



2018年6月作成（第1版）

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体

デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ

DUPIXENT®

デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号

87449

承認番号 23000AMX00015

薬価収載 2018年4月

販売開始 2018年4月

国際誕生 2017年3月

0618-01303 D0396603

SANOFI  REGENERON

【警告】

本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通している医師のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	
成分	1シリンジ(2mL)中の分量	
有効成分	デュピルマブ(遺伝子組換え) ^{注1)}	300mg
添加物	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物	6.2mg ^{注2)}
	L-アルギニン塩酸塩	8.7mg ^{注3)}
	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸	1.5mg ^{注4)}
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート80	4mg
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)	
pH	5.6～6.2	
浸透圧比	約1.0(生理食塩液に対する比)	

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

注2) L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量をL-ヒスチジンとしての量として示す。

注3) L-アルギニン塩酸塩の分量をL-アルギニンとしての量として示す。

注4) 酢酸ナトリウム水和物と氷酢酸の合計量を酢酸イオンとしての量として示す。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。〔【臨床成績】の項参照〕
- 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

【用法及び用量】

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。〔【7. 適用上の注意】の項参照〕
- 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
- 本剤の投与によって喘息等の合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、喘息等の症状が急激に悪化し、死亡に至るおそれもある。本剤投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患の主治医と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- ショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔【2. 副作用(1)重大な副作用】の項参照〕
- 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。
- 長期に経口ステロイドを投与している患者において、本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。



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

2. 副作用

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同試験3試験で本剤300mgを2週に1回投与された403例（日本人62例を含む）において、副作用は123例（30.5%）に発現し、主な副作用は、注射部位反応29例（7.2%）、頭痛12例（3.0%）、アレルギー性結膜炎7例（1.7%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明）…血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれる可能性があるため、本剤投与時には観察を十分に行い、異常がみられた時には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、細菌性結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位反応	注射部位紅斑	
神経系障害		頭痛	
その他		発熱	血清病、血清病様反応

3. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能（免疫機能等）が低下しているため、慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2)授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

6. 過量投与

臨床試験において、単回静脈内投与で12mg/kgまで投与されたが重篤な有害事象は認められていない。過量投与された場合には、患者にみられる徴候や症状を観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

7. 適用上の注意

(1)投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2)投与前

- 1)投与前に45分以上かけて室温に戻しておくこと。
- 2)溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。
- 3)投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

(3)投与時

- 1)皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 2)正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
- 3)他の薬剤と混合しないこと。
- 4)本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

8. その他の注意

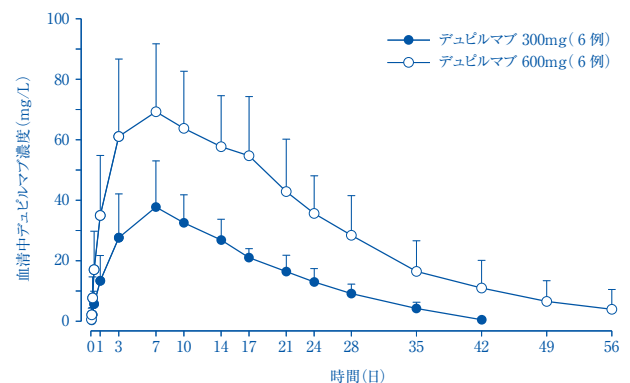
16週間単独療法試験において、プラセボ群では約2%、本剤投与群で約5%に、抗薬物抗体（ADA）陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.5%、本剤投与群では1.7%であった。52週間投与試験において、プラセボ群では約3%、本剤投与群で約2%に、12週間を超えて持続するADA陽性反応が認められ、中和抗体が認められたのはプラセボ群では0.7%、本剤投与群では0.2%であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度：全患者集団の0.1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

【薬物動態】

血中濃度

(1)単回投与¹⁾

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



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

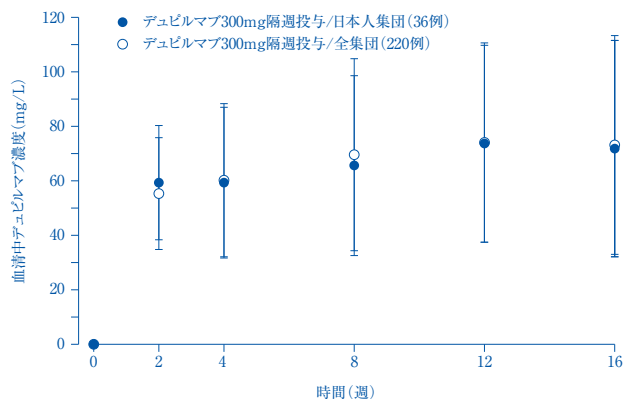
投与量 (mg)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (day)	AUC _{last} (mg·day/L)	t _{1/2z} # (day)
300 (6例)	38.3 ± 15.3	7.01 (6.99 - 10.00)	700 ± 234	5.13 ± 1.42
600 (6例)	70.1 ± 24.1	7.00 (3.00 - 7.02)	1780 ± 699	8.77 ± 5.18

(平均値 ± 標準偏差)、*：中央値 (最小値 - 最大値)

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

(2)反復投与²⁾

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤 (300mg隔週投与) を16週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった。



16週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

【臨床成績】

1. 国際共同第Ⅲ相併用療法試験³⁾

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

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

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

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

注4) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績[#]

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

#：承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示 % (例数)

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

- 地域及びベースライン時の重症度 (IGAスコア3又は4) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定 (主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)
- プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整
- そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合 (スコアの最大は10)

2. 国際共同第Ⅲ相単独療法試験⁴⁾

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等^{注5)} からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症^{注6)} のAD患者671例 (日本人患者106例を含む) を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した^{注7)}。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5 ± 0.5、EASIスコアは33.6 ± 14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA ≤ 1 達成率^{注8)} 及びEASI-75達成率^{注9)} において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な (P < 0.0001) 改善効果を示した。

注5) ステロイド外用薬治療により副作用 (治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など) を認めた患者

注6) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注7) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注8) IGAスコアが0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) かつベースラインから2点以上減少 (改善) を達成した患者の割合

注9) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

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

[#]：承認用法・用量である300mgQ2Wのみ提示
% (例数)

中止例又は救済治療例はNon-responderとした

a) 地域及びベースライン時の重症度 (IGAスコア 3 又は 4) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定 (主要有効性評価項目についてのみ)

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

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

【 薬効薬理 】

1. 作用機序⁵⁾

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の病態において重要な役割を担う2型サイトカインである。

2. 薬理作用⁵⁾

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

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：デュピルマブ (遺伝子組換え)

Dupilumab (Genetical Recombination)

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

【 取扱い上の注意 】

- (1)遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。
- (2)本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

【 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。

【 包 装 】

300mg/2 mL × 1 シリンジ

【 主要文献 】

- 1) 社内資料：国内第 I 相単回投与試験 [DUP-03]
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅲ相単独療法試験 [DUP-02]
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相併用療法試験 [DUP-01]
- 4) Simpson, E. L., et al. : N. Engl. J. Med., **375**(24), 2335, 2016 [DUP0001]
- 5) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 [DUP-12]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010