

審議結果報告書

平成 29 年 11 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] デュピクセント皮下注300 mgシリンジ
[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] 平成 29 年 2 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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

平成 29 年 10 月 26 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
[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] 平成 29 年 2 月 21 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（1）新有効成分含有医薬品
[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。

Dupilumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human interleukin-4 receptor α subunit, in which amino acid residues at position 233 in the H-chains are substituted by Pro. Dupilumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Dupilumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 152,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLL YSIGYNYLDW YLQKSGQSPQ
LLIYLGSNRA SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGF YYCMQALQTP
YTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
    
```

H鎖

```

EVQLVESGGG LEQPGGSLRL SCAGSGFTFR DYAMTWVRQA PGKGLEWVSS
ISGSGGNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDR
LSITIRPRYY GLDVWGQGT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWFYVDGVEVH NAKTKPREEQ
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTP
PVLDSGDGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHMH YTQKSLSLSL
GK
    
```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

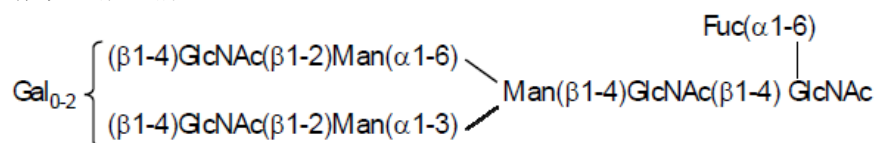
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C219-H鎖 C139、H鎖 C231-H鎖 C231、H鎖 C234-H鎖 C234

H鎖

糖鎖結合部位：N302

部分的プロセッシング：K452

主な糖鎖の推定構造



分子式：C₆₅₂₄H₁₀₀₉₀N₁₇₃₄O₂₀₅₄S₄₆（タンパク質部分、4本鎖）

（L鎖）C₁₀₆₂H₁₆₄₅N₂₇₉O₃₄₂S₇

（H鎖）C₂₂₀₀H₃₄₀₄N₅₈₈O₆₈₅S₁₆

分子量：147,153.30（タンパク質部分、4本鎖）

（L鎖）24,017.54

（H鎖）49,563.14

[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、本品目の既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎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、下記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。なお、重篤な過敏症、合併するアレルギー性疾患の症状悪化等の発現状況を含め、使用実態下における長期投与時の安全性等について製造販売後の調査等で更に検討し、得られた情報を医療関係者及び患者に対して提供する必要があると考える。

[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

[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 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。

[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)

平成 29 年 9 月 20 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
[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] 平成 29 年 2 月 21 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] アトピー性皮膚炎 (中等症から重症に限る)

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはデュピルマブ (遺伝子組換え) として 600 mg を投与初日に 1 回皮下投与し、その後は 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。なお、1 回 300 mg の 2 週に 1 回の投与では十分な効果が得られない場合には、毎週投与に変更できる。

[目次]

審査報告書	1
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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	6
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
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 ..	14
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	21
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	49
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	49
10. その他	50

[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」（本剤）の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）は、Regeneron Pharmaceuticals 社が創製した、インターロイキン（IL）-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体 α サブユニット（IL-4R α ）に結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。

アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。国内診療ガイドライン等において、アトピー性皮膚炎の治療方法は、個々の患者の症状や背景等により、薬物療法、外用療法・スキンケア及び悪化因子の探索と対策を組み合わせることとされている。アトピー性皮膚炎の治療では、皮膚バリア機能の改善や維持を目的に保湿外用薬を継続的に使用すること、皮膚の炎症症状の寛解導入療法としてステロイド外用薬（TCS）、タクロリムス外用薬（TCI）等の抗炎症外用薬を併用することが推奨され、抗ヒスタミン薬の内服が補助療法として推奨されている。これらの治療で効果不十分な患者に対しては、免疫抑制薬である経口シクロスポリンの間歇投与が行われ、急性増悪期や重症又は最重症例の寛解導入に経口ステロイド薬が使用されることもある。

アトピー性皮膚炎及び関連するアトピー性/アレルギー性疾患の病態には、2型炎症反応（2型ヘルパーT〔Th2〕反応を含む）及び Th2 細胞の活性化が重要な役割を果たすと考えられている（国内診療ガイドライン）。アトピー性皮膚炎では、2型炎症反応による皮膚の炎症症状に加え、活性化 Th2 細胞から産生されるサイトカインによって、正常表皮分化過程の障害及び表皮最終分化タンパク質の発現阻害を経て、皮膚バリアの欠損が引き起こされると考えられている（*J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 150-5、*Clin Immunol* 2008; 26: 332-7 等）。IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路は、この2型炎症反応及び Th2 細胞の活性化等に寄与することから、本剤は、アトピー性皮膚炎に対して薬効を示すことが期待され、TCS や TCI 等の抗炎症外用薬で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者に対する治療薬として開発が進められた。

海外では、本剤のアトピー性皮膚炎に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、2017 年 3 月に米国で承認され、欧州では 2017 年 9 月時点で審査中である。また、本邦では、20 年 月より臨床開発が開始され、今般、日本を含む国際共同試験等の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

されたトランスジェニックマウスをヒト IL-4R α の細胞外領域タンパク質で免疫し、抗ヒト IL-4R α 抗体を産生する B 細胞を得た。当該細胞を基に調製された重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片をヒト IgG 重鎖及び軽鎖の定常領域を含むプラスミドにそれぞれ挿入し、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。これらの遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に適切なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト、**■**クロマトグラフィー/**■**、**■**、**■**、**■**、**■**、ウイルスろ過、**■**、**■**、分注・保管及び処方化・試験・保管工程からなる。

重要工程は、**■**、**■**、**■**及び**■**工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原料等は使用されていない。一方、MCB 及び WCB 調製時の培地に含まれる**■**の製造にウシ乳由来の N-Z アミンが、N-Z アミンの製造にはブタ由来の膵臓から抽出した酵素が用いられている。これらの原料等は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている (2.1.1 の項参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクに対して、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
■ クロマトグラフィー	■	■	■	■
■	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>18.4	>13.6	>20.5	>13.9

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を S1* 製法、S2* 製法、S3* 製法及び申請製法として記載する)。国内第 I 相試験、国際共同第 II 相試験及び主要な国際共同第 III 相試験等では S3* 製法の原薬を、国際共同第 III 相継続/再投与試験では 20**■**年**■**月以降に申請製法の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。

- S1* 製法から S2* 製法：**■**、**■**、**■**等の変更
- S2* 製法から S3* 製法：**■**、**■**、**■**工程等の変更
- S3* 製法から申請製法：**■**工程の追加等

いずれの製法変更前後においても、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施されている。また、S2* 製法から S3* 製法への変更時には、臨床薬理試験 (6.1.1 の項参照) も実施され、これらの評価から製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、[REDACTED]、サイズバリエント、電荷バリエント
糖鎖構造	単糖組成、糖鎖プロファイル
生物学的性質	IL-4Rα 結合親和性、IL-4Rα との複合体形成 IL-4 及び IL-13 シグナル阻害活性 ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について、[REDACTED] を用いた検討により、本薬と IL-4Rα が主に [REDACTED] 及び [REDACTED] の割合で複合体を形成することが確認された。

また、パーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞及びヒト PBMC において、本薬は IL-4 刺激による CD23 発現上昇を阻害することが確認された。また、HEK293 細胞における IL-4 及び IL-13 刺激による STAT6 活性化、並びにヒト全血における IL-4 及び IL-13 刺激による TARC 分泌を、本薬はそれぞれ阻害することが確認された (3.1.2 の項参照)。なお、本薬は ADCC 活性及び CDC 活性を示さないことが確認された (3.1.3 の項参照)。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 の項における特性解析結果等に基づき、非グリコシル化体、電荷バリエント及び酸化体が目的物質関連物質とされた。また、凝集体及び切断体が目的物質由来不純物とされた。凝集体及び切断体含量は、原薬と製剤の規格及び試験方法によりそれぞれ管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED])、[REDACTED] ([REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED])、エンドトキシン、バイオバーデン、宿主細胞由来タンパク質及び宿主細胞由来 DNA が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは原薬と製剤の規格及び試験方法により、バイオバーデンは原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ドットプロット法及びペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度試験 (SEC 及び CE-SDS [非還元及び還元])、導電率、電荷不均一性 (cIEF)、エンドトキシン、バイオバーデン、力価 (IL-4 シグナル阻害活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

なお、審査の過程で、確認試験 ([REDACTED]) が設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	S3* 製法	3	■ ± ■℃	■ カ月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 容器
	申請製法	3		■ カ月 ^{a)}	
加速試験	S3* 製法	3	■ ± ■℃	■ カ月	
	申請製法	3			
苛酷試験	S3* 製法	1	■ ± ■℃	■ カ月	
	申請製法	1			
光安定性試験	S3* 製法	1	総照射 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) ■ カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■ における ■■■■ 及び ■■■■ における ■■■■ の ■■■■ 傾向、並びに ■ における ■■■■ 及び ■■■■ の ■■■■ が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加え、■■■■ における ■■■■ の ■■■■ 傾向及び ■■■■ の ■■■■ が認められた。

光安定性試験の結果、■■■■ であった。

以上より、原薬の有効期間は、■■■■ 容器を用いて、■■■■

■、■■■～■■■℃で保存するとき、■ カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、2 mL 中に本薬 300 mg を含有する薬液を針付きのガラス製シリンジ (2.25 mL) に充填したコンピネーション製品であり、シリンジには投与後の針刺し事故を防止する安全装置が装着されている。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、混合、プレろ過、無菌ろ過、充填・施栓、シリンジの組立て・表示、保管・試験及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、■■■■ 及び ■■■■ 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである (それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法として記載する)。

- 製法 A から製法 B : ■■■■、■■■■、■■■、■■■ 等の変更
- 製法 B から申請製法 : ■■■■、■■■■、■■■、■■■ 等の変更

いずれの製法変更前後においても品質特性に関する同等性/同質性評価が実施された。また、製法 B から申請製法への変更時には臨床薬理試験 (6.1.1 の項) も実施され、これらの評価から製法変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットプロット法）、pH、純度試験（SEC 及び CE-SDS [非還元及び還元]）、電荷不均一性（cIEF）、ポリソルベート 80、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（IL-4 シグナル阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

申請製法で製造された製剤を用いて実施された製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	7	5±3℃	15 カ月 ^{a)}	プロモプチル製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジ
加速試験		7	■℃	■カ月	
苛酷試験		2	■℃	■カ月	
苛酷試験（光）		1	総照度 120 万 lux h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W h/m ² 以上		

a) 1 ロットは ■ カ月までの実施、4 ロットは ■ カ月までの実施。■ カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通して品質に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■における■の■傾向、並びに■における■の■傾向及び■の■傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、■における■の■及び■における■の■傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、プロモプチル製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、15 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

効力を裏付ける試験として、IL-4Rα に対する結合親和性、IL-4 と IL-4Rα との結合に対する作用、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達への作用、*Il4ra^{hu/hu}Il4^{hu/hu}* マウス 2 型炎症モデルにおける作用、ハプテン誘発接触過敏感症 2 型皮膚炎モデルにおける作用を検討した試験等の成績が提出された。安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザル及びマウスを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。なお、開発初期の試験では、S1* 製法（2.1.4 の項参照）に変更される以前の製法で製造された原薬が使用された。

なお、本項に記載した IL-4、IL-13 及び IL-4Rα は、ヒト由来の場合は種名を省略する。また、薬力学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-4R α に対する結合親和性及び IL-4 と IL-4R α との結合に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1、2 及び 3)

ヒトを含む各種の IL-4R α 細胞外ドメイン単量体及び二量体に対する本薬の結合親和性が表面プラズモン共鳴により検討された。本薬は IL-4R α 単量体 (K_D : 33.1 pmol/L、以下、同じ) 及び二量体 (11.9 pmol/L)、カニクイザル IL-4R α 単量体 (832 nmol/L) 及び二量体 (5.30 nmol/L)、アカゲザル IL-4R α 単量体 (576 nmol/L) 並びにコモンマーモセット IL-4R α 単量体 (1.19 μ mol/L) に結合し、マウス IL-4R α 単量体との結合は 800 nmol/L まで認められなかった。

また、ヒト、カニクイザル、アカゲザル及びコモンマーモセットの末梢血リンパ球表面の IL-4R α に対する本薬 (1 μ g/L) の結合がフローサイトメトリーにより検討され、ヒト末梢血リンパ球のみ結合した。

さらに、IL-4 と IL-4R α との結合に対する作用が表面プラズモン共鳴により検討され、センサーチップ上の IL-4R α 表面に本薬 (333 nmol/L) 及び IL-4 (25 nmol/L) の混合物を添加したとき、IL-4 と IL-4R α との結合は認められなかった。

3.1.2 IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

各種試験系において IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する本薬の作用が検討され、結果は表 5 のとおりであった。

表 5 各種試験系における IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する本薬の作用

試験系	評価項目	結果
HEK293 細胞	IL-4 (10 pmol/L) 及び IL-13 (40 pmol/L) 刺激による STAT6 活性化に対する影響	IL-4 刺激による STAT6 活性化阻害の IC ₅₀ : 20 pmol/L IL-13 刺激による STAT6 活性化阻害の IC ₅₀ : 12 pmol/L
バーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞	IL-4 (1 nmol/L) 刺激による CD23 の発現上昇に対する影響	本薬 25 nmol/L 以上で CD23 の発現上昇を抑制
ヒト PBMC	IL-4 (0.14 nmol/L) 刺激による CD23 の発現上昇に対する影響	IC ₅₀ : 34~157 pmol/L
ヒト全血	IL-4 (0.5 nmol/L) 及び IL-13 (1 nmol/L) 刺激による TARC 分泌に対する影響	IL-4 刺激による TARC 分泌阻害の IC ₅₀ : 0.24~0.52 nmol/L IL-13 刺激による TARC 分泌阻害の IC ₅₀ : 0.26~0.27 nmol/L

3.1.3 エフェクター機能についての検討 (CTD 4.2.1.1-4)

本薬の ADCC 活性及び CDC 活性が検討され、IL-4R α の発現量の異なるいずれの細胞 (CHO-K1、HEK293 及びバーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞) においても本薬の ADCC 活性 (本薬濃度: 3.3 pmol/L ~200 nmol/L) 及び CDC 活性 (本薬濃度: 3.2 pmol/L ~188 nmol/L) は認められなかった。

3.1.4 マウス 2 型炎症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-3 及び 5)

マウス IL-4 及びマウス IL-4R α 細胞外領域タンパク質をコードする遺伝子を、それらに相当するヒト配列で置換した *Il4ra*^{hu/hu}*Il4*^{hu/hu} マウスが作製され、2 型サイトカイン応答に対する本薬の作用が検討された。流体力学的 DNA 送達法を用いて IL-25 を発現させると、IL-4 及び IL-13 の発現誘導により気道上皮細胞の杯細胞化生及び血中総 IgE 濃度上昇が惹起されたが、本薬 5 mg/kg 投与により IgE 濃度の上昇抑制、25 mg/kg 投与により杯細胞化生の抑制が認められた。

3.1.5 マウス相同抗体の IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する作用並びにハプテン誘発接触過敏症 2 型皮膚炎モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-7a 及び 4.2.1.1-8)

本薬のマウス IL-4R α への結合は 800 nmol/L まで認められなかったため (3.1.1 の項参照)、マウス IL-4R α に対する本薬の相同抗体が 2 種 (M2M1869N、REGN1103; マウス相同抗体) 作製され、これらの相同抗体はそれぞれマウス IL-4R α に結合した (K_D : 640 pmol/L 及び 86.7 pmol/L、表面プラズモン共鳴法)。

REGN1103 を用いてマウス IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する作用が検討され、マウス IL-4 (1 nmol/L) 刺激により惹起される HT-2 細胞の増殖の抑制及びマウス IL-13 (100 pmol/L) 刺激により惹起される B9 細胞の増殖の抑制が認められた (IC_{50} : それぞれ 1.9 nmol/L 及び 11 pmol/L)。

M2M1869N を用いて雌 Balb/c マウスのハプテン誘発接触過敏症モデルにおける作用が検討され、マウス相同抗体 (20 mg/kg) の投与により耳介腫脹の抑制傾向が認められた。

3.1.6 サル相同抗体の IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2)

本薬のカニクイザル末梢血リンパ球表面 IL-4R α への結合は 1 μ mol/L まで認められなかったため (3.1.1 の項参照)、カニクイザル IL-4R α に対する本薬の相同抗体 (サル相同抗体) が作製された。サル相同抗体はカニクイザル IL-4R α の単量体及び二量体に結合した (K_D : それぞれ 2.5 nmol/L 及び 31 pmol/L、表面プラズモン共鳴法)。また、表面プラズモン共鳴による検討において、サル相同抗体 (333 nmol/L) は、IL-4 及びカニクイザル IL-4 (ともに 25 nmol/L) とカニクイザル IL-4R α との結合を阻害した。さらに、フローサイトメトリーによる検討において、サル相同抗体とカニクイザル末梢血リンパ球表面の IL-4R α との結合が認められた。

各種試験系において IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対する本薬の作用が検討され、結果は表 6 のとおりであった。

表 6 各種試験系における IL-4 及び IL-13 シグナル伝達に対するサル相同抗体の作用

試験系	評価項目	結果
HEK293 細胞	カニクイザル IL-4 (0.3 pmol/L) 及びカニクイザル IL-13 (10 pmol/L) 刺激による STAT6 活性化に対する影響	IL-4 刺激による STAT6 活性化阻害の IC_{50} : 116 pmol/L IL-13 刺激による STAT6 活性化阻害の IC_{50} : 447 pmol/L
カニクイザル全血	IL-4 (0.5 nmol/L) 及び IL-13 (1 nmol/L) 刺激による TARC 分泌に対する影響	IL-4 刺激による TARC 分泌阻害の IC_{50} : N.D.~37.8 nmol/L IL-13 刺激による TARC 分泌阻害の IC_{50} : N.D.~50.5 nmol/L

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2.3~5)

カニクイザルを用いた 5 週間、13 週間及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、安全性薬理評価項目が検討された。カニクイザルにサル相同抗体 1、5、25 若しくは 100 mg/kg を 1 週間隔で 5 週間静脈内投与、サル相同抗体 1、5、25 若しくは 100 mg/kg を 1 週間隔で 13 週間皮下投与、サル相同抗体 25 mg/kg を 1 週間隔で 6 カ月間静脈内投与又はサル相同抗体 25 若しくは 100 mg/kg を 1 週間隔で 6 カ月間皮下投与したとき、一般状態、体温、心拍数、血圧、心電図パラメータ及び呼吸状態に、サル相同抗体投与に関連する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、アトピー性皮膚炎の病態における IL-4 及び IL-13 の機能並びに本薬の作用機序について、以下のように考察している。

多くのアトピー性皮膚炎患者においては、血中 IgE 濃度の上昇、並びに好酸球、好塩基球、2 型自然リンパ球及び肥満細胞の増加、複数の 2 型サイトカイン・ケモカイン (胸腺間質性リンホポエチン、TARC、

IL-4、IL-5、IL-13 等) の増加が認められている (J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1293-300、Allergy 2015; 70: 887-96)。

IL-4 及び IL-13 は、炎症の誘導期及び作用発現期のいずれにおいても、2 型免疫反応の強力なメディエーターであることが示唆されている。IL-4 シグナル伝達経路の活性化によって、IgE 等の産生への B 細胞免疫グロブリンのクラススイッチが開始、促進されることが報告されている (J Exp Med 1988; 168: 2385-9、Science 1991; 254: 707-10 等)。また、IL-4 及び IL-13 は、上皮細胞等に作用することで好酸球を活性化し、エフェクター細胞の炎症部位への遊走を促進するとの報告 (J Immunol 1998; 160: 60-8、J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1303-10) もある。さらに、アトピー性皮膚炎の炎症反応の遷延化にも関与していること等が報告されている (J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 150-5、Clin Immunol 2008; 126: 332-7)。

以上より、アトピー性皮膚炎の病態に IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路の関与が示唆されることから、本薬は IL-4R α に結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害することで、アトピー性皮膚炎に対して効果を示すと考えられる。

機構は、提出された資料より、本薬による IL-4R α 結合を介した IL-4 及び IL-13 の生物活性抑制作用は示されており、IL-4 及び IL-13 が病態形成に関与すると考えられるアトピー性皮膚炎に対する本薬の効果は、薬理的観点からは期待しうると判断した。

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

吸収及び分布に関する資料として、ラット及びカニクイザルを用いた本薬又はサル相同抗体の静脈内及び皮下投与試験等の成績が提出された。血清中本薬濃度及び血清中サル相同抗体濃度は ELISA により測定された (定量下限: いずれも 0.39 $\mu\text{g/mL}$)。サル相同抗体投与時の血清中 ADA は ECL 法により検出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1~3)

ラット又はカニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、明らかな性差は認められなかった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは、ラット 84.2%、カニクイザル 92.5%であった。

表7 ラット又はカニクイザルに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL 又は CL/F (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
ラット	静脈内	1	雌	7	29.7 ± 3.5	2,480 ± 590	1.05 ± 2.19	116 ± 39	0.430 ± 0.120	63.3 ± 14.8
			雄	7	142 ± 15	16,000 ± 1,700	0.780 ± 1.070	175 ± 32	0.320 ± 0.030	74.3 ± 9.1
		雌	6 ^{a)}	158 ± 20	13,000 ± 3,300	0.260 ± 0.370	111 ± 42	0.410 ± 0.110	58.5 ± 9.1	
	皮下	5	雄	7	549 ± 48	54,500 ± 8,600	0.220 ± 0.350	168 ± 25	0.280 ± 0.050	64.2 ± 9.9
			雌	7	42.6 ± 7.1	12,000 ± 2,000	69.6 ± 16.5	173 ± 31	0.430 ± 0.080	
		雌	7	45.5 ± 9.1	12,600 ± 2,500	73.0 ± 19.6	149 ± 6	0.410 ± 0.110		
カニクイザル	静脈内	1	雄	2	33.1, 28.1	7,860, 5,820	0.033, 0.033	336, 241	0.127, 0.172	59.0, 52.6
			雌	2	24.1, 26.6	5,640, 5,200	0.500, 0.033	309, 242	0.177, 0.192	68.4, 60.1
		15	雄	2	483, 479	144,000, 180,000	0.033, 2.00	489, 575	0.104, 0.083	74.1, 68.8
			雌	2	479, 447	133,000, 73,000	0.250, 0.033	425, 152	0.112, 0.205	66.6, 46.2
	皮下	1	雄	2	9.81, 10.1	5,310, 7,810	192, 144	386, 449	0.188, 0.128	
			雌	2	11.5, 10.6	6,140, 7,530	144, 72	299, 338	0.163, 0.133	
		15	雄	2	160, 142	127,000, 119,000	120, 192	578, 472	0.118, 0.126	
			雌	2	170, 162	156,000, 89,000	96.0, 72.0	548, 368	0.096, 0.169	

平均値 ± 標準偏差、カニクイザルにおける薬物動態パラメータは実測値 (2例)

a) 誤投与の可能性がある1例は計算から除外した。

カニクイザルに本薬のサル相同抗体を単回投与したときの薬物動態パラメータは表8のとおりであり、明らかな性差は認められなかった。皮下投与時のバイオアベイラビリティは、70.0%であった。

表8 カニクイザルにサル相同抗体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h) ^{a)}	CL 又は CL/F (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
静脈内	1	雄	3	29.0 ± 5.6	1,510 ± 140	0.833 ± 1.01	43.8 ± 2.0	0.665 ± 0.061	41.0 ± 3.5
		雌	3	32.3 ± 3.9	1,850 ± 440	0.583 ± 0.382	53.2 ± 8.9	0.564 ± 0.143	38.1 ± 5.9
	5	雄	3	150 ± 26	16,700 ± 5,000	0.250 ± 0	37.8 ± 23.7	0.316 ± 0.081	45.2 ± 3.2
		雌	3	149 ± 39	16,100 ± 2,300	0.189 ± 0.269	33.6 ± 23.0	0.316 ± 0.046	46.4 ± 16.7
	15	雄	3	460 ± 47	57,900 ± 10,800	0.178 ± 0.125	44.6 ± 32.1	0.264 ± 0.045	43.4 ± 2.8
		雌	3	528 ± 153	82,600 ± 28,400	0.917 ± 0.946	54.4 ± 49.5	0.195 ± 0.057	40.9 ± 11.2
皮下	15	雄	3	181 ± 17	48,200 ± 1,000	120 ± 0	32.5 ± 10.4	0.311 ± 0.007	
		雌	3	180 ± 22	50,200 ± 9,600	120 ± 0	43.9 ± 19.4	0.307 ± 0.062	

平均値 ± 標準偏差

a) 終末相の t_{1/2}

4.1.2 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (CTD 4.2.3.2-3~5)

カニクイザルを用いた5週間及び6カ月間静脈内投与毒性試験、13週間及び6カ月間皮下投与毒性試験(5.2の項参照)において、本薬のサル相同抗体を1週間隔で反復投与したときのトキシコキネティクスが検討された。サル相同抗体の薬物動態パラメータは表9のとおりであった。また、ADA陽性率は用量増加とともに減少し、高用量群ではADAの発現は認められなかった(表9)。ADAの発現によりサル相同抗体の曝露量の低下が認められた。

表9 カニクイザルにサル相同抗体を反復投与したときの薬物動態パラメータ及び免疫原性

投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-168h} 推定値 (µg·h/mL)		ADA 陽性例数	
					1週目	最終週	1週目	最終週	1週目	最終週
静脈内	5週間	1	雄	5	23.0 ± 1.5	10.0 ± 7.5	1,380 ± 110	347 ± 427	0/5	5/5
			雌	5	24.7 ± 3.7	12.8 ± 6.7	1,490 ± 240	220 ± 177	0/5	5/5
		5	雄	5	111 ± 8	130 ± 66	9,560 ± 1,350	9,990 ± 9,370	0/5	2/5
			雌	5	109 ± 10	127 ± 72	8,820 ± 710	10,200 ± 8,600	0/5	2/5
		25	雄	5	609 ± 41	975 ± 277	55,200 ± 3,800	85,300 ± 45,600	0/5	2/5
			雌	5	583 ± 52	868 ± 234	50,900 ± 3,300	84,800 ± 40,600	0/5	1/5
		100	雄	5	2,700 ± 290	4,700 ± 430	233,000 ± 11,000	546,000 ± 55,000	0/5	0/5
			雌	5	2,780 ± 790	4,400 ± 250	232,000 ± 48,000	482,000 ± 28,000	0/5	0/5
	6カ月	25	雄	6	715 ± 68	1,630 ± 610	60,100 ± 6,700	177,000 ± 87,000	0/6	1/6
			雌	6	716 ± 93	1,330 ± 670	59,400 ± 8,100	122,000 ± 98,000	0/6	3/6
皮下	13週間	1	雄	6	9.15 ± 2.29	1.47 ± 3.60	1,120 ± 310	192 ± 470	0/6	6/6
			雌	6	7.16 ± 1.75	BLQ	810 ± 185	BLQ	0/6	6/6
		5	雄	6	47.6 ± 10.7	175 ± 199	6,270 ± 930	15,000 ± 15,800	1/6	3/6
			雌	6	48.5 ± 8.2	41.6 ± 94.5	6,490 ± 1,130	5,080 ± 11,630	0/6	5/6
		25	雄	6	290 ± 108	1,330 ± 620	39,500 ± 12,000	181,000 ± 58,000	0/6	0/6
			雌	6	241 ± 52	761 ± 401	34,800 ± 7,700	115,000 ± 62,000	0/6	1/6
		100	雄	6	1,260 ± 270	4,790 ± 1,620	174,000 ± 36,000	708,000 ± 226,000	0/6	0/6
			雌	6	1,170 ± 900	4,170 ± 640	142,000 ± 30,000	661,000 ± 85,000	0/6	0/6
	6カ月	25	雄	4	298 ± 23	1,110 ± 210	41,300 ± 4,200	164,000 ± 33,000	0/4	0/4
			雌	4	312 ± 40	768 ± 561	43,500 ± 6,000	116,000 ± 87,000	0/4	1/4
		100	雄	6	1,200 ± 170	5,280 ± 470	166,000 ± 22,000	789,000 ± 59,000	0/6	0/6
			雌	6	1,380 ± 170	5,360 ± 210	179,000 ± 16,000	793,000 ± 53,000	0/6	0/6

平均値 ± 標準偏差

BLQ : 定量下限値 (0.39 µg/mL) 未満

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生に関する試験 (5.5.2 の項参照) において、サル相同抗体 25 又は 100 mg/kg を妊娠 20~22 日から自然分娩時 (妊娠約 160 日) まで 1 週間隔で皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。母動物及び出生児の血清中本薬濃度は表 10 のとおりであり、母動物の曝露量に依存して出生児の血清中に本薬の曝露が認められた。ADA は、母動物の 25 mg/kg 群 9/20 例及び 100 mg/kg 群 3/20 例、25 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群の出生児でそれぞれ 2 例及び 1 例に認められた。

表 10 カニクイザルを用いた胎盤通過性の検討結果 (母動物及び出生児の血清中本薬濃度)

	25 mg/kg 群 (µg/mL)		100 mg/kg 群 (µg/mL)	
	母動物	出生児	母動物	出生児
妊娠 27~29 日	223 ± 31 (20)	/	774 ± 226 (20)	/
妊娠 48~50 日	183 ± 197 (17)		1,910 ± 600 (17)	
妊娠 97~99 日	176 ± 203 (17)		2,430 ± 880 (16)	
妊娠 146~148 日	436 ± 291 (13)		2,210 ± 910 (15)	
分娩/生後 14 日	199 ± 173 (8)	167 ± 127 (8)	1,370 ± 520 (13)	1,060 ± 410 (14)
分娩/生後 28 日	138 ± 94 (8)	107 ± 92 (8)	914 ± 258 (12)	658 ± 330 (12)
分娩/生後 91 日	3.85 ± 3.82 (8)	BLQ (7)	57.0 ± 46.5 (12)	34.5 ± 41.1 (12)
分娩/生後 180 日	BLQ (8)	BLQ (8)	BLQ (12)	BLQ (12)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

BLQ : 定量下限値 (0.39 µg/mL) 未満

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であり、本剤の臨床使用にあたり薬物動態学的観点から懸念は示唆されていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬のマウス IL-4R α への結合は 800 nmol/L まで認められなかったこと、カニクイザル、アカゲザル及びピコモンマーモセットの IL-4R α に対しては低親和性を示したが、末梢血リンパ球表面 IL-4R α への結合は 1 μ mol/L まで認められなかったこと等 (3.1.1 の項等参照) から、本薬を用いた毒性試験として組織交差反応性試験のみが実施され、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験では、マウス相同抗体及びサル相同抗体が用いられた。申請者は、本薬を用いた毒性試験は実施されていないが、市販製剤中の既知の製造工程不純物はマウス相同抗体又はサル相同抗体に含まれていたことから、本薬のオフターゲット毒性評価は充足していると説明している。

反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における高用量群で ADA の産生が認められた個体は少数であり (4.1.2、4.2 の項参照)、いずれの試験においても投与期間中のサル相同抗体の曝露量は毒性評価を行う上で十分であると判断された。

なお、特に記載のない限り、本薬又は相同抗体の溶媒として、 \blacksquare mmol/L 酢酸ナトリウム、 \blacksquare mmol/L L-ヒスチジン、 \blacksquare % (w/v) 精製白糖及び \blacksquare を含む \blacksquare pH \blacksquare が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬及び相同抗体の単回投与毒性試験は実施されていない。サル相同抗体を用いた反復投与毒性試験 (5.2 の項参照) において、サル相同抗体 100 mg/kg までを静脈内又は皮下投与したとき、初回投与後にサル相同抗体投与に関連する死亡又は急性の毒性所見は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

サル相同抗体を用いた 5 週間及び 6 カ月間静脈内投与毒性試験、13 週間及び 6 カ月間皮下投与毒性試験が実施された。

5.2.1 5 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄カニクイザルにサル相同抗体 0 (溶媒)、1、5、25 又は 100 mg/kg が 1 週間隔で 5 回静脈内投与され、各投与群の一部の個体では最終投与後 8 週間の休薬期間が設定された。サル相同抗体投与に関連する毒性学的意義のある変化は認められなかった。

5.2.2 13 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4)

雌雄カニクイザルにサル相同抗体 0 (溶媒)、1、5、25 又は 100 mg/kg が 1 週間隔で 14 回皮下投与され、各投与群の一部の個体では最終投与後 13 週間の休薬期間が設定された。

死亡例は認められなかった。25 mg/kg 以上の群の一部で血中 IgE 濃度の低下が認められたが、反応に大きなばらつきが見られたこと、血中 IgE 濃度の低下に関連する異常所見は認められなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。

5.2.3 6 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄カニクイザルにサル相同抗体 0 (溶媒) 又は 25 mg/kg が静脈内に、0 (溶媒)、25 又は 100 mg/kg が皮下に、1 週間隔で 27 回投与され、各投与群の一部の個体では最終投与後 3 カ月間の休薬期間が設定された。

死亡例は認められなかった。血中 IgE 濃度の低下が 25 mg/kg 以上の群の一部に認められたが、反応に大きなばらつきが見られたこと、血中 IgE 濃度の低下に関連する異常所見は認められなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。25 mg/kg 以上の皮下投与群で局所刺激性が示唆されるリンパ球の浸潤が投与部位の血管周囲に認められたが、これらの所見は軽度から中等度であり、回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと判断された。静脈内投与群ではサル相同抗体投与に関連する変化は認められなかった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を踏まえ、本薬のがん原性リスクは低いと説明している。

- ・ *in vitro* 及び *in vivo* において IL-4R α を介した IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達の活性化には腫瘍形成を促進する作用があることが報告されている (Cancer Immunol Immunother 1997; 46: 375-81, J Immunol 1998; 160: 5869-73 等)。
- ・ 野生型及び IL-4R α ノックアウトマウスに発がん性物質であるアゾキシメタンを投与したところ、野生型と比較し IL-4R α ノックアウトマウスにおいて腫瘍形成が少なかった報告等、IL-4R α を介して IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより腫瘍の形成・増殖のリスクを低下させる可能性が報告されている (Carcinogenesis 2010; 31: 1010-7 等)。
- ・ サル相同抗体を用いた 6 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験において、腫瘍の形成を示唆する変化は認められていない (5.2.3 の項参照)。
- ・ 臨床試験において、SOC「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)」の有害事象の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であり、本剤投与による悪性腫瘍の発現頻度の上昇は認められず (7.R.3.7 の項参照)、また海外製造販売後の自発報告においても、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」の有害事象に関する報告はない (2017 年 6 月時点)。

5.5 生殖発生毒性試験

マウス相同抗体を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、サル相同抗体を用いた拡張型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。なお、カニクイザルにおいて、サル相同抗体の胎盤通過性 (4.2.1 の項参照) が認められている。

5.5.1 マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

雌雄マウスにマウス相同抗体 0 (溶媒¹⁾)、25、75 又は 200 mg/kg が、雄には交配前 4 週間から交配期間を通して 9 回、雌には交配前 2 週間から妊娠初期 (妊娠 0~7 日目) まで 4 回以上、1 週間隔で皮下投与された。死亡は認められず、マウス相同抗体投与に関連した一般状態、交尾及び受胎能パラメータ (雌の受胎率、妊娠率、着床前/着床後胚死亡率、性周期) 等に変化は認められなかった。

¹⁾ mmol/L 酢酸ナトリウム、mmol/L L-ヒスチジン、mmol/L L-アルギニン塩酸塩、% (w/v) 精製白糖、pH

5.5.2 カニクイザルの拡張型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ePPND 試験） （CTD 4.2.3.5.3-1）

妊娠カニクイザルにサル相同抗体 0（溶媒）、25 又は 100 mg/kg が妊娠 20～22 日から自然分娩時（約妊娠 160 日）まで 1 週間隔で皮下投与された。本試験では、リンパ球サブセット検査等が実施された。出生児は生後 178～182 日に剖検し、病理組織学的検査等が実施された。

母動物では、サル相同抗体投与に関連する変化は認められなかった。0、25 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 5/20 例、10/20 例及び 3/18 例の胚・胎児死亡が認められた。申請者は以下の理由より、25 mg/kg 群の胚・胎児死亡率の高値について、サル相同抗体投与との関連性は低いと説明している。

- ・ カニクイザルにおいて IL-4 のシグナル伝達阻害により胚・胎児死亡のリスクが上昇するとの報告（Regul Tox Pharm 2009; 53: 226-34）があるものの、マカク属では流産、死産、周産期死亡及び出生後死亡が高頻度に認められることから（Am J Primatol 1996; 40: 41-53、Birth Defects Res 2009; 86: 446-62 等）、IL-4 のシグナル伝達阻害の胚・胎児への影響について一定の結論は得られていないと考える。
- ・ 25 及び 100 mg/kg 群における妊娠 139～141 日の血清中のサル相同抗体トラフ濃度（436 及び 2,211 µg/mL）は IC₉₀（80.3 µg/mL）と比較して 5.4 及び 27.5 倍であり、いずれの群もサル相同抗体により IL-4Rα はほぼ全て占有されていると考えられ、両群の胚・胎児死亡を合算評価した結果（34%）は試験施設の背景平均値（6.7～38.9%）の範囲内であると判断されること。

出生児では、血清中にサル相同抗体が検出され、生後 180 日までの間に緩徐に減少した（4.2.1 の項参照）。25 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 2/10 例及び 2/15 例に出生児死亡が認められたが、いずれの出生児においてもサル相同抗体投与による影響は認められず、出生児の総死亡率はカニクイザルを含むマカク属での背景値の範囲内（Lab Animal Sci 1989; 39: 205-12 等）であったことから、出生児の死亡とサル相同抗体投与との関連性は低いと判断されている。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7-1）

本薬のヒト正常組織及びサル相同抗体のカニクイザル正常組織に対する交差反応性が検討された。カニクイザル組織では、骨髄及び胸腺組織に染色が認められたが、カニクイザル 6 カ月間反復静脈内及び皮下投与毒性試験において当該組織に所見が認められていないことから（5.2.3 の項参照）、毒性学的意義はないと判断された。また、ヒト IL-4Rα は T 及び B リンパ球、気道平滑筋、肝細胞等に発現していることが報告されているが（Immunol 1993; 150: 149-58、FASEB J 2007; 21: 1433-44 等）、ヒト組織では本薬の特異的な染色は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用にあたり毒性学的観点からの懸念は低いと判断した。

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

健康成人を対象とした薬物動態試験（PKM12350 試験〔CTD 5.3.1.2-1〕及び PKM14161 試験〔CTD 5.3.1.2-2〕）等の成績が提出された。

血清中本薬濃度は ELISA 法（定量下限：78 ng/mL）により測定された。ADA 及び中和抗体は ECL 法により検出された。

なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はデュピルマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 製剤間の薬物動態比較（CTD 5.3.1.2-1：PKM12350 試験〔2012年2月～7月〕、CTD 5.3.1.2-2：PKM14161 試験〔2012年11月～2013年1月〕）

海外で実施された健康成人を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、S2* 製法（2.1.4の項参照）又は S3* 製法（2.1.4の項参照）による原薬を用いて、製法 B（2.2.3の項参照）又は申請製法の 300 mg 製剤を単回皮下投与したときの薬物動態の比較が行われた。申請者は、各製剤間の薬物動態パラメータは類似していた旨を説明している（表 11）。

表 11 外国人健康成人に本剤 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

試験名	製剤		C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
	原薬の製法	製剤の製法			C _{max}	AUC _{last}
PKM12350	S2*	製法 B	27.2 ± 10.0 (13)	500 ± 179 (11)	1.10	0.89
	S3*	製法 B	28.9 ± 9.1 (15)	483 ± 204 (15)	[0.89, 1.35]	[0.69, 1.14]
PKM14161	S3*	製法 B	34.3 ± 11.6 (19)	575 ± 235 (19)	0.96	0.98
	S3*	申請製法	34.8 ± 17.5 (19)	587 ± 302 (19)	[0.74, 1.25]	[0.71, 1.37]

平均値±標準偏差（例数）

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験（TDU12265 試験〔CTD 5.3.3.1-3〕）、国際共同試験（R668-AD-1021 試験〔CTD 5.3.5.1-3〕、R668-AD-1334 試験〔CTD 5.3.5.1-4〕、R668-AD-1224 試験〔CTD 5.3.5.1-6 及び 6a〕、R668-AD-1225 試験〔CTD 5.3.5.2-1〕）が提出された。また、参考資料として、海外試験（R668-AS-0907 試験〔CTD 5.3.3.1-1〕）、母集団薬物動態解析、曝露量－反応解析等の成績が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-3：TDU12265 試験〔2012年2月～10月〕）

健康成人（32 例のうち本剤投与 24 例）を対象としたプラセボ対照無作為化逐次漸増試験において、本剤 75、150、300 又は 600 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、用量比を上回る曝露量の増加が認められた。ADA 陽性例は 75 mg 群 1/6 例、150 mg 群 2/6 例、300 mg 群 1/6 例、600 mg 群 1/6 例に認められた。

表 12 日本人の健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} ^{a)} (day)
75 mg	6	5.33 ± 1.50	59.2 ± 20.8	7.01 [3.00, 7.03]	2.77 ± 0.57 ^{b)}
150 mg	6	10.4 ± 3.0	150 ± 41	7.01 [3.00, 7.03]	3.18 ± 0.81
300 mg	6	38.3 ± 15.3	700 ± 234	7.01 [6.99, 10.0]	5.13 ± 1.42
600 mg	6	70.1 ± 24.1	1,780 ± 700	7.00 [3.00, 7.02]	8.77 ± 5.18

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 最終相における t_{1/2}、b) 4 例

6.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：R668-AS-0907 試験〔2009年11月～2010年7月〕）

健康成人（48 例のうち本剤投与 36 例）を対象としたプラセボ対照無作為化逐次漸増試験において、本薬 1、3、8 若しくは 12 mg/kg を単回静脈内投与、又は本剤 150 若しくは 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。ADA 陽性例は静脈内投与 1 mg/kg 群 3/6 例、静脈内投

与 3 mg/kg 群 2/6 例、皮下投与 150 mg 群 3/6 例、皮下投与 300 mg 群 1/6 例に認められた。

表 13 外国人の健康成人に本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{max} (day)
静脈内	1 mg/kg	6	34.8 ± 6.6	140 ± 15	0.105 [0.084, 0.167]
	3 mg/kg	6	92.0 ± 12.7	718 ± 82	0.105 [0.083, 0.250]
	8 mg/kg	6	266 ± 47	2,810 ± 350	0.167 [0.083, 1.08]
	12 mg/kg	6	421 ± 66	5,330 ± 1,160	0.105 [0.083, 0.417]
皮下	150 mg	6	13.5 ± 6.9	168 ± 95	7.04 [3.03, 7.20]
	300 mg	6	32.4 ± 10.1	594 ± 190	3.01 [2.99, 14.0]

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2.2 アトピー性皮膚炎患者における検討

6.2.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : R668-AD-1021 試験 [2013年5月～2014年9月])

アトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.1 の項参照) において、本剤 100 mg (初回のみ 400 mg) を 4 週間隔、本剤 200 mg (初回のみ 400 mg) を 2 週間隔、又は本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を 4 週、2 週若しくは 1 週間隔で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 14 のとおりであった。ADA 陽性例は 100 mg Q4W 群 23/65 例、200 mg Q2W 群 17/61 例、300 mg Q4W 群 12/65 例、300 mg Q2W 群 12/64 例、300 mg QW 群 9/63 例、プラセボ群 1/61 例に認められた。

表 14 アトピー性皮膚炎患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

用法・用量	集団	投与 1 週後	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 16 週後
100 mg Q4W	全体集団	41.7 ± 17.3 (63)	30.8 ± 13.9 (64)	11.3 ± 9.6 (59)	0.398 ± 1.20 (60)
	日本人部分集団	45.1 ± 13.2 (10)	35.8 ± 13.1 (10)	17.3 ± 9.6 (9)	0.833 ± 1.36 (9)
200 mg Q2W	全体集団	41.6 ± 15.1 (59)	31.1 ± 12.9 (59)	33.0 ± 18.7 (55)	35.9 ± 24.6 (52)
	日本人部分集団	49.0 ± 14.2 (9)	36.9 ± 13.1 (9)	39.2 ± 14.8 (8)	39.1 ± 19.2 (8)
300 mg Q4W	全体集団	74.9 ± 26.1 (64)	55.6 ± 21.5 (62)	24.8 ± 16.1 (64)	13.8 ± 12.1 (63)
	日本人部分集団	84.6 ± 28.2 (11)	64.1 ± 28.2 (9)	24.4 ± 18.1 (11)	15.7 ± 11.5 (10)
300 mg Q2W	全体集団	72.5 ± 26.3 (62)	54.3 ± 20.7 (62)	52.4 ± 19.8 (62)	61.5 ± 36.7 (61)
	日本人部分集団	68.3 ± 25.2 (9)	54.9 ± 21.0 (9)	59.4 ± 23.0 (9)	55.2 ± 44.6 (9)
300 mg QW	全体集団	67.0 ± 23.1 (61)	90.5 ± 32.1 (61)	113 ± 43 (59)	168 ± 81 (62)
	日本人部分集団	74.9 ± 18.5 (8)	86.6 ± 29.6 (8)	125 ± 45 (8)	165 ± 119 (9)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : R668-AD-1334 試験 [2014年10月～2016年2月]、CTD 5.3.5.1-6 及び 6a : R668-AD-1224 試験 [2014年9月～2016年10月]、CTD 5.3.5.2-1 : R668-AD-1225 試験 [2013年10月～継続中 (20██年██月データカットオフ)])

アトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (7.2.1 及び 7.2.2 の項参照) において、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を 2 週又は 1 週間隔で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 15 のとおりであった。ADA 陽性例は、R668-AD-1334 試験において Q2W 群 32/222 例、QW 群 15/206 例、プラセボ群 8/209 例 (うち、中和抗体陽性例 : Q2W 群 5 例、QW 群 2 例)、R668-AD-1224 試験において Q2W 群 13/105 例、QW 群 37/308 例、プラセボ群 42/306 例 (うち、中和抗体陽性例 : Q2W 群 1 例、QW 群 1 例、プラセボ群 3 例) に認められた。また、延長/再投与試験である R668-AD-1225 試験において ADA 陽性例は本剤投与例 115/830 例 (うち、中和抗体陽性例 : 29 例) に認められた。

表 15 アトピー性皮膚炎患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

試験名	用法・用量	集団	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 52 週後
R668-AD-1334 (単独投与試験)	300 mg Q2W	全体集団	55.6 ± 20.2 (220)	60.5 ± 27.9 (220)	73.3 ± 40.0 (219)	/
		日本人部分集団	59.4 ± 21.0 (36)	59.7 ± 27.6 (36)	71.8 ± 40.0 (36)	
	300 mg QW	全体集団	89.0 ± 30.7 (210)	117 ± 52 (209)	173 ± 76 (200)	
		日本人部分集団	92.8 ± 30.1 (35)	122 ± 54 (35)	167 ± 71 (35)	
R668-AD-1224 (TCS 併用試験)	300 mg Q2W	全体集団	54.8 ± 18.0 (106)	58.7 ± 25.3 (103)	79.9 ± 39.2 (101)	81.5 ± 43.9 (100)
		日本人部分集団	63.7 ± 11.8 (16)	69.6 ± 17.8 (16)	103 ± 29 (16)	94.6 ± 44.1 (16)
	300 mg QW	全体集団	88.9 ± 26.6 (307)	114 ± 41 (305)	185 ± 72 (295)	187 ± 89 (286)
		日本人部分集団	97.0 ± 26.1 (47)	121 ± 36 (47)	192 ± 68 (47)	185 ± 80 (47)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

6.2.3 曝露量－反応解析 (CTD 5.3.3.5-1)

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内外の臨床試験 (R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験²⁾及び R668-AD-1224 試験) から得られた有効性評価項目 (EASI スコアのベースラインからの変化率及び IGA ≤1 達成率 [定義は「10. その他」の項参照] 等) 及び安全性評価項目 (高頻度で認められた有害事象である結膜炎、単純ヘルペス及び口腔ヘルペスの発現状況) 並びに血清中本薬トラフ濃度の実測値を用いて、曝露量－反応関係が検討された。曝露量の四分位別の EASI スコアのベースラインからの変化率及び IGA ≤1 達成率は、表 16 のとおり、第 1 四分位群と比較して第 4 四分位群で有効性が高くなる傾向が認められた。また、曝露量の四分位別の結膜炎、単純ヘルペス、及び口腔ヘルペスの発現率は、表 17 のとおり、いずれの項目においても本薬の曝露量と発現状況との関係は認められなかった。

表 16 曝露量四分位別の投与 16 週後の EASI スコア変化率及び IGA ≤1 達成率 (薬物濃度－反応解析集団、OC)

	R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験			R668-AD-1224 試験		
	血清中本薬トラフ濃度範囲 (µg/mL)	EASI 変化率	IGA ≤1 達成率	血清中本薬トラフ濃度範囲 (µg/mL)	EASI 変化率	IGA ≤1 達成率
Q1	66.3 以下	-69.5 ± 2.1 (177)	37.1 (66/178)	95.9 以下	-78.7 ± 2.4 (89)	40.4 (36/89)
Q2	66.3 超 110 以下	-73.1 ± 2.2 (179)	45.5 (81/178)	95.9 超 150 以下	-85.5 ± 1.5 (89)	41.6 (37/89)
Q3	110 超 180 以下	-78.2 ± 1.8 (175)	51.1 (91/178)	150 超 216 以下	-82.5 ± 2.1 (89)	47.2 (42/89)
Q4	180 超	-80.6 ± 1.7 (177)	56.6(99/175)	216 超	-87.6 ± 1.7 (89)	57.3 (51/89)
	AUC 範囲 (µg·day/mL)	EASI 変化率	IGA ≤1 達成率	AUC 範囲 (µg·day/mL)	EASI 変化率	IGA ≤1 達成率
Q1	4,445 以下	-69.6 ± 2.1 (183)	38.3 (70/183)	5,865 以下	-81.3 ± 2.1 (89)	39.3 (35/89)
Q2	4,445 超 6,740 以下	-72.2 ± 2.2 (178)	41.9 (75/179)	5,865 超 8,565 以下	-80.4 ± 2.1 (90)	40.0 (36/90)
Q3	6,740 超 10,238 以下	-77.8 ± 1.9 (179)	51.7 (93/180)	8,565 超 11,944 以下	-85.2 ± 1.8 (90)	50.0 (45/90)
Q4	10,238 超	-80.5 ± 1.7 (181)	56.9 (103/181)	11,944 超	-87.4 ± 1.7 (88)	56.8 (50/88)

EASI 変化率 (%) : 平均値 ± 標準誤差 (例数)、IGA ≤1 達成率 : % (例数)

表 17 曝露量四分位別の本剤投与期における有害事象の発現状況 (薬物濃度－反応解析集団)

	R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験 ^{a)}					R668-AD-1224 試験 ^{b)}				
	Q1 (219 例)	Q2 (219 例)	Q3 (218 例)	Q4 (218 例)	プラセボ (456 例)	Q1 (102 例)	Q2 (101 例)	Q3 (101 例)	Q4 (101 例)	プラセボ (315 例)
口腔ヘルペス	8 (3.7)	7 (3.2)	7 (3.2)	8 (3.7)	8 (1.8)	3 (2.9)	4 (4.0)	3 (3.0)	9 (8.9)	9 (2.9)
単純ヘルペス	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (0.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (0.6)
結膜炎関連事象	24 (11.0)	20 (9.1)	17 (7.8)	15 (6.9)	10 (2.2)	24 (23.5)	11 (10.9)	23 (22.8)	18 (17.8)	25 (7.9)

例数 (%)

a) Q1 : 4,399 以下、Q2 : 4,399 超 6,764 以下、Q3 : 6,764 超 10,285 以下、Q4 : 10,285 超 (µg·day/mL)

b) Q1 : 5,954 以下、Q2 : 5,954 超 8,785 以下、Q3 : 8,785 超 11,910 以下、Q4 : 11,910 超 (µg·day/mL)

²⁾ 海外で実施された、アトピー性皮膚炎患者を対象とし、本剤単独皮下投与時の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、以下の点から、本剤の薬物動態に、日本人と外国人で明らかな違いは認められていないと説明している。

- 健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (TDU12265 試験) 及び海外第 I 相試験 (R668-AS-0907 試験) の成績を比較した結果、本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 12 及び表 13 のとおり、日本人と外国人で明らかな差は認められなかった。
- アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (R668-AD-1021 試験) において本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移を日本人と外国人で比較した結果、表 14 のとおり、日本人部分集団と全体集団で明らかな差は認められなかった。また、国際共同第 III 相試験 (R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験) においても、表 15 のとおり、日本人部分集団の血清中本薬トラフ濃度は全体集団と大きな違いは認められなかった (6.2.2 の項参照)。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 抗本薬抗体について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本剤の薬物動態、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。なお、抗体価の区分について、抗体価 1,000 未満は低抗体価、1,000 以上 10,000 以下は中程度の抗体価、10,000 超は高抗体価と定義された。

海外第 I 相試験 (R668-AS-0907 試験) において、高用量投与時と比較し低用量投与時に ADA が多く検出される傾向が認められた (6.2.1.2 の項参照) が、ADA 陽性例 9 例のうち 8 例は低抗体価であり、皮下投与 150 mg 群の 1 例において投与 8 週後に中程度の抗体価の ADA が検出されたものの投与 12 週後には低抗体価となった。国内第 I 相試験 (TDU12265 試験) で認められた ADA 陽性例はいずれも低抗体価であった。

国際共同第 III 相試験 (R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1225 試験) において認められた ADA 陽性例の割合は表 18 のとおりであった³⁾。

表 18 国際共同第 III 相試験における ADA 陽性例の割合及び被験者数 (安全性解析対象集団)

		R668-AD-1334 試験			R668-AD-1224 試験			R668-AD-1225 試験
全体集団		Q2W 群 (222 例)	QW 群 (206 例)	プラセボ群 (209 例)	Q2W 群 (105 例)	QW 群 (308 例)	プラセボ群 (306 例)	本剤投与例 (830 例)
ADA 陰性		85.6 (190)	92.7 (191)	96.2 (201)	87.6 (92)	88.0 (271)	86.3 (264)	86.1 (715)
ADA 陽性	低抗体価	14.0 (31)	5.3 (11)	3.8 (8)	11.4 (12)	11.4 (35)	13.7 (42)	12.4 (103)
	中程度の抗体価	0.5 (1)	1.0 (2)	0	1.0 (1)	0.6 (2)	0	1.3 (11)
	高抗体価	0	1.0 (2)	0	0	0	0	0.1 (1)
日本人部分集団		Q2W 群 (36 例)	QW 群 (35 例)	プラセボ群 (35 例)	Q2W 群 (16 例)	QW 群 (47 例)	プラセボ群 (54 例)	本剤投与例 (59 例)
ADA 陰性		80.6 (29)	88.6 (31)	97.1 (34)	87.5 (14)	93.6 (44)	88.9 (48)	78.0 (46)
ADA 陽性	低抗体価	19.4 (7)	8.6 (3)	2.9 (1)	12.5 (2)	6.4 (3)	11.1 (6)	20.3 (12)
	中程度の抗体価	0	0	0	0	0	0	1.7 (1)
	高抗体価	0	2.9 (1)	0	0	0	0	0

% (例数)

³⁾ ADA 分析では、偽陽性がスクリーニング試験：5%、確認試験：1%となるよう ADA 分析法のカットポイントの値を設定したため、プラセボ群においても一定の割合で ADA が検出された。第 III 相試験で得られた検体において、ベースライン時の検体のデータセットから分析学的又は生物学的な外れ値を除いてカットポイントを算出したため、偽陽性の割合はスクリーニング試験 4.9%、確認試験 3.2%であった。

薬物動態及び有効性に関して、国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験）における血清中本薬トラフ濃度及び EASI スコアのベースラインからの変化率について、いずれも中程度以上の抗体価の ADA 陽性例及び中和抗体陽性例では ADA 陰性例を下回る傾向が認められた（表 19 及び表 20）。特に R668-AD-1334 試験の高抗体価の ADA 陽性例 2 例では、投与 16 週後に高抗体価の ADA の発現が認められ、投与 4 週後以降の本剤の曝露量及び有効性に顕著な低下が認められた（表 19 及び表 20）。

表 19 ADA 有無別の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL)

		R668-AD-1334 試験		R668-AD-1224 試験			
		投与 4 週後	投与 16 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 52 週後	
Q2W 群	ADA 陰性	64.3 ± 26.0 (187) [12.6, 187]	79.0 ± 37.7 (187) [0, 204]	62.4 ± 23.5 (89) [13.5, 179]	84.5 ± 38.9 (89) [0, 244]	86.0 ± 43.4 (89) [0, 195]	
	ADA 陽性	低抗体価	37.8 ± 27.3 (30) [0, 110]	41.7 ± 37.8 (31) [0, 154]	39.8 ± 25.3 (11) [4.56, 88.7]	47.4 ± 21.0 (11) [7.03, 72.6]	47.3 ± 30.6 (10) [0.347, 89.7]
		中程度の抗体価	14.1 (1)	0.128 (1)	5.46 (1)	32.0 (1)	24.9 (1)
		高抗体価	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
中和抗体陽性		9.07 ± 7.87 (3) [0, 14.1]	28.0 ± 52.7 (4) [0, 107]	5.46 (1)	32.0 (1)	24.9 (1)	
QW 群	ADA 陰性	121 ± 49.7 (187) [22.6, 412]	179 ± 72.7 (185) [0, 425]	118 ± 37.4 (267) [16.4, 245]	189 ± 69.2 (261) [0, 405]	193 ± 86.3 (250) [0, 438]	
	ADA 陽性	低抗体価	112 ± 57.9 (11) [15.6, 204]	136 ± 67.0 (11) [35.5, 236]	92.7 ± 54.3 (34) [5.36, 210]	154 ± 83.8 (32) [36.5, 386]	142 ± 98.8 (34) [0, 361]
		中程度の抗体価	2.41 (2) [0, 4.81]	17.8 (2) [9.25, 26.4]	14.5 (2) [8.41, 20.6]	80.1 (2) [68.9, 91.3]	165 (2) [144, 186]
		高抗体価	0.04 (2) [0, 0.08]	0 (2) [0, 0]	該当なし	該当なし	該当なし
	中和抗体陽性		0.04 (2) [0, 0.08]	0 (1)	8.41 (1)	91.3 (1)	144 (1)

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段 [最小値、最大値]

表 20 ADA 有無別の EASI スコアのベースラインからの変化率の推移 (%) (OC)

		R668-AD-1334 試験		R668-AD-1224 試験			
		投与 4 週後	投与 16 週後	投与 4 週後	投与 16 週後	投与 52 週後	
Q2W 群	ADA 陰性	-55.2 ± 30.5 (178) [-100, 34.5]	-81.1 ± 21.2 (153) [-100, 8.33]	-63.4 ± 25.9 (90) [-99.7, 0]	-83.3 ± 18.5 (81) [-100, -19.4]	-88.7 ± 12.2 (73) [-100, -57.2]	
	ADA 陽性	低抗体価	-47.3 ± 29.7 (25) [-95.7, 24.4]	-66.9 ± 31.6 (22) [-98.5, 14.0]	-68.4 ± 15.7 (11) [-85.9, -32.4]	-80.7 ± 18.2 (11) [-94.5, -38.3]	-84.7 ± 14.3 (10) [-99.1, -56.0]
		中程度の抗体価	-14.3 (1)	0 (1)	-39.7 (1)	-77.0 (1)	-87.1 (1)
		高抗体価	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
中和抗体陽性		-37.0 ± 20.1 (3) [-53.0, -14.0]	-45.1 ± 54.1 (4) [-97.0, 3.14]	-40.0 (1)	-77.0 (1)	-87.0 (1)	
QW 群	ADA 陰性	-57.1 ± 31.2 (167) [-100, 65.9]	-78.6 ± 27.0 (148) [-100, 52.5]	-63.7 ± 24.7 (254) [-100, 10.9]	-84.6 ± 17.0 (234) [-100, 9.62]	-89.8 ± 13.7 (201) [-100, 0]	
	ADA 陽性	低抗体価	-46.7 ± 26.3 (9) [-9.57, 26.3]	-63.2 ± 28.6 (8) [-90.5, -22.8]	-65.5 ± 23.8 (32) [-95.1, 0.46]	-80.0 ± 25.0 (28) [-100, -4.69]	-86.0 ± 24.6 (28) [-100, 0]
		中程度の抗体価	-41.6 (2) [-46.7, -36.6]	該当なし	14.5 (2) [0, 29.1]	-21.3 (2) [-33.3, -9.36]	-25.8 (2) [-33.3, -18.2]
		高抗体価	6.01 (2) [-13.0, 25.0]	17.2 (1)	該当なし	該当なし	該当なし
	中和抗体陽性		6.01 (2) [-13.0, 25.0]	17.2 (1)	29.1 (1)	-9.36 (1)	-18.0 (1)

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段 [最小値、最大値]

救済治療後のデータは欠測として取り扱った。

安全性に関して、国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1225 試験）における ADA の有無別の有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。R668-AD-1334 試験の本剤群における有害事象の発現率は ADA 陽性例が ADA 陰性例を上回る傾向が認められ、ADA 陰性例と比較し ADA 陽性例で多く認められた主な事象は注射部位反応（Q2W 群の ADA 陽性例 26.7% [4/15 例]、Q2W 群の ADA 陰性例 6.8% [14/207 例]、QW 群の ADA 陽性例 50.0% [3/6 例]、QW 群の ADA 陰性例 18.5%

[37/200 例]) であった。一方で、R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験では一貫した結果は認められず、安全性に与える ADA の影響について明確に結論付けることはできなかった。ただし、国際共同第Ⅲ相試験で認められた高抗体価の ADA 陽性例 3 例のうち (表 18) 、R668-AD-1225 試験の 1 例において重篤な血清病が認められており、また、海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1314 試験⁴⁾) で認められた高抗体価の ADA 陽性例においても重篤な血清病様反応が 1 例認められており、高抗体価の ADA が本剤の安全性に影響する可能性があると考えた。

表 21 国際共同第Ⅲ相試験における ADA 有無別の有害事象発現状況

	Q2W 群		QW 群		プラセボ群	
	ADA 陽性	ADA 陰性	ADA 陽性	ADA 陰性	ADA 陽性	ADA 陰性
R668-AD-1334 試験	86.7 (13/15)	74.9 (155/207)	100 (6/6)	69.5 (139/200)	100 (2/2)	67.1 (139/207)
R668-AD-1224 試験	90.0 (9/10)	92.6 (88/95)	94.7 (18/19)	89.3 (258/289)	95.8 (23/24)	87.9 (248/282)
R668-AD-1225 試験			83.3 (20/24)	79.9 (579/725)		

% (例数)

以上より、高抗体価の ADA は本剤の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼすものと考えられたことから、当該情報について添付文書で情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように判断した。

抗体価の区分にかかわらず、ADA 陽性例においては本剤の曝露量及び有効性の低下傾向並びに有害事象の発現率の増加傾向が認められていること、投与継続により抗体価が低～中程度から高抗体価へ変化する可能性は否定できないこと等も踏まえ、ADA の影響については引き続き注視していく必要がある。また、高抗体価の ADA 陽性例において重篤な血清病及び血清病様反応が認められていることを踏まえ、ショック、アナフィラキシー等の重篤な全身性反応に対して十分な安全対策が講じられるよう注意喚起する必要がある。

⁴⁾ 海外で実施された、アトピー性皮膚炎患者を対象とし、本剤皮下投与時のワクチン応答性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 22 に示す 4 試験が提出された。

表 22 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	R668-AD-1021	II	Medium potency (日本の分類ではストロングクラスに相当する) 以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者	①65 例 ②62 例 ③65 例 ④64 例 ⑤63 例 ⑥61 例	①本剤 100 mg (初回のみ 400 mg) を Q4W ②本剤 200 mg (初回のみ 400 mg) を Q2W ③本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q4W ④本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W ⑤本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を QW ⑥プラセボを QW	有効性 安全性
		R668-AD-1334	III	Medium potency 以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者	①224 ②223 ③224	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W ②本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を QW ③プラセボを QW	有効性 安全性
		R668-AD-1224	III	Medium potency 以上の TCS で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者	①106 ②319 ③315	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W ②本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を QW ③プラセボを QW	有効性 安全性
		R668-AD-1225	III	先行試験を完了した、又は第 III 相本剤単独投与試験でスクリーニングを行ったが登録期間の終了により無作為化されなかった、アトピー性皮膚炎患者	1,492 例	・先行して参加した試験での本剤最終投与から当該試験での投与開始までの期間が 4 週以上の場合：本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を QW ・先行して参加した試験での本剤最終投与から当該試験での投与開始までの期間が 4 週未満の場合：本剤 300 mg を QW	安全性

7.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : R668-AD-1021 試験 [2013 年 5 月～2014 年 9 月])

Medium potency (日本の分類ではストロングクラスに相当する) 以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない 18 歳以上のアトピー性皮膚炎患者⁵⁾(目標例数 240 例[各群 40 例])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試験が日本、米国等の 7 カ国で実施された。

本試験は、投与期 (16 週) 及び追跡調査期 (16 週) より構成され、用法・用量は、本剤 100 mg (初回のみ 400 mg) を 4 週間隔、本剤 200 mg (初回のみ 400 mg) を 2 週間隔、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を 4 週、2 週若しくは 1 週間隔、又はプラセボを 16 週間皮下投与することと設定された。少なくともベースライン時の前後 7 日間は一定用量の保湿外用薬を併用することとされ、耐え難い症状が発現した場合には、救済治療⁶⁾が可能とされた。

ベースライン時の重症度 (IGA スコア 3 又は 4) 及び地域 (日本又は日本以外) を層別因子として無作為化⁷⁾された 380 例のうち、治験薬未投与 1 例を除く 379 例 (100 mg Q4W 群 65 例、200 mg Q2W 群 61 例、300 mg Q4W 群 65 例、300 mg Q2W 群 64 例、300 mg QW 群 63 例、プラセボ群 61 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団と設定された。中止例は、100 mg Q4W 群 35.4% (23/65 例)、200 mg Q2W 群 45.9% (28/61 例)、300 mg Q4W 群 15.4% (10/65 例)、300 mg Q2W 群 18.8% (12/64 例)、300 mg QW 群 17.5% (11/63 例)、プラセボ群 31.1% (19/61 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (100 mg Q4W 群 7 例、200 mg Q2W 群 5 例、300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 1 例、

⁵⁾ ①EASI スコア 12 以上及び IGA スコア 3 以上であり、②6 カ月以内に TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない旨の記録があり、3 年以上前に診断された患者。なお、効果不十分とは、Medium potency 以上の TCS (必要に応じて TCI を追加) を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態 (IGA スコア 0～2) を維持できないことと定義された。安全性上の理由とは、治療によるベネフィットを上回るリスク (過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響等) と定義された。

⁶⁾ 救済治療として、併用禁止薬の投与又は併用禁止療法が実施された場合、治験薬投与は中止することとされた。

⁷⁾ ベースライン時に EASI スコア 16 以上の患者が無作為化された。

プラセボ群 9 例)、同意撤回 (100 mg Q4W 群 2 例、200 mg Q2W 群 4 例、300 mg Q4W 群 3 例、300 mg Q2W 群 3 例、300 mg QW 群 6 例、プラセボ群 2 例) 等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 58 例 (100 mg Q4W 群 11 例、200 mg Q2W 群 9 例、300 mg Q4W 群 11 例、300 mg Q2W 群 10 例、300 mg QW 群 9 例、プラセボ群 8 例) であった。中止例は、100 mg Q4W 群 18.2% (2/11 例)、200 mg Q2W 群 77.8% (7/9 例)、300 mg Q4W 群 18.2% (2/11 例)、300 mg Q2W 群 10% (1/10 例)、300 mg QW 群 22.2% (2/9 例)、プラセボ群 37.5% (3/8 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (100 mg Q4W 群 1 例、300 mg Q4W 群 1 例、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 1 例)、追跡不能 (100 mg Q4W 群 1 例、200 mg Q2W 群 2 例、300 mg Q2W 群 1 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後の EASI スコア (定義は「10. その他」の項参照) のベースラインからの変化率は表 23 のとおりであり、プラセボ群と各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た。また、日本人部分集団における成績は表 24 のとおりであった。

表 23 投与 16 週後の EASI スコアのベースラインからの変化率 (FAS、LOCF)

	100 mg Q4W 群 (65 例)	200 mg Q2W 群 (61 例)	300 mg Q4W 群 (65 例)	300 mg Q2W 群 (64 例)	300 mg QW 群 (63 例)	プラセボ群 (61 例)
ベースライン値	32.2 ± 13.5	32.9 ± 15.5	29.4 ± 11.5	33.8 ± 14.5	30.1 ± 11.2	32.9 ± 13.8
投与 16 週後値 ^{a)}	17.4 ± 15.3	10.9 ± 12.4	9.8 ± 11.2	10.7 ± 12.9	7.2 ± 8.8	25.6 ± 18.3
ベースラインからの変化率 (%)	-46.7 ± 42.0	-67.4 ± 32.0	-64.9 ± 37.2	-70.5 ± 35.1	-75.5 ± 26.9	-20.2 ± 46.2
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-26.8 [-39.8, -13.7]	-47.4 [-60.6, -34.1]	-45.4 [-58.5, -32.3]	-50.1 [-63.3, -37.0]	-55.7 [-68.9, -42.4]	
p 値 ^{b)c)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

平均値 ± 標準偏差、プラセボ群との差は最小二乗平均

a) 救済薬使用後の値は欠測として扱った

b) 投与群、ベースライン時の重症度、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

c) 300 mg QW 群とプラセボ群、300 mg Q2W 群とプラセボ群、200 mg Q2W 群とプラセボ群、300 mg Q4W 群とプラセボ群、100 mg Q4W 群とプラセボ群の比較の順に検定を行う閉検定手順により多重性を調整

表 24 投与 16 週後の EASI スコアのベースラインからの変化率 (日本人部分集団、LOCF)

	100 mg Q4W 群 (11 例)	200 mg Q2W 群 (9 例)	300 mg Q4W 群 (11 例)	300 mg Q2W 群 (10 例)	300 mg QW 群 (9 例)	プラセボ群 (8 例)
ベースライン値	36.4 ± 14.2	49.4 ± 15.4	33.5 ± 12.7	37.6 ± 12.6	32.9 ± 12.1	38.6 ± 18.2
投与 16 週後値 ^{a)}	12.6 ± 15.0	14.8 ± 14.6	16.6 ± 16.5	11.6 ± 12.2	13.6 ± 17.3	38.6 ± 25.4
ベースラインからの変化率 (%)	-65.8 ± 35.3	-72.8 ± 23.1	-51.1 ± 46.0	-69.4 ± 29.3	-54.3 ± 49.4	-4.9 ± 47.1
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-60.3 [-97.7, -22.9]	-70.1 [-111, -29.2]	-45.1 [-82.8, -7.3]	-64.3 [-104, -25.0]	-47.7 [-88.3, -7.0]	

平均値 ± 標準偏差、プラセボ群との差は最小二乗平均

a) 救済薬使用後の値は欠測として扱った

b) 投与群、ベースライン時の重症度、地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

全期間における有害事象は、100 mg Q4W 群 81.5% (53/65 例)、200 mg Q2W 群 75.4% (46/61 例)、300 mg Q4W 群 86.2% (56/65 例)、300 mg Q2W 群 78.1% (50/64 例)、300 mg QW 群 84.1% (53/63 例)、プラセボ群 80.3% (49/61 例) に認められ、主な事象は表 25 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 100 mg Q4W 群 7.7% (5/65 例)、200 mg Q2W 群 1.6% (1/61 例)、300 mg Q4W 群 4.6% (3/65 例)、300 mg Q2W 群 3.1% (2/64 例)、300 mg QW 群 1.6% (1/63 例)、プラセボ群 6.6% (4/61 例) に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎 (100 mg Q4W 群 4 例、300 mg Q2W 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。中止に至った有害事象は、100 mg Q4W 群 15.4% (10/65 例)、200 mg Q2W 群 4.9% (3/61 例)、300 mg Q4W 群 4.6% (3/65 例)、300 mg Q2W 群 6.3% (4/64 例)、300 mg QW 群 1.6% (1/63 例)、プラセボ群 4.9% (3/61 例) に認められた。

副作用は、100 mg Q4W 群 33.8% (22/65 例)、200 mg Q2W 群 26.2% (16/61 例)、300 mg Q4W 群 24.6% (16/65 例)、300 mg Q2W 群 29.7% (19/64 例)、300 mg QW 群 38.1% (24/63 例)、プラセボ群 24.6% (15/61 例) に認められた。

表 25 全期間においていずれかの群で 3 例以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	100 mg Q4W 群 (65 例)	200 mg Q2W 群 (61 例)	300 mg Q4W 群 (65 例)	300mg Q2W 群 (64 例)	300 mg QW 群 (63 例)	プラセボ群 (61 例)
鼻咽頭炎	20 (30.8)	16 (26.2)	21 (32.3)	16 (25.0)	16 (25.4)	16 (26.2)
アトピー性皮膚炎	14 (21.5)	8 (13.1)	10 (15.4)	14 (21.9)	8 (12.7)	11 (18.0)
頭痛	7 (10.8)	9 (14.8)	5 (7.7)	5 (7.8)	8 (12.7)	2 (3.3)
単純ヘルペス	5 (7.7)	3 (4.9)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	0
上気道感染	5 (7.7)	2 (3.3)	5 (7.7)	6 (9.4)	5 (7.9)	11 (18.0)
口腔ヘルペス	5 (7.7)	2 (3.3)	3 (4.6)	3 (4.7)	0	0
蕁麻疹	4 (6.2)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	0
上腹部痛	4 (6.2)	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
そう痒症	3 (4.6)	2 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.9)
皮膚感染	3 (4.6)	2 (3.3)	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0
背部痛	3 (4.6)	0	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.2)	5 (8.2)
胃腸炎	3 (4.6)	0	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)
気管支炎	3 (4.6)	0	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.3)
膀胱炎	3 (4.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.6)	2 (3.3)
尿路感染	2 (3.1)	6 (9.8)	3 (4.6)	3 (4.7)	0	2 (3.3)
下痢	2 (3.1)	3 (4.9)	2 (3.1)	3 (4.7)	1 (1.6)	2 (3.3)
口腔咽頭痛	2 (3.1)	2 (3.3)	0	2 (3.1)	3 (4.8)	1 (1.6)
毛包炎	2 (3.1)	0	1 (1.5)	1 (1.6)	3 (4.8)	3 (4.9)
アレルギー性結膜炎	1 (1.5)	6 (9.8)	3 (4.6)	2 (3.1)	3 (4.8)	2 (3.3)
関節痛	1 (1.5)	4 (6.6)	1 (1.5)	4 (6.3)	1 (1.6)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5)	3 (4.9)	1 (1.5)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	2 (3.3)	3 (4.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.3)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	0	0	2 (3.2)	3 (4.9)
嘔吐	0	4 (6.6)	0	0	1 (1.6)	3 (4.9)
咳嗽	0	2 (3.3)	1 (1.5)	4 (6.3)	4 (6.3)	1 (1.6)
疲労	0	1 (1.6)	4 (6.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	3 (4.9)
好酸球増加症	0	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (4.7)	0	1 (1.6)
ざ瘡	0	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.7)	0	1 (1.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	4 (6.2)	1 (1.6)	0	0
注射部位紅斑	0	0	3 (4.6)	3 (4.7)	2 (3.2)	0
月経困難症	0	0	3 (4.6)	0	1 (1.6)	0
結膜炎	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	4 (6.3)	0
せつ	0	0	1 (1.5)	1 (1.6)	0	3 (4.9)
皮膚炎	0	0	0	0	3 (4.8)	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100 mg Q4W 群 10 例、200 mg Q2W 群 7 例、300 mg Q4W 群 11 例、300 mg Q2W 群 8 例、300 mg QW 群 7 例、プラセボ群 7 例に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎 (100 mg Q4W 群 3 例、200 mg Q2W 群 2 例、300 mg Q4W 群 5 例、300 mg Q2W 群 4 例、300 mg QW 群 3 例、プラセボ群 5 例)、鼻咽頭炎 (100 mg Q4W 群 4 例、200 mg Q2W 群 3 例、300 mg Q4W 群 3 例、300 mg Q2W 群 3 例、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、100 mg Q4W 群 2 例、300 mg Q4W 群 2 例、300 mg Q2W 群 1 例、300 mg QW 群 1 例、プラセボ群 1 例に認められた。

副作用は、100 mg Q4W 群 3 例、200 mg Q2W 群 1 例、300 mg Q4W 群 2 例、300 mg Q2W 群 3 例、300 mg QW 群 2 例、プラセボ群 2 例に認められた。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験

7.2.1 単独投与試験 (CTD 5.3.5.1-4 : R668-AD-1334 試験 [2014年10月～2016年2月])

Medium potency (日本の分類ではストロングクラスに相当する) 以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない 18 歳以上のアトピー性皮膚炎患者⁸⁾ (目標例数 600 例 [各群 200 例]) 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、米国等の 10 カ国で実施された。

本試験は、投与期 (16 週) 及び追跡調査期 (12 週)⁹⁾ より構成され、用法・用量は、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を 2 週若しくは 1 週間隔又はプラセボを 16 週間皮下投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することと設定され、耐え難い症状が発現した場合には救済治療¹⁰⁾ が許容された。

ベースライン時の重症度 (IGA スコア 3 又は 4) 及び地域 (アジア、東欧、西欧又は北南米) を層別因子として無作為化された 671 例 (Q2W 群 224 例、QW 群 223 例、プラセボ群 224 例) 全例が FAS とされ、FAS のうち治験薬未投与 2 例を除く 669 例¹¹⁾ (Q2W 群 229 例、QW 群 218 例、プラセボ群 222 例) が安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は Q2W 群 7.1% (16/224 例)、QW 群 11.7% (26/223 例) 及びプラセボ群 17.9% (40/224 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (Q2W 群 6 例、QW 群 6 例、プラセボ群 10 例) 及び効果不十分 (Q2W 群 4 例、QW 群 3 例、プラセボ群 11 例) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 106 例 (Q2W 群 36 例、QW 群 35 例、プラセボ群 35 例) であった。中止例は認められなかった。

有効性について、投与 16 週後の IGA ≤ 1 達成率及び EASI-75 達成率 (定義は「10. その他」の項参照) が co-primary endpoint とされ、表 26 のとおり、プラセボ群と本剤 Q2W 群及び本剤 QW 群との各対比較において、いずれの評価項目においても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 27 のとおりであった。

⁸⁾ ①EASI スコア 16 以上、IGA スコア 3 以上、BSA に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10% 以上及びそう痒 NRS の最高値の平均値が 3 以上であり、②6 カ月以内に TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない旨の記録があり、3 年以上前に診断された患者。なお、効果不十分とは、Medium potency 以上の TCS (必要に応じて TCI を追加) を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態 (IGA スコア 0～2) を維持できないことと定義され、過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。安全性上の理由とは、治療によるベネフィットを上回るリスク (治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響等) と定義された。

⁹⁾ IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上減少した被験者又は EASI スコアがベースラインから 75% 以上減少した被験者は、追跡調査期に入ることなく海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1415 試験) に移行することとされた。

¹⁰⁾ 救済治療は、外用薬より開始し、7 日間以上継続しても十分に反応しない場合のみ全身性治療薬を投与する段階的治療が推奨された。重症度又は他の医療上の理由により段階的治療が許容できない場合は、High potency (日本の分類ではベリーストロングクラスに相当する) 以上の TCS 又は全身性治療薬による治療を可能とした。救済治療として経口ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬が投与された場合、治験薬の投与は中止され、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約 5 倍以上経過した後に治験薬投与を再開することが可能とされた。

¹¹⁾ プラセボ群に無作為化された 1 例に本剤 300mg が投与され、QW 群に無作為化された 5 例に予定よりも少量が投与されたことから、安全性解析においては当該 6 例を Q2W 群として扱った。

表 26 投与 16 週後の IGA ≤ 1 達成率及び EASI-75 達成率 (FAS、NRI)

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA ≤ 1 達成率	37.9 (85/224)	37.2 (83/223)	10.3 (23/224)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	27.7 [20.2, 35.2]	27.0 [19.5, 34.4]	
p 値 ^{a) b)}	<0.0001	<0.0001	
EASI-75 達成率	51.3 (115/224)	52.5 (117/223)	14.7 (33/224)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	36.6 [28.6, 44.6]	37.7 [29.7, 45.8]	
p 値 ^{a) b)}	<0.0001	<0.0001	

% (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

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

表 27 投与 16 週後の IGA ≤ 1 達成率及び EASI-75 達成率 (日本人部分集団、NRI)

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA ≤ 1 達成率	19.4 (7/36)	28.6 (10/35)	2.9 (1/35)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	16.6 [-6.4, 38.8]	25.7 [1.0, 48.2]	
EASI-75 達成率	25.0(9/36)	51.4 (18/35)	0 (0/35)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	25.0 [2.2, 46.5]	51.4 [28.0, 70.3]	

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

全期間における有害事象は、Q2W 群 74.7% (171/229 例)、QW 群 69.3% (151/218 例)、プラセボ群 66.7% (148/222 例) に認められ、主な事象は表 28 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 Q2W 群 3.1% (7/229 例)、QW 群 0.9% (2/218 例)、プラセボ群 5.4% (12/222 例) に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎 (Q2W 群 2 例、プラセボ群 3 例) であった。中止に至った有害事象は、Q2W 群 1.7% (4/229 例)、QW 群 1.8% (4/218 例)、プラセボ群 0.9% (2/222 例) に認められた。

副作用は、Q2W 群 29.3% (67/229 例)、QW 群 31.2% (68/218 例)、プラセボ群 18.9% (42/222 例) に認められた。

表 28 全期間においていずれかの群で 2% 以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	Q2W 群 (229 例)	QW 群 (218 例)	プラセボ群 (222 例)
アトピー性皮膚炎	36 (15.7)	21 (9.6)	68 (30.6)
鼻咽頭炎	27 (11.8)	26 (11.9)	22 (9.9)
頭痛	21 (9.2)	11 (5.0)	13 (5.9)
注射部位反応	19 (8.3)	41 (18.8)	13 (5.9)
アレルギー性結膜炎	12 (5.2)	8 (3.7)	3 (1.4)
結膜炎	11 (4.8)	7 (3.2)	3 (1.4)
口腔ヘルペス	9 (3.9)	4 (1.8)	4 (1.8)
下痢	8 (3.5)	7 (3.2)	4 (1.8)
単純ヘルペス	8 (3.5)	2 (0.9)	3 (1.4)
上気道感染	7 (3.1)	12 (5.5)	7 (3.2)
関節痛	6 (2.6)	1 (0.5)	3 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.2)	2 (0.9)	4 (1.8)
疲労	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
悪心	5 (2.2)	2 (0.9)	1 (0.5)
背部痛	2 (0.9)	5 (2.3)	4 (1.8)
毛包炎	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (2.3)
尿路感染	2 (0.9)	0	5 (2.3)
膿痂疹	1 (0.4)	3 (1.4)	5 (2.3)
そう痒症	0	1 (0.5)	5 (2.3)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、Q2W 群 80.6% (29/36 例)、QW 群 77.1% (27/35 例)、プラセボ群 80.0% (28/35 例) に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎 (Q2W 群 36.1% [13/36 例]、QW 群 8.6% [3/35 例]、プラセボ群 57.1% [20/35 例])、鼻咽頭炎 (Q2W 群 11.1% [4/36 例]、QW 群 28.6% [10/35

例]、プラセボ群 11.4% [4/35 例]) 等であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、Q2W 群 1 例、プラセボ群 2 例に認められた。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、Q2W 群 41.7% (15/36 例)、QW 群 31.4% (11/35 例)、プラセボ群 22.9% (8/35 例) に認められた。

7.2.2 TCS 併用試験 (CTD 5.3.5.1-6 及び 6a : R668-AD-1224 試験 [2014 年 10 月～2016 年 10 月])

Medium potency (日本の分類ではストロングクラスに相当する) 以上の TCS で効果不十分な 18 歳以上のアトピー性皮膚炎患者¹²⁾ (目標例数 700 例) を対象に、TCS 併用下での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、米国等の 14 カ国で実施された。

本試験は、投与期 (52 週) 及び追跡調査期 (12 週) より構成され、用法・用量は、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を 2 週若しくは 1 週間隔又はプラセボを 52 週間皮下投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することとされ、ベースライン時より TCS 治療を開始し、その後、病勢が収束した場合には中止することとされた¹³⁾。2 週目以降に耐え難い症状が発現した場合には、救済治療¹⁴⁾が可能とされた。

ベースライン時の重症度 (IGA スコア 3 又は 4) 及び地域 (アジア、東欧、西欧又は北南米) を層別因子として Q2W 群、QW 群又はプラセボ群にそれぞれ 1 : 3 : 3 の割合で無作為化された 740 例 (Q2W 群 106 例、QW 群 319 例、プラセボ群 315 例) 全例が FAS とされた。FAS 全例に治験薬が 1 回以上投与され、740 例¹⁵⁾ (Q2W 群 110 例、QW 群 315 例、プラセボ群 315 例) が安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は Q2W 群 8.5% (9/106 例)、QW 群 12.2% (39/319 例) 及びプラセボ群 18.7% (59/315 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (Q2W 群 4 例、QW 群 14 例、プラセボ群 24 例) 及び有害事象 (Q2W 群 1 例、QW 群 8 例、プラセボ群 10 例) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 117 例 (Q2W 群 16 例、QW 群 47 例、プラセボ群 54 例) であった。中止例は、Q2W 群 6.3% (1/16 例)、QW 群 10.6% (5/47 例)、プラセボ群 16.7% (9/54 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (Q2W 群 1 例、QW 群 2 例、プラセボ群 5 例) であった。

有効性について、投与 16 週後の IGA ≤ 1 達成率及び EASI-75 達成率 (定義は「10. その他」の項参照) が co-primary endpoint とされ、表 29 のとおり、プラセボ群と本剤 Q2W 群及び本剤 QW 群との各対比較において、いずれの評価項目においても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 30 のとおりであった。

¹²⁾ ①IGA スコア 3 以上、BSA に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上及び EASI スコア 16 以上であり、そう痒 NRS の最高値の平均値が 3 以上、②6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録があり、3 年以上前に診断された患者。なお、効果不十分とは、Medium potency 以上の TCS (必要に応じて TCI を追加) を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態 (IGA スコア 0～2) を維持できないことと定義され、過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。

¹³⁾ 皮膚炎の活動性が高い部位に対して Medium potency の TCS を 1 日 1 回外用し、病勢が収束した後に Low potency (日本の分類ではウイーク～ミディアムクラスに相当する) の TCS に切り替え 1 日 1 回 7 日間外用後、中止することとされた。再燃した場合は、Medium potency の TCS から再開することとされた。Medium potency の TCS でも軽快しない場合は、安全性を考慮の上、High potency (日本の分類ではベリーストロングクラスに相当する) 以上の TCS を使用することとされた。

¹⁴⁾ 救済治療は、High potency 以上の TCS、経口ステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬が医師の裁量で使用可能とされた。救済治療として経口ステロイド薬若しくは非ステロイド性免疫抑制薬の投与又は光線治療が行われた場合、治験薬の投与は中止され、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約 5 倍以上又は光線治療の実施から 1 カ月以上経過した後に治験薬投与を再開することが可能とされた。

¹⁵⁾ QW 群に無作為化された 4 例に予定よりも少量が投与されたことから、安全性解析においては当該 4 例を Q2W 群として扱った。

表 29 投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率 (FAS、NRI)

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA \leq 1 達成率	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001	26.8 [20.3, 33.3] <0.0001	
EASI-75 達成率	68.9 (73/106)	63.9 (204/319)	23.2 (73/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001	40.8 [33.7, 47.8] <0.0001	

% (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

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

表 30 投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率 (日本人部分集団、NRI)

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA \leq 1 達成率	18.8 (3/16)	31.9 (15/47)	3.7 (2/54)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	15.0 [-13.2, 41.7]	28.2 [8.8, 46.0]	
EASI-75 達成率	62.5 (10/16)	63.8 (30/47)	22.2 (12/54)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	40.3 [12.5, 65.0]	41.6 [22.6, 58.2]	

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした

全期間における有害事象は、Q2W 群 91.8% (101/110 例)、QW 群 88.3% (278/315 例)、プラセボ群 88.3% (278/315 例) に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。死亡は QW 群 1 例 (交通事故) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は Q2W 群 3.6% (4/110 例)、QW 群 3.8% (12/315 例)、プラセボ群 6.3% (20/315 例) に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎 (Q2W 群 1 例、QW 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。中止に至った有害事象は、Q2W 群 2.7% (3/110 例)、QW 群 2.9% (9/315 例)、プラセボ群 8.3% (26/315 例) に認められた。

副作用は Q2W 群 33.6% (37/110 例)、QW 群 35.2% (111/315 例)、プラセボ群 30.2% (95/315 例) に認められた。

表 31 全期間においていずれかの群で 2%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	Q2W 群 (110 例)	QW 群 (315 例)	プラセボ群 (315 例)
アトピー性皮膚炎	51 (46.4)	111 (35.2)	179 (56.8)
鼻咽頭炎	26 (23.6)	66 (21.0)	64 (20.3)
注射部位反応	16 (14.5)	61 (19.4)	25 (7.9)
アレルギー性結膜炎	12 (10.9)	48 (15.2)	17 (5.4)
上気道感染	11 (10.0)	49 (15.6)	35 (11.1)
眼瞼炎	7 (6.4)	12 (3.8)	3 (1.0)
喘息	6 (5.5)	7 (2.2)	19 (6.0)
頭痛	5 (4.5)	26 (8.3)	19 (6.0)
関節痛	5 (4.5)	10 (3.2)	15 (4.8)
胃腸炎	5 (4.5)	5 (1.6)	12 (3.8)
口腔ヘルペス	4 (3.6)	17 (5.4)	10 (3.2)
眼そう痒症	4 (3.6)	14 (4.4)	5 (1.6)
咳嗽	4 (3.6)	10 (3.2)	9 (2.9)
季節性アレルギー	4 (3.6)	10 (3.2)	7 (2.2)
インフルエンザ	4 (3.6)	9 (2.9)	16 (5.1)
発熱	4 (3.6)	7 (2.2)	7 (2.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (3.6)	1 (0.3)	6 (1.9)
尿路感染	3 (2.7)	15 (4.8)	15 (4.8)
口腔咽頭痛	3 (2.7)	11 (3.5)	12 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.7)	11 (3.5)	10 (3.2)
ウイルス性上気道感染	3 (2.7)	9 (2.9)	9 (2.9)
単純ヘルペス	3 (2.7)	8 (2.5)	2 (0.6)
咽頭炎	3 (2.7)	7 (2.2)	10 (3.2)
靭帯捻挫	3 (2.7)	7 (2.2)	5 (1.6)
うつ病	3 (2.7)	6 (1.9)	6 (1.9)
眼乾燥	3 (2.7)	6 (1.9)	4 (1.3)
嘔吐	3 (2.7)	4 (1.3)	8 (2.5)
不安	3 (2.7)	4 (1.3)	2 (0.6)
変形性関節症	3 (2.7)	2 (0.6)	3 (1.0)
副鼻腔炎	2 (1.8)	19 (6.0)	9 (2.9)
背部痛	2 (1.8)	11 (3.5)	12 (3.8)
悪心	2 (1.8)	9 (2.9)	12 (3.8)
細菌性結膜炎	2 (1.8)	9 (2.9)	5 (1.6)
毛包炎	2 (1.8)	7 (2.2)	8 (2.5)
接触性皮膚炎	2 (1.8)	7 (2.2)	5 (1.6)
蕁麻疹	2 (1.8)	3 (1.0)	10 (3.2)
下痢	1 (0.9)	12 (3.8)	13 (4.1)
疲労	1 (0.9)	11 (3.5)	10 (3.2)
紅斑	1 (0.9)	10 (3.2)	2 (0.6)
結膜炎	1 (0.9)	9 (2.9)	5 (1.6)
鼻炎	1 (0.9)	8 (2.5)	4 (1.3)
四肢痛	1 (0.9)	8 (2.5)	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.9)	7 (2.2)	8 (2.5)
菌痛	1 (0.9)	5 (1.6)	9 (2.9)
膿痂疹	1 (0.9)	4 (1.3)	10 (3.2)
そう痒症	1 (0.9)	4 (1.3)	9 (2.9)
高血圧	1 (0.9)	4 (1.3)	7 (2.2)
腹痛	0	7 (2.2)	4 (1.3)
皮膚感染	0	2 (0.6)	7 (2.2)
サンバーン	0	2 (0.6)	7 (2.2)
筋痙縮	0	1 (0.3)	7 (2.2)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、Q2W 群 81.3% (13/16 例)、QW 群 85.1% (40/47 例)、プラセボ群 85.2% (46/54 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (Q2W 群 50.0% [8/16 例]、QW 群 40.4% [19/47 例]、プラセボ群 42.6% [23/54 例])、アトピー性皮膚炎 (Q2W 群 37.5% [6/16 例]、QW 群 19.1% [9/47 例]、プラセボ群 51.9% [28/54 例]) 等であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、QW 群

1例、プラセボ群2例に認められた。中止に至った有害事象は、QW群2例、プラセボ群3例に認められた。

副作用は、Q2W群18.8% (3/16例)、QW群25.5% (12/47例)、プラセボ群22.2% (12/54例)に認められた。

7.2.3 延長/再投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : R668-AD-1225 試験 [2013年10月～継続中 (2014年12月データカットオフ)])

第I相試験 (R668-AD-0914 試験、R668-AD-1026 試験、R668-AD-1433 試験)、第II相試験 (R668-AD-1021 試験、R668-AD-1117 試験、R668-AD-1121 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1314 試験、R668-AD-1412 試験)、第III相試験 (R668-AD-1224 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1415 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1424 試験、R668-AD-1526 試験)を完了した被験者、又は第III相試験 (R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験)でスクリーニング後に登録期間の終了により無作為化されなかったアトピー性皮膚炎患者¹⁶⁾ (目標例数約2,000例)を対象に、本剤の長期投与における安全性を検討する非盲検非対照試験が、日本、米国等の22カ国で実施された。

本試験は、投与期 (最長3年)及び追跡調査期 (16週)より構成された。本試験開始時点では、それまでに得られていた試験成績から本剤200mg (初回のみ400mg)の1週間隔皮下投与が第III相試験で検討する最高用量となる可能性があったため、用法・用量は、先行して参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間により、表32のとおり本剤200mgを1週間隔で皮下投与することと設定された。その後、R668-AD-1021試験の成績から、本剤300mg (初回のみ600mg)の1週間隔皮下投与が第III相試験で検討する最高用量となることが示唆されたことから、本試験計画は変更され、用法・用量は、先行して参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間により、表32のとおり本剤300mgを1週間隔で皮下投与することと設定された。保湿外用薬、TCS及びTCIの併用が可能とされ、耐え難い症状又は重篤な併発疾患の管理のために救済治療¹⁷⁾が許容された。

表32 先行試験からの期間別のR668-AD-1225試験における本剤の用法・用量

先行参加した試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間	R668-AD-1225試験における本剤の用法・用量	
	計画変更前 (試験開始時点)	計画変更後
4週以上	本剤200mg (初回のみ400mg)を1週間隔で皮下投与	本剤300mg (初回のみ600mg)を1週間隔で皮下投与
4週未満	先行して参加した試験での最終投与から1週間以上経過後に本剤200mgを1週間隔で皮下投与	先行して参加した試験での最終投与から1週間以上経過後に本剤300mgを1週間隔で皮下投与

登録症例1,492例のうち、治験薬未投与の1例を除く1,491例 (R668-AD-0914試験:7例、R668-AD-1026試験:11例、R668-AD-1433試験:2例、R668-AD-1021試験:295例、R668-AD-1117試験:51例、R668-AD-1121試験:17例、R668-AD-1307試験:43例、R668-AD-1314試験:168例、R668-AD-1224試験:121例、R668-AD-1334試験:344例、R668-AD-1415試験:35例、R668-AD-1416試験:397例)が安全性解析対象集団とされた。中止例は7.1% (106/1,491例)に認められ、主な中止理由は有害事象1.7% (26/1,491例)及び効果不十分1.5% (22/1,491例)等であった。

¹⁶⁾ ①EASIスコア16以上、IGAスコア3以上、BSAに占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上であり、③6カ月以内にTCSで効果不十分又は安全性上の理由等からTCSが推奨されない旨の記録がある、3年以上前に診断された患者。なお、「効果不十分」及び「安全性上の理由」についてはR668-AD-1334試験と同一の定義とされた。

¹⁷⁾ 救済治療は、経口ステロイド薬若しくは非ステロイド性免疫抑制薬の投与又は光線治療が医師の裁量で施行可能とされた。救済治療薬が投与された場合、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約5倍の期間は治験薬の投与は中止され、試験の早期中止が求められた。

安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 121 例であった。中止例は 5.8% (7/121 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (4 例) であった。

有効性の評価項目である IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率 (定義は「10. その他」の項参照) の推移は、表 33 のとおりであった。

表 33 IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率の推移 (安全性解析対象集団、OC)

		全体集団			日本人部分集団		
		ベースライン	投与 16 週後	投与 52 週後	ベースライン	投与 16 週後	投与 52 週後
全例	IGA \leq 1 達成率	4.6 (68/1,491)	37.8 (448/1,185)	56.0 (225/402)	5.0 (6/121)	25.3 (22/87)	43.5 (20/46)
	EASI-75 達成率	18.2 (266/1,460)	75.0 (875/1,166)	87.1 (350/402)	22.3 (27/121)	77.0 (67/87)	82.6 (38/46)
先行して参加した試験での本剤の投与状況別の部分集団解析結果							
先行試験での本剤投与なし	IGA \leq 1 達成率	2.0 (12/606)	42.5 (204/480)	58.8 (57/97)	0 (0/40)	34.6 (9/26)	40.0 (2/5)
	EASI-75 達成率	10.1 (58/577)	77.2 (356/461)	87.6 (85/97)	10.0 (4/40)	80.8 (21/26)	100 (5/5)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 13 週間超	IGA \leq 1 達成率	5.5 (21/381)	46.0 (144/313)	54.8 (149/272)	10.7 (6/56)	29.5 (13/44)	43.9 (18/41)
	EASI-75 達成率	23.4 (89/381)	78.9 (247/313)	87.5 (238/272)	32.1 (18/56)	75.0 (33/44)	80.5 (33/41)
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間以上 13 週間以下	IGA \leq 1 達成率	4.4 (18/409)	25.8 (87/337)	56.7 (17/30)	0 (0/23)	0 (0/15)	該当なし
	EASI-75 達成率	21.1 (86/408)	68.0 (229/337)	80.0 (24/30)	17.4 (4/23)	73.3 (11/15)	該当なし
先行試験での本剤最終投与から本試験での投与開始までの期間が 6 週間未満	IGA \leq 1 達成率	1.7 (1/60)	23.6 (13/55)	66.7 (2/3)	0 (0/2)	0 (0/2)	該当なし
	EASI-75 達成率	11.9 (7/59)	78.2 (43/55)	100 (3/3)	50.0 (1/2)	100 (2/2)	該当なし

% (例数)

全期間における有害事象は、本剤投与例 70.7% (1,054/1,491 例) に認められ、主な事象は表 34 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 5.0% (74/1,491 例) に認められ、主な事象は皮膚有棘細胞癌、変形性関節症及びアトピー性皮膚炎 (各 3 例) であった。中止に至った有害事象は、本剤投与例 1.8% (27/1,491 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 27.4% (408/1,491 例) に認められた。

表 34 全期間において 2%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤投与例 (1,491 例)		本剤投与例 (1,491 例)
鼻咽頭炎	306 (20.5)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	53 (3.6)
上気道感染	142 (9.5)	気管支炎	47 (3.2)
アトピー性皮膚炎	123 (8.2)	下痢	41 (2.7)
頭痛	106 (7.1)	背部痛	41 (2.7)
注射部位反応	82 (5.5)	ウイルス性上気道感染	38 (2.5)
結膜炎	78 (5.2)	注射部位紅斑	35 (2.3)
口腔ヘルペス	64 (4.3)	咳嗽	34 (2.3)
アレルギー性結膜炎	63 (4.2)	インフルエンザ	31 (2.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤投与例 74.4% (90/121 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (39 例)、注射部位反応 (13 例) 等であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例に認められた。中止に至った有害事象は 2 例に認められた。

副作用は、本剤投与例 24.8% (30/121 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、アトピー性皮膚炎治療における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。

アトピー性皮膚炎の症状は疾患の段階及び重症度に応じて多様であり、一時的な乾燥及び鱗屑斑が認められる程度の軽症例がある一方で、広範囲に明らかな乾燥、紅斑、浸潤／丘疹、痂皮／毛細血管性出血及び苔癬化を伴う皮膚病変を認める重症例もある（J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9: 12-20、J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 769-79）。

アトピー性皮膚炎の薬物治療では、皮膚バリアの機能の保持、改善のため、保湿外用薬が使用され、皮膚の炎症症状に対しては TCS、TCI 等の抗炎症外用薬の併用が推奨されている。TCS、TCI 等の抗炎症外用薬で効果が不十分な場合には、経口シクロスポリンの間歇投与が行われ、さらに、急性増悪や重症・最重症例に対する寛解導入に経口ステロイド薬が使用されることもある。免疫抑制薬である経口シクロスポリンは、投与中の腎障害、高血圧、感染症等の全身性副作用の発現に注意が必要であり、また長期使用での安全性は確立していないため症状の軽快後は速やかに外用療法へ切り替えることが重要となる。経口ステロイド薬は長期投与時の種々の重篤な全身性副作用があることから、使用されるとしても短期間に留めるべきとされている（国内診療ガイドライン）。

TCS、TCI 等の抗炎症外用薬投与を適切に実施しても、再燃が高頻度かつ長期に認められる患者は一定数存在し、これらの症例に対して長期的に使用できる治療法は限られている。本剤は、このような TCS、TCI 等の抗炎症外用薬投与を適切に実施しても、疾患活動性を有する、又は TCS、TCI 等の抗炎症外用薬が推奨されない中等症以上のアトピー性皮膚炎患者に対する薬剤として開発を進めてきた。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の投与対象となる患者について、臨床試験成績等を踏まえ、慎重に判断したいと考える（7.R.4の項参照）。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 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。

本邦では、国内診療ガイドラインに基づき診断・治療が行われているが、欧米のガイドライン（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51、J Am Acad Dermatol 2014; 71: 116-32 及び 327-49）と比較して、診断基準、治療アルゴリズムを含め、本邦と海外でアトピー性皮膚炎の診断及び治療体系に本質的な違いはないものとする。また、日本人と外国人で本剤の薬物動態に明らかな違いは認められていないこと（6.R.1の項参照）、標的分子（IL-4R α ）の遺伝子変異に関しても現在のところ日本人と外国人との間に臨床上有意味な差があるとの報告は認められていないこと等を踏まえ、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人アトピー性皮膚炎患者の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

● 対象患者について

申請者が考える本剤の臨床的位置付けを踏まえ（7.R.1の項参照）、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、TCS（必要に応じて TCI を追加）で治療しているにもかかわらず、寛解若しくは疾患活動性が低い状態を維持できない、又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者を対象とした。主

要な臨床試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験）では、Medium potency（日本の分類ではストロングクラスに相当する）以上の TCS（必要に応じて TCI を追加）を 28 日間以上投与しても疾患活動性を有する患者（IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上及び BSA に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上の全てを満たす。）と設定した。また、R668-AD-1334 試験において上記に加えて対象とした「安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者」について、TCS に対して不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響等があると治験担当医師により確認された患者と設定した。

● 有効性の評価指標について

アトピー性皮膚炎治療の目標は、皮膚病変等の徴候の抑制及びそう痒等の自覚症状の改善である。したがって、医師が皮膚病変の重症度、面積等を部位毎にスコア化して評価する EASI、医師が皮膚病変を全般的に評価する IGA を主要評価項目として設定した。また、自覚症状である痒みの重症度を評価するために設計された患者報告アウトカムである NRS を、主な有効性評価項目の一つとして用いた。本邦ではアトピー性皮膚炎の治療薬に対する臨床開発のためのガイドラインはないものの、第Ⅲ相試験の主要評価項目として用いた IGA 及び EASI は、本邦においてもアトピー性皮膚炎の薬剤開発において使用されている。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者を対象に本剤（100 mg Q4W、200 mg Q2W、300 mg Q4W、300 mg Q2W、300 mg QW）の用量反応性を検討した国際共同第Ⅱ相試験において（7.1 の項参照）、主要評価項目である投与 16 週後の EASI スコアのベースラインからの変化率が 300 mg QW 群で最大であった（表 23）。また、日本人部分集団では検討例数が限られており結果解釈には注意が必要ではあるが、いずれの用法・用量においても臨床的に意義のある変化（「10. その他」の項参照）が認められた（表 24）。安全性成績については各群で相違は認められなかったことも踏まえ、第Ⅲ相試験で検討する用法・用量として本剤 300 mg の 1 週間隔投与が適切と考えた。さらに、300 mg QW 群と 300 mg Q2W 群で有効性に大きな差異は認められなかったこと（表 23）及び患者の利便性も踏まえ、投与頻度の低い 300 mg Q2W も追加し、第Ⅲ相試験で検討する用法・用量として本剤 300 mg の 1 週間隔又は 2 週間隔投与を選択した。また、血清中本薬濃度を速やかに定常状態に到達させるため、初回用量として負荷投与を設定した。さらに、投与期間は、開発初期の臨床試験において多くの患者で定常状態又はほぼ定常状態を達成した 16 週間を設定した。

● 併用薬について

アトピー性皮膚炎の治療では、皮膚バリア機能の改善や維持を目的とした保湿外用薬の継続使用が基本とされていることを踏まえ、アトピー性皮膚炎患者を対象とした各臨床試験において、保湿外用薬を一定用量で併用する試験計画とした。

R668-AD-1334 試験においては、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討するため、ベースライン時の 7 日以上前から TCS 及び TCI の併用は禁止としたが、耐え難い症状が発現した場合には救済治療を併用可能とした。

R668-AD-1224 試験においては、アトピー性皮膚炎の治療体系を踏まえると日常診療では TCS と本剤の併用が想定されることから、TCS 併用時の有効性及び安全性を検討するため、ベースライン時の 7 日

以上前から TCS 及び TCI の併用は禁止としたが、ベースライン時より TCS 治療を開始することとし、病勢が収束した場合には TCS 治療を中止することとした¹⁸⁾。

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤のアトピー性皮膚炎患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。また、本剤の検証的試験の対象として TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者を設定したこと、並びに国際共同第Ⅲ相試験の主要評価項目として他覚的にアトピー性皮膚炎の徴候、症状の程度及び重症度を評価する IGA 及び EASI を設定したことは理解できる。

7.R.2.2 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。

TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (R668-AD-1334 試験) 及び TCS で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (R668-AD-1224 試験) において、表 26 (7.2.1 の項参照) 及び表 29 (7.2.2 の項参照) のとおり、いずれの試験についても、有効性の主要評価項目である投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率において、プラセボに対する本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。主な有効性評価項目の推移は表 35 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、NRS スコアの週平均がベースラインから 4 点以上低下した割合も、プラセボと比較して本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与で高く、アトピー性皮膚炎の主要な症状の一つであるそう痒に対する有効性も示唆された。

以上の試験成績を踏まえ、本剤単独投与時及び TCS 併用時の本剤のアトピー性皮膚炎に対する有効性は示されたと考える。

¹⁸⁾ 皮膚炎の活動性が高い部位に対して Medium potency の TCS を 1 日 1 回外用し、病勢が収束した後に Low potency (日本の分類ではウイーク～ミディアムクラスに相当する) の TCS に切り替え 1 日 1 回 7 日間外用後、中止することとされた。再燃した場合は、Medium potency の TCS から再開することとされた。Medium potency の TCS でも軽快しない場合は、安全性を考慮の上、High potency (日本の分類ではベリーストロングクラスに相当する) 以上の TCS を使用することとされた。

表 35 主な有効性評価項目の推移 (FAS、NRI)

	評価時期	R668-AD-1334 試験			R668-AD-1224 試験		
		Q2W 群	QW 群	プラセボ群	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
主要評価項目							
IGA \leq 1 達成率	4 週	12.9 (29/224)	12.1 (27/223)	2.7 (6/224)	15.1 (16/106)	15.0 (48/319)	7.0 (22/315)
	8 週	24.1 (54/224)	23.3 (52/223)	3.1 (7/224)	26.4 (28/106)	29.8 (95/319)	11.7 (37/315)
	16 週	37.9 (85/224)	37.2 (83/223)	10.3 (23/224)	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
	52 週				34.9 (37/106)	37.3 (119/319)	12.4 (39/315)
EASI-75 達成率	4 週	27.2 (61/224)	28.7 (64/223)	6.3 (14/224)	37.7 (40/106)	37.0 (118/319)	17.1 (54/315)
	8 週	45.1 (101/224)	48.0 (107/223)	10.7 (24/224)	53.8 (57/106)	57.7 (184/319)	24.1 (76/315)
	16 週	51.3 (115/224)	52.5 (117/223)	14.7 (33/224)	68.9 (73/106)	63.6 (203/319)	23.5 (74/315)
	52 週				62.3 (66/106)	63.9 (204/319)	21.9 (69/315)
副次評価項目							
EASI-50 達成率	4 週	53.6 (120/224)	55.2 (123/223)	16.5 (37/224)	67.9 (72/106)	66.1 (211/319)	39.0 (123/315)
	8 週	66.1 (148/224)	64.1 (143/223)	21.4 (48/224)	77.4 (82/106)	79.3 (253/319)	43.5 (137/315)
	16 週	68.8 (154/224)	61.0 (136/223)	24.6 (55/224)	80.2 (85/106)	77.7 (248/319)	38.1 (120/315)
	52 週				78.3 (83/106)	69.9 (223/319)	31.1 (98/315)
EASI-90 達成率	4 週	10.7 (24/224)	9.0 (20/223)	2.7 (6/224)	11.3 (12/106)	13.2 (42/319)	5.1 (16/315)
	8 週	20.5 (46/224)	27.8 (62/223)	4.0 (9/224)	25.5 (27/106)	32.0 (102/319)	10.2 (32/315)
	16 週	35.7 (80/224)	33.2 (74/223)	7.6 (17/224)	39.6 (42/106)	43.3 (138/319)	11.4 (36/315)
	52 週				48.1 (51/106)	47.6 (152/319)	14.3 (45/315)
そう痒 NRS スコア 改善を認めた被験者の割合 ^{a)}	4 週	16.0 (34/213)	23.4 (47/201)	6.1 (13/212)	37.3 (38/102)	27.1 (80/295)	16.4 (49/299)
	8 週	33.3 (71/213)	33.8 (68/201)	8.5 (18/212)	46.1 (47/102)	45.8 (135/295)	18.7 (56/299)
	16 週	40.8 (87/213)	40.3 (81/201)	12.3 (26/212)	58.8 (60/102)	50.5 (149/295)	19.7 (59/299)
	52 週				48.0 (49/102)	38.6 (114/295)	13.4 (40/299)

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした。

a) そう痒 NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから 4 点以上低下した被験者の割合

日本人部分集団について、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験の全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は体重であった (R668-AD-1334 試験の平均体重: 全体集団 76.6 kg 及び日本人部分集団 67.3 kg、R668-AD-1224 試験の平均体重: 全体集団 74.5 kg、日本人部分集団 63.9 kg)。体重区別の部分集団解析を実施した結果、表 36 のとおり、各部分集団間で有効性に明らかな相違は認められず、国内外における体重の分布の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験において、日本人部分集団の成績は全体集団と同様の傾向が認められており (表 27 [7.2.1 の項参照] 及び表 30 [7.2.2 の項参照])、国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、日本人アトピー性皮膚炎患者における本剤の有効性を評価することは可能と考える。

表 36 体重区別の、投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率のプラセボ群との差 (FAS、NRI)

体重区分	例数 (Q2W 群/QW 群/プラセボ群)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}			
		IGA \leq 1 達成率		EASI-75 達成率	
		Q2W 群	QW 群	Q2W 群	QW 群
R668-AD-1334 試験					
70 kg 未満	85/71/100	27.5 [13.2, 40.9]	33.3 [18.5, 47.0]	37.2 [23.2, 50.8]	39.7 [25.1, 53.0]
70 kg 以上 100 kg 未満	121/123/101	27.1 [14.1, 39.4]	25.7 [12.7, 38.0]	33.4 [20.5, 45.3]	35.8 [23.2, 47.6]
100 kg 以上	18/29/22	30.8 [-0.3, 57.9]	13.9 [-14.0, 39.9]	48.5 [17.5, 72.5]	33.5 [5.6, 57.1]
R668-AD-1224 試験					
70 kg 未満	49/147/141	22.0 [5.71, 37.6]	30.2 [18.8, 40.9]	42.0 [26.3, 56.5]	46.1 [35.4, 56.0]
70 kg 以上 100 kg 未満	51/140/147	30.1 [14.4, 45.1]	23.6 [12.1, 34.7]	48.0 [32.8, 61.7]	36.3 [25.1, 46.8]
100 kg 以上	6/32/27	25.9 [-19.4, 67.7]	27.0 [1.5, 50.0]	51.9 [7.2, 88.1]	38.3 [12.9, 59.9]

%

a) 正規近似により算出

機構は、以下のように判断した。

TCS で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験) において、主要評価項目である投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率で

本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与のプラセボに対する優越性が検証されている。また、各副次評価項目でも本剤の有効性を示唆する結果が得られていることも踏まえ、アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性は示されている。

以上の臨床試験成績に加えて、いずれの臨床試験においても、日本人部分集団における有効性評価項目の結果は全体集団と類似した成績が得られたことから、日本人アトピー性皮膚炎患者に対する本剤の有効性は期待できる。

7.R.2.3 長期投与時の有効性について

申請者は、臨床試験成績を踏まえ、本剤の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

R668-AD-1224 試験において、IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率等の有効性成績は、投与 16 週後以降、投与 52 週後まで大きな変動は認められず（表 35）、本剤投与継続により有効性は概ね維持するものと考えられた。第Ⅲ相単独投与試験（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）において投与 16 週後に IGA \leq 1 又は EASI-75 を達成した被験者を対象に、本剤の投与間隔を変更した国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1415 試験）において、先行試験のベースラインからの EASI-75 達成率の推移は表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤投与を継続した群で EASI-75 達成率が高い傾向が認められ、投与間隔の延長により低下傾向が認められた。なお、プラセボ群において本剤投与中止後にベースライン値を上回るような疾患の増悪は認められなかった。

表 37 R668-AD-1415 試験における先行試験のベースラインからの EASI-75 達成率の推移 (FAS, NRI)

	例数	先行試験 終了時	先行試験 終了 2 週後	先行試験 終了 4 週後	先行試験 終了 8 週後	先行試験 終了 16 週後	先行試験 終了 36 週後
本剤 300 mg QW/Q2W 群							
本剤 300 mg Q4W 群							
本剤 300 mg Q8W 群							
プラセボ群							

% (例数)

救済治療例は Non-responder とした。

国際共同第Ⅲ相延長／再投与試験（R668-AD-1225 試験）において先行試験での本剤の最終投与から 13 週間¹⁹⁾を超えていた患者（以下、再投与群）と本剤未投与患者（以下、未投与群）の有効性データを比較した。両群の比較には限界があるものの、本剤未投与群と再投与群における IGA \leq 1 達成率の経時推移は表 33 のとおりであり、2 つの集団の間で同様の傾向が認められた。以上より、本剤の再投与により有効性が低下する可能性は示唆されていないと考える。

また、本剤投与期が 52 週間設定された R668-AD-1224 試験における IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率の経時推移は表 35 のとおりであり、本剤の治療反応は投与 16 週後までに得られたことから、投与 16 週後までに本剤の治療反応性を評価することは可能と考えた。以上より、投与開始から 16 週以内に治療反応性が認められない場合は、アトピー性皮膚炎治療に精通する医師のもとで患者の臨床症状を勘案の上、利用可能な全ての治療選択肢から治療計画を再考し、個々の患者に適した治療を選択することが重要と考える。

¹⁹⁾ 他試験の結果から、本剤 300 mg 2 週又は 1 週間隔投与下で定常状態にある最終投与後に本薬が血清中に検出不能となるまでの時間を考慮して設定。

機構は、以下のように判断した。

本剤の治療反応性を投与開始後 16 週までに評価可能であるとの説明は了承できる。本剤投与に対する治療反応を示さないアトピー性皮膚炎患者に対して漫然と本剤が継続投与されることがないように、他の治療法への変更を考慮する等の注意喚起が必要である。また、治療反応を示した患者への本剤の投与継続については、本剤投与終了 36 週後も EASI-75 を達成している被験者が一定数認められたことに加え（R668-AD-1415 試験、表 37）、国内外の診療ガイドラインでは免疫抑制薬等で軽快した患者は、TCS 及び保湿外用薬による治療への切替えが推奨されていること等を踏まえ、患者の状態等により保湿外用薬及び抗炎症外用薬のみによる治療への切替えも含めて医師が慎重に判断することが重要である。

7.R.2.4 経口シクロスポリン効果不十分例に対する有効性について

申請者は、経口シクロスポリンで効果不十分なアトピー性皮膚炎患者に対する有効性について、以下のように説明している。

経口シクロスポリンで効果不十分又は安全性上の理由等から経口シクロスポリンが推奨されないアトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1424 試験）において、有効性の主要評価項目である投与 16 週後の EASI-75 達成率は、本剤 300 mg Q2W 群 62.6%（67/107 例）、300 mg QW 群 59.1%（65/110 例）、プラセボ群 29.6%（32/108 例）であり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（プラセボ群との差（%） [95%信頼区間]：300 mg Q2W 群 29.5 [16.9, 42.1]、300 mg QW 群 33.0 [20.4, 45.6]）。また、IGA \leq 1 達成率においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。安全性プロファイルについては投与群間で大きな差異はなく、本剤投与に関連した新たな安全性の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように判断した。

経口シクロスポリンで効果不十分なアトピー性皮膚炎患者においても本剤の有効性は期待できる。ただし、経口シクロスポリンで効果不十分な日本人アトピー性皮膚炎患者での検討はされていないことから、製造販売後の調査等で当該患者の有効性等を検討する必要がある。また、経口シクロスポリンの毒性及び副作用について考慮する必要があるものの、本剤と経口シクロスポリンとのベネフィット・リスクバランスの比較に関しては現時点で情報が限られていることから、本剤と経口シクロスポリンとの使い分けについては、今後の製造販売後の調査等で引き続き本剤投与時の安全性情報等を収集した上で検討する必要がある。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤単独投与試験 3 試験（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験）のデータを併合した安全性の成績（単独投与 3 試験併合データ）、TCS 併用試験である R668-AD-1224 試験の安全性の成績、国内外の臨床試験 8 試験（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）の本剤投与期のデータを併合した安全性の成績（国内外 8 試験併合データ）及び国際共同試験 3 試験（R668-AD-1021 試験、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験）の本剤投与期のデータを併合した安全性の成績（国際共同 3 試験併合データ）等に基づき、本剤の安全性について以下のように説明している。

単独投与 3 試験併合データ及び R668-AD-1224 試験における本剤の安全性の概要は表 38 のとおりであった。単独投与 3 試験併合データ及び R668-AD-1224 試験における投与 16 週後までの安全性の概略は同様であり、TCS の併用の有無は本剤の安全性プロファイルに大きな影響を与えないと考えられた。また、R668-AD-1224 試験における投与 52 週後までの安全性の概略について、投与期間によりプラセボ群と比較し発現率が高くなる事象は認められなかった。

国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおける本剤の安全性の概要は表 39 のとおりであり、全体集団と日本人部分集団で同様であった。

表 38 本剤投与 16 週後及び 52 週後までの安全性の概略
(単独投与 3 試験併合データ及び R668-AD-1224 試験、安全性解析対象集団)

		単独投与 3 試験併合データ			R668-AD-1224 試験 (TCS 併用)		
		Q2W 群 (529 例)	QW 群 (518 例)	プラセボ群 (517 例)	Q2W 群 (110 例)	QW 群 (315 例)	プラセボ群 (315 例)
本剤投与 16 週後まで	全有害事象	366 (69.2)	357 (68.9)	359 (69.4)	81 (73.6)	228 (72.4)	215 (68.3)
	重篤な有害事象	13 (2.5)	11 (2.1)	26 (5.0)	3 (2.7)	4 (1.3)	6 (1.9)
	死亡	0	1 (0.2)	0	0	0	0
	中止に至った有害事象	10 (1.9)	8 (1.5)	10 (1.9)	1 (0.9)	8 (2.5)	15 (4.8)
	副作用	146 (27.6)	158 (30.5)	104 (20.1)	28 (25.5)	87 (27.6)	67 (21.3)
本剤投与 52 週後まで	全有害事象	/			97 (88.2)	263 (83.5)	268 (85.1)
	重篤な有害事象				4 (3.6)	10 (3.2)	16 (5.1)
	死亡				0	1 (0.3)	0
	中止に至った有害事象				2 (1.8)	9 (2.9)	25 (7.9)
	副作用				37 (33.6)	110 (34.9)	92 (29.2)

例数 (%)

表 39 本剤の安全性の概要
(国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データ、安全性解析対象集団)

	国内外 8 試験 併合データ	国際共同 3 試験併合データ					
		100 mg Q4W 群 (65 例)	200 mg Q2W 群 (61 例)	300 mg Q4W 群 (65 例)	300 mg Q2W 群 (403 例)	300 mg QW 群 (596 例)	プラセボ群 (598 例)
全体集団	本剤投与例 ^{a)} (2,484 例)						
総曝露期間 (人・年)	1,864.9	19.5	17.3	20.0	191.1	381.5	368.7
全有害事象	1,920 (77.3) 343.6	51 (78.5) 609.5	43 (70.5) 512.8	48 (73.8) 516.6	309 (76.7) 453.6	463 (77.7) 377.5	459 (76.8) 373.4
重篤な有害事象	119 (4.8) 6.6	3 (4.6) 15.7	1 (1.6) 5.9	0	13 (3.2) 6.9	13 (2.2) 3.4	29 (4.8) 8.1
死亡	2 (0.1) 0.1	0	0	0	0	1 (0.2) 0.3	0
中止に至った有害事象	80 (3.2) 4.4	10 (15.4) 55.2	3 (4.9) 17.5	3 (4.6) 15.3	10 (2.5) 5.3	14 (2.3) 3.7	30 (5.0) 8.4
副作用	842 (33.9) 63.3	21 (32.3) 141.9	16 (26.2) 109.9	16 (24.6) 95.1	119 (29.5) 81.0	202 (33.9) 72.1	147 (24.6) 50.3
日本人部分集団	本剤投与例 ^{a)} (228 例)	100 mg Q4W 群 (11 例)	200 mg Q2W 群 (9 例)	300 mg Q4W 群 (11 例)	300 mg Q2W 群 (62 例)	300 mg QW 群 (91 例)	プラセボ群 (97 例)
総曝露期間 (人・年)	194.7	3.2	2.6	3.4	29.1	58.1	62.4
全有害事象	189 (82.9) 349.7	8 (72.7) 601.2	6 (66.7) 320.9	10 (90.9) 901.9	48 (77.4) 421.0	72 (79.1) 353.4	80 (82.5) 406.4
重篤な有害事象	3 (1.3) 1.5	0	0	0	1 (1.6) 3.5	1 (1.1) 1.7	4 (4.1) 6.6
死亡	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	10 (4.4) 5.3	2 (18.2) 73.6	0	2 (18.2) 65.8	1 (1.6) 3.4	3 (3.3) 5.2	4 (4.1) 6.6
副作用	72 (31.6) 48.5	3 (27.3) 123.0	1 (11.1) 39.3	2 (18.2) 66.2	20 (32.3) 87.7	25 (27.5) 53.6	22 (22.7) 41.7

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

b) 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

国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおいて認められた主な有害事象は表 40 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で高率に認められた有害事象は、注射部位反応、頭痛、アレルギー性結膜炎、結膜炎、口腔ヘルペス等であった。国際共同 3 試験併合データにおける日本人部分集団で認められた主な有害事象は、アトピー性皮膚炎（300 mg Q2W 群 25.8% [16/62 例]、300 mg QW 群 6.6% [6/91 例]、プラセボ群 48.5% [47/97 例]）、鼻咽頭炎（300 mg Q2W 群 21.0% [13/62 例]、300 mg QW 群 31.9% [29/91 例]、プラセボ群 26.8% [26/97 例]）、注射部位反応（300 mg Q2W 群 6.5% [4/62 例]、300 mg QW 群 16.5% [15/91 例]、プラセボ群 1.0% [1/97 例]）等であり、全体集団と比較して有害事象の種類や発現率について明らかな差異は認められなかった。

表 40 国内外 8 試験併合データの本剤投与例で 2%以上に発現が認められた有害事象
(国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データ、安全性解析対象集団)

	国内外 8 試験併合データ	国際共同 3 試験併合データ					
	本剤投与例 ^{a)} (2,484 例)	100 mg Q4W 群 (65 例)	200 mg Q2W 群 (61 例)	300 mg Q4W 群 (65 例)	300 mg Q2W 群 (403 例)	300 mg QW 群 (596 例)	プラセボ群 (598 例)
総曝露期間 (人・年)	1,864.9	19.5	17.3	20.0	191.1	381.5	368.7
鼻咽頭炎	499 (20.1) 32.6	16 (24.6) 96.2	12 (19.7) 76.6	12 (18.5) 68.9	60 (14.9) 35.3	100 (16.8) 29.8	92 (15.4) 28.2
アトピー性皮膚炎	331 (13.3) 19.6	13 (20.0) 75.3	5 (8.2) 29.4	6 (9.2) 31.8	60 (14.9) 34.8	79 (13.3) 22.9	224 (37.5) 84.8
注射部位反応	227 (11.2) 16.2	0	0	0	35 (8.7) 19.9	102 (17.1) 31.4	38 (6.4) 11.0
頭痛	236 (9.5) 13.9	7 (10.8) 39.1	9 (14.8) 58.6	3 (4.6) 15.4	31 (7.7) 17.2	44 (7.4) 12.3	34 (5.7) 9.7
上気道感染	238 (9.6) 13.8	2 (3.1) 10.4	2 (3.3) 11.8	2 (3.1) 10.1	22 (5.5) 12.2	58 (9.7) 16.4	42 (7.0) 12.1
アレルギー性結膜炎	159 (6.4) 9.0	1 (1.5) 5.2	5 (8.2) 30.5	2 (3.1) 10.1	26 (6.5) 14.3	56 (9.4) 15.8	18 (3.0) 5.0
結膜炎	139 (5.6) 7.8	1 (1.5) 5.2	0	1 (1.5) 5.1	13 (3.2) 6.9	19 (3.2) 5.1	7 (1.2) 1.9
口腔ヘルペス	119 (4.8) 6.7	4 (6.2) 21.3	2 (3.3) 11.9	3 (4.6) 15.4	16 (4.0) 8.6	19 (3.2) 5.1	13 (2.2) 3.6
下痢	86 (3.5) 4.8	2 (3.1) 10.5	1 (1.6) 5.9	2 (3.1) 10.2	10 (2.5) 5.3	19 (3.2) 5.1	19 (3.2) 5.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	85 (3.4) 4.7	1 (1.5) 5.2	2 (3.3) 12.0	1 (1.5) 5.1	9 (2.2) 4.8	15 (2.5) 4.0	15 (2.5) 4.1
背部痛	75 (3.0) 4.1	1 (1.5) 5.2	0	1 (1.5) 5.0	4 (1.0) 2.1	15 (2.5) 4.0	18 (3.0) 5.0
疲労	68 (2.7) 3.7	0	1 (1.6) 5.9	3 (4.6) 15.5	7 (1.7) 3.7	15 (2.5) 4.0	14 (2.3) 3.9
咳嗽	67 (2.7) 3.7	0	0	1 (1.5) 5.1	10 (2.5) 5.3	15 (2.5) 4.0	11 (1.8) 3.0
気管支炎	64 (2.6) 3.5	2 (3.1) 10.4	0	1 (1.5) 5.0	6 (1.5) 3.2	6 (1.0) 1.6	9 (1.5) 2.5
関節痛	61 (2.5) 3.3	0	4 (6.6) 24.1	1 (1.5) 5.0	14 (3.5) 7.5	12 (2.0) 3.2	18 (3.0) 5.0
口腔咽頭痛	59 (2.4) 3.2	2 (3.1) 10.5	2 (3.3) 11.9	0	6 (1.5) 3.2	15 (2.5) 4.0	13 (2.2) 3.6
悪心	58 (2.3) 3.2	2 (3.1) 10.5	1 (1.6) 5.8	0	7 (1.7) 3.7	13 (2.2) 3.5	14 (2.3) 3.9
尿路感染	58 (2.3) 3.2	0	5 (8.2) 30.5	3 (4.6) 15.3	7 (1.7) 3.7	13 (2.2) 3.5	18 (3.0) 5.0
注射部位紅斑	59 (2.4) 3.2	0	0	3 (4.6) 15.5	6 (1.5) 3.2	7 (1.2) 1.8	1 (0.2) 0.3
インフルエンザ	56 (2.3) 3.1	2 (3.1) 10.3	1 (1.6) 5.8	1 (1.5) 5.0	5 (1.2) 2.6	12 (2.0) 3.2	17 (2.8) 4.7
ウイルス性上気道感染	57 (2.3) 3.1	0	0	1 (1.5) 5.1	3 (0.7) 1.6	11 (1.8) 2.9	12 (2.0) 3.3
副鼻腔炎	54 (2.2) 2.9	1 (1.5) 5.2	0	0	4 (1.0) 2.1	20 (3.4) 5.4	10 (1.7) 2.7
細菌性結膜炎	54 (2.2) 2.9	0	2 (3.3) 11.8	1 (1.5) 5.1	5 (1.2) 2.6	13 (2.2) 3.5	6 (1.0) 1.6
単純ヘルペス	52 (2.1) 2.8	4 (6.2) 20.9	1 (1.6) 5.9	1 (1.5) 5.0	12 (3.0) 6.4	8 (1.3) 2.1	5 (0.8) 1.4

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

b) 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

国内外 8 試験併合データにおいて、死亡は 300 mg QW 群 2 例 (自殺既遂、交通事故) に認められた他、追跡調査期に 300 mg Q2W 群 1 例 (喘息/呼吸不全/低酸素性虚血性脳症) が認められ、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

重篤な有害事象は本剤投与例 4.8% (119/2,484 例) に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎 (0.4% [11 例])、皮膚有棘細胞癌 (0.2% [5 例])、変形性関節症 (0.2% [4 例])、扁平上皮癌及び失神 (各 0.1% [各 3 例]) 等であった。

中止に至った有害事象は本剤投与例 3.2% (80/2,484 例) に認められた。

本剤投与に関連する可能性のある有害事象に関して、本剤の薬理作用等を踏まえ、以下に示す事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.2 過敏症、アナフィラキシー反応及び注射部位反応

申請者は、本剤投与時の過敏症、アナフィラキシー反応及び注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

多くのモノクローナル抗体製剤の投与時には、アナフィラキシー反応を含む過敏症の発現が報告されている。また、皮下注射用の他の生物製剤では、注射部位反応の発現が報告されていることから、本剤も同様の事象を引き起こす可能性がある。

国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおける治療を要する過敏症及びアナフィラキシー反応の発現状況は表 41 のとおりであった。全てのアナフィラキシー反応は本剤以外の明らかな原因物質が特定された。治療を要する過敏症についても、多くの事象は本剤以外の明らかな原因物質が特定されたが、血清病及び血清病様反応各 1 例については高抗体価の ADA との関連が考えられた (6.R.2 の項参照)。

表 41 国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおける治療を要する過敏症及びアナフィラキシー反応の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国内外 8 試験併合データ	国際共同 3 試験併合データ					
	本剤投与例 ^{a)} (2,484 例)	100 mg Q4W 群 (65 例)	200 mg Q2W 群 (61 例)	300 mg Q4W 群 (65 例)	300 mg Q2W 群 (403 例)	300 mg QW 群 (596 例)	プラセボ群 (598 例)
総曝露期間 (人・年)	1,864.9	19.5	17.3	20.0	191.1	381.5	368.7
治療を要する過敏症 (狭域 SMQ)	23 (0.9) 1.2	2 (3.1) 10.3	2 (3.3) 11.8	0	4 (1.0) 2.1	1 (0.2) 0.3	4 (0.7) 1.1
アナフィラキシー反応 (狭域 SMQ)	4 (0.2) 0.2	0	1 (1.6) 5.9	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

b) 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

また、国際共同 3 試験併合データにおいて、注射部位反応が 300 mg Q2W 群 8.7% (35/403 例)、300 mg QW 群 17.1% (102/596 例)、プラセボ群 6.4% (38/598 例)、注射部位紅斑が 300 mg Q2W 群 1.5% (6/403 例)、300 mg QW 群 1.2% (7/596 例)、プラセボ群 0.2% (1/598 例) と、本剤群で多く認められたが、24 時間を超えて持続する重度の注射部位反応は認められなかった。また、国内外 8 試験併合データから、本剤群で、24 時間を超えて持続する重度の注射部位反応が 1 例認められ、投与中止後に回復し、治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤投与による注射部位反応は、一般的に生物製剤の皮下投与時に認められるものと同程度であると考えられる。

以上より、本剤投与による重篤な過敏症として血清病及び血清病様反応が認められていることから、当該情報を添付文書に記載するとともに、本剤投与時は十分な観察を行い、当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨を添付文章に記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように判断した。

臨床試験において本剤と関連のあるアナフィラキシー反応は認められていないものの、本剤はモノクローナル抗体製剤であり、ショック、アナフィラキシー反応が発現する可能性は否定できず、本剤と関連のある重篤な過敏症も認められている。また、臨床試験において、プラセボ群より本剤群で注射部位反応の発現率が高い傾向を示し、重篤な注射部位反応も認められていること等から、添付文書でこれらの事象

に対する注意喚起を行うとともに、製造販売後の調査等で過敏症、アナフィラキシー反応及び注射部位反応の発現状況を引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

2型免疫反応の免疫調節に関連すると考えられる寄生虫感染をはじめ、他の生物製剤における経験も参考に、日和見感染等の感染症を注目すべき有害事象として検討した。

国内外8試験併合データ及び国際共同3試験併合データにおける感染症の発現状況は表42のとおりであり、上気道感染、結膜炎、口腔ヘルペス及び単純ヘルペスの発現率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、殆どが軽度又は中等度であった。重篤な感染症、日和見感染について本剤群の発現率がプラセボ群を上回る傾向は認められなかった。

寄生虫感染に関連する事象として300 mg QW群1例に血清学的検査陽性（報告事象名：糞線虫血清学的検査陽性）が認められたが、治験担当医師により軽度と判断され、治験薬との因果関係は否定されており、治験薬の投与中止には至らず、症候性のものではなかった。また、本剤の寄生虫感染に対する免疫応答への影響は不明であること等から、寄生虫感染に対して注意喚起を行う予定である。

表 42 国内外8試験併合データ及び国際共同3試験併合データにおける感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内外8試験併合データ	国際共同3試験併合データ					
	本剤投与例 ^{a)} (2,484例)	100 mg Q4W群 (65例)	200 mg Q2W群 (61例)	300 mg Q4W群 (65例)	300 mg Q2W群 (403例)	300 mg QW群 (596例)	プラセボ群 (598例)
総曝露期間 (人・年)	1,864.9	19.5	17.3	20.0	191.1	381.5	368.7
感染症および寄生虫症 (SOC)	1,236 (49.8) 119.1	35 (53.8) 257.4	26 (42.6) 202.9	30 (46.2) 212.1	174 (43.2) 132.7	276 (46.3) 113.4	273 (45.7) 115.1
重篤な感染症および寄生虫症 (SOC)	15 (0.6) 0.8	0	0	0	2 (0.5) 1.1	2 (0.3) 0.5	4 (0.7) 1.1
重度の感染症および寄生虫症 (SOC)	23 (0.9) 1.2	1 (1.5) 5.1	0	0	4 (1.0) 2.1	2 (0.3) 0.5	10 (1.7) 2.7
非経口用抗菌薬による治療を要する感染症および寄生虫症 (SOC)	13 (0.5) 0.7	0	0	0	1 (0.2) 0.5	4 (0.7) 1.1	3 (0.5) 0.8
2週間を超える経口抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬による治療を要する感染症および寄生虫症 (SOC)	18 (0.7) 1.0	0	0	0	1 (0.2) 0.5	2 (0.3) 0.5	6 (1.0) 1.6
寄生虫感染 ^{b)}	1 (<0.1) <0.1	0	0	0	0	1 (0.2) 0.3	0
日和見感染 ^{c)}	33 (1.3) 1.8	0	0	0	4 (1.0) 2.1	3 (0.5) 0.8	14 (2.3) 3.9

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{d)}で調整した100人・年当たりの発現率

a) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

b) 条虫感染、蠕虫感染 NEC、線虫感染、吸虫感染 (HLT)

c) ニューモシスティス感染、真菌感染 NEC、シュードアレシェリア感染、ヘルペスウイルス感染、パラコクシジオイデス感染、スポロトリックス感染、クリプトスポリジウム感染、トリパノソーマ感染、カンピロバクター感染、シゲラ感染、ピブリオ感染 (HLT) 及びポリオマウイルス関連腎症、BK ウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、移植後リンパ増殖性障害、進行性多巣性白質脳症、バルトネラ症、プラストミセス症、トキソプラズマ症、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、アスペルギルス感染、全身性カンジダ、中咽頭カンジダ症、クリプトコッカス症、リステリア症、結核、ノカルジア症、マイコバクテリア感染、サルモネラ症、B 型肝炎、帯状疱疹、糞線虫症、微孢子虫類感染、内臓リーシュマニア症、C 型肝炎 (PT)

d) 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

臨床試験では B 型又は C 型肝炎ウイルスの再活性化に該当する有害事象は認められなかったが、臨床試験では慢性 B 型肝炎に罹患している患者、B 型肝炎感染の再活性化のリスクを有する患者及び慢性 C 型肝炎に罹患している患者は除外したため、本剤投与が B 型又は C 型肝炎ウイルスの再活性化に与える影響は不明である。また、臨床試験で結核の再活性化に該当する有害事象は認められなかった。臨床試験では活動性結核患者は除外したが、ヒト型結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) を含む多くの病原体に対

する宿主防御には Th2 サイトカインよりも Th1 細胞又はサイトカインが重要な役割を担うことから (Eur J Immunol 2007; 37: 729-37)、本剤投与による 2 型免疫反応の低下がヒト型結核菌を含む通性細胞内病原体に対する宿主防御を阻害する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように判断した。

本剤の薬理作用から免疫系に影響する可能性があり、口腔ヘルペスや単純ヘルペスの発現率がプラセボ群より本剤群で高い傾向が認められていることから (表 40)、寄生虫感染に対する注意喚起に加えて、他の感染症に対しても添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後の調査で引き続き発現状況を注視する必要がある。結核の活動化、B 型及び C 型肝炎ウイルスの再活性化に係る注意喚起については、製造販売後の調査等で収集される発現例のデータを十分に精査し、必要に応じて対応を検討する必要がある。

7.R.3.4 結膜炎

申請者は、本剤投与時の結膜炎の発現状況について、以下のように説明している。

発現機序は不明だが、第Ⅲ相試験の結果、結膜炎及び結膜炎関連事象がプラセボ群と比較して本剤群に高率で認められたことから、当該事象を注目すべき有害事象として検討した。

国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおける結膜炎の発現状況は表 43 のとおりであり、いずれの事象についてもプラセボ群と比較し本剤群で多く認められた。また、関連する事象として、眼瞼炎、眼そう痒症、眼乾燥等も、国際共同 3 試験併合データにおいてプラセボ群と比較し本剤群に高率で認められた (眼瞼炎: 300 mg Q2W 群 1.5% [6/403 例]、300 mg QW 群 2.3% [14/596 例]、プラセボ群 0.7% [4/598 例]、眼そう痒症: 300 mg Q2W 群 1.0% [4/403 例]、300 mg QW 群 2.3% [14/596 例]、プラセボ群 0.7% [4/598 例]、眼乾燥: 300 mg Q2W 群 0.7% [3/403 例]、300 mg QW 群 1.7% [10/596 例]、プラセボ群 0.7% [4/598 例])。これらの事象の多くは軽度又は中等度であり治験薬投与中に回復又は軽快した。重篤な結膜炎は、国内外 8 試験併合データにおいて 1 例 (アトピー性角結膜炎) 認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

表 43 国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおける結膜炎の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国内外 8 試験併合データ	国際共同 3 試験併合データ					
	本剤投与例 ^{a)} (2,484 例)	100 mg Q4W 群 (65 例)	200 mg Q2W 群 (61 例)	300 mg Q4W 群 (65 例)	300 mg Q2W 群 (403 例)	300 mg QW 群 (596 例)	プラセボ群 (598 例)
総曝露期間 (人・年)	1,864.9	19.5	17.3	20.0	191.1	381.5	368.7
アレルギー性結膜炎 (PT)	159 (6.4) 9.0	1 (1.5) 5.2	5 (8.2) 30.5	2 (3.1) 10.1	26 (6.5) 14.3	56 (9.4) 15.8	18 (3.0) 5.0
結膜炎 (PT)	139 (5.6) 7.8	1 (1.5) 5.2	0	1 (1.5) 5.1	13 (3.2) 6.9	19 (3.2) 5.1	7 (1.2) 1.9
細菌性結膜炎 (PT)	54 (2.2) 2.9	0	2 (3.3) 11.8	1 (1.5) 5.1	5 (1.2) 2.6	13 (2.2) 3.5	6 (1.0) 1.6
ウイルス性結膜炎 (PT)	11 (0.4) 0.6	0	0	0	2 (0.5) 1.1	1 (0.2) 0.3	0
アトピー性角結膜炎 (PT)	8 (0.3) 0.4	0	0	0	0	3 (0.5) 0.8	1 (0.2) 0.3

上段: 例数 (%), 下段: 曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

b) 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

単独投与 3 試験併合データにおいて、本剤投与例のうち結膜炎を発現した症例では、非発現症例と比較してアトピー性皮膚炎の平均罹病期間が長く (結膜炎発現あり: 33.0 年、結膜炎発現なし: 27.4 年)、

ベースラインの疾患活動性（EASI スコアの平均値）が高く（結膜炎発現あり：36.8、結膜炎発現なし：31.9）、結膜炎の既往歴を有する患者の割合が高い（結膜炎発現あり：37.8% [34/90 例]、結膜炎発現なし：14.5% [139/957 例]）傾向が認められた。

機構は、以下のように判断した。

臨床試験において、プラセボ群より本剤群で結膜炎の発現率の高い傾向が認められていること等も踏まえ、添付文書において当該事象の発現について注意喚起するとともに、製造販売後の調査等で結膜炎の発現リスクに係る因子との関連も含めて引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.5 喘息

申請者は、本剤投与時の喘息の発現状況について、以下のように説明している。

国際共同3試験併合データにおける喘息の発現率は、300 mg Q2W 群 2.2% (9/403 例)、300 mg QW 群 0.5% (3/596 例)、プラセボ群 3.8% (23/598 例)であった。第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1416 試験）の追跡調査期に移行した症例における追跡調査期での喘息の発現率は、300 mg Q2W 群 0.6% (2/345 例)、300 mg QW 群 1.2% (6/489 例)、プラセボ群 0.2% (1/626 例)であった。重篤な喘息関連事象は、アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験の本剤投与期において 100 mg Q4W 群 1 例（喘息）及び 300 mg QW 群 2 例（喘息、喘息発作重積）、追跡調査期において 300 mg Q2W 群 1 例（喘息）に認められ、追跡調査期に認められた 1 例の転帰は死亡であった（7.R.3.1 の項参照）。また、100 mg Q4W 群の重篤な喘息 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

喘息患者を対象とした臨床試験において、本剤の喘息に対する有効性が示唆されている²⁰⁾。また、喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（DRI12544 試験）において、喘息増悪率が投与中止から約 6 週間後にプラセボ群で観察された程度まで増加し、1 秒量は約 4 週間後に投与開始前のレベルまで減少した。

以上を踏まえると、喘息等の他のアレルギー性疾患を合併するアトピー性皮膚炎患者では、本剤投与時に他のアレルギー性疾患の症状が十分にコントロールされている場合、併用中の治療薬等が減量され、本剤投与中止後に他のアレルギー性疾患の症状が増悪する可能性がある。したがって、添付文書において他のアレルギー性疾患に対する治療内容を医師に相談するよう指導すること、及び本剤の中止に際しては他のアレルギー性疾患への影響を考慮する旨を注意喚起する予定である。また、喘息を合併しているアトピー性皮膚炎患者における本剤の適正使用が図られるよう、喘息の診療に精通した医師と連携を行うことを注意喚起する予定である。

機構は、以下のように判断した。

本剤投与中及び投与終了後において重篤な喘息は認められていること等を踏まえると、喘息等のアレルギー性疾患を合併するアトピー性皮膚炎患者においては、本剤投与時及び投与終了後には喘息等のアレルギー性疾患の管理に注意を払うことが重要である。したがって、本剤の処方医は喘息等のアレルギー性疾患の主治医と連携し、患者に対して合併するアレルギー性疾患の治療薬の使用及び定期的な受診を

²⁰⁾ 喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（DRI12544 試験）において、有効性の主要評価項目である投与 12 週後の 1 秒量のベースラインからの変化量（平均値）は 200 mg Q2W 群 0.45 L、300 mg Q4W 群 0.35 L、300 mg Q2W 群 0.36 L、プラセボ群 0.18 L であり、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た。

遵守するよう指導する旨を注意喚起する必要がある。また、臨床試験におけるアレルギー性疾患合併例の検討例数は限られていることから、喘息等の他のアレルギー性疾患を合併するアトピー性皮膚炎患者の安全性について、製造販売後の調査等で引き続き検討し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.6 うつ病及び自殺行為

申請者は、本剤投与がうつ病及び自殺行為に及ぼす影響について以下のように説明している。

アトピー性皮膚炎患者はうつ病、不安、及び自殺念慮の有症率が高く（J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 226-3, Hautarzt 2009; 60: 641-62 等）、重症のアトピー性皮膚炎患者における自殺念慮の有症率は 19.6% と報告されている（Suicide Life Threat Behav 2006; 36: 120-4）。また、血中 IL-4 濃度とうつ病の病勢との相関性が示唆され、選択的セロトニン再取り込み阻害薬により大うつ病が改善し、この改善には血中 IL-4 濃度の上昇が関係しているとの報告がある（Clin Dev Immunol 2007; 2007: 76396）。

国際共同 3 試験併合データにおける自殺行為関連事象²¹⁾の発現率は、プラセボ群 0.3%（2/598 例）であり、本剤群には認められなかった。国内外 8 試験併合データの本剤投与例において、自殺行為関連事象は 0.1%（1/2,484 例、自殺既遂）に認められた。アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験において、本剤投与例 10 例に重篤な精神障害関連事象が認められ、内訳はうつ病 2 例、自殺念慮、自殺既遂、精神状態変化、譫妄、不安、ストレス、精神病性障害、大うつ病、各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。このうち死亡は 1 例（自殺既遂）に認められた。

本剤を単独投与した第Ⅲ相試験 2 試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験）のデータを併合した探索的な解析における HADS スコアのベースラインからの変化量の推移は表 44 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で HADS スコアの悪化は認められなかった。

表 44 HADS スコアのベースラインからの変化量の推移
(R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1416 試験の併合データ、FAS、多重代入法による補完)

	例数	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 16 週後
Q2W 群	457	-3.0 ± 4.3	-4.0 ± 5.0	-4.7 ± 5.4	-5.0 ± 5.5
QW 群	462	-3.2 ± 4.8	-4.2 ± 5.3	-5.3 ± 5.9	-5.6 ± 5.7
プラセボ群	460	-0.9 ± 4.2	-1.3 ± 4.3	-1.5 ± 4.6	-1.6 ± 4.5

平均値 ± 標準偏差（例数）
救済治療後のデータは欠測定として取り扱った。

以上より、臨床試験において本剤がアトピー性皮膚炎患者においてうつ症状を増悪させるリスクは示唆されていないと考える。また、本剤投与例において自殺既遂が 1 例認められたが、当該被験者は自殺念慮及びうつ病の既往のある患者であり、治験薬との因果関係は否定されていることから、本剤投与が自殺行動を誘発するリスクは示唆されていないと考える。

機構は、以下のように判断した。

臨床試験成績を踏まえると、現時点で、本剤投与とうつ病及び自殺行為の関連事象との関連を示唆する情報は得られていない。しかしながら、因果関係は否定されているものの自殺既遂が 1 例認められていること、アトピー性皮膚炎患者はうつ病、不安、自殺念慮の有症率が高いこと等を踏まえ、本剤がうつ病及び自殺行為の関連事象の発現に及ぼす影響について、今後も引き続き注視する必要がある。

²¹⁾ 自殺既遂、自殺念慮、自殺企図、希死念慮を有するうつ病、自殺行為（PT）

7.R.3.7 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現リスクについて、以下のように説明している。

菌状筋肉症及びその他の皮膚 T 細胞リンパ腫の病型を有する患者は、病初ではアトピー性皮膚炎と誤診されることがあることから、菌状筋肉症又は皮膚 T 細胞性皮膚疾患を注目すべき有害事象として検討した。

2016年9月30日時点までに終了しているアトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験9試験（R668-AD-0914試験、R668-AD-1021試験、R668-AD-1026試験、R668-AD-1121試験、R668-AD-1117試験、R668-AD-1307試験、R668-AD-1314試験、R668-AD-1334試験及びR668-AD-1416試験）のデータを併合した安全性成績（国内外9試験併合データ）における良性、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）の発現率は、本剤群1.5%（22/1,489例）及びプラセボ群1.5%（11/721例）、菌状筋肉症又は皮膚T細胞性皮膚疾患の発現率は本剤群0.1%未満（1/1,489例）及びプラセボ群0.1%（1/721例）であり、いずれも本剤群における発現率はプラセボ群を上回るものではなかった。また、本剤を1年間投与したR668-AD-1224試験の全期間においても、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）の発現率は、本剤群3.3%（14/425例）及びプラセボ群3.2%（10/315例）、菌状筋肉症又は皮膚T細胞性皮膚疾患の発現率は本剤群0%（0/425例）及びプラセボ群0.3%（1/315例）であり、いずれも本剤群における発現率はプラセボ群を上回るものではなかった。

以上より、本剤投与による悪性腫瘍及び菌状筋肉症又は皮膚 T 細胞性皮膚疾患の発現頻度上昇のリスクはないと考える。

機構は、以下のように判断した。

現時点までに得られているデータからは、本剤の悪性腫瘍発現リスクについて結論付けることは困難である。本剤の薬理作用を踏まえると免疫抑制作用により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないこと、臨床試験において悪性腫瘍の発現が認められていることから、本剤が悪性腫瘍の発現に及ぼす影響については、今後も引き続き検討する必要がある。

以上、7.R.3.1～7.R.3.7の項における検討より、機構は、本剤の総合的な安全性について以下のように判断した。

提出された臨床試験成績を踏まえると、アトピー性皮膚炎患者における本剤の忍容性に影響する安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、認められた有害事象は管理可能である。しかしながら、臨床試験において死亡例を含む重篤な事象（喘息増悪、重篤な過敏症等）が認められており、長期投与が想定される本剤では、長期間にわたり IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を抑制されることで感染症等の発現リスクへの懸念もあることから、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察する必要がある。また、日本人部分集団における安全性情報から特有の事象は認められていないものの、現時点での日本人における本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後の調査等で本剤を長期投与したときの安全性情報を引き続き収集する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果の設定根拠について、以下のように説明している。

7.R.2 の項のとおり、主要な臨床試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験）で対象とした「TCS で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者」は、Medium potency（本邦におけるストロングクラスに相当する）以上の TCS（必要に応じて TCI を追加）を 28 日間以上投与しても疾患活動性を有する患者（IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、BSA に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上）と設定した。また、R668-AD-1334 試験において上記に加えて「安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者」は、TCS に対して不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響等があると治験担当医師により確認された患者と設定した。本剤はアトピー性皮膚炎治療の中心となる TCS との併用投与を行った試験（R668-AD-1224 試験）及び本剤単独での治療効果を検討した試験（R668-AD-1334 試験）において、有効性を示し、良好な安全性プロファイルを示したことから、これらの臨床試験で対象とした患者集団に相当するアトピー性皮膚炎患者が本剤の投与対象に該当すると考える。

したがって、本剤の投与対象は、国内診療ガイドラインで推奨されている TCS や TCI による適切な治療を行っても疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者、又は治療によるベネフィットを上回るリスクを有するため TCS が推奨されない中等症以上のアトピー性皮膚炎患者とすることが適切と考える。

機構は、以下のように判断した。

臨床試験の成績等を踏まえ、本剤の投与対象を、TCS や TCI による治療を一定期間、適切に実施しても、再燃が高頻度かつ長期に認められる、疾患のコントロールが不十分なアトピー性皮膚炎患者又は安全性上の理由等から TCS 等が推奨されないアトピー性皮膚炎患者と設定することが適当である。

したがって、本剤の効能・効果は、「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、TCS 等の抗炎症外用薬が推奨されない場合を含めて、TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間行っても十分な効果が得られず、疾患活動性のある患者を対象とする旨を注意喚起する必要がある。また、臨床試験の選択基準等を本剤の投与対象選択時の参考情報として情報提供するとともに、本剤の投与対象となる患者の適切な診断及び選択並びに適正使用が遵守されるよう、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通した医師が使用する旨、注意喚起し、想定されるベネフィットを慎重に考慮した上で、個々の患者に対する投与開始の適否を慎重に判断することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量について

申請者は、以下に示すアトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験）等の成績に基づき、本剤の用法・用量は初回 600 mg 投与、以降 300 mg 2 週間隔投与とすることが適当と考える旨を説明している。

- ・ R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験では、血清中本薬濃度を速やかに定常状態に到達させるため初回用量として通常用量の 2 倍を設定し、当該用法・用量（初回 600 mg 投与、以降 300 mg 投与）により、主要評価項目である投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率についてプラセボに対する本剤 300 mg の 1 週及び 2 週間隔投与の優越性が検証された（7.2.1、7.2.2 の項参照）。

- ・ 国内外の臨床試験において、本剤 300 mg の 2 週間隔投与で特段の問題となる安全性上の懸念は示されていない（7.R.3 の項参照）。

なお、申請時用法・用量は、一部の患者では、本剤 300 mg の 1 週間隔投与でより高い血清中本薬濃度に達することができ、より優れた有効性が得られる可能性があると考え、本剤 300 mg の 2 週間隔投与で十分な効果が得られない場合には 1 週間隔投与に変更可能としたが、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験における複数の有効性評価項目について、QW 群と Q2W 群の間で大きな差は認められず、R668-AD-1224 試験における長期投与時の有効性も同様の結果であったこと、本剤 300 mg の 2 週間隔投与よりも 1 週間隔投与でより高いベネフィットが得られる患者の臨床的背景、バイオマーカー等を特定することはできなかったこと、本剤の投与間隔短縮による効果を検証する臨床試験は実施していないこと等を踏まえ、本剤の用法は 2 週間隔投与のみとすることが妥当と考えた。

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討より、本剤のアトピー性皮膚炎に対する用法・用量は、初回 600 mg 投与、以降 300 mg 2 週間隔投与と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 外用保湿剤及び TCS、TCI 等の抗炎症外用薬との併用について

申請者は、本剤投与時の保湿外用薬及び TCS、TCI 等の抗炎症外用薬との併用について、以下のように説明している。

本剤は、TCS 併用下での有効性を検討した試験（R668-AD-1224 試験）及び本剤単独投与での有効性を検討した試験（R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験）のいずれにおいてもプラセボに対する優越性が検証され（7.R.2 の項参照）、TCS の併用の有無は本剤の安全性プロファイルに大きな影響を与えなかったことから（7.R.3 の項参照）、抗炎症外用薬の併用の有無にかかわらず本剤の使用は可能と考える。また、本剤の治療効果により BSA に占めるアトピー性皮膚炎の病変の割合が減少することで、TCS の使用量を減少又は TCS 併用を中止できる可能性はある。しかしながら、以下の点を踏まえると、本剤投与時には、原則、患部への TCS、TCI 等の抗炎症外用薬の定期使用が行われるべきと考える。

- ・ R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験及び R668-AD-1224 試験において本剤投与 16 週後までに救済治療を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は表 45 のとおりであり、本剤単独投与時と比較して TCS 併用投与時には再燃率が低い状況であることが推測された。
- ・ 国内診療ガイドラインにおいて、シクロスポリン等の全身療法は、TCS、TCI 等の抗炎症外用薬との併用が推奨されていること。

なお、本剤の有効性を検証した臨床試験では、いずれの試験においても一定用量の保湿外用薬の併用を規定していたこと、治療による寛解後も保湿外用薬を継続することで再燃を予防可能とされていることから（国内診療ガイドライン）、臨床試験において認められた本剤の有効性には保湿外用薬の併用が寄与していた可能性が考えられること等から、保湿外用薬を中心とするスキンケアは本剤投与中に継続的に実施すべきである。

表 45 本剤投与 16 週後までに救済治療を少なくとも 1 回受けた被験者の割合（安全性解析対象集団）

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
R668-AD-1334 試験（本剤単独投与）	21.0 (48/229)	23.4 (51/218)	51.8 (115/222)
R668-AD-1416 試験（本剤単独投与）	16.1 (38/236)	19.8 (47/237)	52.1 (122/234)
R668-AD-1224 試験（TCS 併用投与）	10.9 (12/110)	11.1 (35/315)	37.5 (118/315)

%（例数）

機構は、以下のように判断した。

臨床試験において、抗炎症外用薬の併用の有無にかかわらず本剤の有効性が示され、重大な安全性の懸念も認められていないものの、本邦において保湿外用薬及び抗炎症外用薬の併用がアトピー性皮膚炎の標準療法として実施されていることを踏まえ、本剤は、TCS 等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間行っても効果が不十分なアトピー性皮膚炎患者に対して、保湿外用薬を継続的に使用するとともに、原則として抗炎症外用薬とも併用するものである。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、主要な国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験）の日本人自己投与例の成績より、以下のように説明している。

R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験では、自己投与（介護者による投与を含む）による在宅注射を希望し、かつ実施可能な被験者においては、投与初日の 1 回目に医療機関において十分な説明及びトレーニングを実施した上で自己投与を行い、投与初日の 2 回目（負荷投与）から 3 週後までは医療機関において医師等の監督下で、それ以降は自宅で自己投与することとされた。

R668-AD-1334 試験の日本人部分集団において Q2W 群 32/36 例、QW 群 29/35 例、プラセボ群 28/35 例、R668-AD-1224 試験の日本人部分集団において Q2W 群 15/16 例、QW 群 43/47 例、プラセボ群 49/54 例で自己投与が 1 回以上実施された。

日本人自己投与集団における投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率は表 46 のとおりであり、自己投与例で有効性への影響は認められなかった。

表 46 投与 16 週後の IGA \leq 1 達成率及び EASI-75 達成率（日本人自己投与集団、NRI）

	R668-AD-1334 試験			R668-AD-1224 試験		
	Q2W 群	QW 群	プラセボ群	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA \leq 1 達成率	18.8 (6/32)	34.5 (10/29)	0 (0/28)	20.0 (3/15)	36.6 (15/41)	4.1 (2/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	18.8 [-7.0, 42.5]	34.5 [9.5, 57.3]		15.9 [-12.9, 43.6]	32.5 [12.1, 51.0]	
EASI-75 達成率	25.0 (8/32)	48.3 (14/29)	0 (0/28)	66.7 (10/15)	68.3 (28/41)	22.4 (11/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	25.0 [-0.6, 48.2]	48.3 [24.4, 69.0]		44.2 [15.2, 68.5]	45.8 [25.9, 62.9]	

%（例数）

中止例又は救済治療例は Non-responder とした。

安全性について、全期間における有害事象は、R668-AD-1334 試験で Q2W 群 78.1%（25/32 例）、QW 群 75.9%（22/29 例）、プラセボ群 78.6%（22/28 例）及び R668-AD-1224 試験で Q2W 群 80.0%（12/15 例）、QW 群 83.7%（36/43 例）、プラセボ群 81.6%（40/49 例）に認められた。注射部位反応の発現率は、R668-AD-1334 試験で Q2W 群 12.5%（4/32 例）、QW 群 13.8%（4/29 例）、プラセボ群 3.6%（1/28 例）及び R668-AD-1224 試験で Q2W 群 0/15 例、QW 群 20.9%（9/43 例）、プラセボ群 0/49 例に認められた。また、自己投与例において臨床的に問題となるような事象の発現は認められなかった。

以上より、日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように判断した。

臨床試験においては、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないが、自己投与に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を十分に理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、自己投与適用後、過敏症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起するとともに、既承認の生物製剤の状況も参考に、資材の作成等の安全対策を実施する必要がある。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の安全対策について、以下のように計画している。

製造販売後の使用実態下において本剤の長期投与時も含めた安全性等を確認することを目的とした調査を製造販売後に実施することにより、過敏症等の発生状況を収集し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与えられ考えられる要因を把握する予定である。

機構は、現時点において、本剤の安全性上の重大な懸念は示唆されていないと判断した。しかしながら、臨床試験において死亡例を含む重篤な事象（喘息増悪、重篤な過敏症等）が認められていること、本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を抑制することによる感染症等の発現リスクは明らかでないことから、未知の有害事象の発現も含め、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを検討する製造販売後の調査等を実施することが適切である。

また、本剤の使用にあたっては、本剤の十分な知識と、アトピー性皮膚炎に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、喘息、精神障害等の発現時には他科、他施設と連携して対応することが重要と考える。さらに、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必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論することとしたい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアトピー性皮膚炎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した。本品目は、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の治療に

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。製造販売後の調査において、使用実態下での本剤の安全性について更に検討する必要がある。

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
全試験共通	
EASI スコア	頭頸部、体幹、上肢、下肢の各部位について、紅斑、浸潤／丘疹、掻破痕、苔癬化の重症度（なし＝0、軽症＝1、中等症＝2、重症＝3）及び湿疹面積（0%＝0、1～9%＝1、10～29%＝2、30～49%＝3、50～69%＝4、70～89%＝5、90～100%＝6）をスコア化し、以下の計算式により算出される湿疹面積・重症度の評価スコアであり、臨床的に意義のある最小変化量は 6.6 と報告されている（Allergy 2012; 67: 99-106） EASI スコア＝頭頸部の重症度スコアの合計×頭頸部の湿疹面積スコア×0.1＋体幹の重症度スコアの合計×体幹の湿疹面積スコア×0.3＋上肢の重症度スコアの合計×上肢の湿疹面積スコア×0.2＋下肢の重症度スコアの合計×下肢の湿疹面積スコア×0.4
HADS スコア	自己記入式質問票により不安と抑うつに関する精神的状況を計測する尺度で、不安に関する 7 項目及び抑うつに関する 7 項目の合計 14 項目の質問に対する回答から得られる各スコア（0～3 点、高スコアほど心理学的苦悩が高い）の合計スコア
IGA スコア	皮疹に関して医師の全般的評価により付される、以下を基準とした 0～4 の 5 段階評価のスコア 0＝病変なし（アトピー性皮膚炎による炎症の徴候なし） 1＝病変はほとんどなし（かろうじて認識できる紅斑又はごく軽度の病変の隆起（丘疹形成／湿潤）） 2＝軽度（目で検知可能、薄いピンク色の紅斑、及びごく軽度の隆起（丘疹形成／浸潤）） 3＝中等度（くすんだ赤色、明らかに識別可能な紅斑、明らかに認識できる隆起（丘疹形成／湿潤）、ただし広範ではない） 4＝重度（深紅／暗赤色の紅斑、著明かつ広範な隆起（丘疹形成／浸潤））
そう痒 NRS スコア	そう痒を評価する 0～10 の 11 段階の横軸スケールで、0 が「そう痒なし」、10 が「想像できる最悪のそう痒」を表し、24 時間以内で最も程度が悪かったそう痒について、その状態を最もよく表す数値に被験者が自分で印を付し、得られるスコア
R668-AD-1334 試験、R668-AD-1224 試験、R668-AD-1416 試験	
EASI-50 達成率 EASI-75 達成率 EASI-90 達成率	EASI スコアがベースラインから 50%、75% 又は 90% 以上減少した被験者の割合
IGA ≤1 達成率	IGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合
R668-AD-1225 試験、R668-AD-1415 試験	
EASI-75 達成率	EASI スコアが、先行して参加した試験におけるベースラインから 75% 以上減少した被験者の割合
IGA ≤1 達成率	IGA スコアが 0 又は 1 である被験者の割合

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 10 月 26 日

申請品目

[販 売 名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ
[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] 平成 29 年 2 月 21 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。

- アトピー性皮膚炎の治療目標は患者毎に異なり、治療目標を達成した患者に対して本剤の投与が不必要に継続されないよう、個々の患者の状態に応じて、保湿外用薬及び抗炎症外用薬のみによる治療への切替えも含め、投与継続の要否を定期的に医師が検討することが重要である。また、製造販売後の調査等において、本剤の投与期間や投与中止後の経過等を情報収集し、より適切な使用方法を検討することが重要である。
- 日本人部分集団では、QW 群の成績が Q2W 群を上回る傾向が認められていること等を踏まえ(審査報告(1)表 27 及び表 30 参照)、本剤 300 mg の 1 週間隔投与でより高い効果が得られる日本人アトピー性皮膚炎患者が存在する可能性も考えられる。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、製造販売後の調査等において本剤の投与状況(投与期間、中止後の再投与の有無)、投与中止後の経過、再投与された場合には再投与後の経過に関して情報収集し、得られた情報を適宜臨床現場に提供することを申請者に指示した。また、アジア人のアトピー性皮膚炎では Th17 の経路が欧米に比べてより強く関与しているとの報告があること等も踏まえ(J Allergy Clin Immunol: 2015; 136, 1254-64)、今後得られる情報から投与間隔短縮の必要性についても検討するよう申請者に指示した。

申請者は、以上について対応する旨を回答した。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果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。

- アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通した医師が、診療ガイドライン等を参考に適切な治療を一定期間実施しても、本剤投与が必要となる患者を慎重に判断することが重要であり、本剤の適正使用のための情報提供を適切に行うべきである。
- 本剤投与後は、医師の判断により、個々の患者の状態に応じて抗炎症外用薬への変更等がされるものとする。

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において以下の旨注意喚起し、これらの情報を臨床現場に十分周知するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

<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。

1.3 安全性及び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安全対策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。

- 本剤投与中及び中止後に、合併する喘息症状の増悪が認められ、投与中止後の喘息増悪においては死亡例も認められている。喘息等の合併するアレルギー性疾患に本剤を投与する場合、本剤投与中及び中止後に合併するアレルギー性疾患の治療が適切に行われるよう、他の診療領域の主治医とも適切な連携を図ることが重要である。
- 喘息の合併又は既往患者においては、呼吸器関連の診療情報(全般改善度、喘息発作の頻度、喘息治療薬の使用状況等)も情報収集し、喘息の合併又は既往患者に本剤を投与した際の喘息症状に及ぼす影響について検討すべきである。
- 本剤長期投与時の安全性及び有効性について、更に検討する必要がある。
- 本剤投与中止後、急激にアトピー性皮膚炎が再燃する可能性について、引き続き検討すべきである。
- アトピー性皮膚炎に対する初の生物製剤となることから、本剤と併用される医薬品の情報並びに併用時の有効性及び安全性について、幅広く情報収集することが望まれる。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び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、表47に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表48に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化 免疫原性 うつ病及び自殺行為に関連する事象 悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表 48 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療関係者向け資材の作成と配布 患者向け資材の作成と配付 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 49 のとおり、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象に、観察期間を 2 年間、目標例数を 900 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。特定使用成績調査においては、臨床試験での検討例数が限られている喘息の合併又は既往患者における喘息発作の発現状況を重点的に調査し、非既往患者又は臨床試験における発現状況と比較考察する。また、観察期間中の中止又は中断した患者については、中止後及び投与再開後の経過等に関する情報も収集し、安全性及び有効性を検討する。

表 49 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者
観察期間	2 年間
予定症例数	900 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目：喘息発作 患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、前治療歴、既往歴・合併症等） 本剤の投与状況 併用薬剤、併用療法 臨床検査 有害事象 有効性 呼吸器関連の診療情報

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-6、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（中等症から重症に限る）

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法・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 600 mg を投与初日に 1 回皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で 1 回皮下投与する。なお、1 回 300 mg の 2 週に 1 回の投与では十分な効果が得られない場合には、毎週投与に変更できる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AEX	Anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限値未満
BSA	Body surface area	体表面積
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CD	Cluster of differentiation	—
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動法
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Total body clearance for intravenous administration	静脈内投与時の全身クリアランス
CL/F	Total body clearance for extravascular administration	静脈内以外の投与経路での見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
EASI	Eczema area and severity index	—
ECL	Immunological electrochemiluminescence	免疫学的電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HADS	Hospital anxiety and depression scale	不安と抑うつに関する質問票
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell	—
HIC	Hydrophobic interaction chromatography	疎水性相互作用クロマトグラフィー
HLT	High level term	高位語
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国际会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般的評価
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-4R α	Interleukin-4 receptor α -subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
N.D.	Not detected	検出せず
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポnder補完法
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OC	Observed cases	実観測値による解析
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PT	Preferred term	基本語
QW	Once every week	1 週間隔投与

略語	英語	日本語
QxW	Once every x weeks	x 週間隔投与
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
TARC	Thymus and activation regulated chemokine	胸腺及び活性化制御ケモカイン
TCI	Topical calcineurin inhibitors	タクロリムス外用薬
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用薬
Th2	T-helper type 2	2 型ヘルパーT
t_{max}	Time of occurrence of maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
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	—	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版（日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会編）及びアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2015（日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会編）
本剤	—	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ
本薬	—	デュピルマブ（遺伝子組換え）