

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①デュピクセント皮下注300mgシリンジ、②同皮下注300mg
ペン、③同皮下注200mgシリンジ、④同皮下注200mg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] ①②③令和 7 年 2 月 7 日、④令和 7 年 9 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 11 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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、
③同皮下注 200 mg シリンジ、④同皮下注 200 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] ①②③令和 7 年 2 月 7 日、④令和 7 年 9 月 30 日

令和 7 年 11 月 11 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 23	表 29	b) 投与群、ベースラインの体重群、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV ₁ 、ベースラインの ppFEV ₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM ₂ 、 <u>相関構造には unstructured を仮定した。</u>	b) 投与群、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV ₁ 、ベースラインの ppFEV ₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM
別紙 24	表 30	a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO 及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、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	a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、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
別紙 24	表 30	c) 投与群、ベースラインの体重群、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV ₁ 、ベースラインの ppFEV ₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM ₂ 、 <u>相関構造には unstructured を仮定した。</u>	c) 投与群、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV ₁ 、ベースラインの ppFEV ₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM
別紙 24	表 31	b) 投与群、ベースラインの体重群、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV ₁ 、ベースラインの ppFEV ₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM ₂ 、 <u>相関構造には unstructured を仮定した。</u>	b) 投与群、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV ₁ 、ベースラインの ppFEV ₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 7 年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、
③同皮下注 200 mg シリンジ、④同皮下注 200 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] ①②③令和 7 年 2 月 7 日、④令和 7 年 9 月 30 日¹⁾
[剤形・含量] ①② 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
③④ 1 シリンジ（1.14 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（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 6 歳以上 12 歳未満の小児における気管支喘息（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）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]

①② 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
アトピー性皮膚炎
結節性痒疹
特発性の慢性蕁麻疹

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

¹⁾ 令和 7 年 2 月 7 日に剤形追加及び新用量に係る医薬品として申請されたが、本申請とは別に申請された剤形追加に係る医薬品としての申請が令和 7 年 7 月 29 日に承認されたことから、令和 7 年 9 月 30 日に新用量に係る医薬品として改めて申請された。

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）

③④ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎

特発性の慢性蕁麻疹

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

（下線部追加）

〔用法及び用量〕

①② アトピー性皮膚炎

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

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

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

結節性痒疹

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

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

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

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

気管支喘息

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

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上：1 回 200 mg を 2 週間隔

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。

③④ アトピー性皮膚炎

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1回 200 mg を4週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1回 300 mg を4週間隔

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

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

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

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

気管支喘息

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

15 kg 以上 30 kg 未満：1回 300 mg を4週間隔

30 kg 以上：1回 200 mg を2週間隔

(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 7 年 9 月 26 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、
③同皮下注 200 mg シリンジ、④同皮下注 200 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 7 年 2 月 7 日
- [剤形・含量] ①② 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
③④ 1 シリンジ（1.14 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①② 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎
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）

③④ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎
特発性の慢性蕁麻疹

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

（下線部追加 ¹⁾）

[申請時の用法・用量]

①② アトピー性皮膚炎

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

¹⁾ 実線部は③及び④の剤形に対する追加部分、点線部は④の剤形に対する追加部分を示す。

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。

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上：1 回 200 mg を 2 週間隔

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。

③④ アトピー性皮膚炎

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

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

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

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

気管支喘息

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上：1 回 200 mg を 2 週間隔

(下線部追加²⁾)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
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	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	27
10. その他	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

²⁾ 実線部は①～④の剤形に対する追加部分、点線部は④の剤形に対する追加部分を示す。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」他（本剤）の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Regeneron Pharmaceuticals 社が創製した、IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体 α サブユニットに結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2018 年 1 月にアトピー性皮膚炎（AD）（対象：成人）に係る効能・効果で承認されて以降、気管支喘息（対象：成人及び 12 歳以上の小児）、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（対象：成人）、結節性痒疹（対象：成人）、特発性の慢性蕁麻疹（対象：成人及び 12 歳以上の小児）及び慢性閉塞性肺疾患（対象：成人）に係る効能・効果で承認されている。また、AD については 2023 年 9 月に、生後 6 カ月以上の小児に対する用法・用量が追加されている。

気管支喘息（喘息）は、気道の慢性炎症を特徴として、発作性に起こる気道狭窄により、咳嗽、呼吸性喘鳴、呼吸困難を繰り返す疾患である（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023（JPGL2023））。本邦における患者数は 185.7 万人と推計され、このうち 5～9 歳は 23.2 万人、10～14 歳は 9.9 万人と推計されている（令和 5 年患者調査（厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室））。

JPGL2023 における 6～15 歳の喘息患者に対する長期管理プランは、重症度に基づく 4 つの治療ステップに分類されている。治療ステップに応じて ICS、LABA、LTRA 及びテオフィリン徐放製剤を単独又は併用して使用することとされ、これらによる治療を十分行ってもコントロール不良な場合は、追加治療として生物製剤、経口ステロイド薬の使用等を考慮することとされている（JPGL2023）。6～11 歳の喘息患者に対して使用可能な生物製剤として、抗 IgE 抗体であるオマリズマブ、抗 IL-5 抗体であるメポリズマブ及び抗 IL-5 受容体 α 抗体であるベンラリズマブが承認されているものの、いずれも高用量 ICS とその他の長期管理薬を併用しても喘息増悪をきたす場合に使用する薬剤とされている。しかしながら、中用量 ICS と LABA の併用と高用量 ICS の有効性に大きな差はないこと、高用量 ICS の使用は成長抑制や副腎機能等の全身性の副作用に注意する必要があることから、高用量 ICS だけでなく中用量 ICS とその他の長期管理薬を使用してもコントロール不良な 6～11 歳の喘息患者に対する新たな治療選択肢を提供することを目的として、本剤の気管支喘息に係る用法・用量に 6 歳以上 12 歳未満の用法・用量を追加する開発が行われた。

本剤の小児喘息に対する臨床開発は海外において 20 年 月より開始され、今般、海外及び国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、2025 年 8 月現在、本剤は 6 歳以上 12 歳未満の小児喘息に対して米国及び欧州を含む 50 以上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

「デュピクセント皮下注 200 mg ペン」は剤形追加に係る医薬品としても申請されているものの、本申請とは別に剤形追加に係る医薬品としての製造販売承認申請がなされ、2025 年 7 月 29 日に承認されたことから、本報告書では新用量に係る事項のみを記載する。

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

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時及びADに対する小児用量追加に係る製造販売承認事項一部変更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。

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、喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EFC14153 試験及び LTS14424 メイン試験）及び国内第Ⅲ相試験³⁾（LTS14424 日本サブ試験）の成績が、参考資料として、PPK 解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を示す。

6.2.1 喘息患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC14153 試験＜2017 年 4 月～2020 年 8 月＞）

6 歳以上 12 歳未満の喘息患者を対象とした EFC14153 試験（7.1.1 項参照）において、本剤 100 mg（体重 16 kg 以上 30 kg 以下）又は 200 mg（体重 30 kg 超）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の推移は表 1 のとおりであり、投与 12 週までに定常状態に到達した。

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 FeNO 及び血清中総 IgE 濃度の低下が認められた。血中好酸球数は、成人喘息患者等と同様に、本剤投与後に一過性に増加⁴⁾する傾向が認められた。

ADA 陽性例⁵⁾は、本剤 100 mg Q2W 投与例 4.4%（4/91 例）、本剤 200 mg Q2W 投与例 7.3%（13/178 例）、プラセボ群 3.0%（4/133 例）に認められ、このうち中和抗体陽性例は、本剤 100 mg Q2W 投与例 2.2%（2/91 例）、本剤 200 mg Q2W 投与例 2.2%（4/178 例）、プラセボ群 0.8%（1/133 例）に認められた。

表 1 本剤反復投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移（μg/mL）

体重	用法・用量	投与 6 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
30 kg 以下	100 mg Q2W	35.5±16.7 (87)	51.2±23.8 (90)	58.4±28.0 (90)	55.0±27.2 (86)
30 kg 超	200 mg Q2W	60.2±28.1 (172)	79.5±35.3 (174)	85.1±44.9 (173)	76.1±43.4 (171)

平均値±標準偏差（例数）

³⁾ LTS14424 日本サブ試験は、LTS14424 試験の治験実施計画書に LTS14424 試験の一部として規定されているが、メイン試験と日本サブ試験では対象患者、実施時期等が異なるため、本報告書では日本サブ試験を国内第Ⅲ相試験として記載する。

⁴⁾ 本剤 100 mg Q2W 投与例において、投与 52 週時の血中好酸球数の平均値は増加しているが、中央値（320/μL）ではそのような増加は認められていないことから、申請者は顕著な増加が認められた 1 例によるものと考察している。

⁵⁾ ベースライン時に陰性かつ治験薬投与下で陽性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められた場合、ADA 陽性と判定された。

表 2 本剤反復投与時の 2 型炎症に関連するバイオマーカーの推移

マーカー	体重	用法・用量	ベースライン	投与 6 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
血中好酸球数 (μL)	30 kg 以下	100 mg Q2W	524 \pm 399 (91)	—	649 \pm 1,009 (87)	700 \pm 1,028 (87)	548 \pm 554 (83)	734 \pm 1,525 (83)
	30 kg 超	200 mg Q2W	528 \pm 417 (180)	—	645 \pm 690 (175)	544 \pm 566 (172)	530 \pm 600 (168)	535 \pm 914 (167)
FeNO (ppb)	30 kg 以下	100 mg Q2W	24.5 \pm 22.3 (88)	12.3 \pm 7.3 (84)	12.4 \pm 7.8 (85)	11.8 \pm 6.5 (86)	13.0 \pm 7.1 (76)	12.3 \pm 7.1 (75)
	30 kg 超	200 mg Q2W	31.3 \pm 25.3 (174)	13.2 \pm 8.7 (169)	12.3 \pm 6.5 (169)	12.7 \pm 7.3 (164)	13.8 \pm 10.4 (169)	13.3 \pm 8.1 (160)
血清中 総 IgE 濃度 (IU/mL)	30 kg 以下	100 mg Q2W	862 \pm 1,168 (91)	—	—	428 \pm 819 (88)	—	253 \pm 521 (86)
	30 kg 超	200 mg Q2W	810 \pm 1,060 (176)	—	—	381 \pm 638 (177)	—	188 \pm 290 (169)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)、—: 測定なし

6.2.1.2 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: LTS14424 メイン試験<2018 年 6 月~20 年 月>)

EFC14153 試験を完了した患者を対象とした LTS14424 メイン試験 (7.1.2 項参照) において、本剤 100 mg を Q2W 若しくは 300 mg を Q4W (体重 30 kg 以下) 又は本剤 200 mg を Q2W (体重 30 kg 超) 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の推移は表 3 のとおりであった。また、2 型炎症に関連するバイオマーカーの推移は表 4 のとおりであり、本剤投与により血清中総 IgE 濃度の持続的な低下が認められた。

ADA 陽性例は、本剤 100 mg Q2W 投与例 7.3% (3/41 例)、本剤 300 mg Q4W 投与例 0% (0/2 例)、本剤 200 mg Q2W 投与例 2.0% (4/196 例) に認められ、このうち中和抗体陽性例は、本剤 200 mg Q2W 投与例 1.0% (2/196 例) のみに認められた⁹⁾。

表 3 本剤反復投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移 ($\mu\text{g/mL}$)

体重	用法・用量	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
30 kg 以下	100 mg Q2W	60.7 \pm 23.9 (52)	64.2 \pm 22.9 (38)	52.8 \pm 21.5 (27)
	300 mg Q4W	79.6 \pm 25.5 (6)	80.7 \pm 26.9 (12)	81.3 \pm 32.0 (16)
30 kg 超	200 mg Q2W	80.5 \pm 39.9 (296)	81.8 \pm 42.8 (293)	71.9 \pm 42.3 (299)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

患者の体重変化や治験実施計画書の改訂により試験中に用法・用量が変更された患者が含まれる (7.1.2 項参照) ことから、各測定時点における用法・用量別に集計されたデータを示す。

表 4 本剤反復投与時の 2 型炎症に関連するバイオマーカーの推移

マーカー	体重	用法・用量	先行試験 BL	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
血中好酸球数 (μL)	30 kg 以下	100 mg Q2W	454 \pm 364 (40)	483 \pm 447 (38)	432 \pm 541 (37)	425 \pm 521 (36)	567 \pm 1,509 (37)	402 \pm 427 (31)
		300 mg Q4W	70, 250 (2)	490 (1)	320, 400 (2)	240, 300 (2)	170, 220 (2)	110, 320 (2)
	30 kg 超	200 mg Q2W	562 \pm 426 (196)	525 \pm 480 (180)	584 \pm 1,075 (174)	467 \pm 433 (170)	621 \pm 1,317 (175)	368 \pm 332 (156)
血清中 総 IgE 濃度 (IU/mL)	30 kg 以下	100 mg Q2W	968 \pm 1,507 (40)	—	—	183 \pm 429 (38)	—	111 \pm 267 (37)
		300 mg Q4W	79, 1,261 (2)	—	—	18, 233 (2)	—	13, 170 (2)
	30 kg 超	200 mg Q2W	809 \pm 1,044 (193)	—	—	128 \pm 257 (182)	—	89 \pm 170 (181)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 測定なし

先行試験 BL: EFC14153 試験におけるベースライン

EFC14153 試験で本剤が投与された患者の LTS14424 メイン試験における初回投与時の用法・用量別に集計されたデータを示す。

⁹⁾ LTS14424 メイン試験における初回投与時の用法・用量別に集計された。

6.2.1.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2a : LTS14424 日本サブ試験<20 年 月～継続中、20 年 月 データカットオフ>)

6 歳以上 12 歳未満の喘息患者を対象とした LTS14424 日本サブ試験 (7.1.3 項参照) において、本剤 100 mg を Q2W 若しくは 300 mg を Q4W (体重 15 kg 以上 30 kg 以下) 又は本剤 200 mg を Q2W (体重 30 kg 超) 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の推移は表 5 のとおりであった。また、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 6 のとおりであり、FeNO と血清中総 IgE 濃度について、EFC14153 試験と概ね同様の減少傾向が認められた。

ADA 陽性例は、本剤 100mg Q2W 投与群 33.3% (1/3 例)、本剤 300 mg Q4W 投与群 0% (0/3 例)、本剤 200 mg Q2W 投与群 0% (0/7 例) に認められたが、中和抗体陽性例は認められなかった。

表 5 本剤反復投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

体重	用法・用量	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
30 kg 以下	100 mg Q2W	38.6±20.9 (3)	41.3±22.1 (3)	41.0±23.2 (3)
	300 mg Q4W	53.1±18.6 (3)	55.2±14.6 (3)	59.3±18.1 (3)
30 kg 超	200 mg Q2W	79.1±24.5 (7)	98.3±18.1 (6)	91.1±28.7 (7)

平均値±標準偏差 (例数)

表 6 本剤反復投与時の 2 型炎症に関連するバイオマーカーの推移

マーカー	体重	用法・用量	ベースライン	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
血中好酸球数 (µL)	30 kg 以下	100 mg Q2W	733±382 (3)	960±61 (3)	627±327 (3)	877±1,146 (3)	770±987 (3)	480±386 (3)
		300 mg Q4W	693±630 (3)	1,010±554 (3)	1,037±553 (3)	810±676 (3)	953±838 (3)	1,077±1,271 (3)
	30 kg 超	200 mg Q2W	524±335 (7)	864±899 (5)	997±1,663 (7)	470±683 (7)	589±1,001 (7)	244±140 (5)
FeNO (ppb)	30 kg 以下	100 mg Q2W	44.0±39.1 (3)	15.3±7.5 (3)	17.0±6.6 (3)	15.7±6.1 (3)	—	11.7±0.6 (3)
		300 mg Q4W	19.7±14.6 (3)	10.0±2.0 (3)	10.0±4.4 (3)	9.0, 13.0 (2)	—	5.8±2.9 (3)
	30 kg 超	200 mg Q2W	40.4±27.8 (7)	13.9±6.1 (7)	16.9±7.6 (7)	14.6±3.0 (7)	—	11.7±3.9 (7)
血清中総 IgE 濃度 (IU/mL)	30 kg 以下	100 mg Q2W	2,503±2,200 (3)	—	—	1,300±1,352 (3)	—	550±489 (3)
		300 mg Q4W	2,538±2,339 (3)	—	—	835±678 (3)	—	258±140 (3)
	30 kg 超	200 mg Q2W	1,836±1,614 (7)	—	—	488±381 (7)	—	217±193 (7)

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 測定なし

6.2.2 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした海外臨床試験 (EFC14153 試験及び LTS14424 メイン試験) から得られた血清中本薬濃度データ (377 例、1,772 測定点) と、健康成人、AD 患者 (成人) 及び喘息患者 (成人及び 12 歳以上の小児) のデータから構築された既存の PPK 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 NONMEM (Version 7.4.1) により PPK 解析が実施された。

本薬の小児喘息患者における PK は、既存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、さらなる共変量探索⁷⁾の結果、 V_2 、 K_e 及び V_{max} に対して体重を共変量としたモデルが最終モデルとされた。最終モデルを用いて本薬の曝露量に対する共変量の影響が検討され、表 7 のとおり体重が本薬の曝露量に顕著な影響を及ぼすことが示された。

表 7 最終モデルにより推定された定常状態における PK パラメータに対する体重の影響

用法・用量	体重 ^{a)}	C_{max} (µg/mL)	AUC_{τ} (µg·day/mL)	C_{trough} (µg/mL)
100 mg Q2W	19.6 kg	114.4±33.2	1,491±453	94.3±31.4
	26.0 kg	81.9±24.1	1,053±328	64.7±22.5
	29.8 kg	70.3±20.4	897±276	54.3±18.8
300 mg Q4W	19.6 kg	211±54.8	4,859±1,444	129±47.7
	26.0 kg	158±39.5	3,533±1,021	88.6±32.7
	29.8 kg	136±34.7	2,983±892	72.3±28.3
200 mg Q2W	31.0 kg	158.6±45.9	2,051±628	127.6±43.4
	38.6 kg	121.7±34.8	1,554±473	94.4±32.2
	59.3 kg	71.9±21.6	892±289	51.1±19.3

平均値±標準偏差

a) 5 パーセンタイル値、中央値及び 95 パーセンタイル値

6.2.3 曝露－反応解析 (CTD 5.3.3.5-2)

EFC14153 試験から得られた有効性評価項目（重度喘息増悪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 ppFEV₁ 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。血清中本薬の C_{trough} （実測値）の四分位別の有効性評価項目の成績は表 8 のとおりであり、血清中本薬濃度と有効性に明確な関連は認められなかった。

表 8 血清中本薬トラフ濃度の四分位別の有効性評価項目の成績

	例数	C_{trough} ^{a)} (µg/mL)	重度喘息増悪の年間発現率 (回/人・年)		例数	C_{trough} ^{b)} (µg/mL)	投与 12 週時における 気管支拡張薬投与前 ppFEV ₁ の ベースラインからの変化量 (%)
Q1	65	33.7±1.4	0.231±0.075	Q1	64	33.1±1.4	12.08±2.38
Q2	65	60.4±0.8	0.354±0.104	Q2	64	57.6±0.7	11.58±2.04
Q3	65	83.1±1.0	0.369±0.095	Q3	64	80.0±0.9	6.66±1.98
Q4	65	119.5±2.6	0.384±0.087	Q4	63	116.2±2.9	11.83±1.75

平均値±標準誤差

a) 投与 12 週時から 52 週時に測定された数値に基づき算出された。

b) 投与 12 週時に測定された数値に基づき算出された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人小児喘息患者における PK 及び申請用法・用量について

申請者は、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者における本薬の PK 及び申請用法・用量について、以下のとおり説明している。

PPK 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おり、年齢及び性別は本薬の PK に影響を及ぼす有意な共変量として特定されていない。また、外国人小児喘息患者を対象とした EFC14153 試験（6.2.1.1 項参照）及び日本人小児喘息患者を対象とした LTS14424 日本サブ試験（6.2.1.3 項参照）における本剤反復投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移に明らかな違いは認められておらず、体重に基づく用量調節以外の用量調節は不要と考える。

また、申請用法・用量について、小児喘息患者を対象とした主要な臨床試験である EFC14153 試験の用

⁷⁾ 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、ベースラインのバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO）、ベースラインの ppFEV₁、ADA（陰性／陽性、常に陰性／陽性あり）が検討された。また、ADA（陰性／治験薬投与前に陽性／治験薬投与下で陽性／治験薬投与下で増強）、以下の薬剤の併用の有無（全身性ステロイド、LABA、メチルキサンチン、LTRA）が事後的に検討された。

法・用量は、小児 AD に対する既承認の用法・用量と異なる。本申請における申請用法・用量を既承認の AD に対する用法・用量と可能な範囲で同様としても問題ないことを確認するため、小児喘息患者に小児 AD 患者に対する既承認の用法・用量と可能な範囲で同様とした用法・用量で本剤を投与したときの PK を PPK 解析等により検討した結果は以下のとおりであった。

● 体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に 1 回 300 mg を Q4W で投与することについて

EFC14153 試験では、体重 16 kg 以上 30 kg 以下の患者では本剤 100 mg が、体重 30 kg 超の患者では本剤 200 mg がそれぞれ Q2W で投与された。EFC14153 試験に参加した喘息患者の定常状態における血清中本薬の C_{max} (推定値) 及び C_{trough} (実測値)、並びに体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に本剤 300 mg を Q4W で投与したときの定常状態における血清中本薬の C_{max} 及び C_{trough} の推定値は表 9 のとおりであった。体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児喘息患者に本剤 300 mg を Q4W で投与したときの C_{max} 及び C_{trough} の推定値は、小児 AD 患者に本剤 300 mg を Q4W で投与したときの C_{max} の推定値 (日本人患者: $202 \pm 41.9 \mu\text{g/mL}$ 、外国人患者: $188 \pm 64.0 \mu\text{g/mL}$) (令和 5 年 8 月 8 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」) を超えず、EFC14153 試験で小児喘息患者に本剤 100 mg 又は 200 mg を Q2W で投与したときの C_{trough} (実測値) と同程度以上であった。

表 9 喘息患者に本剤を投与したときの定常状態における血清中本薬濃度

年齢	試験/集団	体重	用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
6 歳以上 12 歳未満	仮想集団 ^{a)}	15 kg 以上 30 kg 未満	300 mg Q4W	170.4 ± 50.0	98.7 ± 41.0
	EFC14153	16 kg 以上 30 kg 以下	100 mg Q2W	77.5 ± 26.7	60.5 ± 26.5 ^{b)}
		30 kg 超	200 mg Q2W	114.2 ± 38.4	90.4 ± 40.3 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) NHANES の人口統計情報が使用された。

b) 実測値 (その他の血清中本薬濃度はいずれも推定値)

● 体重区分を 30 kg 未満/30 kg 以上とすることについて

EFC14153 試験では、用法・用量における体重区分は 30 kg 以下/30 kg 超と設定したが、申請用法・用量における体重区分は 30 kg 未満/30 kg 以上とした。体重 30 kg の喘息患者に対して本剤 200 mg を Q2W で投与したときの血清中本薬の C_{trough} は $129 \mu\text{g/mL}$ と推定され、この推定値は EFC14153 試験で観察された定常状態における血清中本薬の C_{trough} の範囲内であった。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、用法・用量については臨床試験成績も踏まえ、7.R.5 項において議論したい。

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 PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

PK への影響について、EFC14153 試験並びに LTS14424 メイン試験及び日本サブ試験における ADA 発現の有無別の血清中本薬トラフ濃度の推移は表 10 のとおりであり、ADA 陽性例では、ADA 陰性例と比較して血清中本薬トラフ濃度の低下傾向が認められた。

表 10 ADA 発現別の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

試験名	ADA 発現	体重	用法・用量	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
EFC14153 試験	ADA 陰性	30 kg 以下	100 mg Q2W	52.7±23.1 (86)	59.8±27.5 (86)	56.3±26.7 (83)
		30 kg 超	200 mg Q2W	82.6±33.7 (161)	88.7±43.2 (160)	78.7±41.6 (158)
	ADA 陽性	30 kg 以下	100 mg Q2W	19.2±16.6 (4)	28.0±23.0 (4)	19.9±17.5 (3)
		30 kg 超	200 mg Q2W	40.5±33.0 (13)	40.2±43.0 (13)	44.9±53.2 (13)
	中和抗体陽性	30 kg 以下	100 mg Q2W	0.0, 10.8 (2)	0.0, 20.4 (2)	0.0 (1)
		30 kg 超	200 mg Q2W	24.5±30.0 (4)	4.0±7.8 (4)	6.5±12.9 (4)
LTS14424 メイン試験 ^{a)}	ADA 陰性	30 kg 以下	100 mg Q2W	66.2±24.0 (35)	62.9±25.2 (29)	52.6±23.7 (20)
			300 mg Q4W	98.2±12.3 (3)	85.4±32.7 (5)	72.7±37.1 (8)
		30 kg 超	200 mg Q2W	86.6±41.0 (187)	82.1±40.7 (181)	68.8±39.6 (180)
	ADA 陽性	30 kg 以下	100 mg Q2W	58.9 (1)	58.7 (1)	—
			300 mg Q4W	84.3 (1)	79.3 (1)	67.5 (1)
		30 kg 超	200 mg Q2W	37.1±25.8 (4)	34.6±32.7 (4)	41.7±36.0 (4)
	中和抗体陽性	30 kg 以下	100 mg Q2W	—	—	—
			300 mg Q4W	—	—	—
		30 kg 超	200 mg Q2W	5.6, 26.4 (2)	0.4, 13.8 (2)	4.4, 17.8 (2)
	LTS14424 日本サブ試験	ADA 陰性	30 kg 以下	100 mg Q2W	38.5, 59.5 (2)	31.1, 66.7 (2)
300 mg Q4W				53.1±18.6 (3)	55.2±14.6 (3)	59.3±18.1 (3)
30 kg 超			200 mg Q2W	79.1±24.5 (7)	98.3±18.1 (6)	91.1±28.7 (7)
ADA 陽性		30 kg 以下	100 mg Q2W	17.8 (1)	26.1 (1)	18.2 (1)
			300 mg Q4W	—	—	—
		30 kg 超	200 mg Q2W	—	—	—
中和抗体陽性		30 kg 以下	100 mg Q2W	—	—	—
			300 mg Q4W	—	—	—
		30 kg 超	200 mg Q2W	—	—	—

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 該当なし

a) 各測定時点における用法・用量別に集計されたデータ

有効性について、EFC14153 試験における ADA 発現の有無別の重度喘息増悪の年間発現率及び気管支拡張薬投与前 ppFEV₁ のベースラインからの変化量はそれぞれ表 11 及び表 12 のとおりであった。

表 11 ADA 発現別の重度喘息増悪の年間発現率 (EFC14153 試験、ITT 集団)

投与群/ADA 発現区分	本剤群		プラセボ群 (134 例)
	ADA 陰性 (251 例)	ADA 陽性 (17 例)	
総観察期間 (人・年)	248.1	17.0	133.8
喘息増悪発現件数 (回)	88	4	85
年間増悪発現率 ^{a)} [95%CI] (回/人・年)	0.292 [0.217, 0.392]	0.125 [0.035, 0.446]	0.600 [0.441, 0.816]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.486 [0.331, 0.715]	0.208 [0.057, 0.761]	

a) 投与群 (本剤群 (ADA 陽性)、本剤群 (ADA 陰性)、プラセボ群)、年齢、ベースラインの体重、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、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

表 12 ADA 発現別の ppFEV₁ (%) のベースラインからの変化量 (EFC14153 試験、ITT 集団)

投与群/ADA 発現区分	ベースライン	ベースラインからの変化量		
		投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
プラセボ群	78.98±14.85 (133)	4.70±13.11 (131)	3.85±14.55 (132)	3.78±13.88 (125)
本剤群	ADA 陰性	77.83±13.81 (252)	10.09±15.88 (248)	11.43±18.08 (235)
	ADA 陽性	72.18±23.13 (17)	12.29±23.42 (17)	17.53±24.02 (17)
	中和抗体陽性	73.17±25.20 (6)	14.17±26.04 (6)	16.50±28.03 (6)
				29.33±32.58 (3)

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、EFC14153 試験並びに LTS14424 メイン試験及び日本サブ試験の併合データ (国内外 3 試験併合データ) における ADA 発現の有無別の全有害事象、アナフィラキシー反応、過敏症及び注射部位反応関連事象の発現状況は表 13 のとおりであった。

表 13 ADA 発現別の有害事象発現状況 (国内外 3 試験併合データ)

	本剤投与例	
	ADA 陰性 (373 例)	ADA 陽性 (33 例)
全有害事象	308 (82.6)	30 (90.9)
アナフィラキシー反応	2 (0.5)	0
過敏症	14 (3.8)	1 (3.0)
注射部位反応	63 (16.9)	2 (6.1)
重篤又は 24 時間以上持続した重度の注射部位反応	1 (0.3)	1 (3.0)

例数 (%)

MedDRA ver. 27.1

ADA の発現例数は限られていることから ADA 発現による影響を結論付けることは困難であるが、現時点で得られている成績からは、本剤の有効性及び安全性に ADA 陽性例と ADA 陰性例に明らかな差異は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 14 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 14 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	EFC14153 試験	海外	中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者	①273 ②135	①本剤 100 mg Q2W (体重 30 kg 以下) 本剤 200 mg Q2W (体重 30 kg 超) ②プラセボ	有効性・安全性 【重度喘息増悪の年間発現率】
Ⅲ	LTS14424 メイン試験	海外	EFC14153 試験を完了した喘息患者	365	本剤 100 mg Q2W ^{a)} (体重 30 kg 以下) 本剤 200 mg Q2W (体重 30 kg 超)	安全性・有効性 【試験薬投与下で発現した有害事象の発現例数及び割合】
Ⅲ	LTS14424 日本サブ試験	国内	中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者	①3 ②3 ③7	①本剤 100 mg Q2W (体重 30 kg 以下) ②本剤 300 mg Q4W (体重 30 kg 以下) ③本剤 200 mg Q2W (体重 30 kg 超)	有効性・安全性 【投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV ₁ のベースラインからの変化量】

a) 20 年 月 日の治験実施計画書改訂により、本剤 300 mg Q4W に変更された。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : EFC14153 試験<2017 年 4 月~2020 年 8 月>)

中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬 (高用量 ICS の場合は任意) を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者 (表 15) (目標例数 402 例 (本剤群 268 例、プラセボ群 134 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メキシコ、アルゼンチン、米国等の 17 の国又は地域で実施された。

⁸⁾ 組み入れる集団全体の約 86%が 2 型炎症性喘息集団であるとの想定の下、重度喘息増悪の年間発現率の期待値を本剤群 0.322、プラセボ群 0.7 と仮定し、過分散パラメータを 1.5 と想定したとき、有意水準両側 5%の下、脱落率 20%を考慮した上で、約 94%の検出力を確保するために必要な症例数として目標症例数は 402 例 (本剤群 268 例、プラセボ群 134 例) と設定された。

表 15 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	6 歳以上 12 歳未満
2.	スクリーニングの 12 カ月以上前に GINA2015 に基づき喘息と診断された
3.	中用量又は高用量の ICS 及びその他 1 剤の長期管理薬 (LABA、LTRA、LAMA、メチルキサンチン類)、又は高用量 ICS のみをスクリーニングの 3 カ月以上前から使用し、かつ 1 カ月以上前から一定用量で使用している
4.	スクリーニング及びベースライン時に気管支拡張薬投与前の FEV ₁ が予測値の 95% 以下又は気管支拡張薬投与前の FEV ₁ /FVC が 0.85 未満
5.	無作為化前に発作治療薬 (salbutamol 200～400 µg 又は levalbutamol 45～90 µg) 投与後の FEV ₁ に 10% 以上の可逆性が認められる (スクリーニング前 12 カ月以内に、可逆性が記録されている又はメタコリンに対する気道過敏性が陽性であることをもって代えることができる)
6.	スクリーニング前 1 年以内に喘息悪化に対して全身性ステロイド薬による治療を 1 回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した
7.	スクリーニング期間に、以下の 1 つ以上を満たす
	① ACQ-5 スコアが 1.5 以上である日が 1 日以上
	② 週に 3 日以上発作治療薬 (salbutamol 又は levalbutamol) の使用が 1 週間以上
	③ 1 回以上の発作治療薬の使用を要する喘息症状による睡眠覚醒
	④ 週に 3 日以上喘息症状が 1 週間以上
＜主な除外基準＞	
1.	体重 16 kg 未満
2.	肺の機能障害をきたし得る喘息以外の慢性肺疾患を有する
3.	スクリーニング前 130 日以内に抗 IgE 療法 (オマリズマブ) を実施した
4.	スクリーニング前 2 カ月又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に、生物製剤又は免疫抑制薬を使用した
5.	アレルギー免疫療法について、以下のいずれかを満たす
	① スクリーニング前 3 カ月以内に開始した
	② スクリーニング前 1 カ月以内に用量を変更した
	③ スクリーニング期間又は治験薬投与期間に開始又は用量変更を予定している

用法・用量は、本剤 100 mg (無作為化時の体重が 30 kg 以下) 若しくは 200 mg (無作為化時の体重が 30 kg 超) 又はプラセボを Q2W で 52 週間皮下投与することと設定され、無作為化の 1 カ月前から治験薬投与期間を通じて ICS 及びその他の長期管理薬 (高用量 ICS の場合は任意) を一定用量で併用することとされた。

無作為化⁹⁾された 408 例 (本剤群 273 例、プラセボ群 135 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、治験薬が少なくとも 1 回又は一部でも投与された 405 例 (本剤群 271 例、プラセボ群 134 例) が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 8.1% (22/273 例)、プラセボ群 3.7% (5/135 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 1.8% (5/273 例)、プラセボ群 1.5% (2/135 例))、生ワクチン¹⁰⁾の接種 (本剤群 2.2% (6/273 例)、プラセボ群 0.7% (1/135 例))、選択基準不適合にもかかわらず無作為化 (本剤群 1.8% (5/273 例)、プラセボ群 0% (0/135 例)) であった。

有効性について、主要評価項目である重度喘息増悪の年間発現率 (定義は 10 項参照) は表 16 のとおりであった。有効性の主要な解析対象集団は、ITT 集団のうちベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 以上又は FeNO が 20 ppb 以上と規定された 2 型炎症性喘息集団とされ、当該集団におけるプラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

⁹⁾ スクリーニング時の ICS 用量 (中用量/高用量) 及び血中好酸球数 (300/μL 未満/300/μL 以上) 並びに地域 (ラテンアメリカ/東ヨーロッパ/西洋諸国) が層別因子とされた。

¹⁰⁾ 生ワクチンの接種はスクリーニング期間のみ許容され、治験薬初回投与の 4 週間までに接種することとされた。

表 16 重度喘息増悪の年間発現率

解析対象集団	2 型炎症性喘息集団		全体集団 (ITT 集団)	
	本剤群 (236 例)	プラセボ群 (114 例)	本剤群 (273 例)	プラセボ群 (135 例)
総観察期間 (人・年)	229.6	112.7	266.0	133.9
喘息増悪発現件数 (回)	82	81	92	86
年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.305 [0.223, 0.416]	0.748 [0.542, 1.034]	0.278 [0.208, 0.372]	0.608 [0.447, 0.826]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.407 [0.274, 0.605]	/	0.458 [0.313, 0.671]	/
p 値 ^{a)b)}	<0.0001		—	

a) 投与群、年齢、ベースライン時の体重、地域、ベースライン時の血中好酸球数、ベースライン時の FeNO、ベースライン時の ICS 用量、1 年以内の重度喘息増悪の発現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

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 83.0% (225/271 例)、プラセボ群 79.9% (107/134 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 4.8% (13/271 例)、プラセボ群 4.5% (6/134 例) に認められ、このうち本剤群に認められた肺炎、霧視/頭痛/好酸球増加症各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.8% (5/271 例)、プラセボ群 1.5% (2/134 例) に認められた。

副作用は、本剤群 21.8% (59/271 例)、プラセボ群 15.7% (21/134 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 5%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 (271 例)	プラセボ群 (134 例)	事象名	本剤群 (271 例)	プラセボ群 (134 例)
上咽頭炎	50 (18.5)	29 (21.6)	気管支炎	17 (6.3)	14 (10.4)
上気道感染	35 (12.9)	18 (13.4)	注射部位結節	17 (6.3)	3 (2.2)
注射部位紅斑	35 (12.9)	13 (9.7)	アレルギー性鼻炎	16 (5.9)	16 (11.9)
ウイルス性上気道感染	33 (12.2)	13 (9.7)	好酸球増加症	16 (5.9)	1 (0.7)
注射部位浮腫	28 (10.3)	7 (5.2)	咳嗽	15 (5.5)	9 (6.7)
咽頭炎	24 (8.9)	14 (10.4)	副鼻腔炎	9 (3.3)	7 (5.2)
インフルエンザ	20 (7.4)	12 (9.0)	偶発的過量投与	3 (1.1)	7 (5.2)
頭痛	19 (7.0)	10 (7.5)	例数 (%)		

MedDRA ver. 23.0

7.1.2 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : LTS14424 メイン試験<2018 年 6 月~20 年 月>)

EFC14153 試験を完了した喘息患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験がメキシコ、アルゼンチン、ウクライナ等の 17 の国又は地域で実施された。

用法・用量¹¹⁾は、本剤 100 mg (組入れ時の体重 30 kg 以下) 又は 200 mg (組入れ時の体重 30 kg 超) を Q2W で 52 週間皮下投与することと設定された。その後 20 年 月 日に治験実施計画書が改訂され、体重 30 kg 以下の患者の用法・用量は、本剤 300 mg を Q4W で皮下投与することに変更された¹²⁾。また、EFC14153 試験で併用した ICS 及びその他の長期管理薬を継続して使用することとされたが、患者の状態に応じて医師の判断で変更することは可能とされた。

¹¹⁾ 試験期間中に体重が 30 kg 超となった患者の用法・用量は、それ以降の体重の変動にかかわらず本剤 200 mg を Q2W で投与することとされた。

¹²⁾ 治験実施計画書改訂時に Week 44 の来院が完了している患者では、用法・用量の変更は行わないこととされた。

登録された 365 例全例に治験薬が少なくとも 1 回又は一部でも投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 4.1% (15/365 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (1.1% (4/365 例))、患者の希望 (0.8% (3/365 例)) であった。

有害事象は、本剤投与例 63.6% (232/365 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 1.9% (7/365 例) に認められ、このうち 1 例に認められた肺結核については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 0.8% (3/365 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 14.2% (52/365 例) に認められた。

表 18 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (365 例)	事象名	本剤投与例 (365 例)
上咽頭炎	33 (9.0)	好酸球増加症	15 (4.1)
咽頭炎	27 (7.4)	ウイルス性上気道感染	15 (4.1)
上気道感染	24 (6.6)	気管支炎	12 (3.3)
インフルエンザ	20 (5.5)	胃腸炎	12 (3.3)
下痢	17 (4.7)	咳嗽	12 (3.3)
注射部位反応	17 (4.7)	アトピー性皮膚炎	12 (3.3)
アレルギー性鼻炎	16 (4.4)	頭痛	11 (3.0)

例数 (%)

MedDRA ver. 24.1

有効性について、重度喘息増悪の年間発現率は表 19 のとおりであった。

表 19 治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年間発現率 (有効性解析対象集団)

投与例/投与期間	本剤投与例 (365 例)	100/200 mg Q2W ^{a)} (362 例)	300 mg Q4W ^{b)} (18 例)
総観察期間 (人・年)	356.5	344.5	10.8
喘息増悪発現件数 (回)	42	42	0
年間増悪発現率 (回/人・年)	0.118	0.122	0

a) 本剤 100 mg 又は 200 mg が Q2W 投与された期間のデータで、試験期間中に用法・用量が 100 mg Q2W から 300 mg Q4W に変更された患者については、300 mg の初回投与日までのデータを含む。

b) 300 mg Q4W: 試験期間中に用法・用量が 100 mg Q2W から 300 mg Q4W に変更された患者を含め、本剤 300 mg が Q4W 投与された期間のデータ。

7.1.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2a : LTS14424 日本サブ試験<20 年 月～継続中、20 年 月データカットオフ¹³⁾>)

LTS14424 試験のサブ試験として、中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬 (高用量 ICS の場合は任意) を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の日本人喘息患者 (表 20) (目標症例数 16 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照部分無作為化試験が実施された。

¹³⁾ すべての患者が 52 週間の投与期間を完了した時点

表 20 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	6 歳以上 12 歳未満
2.	スクリーニングの 12 カ月以上前に GINA2015 に基づき喘息と診断された
3.	中用量又は高用量の ICS 及びその他 1 剤の長期管理薬 (LABA、LTRA、LAMA、メチルキサンチン類)、又は高用量 ICS のみをスクリーニングの 3 カ月以上前から使用し、かつ 1 カ月以上前から一定用量で使用している
4.	スクリーニング時及びベースライン時に気管支拡張薬投与前の FEV ₁ が予測値の 95%以下又は気管支拡張薬投与前の FEV ₁ /FVC が 0.85 未満
5.	組入れ前に発作治療薬 (salbutamol 200～400 µg) 投与後の FEV ₁ に 10%以上の可逆性が認められる (スクリーニング前 12 カ月以内に、可逆性が記録されている又はメタコリンに対する気道過敏性が陽性であることをもって代えることができる)
6.	スクリーニング前 1 年以内に喘息悪化に対して全身性ステロイド薬による治療を 1 回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した
7.	スクリーニング時及びベースライン時の ACQ-5 スコアが 1.5 以上
8.	スクリーニング時の血中好酸球数が 150/µL 以上又は FeNO が 20 ppb 以上
＜主な除外基準＞	
1.	体重 15 kg 未満
2.	肺の機能障害をきたし得る喘息以外の慢性肺疾患を有する
3.	スクリーニング前 130 日以内に抗 IgE 療法 (オマリズマブ) を実施した
4.	スクリーニング前 110 日以内に抗 IL-5 抗体療法 (メボリズマブ) を実施した
5.	スクリーニング前 2 カ月又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に、生物製剤又は免疫抑制薬を使用した
6.	アレルゲン免疫療法について、以下のいずれかを満たす
①	スクリーニング前 3 カ月以内に開始した
②	スクリーニング前 1 カ月以内に用量を変更した
③	スクリーニング期間又は本剤投与前期間に開始又は用量変更を予定している

用法・用量は、本剤 100 mg を Q2W 若しくは 300 mg を Q4W¹⁴⁾ (ベースライン時の体重が 15 kg 以上 30 kg 以下) 又は 200 mg を Q2W (ベースライン時の体重が 30 kg 超) で 52 週間皮下投与することと設定され、ベースライン時の 1 カ月前から本剤投与前期間を通して ICS 及びその他の長期管理薬 (高用量 ICS の場合は任意) を一定用量で併用することとされた。

登録された 13 例 (100 mg Q2W 群 3 例、300 mg Q4W 群 3 例、200 mg Q2W 群 7 例) が ITT 集団とされ、全例に治験薬が少なくとも 1 回又は一部でも投与され、安全性解析対象集団とされた。また、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV₁ のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであった。

表 21 投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV₁ (%) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

投与例／投与群	本剤投与例	100 mg Q2W 群			300 mg Q4W 群		200 mg Q2W 群	
		100 mg Q2W 群			300 mg Q4W 群		200 mg Q2W 群	
ベースライン	87.00±8.01 (13)	89.67±9.02 (3)			83.67±5.51 (3)		87.29±9.05 (7)	
投与 12 週時	94.08±6.33 (13)	97.00±4.58 (3)			89.67±2.52 (3)		94.71±7.52 (7)	
ベースラインからの変化量 [95%CI]	7.08±6.78 (13) [2.98, 11.17]	7.33±4.51 (3) [-3.87, 18.53]			6.00±4.36 (3) [-4.83, 16.83]		7.43±8.83 (7) [-0.74, 15.59]	

平均値±標準偏差 (例数)

有害事象は本剤投与前全例に認められ、主な有害事象は表 22 のとおりであった。

死亡及び投与前中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与前 30.8% (4/13 例) (100 mg Q2W 群 33.3% (1/3 例)、300 mg Q4W 群 33.3% (1/3 例)、200 mg Q2W 群 28.6% (2/7 例)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

¹⁴⁾ ベースライン時の体重が 15 kg 以上 30 kg 以下の患者は、1 : 1 の割合で 100 mg Q2W 群又は 300 mg Q4W 群に割り付けられた。

副作用は、本剤投与例 30.8% (4/13 例) (100 mg Q2W 群 33.3% (1/3 例)、300 mg Q4W 群 0% (0/3 例)、200 mg Q2W 群 42.9% (3/7 例)) に認められた。

表 22 本剤投与例で 2 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (13 例)	100 mg Q2W 群 (3 例)	300 mg Q4W 群 (3 例)	200 mg Q2W 群 (7 例)
インフルエンザ	6 (46.2)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)
発熱	6 (46.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)
上咽頭炎	5 (38.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)
咽頭炎	5 (38.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)
気管支炎	3 (23.1)	0	0	3 (42.9)
COVID-19	2 (15.4)	0	0	2 (28.6)
関節痛	2 (15.4)	0	0	2 (28.6)
喘息	2 (15.4)	0	1 (33.3)	1 (14.3)
上気道感染	2 (15.4)	1 (33.3)	0	1 (14.3)
下痢	2 (15.4)	1 (33.3)	0	1 (14.3)
湿疹	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (33.3)	0

例数 (%)

MedDRA ver. 27.1

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

気管支喘息の臨床的・病態生理学的特徴は、6 歳以上の小児と成人の喘息で大きな違いはない (JPGL2023、喘息予防・管理ガイドライン 2024 (JGL2024))。小児喘息に対する薬物治療は成人と同様に ICS を基本とし、喘息のコントロール状態に応じてステップアップ又はステップダウンすることとされ、治療指針は国内外で同様である (JPGL2023、JGL2024、国際喘息ガイドライン 2025 年版 (GINA2025))。また、成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である EFC13579 試験において、本剤の有効性、安全性及び PK に対し、民族差及び年齢による明らかな影響は認められていない (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」参照)。

しかしながら、EFC14153 試験の計画時点¹⁵⁾で、成人及び思春期の喘息患者での有効性及び安全性プロファイルが明らかになっていない生物製剤を用いる 52 週間のプラセボ対照試験に小児喘息患者を組み入れることに対し、国内の複数の医学専門家から慎重な意見が示されたこと等を受け、EFC14153 試験への本邦からの参加を見送った。その後、国内開発計画を再検討するに至ったが、国内における 6 歳以上 12 歳未満の重症喘息患者数は極めて限られることから、国内で検証的試験の実施は困難と考えた。そのため、EFC14153 試験の長期継続投与試験である LTS14424 試験に EFC14153 試験と同様の患者集団を対象とした日本サブ試験を非盲検非対照試験として実施し、当該日本サブ試験の成績を EFC14153 試験で得られた成績と比較することで、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児重症喘息患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

小児喘息患者を対象とした臨床試験計画は、これまでに実施した本剤の臨床試験における設定を参考にするとともに、特に EFC14153 試験における対象患者、有効性解析対象集団及び用法・用量、並びに呼吸機能に係る評価指標については、以下のように設定することとした。

¹⁵⁾ 2016 年。本邦における本剤の初回承認 (成人 AD) は 2018 年 1 月 19 日であり、2016 年時点において、本剤は海外を含めいずれの適応症でも承認されていなかった。

- EFC14153 試験における対象患者及び有効性解析対象集団について

気管支喘息の治療体系、並びに成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者に対する EFC13579 試験の設定を踏まえ、表 15 に示す主な選択基準及び除外基準を設定した。また、本剤は特に 2 型炎症を有する患者において喘息のコントロールを改善させる可能性があり、EFC13579 試験でもベースライン時の血中好酸球数、FeNO 等の 2 型炎症に関連するバイオマーカーの数値が高い集団では、本剤の重度喘息増悪の発現抑制効果及び呼吸機能の改善効果が大きい傾向が認められた（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」参照）。以上より、血中好酸球数及び FeNO により規定した 2 型炎症を有する喘息患者における本剤の有効性を検討するため、有効性の主要な解析対象集団として、ベースライン時の血中好酸球数が 150/ μ L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上の集団（2 型炎症性喘息集団）を設定した。

- EFC14153 試験における用法・用量について

成人と 6 歳以上 12 歳未満の小児で有効性及び安全性について同様の曝露－反応関係が得られる用法・用量として、本剤 100 mg（体重 30 kg 以下）又は 200 mg（体重 30 kg 超）を Q2W で皮下投与することと設定した。また、負荷投与について、本剤の開発当初は血中の本薬濃度を速やかに定常状態へ到達させるために負荷投与を設定していたが、開発の進行により様々な疾患を対象とした臨床試験成績が得られ、それらの解析から成人喘息患者における負荷投与は治療効果の維持に影響を及ぼさないことが確認された。加えて、喘息は慢性炎症性疾患であり、本剤は基本治療への追加治療として使用される薬剤であるとの想定も踏まえ、負荷投与を設定しないこととした。

- 呼吸機能に係る評価指標について

EFC13579 試験では、呼吸機能の評価する重要な指標として気管支拡張薬投与前の FEV₁ を用いたが、以下の点から、小児喘息を対象とした試験では気管支拡張薬投与前の FEV₁ の絶対値ではなく、FEV₁ の予測値に対する割合（ppFEV₁）を用いることとした。

- 5 歳から 12 歳の小児喘息患者を対象とした前向きコホート研究において、ベースライン時の気管支拡張薬投与前の ppFEV₁ が将来の喘息増悪リスクと関連していることが報告されていること（N Engl J Med 2016; 374: 1842-52）。
- アメリカ胸部医学会/ヨーロッパ呼吸器学会が発表したステートメント（Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 59-99）において、小児患者を対象とした長期試験では、呼吸機能の評価には身長を考慮したモデルを使用することについて言及されており、ppFEV₁ を用いることで、時間経過に伴う成長を考慮することが可能であること。

機構は、以上の説明を了承し、EFC14153 試験及び LTS14424 日本サブ試験の成績を中心に 6 歳以上 12 歳未満の小児重症喘息患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、6 歳以上 12 歳未満の小児重症喘息患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相 EFC14153 試験において、表 16 のとおり、有効性の主要な解析対象集団である、ベースライン時の血中好酸球数が 150/ μ L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上と規定された 2 型炎症性喘息集団では、主

要評価項目である重度喘息増悪の年間発現率について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、血中好酸球数や FeNO の値を規定しない全体集団においても 2 型炎症性喘息集団と同様の傾向が認められた。

EFC14153 試験における重度喘息増悪を構成するイベント別の年間発現率は表 23 のとおりであった。ほとんどの増悪イベントは全身性ステロイドの使用を要件とする喘息増悪であり、プラセボ群と比較して、本剤群で全身性ステロイドの使用が必要な喘息増悪の発現が低下する傾向が認められた。入院又は救急外来の受診を要件とする喘息増悪については、発現件数が少なく、明確な結論を得ることはできなかった。

表 23 イベント別の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率 (EFC14153 試験)

解析対象集団		2 型炎症性喘息集団		全体集団	
投与群		本剤群 (236 例)	プラセボ群 (114 例)	本剤群 (273 例)	プラセボ群 (135 例)
総観察期間 (人・年)		229.6	112.7	266.0	133.9
すべての 重度喘息増悪	喘息増悪発現件数 (回)	82	81	92	86
	年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.305 [0.223, 0.416]	0.748 [0.542, 1.034]	0.278 [0.208, 0.372]	0.608 [0.447, 0.826]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.407 [0.274, 0.605]		0.458 [0.313, 0.671]	
全身性 ステロイドの 使用	喘息増悪発現件数 (回)	80	81	89	86
	年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.298 [0.218, 0.409]	0.749 [0.541, 1.036]	0.273 [0.203, 0.366]	0.609 [0.448, 0.828]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.398 [0.267, 0.594]		0.448 [0.305, 0.658]	
入院又は救急 外来の受診	喘息増悪発現件数 (回)	8	5	10	6
	年間増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.190 [0.132, 0.273]	0.195 [0.121, 0.315]	0.011 [0.003, 0.038]	0.019 [0.006, 0.064]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.970 [0.570, 1.651]		0.561 [0.184, 1.709]	

a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、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

また、気管支拡張薬投与前 ppFEV₁ のベースラインからの変化量 (図 1) では、投与期間を通じて、本剤群でプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

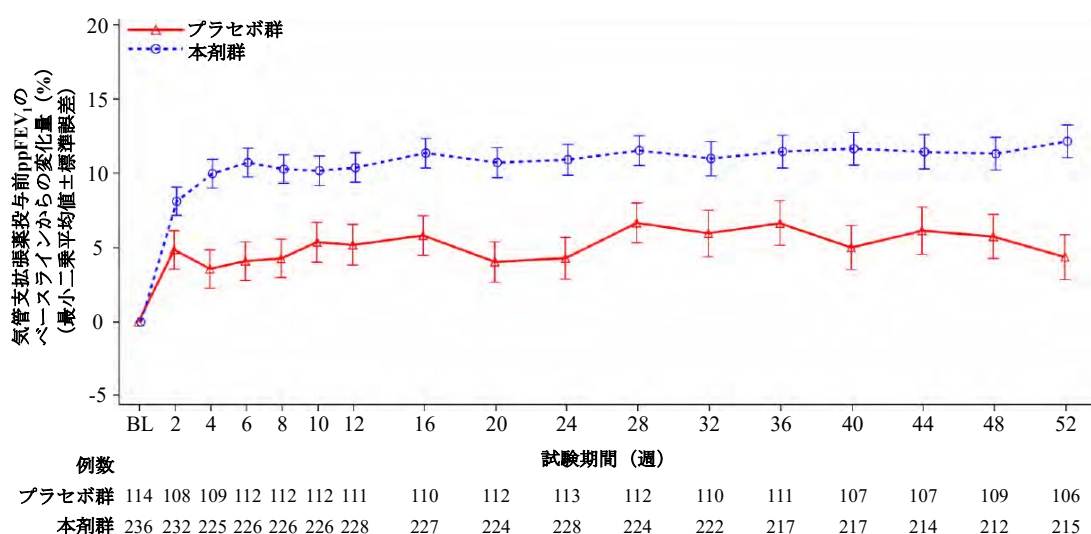


図 1 気管支拡張薬投与前 ppFEV₁ のベースラインからの変化量 (EFC14153 試験、2 型炎症性喘息集団)

さらに、喘息症状及び喘息コントロールの評価指標である ACQ-7-IA スコア改善達成率の推移は表 24 のとおりであり、投与期間を通じて、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 24 ACQ-7-IA スコア改善達成率 (EFC14153 試験、2 型炎症性喘息集団、NRI)

改善の定義	投与群	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
ベースラインから 0.5 以上の改善	本剤群	80.5 (190/236)	79.2 (187/236)	81.4 (192/236)	86.4 (204/236)
	プラセボ群	70.2 (80/114)	69.3 (79/114)	77.2 (88/114)	74.6 (85/114)
スコアが 0.75 以下	本剤群	54.7 (129/236)	61.0 (144/236)	62.3 (147/236)	69.5 (164/236)
	プラセボ群	41.2 (47/114)	43.0 (49/114)	49.1 (56/114)	45.6 (52/114)

% (例数)

日本人患者における有効性について、ベースライン時の血中好酸球数が 150/ μ L 以上又は FeNO が 20 ppb 以上の喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相 LTS14424 日本サブ試験において、主要評価項目である投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV₁ のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、EFC14153 試験の 2 型炎症性喘息集団における 10.26 \pm 16.07% (228 例、平均値 \pm 標準偏差) と比較して明らかな違いは認められなかった。

喘息増悪について、LTS14424 日本サブ試験における重度喘息増悪の発現状況は表 25 のとおりであり、年間増悪発現率及び喘息増悪が認められなかった患者の割合は EFC14153 試験の 2 型炎症性喘息集団における成績と同程度であった。また、ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化率についても同様であった (表 26)。

以上より、本剤の 6 歳以上 12 歳未満の小児重症喘息患者に対する有効性は示されていると考える。

表 25 重度喘息増悪の発現状況 (LTS14424 日本サブ試験: ITT 集団、EFC14153 試験: 2 型炎症性喘息集団)

試験名		LTS14424 日本サブ試験				EFC14153 試験	
投与例/投与群		本剤投与例 (13 例)	100 mg Q2W 群 (3 例)	300 mg Q4W 群 (3 例)	200 mg Q2W 群 (7 例)	本剤群 (236 例)	プラセボ群 (114 例)
総観察期間 (人・年)		13.0	3.0	3.0	7.0	229.6	112.7
喘息増悪 発現患者数 (例数 (%))	0 回	10 (76.9)	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	182 (77.1)	68 (59.6)
	1 回	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	36 (15.3)	23 (20.2)
	2 回	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	11 (4.7)	15 (13.2)
	3 回	1 (7.7)	0	1 (33.3)	0	5 (2.1)	5 (4.4)
	≥ 4 回	0	0	0	0	2 (0.8)	3 (2.6)
年間増悪発現率 (回/人・年)		0.462	0	1.001	0.430	0.357	0.719

喘息増悪発現件数を総観察期間で除した数値を年間増悪発現率として記載した。

表 26 ACQ-7-IA スコアのベースラインからの変化率 (LTS14424 日本サブ試験: ITT 集団、EFC14153 試験: 2 型炎症性喘息集団)

試験名	投与群	ベースライン	ベースラインからの変化率 (%)			
			投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
LTS14424 日本サブ試験	本剤投与例 (13 例)	1.85 \pm 0.48 (13)	-56.70 \pm 33.24 (13)	-52.08 \pm 27.00 (13)	-55.85 \pm 26.37 (13)	-67.77 \pm 22.65 (13)
EFC14153 試験	本剤群 (236 例)	2.15 \pm 0.70 (236)	-59.21 \pm 33.72 (228)	-60.98 \pm 39.26 (227)	-67.47 \pm 32.29 (217)	-73.94 \pm 28.45 (221)
	プラセボ群 (114 例)	2.12 \pm 0.76 (114)	-20.15 \pm 220.28 (113)	-37.28 \pm 79.70 (112)	-41.52 \pm 86.22 (111)	-46.08 \pm 53.20 (110)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

機構は、以下のように考える。

EFC14153 試験では、中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬 (高用量 ICS の場合は任意) を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者を対象に、重度喘息増悪の年間発現率についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、呼吸機能等の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たことから、6 歳以上 12 歳未満の小児重症喘息患者に対する本剤の有効性は示されている。

日本人小児喘息患者が参加した LTS14424 日本サブ試験は少数例の非盲検非対照試験として実施されたこと、試験間の比較となることから評価には限界があるものの、重度喘息増悪、呼吸機能、喘息コントロールの各指標について LTS14424 日本サブ試験では EFC14153 試験の本剤群と同程度の成績が得られていることを踏まえると、日本人小児喘息患者に対しても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、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

7.R.3.1 安全性の概要

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした国内外の臨床試験（EFC14153 試験並びに LTS14424 メイン試験及び日本サブ試験）及びその併合データ、並びに 12 歳以上の喘息患者を対象とした臨床試験の併合データ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 27 のとおりであった。なお、喘息患者における本剤の製造販売後の安全性情報について、12 歳以上の喘息患者を対象とした特定使用成績調査¹⁶⁾では副作用の発現割合は 9.8% (37/376 例) であり、臨床試験における発現割合を上回るものではなかった。

6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は、12 歳以上の喘息患者と概ね同様であり、国内外 4 試験併合データ（12 歳以上）と比較して国内外 3 試験併合データ（6 歳以上 12 歳未満）で発現割合が明らかに上回る有害事象は感染症、皮膚感染、結膜炎、好酸球増加症及び鼻出血のみであった。これらの事象は、曝露期間で調整した発現率では両併合データにおいて同程度であったことを踏まえると、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における本剤の安全性について、12 歳以上の喘息患者における安全性プロファイルと比較して、明らかな懸念は示唆されていないと考える。

日本人小児喘息患者における安全性について、LTS14424 日本サブ試験に参加した日本人小児喘息患者は 13 例と限られており結果の解釈に注意を要するが、当該試験では、外国人小児喘息患者と比較して重篤な有害事象の発現以外に安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。LTS14424 日本サブ試験において発現した重篤な有害事象（喘息 2 例、インフルエンザ、気管支炎各 1 例）はいずれも本剤の投与中止には至らず、本剤との因果関係も否定されていることから、6 歳以上 12 歳未満の日本人小児喘息患者における安全性プロファイルについて、外国人小児喘息患者と比較して明らかな懸念は示唆されていないと考える。

¹⁶⁾ 調査予定症例数を 300 例、観察期間 1 年間として、2019 年 6 月～2022 年 11 月に実施された。

表 27 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（安全性解析対象集団）

対象年齢	6 歳以上 12 歳未満					12 歳以上		
対象試験	EFC14153 試験		LTS14424 試験		国内外 3 試験 併合データ ^{a)}	国際共同 2 試験 併合データ ^{b)}		国内外 4 試験 併合データ ^{c)}
			メイン試験	日本サブ試験				
投与群／投与例	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{d)}	本剤投与例 ^{d)}	本剤投与例 ^{d)}	300 mg 群 ^{e)}	プラセボ群	本剤投与例 ^{d)}
例数	271	134	365	13	409	788	792	2,597
総曝露期間（人・年）	263.7	133.0	437.1	15.0	717.6	681.2	686.1	3,167.3
安全性の概要								
全有害事象	225 (83.0) 220.2	107 (79.9) 216.6	232 (63.6) 102.2	13 (100) 759.7	340 (83.1) 164.6	626 (79.4) 245.0	636 (80.3) 230.5	1,983 (76.4) 202.4
重篤な有害事象	13 (4.8) 5.1	6 (4.5) 4.6	7 (1.9) 1.6	4 (30.8) 34.9	23 (5.6) 3.3	60 (7.6) 9.2	59 (7.4) 9.0	220 (8.5) 7.3
死亡	0	0	0	0	0	4 (0.5) 0.6	3 (0.4) 0.4	9 (0.3) 0.3
中止に至った有害事象	5 (1.8) 1.9	2 (1.5) 1.5	3 (0.8) 0.7	0	8 (2.0) 1.1	48 (6.1) 7.3	34 (4.3) 5.0	131 (5.0) 4.2
副作用	59 (21.8) 26.7	21 (15.7) 18.1	52 (14.2) 13.4	4 (30.8) 35.0	92 (22.5) 15.6	192 (24.4) 35.2	111 (14.0) 17.8	598 (23.0) 24.4
注目すべき有害事象								
過敏症	5 (1.8) 1.9	5 (3.7) 3.8	10 (2.7) 2.3	0	15 (3.7) 2.1	28 (3.6) 4.2	19 (2.4) 2.8	94 (3.6) 3.1
アナフィラキシー反応	0	2 (1.5) 1.5	2 (0.5) 0.5	0	2 (0.5) 0.3	1 (0.1) 0.1	0	5 (0.2) 0.2
注射部位反応	48 (17.7) 21.2	18 (13.4) 15.1	34 (9.3) 8.5	2 (15.4) 15.2	66 (16.1) 10.7	157 (19.9) 27.6	71 (9.0) 11.0	432 (16.6) 16.5
感染症	177 (65.3) 122.1	94 (70.1) 144.8	175 (47.9) 59.7	13 (100) 422.8	279 (68.2) 86.4	445 (56.5) 105.3	483 (61.0) 123.3	1,447 (55.7) 85.7
重篤又は重症の感染症	4 (1.5) 1.5	3 (2.2) 2.3	4 (1.1) 0.9	2 (15.4) 15.3	10 (2.4) 1.4	21 (2.7) 3.1	13 (1.6) 1.9	61 (2.3) 2.0
ヘルペスウイルス感染	5 (1.8) 1.9	3 (2.2) 2.3	4 (1.1) 0.9	2 (15.4) 13.9	11 (2.7) 1.6	10 (1.3) 1.5	16 (2.0) 2.4	45 (1.7) 1.4
皮膚感染	12 (4.4) 4.6	5 (3.7) 3.8	14 (3.8) 3.3	1 (7.7) 7.1	25 (6.1) 3.6	23 (2.9) 3.4	23 (2.9) 3.4	90 (3.5) 2.9
眼障害	9 (3.3) 3.5	10 (7.5) 7.8	7 (1.9) 1.6	0	14 (3.4) 2.0	30 (3.8) 4.5	24 (3.0) 3.5	99 (3.8) 3.2
重篤な眼障害	1 (0.4) 0.4	0	0	0	1 (0.2) 0.1	1 (0.1) 0.1	0	3 (0.1) 0.1
角膜炎	0	1 (0.7) 0.8	0	0	0	2 (0.3) 0.3	1 (0.1) 0.1	4 (0.2) 0.1
結膜炎	7 (2.6) 2.7	9 (6.7) 7.0	16 (4.4) 3.8	0	19 (4.6) 2.7	14 (1.8) 2.1	17 (2.1) 2.5	51 (2.0) 1.6
睡眠障害	0	0	1 (0.3) 0.2	1 (7.7) 6.8	2 (0.5) 0.3	7 (0.9) 1.0	7 (0.9) 1.0	22 (0.8) 0.7
精神障害	0	0	3 (0.8) 0.7	0	3 (0.7) 0.4	21 (2.7) 3.1	19 (2.4) 2.8	59 (2.3) 1.9
自殺行為関連事象	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物	1 (0.4) 0.4	0	2 (0.5) 0.5	0	2 (0.5) 0.3	9 (1.1) 1.3	9 (1.1) 1.3	54 (2.1) 1.7
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	5 (0.6) 0.7	7 (0.9) 1.0	25 (1.0) 0.8
好酸球増加症	18 (6.6) 7.1	1 (0.7) 0.8	18 (4.9) 4.3	1 (7.7) 7.1	33 (8.1) 4.9	24 (3.0) 3.6	4 (0.5) 0.6	91 (3.5) 3.0
鼻出血	3 (1.1) 1.1	4 (3.0) 3.1	10 (2.7) 2.3	0	11 (2.7) 1.6	6 (0.8) 0.9	3 (0.4) 0.4	22 (0.8) 0.7

上段：例数（％）、下段：曝露期間^りで調整した 100 人・年あたりの発現率

MedDRA ver.27.1

a) EFC14153 試験、LTS14424 試験（メイン試験及び日本サブ試験）

b) DRII2544 試験、EFC13579 試験、c) DRII2544 試験、EFC13579 試験、EFC13691 試験、LTS12551 試験

d) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例、e) 300 mg Q2W 群

f) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については観察期間）の合計

7.R.3.2 好酸球増加症について

喘息患者を対象とした特定使用成績調査では、好酸球増加症を重点調査項目と設定したことも踏まえ、重要な潜在的リスクである「臨床症状を伴う好酸球増加症」に係る事象について検討した。当該特定使用成績調査及びこれまでに実施した本剤の臨床試験における臨床症状を伴う好酸球増加症の発現状況は表 28 のとおりであった。一般的に、臨床症状を伴う好酸球増加症は経口ステロイド薬の減量と関連してい

ることを踏まえると、臨床症状を伴う好酸球増加症を引き続き重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書等により注意喚起することが適切と考える。

表 28 本剤の臨床試験及び喘息患者を対象とした特定使用成績調査における臨床症状を伴う好酸球増加症の発現状況

試験／調査	対象患者	本剤／プラセボ	重篤度	例数	件数	因果関係が 否定されない	事象発現前に OCS 減量 ^{a)} あり
臨床試験	喘息	本剤群 (1,838 例)	すべての事象	7	7	5	0
			うち重篤	4	4	4	0
	CRSwNP ^{b)}	プラセボ群 (926 例)	すべての事象	0	0	0	0
			本剤群 (440 例)	すべての事象	3 ^{c)}	3 ^{c)}	2
		うち重篤	3 ^{c)}	3 ^{c)}	2	2	
		プラセボ群 (282 例)	すべての事象	1	1	0	0
			うち重篤	1	1	0	0
		AD、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、慢性閉塞性肺疾患及び水疱性類天疱瘡患者を対象とした試験では、本剤・プラセボ投与例ともに発現は認められていない。					
特定使用成績調査	喘息	本剤投与例 (376 例)	すべての事象	12	14	10	5 ^{d)}
			うち重篤	7	8	5	3 ^{d)}

OCS：経口ステロイド薬、CRSwNP：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

a) 治験薬又は本剤投与開始後に実施された OCS 減量

b) 本剤群の 3 例に 3 件、プラセボ群の 1 例に 1 件の事象が認められたが、いずれの患者も喘息合併例であった。

c) プラセボ群に割り付けられ、事象発現の 300 日以上前に誤って本薬が単回投与された 1 例を含む。

d) 減量から約 5 カ月後に事象が発現した 1 例は、事象発現前に OCS 減量が実施されたとはみなさなかった。

以上、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 項に示す成績及び検討から、現在実施中の安全対策を引き続き実施することにより、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人小児喘息患者における検討例数は限られているものの、提出された臨床試験成績を踏まえると、12 歳以上の喘息患者における本剤の安全性プロファイルと比較して、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息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されていない。したがって、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者においても、既知の副作用の発現に注意し、小児喘息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、現在実施中の安全対策を引き続き実施する必要がある。

臨床症状を伴う好酸球増加症については、これまでに発現した事象の中に経口ステロイド薬の減量と関連したものが存在する可能性は否定されないものの、多くの事象で治験薬／本剤との因果関係が否定されていないことを踏まえると、喘息患者においては重要な特定されたリスクとして設定し注意喚起を行うことを検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

EFC14153 試験では、中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬による併用療法又は高用量 ICS の単独療法によってもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の 2 型炎症性喘息集団において、喘息増悪発現抑制効果が示され、呼吸機能の改善傾向も認められた (7.1.1 及び 7.R.2 項参照)。EFC14153 試験成績に基づく以下の点を踏まえると、本剤は中用量又は高用量の ICS とその他の長期管理薬を併用しても

喘息増悪をきたす患者に対して上乘せして使用されるものとする。また、12歳以上の喘息患者に対する現行の注意喚起と同様に、小児喘息患者においても2型炎症に関連する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よう添付文書の効能・効果に関連する注意の項等で注意喚起する必要があると考える。

- 併用された長期管理薬の種類別の重度喘息増悪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 ppFEV₁ のベースラインからの変化量は表29のとおりであり、一部の集団は例数が限られているため結果解釈には注意が必要であるものの、長期管理薬の種類によらず本剤の有効性が期待される成績が得られた。
- 併用されたICS用量区分別の重度喘息増悪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 ppFEV₁ のベースラインからの変化量は表30のとおりであった。EFC14153試験のICS用量区分は、試験計画時に参考としたGINA2015に基づき分類したが、GINA2015に基づく分類での成績及びGINA2024のICS用量区分で再解析した成績のいずれにおいてもICS用量による顕著な違いは認められず、概ね同様であった。
- ベースラインの2型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の重度喘息増悪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 ppFEV₁ のベースラインからの変化量は表31のとおりであり、2型炎症に関連するバイオマーカーの数値が高い患者で本剤の有効性が大きい傾向が認められた。

表29 併用された長期管理薬別の本剤の有効性 (EFC14153試験)

重度喘息増悪の年間発現率 ^{a)} (回/人・年)						
併用された長期管理薬	2型炎症性喘息集団			全体集団 (ITT 集団)		
	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比
中～高用量 ICS＋LABA	0.334 (196) [0.241, 0.462]	0.791 (101) [0.574, 1.091]	0.422 [0.283, 0.628]	0.304 (231) [0.225, 0.411]	0.651 (119) [0.479, 0.884]	0.467 [0.318, 0.685]
中～高用量 ICS＋LTRA/メチルキサンチン	0.157 (30) [0.049, 0.503]	0.194 (12) [0.026, 1.455]	0.807 [0.092, 7.112]	0.032 (32) [0.000, 2.145]	0.052 (15) [0.001, 4.015]	0.609 [0.064, 5.798]
高用量 ICS のみ	0.149 (8) [0.013, 1.739]	0.976 (1) [0.022, 43.544]	0.153 [0.003, 8.826]	0.149 (8) [0.013, 1.739]	0.976 (1) [0.022, 43.544]	0.153 [0.003, 8.826]
() は例数、[] は95%CIを示す。						
a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインのFeNO、ベースラインのICS用量及び試験開始前1年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、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週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV ₁ のベースラインからの変化量 (%)						
併用された長期管理薬	2型炎症性喘息集団			全体集団 (ITT 集団)		
	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差
中～高用量 ICS＋LABA	10.88±16.35 (188)	4.57±13.46 (99)	5.57 [2.19, 8.94]	10.91±16.75 (222)	4.56±13.51 (117)	5.09 [1.99, 8.19]
中～高用量 ICS＋LTRA/メチルキサンチン	5.77±14.63 (30)	5.58±10.44 (12)	0.92 [-7.63, 9.47]	5.50±14.22 (32)	5.13±9.50 (15)	0.98 [-6.12, 8.09]
高用量 ICS のみ	13.88±15.07 (8)	— (0)	NE	13.88±15.07 (8)	— (0)	NE

本剤群・プラセボ群：平均値±標準偏差（例数）、プラセボ群との差^{b)}：最小二乗平均値 [95%CI]、—：データなし、NE：推定なし

b) 投与群、ベースラインの体重群、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインのFeNO、ベースラインのICS用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインのppFEV₁、ベースラインのppFEV₁と時点の交互作用を共変量としたMMRM、相関構造にはunstructuredを仮定した。

表 30 併用された ICS 用量別の本剤の有効性 (EFC14153 試験)

重度喘息増悪の年間発現率 ^{a)} (回/人・年)							
併用された ICS		2 型炎症性喘息集団			全体集団 (ITT 集団)		
定義	用量	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比
GINA 2015	中用量	0.194 (134) [0.116, 0.323]	0.479 (64) [0.289, 0.794]	0.405 [0.227, 0.725]	0.188 (153) [0.117, 0.301]	0.409 (75) [0.252, 0.666]	0.459 [0.262, 0.803]
	高用量	0.420 (102) [0.280, 0.630]	1.145 (50) [0.736, 1.780]	0.367 [0.211, 0.637]	0.362 (120) [0.246, 0.533]	0.844 (60) [0.553, 1.288]	0.429 [0.252, 0.732]
GINA 2024	中用量	0.085 (32) [0.014, 0.518]	0.097 (17) [0.012, 0.802]	0.877 [0.140, 5.498]	0.119 ^{b)} (36) [0.037, 0.382]	0.270 ^{b)} (22) [0.089, 0.819]	0.440 ^{b)} [0.088, 2.201]
	高用量	0.338 (204) [0.246, 0.465]	0.843 (97) [0.603, 1.180]	0.401 [0.266, 0.605]	0.312 (237) [0.232, 0.419]	0.703 (113) [0.514, 0.961]	0.444 [0.300, 0.656]

() は例数、[] は 95%CI を示す。

- a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO 及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、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
b) 脚注 a に記載したモデルに基づく年間増悪発現率及びプラセボ群との比は推定結果が不安定であったため、投与群を説明変数とし、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に基づく数値を記載した。

投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV₁ のベースラインからの変化量 (%)

併用された ICS		2 型炎症性喘息集団			全体集団 (ITT 集団)		
定義	用量	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差
GINA 2015	中用量	12.29±16.15 (129)	3.27±11.74 (63)	7.19 [3.15, 11.22]	12.16±16.87 (148)	2.89±11.70 (74)	6.73 [3.02, 10.45]
	高用量	7.62±15.66 (99)	6.52±14.69 (48)	2.47 [-2.37, 7.31]	7.91±15.56 (116)	6.83±14.47 (58)	1.76 [-2.63, 6.15]
GINA 2024	中用量	14.17±18.85 (30)	3.00±12.99 (17)	15.56 [5.95, 25.16]	11.35±19.44 (34)	3.82±12.60 (22)	11.23 [2.35, 20.10]
	高用量	9.67±15.58 (198)	4.98±13.21 (94)	4.38 [1.12, 7.63]	10.14±15.96 (230)	4.78±13.23 (110)	4.03 [1.04, 7.02]

本剤群・プラセボ群：平均値±標準偏差 (例数)、プラセボ群との差^{b)}：最小二乗平均値 [95%CI]

- c) 投与群、ベースラインの体重群、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV₁、ベースラインの ppFEV₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM、相関構造には unstructured を仮定した。

表 31 2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の本剤の有効性 (EFC14153 試験、ITT 集団)

バイオマーカー／ ベースライン時の区分		重度喘息増悪の年間発現率 ^{a)} (回/人・年)			投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV ₁ のベースラインからの変化量 (%)		
		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差
血中好酸球数	150/μL 未満	0.178 (50) [0.072, 0.441]	0.113 (27) [0.034, 0.381]	1.568 [0.509, 4.833]	10.27±18.47 (48)	4.63±11.93 (27)	3.21 [-3.38, 9.79]
	150/μL 以上 300/μL 未満	0.297 (48) [0.155, 0.569]	0.705 (24) [0.361, 1.375]	0.422 [0.205, 0.871]	7.63±15.90 (48)	5.21±12.62 (24)	4.10 [-2.78, 10.98]
	300/μL 以上 500/μL 未満	0.205 (49) [0.101, 0.415]	0.550 (36) [0.318, 0.951]	0.373 [0.169, 0.819]	8.77±18.92 (48)	2.91±11.15 (34)	2.50 [-4.91, 9.92]
	500/μL 以上	0.249 (126) [0.156, 0.397]	0.749 (48) [0.453, 1.239]	0.332 [0.177, 0.622]	11.98±14.58 (120)	5.55±15.34 (47)	6.26 [2.08, 10.45]
FeNO	20 ppb 未満	0.274 (124) [0.179, 0.420]	0.465 (69) [0.301, 0.717]	0.591 [0.338, 1.032]	8.40±15.23 (117)	4.96±13.61 (69)	2.31 [-1.45, 6.07]
	20 ppb 以上 35 ppb 未満	0.292 (63) [0.151, 0.565]	0.453 (37) [0.213, 0.962]	0.646 [0.290, 1.436]	10.16±16.87 (62)	3.49±12.58 (35)	6.78 [0.74, 12.82]
	35 ppb 以上	0.215 (78) [0.102, 0.452]	0.814 (25) [0.381, 1.737]	0.264 [0.134, 0.522]	13.13±16.56 (77)	5.67±13.42 (24)	5.27 [-0.97, 11.51]
総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.048 (55) [0.009, 0.243]	0.101 (36) [0.022, 0.453]	0.474 [0.174, 1.288]	7.38±15.23 (55)	6.78±14.07 (36)	1.89 [-3.59, 7.37]
	100 IU/mL 以上	0.278 (212) [0.199, 0.390]	0.660 (97) [0.462, 0.943]	0.422 [0.280, 0.635]	11.01±16.74 (206)	3.98±12.74 (94)	5.26 [1.90, 8.63]

() は例数、[] は 95%CI を示す。プラセボ群との差^{b)}：最小二乗平均値

- a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、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
b) 投与群、ベースラインの体重群、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの ppFEV₁、ベースラインの ppFEV₁ と時点の交互作用を共変量とした MMRM、相関構造には unstructured を仮定した。

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 項における検討を踏まえると、本剤は中用量又は高用量の ICS とその他の長期管理薬を併用しても喘息増悪をきたす 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者に対して追加する治療の選択肢の一つとなり得る。ただし、12 歳以上の喘息患者を対象とした本剤の臨床試験と同様に、2 型炎症に関連するバイオマーカーの値が低い集団では本剤投与により得られる効果が小さい傾向が認められていることから、本剤の投与対象患者の適切な選択及び適正使用のため、参考となる情報を適切に医療現場へ提供するとともに、小児喘息の診断及び治療に精通した医師が使用する旨を注意喚起することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、6 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者を対象とした以下の臨床試験成績、検討等に基づき、申請用法・用量が既承認の AD に対する用法・用量と可能な範囲で同様となるよう、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に対する用法・用量を 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与とした上で、6 歳以上 12 歳未満の喘息患者に対する本剤の用法・用量を、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 1 回 300 mg を 4 週間隔、体重 30 kg 以上の場合は 1 回 200 mg を 2 週間隔で皮下投与する、と設定することが適切であると考える旨を説明している。

- ・ EFC14153 試験において、主要評価項目である重度喘息増悪の年間発現率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたこと（7.1.1 項参照）。また、EFC14153 試験とほぼ同様の設定で実施した LTS14424 日本サブ試験において、EFC14153 試験と明らかに異なる成績は得られていないこと（7.1.3 項参照）。
- ・ EFC14153 試験における用法・用量は体重 16 kg 以上 30 kg 以下の患者では本剤 100 mg を Q2W で皮下投与、体重 30 kg 超の患者では本剤 200 mg を Q2W で皮下投与と設定したが、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者に本剤 300 mg を Q4W で投与したときの定常状態における血清中本薬の C_{max} 及び C_{trough} の推定値は、EFC14153 試験に参加した喘息患者の C_{max} （推定値）及び C_{trough} （実測値）と比較して顕著な違いは認められなかったこと。また、体重区分を 30 kg 以下／超から 30 kg 未満／以上に変更しても、血清中本薬濃度の観点から特段の懸念は示唆されていないこと（6.R.1 項参照）。
- ・ LTS14424 メイン試験では、体重 30 kg 以下の患者 18 例において、本剤 300 mg を Q4W で皮下投与された期間に重度喘息増悪の発現は認められなかったこと（7.1.2 項参照）。また、LTS14424 日本サブ試験において、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者を対象とした本剤 300 mg Q4W 群と本剤 100 mg Q2W 群の PK、有効性等に明らかに異なる成績は得られていないこと（6.2.1.3、7.1.3 項参照）。

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 項における検討、申請者の説明から、本剤の 6 歳以上 12 歳未満の喘息患者に対する用法・用量を申請のとおり設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 自己投与について

申請者は、小児喘息患者における本剤自己投与時の有効性及び安全性について以下のように説明している。

LTS14424 日本サブ試験において、本剤の自己投与を実施した患者は3例（100 mg Q2W 群1例、200 mg Q2W 群2例）であり、いずれも保護者又は介護者により投与された。自己投与を実施した患者における52週間の投与期間中の重度喘息増悪の発現回数は0回が2例、2回が1例、投与12週時における ppFEV₁ のベースラインからの変化量（個別値）は－2.0%、6.0%及び7.0%であり、自己投与非実施の患者における成績（52週間の投与期間中の重度喘息増悪の発現回数：0回8例、1回1例、3回1例、ppFEV₁ のベースラインからの変化量：－2.0～22.0%）と比較して明らかな違いは認められなかった。また、自己投与を実施した患者において注射部位反応の発現は認められなかった。

以上より、日本人小児喘息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はないと考える。

機構は、以下のように考える。

LTS14424 日本サブ試験での日本人小児喘息患者における本剤の自己投与の経験は非常に限られているものの申請者の説明は了解でき、小児 AD 患者を含む既承認効能・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、現時点で日本人小児喘息患者における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対してのみ自己投与を実施するよう注意喚起するとともに、保護者／介護者又は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.7 製造販売後の検討事項について

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、6歳以上12歳未満の喘息患者を対象とした臨床試験成績からは、既承認の12歳以上の喘息患者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6歳以上12歳未満の喘息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、小児喘息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

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 6 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息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、小児気管支喘息における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
重度喘息増悪の年間発現率	治験薬投与期間（いずれの試験も最長 52 週間）における、以下のいずれかの対応が必要な喘息増悪の年換算発現率 ・ 3 日間以上の全身性ステロイド薬の使用 ・ 全身性ステロイド薬を必要とする、喘息による入院又は救急外来の受診
FEV ₁	努力肺活量測定のための最初の 1 秒間の努力呼気量（1 秒量）
ppFEV ₁	FEV ₁ の予測値に対する割合
ACQ-7-IA	次の 7 つの質問から構成される喘息の管理に関する質問票。1) ～6) は過去 1 週間の状態について回答する。IA（interviewer-administered）は面接者が患者に質問を行い、回答を聞き取る形式で実施されることを示す。 1) 喘息による夜間覚醒の頻度 2) 朝の喘息症状の重症度 3) 喘息による日常活動への支障 4) 喘息による息切れ 5) 喘鳴 6) 短時間作用性気管支拡張薬の使用頻度 7) 気管支拡張薬投与前 ppFEV ₁ 1～5) は 0（障害なし）～6（最高レベルの障害あり）、6) は 0（なし）～6（多くの日で 16 吸入を超える）、7) は 0（95%超）～6（50%未満）の 7 段階で評価する。 各質問に対するスコアの平均値が ACQ-7 スコアとして算出され、ACQ-7 スコアが高いほど、喘息コントロール状態が不良であることを示す（範囲：0～6）。

6.R.2 及び 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（狭域 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）
重篤又は重度の感染症	感染症および寄生虫症（SOC）のうち重篤又は重度の事象
ヘルペスウイルス感染	ヘルペスウイルス感染（HLT）
皮膚感染	皮膚および皮下組織感染および外寄生（HLGT）、皮膚組織および軟部組織感染（HLT）、術後創感染、創傷感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、細菌性創感染、ウイルス性創感染、真菌性創感染、蠕虫性創感染、霰粒腫、麦粒腫、皮膚乳頭腫（PT）
眼障害	眼障害（SOC）
重篤な眼障害	眼障害（SOC）のうち重篤な事象
角膜炎	角膜炎、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）
睡眠障害	睡眠障害（HLGT）
精神障害	自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図、精神状態変化、譫妄、不安、ストレス、うつ病、精神病性障害、大うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害、双極性障害（PT）
自殺行為関連事象	自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図（PT）
良性、悪性及び詳細不明の新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）
悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍（狭域 SMQ）
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 11 月 10 日

申請品目

- [販 売 名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、
③同皮下注 200 mg シリンジ、④同皮下注 200 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] ①②③令和 7 年 2 月 7 日、④令和 7 年 9 月 30 日¹⁷⁾

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本申請の対象である 6 歳以上 12 歳未満の小児について、本剤は既承認の AD に対する用法・用量と喘息に対する用法・用量が同一ではないことから、注意が必要である。

機構は、本剤が治療目的とする効能・効果に応じて適正に使用されるために必要な対策を講じるよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性及び製造販売後の検討事項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及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、臨床症状を伴う好酸球増加症について、喘息患者においては重要な特定されたリスクに変更すること、及び添付文書で重大な副作用として注意喚起することが適切であるとされた。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」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 32 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 33 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

¹⁷⁾ 令和 7 年 2 月 7 日に剤形追加及び新用量に係る医薬品として申請されたが、本申請とは別に申請された剤形追加に係る医薬品としての申請が令和 7 年 7 月 29 日に承認されたことから、令和 7 年 9 月 30 日に新用量に係る医薬品として改めて申請された。

面は通常の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、機構は上述の点に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

表 32 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 ・臨床症状を伴う好酸球増加症（気管支喘息） 	<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（気管支喘息以外） ・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		
本剤長期投与時の有効性＜結節性痒疹＞＜特発性の慢性蕁麻疹＞		

（下線部追加）

表 33 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） ＜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

（下線部：本申請の対象患者で実施予定の活動）

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新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〕

①② 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎
結節性痒疹
特発性の慢性蕁麻疹

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

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）

③④ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎
特発性の慢性蕁麻疹

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）
（申請時から本申請に係る変更なし、点線部は本申請後の令和7年3月27日付けで追加）

[用法・用量]

①② アトピー性皮膚炎

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

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。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

15 kg 以上 30 kg 未満：1回 300 mg を4週間隔

30 kg 以上：1回 200 mg を2週間隔

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。

③④ アトピー性皮膚炎

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

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

特発性の慢性蕁麻疹

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

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

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

気管支喘息

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上：1 回 200 mg を 2 週間隔

（申請時から本申請に係る変更なし、点線部は本申請後の令和 7 年 3 月 27 日付けで追加）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	喘息の管理に関する質問票
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _τ	Area under the serum concentration-time curve over the dosing interval	投与間の血清中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
C _{trough}	Trough serum concentration	トラフ血清中濃度
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気中一酸化窒素濃度
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	努力肺活量測定最初の 1 秒間の努力呼気量 (1 秒量)
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GINA2015/2024/2025	Global initiative for asthma 2015/2024/2025	国際喘息ガイドライン 2015/2024/2025 年版
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
ICS	Inhaled corticosteroid	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-subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ITT	Intent-to-treat	－
JGL2024	－	喘息予防・管理ガイドライン 2024
JPGL2023	－	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023
K _e	Elimination rate constant	消失速度定数
LABA	Long-acting β ₂ agonist	長時間作用性 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	－
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	米国全国健康・栄養調査
NRI	Non-responder imputation	－
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
ppFEV ₁	Percent predicted FEV ₁	FEV ₁ の予測値に対する割合
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
QxW	Once every x weeks	x 週間隔投与
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
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、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン

略語	英語	日本語
本薬	—	デュピルマブ（遺伝子組換え）

※生物製剤の一般名については、「（遺伝子組換え）」を省略して記載した。