

デュピルマブ（遺伝子組換え）の「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
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） ③ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 アトピー性皮膚炎 特発性の慢性蕁麻疹	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（サノフィ株式会社）
改訂の概要	「臨床成績」の項に、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした製造販売後臨床試験（LPS16872 試験）の成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象としてデュピルマブ（遺伝子組換え）を単独投与した製造販売後臨床試験（LPS16872 試験）の成績を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後										
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉</p> <p>17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験 (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉</p> <p>17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験 (略)</p> <p><u>17.1.8 国内第Ⅳ相試験</u></p> <p><u>手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分^{注1)}な、18歳以上の日本人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者 25 例を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬非併用下で本剤 300 mg を 2 週に 1 回、52 週間投与した。なお、投与 16 週及び 24 週の両時点の鼻茸スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者では、投与 24 週以降、本剤 300 mg を 4 週に 1 回投与に変更することが許容された。主要有効性評価項目である投与後 24 週時点の鼻茸スコアがベースラインから 1 点以上改善した被験者の割合は 92.0% (23/25 例) であった¹⁰⁾。</u></p> <p><u>注 1) 両側鼻茸スコアが 5 以上（各鼻孔スコアは 2 以上）、鼻閉重症度スコアが 2 以上で週平均が 1 を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状を有する患者</u></p> <p style="text-align: center;"><u>ベースラインからの変化量</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 50%; text-align: center;">本剤群 (25 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><u>評価項目</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><u>鼻茸スコア^{注2)}</u></td> <td style="text-align: center;"><u>6.4±1.4</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><u>投与前</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><u>投与 24 週時点の変化量^{注3)}</u></td> <td style="text-align: center;"><u>-2.4±1.7</u></td> </tr> </tbody> </table>		本剤群 (25 例)	<u>評価項目</u>		<u>鼻茸スコア^{注2)}</u>	<u>6.4±1.4</u>	<u>投与前</u>		<u>投与 24 週時点の変化量^{注3)}</u>	<u>-2.4±1.7</u>
	本剤群 (25 例)										
<u>評価項目</u>											
<u>鼻茸スコア^{注2)}</u>	<u>6.4±1.4</u>										
<u>投与前</u>											
<u>投与 24 週時点の変化量^{注3)}</u>	<u>-2.4±1.7</u>										

		投与 52 週時点の変化量 ^{注 3)}	-2.2 ± 2.0 ^{注 4)}
		投与前	2.7 ± 0.6
	鼻閉重症度 ^{注 2)}	投与 24 週時点の変化量 ^{注 3)}	-1.6 ± 1.1
		投与 52 週時点の変化量 ^{注 3)}	-1.8 ± 1.2 ^{注 4)}
		投与前	18.3 ± 4.2
	LMK スコア ^{注 2)}	投与 24 週時点の変化量 ^{注 3)}	-5.6 ± 4.5
		投与 52 週時点の変化量 ^{注 3)}	-7.0 ± 4.4 ^{注 4)}
	<p>平均値±標準偏差</p> <p>注 2) 鼻茸スコア (0-8 点) ; 鼻閉重症度 (0-3 点) ; LMK (sinus opacification on the Lund-MacKay total CT) スコア (0-24 点) スコアの減少が改善を意味する。</p> <p>注 3) WOCF 法及び多重代入法を合わせた混成手法により解析した。</p> <p>注 4) 投与 24 週以降、本剤 300 mg を 4 週に 1 回投与に変更した 3 例の成績を含む。</p> <p>副作用は 8% (2/25 例) に認められ、頭部不快感 (1 件)、鼻痛 (1 件) 及び注射部位紅斑 (1 件) であった。</p>		
18. 薬効薬理	18. 薬効薬理		
18.1 作用機序	18.1 作用機序		
<p>デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4 及びインターロイキン-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。IL-4 及び IL-13 はアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担う Type 2 サイトカインである¹⁰⁾。</p>	<p>デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4 及びインターロイキン-13 受容体の複合体が共有している IL-4 受容体 α サブユニットに特異的に結合することにより、IL-4 及び IL-13 の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。IL-4 及び IL-13 はアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担う Type 2 サイトカインである¹¹⁾。</p>		
18.2 IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する作用	18.2 IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する作用		
<p>デュピルマブは高親和性にヒト IL-4Rα に結合し、IL-4 及び</p>	<p>デュピルマブは高親和性にヒト IL-4Rα に結合し、IL-4 及び</p>		

<p>IL-13 を介したシグナル伝達を <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> で抑制した¹⁰⁾。</p> <p>18.3 2 型炎症モデルにおける炎症抑制作用 内因性マウス IL-4 及び IL-4Rα の外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性 Type 2 炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中 IgE 濃度、アレルゲン特異的 IgG1 濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した¹⁰⁾。</p>	<p>IL-13 を介したシグナル伝達を <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> で抑制した¹¹⁾。</p> <p>18.3 2 型炎症モデルにおける炎症抑制作用 内因性マウス IL-4 及び IL-4Rα の外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性 Type 2 炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中 IgE 濃度、アレルゲン特異的 IgG1 濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した¹¹⁾。</p>
<p>23. 主要文献 1)～9) (略) (新設)</p> <p>10) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.2.1)</p>	<p>23. 主要文献 1)～9) (略)</p> <p>10) <u>社内資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした国内第IV相試験</u></p> <p>11) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.2.1)</p>