

## 審議結果報告書

令和 2 年 3 月 3 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] デュピクセント皮下注300 mgシリンジ  
[一 般 名] デュピルマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成31年 4 月25日

### [審 議 結 果]

令和 2 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 8 年 1 月 18 日まで）とされた。

### [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. 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

## 審査報告書

令和2年2月17日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ  
[一般名] デュピルマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成31年4月25日  
[剤形・含量] 1シリンジ（2 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、製造販売後の臨床試験において、鼻噴霧用ステロイド薬非併用時の有効性及び安全性について更に検討し、得られた情報を医療現場に提供していく必要があると考える。

### [効能又は効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

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

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（下線部追加）

### [用法及び用量]

アトピー性皮膚炎

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

#### 気管支喘息

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。

#### 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

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

（下線部追加）

#### [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. 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

## 審査報告(1)

令和2年1月20日

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

## 申請品目

- [販売名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ  
[一般名] デュピルマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成31年4月25日  
[剤形・含量] 1シリンジ (2 mL) 中にデュピルマブ (遺伝子組換え) 300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

気管支喘息 (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)

鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎 (手術あるいは全身性ステロイド薬の必要性が低下する)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] アトピー性皮膚炎

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

気管支喘息

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。

鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	26
10. その他 .....	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」（本剤）の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Regeneron Pharmaceuticals 社が創製した、IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体  $\alpha$  サブユニット（IL-4R $\alpha$ ）に結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2018 年 1 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」、2019 年 3 月に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」の効能・効果で承認されている。

副鼻腔炎は、嗅覚障害、頭痛等を伴い、鼻閉、鼻漏、咳嗽等の呼吸器症状を呈する疾患であり、呼吸器症状が 3 カ月以上持続するものが慢性副鼻腔炎とされている（副鼻腔炎診療の手引き. 金原出版株式会社; 2007, p11）。慢性副鼻腔炎患者の約 10~20%で鼻腔内に鼻茸と呼ばれる良性のポリープが生じ（副鼻腔炎診療の手引き. 金原出版株式会社; 2007, p61）、鼻茸が大きくなった場合には高度の鼻閉と嗅覚障害により QOL の著しい低下が引き起こされるとともに、喘息合併患者<sup>1)</sup>では鼻閉のための口呼吸により喘息発作が誘発され著しい呼吸障害が認められる場合がある。このような鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）の治療として、生理食塩水による鼻洗浄、局所ステロイド薬、経口ステロイド薬等があり（Rhinol Suppl 2012; 23: 1-298、Int Forum Allergy Rhinol 2016; 6: S22-S209）、これらの治療によっても奏功しない場合には内視鏡下鼻副鼻腔手術等の外科療法が施行される（Rhinology 2012; 50: 1-12）。

既存治療に関して、経口ステロイド薬により鼻茸の大きさの縮小や鼻症状の軽減は認められるが、副腎皮質機能低下、骨量減少等の副作用のため経口ステロイド薬の長期投与は推奨されず、経口ステロイド薬の中止により多くの症例で CRSwNP の再燃が認められる。また、鼻副鼻腔手術は鼻閉に対して有効であるが、嗅覚障害に対する効果は小さく、加えて、多くの場合で鼻茸の再発が認められる。さらに、局所ステロイド薬は、鼻茸や副鼻腔には投与量のごく一部しか到達せず、CRSwNP に対する効果は極めて限定的となる可能性も考えられることから、CRSwNP 難治例における副鼻腔炎症に対する長期投与可能な全身性の治療薬が必要とされている。

CRSwNP は、IL-4、IL-5 及び IL-13 の増加に加え、IgE の産生亢進を特徴とした 2 型炎症が優位の炎症性疾患であり（Allergy Asthma Immunol Res 2017; 9: 299-306）、本剤は IL-4R $\alpha$  結合を介して IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害することから、2 型炎症反応により引き起こされる CRSwNP の症状に対して効果を示すことが期待され、CRSwNP に対する治療薬として開発が進められた。なお、本邦における慢性副鼻腔炎の患者数は 22.9 万人（平成 29 年患者調査〔厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室〕）であり、上述の鼻茸を生じる患者の割合（約 10~20%）を踏まえ、CRSwNP 患者は約 2.3~4.6 万人と推定される。

本剤の CRSwNP に対する臨床開発は、海外において 20 年 月より開始され、2019 年 6 月に米国、同年 10 月に欧州で承認されている。本邦では 20 年 月より臨床開発が開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

<sup>1)</sup> CRSwNP 患者での喘息合併率は 40~67%と報告されている（Global Initiative for Asthma 2018）

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

#### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：78 ng/mL）、ADA 及び中和抗体は電気化学発光法〔検出感度：ADA（9.3 又は 54.3 ng/mL）、中和抗体（144 ng/mL）〕により測定された。

#### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験（EFC14280 試験〔CTD 5.3.5.1-2〕）の成績が提出された。参考資料として、海外第Ⅲ相試験（EFC14146 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）、母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）及び曝露量－反応解析（CTD 5.3.3.5-3）の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

##### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：EFC14280 試験〔2016年11月～2018年8月〕）

CRSwNP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（7.1.1 参照）において、本剤 300 mg を 2 週間隔反復皮下投与（Q2W 群）で、又は本剤 300 mg を 24 週まで 2 週間隔、以降 4 週間隔で反復皮下投与（Q2W → Q4W 群）したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。ADA 陽性例<sup>2)</sup>は Q2W → Q4W 群 8.1%（12/148 例）、Q2W 群 5.4%（8/148 例）、プラセボ群 4.0%（6/149 例）に認められた。

表 1 CRSwNP 患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用法・用量	集団	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 40 週時	投与 52 週時
Q2W→Q4W	全体集団	21.5±9.1 (143)	34.1±16.2 (142)	70.5±31.2 (143)	75.5±35.3 (143)	21.1±18.6 (141)	17.6±17.4 (103)
	日本人 部分集団	28.7±7.4 (17)	46.1±14.6 (16)	80.6±31.7 (17)	97.8±33.9 (17)	27.9±14.3 (17)	23.0±12.6 (14)
Q2W	全体集団	22.3±8.5 (146)	37.3±14.2 (144)	74.4±33.1 (141)	80.2±35.3 (142)	80.1±34.1 (136)	75.5±33.5 (95)
	日本人 部分集団	24.6±10.3 (16)	42.3±14.4 (16)	87.1±30.6 (16)	91.5±31.4 (16)	93.2±34.7 (15)	91.4±42.2 (14)

平均値±標準偏差（例数）

##### 6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC14146 試験〔2016年12月～2018年7月〕）

CRSwNP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（7.R.2 参照）において、本剤 300 mg を 2 週間隔で反復皮

<sup>2)</sup> 治験薬投与下で発現した ADA 陽性例

下投与（Q2W 群）したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2 のとおりであった。ADA 陽性例<sup>2)</sup>は Q2W 群 15.4%（22/143 例）、プラセボ群 5.3%（7/132 例）に認められた。

表 2 CRSwNP 患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用法・用量	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
Q2W	31.3 $\pm$ 13.0 (138)	48.3 $\pm$ 20.6 (141)	64.0 $\pm$ 29.8 (138)	69.2 $\pm$ 36.9 (136)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

## 6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）

CRSwNP 患者を対象とした臨床試験<sup>3)</sup>から得られた血清中本薬濃度データ（465 例、1,974 測定点）を用いて、NONMEM（Version 7.4）により母集団薬物動態解析が実施された。最終モデルは、一次吸収過程、一次消失過程並びに線形性及び非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を有する 2-コンパートメントモデルで記述された。共変量の検討<sup>4)</sup>の結果、中心コンパートメントの分布容積  $V_2$ 、消失速度定数  $K_e$ 、最大非線形消失速度  $V_{\max}$  に対していずれも体重が共変量として選択された。本薬の曝露量に対する共変量の影響を検討した結果、体重のみが本薬の曝露量に顕著な影響を及ぼすことが示された。定常状態（ss）における  $\text{AUC}_{\tau, \text{ss}}$  は、体重が 5 パーセンタイル値（53 kg）の被験者では中央値（79 kg）の被験者と比べて、本薬 300 mg を 2 週間隔投与した時に 56.8%、本薬 300 mg を 24 週まで 2 週間隔、以降 4 週間隔投与した時に 83.2% 高値になると推定された。一方、95 パーセンタイル値（110 kg）の被験者では中央値（79 kg）の被験者と比べて、本薬 300 mg を 2 週間隔投与した時に 35.1%、本薬 300 mg を 24 週まで 2 週間隔、以降 4 週間隔投与した時に 44.3% 低値になると推定された。

## 6.2.3 曝露量－反応解析（CTD 5.3.3.5-3）

CRSwNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC14146 試験及び EFC14280 試験）から得られた有効性評価項目（鼻茸スコア、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量等）及び血清中本薬濃度データを用いて、曝露量－反応関係が検討された。血清中本薬トラフ濃度の四分位別の投与 24 週時及び投与 52 週時の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量は表 3 及び表 4 のとおりであった。いずれの時点においても、血清中本薬トラフ濃度の第 1 四分位範囲では、鼻茸スコアの変化量が小さい傾向が認められた。

表 3 血清中本薬トラフ濃度の四分位別の投与 24 週時の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（CRSwNP 対象国内外 2 試験併合集団）

	血清中本薬トラフ濃度範囲（ $\mu\text{g/mL}$ ）	鼻茸スコアのベースラインからの変化量		血清中本薬トラフ濃度範囲（ $\mu\text{g/mL}$ ）	鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量
Q1	50.9 以下	-1.49 $\pm$ 0.18 (103)	Q1	51.1 以下	-1.20 $\pm$ 0.09 (105)
Q2	50.9 超 70.1 以下	-1.88 $\pm$ 0.17 (103)	Q2	51.1 超 69.9 以下	-1.41 $\pm$ 0.10 (105)
Q3	70.1 超 96.1 以下	-1.87 $\pm$ 0.17 (102)	Q3	69.9 超 96.6 以下	-1.24 $\pm$ 0.08 (106)
Q4	96.1 超	-1.93 $\pm$ 0.19 (102)	Q4	96.6 超	-1.38 $\pm$ 0.08 (104)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

<sup>3)</sup> ACT12340 試験、EFC14146 試験及び EFC14280 試験

<sup>4)</sup> 共変量として、年齢、性別、体重、人種、体表面積により補正したクレアチニンクリアランス、アルブミン、ベースライン時の血中好酸球数及びベースライン時の疾患重症度（鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、UPSIT）、試料における経時的な ADA 反応（陽性、陰性）、患者における ADA 反応（陰性、既存、治験薬投与下で発現、治験薬投与下で増強）が検討された。

表4 血清中本薬トラフ濃度の四分位別の投与52週時の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 (EFC14280試験)

	血清中本薬トラフ濃度範囲 (µg/mL)	鼻茸スコアのベースラインからの変化量		血清中本薬トラフ濃度範囲 (µg/mL)	鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量
Q1	11.4 以下	-1.67±0.24 (70 [60 : 10])	Q1	12.1 以下	-1.30±0.12 (72 [63 : 9])
Q2	11.4 超 34.3 以下	-2.27±0.21 (70 [63 : 7])	Q2	12.1 超 34.3 以下	-1.52±0.11 (72 [64 : 8])
Q3	34.3 超 74.1 以下	-2.60±0.24 (69 [13 : 56])	Q3	34.3 超 74.1 以下	-1.37±0.12 (72 [14 : 58])
Q4	74.1 超	-2.47±0.22 (69 [2 : 67])	Q4	74.1 超	-1.59±0.10 (71 [2 : 69])

平均値±標準誤差 (例数 [Q2W→Q4W 群 : Q2W 群])

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の薬物動態における民族差について

申請者は、本薬の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

表1のとおり EFC14280 試験で、全体集団に対して日本人部分集団で血清中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められたが、母集団薬物動態解析 (6.2.2 参照) では、本薬の曝露量に影響を及ぼす共変量として体重のみが特定されている点を踏まえると、民族差に起因するものではなく、集団間の平均体重の違い (全体集団 79.9 kg、日本人部分集団 65.8 kg) によるものと考えられる。また、体重区分別の部分集団解析では本剤の有効性に臨床問題となりうる相違は認められておらず (7.R.2 参照)、安全性プロファイルにも意味のある違いは認められなかった<sup>5)</sup>ことから、体重による用量調節は不要と考える。

機構は、以上の説明を了承した。

### 6.R.2 ADA について

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

EFC14280 試験及び EFC14146 試験における ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度は表5及び表6のとおりであった。ADA 陽性例及び中和抗体陽性例では ADA 陰性例と比較し曝露量の低下傾向が認められ、例数は少ないが特に高抗体価の ADA 陽性例ではその傾向が顕著であった。

表5 ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度推移 (EFC14280 試験、µg/mL)

投与群	ADA 発現/抗体価区分	投与2週時	投与4週時	投与16週時	投与24週時	投与40週時	投与52週時	
Q2W→ Q4W	ADA 陰性 <sup>a)</sup>	22.0±9.0 (133)	35.5±15.7 (132)	72.9±30.9 (132)	77.3±35.3 (132)	22.0±18.9 (130)	18.8±17.6 (94)	
	ADA 陽性 <sup>b)</sup>	低抗体価	16.9±8.5 (9)	17.4±9.9 (9)	45.5±13.7 (10)	59.5±21.6 (10)	11.1±10.3 (10)	6.8±8.4 (8)
		中程度の抗体価	—	—	—	—	—	—
		高抗体価	5.6 (1)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.0 (1)
	中和抗体陽性	14.6±8.2 (8)	19.4±12.4 (7)	39.3±24.2 (8)	46.7±23.1 (8)	6.1±6.8 (8)	4.5±6.8 (8)	
Q2W	ADA 陰性 <sup>a)</sup>	22.5±8.6 (138)	38.5±13.2 (136)	76.7±31.6 (133)	82.0±34.4 (135)	81.1±33.9 (130)	76.0±33.4 (90)	
	ADA 陽性 <sup>b)</sup>	低抗体価	19.6±5.0 (6)	22.6±16.5 (6)	48.8±34.0 (6)	65.4±26.6 (5)	69.2±20.0 (5)	82.8±8.5 (4)
		中程度の抗体価	—	—	—	—	—	—
		高抗体価	14.5, 16.3 (2)	0.2, 1.8 (2)	0.0, 0.0 (2)	0.0, 0.0 (2)	0.0 (1)	1.2 (1)
	中和抗体陽性	16.2±4.9 (5)	5.6±9.0 (5)	23.5±23.7 (5)	30.5±32.6 (5)	42.3±33.3 (4)	40.6±42.5 (3)	

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

- a) ベースライン時を含む全ての時点で陰性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められなかった ADA 反応  
 b) 治験薬投与下で発現、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められた ADA 反応

<sup>5)</sup> CRSwNP 対象国内外2試験併合集団における投与24週時までの全有害事象及び重篤な有害事象の体重区分別の発現割合 (Q2W 群・プラセボ群) は、全有害事象 (70 kg 未満: 68.3% [84/123 例]・74.4% [61/82 例]、70 kg 以上 90 kg 未満: 72.2% [135/187 例]・71.9% [82/114 例]、90 kg 以上: 66.2% [86/130 例]・75.6% [65/86 例])、重篤な有害事象 (70 kg 未満: 3.3% [4/123 例]・3.7% [3/82 例]、70 kg 以上 90 kg 未満: 4.8% [9/187 例]・8.8% [10/114 例]、90 kg 以上: 1.5% [2/130 例]・3.5% [3/86 例]) であった。

表 6 ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度推移 (EFC14146 試験、 $\mu\text{g/mL}$ )

投与群	ADA 発現/抗体価区分	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	
Q2W	ADA 陰性 <sup>a)</sup>	32.4 $\pm$ 11.8 (118)	49.4 $\pm$ 20.1 (121)	63.8 $\pm$ 28.4 (119)	69.7 $\pm$ 37.3 (116)	
	ADA 陽性 <sup>b)</sup>	低抗体価	25.7 $\pm$ 17.7 (19)	43.3 $\pm$ 22.6 (19)	65.2 $\pm$ 38.4 (19)	68.4 $\pm$ 35.5 (19)
		中程度の抗体価	6.0 (1)	16.2 (1)	—	28.3 (1)
		高抗体価	—	—	—	—
中和抗体陽性	21.0 $\pm$ 14.9 (13)	34.5 $\pm$ 17.8 (14)	54.9 $\pm$ 24.8 (13)	58.2 $\pm$ 32.7 (14)		

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

a) ベースライン時を含む全ての時点で陰性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められなかった ADA 反応

b) 治験薬投与下で発現、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められた ADA 反応

有効性への影響について、ADA 発現区分別の投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、低～中程度の抗体価の ADA 陽性例及び中和抗体陽性例では有効性に対する明確な影響は認められなかったが、高抗体価の ADA 陽性例では有効性の低下が認められた。

表 7 ADA 発現区分別の投与 24 週時の各スコアのベースラインからの変化量

投与群	ADA 発現/抗体価区分	鼻茸スコア	鼻閉重症度スコア	LMK スコア	
EFC14280 試験					
プラセボ	—	0.12 $\pm$ 0.95 (145)	-0.36 $\pm$ 0.73 (147)	0.11 $\pm$ 1.88 (142)	
300 mg Q2W 併合	ADA 陰性 <sup>a)</sup>	-1.73 $\pm$ 1.76 (264)	-1.29 $\pm$ 0.94 (270)	-5.33 $\pm$ 4.34 (264)	
	ADA 陽性 <sup>b)</sup>	低抗体価	-1.78 $\pm$ 1.97 (16)	-1.23 $\pm$ 1.01 (16)	-4.67 $\pm$ 5.68 (15)
		中程度の抗体価	—	—	—
		高抗体価	0.00 $\pm$ 1.50 (3)	-0.17 $\pm$ 0.30 (3)	0.00 $\pm$ 0.00 (3)
中和抗体陽性	-1.27 $\pm$ 2.07 (13)	-0.95 $\pm$ 1.01 (13)	-4.00 $\pm$ 4.97 (12)		
EFC14146 試験					
プラセボ	—	0.11 $\pm$ 1.28 (128)	-0.54 $\pm$ 0.79 (130)	-0.57 $\pm$ 2.48 (127)	
Q2W	ADA 陰性 <sup>a)</sup>	-2.00 $\pm$ 1.84 (117)	-1.32 $\pm$ 0.79 (120)	-8.01 $\pm$ 5.36 (117)	
	ADA 陽性 <sup>b)</sup>	低抗体価	-1.11 $\pm$ 1.68 (19)	-1.40 $\pm$ 0.90 (20)	-6.10 $\pm$ 4.10 (20)
		中程度の抗体価	-2.00 (1)	-0.86 (1)	-7.00 (1)
		高抗体価	—	—	—
中和抗体陽性	-0.88 $\pm$ 1.70 (13)	-1.29 $\pm$ 0.71 (14)	-6.21 $\pm$ 3.66 (14)		

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

a) ベースライン時を含む全ての時点で陰性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められなかった ADA 反応

b) 治験薬投与下で発現、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められた ADA 反応

安全性への影響について、EFC14280 試験及び EFC14146 試験併合データにおける全有害事象、重篤な有害事象、過敏症反応及び注射部位反応関連事象の ADA の有無別の発現状況は表 8 のとおりであり、ADA 発現による安全性への明らかな影響は認められなかった。

表 8 ADA 発現別の有害事象発現状況 (CRSwNP 対象国内外 2 試験併合集団、投与 24 週まで)

投与群	Q2W <sup>a)</sup>	
	陰性 <sup>b)</sup> (419例)	陽性 <sup>c)</sup> (19例)
全有害事象	291 (69.5)	12 (63.2)
重篤な有害事象	14 (3.3)	1 (5.3)
過敏症	3 (0.7)	1 (5.3)
注射部位反応 (HLT)	60 (14.3)	1 (5.3)
重篤又は24時間以上持続した 重度の注射部位反応	1 (0.2)	0

例数 (%)

a) EFC14280 試験の Q2W→Q4W 群を含む

b) ベースライン時を含む全ての時点で陰性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められなかった ADA 反応

c) 治験薬投与下で発現、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下で増強が認められた ADA 反応

以上より、高抗体価の ADA 発現は本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼし、また、既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験では、ADA 陽性例で血清病の発現や注射部位反応の発現割合の上昇が認められている (平成 29 年 10 月 26 日付け「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」審査報告書、平成 31 年 2 月 6 日付け「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」審査報告書参照) ことから ADA の発現は安全性にも影響を及ぼす可能性があることを考慮し、ADA の発現状況及び ADA 発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性に対する影響について添付文書で情報提供を行う予定である。

機構は以下のように考える。

現時点までに得られている情報は限られており、ADA の発現による臨床上的影響について結論付けることは困難であるが、既承認効能・効果と同様に、CRSwNP 患者でも ADA の発現は本薬の薬物動態及び有効性に影響し、特に高抗体価の場合は著しい曝露量及び有効性の低下が認められていることから、ADA の発現による影響について既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施する必要がある。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す試験成績が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量 (すべて皮下投与)	主な評価項目
国際共同	EFC14280	III	CRSwNP 患者	①145 ②150 ③153	①本剤 300 mg Q2W (投与 24 週まで) 以降は本剤 300 mg Q4W ②本剤 300 mg Q2W ③プラセボ	有効性 安全性

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 CRSwNP 患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1-2：EFC14280 試験〔2016年11月～2018年8月〕）

CRSwNP 患者<sup>6)</sup>（目標例数 360 例〔各群 120 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がチリ、米国、日本等 14 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、鼻噴霧用モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（MFNS）併用<sup>7)</sup>下、以下のとおり 52 週間投与することとされた。また、医師の判断により、救済治療<sup>8)</sup>の実施が可能とされた。

- ・ Q2W→Q4W 群：本剤 300 mg を投与 24 週まで 2 週間隔、以降は 4 週間隔で皮下投与
- ・ Q2W 群：本剤 300 mg を 2 週間隔で皮下投与
- ・ プラセボ群：プラセボを 2 週間隔で皮下投与

無作為化された 448 例（Q2W→Q4W 群 145 例、Q2W 群 150 例、プラセボ群 153 例）全例が ITT 集団とされ、このうち治験薬が投与されなかった 1 例を除く 447 例（Q2W→Q4W 群 148 例、Q2W 群 149 例、プラセボ群 150 例）が安全性解析対象集団<sup>9)</sup>とされた。また、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、Q2W→Q4W 群 3.4%（5/145 例）、Q2W 群 8.7%（13/150 例）、プラセボ群 20.3%（31/153 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（Q2W→Q4W 群 1 例、Q2W 群 6 例、プラセボ群 16 例）、有効性の欠如（Q2W→Q4W 群 2 例、Q2W 群 1 例、プラセボ群 8 例）等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 49 例（Q2W→Q4W 群 17 例、Q2W 群 16 例、プラセボ群 16 例）であった。日本人部分集団における中止例は、Q2W 群 6.3%（1/16 例）、プラセボ群 18.8%（3/16 例）に認められ、中止理由は有害事象（プラセボ群 3 例）及びその他の理由（Q2W 群 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、プラセボ群と 300 mg Q2W 併合群との対比較において、いずれの主要評価項目についても統計学的に有意な差が認められたことから、プラセボ群に対する 300 mg Q2W 併合群の優越性が検証された。また日本人部分集団の成績は表 10 のとおりであった。

<sup>6)</sup> 主な選択基準：①両側性の鼻茸を有する、②a)～c)のいずれかの条件を満たす、a) 過去 2 年以内に CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の治療歴を有する、b) 全身性ステロイド薬に対して禁忌又は忍容性が認められない、c) CRSwNP に対する手術歴を有する、③内視鏡検査による鼻茸スコアが 5 以上（両側の合計、各鼻腔におけるスコアは 2 以上）、④スクリーニングの 8 週間以上前から鼻閉重症度スコアが 2 又は 3 の状態が持続している、⑤スクリーニングの 8 週間以上前から嗅覚障害や鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等の症状が持続している、⑥無作為化時における週平均の鼻閉重症度スコアが 1 を超える、をいずれも満たす 18 歳以上の慢性副鼻腔炎患者。

<sup>7)</sup> スクリーニング時（無作為化 4 週間前）から 1 日 2 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）することとされた（1 日総量 400 µg）。ただし、本邦では MFNS のアレルギー性鼻炎に対する用法・用量を考慮し、1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧（50 µg/噴霧）することとされた（1 日総量 200 µg）。

<sup>8)</sup> 生理食塩水による鼻洗浄及び／又は全身性抗菌薬の投与（急性感染の場合、2 週間以内）、全身性ステロイド薬の短期投与（プレドニゾン又はプレドニゾンを 2 週間以内）、鼻茸に対する鼻副鼻腔手術

<sup>9)</sup> ①プラセボ群に割り付けられ治験薬が投与されなかった 1 例は除外、②プラセボ群に割り付けられ本剤 300 mg を 1 回誤投与された 2 例は Q2W→Q4W 群、③Q2W 群に割り付けられプラセボを 1 回誤投与された 1 例は Q2W→Q4W 群とされた。

表 10 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	300 mg Q2W 併合群 <sup>a)</sup>	プラセボ群	300 mg Q2W 併合群 <sup>a)</sup>	プラセボ群
<b>鼻茸スコア</b>				
ベースライン	6.18±1.21 (294)	5.96±1.21 (152)	6.14±1.21 (33)	5.63±1.62 (16)
投与 24 週時	4.46±1.89 (283)	6.09±1.19 (145)	3.97±2.20 (32)	6.13±1.09 (15)
ベースラインからの変化量	-1.72±1.77 (283)	0.12±0.95 (145)	-2.22±1.99 (32)	0.37±1.09 (15)
ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	<b>-1.71±0.11 (283)</b>	<b>0.10±0.14 (145)</b>	<b>-2.17±0.34 (32)</b>	<b>0.44±0.48 (15)</b>
プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	-1.80		-2.61	
[95%CI] <sup>b)</sup>	[-2.10, -1.51]		[-3.70, -1.52]	
p 値 <sup>b),c)</sup>	<0.0001		-	
<b>鼻閉重症度スコア</b>				
ベースライン	2.46±0.61 (295)	2.38±0.54 (153)	2.26±0.48 (33)	2.23±0.45 (16)
投与 24 週時	1.19±0.90 (289)	2.02±0.77 (147)	0.96±0.70 (33)	2.00±0.77 (15)
ベースラインからの変化量	-1.28±0.95 (289)	-0.36±0.73 (147)	-1.31±0.70 (33)	-0.25±0.54 (15)
ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	<b>-1.25±0.06 (289)</b>	<b>-0.38±0.07 (147)</b>	<b>-1.30±0.12 (33)</b>	<b>-0.25±0.18 (15)</b>
プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	-0.87		-1.05	
[95%CI] <sup>b)</sup>	[-1.03, -0.71]		[-1.44, -0.65]	
p 値 <sup>b),c)</sup>	<0.0001		-	
<b>LMK スコア</b>				
ベースライン	18.12±3.75 (289)	17.65±3.76 (150)	19.36±3.48 (33)	17.31±3.03 (16)
投与 24 週時	12.86±3.87 (282)	17.73±3.81 (142)	13.94±4.03 (33)	17.19±3.49 (16)
ベースラインからの変化量	-5.23±4.42 (282)	0.11±1.88 (142)	-5.42±5.17 (33)	-0.13±1.67 (16)
ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	<b>-5.21±0.24 (282)</b>	<b>-0.09±0.31 (142)</b>	<b>-4.80±0.71 (33)</b>	<b>-0.82±1.06 (16)</b>
プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	-5.13		-3.98	
[95%CI] <sup>b)</sup>	[-5.80, -4.46]		[-6.44, -1.53]	
p 値 <sup>b),c)</sup>	<0.0001		-	

平均値±標準偏差 (例数)、太字斜体部：最小二乗平均値 [±標準誤差] (例数)、-：該当なし

鼻茸に対する手術又は全身性ステロイド薬の投与 (理由は問わない) を受けた被験者の当該治療後のデータは欠測値とされ、当該治療前に得られたベースライン後の最悪値が投与 24 週時の値とされた。当該治療以外で治験薬投与を中止した被験者の欠測値は多重代入法により考慮された。

a) Q2W 群と Q2W→Q4W 群の併合

b) ベースライン値、投与群、喘息/NSAID-ERD の有無、鼻茸に対する手術歴、地域を説明変数とした共分散分析モデル

c) 有意水準両側 5%、鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのいずれの主要評価項目においても、プラセボ群と 300 mg Q2W 併合群との対比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、プラセボ群に対する 300 mg Q2W 併合群の優越性が検証されたと判断する計画とされた。

有害事象は、Q2W→Q4W 群 89.2% (132/148 例)、Q2W 群 83.2% (124/149 例)、プラセボ群 90.7% (136/150 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は、Q2W→Q4W 群 1 例 (外傷性頭蓋内出血) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、Q2W→Q4W 群 6.8% (10/148 例)、Q2W 群 5.4% (8/149 例)、プラセボ群 10.0% (15/150 例) に認められ、このうち Q2W 群 1 例 (好酸球増加症)、プラセボ群 1 例 (慢性副鼻腔炎) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Q2W→Q4W 群 1.4% (2/148 例)、Q2W 群 4.0% (6/149 例)、プラセボ群 11.3% (17/150 例) に認められた。

副作用は Q2W→Q4W 群 27.7% (41/148 例)、Q2W 群 24.2% (36/149 例)、プラセボ群 22.0% (33/150 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Q2W→Q4W 群 (148 例)	Q2W 群 (149 例)	プラセボ群 (150 例)
上咽頭炎	31 (20.9)	30 (20.1)	36 (24.0)
頭痛	16 (10.8)	14 (9.4)	18 (12.0)
鼻出血	7 (4.7)	13 (8.7)	20 (13.3)
注射部位紅斑	10 (6.8)	11 (7.4)	11 (7.3)
上気道感染	8 (5.4)	10 (6.7)	19 (12.7)
気管支炎	9 (6.1)	9 (6.0)	8 (5.3)
咳嗽	9 (6.1)	9 (6.0)	8 (5.3)
鼻茸	15 (10.1)	8 (5.4)	25 (16.7)
副鼻腔炎	13 (8.8)	8 (5.4)	17 (11.3)
背部痛	6 (4.1)	8 (5.4)	9 (6.0)
関節痛	11 (7.4)	7 (4.7)	2 (1.3)
喘息	13 (8.8)	6 (4.0)	19 (12.7)
偶発的過量投与	12 (8.1)	5 (3.4)	11 (7.3)
注射部位反応	8 (5.4)	5 (3.4)	3 (2.0)
急性副鼻腔炎	5 (3.4)	5 (3.4)	16 (10.7)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、Q2W→Q4W 群 100% (17/17 例)、Q2W 群 81.3% (13/16 例)、プラセボ群 87.5% (14/16 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 12.5% (2/16 例、顔面骨骨折、鼻茸) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 18.8% (3/16 例) に認められた。

副作用は Q2W→Q4W 群 11.8% (2/17 例)、Q2W 群 37.5% (6/16 例)、プラセボ群 6.3% (1/16 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	Q2W→Q4W 群 (17 例)	Q2W 群 (16 例)	プラセボ群 (16 例)
上咽頭炎	9 (52.9)	6 (37.5)	5 (31.3)
咽頭炎	1 (5.9)	3 (18.8)	1 (6.3)
注射部位反応	0	3 (18.8)	0
インフルエンザ	2 (11.8)	2 (12.5)	0
鼻出血	0	2 (12.5)	3 (18.8)
皮脂欠乏症	0	2 (12.5)	0
腹部不快感	2 (11.8)	1 (6.3)	0
鼻茸	0	1 (6.3)	2 (12.5)
喘息	4 (23.5)	0	2 (12.5)
胃炎	2 (11.8)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (11.8)	0	0
高血圧	2 (11.8)	0	0
気管支炎	1 (5.9)	0	2 (12.5)
歯周炎	1 (5.9)	0	2 (12.5)

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、CRSwNP に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

慢性副鼻腔炎は、鼻茸の有無により鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) と鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎に分類される。本邦では、CRSwNP を好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎に分類しているが、CRSwNP の定義は海外と同様である。CRSwNP の治療に使用される薬物は主として鼻用ステロイド薬で

あり、症状に応じて他の治療（抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗菌薬、生理食塩水による鼻洗浄）が併用される。また、症状が悪化した場合には全身性ステロイド薬が短期間使用され、これらの薬物療法が奏功しなかった場合には手術（内視鏡下鼻副鼻腔手術等）が実施される。本邦と海外で CRSwNP の診断及び治療体系に本質的な違いはなく、本邦においても欧米の診療ガイドライン（Int Forum Allergy Rhinol 2016; 6: S22-S209）等と同様の治療アルゴリズムに基づいて治療が行われている（Allergy 2015; 70: 995-1003）。また、日本人と外国人で本剤の薬物動態に臨床的な影響を及ぼしうる違いは認められていないことから（6.R.1 参照）、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 CRSwNP 患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

- 第Ⅲ相試験における対象患者について

本剤は、上述したような既存治療によってもコントロール不十分な難治の CRSwNP 患者に対して使用されるものと考え、第Ⅲ相試験では、全身性ステロイド薬による治療又は鼻副鼻腔手術を実施しても鼻茸が認められ、さらに、鼻閉症状かつ嗅覚障害又は鼻漏症状等が持続している CRSwNP 患者を対象とした。

- 有効性の評価指標について

CRSwNP の治療の目標は、鼻茸の大きさの縮小とともに、鼻閉、嗅覚障害、鼻漏等の自覚症状の改善である。これらの徴候や症状を適切に評価するため、第Ⅲ相試験では、客観的指標として鼻茸の大きさを鼻内視鏡検査により評価した鼻茸スコア及び CT で副鼻腔病変を評価した LMK スコアを、並びに主観的指標として患者による鼻閉症状に対する鼻閉重症度スコアを主要評価項目として設定した。

- 第Ⅲ相試験における用法・用量について

初回承認時に参考資料として提出された CRSwNP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験である ACT12340 試験<sup>10)</sup>において、300 mg QW 投与により鼻茸スコアの改善効果が認められた（図 1）。一方、喘息患者を対象とした DRI12544 試験<sup>11)</sup>での鼻茸を合併する被験者における SNOT-22 の曝露反応解析等から 300 mg Q2W 投与によりほぼ最大の効果に達することが予測され、また、AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験）でも 300 mg QW 投与と 300 mg Q2W 投与で AD に対する有効性に明確な差は認められなかった（平成 29 年 10 月 26 日付け「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ審査報告書」参照）ことから、CRSwNP に対しても本剤 300 mg Q2W 投与が最適な用法・用量となる可能性が高いと考えた。加えて、ACT12340 試験では、本剤投与終了後 16 週時点でも一定程度の有効性が維持された（図 1）ことから、300 mg Q2W 投与後に投与間隔を広げた場合でも有効性が持続する可能性が示唆された。したがって、CRSwNP 患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC14280 試験）での用法・用量は 300 mg Q2W 投与とし、投与 24 週以降に 300 mg Q4W 投与とする投与群も設定した。なお、PK/PD シミュレーションから、本剤 600 mg の負荷投与は投与 6 週時までの血清中本薬濃度に影響を与える可能性はあるが、その後の血清中本薬濃度は負荷投与の有無によらず同程度となることが予測され、負荷投与の有無により鼻

<sup>10)</sup> CTD 5.3.5.4-4（初回承認時）：CRSwNP 患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験。16 週間の投与期の後、16 週間の観察期が設定され、投与期の用法・用量は、MFNS 併用下、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを毎週 1 回皮下投与することとされた。主要評価項目である投与 16 週時の鼻茸スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤 QW 群：-1.85±0.30、プラセボ群：-0.30±0.34 であり、プラセボ群と本剤 QW 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0009）。

<sup>11)</sup> 試験の詳細は平成 31 年 2 月 6 日付け「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ審査報告書」参照

茸及び鼻閉に係る有効性に意味のある差はないことが示唆されたため、用法・用量に負荷投与は設定しないこととした。

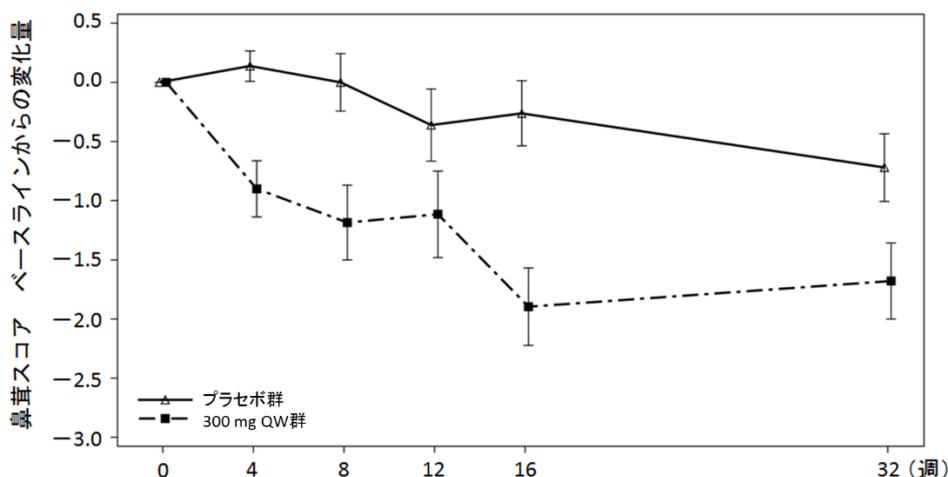


図1 鼻茸スコアのベースラインからの変化量の経時的推移 (平均値±標準誤差) [ACT12340 試験、ITT 集団]

機構は、以上の説明を了承し、日本人患者が参加した国際共同第III相試験 (EFC14280 試験) の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の CRSwNP 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

CRSwNP 患者を対象とした EFC14280 試験において (7.1.1 参照)、主要評価項目である投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、プラセボ群と 300 mg Q2W 併合群との対比較において、全ての主要評価項目で統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 300 mg Q2W 併合群の優越性が検証された。日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた (表 10)。また、投与群間で中止例の割合が異なる傾向が認められたため、感度分析として、Mixed-effect model with repeated measures (MMRM) 法<sup>12)</sup>及び救済治療後の値も解析に用いる As-observed analysis<sup>13)</sup>の成績も確認したが、主たる解析 (表 10) の成績と比較して大きな違いは認められなかった (表 13)。

表 13 投与 24 週時の各有効性評価項目のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (EFC14280 試験)

	MMRM 法	As-observed analysis
鼻茸スコア	-1.83 [-2.16, -1.51]	-1.77 [-2.07, -1.47]
鼻閉重症度スコア	-0.82 [-0.99, -0.65]	-0.80 [-0.95, -0.64]
LMK スコア	-5.21 [-5.97, -4.45]	-5.09 [-5.75, -4.43]

最小二乗平均値 [95%CI]

<sup>12)</sup> 投与群、喘息歴の有無、喘息歴の有無、鼻茸に対する手術歴、地域、治療と時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時点の交互作用を固定効果とし、時点間には無構造の共分散構造を仮定

<sup>13)</sup> 鼻茸に対する手術後のデータは欠測とするが、救済治療後や治験薬中止後のデータは欠測とせず、主解析と同じ ANCOVA モデルを用いた解析

主要評価項目を含むその他の有効性評価項目の成績は表 14 のとおりであり、いずれの評価項目についても本剤投与群（Q2W→Q4W 群及び Q2W 群）でプラセボ群を上回る改善傾向が、投与期間を通じて認められた。

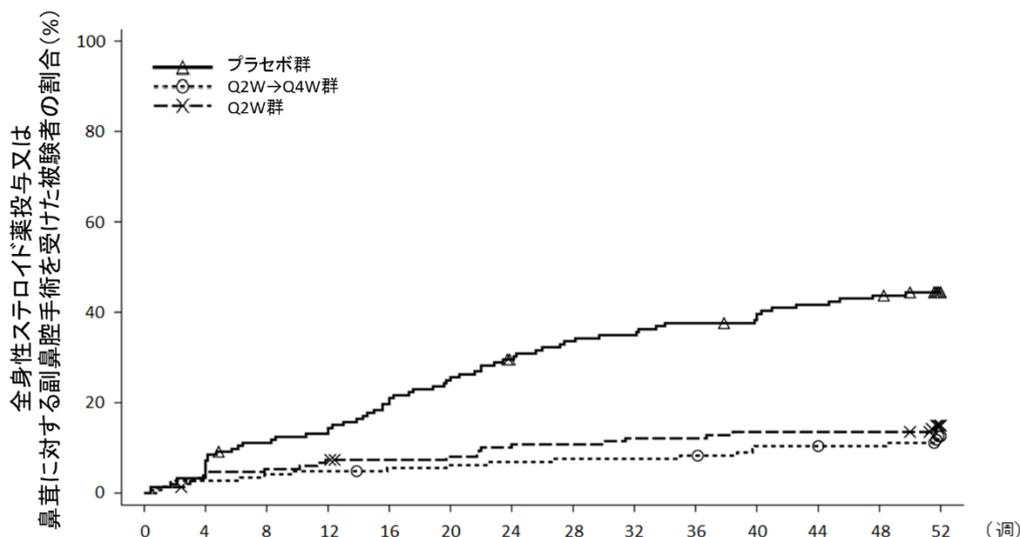
表 14 主な有効性評価項目の成績（EFC14280 試験、ITT 集団）

		Q2W→Q4W 群	Q2W 群	プラセボ群
鼻茸スコア	ベースライン	6.29±1.20 (145)	6.07±1.22 (149)	5.96±1.21 (152)
	投与 24 週時 (※)	4.49±1.77 (140)	4.44±2.01 (143)	6.09±1.19 (145)
	投与 52 週時	4.12±1.96 (137)	3.76±2.20 (141)	6.10±1.52 (142)
鼻閉重症度スコア	ベースライン	2.44±0.59 (145)	2.48±0.62 (150)	2.38±0.54 (153)
	投与 24 週時 (※)	1.10±0.92 (143)	1.28±0.88 (146)	2.02±0.77 (147)
	投与 52 週時	0.95±0.84 (142)	1.10±0.92 (145)	2.04±0.78 (144)
LMK スコア	ベースライン	17.81±3.89 (140)	18.42±3.61 (149)	17.65±3.76 (150)
	投与 24 週時 (※)	12.98±3.51 (139)	12.75±4.20 (143)	17.73±3.81 (142)
	投与 52 週時	12.15±4.18 (137)	11.31±5.36 (140)	17.93±3.76 (138)
全症状スコア	ベースライン	7.28±1.55 (145)	7.31±1.41 (150)	7.08±1.38 (153)
	投与 24 週時	3.56±2.52 (143)	3.97±2.35 (146)	6.08±1.97 (145)
	投与 52 週時	3.03±2.39 (142)	3.46±2.54 (145)	6.20±1.87 (143)
UPSIT	ベースライン	13.60±7.57 (142)	13.46±8.20 (145)	13.78±8.31 (150)
	投与 24 週時	23.75±8.45 (140)	24.02±9.94 (140)	13.30±7.96 (145)
	投与 52 週時	24.36±8.91 (138)	23.75±9.55 (139)	13.38±8.24 (142)
嗅覚障害スコア	ベースライン	2.73±0.59 (145)	2.81±0.46 (150)	2.72±0.52 (153)
	投与 24 週時	1.43±1.07 (143)	1.66±0.97 (146)	2.49±0.79 (147)
	投与 52 週時	1.24±1.04 (142)	1.49±1.10 (145)	2.54±0.73 (144)
SNOT-22	ベースライン	51.89±21.05 (145)	50.16±19.72 (147)	53.48±21.85 (152)
	投与 24 週時	23.52±18.84 (141)	24.26±18.76 (141)	42.16±23.26 (145)
	投与 52 週時	21.80±18.18 (139)	21.67±19.16 (143)	44.05±22.66 (143)

平均値±標準偏差（例数）、※：主要評価項目

鼻茸に対する手術又は全身性ステロイド薬の投与（理由は問わない）を受けた被験者の当該治療後のデータは欠測値とされ、当該治療前に得られたベースライン後の最悪値が各時点の値とされた。

救済治療のうち、初めて全身性ステロイド薬の投与又は鼻茸に対する鼻副鼻腔手術を受けるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、Q2W→Q4W 群及び Q2W 群のいずれの本剤投与群でもプラセボ群より長期化する傾向が認められた。



プラセボ群	153	147	135	132	122	114	105	99	97	93	91	86	83	61
Q2W→Q4W群	145	141	139	138	136	135	134	133	133	132	128	128	127	102
Q2W群	150	144	141	138	136	135	132	131	129	129	127	127	127	100

図2 初回の全身性ステロイド薬投与又は鼻茸に対する鼻副鼻腔手術をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

また、参考資料として提出された CRSwNP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験である EFC14146 試験<sup>14)</sup>では、主要評価項目である投与 24 週時の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量は表 15 のとおりであり、プラセボ群と Q2W 群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 15 有効性の主要評価項目の成績 (EFC14146 試験、ITT 集団)

	鼻茸スコア		鼻閉重症度スコア	
	Q2W 群	プラセボ群	Q2W 群	プラセボ群
ベースライン	5.64±1.23 (143)	5.86±1.31 (132)	2.26±0.57 (143)	2.45±0.55 (133)
投与 24 週時	3.75±1.98 (137)	5.94±1.44 (128)	0.94±0.75 (141)	1.90±0.85 (130)
ベースラインからの変化量	-1.88±1.83 (137)	0.11±1.28 (128)	-1.33±0.80 (141)	-0.54±0.79 (130)
ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	<b>-1.89±0.14 (137)</b>	<b>0.17±0.15 (128)</b>	<b>-1.34±0.07 (141)</b>	<b>-0.45±0.07 (130)</b>
プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	<b>-2.06</b>		<b>-0.89</b>	
[95%CI] <sup>a)</sup>	<b>[-2.43, -1.69]</b>		<b>[-1.07, -0.71]</b>	
p 値 <sup>a)b)</sup>	<b>&lt;0.0001</b>		<b>&lt;0.0001</b>	

平均値±標準偏差 (例数)、太字斜体部：最小二乗平均値 [±標準誤差] (例数)

鼻茸に対する手術又は全身性ステロイド薬の投与 (理由は問わない) を受けた被験者の当該治療後のデータは欠測値とされ、当該治療前に得られたベースライン後の最悪値が投与 24 週時の値とされた。当該治療以外で治験薬投与を中止した被験者の欠測値は多重代入法により考慮された。

a) ベースライン値、投与群、喘息/NSAID-ERD の有無、鼻茸手術歴、地域を説明変数とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%、鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコアのいずれの主要評価項目においても、プラセボ群と Q2W 群との対比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、プラセボ群に対する Q2W 群の優越性が検証されたと判断する計画とされた。

以上より、本剤の CRSwNP に対する有効性は示されていると考える。

日本人 CRSwNP 患者における有効性の評価に関して、EFC14280 試験の全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は体重であった (平均体重: 全体集団 79.9 kg、日本人部分集団: 65.8 kg)。体重区分別の部分集団解析の結果から、臨床上問題となりうる有効性の相違は認められず (表 16)、国内外の体重分布の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、EFC14280 試

<sup>14)</sup> CTD 5.3.5.1-1: 主な選択基準は EFC14280 試験と同様であり、用法・用量は、MFNS 併用下、本剤 300 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 24 週間皮下投与することとされた。

験成績に基づき、日本人 CRSwNP 患者における本剤の有効性を評価することは可能である。本剤の有効性について全体集団と同様の傾向が日本人部分集団で認められている（表 10）ことから、本剤の日本人 CRSwNP に対する有効性は示されていると考える。

表 16 体重区分別の有効性の主要評価項目の成績（EFC14280 試験、ITT 集団）

	300 mg Q2W 併合群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]
<b>鼻茸スコア</b>			
70 kg 未満	-1.83±1.85 (87)	0.23±0.88 (45)	-
	<b>-1.80±0.19 (88)</b>	<b>0.19±0.23 (47)</b>	<b>-1.99 [-2.52, -1.46]</b>
70 kg 以上 90 kg 未満	-1.61±1.71 (124)	0.14±1.06 (57)	-
	<b>-1.76±0.18 (128)</b>	<b>0.02±0.23 (61)</b>	<b>-1.78 [-2.24, -1.31]</b>
90 kg 以上	-1.77±1.78 (72)	-0.01±0.86 (43)	-
	<b>-1.34±0.29 (78)</b>	<b>0.24±0.32 (44)</b>	<b>-1.58 [-2.14, -1.01]</b>
<b>鼻閉重症度スコア</b>			
70 kg 未満	-1.30±0.87 (88)	-0.21±0.66 (46)	-
	<b>-1.22±0.09 (88)</b>	<b>-0.19±0.11 (47)</b>	<b>-1.03 [-1.30, -0.77]</b>
70 kg 以上 90 kg 未満	-1.32±0.98 (126)	-0.43±0.77 (57)	-
	<b>-1.32±0.10 (128)</b>	<b>-0.44±0.13 (61)</b>	<b>-0.88 [-1.14, -0.61]</b>
90 kg 以上	-1.18±0.99 (75)	-0.44±0.73 (44)	-
	<b>-1.16±0.16 (79)</b>	<b>-0.47±0.19 (45)</b>	<b>-0.68 [-1.00, -0.36]</b>
<b>LMK スコア</b>			
70 kg 未満	-5.87±4.87 (84)	-0.07±1.48 (45)	-
	<b>-6.04±0.49 (86)</b>	<b>-0.28±0.58 (47)</b>	<b>-5.76 [-7.13, -4.39]</b>
70 kg 以上 90 kg 未満	-5.13±4.03 (123)	0.45±2.43 (56)	-
	<b>-5.35±0.37 (125)</b>	<b>-0.24±0.48 (59)</b>	<b>-5.11 [-6.10, -4.12]</b>
90 kg 以上	-4.69±4.49 (75)	-0.17±1.28 (41)	-
	<b>-4.11±0.61 (78)</b>	<b>0.36±0.71 (44)</b>	<b>-4.47 [-5.71, -3.23]</b>

平均値±標準偏差（例数）、太字斜体部：最小二乗平均値〔±標準誤差〕（解析例数）

鼻茸に対する手術又は全身性ステロイド薬の投与（理由は問わない）を受けた被験者の当該治療後のデータは欠測値とされ、当該治療前に得られたベースライン後の最悪値が投与 24 週時の値とされた。当該治療以外で治験薬投与を中止した被験者の欠測値は多重代入法により考慮された。

太字斜体部はベースライン値、投与群、喘息/NSAID-ERDの有無、鼻茸に対する手術歴、地域を説明変数とした共分散分析モデルに基づく数値。

機構は、以下のよう考える。

CRSwNP 患者を対象とした EFC14280 試験における以下の点を踏まえると、日本人 CRSwNP 患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

- 主要評価項目である投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と 300 mg Q2W 併合群との対比較において、いずれの主要評価項目でも統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 300 mg Q2W 併合群の優越性が検証されている
- その他の有効性評価項目についても、本剤投与群（Q2W→Q4W 群及び Q2W 群）でプラセボ群を上回る改善傾向が、投与期間を通じて認められている
- 初めて全身性ステロイド薬の投与又は鼻茸に対する鼻副鼻腔手術を受けるまでの時間について、本剤投与群（Q2W→Q4W 群及び Q2W 群）でプラセボ群より長期化する傾向が認められている
- 日本人部分集団と全体集団で、本剤の有効性について同様の成績が得られている

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、CRSwNP 患者を対象とした EFC14280 試験及び国内外の臨床試験 2 試験（EFC14280 試験及び EFC14146 試験）を併合した安全性成績並びに AD 患者又は喘息患者を対象とした国内外の臨床試験を併合した安全性成績等に基づき、CRSwNP 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

CRSwNP 患者、喘息患者及び AD 患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要は表 17 のとおりであった。

本剤投与に関連する可能性のある有害事象について、AD 患者対象試験で多く認められた結膜炎事象は、CRSwNP 患者対象試験では喘息患者対象試験と同程度の低い発現率であった。鼻出血については、AD 患者及び喘息患者対象試験と比較して CRSwNP 患者対象試験で多く認められたが、本剤投与群の発現率はプラセボ群を上回らなかったことから、鼻噴霧用ステロイド薬の副作用又は CRSwNP の合併症と考える。EFC14280 試験の本剤投与群において、プラセボ群では認められなかった睡眠障害が認められた（不眠症 5 例〔いずれも Q2W 群〕、中期不眠症 1 例〔Q2W→Q4W 群〕、睡眠障害 1 例〔Q2W 群〕）が、CRSwNP 患者を対象とした国内外 2 試験併合データの本剤投与例と AD 患者及び喘息患者対象試験の本剤投与例の睡眠障害の発現率に明確な差異は認められなかったことから、本剤投与と睡眠障害発現の明確な関連性は示されていないと考える。なお、睡眠障害に係るいずれの事象も非重篤であり、不眠症 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。その他については、CRSwNP 患者の安全性プロファイルについて、既承認の AD 患者及び喘息患者における本剤の安全性プロファイルと明らかな違いは認められなかった。

また、日本人 CRSwNP 患者における本剤の安全性の概要は表 17 のとおりであり、全体集団における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 17 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象疾患 対象試験	CRSwNP						国内外 2試験併合	喘息 国内外 4試験併合 <sup>a)</sup>	AD 国内外 8試験併合 <sup>b)</sup>
	EFC14280 試験								
	日本人部分集団			全体集団					
投与群	Q2W→ Q4W 群 (17例)	Q2W 群 (16例)	プラセボ群 (16例)	Q2W→ Q4W 群 (148例)	Q2W 群 (149例)	プラセボ群 (150例)	本剤 投与例 <sup>c)</sup> (440例)	本剤 投与例 <sup>c)</sup> (2,597例)	本剤 投与例 <sup>c)</sup> (2,484例)
総観察期間 (人・年)	19.4	18.5	16.4	166.4	164.1	154.1	428.0	3,167.3	1,864.9
全有害事象	17 (100) 351.4	13 (81.3) 211.0	14 (87.5) 281.9	132 (89.2) 278.6	124 (83.2) 225.8	136 (90.7) 357.3	349 (79.3) 228.6	1,983 (76.4) 202.4	1,920 (77.3) 343.6
重篤な有害事象	0	0	2 (12.5) 12.6	10 (6.8) 6.2	8 (5.4) 5.0	15 (10.0) 10.1	24 (5.5) 5.8	220 (8.5) 7.3	119 (4.8) 6.6
死亡	0	0	0	1 (0.7) 0.6	0	0	1 (0.2) 0.2	9 (0.3) 0.3	2 (<0.1) 0.1
中止に至った 有害事象	0	0	3 (18.8) 19.2	2 (1.4) 1.2	6 (4.0) 3.7	17 (11.3) 11.4	13 (3.0) 3.1	131 (5.0) 4.2	80 (3.2) 4.4
副作用	2 (11.8) 11.7	6 (37.5) 45.7	1 (6.3) 6.2	41 (27.7) 32.2	36 (24.2) 27.2	33 (22.0) 25.5	97 (22.0) 28.0	598 (23.0) 24.4	842 (33.9) 63.3
過敏症 <sup>d)</sup>	1 (5.9) 5.3	0	2 (12.5) 12.5	2 (1.4) 1.2	4 (2.7) 2.5	8 (5.3) 5.3	9 (2.0) 2.1	94 (3.6) 3.1	23 (0.9) 1.2
アナフィラキシー 反応 <sup>e)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.2) 0.2	4 (0.2) 0.2
注射部位反応 (HLT)	1 (5.9) 5.4	4 (25.0) 28.0	0	28 (18.9) 20.4	22 (14.8) 15.3	20 (13.3) 14.7	63 (14.3) 17.0	434 (16.7) 16.6	383 (15.4) 23.6
感染症 <sup>f)</sup>	14 (82.4) 163.1	9 (56.3) 70.6	11 (68.8) 142.2	78 (52.7) 71.3	82 (55.0) 80.1	98 (65.3) 125.6	205 (46.6) 69.8	1,447 (55.7) 85.7	1,236 (49.8) 119.1
重篤な感染症 <sup>g)</sup>	0	0	0	2 (1.4) 1.2	2 (1.3) 1.2	2 (1.3) 1.3	4 (0.9) 0.9	50 (1.9) 1.6	15 (0.6) 0.8
結膜炎事象 <sup>h)</sup>	1 (5.9) 5.3	0	2 (12.5) 13.1	3 (2.0) 1.8	4 (2.7) 2.5	2 (1.3) 1.3	9 (2.0) 2.1	51 (2.0) 1.6	337 (13.6) 20.5
自殺行為関連事象 <sup>i)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1) 0.1
睡眠障害 (HLGT)	0	0	0	1 (0.7) 0.6	6 (4.0) 3.8	0	8 (1.8) 1.9	22 (0.8) 0.7	29 (1.2) 1.6
精神障害 <sup>j)</sup>	0	0	0	3 (2.0) 1.8	1 (0.7) 0.6	2 (1.3) 1.3	6 (1.4) 1.4	59 (2.3) 1.9	52 (2.1) 2.8
良性、悪性及び詳細 不明の新生物 <sup>k)</sup>	0	1 (6.3) 5.6	0	2 (1.4) 1.2	2 (1.3) 1.2	0	4 (0.9) 0.9	54 (2.1) 1.7	66 (2.7) 3.6
悪性腫瘍 <sup>l)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	25 (1.0) 0.8	—
好酸球増加症 <sup>m)</sup>	0	0	1 (6.3) 6.2	3 (2.0) 1.8	2 (1.3) 1.2	2 (1.3) 1.3	8 (1.8) 1.9	93 (3.6) 3.0	—
鼻出血 (PT)	0	2 (12.5) 11.8	3 (18.8) 20.6	7 (4.7) 4.3	13 (8.7) 8.4	20 (13.3) 14.4	31 (7.0) 7.6	22 (0.8) 0.7	22 (0.9) 1.2

上段：例数 (%)、下段：曝露期間<sup>n)</sup>で調整した 100 人・年当たりの発現率

CRSwNP 患者対象試験：MedDRA ver.21.0、喘息患者対象試験：MedDRA ver. 20.0、AD 患者対象試験：MedDRA ver. 18.0

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

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

c) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

d) 過敏症 (狭域 SMQ) により抽出され医学的レビューにより特定された事象

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

AD 患者対象試験：アナフィラキシー反応 (HLT)

f) 感染症および寄生虫 (SOC)、g) 感染症および寄生虫 (SOC) のうち重篤なもの

h) 結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎 (PT)

i) 自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図 (PT)

j) 自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図、精神状態変化、譫妄、不安、ストレス、うつ病、精神障害、大うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害、双極性障害 (PT)

k) 良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (SOC)

l) CRSwNP 患者及び喘息患者対象試験：悪性腫瘍又は規定されていない腫瘍 (sub-SMQ)

AD 患者対象試験：悪性腫瘍としての集計はされていない

m) CRSwNP 患者及び喘息患者対象試験：好酸球障害 (HLT) 又は好酸球数増加 (PT)

AD 患者対象試験：定義が異なるため集計はされていない

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

本剤の製造販売後の安全性情報について、AD患者を対象とした市販直後調査（2018年4月23日～10月22日、本剤使用推定患者数：約3,300人）において報告された副作用は317例412件であり、このうち重篤な副作用は18件（アナフィラキシー反応、多形紅斑各2件、ウイルス感染、ヘルペス眼感染、細菌性結膜炎、梅毒、蜂巣炎、歯肉癌、頸動脈狭窄、アトピー性角結膜炎、角膜混濁、網膜静脈閉塞、口腔咽頭不快感、全身性剥脱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、顔面浮腫各1件）であった。その他の副作用は全て非重篤であり、10件以上認められた事象は、アレルギー性結膜炎89件、結膜炎65件、注射部位疼痛17件、倦怠感13件、眼瞼炎11件、好酸球数増加10件であった。また、国内の喘息患者において市販後（2019年3月26日～6月25日）に報告された副作用は42例66件あり、このうち重篤な副作用は7件（肺炎、アナフィラキシー反応、喉頭浮腫、喘息、喘息発作重積、消化管浮腫、高熱各1件）であった。その他の副作用はすべて非重篤であり、そのうち2件以上認められた事象は、発熱6件、喘息、悪心、下痢、嘔吐、そう痒症、倦怠感、注射部位腫脹、注射部位疼痛、肝機能検査異常各2件であった。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、2018年9月29日～2019年3月28日）における累積の器官別大分類別の主な副作用は、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「眼障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「感染症および寄生虫症」であった。以上より、現時点での製造販売後データから新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、CRSwNP患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び市販後安全性情報を踏まえると、患者背景、曝露期間、併用薬、各事象の定義、集計方法等が試験間で異なるため直接の比較に限界はあるものの、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較してCRSwNP患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（EFC14280試験及びEFC14146試験）では、既存治療によってもコントロール不十分なCRSwNP患者として、次のa)～c)のいずれかの基準を満たし、かつ一定程度以上のCRSwNPの症状を有する患者を対象とした。

- a) 過去2年以内にCRSwNPに対する全身性ステロイド薬の治療歴を有する
- b) 全身性ステロイド薬に対して禁忌又は忍容性が認められない
- c) CRSwNPに対する手術歴を有する

CRSwNP患者を対象とした国内外2試験（EFC14280試験及びEFC14146試験）の併合集団における、過去2年以内のCRSwNPに対する全身性ステロイド薬の治療歴の有無及びCRSwNPに対する手術歴の有無別の有効性評価項目の成績は表18のとおりであり、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。なお、個々の試験結果においても、国内外2試験併合集団と同様の傾向が認められた（CTD 5.3.5.1-2及び5.3.5.1-1）。

表 18 患者背景別の投与 24 週時の有効性評価項目のベースラインからの変化量  
(CRSwNP 対象国内外 2 試験併合集団、ITT 集団)

		Q2W 群 <sup>a)</sup>	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI]
<b>鼻茸スコア</b>				
CRSwNP に対する手術歴	あり	-1.89±1.88 (257) <b>-1.82±0.13 (271)</b>	0.13±1.23 (177) <b>0.16±0.14 (186)</b>	- <b>-1.99 [-2.29, -1.68]</b>
	なし	-1.58±1.62 (163) <b>-1.75±0.14 (166)</b>	0.09±0.88 (96) <b>-0.00±0.16 (98)</b>	- <b>-1.75 [-2.09, -1.40]</b>
過去 2 年以内の CRSwNP に対する全身性ステロイド薬治療歴	あり	-1.74±1.80 (319) <b>-1.82±0.11 (329)</b>	0.09±1.09 (203) <b>0.02±0.12 (207)</b>	- <b>-1.83 [-2.10, -1.57]</b>
	なし	-1.85±1.76 (101) <b>-1.91±0.25 (108)</b>	0.19±1.19 (70) <b>0.19±0.27 (77)</b>	- <b>-2.10 [-2.56, -1.64]</b>
<b>鼻閉重症度スコア</b>				
CRSwNP に対する手術歴	あり	-1.38±0.92 (266) <b>-1.36±0.06 (272)</b>	-0.47±0.79 (180) <b>-0.38±0.07 (187)</b>	- <b>-0.98 [-1.13, -0.83]</b>
	なし	-1.15±0.86 (164) <b>-1.21±0.08 (166)</b>	-0.41±0.70 (97) <b>-0.50±0.09 (99)</b>	- <b>-0.71 [-0.91, -0.52]</b>
過去 2 年以内の CRSwNP に対する全身性ステロイド薬治療歴	あり	-1.29±0.95 (324) <b>-1.32±0.06 (329)</b>	-0.45±0.79 (206) <b>-0.44±0.07 (209)</b>	- <b>-0.88 [-1.03, -0.74]</b>
	なし	-1.31±0.74 (106) <b>-1.24±0.11 (109)</b>	-0.43±0.68 (71) <b>-0.35±0.12 (77)</b>	- <b>-0.89 [-1.11, -0.68]</b>
<b>LMK スコア</b>				
CRSwNP に対する手術歴	あり	-6.38±4.90 (261) <b>-6.32±0.30 (267)</b>	-0.31±2.24 (176) <b>-0.05±0.33 (182)</b>	- <b>-6.27 [-6.97, -5.57]</b>
	なし	-5.52±4.68 (159) <b>-5.95±0.35 (163)</b>	-0.04±2.13 (93) <b>-0.23±0.42 (97)</b>	- <b>-5.73 [-6.61, -4.84]</b>
過去 2 年以内の CRSwNP に対する全身性ステロイド薬治療歴	あり	-5.63±4.59 (317) <b>-5.95±0.25 (323)</b>	-0.19±2.06 (201) <b>-0.21±0.28 (206)</b>	- <b>-5.74 [-6.35, -5.13]</b>
	なし	-7.34±5.32 (103) <b>-7.25±0.64 (107)</b>	-0.28±2.61 (68) <b>-0.19±0.70 (73)</b>	- <b>-7.06 [-8.25, -5.87]</b>

平均値±標準偏差(例数)、太字斜体部：最小二乗平均値[±標準誤差] (解析例数)

鼻茸に対する手術又は全身性ステロイド薬の投与(理由は問わない)を受けた被験者の当該治療後のデータは欠測値とされ、当該治療前に得られたベースライン後の最悪値が投与 24 週時の値とされた。当該治療以外で試験薬投与を中止した被験者の欠測値は多重代入法により考慮された。太字斜体部はベースライン値、投与群、喘息/NSAID-ERDの有無、鼻茸に対する手術歴、地域を説明変数とした共分散分析モデルに基づく数値。

a) EFC14280 試験の Q2W→Q4W 群を含む

以上より、本剤は全身性ステロイド薬の投与又は手術を実施しても効果不十分な CRSwNP 患者だけでなく、これらの治療に不耐容な患者に対しても使用可能な治療選択肢となると考える。

また、第Ⅲ相試験(EFC14280 試験及び EFC14146 試験)では、MFNS 併用時の本剤の有効性及び安全性を検討したが、以下の点を踏まえると、MFNS の併用が第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼした影響は極めて限定的であり、本剤の投与対象となる CRSwNP 患者に対して本剤を投与する際に鼻噴霧用ステロイド薬を併用することを必須とする必要はないと考える。

- MFNS のみが投与されたプラセボ群では、鼻閉重症度スコアでわずかに改善傾向が認められたものの、鼻茸スコア及び LMK スコアでは改善傾向は認められなかった(表 10 及び表 15)
- MFNS のみが投与されたスクリーニング期間中(4 週間)の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコアの変化量は、スクリーニング前から鼻噴霧用ステロイド薬を使用していた被験者とスクリーニング時に MFNS の投与を開始した被験者でいずれもわずかであり、また同程度であった(表 19)
- 喘息患者を対象とした DRI12544 試験又は EFC13579 試験に参加した被験者のうち、CRSwNP を合併していた集団における、鼻噴霧用ステロイド薬併用の有無別の安全性の概要は表 20 のとおりであり、鼻噴霧用ステロイド薬の併用に関連した安全性上の懸念は示唆されていない

表 19 スクリーニング期間中におけるスクリーニング前の鼻噴霧用ステロイド薬投与状況別の鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコア（無作為化集団）

鼻噴霧用ステロイド薬の使用状況	EFC14280 試験		EFC14146 試験	
	スクリーニング前より使用	スクリーニング時から使用	スクリーニング前より使用	スクリーニング時から使用
鼻茸スコア				
スクリーニング開始時	6.34±0.97 (344)	6.51±1.04 (81)	6.04±0.93 (213)	6.26±1.06 (46)
治験薬投与開始時	6.06±1.19 (355)	6.23±1.34 (83)	5.71±1.28 (225)	5.90±1.28 (46)
鼻閉重症度スコア				
スクリーニング開始時	2.59±0.50 (342)	2.62±0.49 (79)	2.47±0.51 (215)	2.63±0.49 (43)
治験薬投与開始時	2.42±0.68 (361)	2.45±0.59 (85)	2.31±0.64 (221)	2.53±0.58 (49)

平均値±標準偏差（例数）

表 20 CRSwNP を合併した喘息患者における鼻噴霧用ステロイド薬併用の有無別の安全性の概要（DRI12544 試験及び EFC13579 試験併合集団・300 mg Q2W 投与例）

鼻噴霧用ステロイド薬併用の有無	併用	非併用
全有害事象	47 (95.9)	35 (68.6)
重篤な有害事象	5 (10.2)	3 (5.9)
死亡	0	0
中止に至った有害事象	4 (8.2)	3 (5.9)
副作用	19 (38.8)	11 (21.6)

例数 (%)

機構は以下のように考える。

7.R.2 及び 7.R.3 の検討結果から、鼻噴霧用ステロイド薬併用下において、本剤は全身性ステロイド薬を含む既存の薬物療法や手術ではコントロールが不十分な CRSwNP 患者に対する治療選択肢となり得ると判断している。しかしながら、これらの CRSwNP 患者における鼻噴霧用ステロイド薬の有効性は極めて限定的であったことから、臨床試験で認められた有効性の大部分は本剤投与によるものとして、本剤投与に際し鼻噴霧用ステロイド薬の併用は必須ではないとの申請者の説明は一定程度理解できる。本来であれば、開発段階において本剤単独投与時の CRSwNP 患者に対する有効性及び安全性を検討すべきであったと考えるが、前述した鼻噴霧用ステロイド薬の有効性が極めて限定的であった臨床試験成績を踏まえると、製造販売後に本剤単独投与時においても鼻噴霧用ステロイド薬併用時と同程度の有効性が得られること、また単独投与時の安全性プロファイルを確認することでも許容可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2 における検討のとおり、提出された臨床試験成績から、全身性ステロイド薬、手術等の既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。また 7.R.4 における検討のとおり、本剤は全身性ステロイド薬、手術等の既存治療ではコントロールが不十分な患者に対して使用される薬剤であるとの臨床的位置付けを踏まえると、効能・効果は「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」とし、全身性ステロイド薬等の既存の薬物療法や手術ではコントロールが不十分な患者に本剤を投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は本剤の用法・用量について、以下に示す EFC14280 試験等の成績に基づき、300 mg を 2 週間隔で投与することが適当と考える旨を説明している。

- EFC14280 試験及び EFC14146 試験では、主要評価項目である投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコア (EFC14280 試験のみ) について、プラセボ群と Q2W 群 (Q2W→Q4W 群との併合を含む) との対比較において統計学的に有意な差が認められた (表 10、表 15)
- EFC14280 試験における鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアの投与 52 週時までの経時的推移は、図 3、図 4 及び図 5 のとおりであり、鼻茸スコア及び LMK スコアについては、「ベースラインから投与 52 週時まで」及び「投与 24 週時から投与 52 週時まで」のいずれの変化量についても、Q2W 群の数値が Q2W→Q4W 群の数値を上回った

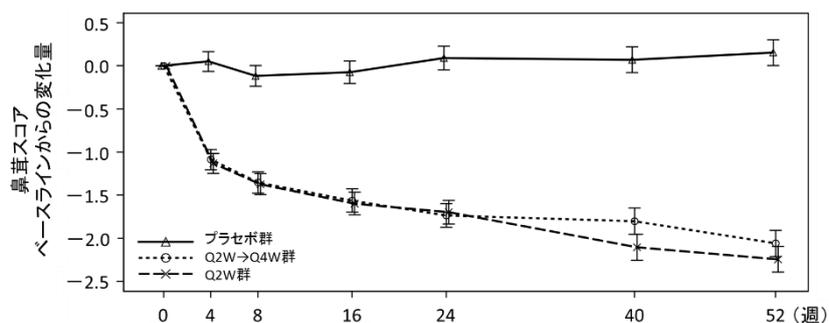


図 3 鼻茸スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) [EFC14280 試験、ITT 集団]

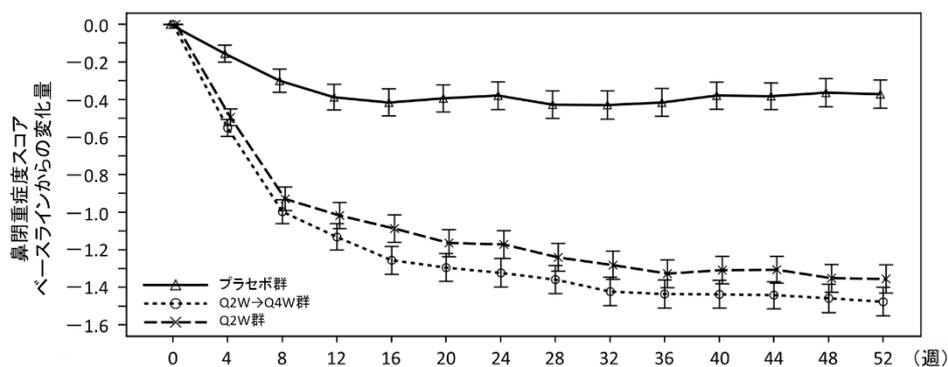


図 4 鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) [EFC14280 試験、ITT 集団]

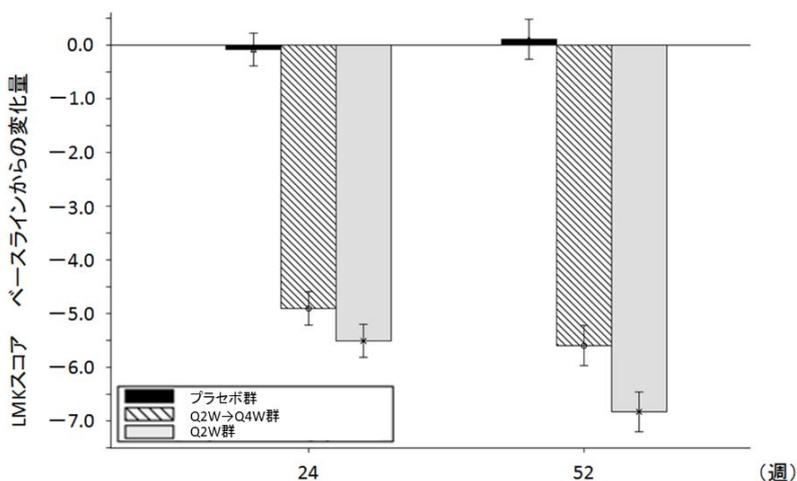


図 5 LMK スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) [EFC14280 試験、ITT 集団]

機構は、以下のように考える。

これまでの検討結果から、CRSwNP に対する本剤の通常用法・用量を 300 mg の 2 週間隔投与とすることは適当と判断した。一方、得られた臨床試験成績に関する以下の点、並びに既承認効能・効果と同様に本剤に関する十分な知識及び CRSwNP 治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで本剤が使用されることを踏まえると、医師が患者の状態を総合的に判断して本剤の用法・用量を選択することは可能であり、300 mg の 2 週間隔投与で症状が安定した患者に対する治療選択肢として 300 mg の 4 週間隔投与を設定することも可能と判断した。ただし、既に添付文書等でも注意喚起されているとおり、喘息等の CRSwNP に合併する他のアレルギー性疾患の症状が本剤投与により変化する可能性があることから、投与間隔の変更に際しては、合併するアレルギー性疾患を担当する医師（合併症担当医）と十分に連携するとともに、患者に対して合併症担当医の指示を遵守するよう指導することが必要である。

- EFC14280 試験における投与 52 週時のすべての有効性評価項目で Q2W→Q4W 群と Q2W 群の間に臨床的に意味のある違いは認められていない（表 14）
- EFC14280 試験の投与 8 週時又は投与 24 週時におけるレスポンド率（鼻茸スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者）の投与 52 週時までのレスポンド率の推移は図 6 のとおりであり、Q2W 投与により有効性が認められた被験者では、投与間隔を Q4W に変更してもその有効性が一定程度維持可能であることが示唆されている

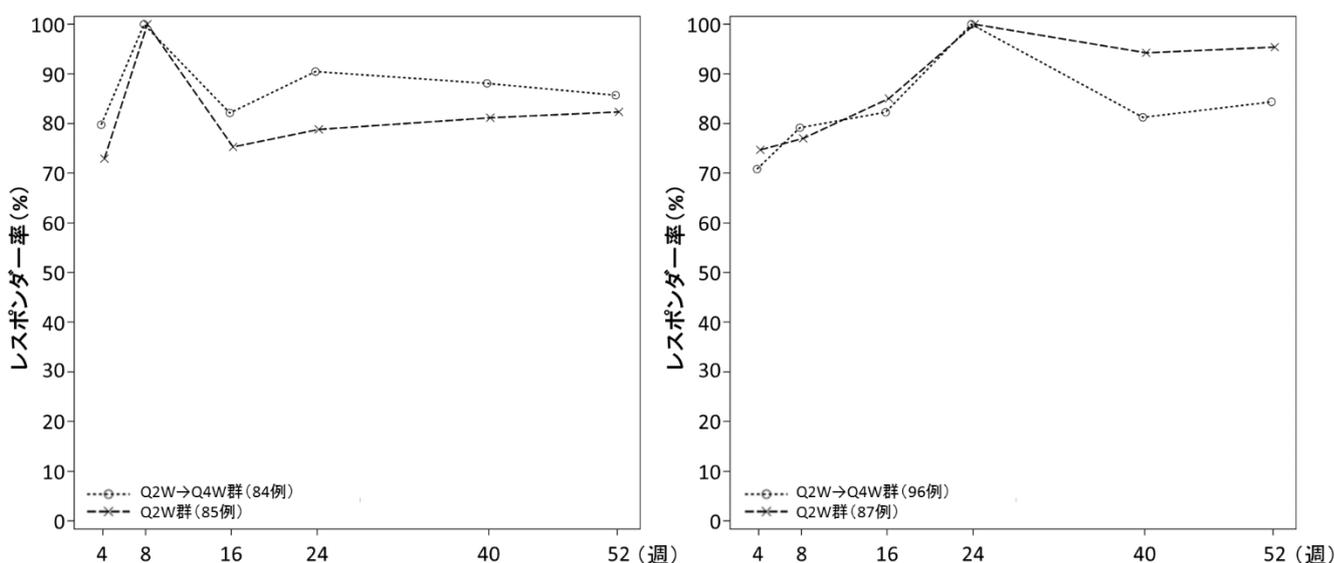


図 6 各時点で鼻茸スコアがベースラインから 1 以上改善した集団におけるレスポンド率の推移 (EFC14280 試験、左：投与 8 週時、右：投与 24 週時)

- EFC14280 試験において、CRSwNP の悪化と関連する副鼻腔炎、鼻茸及び喘息に係る有害事象の発現割合並びに有害事象の発現によらない CRSwNP 又は喘息に対する救済治療の実施例数/件数は、Q2W→Q4W 群と Q2W 群で大きく異ならなかった（表 21）
- 既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、Q2W→Q4W 群及び Q2W 群のいずれの投与群においても新たな安全性上の懸念は認められていない（7.R.3 参照）

表 21 投与期間別の CRSwNP 関連有害事象の発現割合 (EFC14280 試験)

		投与 24 週時まで		投与 24 週時から投与 52 週時まで		
		Q2W→Q4W 群 (148 例)	Q2W 群 (149 例)	Q2W→Q4W 群 (148 例)	Q2W 群 (149 例)	
CRSwNP 関連	急性副鼻腔炎 (PT)	2 (1.4)	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	
	副鼻腔炎 (PT)	3 (2.0)	2 (1.3)	6 (4.1)	4 (2.7)	
	鼻茸 (PT)	2 (1.4)	2 (1.3)	6 (4.1)	4 (2.7)	
	上記の うち	重篤な有害事象	0	0	1 (0.7)	0
		重度な有害事象	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
		救済治療 <sup>a)</sup> を要した有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.4)	4 (2.7)
救済治療 <sup>a)</sup> を行った例数 [件数] <sup>b)</sup>		11 [21]	15 [42]	13 [34]	15 [37]	
喘息関連	喘息 (PT)	4 (2.7)	3 (2.0)	8 (5.4)	2 (1.3)	
	上記の うち	重篤な有害事象	0	0	0	0
		重度な有害事象	0	0	0	0
		救済治療 <sup>a)</sup> を要した有害事象	4 (2.7)	2 (1.3)	5 (3.4)	0
	救済治療 <sup>a)</sup> を行った例数 [件数] <sup>b)</sup>		4 [9]	3 [5]	4 [7]	1 [2]

例数 (%) 又は例数 [件数]

a) CRSwNP 関連の救済治療は全身性ステロイド薬の投与又は手術、喘息の救済治療は全身性ステロイド薬の投与

b) 有害事象の発現にかかわらず CRSwNP 又は喘息に対して救済治療を行った例数 [件数]

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、EFC14280 試験の日本人自己投与例の成績から、以下のように説明している。

EFC14280 試験のうち自己投与が 1 回以上行われた日本人患者は Q2W→Q4W 群 2/17 例、Q2W 群 6/16 例、プラセボ群 6/16 例であった。

日本人自己投与例における投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量に関するプラセボ群との差は表 22 のとおりであり、例数が限られているため日本人部分集団全体 (表 10) との比較には限界があるが、自己投与による有効性への明確な影響は認められなかった。安全性について、有害事象は、Q2W→Q4W 群 100% (2/2 例)、Q2W 群 50.0% (3/6 例)、プラセボ群 83.3% (5/6 例) に認められた。注射部位反応 (HLT) が認められたのは Q2W 群の 1 例 (注射部位紅斑/注射部位反応) のみであった。

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

表 22 日本人自己投与集団における有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団)

	鼻茸スコア		鼻閉重症度スコア		LMK スコア	
	300 mg Q2W 併合群 <sup>a)</sup>	プラセボ群	300 mg Q2W 併合群 <sup>a)</sup>	プラセボ群	300 mg Q2W 併合群 <sup>a)</sup>	プラセボ群
ベースライン	5.94±0.73 (8)	5.83±1.44 (6)	1.96±0.10 (8)	2.55±0.51 (6)	18.25±2.87 (8)	17.83±3.31 (6)
投与 24 週時	3.79±1.44 (7)	6.25±0.88 (6)	0.70±0.60 (8)	2.13±1.09 (6)	11.88±4.58 (8)	17.67±3.56 (6)
ベースラインからの 変化量	-2.36±1.35 (7)	0.42±1.02 (6)	-1.26±0.56 (8)	-0.42±0.74 (6)	-6.38±4.98 (8)	-0.17±0.98 (6)
ベースラインからの 変化量 <sup>b)</sup>	<b>-2.80±0.56 (7)</b>	<b>-0.09±0.83 (6)</b>	<b>-1.09±0.25 (8)</b>	<b>-1.05±0.39 (6)</b>	<b>-6.49±1.36 (8)</b>	<b>-1.77±2.11 (6)</b>
プラセボ群との差 <sup>b)</sup> [95%CI] <sup>b)</sup>	<b>-2.71</b> <b>[-4.49, -0.94]</b>		<b>-0.04</b> <b>[-1.14, 1.06]</b>		<b>-4.72</b> <b>[-9.82, 0.38]</b>	

平均値±標準偏差 (例数)、太字斜体部：最小二乗平均値 [±標準誤差] (例数)

鼻茸に対する手術又は全身性ステロイド薬の投与 (理由は問わない) を受けた被験者の当該治療後のデータは欠測値とされ、当該治療前に得られたベースライン後の最悪値が投与 24 週時の値とされた。当該治療以外で治験薬投与を中止した被験者の欠測値は多重代入法により考慮された。

a) Q2W 群と Q2W→Q4W 群の併合

b) ベースライン値、投与群、喘息/NSAID-ERD の有無、鼻茸に対する手術歴、地域を説明変数とした共分散分析モデル

機構は、以下のように考える。

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

## 7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.2、7.R.3、7.R.4 及び 7.R.6 における検討から、症状安定後の投与間隔の変更も含む承認用法・用量で本剤を単独投与した時の CRSwNP 患者に対する有効性及び安全性を製造販売後に確認することが必要と判断した。また、得られた本剤単独投与時の情報については、医療現場に提供することが必要である。

なお、本剤投与に際しては、既承認効能・効果における安全対策と同様に、CRSwNP の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、他のアレルギー性疾患等の発現時には他科、他施設と連携して対応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことに加え、本剤の投与間隔を変更する場合には合併症担当医と十分に連携することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験責任医師の交代に係る説明文書の作成が行われず、一部の被験者となるべき者を治験に参加させる際に、治験開始時の治験責任医師が作成した説明文書を用いて同意を得ていた
- ・ 治験責任医師の交代に係る説明文書の改訂が行われず、治験継続中の一部の被験者から治験の継続について改めて文書により再同意が得られていなかった

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CRSwNP に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、CRSwNP の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、製造販売後の調査等において、鼻噴霧用ステロイド薬非併用時の有効性について、さらに検討が必要と考える。

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

## 10. その他

臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
鼻茸スコア	鼻内視鏡ビデオ記録を中央読影して、鼻腔の鼻茸の大きさを評価したスコア 各鼻腔におけるスコアは以下に従い、左右鼻腔のスコアを合計する（範囲：0～8） <ul style="list-style-type: none"> <li>0：ポリープなし</li> <li>1：小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁の下には達していない</li> <li>2：中鼻甲介下縁の下に達しているポリープを認める</li> <li>3：大きなポリープが下鼻甲介下縁に達している又はポリープを中鼻甲介の内側に認める</li> <li>4：下鼻腔の完全な閉塞を引き起こしている大きなポリープを認める</li> </ul>
鼻閉重症度スコア	被験者が毎日、過去 24 時間の鼻閉重症度について、0：症状なし、1：軽症、2：中等症、3：重症で評価したスコアの月平均値
LMK スコア	CT 画像による副鼻腔（上顎洞、前篩骨洞、後篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞）の混濁度及び中鼻道自然ルートの閉鎖を以下に従い評価したスコアの合計値 （左右それぞれ最大 12、範囲：0～24） [副鼻腔（上顎洞、前篩骨洞、後篩骨洞、蝶形骨洞、前頭洞）] <ul style="list-style-type: none"> <li>0：異常なし</li> <li>1：部分混濁</li> <li>2：全部混濁</li> </ul> [中鼻道自然ルート] <ul style="list-style-type: none"> <li>0：閉鎖なし</li> <li>2：閉鎖</li> </ul>
全症状スコア	被験者が毎日、鼻閉、嗅覚障害、鼻漏の 3 症状を、それぞれ 0：症状なし、1：軽症、2：中等症、3：重症で評価したスコアの月平均値を合計した値（範囲：0～9）
UPSIT	40 項目の臭気検査正解スコア（範囲：0～40） スコアが小さいほど、嗅覚障害が重症であることを示す。
嗅覚障害スコア	被験者が毎日、過去 24 時間の嗅覚障害の重症度について、0：症状なし、1：軽症、2：中等症、3：重症で評価したスコアの月平均値
SNOT-22	鼻副鼻腔炎における健康関連 QOL 指標（範囲：0～110） 22 項目の質問に対し、0（症状や影響はなかった）から 5（もっとも重度）の 6 段階で評価したスコアの合計値
ACQ-6	喘息コントロールに関する 6 項目の質問に対し、それぞれ 7 段階（0：障害なし～6：最高レベルの障害あり）で評価したスコアの平均値

鼻閉重症度スコア、全症状スコア及び嗅覚障害スコアにおける各症状の重症度は、以下のように定義された。

- 0：症状なし
- 1：軽症（症状があり、かろうじて認識できるが容易に耐えられる）
- 2：中等症（明らかに症状があり煩わしいが、許容できる）
- 3：重症（症状が耐えがたく、日常生活の妨げとなる）

以上

## 審査報告 (2)

令和2年2月14日

### 申請品目

[販売名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ  
[一般名] デュピルマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 平成31年4月25日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

専門協議において、鼻噴霧用ステロイド薬併用下でプラセボに対する本剤の優越性が示されていること、また、製造販売後に鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認される予定も考慮し、審査報告(1)に記載した本剤の有効性に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、手術により長期間再発が認められない患者も一定数存在し(Clin Transl Allergy 2019; 9: 30)、臨床試験において本剤投与中止後の治療効果の維持が限定的である点等は、CRSwNPに対する適切な治療方法を選択するにあたって重要な情報となることから、当該情報を医療現場に提供すべきとの意見が出された。

機構は、図7、図8及び図9に示したEFC14146試験<sup>15)</sup>における鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及びLMKスコアのベースラインからの変化量の推移に係る臨床成績等を医療現場に提供することを申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

<sup>15)</sup> CTD 5.3.5.1-1: 主な選択基準はEFC14280試験と同様であり、MFNS併用下、本剤300mg又はプラセボを2週間隔で24週間皮下投与された後、48週までの24週間は観察期間とされた。

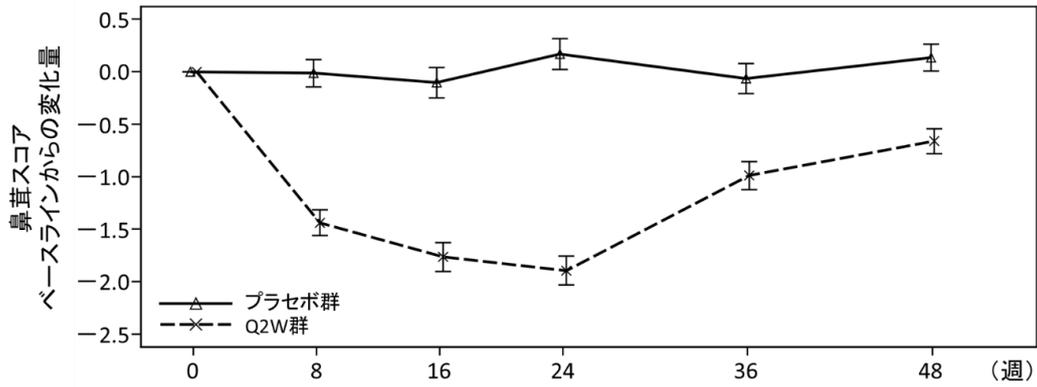


図7 鼻茸スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差） [EFC14146 試験、ITT 集団]

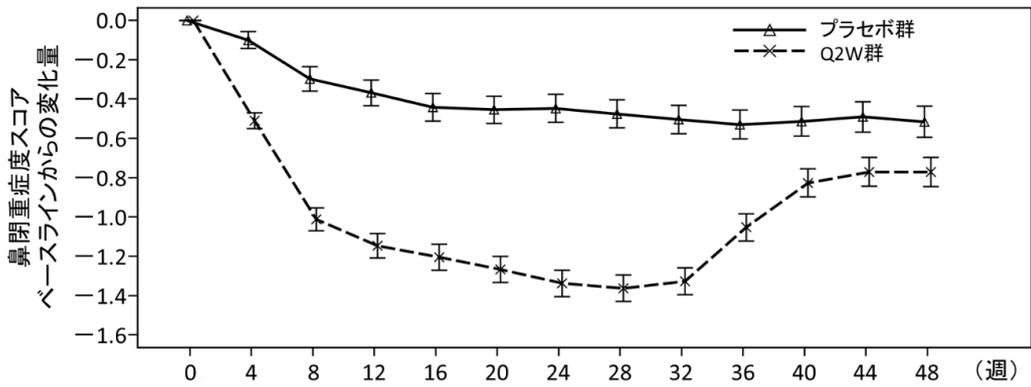


図8 鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差） [EFC14146 試験、ITT 集団]

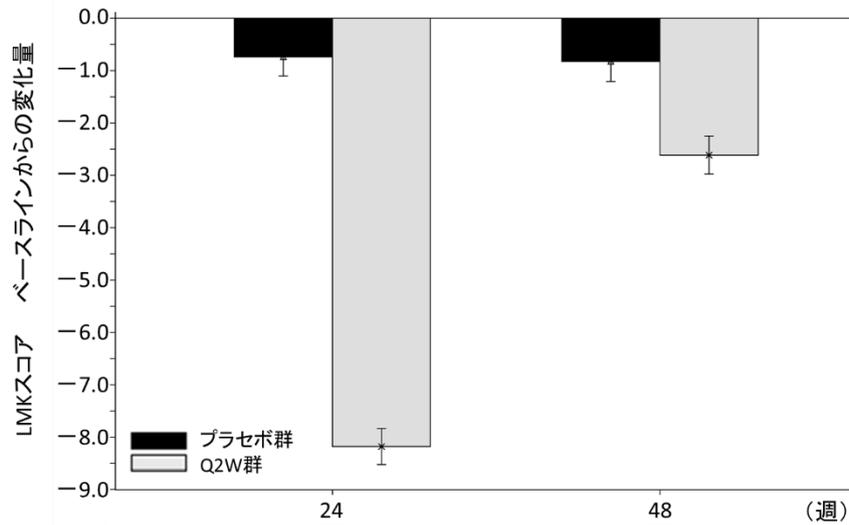


図9 LMKスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差） [EFC14146 試験、ITT 集団]

## 1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、EFC14280試験における投与52週までの有効性について、Q2W→Q4W群とQ2W群で明らかな差は認められていないことから、症状が安定した患者では医師の判断で投与間隔を4週間とすることは適切との意見も出された。

### 1.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の効能・効果及び臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から支持された。

### 1.4 安全性及び医薬品リスク管理計画(案)について

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

機構は、審査報告(1)の「7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表23に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表24に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の日本人CRSwNPに対する有効性及び安全性が、鼻噴霧用ステロイド薬併用下と同程度であることを、製造販売後臨床試験を実施して確認することが必要と判断し、申請者に実施を指示した。なお、当該製造販売後臨床試験は、本来であれば開発段階において検討されるべき事項であり、確実に検討される必要があることから、その旨を承認条件として付すことが適切と判断した。

表23 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な過敏感症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な感染症</li> <li>喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化</li> <li>臨床症状を伴う好酸球増加症</li> <li>免疫原性</li> <li>うつ病及び自殺行為に関連する事象</li> <li>悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤単独投与時の有効性&lt;鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎&gt;</li> </ul>		

(下線部：今回追加)

表24 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査&lt;気管支喘息&gt;</li> <li>市販直後調査&lt;鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎&gt;</li> <li>特定使用成績調査(長期使用に関する調査)&lt;アトピー性皮膚炎&gt;</li> <li>特定使用成績調査(長期使用に関する調査)&lt;気管支喘息&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後臨床試験(単独投与)&lt;鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供&lt;気管支喘息&gt;</li> <li>市販直後調査による情報提供&lt;鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎&gt;</li> <li>医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布</li> <li>患者向け資材(自己注射のためのガイドブック)の作成と配布</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

(下線部：今回追加)

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表25のとおり、既存治療で効果不十分なCRSwNP患者を対象に、投与期間52週間、目標例数を25例とする製造販売後臨床試験を実施し、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討するとともに、投与間隔を変更した被験者における、投与間隔変更後の成績も収集する予定である。

表 25 製造販売後臨床試験計画の骨子（案）

目的	本剤単独投与時の有効性及び安全性の評価
対象患者	既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者（主な選択基準及び除外基準は EFC14280 試験と同様とする。）
投与期間	52 週間（24 週以降は 4 週間隔投与も可能）
予定症例数	25 例
主な評価項目	主要評価項目：投与 24 週時のレスポンス（鼻茸スコアがベースラインから 1 以上改善した被験者）の割合 副次評価項目：鼻茸スコアのベースラインからの変化量、鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量 LMK スコアのベースラインからの変化量、安全性

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

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 8 年 1 月 18 日まで）と設定することが適切と判断する。

### [効能又は効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

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

鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎（手術あるいは全身性ステロイド薬の必要性が低下する既存治療で効果不十分な患者に限る）

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

### [用法及び用量]

アトピー性皮膚炎

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

気管支喘息

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。

鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎

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

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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. 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	—
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC <sub>τ,ss</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to τ at steady state	定常状態における投与後 0 時間から τ 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
HLGT	High-level group term	高位グループ語
HLT	High-level term	高位語
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
K <sub>e</sub>	Elimination rate constant	消失速度定数
LMK	Lund-Mackay	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MFNS	Mometasone furoate nasal spray	鼻噴霧用モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
NSAID-ERD	Non-steroid anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease	非ステロイド性抗炎症薬過敏喘息
PT	Preferred term	基本語
QW	Once every week	1 週間隔
QxW	Once every x weeks	x 週間隔
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SNOT-22	22-item sino-nasal outcome test	—
SOC	System organ class	器官別大分類
UPSIT	University of Pennsylvania smell identification test	ペンシルベニア大学嗅覚識別検査
V <sub>2</sub>	Volume of the central compartment	中央分布容積
V <sub>max</sub>	Maximum target-mediated rate of elimination	標的介在性の消失の最大速度
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ
本薬	—	デュピルマブ (遺伝子組換え)