

審議結果報告書

令和 7 年 3 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] デュピクセント皮下注300mgシリンジ、同皮下注300mgペン
[一 般 名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 2 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年2月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン
[一般名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和6年4月26日
[剤形・含量] 1 シリンジ（2 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎
結節性痒疹
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）

慢性閉塞性肺疾患（既存治療で効果不十分な患者に限る）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量] アトピー性皮膚炎

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

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

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

結節性痒疹

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

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

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

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

気管支喘息

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

慢性閉塞性肺疾患

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

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

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

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年12月10日

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

申請品目

- [販売名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン
[一般名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和6年4月26日
[剤形・含量] 1 シリンジ（2 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎
結節性痒疹
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）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）（既存治療で効果不十分な患者に限る）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量] アトピー性皮膚炎

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

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1回 200 mg を4週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1回 300 mg を4週間隔

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

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

結節性痒疹

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

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

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

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

気管支喘息

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

慢性閉塞性肺疾患

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

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

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

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	18
10. その他.....	19

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン」（本剤）の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Regeneron Pharmaceuticals 社が創製した、IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体 α サブユニット (IL-4R α) に結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本邦では、2018 年 1 月にアトピー性皮膚炎 (AD) に係る効能・効果で承認されて以降、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP)、結節性痒疹 (PN) 及び特発性の慢性蕁麻疹 (CSU) に係る効能・効果でも承認されている。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露すること等で生じる肺疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を特徴とする。COPD の管理目標は、症状及び QOL を改善し、運動耐容能と身体活動性を向上・維持するとともに、将来リスクの低減（増悪予防、疾患進行抑制及び健康寿命延長）とされている。安定期の COPD の管理は非薬物療法（禁煙を含めた原因物質曝露の回避、ワクチン接種による感染予防等）と薬物療法の組合せにより行われ、薬物療法は重症度に応じて LAMA、LABA、ICS 等の単独又は併用による吸入療法が中心である (JRS 2022、GOLD 2025)。しかしながら、現時点では、LAMA、LABA 及び ICS による併用療法を施行しても、予後に影響を及ぼす可能性のある急性増悪をきたす患者に対する治療選択肢は限られている。

COPD の約 40%の患者で、2 型炎症を有することが報告されている (Lancet Respir Med 2017; 5: 747-59)。血中好酸球数の増加をはじめとする 2 型炎症反応や、線維化、リモデリング、上皮バリア機能障害等の重要な病理学的プロセスには IL-4 及び IL-13 が関与するとされており、特に IL-13 は、COPD 患者において慢性の咳、痰及び気流閉塞の原因となる杯細胞過形成及び粘液分泌亢進を引き起こすことが報告されている (ERJ Open Res 2022; 8: 00576-2021)。また、一部の COPD 患者で認められる血中好酸球数の増加は、増悪リスク等に関連するとの報告がある (Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 965-74、J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 2037-47 等)。これらのことから、本薬の IL-4 及び IL-13 シグナル伝達阻害作用により 2 型炎症を有する COPD に対する治療効果を期待して、本剤の開発が進められた。

本剤の COPD に対する臨床開発は 2019 年 5 月から開始され、今般、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2024 年 11 月現在、COPD に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 11 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：78 ng/mL）、ADA 及び中和抗体は電気化学発光法（検出感度：ADA（13.9 ng/mL）、中和抗体（125 ng/mL））によりそれぞれ測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC15804 試験）の成績が、参考資料として母集団薬物動態解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1b：EFC15804 試験<2019年5月～2023年2月>）

EFC15804 試験（7.1 項参照）において、本剤 300 mg を Q2W で 52 週間反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移は表 1 のとおりであり、投与 16 週までに定常状態に達した。

本剤投与前後の 2 型炎症に関連するバイオマーカーの推移は表 2 のとおりであり、本剤投与により血中好酸球数以外のバイオマーカーの低下が認められた。血中好酸球数は、本剤投与後一過的に増加する傾向が認められた²⁾。

ADA 陽性例³⁾は、本剤群 6.5%（30/460 例）、プラセボ群 1.5%（7/454 例）に認められ、中和抗体陽性例は、本剤群 1.1%（5/460 例）、プラセボ群 1.1%（5/454 例）に認められた。

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

集団	投与 2 週	投与 4 週	投与 8 週	投与 12 週	投与 16 週	投与 24 週	投与 36 週	投与 52 週
全体集団	20.5 \pm 9.84 (452)	32.8 \pm 16.5 (451)	46.8 \pm 24.4 (448)	54.0 \pm 30.5 (444)	59.9 \pm 34.3 (328)	62.1 \pm 34.4 (427)	61.5 \pm 35.9 (411)	60.6 \pm 36.0 (395)
日本人 部分集団	29.9 \pm 12.8 (5)	58.2 \pm 22.1 (5)	73.8 \pm 33.4 (5)	92.5 \pm 75.4 (5)	108 \pm 85.3 (4)	108 \pm 60.7 (4)	137 \pm 79.2 (4)	122 \pm 84.2 (4)

平均値 \pm 標準偏差（例数）

¹⁾ 最後の被験者の投与 52 週時来院日。ただし、主要評価項目以外の解析には最後の被験者の最終観察日（投与 64 週時）までのデータ（2023 年 5 月まで）が使用された。

²⁾ 既承認の喘息でも同様の傾向が認められている（平成 31 年 2 月 6 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ他」参照）。なお、臨床症状を伴う好酸球増加症は報告されていない。

³⁾ 治験薬投与下で発現した ADA 陽性例

表2 本剤反復皮下投与時の2型炎症に関連するバイオマーカーの推移

マーカー	集団	ベースライン	投与4週	投与8週	投与12週	投与24週	投与36週	投与52週
血中好酸球数 (μL)	全体 集団	390 \pm 260 (460)	450 \pm 570 (436)	480 \pm 740 (427)	450 \pm 580 (418)	380 \pm 350 (404)	390 \pm 330 (382)	380 \pm 380 (367)
	日本人 部分集団	330 \pm 120 (5)	340 \pm 150 (5)	440 \pm 240 (5)	410 \pm 130 (5)	410 \pm 110 (4)	400 \pm 130 (4)	380 \pm 190 (4)
FeNO (ppb)	全体 集団	25.0 \pm 22.8 (429)	15.8 \pm 10.8 (412)	16.2 \pm 12.3 (406)	16.3 \pm 15.1 (414)	16.1 \pm 12.7 (388)	15.7 \pm 14.9 (360)	15.3 \pm 13.7 (367)
	日本人 部分集団	28.6 \pm 26.7 (5)	17.2 \pm 11.6 (5)	17.8 \pm 12.8 (5)	14.4 \pm 6.3 (5)	15.8 \pm 7.1 (4)	19.5 \pm 10.9 (4)	14.0 \pm 7.5 (4)
血清中 総IgE濃度 (IU/mL)	全体 集団	489 \pm 1,870 (440)	—	—	329 \pm 1,460 (438)	—	—	171 \pm 1,080 (396)
	日本人 部分集団	352 \pm 299 (5)	—	—	268 \pm 233 (5)	—	—	82.5 \pm 68.1 (4)
血漿中 エオタキシン-3濃度 (pg/mL)	全体 集団	601 \pm 4,060 (457)	323 \pm 2,840 (445)	—	254 \pm 1,610 (441)	197 \pm 1,080 (425)	—	146 \pm 406 (400)
	日本人 部分集団	191 \pm 46.7 (5)	108 \pm 27.6 (5)	—	111 \pm 34.4 (5)	99.6 \pm 42.5 (4)	—	89.1 \pm 23.7 (4)
血清中 PARC (ng/mL)	全体 集団	83.8 \pm 50.3 (454)	—	—	—	—	—	69.0 \pm 39.4 (413)
	日本人 部分集団	59.4 \pm 11.4 (5)	—	—	—	—	—	43.2 \pm 14.7 (4)

平均値 \pm 標準偏差(例数)、—:未測定

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

EFC15804 試験 (7.1 項参照) 及び海外第Ⅲ相試験 (EFC15805 試験)⁴⁾ から得られた血清中本薬濃度データ (923 例、6,369 測定点) に加えて、健康被験者、AD 患者及び喘息患者のデータから構築された既存の母集団薬物動態モデル (K_e 、 V_2 及び V_{max} に対して共変量として体重を組み込んだ、一次吸収過程並びに線形性及び非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を有する 2-コンパートメントモデル) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された。

本薬の COPD 患者における薬物動態は、既存のモデルの一部のパラメータを再推定することにより記述され、更なる共変量探索⁵⁾ の結果、 V_2 に対して試験及びアルブミン、 K_e に対して ADA 反応及び年齢を共変量として追加したモデルが最終モデルとされた。本薬の曝露量に対する共変量の影響を検討した結果、体重のみが本薬の曝露量に顕著な影響を及ぼすことが示された。本薬 300 mg を Q2W で皮下投与したときの $AUC_{\tau,SS}$ 、 $C_{trough,SS}$ 及び $C_{max,SS}$ は、体重が中央値 (77 kg) の被験者と比較して、5 パーセントイル値 (53 kg) の被験者ではそれぞれ 53.5%、58.1% 及び 50.8% 高値となり、95 パーセントイル値 (109 kg) の被験者ではそれぞれ 38.5%、41.6% 及び 37.1% 低値になると推定された。

6.2.3 曝露-反応解析 (CTD 5.3.3.5-2)

EFC15804 試験から得られた有効性評価項目 (中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び投与 12 週時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) 及び血清中本薬濃度データを用いて曝露-反応関係が検討された。血清中本薬トラフ濃度の四分位別の中重度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び投与 12 週時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は表 3 のとおりであり、本薬の曝露量と有効性に明確な関連は認められなかった。

⁴⁾ 40 歳以上 85 歳以下を対象としていることを除き、EFC15804 試験 (40 歳以上 80 歳以下対象) と同一の対象患者、用法・用量等で実施された。

⁵⁾ 共変量として、性別、年齢、人種 (白人/黒人/アジア人/その他)、体表面積により補正したベースラインのクレアチニンクリアランス、ベースラインのアルブミン、ベースラインの疾患重症度 (FEV_1 、組入れ前 1 年間の中重度又は重度の COPD 増悪イベントの回数)、ベースラインのバイオマーカー (FeNO、血清中総 IgE 濃度、スクリーニング期間の最大血中好酸球数)、ADA 反応 (陽性/陰性)、試験 (EFC15804 試験/EFC15805 試験) が検討された。

表3 血清中本薬トラフ濃度の四分位別の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び
投与 12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ (L) のベースラインからの変化量

	血清中本薬トラフ濃度 ^{a)} 範囲 (µg/mL)	中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率		血清中本薬トラフ濃度 ^{b)} 範囲 (µg/mL)	投与 12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV ₁ (L) のベースラインからの変化量
Q1	27.8 以下	0.53±0.10 (117)	Q1	33.0 以下	0.16±0.04 (112)
Q2	27.8 超 39.8 以下	0.70±0.11 (116)	Q2	33.0 超 50.6 以下	0.09±0.03 (113)
Q3	39.8 超 55.0 以下	0.67±0.10 (117)	Q3	50.6 超 71.7 以下	0.18±0.03 (109)
Q4	55.0 超	0.78±0.11 (116)	Q4	71.7 超	0.16±0.04 (111)

平均値±標準誤差 (例数)

a) 52 週間に測定された血清中本薬トラフ濃度の平均値

b) 投与 12 週時における血清中本薬トラフ濃度

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 COPD 患者における薬物動態について

申請者は、COPD 患者における本薬の薬物動態について、以下のとおり説明している。

EFC15804 試験の本剤群における定常状態の本薬トラフ濃度 (6.2.1 項参照) は、既承認の AD、喘息、CRSwNP 及び PN 患者の定常状態における本薬トラフ濃度 (60.2~80.2 µg/mL) と同程度であった。また、全体集団に対し日本人部分集団で曝露量が高い傾向が認められた点 (6.2.1 項参照) に関して、母集団薬物動態解析 (6.2.2 項参照) において本薬の曝露量に影響を及ぼす共変量として体重のみが特定されていることから、平均体重の違い (全体集団 78.4 kg、日本人部分集団 56.2 kg) によるものと考えられる。曝露-反応解析 (6.2.3 項参照) において曝露量と有効性に明確な関連は認められておらず、体重区分別の部分集団解析においても本剤の有効性 (表 12) 及び有害事象の発現割合⁶⁾に臨床的に意義のある違いは認められていないことから、当該曝露量の差は、臨床的に意義のある差ではないと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、EFC15804 試験及び EFC15805 試験 (国内外 2 試験併合データ) の本剤群の成績に基づき、以下のように説明している。

薬物動態への影響について、国内外 2 試験併合データにおける ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度推移は表 4 のとおりであった。ADA 陽性例及び中和抗体陽性例では ADA 陰性例と比較し血清中本薬トラフ濃度の低下傾向が認められ、特に高抗体価⁷⁾の ADA 陽性例ではその傾向が顕著であった。

⁶⁾ 体重区分別の有害事象の発現割合 (本剤群、プラセボ群) は、全有害事象 (60 kg 未満: 75.6% (59/78 例)、82.2% (60/73 例)、60 kg 以上: 78.2% (302/386 例)、75.4% (297/394 例))、重篤な有害事象 (60 kg 未満: 15.4% (12/78 例)、19.2% (14/73 例)、60 kg 以上: 13.7% (53/386 例)、15.0% (59/394 例)) であった。

⁷⁾ 抗体価 1,000 未満は低抗体価、1,000 以上 10,000 以下は中程度の抗体価、10,000 超は高抗体価と定義された。

表4 ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度推移 (国内外2試験併合データ、 $\mu\text{g/mL}$)

ADA 発現/抗体価の区分	投与2週	投与4週	投与8週	投与12週	投与24週	投与36週	投与52週
ADA 陰性 ^{a)}	18.9 \pm 10.1 (814)	30.9 \pm 16.2 (820)	43.8 \pm 24.0 (814)	50.9 \pm 29.9 (810)	57.8 \pm 34.0 (757)	57.0 \pm 35.8 (698)	56.6 \pm 36.7 (615)
ADA 陽性 ^{b)}	13.6 \pm 8.71 (75)	12.4 \pm 12.2 (74)	17.3 \pm 17.4 (71)	21.73 \pm 20.5 (75)	28.5 \pm 26.8 (73)	29.4 \pm 24.1 (68)	37.5 \pm 29.6 (62)
低抗体価	13.8 \pm 8.68 (64)	13.8 \pm 12.3 (63)	19.8 \pm 17.6 (60)	24.7 \pm 20.4 (64)	32.1 \pm 26.6 (63)	31.7 \pm 24.0 (60)	40.9 \pm 29.1 (55)
中程度の抗体価	12.7 \pm 11.6 (5)	5.06 \pm 3.14 (5)	3.52 \pm 5.20 (5)	4.64 \pm 9.71 (5)	13.23 \pm 19.9 (4)	32.0 \pm 11.1 (3)	25.5 \pm 25.3 (3)
高抗体価	12.1 \pm 7.78 (6)	4.39 \pm 10.6 (6)	3.74 \pm 9.00 (6)	3.85 \pm 9.33 (6)	0.07 \pm 0.07 (6)	0.04 \pm 0.00 (5)	0.04 \pm 0.00 (4)
中和抗体陽性	10.1 \pm 8.56 (27)	6.65 \pm 8.55 (26)	6.45 \pm 10.9 (26)	6.46 \pm 11.7 (27)	6.31 \pm 10.6 (25)	12.4 \pm 16.8 (22)	14.4 \pm 24.2 (21)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

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

有効性への影響について、国内外2試験併合データにおける ADA 発現区分別の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率並びに投与12週時及び52週時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量は表5のとおりであり、ADA 発現による有効性への明らかな影響は認められなかった。

表5 ADA 発現区分別の有効性 (国内外2試験併合データ)

ADA 発現/抗体価の区分	中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率	気管支拡張薬投与前の FEV ₁ (L) のベースラインからの変化量	
		投与12週時	投与52週時
ADA 陰性 ^{a)}	0.65 \pm 1.13 (839)	0.15 \pm 0.36 (815)	0.13 \pm 0.38 (688)
ADA 陽性 ^{b)}	0.70 \pm 1.20 (78)	0.07 \pm 0.34 (77)	0.08 \pm 0.34 (64)
低抗体価	0.70 \pm 1.24 (67)	0.06 \pm 0.33 (66)	0.07 \pm 0.34 (57)
中程度の抗体価	0.92 \pm 1.28 (5)	0.08 \pm 0.18 (5)	0.07 \pm 0.11 (3)
高抗体価	0.53 \pm 0.59 (6)	0.12 \pm 0.54 (6)	0.23 \pm 0.56 (4)
中和抗体陽性	0.46 \pm 0.80 (28)	0.09 \pm 0.40 (28)	0.15 \pm 0.41 (21)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

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

安全性への影響について、国内外2試験併合データにおける ADA 発現有無別の全有害事象及び注射部位反応の発現状況は表6のとおりであった。ADA 陽性例1例において、24時間以上持続した重度の注射部位反応が発現したものの、重篤な事象ではなく、消失後に本剤の投与を継続しても再発は認められなかった。

表6 ADA 発現有無別の有害事象の発現状況 (国内外2試験併合データ)

	ADA 陰性 ^{a)} (839例)	ADA 陽性 ^{b)} (78例)
全有害事象	609 (72.6)	55 (70.5)
注射部位反応 (HLT)	20 (2.4)	2 (2.6)
24時間以上持続した重度の注射部位反応	0	1 (1.3)

例数 (%)

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

以上より、ADA 陽性例において血清中本薬トラフ濃度の低下が認められたものの、ADA 発現の有無により本剤の有効性及び安全性に臨床的に意義のある違いは認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す試験成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲ相試験（EFC15805 試験）⁴⁾の試験成績が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量 (全て皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	EFC15804 試験	国際共同	LAMA、LABA 及び ICS の併用療法で効果不十分な COPD 患者	①463 ②468	①本剤 300 mg Q2W ②プラセボ	有効性・安全性 【中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率】

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1b：EFC15804 試験<2019年5月～2023年2月¹⁾>）

LAMA、LABA 及び ICS の併用療法で効果不十分かつ血中好酸球数が 300/ μ L 以上の COPD 患者（表 8）（目標症例数 924 例（各群 462 例）⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、中国、米国等の 24 の国又は地域で実施された。

表 8 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 40 歳以上 80 歳以下 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 30%超 70%以下の気流閉塞を伴う COPD 患者 スクリーニング時の MRC 息切れスケールで Grade 2 以上 組入れ前 1 年以内に中等度の COPD 増悪イベントが 2 回以上（うち 1 回は全身性ステロイド薬の投与が必要であった）又は重度の COPD 増悪イベントが 1 回以上記録されていて、少なくとも 1 回の COPD 増悪イベントは LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に発現した 無作為化前の 3 カ月間に LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用療法を受けており、スクリーニング前の 1 カ月以上は一定用量で投与されている スクリーニング時の血中好酸球数が 300/μL 以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> COPD と診断されてから無作為化時点で 12 カ月未満 喘息と診断されている又は喘息の既往歴を有する 1 日当たり 12 時間を超える酸素治療を受けている
--

用法・用量は、本剤 300 mg 又はプラセボを Q2W で 52 週間皮下投与することとされ、スクリーニングの 1 カ月以上前から試験期間を通じて LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）を一定用量で併用することとされた⁹⁾。

無作為化¹⁰⁾された 939 例（本剤群 468 例、プラセボ群 471 例）全例に治験薬が 1 回以上投与された。信頼性を担保することが困難であると申請者によって判断された医療機関¹¹⁾の被験者を除外した 931 例

⁸⁾ 主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率について、dispersion parameter が 1 の負の二項分布に従い、プラセボ群の年間発現率を 1.5、平均 5%の欠測データを考慮した平均投与期間を 0.95 年と仮定した場合、有意水準両側 4.9%の下、相対リスク減少として 25%を検出するための検出力は、目標症例数において 90%となる。

⁹⁾ 1 回の重度又は 2 回の中等度の COPD 増悪イベント後は、基本治療薬の用量調整が許容された。急性増悪の場合には、マクロライド系抗生物質の最長 28 日間の使用及び全身性ステロイド薬の最長 6 週間の使用が許容された。ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬 (roflumilast) 及びテオフィリンはスクリーニング前 6 カ月を超えて一定用量で投与されていた場合、選択的 β_1 遮断薬はスクリーニング前 1 カ月一定用量で投与されていた場合、それぞれ使用が許容された。また、急性増悪時の治療薬として、必要に応じてサルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム/短時間作用性 β_2 刺激薬配合剤又はテルブタリンの投与が可能とされた。

¹⁰⁾ 実施国及びベースライン時の高用量 ICS の使用有無が層別因子とされ、現喫煙者の組入れ上限は 30%（278 例）とされた。

¹¹⁾ 複数の臨床試験で医薬品 GCP に不適な事項を行っていたことが判明している治験施設支援機関が、EFC15804 試験の一部の治験実施医療機関において業務委託されていた。

(本剤群 463 例、プラセボ群 468 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、プラセボ群に割り付けられたものの本剤 300 mg が 1 回誤投与された 1 例を本剤群に含めた集団 (本剤群 464 例、プラセボ群 467 例) が安全性解析対象集団とされた。

治験薬投与中止例は、本剤群 9.1% (42/463 例)、プラセボ群 11.3% (53/468 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 4.8% (22/463 例)、プラセボ群 6.0% (28/468 例)) 及び有害事象 (本剤群 3.0% (14/463 例)、プラセボ群 3.0% (14/468 例)) であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 13 例 (本剤群 5 例、プラセボ群 8 例) であり、治験薬投与中止例は本剤群で 1 例 (有害事象) 認められた。

有効性の主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪イベント (定義は 10 項参照) の年間発現率は表 9 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 9 のとおりであった。

表 9 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率 (ITT 集団)

集団	全体集団 ^{a)}		日本人部分集団 ^{b)}	
	本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)	本剤群 (5 例)	プラセボ群 (8 例)
年間発現率	0.788	1.113	0.200	2.248
プラセボ群との比 [95.1%信頼区間]	0.708 [0.583, 0.861]		0.089 [0.006, 1.281]	
p 値 ^{c)}	0.0005		—	

a) 投与群、地域、ベースライン時の ICS 高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況 (現喫煙者/それ以外)、ベースライン時の疾患重症度 (気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合) 及び組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数 (2 回以下/3 回/4 回以上) を説明変数とし、対数変換した観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

b) 投与群を説明変数とし、対数変換した観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

c) 有意水準両側 4.9%

有害事象は、本剤群 77.8% (361/464 例)、プラセボ群 76.4% (357/467 例) に認められ、主な有害事象は表 10 のとおりであった。

死亡は、本剤群 2.2% (10/464 例、急性呼吸不全、COVID-19、肺新生物、脳出血、遠隔転移を伴う胃癌、膀胱移行上皮癌、肺の悪性新生物、肺炎/急性呼吸不全、肺癌第 4 期 (細胞タイプ不明)、心原性ショック各 1 例)、プラセボ群 1.7% (8/467 例、急性腎障害/不整脈、呼吸不全/うっ血性心不全、COVID-19 肺炎、肺腺癌、遠隔転移を伴う膵癌、頻脈、敗血症性ショック、心突然死各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 14.0% (65/464 例)、プラセボ群 15.6% (73/467 例) に認められ、このうち本剤群 2 例 (肺炎、横紋筋融解症各 1 例) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 3.0% (14/464 例)、プラセボ群 3.2% (15/467 例) に認められた。

副作用は、本剤群 7.5% (35/464 例)、プラセボ群 3.9% (18/467 例) に認められた。

表 10 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (464 例)	プラセボ群 (467 例)	事象名	本剤群 (464 例)	プラセボ群 (467 例)
上咽頭炎	44 (9.5)	45 (9.6)	高血圧	17 (3.7)	28 (6.0)
頭痛	38 (8.2)	33 (7.1)	肺炎	14 (3.0)	19 (4.1)
上気道感染	37 (8.0)	46 (9.9)	関節痛	12 (2.6)	12 (2.6)
COPD	28 (6.0)	28 (6.0)	歯痛	12 (2.6)	5 (1.1)
偶発的過量投与	26 (5.6)	30 (6.4)	胃炎	11 (2.4)	2 (0.4)
下痢	25 (5.4)	17 (3.6)	鼻炎	9 (1.9)	12 (2.6)
背部痛	25 (5.4)	16 (3.4)	下気道感染	6 (1.3)	11 (2.4)
尿路感染	22 (4.7)	10 (2.1)	転倒	6 (1.3)	10 (2.1)
COVID-19	19 (4.1)	26 (5.6)	胃腸炎	4 (0.9)	11 (2.4)
気管支炎	19 (4.1)	23 (4.9)	例数 (%)		

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 100% (5/5 例)、プラセボ群 100% (8/8 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 (本剤群 2 例、プラセボ群 1 例)、発熱 (プラセボ群 2 例)、COVID-19 (プラセボ群 2 例) であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 40.0% (2/5 例、帯状疱疹、横紋筋融解症/肺炎各 1 例)、プラセボ群 25.0% (2/8 例、肺炎、COPD 各 1 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (横紋筋融解症) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 20.0% (1/5 例) に認められた。

副作用は、本剤群 20.0% (1/5 例)、プラセボ群 12.5% (1/8 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、以下のように説明している。

本邦における COPD の疾患定義及び診断は海外と同様である (JRS 2022、GOLD 2025)。安定期の治療法について、海外では LAMA、LABA 及び ICS の併用療法で効果不十分な場合に本剤が既に使用されている等、承認薬に多少の違いはあるものの、重症度に応じて短時間又は長時間作用性気管支拡張薬、ICS 等の単独又は併用による段階的治療が推奨される点は国内外で同様である。COPD 急性増悪時の治療法についても国内外差はなく、短時間作用性気管支拡張薬、全身性ステロイド薬及び抗菌薬での管理が推奨されている (JRS 2022、GOLD 2025)。

また、本剤の既承認効能・効果において、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない (平成 29 年 10 月 26 日付け、平成 31 年 2 月 6 日付け、令和 2 年 2 月 17 日付け、令和 5 年 5 月 9 日付け、令和 5 年 8 月 8 日付け及び令和 6 年 1 月 16 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ他」参照)。

以上より、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験である EFC15804 試験を中心に COPD に関する臨床データパッケージを構築し、日本人 COPD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は、EFC15804 試験計画について、以下のように説明している。

- 対象患者について

本剤は、国内外のガイドラインに示されている既存治療で効果不十分な場合に、既存治療に追加して

使用される薬剤であると考え、LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に少なくとも 1 回の COPD 増悪イベントが発現した患者を対象とした。また、2 型炎症を有する COPD 患者を特定するため、臨床現場で簡易に測定可能であり他の臨床試験でも使用されている血中好酸球数をバイオマーカーとして用いることとし、血中好酸球数が 300 / μ L 以上の COPD 患者ではとりわけ増悪リスクが高いとの報告（J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 2037-47）等を踏まえ、ベースライン時の血中好酸球数が 300 / μ L 以上の COPD 患者を対象とした。

- 有効性の主要評価項目について

中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は、COPD を対象とした臨床試験の評価項目として推奨されている評価項目の一つであり（Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (EMA/CHMP/483572/2012)）、1 年に 2 回を超える増悪イベントは呼吸器症状の悪化、死亡リスクの増大等に関連することが報告されている（Eur Respir J 2021; 57: 2001339、Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 245-51）こと等から、有効性の主要評価項目を中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率と設定した。なお、COPD の急性増悪は一般的には 7~10 日程度続く可能性が示されていること（GOLD 2017）を踏まえ、個別のイベントとみならず間隔を 14 日間以上と設定した。

- 用法・用量について

病因、経過及び予後には違いがあるものの、COPD と喘息はともに気道炎症を伴う慢性の呼吸器症状の原因となる呼吸器疾患であることから、COPD に対する用法・用量の検討においては喘息に対する承認用法・用量を参考にした。全身性ステロイド薬を使用してもコントロールできない重症又は難治の喘息患者において本剤 300 mg Q2W（初回は 600 mg）の有効性が確認されていること（平成 31 年 2 月 6 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ他」参照）、長期にわたって増悪を抑制することが COPD の治療目標であり負荷投与により早期に定常状態に達する必要はないと判断したこと等から、本剤の用法・用量は本薬 300 mg を Q2W で皮下投与することと設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人 COPD 患者が参加した EFC15804 試験を中心とした臨床試験成績に基づき、本剤の COPD に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明している。

主要評価項目である、中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は表 9 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（7.1 項参照）。投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪イベントの平均累積発現回数は図 1 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で少なかった。

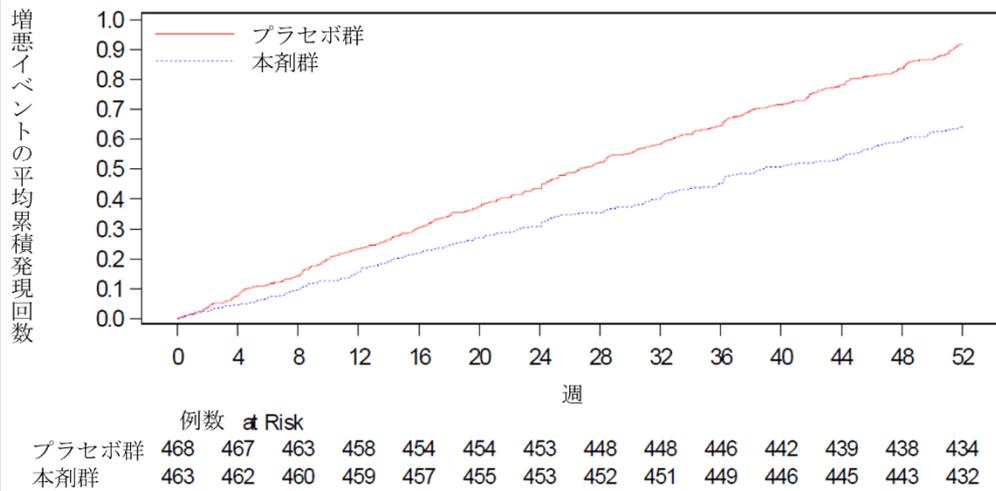


図1 投与52週までの中等度又は重度のCOPD増悪イベントの平均累積発現回数（EFC15804試験、ITT集団）

なお、EFC15804試験において、治験薬投与期間中に報告されたCOPD増悪イベントの重症度は大部分が中等度であり、重度のCOPD増悪イベントは本剤群4.3%（20/463例）、プラセボ群6.0%（28/468例）の被験者にそれぞれ認められた。重症度別のCOPD増悪イベントの年間発現率〔95%信頼区間〕は、中等度のCOPD増悪イベントで本剤群0.683〔0.562, 0.831〕及びプラセボ群0.984〔0.824, 1.174〕、重度の増悪イベントで本剤群0.073〔0.040, 0.133〕及びプラセボ群0.087〔0.051, 0.148〕であった。重度のCOPD増悪イベントは発現が少なかったため評価には限界があるものの、プラセボ群と比較して本剤群で数値的に低かった。

また、主な有効性評価項目の成績は表11のとおりであり、本剤群では、プラセボ群を上回る改善傾向が認められた。日本人部分集団においては全体集団と異なる傾向が認められたものの、症例数が限られており、ばらつきが大きかったことから、結果の解釈には注意を要すると考える。

表11 主な有効性評価項目の成績（EFC15804試験、ITT集団）

評価項目	全体集団		日本人部分集団		
	本剤群 (463例)	プラセボ群 (468例)	本剤群 (5例)	プラセボ群 (8例)	
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ (L)	ベースライン	1.28±0.45 (462)	1.32±0.46 (468)	1.00±0.22 (5)	1.10±0.31 (8)
	投与12週時における ベースラインからの変化量	0.14±0.37 (444)	0.06±0.30 (437)	-0.04±0.05 (5)	0.08±0.21 (8)
	投与52週時における ベースラインからの変化量	0.14±0.39 (421)	0.05±0.32 (418)	0.04±0.05 (5)	0.19±0.46 (8)
	投与64週時 ^{a)} における ベースラインからの変化量	0.08±0.36 (410)	0.03±0.32 (415)	-0.04±0.06 (5)	0.06±0.29 (8)
SGRQ 総スコア	ベースライン	48.64±16.95 (456)	48.52±17.77 (458)	38.59±12.62 (5)	51.54±11.51 (8)
	投与52週時における ベースラインからの変化量	-9.44±18.38 (410)	-6.22±17.61 (398)	4.29±13.65 (5)	-12.56±14.28 (8)
SGRQ 総スコアが4以上改善した被験者の割合 (NRI)	投与52週時	51.2 (237/463)	43.4 (203/468)	20.0 (1/5)	62.5 (5/8)

変化量：平均値±標準偏差（例数）、割合：%（例数）

a) 治験薬の最終投与から14週後

患者背景別及び2型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の部分集団の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率は表12のとおりであり、いずれの部分集団でも本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 12 患者背景別及び2型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の部分集団における中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率 (EFC15804 試験、ITT 集団)

背景因子		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]
全体集団		0.79 (463)	1.11 (468)	0.708 [0.583, 0.860]
性別	男性	0.58 (294)	0.93 (319)	0.663 [0.521, 0.843]
	女性	0.78 (169)	0.95 (149)	0.783 [0.560, 1.097]
年齢	40 歳以上 65 歳未満	0.55 (190)	0.83 (200)	0.665 [0.490, 0.902]
	65 歳以上 75 歳未満	0.76 (214)	1.00 (203)	0.786 [0.591, 1.045]
	75 歳以上 80 歳以下	0.62 (59)	1.07 (65)	0.536 [0.307, 0.933]
体重	60 kg 未満	0.68 (78)	1.26 (73)	0.622 [0.373, 1.039]
	60 kg 以上	0.65 (385)	0.87 (395)	0.745 [0.606, 0.917]
BMI	25 未満	0.73 (161)	1.14 (166)	0.623 [0.443, 0.876]
	25 以上 30 未満	0.62 (162)	0.75 (166)	0.870 [0.639, 1.183]
	30 以上	0.61 (140)	0.91 (136)	0.700 [0.488, 1.004]
地域	アジア	0.47 (62)	0.93 (63)	0.551 [0.295, 1.031]
	ラテンアメリカ	0.42 (113)	0.75 (112)	0.614 [0.372, 1.012]
	西欧・北米	0.96 (132)	1.26 (135)	0.728 [0.539, 0.982]
	東欧	0.64 (156)	0.79 (158)	0.846 [0.615, 1.165]
ベースラインの ICS 用量	高用量	0.68 (131)	0.93 (125)	0.715 [0.507, 1.008]
	非高用量	0.66 (320)	0.92 (335)	0.737 [0.581, 0.934]
	なし	0.25 (12)	1.51 (8)	— ^{b)}
スクリーニング時の喫煙状況	現喫煙者	0.79 (131)	1.01 (148)	0.765 [0.535, 1.094]
	元喫煙者	0.60 (332)	0.90 (320)	0.686 [0.546, 0.863]
組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベント	2 回以下	0.55 (366)	0.71 (346)	0.781 [0.617, 0.988]
	3 回	0.89 (57)	1.41 (90)	0.515 [0.327, 0.812]
	4 回以上	1.26 (40)	2.05 (32)	0.566 [0.343, 0.935]
ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV ₁	中央値 (1.21 L) 未満	0.81 (234)	1.08 (232)	0.766 [0.590, 0.996]
	中央値 (1.21 L) 以上	0.49 (228)	0.80 (236)	0.621 [0.466, 0.828]
スクリーニング期間の最大血中好酸球数	500/μL 未満	0.78 (307)	0.98 (295)	0.797 [0.637, 0.997]
	500/μL 以上	0.40 (156)	0.85 (173)	0.512 [0.350, 0.748]
ベースラインの FeNO	20 ppb 未満	0.71 (238)	0.85 (253)	0.854 [0.663, 1.100]
	20 ppb 以上	0.60 (190)	1.00 (186)	0.639 [0.460, 0.888]
ベースラインの血清中総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.73 (194)	0.80 (211)	0.908 [0.689, 1.195]
	100 IU/mL 以上	0.59 (244)	1.10 (230)	0.574 [0.432, 0.762]
ベースラインの血漿中エオタキシン-3 濃度	中央値 (151 pg/mL) 未満	0.71 (233)	1.00 (223)	0.702 [0.538, 0.915]
	中央値 (151 pg/mL) 以上	0.61 (223)	0.88 (242)	0.720 [0.540, 0.960]
ベースラインの血清中 PARC	中央値 (72.3 ng/mL) 未満	0.70 (222)	0.99 (231)	0.669 [0.512, 0.876]
	中央値 (72.3 ng/mL) 以上	0.63 (230)	0.90 (228)	0.762 [0.573, 1.014]

回/人・年 (例数)

- a) 投与群、地域、ベースライン時の ICS 高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況 (現喫煙者/それ以外)、ベースライン時の疾患重症度 (気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合) 及び組入れ前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数 (2 回以下/3 回/4 回以上) (対象とする部分集団に関する変数を除く) を説明変数とし、対数変換した観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) 計算結果が得られなかった。

また、2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の投与 12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量は表 13 のとおりであり、バイオマーカーがより高い区分において、投与 12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV₁ のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められた。

表 13 2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の投与 12 週時における
気管支拡張薬投与前の FEV₁ (L) のベースラインからの変化量 (EFC15804 試験、ITT 集団)

マーカー	区分	本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}
スクリーニング期間の 最大血中好酸球数	500/μL 未満	0.10±0.32 (295)	0.05±0.28 (274)	0.051 [0.004, 0.098]
	500/μL 以上	0.23±0.44 (149)	0.07±0.34 (163)	0.137 [0.056, 0.219]
ベースラインの FeNO	20 ppb 未満	0.09±0.29 (226)	0.02±0.23 (236)	0.066 [0.019, 0.112]
	20 ppb 以上	0.22±0.45 (183)	0.10±0.37 (175)	0.114 [0.035, 0.194]
ベースラインの 血清中総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.10±0.29 (187)	0.06±0.30 (194)	0.039 [-0.017, 0.095]
	100 IU/mL 以上	0.19±0.43 (234)	0.07±0.30 (217)	0.105 [0.040, 0.170]
ベースラインの 血漿中エオタキシン-3 濃度	中央値 (151 pg/mL) 未満	0.14±0.35 (224)	0.07±0.30 (204)	0.063 [0.006, 0.119]
	中央値 (151 pg/mL) 以上	0.16±0.38 (213)	0.05±0.30 (230)	0.097 [0.035, 0.159]
ベースラインの 血清中 PARC	中央値 (72.3 ng/mL) 未満	0.14±0.37 (213)	0.05±0.30 (210)	0.092 [0.031, 0.152]
	中央値 (72.3 ng/mL) 以上	0.15±0.36 (220)	0.07±0.30 (219)	0.068 [0.008, 0.128]

平均値±標準偏差 (例数)、データカットオフ日：2023 年 1 月 19 日

a) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースラインの ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、来院時点及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁、並びに交互作用として投与群-来院時点、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁-来院時点の説明変数とした MMRM

機構は、以下のように考える。

COPD 患者を対象とした EFC15804 試験において、主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率について、本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、その他の有効性評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められていること等から、LAMA、LABA 及び ICS (ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA) の併用療法で効果不十分かつベースライン時の血中好酸球数が 300/μL 以上の COPD 患者に対する本剤の有効性は示されている。また、日本人部分集団においても主要評価項目について全体集団と明らかに異なる傾向は認められず、日本人 COPD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、COPD 患者における本剤の安全性について、COPD 患者を対象とした EFC15804 試験及び国内外の 2 つの第Ⅲ相試験 (EFC15804 試験及び海外第Ⅲ相試験 (EFC15805 試験)) を併合した集団における安全性成績、並びに COPD と同じ呼吸器領域の疾患である既承認の喘息及び CRSwNP 患者を対象とした国内外の臨床試験の併合データに基づき、以下のように説明している。

各集団における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるものの、COPD 患者に対する本剤の投与において、特段の新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、検討例数は限られるものの、日本人部分集団においても全体集団と有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、日本人 COPD 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

表 14 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象疾患	COPD				国内外 2 試験 併合 ^{b)}	喘息	CRSwNP
	EFC15804 試験 ^{a)}						
対象試験	全体集団		日本人部分集団		本剤 投与例 ^{e)}	本剤 投与例 ^{e)}	本剤 投与例 ^{e)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群			
投与群	464	467	5	8	933	2,597	440
例数	536.5	532.8	5.5	9.7	1,023.9	3,167.3	428.0
総観察期間 (人・年)	536.5	532.8	5.5	9.7	1,023.9	3,167.3	428.0
全有害事象	359 (77.4) 146.3	355 (76.0) 153.7	5 (100) 250.9	8 (100) 365.3	672 (72.0) 134.3	1,983 (76.4) 202.4	349 (79.3) 228.7
重篤な有害事象	64 (13.8) 12.7	72 (15.4) 14.7	2 (40.0) 41.9	2 (25.0) 24.8	125 (13.4) 13.0	220 (8.5) 7.3	24 (5.5) 5.8
死亡	7 (1.5) 1.3	7 (1.5) 1.3	0	0	19 (2.0) 1.9	9 (0.3) 0.3	1 (0.2) 0.2
投与中止に至った有害事象	14 (3.0) 2.6	15 (3.2) 2.8	1 (20.0) 19.2	0	32 (3.4) 3.1	131 (5.0) 4.2	13 (3.0) 3.1
副作用	34 (7.3) 6.7	18 (3.9) 3.5	1 (20.0) 19.6	1 (12.5) 11.6	49 (5.3) 5.0	598 (23.0) 24.4	97 (22.0) 28.0
過敏症	2 (0.4) 0.4	2 (0.4) 0.4	0	0	3 (0.3) 0.3	94 (3.6) 3.1	9 (2.0) 2.1
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2) 0.2	0	0	0	—	—
注射部位反応	14 (3.0) 2.7	2 (0.4) 0.4	0	0	23 (2.5) 2.3	434 (16.7) 16.6	63 (14.3) 17.0
感染症	202 (43.5) 50.9	225 (48.2) 61.5	3 (60.0) 83.8	7 (87.5) 123.9	399 (42.8) 52.6	1,447 (55.7) 85.7	205 (46.6) 69.8
重篤な感染症	19 (4.1) 3.6	25 (5.4) 4.8	1 (20.0) 19.8	1 (12.5) 11.3	46 (4.9) 4.6	50 (1.9) 1.6	4 (0.9) 0.9
ヘルペスウイルス感染	7 (1.5) 1.3	4 (0.9) 0.8	1 (20.0) 19.9	0	12 (1.3) 1.2	45 (1.7) 1.4	9 (2.0) 2.1
皮膚感染	7 (1.5) 1.3	10 (2.1) 1.9	0	1 (12.5) 10.9	21 (2.3) 2.1	91 (3.5) 2.9	5 (1.1) 1.2
眼障害	8 (1.7) 1.5	9 (1.9) 1.7	1 (20.0) 20.6	1 (12.5) 11.7	18 (1.9) 1.8	99 (3.8) 3.2	19 (4.3) 4.6
重篤な眼障害	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1	3 (0.1) 0.1	1 (0.2) 0.2
角膜炎	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1	4 (0.2) 0.1	0
結膜炎	4 (0.9) 0.7	7 (1.5) 1.3	0	0	13 (1.4) 1.3	51 (2.0) 1.6	9 (2.0) 2.1
精神障害	14 (3.0) 2.7	22 (4.7) 4.2	2 (40.0) 46.7	0	21 (2.3) 2.1	95 (3.7) 3.1	19 (4.3) 4.6
自殺行為関連事象	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	2 (0.4) 0.4	6 (1.3) 1.1	1 (20.0) 19.8	0	3 (0.3) 0.3	22 (0.8) 0.7	8 (1.8) 1.9
良性、悪性及び詳細不明の新生 物	11 (2.4) 2.1	12 (2.6) 2.3	0	0	19 (2.0) 1.9	54 (2.1) 1.7	4 (0.9) 0.9
悪性腫瘍	8 (1.7) 1.5	9 (1.9) 1.7	0	0	13 (1.4) 1.3	25 (1.0) 0.8	0
好酸球増加症	4 (0.9) 0.8	2 (0.4) 0.4	0	0	8 (0.9) 0.8	91 (3.5) 3.0	8 (1.8) 1.9
鼻出血	2 (0.4) 0.4	2 (0.4) 0.4	0	0	2 (0.2) 0.2	22 (0.8) 0.7	31 (7.0) 7.6

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{d)}で調整した 100 人・年当たりの発現率、—：集計基準が異なるためデータなし

a) データカットオフ日：2023 年 2 月 8 日

b) EFC15804 試験、EFC15805 試験

c) DRI12544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験

d) EFC14280 試験、EFC14146 試験

e) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

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

機構は、本剤の COPD 患者における安全性について、以下のように考える。

患者背景、併用薬等が試験間で異なるため比較には限界があるものの、既承認の呼吸器領域の疾患における本剤の安全性プロファイルと比較して、COPD 患者における本剤投与時の安全性プロファイルに現時点で明らかに異なる傾向は示唆されていない。COPD 患者においても既知の副作用の発現に留意し、

COPD の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている安全対策を引き続き実施する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、JRS 2022 を踏まえ、以下のように説明している。

COPD の安定期の治療は、原因物質曝露の回避が重要であり、喫煙者であればまず禁煙が強く推奨され、ワクチン接種による感染予防、栄養療法や運動療法も疾患早期から導入が推奨される。その上で、薬物療法として、重症度に応じて短時間又は長時間作用性気管支拡張薬、ICS 等の単独又は併用による段階的治療が推奨される (JRS 2022)。本剤は、臨床試験における対象患者を踏まえ、LAMA、LABA 及び ICS (ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA) の併用療法を行っても、症状がコントロールされない COPD 患者のうち、本剤投与前の 2 型炎症に関連するバイオマーカー (血中好酸球数等) を考慮した上で、2 型炎症の特徴を有する患者に対して上乘せして使用する新たな治療の選択肢になると考える。

本剤の臨床試験において、10 pack-years 未満の喫煙歴を有する又は喫煙歴を有しない COPD 患者及び喘息の合併又は既往を有する COPD 患者は除外された。しかしながら、非喫煙者の COPD 患者においても、気道の好中球や好酸球の上昇及び気流閉塞が認められる等、COPD の病態は喫煙者と同様であり (Lancet Respir Med 2022; 10: 497-511)、薬物療法の選択は増悪歴及び症状に基づいており、喫煙歴には基づいていない (JRS 2022、GOLD 2025)。また、喘息患者を対象とした本剤の特定使用成績調査において、COPD を合併する喘息患者 42 例の成績が得られており、安全性上の特段の懸念は認められていない¹²⁾。以上より、本剤は、喫煙歴及び喘息の合併又は既往の有無にかかわらず COPD 患者に使用できる薬剤であると考えられる。なお、喘息と診断され続発的に COPD と診断された患者に対して本剤投与を開始する場合には、喘息に対する承認用法・用量での本剤投与が推奨される。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、本剤は、十分な生活指導並びに LAMA、LABA 及び ICS (ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA) の併用療法を行っても症状がコントロールされない COPD 患者のうち、血中好酸球数で特徴づけられる 2 型炎症を有する患者に対して、症状の長期管理を目的として使用すべき薬剤である。また、喫煙歴及び喘息の合併又は既往の有無にかかわらず COPD 患者に使用できる薬剤であるとの申請者の説明は受入れ可能と考える。本剤の投与対象患者の検討時に参考となる情報として、EFC15804 試験の選択基準 (ベースラインにおける血中好酸球数が 300/ μ L 以上等) について添付文書の臨床成績の項において情報提供するとともに、併用薬の規定等や、2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の有効性 (7.R.2 項参照) を医療現場へ情報提供することが必要である。本剤の投与に当たっては、臨床試験の対象となった患者背景等を踏まえて、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断した上で投与対象を選択する必要がある。COPD の治療に精通している医師のもとで、本剤投与を行うことが適切である。なお、COPD 急性増悪の治療目的での本剤の使用は、適切ではない。

¹²⁾ 喘息患者を対象とした本剤の特定使用成績調査における COPD 合併有無別の副作用発現状況：合併なし 10.2%、合併あり 7.1%

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。

EFC15804 試験において慢性気管支炎又は肺気腫を有する COPD 患者も組み入れられたこと、及び既承認の COPD 治療薬の効能・効果を考慮し、本剤の申請時の効能・効果には「慢性気管支炎、肺気腫」を含めた。しかしながら、現在の JRS 2022 では、COPD は慢性気管支炎や肺気腫と同義ではなく、COPD とは診断されない慢性気管支炎や肺気腫があり得るとされていること等を踏まえると、本剤の COPD に対する効能・効果は、申請効能・効果から変更し「慢性閉塞性肺疾患—(慢性気管支炎、肺気腫)— (既存治療で効果不十分な患者に限る)」 (取消線部削除) と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討並びに申請者の説明から、本剤の効能・効果を「慢性閉塞性肺疾患 (既存治療で効果不十分な患者に限る)」と設定することは可能と判断した。また、7.R.4 項に記載の本剤の臨床的位置付けを踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切と考える。

- LAMA、LABA、ICS 等の併用療法で全身性ステロイド薬の投与等が必要な増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
- 添付文書の臨床成績の項も参照し本剤投与前の 2 型炎症に関連するバイオマーカー (血中好酸球数等) を考慮した上で、本剤の適応患者の選択を行うこと。
- 本剤は COPD の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではなく、症状の長期管理に用いる薬剤であること。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、EFC15804 試験で設定された用法・用量で本剤の COPD 患者に対する有効性が確認されており、安全性は許容可能と考えられたことから、本剤の COPD に対する用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 自己投与について

申請者は、以下のように説明している。

EFC15804 試験のうち自己投与が行われた日本人患者は本剤群 1/5 例、プラセボ群 4/8 例であった。自己投与が行われた本剤群 1 例において、試験期間中の COPD 増悪イベントは認められなかった。また、自己投与後に認められた有害事象は、軽度の関節周囲炎のみであり、治験薬との因果関係は否定された。既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験において日本人患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の問題が認められていないことも踏まえると、日本人 COPD 患者における本剤の有効

性及び安全性は、自己投与の有無にかかわらず同様と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における日本人 COPD 患者による本剤の自己投与の経験は非常に限られているものの、現時点で自己投与時の有効性及び安全性に特段の問題は示唆されていないと判断した。既承認効能・効果の患者における自己投与時と同様に、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された患者においてのみ自己投与を実施するよう注意喚起するとともに、患者向け資材の作成等の安全対策を引き続き実施する必要がある。

7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、COPD 患者を対象とした臨床試験成績からは、既承認の呼吸器領域の疾患における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されていない。現時点で COPD 患者を対象とした製造販売後の調査等を実施する必要性は低く、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集、評価し、新たな懸念を示唆する情報が得られた段階で製造販売後の調査等の実施を検討することで差し支えないと判断した。

なお、本剤投与に際しては、既承認効能・効果における安全対策と同様に、COPD の治療に関する十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、他のアレルギー性疾患等の発現時には他科、他施設と連携して対応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な COPD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既存治療で効果不十分な COPD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

10. その他

本品目の臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
中等度の COPD 増悪イベント	全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内、経口投与等）又は抗菌薬の投与を必要とする、治験責任医師により記録された COPD 増悪イベント
重度の COPD 増悪イベント	入院若しくは救急治療部/救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする又は死亡に至った、治験責任医師により記録された COPD 増悪イベント
SGRQ 総スコア	患者による呼吸器関連の QOL の評価指標であり、症状、活動、影響の 3 つの領域からなる質問に対して評価した結果から算出されるスコア（範囲 0～100：高値ほど健康状態が悪い）

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
過敏症	過敏症（狭域 SMQ）に属し、有害事象の治療若しくは対処療法あり、又は治験薬に対する措置が「治験薬の投与中止」若しくは「治験薬投与中断」のいずれかに該当する事象で、関連する全身性過敏症事象を選択するための盲検下における医学的レビューで特定された事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応（狭義 SMQ）、又はアルゴリズムの基準に合致した 2 つ以上の PT の発現（互いの事象は 24 時間以内）に基づき臨床開発プログラムで同定された事象（アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書））
注射部位反応	注射部位反応（HLT）
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）に属する重篤な有害事象
ヘルペスウイルス感染	ヘルペスウイルス感染（HLT）
皮膚感染	皮膚および皮下組織感染および外寄生（HLGT）、皮膚組織および軟部組織感染（HLT）、術後創感染、創傷感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、細菌性創感染、ウイルス性創感染、真菌性創感染、蠕虫性創感染、霰粒腫、麦粒腫、皮膚乳頭腫（PT）
眼障害	眼障害（SOC）
重篤な眼障害	眼障害（SOC）に属する重篤な有害事象
角膜炎	角膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、アトピー性角結膜炎、ヘルペス眼感染、眼部単純ヘルペス、角膜感染（PT）
結膜炎	結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎（PT）
精神障害	自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図、精神状態変化、譫妄、不安、ストレス、うつ病、精神病性障害、大うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害、双極性障害（PT）
自殺行為関連事象	自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図（PT）
睡眠障害	睡眠障害（HLGT）
良性、悪性及び詳細不明の新生物	良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）
悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ、狭域）
好酸球増加症	好酸球障害（HLT）、好酸球数増加（PT）
鼻出血	鼻出血（PT）

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 2 月 5 日

申請品目

[販 売 名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン
[一 般 名] デュピルマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

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

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに医薬品リスク管理計画 (案) について

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

機構は、審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 15 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 16 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、当面は通常的安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた段階で製造販売後の調査等の実施を検討することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化 ・臨床症状を伴う好酸球増加症 ・免疫原性 ・うつ病及び自殺行為に関連する事象 ・悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・本剤長期投与時の有効性<結節性痒疹><特発性の慢性蕁麻疹> 		

(変更なし)

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<アトピー性皮膚炎> ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<気管支喘息> ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<結節性痒疹><特発性の慢性蕁麻疹> ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<小児アトピー性皮膚炎> 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<結節性痒疹><特発性の慢性蕁麻疹> 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ・患者向け資材（自己注射のためのガイドブック）の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動)

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1b）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・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）

慢性閉塞性肺疾患—(慢性気管支炎、肺気腫)—（既存治療で効果不十分な患者に限る）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

（申請時から取消線部削除）

[用法・用量] アトピー性皮膚炎

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

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

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

結節性痒疹

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

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

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

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

気管支喘息

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

慢性閉塞性肺疾患

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

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

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

（申請時から変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{τ,SS}	Area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state	定常状態における投与間隔での濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max,SS}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎
CSU	Chronic spontaneous urticaria	特発性の慢性蕁麻疹
C _{trough,SS}	Trough serum concentration at steady state	定常状態における血清中トラフ濃度
EFC15804 試験	—	COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEV ₁	Forced expiratory volume in the 1st second	1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GOLD 2017/2025	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2017/2025	—
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
ICS	Inhaled corticosteroids	吸入ステロイド薬
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-4Rα	Interleukin-4 receptor α	インターロイキン-4 受容体 α
ITT	Intent-to-treat	—
JRS 2022	—	COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 6 版 2022 一般社団法人 日本呼吸器学会 編
K _e	Elimination rate constant	消失速度定数
LABA	Long-acting β ₂ -agonists	長時間作用性 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists	長時間作用性抗コリン薬
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬品用語集
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	—
MRC	Medical research council	英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標
NRI	Non-responder imputation	—
PARC	Pulmonary and activation-regulated chemokine	肺及び活性化制御ケモカイン
PN	Prurigo nodularis	結節性痒疹
PT	Preferred Term	基本語

Q2W	—	2 週間隔
QOL	Quality of life	生活の質
Qx	Quantile x	第 x 四分位
SGRQ	St. George's respiratory questionnaire	—
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
V ₂	Volume of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V _{max}	Maximum target-mediated rate of elimination	標的介在性の消失の最大速度
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
喘息	—	気管支喘息
本剤	—	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン
本薬	—	デュピルマブ (遺伝子組換え)