

審議結果報告書

令和6年2月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ①デュピクセント皮下注300mgシリンジ、②同皮下注300mgペン、③同皮下注200mg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] ①、②令和5年3月31日
③令和5年11月2日

[審議結果]

令和6年2月5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6年1月16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] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、③同皮下注 200 mg シリンジ
- [一般名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] ①②令和5年3月31日、③令和5年11月2日¹⁾
- [剤形・含量] ①②1 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
③1 シリンジ（1.14 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 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、本品目のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹患者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、本剤の長期投与時を含めた使用実態下での本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

- [効能又は効果] ①②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
特発性の慢性蕁麻疹

¹⁾ 令和5年3月31日に剤形追加及び特発性の慢性蕁麻疹の新効能及び新用量に係る医薬品として申請されていたが、アトピー性皮膚炎に係る新用量の追加にあわせて200 mg シリンジ製剤が令和5年9月に承認されたことから、令和5年11月に特発性の慢性蕁麻疹の新効能及び新用量の追加に係る医薬品として再申請された。

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）

③ 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

特発性の慢性蕁麻疹

（下線部追加、点線部は令和5年6月26日付けで変更）

[用法及び用量] ①②

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。

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

結節性痒疹

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 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。

特発性の慢性蕁麻疹

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。

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

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

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。

③

アトピー性皮膚炎

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

（下線部追加、点線部は令和 5 年 6 月 26 日付け又は令和 5 年 9 月 25 日付けで変更）

[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11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] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、③同皮下注 200 mg シリンジ
- [一般名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] ①②令和5年3月31日、③令和5年11月2日¹⁾
- [剤形・含量] ①②1 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
③1 シリンジ（1.14 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤

- [申請時の効能・効果] ①②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
特発性の慢性蕁麻疹

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）

- ③ 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
特発性の慢性蕁麻疹

（下線部追加）

- [申請時の用法・用量] ①②
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。

¹⁾ 令和5年3月31日に剤形追加及びCSUの新効能及び新用量に係る医薬品として申請されていたが、アトピー性皮膚炎に係る新用量の追加にあわせて200 mg シリンジ製剤が令和5年9月に承認されたことから、令和5年11月にCSUの新効能及び新用量の追加に係る医薬品として再申請された。

特発性の慢性蕁麻疹

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。

通常、12 歳以上 18 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

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。

③

アトピー性皮膚炎

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

特発性の慢性蕁麻疹

通常、12 歳以上 18 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

(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4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略4
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5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略5

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	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	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21
10. その他.....	22

[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（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 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。本邦では、2018 年 1 月に 300 mg シリンジ製剤がアトピー性皮膚炎（AD）に係る効能・効果で承認されて以降、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎及び結節性痒疹に係る効能・効果で承認されており、2020 年 9 月に 300 mg ペン製剤、2023 年 9 月に 200 mg シリンジ製剤も承認されている。

蕁麻疹は、皮膚の肥満細胞の脱顆粒により皮膚組織内に放出されたヒスタミン等の化学物質により、血管拡張（紅斑）、血漿成分の漏出（膨疹）及び痒みが生じる疾患である。蕁麻疹の主たる病型として、特定の刺激、負荷等により症状が誘発される「刺激誘発型」、明らかな誘因なく自発的に膨疹が出現する「特発性」、皮膚又は粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫である「血管性浮腫」、及び「蕁麻疹関連疾患²⁾」に分類される。特発性の蕁麻疹は、発症からの期間が 6 週間以内のもの（急性蕁麻疹）と 6 週間を越えたもの（慢性蕁麻疹 [CSU]）に大別され（診療ガイドライン）、いずれについても治療に当たっては、第一選択薬として第二世代のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）が用いられ、抗ヒスタミン薬の変更、増量等を行っても十分な効果が得られない場合に補助的治療薬（ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬³⁾、ロイコトリエン薬³⁾等）の併用や経口の副腎皮質ステロイド、オマリズマブ⁴⁾等の投与が行われる。特発性の蕁麻疹は一般に生命予後は良いが、日常生活に支障を来すほど重篤化することもあり、特に抗ヒスタミン薬のみで症状が制御できない例では年余にわたり症状が続くことが多い（診療ガイドライン）。

CSU では基本的に病態の全体像を説明し得る原因の特定は不能であるが、IL-4 及び IL-13 欠損マウスで肥満細胞の脱顆粒能が低下したとの報告（J Immunol 2005; 174: 7716-24）があること、CSU 患者に本剤を投与し、蕁麻疹の改善が認められたとの症例報告（J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1659-61）があること等から、本剤が CSU に対して治療効果を示すことを期待し、本剤の CSU に対する開発が行われた。

本剤の CSU に対する臨床開発は、20██年██月から開始され、今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相成績等に基づき、2023 年 3 月及び 11 月に本剤の 300 mg シリンジ製剤、300 mg ペン製剤及び 200 mg シリンジ製剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、2023 年 11 月現在、本剤は米国、欧州を含む 60 以上の国又は地域で承認されているが、CSU に係る効能・効果を取得している国又は地域はない。

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。

²⁾ 蕁麻疹様血管炎、色素性蕁麻疹並びに Schnitzler 症候群及びクリオピリン関連周期熱症候群

³⁾ 本邦では蕁麻疹に係る効能・効果を有していない

⁴⁾ 成人及び 12 歳以上の小児における特発性の慢性蕁麻疹のみ

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）〕によりそれぞれ測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として CSU 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績が、参考資料として母集団薬物動態解析の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC16461 試験 Study A〔2020年2月～2020年12月〕及び CTD 5.3.5.1-2：EFC16461 試験 Study B〔2020年12月～2021年12月〕）

CSU 患者を対象とした EFC16461 試験 Study A（6歳以上）及び Study B（12歳以上）において、表1の年齢及び体重区分にしたがって、本剤を24週間反復皮下投与したときの定常状態における血清中本薬トラフ濃度は、表1のとおりであった。なお、Study A において、6歳以上12歳未満で体重30kg未満の小児は組み入れられず、また、6歳以上12歳未満で体重30kg以上の小児は2例組み入れられたものの、いずれの被験者も治験薬投与を早期に中止したため、血清中本薬トラフ濃度は得られなかった。

Study A では ADA 陽性例⁹⁾は、本剤群 13.0%（9/69 例）、プラセボ群 1.5%（1/66 例）に認められ、中和抗体陽性例は、本剤群 11.6%（8/69 例）に認められた。

Study B では ADA 陽性例⁹⁾は、本剤群 19.2%（10/52 例）、プラセボ群 3.8%（2/53 例）に認められ、中和抗体陽性例は、本剤群 15.4%（8/52 例）、プラセボ群 3.8%（2/53 例）に認められた。

表1 本剤反復皮下投与時の定常状態での CSU 患者の血清中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 、EFC16461 試験 Study A 及び Study B）

		用法・用量 ^{a)}	Study A	Study B
成人	全体集団	300 mg Q2W（初回 600 mg）	63.5 \pm 34.2 (62)	57.7 \pm 35.5 (46)
	日本人部分集団		78.2 \pm 22.8 (6)	52.5 \pm 24.8 (6)
小児	12歳以上18歳未満で体重60kg以上	200 mg Q2W（初回 400 mg）	78.8 (1) ^{b)}	64.6 (1) ^{c)}
	12歳以上18歳未満で体重30kg以上60kg未満		22.4 (1) ^{d)}	—

平均値 \pm 標準偏差又は個別値（例数）、—：組入れなし

a) 初回投与時は、300 mg 又は 200 mg シリンジを2本投与、b) ベースライン時：12歳及び体重60.2kg、c) ベースライン時：14歳及び体重72.0kg、d) ベースライン時：17歳及び体重57.0kg

⁹⁾ 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。

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、成人 AD 患者並びに成人及び 12 歳以上の小児の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) を基本モデルとし、CSU 患者対象の EFC16461 試験 Study A 及び Study B から得られた血清中本薬濃度データ (118 例、239 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された。

本薬の CSU 患者における薬物動態は、用いたモデルにより適切に記述され、事後評価で検討した共変量⁶⁾は体重を除き、いずれも CSU 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。

表 2 母集団薬物動態モデルを用いて推定した定常状態の本薬の薬物動態パラメータ (EFC16461 試験 Study A 及び Study B)

用法・用量	集団	Study A				Study B			
		例数	AUC _{t,SS} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max,SS} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{trough,SS} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	例数	AUC _{t,SS} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max,SS} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{trough,SS} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
300 mg Q2W (初回 600 mg)	日本人成人	6	1,360±358	107±26.8	80.6±23.5	6	981±427	79.4±31.6	56.1±27.9
	外国人成人	54	1,100±489	87.4±36.5	65.2±32.7	41	1,030±487	82.0±35.9	60.8±32.3
	外国人小児	1 ^{a)}	1,430	113	86.2	1 ^{b)}	1,140	90.3	66.7
200 mg Q2W (初回 400 mg)	外国人小児	1 ^{c)}	637	52.5	35.3				

平均値±標準偏差、1 例の場合は個別値

体重 15 kg 以上 30 kg 未満 (用法・用量: 300 mg Q4W [初回 600 mg]) の小児被験者は組み入れられていない。

a) ベースライン時: 12 歳及び体重 60.2 kg、b) ベースライン時: 14 歳及び体重 72.0 kg、c) ベースライン時: 17 歳及び体重 57.0 kg

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 CSU 患者における薬物動態及び ADA の発現について

申請者は、CSU 患者における薬物動態及び ADA の発現について、以下のように説明している。

本剤のそう痒に対する有効性が確認されている AD 患者対象の臨床試験と同じ用法・用量を設定した CSU 患者対象の EFC16461 試験 Study A 及び Study B において、成人 CSU 患者の血清中本薬トラフ濃度の平均値±標準偏差は Study A 及び Study B でそれぞれ 63.5±34.2 mg/L 及び 57.7±35.5 mg/L であり、既承認の AD、喘息、CRSwNP 及び PN の成人患者集団における血清中本薬トラフ濃度の平均値 (58.8~79.9 mg/L) と同程度であった。また、小児 CSU 患者における血清中本薬トラフ濃度 (78.8、64.6 及び 22.4 mg/L) は、成人 CSU 患者、小児 AD 患者等の血清中本薬トラフ濃度の個々の値の範囲内であり、AD と同じ用法・用量で CSU に対する有効性及び安全性を確認することは支持されると考えられる。

なお、外国人部分集団と比較して日本人部分集団で曝露量が高い傾向が認められた点に関して、母集団薬物動態モデルの共変量として体重のみが組み込まれており、事後評価でも新たな因子は特定されていないことから、日本人部分集団の曝露量が高い傾向は、平均体重の違い (外国人: 81.1 kg、日本人: 62.8 kg) が影響したと考えられるものの、体重区別の投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量 (表 12) 及び有害事象の発現割合⁷⁾に臨床的に意義のある違いは認められておらず、当該曝露量の差は、臨床的に意義のある差ではないと考えられる。

⁶⁾ 共変量として、年齢、性別、体重、人種、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 (ISS7、UAS7、HSS7)、併用薬 (抗ヒスタミン薬の使用なし、承認用量で使用、承認用量の 2~3 倍で使用、承認用量の 4 倍で使用) 及びオマリズマブ投与歴 (オマリズマブ投与歴がない患者、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な患者) が検討された。

⁷⁾ 国際共同 2 試験併合集団で、体重区別の全有害事象は 75 kg 未満でプラセボ群 59.4% (38/64 例) 及び本剤群 59.6% (34/57 例) (以下、同順)、75 kg 以上で 52.6% (30/57 例) 及び 55.2% (37/67 例)、重篤な有害事象は 75 kg 未満で 3.1% (2/64 例) 及び 3.5% (2/57 例)、75 kg 以上で 8.8% (5/57 例) 及び 4.5% (3/67 例) であった。

また、CSU 患者における ADA の発現について、ADA 陽性例に限られていたため評価に限界はあるものの、既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験と同様に、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が、ADA 発現の有無により本剤の有効性及び安全性に臨床的に意義のある違いは認められなかった⁸⁾。

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 3 に示す 2 試験が提出された。

表 3 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

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	EFC16461 試験 Study A	国際共同	抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者	①70 (6) ②68 (6)	①本剤 (表 4 : 年齢及び体重別の用法・用量) を皮下投与 ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量】
Ⅲ	EFC16461 試験 Study B	国際共同	オマリズマブで効果不十分な CSU 患者	①54 (6) ②54 (7)	①本剤 (表 4 : 年齢及び体重別の用法・用量) を皮下投与 ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量】

表 4 年齢及び体重別の本剤の用法・用量

年齢	体重	用法・用量 ^{a)}
成人	—	300 mg Q2W (初回 600 mg)
12 歳以上 18 歳未満	60 kg 以上	
	60 kg 未満	200 mg Q2W (初回 400 mg)
6 歳以上 12 歳未満	30 kg 以上	300 mg Q4W (初回 600 mg)
	30 kg 未満	

a) 初回投与時は、300 mg 又は 200 mg シリンジを 2 本投与

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 : EFC16461 試験 Study A [2020 年 2 月～20 年 月])

抗ヒスタミン薬で効果不十分な成人及び 6 歳以上の小児の CSU 患者 (表 5) (目標例数 130 例 [各群 65 例]⁹⁾) を対象に、本剤の CSU に対する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日本、カナダ、アメリカ等の 9 の国又は地域で実施された。

⁸⁾ ADA 陽性例及び ADA 陰性例における $C_{rough,SS}$ (EFC16461 試験 Study A 及び Study B 併合データ) はそれぞれ 35.8 ± 20.8 mg/L (17 例) 及び 65.9 ± 34.8 mg/L (92 例) (以下、同順)、投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量 (EFC16461 試験 Study A データ) はそれぞれ -10.3 ± 6.9 mg/L (9 例) 及び -10.2 ± 7.1 mg/L (57 例)、有害事象発現割合 (EFC16461 試験 Study A 及び Study B 併合データ) はそれぞれ 68.4% (13/19 例) 及び 56.0% (56/100 例) であった。

⁹⁾ 本邦並びに EU 及び EU 参照国以外の国又は地域における主要評価項目である投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量について、エフェクトサイズ 0.7 (本剤群とプラセボ群の群間差を 5、各群共通の標準偏差を 7)、EU 及び EU 参照国における主要評価項目である投与 24 週時における UAS7 のベースラインからの変化量について、エフェクトサイズ 0.7 (本剤群とプラセボ群の群間差を 10、各群共通の標準偏差を 14) と仮定し、有意水準両側 5% の下、各主要評価項目に関して 96% の検出力が確保できる被験者数に 15% の脱落率を考慮し、目標例数として 130 例 (各群 65 例) が設定された。

表 5 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 6歳以上80歳以下 2. スクリーニングの6カ月より前にCSUと診断された 3. 非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が6週を超えて持続している 4. 少なくともスクリーニング前3日間の非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬の用量が一定である 5. ベースライン前7日間のUAS及びISSの記録があり、UAS7が16以上かつISS7が8以上 6. オマリズマブの投与歴がない <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 蕁麻疹の病因が明確に特定されている（例：刺激誘発型蕁麻疹、蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある疾患） 2. 活動性のADを有する 3. 12歳以上で体重30kg未満又は6歳以上12歳未満で体重15kg未満
--

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、スクリーニング時（ベースラインの2～4週前）から試験期間中にわたり、一定用量の長時間作用型の非鎮静性抗ヒスタミン薬¹⁰⁾の投与を行った上で、スクリーニング時の年齢及び体重に応じた用法・用量（表4）で本剤又はプラセボを24週間皮下投与することと設定された。全身性の免疫抑制薬／免疫調節薬、光線療法等¹¹⁾の併用は禁止され、治験責任医師等の判断で救済治療として、抗ヒスタミン薬が推奨用量の4倍量（本邦では2倍量）まで増量可能とされ、それでも効果不十分な場合は短期間のOCS投与¹²⁾が可能とされた。また、初回投与時に治験責任医師等が被験者（6歳以上12歳未満の小児の場合は親／介護者）に対して、治験薬の調製及び自己投与に関する指導を行い、初回に投与する2本のうちの1本目は治験責任医師等が治験薬を投与し、2本目は治験責任医師等の監督の下、被験者（6歳以上12歳未満の小児の場合は親／介護者）による投与が可能とされた。以降の投与にあたっては、治験責任医師等が自己投与可能と判断した場合に、被験者（6歳以上12歳未満の小児の場合は親／介護者）による投与が可能とされた。

無作為化¹³⁾された138例¹⁴⁾（本剤群70例、プラセボ群68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、治験薬が1回以上投与された全例138例（本剤群70例、プラセボ群68例）が安全性解析対象集団とされた。

試験中止例は本剤群10.0%（7/70例）、プラセボ群19.1%（13/68例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本剤群4例、プラセボ群8例）、有害事象（本剤群2例、プラセボ群3例）であった。

本邦における有効性の主要評価項目である投与24週時におけるISS7のベースラインからの変化量（定義は10項参照）は表6のとおりであり、本剤群とプラセボ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6のとおりであった。

¹⁰⁾ 承認用量の4倍量（本邦では2倍量）まで許容された。

¹¹⁾ 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）、トラネキサム酸、イブシロン-アミノカブロン酸、生物製剤、光線療法、免疫グロブリン療法及び血漿交換療法の併用は禁止され、これらによる治療を受けた場合には治験薬の投与を中止することとされた。また、外用ステロイド薬、外用カルシニューリン阻害薬、外用及び経口抗ヒスタミン薬（基礎治療として許容されている薬物以外）、doxepin（本邦未承認）の定期的投与、ロイコトリエン受容体拮抗薬並びにH₂受容体拮抗薬（CSU以外の疾患のために安定して使用されている場合を除く）は併用禁止薬とされたものの、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。

¹²⁾ 開始用量としてプレドニゾンとして40mgを5～7日間投与し、その後治験責任医師等の判断で漸減可能とされた。

¹³⁾ 年齢（6歳以上12歳未満／12歳以上18歳未満／18歳以上）及び18歳以上の年齢グループにおける国が層別因子とされた。なお、目標例数に対して12歳以上の小児患者を約5%含めることとされた。

¹⁴⁾ 小児患者の内訳は以下のとおり。6歳以上12歳未満2例（いずれも体重30kg以上で本剤群）。12歳以上4例、うち、体重60kg未満1例（本剤群）、体重60kg以上3例（本剤群1例、プラセボ群2例）。

表6 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団)

	本剤群	プラセボ群
全体集団		
ベースラインの ISS7 (OC)	16.1±4.0 (70)	15.7±4.1 (68)
投与 24 週時の ISS7 (OC)	5.3±5.9 (64)	8.1±6.6 (53)
投与 24 週時における ISS7 の ベースラインからの変化量 ^{a), b)}	-10.2 [-12.0, -8.5]	-6.0 [-7.9, -4.2]
プラセボ群との差 ^{a), b)} p 値 ^{c)}	-4.2 [-6.6, -1.8] 0.0005	
日本人部分集団		
ベースラインの ISS7 (OC)	15.5±3.7 (6)	18.2±4.5 (6)
投与 24 週時の ISS7 (OC)	4.5±4.0 (6)	6.0±2.4 (6)
投与 24 週時における ISS7 の ベースラインからの変化量 ^{a), b)}	-11.8 [-18.7, -4.8]	-3.0 [-10.4, 4.4]
プラセボ群との差 ^{a), b)}	-8.8 [-18.5, 0.9]	

平均値±標準偏差 (例数) 又は最小二乗平均値 [95%CI]

a) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域 (アジア/ラテンアメリカ/西欧・北米/東欧) を共変量とした共分散分析モデル

b) 併用禁止薬及び併用禁止療法又は救済治療を開始した場合、以後欠測とみなし、有効性欠如による治療中止後に生じた欠測値とともに WOCF により補完された。その他の欠測は多重代入法を用いて補完された。

c) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 54.3% (38/70 例)、プラセボ群 58.8% (40/68 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例 (自殺既遂) 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、本剤群 2.9% (2/70 例、うつ病及び痔核各 1 例)、プラセボ群 7.4% (5/68 例、COVID-19 肺炎、自殺既遂、血管浮腫、アトピー性皮膚炎及び呼吸困難/上腹部痛/悪心各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 2.9% (2/70 例)、プラセボ群 5.9% (4/70 例) に認められた。

副作用は、本剤群 14.3% (10/70 例)、プラセボ群 23.5% (16/68 例) に認められた。

表7 いずれかの群で 2%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (70 例)	プラセボ群 (68 例)	事象名	本剤群 (70 例)	プラセボ群 (68 例)
注射部位反応	4 (5.7)	2 (2.9)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	0
慢性特発性蕁麻疹	3 (4.3)	6 (8.8)	血管浮腫	1 (1.4)	5 (7.4)
注射部位紅斑	3 (4.3)	4 (5.9)	上咽頭炎	1 (1.4)	3 (4.4)
蕁麻疹	3 (4.3)	1 (1.5)	注射部位疼痛	1 (1.4)	3 (4.4)
頭痛	2 (2.9)	3 (4.4)	接触皮膚炎	1 (1.4)	3 (4.4)
うつ病	2 (2.9)	1 (1.5)	口腔ヘルペス	1 (1.4)	2 (2.9)
咽頭炎	2 (2.9)	0	背部痛	0	3 (4.4)
ウイルス性上気道感染	2 (2.9)	0	上腹部痛	0	2 (2.9)
注射部位硬結	2 (2.9)	0	アトピー性皮膚炎	0	2 (2.9)

例数 (%)

日本人部分集団において、有害事象は本剤群 50.0% (3/6 例)、プラセボ群 66.7% (4/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は慢性特発性蕁麻疹 (本剤群 1 例、プラセボ群 2 例) 及び接触皮膚炎 (プラセボ群 2 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び副作用は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 16.7% (1 例) に認められた。

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：EFC16461 試験 Study B〔20●●年●月～20●●年●月〕）

オマリズマブで効果不十分又は不耐容な成人及び12歳以上の小児のCSU患者（表8）（目標例数104例〔各群52例〕¹⁵⁾）を対象に、本剤のCSUに対する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日本、アメリカ、ロシア等の11の国又は地域で実施された。

表8 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none">1. 12歳以上80歳以下2. スクリーニングの6カ月より前にCSUと診断された3. 非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬投与にもかかわらず、そう痒及び膨疹が6週を超えて持続している4. 少なくともスクリーニング前3日間の非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬の用量が一定である5. ベースライン前7日間のUAS及びISSの記録があり、UAS7が16以上かつISS7が8以上6. オマリズマブに忍容性が認められなかったことが診療録に記載されている又はオマリズマブ300mg Q4W以上の用法・用量で3カ月以上投与しても効果不十分でオマリズマブの投与を中止したことが診療録に記載されている <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none">1. 蕁麻疹の病因が特定されている（例：刺激誘発型蕁麻疹、蕁麻疹又は血管性浮腫の症状を呈する可能性がある疾患）2. 活動性のADを有する3. 体重30kg未満

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、スクリーニング時（ベースラインの2～4週間前）から試験期間中にわたり、一定用量の長時間作用型の非鎮静性抗ヒスタミン薬¹⁰⁾の投与を行った上で、スクリーニング時の年齢及び体重に応じた用法・用量（表4）で本剤又はプラセボを24週間皮下投与することと設定された。オマリズマブを含む全身性の免疫抑制薬/免疫調節薬や光線療法等¹¹⁾の併用は禁止され、治験責任医師等の判断で救済治療として、抗ヒスタミン薬が推奨用量の4倍量（本邦では2倍量）まで増量可能とされ、それでも効果不十分な場合は短期間のOCS投与¹²⁾が可能とされた。また、初回投与時に治験責任医師等が被験者に対して、治験薬の調製及び自己投与に関する指導を行い、初回に投与する2本のうちの1本目は治験責任医師等が治験薬を投与し、2本目は治験責任医師等の監督の下、被験者による投与が可能とされた。以降の投与にあたっては、治験責任医師等が自己投与可能と判断した場合に、被験者による投与が可能とされた。

本試験では、COVID-19のパンデミックに伴い被験者の組入れが困難であったことから、試験実施中に、早期に有効性を確認し、治験の継続又は無益性の観点からの早期中止を判断することを目的とした中間解析を実施する計画への変更が行われた（治験実施計画書改訂第●版〔20●●年●月●日付け〕）。中間解析は、無作為化¹⁶⁾された最初の83例が中間解析のカットオフ時点までに投与24週時の評価を完了又は完了することが見込まれた時点で実施することとされた。

中間解析において、無作為化された83例（本剤群43例、プラセボ群40例）がITT24集団とされ、ITT24集団が有効性解析対象集団とされた。

試験中止例は本剤群11.6%（5/43例）、プラセボ群10.0%（4/40例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本剤群2例、プラセボ群3例）等であった。

¹⁵⁾ 本邦並びにEU及びEU参照国以外の国又は地域における主要評価項目である投与24週時におけるISS7のベースラインからの変化量について、エフェクトサイズ0.7（本剤群とプラセボ群の群間差を5、各群共通の標準偏差を7）、EU及びEU参照国における主要評価項目である投与24週時におけるUASのベースラインからの変化量について、エフェクトサイズ0.7（本剤群とプラセボ群の群間差を10、各群共通の標準偏差を14）と仮定し、有意水準両側5%の下、各主要評価項目に関して90%の検出力が確保できる目標例数として104例（各群52例）が設定された。

¹⁶⁾ 年齢（12歳以上18歳未満/18歳以上）及び18歳以上の年齢グループにおける国が層別因子とされ、12歳以上の小児患者を約5%含むこととされた。

本邦における有効性の主要評価項目である投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量（定義は 10 項参照）及び EU 及び EU 参照国における主要評価項目である投与 24 週時における UAS7 のベースラインからの変化量（定義は 10 項参照）は表 9 のとおりであり、治験実施計画書で事前に規定した無益性の基準（ISS7 及び UAS7 共に $p > 0.1$ ）を満たしたことから早期中止勧告がなされ、治験依頼者は当該勧告を受け入れ、治験責任医師等及び実施医療機関へ通知を送付し、早期投与終了来院を実施するよう指示された。

表 9 中間解析時の有効性の主要評価項目の成績（ITT24 集団）

	本剤群	プラセボ群
ISS7		
ベースライン時 (OC)	15.7±3.9 (43)	16.7±3.5 (40)
投与 24 週時 (OC)	5.8±4.8 (37)	8.8±6.6 (35)
投与 24 週時における ベースラインからの変化量 ^{a),b)}	-7.4 [-10.3, -4.5]	-5.5 [-8.4, -2.5]
プラセボ群との差 ^{a),b)}	-2.0 [-5.3, 1.4]	
p 値 ^{c)}	0.2555	
UAS7		
ベースライン時 (OC)	30.7± 8.0 (43)	32.8± 7.5 (40)
投与 24 週時 (OC)	13.0±10.9 (37)	18.1±13.8 (35)
投与 24 週時における ベースラインからの変化量 ^{a),b)}	-13.3 [-18.9, -7.6]	-10.1 [-15.9, -4.3]
プラセボ群との差 ^{a),b)}	-3.2 [-9.8, 3.5]	
p 値 ^{c)}	0.3529	

平均値±標準偏差（例数）又は最小二乗平均値 [97.9%CI]

- a) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域（アジア/ラテンアメリカ/西欧・北米/東欧）を共変量とした共分散分析モデル
b) 併用禁止薬及び併用禁止療法又は救済治療を開始した場合、以後欠測とみなし、有効性欠如による治療中止後に生じた欠測値とともに WOCF により補完された。その他の欠測は多重代入法を用いて補完された。
c) 有意水準両側 2.1%、中間解析と最終解析における多重性の調整は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いた

中間解析時まで登録症例数は目標例数に達しており、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された全例 108 例（本剤群 54 例、プラセボ群 54 例。小児患者は体重 60 kg 未満が 1 例〔プラセボ群〕及び体重 60 kg 以上が 1 例〔本剤群〕）が最終解析時の安全性解析対象集団とされた。

最終解析時における有害事象は、本剤群 61.1%（33/54 例）、プラセボ群 53.7%（29/54 例）に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

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、本剤群 5.6%（3/54 例、腸閉塞、慢性特発性蕁麻疹及び特発性血管浮腫各 1 例）、プラセボ群 3.7%（2/54 例、変形性関節症及び四肢痛各 1 件）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 9.3%（5/54 例）、プラセボ群 9.3%（5/54 例）に認められた。

表 10 いずれかの群で 2%以上に発現が認められた有害事象（最終解析時の安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (54 例)	プラセボ群 (54 例)	事象名	本剤群 (54 例)	プラセボ群 (54 例)
慢性特発性蕁麻疹	7 (13.0)	3 (5.6)	注射部位疼痛	2 (3.7)	0
COVID-19	5 (9.3)	4 (7.4)	上咽頭炎	1 (1.9)	4 (7.4)
偶発的過量投与	3 (5.6)	2 (3.7)	尿路感染	1 (1.9)	2 (3.7)
高血圧	3 (5.6)	1 (1.9)	注射部位紅斑	0	3 (5.6)
膀胱炎	2 (3.7)	0	血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	0	2 (3.7)
血管浮腫	2 (3.7)	0	例数 (%)		

日本人部分集団において、有害事象は本剤群 50.0% (3/6 例)、プラセボ群 42.9% (3/7 例) に認められ、2 例以上に報告された事象は認められなかった。

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、本剤群 1 例 (腸閉塞) 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 16.7% (1 例)、プラセボ群 16.7% (1 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。

CSU の定義及び診断は国内外で同様であり、特定の誘因が認められず、6 週間以上持続する蕁麻疹が CSU とされている (国際ガイドライン、診療ガイドライン)。CSU の治療法についても国内外ともに第二世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬が第一選択薬とされており、効果不十分な場合は抗ヒスタミン薬の増量やオマリズマブの追加等が推奨されている。また、小児 CSU 患者における CSU の診断及び治療についても概ね成人と同様の診断及び治療が行われている (診療ガイドライン)。

また、本剤の既承認効能・効果の患者において、小児を含め、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない (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」、令和 5 年 8 月 8 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ他」参照)。

以上より、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験成績を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人の成人及び小児 CSU 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考えられた。

申請者は、「対象患者」、「有効性の主要評価項目」及び「用法・用量」について、以下のように説明している。

● 対象患者について

CSU の治療体系 (1 項参照) を鑑み、本剤は第二世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬による適切な治療にもかかわらず症状が持続している患者に対し、抗ヒスタミン薬に追加して使用されるものと考えられたことから、EFC16461 試験 Study A の対象患者は、非鎮静性抗ヒスタミン薬を使用したにもかかわらず効果不十分な CSU 患者を対象とすることとした。また、補足的に実施した EFC16461 試験 Study B では、現在抗ヒスタミン薬で効果不十分な患者に対する唯一の治療選択肢であるオマリズマブに対して効果不十分な患者を対象とすることとした。

なお、そう痒に係る評価項目での交絡を最小化するため、活動性の AD 患者は除外し、CSU 患者の年齢分布を踏まえ、全被験者の約 5% が 12 歳以上の小児 CSU 患者となるよう計画された。

● 有効性の主要評価項目について

CSU 患者において最も一般的で QOL への影響が大きい症状と考えられるそう痒を、バリデートされた患者報告アウトカム尺度である ISS7 を用いて評価することとした。ISS7 は国際ガイドラインで CSU の疾患活動性の評価のために使用が推奨されている UAS7 の構成要素の 1 つであり、実臨床や他剤の臨床試験でも用いられている。なお、開発計画時点で実施済みの他効能の本剤の第Ⅲ相臨床試験において、本剤は投与 24 週以前に臨床効果が示されており、AD 患者対象の臨床試験において、血清中総 IgE 濃度

の低下は本剤投与 16～24 週時の間にプラトーに達したことから、本剤の CSU に対する有効性を評価する期間として 24 週間が適切であると考えられた。

● 用法・用量について

既承認効能であり CSU と同様にそう痒を有する AD と同じ用法・用量であれば、ほとんどの CSU 患者で IL-4 受容体 α を飽和させる血中濃度を達成可能と予想されたこと、AD の承認用法・用量で本剤が投与された CSU 患者において UAS7 の改善が認められたとの症例報告 (J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1659-61 等) を踏まえ、CSU に対する開発計画時点における成人及び 12 歳以上の小児の AD に対する承認用法・用量又は開発中の用法・用量と同様の用法・用量を設定することとした。また、投与中止後の症状の再燃を評価するため、本剤の血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。

機構は、開発計画に関する以上の申請者の説明を了承し、EFC16461 試験 Study A 成績を中心に、以降において本剤の CSU 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

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。

抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者を対象とした EFC16461 試験 Study A の主要評価項目である投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量は、表 6 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較で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、EFC16461 試験 Study A における主な有効性評価項目の成績は表 11 のとおりであり、CSU 患者におけるそう痒、膨疹、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概ね本剤群でプラセボ群を上回る成績が認められた。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 11 主な有効性評価項目の成績 (EFC16461 試験 Study A、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	
UAS7 (OC)	ベースライン	31.9±7.2 (70)	30.8±8.2 (68)	31.5±6.1 (6)	36.0±8.8 (6)	
	4 週	22.2±10.8 (70)	24.0±11.8 (65)	21.7±10.0 (6)	23.3±7.5 (6)	
	8 週	17.7±13.0 (67)	19.7±12.8 (62)	22.8±11.7 (6)	21.5±9.9 (6)	
	12 週	14.5±12.5 (67)	16.2±11.9 (62)	16.3±9.6 (6)	18.7±5.4 (6)	
	24 週	10.4±11.8 (64)	15.9±13.4 (53)	9.2±8.3 (6)	13.3±6.0 (6)	
	後観察期終了時	9.9±11.3 (50)	12.9±12.1 (44)	15.3±11.5 (5)	15.8±12.1 (5)	
	ISS7 (OC)	ベースライン	16.1±4.0 (70)	15.7±4.1 (68)	15.5±3.7 (6)	18.2±4.5 (6)
		4 週	11.3±5.5 (70)	12.0±6.2 (65)	11.2±6.8 (6)	11.8±3.5 (6)
		8 週	8.9±6.6 (67)	10.1±6.6 (62)	11.7±6.7 (6)	10.8±4.4 (6)
		12 週	7.3±6.3 (67)	8.2±6.2 (62)	8.6±5.4 (6)	10.3±3.6 (6)
		24 週	5.3±5.9 (64)	8.1±6.6 (53)	4.5±4.0 (6)	6.0±2.4 (6)
		後観察期終了時	5.4±6.1 (50)	6.7±6.2 (44)	7.7±5.8 (5)	8.1±5.7 (5)
	HSS7 (OC)	ベースライン	15.8±3.8 (70)	15.0±4.8 (68)	16.0±3.0 (6)	17.8±4.3 (6)
		4 週	10.9±5.9 (70)	12.0±6.2 (65)	10.4±3.6 (6)	11.5±4.0 (6)
		8 週	8.8±6.8 (67)	9.6±6.6 (62)	11.1±5.4 (6)	10.8±5.6 (6)
12 週		7.1±6.7 (67)	8.0±6.1 (62)	7.6±4.5 (6)	8.3±3.3 (6)	
24 週		5.1±6.3 (64)	7.8±7.1 (53)	4.7±4.3 (6)	7.3±4.3 (6)	
後観察期終了時		4.5±5.5 (50)	6.3±6.2 (44)	7.7±5.8 (5)	7.7±6.5 (5)	
UAS7 が 0 を達成した患者の割合 ^{a)}	4 週	1.4 (1/70)	2.9 (2/68)	0 (0/6)	0 (0/6)	
	8 週	8.6 (6/70)	13.2 (9/68)	0 (0/6)	0 (0/6)	
	12 週	15.7 (11/70)	10.3 (7/68)	0 (0/6)	0 (0/6)	
	24 週	32.9 (23/70)	14.7 (10/68)	33.3 (2/6)	0 (0/6)	
	後観察期終了時 ^{b)}	36.0 (18/50)	18.2 (8/44)	20.0 (1/5)	0 (0/5)	
	ISS が 0 を達成した患者の割合 ^{a)}	4 週	1.4 (1/70)	5.9 (4/68)	0 (0/6)	0 (0/6)
		8 週	12.9 (9/70)	13.2 (9/68)	0 (0/6)	0 (0/6)
		12 週	18.6 (13/70)	14.7 (10/68)	0 (0/6)	0 (0/6)
		24 週	34.3 (24/70)	14.7 (10/68)	33.3 (2/6)	0 (0/6)
		後観察期終了時 ^{b)}	36.0 (18/50)	18.2 (8/44)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
	HSS が 0 を達成した患者の割合 ^{a)}	4 週	1.4 (1/70)	2.9 (2/68)	0 (0/6)	0 (0/6)
		8 週	11.4 (8/70)	14.7 (10/68)	0 (0/6)	0 (0/6)
		12 週	21.4 (15/70)	10.3 (7/68)	0 (0/6)	0 (0/6)
		24 週	38.6 (27/70)	17.6 (12/68)	33.3 (2/6)	0 (0/6)
		後観察期終了時 ^{b)}	46.0 (23/50)	25.0 (11/44)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
UAS7 が 6 以下の患者の割合 ^{a)}	4 週	10.0 (7/70)	10.3 (7/68)	0 (0/6)	0 (0/6)	
	8 週	24.3 (17/70)	17.6 (12/68)	0 (0/6)	0 (0/6)	
	12 週	34.3 (24/70)	20.6 (14/68)	33.3 (2/6)	0 (0/6)	
	24 週	48.6 (34/70)	26.5 (18/68)	50.0 (3/6)	16.7 (1/6)	
	後観察期終了時 ^{b)}	50.0 (25/50)	36.4 (16/44)	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	
UCT (OC)	ベースライン	3.8±2.3 (69)	3.6±2.3 (68)	5.0±2.0 (6)	3.3±2.9 (6)	
	12 週	10.2±4.0 (69)	8.5±4.6 (66)	10.7±2.3 (6)	6.8±3.4 (6)	
	24 週	11.4±3.8 (66)	9.5±4.8 (57)	11.2±4.4 (6)	8.0±5.8 (6)	
	後観察期終了時	11.1±4.4 (62)	10.2±4.8 (55)	11.7±5.0 (6)	9.7±5.3 (6)	
AAS7 (OC)	ベースライン	32.1±23.2 (28)	35.3±27.4 (34)	43.0, 60.0 (2)	13.0 (1)	
	4 週	17.9±23.6 (28)	15.0±24.7 (33)	0.0, 6.0 (2)	0.0 (1)	
	8 週	14.8±24.8 (27)	11.3±25.2 (31)	0.0, 16.3 (2)	0.0 (1)	
	12 週	7.6±15.8 (26)	7.4±18.1 (31)	0.0, 7.0 (2)	0.0 (1)	
	24 週	5.0±10.3 (25)	8.4±20.8 (27)	0.0, 0.0 (2)	0.0 (1)	
	後観察期終了時	3.6±9.0 (18)	6.2±11.6 (22)	0.0 (1)	0.0 (1)	
DLQI (OC)	ベースライン	13.5±5.9 (66)	15.3±6.7 (67)	11.0±4.9 (6)	17.0±6.4 (6)	
	12 週	4.6±4.9 (65)	7.2±6.9 (65)	3.0±2.6 (6)	9.0±5.5 (6)	
	24 週	3.5±4.8 (64)	5.6±6.6 (57)	2.0±2.2 (6)	5.2±5.3 (6)	
	後観察期終了時	3.9±5.1 (60)	5.5±6.6 (55)	4.2±5.3 (6)	5.5±8.1 (6)	
CU-Q2oL (OC)	ベースライン	41.0±17.3 (69)	46.7±20.3 (68)	31.9±11.2 (6)	45.1±22.4 (6)	
	12 週	17.4±16.0 (69)	24.9±20.6 (66)	11.8±7.3 (6)	26.8±23.6 (6)	
	24 週	13.1±13.6 (66)	20.1±19.3 (57)	10.1±6.5 (6)	17.6±14.6 (6)	
	後観察期終了時	14.5±16.1 (62)	20.0±20.2 (55)	15.9±16.5 (6)	18.8±25.2 (6)	

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個別値、達成率: % (例数)

a) 投与 36 週までの各評価時点以前に併用禁止薬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

患者背景別の部分集団の投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量について、ほぼすべての部分集団でプラセボ群と比較して本剤群が上回る傾向が認められた (表 12)。なお、背景因子が 12 歳以上 18 歳未満、65 歳以上及びラテンアメリカの集団では ISS7 のベースラインからの変化量は本剤群とプラセボ群で同程度であったが、これらの患者集団において本剤群で認められた変化量は全体集団における結果と同程度であった。

表 12 患者背景別部分集団における投与 24 週時の ISS7 のベースラインからの変化量 (EFC16461 試験 Study A、ITT)

背景因子		本剤群	プラセボ群
全体集団		-10.2 [-12.0, -8.5] (70)	-6.0 [-7.9, -4.2] (68)
性別	男性	-11.0 [-14.0, -8.0] (29)	-6.3 [-10.0, -2.5] (18)
	女性	-9.9 [-12.2, -7.5] (41)	-5.9 [-8.0, -3.8] (50)
年齢	12 歳以上 18 歳未満	-14.0, -13.0 (2)	-13.0 (1)
	18 歳以上 65 歳未満	-10.1 [-12.1, -8.1] (60)	-5.5 [-7.5, -3.5] (62)
	65 歳以上	-8.3 [-16.8, 0.1] (8)	-12.8 [-20.7, -4.9] (4)
体重	73 kg 未満	-10.3 [-12.8, -7.8] (34)	-5.0 [-7.6, -2.4] (34)
	73 kg 以上	-10.5 [-13.1, -7.8] (36)	-6.6 [-9.6, -3.6] (33)
地域	アジア	-11.1 [-14.3, -8.0] (17)	-5.3 [-8.7, -1.9] (16)
	ラテンアメリカ	-7.6 [-13.0, -2.3] (9)	-8.1 [-13.6, -2.5] (10)
	西欧・北米	-8.9 [-11.4, -6.4] (33)	-4.9 [-7.7, -2.1] (30)
	東欧	-11.4 [-16.3, -6.4] (11)	-7.0 [-11.6, -2.4] (12)
罹患歴	2 年未満	-9.8 [-12.6, -7.1] (33)	-6.6 [-9.5, -3.6] (34)
	2 年以上 10 年以下	-9.6 [-12.7, -6.4] (25)	-5.6 [-8.8, -2.3] (22)
	10 年超	-12.9 [-18.1, -7.7] (12)	-4.7 [-9.8, 0.3] (12)
ベースライン時の ISS7	13 未満	-7.0 [-11.5, -2.4] (12)	-2.0 [-5.8, 1.9] (16)
	13 以上	-11.2 [-13.2, -9.2] (58)	-7.4 [-9.5, -5.2] (52)
抗ヒスタミン薬の用量	承認用量	-9.3 [-12.0, -6.5] (31)	-6.7 [-9.0, -4.4] (41)
	承認用量超	-11.1 [-14.1, -8.0] (39)	-4.9 [-8.2, -1.5] (27)
ベースライン時の血管性浮腫	あり	-7.5 [-10.5, -4.6] (28)	-4.9 [-7.8, -2.1] (34)
	なし	-12.2 [-14.5, -9.9] (42)	-6.8 [-9.5, -4.1] (34)

最小二乗平均値 [95%CI] (例数)、2 例以下の場合は個別値

併用禁止薬及び併用禁止療法又は救済治療を開始した場合、以後欠測とみなし、有効性欠如による治療中止後に生じた欠測値とともに WOCF により補完された。その他の欠測は多重代入法を用いて補完された。

また、補足的に実施したオマリズマブで効果不十分又は不耐容な CSU 患者対象の EFC16461 試験 Study B は中間解析により無益性中止となった (7.1.2 項参照) もの、中間解析に含まれなかった 25 例¹⁷⁾を含む最終解析¹⁸⁾において、有効性の主要評価項目である投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量 (定義は 10 項参照) 並びに EU 及び EU 参照国の主要評価項目である投与 24 週時における UAS7 のベースラインからの変化量は表 13 のとおりであり、両評価項目において本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

¹⁷⁾ 治験薬投与を中止していた 1 例及び中間解析の結果を受けて治験薬投与を中止した 3 例を含む。

¹⁸⁾ 中間解析時まで登録例数は目標例数に達していた。無作為化された 108 例 (本剤群 54 例、プラセボ群 54 例。小児患者は体重 60 kg 未満が 1 例 [プラセボ群] 及び体重 60 kg 以上が 1 例 [本剤群]) 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、治験薬が 1 回以上投与された全例 108 例 (本剤群 54 例、プラセボ群 54 例) が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は本剤群 9.3% (5/54 例)、プラセボ群 13.0% (7/54 例) に認められ、主な試験中止理由は同意撤回 (本剤 2 例、プラセボ群 5 例) であった。

表 13 有効性の主要評価項目の成績 (EFC16461 試験 Study B、ITT 集団、最終解析)

	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
ISS7				
ベースライン時 (OC)	15.9±4.0 (54)	16.2±3.8 (54)	11.8±2.8 (6)	17.3±4.9 (7)
投与 24 週時 (OC)	6.2±5.1 (49)	9.3±6.9 (45)	5.2±4.1 (6)	12.2±5.8 (6)
投与 24 週時における ベースラインからの変化量 ^{a), b), c)}	-7.7 [-9.9, -5.5]	-4.8 [-7.0, -2.6]	-7.3 [-13.7, -0.9]	-0.4 [-5.5, 4.7]
プラセボ群との差 ^{a), b), c)}	-2.9 [-5.8, 0.0]		-6.9 [-14.5, 0.7]	
UAS7				
ベースライン時 (OC)	31.0± 7.9 (54)	31.9± 8.1 (54)	26.2± 7.1 (6)	35.9± 9.1 (7)
投与 24 週時 (OC)	13.0±10.7 (49)	19.0±14.2 (45)	15.7±11.1 (6)	22.5±11.2 (6)
投与 24 週時における ベースラインからの変化量 ^{a), b), c)}	-14.4 [-18.7, -10.0]	-8.5 [-12.9, -4.2]	-10.2 [-23.2, 2.8]	-3.0 [-13.0, 7.0]
プラセボ群との差 ^{a), b), c)}	-5.8 [-11.6, -0.1]		-7.2 [-21.8, 7.5]	

平均値±標準偏差 (例数) 又は最小二乗平均値 [95.7%CI]

- a) ベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無及び地域 (アジア/ラテンアメリカ/西欧・北米/東欧) を共変量とした共分散分析モデル
 b) 併用禁止薬及び併用禁止療法又は救済治療を開始した場合、以後欠測とみなし、有効性欠如による治療中止後に生じた欠測値とともに WOCF により補完された。その他の欠測は多重代入法を用いて補完された。
 c) 無益性中止とせずに試験が継続された場合における最終解析時の有意水準は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき両側 4.3% であり、当該有意水準に対応した信頼区間を示している

機構は、以下のように考える。

抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者を対象とした EFC16461 試験 Study A において、主要評価項目である投与 24 週時における ISS7 のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、膨疹に係る評価項目等のその他の有効性評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤群で良好な成績であり、そう痒と膨疹は同時期に改善する傾向が認められていることから、本剤の CSU 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 CSU 患者に対する本剤の有効性も期待できると判断した。

また、オマリズマブで効果不十分又は不耐容な CSU 患者を対象とした EFC16461 試験 Study B は無益性中止とされ、無益性中止の公表がその後の最終成績等に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、最終成績において ISS7 及び UAS7 とともに本剤群でプラセボ群を上回る傾向が得られていることから、オマリズマブの投与歴がある CSU 患者に対する本剤の有効性を否定するものでないと判断した。

なお、CSU 患者に 24 週を超えて投与した際の実効性については、7.R.5.2 項にて検討する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、CSU 患者における本剤の安全性について、ピボタル試験である EFC16461 試験 Study A 及び CSU 患者対象の 2 つの国際共同第 III 相試験 (EFC16461 試験 Study A 及び Study B) を併合した集団における安全性成績、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、CSU 患者に対する本剤投与において、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

また、EFC16461 試験 Study A 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 CSU 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。なお、国際共同 2 試験併合集団における本剤群の小児 CSU 患者 5 例に有害事象の発現は認められなかった。

表 14 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象疾患	CSU				AD	小児 AD	PN	CRSwNP	喘息	
	EFC16461 試験 Study A				国際共同 2 試験併合 ^{a)}	国内外 8 試験併合 ^{b)}	国内外 6 試験併合 ^{c)}	国内外 2 試験併合 ^{d)}	国内外 2 試験併合 ^{e)}	国内外 4 試験併合 ^{f)}
	全体集団		日本人部分集団		本剤 投与例 ^{g)}	本剤 投与例 ^{g)}	本剤 投与例 ^{g)}	本剤 投与例 ^{g)}	本剤 投与例 ^{g)}	本剤 投与例 ^{g)}
本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群							
例数	70	68	6	6	124	2,484	1,346	152	440	2,597
総観察期間 (人・年)	45.8	39.8	4.1	3.5	80.8	1,864.9	755.7	99.0	428.0	3,167.3
全有害事象	38 (54.3) 134.1	40 (58.8) 197.1	3 (50.0) 89.7	4 (66.7) 303.7	71 (57.3) 142.2	1,920 (77.3) 343.6	834 (62.0) 297.7	97 (63.8) 183.9	349 (79.3) 228.7	1,983 (76.4) 202.4
重篤な有害事象	2 (2.9) 4.4	5 (7.4) 12.9	0	0	5 (4.0) 6.3	119 (4.8) 6.6	25 (1.9) 3.4	7 (4.6) 7.2	24 (5.5) 5.8	220 (8.5) 7.3
死亡	0	1 (1.5) 2.5	0	0	0	2 (<0.1) 0.1	0	0	1 (0.2) 0.2	9 (0.3) 0.3
投与中止に至った 有害事象	2 (2.9) 4.4	4 (5.9) 10.2	0	1 (16.7) 30.7	2 (1.6) 2.5	80 (3.2) 4.4	5 (0.4) 0.7	0	13 (3.0) 3.1	131 (5.0) 4.2
副作用	10 (14.3) 25.1	16 (23.5) 50.6	0	0	15 (12.1) 20.7	842 (33.9) 63.3	185 (13.7) 28.4	26 (17.1) 30.1	97 (22.0) 28.0	598 (23.0) 24.4
過敏症	1 (1.4) 2.2	0	0	0	1 (0.8) 1.2	23 (0.9) 1.2	317 (23.6) 56.0	1 (0.7) 1.0	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	8 (0.6) 1.1	0	0	5 (0.2) 0.2
注射部位反応	8 (11.4) 19.4	9 (13.2) 25.6	0	0	11 (8.9) 14.6	383 (15.4) 23.6	67 (5.0) 9.3	6 (3.9) 6.3	63 (14.3) 17.0	434 (16.7) 16.6
感染症	14 (20.0) 33.9	13 (19.1) 39.5	1 (16.7) 24.4	1 (16.7) 34.8	27 (21.8) 37.4	1,236 (49.8) 119.1	555 (41.2) 130.8	37 (24.3) 45.0	205 (46.6) 69.8	1,447 (55.7) 85.7
重篤な感染症	0	1 (1.5) 2.5	0	0	0	15 (0.6) 0.8	8 (0.6) 1.1	2 (1.3) 2.0	4 (0.9) 0.9	50 (1.9) 1.6
ヘルペスウィ ルス感染	1 (1.4) 2.2	3 (4.4) 7.9	0	1 (16.7) 34.8	1 (0.8) 1.2	195 (7.9) 11.2	51 (3.8) 7.2	5 (3.3) 5.1	9 (2.0) 2.1	45 (1.7) 1.4
皮膚感染	2 (2.9) 4.4	1 (1.5) 2.5	1 (16.7) 24.4	0	3 (2.4) 3.7	219 (8.8) 12.8	143 (10.6) 21.7	7 (4.6) 7.3	5 (1.1) 1.2	91 (3.5) 2.9
眼障害	0	0	0	0	1 (0.8) 1.2	386 (15.5) 23.9	115 (8.5) 16.6	8 (5.3) 8.4	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	0	0	1 (0.2) 0.2	3 (0.1) 0.1
角膜炎	0	0	0	0	0	44 (1.8) 2.4	4 (0.3) 0.5	0	0	4 (0.2) 0.1
結膜炎	0	1 (1.5) 2.6	0	0	2 (1.6) 2.5	441 (17.8) 27.8	132 (9.8) 19.3	8 (5.3) 8.3	15 (3.4) 3.6	71 (2.7) 2.3
睡眠障害	1 (1.4) 2.2	0	0	0	1 (0.8) 1.2	29 (1.2) 1.6	6 (0.4) 0.8	0	8 (1.8) 1.9	22 (0.8) 0.7
精神障害	2 (2.9) 4.4	1 (1.5) 2.5	0	0	2 (1.6) 2.5	52 (2.1) 2.8	8 (0.6) 1.1	2 (1.3) 2.0	6 (1.4) 1.4	59 (2.3) 1.9
自殺行為関連 事象	0	1 (1.5) 2.5	0	0	0	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	0	0	0
良性、悪性及び詳 細不明の新生物	1 (1.4) 2.2	1 (1.5) 2.5	0	0	3 (2.4) 3.8	66 (2.7) 3.6	20 (1.5) 2.7	4 (2.6) 4.1	4 (0.9) 0.9	54 (2.1) 1.7
好酸球増加症	0	0	0	0	0	36 (1.4) ^{h)} 2.0	8 (0.6) ^{h)} 1.1	0	8 (1.8) ⁱ⁾ 1.9	91 (3.5) ⁱ⁾ 3.0
鼻出血	0	0	0	0	0	22 (0.9) 1.2	19 (1.4) 2.6	0	31 (7.0) 7.6	22 (0.8) 0.7

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

a) EFC16461 試験 Study A、EFC16461 試験 Study B

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) R668-AD-1539 Part A、B 試験、R668-AD1652 試験、R668-AD1526 試験、R668-AD1434 試験、R668-AD1412 試験、EFC16823 試験

d) EFC16459 試験、EFC16460 試験、e) EFC14280 試験、EFC14146 試験、f) DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験

g) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

h) 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い

i) 好酸球数が 3,000 / μ L 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

j) 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

機構は、本剤の CSU 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、CSU 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。CSU 患者においても既知の副作用の発現に留意し、CSU の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果の患者に対して実施されている安全対策を引き続き実施するとともに、製造販売後の調査において本剤の安全性情報を収集し、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である。また、12 歳以上の小児 CSU 患者に対する本剤投与例は 3 例と極めて限られていることから、12 歳以上の小児に本剤を投与した時の安全性等について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。なお、CSU 患者に 24 週を超えて投与した際の安全性については、7.R.5.2 項にて検討する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

現時点における CSU の治療体系を踏まえて対象患者等を設定した EFC16461 試験 Study A 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、本剤は抗ヒスタミン薬による適切な治療を行っても効果不十分な CSU 患者に対する治療選択肢の一つになり得ると判断した。また、7.R.2 項における検討のとおり、オマリズマブで効果不十分又は不耐容な CSU 患者対象の EFC16461 試験 Study B の成績はオマリズマブの投与歴がある CSU 患者に対する本剤の有効性を否定するものでないと考えられ、EFC16461 試験 Study B で対象とされたオマリズマブで効果不十分又は不耐容な CSU 患者を含めた国際共同 2 試験併合集団における本剤投与例において特段の安全性上の懸念は認められていないこと (7.R.3 項参照) から、当該試験結果を資料等で適切に情報提供した上で CSU の治療に精通した医師により適切な患者選択がなされることを前提に、本剤の投与対象から一律にオマリズマブの投与歴がある患者を除外する必要はないと判断した。

以上を踏まえ、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特発性の慢性蕁麻疹」と設定することは可能と判断した。また、本剤の投与対象が的確に判断、選択されるよう、蕁麻疹の診断及び治療に精通している医師が本剤を使用するよう注意喚起するとともに、本剤の投与対象について、刺激、食物等の蕁麻疹を誘発する原因が明らかな患者は投与対象としない旨及び抗ヒスタミン薬による適切な治療を行っても日常生活に支障をきたすほどの重度のそう痒を伴う膨疹が継続する患者に対して本剤を投与する旨を、添付文書において適切に臨床現場に情報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、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量について

申請用法・用量は、EFC16461 試験 Study A に組み入れられ、有効性及び安全性の検討が可能であった被験者の年齢及び体重に基づき、以下のとおり設定されている。

<用法・用量>

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。

通常、12 歳以上 18 歳未満 の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

機構は、提出された資料並びに 7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討から、EFC16461 試験 Study A で設定された用法・用量で本剤の CSU 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設定することは可能と判断した。

なお、200 mg シリンジ製剤はアトピー性皮膚炎に対する小児の用法・用量と同様に、小児患者においてのみ使用される剤形となることから、小児に係る用法・用量のみを設定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.5.2 24 週以降の投与について

申請者は、以下のように説明している。

CSU 患者対象の EFC16461 試験 Study A 及び Study B における投与期はいずれも 24 週間であったが、CSU は長期間の治療を要する慢性疾患であり、本剤の長期投与が想定される。CSU 患者に本剤を 24 週を超えて長期投与した時の有効性及び安全性は、CSU と同様にそう痒を有し、CSU の用法・用量の設定根拠となった次に示す AD 患者対象の試験成績等から説明可能と考えている。

有効性について、AD 患者に対し本剤を 52 週間投与した R668-AD-1224 試験において投与期間を通じたそう痒に対する有効性の維持が認められており（平成 29 年 10 月 26 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」参照）、CSU 患者においても AD 患者と同様に長期投与時の有効性が期待できると考える。

安全性について、以下の検討から、CSU 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。

- CSU 患者対象の EFC16461 試験 Study A 及び Study B において、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いない¹⁹⁾。
- AD 患者に本剤を 52 週以上投与した臨床試験²⁰⁾に組み入れられた蕁麻疹合併例 156 例において認められた有害事象は 78.2%（122 例）、重篤な有害事象は 1.9%（3 例）、副作用は 37.8%（59 例）であり、表 14 と比較して蕁麻疹合併の有無による安全性上の相違は認められなかった。

¹⁹⁾ EFC16461 試験 Study A における期間別の有害事象の発現状況は以下のとおり。1～28 日：20.0%（14/70 例）、29～56 日：15.7%（11/70 例）、57～84 日：19.1%（13/68 例）、85～112 日：7.4%（5/68 例）、113～140 日：9.0%（6/67 例）、141～168 日：11.9%（8/67 例）。EFC16461 試験 Study B における期間別の有害事象の発現状況は以下のとおり。1～28 日：16.7%（9/54 例）、29～56 日：13.0%（7/54 例）、57～84 日：9.3%（5/54 例）、85～112 日：13.2%（7/53 例）、113～140 日：14.0%（7/50 例）、141～168 日：14.3%（7/49 例）。

²⁰⁾ R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験

- AD 患者対象の製造販売後の調査²¹⁾において調査票が回収された安全性解析対象症例 971 例²²⁾のうち、蕁麻疹合併例が 25 例認められ、うち、15 例の本剤投与期間は 24 週以上であったが、投与 24 週以降に副作用は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

CSU 患者に対して 24 週以降に本剤を継続投与した臨床試験成績は得られておらず、EFC16461 試験 Study A において本剤投与中止 12 週後の後観察期においても一定の有効性の維持が認められていること（表 11）も踏まえると、日本人 CSU 患者に対し本剤を 24 週以降も投与継続することの適切性に関して結論を出すことは困難である。

一方、既承認効能において本剤長期投与時の安全性上の懸念は示唆されていないこと等も考慮し、以下の情報提供及び注意喚起を十分に行うことで、24 週以降の投与継続を禁止する必要はないと考える。

- 日本人 CSU 患者に対する本剤を 24 週以降の使用経験はないことに係る情報提供
- 24 週以降に本剤の投与を継続する場合には、個々の患者の状態に応じて CSU の治療に精通している医師がその必要性を含めて慎重に判断することの注意喚起

なお、製造販売後調査等において、24 週以降も継続して本剤を投与した患者における安全性及び有効性、及び本剤の投与により CSU の症状が改善し、投与を一時中止した患者に対して本剤を再度投与した場合の安全性及び有効性について検討する必要があると考える。

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 自己投与について

申請者は、EFC16461 試験 Study A に組み入れられた日本人 CSU 患者 6 例全例に 1 回以上の自己投与が行われ、全体集団と日本人部分集団で同様の有効性及び安全性が認められたことから、既承認効能・効果の患者と同様に、CSU 患者においても本剤自己投与時の有効性及び安全性に特段の懸念はないと考えると説明している。

機構は、以下のように考える。

日本人 CSU 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特段の懸念は示唆されていないと判断した。既承認の 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、患者向け資料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.7 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 項及び 7.R.5 項における検討のとおり、CSU 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、CSU 患

²¹⁾ 調査予定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

²²⁾ 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。

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、CSU 患者に対して 24 週間を超えて本剤を継続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、また 12 歳以上の小児 CSU 患者に対する検討例数は極めて限られていることから、製造販売後の調査等を実施して日本人 CSU 患者における使用実態下における安全性及び有効性に係る情報収集をするとともに、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、CSU 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 CSU 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 CSU における新たな治療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、日本人 CSU 患者における使用実態下での安全性及び有効性の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
ISS	被験者が1日1回、過去24時間におけるそう痒の程度を、0「なし」～3「重症（日常生活や睡眠に影響する）」の4段階で評価したスコア
ISS7	直近7日間のISSを合計したスコア（範囲：0～21）
HSS	被験者が1日1回、過去24時間における膨疹数を、0「なし」～3「50個を超える」の4段階で評価したスコア
HSS7	直近7日間のHSSを合計したスコア（範囲：0～21）
UAS	同日に評価されたISS及びHSSを合計したスコア
UAS7	直近7日間のUASを合計したスコア（範囲：0～42、6以下でコントロール良好 ²³⁾ ）
UCT	被験者が過去4週間の蕁麻疹の程度、QOLへの影響、蕁麻疹の症状をコントロールできなかった治療の頻度及び全般的な蕁麻疹のコントロールの状態の4項目について4段階で評価したスコア（範囲：0～16、スコアが高いほど蕁麻疹の管理が良好）。
AAS7	被験者が1日1回、過去24時間における血管性浮腫の有無を評価し、有の場合、時間帯、腫脹による不快感、腫脹が日常生活及び外見に及ぼす影響、並びに腫脹の重症度の5項目について、0～3の4段階で評価したスコア（AAS）を、直近7日間分合計したスコア（範囲：0～105、スコアが高いほど血管性浮腫の活動性が高い）
DLQI	被験者自身が過去1週間の健康関連のQOL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（範囲：0～30、スコアが高いほどQOLが低い）。
CU-Q2oL	被験者自身が過去2週間のQOLに対する慢性蕁麻疹症状の影響を評価する方法で、23項目の質問に対し4段階で評価した結果から0～100の範囲のスコアが算出される（範囲：0～30、スコアが高いほどQOLが低い）

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症（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（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）
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、精神病的障害、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、悪性及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

²³⁾ Am J Clin Dermatol 2018; 19: 267-74

審査報告 (2)

令和 6 年 1 月 16 日

申請品目

- [販 売 名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、③同皮下注 200 mg シリンジ
- [一 般 名] デュピルマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] ①②令和 5 年 3 月 31 日、③令和 5 年 11 月 2 日¹⁾

[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、臨床的位置付け及び効能・効果並びに用法・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、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。用法・用量については、専門協議において内容に関する機構の判断は支持されたものの、本剤の小児 AD 患者に対する用法・用量等を踏まえ、以下の表記とすることが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。

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

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

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並びに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るとともに、製造販売後の調査等で収集される情報から、オマリズマブ投与歴のある CSU 患者に対する本剤の有効性及び安全性についても引き続き検討されるべきとの意見が出された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 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、

専門協議での議論等を踏まえ、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 15 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し、表 16 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。

機構は、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等を実施し、収集した情報に基づいて、24 週間を超えて本剤を継続投与した際の安全性及び有効性、12 歳以上の小児 CSU 患者における安全性及び有効性、オマリズマブ投与歴のある CSU 患者における安全性及び有効性、並びに本剤の投与により CSU の症状が改善し、投与を一時中止した患者に対して本剤を再度投与した場合の安全性及び有効性を引き続き検討するよう申請者に指示した。

表 15 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"> 本剤の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><特発性の慢性蕁麻疹> 		

(下線部：今回追加)

表 16 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"> 市販直後調査<小児アトピー性皮膚炎> 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)<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><特発性の慢性蕁麻疹> 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)<小児アトピー性皮膚炎> 	<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><特発性の慢性蕁麻疹> 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供(小児アトピー性皮膚炎) 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、オマリズマブ投与歴のある CSU 患者を含む既存治療で効果不十分な CSU 患者を対象とした特定使用成績調査を表 17 のとおり実施し、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等を検討する旨を説明した。

表 17 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
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 CSU 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。うち、12 歳以上の小児を 5 例以上）
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性疾患の症状悪化、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、CSU 罹病期間、アレルギー疾患の既往・合併、前治療薬等） 本剤投与状況 有害事象 有効性（UAS7、ISS7、HSS7、UCT、DLQI、医師による全般改善度評価）

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、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。

[効能又は効果]

①②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

特発性の慢性蕁麻疹

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）

③ 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

特発性の慢性蕁麻疹

（点線部は令和5年6月26日付けで変更）

[用法及び用量]

①②

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。

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

5 kg以上15 kg未満：1回200 mgを4週間隔

15 kg以上30 kg未満：1回300 mgを4週間隔

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

60 kg以上：初回に600 mg、その後は1回300 mgを2週間隔

結節性痒疹

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に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。

特発性の慢性蕁麻疹

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。

通常、12 歳以上 ~~18 歳未満~~の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

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。

③

アトピー性皮膚炎

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

特発性の慢性蕁麻疹

通常、12 歳以上 ~~18 歳未満~~の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

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

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

（申請時より取消線部削除、点線部は令和 5 年 6 月 26 日付け又は令和 5 年 9 月 25 日付けで変更）

[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
AAS7	Angioedema activity score over 7days	7日間の血管性浮腫活動性スコア
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
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
CSU	Chronic spontaneous urticaria	特発性の慢性蕁麻疹
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
CU-Q2oL	Chronic urticaria quality of life questionnaire	慢性蕁麻疹の生活の質に関する質問票
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚の状態に関するアンケート
HSS	Hives severity score	膨疹重症度スコア
HSS7	Hives severity score over 7days	7日間の膨疹重症度スコア
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ISS	Itch severity score	そう痒重症度スコア
ISS7	Itch severity score over 7days	7日間のそう痒重症度スコア
ITT	Intent-to-treat	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
OC	Observed cases	—
OCS	Oral corticosteroid	経口コルチコステロイド
PN	Prurigo nodularis	結節性痒疹
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QxW	—	x週間間隔
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
UAS	Urticaria activity score	蕁麻疹活動性スコア
UAS7	Urticaria activity score over 7days	7日間の蕁麻疹活動性スコア
UCT	Urticaria control test	蕁麻疹コントロールテスト
WOFCF	Worst observation carried forward	—
オマリズマブ	—	オマリズマブ (遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗ヒスタミン薬	—	ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬
国際ガイドライン	The international EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAA CI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria (Allergy. 2022; 77: 734-66)	—
国際共同2試験併合集団	—	国際共同第Ⅲ相試験(EFC16461 試験 Study A 及び Study B) を併合した集団

略語	英語	日本語
診療ガイドライン	—	蕁麻疹診療ガイドライン 2018 日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドライン改定委員会 編 (日皮会誌 2018; 128: 2503-624)
本剤	—	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ他
本薬	—	デュピルマブ (遺伝子組換え)