デュピクセント皮下注３００ｍｇシリンジ
デュピクセント皮下注３００ｍｇペン
デュピクセント皮下注２００ｍｇシリンジ
に関する資料

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

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 6

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

図　目　次 **3**

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 **4**

1.1　　開発の経緯 4

1.1.1　　品質 5

1.1.2　　非臨床試験 5

1.1.3　　臨床試験 5

図　目　次

図 1　SAR231893に係る開発の経緯図 6

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュピルマブ）は、インターロイキン（IL）-4 及び IL-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニット（IL-4Rα）に特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害するヒト免疫グロブリン G（IgG）4 モノクローナル抗体である。デュピルマブは、I 型受容体を介して IL-4 のシグナル伝達を阻害し、II 型受容体を介して IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。2 型炎症反応に関与する重要なサイトカインである IL-4 及び IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害することにより、デュピルマブは 2 型炎症反応を全般的に抑制する。

本邦では、デュピルマブは 2018 年 1 月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」、2019 年 3 月に「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」、2020 年 3 月に「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）」及び 2023 年 6 月に「既存治療で効果不十分な結節性痒疹」の効能・効果で、300mg シリンジ及びペンが承認されている。また、2023 年 9 月にアトピー性皮膚炎に係る小児用法・用量について、300mg シリンジ、300mg ペン及び 200mg シリンジが承認された。

特発性の慢性蕁麻疹（CSU）は、特定の既知の原因が認められない、6 週間以上持続する自然発生性のそう痒を伴う膨疹（蕁麻疹）及び炎症性皮膚炎を特徴とする疾患であり、患者の約 40%～50%に血管性浮腫（真皮深部及び皮下組織又は粘膜の急速な腫脹）を伴う場合がある。罹病期間は一般的には数年であるが、血管性浮腫や刺激誘発型の蕁麻疹を併発している場合はより長期かつ重度になる可能性が高い。慢性蕁麻疹が著しく悪化した場合、頻回の外来受診、救急外来受診及び入院が必要となる可能性がある。既存の治療法があるにもかかわらず、この深刻な疾患の治療のための新たな治療選択肢の開発に対するアンメットメディカルニーズが存在する。デュピルマブは、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することによって、IgE 依存性及び IgE 非依存性の経路を介して作用する CSU に対する新たな治療法を提供できる可能性がある。

今般、日本人患者を含む国際共同試験である EFC16461 Study A において既存治療で効果不十分な 12 歳以上の CSU 患者に対するデュピルマブの有効性及び安全性が確認されたことから、300mg シリンジ、300mg ペン及び 200mg シリンジの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.1　開発の経緯

デュピルマブの開発の経緯を図 1 に示す。

1.1.1 品質

本申請に際して新たに提出する品質に関するデータはない。

1.1.2 非臨床試験

本申請に際して新たに提出する非臨床試験に関するデータはない。

1.1.3 臨床試験

特発性の慢性蕁麻疹患者を対象としたデュピルマブの臨床開発プログラムの概要を Module 2.5 の 1.2 項に示す。

図 1　SAR231893に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		
第五部	臨床試験	国際共同試験	第Ⅲ相試験

[redacted]

：国際共同試験

数字は開始及び終了月を示す。

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 3

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料（特発性の慢性蕁麻疹） **1**

目　　次 **2**

1　　外国での承認及び使用状況 **3**

1　外国での承認及び使用状況

デュピルマブは米国では 2017 年 3 月に、欧州では 2017 年 9 月に、成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎の適応で承認されて以降、アトピー性皮膚炎、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、好酸球性食道炎、結節性痒疹等の 2 型炎症性疾患に対する治療薬として 60 以上の国・地域で承認されている。

今回の申請効能である「特発性の慢性蕁麻疹」に係る効能・効果を取得している国又は地域はない。

本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）を添付する。

SANOFI

DUPILUMAB

Solution for SC injection in pre-filled syringe or pre-filled pen

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

以下、2～153頁（削除）

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧（特発性の慢性蕁麻疹）

※　最新の添付文書を参照すること。

Total number of pages:　2

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	デュピクセント®皮下注 300mg ペン デュピクセント®皮下注 300mg シリンジ デュピクセント®皮下注 200mg シリンジ	ゾレア®皮下注用 150mg ゾレア®皮下注 75mg シリンジ ゾレア®皮下注 150mg シリンジ
一般名	デュピルマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	サノフィ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
効能又は効果	300mg ペン、300mg シリンジ 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） 200mg シリンジ 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難治の患者に限る） ○ 季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る） ○ 特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
添付文書改訂日	—	2022 年 4 月改訂（第 4 版）（ゾレア皮下注用 150mg） 2021 年 8 月改訂（第 3 版）（ゾレア皮下注 75mg シリンジ、ゾレア皮下注 150 mg シリンジ）

＊＊2022年4月改訂（第4版）
＊2021年8月改訂

貯法：2～8℃に保存

有効期間：4年

日本標準商品分類番号
87229、87449

気管支喘息治療剤
季節性アレルギー性鼻炎治療剤
慢性蕁麻疹治療剤
（ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）
オマリズマブ（遺伝子組換え）注射用凍結乾燥製剤

	150mg
承認番号	22300AMX01262000
販売開始	2009年3月

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

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

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

NOVARTIS

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

3．組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注用150mg
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え）202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。※
添加剤	精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg

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

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

＊＊3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注用150mg
性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.8～6.5（溶解後）
浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）注)
○特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

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

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

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

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬に追加して投与すること。[17.1.5参照]
・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
・体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.3 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

6．用法及び用量

〈気管支喘息〉

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

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表（1回投与量）
4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度（IU/mL）	体重（kg）									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200～300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300～400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400～500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500～600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600～700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700～800	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること									
>800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100										
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

®登録商標

2週間毎投与

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

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎〉

7.1 投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。

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

7.3 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合があるので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。［12.参照］

7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

〈気管支喘息〉

7.5 用法及び用量どおり、16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。［15.1.5、17.1.5、18.2参照］

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.7 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。［15.1.6、17.1.6参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。［11.1.1、15.1.1参照］

8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。

8.4 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。

8.5 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。

8.6 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

8.7 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

〈気管支喘息〉

8.8 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。

8.9 本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。

8.10 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

〈季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等があらわれることがある。本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。[8.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

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

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。[7.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前の準備

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

＊＊14.1.2 調製方法

本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

(1) 溶解時には以下の点に留意すること。

・18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水を1.4mL採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。

・次いで約5分毎に5～10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。

・溶解には約15～20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで約5分毎に5～10秒間バイアルを回す操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

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

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

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

14.2.4 1回につき1.2mL（150mg）を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

＊＊投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数の例	総投与液量
75mg	1本	0.6mL
150mg	1本	1.2mL
225mg	2本	1.8mL
300mg	2本	2.4mL
375mg	3本	3.0mL
450mg	3本	3.6mL
525mg	4本	4.2mL
600mg	4本	4.8mL

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊15.1.1 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1%（7例/5,367例）、小児で0.2%（1例/624例）であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち発現時間別では約30%が本剤投与2時間以降に発現しており、市販後データ及び海外文献報告において、投与回数別では約70%が本剤投与3回目以内に発現していた[1,2]。[8.2、11.1.1参照]

15.1.2 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年（14例/3,382人・年）、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年（11例/2,474人・年）であった（発現頻度比：0.93［95%信頼区間：0.39、2.27］）。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年（295件/18,426人・年）、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年（190件/9,963人・年）であった（発現頻度比：0.84［95%信頼区間：0.62、1.13］）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。

15.1.3 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年（5例/1,856人・年）、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年（4例/1,680人・年）であった（発現頻度比：1.13［95%信頼区間：0.24、5.71］）。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年（115件/15,286人・年）、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年（51件/9,963人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32［95%信頼区間：0.91、1.91］であった。

15.1.4 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.5 スギ花粉症患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。[7.6、17.1.5参照]

15.1.6 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。[7.7、17.1.6参照]

15.1.7 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

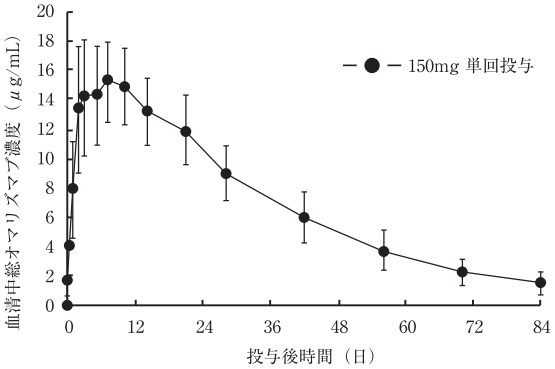
15.2.1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上（幼若動物）及び30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名（血清中総IgE濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。



血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差）

血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（n=19）

投与量（mg）	T_{max}（日）	C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（日）	$AUC_{0\text{-}inf}$（日・μg/mL）	V_z/F（L）	CL/F（mL/日）
150	7 [2～14]	16.7 ±2.7	21.0 ±3.5	642 ±134	7.25 ±1.33	242 ±45.4

T_{max}は中央値［範囲］、その他は平均値±標準偏差

16.1.2 母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

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

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、% $FEV_{1.0}$が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差［95%信頼区間］は10.77L/min［1.49、20.04］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く（p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった[5]。

副作用発現頻度は本剤群で48.3%（73/151例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5%（34/151例）、注射部位そう痒感11.3%（17/151例）であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β_2刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比［95%信頼区間］は0.738［0.552、0.998］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）[6]。

副作用発現頻度は本剤群で11.8%（29/245例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2%（3/245例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

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

副作用発現頻度は26.3%（10/38例）であった。主な副作用は、頭痛10.5%（4/38例）、注射部位疼痛7.9%（3/38例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3%（2/38例）であった[7]（小児承認時までの集計）。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（≥200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度

は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比［95%信頼区間］は0.693［0.553、0.903］（p=0.007）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比［95%信頼区間］は0.573［0.453、0.725］（p<0.001）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比［95%信頼区間］は0.638［0.421、0.966］（p=0.034）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比［95%信頼区間］は0.541［0.366、0.799］（p=0.002）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった[8,9]。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9%（29/421例）であった。主な副作用は、頭痛1.7%（7/421例）、紅斑1.4%（6/421例）であった。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬※1剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア※※が3点以上の重症又は最重症の患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。

症状ピーク期※※※のNasal Symptom Score※※※※（平均値±標準偏差）は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差（本剤群－プラセボ群、最小二乗平均値［95%CI］）は－1.03［－1.44、－0.62］であり、投与群間に有意な差が認められた（p<0.001）。［5.2、7.6、15.1.5参照］

※第2世代ヒスタミンH_1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2受容体拮抗薬
※※くしゃみ（0～4点）、鼻汁（0～4点）、及び鼻閉（0～4点）
※※※鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間（2018年2月23日～3月24日）。
※※※※鼻症状スコアの合計（0～12点）

副作用発現頻度は本剤群で1.2%（2/161例）であった。主な副作用は、AST増加2例（1.2%）であった[10]。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

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

プラセボ又は本剤150mg[注)]又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア※のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア※※のベースラインからの変化量及びUAS7※※※が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。［7.7、15.1.6参照］

（注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。）
※1週間のそう痒スコア（1日0~3）を累計したスコア。
※※1週間の膨疹スコア（1日0~3）を累計したスコア。
※※※7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

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

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

副作用発現頻度は、300mg群で9.6%（7/73例）、150mg群で8.5%（6/71例）であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7%（2/73例）、150mg群1.4%（1/71例）、鼻咽頭炎300mg群1.4%（1/73例）、150mg群1.4%（1/71例）であった[11]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない[5,12,13]。［7.6参照］

18.3 ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された[13]。

18.4 気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された[14,15]。

18.5 気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した[16]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オマリズマブ（遺伝子組換え）

Omalizumab（Genetical Recombination）

分子量

約149,000

本質

ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖（$C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$；分子量：23,895.03）と重鎖（$C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$；分子量：49,372.00）をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

21. 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。

＊＊22．包装

1バイアル

23．主要文献

＊1）Limb，SL．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2007;120（6）:1378-1381 [20090675]

＊2）Lieberman，PL．et al.: J Allergy Clin Immunol．2017;140（6）:1734-1736.e4. [20210080]

3）社内資料：薬物動態試験 [20090677]

4）社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） [20133898]

5）Ohta，K．et al.: Respirology 2009;14（8）:1156-1165 [20100362]

6）Humbert，M．et al.: Allergy 2005;60（3）:309-316 [20083599]

7）社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20133996]

8）Lanier，B．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2009;124（6）:1210-1216 [20132382]

9）社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20133997]

10）社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年12月11日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20190555]

11）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20170085]

12）社内資料：薬理試験（阻害様式）（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.4.3） [20090915]

13）社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） [20090916]

14）Fahy，J．V．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1828-1834 [20083589]

15）Zielen，S．et al.: Int Arch Allergy Immunol 2013;160（1）:102-110 [20132833]

16）Boulet，L．P．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1835-1840 [20083590]

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

（18）

＊＊2021年8月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

貯法：2～8℃に保存［20.参照］

有効期間：18ヵ月

日本標準商品分類番号
87229、87449

気管支喘息治療剤
季節性アレルギー性鼻炎治療剤
慢性蕁麻疹治療剤
（ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）
オマリズマブ（遺伝子組換え）注射剤

ゾレア®皮下注75mgシリンジ
ゾレア®皮下注150mgシリンジ
Xolair® for s.c. injection syringe

＊（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

	75mg	150mg
承認番号	23100AMX00313000	23100AMX00312000
販売開始	2019年6月	2019年6月

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

NOVARTIS

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注75mgシリンジ	ゾレア皮下注150mgシリンジ
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え）75.0mg	オマリズマブ（遺伝子組換え）150.0mg
添加剤	（1シリンジ0.5mL中） L-アルギニン塩酸塩21.05mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.17mg L-ヒスチジン0.68mg ポリソルベート200.20mg	（1シリンジ1.0mL中） L-アルギニン塩酸塩42.10mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物2.34mg L-ヒスチジン1.37mg ポリソルベート200.40mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注75mgシリンジ	ゾレア皮下注150mgシリンジ
性状	無色～微褐黄色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.8～6.2	
浸透圧	390～470mmol/kg	

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
＊○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）注）
○特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

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

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

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

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬に追加して投与すること。［17.1.5参照］
・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
・体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.3 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

6．用法及び用量

〈気管支喘息〉

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

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表（1回投与量）
4週間毎投与

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

4週間毎投与の表に該当しない場合には
2週間毎投与の表に従い投与すること

®登録商標

2週間毎投与

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

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎〉

7.1 投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。

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

7.3 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合があるので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。［12.参照］

7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

〈気管支喘息〉

7.5 用法及び用量どおり、16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。［15.1.5、17.1.5、18.2参照］

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.7 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。［15.1.6、17.1.6参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。［11.1.1、15.1.1参照］

8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。

8.4 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。

8.5 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。

8.6 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

8.7 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

＊＊〈気管支喘息、特発性の慢性蕁麻疹〉

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

〈気管支喘息〉

8.9 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。

8.10 本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。

8.11 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス由来）を含む。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（サル）で本剤が胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

〈季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等があらわれることがある。本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。［8.2、15.1.1参照］

11.2 その他の副作用

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

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。［7.3参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与量が150mgを超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のシリンジを使用する。

14.1.2 投与する約20分前に冷蔵庫から取り出し、外箱に入れたまま室温に戻すこと。

14.1.3 針ガードで針が覆われてしまうのを防ぐため、使用前に針ガード作動クリップに触れないこと。

投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要シリンジ数の例（組み合わせはこの限りではない）		総投与液量
	75mgシリンジ	150mgシリンジ	
75mg	1本	—	0.5mL
150mg	—	1本	1.0mL
225mg	1本	1本	1.5mL
300mg	—	2本	2.0mL
375mg	1本	2本	2.5mL
450mg	—	3本	3.0mL
525mg	1本	3本	3.5mL
600mg	—	4本	4.0mL

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 投与直前に開封すること。

14.2.3 1回につき1.0mL（150mg）を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。

14.2.4 1回使用の製剤であるため、使用後は再使用せず廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊＊**15.1.1** 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1%（7例/5,367例）、小児で0.2%（1例/624例）であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち発現時間別では約30%が本剤投与2時間以降に発現しており、市販後データ及び海外文献報告において、投与回数別では約70%が本剤投与3回目以内に発現していた[1,2]。［8.2、11.1.1参照］

15.1.2 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年（14例/3,382人・年）、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年（11例/2,474人・年）であった（発現頻度比：0.93［95%信頼区間：0.39、2.27］）。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年（295件/18,426人・年）、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年（190件/9,963人・年）であった（発現頻度比：0.84［95%信頼区間：0.62、1.13］）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。

15.1.3 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年（5例/1,856人・年）、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年（4例/1,680人・年）であった（発現頻度比：1.13［95%信頼区間：0.24、5.71］）。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年（115件/15,286人・年）、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年（51件/9,963人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32［95%信頼区間：0.91、1.91］であった。

15.1.4 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.5 スギ花粉症患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。［7.6、17.1.5参照］

15.1.6 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。［7.7、17.1.6参照］

15.1.7 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

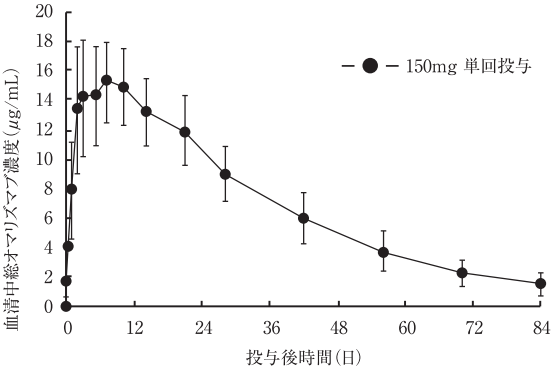
15.2.1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上（幼若動物）及び30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名（血清中総IgE濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、オマリズマブ（遺伝子組換え）150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。



血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差）

血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（n=19）

投与量（mg）	T_{max}（日）	C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（日）	$AUC_{0\text{-}inf}$（日・μg/mL）	V_z/F（L）	CL/F（mL/日）
150	7 [2～14]	16.7 ±2.7	21.0 ±3.5	642 ±134	7.25 ±1.33	242 ±45.4

T_{max}は中央値［範囲］、その他は平均値±標準偏差

16.1.2 母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従ってオマリズマブ（遺伝子組換え）（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

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

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、% $FEV_{1.0}$が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差［95%信頼区間］は10.77L/min［1.49、20.04］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く（p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった[5]。

副作用発現頻度は本剤群で48.3%（73/151例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5%（34/151例）、注射部位そう痒感11.3%（17/151例）であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β_2刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比［95%信頼区間］は0.738［0.552、0.998］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）[6]。

副作用発現頻度は本剤群で11.8%（29/245例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2%（3/245例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

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

副作用発現頻度は26.3%（10/38例）であった。主な副作用は、頭痛10.5%（4/38例）、注射部位疼痛7.9%（3/38例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3%（2/38例）であった[7]（小児承認時までの集計）。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（≥200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比［95%信頼区間］は0.693［0.553、0.903］（p=0.007）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78

回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比［95%信頼区間］は0.573［0.453、0.725］（p<0.001）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比［95%信頼区間］は0.638［0.421、0.966］（p=0.034）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比［95%信頼区間］は0.541［0.366、0.799］（p=0.002）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった[8,9]。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9%（29/421例）であった。主な副作用は、頭痛1.7%（7/421例）、紅斑1.4%（6/421例）であった。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬※1剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア※※が3点以上の重症又は最重症の患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。症状ピーク期※※※のNasal Symptom Score※※※※（平均値±標準偏差）は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差（本剤群－ プラセボ群、最小二乗平均値［95%CI］）は－1.03［－1.44、－0.62］であり、投与群間に有意な差が認められた（p < 0.001）。［5.2、7.6、15.1.5参照］

※第2世代ヒスタミンH_1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2受容体拮抗薬
※※くしゃみ（0～4点）、鼻汁（0～4点）、及び鼻閉（0～4点）
※※※鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間（2018年2月23日～3月24日）。
※※※※鼻症状スコアの合計（0～12点）

副作用発現頻度は本剤群で1.2%（2/161例）であった。主な副作用は、AST増加2例（1.2%）であった[10]。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

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

プラセボ又は本剤150mg[注]又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア※のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア※※のベースラインからの変化量及びUAS7※※※が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。［7.7、15.1.6参照］

（注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。）
※1週間のそう痒スコア（1日0～3）を累計したスコア。
※※1週間の膨疹スコア（1日0～3）を累計したスコア。
※※※7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

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

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

副作用発現頻度は、300 mg群で9.6%（7/73例）、150mg群で8.5%（6/71例）であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7%（2/73例）、150mg群1.4%（1/71例）、鼻咽頭炎300mg群1.4%（1/73例）、150mg群1.4%（1/71例）であった[11]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない[5,12,13]。［7.6参照］

18.3 ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された[13]。

18.4 気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された[14,15]。

18.5 気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した[16]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オマリズマブ（遺伝子組換え）

Omalizumab（Genetical Recombination）

分子量

約149,000

本質

ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖（$C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$；分子量：23,895.03）と重鎖（$C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$；分子量：49,372.00）をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

20. 取扱い上の注意

外箱に入れたまま（遮光）の状態で、凍結を避けて冷蔵庫（2-8℃）で保管すること。

21. 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。

22．包装

〈ゾレア皮下注75mgシリンジ〉

［1シリンジ］

〈ゾレア皮下注150mgシリンジ〉

［1シリンジ］

23．主要文献

＊＊1）Limb，SL．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2007;120（6）:1378-1381 ［20090675］

＊＊2）Lieberman，PL．et al.: J Allergy Clin Immunol．2017;140（6）:1734-1736.e4. ［20210080］

3）社内資料：薬物動態試験 ［20090677］

4）社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20133898］

5）Ohta，K．et al.: Respirology 2009;14（8）:1156-1165 ［20100362］

6）Humbert，M．et al.: Allergy 2005;60（3）:309-316 ［20083599］

7）社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20133996］

8）Lanier，B．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2009;124（6）:1210-1216 ［20132382］

9）社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20133997］

10）社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年12月11日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20190555］

11）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20170085］

12）社内資料：薬理試験（阻害様式）（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.4.3） ［20090915］

13）社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） ［20090916］

14）Fahy，J．V．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1828-1834 ［20083589］

15）Zielen，S．et al.: Int Arch Allergy Immunol 2013;160（1）:102-110 ［20132833］

16）Boulet，L．P．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1835-1840 ［20083590］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

（06）

※　最新の添付文書を参照してください。

添付文書(案)

2023年9月改訂（第6版、用量変更）
20XX年X月改訂（X版、効能変更）
貯法：凍結を避け、2～8℃にて保存
有効期間：36箇月
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
87449

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体
デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

デュピクセント皮下注300mgペン
デュピクセント皮下注300mgシリンジ
デュピクセント皮下注200mgシリンジ

DUPIXENT S.C. Injection

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

	300mgペン	300mgシリンジ	200mgシリンジ
承認番号	30200AMX00926	23000AMX00015	30500AMX00261
販売開始	2020年11月	2018年4月	

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
成分		1製剤（2mL）中の分量	1製剤（2mL）中の分量	1製剤（1.14mL）中の分量
有効成分	デュピルマブ（遺伝子組換え）注1)	300mg	300mg	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	5.4mg	3.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg	1.0mg	0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	10.5mg	12.01mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	2.6mg	1.50mg
	氷酢酸	0.3mg	0.3mg	0.19mg
	精製白糖	100mg	100mg	57.00mg
	ポリソルベート80	4mg	4mg	2.28mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）		
pH	5.6～6.2		
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）		

4. 効能又は効果

300mgペン、300mgシリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
- ○ アトピー性皮膚炎注)
- ○ 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）注)
- ○ 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）注)

200mgシリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
- ○ アトピー性皮膚炎注)
- ○ 特発性の慢性蕁麻疹

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。［17.1.1、17.1.2、17.1.3参照］

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈結節性痒疹〉

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、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こと。［17.1.4 参照］

5.5 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こと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.6 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。［17.1.5参照］

〈気管支喘息〉

5.7 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
5.8 本剤は IL-4 及び IL-13 シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する 2 型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の 2 型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE 等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6 参照]
5.9 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
5.10 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

6. 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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。
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。
5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔
15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔
30kg 以上 60kg 未満：初回に 400mg、その後は 1 回 200mg を 2 週間隔
60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg 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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。
〈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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。
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。
30kg 以上 60kg 未満：初回に 400mg、その後は 1 回 200mg を 2 週間隔
60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg 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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。
〈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 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1 回 300mg を 4 週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉
7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週までには得られる。16 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。
〈アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹〉
7.2 200mg シリンジと 300mg シリンジ又は 300mg ペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mg を投与する際には 200mg シリンジを使用しないこと。
〈特発性の慢性蕁麻疹〉
7.3 臨床試験において、本剤の 24 週以降の使用経験は無いため、 24 週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、24 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。[17.1.5 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11.1.1 参照]
8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
8.5 本剤は IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を抑制する。2 型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]
8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう

患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。
〈アトピー性皮膚炎〉
8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
〈気管支喘息〉
8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 寄生虫感染患者
本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。［8.5 参照］

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

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等
〈アトピー性皮膚炎〉
低出生体重児、新生児及び生後 6 カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
〈結節性痒疹、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈特発性の慢性蕁麻疹〉
6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。
〈気管支喘息〉
12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な過敏症
アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前に 300mg シリンジ及び 300mg ペンは 45 分以上、200mg シリンジは 30 分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。
14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。
14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り 5cm を外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。
14.2.4 本剤は 1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽

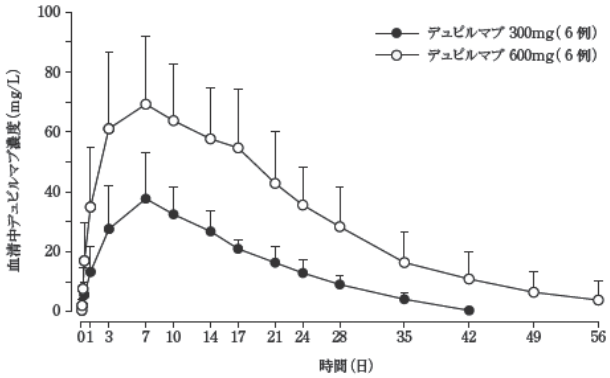
性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約 6%、約 2%及び約 1%、12～17 歳はそれぞれ約 16%、約 3%及び約 5%、並びに生後 6 カ月～11 歳はそれぞれ約 2%、0%及び約 1%であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約 8%、約 1%及び約 3%、特発性の慢性蕁麻疹患者では、それぞれ約 7%、1%及び約 2%、気管支喘息患者では、それぞれ約 5%、約 2%及び約 2%、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約 5%、約 2%及び約 3%であった。なお、プラセボ群の ADA 陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約 4%、約 2%及び約 1%であった。高抗体価（10,000 超）の ADA の発現例（発現頻度 1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価の ADA に関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤 300mg 又は 600mg を単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤 300mg 又は 600mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（mg/L）	t_{max}[注 1)]（day）	AUC_{last}（mg・day/L）	$t_{1/2z}$[注 2)]（day）
300（6 例）	38.3±15.3	7.01（6.99-10.00）	700±234	5.13±1.42
600（6 例）	70.1±24.1	7.00（3.00-7.02）	1780±699	8.77±5.18

（平均値±標準偏差）

注 1）中央値（最小値－最大値）

注 2）血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

16.1.2 反復投与（成人）

アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に本剤 300mg を隔週で反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を効能別に示す[2),6),8),9)]（日本人及び外国人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

効能	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
アトピー性皮膚炎	219	73.3±40.0	16
結節性痒疹	65	60.2±34.7	24
特発性の慢性蕁麻疹	62	63.5±34.2	24
気管支喘息	544	69.0±37.8	24
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	142	80.2±35.3	24

16.1.3 反復投与（小児）

小児のアトピー性皮膚炎患者に本剤を反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を示す[5)]（日本人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

体重	用量	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
60 kg 以上	300mg Q2W	3	90.1±26.2	16
30 kg 以上 60 kg 未満	200mg Q2W	14	62.5±29.7	16
15 kg 以上 30 kg 未満	300mg Q4W	7	86.6±29.9	16
5 kg 以上 15 kg 未満	200mg Q4W	3	95.7±38.6	16

Q2W：2 週に 1 回投与、Q4W：4 週に 1 回投与

16.1.4 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約 4.6L であった。

母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg 隔週投与で 10～12 週間と推定された。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験（成人）

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18 歳以上の中等症から重症[注 1)]のアトピー性皮膚炎（AD）患者 740 例（日本人患者 117 例を含む）を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤 300mg を 2 週に 1 回（Q2W）又は毎週 1 回（QW）、若しくはプラセボを 52 週間投与した。本剤群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600mg の投与を行った[注 2)]。ベースラインの医師による全般評価（IGA）スコアは 3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアは 32.5±12.9 であった。主要有効性評価項目とした投与後 16 週時点の IGA≦1 達成率[注 3)]及び EASI-75 達成率[注 4)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[3)]。

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

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

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

注 4）EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績（成人）

全体集団		Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p 値[注5),注6)]
16 週	IGA≦1 達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 ［16.3, 36.3］ <0.0001
	EASI-75 達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 ［35.7, 55.7］ <0.0001
	そう痒 NRS≧4 点改善達成率[注7)]	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 ［28.5, 49.7］
52 週	IGA≦1 達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 ［12.8, 32.3］
	EASI-75 達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 ［30.1, 50.7］
	そう痒 NRS≧4 点改善達成率[注7)]	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 ［24.2, 45.1］
日本人部分集団		Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］
16 週	IGA≦1 達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 ［-13.2, 41.7］
	EASI-75 達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 ［12.5, 65.0］
	そう痒 NRS≧4 点改善達成率[注7)]	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 ［-7.82, 48.5］
52 週	IGA≦1 達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 ［-7.78, 46.5］
	EASI-75 達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 ［-2.15, 52.3］
	そう痒 NRS≧4 点改善達成率[注7)]	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 ［-12.5, 44.0］

承認用法・用量である 300mg Q2W のみ提示

%（例数）

中止例又は救済治療例は Non-responder とした。

注 5）地域及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）を因子として考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（主要有効性評価項目についてのみ表中に表示）

注 6）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注 7）そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上改善した患者の割合（スコアの最大は 10）

本剤 Q2W 群での副作用は 33.6%（37／110 例）に、プラセボ群の副作用は 28.6%（90/315 例）に認められ、主な副作用は本剤 Q2W 群で注射部位反応 10.9%、アレルギー性結膜炎 4.5%、眼瞼炎 3.6%、アトピー性皮膚炎 3.6%、頭痛 3.6%であった。［5.1 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験（成人）

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等[注1)]からステロイド外用薬が推奨されない、18 歳以上の中等症から重症[注2)]の AD 患者 671 例（日本人患者 106 例を含む）を対象に、本剤 300mg を Q2W 又は QW、若しくはプラセボを 16 週間投与した[注3)]。本剤群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600mg の投与を行った。ベースラインの IGA スコアは 3.5±0.5、EASI スコアは 33.6±14.0 であった。主要有効性評価項目とした投与後 16 週時点の IGA≦1 達成率[注4)]及び EASI-75 達成率[注5)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[4)]。

注 1）ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注 2）IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、及び体表面積に占める AD 病変の割合が 10%以上、そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 3 点以上

注 3）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注 4）IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）かつベースラインから 2 点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注 5）EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績（成人）

全体集団	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p 値[注6),注7)]
IGA≦1 達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7 ［20.2, 35.2］ <0.0001
EASI-75 達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6 ［28.6, 44.6］ <0.0001
そう痒 NRS≧4 点改善達成率[注8)]	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6 ［20.7, 36.5］
日本人部分集団	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］
IGA≦1 達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6 ［-6.36, 38.8］
EASI-75 達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0 ［2.16, 46.5］
そう痒 NRS≧4 点改善達成率[注8)]	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0 ［1.35, 47.6］

承認用法・用量である 300mg Q2W のみ提示

%（例数）

中止例又は救済治療例は Non-responder とした。

注 6）地域及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）を因子として考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注 7）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注 8）そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均がベースラインから 4 点以上改善した患者の割合（スコアの最大は 10）

本剤 Q2W 群での副作用は 28.8%（66／229 例）に、プラセボ群に 18.0%（40/222 例）に認められ、主な副作用は本剤 Q2W 群に注射部位反応 7.4%、アトピー性皮膚炎 3.5%、頭痛 3.1%であった。[5.1 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（生後 6 カ月以上 18 歳未満の小児）

日本の分類でミディアムからストロングクラスのステロイド外用薬で効果不十分な、生後 6 カ月以上 18 歳未満の中等症から重症[注1)]の日本人 AD 患者 62 例を対象に、ステロイド外用剤に上乗せしてベースライン時の体重に応じて以下の用法・用量で本剤又はプラセボを 16 週間、盲検下で投与した[注2)]。

- 体重 5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週に 1 回（Q4W）
- 体重 15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を Q4W
- 体重 30kg 以上 60kg 未満：投与 1 日目に初回用量 400mg、その後 200mg を Q2W
- 体重 60kg 以上：投与 1 日目に初回用量 600mg、その後 300mg を Q2W

ベースライン時の EASI スコアは 25.2±6.8 であった。主要有効性評価項目とした投与後 16 週時点の EASI-75 達成率[注3)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P 値：0.0304）改善効果を示した[5)]。

注 1）IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合が 10%超、そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均が 4 点以上(12 歳以上 18 歳未満)、痒み NRS スコアの日内最悪値の週平均が 4 点以上（6 歳以上 12 歳未満)、又は掻破／痒み NRS スコアの日内最悪値の週平均が 4 点以上（生後 6 カ月以上 6 歳未満）

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

注 3）EASI スコアがベースラインから 75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国内第Ⅲ相併用療法試験の成績（小児）

日本人集団	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値[注4)]
EASI-75 達成率	43.3 (13/30)	18.8 (6/32)	25.1 [3.26, 46.90] 0.0304

%（例数）

注 4）層別因子（ベースライン時で生後 6 カ月以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 3、6 歳以上 12 歳未満かつ IGA スコアが 4、12 歳以上）を因子として考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また、投与後 52 週時点（非盲検延長期）における本剤群の EASI-75 達成率は 62.9%であった。

投与 16 週までの本剤群での副作用は 16.7%（5/30 例)、プラセボ群では 9.4%（3/32 例）に認められ、本剤群の主な副作用はアレルギー性結膜炎 6.7%であった。[5.1 参照]

〈結節性痒疹〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

日本の分類でウィークからベリーストロングのステロイド外用薬で効果不十分[注1)]な、又はステロイド外用薬が推奨されない、18 歳以上の結節性痒疹[注2)]患者 151 例（日本人患者 16 例を含む）を対象に、本剤 300mg を 2 週に 1 回（Q2W)、又はプラセボを 24 週間投与した。本剤群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600mg の投与を行った。主要評価項目である投与後 24 週時点の WI-NRS スコア[注3)]がベースラインから 4 点以上改善した患者の割合において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善を示した[6)]。

注 1）ステロイド外用薬を 2 週間使用しても最悪のそう痒スコア（WI-NRS スコア）が週平均で 7 以上、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 か所以上の結節性痒疹の病変（IGA PN-S スコアが 3 又は 4 相当）を有する患者

注 2）次の所見に基づき診断；6 週間以上の持続する慢性そう痒がある、繰り返し掻く病歴又は徴候がある、多発性の限局性／全身性痒疹の結節性皮膚病変がある。

投与後 24 週時点の有効性の成績（ITT 集団）

評価項目	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値[注4)]
WI-NRS≧4 点改善 達成率[注3)]	60.0 (45/75)	18.4 (14/76)	42.7 (27.76, 57.72) <0.0001
IGA PN-S（0 又は 1） 達成率[注3)]	48.0 (36/75)	18.4 (14/76)	28.3 (13.41, 43.16)

注 3）WI-NRS スコア（0-10 点のスケールで評価される過去 24 時間の最悪のそう痒の程度の週平均）；IGA PN-S スコア（0-4 点のスケールで評価される結節性痒疹の病期に関する医師による全般評価）

WI-NRS スコア、IGA PN-S スコアはスコアの減少が改善を意味する。

注 4）アトピーの既往の有無、外用ステロイド薬又は外用カルシニューリン阻害薬の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（主要有効性評価項目についてのみ表示）

本剤群での副作用は 14.7%（11/75 例)、プラセボ群では 13.3%（10/75 例）に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位反応 4.0%であった。[5.4 参照]

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

第二世代ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬の使用で効果不十分[注1)]な 6 歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者 138 例（12 歳以上の小児患者 4 名及び 6 歳以上 12 歳未満の小児患者 2 名[注2)]を含む、そのうち 12 名の日本人[いずれも成人]を含む）を対象に、本剤 300mg を 2 週に 1 回（成人及び 60 kg 以上の 12 歳以上の小児患者）又は本剤 200 mg を 2 週に 1 回（60 kg 未満の 12 歳以上の小児患者及び 30 kg 以上の 6 歳以上 12 歳未満の小児患者)、又はプラセボを 24 週間投与した。本剤群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600mg（300mg を 2 週に 1 回の場合）又は 400mg（200mg を 2 週に 1 回の場合）の投与を行った。主要評価項目である投与 24 週時における 7 日間のそう痒重症度スコア（ISS7）のベースラインからの変化量（減少）において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P＝0.0005）改善効果を示した[7)]。

注 1)ランダム化前の UAS7 及び ISS7 がそれぞれ 16 及び 8 以上を有するオマリズマブの投与歴のない患者

注 2) 6 歳以上 12 歳未満の小児患者はいずれも治験薬投与を早期に中止した

投与 24 週後の ISS7[注3)]の変化量（ITT 集団）

全体集団	本剤群	プラセボ群
ベースライン	16.10±3.98（70）	15.74±4.11（68）
投与 24 週後[注4)]	5.28±5.88（64）	8.06±6.64（53）
ベースラインからの変化量	-10.24[-12.03，-8.46]	-6.01[-7.85，-4.17]
プラセボ群との差[注5)] [95%信頼区間] p 値	-4.23 [-6.63，-1.84] 0.0005	

平均値±標準偏差（例数）又は最小二乗平均値[95%CI]

注 3) 0-3 点のスケールで評価される過去 24 時間のそう痒の程度を毎日同じ時間に記録して 7 日間合計したそう痒重症度スコア（範囲は 0～21）

注 4) 救済治療を受けた患者を含む実測値

注 5) 補完された完全データの各々についてベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、および地域を共変量とした共分散分析により解析を行った。

本剤投与群での副作用は 14.3%（10/70 例）、プラセボ群では 23.5%（16/68 例）に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位紅斑 4.3%、及び注射部位反応 4.3%であった。[5.6、7.3 参照]

〈気管支喘息〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす 12 歳以上の気管支喘息患者 1902 例[注1)]（日本人患者 114 例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤 200mg[注2)]又は 300mg[注2)]、もしくはそれぞれと対応するプラセボを 52 週間 Q2W 投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による 3 日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率[注3)]及び 12 週時点の FEV_1 の変化量[注4)]で、本剤 300mg 群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した[8)]。

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

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

注 3) 52 週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注 4) 投与開始後 12 週時点における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量

投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT 集団）

全体集団	300mg 群 (633 例)	プラセボ群 (321 例)
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数 (回)	343	342
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.560	1.092
年間増悪発生率[注5)] (回/人・年) [95%信頼区間]	0.524 [0.450，0.611]	0.970 [0.810，1.160]
プラセボ群との比[注5)] [95%信頼区間] p 値[注5)]	0.540 [0.430，0.680] <0.0001	
日本人部分集団	300mg 群 (41 例)	プラセボ群 (17 例)
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数 (回)	17	21
年間増悪発生率 (回/人・年)	0.423	1.238
年間増悪発生率[注5)] (回/人・年) [95%信頼区間]	0.309 [0.139，0.687]	1.232 [0.502，3.025]
プラセボ群との比[注5)] [95%信頼区間]	0.251 [0.072，0.874]	

注 5) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与 12 週後の気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）の変化量（ITT 集団）

全体集団	300mg 群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与 12 週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差[注6)] [95%信頼区間] p 値[注6)]	0.13 [0.08，0.18] <0.0001	
日本人部分集団	300mg 群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与 12 週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差[注6)] [95%信頼区間]	0.17 [-0.04，0.37]	

平均値±標準偏差（例数）

注 6) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法、相関構造には unstructured を仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与 52 週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT 集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との比[注7)] [95%信頼区間]
		300mg 群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL 未満	0.805 (181)	0.779 (83)	1.149 [0.747，1.767]
	150/μL 以上 300/μL 未満	0.475 (175)	0.845 (95)	0.557 [0.350，0.888]
	300/μL 以上 500/μL 未満	0.496 (136)	1.393 (68)	0.366 [0.225，0.596]

	500/μL以上	0.413 (141)	1.486 (74)	0.287 [0.184, 0.449]
FeNO	25ppb未満	0.639 (317)	0.863 (144)	0.792 [0.572, 1.098]
	25ppb以上 50ppb未満	0.489 (186)	1.183 (97)	0.442 [0.282, 0.693]
	50ppb以上	0.485 (124)	1.444 (75)	0.305 [0.188, 0.494]
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681 (149)	0.792 (83)	0.817 [0.511, 1.307]
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535 (156)	1.344 (74)	0.420 [0.275, 0.641]
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616 (164)	1.008 (84)	0.685 [0.424, 1.106]
	449IU/mL以上	0.402 (157)	1.291 (77)	0.375 [0.232, 0.606]

回/人・年（例数）

注7）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差[注8)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37（176）	0.11±0.41（83）	0.09 [-0.01, 0.18]
	150/μL以上 300/μL未満	0.22±0.45（168）	0.22±0.36（90）	-0.00 [-0.10, 0.10]
	300/μL以上 500/μL未満	0.36±0.39（131）	0.17±0.39（66）	0.18 [0.07, 0.30]
	500/μL以上	0.50±0.45（135）	0.22±0.41（73）	0.30 [0.19, 0.42]
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37（309）	0.17±0.36（141）	0.03 [-0.04, 0.10]
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40（182）	0.18±0.37（94）	0.12 [0.03, 0.21]
	50ppb以上	0.59±0.51（113）	0.20±0.48（73）	0.39 [0.26, 0.52]
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36（143）	0.19±0.39（78）	0.05 [-0.04, 0.14]
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38（151）	0.23±0.40（73）	0.05 [-0.05, 0.15]
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47（156）	0.08±0.31（83）	0.26 [0.15, 0.36]
	449IU/mL以上	0.39±0.49（154）	0.24±0.46（76）	0.13 [0.01, 0.25]

平均値±標準偏差（例数）

注8）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV_1値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg群での副作用は22.6%（143／632例）に、プラセボ群では14.0%（45/321例）に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。［5.8 参照］

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注1)]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間2週に1回（Q2W）（Q2W群）又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで4週に1回（Q4W）投与（Q2W-Q4W群）、若しくはプラセボを52週間投与した。3つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群（Q2W群及びQ2W-Q4W群）はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）[9)]。

注1）両側鼻茸スコアが5以上（各鼻孔スコアは2以上）、鼻閉重症度スコアが2以上で週平均が1を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状を有する患者

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（ITT集団）

評価項目			本剤併合群[注6)]（295例）	プラセボ群（153例）
投与後24週時点	鼻茸スコア[注2)]	投与前[注3)]	6.18	5.96
		変化量[注4)]	-1.71	0.10
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	-1.80 [-2.10, -1.51]	
	鼻閉重症度[注2)]	投与前[注3)]	2.46	2.38
		変化量[注4)]	-1.25	-0.38
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	-0.87 [-1.03, -0.71]	
	LMKスコア[注2)]	投与前[注3)]	18.12	17.65
		変化量[注4)]	-5.21	-0.09
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	-5.13 [-5.80, -4.46]	
	UPSIT[注2)]	投与前[注3)]	13.53	13.78
		変化量[注4)]	9.71	-0.81
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	10.52 [8.98, 12.07]	

評価項目			本剤Q2W群（150例）	本剤Q2W-Q4W群（145例）	プラセボ群（153例）
投与後52週時点	鼻茸スコア[注2)]	投与前[注3)]	6.07	6.29	5.96
		変化量[注4)]	-2.24	-2.06	0.15
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	-2.40 [-2.77, -2.02]	-2.21 [-2.59, -1.83]	
	鼻閉重症度[注2)]	投与前[注3)]	2.48	2.44	2.38
		変化量[注4)]	-1.35	-1.48	-0.37

		プラセボ群との差［95%信頼区間］注5)	-0.98［-1.17, -0.79］	-1.10［-1.29, -0.91］	
	LMK スコア注2)	投与前注3)	18.42	17.81	17.65
		変化量注4)	-6.83	-5.60	0.11
		プラセボ群との差［95%信頼区間］注5)	-6.94［-7.87, -6.01］	-5.71［-6.64, -4.77］	
	UPSIT 注2)	投与前注3)	13.46	13.60	13.78
		変化量注4)	9.53	9.99	-0.77
		プラセボ群との差［95%信頼区間］注5)	10.30［8.50, 12.10］	10.76［8.95, 12.57］	

注2）鼻茸スコア（0-8点）；鼻閉重症度（0-3点）；LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（0-24点）；UPSIT（University of Pennsylvania smell identification test）（0-40点）
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。

注3）平均値

注4）調整平均

注5）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。

注6）Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W群での副作用は24.2%（36/149例）、Q2W-Q4W群では27.7%（41/148例）、プラセボ群では22.0%（33/150例）に認められ、本剤Q2W群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである[10]。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した[10]。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：

デュピルマブ（遺伝子組換え）

Dupilumab (Genetical Recombination)

本質：

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

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

〈デュピクセント皮下注300mgペン〉

2mL×1本

〈デュピクセント皮下注300mgシリンジ〉

2mL×1本

〈デュピクセント皮下注200mgシリンジ〉

1.14mL×1本

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）

2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）

3）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）

4）Simpson,E.L.,et al.： N.Engl.J.Med.2016;375（24）,2335-2348

5）社内資料：生後6カ月以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相併用療法試験（2023年9月25日承認、審査報告書p.8-11）

6）社内資料：結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2023年 6 月26日承認、審査報告書p.8-9）

7）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

8）社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）

9) Bachert,C.,et al.: Lancet 2019;394
（10209）,1638-1650
10）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018 年 1 月 19
日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

26.2 販売提携

リジェネロン・ジャパン株式会社

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹

[設定根拠]

申請におけるデュピルマブの「効能又は効果」（案）は、特発性の慢性蕁麻疹（CSU）を対象とした第 3 相試験である EFC16461 試験の成績に基づき設定した。

日本を含む国際共同第 3 相試験である EFC16461 試験には、マスタープロトコルの下で実施された EFC16461 Study A 及び Study B が含まれる。EFC16461 Study A は抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない成人、思春期（12 歳以上 18 歳未満）及び児童（6 歳以上 12 歳未満）の CSU 患者を対象に、EFC16461 Study B は抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な成人及び思春期（12 歳以上 18 歳未満）の CSU 患者を対象に、デュピルマブの有効性及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較の 24 週間投与試験である。

日本における CSU の定義及び診断は、米国及び欧州と同様である。また、CSU の治療は日本、米国及び欧州で同様であり、抗ヒスタミン薬が第一選択薬として使用される。EFC16461 Study A 及び Study B では、抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者を組み入れた。選択基準に合致した日本人被験者は 25 名で、EFC16461 Study A（12 名）又は EFC16461 Study B（13 名）のいずれかに組み入れられた。EFC16461 Study A 及び Study B では、日本人部分集団と日本人以外の部分集団で主要有効性評価項目の結果に一貫性が示され、日本人部分集団と全体集団で安全性に明確な差異は認められなかった。さらに、Pop PK 解析では、人種はデュピルマブの PK に影響を及ぼす共変量として特定されなかった。これらの結果から、CSU 患者のデュピルマブに対する臨床反応に民族的要因に関する大きな差異はないと考えられる。したがって、申請者は、EFC16461 Study A で得られた良好な結果及び EFC16461 Study B における数値的な改善に基づき、EFC16461 Study A 及び Study B の結果に基づいて設定した効能又は効果は、日本人の CSU 患者にも適用できると判断した。

以下に、効能又は効果（案）の設定根拠を示す。

CSU は、特定の既知の原因が認められない、6 週間以上持続する自然発生性のそう痒を伴う膨疹（蕁麻疹）及び炎症性皮膚炎を特徴とする疾患であり、患者の約 40%～50%に血管性浮腫（真皮深部及び皮下組織又は粘膜の急速な腫脹）を伴う場合がある。CSU で最も一般的な症状はそう痒である。重度のそう痒並びに予測不可能な膨疹及び血管性浮腫の発現は、日常生活が制限される原因とな

り、学校や職場での患者のパフォーマンスを低下させる。加えて、これらの患者では併存疾患として精神障害の発現率が高いことが指摘されている。慢性蕁麻疹が著しく悪化した場合、救急外来受診や入院が必要となる可能性がある。

CSU は、現行の治療ガイドラインでは薬物治療による治療選択肢が限られている疾病負荷が高い疾患である。思春期患者の治療反応性は、同様のガイドラインに反映されているように、成人のものと同様である。CSU 患者に対する最初の治療は、非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬の標準用量での使用である。この標準用量で効果不十分な患者に対する次の治療は、第二世代抗ヒスタミン薬の標準用量の 2 倍量までの使用である。抗ヒスタミン薬を更に高い用量で適応外使用することは、そう痒には効果があっても蕁麻疹には効果がない可能性があり、社会生活上のストレスや QoL の悪化に繋がり得る。抗ヒスタミン薬で効果不十分な集団に対して、オマリズマブは 12 歳以上の CSU 患者における唯一の承認治療薬であり、その他の治療選択肢が必要とされている。既存の薬物治療の多くは CSU 患者に対して有効であるが、IgE 依存性と IgE 非依存性の経路の両方に影響を及ぼし得るデュピルマブは、抗ヒスタミン薬で効果不十分な患者に対して代替治療の選択肢を提供できる可能性がある。

CSU 治療の目標は、症状及び疾患活動性の持続的なコントロールを達成し、疾患の悪化及び副作用のリスクを回避しつつ患者の QoL を向上させることである。

EFC16461 Study A で示された頑健なエビデンスは、これまでに抗ヒスタミン薬で効果不十分であった CSU 患者におけるデュピルマブ治療のベネフィットを支持している。これらの CSU 患者において、デュピルマブは CSU 疾患に対する全ての評価項目にわたって統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。この広範な効果は、これらの患者において最も負担がかかる症状であるそう痒の軽減だけでなく、膨疹の程度の全体的な改善、並びに総合的な疾患活動性及び疾患コントロールの改善によるものである。その他の承認された治療選択肢がない、治療抵抗性の高い患者集団であるオマリズマブ投与に対して不耐容又は効果不十分な CSU 患者（EFC16461 Study B）において、そう痒、膨疹及び蕁麻疹活動性の重要な評価項目で見られた数値的な改善は、CSU 患者におけるデュピルマブ治療のベネフィットを更に支持するものである。

EFC16461 Study A において、抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続する CSU 患者に対して、デュピルマブは以下を含む CSU の全ての評価項目にわたってプラセボに対する統計的に有意な効果を示した。

- ISS7 で測定したそう痒（主要評価項目）
- HSS7 で測定した膨疹
- そう痒及び膨疹の複合スコアである UAS7 で測定した総合的な蕁麻疹活動性

EFC16461 Study A 及び Study B のいずれの試験においても、治療効果は介入期間を通して増大し、Week 24 でプラセボとの最も大きな数値的な改善の差が認められた。

これらの結果は、デュピルマブ投与によって UCT で測定した総合的な疾患コントロールが EFC16461 Study A で改善し、EFC16461 Study B では改善傾向を示したことからも更に支持されている。また、複数の質問票を用いた HRQoL を含む CSU による疾病負荷の他の指標についても、プラセボと比較して、デュピルマブ投与によって EFC16461 Study A で改善し、EFC16461 Study B では改善傾向が示されている。

治療効果は、検討した部分集団間でおおむね同様であった。EFC16461 Study A 及び Study B において、人口統計学的特性及び他のベースライン特性、ベースラインの CSU 疾患特性、併存疾患の既往歴、並びに併用薬又は基本治療薬による部分集団間で、臨床的に意味のある変動は認められなかった。EFC16461 Study A では、ベースラインの IgE にかかわらず同様の有効性が認められた。

CSU 患者の治療において、デュピルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。注射部位反応が ADR として特定されたが、デュピルマブの CSU に対する臨床開発プログラムでは、新たな ADR や安全性の懸念は認められなかった。

IL-4 及び IL-13 によって引き起こされる炎症反応を阻害し、関連する IgE 依存経路及び非 IgE 依存経路に影響を与えることにより、デュピルマブは抗ヒスタミン薬で効果不十分な CSU 患者の治療に対して新たな治療法を提供する。デュピルマブは、CSU の全ての臨床徴候・症状（そう痒、膨疹、蕁麻疹活動性及び蕁麻疹のコントロールを含む）の治療において実質的な有効性を示し、QoL を改善させ、オマリズマブの投与歴がない CSU 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。オマリズマブの使用にもかかわらず症状が持続する治療抵抗性が高い CSU 患者では、許容可能な安全性プロファイルとともに、同じ臨床徴候・症状及び QoL の指標にわたってデュピルマブによる数値的な改善が認められた。

以上より、デュピルマブは、抗ヒスタミン薬の使用で効果不十分な成人及び思春期の CSU 患者に対して更なる治療選択肢を提供する。

6　「用法及び用量」（案）

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

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。

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

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

[設定根拠]

成人の CSU 患者に推奨されるデュピルマブの用法及び用量は、初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg q2w で皮下投与することである。12 歳以上の小児の CSU 患者に推奨されるデュピルマブの用法及び用量は、30kg 以上 60kg 未満の患者には、初回に 400 mg を皮下投与し、その後は 200 mg q2w で皮下投与し、60kg 以上の患者には、初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg q2w で皮下投与することである。これらの用法及び用量は、これまでのデュピルマブの全ての適応症の臨床開発プログラム全体に含まれる試験データから選択され、上述の CSU 患者を対象とした第 3 相試験（EFC16461 試験）で評価された。

以下に臨床試験の結果に基づく用法及び用量（案）の設定根拠を示す。

6.1　成人の CSU 患者のための用法及び用量の選択

成人の CSU 患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量は、初回用量として 600 mg を投与し、その後 300 mg q2w 投与である。

抗ヒスタミン薬の使用にもかかわらず症状が持続し、オマリズマブ投与歴がない CSU 患者において、デュピルマブは許容可能な安全性プロファイルを示すとともに、CSU の症状及び疾患活動性の緩和に関して、本疾患の主要な側面にわたる主要有効性評価項目及び多重性を調整した副次有効性評価項目の大部分で、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性を示した。主要評価項目である Week 24 における ISS7 スコアのベースラインからの変化量、並びに重要な副次評価項目である Week 24 における UAS7 スコアのベースラインからの変化量及び Week 24 における HSS7 スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデュピルマブ群で統計的に有意に減少した。EFC16461 Study B では統計的に有意ではなかったが、抗 IgE 療法を含む既承認の治療法で効果不十分な治療抵抗性が高い患者集団において、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボと比較してデュピルマブに肯定的な数値傾向が示された。安全性プロファイルは、デュピルマブに対する既承認の適応症でこれまでに得られたものと同様であった。

成人の CSU 被験者にデュピルマブ 300 mg q2w を投与したときの血清中濃度のトラフ値の平均値は、アトピー性皮膚炎（AD）、喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎及び結節性痒疹の成人患者集団におけるトラフ値の範囲内であった。CSU 被験者における PK/PD 解析の結果は、有効性の結果と一致していた。モデルに基づく解析では、EFC16461 Study A において 300 mg q2w の用法・用量で ISS7 スコア及び UAS7 スコアのベースラインからの臨床的に著明な減少が予測された。CSU 被験者における ISS7 スコア及び UAS7 スコアのベースラインからの変化量において、EFC16461 Study A 及び Study B の濃度範囲で治療効果はほぼプラトーに達することが示された。

6.2　12 歳以上 18 歳未満の思春期の CSU 患者のための用法及び用量の選択

EFC16461 Study A では、思春期被験者 4 名（2.9%）がランダム化され、体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 名にデュピルマブ 300 mg q2w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者 1 名にデュピルマブ 200 mg q2w、体重 60 kg 以上の思春期被験者 2 名にプラセボが投与された。EFC16461 Study B では、思春期被験者 2 名（1.9%）がランダム化され、体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 名にデュピルマブ 300 mg q2w、体重 30 kg 以上 60 kg 未満の思春期被験者 1 名にプラセボが投与された。

EFC16461 Study A の結果、CSU 被験者の全体集団において、デュピルマブ投与はプラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性を示した。思春期患者に対するデュピルマブの推奨用法・用量は、EFC16461 Study A の思春期の CSU 被験者 4 名のデータによって支持され、EFC16461 Study B の思春期の CSU 被験者 2 名のデータ、PK 及び PK/PD 解析の両方に基づく成人の CSU 患者からの有効性の外挿、並びに思春期の AD 被験者の安全性データによって補足されている。

EFC16461 Study A における思春期被験者の結果を以下に要約した。

- 思春期被験者（デュピルマブ 300 mg q2w を投与された体重 60 kg 以上の 1 名及びデュピルマブ 200 mg q2w を投与された体重 30 kg 以上 60 kg 未満の 1 名）の血清中のデュピルマブ濃度のトラフ値は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人被験者のトラフ値と同程度であり、成人被験者における個々の値の範囲内であった。
- 思春期の CSU 被験者において、PD バイオマーカーである血清中総 IgE 濃度はデュピルマブ投与期間中に低下し、その濃度は成人の CSU 被験者の個々の変化量の範囲内であった。
- デュピルマブを投与された思春期及び成人の被験者間で、有効性（ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコアのベースラインからの変化量）に差異は認められなかった。
- プラセボ群の思春期被験者 1 名に 1 件の TEAE が認められたが、その他の思春期被験者に TEAE は認められなかった。

EFC16461 Study B における思春期被験者の結果を以下に要約した。

- デュピルマブ 300 mg q2w を投与された体重 60 kg 以上の思春期被験者 1 名の血清中のデュピルマブ濃度のトラフ値は、デュピルマブ 300 mg q2w を投与された成人被験者のトラフ値と同程度であり、成人被験者における個々の値の範囲内であった。
- 思春期の CSU 被験者において、PD バイオマーカーである血清中総 IgE 濃度はデュピルマブ投与期間中に低下し、その濃度は成人の CSU 被験者の個々の変化量の範囲内であった。
- 思春期被験者 1 名はデュピルマブ 300 mg q2w を投与され、全体集団での有効性の結果と同様に、ISS7 スコア、UAS7 スコア及び HSS7 スコアで数値的な改善が見られた。
- プラセボ群の思春期被験者 1 名に 1 件の TEAE が認められたが、その他の思春期被験者に TEAE は認められなかった。

思春期被験者の臨床データは、EFC16461 Study A の思春期被験者 4 名及び EFC16461 Study B の思春期被験者 2 名から得られた。このため、思春期患者に対するデュピルマブの用法・用量は、成人患者から思春期患者への有効性の外挿を妥当とする追加解析によって支持されている。これは、以下に示す収集されたエビデンスに基づくと適切であると考えられる。

1. CSU の病因は 12 歳以上 18 歳未満の思春期患者及び成人患者で同様である。
2. 思春期 CSU 患者及び成人 CSU 患者で同一の治療ガイドラインが用いられており、CSU 治療に対する反応は思春期 CSU 患者と成人 CSU 患者で同様である。
3. 思春期及び成人の CSU 被験者間で、デュピルマブに対する E-R 関係は同様であった。
4. 思春期及び成人の CSU 被験者間で、PK 曝露量は同様であった。

また、成人の CSU 患者における有効性を思春期の CSU 患者へ外挿することの妥当性は、他の疾患適応症（AD 及び喘息）におけるデュピルマブの経験によって支持される。AD 及び喘息患者を対象とした有効性及び安全性を検討するプラセボ対照の第 3 相試験において、小児（思春期を含む）及び成人で同様の PK（体重の違いを考慮した場合）及び同様の E-R 関係が示されており、このことからも思春期及び成人の患者でのデュピルマブに対する反応に年齢に基づく固有の違いはないことが裏付けられている。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

1　警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

[設定根拠]

前回の承認から変更はない。

2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[設定根拠]

前回の承認から変更はない。

5　効能又は効果に関連する注意

（省略）

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.6　食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。
［17.1.5 参照］

（省略）

[設定根拠]

5.6　適応追加となる特発性の慢性蕁麻疹について、対象となる患者を記載した。

7　用法及び用量に関連する注意

（省略）
〈アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

7.2　200mg シリンジと 300mg シリンジ又は 300mg ペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mg を投与する際には 200mg シリンジを使用しないこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.3　臨床試験において、本剤の 24 週以降の使用経験は無いため、 24 週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、24 週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。［17.1.5 参照］

[設定根拠]

7.2　特発性の慢性蕁麻疹について追記した。

7.3　臨床試験において 24 週以降の投与経験がないため設定した。

8　重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1　本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2　ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。［11.1.1 参照］

8.3　長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4　本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

8.5　本剤は IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を抑制する。2 型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。［9.1.1 参照］

8.6　本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

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

（以下省略）

[設定根拠]

8.1～8.7　前回の承認から変更はない。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。［8.5 参照］

9.5　妊婦

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

9.6　授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

9.7　小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

低出生体重児、新生児及び生後 6 ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。

〈気管支喘息〉

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8　高齢者

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

[設定根拠]

9.1～9.6　前回の承認から変更はない。

9.7　特発性の慢性蕁麻疹では 6 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていないため設定した。また、臨床試験において、6 歳以上 12 歳未満の小児に対する投与経験は限られていることを明記した。

9.8　前回の承認から変更はない。

11　副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。［8.2 参照］

[設定根拠]

前回の承認から変更はない。

11.2　その他の副作用

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

[設定根拠]

特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験を加えた集計を提示した。

14　適用上の注意

14.1　薬剤投与前の注意

14.1.1投与前に 45 分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り 5cm を外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

[設定根拠]

前回の承認から変更はない。

15　その他の注意

15.1　臨床使用に基づく情報

本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約 6 %、約 2 %及び約 1 %、12～17 歳はそれぞれ約 16%、約 3 %及び約 5 %、並びに生後 6 カ月～11 歳はそれぞれ約 2 %、0 %及び約 1 %であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約 8 %、約 1 %及び約 3 %、特発性の慢性蕁麻疹患者では、それぞれ約 7%、1%及び約 2%、気管支喘息患者では、それぞれ約 5 %、約 2 %及び約 2 %、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約 5 %、約 2 %及び約 3 %であった。なお、プラセボ群の ADA 陽性反応発現割合、持続する ADA 陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約 4 %、約 2 %及び約 1 %であった。高抗体価（10,000 超）の ADA の発現例（発現頻度 1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価の ADA に関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づく更新、並びに特発性の慢性蕁麻疹患者における結果を追記した。

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（特発性の慢性蕁麻疹）

Total number of pages: 7

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名	デュピルマブは，ヒトインターロイキン-4 受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり，H 鎖 233 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．デュピルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．デュピルマブは，452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 152,000）である． （別名：デュピルマブ（遺伝子組換え））
構造式	別紙のとおり
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）
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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。 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。 5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔 15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔 30kg 以上 60kg 未満：初回に 400mg、その後は 1 回 200mg を 2 週間隔 60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg 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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。 〈気管支喘息〉 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。 〈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 300mg を 2 週間隔で皮下

<table>
<tr><td></td><td>投与する。なお、症状安定後には、1 回 300mg を 4 週間隔で皮下投与できる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬（原体、製剤）、生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：デュピルマブ（遺伝子組換え）
製剤：デュピクセント皮下注 300mg シリンジ、同皮下注 300mg ペン
1 製剤（2.0mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300mg 含有
デュピクセント皮下注 200mg シリンジ
1 製剤（1.14mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200mg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>デュピルマブはヒト IL-4Rα への特異性が高く、サル IL-4Rα への親和性が低いため、サル相同抗体 REGN646 を用いて毒性を評価した。

急性（反復投与試験の初回投与時の成績を参考にした）：
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路（評価に用いた試験）</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>静脈内（5 週間反復投与試験）</td><td>> 100</td></tr>
<tr><td>皮下（13 週間反復投与試験）</td><td>> 100</td></tr>
</table>
亜急性：
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与
期間</td><td>投与
経路</td><td>投与量
(mg/kg/週)</td><td>無毒性量
(mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>5 週間
(1 回/週)</td><td>静脈内</td><td>0, 1, 5, 25, 100</td><td>100</td><td rowspan="2">REGN646 に関連した毒性変化は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>13 週間
(1 回/週)</td><td>皮下</td><td>0, 1, 5, 25, 100</td><td>100</td></tr>
</table>
慢性：
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与
期間</td><td>投与
経路</td><td>投与量
(mg/kg/週)</td><td>無毒性量
(mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td rowspan="2">26 週間
(1 回/週)</td><td>皮下</td><td>0, 25, 100</td><td>100</td><td rowspan="2">REGN646 に関連した毒性変化は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>0, 25</td><td>25</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験 3 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 403 例（日本人を含む）において、副作用は 123 例（30.5%）に発現し、主な副作用は、注射部位反応 29 例（7.2%）、頭痛 12 例（3.0%）、アレルギー性結膜炎 7 例（1.7%）であった。

小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内試験で体重に応じて本剤 200mg 又は 300mg を 2 週に 1 回あるいは 4 週に 1 回投与された 30 例において、副作用は 5 例（16.7%）に発現し、主な副作用はアレルギー性結膜炎 2 例（6.7%）であった。</td></tr>
</table>

	結節性痒疹患者を対象とした国際共同試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 75 例（日本人を含む）において、副作用は 11 例（14.7%）に発現し、主な副作用は注射部位反応 3 例（4.0%）であった。 気管支喘息患者を対象とした国際共同試験 2 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 788 例（日本人を含む）において、副作用は 192 例（24.4%）に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑 127 例（16.1%）、注射部位浮腫 44 例（5.6%）、注射部位そう痒感 42 例（5.3%）であった。 鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎患者を対象とした国際共同試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 149 例（日本人を含む）又は 24 週以降本剤 300mg を 4 週に 1 回投与された 148 例（日本人含む）において、副作用は 36 例（24.2%）及び 41 例（27.7%）に発現し、主な副作用は注射部位紅斑 11 例（7.4%）及び 10 例（6.8%）、及び注射部位反応 5 例（3.4%）及び 8 例（5.4%）であった。
会社	サノフィ株式会社

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

```
DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLL YSIGYNYLDW YLQKSGQSPQ
LLIYLGSNRA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGF YYCMQALQTP
YTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

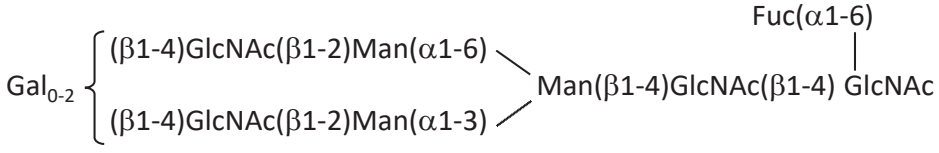
H 鎖

```
EVQLVESGGG LEQPGGSLRL SCAGSGFTFR DYAMTWVRQA PGKGLEWVSS
ISGSGGNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDR
LSITIRPRYY GLDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL
GK
```

H 鎖 N302：糖鎖結合；H 鎖 K452：部分的プロセシング

L 鎖 C219 – H 鎖 C139、H 鎖 C231 – H 鎖 C231、H 鎖 C234 – H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



追加（下線部）

化学名・別名	
構造式	
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 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）
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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。 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。 5kg 以上 15kg 未満：1 回 200mg を 4 週間隔 15kg 以上 30kg 未満：1 回 300mg を 4 週間隔 30kg 以上 60kg 未満：初回に 400mg、その後は 1 回 200mg を 2 週間隔 60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg 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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。 〈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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。 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。 30kg 以上 60kg 未満：初回に 400mg、その後は 1 回 200mg を 2 週間隔 60kg 以上：初回に 600mg、その後は 1 回 300mg 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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。 〈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 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1 回 300mg を 4 週間隔で皮下投与できる。

劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験 3 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 403 例（日本人を含む）において、副作用は 123 例（30.5%）に発現し、主な副作用は、注射部位反応 29 例（7.2%）、頭痛 12 例（3.0%）、アレルギー性結膜炎 7 例（1.7%）であった。 小児のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内試験で体重に応じて本剤 200mg 又は 300mg を 2 週に 1 回あるいは 4 週に 1 回投与された 30 例において、副作用は 5 例（16.7%）に発現し、主な副作用はアレルギー性結膜炎 2 例（6.7%）であった。 結節性痒疹患者を対象とした国際共同試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 75 例（日本人を含む）において、副作用は 11 例（14.7%）に発現し、主な副作用は注射部位反応 3 例（4.0%）であった。 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験で本剤 300mg 又は 200mg を 2 週に 1 回投与された 70 例（日本人を含む）において、副作用は 10 例（14.3%）に発現し、主な副作用は注射部位反応 3 例（4.3%）であった。 気管支喘息患者を対象とした国際共同試験 2 試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 788 例（日本人を含む）において、副作用は 192 例（24.4%）に発現し、主な副作用は、注射部位紅斑 127 例（16.1%）、注射部位浮腫 44 例（5.6%）、注射部位そう痒感 42 例（5.3%）であった。 鼻茸を伴う難治性慢性副鼻腔炎患者を対象とした国際共同試験で本剤 300mg を 2 週に 1 回投与された 149 例（日本人を含む）又は 24 週以降本剤 300mg を 4 週に 1 回投与された 148 例（日本人含む）において、副作用は 36 例（24.2%）及び 41 例（27.7%）に発現し、主な副作用は注射部位紅斑 11 例（7.4%）及び 10 例（6.8%）、及び注射部位反応 5 例（3.4%）及び 8 例（5.4%）であった。
会社	

サノフィ株式会社

デュピルマブ（遺伝子組換え）

1.12　添付資料一覧（特発性の慢性蕁麻疹）

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当資料なし

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

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

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN668 Antibodies in Human Serum Using a Modified REGN668	20[redacted]- 20[redacted]	無	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Dupilumab Using Pooled Data from Phase 3 Studies in Patients with Chroic Spontaneous Urticaria	[redacted]/20[redacted]	有	参考資料
5.3.3.5-2	Dupilumab empirical PK/PD analyses in patients with chronic spontaneous urticaria for key efficacy endpoints	[redacted]/20[redacted]	有	参考資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

1.12 添付資料一覧(特発性の慢性蕁麻疹)
SAR231893-デュピルマブ（遺伝子組換え）

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study of dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic despite the use of H1 antihistamine treatment in patients naïve to omalizumab (LIBERTY CSU-CUPID Study A) <EFC16461>	20[redacted] - 20[redacted]	有	評価資料
5.3.5.1-2	A randomized, double-blind, placebo controlled, multi center, parallel-group study of dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic despite the use of H1-antihistamine treatment in patients who are intolerant or incomplete responders to omalizumab (LIBERTY CSU-CUPID Study B) <EFC16461>	20[redacted] - 20[redacted]	有	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書
該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	ISS - Integrated Summary of Safety	—	無	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	An open-label study of dupilumab in patients with atopic dermatitis who participated in previous dupilumab clinical trials <R668-AD-1225>	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.5.4-2	Patient-reported outcome evidence dossier: measurement characteristics of the urticaria activity score, the urticaria control test, and the dermatology life quality index in the context of treatment of patients with chronic spontaneous urticaria <FDA PRO Evidence Dossier - Dupilumab EFC16461 (LIBERTY-CSU CUPID)>	—	無	参考資料
5.3.5.4-3	SAR231893 2.7.6 Listing	—	無	参考資料
5.3.5.4-4	SAR231893 EFC16461 Study A Japanese subgroup	—	無	参考資料
5.3.5.4-5	SAR231893 EFC16461 Study B Japanese subgroup	—	無	参考資料
5.3.5.4-6	SAR231893 EFC16461 Study A and B Japanese subgroup	—	無	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT - DUPILUMAB - VV-PV-0473006	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

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

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Sola I, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. Allergy. 2021 Jan;76(1):59-70.
5.4-2	Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. Allergy Asthma Immunol Res. 2021 Mar;13(2):206-218.
5.4-3	Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018 Oct;79(4):599-614.
5.4-4	Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Immunol. 2020 Jun;200(3):242-9.
5.4-5	Bachert C, Cho S, Laidlaw T, Swanson B, Harel S, Mannent L, et al. Dupilumab reduces blood, urine, and nasal biomarkers of Type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the Phase 3 SINUS-52 Trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(2):pAB185.
5.4-6	Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q_2oL). Allergy. 2005 Aug;60(8):1073-8.
5.4-7	Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical Remission of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): A Targeted Literature Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Jan;12(1):15-27.
5.4-8	Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2022 May;23(3):393-408.
5.4-9	Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014 Jul;371(2):130-9.
5.4-10	Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014 May;133(5):1270-7.
5.4-11	Bitan DT, Berzin D, Cohen A. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study. Arch Dermatol Res. 2021 Jan;313(1):33-9.
5.4-12	Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. Front Immunol. 2019 Mar;10:627:1-10.
5.4-13	Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. Am J Clin Dermatol. 2015 Aug;16(4):313-21.

5.4-14	Caproni M, Cardinali C, Giomi B, Antiga E, D'Agata A, Walter S, et al. Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. J Dermatol Sci. 2004 Oct;36(1):57-9.
5.4-15	Caproni M, Volpi W, Macchia D, Giomi B, Manfredi M, Campi P, et al. Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. Exp Dermatol. 2003 Oct;12(5):621-8.
5.4-16	Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, et al. Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Sep-Oct;3(5):743-50.e1.
5.4-17	Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2486-96.
5.4-18	Chernyshov PV. The evolution of quality of life assessment and use in dermatology. Dermatology. 2019;235(3):167-74.
5.4-19	Chiu HY, Muo CH, Sung FC. Associations of chronic urticaria with atopic and autoimmune comorbidities: a nationwide population-based study. Int J Dermatol. 2018 Jul;57(7):822-9.
5.4-20	Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunol Rev. 2018 Mar;282(1):232-47.
5.4-21	Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bédard PM, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. J Allergy Clin Immunol. 1993 Jul;92(1 Pt 1):132-7.
5.4-22	Conlon NP, Edgar JDM. Adherence to best practice guidelines in chronic spontaneous urticaria (CSU) improves patient outcome. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun;24(3):385-6.
5.4-23	Coutinho IA, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 Nov;16(1):97.
5.4-24	Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K,Bowsher RR. Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points. AAPS J. 2017 Sep; 19(5):1487-98.
5.4-25	Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol. 2008 Aug;128(8):1956-63.
5.4-26	EMA. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1). 2017.
5.4-27	FDA. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.
5.4-28	Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol.1994 May;19(3):210-6.
5.4-29	Fish SC, Donaldson DD, Goldman SJ, Williams CMM, Kasaian MT. IgE Generation and Mast Cell Effector Function in Mice Deficient in IL-4 and IL-13. J Immunol. 2005 Jun;174(12):7716-24.

5.4-30	Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2021 Oct;76(10):2965-81.
5.4-31	Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. Allergy. 2020 Feb;75(2):423-32.
5.4-32	Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017 May;13(5):425-37.
5.4-33	Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. Vaccines (Basel). 2021 Mar 23;9(3):303.
5.4-34	Gonçalo M, Gimenéz-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. Br J Dermatol. 2021 Feb;184(2):226-36.
5.4-35	Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. Clin Exp Allergy. 2003 Mar;33(3):337-41.
5.4-36	Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S, et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. Clin Exp Allergy. 1997 Dec;27(12):1417-24.
5.4-37	Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016 Dec;175(6):1153-65.
5.4-38	Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan;143(1):155–72.
5.4-39	Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. Clin Exp Allergy. 2021 Jul;51(7):915-31.
5.4-40	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011 Dec;(10):1727-36.
5.4-41	Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med. 1993 Jun;328(22):1599-604.
5.4-42	Hollis K, Proctor C, McBride D, Balp MM, McLeod L, Hunter S, et al. Comparison of urticaria activity score over 7 days (UAS7) values obtained from once-daily and twice-daily versions: Results from the ASSURE-CSU study. Am J Clin Dermatol. 2018 Apr;19(2):267-74.
5.4-43	Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. Allergy. 2011 Aug;66(8):1107-13.
5.4-44	Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007 Sep;24(9):1759-71.
5.4-45	Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell L-O, Tian N, Wang Y, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy. 2019 Apr;74(4):743-52.

5.4-46	Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: Pathogenesis and treatment considerations. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Nov;9(6):477-82.
5.4-47	Katelaris CH, Lima H, Marsland A, Weller K, Shah A, Waserman S. How to Measure Disease Activity, Impact, and Control in Patients with Recurrent Wheals, Angioedema, or Both. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2151-7.
5.4-48	Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. Autoimmun Rev. 2017 Dec;16(12):1196-208.
5.4-49	Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1772-81.
5.4-50	Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Allergy. 2019 Aug;23;9:42.
5.4-51	Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar-Apr;6(2):586-99.
5.4-52	Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. Asian Pac J Allergy Immunol. 2016 Sep;34(3):190-200.
5.4-53	Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Rα antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. Allergy. 2020 May;75(5):1188-204.
5.4-54	Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 May-Jun;7(5):1659-61.e1.
5.4-55	Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol.1995 Jun;132(6):942-9.
5.4-56	Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopatic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Jan;108(1):20-4.
5.4-57	Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-word evidence from ASSURE-CSU. Allergy. 2017 Dec;72(12):2005-16.
5.4-58	Maurer M, Costa C, Giménez-Arnau AM, Guillet G, Labrador-Horrillo M, Lapeere H, et al. Antihistamines-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from AWARE study. Clin Exp Allergy. 2020 Oct;50(10):1166-75.
5.4-59	Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenéz-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or sponataneous urticaria. N Engl J Med. 2013 Mar;368(10):924-35.
5.4-60	Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA^{2}LEN task force report. Allergy. 2011 Mar;66(3):317-30.
5.4-61	Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci. 2014 Jan;73(1):57-62.

5.4-62	Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy. 2008 Jun;63(6):777-80.
5.4-63	Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. Cell. 2017 Sep;171(1):217-228.e13.
5.4-64	Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. Pediatr Allergy Immunol. 2016 Feb;27(1):55-61.
5.4-65	Shalom G, Magen E, Dreiher J, Freud T, Bogen B, Comaneshter D, et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):e96-e97.
5.4-66	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal 2008 Dec;48(5):1267-81.
5.4-67	Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the dermatology life quality index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. Health Qual Life Outcomes. 2005 May;3:36.
5.4-68	Strait RT, Morris SC, Smiley K, Urban JF Jr, Finkelman FD. IL-4 exacerbates anaphylaxis. J Immunol. 2003 Apr;170(7):3835-42.
5.4-69	Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. Allergy. 2018 Aug;73(8):1724-34.
5.4-70	van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, van den Brink I, van den Hurk K, Kouznetsova OI, Lokin ASHJ, et al. Effectiveness and safety of antihistamines up to fourfold or higher in treatment of chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy. 2017 Feb;7:4.
5.4-71	Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp M-M, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Oct;115(4):306-11.
5.4-72	Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2020 Jun 6;20(8):31.
5.4-73	Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the urticaria control test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. J Allergy Clin Immunol. 2014 May;133(5):1365-72.
5.4-74	Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. Allergy. 2013 Sep;68(9):1185-92.
5.4-75	Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. J Am Acad Dermatol. 2019 Jul;81(1):152-6.
5.4-76	Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. Qual Life Res. 2010 Aug;19(6):875-86.
5.4-77	XOLAIR (omalizumab) for injection, for subcutaneous use. Prescribing information [Internet]. Revised 07/2021 [Cited 2021 Sep 20]. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf

5.4-78	Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Barry Kay A, Kaplan AP. T_H1/T_H2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. J Allergy Clin Immunol. 2002 Apr;109(4):694-700.
5.4-79	Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar;77(3):734-66.
5.4-80	Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria; a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010 Dec;35(8):869-73.
5.4-81	Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul-Aug;6(4):1144-51.
5.4-82	ゾレア皮下注用 150mg. ノバルティスファーマ株式会社, 日本:2022年 4月（改訂 4版）.
5.4-83	秀道弘、森桶聡、福永淳、平郡隆明、千貫祐子、猪又直子ら. 日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドライン改定委員会. 蕁麻疹診療ガイドライン2018. 日皮会誌. 2018;128(12):2503-624.
5.4-84	田中稔彦、亀好良一、秀道弘. 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数. アレルギー. 2006 Feb;55(2):134-9.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部　CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3　品質に関する概括資料
2.4 非臨床試験の概括評価
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3　品質に関する文書

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4 非臨床試験報告書

第5部　臨床試験報告書

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