

## 審議結果報告書

令和 8 年 3 月 3 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 7 年 4 月 25 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 2 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 10 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8年2月10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7年4月25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] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7薬）第686号、令和7年3月31日付け医薬薬審発0331第1号）  
[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、本品目の中等症から重症の水疱性類天疱瘡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

中等症から重症の水疱性類天疱瘡

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

水疱性類天疱瘡

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

気管支喘息

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

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。

（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 8 年 1 月 21 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 7 年 4 月 25 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

水疱性類天疱瘡

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)

## [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

### 水疱性類天疱瘡

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

### 気管支喘息

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

### 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 .....	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 .....	4
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 .....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	23
10. その他 .....	23

## [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  $\alpha$  サブユニット（IL-4R $\alpha$ ）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）、特発性の慢性蕁麻疹（CSU）及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）に係る効能・効果でも承認されている。

水疱性類天疱瘡（BP）は、表皮基底膜部抗原のうち BP180 と BP230 に対する自己抗体により表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症であり、60 歳以上の高齢者に多く、臨床的には、全身の皮膚に多発するそう痒を伴う浮腫性紅斑と緊満性水疱を特徴とし、口腔粘膜病変を生じる場合もある（国内診療ガイドライン）。本邦における BP 患者の総数は、令和 5 年患者調査（総患者数、傷病基本分類別、厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室）において 17,000 人と推計されており、BP を含む類天疱瘡は指定難病「類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む。）」（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号 指定番号 162）とされ、令和 6 年度における特定医療費受給者証所持数は 4,244 人である（令和 6 年度衛生行政報告例、厚生労働省政策統括官付参事官付行政報告統計室）。

BP の治療は、重症度分類に基づき治療方針を立てることとされている。軽症の BP 患者では、外用ステロイド薬による局所療法を中心とした治療が行われ、外用ステロイド薬に加え、DDS（ジアフェニルホルホン（ダブソン））内服療法や少量の経口ステロイド薬（OCS）による治療等の併用も考慮される。中等症以上の BP 患者に対しては、OCS を主体とした治療が行われ、OCS で効果不十分な場合は、OCS に加えて、免疫抑制剤<sup>1)</sup>（アザチオプリン等）、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法（IVIG 療法）や血漿交換療法の実施等が考慮される。BP の治療目標は、これらの治療により病勢の制御を行った後、OCS 等の治療薬を漸減し、無治療又は必要最小限の OCS と補助療法により、臨床的に症状を認めない状態を維持することとされている（国内診療ガイドライン）。しかしながら、治療初期において病勢が制御できない症例や OCS の減量中に再燃する症例が存在し、これらの症例では高用量の OCS の長期間服用が必要となる場合があり、OCS の副作用である感染症、糖尿病等のリスクが懸念される（N Engl J Med 2002; 346: 321-7）。また、IVIG 療法や血漿交換療法は入院による患者負担があり、当該治療を行っても効果が不十分な患者が一定数存在すること等から、新たな治療選択肢が求められている。

BP の病態には 2 型炎症が重要な役割を果たすと考えられ（Eur J Dermatol 2018; 28: 440-8、Front Immunol 2023; 14: 1115083）、BP 患者に本剤を投与し、症状の改善が認められたとの症例報告（J Am Acad Dermatol 2020; 83: 46-52）もあること等から、本剤が BP に対して治療効果を示すことを期待し、BP に対する本剤の開発が行われた。

本剤の BP に対する臨床開発は 20 年 月 から開始され、今般、日本を含む国際共同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、2025 年 12 月現在、BP に係る効能・効果で米国において承認されている。

なお、本薬は、2025 年 3 月に「水疱性類天疱瘡」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R7 薬）第 686 号）。

<sup>1)</sup> BP に対する適応を有していない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 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 BP 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（R668-BP-1902 試験（CTD 5.3.5.1-1a））が、参考資料として PPK 解析の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬としての用量を記載する。

#### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1a：R668-BP-1902 試験（2020 年 10 月～2025 年 1 月））

BP 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（7.1 項参照）において、本剤 300 mg（初回 600 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 週までに概ね定常状態に到達した。

本剤群 3.8%（2/52 例）において治験薬投与後に ADA の発現が認められ、いずれも中和抗体陽性であった。いずれの症例も治験薬投与期間中は ADA は陰性であり、後観察期（投与 64 週時）においてのみ ADA が陽性を示した。なお、ADA 陽性例 2 例における本薬投与後の血清中本薬濃度は ADA 陰性例の血清中本薬濃度の範囲内であり、試験期間中、ADA の発現と関連する可能性のある有害事象（血清病、アナフィラキシー反応等）の発現は認められていない。

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

集団	投与 4 週	投与 16 週	投与 36 週	投与 52 週
全体集団	50.2 $\pm$ 26.2 (51)	66.7 $\pm$ 47.4 (48)	71.0 $\pm$ 60.0 (46)	78.6 $\pm$ 64.3 (45)
日本人部分集団	83.4 $\pm$ 32.1 (4)	131 $\pm$ 67.5 (4)	145 $\pm$ 49.2 (4)	164 $\pm$ 72.8 (4)
外国人部分集団	47.4 $\pm$ 23.9 (47)	60.8 $\pm$ 41.4 (44)	63.9 $\pm$ 56.4 (42)	70.3 $\pm$ 57.8 (41)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

## 6.2.2 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1、5.3.3.5-2)

健康成人及び好酸球性食道炎<sup>2)</sup>患者 (1歳以上の小児を含む) を対象とした9試験<sup>3)</sup>から得られた血清中本薬濃度データ (628例、3,494測定点) を用いて PPK 解析 (NONMEM version 7.5.0) が実施され、クリアランス (CL 及び Q) 及び分布容積 ( $V_{ss}$ ) に対して体重を、CL に対してベースライン時のアルブミンを、CL、 $V_{ss}$  及び  $V_{max}$  に対して患者集団 (好酸球性食道炎患者) をそれぞれ共変量として組み込んだ、一次吸収過程並びに線形及び非線形のカエリス・メンテン消失過程を有する 2-コンパートメントモデルが最終モデルとされた。

当該モデルを参照モデルとし、BP 患者を対象とした R668-BP-1902 試験から得られた血清中本薬濃度データ (53例、198測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.0) が実施された。

R668-BP-1902 試験から得られた血清中本薬濃度データに基づき外部検証が実施された結果、BP 患者における本薬の薬物動態は、参照モデルにより適切に記述可能であることが確認された。

参照モデルを用いて予測した結果、仮想 BP 患者集団において本薬 300 mg を Q2W で皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

また、ベースライン時の体重及びアルブミンの区分別の集団における本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、本薬の薬物動態に最も影響を及ぼす共変量は、体重であった。

表 2 PPK モデルにより予測された仮想患者集団における本薬の薬物動態パラメータ

共変量		例数	AUC <sub>r</sub> (µg·day/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)
全体集団		1,000	1,080±552	85.5±40.7	64.6±37.4
ベースライン時の 体重 (kg)	31.2 以上 60.9 以下	250	1,590±650	124±47.0	97.3±45.3
	60.9 超 73.9 以下	250	1,140±403	90.5±29.0	68.6±28.4
	73.9 超 89.0 以下	250	937±345	74.5±24.9	55.7±24.1
	89.0 超 173 以下	250	651±223	52.9±16.3	36.9±15.3
ベースライン時の アルブミン (g/L)	21.2 以上 36.5 以下	250	810±423	66.2±31.8	45.6±27.7
	36.5 超 41.5 以下	250	1,050±488	83.3±36.3	62.5±32.7
	41.5 超 45.5 以下	250	1,140±493	89.5±36.3	68.6±33.5
	45.5 超 64.4 以下	250	1,320±652	103±47.8	81.8±44.6

平均値±標準偏差

## 6.2.3 曝露－反応解析 (CTD 5.3.5.1-1a、5.3.5.1-1b)

BP 患者を対象とした R668-BP-1902 試験から得られた有効性評価項目 (投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合及び投与 36 週時までの BPDAI スコアのベースラインからの変化率) 及び安全性評価項目 (投与 52 週時までに結膜炎関連事象<sup>4)</sup>を発現した割合) 並びに血清中本薬トラフ濃度の実測値を用いて曝露－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投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合は表 3、投与 36 週時までの BPDAI スコアのベースラインからの変化率の推移<sup>5)</sup>は図 1 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。また、投与 52 週時までに結膜炎関連事象を発現した割合は表 4 のとおりであり、本薬の曝露量と安全性に明確な関連は認められなかった。

<sup>2)</sup> 2026 年 1 月現在、本邦においては、本剤は好酸球性食道炎に係る適応を有していない。

<sup>3)</sup> 健康成人を対象とした第 I 相試験 (R668-AS-0907 試験、R668-HV-1108 試験、TDU12265 試験、PKM12350 試験、PKM14161 試験、PKM14271 試験) 並びに好酸球性食道炎患者を対象とした第 II 相試験 (R668-EE-1324 試験) 及び第 III 相試験 (R668-EE-1774 試験及び R668-EE-1877 試験)

<sup>4)</sup> 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、眼の炎症、眼刺激、巨大乳頭結膜炎 (PT)

<sup>5)</sup> 経時的な四分位群解析が行われた。ベースライン及び投与 2 週時の血清中本薬トラフ濃度の四分位は投与 4 週時の成績が、投与 6 週以降の時点の血清中本薬トラフ濃度の四分位は最直前の測定値が用いられた。

表3 血清中本薬トラフ濃度の四分位別の投与36週時に持続的寛解を達成した患者の割合

	血清中本薬トラフ濃度 <sup>a)</sup> 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	例数	投与36週時に持続的寛解を 達成した患者の割合 (%)
プラセボ	—	50	4.0 (2/50)
Q1	0 以上 31.5 以下	13	7.7 (1/13)
Q2	31.5 超 61.25 以下	12	25.0 (3/12)
Q3	61.25 超 91.7 以下	13	30.8 (4/13)
Q4	91.7 超 267 以下	12	8.3 (1/12)

a) 投与36週時における血清中本薬トラフ濃度

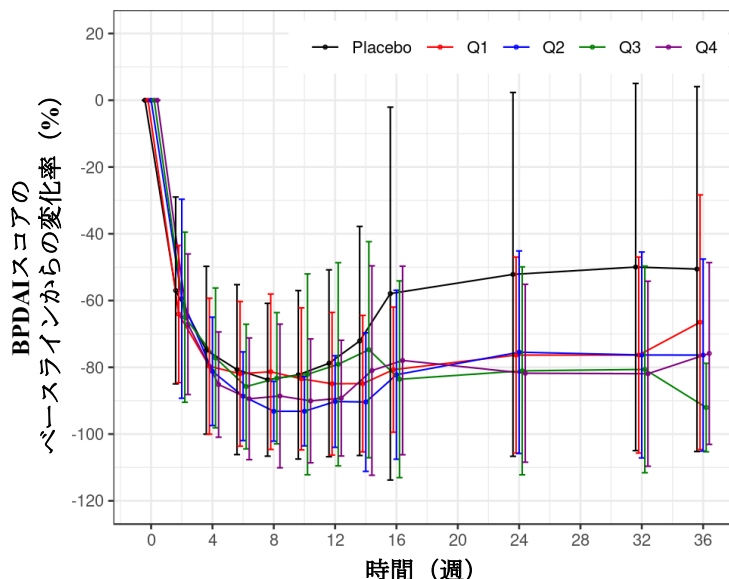


図1 プラセボ群及び本剤群（各測定時点における血清中本薬トラフ濃度の四分位別）における BPD AI スコアのベースラインからの変化率の推移（平均値±標準偏差）

表4 血清中本薬トラフ濃度の四分位別の投与52週時までに結膜炎関連事象を発現した割合

	血清中本薬トラフ濃度 <sup>a)</sup> 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	例数	投与52週時までに結膜炎関連事象を 発現した割合 (%)
プラセボ	—	53	0 (0/53)
Q1	0 以上 25.1 以下	14	14.3 (2/14)
Q2	25.1 超 49.3 以下	13	7.7 (1/13)
Q3	49.3 超 106 以下	13	0 (0/13)
Q4	106 超 284 以下	13	7.7 (1/13)

a) 投与52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 日本人 BP 患者における薬物動態について

申請者は、日本人 BP 患者における薬物動態について、以下のとおり説明している。

R668-BP-1902 試験の日本人部分集団では、外国人部分集団と比較して曝露量が高い傾向が認められた点（6.2.1.1 項参照）に関して、PPK 解析において、本薬の曝露量に影響を及ぼす共変量として体重が特定されていることから（6.2.2 項参照）、各部分集団における平均体重（日本人部分集団  $52.2 \pm 10.2$  kg、外国人部分集団  $78.6 \pm 19.8$  kg）の違いによるものと考えられる。曝露-反応解析において、本薬の曝露量の増加に伴う有効性及び安全性への明確な影響は認められておらず（6.2.3 項参照）、体重区分別の部分集団解

析においても、本剤の有効性（7.R.2 項参照）及び有害事象の発現割合<sup>6)</sup>に明確な差異は認められていないことも踏まえると、当該曝露量の差は臨床的に意義のあるものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験

相	試験名 (jRCT 番号)	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて Q2W 皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅱ/Ⅲ	R668-BP-1902 試験 (jRCT2080225313)	国際 共同	中等症から重症の 成人 BP 患者	①53 ②53	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 36 週時に持続的寛解 を達成した患者の割合】

### 7.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1a、5.3.5.1-1b：R668-BP-1902 試験（2020 年 10 月～2025 年 1 月））

中等症又は重症の成人 BP 患者（表 6）（目標例数 98 例（各群 49 例）<sup>7)</sup>）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、ドイツ、米国等の 9 つの国又は地域で実施された。

<sup>6)</sup> 全有害事象及びプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 5%以上高かった有害事象の体重区分別の発現割合は、下表のとおり。

	体重区分別					
	60 kg 未満		60 kg 以上 90 kg 未満		90 kg 以上	
	本剤群 (9 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤群 (31 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤群 (13 例)	プラセボ群 (14 例)
全有害事象	9 (100)	6 (100)	30 (96.8)	31 (93.9)	12 (92.3)	14 (100)
結膜炎	1 (11.1)	0	1 (3.2)	0	2 (15.4)	0
便秘	1 (11.1)	0	3 (9.7)	1 (3.0)	0	0
末梢性浮腫	0	0	4 (12.9)	2 (6.1)	4 (30.8)	3 (21.4)
霧視	0	0	4 (12.9)	0	0	0
喘息	0	1 (16.7)	2 (6.5)	0	2 (15.4)	0
例数 (%)						

<sup>7)</sup> 主要評価項目である投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合のプラセボ群の期待値を 35%、プラセボ群と本剤群の群間差を 40% と仮定し、有意水準両側 5%の下、約 20%の脱落を考慮しても検出力は 90%超を有する症例数として、各群 49 例とされた。

表6 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. スクリーニング時に 18 歳以上 90 歳以下（日本では 20 歳以上 90 歳以下）</li> <li>2. スクリーニング時及びベースライン時に BP の臨床的特徴（蕁麻疹、湿疹、紅斑性局面、水疱、そう痒等）を有する</li> <li>3. ベースライン時まで、以下の病理組織学、免疫病理学、及び血清学的検査に基づき BP の確定診断を受けている             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 皮膚生検標本に BP の診断を支持する病理組織学的所見（好酸球浸潤を伴う表皮下水疱、好酸球を主体とする炎症性細胞浸潤等）が認められる</li> <li>b. 蛍光抗体直接法により、病変の表皮基底膜部に線状 IgG 又は補体 C3 の沈着を認める</li> <li>c. 以下の条件を少なくとも 1 つ満たす                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. 蛍光抗体間接法により、剥離皮膚の表皮側に IgG 抗体の局在を認める</li> <li>ii. 免疫学的測定法により、BP 抗原である BP230 又は BP180 に対する血清中 IgG 抗体の上昇を認める</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>4. スクリーニング時及びベースライン時の BPDAI スコアが 24 以上</li> <li>5. ベースライン時のそう痒 NRS スコア（週平均）が 4 以上</li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 古典的な BP 以外の類天疱瘡（Brunsting-Perry 型癩痕性類天疱瘡、抗 p200 類天疱瘡、後天性表皮水疱症又は併発する尋常性天疱瘡を伴う BP 等）である</li> <li>2. BP を引き起こす又は悪化させることが知られている治療（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ペニシラミン、フロセミド、フェナセチン、DPP4 阻害薬等）を受けている患者で、スクリーニング前 4 週以内に、これらの薬物の安定した用量を投与されていない</li> <li>3. デュピルマブ、トラロキヌマブ、レプリキズマブ等の IL-4 又は IL-13 拮抗薬による治療歴を有する</li> <li>4. ベースライン前 7 日以内に以下のいずれかの薬剤を使用した             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 全身性ステロイド薬</li> <li>b. 中力価以上の外用ステロイド薬、外用カルシニューリン阻害薬又は外用 crisaborole</li> <li>c. 全身性抗ヒスタミン薬の開始、中止又は用法・用量の変更（ベースライン前 7 日以内に安定した用量での全身性抗ヒスタミン薬の投与を受けた患者の組入れは許容されたが、試験期間中同じ用量の全身性抗ヒスタミン薬の投与を継続することとされた）</li> <li>d. BP の治療を目的とした抗生物質（ドキシサイクリン、ジアフェニルスルホン（ダブソン）等）</li> <li>e. BP の治療を目的としたニコチン酸アミド</li> </ol> </li> <li>5. ベースライン前 4 週以内に非ステロイド性免疫抑制剤/免疫調節薬（ミコフェノール酸 モフェチル、アザチオプリン、メトトレキサート等）を使用した</li> <li>6. 以下の BP を標的とした生物製剤を使用した             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. リツキシマブを含む細胞枯渇療法（ベースライン前 12 カ月以内又はリンパ球数及び CD19 陽性リンパ球数が正常に戻るまでの期間のうち、いずれか長い期間）</li> <li>b. IL-5 阻害剤等の他の生物製剤（ベースライン前 16 週以内又は各薬剤の半減期の 5 倍の期間のうち、いずれか長い期間）</li> <li>c. 免疫グロブリンの静脈内投与（ベースライン前 16 週以内）</li> </ol> </li> <li>7. 全身性ステロイド薬による治療が禁忌（重度の骨粗鬆症、副腎機能不全、クッシング病等）であり、治験責任医師により治験参加が患者への悪影響を及ぼすと判断される場合</li> </ol>
--

R668-BP-1902 試験は、二重盲検治験薬投与期（52 週間）及び後観察期（12 週間）で構成された。

用法・用量は、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを Q2W で 52 週間皮下投与することとされた。BP の病勢をコントロールするため、全ての患者は、治療開始時より、疾患の重症度に応じて 0.5 又は 0.75 mg/kg/日の OCS（prednisone 又はプレドニゾロン）による治療を開始することとされ<sup>8)</sup>、病勢コントロール<sup>9)</sup>を達成し、その状態を 2 週間維持可能であった場合には、投与 4 週又は 6 週時より規定に従って OCS を漸減し<sup>10),11)</sup>、投与 16 週までに OCS 投与を終了することとされた。OCS 漸減期間中に病勢コントロールが得られない（新たな病変（水疱、蕁麻疹様紅斑等）が認められ、既存の病変が治癒しない）場合には、病勢コントロールが得られた用量まで OCS の増量が可能とされたが、その後 2 回目の OCS の漸

<sup>8)</sup> 中等症（BPDAI スコアが 24 以上 60 未満）の BP 患者は 0.5 mg/kg/日の OCS を、重症（BPDAI スコアが 60 以上）の BP 患者は 0.75 mg/kg/日の OCS を治験薬の投与開始時より投与することとされた。0.5 mg/kg/日の OCS による治療を開始した中等症の BP 患者で、投与 2 週時に病勢コントロールが得られなかった場合には、0.75 mg/kg/日への増量が可能とされた。

<sup>9)</sup> 新たな病変が認められることなく、既存の病変が治癒し始めることと定義された。

<sup>10)</sup> 0.75 mg/kg/日を超える用量の OCS が必要な患者及び投与 4 週までに病勢コントロールが達成できない患者は治療失敗と判断された。

<sup>11)</sup> 0.5 mg/kg/日の OCS の治療を開始した中等症の BP 患者は、病勢コントロールの維持が可能である場合には、投与 4 週又は 6 週時から OCS の漸減を行い、0.3 mg/kg/日（2 週間）、0.2 mg/kg/日（2 週間）、0.1 mg/kg/日（2 週間）、0.05 mg/kg/日（2 週間）の投与を受けた後、OCS を中止することとされた。

0.75 mg/kg/日の OCS の治療を開始した重症の BP 患者又は中等症の BP 患者で 0.75 mg/kg/日の OCS に増量した患者は、病勢コントロールの維持が可能である場合には、投与 4 週又は 6 週時から OCS の漸減を行い、0.5 mg/kg/日（2 週間）、0.3 mg/kg/日（2 週間）、0.2 mg/kg/日（2 週間）、0.1 mg/kg/日（2 週間）、0.05 mg/kg/日（2 週間）の投与を受けた後、OCS を中止することとされた。

減を完了できなかった患者は、救済治療<sup>12)</sup>を考慮することとされた。また、OCS 漸減後の OCS 非使用期間中に再燃<sup>13)</sup>が認められた患者は救済治療を受けることが可能とされた。外用ステロイド薬又は OCS の救済治療を受けた患者は治験薬投与の継続が許容されたが、全身性非ステロイド免疫抑制剤又は免疫調節作用を有する生物製剤による救済治療を受けた患者は、治験薬の投与を中止することとされた。

無作為化<sup>14)</sup>された 106 例（本剤群 53 例、プラセボ群 53 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 36 週までの試験中止例は、本剤群 13.2% (7/53 例)、プラセボ群 20.8% (11/53 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤群 5.7% (3/53 例)、プラセボ群 7.5% (4/53 例)）、有効性の欠如（本剤群 1.9% (1/53 例)、プラセボ群 7.5% (4/53 例)）であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 10 例（本剤群 4 例、プラセボ群 6 例）であり、投与 36 週時までの試験中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合（定義は表 7 参照）は表 8 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 7 主要評価項目の定義

<p>主要評価項目：投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合。持続的寛解の達成は以下の全てを満たすことと定義された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>無作為化後投与 16 週までに完全寛解かつ OCS 非使用が達成される。</li> <li>患者が OCS の漸減を完了した時点（無作為化後投与 16 週まで）から投与 36 週まで疾患の再燃がない。</li> <li>36 週間の二重盲検治験薬投与期間中、救済治療の必要がない。</li> </ul>
---

完全寛解：新たな病変が認められることなく、既存の病変の上皮化が認められると定義された。

再燃：1 カ月に 3 カ所以上の新たな病変の出現又は 1 週間以内に治癒しない 1 カ所以上の大きな（直径 10 cm を超える）湿疹性病変若しくは蕁麻疹様紅斑の出現と定義された。

表 8 投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合（FAS）

集団 投与群	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)	本剤群 (4 例)	プラセボ群 (6 例)
投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合 (%)	18.2	4.0	25.0	0.0
プラセボ群との差 [95%CI] <sup>a)</sup> p 値 <sup>b)</sup>	14.2 [2.0, 27.7] 0.0250		25.0 [-23.5, 71.6] —	

救済治療を受けた患者は、救済治療後はノンレスポonderとされた。投与 36 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 36 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者はノンレスポonderとされ、その他の理由で投与 36 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者は多重補完法により補完された。

a) Miettinen and Nurminen 法

b) 有意水準両側 5%、Barnard's exact test

投与 52 週までの有害事象は、本剤群 96.2% (51/53 例)、プラセボ群 96.2% (51/53 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

<sup>12)</sup> 救済治療薬は、high potency（日本ではベリーストロング以上に相当）の外用ステロイド薬、OCS（OCS 漸減期間中での OCS の 2 回目の増量、OCS 漸減完了後の OCS の再開、及び投与 16 週以降の OCS の使用）、全身性非ステロイド免疫抑制剤又は免疫調節作用のある生物製剤と定義された。

<sup>13)</sup> 1 カ月に 3 カ所以上の新たな病変の出現又は 1 週間以内に治癒しない 1 カ所以上の大きな（直径 10 cm を超える）湿疹性病変若しくは蕁麻疹様紅斑の出現と定義された。

<sup>14)</sup> ベースライン時の BP の疾患重症度（中等症（BPDAI スコアが 24 以上 60 未満）／重症（BPDAI スコアが 60 以上））、地域（北米／欧州（オーストラリア、イスラエル及び台湾を含む）／日本）及びステロイド薬／免疫抑制剤の使用歴（あり／なし）が層別因子とされた。ただし、日本の実施医療機関で組み入れられた患者は、ベースライン時の BP の疾患重症度及びステロイド薬／免疫抑制剤の使用歴で層別されなかった。

死亡は、プラセボ群 1.9% (1/53 例 (全身健康状態悪化)) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された<sup>15)</sup>。

重篤な有害事象は、本剤群 22.6% (12/53 例 (肺炎 2 例、細菌性関節炎、処置後感染、尿路性敗血症、陥没骨折、転倒、脊椎骨折、狭心症、心停止、腎結石症、腎不全、痔核、糖尿病、閉経後出血、肺塞栓症、循環虚脱各 1 例、重複あり))、プラセボ群 30.2% (16/53 例 (蜂巣炎、類天疱瘡各 2 例、COVID-19、尿路感染、頭蓋顔面骨折、関節損傷、処置による疼痛、上肢骨折、急性心筋梗塞、心不全、単径ヘルニア、食欲減退、糖尿病性代謝代償不全、高血糖、低カリウム血症、肺空洞形成、四肢壊死、白内障、緑内障、全身健康状態悪化、基底細胞癌、中咽頭癌、前立腺癌、軸索型ニューロパチー、一過性脳虚血発作各 1 例、重複あり)) 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。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 5.7% (3/53 例 (狭心症、心停止、急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) 各 1 例))、プラセボ群 11.3% (6/53 例 (類天疱瘡 2 例、全身健康状態悪化、COVID-19、中咽頭癌、前立腺癌各 1 例)) に認められ、このうち本剤群 1 例 (AGEP) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 26.4% (14/53 例)、プラセボ群 15.1% (8/53 例) に認められた。

表 9 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)	事象名	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)
末梢性浮腫	8 (15.1)	5 (9.4)	不眠症	3 (5.7)	2 (3.8)
上咽頭炎	7 (13.2)	8 (15.1)	四肢損傷	3 (5.7)	2 (3.8)
類天疱瘡	6 (11.3)	12 (22.6)	上気道感染	3 (5.7)	1 (1.9)
転倒	6 (11.3)	8 (15.1)	高血糖	2 (3.8)	4 (7.5)
下痢	6 (11.3)	6 (11.3)	口腔カンジダ症	2 (3.8)	3 (5.7)
関節痛	5 (9.4)	3 (5.7)	上腹部痛	2 (3.8)	3 (5.7)
頭痛	4 (7.5)	5 (9.4)	白内障	1 (1.9)	4 (7.5)
高血圧	4 (7.5)	3 (5.7)	悪心	1 (1.9)	3 (5.7)
背部痛	4 (7.5)	2 (3.8)	基底細胞癌	1 (1.9)	3 (5.7)
便秘	4 (7.5)	1 (1.9)	食欲減退	0	4 (7.5)
喘息	4 (7.5)	1 (1.9)	胃腸炎	0	3 (5.7)
霧視	4 (7.5)	0	間擦疹	0	3 (5.7)
結膜炎	4 (7.5)	0	蜂巣炎	0	3 (5.7)
そう痒症	3 (5.7)	4 (7.5)	呼吸困難	0	3 (5.7)
COVID-19	3 (5.7)	3 (5.7)	例数 (%)	MedDRA ver. 27.1	

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 100% (4/4 例)、プラセボ群 100% (6/6 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、白内障 (本剤群 1 例、プラセボ群 2 例)、上咽頭炎 (プラセボ群 2 例)、食欲減退 (プラセボ群 2 例) であった。

死亡及び副作用は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (蜂巣炎、食欲減退、肺空洞形成、中咽頭癌各 1 例、重複あり) 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。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (中咽頭癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>15)</sup> 後観察期間中の死亡に至った有害事象は、本剤群 1.9% (1/53 例 (心不全))、プラセボ群 7.5% (4/53 例 (呼吸不全、心血管障害、クリプトコッカス性髄膜炎、死亡各 1 例))、治験終了後の死亡に至った有害事象は、本剤群 1.9% (1/53 例 (心原性ショック))、プラセボ群 1.9% (1/53 例 (遠隔転移を伴う小細胞肺癌)) 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。

## 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、BP に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

BP の病態生理、診断基準、臨床症状、治療法は国内外で同様である（国内診療ガイドライン、J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: 1689-704）。本剤の投与対象と想定される中等症以上の BP 患者に対しては、OCS（プレドニゾロン 0.5～1.0 mg/kg/日（海外では prednisone 0.5～0.75 mg/kg/日））を主体とした治療が行われ、十分な効果が得られない場合は、免疫抑制剤やステロイドパルス療法、IVIG 療法、血漿交換療法等を適宜追加することとされており、BP の治療体系に国内外で大きな違いはない。

また、本剤の既承認効能・効果の患者において、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Ⅱ/Ⅲ相試験である R668-BP-1902 試験を中心に BP に関する臨床データパッケージを構築し、日本人の BP 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 R668-BP-1902 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

BP における治療体系（1 項参照）を踏まえ、R668-BP-1902 試験では、本剤の使用が想定される全身療法による治療を必要とする中等症以上の BP 患者を対象とすることとした。BP の疾患重症度に係る基準について、R668-BP-1902 試験の計画立案時において、BPDAI スコアを用いて重症度判定を行う点は国内外で同様であったが、国内における重症度基準では BPDAI を構成する 3 つのサブ項目（皮膚の水疱／びらん、皮膚の膨疹／紅斑、粘膜の水疱／びらん（各項目 0～120））ごとに判定を行い、最も高い重症度を採用するのに対して、欧州皮膚科学性病学会の自己免疫性水疱性皮膚疾患の作業部会で検討されていた重症度基準は、3 つのサブ項目の合計スコア（0～360）を用いる点で異なっていた。いずれの重症度基準も適切に病勢を反映していると考えたが、R668-BP-1902 試験は国際共同試験であることを踏まえ、欧州皮膚科学性病学会で当時検討されていた重症度基準（BPDAI 合計スコア 24 以上 60 未満の患者を中等症、60 以上の患者を重症と定義）を用いることとした。また、コントロール不良のそう痒は、BP 患者の生活の質に悪影響を及ぼす症状の一つであることから、本剤のそう痒に対する評価が可能となるよう、ベースライン時のそう痒 NRS スコア（週平均）が 4 以上の BP 患者を対象とした。

#### ● OCS の漸減法及び漸減スケジュールについて

中等症以上の BP 患者に対する治療の主体は OCS であることから、治験薬投与開始時より疾患の重症度に応じた標準用量の OCS による基本治療を開始することとした。また、OCS による BP の病勢コントロールは通常 4 週以内に達成される（N Engl J Med 2002; 346: 321-7、Allergy 2020; 75: 669-72）ことを踏まえ、OCS の漸減は投与 4 週又は 6 週時より開始することとした。中等症以上の BP 患者における OCS の漸減法について、本邦の実臨床においては比較的緩徐な OCS 漸減が推奨されているが（国内診療ガイドライン）、OCS の累積用量に伴って OCS の副作用リスクが増加するとの報告（Arthritis Rheum 2006; 55: 420-6）もあることから、高齢な BP 患者では OCS の使用を最小限に抑えることが重要と考え、R668-BP-1902 試験では、実臨床よりも速やかに OCS を漸減し、投与 16 週までに OCS を中止する計画とした。

- 主要評価項目について

BP の治療目標は、無治療又は OCS（プレドニゾロン 0.2 mg/kg/日以下）若しくは最小限の補助療法による治療で寛解を維持することである（国内診療ガイドライン）。当該治療目標を踏まえ、R668-BP-1902 試験の主要評価項目は投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合と設定した（主要評価項目の定義は表 7 参照）。

- 用法・用量について

既承認の AD 及び PN の成人患者に対する承認用法・用量と同一の用法・用量（本薬 300 mg（初回のみ 600 mg）を Q2W で皮下投与）で本剤が投与された BP 患者の症例報告（J Am Acad Dermatol 2020; 83: 46-52）において、BP における本剤の有効性に関する臨床的エビデンスが得られていたこと等を踏まえ、R668-BP-1902 試験における本剤の用法・用量は、本薬 300 mg（初回のみ 600 mg）を Q2W で皮下投与することと設定した。

機構は、開発計画に関する以上の申請者の説明について、概ね了承できると考えるものの、R668-BP-1902 試験の対象患者の選択に使用された BP の重症度基準と、本邦における重症度基準とでは判定方法が異なることから、日本人 BP 患者に対する本剤の有効性については、国内診療ガイドラインの重症度分類に基づく解析結果も含めて評価することとした。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

中等症又は重症の成人 BP 患者を対象とした R668-BP-1902 試験では、主要評価項目である投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合は表 8 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた（表 8）。

R668-BP-1902 試験の選択基準に用いられた BP の重症度基準と国内診療ガイドラインにおける重症度基準が異なっており（7.R.1 項参照）、R668-BP-1902 試験に組み入れられた患者のうち 9 例（本剤群 4 例、プラセボ群 5 例）は、国内診療ガイドラインの中等症以上の基準を満たさなかった。国内の重症度基準に基づいて中等症以上と判定される部分集団における感度解析を行った結果は表 10 のとおりであり、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 10 国内診療ガイドラインの重症度分類における中等症以上の部分集団における  
投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合 (感度解析)

集団	全体集団		国内診療ガイドラインの重症度分類における中等症以上の部分集団 (97 例)	
	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)	本剤群 (49 例)	プラセボ群 (48 例)
投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合 (%)	18.2	4.0	17.6	2.3
プラセボ群との差 [95%CI] <sup>a)</sup> p 値 <sup>b)</sup>	14.2 [2.0, 27.7] 0.0250		15.3 [3.3, 29.2] —	

救済治療を受けた患者は、救済治療後はノンレスポnderとされた。投与 36 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 36 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者はノンレスポnderとされ、その他の理由で投与 36 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者は多重補完法により補完された。

p 値は主要評価項目の主たる解析のみ記載。

a) Miettinen and Nurminen 法

b) 有意水準両側 5%、Barnard's exact test

R668-BP-1902 試験の主要評価項目の構成要素別の成績は表 11 のとおりであり、全体集団及び日本人部分集団ともに、いずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 11 主要評価項目の構成要素別の成績 (FAS)

主要評価項目の構成要素別	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)	本剤群 (4 例)	プラセボ群 (6 例)
無作為化後投与 16 週までに完全寛解かつ OCS 非使用を達成した患者の割合 (%) <sup>a)</sup>	34.6	26.6	50.0	0.0
プラセボ群との群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	8.0 [-9.8, 25.4]		50.0 [-4.3, 85.9]	
患者が OCS の漸減を完了した時点 (無作為化後投与 16 週まで) から投与 36 週まで疾患の再燃がない患者の割合 (%) <sup>c), d)</sup>	48.6	15.9	25.0	0.0
プラセボ群との群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	32.7 [5.3, 54.5]		25.0 [-68.7, 73.4]	
36 週間の二重盲検試験薬投与期間中、救済治療の必要がない患者の割合 (%) <sup>c)</sup>	40.1	11.8	25.0	0.0
プラセボ群との群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	28.2 [11.7, 43.9]		25.0 [-23.5, 71.6]	

a) 救済治療を受けた患者は、救済治療後はノンレスポnderとされた。投与 16 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 16 週時の完全寛解の評価が欠測となった患者はノンレスポnderとされ、その他の理由で投与 16 週時の完全寛解の評価が欠測となった患者は多重補完法により補完された。

b) Miettinen and Nurminen 法

c) 救済治療を受けた患者は、救済治療後はノンレスポnderとされた。投与 36 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 36 週時の評価が欠測となった患者はノンレスポnderとされ、その他の理由で投与 36 週時の評価が欠測となった患者は多重補完法により補完された。

d) 投与 16 週までに OCS の漸減を完了した患者は、全体集団：本剤群 31 例、プラセボ群 20 例、日本人部分集団：本剤群 4 例、プラセボ群 1 例であった。

R668-BP-1902 試験の主な有効性評価項目の成績は表 12 のとおりであり、BP180 に対する自己抗体 (IgG) 価のベースラインからの変化量を除き、いずれの評価項目及び評価時期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。また、投与 36 週までに BP に対する救済治療薬の投与が行われた患者は、本剤群 54.7% (29/53 例)、プラセボ群 79.2% (42/53 例) であり、使用された主な救済治療薬は全身性ステロイド薬 (本剤群 89.7% (26/29 例)、プラセボ群 92.9% (39/42 例)) 及び high potency (日本ではベリーストロング以上に相当) の外用ステロイド薬 (本剤群 48.3% (14/29 例)、プラセボ群 47.6% (20/42 例)) であった。BP180 に対する自己抗体 (IgG) 価のベースラインからの変化量において、本剤群とプラセボ群で同程度の低下が認められた要因については、両群のすべての患者が病勢コントロールのため最長 16 週の OCS 治療を受けていたこと (7.1 項参照) 及びプラセボ群における救済治療薬の使用頻度が高かったことから、ステロイドの効果によるものと考えられた。

また、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 12 主な有効性評価項目 (FAS)

評価項目	評価時期	全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)	本剤群 (4 例)	プラセボ群 (6 例)
持続的寛解を達成した患者の割合 <sup>a)</sup>	投与 36 週	<b>18.2</b> <b>14.2 [2.0, 27.7]<sup>b)</sup></b>	<b>4.0</b> —	<b>25.0</b> <b>25.0 [−23.5, 71.6]<sup>b)</sup></b>	<b>0.0</b> —
	投与 52 週	14.2 10.2 [−1.4, 23.1] <sup>b)</sup>	4.0 —	25.0 25.0 [−23.5, 71.6] <sup>b)</sup>	0.0 —
BPDAI スコアのベースラインからの変化率 <sup>c)</sup>	投与 36 週	−76.7±6.9 −26.2 [−42.8, −9.5] <sup>d)</sup>	−50.5±7.0 —	−115.6±31.7 −47.3 [−133.4, 38.8] <sup>d)</sup>	−68.3±21.0 —
	投与 52 週	−76.1±6.9 −27.0 [−43.5, −10.4] <sup>d)</sup>	−49.1±7.0 —	−115.6±31.7 −47.3 [−133.4, 38.8] <sup>d)</sup>	−68.3±21.0 —
BPDAI スコアがベースラインから 90%以上減少した患者の割合	投与 36 週	38.6 28.8 [12.8, 44.1] <sup>b)</sup>	9.8 —	25.0 25.0 [−23.5, 71.6] <sup>b)</sup>	0.0 —
	投与 52 週	34.4 24.5 [8.9, 39.8] <sup>b)</sup>	9.9 —	25.0 25.0 [−23.5, 71.6] <sup>b)</sup>	0.0 —
救済治療薬の初回使用までの期間 (投与 36 週まで) (日) <sup>e)</sup>		168.9±11.0 <sup>f)</sup> 0.48 [0.300, 0.770] <sup>g)</sup>	126.8±8.2 <sup>f)</sup> —	166.0±18.7 <sup>f)</sup> 0.10 [0.01, 1.11] <sup>g)</sup>	106.7±7.9 <sup>f)</sup> —
そう痒 NRS スコア (週平均) が 4 以上改善した患者の割合 <sup>a)</sup>	投与 36 週	39.8 29.3 [12.8, 45.0] <sup>b)</sup>	10.5 —	25.0 25.0 [−23.5, 71.6] <sup>b)</sup>	0.0 —
	投与 52 週	36.4 28.1 [12.4, 43.6] <sup>b)</sup>	8.3 —	25.0 25.0 [−23.5, 71.6] <sup>b)</sup>	0.0 —
そう痒 NRS スコア (週平均) のベースラインからの変化率 <sup>c)</sup>	投与 36 週	−51.8±6.7 −25.2 [−41.5, −8.9] <sup>d)</sup>	−26.7±6.6 —	−79.0±22.0 −39.2 [−98.7, 20.3] <sup>d)</sup>	−39.7±14.2 —
	投与 52 週	−53.0±6.4 −29.5 [−45.2, −13.8] <sup>d)</sup>	−23.4±6.4 —	−69.5±25.4 −37.5 [−106.2, 31.3] <sup>d)</sup>	−31.9±16.4 —
ベースラインからの OCS の総累積投与量 (mg) <sup>h)</sup>	投与 36 週	4,185±455 −936 [−2,085, 213] <sup>d)</sup>	5,121±473 —	1,996±488 −1,599 [−2,882, −315] <sup>d)</sup>	3,594±329 —
	投与 52 週	5,133±788 −2,026 [−4,018, −33.6] <sup>d)</sup>	7,159±820 —	2,144±613 −2,392 [−4,002, −781] <sup>d)</sup>	4,536±413 —
BSA に占める BP 病変の割合のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	投与 36 週	−24.1±2.4 −6.6 [−12.7, −0.5] <sup>d)</sup>	−17.5±2.5 —	−27.4±2.5 −2.8 [−9.6, 4.1] <sup>d)</sup>	−24.6±1.9 —
	投与 52 週	−23.9±2.4 −7.3 [−13.5, −1.1] <sup>d)</sup>	−16.6±2.6 —	−27.4±2.5 −2.9 [−9.6, 4.1] <sup>d)</sup>	−24.6±1.9 —
OCS 非併用下で完全寛解を維持した期間 (日) <sup>i)</sup>	投与 36 週	38.7±7.9 25.7 [5.9, 45.6] <sup>j)</sup>	12.9±8.1 —	57.5±31.9 55.8 [−26.9, 138.4] <sup>j)</sup>	1.7±21.1 —
	投与 52 週	67.2±14.1 42.5 [6.8, 78.2] <sup>j)</sup>	24.7±15.1 —	73.0±61.0 60.9 [−71.1, 192.9] <sup>j)</sup>	12.1±41.6 —
BP180 に対する自己抗体 (IgG) 値のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	投与 36 週	−136.3±53.2 1.23 [−133.7, 136.2] <sup>d)</sup>	−137.6±57.1 —	−767.5±65.4 −53.3 [−241.4, 134.8] <sup>d)</sup>	−714.2±39.9 —
	投与 52 週	−137.6±53.3 −4.6 [−139.9, 130.7] <sup>d)</sup>	−133.0±57.2 —	−765.9±66.0 −51.6 [−241.3, 138.2] <sup>d)</sup>	−714.4±40.3 —
ABQOL のベースラインからの変化量 <sup>c), k)</sup>	投与 36 週	−7.1±1.5 −3.7 [−7.3, −0.04] <sup>d)</sup>	−3.4±1.5 —	−19.4±6.3 −12.5 [−30.0, 5.0] <sup>d)</sup>	−6.9±4.3 —
	投与 52 週	−7.3±1.5 −4.0 [−7.7, −0.4] <sup>d)</sup>	−3.3±1.5 —	−19.6±6.4 −12.7 [−30.5, 5.1] <sup>d)</sup>	−6.9±4.4 —

達成割合 [上段: 割合 (%), 下段: プラセボとの群間差 [95%CI]], 変化量又は変化率 [上段: 最小二乗平均値±標準誤差, 下段: プラセボとの群間差 [95%CI]], 救済治療薬の初回使用までの期間 [上段: 制限付き平均イベント時間, 下段: ハザード比 [95%CI]], 太字斜体部: 主要評価項目

a) 救済治療を受けた患者は、救済治療後はノンレスポnderとされた。投与 36 週又は 52 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 36 週又は 52 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者はノンレスポnderとされ、その他の理由で投与 36 週又は 52 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者は多重補完法により補完された。

b) Miettinen and Nurminen 法

c) 最初の救済治療後は欠測とされ、救済治療薬の使用時又は使用前の直近の来院から、それ以降投与 36 週又は 52 週まで最悪値で補完された。有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、欠測となった場合は WOCF 法、その他の理由で欠測となった場合は多重補完法により補完された。

d) 投与群、ベースラインの重症度 (中等症/重症、以下同じ)、地域 (北米/欧州/アジア、以下同じ)、ステロイド薬/免疫抑制剤の使用歴の有無、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

e) 有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止した時点で救済治療を受けたとみなされた。その他の理由で試験を中止した時点で打ち切りとされた。

f) 投与 36 週を閾値とした RMST (Restricted Mean Survival Time)

g) 投与群、ベースラインの重症度、地域、ステロイド薬/免疫抑制剤の使用歴の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

h) OCS 以外の全身性の救済治療を受けた場合は以降、WOCF 法で補完された。試験中止による欠測は、各投与群の投与 36 週又は 52 週完了例における OCS の平均一日投与量で補完された。

i) 救済治療を受けた患者は、完全寛解非達成とされた。投与 36 週又は 52 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 36 週又は 52 週時の評価が欠測となった患者は完全寛解非達成とされた。その他の理由で投与 36 週又は 52 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者は多重補完法により補完された。

j) 投与群、ベースラインの重症度、地域、ステロイド薬/免疫抑制剤の使用歴の有無を共変量とした ANCOVA モデル

k) ABQOL の質問票で 1 つ以上の項目で欠測があった場合、ABQOL スコアは欠測とされた。

R668-BP-1902 試験の患者背景別の主要評価項目（投与 36 週時に持続的寛解を達成した患者の割合）の成績は表 13 のとおりであり、いずれの部分集団についても、本剤群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 13 患者背景別の部分集団における投与 36 週時の主要評価項目の成績（FAS）

背景因子		本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)	プラセボ群との差 [95%CI] <sup>a)</sup>
全体集団		18.2	4.0	14.2 [2.0, 27.7]
性別	男性	21.3	7.2	14.2 [-6.2, 37.5]
	女性	16.1	0.2	16.0 [0.3, 32.7]
年齢	18 歳以上 65 歳未満	15.4	0.0	15.4 [-13.4, 42.9]
	65 歳以上 75 歳未満	23.1	0.6	22.5 [1.8, 46.7]
	75 歳以上	15.8	9.1	6.7 [-15.7, 29.5]
体重	60 kg 未満	33.3	0.0	33.3 [-13.4, 65.5]
	60 kg 以上 90 kg 未満	11.4	3.2	8.3 [-6.8, 25.4]
	90 kg 以上	23.8	7.7	16.1 [-14.2, 46.2]
人種	白人	15.0	5.5	9.5 [-5.6, 26.1]
	アジア人	11.1	0.0	11.1 [-28.0, 44.7]
	報告なし	42.3	1.3	40.9 [-11.0, 75.7]
地域	北米	9.2	0.0	9.2 [-17.8, 37.6]
	欧州	23.6	6.2	17.3 [-0.7, 36.3]
	アジア	11.1	0.0	11.1 [-28.0, 44.7]
BP の疾患重症度 <sup>b)</sup>	中等症	15.5	5.7	9.8 [-5.7, 26.8]
	重症	23.1	0.5	22.6 [-0.2, 46.3]
ステロイド薬/免疫抑制剤の使用歴	あり	10.9	6.4	4.5 [-11.8, 22.0]
	なし	27.7	0.4	27.4 [7.9, 48.7]
スクリーニング時の BP の状態 <sup>c)</sup>	新規発症疾患	12.5	6.2	6.3 [-9.5, 22.7]
	再燃性活動性疾患	29.2	0.1	29.1 [8.0, 53.2]

達成割合 (%)

救済治療を受けた患者は、救済治療後はノンレスポnderとされた。投与 36 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 36 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者はノンレスポnderとされ、その他の理由で投与 36 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者は多重補完法により補完された。

a) Miettinen and Nurminen 法

b) BPD AI スコア 24 以上 60 未満が中等症、BPD AI スコア 60 以上が重症とされた。

c) スクリーニング時に BP の再燃が認められた患者が再燃性活動性疾患、スクリーニング時に適格性基準を満たしたその他の患者が新規発症疾患とされた。

R668-BP-1902 試験の後観察期の有効性評価項目の成績は表 14 のとおりであり、本剤投与中止後の後観察期に移行した患者で一定の割合で再燃を認め、救済治療薬が使用された。また、プラセボ群と異なり、本剤群では、BPD AI スコア、そう痒 NRS スコア（週平均）、ABQOL スコアのベースラインからの変化量（救済治療薬の使用の有無を問わない）がわずかに悪化する傾向が認められたことから、本剤の継続投与の必要性が示唆された。

表 14 後観察期における有効性評価項目の推移 (FAS)

評価項目	評価時期	全体集団	
		本剤群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)
持続的寛解を達成した患者の割合 <sup>a)</sup>	投与 52 週	14.2	4.0
	投与 64 週	14.3	4.1
後観察期間中に再燃が認められた患者の割合	—	10.9 (5/46)	20.0 (7/35)
後観察期間中に救済治療薬を使用した患者の割合	—	32.6 (15/46)	74.3 (26/35)
BPDAI スコアのベースラインからの変化率 (救済治療薬の使用の有無を問わない)	投与 52 週	-95.0±11.1 (46)	-86.9±20.0 (37)
	投与 64 週	-89.8±22.2 (45)	-87.9±24.6 (32)
そう痒 NRS スコア (週平均) のベースラインからの変化率 (救済治療薬の使用の有無を問わない)	投与 52 週	-77.8±26.0 (40)	-65.1±34.1 (29)
	投与 64 週	-72.0±32.6 (35)	-66.9±29.1 (23)
ABQOL のベースラインからの変化量 (救済治療薬の使用の有無を問わない)	投与 52 週	-14.0±8.3 (42)	-10.6±9.3 (32)
	投与 64 週	-12.4±9.4 (42)	-13.5±8.9 (28)

達成割合：割合 (%)、変化量又は変化率：平均値±標準偏差

a) 救済治療を受けた患者は、救済治療後はノンレスポonderとされた。投与 52 週又は 64 週以前に、有効性の欠如、副作用又は死亡により試験を中止し、投与 52 週又は 64 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者はノンレスポonderとされ、その他の理由で投与 52 週又は 64 週時の持続的寛解の評価が欠測となった患者は多重補充法により補充された。

機構は、以下のように考える。

BP 患者を対象とした R668-BP-1902 試験において、主要評価項目である投与 36 週時における持続的寛解を達成した患者の割合について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、その他の有効性評価項目の成績及び患者背景別の主要評価項目の成績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から、中等症から重症の BP 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められており、日本人 BP 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

一方、本剤の投与継続の必要性について、R668-BP-1902 試験の後観察期の期間 (約 3 カ月) が短いことから、当該試験成績のみから結論付けることは困難であるが、投与 64 週時点 (本剤投与中止後 12 週時点) においても BPDAI スコア等の各スコアのベースラインからの変化率に顕著な悪化は認められておらず、また投与 52 週時に持続的寛解を達成していた患者は投与 64 週時点 (本剤投与中止後 12 週時点) においても持続的寛解を達成しており、これらの結果は、病勢コントロールを達成した一部の患者において本剤の投与中止や中断を行うことができる可能性を示唆する結果とも考えられる。病勢コントロールを達成した後の本剤の投与継続の必要性については、BP の治療に精通している医師により、個々の患者の状態に応じて慎重に判断されることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、BP 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

R668-BP-1902 試験における有害事象の発現状況は 7.1 項及び表 15 のとおりであり、全有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度又は本剤群と比較してプラセボ群で高かった。副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、いずれも非重篤な事象であり、本剤群で 2 例以上に認められた副作用は結膜炎であった。

R668-BP-1902 試験並びに BP と同じ皮膚科領域の疾患である既承認の AD、PN 及び CSU 患者を対象とした国内外の臨床試験の併合データの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 15 のとおりであった。全有害事象、重篤な有害事象、重篤な感染症、睡眠障害、良性、悪性および詳細不明の新生物、悪性腫瘍の発現割合は、既承認の AD、PN、CSU 患者等と比較して BP 患者で高い傾向が認められたが、その発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。既承認の AD、PN、CSU 患者等と比較してこれらの事象の発現割合が BP 患者で高かった要因は、R668-BP-1902 試験に組み入れられた BP 患者が高齢（平均年齢 71.3 歳）で複数の併存疾患を有していたことによるものと考えられた。また、既承認の AD、PN 及び CSU 患者と比較して BP 患者で特段の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

日本人 BP 患者における安全性について、R668-BP-1902 試験に組み入れられた日本人 BP 患者数は限られており結果の解釈に注意を要するが、当該試験では全体集団と日本人部分集団で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 BP 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

表 15 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象疾患	BP				AD	PN	CSU
対象試験	R668-BP-1902 試験				国内外 8 試験 併合 <sup>a)</sup>	国内外 2 試験 併合 <sup>b)</sup>	国際共同 第Ⅲ相試験 <sup>c)</sup>
投与群	全体集団		日本人部分集団		本剤 投与例 <sup>d)</sup>	本剤 投与例 <sup>d)</sup>	本剤 投与例 <sup>d)</sup>
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群			
例数	53	53	4	6	2,484	152	124
総観察期間 (人・年)	46.6	39.8	4.0	5.6	1,864.9	99.0	80.8
安全性の概要							
全有害事象	51 (96.2) 534.5	51 (96.2) 679.3	4 (100) 584.4	6 (100) 777.1	1,920 (77.3) 343.6	97 (63.8) 183.9	71 (57.3) 142.2
重篤な有害事象	12 (22.6) 30.1	16 (30.2) 45.6	0	2 (33.3) 38.2	119 (4.8) 6.6	7 (4.6) 7.2	5 (4.0) 6.3
死亡	0 <sup>e)</sup>	1 (1.9) 2.5	0	0	2 (<0.1) 0.1	0	0
投与中止に至った 有害事象	3 (5.7) 6.5	6 (11.3) 15.1	0	1 (16.7) 17.8	80 (3.2) 4.4	0	2 (1.6) 2.5
副作用	14 (26.4) 37.4	8 (15.1) 23.4	0	0	842 (33.9) 63.3	26 (17.1) 30.1	15 (12.1) 20.7
注目すべき有害事象							
過敏症	1 (1.9) 2.1	0 <sup>e)</sup>	0	0	23 (0.9) 1.2	1 (0.7) 1.0	1 (0.8) 1.2
アナフィラキシー反応	0 <sup>e)</sup>	0 <sup>e)</sup>	0	0	4 (0.2) 0.2	0	0
注射部位反応	1 (1.9) 2.2	1 (1.9) 2.5	0	0	383 (15.4) 23.6	6 (3.9) 6.3	11 (8.9) 14.6
感染症	28 (52.8) 92.0	27 (50.9) 102.9	3 (75.0) 112.6	6 (100) 252.8	1,236 (49.8) 119.1	37 (24.3) 45.0	27 (21.8) 37.4
重篤な感染症	4 (7.5) 8.9	4 (7.5) 10.5	0	1 (16.7) 19.1	15 (0.6) 0.8	2 (1.3) 2.0	0
ヘルペスウイルス 感染	4 (7.5) 9.0	0 <sup>e)</sup>	1 (25.0) 26.1	0	195 (7.9) 11.2	5 (3.3) 5.1	1 (0.8) 1.2
皮膚感染	5 (9.4) 11.3	14 (26.4) 41.8	0	4 (66.7) 135.2	219 (8.8) 12.8	7 (4.6) 7.3	3 (2.4) 3.7
眼障害	10 (18.9) 25.0	8 (15.1) 23.1	1 (25.0) 28.8	2 (33.3) 43.1	386 (15.5) 23.9	8 (5.3) 8.4	1 (0.8) 1.2
重篤な眼障害	0 <sup>e)</sup>	1 (1.9) 2.5	0	0	4 (0.2) 0.2	0	0
角膜炎	2 (3.8) 4.4	0 <sup>e)</sup>	0	0	44 (1.8) 2.4	0	0
結膜炎	4 (7.5) 9.1	0 <sup>e)</sup>	1 (25.0) 28.9	0	337 (13.6) 20.5	6 (3.9) 6.2	2 (1.6) 2.5
精神障害	2 (3.8) 4.4	1 (1.9) 2.5	0	0	52 (2.1) 2.8	2 (1.3) 2.0	2 (1.6) 2.5
自殺行為関連事象	0 <sup>e)</sup>	0 <sup>e)</sup>	0	0	1 (<0.1) 0.1	0	0
睡眠障害	3 (5.7) 6.9	4 (7.5) 10.8	1 (25.0) 32.8	0	29 (1.2) 1.6	0	1 (0.8) 1.2
良性、悪性および詳細 不明の新生物	6 (11.3) 13.7	6 (11.3) 15.5	0	1 (16.7) 17.8	66 (2.7) 3.6	4 (2.6) 4.1	3 (2.4) 3.8
悪性腫瘍	4 (7.5) 9.1	5 (9.4) 12.9	0	1 (16.7) 17.8	—	1 (0.7) 1.0	0
好酸球増加症	1 (1.9) 2.2	1 (1.9) 2.6	0	0	36 (1.4) 2.0	—	0
鼻出血	0 <sup>e)</sup>	1 (1.9) 2.6	0	0	22 (0.9) 1.2	0	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間<sup>f)</sup>で調整した 100 人・年当たりの発現例数、—：集計基準が異なるためデータなし

a) R668-AD-1021 試験、R668-AD-1117 試験、R668-AD-1314 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1225 試験

b) EFC16459 試験、EFC16460 試験

c) EFC16461 試験の Study A 及び Study B

d) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

e) Clopper-Pearson 法に基づく発現割合の両側 95%信頼区間の上限は 6.7%

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

### 7.R.3.2 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) について

R668-BP-1902 試験の本剤群 1 例に投与中止に至った因果関係の否定できない有害事象として AGEP が認められた。第 15 回治験安全性最新報告 (20 年 月 日データカットオフ) によると、これまでに実施された本剤の臨床試験で本剤が投与された 12,596 例のうち、AGEP を発現した症例は R668-BP-1902 試験の本剤群 1 例のみである。また、20 年 月 日から 20 年 月 日までの全世界における市販後の本薬の累積曝露は 274 万人・年と推定されるが、社内データベースを用いた調査の結果、20 年 月 日までに AGEP として報告された症例は 12 例 (前述の R668-BP-1902 試験での発現例 1 例を含む) であった。市販後に報告された 11 例 (公表文献に基づく報告<sup>16)</sup>を含む) は、いずれも重篤な副作用として報告されたが、情報が限られる、他の要因 (他の病因や併用薬等) が排除できない等の理由から、本薬と AGEP の発現との関連を明らかに示唆するものではなかった。なお、20 年 月 日以降に、本剤投与による AGEP を発現した症例が新たに 1 例報告<sup>17)</sup>され、当該症例では本剤投与と AGEP の発現に時間的な関連は認められたものの、関連する臨床的な詳細情報 (既往歴、併用薬等) がないことから、本剤投与と AGEP の発現との因果関係について明確に判断することはできないと考える。

以上より、現時点では、本剤投与と AGEP の発現との関連を裏付けるエビデンスは不十分であり、本剤投与による AGEP の発現リスクは低いと考える。

以上、7.R.3.1 項及び 7.R.3.2 項に示す成績及び検討から、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、BP 患者における本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

機構は、本剤の BP 患者における安全性について以下のように考える。

日本人 BP 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、既承認の他疾患における本剤の安全性プロファイルと比較して、BP 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、BP 患者においても、既知の副作用の発現に注意し、BP 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、現在既承認の他疾患に対して実施中の安全対策を引き続き実施する必要がある。

AGEP については、R668-BP-1902 試験において本剤との因果関係が否定できない症例が認められていること、既承認の他疾患の患者においても市販後に本剤投与後に AGEP を発現した報告が複数なされていることを踏まえると、本剤投与と AGEP の発現との関連は否定できないことから、AGEP を添付文書の重大な副作用の項において注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクとして設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 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。

<sup>16)</sup> 公表文献 (Acta Derm Venereol 2022; 102: adv00743) に基づく報告。本剤投与開始前 3~4 週間以内に重大な病歴又は全身療法が報告されていない AD 患者に本剤 600 mg の投与 2 日後に顔面発疹が発現し、その後顔部及び上肢に急速に拡大し、AGEP に一致する所見が認められた。本剤の投与を中止し、治療のためアジスロマイシン及び他の治療を開始したところ、大幅な改善が認められ、皮疹の進行は数日以内に停止した。

<sup>17)</sup> 公表文献 (Dermatol Rep 2025 doi: 10.4081/dr.2025.10219) に基づく報告。中等症から重症の AD 患者に本剤 600 mg の投与 2 日後から発熱、不快感を伴う紅斑性の非濾胞性膿疱が体幹及び上肢に広範囲に発現し、病理組織学的検査により AGEP と確定診断された。発疹は、本剤の投与を中止した後、免疫抑制剤の全身投与なしに 2 週間以内に消失した。

国内診療ガイドラインにおいて、BP は不適切な初期治療により重篤な経過をたどることがあることから、正確な診断や重症度に応じた適切な治療が必要であり、皮膚科専門医による診療が必須とされている。BP の治療は、重症度分類に基づき治療方針を立てることとされており、中等症以上の BP 患者に対しては OCS を主体とした治療が行われ、OCS で効果不十分な場合は、OCS に加えて、免疫抑制剤（アザチオプリン等）り、ステロイドパルス療法、IVIG 療法や血漿交換療法の実施等が考慮される。また、BP の治療目標は、これらの治療により病勢の制御を行った後、OCS 等の治療薬を漸減し、無治療又は OCS（プレドニゾン 0.2 mg/kg/日以下）若しくは最小限の補助療法による治療で寛解を維持することとされている（国内診療ガイドライン）。

このような BP 治療の実態を踏まえて実施された、中等症又は重症の成人 BP 患者を対象とした R668-BP-1902 試験において、本剤と OCS の併用により主要評価項目を含む各有効性評価項目においてプラセボ群を上回る改善が認められ（7.R.2 項）、持続的な寛解の達成に加え、BP の疾患活動性やかゆみの改善、OCS の総累積投与量を低減する傾向が認められた。また、安全性は許容可能であった（7.R.3 項）。

以上より、本剤は、全身療法による治療が必要な中等症又は重症の成人 BP 患者に対して、OCS の総投与量の減量や寛解の維持を目的に、標準治療である OCS に追加して使用される薬剤になると考えられ、これらの患者に対する新たな治療選択肢の一つとなり得ると考える。

実臨床においては、患者の疾患状態、前治療歴、併存疾患及び全般的な健康状態に基づき、担当医師の判断で本剤と OCS の併用投与により治療を開始し、疾患活動性がコントロールされた場合には OCS を漸減しつつ本剤による治療を継続することや、OCS 漸減時に BP の症状が再燃した場合に OCS と併用して使用されること等が想定される。

機構は、以下のように考える。

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、全身療法による治療が必要な中等症又は重症の BP 患者に対して、OCS の総投与量の減量や寛解の維持を目的に、標準治療である OCS に追加して使用される薬剤であり、これらの患者に対する新たな治療選択肢の一つとなり得る。本剤の投与対象患者や使用方法については、添付文書の効能・効果、効能・効果に関連する注意、用法・用量に関連する注意において適切に注意喚起する必要がある（7.R.5 項及び 7.R.6 項参照）。

BP の治療に際しては、正確な診断や重症度に応じた適切な治療を行うことが重要であり、また本剤の投与に当たっては、個々の患者で想定されるベネフィットや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ことから、BP の治療に精通している医師のもとで、本剤の投与を行うことが適切である。

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 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。

本剤は中等症以上の BP 患者に OCS との併用で使用が開始されることを想定しており、本剤の有効性及び安全性が検証された臨床試験の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤の投与を行う必要があると考えることから、効能・効果は「水疱性類天疱瘡」と設定し、効能・効果に関連する注意において、臨床成績の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背

景を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に用いる旨を注意喚起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、並びに国内診療ガイドラインにおいて BP の重症度分類は明確に定義されており、当該重症度分類に基づき BP に対する治療方針が決定されることを踏まえ、本邦における本剤の投与対象患者が明確となるよう、効能・効果は「中等症から重症の水疱性類天疱瘡」とした上で、効能・効果に関連する注意の項において、最新の国内診療ガイドラインを参考に、全身性ステロイド薬の投与が必要な中等症から重症の BP 患者に対して本剤を投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。

また、国内診療ガイドライン、難病情報センターのウェブサイト (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4526> (最終確認日：2026 年 1 月 14 日)) 等において、BP 患者は尋常性天疱瘡より治療反応性がよくコントロールが容易な症例も存在する旨及び BP 患者の OCS に対する治療反応は比較的良好である旨が記載されていることを踏まえると、中等症から重症の BP 患者においても、OCS 単独投与による治療でコントロールが可能な症例も存在すると考えられる。本剤の投与に当たっては、個々の患者で想定されるベネフィットやリスクを慎重に判断した上で本剤の投与が必要な患者に対して投与することが適切と考える。したがって、本剤の投与に先立って、OCS 単独投与による治療の実施も考慮する旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上の検討を踏まえ、本剤の効能・効果及び効能又は効果に関連する注意を、以下のように設定することが適切と判断した。

**【効能又は効果】**

中等症から重症の水疱性類天疱瘡

**【効能又は効果に関連する注意】**

〈水疱性類天疱瘡〉

5.● 最新の国内診療ガイドラインを参考に、全身性ステロイド薬の投与が必要な中等症から重症の BP 患者に対して本剤を投与すること。

5.● 本剤の適用に先立ち、全身性ステロイド薬単独による治療の実施も考慮すること。患者の症状や状態に応じて、全身性ステロイド薬単独による治療を実施することなく、本剤と全身性ステロイド薬の併用による治療を行う場合には、最新の国内診療ガイドライン等を参照の上で、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、本剤の BP 患者に対する用法・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）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。」と設定することは可能と判断した。

また、7.R.4 項における検討のとおり、本剤は、中等症から重症の BP 患者に対して、OCS と併用して使用される薬剤であること、臨床試験における試験デザイン等を踏まえて、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本剤の使用方法について以下のとおり注意喚起することが適切と判断した。

- 本剤は全身性ステロイド薬と併用で投与を開始すること。病勢のコントロールが得られた後には全身性ステロイド薬の漸減を考慮すること。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.7 自己投与について

申請者は、以下のように説明している。

R668-BP-1902 試験において自己投与を行った日本人 BP 患者はプラセボ群の 1 例のみであり、本剤の自己投与を行った日本人患者の成績は得られていない。しかしながら、AD、気管支喘息、COPD 等の既承認の適応症を対象とした臨床試験において、日本人患者が自己投与を行ったときの有効性及び安全性が評価され、自己投与時の有効性及び安全性について特段の問題は認められていないことから、日本人 BP 患者においても、本剤の有効性及び安全性は自己投与の有無によらず同様と考えられる。なお、R668-BP-1902 試験の全体集団では、本剤群 2 例、プラセボ群 8 例で自己投与が行われた。自己投与を行った本剤群 2 例では、いずれも投与 16 週時までに BPDAI スコア及びそう痒 NRS スコア（週平均）の改善が認められ、投与 36 週以降もその有効性は維持された。また、自己投与に関連すると考えられる有害事象の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

R668-BP-1902 試験の日本人 BP 患者での本剤の自己投与時の成績は得られていないものの、本邦における既承認効能・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示唆されていないことから、医師により自己投与が可能と判断された患者であれば、日本人 BP 患者においても自己投与の適用を可能とすることについて臨床学上大きな問題になる可能性は低い。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、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、BP 患者を対象とした臨床試験成績からは、既承認効能・効果における安全性リスクを上回るような明らかな懸念は示唆されていない。AGEP については、稀な事象であること、当該リスクは BP 患者に限定されるものではないと想定されることも考慮すると、現時点で BP 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い。AGEP については添付文書の重大な副作用の項において注意喚起を行った上で、通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集、評価することで、本剤の安全性は管理可能と判断した。通常の医薬品安全性監視活動において新たな安全性に関する懸念を示唆する情報が得られた場合には、製造販売後の調査等の実施を検討する必要がある。

また、本剤投与に際しては、既承認効能・効果における安全対策と同様に、BP の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、他のアレルギー性疾患等の発現時には他科、他施設と連携して対

応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことが重要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1a）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、本品目の中等症から重症の BP 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。本品目は中等症から重症の BP 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

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
ABQOL	疾患による身体的負担、精神的影響及び日常生活機能への影響を含む 17 項目（各質問：0～3 点で評価）で構成される質問票。スコアが高いほど QOL が不良であることを示す（最大値 51 点）。
BPDAI スコア	BPDAI スコア（総スコア）は、3 つのサブ項目（皮膚の水疱／びらん、皮膚の膨疹／紅斑、粘膜の水疱／びらん）の各スコア（最大 120）の合計値（0～360）。スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。
そう痒 NRS スコア	患者が 24 時間の想起期間にそう痒の強度を報告するために使用する簡易評価ツール。そう痒を評価する 0～10 の 11 段階からなる患者選択式水平尺度。スコアが高いほどかゆみが重度であることを示す。24 時間以内で最も程度の悪かったかゆみについて、その状態を最も表す数字を選ぶことにより得られるスコア。
そう痒 NRS スコア（週平均）	初回投与日の直前 7 日間又は対応する目標来院日の直前 7 日間のそう痒 NRS スコアの平均値。

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）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）のうち重篤な事象
ヘルペスウイルス感染	ヘルペスウイルス感染（HLT）
皮膚感染	皮膚および皮下組織感染および外寄生（HLGT）、皮膚組織および軟部組織感染（HLT）、術後創感染、創傷感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、細菌性創感染、ウイルス性創感染、真菌性創感染、蠕虫性創感染、霰粒腫、麦粒腫、皮膚乳頭腫（PT）
眼障害	眼障害（SOC）
重篤な眼障害	眼障害（SOC）のうち重篤な事象
角膜炎	角膜炎、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、精神病的障害、大うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害、双極性障害（PT）
自殺行為関連事象	自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図（PT）
睡眠障害	睡眠障害（HLGT）
良性、悪性およ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 8 年 2 月 10 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 7 年 4 月 25 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概ね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。

- R668-BP-1902 試験のデザインを考慮すると、現時点での本剤の臨床的位置付けとしては、中等症以上の BP 患者に対して標準治療である OCS に追加して使用する薬剤であるとの判断は理解できる。
- 一方、BP 患者は高齢であることが多く、実臨床では合併症等により OCS の使用を躊躇する中等症以上の BP 患者や、軽症例であっても治療反応性の悪い患者は存在することから、今後これらの患者に対して本剤の単独使用や OCS 以外の薬剤と本剤を併用したときの有効性を明らかにする臨床試験が行われ、開発がなされることが期待される。

以上より、機構は、下表のように、効能・効果、効能・効果に関連する注意及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう、申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

効能・効果	中等症から重症の水疱性類天疱瘡
効能・効果に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"><li>• 最新の国内診療ガイドラインを参考に、全身性ステロイド薬の投与が必要な中等症から重症の水疱性類天疱瘡患者に対して本剤を投与すること。</li><li>• 本剤の適用に先立ち、全身性ステロイド薬単独による治療の実施も考慮すること。患者の症状や状態に応じて、全身性ステロイド薬単独による治療を行わず、本剤と全身性ステロイド薬の併用による治療を開始する場合は、最新の国内診療ガイドライン等を参照の上で、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること。</li></ul>
用法・用量に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"><li>• 本剤は全身性ステロイド薬と併用で投与を開始すること。病勢のコントロールが得られた後には全身性ステロイド薬の漸減を考慮すること。</li></ul>

## 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。また、AGEP について、添付文書の重大な副作用の項におい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.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、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 17 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、当面は通常の安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな安全性に関する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 16 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"> <li>重篤な過敏症</li> <li>臨床症状を伴う好酸球増加症（気管支喘息）</li> <li>急性汎発性発疹性膿疱症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な感染症</li> <li>喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化</li> <li>臨床症状を伴う好酸球増加症（気管支喘息以外）</li> <li>免疫原性</li> <li>うつ病及び自殺行為に関連する事象</li> <li>悪性腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
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 17 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"> <li>特定使用成績調査（長期使用に関する調査）&lt;結節性痒疹&gt;&lt;特発性の慢性蕁麻疹&gt;</li> <li>特定使用成績調査（長期使用に関する調査）&lt;小児アトピー性皮膚炎&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（長期使用に関する調査）&lt;結節性痒疹&gt;&lt;特発性の慢性蕁麻疹&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布</li> <li>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</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

（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、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、本薬は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、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10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

## 中等症から重症の水疱性類天疱瘡

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・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

水疱性類天疱瘡

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

気管支喘息

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

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。

（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 12 月 22 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
ABQOL	Autoimmune bullous disease quality of life	自己免疫性水疱性疾患の QOL
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AGEP	Acute generalised exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC <sub>t</sub>	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
BP	Bullous pemphigoid	水疱性類天疱瘡
BPDAI	Bullous pemphigoid disease area index	－
BSA	Body surface area	体表面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CSU	Chronic spontaneous urticaria	特発性の慢性蕁麻疹
C <sub>trough</sub>	Trough concentration	トラフ濃度
DPP4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
IVIG	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OCS	Oral corticosteroids	経口ステロイド薬
PN	Prurigo nodularis	結節性痒疹
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QOL	Quality of life	生活の質
Q2W	－	2 週間間隔
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
V <sub>max</sub>	Maximum nonlinear clearance rate	最大消失速度
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WOCF	Worst observation carried forward	－
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	－	類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン 公益社団法人日本皮膚科学会 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン作成委員会 編（日皮会誌 2017; 127: 1483-521）

略語	英語	日本語
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）

※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。