# 審議結果報告書

令 和 ３ 年 ８ 月 ５ 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　リンヴォック錠7.5mg、同錠15mg、同錠30mg
［一　般　名］　ウパダシチニブ水和物
［申 請 者 名］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和２年10月28日

［審 議 結 果］
令和３年７月 30 日に開催された医薬品第二部会において、リンヴォック錠 7.5mg 及び同錠 15mg の一部変更承認申請及びリンヴォック錠 30mg の承認申請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。

リンヴォック錠 30mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、リンヴォック錠 7.5mg、同錠 15mg 及び同錠 30mg の再審査期間は残余期間（令和 10 年１月 22 日まで）とされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

# 審査報告書

令和 3 年 7 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg
［一　般　名］　ウパダシチニブ水和物
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 2 年 10 月 28 日
［剤形・含量］　1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg 及び 30.7 mg（ウパダシチニブとして 7.5 mg、15.0 mg 及び 30.0 mg）を含有する錠剤
［申 請 区 分］　①②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
③医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第四部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］　①②既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
関節症性乾癬
アトピー性皮膚炎
③　既存治療で効果不十分な下記疾患
アトピー性皮膚炎

（下線部追加[1]）

[1] 点線部は、令和 3 年 5 月 27 日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる追加部分を示す。

［用法及び用量］　①②関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

関節症性乾癬

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。
通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

③　アトピー性皮膚炎

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。
通常、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加 [1]）

［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。

別　紙

# 審査報告（1）

令和 3 年 6 月 24 日

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

**申請品目**

［販　売　名］　①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg
［一　般　名］　ウパダシチニブ水和物
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 2 年 10 月 28 日
［剤形・含量］　1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg 及び 30.7 mg（ウパダシチニブとして 7.5 mg、15.0 mg 及び 30.0 mg）を含有する錠剤

［申請時の効能・効果］　①②既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
アトピー性皮膚炎
③　既存治療で効果不十分な下記疾患
アトピー性皮膚炎

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］　①②関節リウマチ
通常､成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

アトピー性皮膚炎
通常、18 歳以上の患者には、ウパダシチニブとして 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。
通常、12 歳以上 18 歳未満かつ 40 kg 以上の患者にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

③　アトピー性皮膚炎
通常、18 歳以上の患者には、ウパダシチニブとして 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。
通常、12 歳以上 18 歳未満かつ 40 kg 以上の患者にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
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 ..... 3
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 ..... 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 37
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 ..... 37
10. その他 ..... 38

［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**

「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同錠 30 mg」の有効成分であるウパダシチニブ水和物は、米国 AbbVie 社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬であり、本邦では、2020 年 1 月に関節リウマチに係る効能・効果で承認され、2021 年 5 月に関節症性乾癬に係る効能・効果が追加承認されている。

アトピー性皮膚炎（AD）は、増悪と軽快を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする慢性炎症性皮膚疾患である。AD の薬物療法は、重症度に基づいた段階的な治療が推奨されており、保湿外用薬の継続的な使用の下、ステロイド外用薬（TCS）やタクロリムス外用薬（TCI）等の抗炎症外用薬による管理が基本とされ、これらの外用療法で効果が不十分な場合、シクロスポリン内服等の全身療法が行われるが、シクロスポリン内服については長期使用での安全性への懸念から、短期間投与や間歇投与が推奨されている（AD 診療ガイドライン 2018）。また、近年では、抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体であるデュピルマブ（遺伝子組換え）や JAK 阻害薬であるバリシチニブが既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の効能・効果で承認され、全身療法としての新たな治療選択肢となっている。

AD の発症機序には IL-4、IL-13、IL-22、IL-31、胸腺間質性リンパ球新生因子、IFN-γ 等の複数のサイトカインが関与しており（Acta Derm Venereol 2012; 92: 24-8、Autoimmun Rev 2014; 13: 615-20、日医大医会誌 2017; 13: 8-21）、本剤は、これらのサイトカインのシグナル伝達に関与する JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害することから、AD への治療効果を期待して開発が進められた。

本剤の AD に対する臨床開発は 2016 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験及び国内臨床試験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、AD に対する治療薬として、2021 年 6 月現在、米国及び欧州で審査中である。

**2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略**

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、リンヴォック錠 30 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

**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**

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

**4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略**

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

**5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略**

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

## 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

参考資料として、相対的バイオアベイラビリティ試験が提出されたが、既に評価済みであることから（令和 3 年 4 月 9 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）、記載を省略する。

血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により測定された（定量下限：0.0503 ng/mL）。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として母集団薬物動態解析の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はウパダシチニブとしての用量を記載する。

#### 6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

AD 患者を対象とした M16-048 試験（7.1.1 参照）、M16-045 試験（7.2.1 参照）、M16-047 試験（7.2.2 参照）、M17-377 試験（7.2.3 参照）及び M18-891 試験[2)]並びに健康被験者を対象とした M14-680 試験（令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）から得られた血漿中本薬濃度のデータ（911 例、4,161 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.4.4）が実施された。

本薬の AD 患者における薬物動態は、ラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより記述され、共変量として、CL/F に対して疾患の有無（AD 患者／健康被験者）、性別及びクレアチニンクリアランスが選択された[3)]。最終モデルから推定された、日本人及び外国人 AD 患者に本剤を反復投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1　母集団薬物動態モデルを用いて推定した定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

| 用法・用量 | 人種 | $C_{avg}$（ng/mL） | $C_{max}$（ng/mL） | $C_{min}$（ng/mL） |
|---|---|---|---|---|
| 7.5 mg 1 日 1 回 | 日本人 | 5.7 [4.1, 7.4] | 15.1 [14.2, 16.0] | 1.6 [0.6, 2.5] |
| | 外国人 | 7.2 [4.6, 11.2] | 17.3 [12.3, 21.4] | 1.9 [0.7, 9.1] |
| 15 mg 1 日 1 回 | 日本人 | 15.4 [9.6, 22 3] | 34.8 [24.9, 43.4] | 4.3 [1.6, 14.4] |
| | 外国人 | 14.6 [9.5, 29 2] | 35.5 [25.6, 44.0] | 3.7 [1.6, 23.8] |
| 30 mg 1 日 1 回 | 日本人 | 26.8 [17.6, 47.2] | 72.6 [57.6, 85.2] | 6.06 [2.55, 35.4] |
| | 外国人 | 29.5 [19.7, 53.4] | 71.5 [54.4, 87.8] | 7.69 [3.21, 43.5] |

中央値［5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値］

#### 6.2.2 曝露量－反応解析（CTD 5.3.5.4-2）

AD 患者を対象とした M16-048 試験（7.1.1 参照）、M16-045 試験（7.2.1 参照）、M16-047 試験（7.2.2 参照）及び M17-377 試験（7.2.3 参照）から得られた有効性及び安全性に係るデータ並びに母集団薬物動態解析（6.2.1 参照）に基づく $C_{avg}$ の個別推定値を用いて、曝露量－反応解析が実施された。

有効性について、本薬の曝露量（$C_{avg}$）の四分位別の投与 16 週時における主な有効性評価項目の成績は表 2 のとおりであり、本剤単独投与時では、いずれの評価項目についても曝露量に依存した達成率の増加傾向が認められ、TCS 併用時では、EASI-90 達成率や vIGA-AD (0, 1)達成率について、概ね曝露量に依存して増加する傾向が示唆された。

---

[2)] M16-045 試験と同様のデザインの海外第Ⅲ相試験

[3)] 共変量として、CL/F 及び Vc/F に対して年齢、年齢区分（18 歳未満／18 歳以上）、体重、地域（日本／日本以外）、疾患の有無（AD 患者／健康被験者）、性別、人種（白人／黒人／アジア人／その他）、民族性（ヒスパニック／ヒスパニック以外）、地域（米国・プエルトリコ・カナダ／日本／中国・香港）、ベースライン時の血清ビリルビン、ベースライン時の AST、ベースライン時の ALT、ベースライン時の EASI スコア、クレアチニンクリアランス及び併用薬（制酸薬、H2 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬、pH 調節薬及び CYP3A4 阻害薬それぞれの併用の有無）が検討された。

安全性について、本薬の曝露量の四分位別の各有害事象の発現割合は表 3 のとおりであり、ざ瘡等の一部の事象は曝露量に依存して増加する傾向が示唆された。

表 2　曝露量（$C_{avg}$）四分位別の投与 16 週時における有効性評価項目の成績（NRI）

| 四分位 | | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | － |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 単独投与時 a) | $C_{avg}$ の範囲（ng/mL） | 4.1～12.1 | 12.1～17.9 | 17.9～27.1 | 27.1～69.2 | 0（プラセボ） |
| | 例数 | 76 | 75 | 75 | 75 | 322 |
| | vIGA-AD (0, 1)達成率 | 22.4 (17) | 45.3 (34) | 48.0 (36) | 62.7 (47) | 7.5 (24) |
| | EASI-75 達成率 | 40.8 (31) | 70.7 (53) | 72.0 (54) | 80.0 (60) | 14.9 (48) |
| | EASI-90 達成率 | 23.7 (18) | 48.0 (36) | 54.7 (41) | 64.0 (48) | 7.1 (23) |
| TCS 併用時 b) | $C_{avg}$ の範囲（ng/mL） | 7.6～14.8 | 14.8～22.1 | 22.1～29.9 | 29.9～67.9 | 0（プラセボ） |
| | 例数 | 93 | 94 | 93 | 89 | 393 |
| | vIGA-AD (0, 1)達成率 | 41.9 (39) | 40.4 (38) | 53.8 (50) | 61.8 (55) | 9.9 (39) |
| | EASI-75 達成率 | 69.9 (65) | 68.1 (64) | 67.7 (63) | 78.7 (70) | 24.7 (97) |
| | EASI-90 達成率 | 47.3 (44) | 45.7 (43) | 52.7 (49) | 69.7 (62) | 11.7 (46) |

%（例数）
a) M16-048 試験及び M16-045 試験、b) M16-047 試験及び M17-377 試験

表 3　曝露量（$C_{avg}$）四分位別の有害事象の発現状況（4 試験併合データ a)、投与 16 週まで）

| 四分位 | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | － |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{avg}$ の範囲（ng/mL） | 4.1～13.2 | 13.2～20.2 | 20.2～28.5 | 28.5～69.2 | 0（プラセボ） |
| 例数 | 168 | 167 | 167 | 168 | 715 |
| 感染症 | 45.8 (77) | 46.1 (77) | 47.9 (80) | 53.0 (89) | 33.1 (237) |
| 重篤な感染症 | 1.8 (3) | 1.8 (3) | 1.2 (2) | 0 | 0.4 (3) |
| 肺炎 | 0.6 (1) | 0.6 (1) | 0.6 (1) | 0 | 0.1 (1) |
| 帯状疱疹 | 0 | 0.6 (1) | 1.8 (3) | 1.2 (2) | 0.4 (3) |
| ざ瘡 | 7.7 (13) | 13.2 (22) | 9.0 (15) | 16.1 (27) | 4.3 (31) |
| グレード 2 以上の貧血 | 0.6 (1) | 0 | 0.6 (1) | 1.8 (3) | 0.4 (3) |
| 2 g/dL 超のヘモグロビン減少 | 3.6 (6) | 3.0 (5) | 5.4 (9) | 9.5 (16) | 0.6 (4) |
| ヘモグロビン 8 g/dL 未満 | 0 | 0 | 0 | 0.6 (1) | 0 |
| グレード 3 以上のリンパ球減少症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1 (1) |
| グレード 4 のリンパ球減少症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| グレード 3 以上の好中球減少症 | 0 | 0 | 1.2 (2) | 0.6 (1) | 0 |

%（例数）
a) M16-048 試験、M16-045 試験、M16-047 試験及び M17-377 試験を併合した安全性成績

## 6.R　機構における審査の概略

申請者は、本剤に関する AD 患者における薬物動態の民族差、疾患の違いが薬物動態に及ぼす影響、高度腎機能障害患者及び強い CYP3A4 阻害薬継続投与中の患者における用量調節の必要性、並びに 12 歳以上の小児 AD 患者における薬物動態について、以下のように説明している。

- AD 患者における薬物動態の民族差及び疾患の違いが薬物動態に及ぼす影響

母集団薬物動態解析（6.2.1 参照）において人種及び地域は有意な共変量として特定されず、当該母集団薬物動態モデルを用いて推定した日本人及び外国人 AD 患者における本薬の曝露量に明らかな差異は認められなかった（表 1）こと等から、AD 患者における本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていないと考える。また、母集団薬物動態モデルを用いて推定した RA 患者及び AD 患者における本薬の曝露量は両集団で同程度であり（令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）、疾患の違いが本薬の薬物動態へ及ぼす明らかな影響は認められていないと考える。

● 高度腎機能障害患者及び強い CYP3A4 阻害薬継続投与中の患者における用量調節の必要性

腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（M13-551 試験）において、高度腎機能障害被験者に本剤 15 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量（$AUC_{inf}$）は腎機能正常被験者と比較して 1.44 倍高く、また、健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（M13-401 試験）において、強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール併用下で本剤 3 mg を単回投与したときの曝露量（$AUC_{inf}$）は非併用時と比較して 1.75 倍高かった（令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）。高度腎機能障害を有する AD 患者又は強い CYP3A4 阻害薬継続投与中の AD 患者における曝露量の増加が上記試験と同程度であると想定した場合、本剤 15 mg 投与時の曝露量は、第Ⅲ相試験で認められた曝露量の範囲内となることが予測される一方、本剤 30 mg 投与時の曝露量は、これを超える可能性がある。本薬の安全性上の曝露量上限値は不明であるものの、臨床試験の範囲を超える曝露を避けることは重要であり、当該患者における本剤の用法・用量は、15 mg の 1 日 1 回投与とすることが適切と考える。

● 12 歳以上の小児 AD 患者における本薬の薬物動態について

母集団薬物動態解析（6.2.1 参照）において、年齢及び年齢区分（18 歳未満／18 歳以上）は有意な共変量として特定されず、当該母集団薬物動態モデルを用いて推定した 18 歳未満及び 18 歳以上の AD 患者における本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、両集団における本薬の曝露量に明らかな差異は認められなかった。

表 4　最終モデルから推定された 18 歳未満及び 18 歳以上の AD 患者における定常状態での本薬の薬物動態パラメータ

| 用法・用量 | 年齢区分 | $C_{avg}$（ng/mL） | $C_{max}$（ng/mL） | $C_{min}$（ng/mL） |
|---|---|---|---|---|
| 15 mg 1 日 1 回 | 18 歳未満 | 14.7 [9.6, 22.3] | 37.7 [27.3, 43.6] | 3.5 [1.6, 13.7] |
| | 18 歳以上 | 14.6 [9.5, 29.2] | 35.3 [25.5, 44.0] | 3.9 [1.6, 23.9] |
| 30 mg 1 日 1 回 | 18 歳未満 | 29.2 [20.1, 53.5] | 73.4 [56.0, 81.9] | 7.9 [3.6, 40.4] |
| | 18 歳以上 | 29.0 [19.6, 52.8] | 70.8 [54.4, 88.7] | 7.4 [3.1, 43.5] |

中央値［5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値］

また、AD 患者対象の第Ⅲ相試験では、選択基準（7.2.1～7.2.3 参照）に基づき体重 40 kg 未満の 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者は組み入れられなかったが、成人 AD 患者については体重によらず組み入れが可能であった。当該第Ⅲ相試験に参加した体重 40 kg 未満の成人 AD 患者のうち 2 例で薬物動態サンプルが採取されており、いずれの患者も本薬の曝露量は全体集団と類似していると推定された（表 5）。さらに、現在実施中の小児 AD 患者又は若年性特発性関節炎患者対象の海外第 I 相試験（M16-049 試験及び M15-340 試験）から得られた薬物動態データを用いて更新された母集団薬物動態モデルによる、体重 30 kg 以上の小児 AD 患者並びに体重 40 kg 以上の成人及び小児 AD 患者に本剤 15 mg 又は 30 mg を投与したときの本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）の予測値の分布は図 1 のとおりであり、いずれの用量でも両集団における曝露量は同程度であることが予測された。

以上より、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の AD 患者では、年齢及び体重により本薬の薬物動態は大きな影響を受けないと考える。

表 5　第Ⅲ相試験に組み入れられた体重 40 kg 未満の成人 AD 患者における本薬の推定曝露量

| 被験者 | 体重 | 試験 | 投与量 | $C_{avg}$（ng/mL） |
|---|---|---|---|---|
| #1 | 33 kg | M16-047 | 15 mg | 18.2 |
| #2 | 37 kg | M18-891 | 15 mg | 17.4 |
| 第Ⅲ相試験の全体集団における本剤 1 日 1 回 15 mg 投与時の $C_{avg}$ の中央値［90%CI］ | | | | 14.7［9.55, 28.2］ |

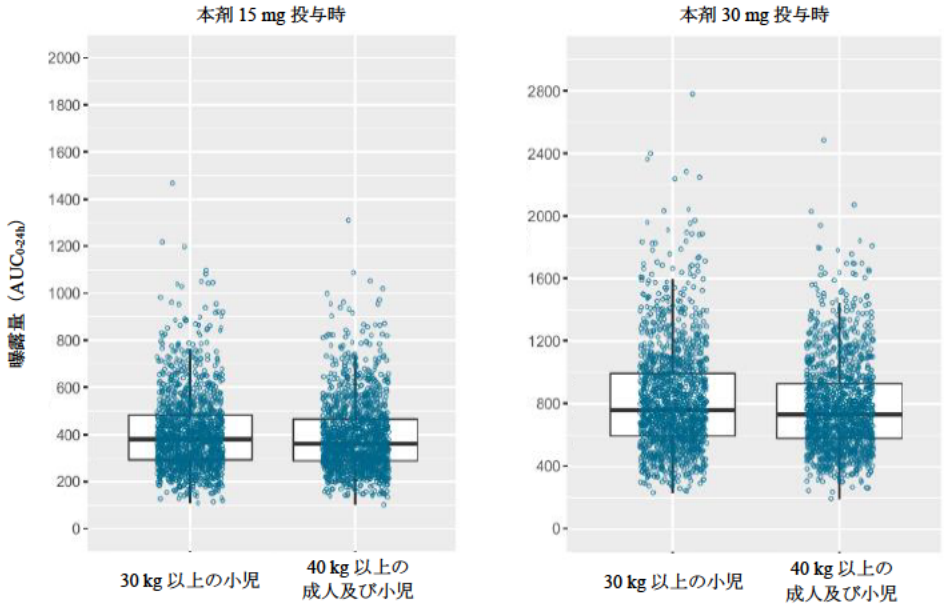


図 1　小児患者の薬物動態データを用いて更新された母集団薬物動態モデルによる本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）予測値の分布

機構は、AD 患者における薬物動態の民族差、疾患の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響並びに高度腎機能障害患者及び強い CYP3A4 阻害薬継続投与中の患者における用量調節の必要性に関する、申請者の説明を了承した。また、本薬の薬物動態に及ぼす年齢及び体重の影響に関する申請者の説明は理解可能であるものの、12 歳以上の小児 AD 患者に対する本剤の用法・用量（体重要件も含む）については、有効性及び安全性に関する情報も踏まえて検討したいと考える（7.R.6 参照）。

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

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 6 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 6　有効性及び安全性に関する主な資料

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 被験者数 | 用法・用量の概略（全て経口投与） | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 国際共同 | M16-048 | II | TCS 若しくは TCI で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者 | ①42<br>②42<br>③42<br>④41 | ①本剤 7.5 mg を 1 日 1 回投与 a)<br>②本剤 15 mg を 1 日 1 回投与 b)<br>③本剤 30 mg を 1 日 1 回投与 c)<br>④プラセボを 1 日 1 回投与 c) | 有効性<br>安全性 |
| 評価 | 国際共同 | M16-045 | III | TCS 若しくは TCI で効果不十分、全身療法の治療歴がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者 | ①281<br>②285<br>③281 | ①本剤 15 mg を 1 日 1 回投与<br>②本剤 30 mg を 1 日 1 回投与<br>③プラセボを 1 日 1 回投与 d) | 有効性<br>安全性 |
| 評価 | 国際共同 | M16-047 | III | TCS 若しくは TCI で効果不十分又は全身療法の治療歴がある AD 患者 | ①300<br>②297<br>③304 | ①本剤 15 mg を 1 日 1 回投与<br>②本剤 30 mg を 1 日 1 回投与<br>③プラセボを 1 日 1 回投与 d) | 有効性<br>安全性 |
| 評価 | 国内 | M17-377 | III | TCS 若しくは TCI で効果不十分又は全身療法の治療歴がある AD 患者 | ①91<br>②91<br>③90 | ①本剤 15 mg を 1 日 1 回投与<br>②本剤 30 mg を 1 日 1 回投与<br>③プラセボを 1 日 1 回投与 d) | 有効性<br>安全性 |

a)～c) 投与 16 週以降は本剤 7.5 mg (a)、15 mg (b)、30 mg (c) 又はプラセボを 1 日 1 回投与
d) 投与 16 週以降は本剤 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与

### 7.1　第 II 相試験

#### 7.1.1　国際共同試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1-6：M16-048 試験〔2016 年 10 月～2019 年 1 月〕）

TCS 若しくは TCI で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者（目標例数 160 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

二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、カナダ等の 8 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 7 のとおりであった。

表 7　主な選択基準

| | |
|---|---|
| 1. | Hanifin & Rajka の診断基準に基づき AD と診断され、1 年以上前に発症している |
| 2. | TCS 若しくは TCI で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない旨の 1 年以内の記録がある |
| 3. | EASI スコア 16 以上 |
| 4. | IGA スコア 3 以上 |
| 5. | 病変が体表面積の 10%以上 |
| 6. | 18 歳以上 75 歳以下 |

本試験は 2 期（第 1 期：投与 16 週まで、第 2 期：投与 16 週以降 88 週まで）から構成され、用法・用量は、第 1 期では本剤 7.5 mg、15 mg、30 mg 又はプラセボを、第 2 期では、第 1 期に本剤が投与された被験者は第 1 期と同じ用量の本剤又はプラセボを、第 1 期にプラセボが投与された被験者は本剤 30 mg 又はプラセボをそれぞれ 1 日 1 回経口投与することと設定され、ベースライン時の 7 日以上前から試験期間をとおして保湿外用薬を 1 日 2 回併用することとされた。第 2 期に EASI-50 非達成となった場合、盲検下での救済治療として投与 20 週以降は本剤 30 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、その後再び EASI-50 非達成となった場合は、投与 24 週以降は TCS による救済治療[4)]が許容された。また、投与 4 週以降 12 週までに症状悪化が認められた場合[5)]、又は TCS による救済治療を受けた 4 週以降に EASI-50 非達成であった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

無作為化[6)]された 167 例（7.5 mg 群 42 例、15 mg 群 42 例、30 mg 群 42 例、プラセボ群 41 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬が投与されなかった 1 例（プラセボ群）を除く 166 例（7.5 mg 群 42 例、15 mg 群 42 例、30 mg 群 42 例、プラセボ群 40 例）が投与 16 週までの安全性解析対象集団とされた。

第 1 期における中止例は、7.5 mg 群 26.2%（11/42 例）、15 mg 群 11.9%（5/42 例）、30 mg 群 7.1%（3/42 例）、プラセボ群 43.9%（18/41 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（7.5 mg 群 14.3%〔6/42 例〕、15 mg 群 7.1%〔3/42 例〕、プラセボ群 29.3%〔12/41 例〕）、有害事象（7.5 mg 群 9.5%〔4/42 例〕、15 mg 群 2.4%〔1/42 例〕、30 mg 群 4.8%〔2/42 例〕、プラセボ群 4.9%〔2/41 例〕）であった。

投与 16 週時に 126 例（7.5 mg 群 31 例、15 mg 群 37 例、30 mg 群 38 例、プラセボ群 20 例）が再無作為化され（7.5 mg→7.5 mg 群 16 例、7.5 mg→プラセボ群 15 例、15 mg→15 mg 群 18 例、15 mg→プラセボ群 19 例、30 mg→30 mg 群 19 例、30 mg→プラセボ群 19 例、プラセボ→30 mg 群 10 例、プラセボ→プラセボ群 10 例）、全例に 1 回以上治験薬が投与され、試験期間中に本剤が 1 回以上投与された 7.5 mg 投与例[7)]42 例、15 mg 投与例[7)]42 例、30 mg 投与例[7)]114 例が全期間における安全性解析対象集団とされた。第 2 期における中止例は、7.5 mg→7.5 mg 群 31.3%（5/16 例）、7.5 mg→プラセボ群 40.0%（6/15 例）、15 mg→15 mg 群 33.3%（6/18 例）、15 mg→プラセボ群 31.6%（6/19 例）、30 mg→30 mg 群 26.3%（5/19 例）、30 mg→プラセボ群 42.1%（8/19 例）、プラセボ→30 mg 群 50.0%（5/10 例）、プラセボ→プラセボ群 20.0%（2/10 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（7.5 mg→7.5 mg 群 18.8%〔3/16 例〕、7.5 mg→プラセボ群 26.7%〔4/15 例〕、15 mg→15 mg 群 11.1%〔2/18 例〕、15 mg→プラセボ群 10.5%〔2/19 例〕、

4) トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム（1 日 2 回まで）又はモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%クリーム（1 日 1 回まで）が使用可能とされた。
5) 連続する 2 回の規定来院時に EASI スコアがベースラインから 25%以上悪化していた場合とされた。
6) 地域（米国／プエルトリコ／カナダ、EU／オーストラリア又は日本）が層別因子とされた。
7) 7.5 mg 及び 15 mg 投与例には、プラセボへの切換え例を含む。30 mg 投与例には、プラセボへの切換え例、プラセボからの切換え例、及び救済治療実施例を含む。

30 mg→30 mg 群 10.5%〔2/19 例〕、30 mg→プラセボ群 10.5%〔2/19 例〕、プラセボ→30 mg 群 10.0%〔1/10 例〕）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 10 例（7.5 mg 群 2 例、15 mg 群 3 例、30 mg 群 3 例、プラセボ群 2 例）であり、第 1 期における中止例は 30 mg 群 1 例（同意撤回）、プラセボ群 2 例（効果不十分 2 例）であった。投与 16 週時に 7 例（7.5 mg 群 2 例、15 mg 群 3 例、30 mg 群 2 例）が再無作為化され（7.5 mg→7.5 mg 群 1 例、7.5 mg→プラセボ群 1 例、15 mg→15 mg 群 1 例、15 mg→プラセボ群 2 例、30 mg→30 mg 群 1 例、30 mg→プラセボ群 1 例）、全例に 1 回以上治験薬が投与された。第 2 期における中止例は、7.5 mg→プラセボ群 1 例（同意撤回）、15 mg→プラセボ群 1 例（効果不十分）であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率は表 8 のとおりであった。また、日本人部分集団における成績は表 8 のとおりであった。

表 8　投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率（ITT 集団、LOCF）

| 集団 | 評価項目 | 7 5 mg 群 | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|---|
| 全体集団 | ベースライン | 31.4 ± 15.8 (42) | 31.4 ± 12.3 (42) | 28.2 ± 11.6 (42) | 32.6 ± 14.5 (41) |
| | 投与 16 週時 | 18.8 ± 17.5 (42) | 11.7 ± 12.9 (42) | 5.8 ± 7.6 (42) | 23.9 ± 17.4 (39) |
| | ベースラインからの変化率（%） | −43.4 ± 40.9 (42) | −65.6 ± 30.3 (42) | −79.5 ± 24.2 (42) | −27.0 ± 40.5 (39) |
| | ベースラインからの変化率（%）[a)]<br>[95%CI] | −39.4<br>[−51.7, −27.1] | −61.7<br>[−73.8, −49.6] | −74.4<br>[−86.5, −62.3] | −23.0<br>[−35.7, −10.3] |
| | プラセボ群との差 [a)]<br>[95%CI] | −16.4<br>[−31.4, −1.4] | −38.7<br>[−53.7, −23.6] | −51.4<br>[−66.5, −36.3] | |
| | 調整 p 値（片側）[b)] | <0.0001 | | | |
| 日本人部分集団 | ベースライン | 16.2, 27.2 (2) | 45.7 ± 17.1 (3) | 21.0 ± 2.9 (3) | 44.4, 49.7 (2) |
| | 投与 16 週時 | 21.0, 30.6 (2) | 19.5 ± 1.8 (3) | 5.4 ± 8.4 (3) | 10.0, 23.6 (2) |
| | ベースラインからの変化率（%） | 12.5, 29.6 (2) | −53.0 ± 17.4 (3) | −76 3 ± 36.3 (3) | −77.5, −52.5 (2) |
| | ベースラインからの変化率（%）[a)]<br>[95%CI] | 12.2<br>[−43.9, 68.4] | −44 2<br>[−93.2, 4.8] | −85.6<br>[−100.0, −35.3] | −55.2<br>[−100.0, 2.7] |
| | プラセボ群との差 [a)]<br>[95%CI] | 67.5<br>[−25.3, 160.3] | 11.0<br>[−49.7, 71.7] | −30.4<br>[−120.5, 59.7] | |

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下の場合は個別値
プラセボ群（全体集団）の 2 例ではベースライン以降の全ての EASI スコアが欠測であったため、投与 16 週時の解析に含まれなかった。
a) 投与群を固定因子、ベースライン値及び層別因子を共変量とした共分散分析モデル
b) 有意水準片側 5%、MCP-Mod 法の枠組みで 6 つの用量反応関係モデルに対して多重性を調整した対比検定

投与 16 週までの有害事象は、7.5 mg 群 73.8%（31/42 例）、15 mg 群 76.2%（32/42 例）、30 mg 群 78.6%（33/42 例）、プラセボ群 62.5%（25/40 例）に認められ、主な事象は表 9 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、7.5 mg 群 4.8%（2/42 例、歯冠周囲炎、皮膚感染／アトピー性皮膚炎各 1 例）、15 mg 群 2.4%（1/42 例、虫垂炎）、プラセボ群 2.5%（1/40 例、心房細動）に認められ、このうち皮膚感染／アトピー性皮膚炎、心房細動については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、7.5 mg 群 9.5%（4/42 例）、15 mg 群 4.8%（2/42 例）、30 mg 群 9.5%（4/42 例）、プラセボ群 7.5%（3/40 例）に認められた。

副作用は、7.5 mg 群 40.5%（17/42 例）、15 mg 群 35.7%（15/42 例）、30 mg 群 57.1%（24/42 例）、プラセボ群 27.5%（11/40 例）に認められた。

表 9　いずれかの群で 3.0%以上認められた有害事象（投与 16 週まで、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 7.5 mg 群<br>(42 例) | 15 mg 群<br>(42 例) | 30 mg 群<br>(42 例) | プラセボ群<br>(40 例) |
|---|---|---|---|---|
| 上気道感染 | 7 (16.7) | 5 (11.9) | 5 (11.9) | 4 (10.0) |
| アトピー性皮膚炎 | 6 (14.3) | 2 (4.8) | 4 (9.5) | 2 (5.0) |
| ざ瘡 | 4 (9.5) | 2 (4.8) | 6 (14.3) | 1 (2.5) |
| 頭痛 | 3 (7.1) | 3 (7.1) | 4 (9.5) | 1 (2.5) |
| 悪心 | 3 (7.1) | 1 (2.4) | 3 (7.1) | 1 (2.5) |
| インフルエンザ | 3 (7.1) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 3 (7.1) | 0 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 2 (4.8) | 4 (9.5) | 3 (7.1) | 1 (2.5) |
| 尿路感染 | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 0 |
| 下痢 | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 0 | 2 (5.0) |
| 毛包炎 | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 2 (4.8) | 0 | 0 | 1 (2.5) |
| 結膜炎 | 2 (4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 0 |
| 疲労 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (2.4) | 0 | 2 (4.8) | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 3 (7.1) | 4 (9.5) | 2 (5.0) |
| 腹痛 | 0 | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 1 (2.5) |
| 単純ヘルペス | 0 | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 0 |
| 寝汗 | 0 | 2 (4.8) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 0 |
| 皮膚裂傷 | 0 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 0 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 2 (5.0) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 2 (4.8) | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 2 (5.0) |
| 蛋白尿 | 0 | 0 | 0 | 2 (5.0) |
| 靱帯捻挫 | 0 | 0 | 0 | 2 (5.0) |

例数（%）

投与 16 週までの日本人部分集団における有害事象は、7.5 mg 群 100%（2/2 例、歯冠周囲炎、毛包炎／アトピー性皮膚炎各 1 例）、15 mg 群 33.3%（1/3 例、毛包炎／頭痛／単純ヘルペス／外耳炎／点状角膜炎）、30 mg 群 33.3%（1/3 例、無月経／腎盂腎炎）に認められた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、7.5 mg 群 50.0%（1/2 例、歯冠周囲炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、7.5 mg 群 50.0%（1/2 例）、15 mg 群 33.3%（1/3 例）、30 mg 群 33.3%（1/3 例）に認められた。

全期間における有害事象は、7.5 mg 投与例 78.6%（33/42 例）、15 mg 投与例 78.6%（33/42 例）、30 mg 投与例 77.2%（88/114 例）に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡は、30mg 投与例 2 例（食道癌／敗血症／心膜炎、心肺停止各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、7.5 mg 投与例 4.8%（2/42 例、歯冠周囲炎、皮膚感染／アトピー性皮膚炎各 1 例）、15 mg 投与例 2.4%（1/42 例、虫垂炎）、30 mg 投与例 6.1%（7/114 例、食道癌／敗血症／心膜炎、心肺停止、変形性関節症、肩回旋筋腱板症候群、皮膚有棘細胞癌、尿管結石症、肺塞栓症各 1 例）に認められ、このうち皮膚感染／アトピー性皮膚炎、食道癌／敗血症／心膜炎、心肺停止については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、7.5 mg 投与例 9.5%（4/42 例）、15 mg 投与例 4.8%（2/42 例）、30 mg 投与例 8.8%（10/114 例）に認められた。

副作用は、7.5 mg 投与例 42.9%（18/42 例）、15 mg 投与例 42.9%（18/42 例）、30 mg 投与例 48.2%（55/114 例）に認められた。

表 10　いずれかの用量で 3.0%以上認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 7.5 mg 投与例（42 例） | 15 mg 投与例（42 例） | 30 mg 投与例（114 例） |
|---|---|---|---|
| 上気道感染 | 7 (16.7) | 7 (16.7) | 26 (22.8) |
| アトピー性皮膚炎 | 7 (16.7) | 5 (11 9) | 22 (19.3) |
| ざ瘡 | 4 (9.5) | 2 (4.8) | 13 (11.4) |
| 上咽頭炎 | 3 (7.1) | 5 (11 9) | 11 (9.6) |
| 頭痛 | 3 (7.1) | 3 (7.1) | 7 (6.1) |
| 悪心 | 3 (7.1) | 1 (2.4) | 6 (5.3) |
| インフルエンザ | 3 (7.1) | 0 | 3 (2.6) |
| 皮膚感染 | 3 (7.1) | 0 | 1 (0.9) |
| 口腔咽頭痛 | 3 (7.1) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 6 (5.3) |
| 毛包炎 | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 5 (4.4) |
| 下痢 | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 2 (1.8) |
| 結膜炎 | 2 (4.8) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 3 (2.6) |
| 疲労 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 3 (2.6) |
| 膿疱性皮疹 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 4 (3.5) |
| 膿痂疹 | 1 (2.4) | 0 | 8 (7.0) |
| 背部痛 | 1 (2.4) | 0 | 4 (3.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 3 (7.1) | 7 (6.1) |
| 単純ヘルペス | 0 | 2 (4.8) | 4 (3.5) |
| 腹痛 | 0 | 2 (4.8) | 2 (1.8) |
| 寝汗 | 0 | 2 (4.8) | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 10 (8.8) |

例数（%）

全期間での日本人部分集団における有害事象は、7.5 mg 投与例 100%（2/2 例、歯冠周囲炎、毛包炎／アトピー性皮膚炎各 1 例）、15 mg 投与例 66.7%（2/3 例、毛包炎／頭痛／単純ヘルペス／外耳炎／点状角膜炎／アトピー性皮膚炎、血中尿酸増加各 1 例）、30 mg 投与例 57.1%（4/7 例、無月経／腎盂腎炎、喀血／胃炎／上気道感染、伝染性軟属腫／上咽頭炎／アトピー性皮膚炎、水疱性膿痂疹／単純ヘルペス／毛包炎／上咽頭炎／皮膚感染／瞼板腺炎／アレルギー性結膜炎／尿管結石症／アトピー性皮膚炎／不眠症各 1 例）に認められた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、7.5 mg 投与例 50.0%（1/2 例、歯冠周囲炎）、30 mg 投与例 14.3%（1/7 例、尿管結石症）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、7.5 mg 投与例 50.0%（1/2 例）、15 mg 投与例 33.3%（1/3 例）、30 mg 投与例 57.1%（4/7 例）に認められた。

### 7.2 第Ⅲ相試験

#### 7.2.1 国際共同試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1-1～2：M16-045 試験〔2018 年 8 月～継続中（20■ 年■月データカットオフ、投与 52 週まで）〕）

TCS 若しくは TCI で効果不十分、AD に対する全身療法の治療歴がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者（目標例数 810 例〔各群 270 例〕[8)]）を対象に、プラセボに対する本剤の優越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、カナダ等の 24 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 11 のとおりであった。

表 11　主な選択基準

| | |
|---|---|
| 1. | Hanifin & Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断され、3 年以上前に発症している |
| 2. | TCS 若しくは TCI で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴を有する旨の 6 カ月以内の記録がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない |
| 3. | EASI スコア 16 以上 |
| 4. | vIGA-AD スコア 3 以上 |
| 5. | 病変が体表面積の 10%以上 |
| 6. | 無作為化直前 7 日間におけるそう痒 NRS スコアの平均値が 4 以上 |
| 7. | 12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40 kg 以上 |
| 8. | 12 歳以上 75 歳以下 |

本試験は 2 期（二重盲検期：投与 16 週まで、継続投与期：投与 16 週以降 260 週まで）から構成され、用法・用量は、二重盲検期では本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを、継続投与期では、二重盲検期に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤を、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は本剤 15 mg 又は 30 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から投与 16 週まで保湿外用薬を 1 日 2 回併用することとされ、投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合[9)]は救済治療[10)]が許容された。また、投与 16 週以降は医師の判断で AD に対する外用療法を追加することが可能とされ、その場合、当該外用療法は救済治療とはみなされず、AD に対する全身療法の追加のみを救済治療として取り扱うこととされた。

無作為化[11)]された 847 例（15 mg 群 281 例、30 mg 群 285 例、プラセボ群 281 例）全例が ITT_M 集団とされ、ITT_M 集団が有効性解析対象集団とされた。ITT_M 集団全例に治験薬が 1 回以上投与され、投与 16 週までの安全性解析対象集団とされた。投与 16 週までの中止例は、15 mg 群 2.8%（8/281 例）、30 mg 群 3.9%（11/285 例）、プラセボ群 11.7%（33/281 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（15 mg 群 1.1%〔3/281 例〕、30 mg 群 1.8%〔5/285 例〕、プラセボ群 7.1%〔20/281 例〕）、有害事象（15 mg 群 0.4%〔1/281 例〕、30 mg 群 1.8%〔5/285 例〕、プラセボ群 3.2%〔9/281 例〕）であった。

投与 16 週時にプラセボ群の 244 例が本剤 15 mg 又は 30 mg 投与に再無作為化され（15 mg への切換え 121 例、30 mg への切換え 123 例）、本剤が投与されなかった 1 例（プラセボ→15 mg 群）を除く、試験期間中に本剤が 1 回以上投与された 809 例（15 mg 投与例[12)]401 例、30 mg 投与例[12)]408 例）が、全期間における安全性解析対象集団とされた。投与 16 週以降 52 週までの中止例は、15 mg 投与例 13.7%（55/402

[8)] 主要評価項目である投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率について、プラセボ群の期待値をそれぞれ 15%、10%、各本剤群で共に期待する群間差をそれぞれ 32%、21%と仮定し、有意水準両側 5%の下、2 つの主要評価項目で共に統計的に有意であるための検出力として 90%以上確保するために必要な被験者数として 1 群 270 例（3 群で 810 例）と算出された。

[9)] 医師により救済治療が必要と判断され、かつ次の基準を満たす場合とされた。投与 4 週以降～24 週まで：2 回の連続する規定来院時に EASI-50 非達成、投与 24 週以降：来院時に EASI-50 非達成

[10)] 外用療法より開始することとされ、7 日以上外用療法を実施しても効果不十分な場合には、全身療法の実施が許容された。

[11)] ベースライン時の重症度（vIGA-AD スコア 3 又は 4）、地域（米国／プエルトリコ／カナダ、日本、中国又はその他）、及び年齢（18 歳未満又は 18 歳以上）が層別因子とされた。

[12)] プラセボからの切換え例を含む。

例）、30 mg 投与例 10.0%（41/408 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（15 mg 投与例 6.7%〔27/402 例〕、30 mg 投与例 5.1%〔21/408 例〕）、有害事象（15 mg 投与例 2.5%〔10/402 例〕、30 mg 投与例 3.4%〔14/408 例〕）であった。

ITT_M 集団のうち、日本人部分集団は 45 例（15 mg 群 15 例、30 mg 群 16 例、プラセボ群 14 例）であり、投与 16 週までの中止例は、30 mg 群 2 例（同意撤回 2 例）、プラセボ群 5 例（同意撤回 4 例、同意撤回／有害事象 1 例）であった。投与 16 週時にプラセボ群の 8 例が本剤 15 mg 又は 30 mg 投与に再無作為化され（15 mg への切換え 5 例、30 mg への切換え 3 例）、全例に本剤が 1 回以上投与された。投与 16 週以降 52 週までの中止例は、15 mg 投与例 3 例（同意撤回 2 例、同意撤回/有害事象 1 例）、30 mg 投与例 1 例（同意撤回 1 例）であった。

有効性について、投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 12 のとおり、プラセボ群と 15 mg 群及びプラセボ群と 30 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 15 mg 群及び 30 mg 群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 12 のとおりであった。

表 12　投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率（ITT_M 集団、NRI-C[a]）

| 集団 | 評価項目 | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|
| 全体集団 | vIGA-AD (0, 1)達成率 | 48.1 (135/281) | 62.0 (177/285) | 8.4 (24/281) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b]<br>両側 p 値[b)c)] | 39.8 [33.2, 46.4]<br><0.001 | 53.6 [47.2, 60.0]<br><0.001 | |
| | EASI-75 達成率 | 69.6 (196/281) | 79.7 (227/285) | 16.3 (46/281) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b]<br>両側 p 値[b)c)] | 53.3 [46.4, 60.2]<br><0.001 | 63.4 [57.1, 69.8]<br><0.001 | |
| 日本人部分集団 | vIGA-AD (0, 1)達成率 | 33.3 (5/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/14) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b] | 34.6 [16.0 53.1] | 49.9 [25.6, 74.2] | |
| | EASI-75 達成率 | 73.3 (11/15) | 56.3 (9/16) | 7.1 (1/14) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b] | 66.5 [40.8, 92.2] | 49.0 [22.2, 75.8] | |

%（例数）

a) 以下の例外を規定したノンレスポンダー補完法。なお、救済治療開始以降はノンレスポンダーとされた。
・規定した来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合、当該来院日ではレスポンダーとみなす。
・COVID-19 に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

b) ベースライン時の vIGA-AD スコア（3 又は 4）及び年齢（18 歳未満又は 18 歳以上）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として、プラセボ群と 30 mg 群の両評価項目における比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、プラセボ群と 15 mg 群の両評価項目における比較が行われる計画とされた。

投与 16 週までの有害事象は、15 mg 群 62.6%（176/281 例）、30 mg 群 73.3%（209/285 例）、プラセボ群 59.1%（166/281 例）に認められ、主な事象は表 13 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、15 mg 群 2.1%（6/281 例）、30 mg 群 2.8%（8/285 例）、プラセボ群 2.8%（8/281 例）に認められ、このうち 15 mg 群 2 例（胸痛、膿痂疹各 1 例）、30 mg 群 1 例（咽頭膿瘍）、プラセボ群 2 例（アレルギー性鼻炎、全身性剥脱性皮膚炎各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 1.4%（4/281 例）、30 mg 群 3.9%（11/285 例）、プラセボ群 4.3%（12/281 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 30.6%（86/281 例）、30 mg 群 43.2%（123/285 例）、プラセボ群 19.6%（55/281 例）に認められた。

表 13　いずれかの群で 3.0%以上認められた有害事象（投与 16 週まで、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 15 mg 群（281 例） | 30 mg 群（285 例） | プラセボ群（281 例） | 事象名 | 15 mg 群（281 例） | 30 mg 群（285 例） | プラセボ群（281 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 上気道感染 | 25 (8.9) | 38 (13.3) | 20 (7.1) | アトピー性皮膚炎 | 9 (3.2) | 4 (1.4) | 26 (9.3) |
| 上咽頭炎 | 22 (7.8) | 33 (11.6) | 16 (5.7) | 下痢 | 8 (2.8) | 10 (3.5) | 7 (2.5) |
| ざ瘡 | 19 (6.8) | 49 (17.2) | 6 (2.1) | 口腔ヘルペス | 5 (1.8) | 14 (4.9) | 3 (1.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 16 (5.7) | 16 (5.6) | 7 (2.5) | 体重増加 | 5 (1.8) | 9 (3.2) | 0 |
| 頭痛 | 14 (5.0) | 19 (6.7) | 12 (4.3) | 好中球減少症 | 3 (1.1) | 13 (4.6) | 1 (0.4) |
| 悪心 | 10 (3.6) | 10 (3.5) | 2 (0.7) | 背部痛 | 2 (0.7) | 7 (2.5) | 9 (3.2) |

例数（%）

投与 16 週までの日本人部分集団における有害事象は、15 mg 群 66.7%（10/15 例）、30 mg 群 75.0%（12/16 例）、プラセボ群 64.3%（9/14 例）に認められ、主な事象は表 14 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、30 mg 群 6.3%（1/16 例、接触皮膚炎）、プラセボ群 7.1%（1/14 例、アトピー性皮膚炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、30 mg 群 6.3%（1/16 例）、プラセボ群 28.6%（4/14 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 20.0%（3/15 例）、30 mg 群 37.5%（6/16 例）、プラセボ群 21.4%（3/14 例）に認められた。

表 14　いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（投与 16 週まで、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名 | 15 mg 群（15 例） | 30 mg 群（16 例） | プラセボ群（14 例） |
|---|---|---|---|
| 上咽頭炎 | 3 (20.0) | 7 (43.8) | 1 (7.1) |
| インフルエンザ | 2 (13.3) | 1 (6.3) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 2 (13.3) | 0 | 6 (42.9) |
| ざ瘡 | 1 (6.7) | 4 (25.0) | 1 (7.1) |
| 上腹部痛 | 0 | 2 (12.5) | 0 |

例数（%）

全期間における有害事象は、15 mg 投与例 75.8%（304/401 例）、30 mg 投与例 84.3%（344/408 例）に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

死亡は 30 mg 投与例 0.2%（1/408 例、心筋梗塞）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、15 mg 投与例 6.5%（26/401 例）、30 mg 投与例 8.3%（34/408 例）に認められ、このうち 15 mg 投与例 12 例（胸痛、虫垂炎、コロナウイルス感染、膿痂疹、椎間板炎、肺炎、肺結核、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、乳癌／結腸癌、虚血性脳卒中、自殺念慮、深部静脈血栓症各 1 例）、30 mg 投与例 11 例（肺炎、腎盂腎炎各 2 例、コロナウイルス感染、ヘルペス性状湿疹、ヘルペス性状湿疹／単純ヘルペス、皮膚播種性帯状疱疹、咽頭膿瘍、ブドウ球菌性敗血症、筋肉痛各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 投与例 4.5%（18/401 例）、30 mg 投与例 7.1%（29/408 例）に認められた。

副作用は、15 mg 投与例 39.2%（157/401 例）、30 mg 投与例 55.6%（227/408 例）に認められた。

表 15　いずれかの用量で 3.0%以上認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 15 mg 投与例（401 例） | 30 mg 投与例（408 例） | 事象名 | 15 mg 投与例（401 例） | 30 mg 投与例（408 例） |
|---|---|---|---|---|---|
| 上気道感染 | 53 (13.2) | 55 (13.5) | 悪心 | 13 (3.2) | 14 (3.4) |
| 上咽頭炎 | 50 (12.5) | 49 (12.0) | 膿痂疹 | 13 (3.2) | 7 (1.7) |
| ざ瘡 | 41 (10.2) | 99 (24.3) | 単純ヘルペス | 12 (3.0) | 20 (4.9) |
| アトピー性皮膚炎 | 41 (10.2) | 25 (6.1) | 蕁麻疹 | 12 (3.0) | 9 (2.2) |
| 頭痛 | 23 (5.7) | 24 (5.9) | 毛包炎 | 11 (2.7) | 19 (4.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 22 (5.5) | 44 (10.8) | ウイルス性上気道感染 | 10 (2.5) | 15 (3.7) |
| 咳嗽 | 20 (5.0) | 11 (2.7) | 体重増加 | 9 (2.2) | 16 (3.9) |
| 発熱 | 17 (4.2) | 8 (2.0) | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 9 (2.2) | 13 (3.2) |
| 帯状疱疹 | 16 (4.0) | 24 (5.9) | 背部痛 | 8 (2.0) | 16 (3.9) |
| 尿路感染 | 15 (3.7) | 21 (5.1) | 好中球減少症 | 8 (2.0) | 14 (3.4) |
| コロナウイルス感染 | 14 (3.5) | 13 (3.2) | 胃腸炎 | 5 (1.2) | 14 (3.4) |
| 口腔ヘルペス | 13 (3.2) | 25 (6.1) | ざ瘡様皮膚炎 | 3 (0.7) | 15 (3.7) |
| 下痢 | 13 (3.2) | 15 (3.7) | 接触皮膚炎 | 3 (0.7) | 13 (3.2) |

例数（%）

全期間での日本人部分集団における有害事象は、15 mg 投与例 95.0%（19/20 例）、30 mg 投与例 94.7%（18/19 例）に認められ、主な事象は表 16 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、15 mg 投与例 10.0%（2/20 例、乳癌／結腸癌、網膜剥離各 1 例）、30 mg 投与例 5.3%（1/19 例、接触皮膚炎）に認められ、このうち乳癌／結腸癌については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 投与例 15.0%（3/20 例）、30 mg 投与例 15.8%（3/19 例）に認められた。

副作用は、15 mg 投与例 50.0%（10/20 例）、30 mg 投与例 68.4%（13/19 例）に認められた。

表 16　いずれかの用量で 2 例以上認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名 | 15 mg 投与例（20 例） | 30 mg 投与例（19 例） | 事象名 | 15 mg 投与例（20 例） | 30 mg 投与例（19 例） |
|---|---|---|---|---|---|
| アトピー性皮膚炎 | 11 (55.0) | 6 (31.6) | 皮膚乳頭腫 | 1 (5.0) | 2 (10.5) |
| 上咽頭炎 | 6 (30.0) | 7 (36.8) | 接触皮膚炎 | 1 (5.0) | 2 (10.5) |
| 帯状疱疹 | 3 (15.0) | 2 (10 5) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 3 (15.8) |
| ざ瘡 | 2 (10.0) | 5 (26 3) | 腹痛 | 0 | 2 (10.5) |
| カポジ水痘様発疹 | 2 (10.0) | 4 (21 1) | 上腹部痛 | 0 | 2 (10.5) |
| 単純ヘルペス | 2 (10.0) | 3 (15.8) | 膀胱炎 | 0 | 2 (10.5) |
| インフルエンザ | 2 (10.0) | 1 (5.3) | 皮膚感染 | 0 | 2 (10.5) |
| 節足動物咬傷 | 2 (10.0) | 0 | 扁桃炎 | 0 | 2 (10.5) |
| そう痒症 | 2 (10.0) | 0 | 背部痛 | 0 | 2 (10.5) |
| 毛包炎 | 1 (5.0) | 4 (21 1) | ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 2 (10.5) |

例数（%）

### 7.2.2　国際共同試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-3～4：M16-047 試験〔2018 年 8 月～継続中（20■年■月データカットオフ、投与 52 週まで）〕）

TCS 若しくは TCI で効果不十分、又は AD に対する全身療法の治療歴がある AD 患者（目標例数 810 例〔各群 270 例〕[13)]）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の優越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、カナダ等の 22 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 17 のとおりであった。

13) 主要評価項目である投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率について、プラセボ群の期待値をそれぞれ 24%、13%、各本剤群で共に期待する群間差をそれぞれ 38%、20%と仮定し、有意水準両側 5%の下、2 つの主要評価項目で共に統計的に有意であるための検出力として 90%以上確保するために必要な被験者数として 1 群 270 例（3 群で 810 例）と算出された。

表 17　主な選択基準

| | |
|---|---|
| 1. | Hanifin & Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断され、3 年以上前に発症している |
| 2. | TCS 若しくは TCI で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴を有する旨の 6 カ月以内の記録がある |
| 3. | EASI スコア 16 以上 |
| 4. | vIGA-AD スコア 3 以上 |
| 5. | 病変が体表面積の 10%以上 |
| 6. | 無作為化直前 7 日間におけるそう痒 NRS スコアの平均値が 4 以上 |
| 7. | 12 歳以上 18 歳未満の場合は体重が 40 kg 以上 |
| 8. | 12 歳以上 75 歳以下 |

本試験は 2 期（二重盲検期：投与 16 週まで、継続投与期：投与 16 週以降 260 週まで）から構成され、用法・用量は、二重盲検期では本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを、継続投与期では、二重盲検期に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤を、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は本剤 15 mg 又は 30 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から投与 52 週まで保湿外用薬を 1 日 2 回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、病勢が収束した場合は中止することとされた[14]。投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合[9]は救済治療[15]が許容された。また、投与 52 週以降は医師の判断で AD に対する外用療法を追加することが可能とされ、その場合、当該外用療法は救済治療とはみなされず、AD に対する全身療法の追加のみを救済治療として取り扱うこととされた。

無作為化[11]された 901 例（15 mg 群 300 例、30 mg 群 297 例、プラセボ群 304 例）全例が ITT_M 集団とされ、ITT_M 集団が有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬が投与されなかった 1 例（プラセボ群）を除く 900 例（15 mg 群 300 例、30 mg 群 297 例、プラセボ群 303 例）が投与 16 週までの安全性解析対象集団とされた。投与 16 週までの中止例は、15 mg 群 3.3%（10/300 例）、30 mg 群 2.7%（8/297 例）、プラセボ群 5.9%（18/304 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（15 mg 群 1.7%〔5/300 例〕、30 mg 群 0.7%〔2/297 例〕、プラセボ群 2.3%〔7/304 例〕）、追跡不能（15 mg 群 0.7%〔2/300 例〕、30 mg 群 0.7%〔2/297 例〕、プラセボ群 2.0%〔6/304 例〕）であった。

投与 16 週時にプラセボ群の 283 例が本剤 15 mg 又は 30 mg に再無作為化され（15 mg への切換え 144 例、30 mg への切換え 139 例）、本剤が投与されなかった 1 例（プラセボ→15 mg 群）を除く、試験期間中に本剤が 1 回以上投与された 879 例（15 mg 投与例[12]443 例、30 mg 投与例[12]436 例）が、全期間における安全性解析対象集団とされた。投与 16 週以降 52 週までの中止例は、15 mg 投与例 16.0%（71/444 例）、30 mg 投与例 7.8%（34/436 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（15 mg 投与例 6.8%〔30/444 例〕、30 mg 投与例 3.2%〔14/436 例〕）、有害事象（15 mg 投与例 2.9%〔13/444 例〕、30 mg 投与例 1.8%〔8/436 例〕）であった。

ITT_M 集団のうち、日本人部分集団は 51 例（15 mg 群 16 例、30 mg 群 17 例、プラセボ群 18 例）であり、投与 16 週までの中止例は認められなかった。投与 16 週時にプラセボ群の 18 例が本剤 15 mg 又は 30 mg に再無作為化され（15 mg への切換え 9 例、30 mg への切換え 9 例）、1 例（プラセボ→15 mg 群）

[14] 皮膚炎の活動性が高い部位に Medium potency（日本の分類ではストロングクラス程度に相当）の TCS を 1 日 1 回使用し、皮疹が消失若しくはほぼ消失した場合又は 3 週間経過した場合、Low potency（日本の分類ではミディアムクラス程度に相当）の TCS へ切り換えて 1 日 1 回 7 日間使用し、その後 TCS を中止することとされた。皮膚の薄い部位（顔面、頚部、間擦部及び鼠径部）又は Medium potency の TCS が安全でないと考えられる部位（皮膚萎縮部位等）には Medium potency の TCS の代わりに Low potency の TCS 又は TCI を使用することとされ、漸減した上で中止することとされた。

[15] High potency 若しくは Very high potency（日本の分類ではベリーストロングクラス～ストロングストクラス程度に相当）の TCS 又はその他の AD に対する外用薬より開始することとされ、7 日以上外用療法を実施しても効果不十分な場合には、全身療法の実施が許容された。

を除き本剤が 1 回以上投与された。投与 16 週以降 52 週までの中止例は、15 mg 投与例 3 例（同意撤回 2 例、有害事象／同意撤回 1 例）であった。

有効性について、投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 18 のとおり、プラセボ群と 15 mg 群及びプラセボ群と 30 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 15 mg 群及び 30 mg 群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 18 のとおりであった。

表 18　投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率（ITT_M 集団、NRI-C [a)]）

| 集団 | 評価項目 | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|
| 全体集団 | vIGA-AD (0, 1)達成率 | 39.6 (119/300) | 58.6 (174/297) | 10.9 (33/304) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b)]<br>両側 p 値 [b),c)] | 28.5 [22.1, 34.9]<br><0.001 | 47.6 [41.1, 54.0]<br><0.001 | |
| | EASI-75 達成率 | 64.6 (194/300) | 77.1 (229/297) | 26.4 (80/304) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b)]<br>両側 p 値 [b),c)] | 38.1 [30.8, 45.4]<br><0.001 | 50.6 [43.8, 57.4]<br><0.001 | |
| 日本人部分集団 | vIGA-AD (0, 1)達成率 | 43.8 (7/16) | 52.9 (9/17) | 11 1 (2/18) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b)] | 33.8 [8.5, 59.0] | 43.3 [17.9, 68.7] | |
| | EASI-75 達成率 | 68.8 (11/16) | 76.5 (13/17) | 27.8 (5/18) |
| | プラセボ群との差［95%CI］[b)] | 41.8 [15.5, 68.0] | 51.0 [27.6, 74.3] | |

%（例数）

a) 以下の例外を規定したノンレスポンダー補完法。なお、救済治療開始以降はノンレスポンダーとされた。
・規定した来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合、当該来院日ではレスポンダーとみなす。
・COVID-19 に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

b) ベースライン時の vIGA-AD スコア（3 又は 4）及び年齢（18 歳未満又は 18 歳以上）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として、プラセボ群と 30 mg 群の両評価項目における比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、プラセボ群と 15 mg 群の両評価項目における比較が行われる計画とされた。

投与 16 週までの有害事象は、15 mg 群 66.7%（200/300 例）、30 mg 群 72.4%（215/297 例）、プラセボ群 62.7%（190/303 例）に認められ、主な事象は表 19 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、15 mg 群 2.3%（7/300 例）、30 mg 群 1.3%（4/297 例）、プラセボ群 3.0%（9/303 例）に認められ、このうち 15 mg 群 4 例（網膜剥離、虫垂炎、過量投与、胸水各 1 例）、プラセボ群 1 例（ブドウ球菌性敗血症）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 1.3%（4/300 例）、30 mg 群 1.3%（4/297 例）、プラセボ群 2.3%（7/303 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 37.3%（112/300 例）、30 mg 群 43.4%（129/297 例）、プラセボ群 21.8%（66/303 例）に認められた。

表 19　いずれかの群で 3.0%以上認められた有害事象（投与 16 週まで、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 15 mg 群（300 例） | 30 mg 群（297 例） | プラセボ群（303 例） | 事象名 | 15 mg 群（300 例） | 30 mg 群（297 例） | プラセボ群（303 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 上咽頭炎 | 37 (12 3) | 40 (13.5) | 34 (11.2) | インフルエンザ | 11 (3.7) | 7 (2.4) | 2 (0.7) |
| ざ瘡 | 30 (10.0) | 41 (13.8) | 6 (2.0) | 上腹部痛 | 11 (3.7) | 3 (1.0) | 1 (0.3) |
| 上気道感染 | 21 (7.0) | 23 (7.7) | 22 (7.3) | アトピー性皮膚炎 | 11 (3.7) | 2 (0.7) | 20 (6.6) |
| 頭痛 | 15 (5.0) | 14 (4.7) | 15 (5.0) | 口腔ヘルペス | 10 (3.3) | 23 (7.7) | 5 (1.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 13 (4 3) | 18 (6.1) | 7 (2.3) | 毛包炎 | 8 (2.7) | 11 (3.7) | 3 (1.0) |
| 咳嗽 | 13 (4 3) | 11 (3.7) | 4 (1.3) | 口腔咽頭痛 | 6 (2.0) | 9 (3.0) | 3 (1.0) |
| 下痢 | 11 (3.7) | 12 (4.0) | 7 (2.3) | 尿路感染 | 5 (1.7) | 11 (3.7) | 6 (2.0) |

例数（%）

投与 16 週までの日本人部分集団における有害事象は、15 mg 群 62.5%（10/16 例）、30 mg 群 47.1%（8/17 例）、プラセボ群 55.6%（10/18 例）に認められ、主な事象は表 20 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、プラセボ群 5.6%（1/18 例、裂孔原性網膜剥離）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.6%（1/18 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 18.8%（3/16 例）、30 mg 群 29.4%（5/17 例）、プラセボ群 5.6%（1/18 例）に認められた。

表 20　いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（投与 16 週まで、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名 | 15 mg 群（16 例） | 30 mg 群（17 例） | プラセボ群（18 例） |
|---|---|---|---|
| 上咽頭炎 | 6 (37.5) | 2 (11.8) | 0 |
| インフルエンザ | 4 (25.0) | 2 (11.8) | 1 (5.6) |
| ざ瘡 | 0 | 3 (17.6) | 2 (11.1) |
| 発熱 | 0 | 2 (11.8) | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 2 (11.1) |
| 丹毒 | 0 | 0 | 2 (11.1) |

例数（%）

全期間における有害事象は、15 mg 投与例 80.4%（356/443 例）、30 mg 投与例 86.0%（375/436 例）に認められ、主な事象は表 21 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、15 mg 投与例 5.6%（25/443 例）、30 mg 投与例 6.2%（27/436 例）に認められ、このうち 15 mg 投与例 10 例（網膜剥離、出血性十二指腸潰瘍、虫垂炎、バルトネラ症、医療機器関連感染、皮膚播種性帯状疱疹、大腸感染、肺炎、自殺企図、胸水各 1 例）、30 mg 投与例 7 例（帯状疱疹 2 例、裂孔原性網膜剥離、感染性湿疹、単純ヘルペス、播種性帯状疱疹、ヘモグロビン減少各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 投与例 4.1%（18/443 例）、30 mg 投与例 3.7%（16/436 例）に認められた。

副作用は、15 mg 投与例 46.7%（207/443 例）、30 mg 投与例 54.8%（239/436 例）に認められた。

表 21　いずれかの用量で 3.0%以上認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 15 mg 投与例（443 例） | 30 mg 投与例（436 例） | 事象名 | 15 mg 投与例（443 例） | 30 mg 投与例（436 例） |
|---|---|---|---|---|---|
| 上咽頭炎 | 76 (17.2) | 73 (16.7) | 帯状疱疹 | 18 (4.1) | 28 (6.4) |
| ざ瘡 | 62 (14.0) | 81 (18.6) | 上腹部痛 | 17 (3.8) | 5 (1.1) |
| アトピー性皮膚炎 | 47 (10.6) | 29 (6.7) | 下痢 | 15 (3.4) | 19 (4.4) |
| 上気道感染 | 45 (10.2) | 45 (10 3) | 悪心 | 15 (3.4) | 17 (3.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 37 (8.4) | 49 (11 2) | インフルエンザ | 15 (3.4) | 11 (2.5) |
| 頭痛 | 29 (6.5) | 28 (6.4) | インフルエンザ様疾患 | 12 (2.7) | 16 (3.7) |
| 咳嗽 | 23 (5.2) | 26 (6.0) | 胃腸炎 | 12 (2.7) | 13 (3.0) |
| 単純ヘルペス | 23 (5.2) | 24 (5.5) | 尿路感染 | 11 (2.5) | 21 (4.8) |
| 口腔ヘルペス | 20 (4.5) | 36 (8.3) | 体重増加 | 9 (2.0) | 14 (3.2) |
| 毛包炎 | 19 (4.3) | 21 (4.8) | 気管支炎 | 8 (1.8) | 13 (3.0) |
| 発熱 | 19 (4.3) | 18 (4.1) | 例数（%） | | |

全期間での日本人部分集団における有害事象は、15 mg 投与例 87.5%（21/24 例）、30 mg 投与例 84.6%（22/26 例）に認められ、主な事象は表 22 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、15 mg 投与例 8.3%（2/24 例、皮膚播種性帯状疱疹、靭帯損傷／末梢神経不全麻痺／足根管症候群各 1 例）、30 mg 投与例 3.8%（1/26 例、帯状疱疹）に認められ、このうち皮膚播種性帯状疱疹及び帯状疱疹については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、15 mg 投与例 50.0%（12/24 例）、30 mg 投与例 42.3%（11/26 例）に認められた。

表 22　いずれかの用量で 2 例以上認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 事象名 | 15 mg 投与例（24 例） | 30 mg 投与例（26 例） | 事象名 | 15 mg 投与例（24 例） | 30 mg 投与例（26 例） |
|---|---|---|---|---|---|
| 上咽頭炎 | 13 (54.2) | 7 (26.9) | 咳嗽 | 2 (8.3) | 0 |
| ざ瘡 | 8 (33.3) | 8 (30.8) | 膿痂疹 | 2 (8.3) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 5 (20.8) | 1 (3.8) | 汗疹 | 2 (8.3) | 0 |
| インフルエンザ | 4 (16.7) | 4 (15.4) | 皮膚乳頭腫 | 2 (8.3) | 0 |
| 毛包炎 | 4 (16.7) | 2 (7.7) | 上気道感染 | 2 (8.3) | 0 |
| 帯状疱疹 | 3 (12.5) | 5 (19.2) | 足部白癬 | 1 (4.2) | 3 (11.5) |
| 齲歯 | 3 (12.5) | 1 (3.8) | 鼻出血 | 0 | 2 (7.7) |
| 背部痛 | 2 (8.3) | 1 (3.8) | 麦粒腫 | 0 | 2 (7.7) |
| 単純ヘルペス | 2 (8.3) | 1 (3.8) | 不眠症 | 0 | 2 (7.7) |
| 蕁麻疹 | 2 (8.3) | 1 (3.8) | 発熱 | 0 | 2 (7.7) |

例数（%）

### 7.2.3　国内長期投与試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-5：M17-377 試験〔2018 年 10 月～継続中（20■年■月データカットオフ、投与 52 週まで）〕

TCS 若しくは TCI で効果不十分、又は AD に対する全身療法の治療歴がある日本人 AD 患者（目標例数 264 例〔各群 88 例〕）を対象に、TCS 併用下での本剤の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本試験の主な選択基準は表 23 のとおりであった。

表 23　主な選択基準

| | |
|---|---|
| 1. | Hanifin & Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断され、3 年以上前に発症している |
| 2. | TCS 若しくは TCI で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴を有する旨の 6 カ月以内の記録がある |
| 3. | EASI スコア 16 以上 |
| 4. | vIGA-AD スコア 3 以上 |
| 5. | 病変が体表面積の 10%以上 |
| 6. | 無作為化直前 7 日間におけるそう痒 NRS スコアの平均値が 4 以上 |
| 7. | 12 歳以上 18 歳未満の場合は体重が 40 kg 以上 |
| 8. | 12 歳以上 75 歳以下 |

本試験は 2 期（二重盲検期 : 投与 16 週まで、継続投与期 : 投与 16 週以降 160 週まで）から構成され、用法・用量は、二重盲検期では本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを、継続投与期では、二重盲検期に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤を、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は本剤 15 mg 又は 30 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から投与 16 週まで保湿外用薬を 1 日 2 回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、病勢が収束した場合は中止することとされた [14]。投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合 [9]は救済治療 [15]が許容された。また、投与 16 週以降は医師の判断で AD に対する外用療法を追加することが可能とされ、その場合、当該外用療法は救済治療とはみなされず、AD に対する全身療法の追加のみを救済治療として取り扱うこととされた。

無作為化[16]された 272 例（15 mg 群 91 例、30 mg 群 91 例、プラセボ群 90 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。ITT 集団全例に治験薬が 1 回以上投与され、投与 16 週までの安全性解析対象集団とされた。投与 16 週までの中止例は、15 mg 群 1.1%（1/91 例）、30 mg 群 2.2%（2/91 例）、プラセボ群 3.3%（3/90 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（30 mg 群 2.2%〔2/91 例〕、プラセボ群 2.2%〔2/90 例〕）であった。

投与 16 週時にプラセボ群の 87 例が本剤 15 mg 又は 30 mg に再無作為化され（15 mg への切換え 42 例、30 mg への切換え 45 例）、全例に本剤が 1 回以上投与された。試験期間中に本剤が 1 回以上投与された 269 例（15 mg 投与例 [12] 133 例、30 mg 投与例 [12]136 例）が、全期間における安全性解析対象集団とされた。投与 16 週以降 52 週までの中止例は、15 mg 投与例 3.8%（5/131 例）、30 mg 投与例 6.8%（9/133 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（15 mg 投与例 3.1%〔4/131 例〕、30 mg 投与例 3.8%〔5/133 例〕）であった。

投与 16 週までの有害事象は、15 mg 群 56.0%（51/91 例）、30 mg 群 63.7%（58/91 例）、プラセボ群 42.2%（38/90 例）に認められ、主な事象は表 24 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、15 mg 群 1.1%（1/91 例、小脳出血）、30 mg 群 1.1%（1/91 例、単純ヘルペス）、プラセボ群 1.1%（1/90 例、胆石症）に認められ、このうち小脳出血及び単純ヘルペスについては治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 2.2%（2/91 例）、30 mg 群 1.1%（1/91 例）、プラセボ群 1.1%（1/90 例）に認められた。

副作用は、15 mg 群 13.2%（12/91 例）、30 mg 群 26.4%（24/91 例）、プラセボ群 12.2%（11/90 例）に認められた。

[16] ベースライン時の重症度（vIGA-AD スコア 3 又は 4）及び年齢（18 歳未満、18 歳以上 40 歳以下又は 40 歳超）が層別因子とされた。

表 24　いずれかの群で 3.0%以上認められた有害事象（投与 16 週まで、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 15 mg 群<br>(91 例) | 30 mg 群<br>(91 例) | プラセボ群<br>(90 例) | 事象名 | 15 mg 群<br>(91 例) | 30 mg 群<br>(91 例) | プラセボ群<br>(90 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ざ瘡 | 12 (13.2) | 18 (19.8) | 5 (5.6) | アトピー性皮膚炎 | 3 (3.3) | 0 | 3 (3.3) |
| 上咽頭炎 | 12 (13.2) | 14 (15.4) | 14 (15.6) | 関節痛 | 0 | 5 (5.5) | 0 |
| 発熱 | 4 (4.4) | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 帯状疱疹 | 0 | 4 (4.4) | 0 |
| 毛包炎 | 3 (3.3) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 好中球減少症 | 0 | 3 (3.3) | 0 |
| カポジ水痘様発疹 | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 0 | 腹部不快感 | 0 | 3 (3.3) | 0 |
| 上気道感染 | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 0 | | | | |

例数（%）

全期間における有害事象は、15 mg 投与例 75.2%（100/133 例）、30 mg 投与例 80.9%（110/136 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、15 mg 投与例 4.5%（6/133 例、糖尿病性白内障、虫垂炎、蜂巣炎、帯状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、小脳出血各 1 例）、30 mg 投与例 2.9%（4/136 例、帯状疱疹 2 例、単純ヘルペス、虫垂炎／気胸各 1 例）に認められ、このうち 15 mg 投与例 4 例（虫垂炎、帯状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、小脳出血各 1 例）及び 30 mg 投与例 4 例（帯状疱疹 2 例、単純ヘルペス、虫垂炎／気胸各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 投与例 3.0%（4/133 例）、30 mg 投与例 2.2%（3/136 例）に認められた。

副作用は、15 mg 投与例 33.8%（45/133 例）、30 mg 投与例 39.0%（53/136 例）に認められた。

表 25　いずれかの用量で 3.0%以上認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 15 mg 投与例<br>(133 例) | 30 mg 投与例<br>(136 例) | 事象名 | 15 mg 投与例<br>(133 例) | 30 mg 投与例<br>(136 例) |
|---|---|---|---|---|---|
| 上咽頭炎 | 32 (24.1) | 42 (30.9) | 口腔咽頭痛 | 4 (3.0) | 3 (2.2) |
| ざ瘡 | 23 (17.3) | 44 (32.4) | 咽頭炎 | 4 (3.0) | 3 (2.2) |
| 単純ヘルペス | 9 (6.8) | 4 (2.9) | 咳嗽 | 4 (3.0) | 2 (1.5) |
| 毛包炎 | 9 (6.8) | 4 (2.9) | 上気道感染 | 4 (3.0) | 2 (1.5) |
| 帯状疱疹 | 7 (5.3) | 18 (13.2) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 (2.3) | 6 (4.4) |
| アトピー性皮膚炎 | 7 (5.3) | 6 (4.4) | 口腔ヘルペス | 3 (2.3) | 6 (4.4) |
| 発熱 | 7 (5.3) | 7 (5.1) | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (2.3) | 5 (3.7) |
| カポジ水痘様発疹 | 7 (5.3) | 3 (2.2) | 喘息 | 2 (1.5) | 7 (5.1) |
| インフルエンザ | 6 (4.5) | 11 (8.1) | 足部白癬 | 2 (1.5) | 5 (3.7) |
| せつ | 6 (4.5) | 2 (1.5) | 関節痛 | 1 (0.8) | 10 (7.4) |
| 皮膚乳頭腫 | 6 (4.5) | 1 (0.7) | 下痢 | 1 (0.8) | 5 (3.7) |

例数（%）

有効性について、投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率は表 26 のとおりであった。

表 26　投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率（ITT 集団、NRI[a)]）

| 評価項目 | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|---|
| vIGA-AD (0,1)達成率 | 40.7 (37/91) | 47.3 (43/91) | 6.7 (6/90) |
| プラセボ群との差［95%CI］[b)] | 33.6 [22.6, 44.6] | 40.3 [28.9, 51.8] | |
| EASI-75 達成率 | 64.8 (59/91) | 74.7 (68/91) | 17.8 (16/90) |
| プラセボ群との差［95%CI］[b)] | 46.8 [34.4, 59.2] | 56.4 [44.8, 68.1] | |

%（例数）

a) 以下の例外を規定したノンレスポンダー補完法。なお、救済治療開始以降は、すべての評価でノンレスポンダーとされた。
・規定した来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合は、当該来院日はレスポンダーとみなす。

b) ベースライン時の vIGA-AD スコア（3 又は 4）及び年齢（18 歳未満又は 18 歳以上）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法。

## 7.R　機構における審査の概略

### 7.R.1　開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦では、国内の診療ガイドラインに基づき AD の診断が行われており、海外で汎用されている Hanifin & Rajka の診断基準とはアトピー疾患の既往歴・家族歴の取り扱いの点で異なるが（国内：参考項目、海外：基本項目）、国内のガイドラインにおいても AD の定義（概念）としてアトピー素因が明記されており、AD の診断基準に本質的な違いはない（Acta Derm-Venereol Suppl 1980; 92: 44-7、J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-351、AD 診療ガイドライン 2018）。また、国内外の診療ガイドラインでは、AD の薬物療法の基本は保湿外用薬の継続的な使用の下での抗炎症外用薬の使用とされていること、抗炎症外用薬の第一選択薬は TCS とされていること、これらの外用療法で効果不十分な場合に全身療法を考慮すること等が記載されており（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-351、AD 診療ガイドライン 2018）、AD の治療体系についても国内外で同様である。さらに、健康被験者及び RA 患者を対象とした臨床試験において本剤の薬物動態に臨床的に意義のある民族差は認められていないこと（令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）等も踏まえ、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 AD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、上記の AD の治療体系を踏まえ、第Ⅲ相試験では、本剤単独投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした M16-045 試験に加え、TCS 併用下における本剤の有効性及び安全性を検討するための M16-047 試験及び M17-377 試験を実施することとし、いずれの試験においても主な評価期間は保湿外用薬を使用することとした。その他、第Ⅲ相試験の試験計画は以下のように設定した。

- **対象患者**

上述した AD の治療体系を踏まえ、第Ⅲ相試験（M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験）では、全身療法が必要な AD 患者として、TCS 若しくは TCI で効果不十分、又は AD に対する全身療法の治療歴があり、一定の疾患活動性（EASI スコア 16 以上、vIGA-AD スコア 3 以上、病変が体表面積の 10%以上、そう痒 NRS スコア 4 以上）を有する AD 患者を対象とすることとし、加えて、M16-045 試験では安全性上の理由等から外用療法が推奨されない患者も対象とした。

また、現在の AD の診療ガイドラインでは、12 歳以上の小児における AD の診断、評価、治療体系は成人と区別されていない（Allergy 2006; 61: 969-87、AD 診療ガイドライン 2018）ことを踏まえ、第Ⅲ相試験では 12 歳以上の小児も対象に含めることとしたが、試験計画時には 18 歳未満の被験者への本剤の投与経験がなく、当該集団における本剤の安全性に対する体重の影響が不明確であったことから、12 歳以上 18 歳未満の場合は体重 40 kg 以上[17)]であることを要件とした。

- **用法・用量**

TCS 若しくは TCI で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者を対象に、本剤（7.5, 15, 30 mg）の用量反応関係を検討した国際共同第Ⅱ相試験（M16-048 試験）では、有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率について、検討した用

17) 健康被験者、RA 患者、クローン病患者及び AD 患者を対象とした臨床試験成績に基づく予備的な母集団薬物動態解析において、体重 39～152 kg の範囲では体重と本薬の見かけのクリアランスとの間に相関関係は認められなかったことから、体重 40 kg 以上の 12 歳以上の小児では成人と同程度の曝露が期待される一方、体重 40 kg 未満の被験者に対する本剤の使用経験はなかったことから、12 歳以上 18 歳未満の場合の体重は 40 kg 以上と設定された。

量の範囲で有意な用量反応関係が認められた（7.1.1 参照）。複数の有効性評価項目において 30 mg 群の成績が 15 mg 群を上回る[18)]一方で、7.5 mg 群では十分な有効性が期待できないと予想されたことから、第Ⅲ相試験における用法・用量は、15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回経口投与とした。

- **有効性評価項目及び評価時期について**

AD 治療の目標は AD の徴候及び症状の軽減であることから、第Ⅲ相試験では、医師による皮膚病変の全般的な評価尺度である vIGA-AD スコア及び皮膚病変の重症度・面積による客観的な評価尺度である EASI スコアに基づく改善率（vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率）を co-primary endpoint として設定した。

また、M16-048 試験において、投与 16 週時までに多くの有効性評価項目の成績が定常状態に達したこと、及び類薬の臨床試験における有効性の評価時期を踏まえ、co-primary endpoint の評価時期は、投与 16 週時と設定した。

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した第Ⅲ相試験（M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 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 AD 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。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

TCS 若しくは TCI で効果不十分、AD に対する全身療法の治療歴がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者を対象に本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した M16-045 試験（7.2.1 参照）、及び TCS 若しくは TCI で効果不十分、又は AD に対する全身療法の治療歴がある AD 患者を対象に TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討した M16-047 試験（7.2.2 参照）では、co-primary endpoint である投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1)達成率及び EASI-75 達成率について、プラセボ群と 15 mg 群及びプラセボ群と 30 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 15 mg 群及び 30 mg 群の優越性が検証された（表 12、表 18）。

M16-045 試験及び M16-047 試験における主な有効性評価項目の成績は表 27 のとおりであり、いずれの試験及び評価項目においても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向と投与期間を通じた有効性の維持が認められた。また、いずれの試験及び評価項目においても、投与期間を通じて 30 mg 群が 15 mg 群を上回る傾向が認められた。

M16-045 試験及び M16-047 試験の日本人部分集団では、co-primary endpoint について全体集団と同様の傾向が認められた（表 12、表 18）。その他の主な有効性評価項目の成績は表 28 のとおりであり、全体集団と概ね同様の傾向が認められた。また、M16-047 試験と同様の AD 患者を対象とした国内長期投与試験（M17-377 試験、7.2.3 参照）における主な有効性評価項目の成績は表 28 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向と有効性の維持が認められた。

以上より、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

---

[18)] 投与 16 週時における成績は以下のとおり。【IGA (0, 1)達成率（NRI）：7.5 mg 群 14.3%（6/42 例）、15 mg 群 31.0%（13/42 例）、30 mg 群 50.0%（21/42 例）、プラセボ群 2.4%（1/41 例）】、【EASI-75 達成率（NRI）：7.5 mg 群 28.6%（12/42 例）、15 mg 群 52.4%（22/42 例）、30 mg 群 69.0%（29/42 例）、プラセボ群 9.8%（4/41 例）】、【EASI-90 達成率（NRI）：7 5 mg 群 14.3%（6/42 例）、15 mg 群 26.2%（11/42 例）、30 mg 群 50.0%（21/42 例）、プラセボ群 2.4%（1/41 例）】

表 27　主な有効性評価項目の成績（ITT M 集団、NRI-C[a)]）

| 有効性評価項目 | 評価時期 | M16-045 試験（単独投与） | | | | M16-047 試験（TCS 併用） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ→15 mg 群 | プラセボ→30 mg 群 | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ→15 mg 群 | プラセボ→30 mg 群 |
| vIGA-AD (0, 1) 達成率 | 2 週 | 16.4 (46/281) | 21.1 (60/285) | 1.1 (3/281) | | 10.7 (32/300) | 21.9 (65/297) | 4.3 (13/304) | |
| | 4 週 | 33.5 (94/281) | 47.4 (135/285) | 3.2 (9/281) | | 30.0 (90/300) | 46.5 (138/297) | 7.2 (22/304) | |
| | 8 週 | 47.3 (133/281) | 56.1 (160/285) | 7.8 (22/281) | | 36.0 (108/300) | 54.9 (163/297) | 9.2 (28/304) | |
| | 16 週（※） | 48.1 (135/281) | 62.0 (177/285) | 8.4 (24/281) | | 39.6 (119/300) | 58.6 (174/297) | 10.9 (33/304) | |
| | 32 週 | 46.3 (130/281) | 56.7 (162/285) | 63.0 (41/65) | 86.4 (58/67) | 36.0 (108/300) | 54.4 (162/297) | 56.4 (65/115) | 67.3 (62/92) |
| | 52 週 | 49.7 (140/281) | 53.4 (152/285) | 67.5 (44/65) | 80.4 (54/67) | 33.5 (101/300) | 45.2 (134/297) | 56.9 (65/115) | 65.5 (60/92) |
| EASI-75 達成率 | 2 週 | 38.1 (107/281) | 47.4 (135/285) | 3.6 (10/281) | | 31.0 (93/300) | 44.1 (131/297) | 6.9 (21/304) | |
| | 4 週 | 62.3 (175/281) | 75.1 (214/285) | 8.9 (25/281) | | 58.7 (176/300) | 72.4 (215/297) | 14.8 (45/304) | |
| | 8 週 | 69.8 (196/281) | 80.0 (228/285) | 13.2 (37/281) | | 65.3 (196/300) | 79.5 (236/297) | 19.4 (59/304) | |
| | 16 週（※） | 69.6 (196/281) | 79.7 (227/285) | 16.3 (46/281) | | 64.6 (194/300) | 77.1 (229/297) | 26.4 (80/304) | |
| | 32 週 | 68.0 (191/281) | 71.9 (205/285) | 74.6 (48/65) | 94.0 (63/67) | 57.2 (172/300) | 72.5 (215/297) | 79.0 (91/115) | 94.1 (87/92) |
| | 52 週 | 66.1 (186/281) | 71.0 (202/285) | 81.1 (53/65) | 88.9 (60/67) | 50.8 (152/300) | 69.0 (205/297) | 79.1 (91/115) | 84.7 (78/92) |
| EASI-90 達成率 | 2 週 | 17.8 (50/281) | 20.7 (59/285) | 0.4 (1/281) | | 8.7 (26/300) | 18.9 (56/297) | 2.6 (8/304) | |
| | 4 週 | 35.6 (100/281) | 47.4 (135/285) | 2.8 (8/281) | | 28.3 (85/300) | 43.8 (130/297) | 4.9 (15/304) | |
| | 8 週 | 50.2 (141/281) | 59.6 (170/285) | 5.3 (15/281) | | 35.7 (107/300) | 61.3 (182/297) | 6.6 (20/304) | |
| | 16 週 | 53.1 (149/281) | 65.8 (187/285) | 8.1 (23/281) | | 42.8 (128/300) | 63.1 (187/297) | 13.2 (40/304) | |
| | 32 週 | 55.5 (156/281) | 59.8 (170/285) | 63.9 (42/65) | 83.1 (56/67) | 41.4 (124/300) | 60.4 (180/297) | 60.4 (69/115) | 79.2 (73/92) |
| | 52 週 | 51.4 (144/281) | 59.8 (170/285) | 67.0 (44/65) | 81.8 (55/67) | 37.4 (112/300) | 53.9 (160/297) | 61.1 (70/115) | 72.4 (67/92) |
| EASI-100 達成率 | 2 週 | 0.4 (1/281) | 2.1 (6/285) | 0 (0/281) | | 0.7 (2/300) | 4.4 (13/297) | 0 (0/304) | |
| | 4 週 | 4.3 (12/281) | 9.5 (27/285) | 0.7 (2/281) | | 5.7 (17/300) | 12.5 (37/297) | 1.0 (3/304) | |
| | 8 週 | 10.3 (29/281) | 24.2 (69/285) | 1.8 (5/281) | | 10.7 (32/300) | 17.2 (51/297) | 0.7 (2/304) | |
| | 16 週 | 16.7 (47/281) | 27.0 (77/285) | 1.8 (5/281) | | 12.0 (36/300) | 22.6 (67/297) | 1.3 (4/304) | |
| | 32 週 | 23.2 (65/281) | 28.8 (82/285) | 30.8 (20/65) | 52.3 (35/67) | 14.7 (44/300) | 24.6 (73/297) | 25.2 (29/115) | 39.2 (36/92) |
| | 52 週 | 22.8 (64/281) | 29.2 (83/285) | 30.8 (20/65) | 50.9 (34/67) | 13.3 (40/300) | 23.6 (70/297) | 27.0 (31/115) | 26.2 (24/92) |
| そう痒 NRS≧4 改善 達成率 | 2 週 | 32.5 (89/274) | 48.2 (135/280) | 2.2 (6/272) | | 31.6 (91/288) | 45.0 (131/291) | 9.5 (28/294) | |
| | 4 週 | 51.5 (141/274) | 66.8 (187/280) | 4.4 (12/272) | | 52.4 (151/288) | 65.6 (191/291) | 15.0 (44/294) | |
| | 8 週 | 60.6 (166/274) | 71.8 (201/280) | 9.9 (27/272) | | 52.8 (152/288) | 71.8 (209/291) | 15.6 (46/294) | |
| | 16 週 | 52.2 (143/274) | 60.0 (168/280) | 11.8 (32/272) | | 51.7 (149/288) | 63.9 (186/291) | 15.0 (44/294) | |
| | 32 週 | 56.5 (155/274) | 63.7 (178/280) | 67.3 (42/62) | 75.8 (49/64) | 45.8 (132/288) | 65.1 (189/291) | 65.5 (73/111) | 76.9 (69/90) |
| | 52 週 | 54.2 (149/274) | 56.8 (159/280) | 61.7 (38/62) | 65.9 (42/64) | 45.3 (130/288) | 57.5 (167/291) | 61.3 (68/111) | 70.7 (64/90) |

%（例数）、※：主要評価項目

a) 以下の例外を規定したノンレスポンダー補完法。なお、救済治療開始以降はすべての評価においてノンレスポンダーとして取り扱うこととされ、プラセボ群で投与 16 週までに救済治療を受けた被験者は、投与 16 週以降の解析には含めないこととされた。
・規定した来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合、当該来院日ではレスポンダーとみなす。
・COVID-19 に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

表 28　主な有効性評価項目の成績（ITT_M 集団、日本人集団、NRI-C[a)]）

| 有効性評価項目 | 評価時期 | M16-045 試験（単独投与） | | | | M16-047 試験（TCS 併用） | | | | M17-377 試験（TCS 併用） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15 mg | 30 mg | プラセボ→15 mg | プラセボ→30 mg | 15 mg | 30 mg | プラセボ→15 mg | プラセボ→30 mg | 15 mg | 30 mg | プラセボ→15 mg | プラセボ→30 mg |
| vIGA-AD (0, 1) 達成率 | 2 週 | 20.0 (3/15) | 12.5 (2/16) | 0 (0/14) | | 0 (0/16) | 23.5 (4/17) | 11.1 (2/18) | | 8.8 (8/91) | 11.0 (10/91) | 1.1 (1/90) | |
| | 4 週 | 40.0 (6/15) | 31.3 (5/16) | 0 (0/14) | | 31.3 (5/16) | 47.1 (8/17) | 5.6 (1/18) | | 23.1 (21/91) | 20.9 (19/91) | 1 1 (1/90) | |
| | 8 週 | 26.7 (4/15) | 43.8 (7/16) | 0 (0/14) | | 50.0 (8/16) | 41.2 (7/17) | 5.6 (1/18) | | 30.8 (28/91) | 28.6 (26/91) | 5.6 (5/90) | |
| | 16 週（※） | 33.3 (5/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/14) | | 43.8 (7/16) | 52.9 (9/17) | 11.1 (2/18) | | 40.7 (37/91) | 47.3 (43/91) | 6.7 (6/90) | |
| | 32 週 | 33.3 (5/15) | 56.3 (9/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 31.3 (5/16) | 41.2 (7/17) | 60.0 (3/5) | 83.3 (5/6) | 41.6 (37/89) | 52.3 (46/88) | 28.6 (8/28) | 53.3 (16/30) |
| | 52 週 | 46.7 (7/15) | 37.5 (6/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 18.8 (3/16) | 41.2 (7/17) | 60.0 (3/5) | 66.7 (4/6) | 32.6 (29/89) | 50.0 (44/88) | 32.1 (9/28) | 50.0 (15/30) |
| EASI-75 達成率 | 2 週 | 46.7 (7/15) | 25.0 (4/16) | 0 (0/14) | | 12.5 (2/16) | 41.2 (7/17) | 11.1 (2/18) | | 15.4 (14/91) | 23.1 (21/91) | 4.4 (4/90) | |
| | 4 週 | 66.7 (10/15) | 62.5 (10/16) | 7.1 (1/14) | | 43.8 (7/16) | 64.7 (11/17) | 11.1 (2/18) | | 42.9 (39/91) | 54.9 (50/91) | 10.0 (9/90) | |
| | 8 週 | 73.3 (11/15) | 56.3 (9/16) | 7.1 (1/14) | | 62.5 (10/16) | 70.6 (12/17) | 22.2 (4/18) | | 57.1 (52/91) | 70.3 (64/91) | 13.3 (12/90) | |
| | 16 週（※） | 73.3 (11/15) | 56.3 (9/16) | 7.1 (1/14) | | 68.8 (11/16) | 76.5 (13/17) | 27.8 (5/18) | | 64.8 (59/91) | 74.7 (68/91) | 17.8 (16/90) | |
| | 32 週 | 66.7 (10/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 68.8 (11/16) | 82.4 (14/17) | 60.0 (3/5) | 83.3 (5/6) | 69.7 (62/89) | 77.3 (68/88) | 82.1 (23/28) | 73.3 (22/30) |
| | 52 週 | 66.7 (10/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 50.0 (8/16) | 82.4 (14/17) | 60.0 (3/5) | 83.3 (5/6) | 71.9 (64/89) | 77.3 (68/88) | 67.9 (19/28) | 70.0 (21/30) |
| EASI-90 達成率 | 2 週 | 20.0 (3/15) | 0 (0/16) | 0 (0/14) | | 0 (0/16) | 5 9 (1/17) | 11.1 (2/18) | | 4.4 (4/91) | 8.8 (8/91) | 2 2 (2/90) | |
| | 4 週 | 33.3 (5/15) | 37.5 (6/16) | 0 (0/14) | | 25.0 (4/16) | 35.3 (6/17) | 0 (0/18) | | 16.5 (15/91) | 22.0 (20/91) | 3 3 (3/90) | |
| | 8 週 | 40.0 (6/15) | 43.8 (7/16) | 0 (0/14) | | 31.3 (5/16) | 52.9 (9/17) | 5.6 (1/18) | | 28.6 (26/91) | 31.9 (29/91) | 4.4 (4/90) | |
| | 16 週 | 46.7 (7/15) | 43.8 (7/16) | 0 (0/14) | | 31.3 (5/16) | 58.8 (10/17) | 16.7 (3/18) | | 41.8 (38/91) | 48.4 (44/91) | 5.6 (5/90) | |
| | 32 週 | 53.3 (8/15) | 37.5 (6/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 31.3 (5/16) | 58.8 (10/17) | 40.0 (2/5) | 83.3 (5/6) | 40.4 (36/89) | 56.8 (50/88) | 46.4 (13/28) | 50.0 (15/30) |
| | 52 週 | 46.7 (7/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 25.0 (4/16) | 64.7 (11/17) | 60.0 (3/5) | 83.3 (5/6) | 41.6 (37/89) | 59.1 (52/88) | 42.9 (12/28) | 50.0 (15/30) |
| EASI-100 達成率 | 2 週 | 6.7 (1/15) | 0 (0/16) | 0 (0/14) | | 0 (0/16) | 0 (0/17) | 0 (0/18) | | 0 (0/91) | 1.1 (1/91) | 0 (0/90) | |
| | 4 週 | 0 (0/15) | 0 (0/16) | 0 (0/14) | | 6.3 (1/16) | 5 9 (1/17) | 0 (0/18) | | 1.1 (1/91) | 2.2 (2/91) | 0 (0/90) | |
| | 8 週 | 0 (0/15) | 12.5 (2/16) | 0 (0/14) | | 0 (0/16) | 5 9 (1/17) | 0 (0/18) | | 0 (0/91) | 3.3 (3/91) | 0 (0/90) | |
| | 16 週 | 0 (0/15) | 12.5 (2/16) | 0 (0/14) | | 0 (0/16) | 5 9 (1/17) | 0 (0/18) | | 0 (0/91) | 4.4 (4/91) | 1 1 (1/90) | |
| | 32 週 | 0 (0/15) | 12.5 (2/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 0 (0/16) | 5 9 (1/17) | 0 (0/5) | 50.0 (3/6) | 3.4 (3/89) | 9.1 (8/88) | 10.7 (3/28) | 13.3 (4/30) |
| | 52 週 | 6.7 (1/15) | 6.3 (1/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 0 (0/16) | 11.8 (2/17) | 0 (0/5) | 16.7 (1/6) | 2.2 (2/89) | 6.8 (6/88) | 7.1 (2/28) | 13.3 (4/30) |
| そう痒 NRS≧4 改善 達成率 | 2 週 | 26.7 (4/15) | 18.8 (3/16) | 0 (0/14) | | 25.0 (4/16) | 41.2 (7/17) | 0 (0/18) | | 20.0 (18/90) | 24.2 (22/91) | 6.7 (6/90) | |
| | 4 週 | 20.0 (3/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/14) | | 37.5 (6/16) | 70.6 (12/17) | 11.1 (2/18) | | 34.4 (31/90) | 42.9 (39/91) | 7.8 (7/90) | |
| | 8 週 | 33.3 (5/15) | 62.5 (10/16) | 0 (0/14) | | 43.8 (7/16) | 82.4 (14/17) | 11.1 (2/18) | | 43.3 (39/90) | 48.4 (44/91) | 8 9 (8/90) | |
| | 16 週 | 33.3 (5/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/14) | | 56.3 (9/16) | 82.4 (14/17) | 16.7 (3/18) | | 41.1 (37/90) | 47.3 (43/91) | 12.2 (11/90) | |
| | 32 週 | 40.0 (6/15) | 50.0 (8/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 31.3 (5/16) | 82.4 (14/17) | 40.0 (2/5) | 33.3 (2/6) | 44.3 (39/88) | 62.5 (55/88) | 50.0 (14/28) | 70.0 (21/30) |
| | 52 週 | 40.0 (6/15) | 43.8 (7/16) | 0 (0/0) | 0 (0/0) | 31.3 (5/16) | 58.8 (10/17) | 40.0 (2/5) | 33.3 (2/6) | 39.8 (35/88) | 51.1 (45/88) | 46.4 (13/28) | 63.3 (19/30) |

%（例数）、※：主要評価項目

a) 以下の例外を規定したノンレスポンダー補完法。なお、救済治療開始以降はすべての評価においてノンレスポンダーとして取り扱うこととされ、プラセボ群で投与 16 週までに救済治療を受けた被験者は、投与 16 週以降の解析には含めないこととされた。
・規定した来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合、当該来院日ではレスポンダーとみなす。
・COVID-19 に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

機構は、以下のように考える。

全身療法を必要とする AD 患者を対象に、本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した M16-045 試験並びに TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討した M16-047 試験において、プラセボ群に対する本剤 15 mg 群及び 30 mg 群の優越性が検証されている。その他の有効性評価項目についても本剤群でプラセボを上回る成績が得られており、また、有効性の維持も認められていることから、AD に対する本剤の有効性は示されている。これらの試験における日本人部分集団の例数は限られているものの、全体集団と明らかな差異は認められておらず、国内長期投与試験である M17-377 試験も M16-047 試験成績と矛盾しない成績が得られていることを踏まえると、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性は期待できる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.3　安全性について

申請者は、AD 患者を対象とした国内外のプラセボ対照試験 5 試験（M16-048 試験、M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験、M18-891 試験[19)]）を併合した安全性成績（プラセボ対照 5 試験併合データ）、AD 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験 4 試験（M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験、M18-891 試験）を併合した長期安全性成績（長期 4 試験併合データ）、並びに PsA 患者及び RA 患者を対象とした国内外の臨床試験[20)]成績の併合データ等に基づき、AD 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

#### 7.R.3.1　安全性の概要

AD 患者、PsA 患者及び RA 患者を対象とした国内外臨床試験における本剤の安全性の概要は表 29、本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。AD 患者を対象とした臨床試験では、全般的な事象として、有害事象及び副作用の発現が 30 mg 投与時に 15 mg 投与時を上回る傾向が認められ、本剤投与に関連する可能性のある事象でも、帯状疱疹、貧血、ヘモグロビン値減少、好中球減少症、血中クレアチニンホスホキナーゼ上昇、ざ瘡等が用量依存的に認められたが、ざ瘡（後述）及び皮膚感染症（7.R.3.2 参照）を除き、いずれの用量についても既承認の PsA 及び RA 患者における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められなかった。また、悪性腫瘍についても 15 mg 投与例と比較して 30 mg 投与例で多く認められたが、長期 4 試験併合データで認められた悪性腫瘍の 58.8%（10/17 例）は、皮膚疾患患者で一定程度認められる NMSC であり、NMSC を除く悪性腫瘍の年齢及び性別で調整した標準化罹患比［95%CI］は 15 mg 投与例 0.56［0.07, 2.04］、30 mg 投与例 1.22［0.40, 2.84］、本剤投与全例 0.92［0.37, 1.89］であったことから、そのリスクは一般集団で予測される範囲内であった。ざ瘡については、発現機序が不明で、PsA 患者及び RA 患者と比較して AD 患者で発現が顕著に高かったものの、大部分の事象は軽症～中等症で、通常診療における処置で対応可能な事象であったこと、現行の添付文書等においてざ瘡を本剤の副作用として記載し、十分な観察と事象発現後には適切な処置を行う旨の注意喚起を行っていることから、新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

日本人 AD 患者における本剤の安全性の概要は表 31 のとおりであり、帯状疱疹を除き、全体集団にお

---

19) M16-045 試験と同様のデザインの海外第Ⅲ相試験

20) PsA 患者を対象とした臨床試験：M15-572 試験及び M15-554 試験、RA 患者を対象とした臨床試験：M13-537 試験、M13-538 試験、M13-550 試験、M13-542 試験、M13-545 試験、M13-549 試験、M14-465 試験、M14-663 試験及び M15-555 試験（9 試験併合データ）

ける安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められなかった。帯状疱疹については、全体集団と比較して日本人部分集団で発現が高い傾向が認められたが、既承認の PsA 患者及び RA 患者対象の臨床試験においても同様の傾向が認められており[21)]（令和 3 年 4 月 9 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」及び令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）、日本人 AD 患者に特有の新たな安全性上の懸念ではない。

表 29　本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

| 対象疾患 | AD | | | | | | PsA[a)] | | RA[a)] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 併合データ | プラセボ対照 5 試験併合データ（投与 16 週まで） | | | 長期 4 試験併合データ | | | M15-572 試験及び M15-554 試験 | | 9 試験併合データ | | |
| 投与群 | 15 mg | 30 mg | プラセボ | 15 mg[b)] | 30 mg[b)] | 本剤投与全例[c)] | 15 mg[b)] | プラセボ | 7.5 mg | 15 mg | プラセボ |
| 例数 | 990 | 997 | 992 | 1,372 | 1,380 | 2,752 | 907 | 635 | 226 | 2,883 | 1,621 |
| 総曝露期間 | 298.6 | 300.6 | 282.2 | 1,407.0 | 1,446.5 | 2,853.5 | 1,247.2 | 268.7 | 228.5 | 3,421.6 | 389.6 |
| 有害事象 | 625 (63.1)<br>381.0 | 688 (69.0)<br>461.9 | 566 (57.1)<br>331.9 | 1,001 (73.0)<br>191 1 | 1,086 (78.7)<br>254.2 | 2,087 (75.8)<br>219.5 | 728 (82.3)<br>177.2 | 391 (61.6)<br>248.3 | 166 (73.5)<br>316.8 | 2,260 (78.4)<br>170.4 | 784 (48.4)<br>288.8 |
| 重篤な有害事象 | 20 (2.0)<br>6.8 | 20 (2.0)<br>6.7 | 27 (2.7)<br>9.7 | 70 (5.1)<br>5.1 | 79 (5.7)<br>5.6 | 149 (5.4)<br>5.4 | 86 (9.5)<br>7.2 | 17 (2.7)<br>6.4 | 24 (10.6)<br>11.2 | 334 (11.6)<br>10.3 | 31 (1 9)<br>8.0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 2 (0.2)<br>0.2 | 2 (0.3)<br>0.7 | 0 | 18 (0.6)<br>0.5 | 3 (0.2)<br>0.8 |
| 中止に至った有害事象 | 23 (2.3)<br>7.7 | 27 (2.7)<br>9.0 | 35 (3.5)<br>12.4 | 58 (4.2)<br>4.1 | 63 (4.6)<br>4.4 | 121 (4.4)<br>4.3 | 63 (6.9)<br>5.1 | 24 (3.8)<br>9.0 | 14 (6.2)<br>6.2 | 211 (7.3)<br>6.2 | 35 (2 2)<br>9.0 |
| 副作用 | 310 (31.3)<br>131.9 | 391 (39.2)<br>179.1 | 196 (19.8)<br>79.9 | 538 (39.2)<br>55.6 | 664 (48.1)<br>77.3 | 1,202 (43.7)<br>65.8 | 400 (44.1)<br>47.2 | 173 (27.2)<br>78.4 | 112 (49.6)<br>110.5 | 1,244 (43.1)<br>52.8 | 347 (21.4)<br>102 2 |

上段：例数（%）、下段：曝露期間[d)]で調整した 100 人･年当たりの発現例数、総曝露期間：人･年
a) 既承認用法・用量の成績のみ記載、b) プラセボからの切換え例を含む、c) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例
d) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

[21)] PsA 患者対象の M15-572 試験及び M13-554 試験における本剤投与全例での帯状疱疹の発現割合［%（例数）］：全体集団 6.2%（114/1828 例）、日本人部分集団 22.4%（11/49 例）、RA 患者対象の 9 試験併合データにおける本剤投与全例での帯状疱疹の発現割合［%（例数）］：全体集団 6.2%（287/4638 例）、日本人部分集団 18.1%（67/371 例）

表 30　本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| 対象疾患 | AD | | | | | | PsA[a] | | RA[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 併合データ | プラセボ対照 5 試験併合データ（投与 16 週まで） | | | 長期 4 試験併合データ | | | M15-572 試験及び M15-554 試験 | | 9 試験併合データ | | |
| 投与群 | 15 mg | 30 mg | プラセボ | 15 mg[b] | 30 mg[b] | 本剤投与全例[c] | 15 mg[b] | プラセボ | 7.5 mg | 15 mg | プラセボ |
| 例数 | 990 | 997 | 992 | 1,372 | 1,380 | 2,752 | 907 | 635 | 226 | 2,883 | 1,621 |
| 総曝露期間（人･年） | 298.6 | 300.6 | 282.2 | 1,407.0 | 1,446.5 | 2,853.5 | 1,247.2 | 268.7 | 228.5 | 3,421.6 | 389.6 |
| 感染症 | 377 (38.1)<br>164.3 | 423 (42.4)<br>190.3 | 296 (29.8)<br>128.4 | 718 (52.3)<br>88.2 | 773 (56.0)<br>101.5 | 1,491 (54.2)<br>94.6 | 528 (58.2)<br>75.6 | 213 (33.5)<br>98.0 | 114 (50.4)<br>113.7 | 1,470 (51.0)<br>68.2 | 356 (22.0)<br>103.6 |
| 重篤な感染症 | 7 (0.7)<br>2.4 | 5 (0.5)<br>1.7 | 5 (0.5)<br>1.8 | 30 (2.2)<br>2.2 | 37 (2.7)<br>2.6 | 67 (2.4)<br>2.4 | 27 (3.0)<br>2.2 | 5 (0.8)<br>1.9 | 10 (4.4)<br>4.4 | 98 (3.4)<br>2.9 | 8 (0.5)<br>2 1 |
| 肺炎 | 4 (0.4)<br>1.3 | 6 (0.6)<br>2.0 | 5 (0.5)<br>1.8 | 27 (2.0)<br>1.9 | 32 (2.3)<br>2.2 | 59 (2.1)<br>2.1 | 37 (4.1)<br>3.0 | 4 (0.6)<br>1.5 | 5 (2.2)<br>2.2 | 152 (5.3)<br>4.5 | 9 (0.6)<br>2 3 |
| ニューモシスチス肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1)<br>0 5 |
| 活動性／潜在結核 | 0 | 0 | 0 | 9 (0.7)<br>0.6 | 10 (0.7)<br>0.7 | 19 (0.7)<br>0.7 | 9 (1.0)<br>0.7 | 0 | 0 | 67 (2.3)<br>2.0 | 0 |
| 日和見感染症 | 9 (0.9)<br>3.0 | 8 (0.8)<br>2.7 | 4(0.4)<br>1.4 | 28 (2.0)<br>2.0 | 29 (2.1)<br>2.0 | 57 (2.1)<br>2.0 | 11 (1.2)<br>0.9 | 0 | 2 (0.9)<br>0.9 | 26 (0.9)<br>0.8 | 4 (0.2)<br>1.0 |
| 帯状疱疹 | 14 (1.4)<br>4.7 | 18 (1.8)<br>6.0 | 5 (0.5)<br>1.8 | 56 (4.1)<br>4.1 | 88 (6.4)<br>6.3 | 144 (5.2)<br>5.2 | 42 (4.6)<br>3.4 | 5 (0.8)<br>1.9 | 17 (7.5)<br>7.8 | 124 (4.3)<br>3.7 | 6 (0.4)<br>1 5 |
| B 型肝炎ウイルスの再活性化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1)<br><0 1 | 0 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 0 |
| 悪性腫瘍 | 3 (0.3)<br>1.0 | 6 (0.6)<br>2.0 | 0 | 6 (0.4)<br>0.4 | 11 (0.8)<br>0.8 | 17 (0.6)<br>0.6 | 17 (1.9)<br>1.4 | 1 (0.2)<br>0.4 | 1 (0.4)<br>0.4 | 37 (1.3)<br>1.1 | 4 (0.2)<br>1.0 |
| NMSC | 3 (0.3)<br>1.0 | 2 (0.2)<br>0.7 | 0 | 4 (0.3)<br>0.3 | 6 (0.4)<br>0.4 | 10 (0.4)<br>0.4 | 9 (1.0)<br>0.7 | 1 (0.2)<br>0.4 | 0 | 10 (0.3)<br>0.3 | 2 (0.1)<br>0 5 |
| NMSC を除く悪性腫瘍 | 0 | 4 (0.4)<br>1.3 | 0 | 2 (0.1)<br>0.1 | 5 (0.4)<br>0.3 | 7 (0.3)<br>0.2 | 9 (1.0)<br>0.7 | 0 | 1 (0.4)<br>0.4 | 28 (1.0)<br>0.8 | 2 (0.1)<br>0 5 |
| 消化管穿孔 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 1 (0.1)<br><0 1 | 0 | 0 | 6 (0.2)<br>0.2 | 0 |
| 間質性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1)<br><0 1 | 0 | 0 | 2 (<0.1)<br><0.1 | 0 |
| 脂質異常症 | 13 (1.3)<br>4.4 | 16 (1.6)<br>5.4 | 6 (0.6)<br>2.1 | 32 (2.3)<br>2.3 | 40 (2.9)<br>2.8 | 72 (2.6)<br>2.6 | 46 (5.1)<br>3.8 | 12 (1.9)<br>4.5 | 22 (9.7)<br>10.8 | 242 (8.4)<br>7.6 | 19 (1 2)<br>4 9 |
| MACE | 1 (0.1)<br>0.3 | 0 | 0 | 3 (0.2)<br>0.2 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 4 (0.1)<br>0.1 | 4 (0.4)<br>0.3 | 1 (0.2)<br>0.4 | 1 (0.4)<br>0.4 | 16 (0.6)<br>0.5 | 4 (0.2)<br>1.0 |
| 静脈血栓塞栓症 | 0 | 0 | 1 (0.1)<br>0.4 | 2 (0.1)<br>0.1 | 0 | 2 (<0.1)<br><0.1 | 4 (0.4)<br>0.3 | 1 (0.2)<br>0.4 | 1 (0.4)<br>0.4 | 17 (0.6)<br>0.5 | 1 (<0.1)<br>0 3 |
| 貧血 | 3 (0.3)<br>1.0 | 14 (1.4)<br>4.7 | 4 (0.4)<br>1.4 | 15 (1.1)<br>1.1 | 41 (3.0)<br>2.9 | 56 (2.0)<br>2.0 | 23 (2.5)<br>1.9 | 6 (0.9)<br>2.2 | 4 (1.8)<br>1.8 | 123 (4.3)<br>3.7 | 28 (1.7)<br>7 2 |
| ヘモグロビン値減少 | 1 (0.1)<br>0.3 | 3 (0.3)<br>1.0 | 1 (0.1)<br>0.4 | 5 (0.4)<br>0.4 | 14 (1.0)<br>1.0 | 19 (0.7)<br>0.7 | 2 (0.2)<br>0.2 | 2 (0.3)<br>0.7 | 0 | 21 (0.7)<br>0.6 | 3 (0.2)<br>0.8 |
| 好中球数減少 | 11 (1.1)<br>3.7 | 30 (3.0)<br>10.2 | 3 (0.3)<br>1.1 | 24 (1.7)<br>1.7 | 41 (3.0)<br>2.9 | 65 (2.4)<br>2.3 | 19 (2.1)<br>1.5 | 2 (0.3)<br>0.7 | 5 (2.2)<br>2.2 | 84 (2.9)<br>2.5 | 5 (0.3)<br>1 3 |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.1)<br>0.3 | 1 (0.1)<br>0.4 | 0 | 2 (0.1)<br>0.1 | 2 (<0.1)<br><0.1 | 2 (0.2)<br>0.2 | 2 (0.3)<br>0.7 | 1 (0.4)<br>0.4 | 13 (0.5)<br>0.4 | 1 (<0.1)<br>0 3 |
| リンパ球数減少 | 2 (0.2)<br>0.7 | 3 (0.3)<br>1.0 | 3 (0.3)<br>1.1 | 4 (0.3)<br>0.3 | 10 (0.7)<br>0.7 | 14 (0.5)<br>0.5 | 16 (1.8)<br>1.3 | 5 (0.8)<br>1.9 | 7 (3.1)<br>3.1 | 59 (2.0)<br>1.7 | 18 (1 1)<br>4.7 |
| 横紋筋融解症、ミオパチー | 1 (0.1)<br>0.3 | 0 | 1 (0.1)<br>0.4 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ上昇 | 42 (4.2)<br>14.4 | 52 (5.2)<br>17.9 | 21 (2.1)<br>7.5 | 80 (5.8)<br>6.0 | 124 (9.0)<br>9.2 | 204 (7.4)<br>7.6 | 84 (9.3)<br>7.3 | 10 (1.6)<br>3.7 | 9 (4.0)<br>4.1 | 160 (5.5)<br>4.9 | 10 (0.6)<br>2.6 |
| 肝障害 | 16 (1.6)<br>5.4 | 16 (1.6)<br>5.4 | 12 (1.2)<br>4.3 | 51 (3.7)<br>3.7 | 68 (4.9)<br>4.9 | 119 (4.3)<br>4.3 | 99 (10.9)<br>8.6 | 19 (3.0)<br>7.2 | 15 (6.6)<br>7.0 | 249 (8.6)<br>7.7 | 50 (3 1)<br>13.0 |
| 腎機能障害 | 1 (0.1)<br>0.3 | 0 | 0 | 1 (<0.1)<br><0.1 | 2 (0.1)<br>0.1 | 3 (0.1)<br>0.1 | 3 (0.3)<br>0.2 | 2 (0.3)<br>0.7 | 1 (0.4)<br>0.4 | 13 (0.5)<br>0.4 | 2 (0.1)<br>0 5 |
| うつ病（自殺又は自傷行為を除く） | 9 (0.9)<br>3.0 | 9 (0.9)<br>3.0 | 7 (0.2)<br>2.5 | 21 (1.5)<br>1.5 | 20 (1.4)<br>1.4 | 41 (1.5)<br>1.5 | 16 (1.8)<br>1.3 | 5 (0.8)<br>1.9 | 0 | 37 (1.3)<br>1.1 | 7 (0.4)<br>1.8 |
| 自殺又は自傷行為 | 3 (0.3)<br>1.0 | 2 (0.2)<br>0.7 | 2 (0.2)<br>0.7 | 4 (0.3)<br>0.3 | 2 (0.1)<br>0.1 | 6 (0.2)<br>0.2 | 16 (1.8)<br>1.3 | 5 (0.8)<br>1.9 | 0 | 39 (1.4)<br>1.1 | 7 (0.4)<br>1.8 |
| ざ瘡 | 98 (9.9)<br>35.0 | 155 (15.5)<br>57.2 | 25 (2.5)<br>9.0 | 179 (13.0)<br>14.3 | 290 (21.0)<br>24.3 | 469 (17.0)<br>19.2 | 10 (1.1)<br>0.8 | 2 (0.3)<br>0.7 | 3 (1.3)<br>1.3 | 22 (0.8)<br>0.6 | 2 (0.1)<br>0 5 |

上段：例数（%）、下段：曝露期間[d]で調整した 100 人･年当たりの発現例数

a) 既承認用法・用量の成績のみ記載、b) プラセボからの切換え例を含む、c) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

d) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

表 31　日本人 AD 患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 併合データ | プラセボ対照 5 試験併合データ（投与 16 週まで） | | | 長期 4 試験併合データ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 15 mg | 30 mg | プラセボ | 15 mg[a)] | 30 mg[a)] | 本剤投与全例[b)] |
| 例数 | 125 | 127 | 124 | 177 | 181 | 358 |
| 総曝露期間（人･年） | 37.9 | 38.0 | 35.9 | 225.5 | 228.3 | 453.8 |
| 有害事象の概略 | | | | | | |
| 有害事象 | 72 (57.6)<br>289.2 | 79 (62.2)<br>379.6 | 57 (46.0)<br>218.8 | 140 (79.1)<br>166.5 | 150 (82.9)<br>235.0 | 290 (81.0)<br>196.1 |
| 重篤な有害事象 | 1 (0.8)<br>2.6 | 2 (1.6)<br>5.3 | 3 (2.4)<br>8.4 | 10 (5.6)<br>4.6 | 6 (3.3)<br>2.7 | 16 (4 5)<br>3.6 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中止に至った有害事象 | 2 (1.6)<br>5.3 | 2 (1.6)<br>5.3 | 6 (4.8)<br>16.7 | 7 (4.0)<br>3 1 | 6 (3.3)<br>2.6 | 13 (3.6)<br>2.9 |
| 副作用 | 19 (15.2)<br>56.0 | 36 (28.3)<br>116.4 | 15 (12.1)<br>45.1 | 67 (37.9)<br>39.3 | 77 (42.5)<br>49.8 | 144 (40.2)<br>44.3 |
| 本剤投与に関連する可能性のある有害事象 | | | | | | |
| 感染症 | 49 (39.2)<br>165.9 | 49 (38.6)<br>169.9 | 37 (29.8)<br>122 5 | 108 (61.0)<br>87.0 | 118 (65.2)<br>105.1 | 226 (63.1)<br>95.6 |
| 　重篤な感染症 | 0 | 1 (0.8)<br>2.7 | 0 | 5 (2.8)<br>2 2 | 5 (2.8)<br>2.2 | 10 (2.8)<br>2.2 |
| 　肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1)<br>0 9 | 1 (0.6)<br>0.4 | 3 (0.8)<br>0.7 |
| 　ニューモシスチス肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6)<br>0.4 | 0 | 1 (0.3)<br>0.2 |
| 　活動性／潜在結核 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 　日和見感染症 | 4 (3.2)<br>10.6 | 1 (0.8)<br>2.7 | 1 (0.8)<br>2.8 | 11 (6 2)<br>5.0 | 8 (4.4)<br>3.6 | 19 (5.3)<br>4.3 |
| 　帯状疱疹 | 1 (0.8)<br>2.6 | 4 (3.1)<br>10.7 | 0 | 15 (8 5)<br>7.0 | 25 (13.8)<br>11.8 | 40 (11.2)<br>9.4 |
| B 型肝炎ウイルスの再活性化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6)<br>0.4 | 0 | 1 (0.3)<br>0.2 |
| 　NMSC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 　NMSC を除く悪性腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6)<br>0.4 | 0 | 1 (0.3)<br>0.2 |
| 消化管穿孔 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 間質性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脂質異常症 | 0 | 0 | 1 (0.8)<br>2.8 | 3 (1.7)<br>1 3 | 0 | 3 (0.8)<br>0.7 |
| MACE | 1 (0.8)<br>2.6 | 0 | 0 | 1 (0.6)<br>0.4 | 0 | 1 (0.3)<br>0.2 |
| 静脈血栓塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 1 (0.8)<br>2.7 | 1 (0.8)<br>2.8 | 4 (2.3)<br>1.8 | 6 (3.3)<br>2.7 | 10 (2.8)<br>2.2 |
| ヘモグロビン値減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6)<br>0.4 | 3 (1.7)<br>1.3 | 4 (1.1)<br>0.9 |
| 好中球数減少 | 1 (0.8)<br>2.7 | 4 (3.1)<br>10.8 | 0 | 2 (1.1)<br>0 9 | 6 (3.3)<br>2.7 | 8 (2.2)<br>1.8 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (0.8)<br>2.8 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6)<br>0.4 | 1 (0.3)<br>0.2 |
| 横紋筋融解症、ミオパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ上昇 | 1 (0.8)<br>2.6 | 2 (1.6)<br>5.3 | 1 (0.8)<br>2.8 | 3 (1.7)<br>1 3 | 10 (5.5)<br>4.5 | 13 (3.6)<br>2.9 |
| 肝障害 | 1 (0.8)<br>2.7 | 2 (1.6)<br>5.3 | 0 | 8 (4.5)<br>3.7 | 12 (6.6)<br>5.5 | 20 (5.6)<br>4.6 |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| うつ病（自殺又は自傷行為を除く） | 1 (0.8)<br>2.6 | 0 | 0 | 2 (1.1)<br>0 9 | 0 | 2 (0.6)<br>0.4 |
| 自殺又は自傷行為 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 13 (10.4)<br>36.9 | 25 (19.7)<br>75.6 | 8 (6.5)<br>22.9 | 33 (18.6)<br>17.1 | 57 (31.5)<br>32.8 | 90 (25.1)<br>24.6 |

上段：例数（%）、下段：曝露期間[c)]で調整した 100 人･年当たりの発現例数
a) プラセボからの切換え例を含む、b) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例
c) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

本剤の製造販売後の安全性情報から、国内外の市販後（2019 年 8 月 16 日～2021 年 2 月 17 日）に報告された有害事象 28,244 報 64,427 件（うち国内報告 170 例 271 件）において、新たな安全性上の懸念は認められておらず、また、肺炎、帯状疱疹を含む感染症や、間質性肺炎等の医薬品リスク管理計画書で設定された安全性検討事項の変更が必要な状況も認められていない。

以上より、後述する皮膚感染症を除き、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、AD 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

### 7.R.3.2　皮膚感染症

AD 患者、PsA 患者及び RA 患者を対象とした国内外臨床試験における皮膚感染症の発現状況は表 32 のとおりであり、AD 患者における皮膚細菌感染症及び皮膚真菌感染症の発現に投与群間で明らかな違いは認められなかったが、皮膚ウイルス感染症の発現は、プラセボ群と比較し本剤群で高く、用量依存的であった。長期 4 試験併合データにおける重篤な皮膚ウイルス感染症は 15 mg 投与例 0.5%（7/1,372 例）、30 mg 投与例 0.7%（10/1,380 例）に認められ、このうち 15 mg 投与例 6 例（ヘルペス性状湿疹 3 例、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹各 1 例）、30 mg 投与例 10 例（帯状疱疹 4 例、単純ヘルペス 3 例、ヘルペス性状湿疹 2 例、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。また、既承認の PsA 患者及び RA 患者と比較して、AD 患者では皮膚細菌感染症及び皮膚ウイルス感染症の発現が多く認められたが、これは AD 患者では皮膚細菌感染症のリスクが増加すること（Br J Dermatol 2020; 182: 1331-42）や、単純ヘルペスウイルス感染症及びヘルペス性状湿疹が AD 患者で多く認められることによる影響と考える。日本人 AD 患者における皮膚感染症の発現状況は表 33 のとおりであり、全体集団と明らかな差異は認められなかった。

以上の臨床試験成績、並びに AD 患者では皮膚バリア機能及び皮膚免疫活性が低下していること等を踏まえ、本剤を AD 患者へ投与する際には、十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意する旨を添付文書等で注意喚起する予定である。

表 32　皮膚感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

| 対象疾患 | AD | | | | | | PsA[a] | | RA[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 併合データ | プラセボ対照 5 試験併合データ（投与 16 週まで） | | | 長期 4 試験併合データ | | | M15-572 試験及び M13-554 試験 | | 9 試験併合データ | | |
| 投与群 | 15 mg | 30 mg | プラセボ | 15 mg[b] | 30 mg[b] | 本剤投与全例[c] | 15 mg[b] | プラセボ | 7.5 mg | 15 mg | プラセボ |
| 例数 | 990 | 997 | 992 | 1,372 | 1,380 | 2,752 | 907 | 635 | 226 | 2,883 | 1,621 |
| 総曝露期間（人･年） | 298.6 | 300.6 | 282.2 | 1,407.0 | 1,446.5 | 2,853.5 | 1,247.2 | 268.7 | 228.5 | 3,421.6 | 389.6 |
| 皮膚細菌感染症 | 68 (6.9)<br>23.8 | 72 (7.2)<br>25.0 | 73 (7.4)<br>27.2 | 163 (11.9)<br>12.6 | 182 (13.2)<br>14.0 | 345 (12.5)<br>13.3 | 49 (5.4)<br>4.1 | 9 (1.4)<br>3.4 | 10 (4.4)<br>4.7 | 100 (3.5)<br>3.0 | 16 (1.0)<br>4.1 |
| 皮膚真菌感染症 | 12 (1.2)<br>4.0 | 10 (1.0)<br>3.3 | 6 (0.6)<br>2.1 | 41 (3.0)<br>3.0 | 60 (4 3)<br>4 3 | 101 (3.7)<br>3.6 | 28 (3.1)<br>2.3 | 4 (0.6)<br>1 5 | 5 (2.2)<br>2.2 | 58 (2.0)<br>1.7 | 7 (0.4)<br>1.8 |
| 皮膚ウイルス感染症 | 64 (6.5)<br>22.2 | 108 (10.8)<br>38.3 | 25 (2.5)<br>9.0 | 171 (12.5)<br>13.3 | 250 (18.1)<br>19.9 | 421 (15.3)<br>16.6 | 66 (7.3)<br>5.5 | 12 (1 9)<br>4 5 | 27 (11.9)<br>13.4 | 199 (6.9)<br>6.0 | 16 (1.0)<br>4.1 |
| 単純ヘルペスウイルス感染症[d] | 40 (4.0)<br>13.7 | 80 (8.0)<br>27.9 | 17 (1.7)<br>6.1 | 91 (6.6)<br>6.8 | 146 (10.6)<br>11.1 | 237 (8.6)<br>8.9 | 28 (3.1)<br>2.3 | 8 (1.3)<br>3.0 | 11 (4.9)<br>5.2 | 80 (2.8)<br>2.4 | 10 (0.6)<br>2.6 |
| ヘルペス性状湿疹[e] | 9 (0.9)<br>3.0 | 8 (0.8)<br>2.7 | 4 (0.4)<br>1.4 | 27 (2.0)<br>1 9 | 28 (2.0)<br>2.0 | 55 (2.0)<br>2.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

上段：例数（%）、下段：曝露期間[f]で調整した 100 人･年当たりの発現例数
a) 既承認用法・用量の成績のみ記載、b) プラセボからの切換え例を含む、c) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例、
d) 陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペス、ヘルペス性直腸炎、e) カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、
f) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

表 33　日本人 AD 患者における皮膚感染症の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

| 併合データ | プラセボ対照 5 試験併合データ（投与 16 週まで） | | | 長期 4 試験併合データ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 15 mg | 30 mg | プラセボ | 15 mg[a)] | 30 mg[a)] | 本剤投与全例[b)] |
| 例数 | 125 | 127 | 124 | 177 | 181 | 358 |
| 総曝露期間（人･年） | 37.9 | 38.0 | 35.9 | 225.5 | 228.3 | 453.8 |
| 皮膚細菌感染症 | 10 (8.0)<br>27.7 | 8 (6.3)<br>21.9 | 13 (10 5)<br>38.2 | 33 (18.6)<br>16.5 | 28 (15.5)<br>13.8 | 61 (17.0)<br>15.2 |
| 皮膚真菌感染症 | 0 | 1 (0.8)<br>2.7 | 3 (2.4)<br>8.5 | 7 (4.0)<br>3.2 | 11 (6.1)<br>5.0 | 18 (5.0)<br>4.1 |
| 皮膚ウイルス感染症 | 9 (7.2)<br>24.7 | 14 (11.0)<br>39.7 | 4 (3.2)<br>11.3 | 37 (20.9)<br>18.5 | 45 (24.9)<br>24.1 | 82 (22.9)<br>21.2 |
| 単純ヘルペスウイルス感染症[c)] | 5 (4.0)<br>13.6 | 8 (6.3)<br>22.0 | 4 (3.2)<br>11.2 | 17 (9.6)<br>7.9 | 16 (8.8)<br>7.6 | 33 (9.2)<br>7.8 |
| ヘルペス性状湿疹[d)] | 4 (3.2)<br>10.6 | 1 (0.8)<br>2.7 | 1 (0.8)<br>2.8 | 10 (5.6)<br>4.5 | 8 (4.4)<br>3.6 | 18 (5.0)<br>4.1 |

上段：例数（%）、下段：曝露期間[e)]で調整した 100 人･年当たりの発現例数
a) プラセボからの切換え例を含む、b) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例、
c) 陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペス、ヘルペス性直腸炎、
d) カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、
e) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

以上、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 における検討を踏まえ、機構は、以下のように考える。

AD では、皮膚バリア機能の低下、皮膚免疫活性の低下により、細菌、真菌、ウイルス感染症を合併しやすいとされている（AD 診療ガイドライン 2018）。しかしながら、本剤の AD 患者を対象とした臨床試験において、皮膚ウイルス感染症の発現は既承認効能・効果と比較して多いだけでなく、プラセボ群と比較して本剤群で多く発現し、また、用量依存的な傾向を示していること、さらに、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚感染症も一定数認められていること等から、免疫抑制作用を有する本剤について、現行の添付文書における感染症に係る注意喚起に加えて、皮膚感染症の発現に注意する旨を新たに注意喚起するとともに、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

皮膚感染症以外の安全性リスクについては、患者背景、併用薬等が試験間で異なるため直接の比較に限界はあるものの、提出された臨床試験成績及び国内外の市販後安全性情報を踏まえると、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、AD 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている安全対策を AD においても実施することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.4　臨床的位置付けについて

申請者は、AD 治療において想定され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。

AD の薬物療法は重症度に基づいた段階的な治療が推奨されており、保湿外用薬の継続的な使用の下、TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による管理が基本とされ、これらの外用療法で効果が不十分な場合、シクロスポリン内服等の全身療法が実施されるが、シクロスポリン内服については長期使用での安全性への懸念から、短期間投与や間歇投与が推奨されている（AD 診療ガイドライン 2018）。また、近年では、デュピルマブ（遺伝子組換え）及びバリシチニブが AD に係る効能で承認され、全身療法としての新たな治療選択肢となっている。

以上のような治療体系を踏まえ、十分な外用療法によっても一定の疾患活動性を有し、全身療法を必要とするAD患者を対象とした臨床試験を実施し（7.R.1参照）、当該患者集団において、本剤投与による有効性及び安全性が確認されている（7.R.2及び7.R.3参照）ことから、本剤は既承認のADに対する全身性治療薬と同様に、抗炎症外用薬による適切な治療を行っても十分な効果が得られない患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

外用療法との併用について、保湿外用薬は皮膚のバリア機能を回復・維持するために重要であり、本剤の臨床試験でも連日使用することと規定していたことから、本剤投与時には保湿外用薬を継続使用する必要があり、添付文書においてその旨の注意喚起を行う。一方、抗炎症外用薬については、単独投与試験（M16-045試験）及びTCS併用試験（M16-047試験、M17-377試験）において、TCS併用の有無に依らず本剤の有効性が同様に確認されていることから、病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬との併用が適切に考慮されることが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイル並びにADに対する治療体系を踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤は既承認のJAK阻害薬等の全身性治療薬と同様の位置付けの薬剤となることが想定される。

併用薬について、臨床試験では、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は認められていないものの、本邦においては保湿外用薬と抗炎症外用薬の併用がADの標準療法とされていることを踏まえると、本剤は、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬と併用することが適切である。また、本剤は免疫抑制作用を有することから、本剤とADに対する生物製剤、他の経口JAK阻害薬、シクロスポリン等の免疫抑制剤との併用は避ける旨等、既承認のADに対するJAK阻害薬と同様の注意喚起を行うことが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

**7.R.5　効能・効果について**

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3及び7.R.4における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定することは適切であり、ADに対して使用される既承認のJAK阻害薬及び生物製剤と同様に、添付文書において、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

- TCS、TCI等の抗炎症外用薬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投与する
- 原則として本剤投与時にはADの病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用する
- 本剤投与時も保湿外用薬を継続使用する

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、ADの診断及び治療に精通した医師が使用する旨を注意喚起することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.6　用法・用量について

申請者は、本剤の AD における用法・用量について以下のように説明している。

＜成人に対する用法・用量について＞

以下の①～③に示す臨床試験成績及び国内外のガイドラインにおける記載を踏まえ、申請時には本剤の用法・用量を 15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与とすることが適切として申請した。しかしながら、審査の過程で用法・用量の適切性を再検討した結果、一部の有害事象は用量依存的な発現傾向が認められている一方で、15 mg 投与でも臨床的に意義のある有効性が認められているとの結論に至った。また、以下の④に示すとおり、15 mg 投与例に対して 30 mg 投与による増量効果が期待できることも踏まえ、本剤の通常用量を 15 mg の 1 日 1 回投与とし、患者の状態に応じて 30 mg が投与可能となる用法・用量に変更することが適切と判断した。なお、65 歳以上の部分集団では、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、重篤な感染症、貧血等の発現が、15 mg 投与より 30 mg 投与で高い傾向が認められた[22]こと等を踏まえ、65 歳以上の高齢者には本剤 15 mg を投与する旨を注意喚起する予定である。

① M16-045 試験及び M16-047 試験では、本剤 15 mg 及び 30 mg のいずれの用量についても、プラセボに対する優越性が検証され、その他の有効性評価項目でも投与期間を通してプラセボを上回る改善効果が認められた（表 12、表 18、表 27、表 28）。2 用量の比較に関しては、複数の有効性評価項目で 15 mg 群と比較して 30 mg 群の有効性が高い傾向が認められた（表 27、表 28）。また、M17-377 試験においても同様の傾向が認められた（表 28）。

② 安全性については、本剤 15 mg 及び 30 mg のいずれも忍容性は許容可能であった（7.R.3 参照）が、有害事象、副作用や帯状疱疹等の一部の事象の発現は、15 mg 投与と比較し 30 mg 投与で高い傾向が認められ（表 29、表 30）、日本人部分集団においても同様の傾向が認められた（表 31）。

③ 国内外の診療ガイドラインにおいて、AD 治療では重症度のみならず、患者の年齢、治療歴、合併症等の患者背景や、治療に対する患者の希望も勘案した上で、個々の患者の状態に基づいた治療を選択することが重要とされている（AD 診療ガイドライン 2018、J Am Acad Dermatol 2014; 71: 327-49）。

④ M16-048 試験の第 2 期に EASI-50 非達成となり、救済治療で本剤 30 mg が盲検下で投与された被験者の EASI-75 達成率の推移は表 34 のとおりであった。結果解釈に注意は必要であるが、いずれの集団においても、救済治療開始後に EASI-75 達成率の改善傾向が認められた。

表 34　救済治療（本剤 30 mg 投与）を受けた被験者における EASI-75 達成率（M16-048 試験、OC）

| 投与群<br>第 1 期→第 2 期 | 第 2 期<br>開始時 | 救済治療<br>開始時 | 救済治療<br>開始 8 週後 | 投与群<br>第 1 期→第 2 期 | 第 2 期<br>開始時 | 救済治療<br>開始時 | 救済治療<br>開始 8 週後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P → P | 0 (0/8) | 0 (0/8) | 50 (4/8) | P → 30 mg | 0 (0/1) | 0 (0/1) | 100 (1/1) |
| 7.5 mg → P | 23 (3/13) | 0 (0/13) | 58 (7/12) | 7.5 mg → 7.5 mg | 9 (1/11) | 0 (0/11) | 30 (3/10) |
| 15 mg → P | 65 (11/17) | 0 (0/17) | 94 (15/16) | 15 mg → 15 mg | 50 (6/12) | 0 (0/12) | 56 (5/9) |
| 30 mg → P | 77 (10/13) | 0 (0/13) | 69 (9/13) | 30 mg → 30 mg | 67 (2/3) | 0 (0/3) | 33 (1/3) |

%（例数）、P：プラセボ

[22] 長期 4 試験併合データにおける年齢区分別（65 歳未満／65 歳以上）の曝露期間で調整した 100 人･年当たりの各事象の発現件数［①65 歳未満の 15 mg 投与例（1,323 例、総曝露期間 1366.2 人・年）、②65 歳未満の 30 mg 投与例（1,311 例、総曝露期間 1377.0 人・年）、③65 歳以上の 15 mg 投与例（49 例、総曝露期間 40.8 人・年）、④65 歳以上の 30 mg 投与例（69 例、総曝露期間 69.4 人・年）］は次のとおり。重篤な有害事象：①6.7、②6.6、③9.8、④37.4、中止に至った有害事象：①4.4、②4.7、③12.3、④20 2、重篤な感染症：①2.5、②2.8、③0、④10.1、貧血：①1.2、②2.5、③4.9、④21.6。

＜12 歳以上の小児に対する用法・用量について＞

以下の点を踏まえると、現時点で得られている成績から、12 歳以上の小児 AD 患者における本剤の有効性及び安全性プロファイルは成人 AD 患者と同様であり、また、小児 AD 患者に特有の新たな安全性上の懸念も認められていないと考える。

- AD 患者及び健康被験者を対象とした臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析では共変量として年齢及び体重は特定されず（6.2.1 参照）、当該母集団薬物動態モデルを用いて推定した 18 歳未満及び 18 歳以上の AD 患者における本薬の曝露量に、明らかな差異は認められなかった（6.R 参照）。
- M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験の有効性に関する年齢区分別の部分集団解析結果は表 35 のとおりであり、いずれの部分集団においても全体集団と同様の有効性が認められた。
- AD 患者を対象とした国内外の臨床試験における 18 歳未満の部分集団での本剤の安全性の概要は表 36 のとおりであり、例数が限られているため全体の集団（表 29、表 31）との比較に限界はあるが、18 歳未満の集団において明らかな差異は認められなかった。
- JAK-STAT シグナル伝達系の変異マウスでは、骨成長に異常が認められること（JAK-STAT 2013; 2: e23930）、並びに本薬及び他の JAK 阻害薬でも胎児の骨格形成に異常が認められていること（令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「リンヴォック錠 7.5 mg 他」参照）から、JAK-STAT シグナル伝達の阻害は骨の発生及び成長に影響を及ぼす可能性があるが、本剤の臨床試験では以下のとおり、12 歳以上 18 歳未満の AD 患者で成長への影響は認められなかった。
  - 12 歳以上 18 歳未満の被験者における身長のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差〔例数〕）は、プラセボ対照 5 試験併合データで投与 16 週後に 15 mg 群 0.613±1.53 cm（120 例）、30 mg 群 0.634±2.31 cm（117 例）、プラセボ群 0.428±2.22 cm（111 例）、長期 4 試験併合データで投与 52 週後に 15 mg 投与例 1.72±2.66 cm（111 例）、30 mg 投与例 1.65±3.13 cm（111 例）であった。
  - M17-377 試験では、12 歳以上 18 歳未満の被験者における試験中及び試験前（最長で 10 年以上）の身長データを収集し、身長の成長曲線及び成長速度曲線を用いて、体重、前治療、併用薬等の詳細な補足情報を確認しながら成長への影響を個別に評価した結果、29 例全例において本剤投与が成長に影響を及ぼしたと考えられる所見は認められなかった。

しかしながら、臨床試験において一部の有害事象で用量依存的な発現が認められていること、また、新たな投与対象となる小児患者における本剤各用量のベネフィット・リスクバランスを結論付けるには、15 mg については他疾患を含めた安全性データの蓄積がある一方で、30 mg については情報が十分ではない可能性があることを踏まえ、現時点では 12 歳以上の小児患者における用量は 15 mg のみとし、M16-045 試験及び M16-047 試験の追加試験[23)]成績等の追加の安全性データが蓄積された時点で、12 歳以上の小児患者における本剤 30 mg のベネフィット・リスクバランスについて判断する予定である。

また、本剤の投与対象となる 12 歳以上の小児患者の体重要件について、臨床試験では 40 kg 以上と設定していたことから、申請時用法・用量においても同様に設定したが、以下の検討を踏まえ、当該要件を 30 kg 以上へ変更することとした。

---

23) M16-045 試験及び M16-047 試験の主試験と同一デザインの試験であり、主試験の目標例数到達後も、12 歳以上 18 歳未満の AD 患者（主試験及び追加試験の合計で目標例数 180 例〔各群 60 例〕）の組入れを継続することとされ、20[redacted] 年 [redacted] 月時点で登録完了済みである。2 つの試験で計 372 例が参加し現在継続中で、5 年継続するこれらの試験において、身長及び骨成長に関連する有害事象の発現状況も含め、本剤の安全性を引き続きモニタリングする旨を申請者は説明している。

- 小児 AD 患者及び若年性特発性関節炎患者から得られた薬物動態データを用いて更新された母集団薬物動態解析モデルにより体重 30 kg 以上の小児患者における本薬の曝露量を推定した結果、体重 40 kg 以上の成人及び小児患者における曝露量と同程度であった（6.R 参照）。
- AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験では体重 40 kg 未満の成人患者 2 例で本剤 15 mg が投与され、薬物動態サンプルが採取された。いずれの患者も本薬の曝露量は全体集団と類似していると推定され（6.R 参照）、本剤投与後に EASI スコア及び vIGA-AD スコアの改善が認められており、また、重大な安全性上の懸念も認められなかった[24]。

なお、近年報告されている日本人の体重の成長曲線に基づくと、12 歳以上 18 歳未満の日本人の 98%超が体重 30 kg 以上（Clin Pediatr Endocrinol 2016; 25: 71-6）とされていることから、当該要件の変更により、12 歳以上の小児 AD 患者の大部分が本剤の投与対象となると考えられる。また、12 歳未満の小児 AD 患者については、現在、海外第 I 相試験（M16-049 試験）において、体重区分に応じた用量を探索中であり、当該試験成績を踏まえて実施予定の 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験に本邦からも参加する予定である。

表 35　年齢区分別の投与 16 週時における主な有効性評価項目の成績（ITT_M 集団[a]、NRI-C[b]）

| 試験 | 年齢区分 | vIGA-AD (0, 1)達成率 | | | EASI-75 達成率 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15mg 群 | 30mg 群 | プラセボ群 | 15mg 群 | 30mg 群 | プラセボ群 |
| M16-045 試験 | 18 歳未満 | 38.1 (16/42) | 69.0 (29/42) | 7.5 (3/40) | 71.4 (30/42) | 83.3 (35/42) | 8.3 (3/40) |
| | 18 歳以上 | 49.9 (119/239) | 60.8 (148/243) | 8.6 (21/241) | 69.3 (166/239) | 79.1 (192/243) | 17.7 (43/241) |
| M16-047 試験 | 18 歳未満 | 30.8 (12/39) | 64.9 (24/37) | 7.5 (3/40) | 56.4 (22/39) | 75.7 (28/37) | 30.0 (12/40) |
| | 18 歳以上 | 40.9 (107/261) | 57.7 (150/260) | 11.4 (30/264) | 65.8 (172/261) | 77.4 (201/260) | 26.0 (69/264) |
| M17-377 試験 | 18 歳未満 | 70.0 (7/10) | 50.0 (5/10) | 11.1 (1/9) | 70.0 (7/10) | 90.0 (9/10) | 22.2 (2/9) |
| | 18 歳以上 | 37.0 (30/81) | 46.9 (38/81) | 6.2 (5/81) | 64.2 (52/81) | 72.8 (59/81) | 17.3 (14/81) |

%（例数）

a) M17-377 試験は ITT 集団

b) 以下の例外を規定したノンレスポンダー補完法（M17-377 試験では②の例外規定なし）。なお、救済治療開始以降はノンレスポンダーとされた。
①規定した来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合、当該来院日ではレスポンダーとみなす。
②COVID-19 に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

[24] M18-891 試験の 1 例（7[redacted] 歳女性）については、重篤な有害事象（AD の再燃）により投与 165 日後に中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定されている。

表 36　12 歳以上 18 歳未満の AD 患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

| 試験 | プラセボ対照 5 試験併合データ（投与 16 週まで） | | | 長期 4 試験併合データ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 15 mg | 30 mg | プラセボ | 15 mg [a] | 30 mg [a] | 本剤投与全例 [b] |
| 全体集団 | | | | | | |
| 例数 | 124 | 124 | 124 | 181 | 180 | 361 |
| 総曝露期間（人・年） | 37.7 | 37.9 | 35.9 | 194.3 | 197.0 | 391.3 |
| 有害事象 | 83 (66.9)<br>402.9 | 91 (73.4)<br>450.4 | 59 (47.6)<br>253.3 | 135 (74.6)<br>193.7 | 136 (75.6)<br>245.4 | 271 (75.1)<br>216.6 |
| 重篤な有害事象 | 3 (2.4)<br>8.0 | 0 | 3 (2.4)<br>8.5 | 9 (5.0)<br>4.7 | 4 (2.2)<br>2.1 | 13 (3.6)<br>3.4 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中止に至った有害事象 | 3 (2.4)<br>8.0 | 0 | 3 (2.4)<br>8.4 | 9 (5.0)<br>4.6 | 6 (3.3)<br>3.1 | 15 (4 2)<br>3 9 |
| 副作用 | 37 (29.8)<br>122.4 | 41 (33.1)<br>136.5 | 15 (12.1)<br>45.8 | 67 (37.0)<br>49.8 | 76 (42.2)<br>63.1 | 143 (39.6)<br>56.1 |
| 日本人部分集団 | | | | | | |
| 例数 | 11 | 12 | 10 | 16 | 16 | 32 |
| 総曝露期間（人・年） | 3.4 | 3.7 | 3.1 | 19.9 | 18.3 | 38.2 |
| 有害事象 | 9 (81.8)<br>428.6 | 10 (83.3)<br>601.7 | 6 (60.0)<br>314.9 | 12 (75.0)<br>140.9 | 14 (87.5)<br>378.8 | 26 (81.3)<br>212.9 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3)<br>5.1 | 0 | 1 (3.1)<br>2.6 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3)<br>5.1 | 1 (6.3)<br>5.5 | 2 (6.3)<br>5 3 |
| 副作用 | 2 (18.2)<br>65.5 | 2 (16.7)<br>60.9 | 1 (10.0)<br>35.2 | 6 (37.5)<br>37.9 | 4 (25.0)<br>27.8 | 10 (31.3)<br>33.1 |

上段：例数（%）、下段：曝露期間 [c]で調整した 100 人・年当たりの発現例数
a) プラセボからの切換え例を含む、b) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例、
c) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえると、成人 AD 患者に対する本剤の通常用量を 15 mg の 1 日 1 回投与とし、患者の状態に応じて 30 mg の 1 日 1 回投与の選択肢を設定することは可能である。ただし、臨床試験では高齢者に限らず一部の有害事象の発現が 15 mg 投与と比較し 30 mg 投与で高い傾向が認められており（表 29～表 31）、また個々の患者の重症度、年齢、治療歴等も考慮した適切な用量が選択されるべきであると考えることから、65 歳以上の高齢者について一律に本剤 15 mg を投与する旨の注意喚起を行うのではなく、臨床試験において用量依存的な発現が認められている有害事象がある旨や年齢区分別の有害事象の発現情報等を添付文書及び医療従事者向けの資材等により臨床現場へ提供し、適切な用量選択がなされるよう注意喚起することが重要である。

また、12 歳以上の小児 AD 患者に対する用法・用量を 15 mg の 1 日 1 回投与と設定することは可能であり、これまでに得られている情報を踏まえると、当該小児患者における体重要件を 30 kg 以上と設定することとした申請者の判断も一定の理解は可能である。ただし、臨床試験では 30 kg 以上 40 kg 未満の小児 AD 患者における検討はされておらず、また、日本人の小児患者における有効性及び安全性の検討も限られていることを踏まえると、現在継続中の M16-045 試験及び M16-047 試験の追加試験や申請者が計画している特定使用成績調査（7.R.7 参照）等から得られる小児 AD 患者に対する本剤投与時の情報を速やかに臨床現場へ提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

**7.R.7　製造販売後の安全対策について**

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の長期投与時も含めた安全性及び有効性を確認するために、通常の医薬品安全性監視活動に加え、M16-045 試験、M16-047 試験及び M17-377 試験を承認後も引き続き実施すること、並びに 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象とした特定使用成績調査を実施することを計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 の項における検討のとおり、皮膚感染症を除き、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して AD 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、皮膚感染症についても適切な注意喚起を実施することにより管理可能と考えることから、AD 患者における本剤の安全性は許容可能である。また、臨床試験において日本人小児 AD 患者に対する検討例数は限られていること等を踏まえると、申請者が計画するように、第Ⅲ相試験を継続した臨床試験及び特定使用成績調査を実施し、長期投与時を含む本剤の安全性及び有効性を更に検討する必要がある。特に、特定使用成績調査においては、臨床試験で検討されていない 30 kg 以上 40 kg 未満の 12 歳以上の小児 AD 患者における安全性及び有効性に関する情報を一定程度収集できるよう適切な方策を実施するとともに、収集された情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。また、臨床試験では本剤投与による骨成長への影響は認められなかったものの、試験開始時点で既に成人身長に達していると考えられる被験者も多かったことから、成長段階にある患者も含めた本剤の骨成長への影響について、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが適切である。

なお、本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識と、AD 治療に対する十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、重篤な感染症等の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応することが重要である。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考える。本剤は既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎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る。また、製造販売後の調査等において、日本人 AD 患者における使用実態下での安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

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

**10. その他**

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

| 項目 | 定義 |
|---|---|
| EASI スコア | 4 つの身体部位（頭頸部、体幹、上肢、下肢）ごとに、4 つの皮疹の要素（発赤、肥厚化、引っ掻き、苔癬化）の重症度（なし＝0、軽度＝1、中等度＝2、重度＝3）を合計し、湿疹面積に基づく部位スコア（0%＝0、1～9%＝1、10～29%＝2、30～49%＝3、50～69%＝4、70～89%＝5、90～100%＝6）を乗じたものに、各身体部位の係数（頭頸部＝0.1、体幹＝0.3、上肢＝0.2、下肢＝0.4）乗じ、合計したスコア。最小値 0、最大値 72 |
| vIGA-AD スコア | 皮疹に関する医師の全般的評価で、以下を基準とした 5 段階の評価スコア<br>0 病変なし：AD の炎症症状がない（紅斑なし、硬結／丘疹なし、苔癬化なし、びらん／痂皮なし）。炎症後の色素過剰又は色素脱失が存在することもある。<br>1 ほぼ皮膚症状なし：わずかな紅斑、わずかな硬結／丘疹、又は軽微な苔癬化。びらん及び痂皮なし。<br>2 軽症：軽度であるが明らかな紅斑（ピンク色）、軽微であるが明らかな硬結／丘疹、又は軽微であるが明らかな苔癬化。びらん及び痂皮なし。<br>3 中等症：明らかな紅斑（暗赤色）、明らかな硬結／丘疹、又は明らかな苔癬化。びらん及び痂皮が存在することもある。<br>4 重症：顕著な紅斑（濃赤色又は鮮赤色）、顕著な硬結/丘疹、又は顕著な苔癬化。病変は広範囲に及ぶ。びらん及び痂皮が存在することもある。 |
| そう痒 NRS スコア | そう痒を評価する 0～10 の計 11 ポイントからなるスケールで、0 が「かゆみなし」、10 が「想像しうるなかで最悪のかゆみ」を表し、24 時間以内で最も程度が悪かったかゆみについて、その状態を最もよく表す数値を被験者が選択し、得られるスコア。 |
| EASI-50 達成率<br>EASI-75 達成率<br>EASI-90 達成率<br>EASI-100 達成率 | EASI スコアがベースラインから 50%、75%若しくは 90%以上又は 100%減少した被験者の割合 |
| vIGA-AD (0, 1)達成率 | vIGA-AD スコアが「0（消失）」又は「1（ほぼ消失）」であり、かつベースラインから 2 以上低下した被験者の割合 |

以上

**審査報告（2）**

令和 3 年 7 月 16 日

**申請品目**

［販　売　名］　①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg
［一　般　名］　ウパダシチニブ水和物
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 2 年 10 月 28 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

**1.　審査内容**

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

**1.1　有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について**

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

- 用量に依存した本剤の有効性の上昇はみられるものの、有害事象の発現についても用量依存性が認められている点を踏まえると、成人 AD 患者に対する本剤の通常用量を 15 mg とし、患者の状態に応じて 30 mg を選択肢とすることは理解できるが、本剤 15 mg と 30 mg の使い分けに関して、臨床試験成績等の必要な情報を医療現場へ提供することが重要である。

また、12 歳以上かつ体重 40 kg 未満の小児 AD 患者における本剤の有効性及び安全性の検討は行われていないことから、現在実施中の 12 歳未満の小児 AD 患者を対象とした臨床試験成績等の追加の情報が得られた後に、40 kg 未満の小児 AD 患者も投与対象に含めるか検討することが適当との意見が出された一方、小児 AD 患者は低体重であることも多く、得られている情報は限られているものの、12 歳以上の小児 AD 患者における体重要件を 30 kg 以上とすることは理解できるとの意見も出された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、成人 AD 患者に対する用法・用量に関して、本剤 15 mg と 30 mg の有効性成績、用量依存的な発現が認められている有害事象があること、さらに年齢区分別の有害事象の発現状況等、本剤の用量選択に対して有用と考えられる情報を医療関係者向けの資材等において提供するよう指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

また、機構は、12 歳以上かつ体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児 AD 患者を本剤の投与対象に含めるにあたり、以下に示す慎重な使用を求める注意喚起を行うこと、また当該集団の情報収集及び臨床現場への情報提供の実施が必要と判断し、申請者にこれらの安全対策を実施するよう指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- 添付文書、医療関係者向けの資材等において、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児 AD 患者に対する臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与を行う旨の注意喚起を行う。
- 小児 AD 患者を対象とした特定使用成績調査において、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児患者に関する情報を可能な限り速やかに収集し、得られた情報を臨床現場へ提供するとともに、現在実施中の臨床試験成績も含め、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児患者への本剤投与に資する情報についても臨床現場へ速やかに提供する。

### 1.2 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た。

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）について、表 37 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すること、表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動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 37　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 |
| ・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）<br>・帯状疱疹<br>・静脈血栓塞栓症<br>・消化管穿孔<br>・肝機能障害<br>・間質性肺炎<br>・好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少<br>・B 型肝炎ウイルスの再活性化 | ・悪性腫瘍<br>・心血管系事象<br>・横紋筋融解症、ミオパチー<br>・腎機能障害 | ・該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・該当なし | | |

（変更なし）

表 38　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、
有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|---|---|
| ・市販直後調査（PsA）<br>・市販直後調査（AD）<br>・特定使用成績調査〔長期調査〕（RA）<br>・特定使用成績調査〔12 歳以上 18 歳未満、長期調査〕（AD）<br>・製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕（RA）<br>・製造販売後データベース調査〔心血管系事象及び静脈血栓塞栓症〕（RA）<br>・製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕（PsA）<br>・製造販売後臨床試験（RA）[a)]<br>・製造販売後臨床試験（PsA）[b)] | ・該当なし | ・市販直後調査による情報提供（PsA）<br>・市販直後調査による情報提供（AD）<br>・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br>・患者向けカードの作成と提供<br>・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 |

a) RA 患者を対象とした臨床試験（M13-545 試験、M15-555 試験及び M14-663 試験）を、承認取得後にそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施
b) PsA 患者を対象とした臨床試験（M15-554 試験及び M15-572 試験）を、承認取得後にそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施
（下線部：今回追加）

申請者は、以下のとおり説明した。

表 39 のとおり、12 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象に、観察期間を 104 週間、目標例数を 170 例とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー、腎機能障害を安全性検討事項として、使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性について検討する。また、臨床試験において検討されていない 40 kg 未満の患者への本剤投与時の情報については速やかな情報収集に努め、安全性及び有効性についてさらに検討する。

表 39　特定使用成績調査〔12 歳以上 18 歳未満、長期調査〕（AD）計画の骨子（案）

| | |
|---|---|
| 目　　的 | 使用実態下での 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者における本剤の長期安全性及び有効性に関する情報の収集、把握 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者 |
| 観察期間 | 104 週間 |
| 予定症例数 | 170 例（安全性解析対象として） |
| 主な調査項目 | ・安全性検討事項：重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー、腎機能障害<br>・患者背景（年齢、身長、体重、AD の重症度、罹病期間、既往歴・合併症等）<br>・本剤の投与状況<br>・AD に対する前治療歴<br>・併用薬剤、併用療法<br>・臨床検査<br>・有害事象<br>・有効性評価 |

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適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 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 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-3-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 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。なお、本申請は新効能･新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 10 年 1 月 22 日まで）、リンヴォック錠 30 mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

①②既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

関節症性乾癬

アトピー性皮膚炎

③ 既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

（申請時より下線部追加[25)]）

［用法・用量］

①②関節リウマチ

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

関節症性乾癬

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

25) 点線部は、令和 3 年 5 月 27 日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる追加部分を示す。

アトピー性皮膚炎

通常、成人~~18 歳以上の患者~~には、ウパダシチニブとして 15 mg ~~又は 30 mg~~ を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上~~18 歳未満~~かつ体重 30~~40~~ kg 以上の小児~~患者~~にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

③ アトピー性皮膚炎

通常、成人~~18 歳以上の患者~~には、ウパダシチニブとして 15 mg ~~又は 30 mg~~ を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

通常、12 歳以上~~18 歳未満~~かつ体重 30~~40~~ kg 以上の小児~~患者~~にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（申請時より下線部追加[25]、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

別　記

［略語等一覧］

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| AD | Atopic dermatitis | アトピー性皮膚炎 |
| AD 診療ガイドライン 2018 | － | アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018　公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会　編 |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | Area under the plasma concentration-time curve up to infinity | 投与開始時から投与後無限大時間までの AUC |
| $AUC_{0-t}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection) | 投与開始から最終測定時点（t）までの AUC |
| $C_{avg}$ | Average plasma concentration over a dosing interval | 投与間隔中の平均血漿中濃度 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | － | 見かけの全身クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $C_{min}$ | Minimum plasma concentration | 最低血漿中濃度 |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| EASI | Eczema area and severity index | － |
| IFN | Interferon | インターフェロン |
| IL | Interleukin | インターロイキン |
| ITT | Intent to treat | － |
| JAK | Janus kinase | ヤヌスキナーゼ |
| LOCF | Last observation carried forward | 最終観測値による欠測値の補完 |
| MACE | Major adverse cardiovascular event | 主要心血管イベント |
| NMSC | Nonmelanoma skin cancer | 悪性黒色腫を除く皮膚癌 |
| NRI | Non responder imputation | ノンレスポンダー補完法 |
| NRS | Numeric rating scale | 数値段階評価 |
| OC | Observed cases | 実観測値による解析 |
| PsA | Psoriatic arthritis | 関節症性乾癬（乾癬性関節炎） |
| RA | Rheumatoid arthritis | 関節リウマチ |
| STAT | Signal transducer and activator of transcription | シグナル伝達兼転写活性化因子 |
| TCI | Topical calcineurin inhibitor | カルシニューリン阻害外用薬 |
| TCS | Topical corticosteroids | ステロイド外用薬 |
| vIGA-AD | Validated investigator global assessment for atopic dermatitis | 治験担当医師による総合評価（アトピー性皮膚炎） |
| 機構 | － | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | － | リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同錠 30 mg |
| 本薬 | Upadacitinib | ウパダシチニブ |