

審議結果報告書

令和5年6月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] デュピクセント皮下注300mgシリンジ、同皮下注300mgペン
[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] 令和4年6月30日

[審議結果]

令和5年5月29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4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年5月9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、同皮下注 300 mg ペン
[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] 令和4年6月30日
[剤形・含量] 1 シリンジ（2 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[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結節性痒疹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、使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果] 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
アトピー性皮膚炎
結節性痒疹

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。

結節性痒疹

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年3月28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、同皮下注 300 mg ペン
[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] 令和4年6月30日
[剤形・含量] 1 シリンジ (2 mL) 中にデュピルマブ (遺伝子組換え) 300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎
結節性痒疹

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)

[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。

結節性痒疹

通常、成人にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として初回に 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)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
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.....	7
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	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	21
10. その他.....	21

[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」他の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）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 α サブユニット（IL-4R α ）に結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2018 年 1 月にアトピー性皮膚炎に係る効能・効果で承認され、2019 年 3 月に気管支喘息、2020 年 3 月に鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に係る効能・効果でも承認されている。

結節性痒疹（PN）は、慢性痒疹の一病型であり、そう痒を伴う暗褐色で角化性の硬いドーム状又は疣状の結節性皮膚病変が四肢を主体に分布する難治性の皮膚疾患である（診療ガイドライン）。PN 患者は持続するそう痒によって皮膚の擦り及び掻破を繰り返し、掻破部位での炎症増悪により、さらにそう痒が誘発・増強するという悪循環（itch-scratch cycle）に陥る。また、慢性的なそう痒は睡眠不足やうつ症状を引き起こし、患者の QOL に大きく影響する（J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 157-62）。

現在、PN に対する治療としては、皮膚を清潔に保つ、爪を短く切りなるべく掻かない等の基本的なスキンケアを実施した上で、ステロイド外用薬（TCS）が第一選択薬とされ、必要に応じて抗ヒスタミン薬等が併用されているが、既存治療に抵抗性を示す例が存在するとともに、長期にわたる TCS 使用が新たなステロイド抵抗性 PN を作り出している可能性があるとの指摘もある（診療ガイドライン）。

PN の発生機序は完全には解明されていないが、PN 患者の病変では IL-4 及び IL-13 の下流にある STAT6 の活性化並びに IL-4 産生 CD4 及びナチュラルキラー T 細胞の増加が認められている（Br J Dermatol 2011; 165: 990-6、J Invest Dermatol 2021; 141: 2208-18.e14）ことから、本剤が IL-4R α へ結合し IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害することで、PN のそう痒、皮膚病変の線維化等に対して治療効果を示すことが期待され、PN に対する治療薬として開発が進められた。

本剤の PN に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、海外においては、本剤は 2023 年 2 月現在、PN に係る効能・効果で米国、欧州を含む 4 の国又は地域で承認されている。

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。

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 (13.9 ng/mL)、中和抗体 (125 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相試験の成績が提出された。また、参考資料として、母集団薬物動態解析の結果等が提出された。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 5.3.5.1-1：EFC16459 試験 [2019年12月～2021年11月]）

PN 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤 300 mg（初回 600 mg）を 2 週間隔で 24 週間反復皮下投与した時の血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであり、投与 12 週までに定常状態に達した。ADA 陽性例¹⁾ は本剤群 10.3% (7/68 例)、プラセボ群 4.5% (3/67 例) に認められ、中和抗体陽性例は本剤群 5.9% (4/68 例)、プラセボ群 3.0% (2/67 例) に認められた。

表 1 PN 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 (µg/mL)

	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 24 週時
全体集団	48.6±22.6 (66)	55.1±26.1 (66)	59.8±29.5 (67)	60.2±34.7 (65)
外国人部分集団	47.1±23.1 (58)	53.5±26.8 (58)	58.3±30.3 (59)	58.2±35.4 (57)
日本人部分集団	59.6±15.5 (8)	67.0±17.5 (8)	71.3±21.3 (8)	75.0±25.9 (8)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

健康成人被験者、AD 患者及び喘息患者のデータから構築された母集団薬物動態モデル（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 及び最大非線形消失速度 V_{max} に対して共変量として体重を組み込んだ、一次吸収過程、一次消失過程並びに線形性と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）並びに PN 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験²⁾ から得られた血清中本薬濃度データ (143 例、568 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.4) が実施された³⁾。

本薬の PN 患者における薬物動態は、 V_2 、 k_e 、 V_{max} に対して共変量として体重を組み込んだ母集団薬物動態モデルにより記述され、事後評価で検討した内因性及び外因性要因⁴⁾ のいずれも PN 患者における本薬の曝露量に明らかな影響を及ぼさなかった。

推定された定常状態の本薬の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

¹⁾ ベースライン時に陰性かつ治験薬投与下で陽性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められた場合、ADA 陽性と判定された。

²⁾ 国際共同第Ⅲ相試験と同一の対象患者、用法・用量等で実施された。

³⁾ すべての母集団薬物動態モデルのパラメータは疾患横断的な薬物動態モデルの値で固定し、PN 患者の個々の濃度は MAP 確率ベイズ推定により算出し、MAP ベイズ法で国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験のデータを評価した。

⁴⁾ 内因性及び外因性要因として、年齢、性別、人種、民族、クレアチニンクリアランス、アルブミン、ADA 発現状況（陽性、陰性）、ベースライン時の疾患重症度（WI-NRS、IGA PN-S）、併用薬（TCS 又は TCI の使用）、併存疾患（アトピー性疾患の既往歴又は現病歴の有無）が検討された。

表 2 母集団薬物動態モデルを用いて推定した本薬の薬物動態パラメータ

試験	用法・用量	例数	C _{max,SS} (mg/L)	AUC _{τ,SS} (mg·day/L)	C _{trough,SS} (mg/L)
国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16459)	本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) Q2W	65	85.0±35.8	1,070±482	61.7±32.0
海外第Ⅲ相試験 (EFC16460)		74	93.1±37.6	1,170±505	69.2±33.4

平均値±標準偏差

また、国内外の 2 つの第Ⅲ相試験（国際共同第Ⅲ相試験〔EFC16459 試験〕及び海外第Ⅲ相試験〔EFC16460 試験〕）を併合した集団の体重別の定常状態（SS）における本薬の AUC_{τ,SS} は、体重 60 kg 未満、体重 60 kg 以上 90 kg 未満、体重 90 kg 以上でそれぞれ 1,670、1,070、632 mg·day/L と推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験において、外国人部分集団と比較して日本人部分集団で血清中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められた（表 1）が、母集団薬物動態解析（6.2.2 項参照）に用いられた母集団薬物動態モデル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組み込まれており、事後評価において本薬の曝露量に影響を及ぼす因子は新たに特定されていない点を踏まえると、外国人部分集団（72.1 kg）と比較して日本人部分集団（59.6 kg）の平均体重が低かったことによるものと考えられる。また、国内外 2 試験併合集団における体重区分別の投与 24 週時における WI-NRS_{≥4} 改善達成率及び IGA PN-S 0/1 達成率並びに有害事象の発現率は表 3 及び表 4 のとおりであり、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（表 3）、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（表 4）ことから、体重による用量調節は不要と考える。したがって、外国人部分集団と日本人部分集団で認められた曝露量の差は、臨床的に意義のある差ではないと判断した。

表 3 体重区分別の投与 24 週時における WI-NRS_{≥4} 改善達成率及び IGA PN-S 0/1 達成率（国内外 2 試験併合集団）

	WI-NRS _{≥4} 改善達成率		IGA PN-S 0/1 達成率	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団	58.8 (90/153)	19.0 (30/158)	46.4 (71/153)	17.1 (27/158)
60 kg 未満	45.5 (15/33)	20.6 (7/34)	51.5 (17/33)	20.6 (7/34)
60 kg 以上 90 kg 未満	67.7 (63/93)	18.4 (18/98)	44.1 (41/93)	15.3 (15/98)
90 kg 以上	44.4 (12/27)	20.0 (5/25)	48.1 (13/27)	20.0 (5/25)

% (例数)

表 4 体重区分別の有害事象発現率（国内外 2 試験併合集団）

	有害事象		重篤な有害事象	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団	63.8 (97/152)	56.7 (89/157)	3.3 (5/152)	5.7 (9/157)
60 kg 未満	54.5 (18/33)	52.9 (18/34)	3.0 (1/33)	0 (0/34)
60 kg 以上 90 kg 未満	64.1 (59/92)	56.1 (55/98)	5.4 (5/92)	9.2 (9/98)
90 kg 以上	74.1 (20/27)	66.7 (16/24)	3.7 (1/27)	12.5 (3/24)

% (例数)

機構は、申請者の説明を了承した。

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 1,000 未満を低抗体価、1,000 以上 10,000 以下を中程度の抗体価、10,000 超を高抗体価と定義し、以下のように説明している。

国内外 2 試験併合集団における ADA 発現の有無及び区分別の被験者の血清中本薬トラフ濃度は表 5 のとおりであり、高抗体価の ADA は認められなかった。また、ADA 陽性例では ADA 陰性例と比較して曝露量が低下する傾向が認められた。

表 5 ADA 発現の有無及び区分別の血清中本薬トラフ濃度推移（国内外 2 試験併合集団）

		投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 24 週時
ADA 陰性 ^{a)}		54.1±24.2 (128)	60.6±27.2 (128)	65.0±31.2 (129)	67.2±35.5 (119)
ADA 陽性 ^{b)}	低抗体価	35.5±19.6 (9)	38.6±23.8 (9)	41.8±24.4 (9)	40.9±34.1 (9)
	中程度の抗体価	21.0±14.8 (3)	27.5±12.1 (2)	34.7±10.4 (3)	39.2±14.6 (3)
	高抗体価	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)
中和抗体陽性		22.2±12.3 (4)	23.5±10.9 (3)	30.6±11.8 (4)	29.4±22.9 (4)

平均値±標準偏差（例数）、ベースライン時の試料欠測の場合、ベースライン時の ADA は陰性と判定された。

- a) ベースライン時を含むすべての時点で陰性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められなかった場合
b) ベースライン時に陰性かつ治験薬投与下で陽性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められた場合

有効性への影響について、国内外 2 試験併合集団における ADA 発現の有無別及び中和抗体陽性の被験者の投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率及び IGA PN-S 0/1 達成率は表 6 のとおりであり、有効性に対する明確な影響は認められなかった。

表 6 ADA 発現の有無別の投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率及び IGA PN-S 0/1 達成率（国内外 2 試験併合集団）

	WI-NRS \geq 4 改善達成率		IGA PN-S 0/1 達成率	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団	58.8 (90/153)	19.0 (30/158)	46.4 (71/153)	17.1 (27/158)
ADA 陰性 ^{a)}	61.4 (81/132)	18.1 (26/144)	49.2 (65/132)	18.1 (26/144)
ADA 陽性 ^{b)}	54.5 (6/11)	33.3 (1/3)	36.4 (4/11)	0 (0/3)
中和抗体陽性	75.0 (3/4)	50.0 (1/2)	25.0 (1/4)	0 (0/2)

%（例数）、ベースライン時の試料欠測の場合、ベースライン時の ADA は陰性と判定された。

- a) ベースライン時を含むすべての時点で陰性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められなかった場合
b) ベースライン時に陰性かつ治験薬投与下で陽性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められた場合

安全性への影響について、国内外 2 試験併合集団における ADA の有無別の全有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。なお、ADA 陽性例において、アナフィラキシー反応、過敏症反応及び注射部位反応は認められなかった。

表 7 ADA 発現区分別の有害事象発現率（国内外 2 試験併合集団）

	有害事象		重篤な有害事象	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団	63.8 (97/152)	56.7 (89/157)	3.3 (5/152)	5.7 (9/157)
ADA 陰性 ^{a)}	64.4 (85/132)	56.3 (81/144)	4.5 (6/132)	7.6 (11/144)
ADA 陽性 ^{b)}	63.6 (7/11)	66.7 (2/3)	9.1 (1/11)	0 (0/3)
中和抗体陽性	88.9 (8/9)	100 (2/2)	0 (0/9)	0 (0/2)

%（例数）、ベースライン時の試料欠測の場合、ベースライン時の ADA は陰性と判定された。

- a) ベースライン時を含むすべての時点で陰性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められなかった場合
b) ベースライン時に陰性かつ治験薬投与下で陽性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められた場合

以上より、ADA 陽性例で ADA 陰性例と比較して本薬の曝露量が低下する傾向が認められた一方、本剤の有効性及び安全性に臨床的に意義のある違いは示されなかった。なお、PN 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験では ADA 陽性例数が限られていたため、当該結果に基づく ADA の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響の評価には限界がある。

既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験では、特に高抗体価の ADA 発現が本薬の薬物動態のみならず、有効性にも影響を及ぼし、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 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」、平成 31 年 2 月 6 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」、令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」参照）ことから、ADA の発現は有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があることを考慮し、引き続き ADA の発現状況並びに 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、申請者の説明を了承した。

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 8 に示す試験成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲ相試験（EFC16460 試験）²⁾の試験成績が提出された。

表 8 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数 (日本人例数)	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	EFC16459 試験	国際共同	TCS で効果不十分な PN 患者	①75 (8) ②76 (8)	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W で 24 週間皮下投与 ②プラセボを Q2W で 24 週間皮下投与	有効性・安全性 【投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率】

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC16459 試験〔2019 年 12 月～2021 年 11 月〕）

Medium potency⁵⁾以上の TCS で効果不十分な PN⁶⁾患者（目標例数 150 例〔各群 75 例〕⁷⁾を対象に、プラセボに対する本剤の優越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日本、米国、ロシア等の 8 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 9 のとおりであった。

⁵⁾ 米国のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン（J Am Acad Dermatol, 2014; 71: 116-32）に基づく分類。本邦の痒疹診療ガイドライン 2020（日皮会誌 2020; 130: 1607-26）及びアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021（日皮会誌 2021; 131, 2691-777）に基づく分類では以下のクラスの薬剤が含まれる。

low potency：ミディアム/medium potency：ウィークからベリーストロング/high potency：ストロング又はベリーストロング/very high potency：ストロングゲスト

⁶⁾ 以下の所見に基づき、PN と診断された。

① 6 週間以上の持続する慢性そう痒がある。
② 繰り返し掻く病歴又は徴候がある。
③ 多発性の限局性/全身性痒疹の結節性皮膚病変がある。

⁷⁾ 主要評価項目である投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率の期待値として、プラセボ群を 11%、本剤群を 39%と仮定し、有意水準両側 5%の下、15%の脱落率を考慮した場合に少なくとも 90%の検出力を確保できる被験者数として、150 例（各群 75 例）が目標例数とされた。

表9 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・ スクリーニングの3カ月前に皮膚科医によりPNと診断された
- ・ ベースライン前7日間におけるWI-NRSの平均スコアが7以上
- ・ スクリーニング時及びベースライン時に両脚、両腕又は体幹の少なくとも2つの体表面領域に合計20カ所以上かつ、四肢には両側性で対称な痒疹結節を有する
- ・ 過去にmedium potency以上のTCS（必要に応じてTCIを併用）を2週間使用しても痒疹結節数が19個以下を達成若しくは維持できなかった又はTCSが医学的に推奨されない
- ・ ベースライン前7日間のうち5日以上一定の保湿外用薬を1日1～2回使用している
- ・ 18歳以上80歳以下

<主な除外基準>

- ・ PN及び軽症AD以外の薬効評価に影響する可能性がある皮膚疾患がある
- ・ オピオイド、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤等の薬剤使用に続発したPNを有する
- ・ ニューロパチー、精神疾患等の疾患又は症状に続発したPNを有する
- ・ スクリーニング前6カ月以内又はスクリーニング時からベースライン時までに中等症から重症のADと診断された
- ・ スクリーニング期間中に新たに保湿外用薬、TCS若しくはTCIの使用を開始、high potency若しくはvery high potencyのTCSを使用、又はTCIを変更した

本試験は、投与期（24週間）及び後観察期（12週間）から構成され、用法・用量は本剤300mg（初回のみ600mg）又はプラセボをQ2Wで24週間皮下投与することと設定された。また、初回投与時に治験責任医師等が自己投与及び投与後のモニタリングに関する指導、並びに治験責任医師等による初回（1本目）の治験薬投与を行い、初回の2本目の治験薬投与を治験責任医師等の監督の下、自己投与することが可能とされ、以降規定された来院時以外の投与にあたっては自己投与することが可能とされた。

全例でベースライン時の7日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することとされた。また、スクリーニングの2週間以上前からlow potency⁵⁾若しくはmedium potency⁵⁾のTCS又はTCIを同一用法で使用していた場合は当該TCS又はTCIを同一用法で皮膚病変消失まで継続可能とされ、high potency⁵⁾又はvery high potency⁵⁾のTCSを同一用法で使用していた場合は、スクリーニング以降medium potency⁵⁾のTCSを1日1回併用することとされた。全身性の免疫抑制薬/免疫調節薬や光線療法等⁸⁾は併用禁止薬剤又は併用禁止療法とされ、治験責任医師等の判断により救済治療⁹⁾が可能とされた。

無作為化¹⁰⁾された151例（本剤群75例、プラセボ群76例）全例がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化された集団のうち治験薬が投与されなかった1例を除く150例（本剤群75例、プラセボ群75例）が安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は、本剤群4.0%（3/75例）、プラセボ群14.5%（11/76例）に認められ、試験中止理由は同意撤回（本剤群3例、プラセボ群10例）、有害事象（プラセボ群1例）であった。

ITT集団のうち、日本人部分集団は16例（本剤群8例、プラセボ群8例）であり、試験中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与24週時におけるWI-NRS \geq 4改善達成率（定義は10項参照）は表10のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ

⁸⁾ 全身性の免疫抑制薬/免疫調節薬（全身性ステロイド薬、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル等）、生物製剤、光線療法、オピオイド拮抗薬、ガバペンチン、プレガバリン又はサリドマイドの併用は禁止され、これらが投与された場合には治験薬の投与を中止することとされた。また、病巣内ステロイド注射、凍結療法、鎮静性抗ヒスタミン薬、ADやPNに続発する痒みに用いる非鎮静性抗ヒスタミン薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）又は三環系若しくは四環系抗うつ薬の併用も禁止された（SSRI、SNRI及び抗うつ薬はスクリーニングの3カ月前から一定量で使用されている場合を除く）が、これらが投与された場合でも治験薬投与の中止は不要とされた。

⁹⁾ 救済治療としてhigh potency⁵⁾若しくはvery high potency⁵⁾のTCS若しくは新たなTCI製剤を使用すること又は同じTCI製剤の用法・用量を変更して使用することが可能とされたが、可能であれば治験薬投与開始後少なくとも14日間は使用を控えることとされた。

¹⁰⁾ アトピー性疾患（AD、アレルギー性鼻炎/鼻炎結膜炎、喘息又は食物アレルギー等）の既往歴又は現病歴の有無、スクリーニングの2週間以上前からのTCS又はTCIの継続的な使用の有無及び実施国又は地域（北米/欧州/その他）が層別因子とされ、軽症ADを合併する被験者の組入れはアトピー性疾患の既往歴又は現病歴のある被験者の10%まで、アトピー性疾患の既往歴又は現病歴ありの被験者の組入れは全被験者の40～60%とされた。

群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 10 のとおりであった。

表 10 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率	60.0 (45/75)	18.4 (14/76)	62.5 (5/8)	12.5 (1/8)
プラセボ群との差 [95% CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	42.7 [27.8, 57.7] <0.0001		63.6 [28.8, 98.5] —	

% (例数)、投与 24 週以前に併用禁止薬剤及び併用禁止療法又は救済治療を受けた被験者並びに投与 24 週時点が欠測している被験者はノンレスポンドとされた。

a) アトピー性疾患 (AD、アレルギー性鼻炎/鼻炎結膜炎、喘息又は食物アレルギー等) の既往歴又は現病歴の有無、スクリーニングの 2 週間以上前からの TCS 又は TCI の継続的な使用の有無、地域 (アジア/ラテンアメリカ/東欧/西洋諸国) 及びベースライン時の抗うつ薬の使用の有無を層とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準 5%、アトピー性疾患 (AD、アレルギー性鼻炎/鼻炎結膜炎、喘息又は食物アレルギー等) の既往歴又は現病歴の有無、スクリーニングの 2 週間以上前からの TCS 又は TCI の継続的な使用の有無、地域 (アジア/ラテンアメリカ/東欧/西洋諸国) 及びベースライン時の抗うつ薬の使用の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

有害事象は、本剤群 70.7% (53/75 例)、プラセボ群 62.7% (47/75 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 6.7% (5/75 例 [間質性肺疾患、喘息、COVID-19 肺炎、筋骨格系胸痛、甲状腺腺頭癌各 1 例])、プラセボ群 10.7% (8/75 例 [急性心筋梗塞 2 例、神経皮膚炎、アルコール中毒、ホジキン病、COVID-19、敗血症/腸間膜炎、穿孔性十二指腸潰瘍/炎症性腸疾患各 1 例]) に認められ、このうちプラセボ群に認められた敗血症/腸間膜炎については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4.0% (3/75 例) に認められた。

副作用は、本剤群 14.7% (11/75 例)、プラセボ群 13.3% (10/75 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (75 例)	プラセボ群 (75 例)	事象名	本剤群 (75 例)	プラセボ群 (75 例)
偶発的過量投与	5 (6.7)	2 (2.7)	間質性肺疾患	2 (2.7)	0
頭痛	4 (5.3)	4 (5.3)	消化不良	2 (2.7)	0
上咽頭炎	4 (5.3)	3 (4.0)	ざ瘡	2 (2.7)	0
注射部位反応	3 (4.0)	1 (1.3)	毛包炎	1 (1.3)	2 (2.7)
湿疹	3 (4.0)	0	高血圧	1 (1.3)	2 (2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (4.0)	0	喘息	1 (1.3)	2 (2.7)
神経皮膚炎	2 (2.7)	7 (9.3)	COVID-19	0	4 (5.3)
アレルギー性鼻炎	2 (2.7)	2 (2.7)	注射部位疼痛	0	3 (4.0)
結膜炎	2 (2.7)	1 (1.3)	感染性皮膚炎	0	2 (2.7)
咽頭炎	2 (2.7)	0	術後創感染	0	2 (2.7)
上気道感染	2 (2.7)	0	歯感染	0	2 (2.7)
尿路感染	2 (2.7)	0	急性心筋梗塞	0	2 (2.7)
高尿酸血症	2 (2.7)	0	発熱	0	2 (2.7)
浮動性めまい	2 (2.7)	0	例数(%)		

日本人部分集団において、有害事象は本剤群 75.0% (6/8 例)、プラセボ群 75.0% (6/8 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、本剤群で上咽頭炎及びざ瘡各 2 例、プラセボ群で毛包炎及び神経皮膚炎各 2 例であった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 12.5% (1/8 例〔急性心筋梗塞〕) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 25.0% (2/8 例)、プラセボ群 25.0% (2/8 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内外において確立された PN の診断基準はないものの、PN の疾患定義について、本邦の診療ガイドラインでは、四肢伸側を主体に生じる径 1 cm 程度に及ぶ暗褐色で角化性の硬いドーム状又は疣状の結節を主徴とする痒みを伴う孤立性丘疹に特徴づけられる反応性皮膚疾患とされ、海外では通常、腕と脚の伸筋面に対称的に見られる硬くドーム型のそう痒を伴う結節性病変を特徴とする慢性皮膚疾患とされていることから、国内外で臨床像は共通しており、国内外のいずれにおいても病歴や臨床所見から上記のそう痒を伴う結節を確認することで診断されている。また、PN の治療法についても、国内外において第一選択とされている TCS を中心とした痒みに対する対症療法がおこなわれている (J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 1059-65、J Am Acad Dermatol. 2020; 82: 460-8)。

また、既承認効能・効果において、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められておらず (平成 29 年 10 月 26 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」、平成 31 年 2 月 6 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」、令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」参照)、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16459 試験) を中心に、提出された臨床データパッケージにより、日本人 PN 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

また、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における「対象患者」、「有効性の主要評価項目」、「用法・用量」及び「併用薬」について、以下のように説明している。

● 対象患者について

国内外において PN に対して使用可能な承認されている薬剤は TCS や抗アレルギー薬のみであり、TCS で効果不十分又は TCS による治療が推奨されない PN 患者に対して確立された治療はない。本剤は TCS で効果不十分又は TCS による治療が推奨されない患者において使用されるものと考えたことから、第Ⅲ相試験の対象患者は、過去に medium potency 以上の TCS を 2 週間使用 (必要に応じて TCI を併用) しても痒疹結節が多発し、重度のそう痒を呈している又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない患者を選択することとした。

なお、PN 患者の約 20~60%がアトピー性疾患 (AD、アレルギー性鼻炎/鼻炎結膜炎、喘息又は食物アレルギー等) の既往等 (既往歴又は現病歴) を有すると推定されていること (J Invest Dermatol. 2020; 140: 480-3.e4、J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27: 550-7 等) を踏まえ、アトピー性疾患の既往等を有する被験者の割合が実臨床を上回ることがないように、アトピー性疾患の既往等を有する被験者の組入れを全被験者の 40~60%とすることとした。また、できるだけ実臨床を反映した患者層とした上で、主要評価項目の交絡を最小限に抑えるため、アトピー性疾患の既往等を有する被験者の 10%までは軽症 AD を合併する被験者の組入れを許容するが、中等症から重症の AD 患者は除外することとした。

- **有効性の主要評価項目について**

PNは強いそう痒を伴う結節性皮膚病変を特徴とする疾患であり、そう痒は重大なQOLの低下をもたらすPNにおける疾病負荷の主な要因であること及び患者自身の搔破行動に起因して続発した結節性皮膚病変による更なるそう痒の誘発がしばしば認められることから、そう痒が本疾患の主な誘因と考え、AD等の臨床試験においてそう痒の評価に使用されているWI-NRSを評価項目とすることとした。また、慢性そう痒を有する患者を対象とした研究において、本試験の対象患者であるWI-NRSスコアが7以上の患者での臨床的に意味のある最小変化量は3.65と報告されている（Acta Derm Venereol 2019; 99: 1288-90）ことから、主要評価項目は、WI-NRSが4点以上改善した被験者の割合とすることとした。

- **用法・用量について**

PN患者に本剤を投与し、そう痒及び皮膚病変の改善が認められた症例報告（JAMA Dermatol 2019; 155: 121-2、JAMA Dermatol 2019; 155: 118-20等）を参考に、ADに対する承認用法・用量と同一の用法・用量を設定するとともに、投与中止後の症状の再燃を評価するため、本剤の血清中濃度が定量下限未満となるまでの予測時間に基づき、12週間の後観察期間を設定することとした。

- **併用薬について**

皮膚乾燥に伴うそう痒が有効性評価に与える影響を最小限とするため、ベースライン時の7日以上前から保湿外用薬を一定用量で併用することとした。また、PNにおける標準的な治療法（1項参照）を踏まえ、必要に応じて一定のTCS（スクリーニング以前からTCIを使用していた場合にはTCSに加えてTCI）の併用を許容することとした。

機構は、開発計画に関する申請者の以上の説明を了承し、日本人PN患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験成績を中心に、以降において本剤のPN患者に対する有効性及び安全性を評価した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験での主要評価項目の評価時期の変更について

申請者は、主要評価項目の評価時期変更について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の計画時点において主要評価項目の評価時期は、以下の2点を踏まえて投与12週時としたが、国際共同第Ⅲ相試験と同一の対象患者及び試験デザインで実施した海外第Ⅲ相試験において、そう痒及び皮膚病変の改善効果が少なくとも投与24週時まで継続的に増大した¹¹⁾ことから、国際共同第Ⅲ相試験のデータベース固定前に主要評価項目の評価時期を投与24週時へ変更することとした。当該変更は国際共同第Ⅲ相試験の開鍵前に盲検下で実施したことから、国際共同第Ⅲ相試験成績の評価に対する影響はないと考える。

- AD患者を対象とした本剤の臨床試験（R668-AD-1224試験）において、そう痒NRSスコア改善を認めた被験者の割合¹²⁾が投与16週時に最大となった
- 本剤のPN患者に対する症例報告（JAMA Dermatol 2019; 155: 121-2、JAMA Dermatol 2019; 155: 118-

¹¹⁾ 本剤群のWI-NRS \geq 4改善達成率（投与12週時、投与24週時、以下同順）：37.2%（29/78例）、57.7%（45/78例）
本剤群のIGA PN-S 0/1達成率：25.6%（20/78例）、44.9%（35/78例）

¹²⁾ そう痒NRSスコアの日内最高値の週平均がベースライン時から4点以上低下した被験者の割合。「そう痒NRSスコア」は、そう痒を評価する0～10の11段階の横軸スケールで、0が「そう痒なし」、10が「想像できる最悪のそう痒」を表し、24時間以内で最も程度が悪かったそう痒について、その状態を最もよく表す数値に被験者が自分で印を付し得られるスコア。

20 等) ではそう痒の明らかな改善は 3 カ月以内に発現することが示唆された

機構は、以下のように考える。

主要評価項目の評価時期の変更にあたり、検討に用いられた海外第Ⅲ相試験は国際共同第Ⅲ相試験と実施国等を除き同一の試験デザインで同時期に開始された臨床試験であったことを踏まえると、海外第Ⅲ相試験の結果を踏まえて国際共同第Ⅲ相試験の評価時期を変更することは適切とは言えず、試験開始後に変更が必要となることがないよう、十分に検討した上で試験を計画及び実施すべきであったと考える。しかしながら、国際共同第Ⅲ相試験の試験開始時点で規定していた主要評価項目の評価時期における試験結果はプラセボ群 15.8% (12/76 例) に対し本剤群 44.0% (33/75 例) であった (群間差 [95%CI] : 29.2 [14.5, 43.8] %) ことを踏まえると、投与 24 週時の試験結果を中心に、WI-NRS の推移を含む副次評価項目等の成績も合わせて、国際共同第Ⅲ相試験における本剤の PN 患者に対する有効性について検討することは可能と判断した。

7.R.2.2 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。

TCS で効果不十分な PN 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の主要評価項目である、投与 24 週時における WI-NRS ≥ 4 改善達成率は表 10 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された (7.1.1 項参照)。また、主な有効性評価項目の成績は表 12 のとおりであり、PN 患者におけるそう痒、皮膚病変、QOL 等に関するいずれの評価項目でも投与期間中の評価時期において本剤群でプラセボ群を上回る成績が認められ、また本剤の投与中止後に効果の減弱が認められた。日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 12 主な有効性評価項目の成績 (国際共同第Ⅲ相試験、ITT)

評価項目	評価時期	全体集団		日本人部分集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
WI-NRS (OC)	ベースライン	8.6 \pm 0.9 (75)	8.3 \pm 1.1 (76)	8.9 \pm 1.0 (8)	8.5 \pm 0.9 (8)
	4 週	6.5 \pm 2.1 (75)	7.3 \pm 1.5 (69)	7.5 \pm 1.8 (8)	7.2 \pm 1.7 (5)
	8 週	5.3 \pm 2.7 (73)	6.3 \pm 2.0 (58)	5.4 \pm 3.0 (7)	7.7 \pm 2.2 (3)
	12 週	4.6 \pm 2.6 (71)	6.2 \pm 2.1 (56)	4.4 \pm 2.8 (7)	7.8 \pm 2.0 (3)
	24 週	3.8 \pm 2.6 (67)	5.4 \pm 2.4 (44)	3.4 \pm 3.2 (7)	6.8 \pm 3.1 (3)
	後観察期終了時	4.7 \pm 2.9 (53)	4.5 \pm 2.7 (34)	5.2 \pm 2.6 (7)	3、10 (2)
WI-NRS ≥ 4 改善達成率 ^{a)}	4 週	18.7 (14/75)	3.9 (3/76)	12.5 (1/8)	0 (0/8)
	8 週	33.3 (25/75)	10.5 (8/76)	25.0 (2/8)	0 (0/8)
	12 週	44.0 (33/75)	15.8 (12/76)	50.0 (4/8)	0 (0/8)
	24 週※	60.0 (45/75)	18.4 (14/76)	62.5 (5/8)	12.5 (1/8)
	後観察期終了時 ^{b)}	45.3 (29/64)	30.0 (18/60)	50.0 (4/8)	12.5 (1/8)
IGA PN-S (OC)	ベースライン	3.3 \pm 0.5 (75)	3.3 \pm 0.5 (75)	3.4 \pm 0.5 (8)	3.4 \pm 0.5 (8)
	4 週	2.8 \pm 0.8 (74)	3.1 \pm 0.6 (62)	2.5 \pm 0.9 (8)	3.3 \pm 0.5 (4)
	8 週	2.4 \pm 1.0 (70)	2.9 \pm 0.8 (58)	2.1 \pm 1.2 (7)	3.0 \pm 1.0 (3)
	12 週	2.1 \pm 1.2 (72)	2.6 \pm 0.9 (59)	1.6 \pm 1.4 (7)	3.0 \pm 1.0 (3)
	24 週	1.5 \pm 1.1 (67)	2.3 \pm 1.1 (47)	1.0 \pm 1.2 (7)	3.0 \pm 1.0 (3)
	後観察期終了時	1.8 \pm 1.0 (61)	2.2 \pm 1.0 (39)	2.1 \pm 1.5 (7)	3、4 (2)
IGA PN-S 0/1 達成率 ^{a)}	4 週	9.3 (7/75)	1.3 (1/76)	25.0 (2/8)	0 (0/8)
	8 週	16.0 (12/75)	3.9 (3/76)	25.0 (2/8)	0 (0/8)
	12 週	32.0 (24/75)	11.8 (9/76)	50.0 (4/8)	0 (0/8)
	24 週	48.0 (36/75)	18.4 (14/76)	62.5 (5/8)	0 (0/8)
	後観察期終了時 ^{b)}	37.5 (27/72)	15.4 (10/65)	37.5 (3/8)	0 (0/8)
IGA PN-S 0 達成率 ^{a)}	4 週	0 (0/75)	0 (0/76)	0 (0/8)	0 (0/8)
	8 週	5.3 (4/75)	1.3 (1/76)	12.5 (1/8)	0 (0/8)

評価項目	評価時期	全体集団		日本人部分集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
IGA PN-S 0 達成率 ^{a)} (続き)	12 週	8.0 (6/75)	1.3 (1/76)	25.0 (2/8)	0 (0/8)
	24 週	21.3 (16/75)	2.6 (2/76)	37.5 (3/8)	0 (0/8)
	後観察期終了時 ^{b)}	6.9 (5/72)	4.6 (3/65)	12.5 (1/8)	0 (0/8)
WI-NRS \geq 4 改善達成かつ IGA PN-S0/1 達成率 ^{a)}	4 週	4.0 (3/75)	0 (0/76)	12.5 (1/8)	0 (0/8)
	8 週	12.0 (9/75)	0 (0/76)	12.5 (1/8)	0 (0/8)
	12 週	20.0 (15/75)	5.3 (4/76)	25.0 (2/8)	0 (0/8)
	24 週	38.7 (29/75)	9.2 (7/76)	50.0 (4/8)	0 (0/8)
	後観察期終了時 ^{b)}	17.8 (13/73)	13.6 (9/66)	37.5 (3/8)	0 (0/8)
IGA PN-A (OC)	ベースライン	3.3 \pm 0.6 (75)	3.3 \pm 0.6 (75)	3.4 \pm 0.5 (8)	3.5 \pm 0.5 (8)
	4 週	2.6 \pm 0.8 (74)	3.0 \pm 0.7 (62)	2.4 \pm 1.1 (8)	3.5 \pm 0.6 (4)
	8 週	2.1 \pm 1.1 (70)	2.8 \pm 0.8 (58)	2.0 \pm 1.4 (7)	3.0 \pm 1.0 (3)
	12 週	1.8 \pm 1.0 (72)	2.6 \pm 1.0 (59)	1.3 \pm 1.4 (7)	3.0 \pm 1.0 (3)
	24 週	1.2 \pm 1.0 (67)	2.2 \pm 1.1 (47)	1.1 \pm 1.3 (7)	3.0 \pm 1.0 (3)
	後観察期終了時	1.6 \pm 1.1 (61)	1.8 \pm 1.1 (39)	2.1 \pm 1.8 (7)	1、4 (2)
IGA PN-A 0/1 達成率 ^{a)}	4 週	10.7 (8/75)	3.9 (3/76)	25.0 (2/8)	0 (0/8)
	8 週	22.7 (17/75)	3.9 (3/76)	37.5 (3/8)	0 (0/8)
	12 週	34.7 (26/75)	14.5 (11/76)	50.0 (4/8)	0 (0/8)
	24 週	60.0 (45/75)	19.7 (15/76)	62.5 (5/8)	0 (0/8)
	後観察期終了時 ^{b)}	40.3 (29/72)	23.1 (15/65)	37.5 (3/8)	12.5 (1/8)
IGA PN-A 0 達成率 ^{a)}	4 週	0 (0/75)	0 (0/76)	0 (0/8)	0 (0/8)
	8 週	8.0 (6/75)	0 (0/76)	12.5 (1/8)	0 (0/8)
	12 週	10.7 (8/75)	0 (0/76)	37.5 (3/8)	0 (0/8)
	24 週	24.0 (18/75)	2.6 (2/76)	37.5 (3/8)	0 (0/8)
	後観察期終了時 ^{b)}	15.3 (11/72)	7.7 (5/65)	25.0 (2/8)	0 (0/8)
DLQI (OC)	ベースライン	17.8 \pm 7.1 (75)	15.7 \pm 7.3 (75)	9.9 \pm 6.4 (8)	13.8 \pm 4.0 (8)
	4 週	9.7 \pm 6.4 (73)	10.8 \pm 6.6 (64)	5.4 \pm 2.3 (8)	10.6 \pm 5.3 (5)
	8 週	8.3 \pm 6.2 (72)	9.7 \pm 8.0 (58)	3.9 \pm 2.9 (7)	11.0 \pm 9.8 (3)
	12 週	6.7 \pm 5.4 (72)	9.3 \pm 7.7 (59)	2.4 \pm 2.0 (7)	9.3 \pm 9.3 (3)
	24 週	5.7 \pm 5.3 (67)	8.8 \pm 8.9 (47)	2.3 \pm 2.4 (7)	6.7 \pm 4.9 (3)
	後観察期終了時	7.8 \pm 6.8 (59)	6.7 \pm 6.4 (40)	4.7 \pm 2.9 (7)	9、10 (2)
睡眠 NRS (OC)	ベースライン	4.4 \pm 2.4 (75)	4.3 \pm 2.2 (76)	6.1 \pm 1.7 (8)	4.2 \pm 1.4 (8)
	4 週	5.5 \pm 2.0 (75)	4.6 \pm 2.0 (69)	6.4 \pm 1.4 (8)	4.1 \pm 2.1 (5)
	8 週	5.9 \pm 2.1 (73)	5.1 \pm 2.1 (58)	6.8 \pm 1.7 (7)	3.3 \pm 2.7 (3)
	12 週	6.4 \pm 1.9 (71)	5.4 \pm 1.7 (56)	6.9 \pm 1.9 (7)	4.0 \pm 3.0 (3)
	24 週	6.9 \pm 2.0 (67)	5.8 \pm 2.1 (44)	6.7 \pm 2.3 (7)	4.2 \pm 3.2 (3)
	後観察期終了時	6.6 \pm 2.3 (53)	6.3 \pm 2.3 (34)	6.3 \pm 1.7 (7)	1、5 (2)
皮膚疼痛 NRS (OC)	ベースライン	7.2 \pm 2.5 (75)	7.2 \pm 2.3 (76)	4.3 \pm 3.2 (8)	7.0 \pm 2.9 (8)
	4 週	5.1 \pm 2.9 (75)	6.0 \pm 2.7 (69)	3.5 \pm 2.9 (8)	4.1 \pm 4.2 (5)
	8 週	4.1 \pm 3.1 (73)	4.9 \pm 2.8 (58)	2.6 \pm 2.7 (7)	3.6 \pm 5.5 (3)
	12 週	3.3 \pm 2.9 (71)	4.7 \pm 2.8 (56)	1.5 \pm 1.5 (7)	3.7 \pm 5.5 (3)
	24 週	2.6 \pm 2.7 (67)	3.8 \pm 2.9 (44)	0.6 \pm 0.7 (7)	3.3 \pm 5.8 (3)
	後観察期終了時	3.1 \pm 3.1 (53)	3.3 \pm 2.8 (34)	0.9 \pm 1.0 (7)	0、10 (2)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)、2 例の場合は個別値、達成率：% (例数)

※：主要評価項目

a) 投与 36 週までの各評価時点以前に併用禁止薬剤及び併用禁止療法又は救済治療を受けた被験者並びに投与 24 週までの各評価時点が欠測している被験者はノンレスポnderとされた。

b) 後観察期終了時に各評価項目の評価が行われた被験者に対する達成した被験者の割合

また、患者背景別の部分集団の投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率、IGA PN-S 0/1 達成率及び WI-NRS \geq 4 改善達成かつ IGA PN-S 0/1 達成率について、ほぼすべての部分集団でプラセボ群と比較して本剤群の達成率が上回る傾向が認められた (表 13)。

なお、国際共同第Ⅲ相試験では体重区分が 90 kg 以上の集団で本剤群の有効性が認められなかったものの、国内外 2 試験併合集団における体重区分別の解析 (表 3) 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いない。

表 13 患者背景別の部分集団における投与 24 週時の有効性評価項目の成績（国際共同第Ⅲ相試験、ITT）

背景因子		WI-NRS \geq 4 改善達成率		IGA PN-S 0/1 達成率		WI-NRS \geq 4 改善達成かつ IGA PN-S 0/1 達成率	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
全体集団		60.0 (45/75)	18.4 (14/76)	48.0 (36/75)	18.4 (14/76)	38.7 (29/75)	9.2 (7/76)
性別	男性	65.2 (15/23)	21.4 (6/28)	52.2 (12/23)	14.3 (4/28)	39.1 (9/23)	10.7 (3/28)
	女性	57.7 (30/52)	16.7 (8/48)	46.2 (24/52)	20.8 (10/48)	38.5 (20/52)	8.3 (4/48)
年齢	18～64 歳	62.5 (35/56)	19.7 (12/61)	46.4 (26/56)	23.0 (14/61)	35.7 (20/56)	11.5 (7/61)
	65 歳以上	52.6 (10/19)	13.3 (2/15)	52.6 (10/19)	0 (0/15)	47.4 (9/19)	0 (0/15)
体重	60 kg 未満	46.7 (7/15)	23.8 (5/21)	66.7 (10/15)	23.8 (5/21)	46.7 (7/15)	9.5 (2/21)
	60 kg 以上 90 kg 未満	71.7 (33/46)	13.3 (6/45)	47.8 (22/46)	13.3 (6/45)	43.5 (20/46)	6.7 (3/45)
	90 kg 以上	35.7 (5/14)	33.3 (3/9)	28.6 (4/14)	33.3 (3/9)	14.3 (2/14)	22.2 (2/9)
BMI	25 kg/m ² 未満	54.2 (13/24)	21.6 (8/37)	62.5 (15/24)	18.9 (7/37)	45.8 (11/24)	8.1 (3/37)
	25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満	76.0 (19/25)	9.1 (2/22)	44.0 (11/25)	18.2 (4/22)	44.0 (11/25)	9.1 (2/22)
	30 kg/m ² 以上	50.0 (13/26)	25.0 (4/16)	38.5 (10/26)	18.8 (3/16)	26.9 (7/26)	12.5 (2/16)
人種	白人	62.9 (22/35)	17.8 (8/45)	54.3 (19/35)	22.2 (10/45)	42.9 (15/35)	11.1 (5/45)
	黒人／アフリカ系 アメリカ人	50.0 (4/8)	33.3 (1/3)	25.0 (2/8)	0 (0/3)	12.5 (1/8)	0 (0/3)
	アジア人	65.5 (19/29)	20.0 (5/25)	51.7 (15/29)	12.0 (3/25)	44.8 (13/29)	8.0 (2/25)
	その他	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)	33.3 (1/3)	0 (0/3)	0 (0/3)
罹患歴	3 年未満	56.3 (18/32)	18.9 (7/37)	56.3 (18/32)	27.0 (10/37)	43.8 (14/32)	10.8 (4/37)
	3 年以上	62.8 (27/43)	17.9 (7/39)	41.9 (18/43)	10.3 (4/39)	34.9 (15/43)	7.7 (3/39)
ベースライン時の IGA PN-S	3 (中等度)	57.4 (31/54)	20.8 (11/53)	51.9 (28/54)	26.4 (14/53)	40.7 (22/54)	13.2 (7/53)
	4 (重度)	66.7 (14/21)	13.6 (3/22)	38.1 (8/21)	0 (0/22)	33.3 (7/21)	0 (0/22)
ベースライン時の IGA PN-A	1 (ほぼなし)	0 (0/0)	0 (0/1)	0 (0/0)	0 (0/1)	0 (0/0)	0 (0/1)
	2 (軽度)	100 (3/3)	0 (0/3)	66.7 (2/3)	0 (0/3)	66.7 (2/3)	0 (0/3)
	3 (中等度)	48.8 (21/43)	24.4 (10/41)	53.5 (23/43)	26.8 (11/41)	37.2 (16/43)	17.1 (7/41)
	4 (重度)	72.4 (21/29)	13.3 (4/30)	37.9 (11/29)	10.0 (3/30)	37.9 (11/29)	0 (0/30)
軽症 AD 合併	あり	25.0 (1/4)	0 (0/2)	75.0 (3/4)	0 (0/2)	25.0 (1/4)	0 (0/2)
	なし	62.0 (44/71)	18.9 (14/74)	46.5 (33/71)	18.9 (14/74)	39.4 (28/71)	9.5 (7/74)
アトピー性疾患の既往等	あり	63.6 (21/33)	14.3 (4/28)	54.5 (18/33)	17.9 (5/28)	42.4 (14/33)	7.1 (2/28)
	なし	57.1 (24/42)	20.8 (10/48)	42.9 (18/42)	18.8 (9/48)	35.7 (15/42)	10.4 (5/48)
TCS/TCI 併用	あり	61.7 (29/47)	13.3 (6/45)	53.2 (25/47)	11.1 (5/45)	44.7 (21/47)	6.7 (3/45)
	スクリーニング時の TCS の分類が low potency ⁵⁾ 又は medium potency ⁵⁾	63.9 (23/36)	8.3 (2/24)	61.1 (22/36)	16.7 (4/24)	52.8 (19/36)	8.3 (2/24)
	スクリーニング時の TCS の分類が high potency ⁵⁾ 又は very high potency ⁵⁾	50.0 (4/8)	20.0 (4/20)	25.0 (2/8)	5.0 (1/20)	12.5 (1/8)	5.0 (1/20)
	TCI	50.0 (1/2)	0 (0/2)	50.0 (1/2)	0 (0/2)	50.0 (1/2)	0 (0/2)
	なし	57.1 (16/28)	25.8 (8/31)	39.3 (11/28)	29.0 (9/31)	28.6 (8/28)	12.9 (4/31)
抗ヒスタミン薬併用	あり	33.3 (2/6)	10.0 (1/10)	66.7 (4/6)	10.0 (1/10)	33.3 (2/6)	0 (0/10)
	なし	62.3 (43/69)	19.7 (13/66)	46.4 (32/69)	19.7 (13/66)	39.1 (27/69)	10.6 (7/66)
ベースライン時の抗うつ薬併用	あり	55.6 (5/9)	22.2 (2/9)	33.3 (3/9)	11.1 (1/9)	22.2 (2/9)	0 (0/9)
	なし	60.6 (40/66)	17.9 (12/67)	50.0 (33/66)	19.4 (13/67)	40.9 (27/66)	10.4 (7/67)

% (例数)、投与 24 週以前に併用禁止薬剤及び併用禁止療法又は救済治療を受けた被験者並びに投与 24 週時点が欠測している被験者はノンレスポonderとされた。

機構は、以下のように考える。

TCS で効果不十分な PN 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、主要評価項目である投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差を以てプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、その他の有効性評価項目もプラセボ群と比較して本剤群で良好な成績であり、そう痒と皮膚病変は同時期に改善する傾向が認められていることから（表 12）、本剤の PN に対する有効性は示されていると判断した。また、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ており、日本人 PN 患者に対する本剤の有効性も期待できると判断

した。なお、PN 患者に 24 週を超えて投与した際の有効性は確認されていないことから、製造販売後の調査において有効性評価項目に係る情報を収集し、PN 患者へ長期投与時の有効性について検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、PN 患者における本剤の安全性について、PN 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び国内外の 2 つの第Ⅲ相試験（国際共同第Ⅲ相試験〔EFC16459 試験〕及び海外第Ⅲ相試験〔EFC16460 試験〕）を併合した集団における安全性成績並びに既承認効能・効果の患者を対象とした国内外の臨床試験の併合データ等に基づき、以下のように説明している。

各集団における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるものの、PN 患者に対する本剤の投与において、特段の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

また、国際共同第Ⅲ相試験における日本人部分集団の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、全体集団と日本人部分集団における有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、日本人 PN 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

表 14 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象疾患	PN				AD	CRSwNP	喘息	
	国際共同第Ⅲ相試験				国内外 2 試験併合 ^{a)}	国内外 8 試験併合 ^{b)}	国内外 2 試験併合 ^{c)}	国内外 4 試験併合 ^{d)}
	全体集団		日本人部分集団		本剤 投与例 ^{e)} (152 例)	本剤 投与例 ^{e)} (2,484 例)	本剤 投与例 ^{e)} (440 例)	本剤 投与例 ^{e)} (2,597 例)
対象試験								
投与群	本剤群 (75 例)	プラセボ群 (75 例)	本剤群 (8 例)	プラセボ群 (8 例)				
総観察期間 (人・年)	50.2	45.4	5.5	5.3	99.0	1,864.9	428.0	3,167.3
全有害事象	53 (70.7) 215.2	47 (62.7) 201.8	6 (75.0) 225.2	6 (75.0) 241.9	97 (63.8) 183.9	1,920 (77.3) 343.6	349 (79.3) 228.7	1,983 (76.4) 202.4
重篤な有害事象	5 (6.7) 10.3	8 (10.7) 18.5	0	1 (12.5) 19.4	7 (4.6) 7.2	119 (4.8) 6.6	24 (5.5) 5.8	220 (8.5) 7.3
死亡	0	0	0	0	0	2 (<0.1) 0.1	1 (0.2) 0.2	9 (0.3) 0.3
中止に至った有害事象	0	3 (4.0) 6.7	0	0	0	80 (3.2) 4.4	13 (3.0) 3.1	131 (5.0) 4.2
副作用	11 (14.7) 24.5	10 (13.3) 24.6	2 (25.0) 42.3	2 (25.0) 45.3	26 (17.1) 30.1	842 (33.9) 63.3	97 (22.0) 28.0	598 (23.0) 24.4
過敏症	0	1 (1.3) 2.2	0	1 (12.5) 21.3	1 (0.7) 1.0	23 (0.9) 1.2	9 (2.0) 2.1	94 (3.6) 3.1
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	4 (0.2) 0.2	0	5 (0.2) 0.2
注射部位反応	4 (5.3) 8.4	5 (6.7) 11.7	0	0	6 (3.9) 6.3	383 (15.4) 23.6	63 (14.3) 17.0	434 (16.7) 16.6
感染症	18 (24.0) 43.4	22 (29.3) 63.8	4 (50.0) 99.4	3 (37.5) 85.7	37 (24.3) 45.0	1,236 (49.8) 119.1	205 (46.6) 69.8	1,447 (55.7) 85.7
重篤な感染症	1 (1.3) 2.0	2 (2.7) 4.5	0	0	2 (1.3) 2.0	15 (0.6) 0.8	4 (0.9) 0.9	50 (1.9) 1.6
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	5 (3.3) 5.1	195 (7.9) 11.2	9 (2.0) 2.1	45 (1.7) 1.4
皮膚感染	3 (4.0) 6.1	7 (9.3) 16.9	1 (12.5) 19.1	2 (25.0) 49.1	7 (4.6) 7.3	219 (8.8) 12.8	5 (1.1) 1.2	91 (3.5) 2.9
眼障害	2 (2.7) 4.1	3 (4.0) 6.8	0	0	8 (5.3) 8.4	386 (15.5) 23.9	19 (4.3) 4.6	99 (3.8) 3.2
重篤な眼障害	0	0	0	0	0	4 (0.2) 0.2	1 (0.2) 0.2	3 (0.1) 0.1
角膜炎	0	0	0	0	0	44 (1.8) 2.4	0	4 (0.2) 0.1
結膜炎	3 (4.0) 6.1	3 (4.0) 6.9	1 (12.5) 18.5	0	8 (5.3) 8.3	441 (17.8) 27.8	15 (3.4) 3.6	71 (2.7) 2.3
睡眠障害	0	1 (1.3) 2.2	0	1 (12.5) 21.1	0	29 (1.2) 1.6	8 (1.8) 1.9	22 (0.8) 0.7
精神障害	2 (2.7) 4.0	0	0	0	2 (1.3) 2.0	52 (2.1) 2.8	6 (1.4) 1.4	59 (2.3) 1.9
自殺行為関連事象	0	0	0	0	0	1 (<0.1) 0.1	0	0
良性、悪性及び詳細不明の 新生物	2 (2.7) 4.0	1 (1.3) 2.2	0	0	4 (2.6) 4.1	66 (2.7) 3.6	4 (0.9) 0.9	54 (2.1) 1.7
好酸球増加症	0	0	0	0	0	36 (1.4) ^{d)} 2.0	8 (1.8) ^{e)} 1.9	93 (3.6) ^{f)} 3.0
鼻出血	0	0	0	0	0	22 (0.9) 1.2	31 (7.0) 7.6	22 (0.8) 0.7

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

PN 患者対象試験：MedDRA ver.24.1、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) 国際共同第Ⅲ相試験 (EFC16459 試験)、海外第Ⅲ相試験 (EFC16460 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) EFC14280 試験、EFC14146 試験

d) DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験

e) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

f) 当該試験実施時には「臨床症状を伴う好酸球増加症」は特に注目すべき有害事象に設定されていなかった

g) 好酸球数が 3,000/μL を超えた場合、臨床症状の有無によらず有害事象として報告することと規定されていた

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

本剤を PN 患者に長期投与した時の安全性について、申請者は以下のように説明している。

PN の治療に際し、本剤の長期投与が想定されるものの、PN と疾患特性が類似している AD を含む既承認効能での臨床試験において 4,600 例 (うち、日本人 400 例) を超える患者で長期投与時の有効性及

び安全性が検討されており、本剤を長期投与した際の有効性及び安全性について特段の懸念点は見出されていないこと並びに痒疹結節を有する日本人 AD 患者 12 例に本剤を 52 週間投与した症例報告において有効性及び安全性が確認されていること（J Dermatol. 2021; 48: 638-44）から PN 患者を対象とした長期投与試験は実施していない。

これまでに PN 患者に対して 24 週間を超えて本剤を投与した経験はないものの、PN と疾患特性や併用薬を含めた基礎治療が類似している AD 患者における安全性情報を踏まえ、本剤を PN 患者に長期投与した際の安全性について検討した結果は以下のとおりであり、PN 患者に本剤を長期投与した際の安全性に特段の懸念はないと考えている。

- 投与期間 24 週間の PN 患者対象の臨床試験の併合データと AD 患者対象の臨床試験における期間別の有害事象の発現状況の推移は同様の傾向であり（表 15）、投与期間に依存して有害事象が増加する傾向は認められておらず、主な有害事象¹³⁾も同様であった。

表 15 期間別の有害事象の発現状況の推移

	1～28 日	29～56 日	57～84 日	85～112 日	113～140 日	141～168 日
PN 国内外 2 試験 ^{a)} 併合 (投与期間：24 週間)	21.7 (33/152)	22.4 (34/152)	21.9 (33/151)	13.2 (20/151)	8.6 (13/151)	12.7 (19/150)
AD 国際共同第Ⅲ相試験 R668-AD-1224 試験 (TCS 併用) (投与期間：52 週間)	42.8 (182/425)	41.7 (172/412)	30.4 (123/405)	26.0 (104/400)	20.1 (79/393)	24.4 (95/390)
AD 国内外 3 試験 ^{b)} 併合 (投与期間：16 週間)	39.9 (418/1,047)	32.0 (329/1,027)	27.8 (282/1,014)	24.3 (245/1,008)	3.8 (37/965)	

% (例数)

a) 国際共同第Ⅲ相試験（EFC16459 試験）、海外第Ⅲ相試験（EFC16460 試験）

b) 国際共同第Ⅱ相試験（R668-AD-1021 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験）、海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1416 試験）（いずれも単独投与試験）

- AD 患者を対象とした 52 週間の長期投与試験（R668-AD-1224 試験、TCS 併用投与試験）において、本剤群で認められた有害事象の発現頻度及び認められた事象は、原疾患の事象（アトピー性皮膚炎）を除いて、最初の 24 週間と同様であった（表 16）。

表 16 いずれかの投与期間で 5%以上に認められた有害事象（R668-AD-1224 試験、本剤 300 mg Q2W 群）

事象名	投与 24 週まで		投与 24 週から投与 52 週まで	
	本剤群 (110 例)	プラセボ群 (315 例)	本剤群 (110 例)	プラセボ群 (315 例)
有害事象	80.9 (89)	74.3 (234)	75.5 (83)	73.0 (230)
アトピー性皮膚炎	13.6 (15)	33.7 (106)	40.9 (45)	35.9 (113)
上気道感染	7.3 (8)	7.0 (22)	6.4 (7)	6.7 (21)
注射部位反応	11.8 (13)	6.7 (21)	5.5 (6)	4.1 (13)
頭痛	3.6 (4)	5.1 (16)	0.9 (1)	2.2 (7)

% (例数)

- AD 患者を対象に使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的に実施され

¹³⁾ 本剤群（300 mg Q2W）で 3 例以上かつプラセボ群と比較して本剤群で 1%以上多く認められた有害事象は以下のとおり。

PN 国内外 2 試験併合（投与期間：24 週間）：上咽頭炎、結膜炎、浮動性めまい、アレルギー性結膜炎、下痢、湿疹、筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び偶発的過量投与

AD 国際共同 R668-AD-1224 試験（投与 24 週まで、TCS 併用）：鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、眼乾燥、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、注射部位反応、血中乳酸脱水素酵素増加及び靭帯捻挫

AD 国内外 3 試験併合（投与期間：16 週間、単独投与）：結膜炎、口腔ヘルペス、注射部位反応、頭痛、関節痛、下痢、アレルギー性結膜炎、咳嗽及び好酸球増加症

た製造販売後の調査¹⁴⁾において、安全性解析対象症例として971例¹⁵⁾の調査票が回収された。20●●年●●月●●日までにデータベース固定された安全性解析対象症例963例において14.8% (142/963例)で副作用が認められたが、投与期間に依存して副作用の発現頻度が上昇する傾向は認められていない¹⁶⁾。また、20●●年●●月●●日以降に固定された残りの安全性解析対象症例8例においても新たな安全性上の懸念は認められていない¹⁷⁾。

機構は、本剤のPN患者における安全性について以下のように考える。

患者背景、併用薬等が試験間で異なるため比較には限界があるものの、既承認の他疾患における本剤の安全性プロファイルと比較して、PN患者における本剤投与時の安全性プロファイルに現時点で明らかに異なる傾向は示唆されていないと判断した。また、PN患者に対する本剤長期投与時の安全性については、AD等の既承認効能・効果を対象とした臨床試験及び製造販売後調査の成績から、一定程度、推察可能とは考えるものの、PN患者における24週間を超える本剤の投与経験はないことから、PN患者を対象とした製造販売後の調査を実施して長期投与時の安全性等の情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供することが適切と判断した。

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.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

現時点におけるPNの治療体系を踏まえて対象患者等を設定した臨床試験(7.R.1項参照)で得られた本剤の有効性(7.R.2項参照)及び安全性(7.R.3項参照)を踏まえると、本剤は適切な既存治療を行っても痒疹結節が複数の部位に多発し、重度のそう痒を呈している又は安全性上の理由等からTCSが推奨されないPN患者に対する治療選択肢になると判断した。

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、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2項、7.R.3項及び7.R.4項における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」と設定することは可能と判断した。また、7.R.4項に記載の本剤の臨床的位置付けを踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、本剤は既存治療であるTCSによる治療を一定期間行っても痒疹結節が複数の部位に多発し、重度のそう痒を呈している患者に対して投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、PNの診断基準は国内外ともに策定されていないことを踏まえると、PNの治療に精通した医師が、最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床

¹⁴⁾ 調査予定症例数は安全性解析対象症例として900例、調査期間は20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日

¹⁵⁾ 登録期間満了である20●●年●●月●●日までに●●例が登録され、調査票回収不能●●例を除く●●例の調査票が回収され、うち医師の署名なし●●例、有害事象の有無が不明●●例、登録期間超過●●例を除く971例が安全性解析対象症例とされた。

¹⁶⁾ AD患者を対象とした製造販売後調査(20●●年●●月●●日データ固定)における期間別の副作用の発現状況の推移は以下のとおり。
1～28日:2.0%(19/963例)、29～56日:5.5%(52/953例)、57～84日:3.4%(32/933例)、85～112日:2.0%(18/922例)、113～140日:1.1%(10/910例)、141～168日:0.5%(4/886例)、169～365日:1.7%(15/870例)、366～730日:0.4%(3/785例)、731日以上:0%(0/671例)

¹⁷⁾ 追加された安全性解析対象症例8例のうち2例に副作用(結膜炎2例[いずれも非重篤])が認められ、発現日は46日及び発現日不明であった。

症状や全身検索に基づいて、他の皮膚疾患との鑑別を行い、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に評価し、本剤の投与の適否を慎重に判断されることが重要であることから、添付文書等において臨床試験における対象患者並びに当該臨床試験における有効性及び安全性の試験成績等を情報提供するとともに、患者選択に資する情報を資材で適切に提供する必要があると判断した。

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.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、国際共同第Ⅲ相試験で設定された用法・用量で本剤の PN 患者に対する有効性が確認されており、安全性は許容可能と考えられたことから、本剤の用法・用量を申請のとおり、「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。」と設定することは可能と判断した。

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.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、国際共同第Ⅲ相試験の日本人自己投与例の成績¹⁸⁾から、以下のように説明している。

有効性について、1 回以上自己投与が行われた日本人 PN 患者における自己投与の有無別の投与 24 週時における WI-NRS \geq 4 改善達成率及び IGA PN-S 0/1 達成率は表 17 のとおりであり、いずれの評価項目においても医療従事者投与集団と同程度の達成率とはならなかったものの、自己投与集団の例数が限られており、少なくともプラセボ群よりも本剤群で高い結果が得られた。なお、本剤を自己投与例した 3 例の血清中本薬トラフ濃度の推移は表 18 のとおりであり、全体集団での血清中本薬トラフ濃度（表 1）と同程度であったことから、PN 患者において本剤を適切に自己投与することは可能と考えられる。

表 17 日本人 PN 患者における自己投与の有無別の有効性評価項目の成績（国際共同第Ⅲ相試験）

	自己投与集団		医療従事者投与集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
WI-NRS \geq 4 改善達成率	33.3 (1/3)	0 (0/4)	80.0 (4/5)	25.0 (1/4)
IGA PN-S 0/1 達成率	33.3 (1/3)	0 (0/4)	80.0 (4/5)	0 (0/4)

% (例数)

表 18 日本人 PN 患者における本剤自己投与時の血清中本薬トラフ濃度推移（国際共同第Ⅲ相試験）

	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 24 週時
#1	38.8	55.2	71.0	81.5
#2	70.8	61.4	74.6	74.3
#3	71.0	75.6	69.4	61.4

$\mu\text{g/mL}$

¹⁸⁾ 国際共同第Ⅲ相試験で自己投与可能とされていたものの、自己投与の有無について一律の情報収集を行う計画とされていなかったことから、日本人患者のみを対象として投与日誌の情報から自己投与の有無が判断された。

安全性について、日本人自己投与例における有害事象は本剤群 66.7% (2/3 例)、プラセボ群 50.0% (2/4 例) に認められ、認められた事象は、本剤群で結膜炎、穿刺部位出血、ざ瘡、上咽頭炎及び齲蝕各 1 例、プラセボ群でウイルス性腸炎、喘息、咳嗽及び発疹各 1 例であった。このうち、本剤群で認められた穿刺部位出血については注射に関連する有害事象であると考えられたが、軽度であり対症治療を行わずに同日中に回復しており、その後の当該被験者における自己投与においては自己投与に関連した有害事象は認められなかった。

なお、自己投与の有無による本剤の有効性及び安全性への影響は、既承認効能で実施した臨床試験でも評価されており、自己投与の有無による本剤の有効性及び安全性への影響は認められていない。

以上より、日本人 PN 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ている。

機構は、以下のように考える。

日本人 PN 患者における本剤の自己投与経験は限られているものの、臨床試験において自己投与時の有効性及び安全性に現時点で特段の問題は示唆されておらず、既承認効能である AD 患者等に対する自己投与時と同様に、添付文書の重要な基本的注意の項において、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と判断した。

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.3 項における検討のとおり、PN 患者を対象とした投与 24 週までの臨床試験成績からは、既承認効能・効果における安全性リスクを上回るような新たな懸念は示唆されておらず、PN 患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。しかしながら、PN 患者に対して 24 週間を超えて本剤を投与した際の安全性及び有効性の情報は得られていないことから、製造販売後の調査等を実施し、情報収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、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、PN の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、他のアレルギー性疾患等の発現時には他科、他施設と連携して対応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことが重要と判断した。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、本品目の既存治療で効果不十分な PN 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。本品目は既存治療で効果不十分な PN における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人 PN 患者における使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性について、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

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
WI-NRS	被験者自身が過去 24 時間における最悪のそう痒の程度を、0「かゆみなし」～10「想像しうる最悪のかゆみ」の計 11 段階のスケールで評価する方法。
WI-NRS \geq 4 改善達成率	WI-NRS の週平均がベースライン時から 4 以上改善を達成した被験者の割合
IGA PN-S	医師による結節の個数に基づく疾患の病期の評価スコアで、以下の 5 段階からなる。 0＝なし（結節なし：0 個） 1＝ほぼなし（結節数：約 1～5 個） 2＝軽度（結節数：約 6～19 個） 3＝中等度（結節数：約 20～100 個） 4＝重度（結節数：100 個超）
IGA PN-S 0/1、0 達成率	IGA PN-S が 0 若しくは 1、又は 0 を達成した被験者の割合
IGA PN-A	医師による PN の活動性の評価スコアで、以下の 0～4 の 5 段階からなる。 0＝なし（結節に掻破痕又は痂皮がない） 1＝ほぼなし（結節の 10%以下に掻破痕又は痂皮がある） 2＝軽度（結節の 11～25%に掻破痕又は痂皮がある） 3＝中等度（結節の 26～75%に掻破痕又は痂皮がある） 4＝重度（結節の 76～100%に掻破痕又は痂皮がある）
IGA PN-A 0/1、0 達成率	IGA PN-A が 0 若しくは 1、又は 0 を達成した被験者の割合
DLQI	被験者自身が過去 1 週間の健康関連の QOL（HRQoL）に対する皮膚疾患の影響を評価する方法で、10 項目の質問に対し 4 段階又は 3 段階で評価する。 総スコアの範囲は 0～30 であり、スコアが高いほど HRQoL が低いことを表す。
睡眠 NRS	被験者自身が前夜の睡眠の質を、0「考えうる最悪の睡眠」～10「考えうる最良の睡眠」の計 11 段階のスケールで評価する方法。
皮膚疼痛 NRS	被験者自身が過去 24 時間における最悪の皮膚の疼痛の程度を、0「痛みなし」～10「考えうる最悪の痛み」の計 11 段階のスケールで評価する方法。

また、7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
過敏症	過敏症（狭義 SMQ）のうち、有害事象治療若しくは対処療法あり、又は治療薬に対する措置が「治験薬の投与中止」若しくは「治験薬投与中断」のいずれかに該当する事象で、関連する全身性過敏症事象を選択するための盲検下における医学的レビューで特定された事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応（狭義 SMQ）用語、又はアルゴリズムの基準に合致した互いの事象は 24 時間以内に発現した 2 つ以上の PT の発現に基づき臨床開発プログラムで同定された事象（アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書第 18.1 版））
注射部位反応	注射部位反応（HLT）
感染症	感染症および寄生虫（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫（SOC）のうち重篤な事象
ヘルペスウイルス感染	ヘルペスウイルス感染（HLT）
皮膚感染	皮膚および皮下組織感染および外寄生（HLGT）、皮膚組織および軟部組織感染（HLT）、術後創感染、創傷感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、細菌性創感染、ウイルス性創感染、真菌性創感染、蠕虫性創感染、霰粒腫、麦粒腫、皮膚乳頭腫（PT）

項目	定義
眼障害	眼障害 (SOC)
重篤な眼障害	眼障害 (SOC) のうち重篤な事象
角膜炎	角膜炎、潰瘍性角膜炎、アレルギー性角膜炎、アトピー性角結膜炎、眼部単純ヘルペス、ヘルペス眼感染、角膜感染 (PT)
結膜炎	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、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血 (PT)
睡眠障害	睡眠障害 (HLGT)
精神障害	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、精神病性障害、大うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害、双極性障害 (PT)
自殺行為関連事象	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)
良性、悪性及び詳細不明の新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (SOC)
好酸球増加症	好酸球障害 (HLT)、好酸球数増加 (PT)
鼻出血	鼻出血 (PT)

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 5 月 8 日

申請品目

[販 売 名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン
[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] 令和 4 年 6 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・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、以下の意見が出された。

- 他疾患に伴い痒疹結節が認められる場合もあり、本剤の投与に際しては、他の皮膚疾患との鑑別診断を適切に行った上で、PN と診断されることが重要と考える。

機構は、審査報告 (1) に示した検討及び専門協議における議論を踏まえ、添付文書の警告及び効能又は効果に関連する注意において、PN 患者に対する本剤投与時には、PN の治療に精通した医師が最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行う旨を、また本剤は、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、TCS 等による治療を一定期間施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いる旨を注意喚起することが適切と判断した。以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに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、製造販売後の検討事項及び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、「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での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 19 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、並びに表 20 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、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 19 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"> 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化 臨床症状を伴う好酸球増加症 免疫原性 うつ病及び自殺行為に関連する事象 悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 本剤単独投与時の有効性<鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎> 本剤長期投与時の有効性<結節性痒疹> 		

(下線部：今回追加)

表 20 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"> 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)<アトピー性皮膚炎> 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)<気管支喘息> 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)<結節性痒疹> 	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後臨床試験(単独投与)<鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎> 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)<結節性痒疹> 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布 患者向け資材(自己注射のためのガイドブック)の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(下線部：今回追加)

申請者は、表 21 のとおり、既存治療で効果不十分な PN 患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 21 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な PN 患者
観察期間	1年間
予定症例数	100 例(安全性解析対象症例として)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：重篤な過敏症、重篤な感染症、喘息等の合併するアレルギー疾患の症状悪化、臨床症状を伴う好酸球増加症、うつ病及び自殺行為に関連する事象、悪性腫瘍 患者背景(年齢、体重、重症度、罹病期間、アトピー性疾患の既往等) 本剤の投与状況 前治療歴 併用薬剤、併用療法・有害事象 有効性に関する検討事項：長期投与時の有効性(IGA PN-S、IGA PN-A、WI-NRS、DLQI 等)

機構は、これらの対応を了承し、収集した情報については、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、以下の効能・効果及び用法・用量で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ことから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎

結節性痒疹

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）

（申請時から変更なし）

[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。

結節性痒疹

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 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。

（申請時から変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{τ,SS}	Area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state	定常状態における投与間隔での濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CD	Cluster of differentiation	表面抗原
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max,SS}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
C _{trough,SS}	Trough serum concentration at steady state	定常状態における血清中トラフ濃度
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚の状態に関するアンケート
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連の生活の質
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般評価
IGA PN	Investigator's global assessment for prurigo nodularis	結節性痒疹に関する医師による全般評価
IGA PN-A	IGA PN-Activity	—
IGA PN-S	IGA PN-Stage	—
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
k _e	Elimination rate constant	消失速度定数
MAP	Maximum a posteriori	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OC	Observed case	—
PN	Prurigo nodularis	結節性痒疹
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
Q2W	Once every 2weeks	2週間間隔
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SNRI	Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SOC	System organ class	器官別大分類
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用薬
V ₂	Volume of the central compartment	中央分布容積
V _{max}	Maximum target-mediated rate of elimination	標的介在性の消失の最大速度
WI-NRS	Worst-itch numeric rating scale	—

略語	英語	日本語
アトピー性疾患の既往等		アトピー性疾患の既往歴又は現病歴
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内外 2 試験併合集団		国際共同第Ⅲ相試験（EFC16459 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC16460 試験）を併合した集団
診療ガイドライン		痒疹診療ガイドライン 2020（日皮会誌 2020; 130: 1607-26）
本剤		デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン
本薬		デュピルマブ（遺伝子組換え）