, O'Brien K, Nguyen QA, Speake C, et al. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. Sci Transl Med. 2017 9(401) eaam9171: 1-10.
4.3-15	Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Lawrence S, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med. 2013 368: 2455-66.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ (遺伝子組換え)

4.3-16	Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting B2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. <i>Lancet</i> 2016 388:31-44.
4.3-17	Yang X, Ambrogelly A. Enlarging the repertoire of therapeutic monoclonal antibodies platforms: domesticating half molecule exchange to produce stable IgG4 and IgG1 bispecific antibodies. <i>Curr Opin Biotech.</i> 2014 30:225-9.
4.3-18	Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2015 136(1):38-48.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

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

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当資料なし





5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.1.4-1	REGN668-AV-089-VA-01V3 Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti REGN668 Antibodies in Human Serum Using a Modified REGN668		2020-2020	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-2	REGN668-AV-112-VA-01V2 Validation of a Competitive Ligand Binding Assay for Detection of Neutralizing Anti-REGN668 (Dupilumab) Antibodies in Human serum.		2020-2020	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-3	REGN668-AV-153-VA-01V1 Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti REGN668 Antibodies in Human Serum Using a Modified REGN668 - cover page only		-2020	USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.1.4-4	REGN668-MX-119-SR-01V2 Determination of Study-specific Screening, Confirmation and Titer Cut Points for Dupilumab (REGN668) Anti-Drug Antibody (ADA) Assay		-2020	USA	社内資料	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.1.4-5	REGN668-MX-  154-SR-01V2 Screening, Confirmation and Titer Cut Point Determination for REGN668 Anti-Drug Antibody (ADA) Assay Using High Baseline Serum Samples from Asthma Patients of Study DRI12544 - cover page only		- 20 	 USA	社内資料	参考資料 [無]
-----------	---	---	--	---	------	-------------

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし


5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.4-1	中等症から重症のアトピー性皮膚炎の成人患者を対象とした特定のシクロムP450基質の薬物動態に対するデュピルマブの影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験 <R668-AD-1433>		20  - 20 	米国の4施設	社内資料	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.3.5-1	POH0530 Population Pharmacokinetic Analysis of Dupilumab Using Pooled Data from Six Phase 1 Studies in Healthy Subjects, Two Phase 2 and Two Phase 3 Studies in Adult and Adolescent Patients with Asthma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.5-2	POH0531 Semi-mechanistic population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the effect of dupilumab on Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) in patients with persistent asthma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] USA	社内資料	参考資料 [無]
5.3.3.5-3	POH0563 Empirical Exposure/Response Modeling and Exploration of Selected Efficacy Endpoints for Dupilumab Asthma Phase 2/3 studies	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	社内資料	参考資料 [無]

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.1-1	吸入ステロイド薬(ICS)及び長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)療法でコントロール不十分/コントロール不良の中等症持続型から重症持続型の好酸球性喘息患者を対象としたSAR231893/REGN 668週1回12週間皮下(SC)投与の有効性、安全性、及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 <ACT11457>	[Redacted]	2020/11 - 2021/11	米国の28施設	N Engl J Med. 2013;368(26):2455-66.	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.1-2	中等症から重症のコントロール不良喘息患者を対象としたデュピルマブのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量検討試験 <DRI12544>		2020	アルゼンチン、オーストラリア、チリ、フランス、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、トルコ、ウクライナ、米国の174施設	Lancet. 2016;388(10039):31-44.	評価資料 [有]
5.3.5.1-3	持続型喘息の患者を対象としてデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 <EFC13579>		2020	アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国の331施設	社内資料	評価資料 [有]
5.3.5.1-4	ステロイド依存性の重症喘息患者を対象としてデュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験 <EFC13691>		2020	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、ハンガリー、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、ウクライナ、米国の68施設	社内資料	参考資料 [無]

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.2-1	デュピルマブの喘息に関する先行試験に参加した喘息患者を対象としたデュピルマブの長期の安全性及び忍容性を評価する非盲検延長試験 <LTS12551>		2020-2020 (カットオフ日)	国内及び海外の330施設	社内資料	評価資料 [有]

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Adjudicated Cardiovascular Events Analysis	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.3-3	Statistical Analysis Plan - Exploratory pooled efficacy analysis of the annualized rate of severe asthma exacerbation events resulting in hospitalization or emergency room visit and the annualized rate of severe asthma exacerbation events resulting in hospitalization	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料 [電子データ・有無]
5.3.5.4-1	6歳以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの安全性、薬物動態、免疫原性、及び探索的有効性を評価する第2a 相試験 <R668-AD-1412>		2011 - 2013	カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、英国の25施設	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-2	DRI12544 - Japanese data	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-3	EFC13579 - Japanese data	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-4	LTS12551 - Japanese data	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-5	Integrated Summary of Safety - Japanese data	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-6	Patient-Reported outcome (PRO) Evidence Dossier for The Asthma Control Questionnaire (ACQ) and Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]
5.3.5.4-7	Development Safety Update Report - Period Covered: -	-	-	-	社内資料	参考資料 [無]

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

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

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	足立 満, 大田 健, 東田 有智, 森川 昭廣, 西間 三馨, 向井 功. 日本における喘息患者実態電話調査2011. アレルギー・免疫. 2012;19(10):1562-70.
5.4-2	Almeida PCA, Ponte EV, Souza-Machado A, Cruz AA. Longitudinal trends in clinical characteristics and lung function of patients with severe asthma under treatment in Brazil. BMC Pulm Med. 2016 Nov 9;16(1):141. 9 p.
5.4-3	Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH, Taylor AW, Adams RJ. North West Adelaide Cohort Health Study Team. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting beta-2-agonists. J Allergy Clin Immunol 2009;123:124-30.e1.
5.4-4	Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Feb 2;315(5):469-79.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-5	Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. Clin Sci. 2005 Jun;108(6):463-77.
5.4-6	Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. Chest. 2006;129:1176-87.
5.4-7	Bayes HK, Cowan DC. Biomarkers and asthma management: an update. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016 Jun;16(3):210-7.
5.4-8	Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. J Allergy Clin Immunol. 2002 May;109(5 Suppl):S482-9.
5.4-9	Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Eng J Med. 2014;371:1189-97.
5.4-10	Blais L, Kettani F-Z, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. Hum Reprod. 2013 Apr;28(4):908-15.
5.4-11	Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemièrre C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. Thorax. 2015 Jul;70(7):647-52.
5.4-12	Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. J Clin Cell Immunol. 2011 Aug 10;2(3). 25 p.
5.4-13	Breslin WJ, Hilbish KG, Martin JA, Halstead CA, Newcomb DL, Chellman GJ. An enhanced pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys with tabalumab: a human IgG4 monoclonal antibody. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2015 Jun;104(3):100-16.
5.4-14	Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73.
5.4-15	Cinqaero (reslizumab) 10 mg/mL concentrate for solution for infusion [summary of product characteristics (SPC)]. Essex, United Kingdom: Teva Pharmaceuticals Limited. Revised 2017 May. 11 p.
5.4-16	Cinqair (reslizumab) for injection [prescribing information]. Frazer, PA: Teva Respiratory, LLC; Revised 2016 May. 5 p.
5.4-17	Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2013 Oct;13(5):415-20.
5.4-18	Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szeffler SJ, Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Aug 1;170(3):234-41.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-19	Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. <i>Adv. Exp. Med.Biol.</i> 2014;795:17-29.
5.4-20	Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. <i>Allergy.</i> 2007;62 Suppl 84:1-41.
5.4-21	D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanzola A, Sanduzzi A, Vatrella A. Asthma-related deaths. <i>Multidiscip Respir Med.</i> 2016 Oct 12;11:37. eCollection 2016. 5 p.
5.4-22	Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2009 Feb;39(2):193-202.
5.4-23	Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2011;184:602-15.
5.4-24	EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1)
5.4-25	EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2)
5.4-26	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. (CHMP/EWP/2922/01 rev 1). EMA. London, UK. 2015 Oct 22. 21 p.
5.4-27	Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. <i>Nat Rev Immunol.</i> 2015 Jan;15(1):57-65.
5.4-28	FDA Draft Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. Dec 2009
5.4-29	Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2017 Jul;5(7):568-76.
5.4-30	Flovent HFA (fluticasone propionate) inhalation aerosol, for oral inhalation [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; Revised 2017 Jul. 35 p.
5.4-31	Foster JM, Aucott L, van der Werf RHW, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. <i>Respir Med.</i> 2006 Aug;100(8):1318-36.
5.4-32	Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2001 Jan;107(1):61-7.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-33	Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2016 Jan;15(1):35-50.
5.4-34	Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2017 May;13(5):425-37.
5.4-35	Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. <i>J Asthma.</i> 2006 Feb;43(1):1-7.
5.4-36	globalasthmanetwork.org [Internet]. Auckland, New Zealand: The Global Asthma Report 2014 [cited 2017 Sep 25]. Available from http://www.globalasthmareport.org/ .
5.4-37	Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2014 Dec;134 (6):1293-300.
5.4-38	Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double blind, placebo controlled trials. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(10):781-96.
5.4-39	Hopkins ME, MacKenzie-Ross RV. Case Report: The risks associated with chronic theophylline therapy and measures designed to improve monitoring and management. <i>BMC Pharmacol Toxicol.</i> 2016 Mar 5;17(13):1-4.
5.4-40	Huovinen E, Kaprio J, Vesterinen E, Koskenvuo M. Mortality of adults with asthma: a prospective cohort study. <i>Thorax.</i> 1997 Jan;52(1):49-54.
5.4-41	Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Sep 7;377(10):965-76.
5.4-42	Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. <i>Eur Respir J.</i> 1999;14(4):902-7.
5.4-43	Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. <i>Respir Med.</i> 2005;99:553-8.
5.4-44	Karpel JP, Nayak A, Lumry W, Craig TJ, Kerwin E, Fish JE, et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone usage and improves lung function in severe persistent asthma. <i>Respir Med.</i> 2007;101:628-37.
5.4-45	Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Jan 21;(1). 55 p.
5.4-46	Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Jun 7;(6):CD007524. 67 p.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-47	Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. <i>Lancet</i> . 1996 May 11;347(9011):1285-9.
5.4-48	Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, Robitaille M-N, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015 Dec;136(6):1488-95.
5.4-49	Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. <i>Ann Intern Med</i> . 2010;152:232-7.
5.4-50	Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, et al. Asthma therapies and churg-strauss syndrome. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2002;109(1):S1-19.
5.4-51	Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, et al. Longterm changes in airway-wall thickness on computed tomography in asthmatic patients. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> . 2011;21(2):113-9.
5.4-52	Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. <i>Allergol Int</i> . 2015 Apr;64(2):175-80.
5.4-53	Meng Z, Mal L, Sheng T, Lu Q, Li M, Wang L, et al. Dupilumab Dose Selection for a Phase 3 Study in Asthma Patients: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Modeling and Clinical Trial Simulation. Poster presented at: Population Approach Group in Europe (PAGE); 2017 Jun 6-9; Budapest, Hungary.
5.4-54	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Immunol Methods</i> . 2004; 289(1-2):1-16.
5.4-55	Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2007 Feb;119(2):405-13.
5.4-56	Mukherjee M, Lim HF, Thomas S, Miller D, Kjarsgaard M, Tan B, et al. Airway autoimmune responses in severe eosinophilic asthma following low-dose Mepolizumab therapy. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> . 2017 Jan 6;13:2:1-6.
5.4-57	Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. <i>BJOG</i> . 2013 Jun;120(7):812-22.
5.4-58	Na HJ, Hamilton RG, Klion AD, Bochner BS. Biomarkers of Eosinophil Involvement in Allergic and Eosinophilic Diseases. <i>J Immunol Methods</i> . 2012 Sep 28;383(1-2): 39-46.
5.4-59	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. <i>N Engl J Med</i> . 2017 22;376(25):2448-58.
5.4-60	Nucala 100 mg powder for solution for injection [summary of product characteristics (SPC)]. Ireland: GlaxoSmithKline Trading Services Limited; Updated 2017 Mar. 13 p.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-61	Nucala® (mepolizumab) for subcutaneous injection, 100 mg/vial [prescribing information]. Philadelphia PA: GlaxoSmithKline LLC; Revised 2017 Feb. 20 p.
5.4-62	Nybo Andersen A-M, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. <i>BMJ</i> . 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
5.4-63	O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. <i>Chest</i> . 2006 Jun;129(6):1478-85.
5.4-64	O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2009 Jan 1;179(1):19-24.
5.4-65	Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, Holguin F, McClellan WM, Vaccarino LV. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. <i>Am J Cardiol</i> . 2008 May 1;101(9):1247-52.
5.4-66	Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. <i>Chest</i> . 2007 Oct;132(4):1151-61.
5.4-67	Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. <i>Curr Opin Pulm Med</i> . 2014 Jan;20(1):60-5.
5.4-68	Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2012 Aug 18;380(9842):651-9.
5.4-69	Peters MC, Nguyen M-LT, Dunican EM. Biomarkers of Airway Type-2 Inflammation and Integrating Complex Phenotypes to Endotypes in Asthma. <i>Curr Allergy Asthma Rep</i> . 2016 Oct;16(10):71. 9 p.
5.4-70	Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Sep 1;375(9):850-60.
5.4-71	Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2017 Feb;47(2):161-75.
5.4-72	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock A, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2006 Feb;117(2):391-7.
5.4-73	Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. <i>Eur Respir J</i> . 2014 Jul;44(1):97-108.
5.4-74	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Pharm Biomed Anal</i> . 2008; 48(5):1267-81.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-75	Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. <i>Eur Respir J</i> . 2015 Nov;46(5):1308-21.
5.4-76	Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Yunginger JW. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. <i>N Engl J Med</i> . 1994 Dec 8;331(23):1537-41.
5.4-77	Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. <i>N Engl J Med</i> . 2016 15;375(24):2335-48.
5.4-78	Singulair® (montelukast sodium) tablets, chewable tablets, and oral granules [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc. Copyright 1998-2009. 25 p.
5.4-79	Stempel DA, Yeakey AM, Pascoe SJ. Safety study of salmeterol in asthma in adults. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Sep 15;375(11):1096-8.
5.4-80	Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. <i>N Engl J Med</i> . 2016 May 12;374(19):1822-30.
5.4-81	Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2017 Apr 27. pii: S0091-6749(17)30680-2. 14 p.
5.4-82	Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2007 May 15;175(10):991-7.
5.4-83	Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. <i>JAMA</i> . 1998;279(6):455-7.
5.4-84	Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. <i>Chest</i> . 2000 Mar;117(3):708-13.
5.4-85	Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. <i>Chest</i> . 2009 Aug;136(2):507-18.
5.4-86	Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-highdose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal Phase 2b dose-ranging trial. <i>Lancet</i> . 2016 Jul 2;388(10039):31-44.
5.4-87	Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2009 Sep 1;180(5):388-95.
5.4-88	Xolair® (omalizumab) for injection, for subcutaneous use [prescribing information]. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; Revised 2017 Jun. 27 p.

1.12 添付資料一覧

SAR231893 - デュピルマブ（遺伝子組換え）

5.4-89	Zahran HS, Bailey CM, Qin X, Moorman JE. Assessing asthma severity among children and adults with current asthma. J Asthma. 2014 Aug;51(6):610-7.
5.4-90	Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. Allergy Asthma Proc. 2015 Aug;36(4):268-74.
5.4-91	Zedan MM, Osman AM, Laimon WN, Zedan MM, Abo-Elkheir NY, Zaki A. Airway Inflammatory Biomarker: Could It Tailor the Right Medications for the Right Asthmatic Patient? Iran J Immunol. 2016 Jun;13(2):70-88.
5.4-92	Xolair 150mg Solution for Injection [summary of product characteristics (SPC) on the Internet]. Camberely, Surrey Novartis Pharmaceuticals UK Ltd . [revised 2016 Sep; cited 2017 Oct 16]. Available from: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24912/SPC/Xolair+150mg+Solution+for+Injection .

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.S.1.1 名称
3.2.S.1.2 構造
3.2.S.1.3 一般特性
3.2.S.2.1 製造業者
3.2.S.2.3 原材料の管理
3.2.S.3 特性
3.2.S.4.1 規格及び試験方法
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性
3.2.S.5 標準品又は標準物質
3.2.S.6 容器及び施栓系
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P 製剤
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価
3.2.A.3 添加剤
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2 吸収
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.2 反復投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

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

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

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