TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 9
1.1. 申請医薬品の薬理学的分類 9
1.2. AD の疾患背景 9
1.2.1. AD の診断 10
1.2.2. AD の疫学 11
1.2.3. AD の負担 11
1.2.3.1. AD が QOL に及ぼす影響 11
1.2.3.2. AD の経済的負担 11
1.2.4. AD の合併症 12
1.3. 現行の治療法 14
1.3.1. 推奨される治療法 14
1.3.2. 現行の治療法 14
1.3.2.1. 全身治療法 14
1.3.2.2. 外用剤による治療法 15
1.4. 医療上の必要性 16
1.5. 臨床開発プログラム 16
1.5.1. 臨床試験の目的 17
1.5.2. 臨床試験における主な評価項目 17
1.5.3. PRO 19
1.5.4. 臨床プログラムの被験者数 21
1.5.5. 日本における開発計画とその経緯 23
1.5.6. 承認申請に用いるデータパッケージ 23
1.5.7. 現時点で承認申請可能と判断した根拠 27
1.6. 規制当局との対面助言などの経緯 27
1.6.1. PMDA 27
1.6.1.1. 医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外） 27
1.6.1.2. 医薬品事前面談 28
1.7. 外国での承認・審査状況 28

1.8. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 28
1.8.1. 倫理性，科学性および信頼性に関する規制要件への適合性 28
1.8.2. 臨床試験に関連する各種ガイドラインに関する規制要件への適合性 28
1.8.3. COVID-19 の影響についての検討 28
1.9. 開発の経緯および根拠のまとめ 29
2. 生物薬剤学に関する概括評価 29
3. 臨床薬理に関する概括評価 30
3.1. 薬物動態の結果 32
3.2. 外因性および内因性要因に関する検討 33
3.2.1. 外因性および内因性要因がアブロシチニブの PK に及ぼす影響 33
3.2.2. 外因性および内因性要因に基づく推奨用法・用量 33
3.2.3. アブロシチニブが併用薬の PK に及ぼす影響 34
3.3. 有効性および安全性の曝露－反応解析 34
4. 有効性の概括評価 35
4.1. 人口統計学的特性，ベースライン時の疾患特性および薬剤使用歴 36
4.2. 単剤投与時の有効性 38
4.2.1. 単剤投与試験での 2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目 38
4.2.2. 単剤投与試験でのその他の有効性評価項目 41
4.2.2.1. 単剤投与試験でのアブロシチニブの治療効果および発現時期 41
4.3. 外用剤併用時の有効性 43
4.3.1. 併用投与試験での 2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目 43
4.3.2. 併用投与試験でのその他の有効性評価項目 46
4.3.2.1. 治療効果および発現時期 46
4.3.3. 併用投与時と単剤投与時の治療効果の比較 48
4.4. 単剤投与時および外用剤併用時の患者報告アウトカム 49
4.4.1. DLQI/CDLQI 50
4.5. デュピルマブからアブロシチニブへの切り替え 53
4.6. 長期的な有効性 55
4.7. 部分集団の比較 57
4.7.1. 疾患の重症度が有効性に及ぼす影響 57
4.7.2. 青少年の部分集団 58
4.7.3. 季節が有効性に及ぼす影響 58

4.8. 用量間の比較 59
4.9. 日本人集団 61
5. 安全性の概括評価 61
5.1. 安全性データセット 61
5.2. 全般的な安全性 61
5.2.1. 主な有害事象 61
5.2.2. 重篤な有害事象 64
5.2.3. 死亡 64
5.2.4. 治験中止に至った有害事象 64
5.2.5. 部分集団の安全性データの要約 65
5.3. 特に注目すべき有害事象 65
5.3.1. コンテキストに基づく評価 70
5.3.2. 注目すべき臨床検査値異常 70
5.3.2.1. 血液学的検査値の変化 70
5.3.3. 青少年の骨および成長への影響 71
5.4. 日本人集団 72
5.5. 長期安全性 72
6. ベネフィットとリスクに関する結論 72
6.1. 治療の背景 72
6.1.1. 疾患または症状 72
6.1.2. 現行の治療 72
6.2. ベネフィット 73
6.3. リスク 75
6.3.1. 重要な特定されたリスク 75
6.3.1.1. 静脈血栓塞栓症 75
6.3.2. 重要な潜在的リスク 75
6.3.2.1. 重篤な感染症および日和見感染 75
6.3.2.2. 悪性腫瘍 77
6.4. ベネフィット・リスク評価 78
6.5. 医薬品製造販売承認申請する推奨用法・用量（案） 98
6.6. ベネフィット・リスクの結論 99
付録 100

7. 参考文献 107

LIST OF TABLES

Table 1. Abrocitinib Studies that Support Efficacy and Safety 17
Table 2. Description of Co-primary Endpoints 18
Table 3. Primary Endpoint in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies 18
Table 4. Type I Error-Controlled Secondary Endpoints in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies 18
Table 5. 臨床開発プログラムで用いた PRO 19
Table 6. 日本での承認申請に用いる第 2 相および第 3 相試験 25
Table 7. 臨床薬理試験の一覧 31
Table 8. The Pharmacokinetics Results of Abrocitinib and Its Active Moiety Across the Various Extrinsic and Intrinsic Factors 33
Table 9. Co-Primary and Key Secondary Efficacy Results of Abrocitinib Monotherapy 40
Table 10. Efficacy Results of Abrocitinib with Background Medicated Topical Therapies in Study B7451029 45
Table 11. アブロシチニブ用量間の比較の要約 60
Table 12. Adverse Events in Placebo-Controlled Studies (Short Term Studies) 62
Table 13. Cumulative Incidence Rates (Events/100 Subject Years) for Selected Safety Events of Interest in Subjects Treated with Abrocitinib 200 and 100 mg QD in the Phase 3 Development Program 69
Table 14. 中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約 79
Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission 100

LIST OF FIGURES

Figure 1. Pathophysiology of AD 10
Figure 2. 臨床データパッケージの概略 24
Figure 3. Proportion of Patients who Achieved PP-NRS4 Over Time in Studies B7451012 and B7451013 41
Figure 4. Proportion of Subjects who Achieved EASI-90 Over Time in Studies B7451012 and B7451013 43

Figure 5. Proportion of Subjects Achieving EASI-100 Response Over Time in Study B7451029 47
Figure 6. Proportion of Subjects Achieving IGA Response of 'Clear' up to Week 16 in Study B7451029 47
Figure 7. Proportion of Subjects Achieving Pruritus NRS Severity <2 Points at Weeks 2, 4, 8, 12, and 16 48
Figure 8. Least Squares Mean Change from Baseline in DLQI or CDLQI for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, MMRM) 51
Figure 9. Least Squares Mean Change from Baseline in DLQI for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2 and 12 (FAS, MMRM) 52
Figure 10. Proportion of Monotherapy Subjects with DLQI Score at Baseline of ≥4 Achieving an Improvement of >= 4 Points or CDLQI Score at Baseline of ≥2.5 Points Achieving an Improvement of ≥2.5 Points at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS) 53

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ABR	abrocitinib：アブロシチニブ
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADD/ADHD	attention deficit disorder/attention deficit-hyperactivity disorder：注意欠陥障害/注意欠如・多動性障害
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion：吸収，分布，代謝および排泄
AE	adverse event：有害事象
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
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 from time 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{inf,u}$	unbound AUC_{inf}：非結合型 AUC_{inf}
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time profile from time 0 to time tau (τ), the dosing interval：0 時間から tau 時間まで（1 投与間隔）の血漿中濃度－時間曲線下面積（1 日 1 回投与の場合は tau = 24）
AZA	azathioprine：アザチオプリン
BCRP	breast cancer resistance protein
BID	twice daily：1 日 2 回
%BSA	percentage body surface area：AD に罹患した面積の体表面積に対する割合
C_{avg}	average plasma concentration：平均血漿中濃度
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CI	confidence interval：信頼区間
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	unbound C_{max}：非結合型 C_{max}
CMQ	customized MedDRA query：MedDRA カスタム検索式
COVID-19	new coronavirus infectious disease：新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein：C 反応性タンパク
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DFI	Dermatitis Family Impact
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DUP	dupilumab：デュピルマブ
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-75	≥ 75% improvement from baseline in EASI：EASI のベースライン時からの 75%以上の改善
EASI-90	≥ 90% improvement from baseline in EASI：EASI のベースライン時からの 90%以上の改善
EASI-100	100% improvement from baseline in EASI：EASI のベースライン時からの 100%の改善
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EQ-5D	EuroQol Quality of Life 5-Dimension
EU	European Union：欧州連合
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施基準
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	High-density lipoprotein：高比重リポタンパク

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
HTA	Health Technology Assessment：医療技術評価
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator's Global Assessment：医師による全般重症度評価
IGA 改善	IGA スコアの評価（5 段階評価）結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上 IGA スコアが改善
IL	interleukin：インターロイキン
INF	interferon：インターフェロン
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
LDL	Low-density lipoprotein：低比重リポタンパク
LSM	least squares mean：最小二乗平均
LTE	long-term extension：長期継続投与
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管事象
MATE	multidrug and toxin extrusion
MMF	mycophenolic acid：ミコフェノール酸モフェチル
MMRM	mixed-effect model with repeated measures：反復測定混合効果モデル
MTX	methotrexate：メトトレキサート
NCA	non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚がん
NTIS	Night Time Itch Scale：夜間のかゆみの評価尺度
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
PBO	placebo：プラセボ
PE	pulmonary embolism：肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PMAR	population modeling analyses report：母集団モデリング解析報告書
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PPK	population PK：母集団薬物動態
PP-NRS	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
PP-NRS3	≥ 3 points improvement from baseline in PP-NRS：PP-NRS スコアのベースライン時からの 3 ポイント以上の改善
PP-NRS4	≥ 4 points improvement from baseline in PP-NRS：PP-NRS スコアのベースライン時からの 4 ポイント以上の改善
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
PsA	psoriatic arthritis：乾癬性関節炎
PSAAD	Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis
PtGA	Patient Global Assessment：患者による全般的評価
Q1	first quartile：第 1 四分位数
Q3	third quartile：第 3 四分位数
QD	once daily：1 日 1 回
QOL	quality of life：生活の質
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval with Fridericia's correction：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QW/Q2W	once weekly/once every other week：週 1 回/2 週間ごとに 1 回
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SDS	standard deviation score：標準偏差スコア
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TARC	thymus and activation regulated chemokine
Th	T-helper cell：ヘルパーT 細胞
THIN	The Health Improvement Network
T_{max}	time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TSLP	thymic stromal lymphopoietin
TYK	tyrosine kinase：チロシンキナーゼ
VAS	Visual Analog Scale：視覚的アナログ尺度
vs	versus
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

1. 製品開発の根拠

1.1. 申請医薬品の薬理学的分類

アブロシチニブ（開発コード：PF-04965842）は経口投与が可能な低分子薬であり，JAK1 の ATP 結合部位を遮断することにより JAK1 を可逆的かつ選択的に阻害する。In vitro では，アブロシチニブの JAK1 に対する生化学的な選択性は，他の 3 種類の JAK アイソフォームと比較すると JAK2 の 28 倍，JAK3 の 340 倍超，TYK2 の 43 倍と高く，より広範なキナーゼ群よりも JAK1 に対する選択性がさらに高い。2 分子の JAK アイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内で，アブロシチニブは JAK2 のみが介在する受容体を介するシグナル伝達や JAK2/TYK2 が介在する受容体を介するシグナル伝達よりも，JAK1 を介したシグナル伝達に対して選択的に阻害作用を示す。JAK/STAT シグナル伝達経路は，炎症および増殖シグナルに応答して働く I 型および II 型サイトカイン受容体に共通するシグナル伝達経路である。非臨床データおよびゲノムワイド関連解析の結果から，AD のような炎症性疾患での JAK/STAT シグナル伝達経路の重要性が示されており，この臨床プログラムで観察された所見は，臨床評価における JAK1 阻害の薬理効果を裏付けている（M2.4.2.1）。親化合物および 2 つの活性代謝物はいずれも同程度の選択性でサイトカインのシグナル伝達を阻害する（M2.6.2.2.1.10）。

JAK 阻害による AD への効果または血液学的パラメータに対する影響の程度に関して，その選択性によって説明できる可能性があるため，アブロシチニブの JAK1 に対する高い選択性は重要である。

1.2. AD の疾患背景

AD は慢性および再発性の炎症性皮膚疾患であり，皮膚の乾燥およびそう痒が特徴である。AD は，人種，民族および年齢，フィラグリン遺伝子の突然変異の有無といった様々なエンドタイプがある [1]。

身体のどの部位でも病変が生じる可能性があるが，その分布および形態は，小児集団と成人集団の間では明らかに異なる [2,3,4]。臨床症状は年齢区分によって，乳幼児（2 歳未満），幼児期・学童期（2～12 歳未満），成人（12 歳以上）の 3 つに分類される [2,5]。AD の臨床症状や主な発現部位が似ているため青少年および成人は 1 つの区分にまとめられる。青少年および成人ではしばしば四肢屈側部，手首，足首および眼瞼に苔癬化および掻破痕を伴う局面が認められ，頭頸部型では上部体幹，肩および頭皮に病変が生じる。成人では慢性の手湿疹または痒疹様の病変のみ認められる場合がある [3]。

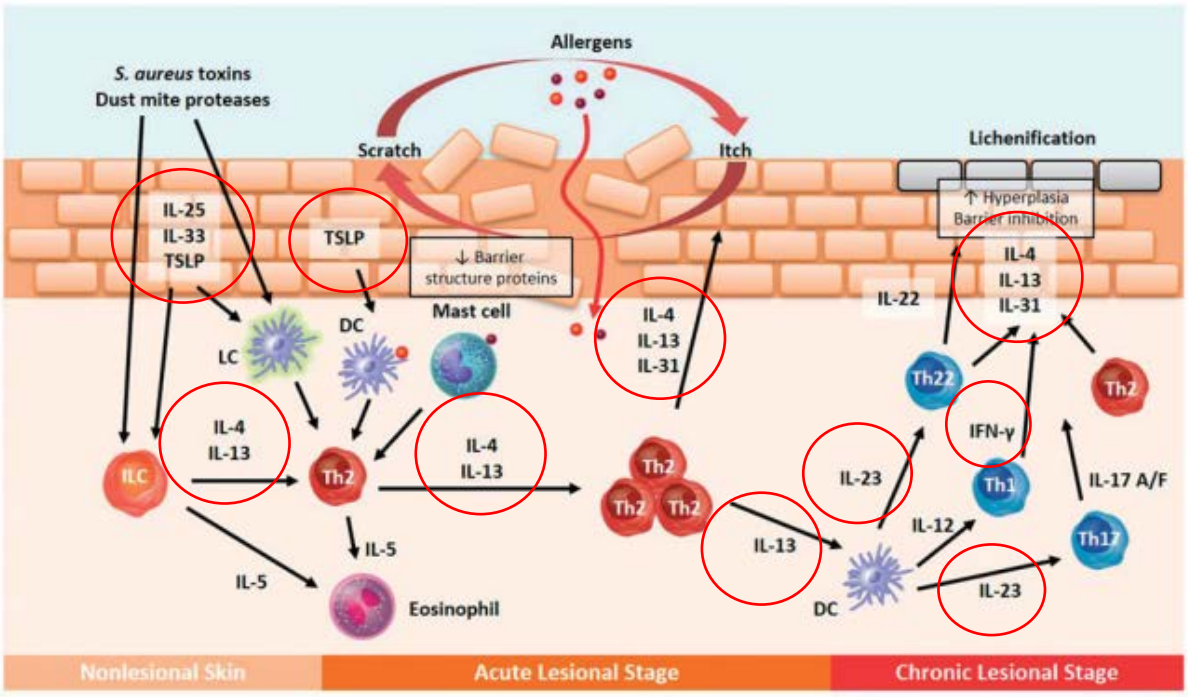
AD の病態生理は複雑であり，完全には解明されていないが，2 つの主な要因が疾患の基幹をなすと考えられている。1 つは表皮の構造と機能の異常，もう 1 つは皮膚へ侵入した抗原に対する不適切な免疫応答に起因する皮膚炎症である [3]。これらの要因は，それぞれ「inside-out」仮説および「outside-in」仮説とも称され [4]，皮膚バリア機能の破壊および皮膚炎症は，相互に関与しあう。

皮膚バリア機能の脆弱化によって，アレルゲンの皮膚への侵入が助長され，皮膚の微生物叢のバランスが崩れ，細菌，ウイルスおよび真菌の皮膚感染の可能性が高まる [6]。このような状況で，IgE 高親和性受容体を発現するランゲルハンス細胞および炎症性表皮樹状細胞に抗原が提示

され，こうした抗原提示により，リンパ球の感作およびT細胞が惹起する免疫応答が促進される。

ADの病態のもう1つの要素である皮膚の炎症は，最初の急性期では，Th17細胞によってTh2細胞およびTh22細胞の応答が増強される。急性期に産生されるメディエーターが一因となって皮膚バリア構造を破壊し，ケラチノサイトが活性化されてT細胞を誘引するケモカインおよび自然免疫応答を媒介するサイトカインが分泌され，サイトカインの分泌によって皮膚炎症が助長される。これらの多くはJAK/STAT経路によって媒介される。JAK1ホモ二量体およびヘテロ二量体によってシグナルが伝達されるサイトカインはIL-4，IL-13，IL-33，IL-31，IFN-γ，TSLP（Figure 1に丸付きで示す）およびTARCである[7,8]。

Figure 1. Pathophysiology of AD



DC: dendritic cell; IFN-γ: interferon gamma; ILC: innate lymphoid cell; IL: interleukin; IL-17 A/F: IL-17 A/F homodimer or heterodimer; LC: langerhans cell; Th1: T helper type 1 cell; Th17: T helper type 17 cell; Th2: T helper type 2 cell; Th22: T helper type 22 cell; TSLP: thymic stromal lymphopoietin
Source: Cork et al, 2019.[9]

1.2.1. ADの診断

ADは主に臨床症状，徴候に基づいて診断される。ADに特徴的な検査所見または組織学的特徴はない[10]。最も多く用いられる診断基準はHanifin and Rajkaの基準である[11]。本質的な特徴としてそう痒および湿疹性病変が認められ，これらは急性，亜急性または慢性のいずれの場合も認められる。全身性の紅皮症に進展する症例はまれである[3]。日本で使用されている日本皮膚科学会の診断基準は基本的にHanifin and Rajkaと大きな違いはない。また，2018年の日本皮膚科学会によるアトピー性皮膚炎の診療ガイドラインにおいて，世界的には1980年に作成されたHanifin and RajikaのADの診断基準が頻用されていることが明記されている[5]。

1.2.2. AD の疫学

観察研究の文献から，全世界で小児の 25%，成人の 14%がそれぞれ最大で AD に罹患していることが示唆される [12,13]。調査結果から，青少年 AD 患者の約 17%および成人 AD 患者の約 58%が中等症から重症の患者であることが示唆される [14,15]。全世界の AD の有病率は 1%～20%であり [16]，米国では小児の約 11%および成人の約 0.5%が AD と診断されている [17,18]。日本では AD は皮膚科で 2 番目に多い疾患であり [19]，国内のレセプトデータを用いたデータベース研究によると高齢化社会に伴って AD 患者の平均年齢は上昇傾向にあり，特に勤労世代である 30～49 歳の全体に占める割合が高くなっている。有病率は乳幼児の方が青年期・中年期に比べて高く，乳児（0～1 歳）で 21.12%～26.18%，幼児（2～5 歳）では 15.41%～21.67%であった [20]。

大部分の観察研究では男性よりも女性で高い有病率が報告されているが [15,21]，性別による有病率の差異について普遍的に一致した意見はない。AD はすべての人種および民族で有病率が同様であるが [22,23] ，皮膚の色が暗いほど紅斑は見えにくいと考えられるため，皮膚の色調が比較的暗い集団では AD は過小診断されている可能性がある [23]。2 つの研究では，民族間で AD の有病率に有意な差は報告されなかった [11,24]。AD の臨床像 [25]および免疫学的極性化に人種差があるという認識が高まっており，例としてアジア人 AD 患者では，ヨーロッパ人またはヨーロッパ系アメリカ人 AD 患者と比較して，表皮過形成が増加し，Th17/Th22 細胞増加かつ Th1 細胞減少という Th 細胞分化の偏りが認められ，Th2 細胞の活性化は同程度であったという報告がある [26,27]。

1.2.3. AD の負担

1.2.3.1. AD が QOL に及ぼす影響

AD が QOL に及ぼす影響は大きく，中等症から重症の AD 患者は，睡眠障害，肉体的苦痛および精神的苦痛を経験している [28]。AD 患者は AD 患者ではない対照と比較して，不安，うつ，自殺念慮および睡眠障害を経験する割合が高く，精神的および身体的健康状態が有意に低かった [18,29]。

85%を上回る AD 患者は，疾患のために入浴や水泳といった 1 つ以上の行動を避けている [30]。すべての慢性疾患を対象とした研究の結果，小児および青少年 AD 患者（5～16 歳）では，AD が QOL に及ぼす影響は脳性麻痺に次いで第 2 位であることが示された [31]。さらに，小児 AD 患者の親および介護者は，かなりの睡眠不足を経験し [32]，自身の精神的健康状態を集団の標準未満と報告している [33]。

日本では，平成 28 年の国民生活基礎調査の結果から，20 代および 30 代において AD は「最も気になる傷病」の上位に挙げられており，学生や労働世代への負荷が高く，この年代の課題であることが示唆される。このように QOL が著しく損なわれる場合が多いことから，AD はアレルギー疾患対策基本法の対象疾患の 1 つに数えられ，対策が急がれる疾患である。

1.2.3.2. AD の経済的負担

中等症から重症の AD 患者は医療資源の利用も多く，AD 患者ではない対照と比較して経済的負担が有意に大きい [34]。

- 米国では，保険請求に基づく解析の結果から，中等症から重症の AD 患者 1 例の 1 年当たりの直接医療費の合計は 15,000～20,000 ドルであり [35,36,37]，年間医療費の合計は 10 億ドルを上回ると推定された [38]。

- EU では，スペインの患者登録の調査結果から，中等症から重症の AD 患者 1 例の年間医療費は 2,000～3,500 ユーロであることが示唆された [39]。英国の年間医療費の合計は 1 億 2,500 万ポンドを上回ると推定された [40]。

- 日本では，Arima らの研究で AD 患者は健康関連 QOL が低く，労働生産性の低下も認められ，医療資源の利用が増加することが示されている [41]。

- 間接医療費：AD は労働損失および病気休暇の増加と有意に関連しており，予備的調査結果からも AD が職業選択に影響を及ぼすことが示唆されている [42]。米国および EU での間接医療費の合計は，年間でそれぞれ 30 億ドルおよび 22 億ユーロを上回ると推定されている [30,38]。

1.2.4. AD の合併症

アレルギー疾患

アトピーは一般的な環境抗原または食品タンパク質抗原に対する IgE 抗体を産生しやすい遺伝学的素因であり，上述した AD の免疫学的機能不全の中心にあり，AD から気管支喘息やアレルギー性鼻結膜炎などの食品または呼吸アレルギーといった他のアレルギー性疾患に進行する際に，それらの間をつなぐものとして説明されてきた [43]。これらのアレルギー性疾患は最も一般的な AD の合併症であり [6]，一部の報告では重症の小児 AD 患者の 75%がアレルギー性鼻炎を発症し，38%～50%が喘息の合併症を有することが示され，さらに，AD の重症度と喘息の合併症の発現頻度の関連性が述べられている [24]。

全身性自己免疫疾患

AD 患者では，円形脱毛症，白斑，シェーグレン症候群，全身性エリテマトーデスおよび炎症性腸疾患といったいくつかの全身性自己免疫疾患のリスクが増加すると考えられている [44,45]。一方で関節リウマチおよび 1 型糖尿病のリスクは認められていない。

心血管疾患

乾癬と同様に，AD 患者でも肥満，心血管疾患（冠動脈疾患，心筋梗塞，うっ血性心不全，虚血性脳卒中），精神神経疾患（大うつ病性障害，全般性不安障害，睡眠障害）および悪性疾患のリスクが増加することが示されており，AD は全身性炎症疾患であることが示唆される [15,46,47,48]。心血管系リスクの増加は全身性炎症よりもむしろ不健康な行動（喫煙，飲酒）と明らかに関連することを提唱する研究者もおり [48]，そのため AD と心血管系リスクの関連については決定的なエビデンスはないが，一部の報告は心不全および不安定狭心症のリスクの増加と AD の関連を示している。ただし，年齢，喫煙およびその他の交絡因子で調整した場合は，AD 患者における心血管死のリスク増加は認められていない。

精神神経疾患

AD が患者の QOL に及ぼす影響を理解する上で精神神経疾患は最も重要である。近年の研究から，AD と睡眠障害，うつ，不安，自殺傾向といった精神神経疾患を含む皮膚以外で見られる様々な症状の関連が示されている。特に自殺傾向に関しては，先進国（デンマーク，ドイツおよび日本）でのいくつかの研究から，中等症から重症の AD 患者では，自殺念慮および自殺行為の発現頻度が乾癬やざ瘡などの他の全身性皮膚疾患の患者よりも数倍高いことが報告されている[49]。このリスクの増加は AD の疾患重症度だけでなく，年齢などの患者の人口統計学的特性も加わると考えられ，青少年被験者で最も大きかった[50]。

米国における調査では，AD 患者の 3 分の 1 がうつの症状を 1 回以上呈し，3 分の 1 が大うつ病性障害の診断基準に合致した[51]。米国の小児 AD 患者でも，不安，ADD/ADHD，素行障害，反抗挑戦性障害および自閉症スペクトラム障害の有病率が有意に高かった。また，重症の AD 患者では軽症または中等症の AD 患者よりも，これらの精神的健康にかかわる疾患の有病率が高かった（うつは 14.1%，不安は 16.3%，ADD/ADHD は 27.7%）[52]。

イッチスクラッチ サイクルと表在性感染症

T 細胞，樹状細胞，マクロファージ，ケラチノサイト，肥満細胞および好酸球が活性化されると，多数の炎症性サイトカインおよびケモカインが分泌される。こうした増幅サイクルによって，AD 病変に特徴的な炎症反応が持続する[53]。この炎症性サイトカインの流入が IL-31 分泌を誘発し，IL-31 は AD で生じるヒスタミンと無関係なかゆみと強く関連している。

多くの患者は，AD の和らぐことのない激しいそう痒を最も耐えがたい症状と考えており[54]，結果として皮膚を広範囲に引っ掻き，皮膚のバリア機能を損なう。患者がそう痒のために皮膚を引っ掻くことで誘発される機械的損傷および皮膚バリア機能の破壊により，ウイルスまたは細菌の皮膚感染が生じる可能性があり[6]，皮膚感染を未治療のまま，あるいは治療が不十分なまま放置すると，皮膚以外での感染に進行する場合がある。

皮膚感染には，ブドウ球菌感染，ヘルペス性状湿疹，種痘性湿疹またはコクサッキー性湿疹が含まれる[55]。細菌の病原性因子は多数のスーパー抗原として作用し，そのためにより重度の皮膚感染および炎症を引き起こす可能性が高まる[55]。一部の感染症は生命を脅かすか，患者の外観を損なう（持続的な掻破に関連した瘢痕化または永続的な皮膚変色）可能性がある。

遺伝的変異が患者の感染症への感受性に関与する場合があり，TSLP，INF および調節因子の変異によって，特定の患者で感染リスクが増加しやすくなる可能性が示されている[55]。例として，AD 患者でのヘルペス性状湿疹の発現リスクと関連する新規遺伝子が同定されている[56,57]。

皮膚以外での感染症

AD は皮膚以外の感染症の発症とも関連している。Serrano ら[58]は，AD と皮膚以外の感染症またはマイコバクテリア感染症との関連を評価したメタアナリシスの結果を公表した。その結果から，AD 患者であることと，心内膜炎，髄膜炎，脳炎，骨および関節感染ならびに敗血症を含む皮膚以外での感染症との間に関連が認められた。併合解析では，小児および成人の AD 患者は，耳感染症，レンサ球菌性咽頭炎および尿路感染症と関連していた。

眼部単純ヘルペス感染症などの眼感染症が高リスクであるという報告もされている[59]。

確認された感染症の多くは AD 患者の QOL に著しい影響を及ぼす可能性がある。また，AD 患者は，免疫系を抑制する作用や，薬剤耐性菌の発生に至る可能性がある AD 治療薬（全身性ステロイドや抗生物質など）を併用している場合があるため，すでに感染症を発症するリスクにさらされている可能性がある。

AD の合併症を認識することにより，世界的に特に中等症から重症の AD 患者に及ぼす負担が浮き彫りにされる。皮膚以外の合併症も考慮に入れて AD 患者を評価および管理することで，治療上の意思決定と全般的な臨床転帰が改善される場合がある[60]。

1.3. 現行の治療法

1.3.1. 推奨される治療法

そう痒を含む AD のすべての症状を最も適切に管理するためには，皮膚に水分を補給し，皮膚バリア機能を回復させ，皮膚炎症を管理し，アレルゲンを回避することが最善である。

1.3.2. 現行の治療法

1.3.2.1. 全身治療法

外用剤の効果が認められず，全身治療を必要としている AD 患者では，いくつかの薬剤が使用されている。これらの薬剤の一部は適応外使用されており MTX， AZA および MMF，長期使用した場合には重度の副作用が発現する可能性がある。シクロスポリンは EU の多くの国[61]や日本[62]で重症の AD 治療薬として承認されているが，副作用のために長期の使用には適さない。デュピルマブは EU[63]，米国[64]，日本[65]およびその他の地域[66]で，中等症から重症の AD 治療薬として承認されている。なお，シクロスポリンおよびデュピルマブの日本における効能または効果は既存治療で効果不十分な AD である[62,65]。

1. **全身性ステロイド：**臨床診療ガイドラインでは一般に全身性ステロイドの使用は推奨されておらず，その使用は特別な状況に限られる[67]。全身性ステロイドの投与により AD は速やかに消失するものの，全身性ステロイドの副作用プロファイルおよび投与中止後に重度の反跳性再燃を生じるリスクがあることから，その使用は短期治療のみに限られている。多くの国際的ガイドラインでは推奨されておらず，短期使用時[68]および長期使用時[69]に全身性の副作用が避けられないにもかかわらず，約 10%の AD 患者は再燃時に依然として全身性ステロイドを使用している[70]。日本においても，毎年 7%～8%の患者に経口ステロイドを使用している[20]。

2. **デュピルマブ：**デュピルマブの有効性は試験結果から示されているが[71]，良好な効果が認められない患者も存在する。効果の発現には 2～4 週間かかり，そう痒の軽減に更なる改善を求める患者層もいる。52 週を超える長期的な効果については，明らかにされていない。デュピルマブの投与には，注射部位反応，結膜炎および顔面の皮膚炎ならびに単純ヘルペス感染のリスクを伴う。さらに，デュピルマブを投与すると ADA が産生される可能性があり，デュピルマブ 300 mg を QW および Q2W で 16 週間投与したときの ADA 発現率はそれぞれ 13.6%および 7.2%であり[72]，ADA 産生が認められた被験者のそれぞれ 13%および 18%

で中和抗体が認められた。中和抗体が産生されると，薬物濃度が低下し長期的には有効性が失われる可能性がある。デュピルマブの臨床開発プログラム中に ADA が産生された被験者数は少なかったため，有効性に対する ADA の意義について結論は得られていない [73]。

皮下投与はすべての患者で良好な忍容性を示す投与法ではなく，小児集団では忍容性の問題が生じる可能性がある。研究結果からは，免疫性皮膚疾患（乾癬および PsA）では患者と皮膚科医の両方が投与法を重視することが示されている。例として，Alcusky らは，中等症から重症の乾癬患者および皮膚科医にとって，投与法の検討は最も重要または 2 番目に重要であることを示した [74]。すべてのケースで，経口投与法は他の投与法（注射または点滴，各投与経路での様々な投与頻度）よりも好まれた。英国の乾癬患者 [75]および米国の PsA 患者 [76]でも，同様の傾向が認められた。

日本では 2018 年 4 月から販売されており，承認されている用法及び用量は成人のみであり，小児に対しては承認されていない [65]。

3. **ステロイド以外の全身治療薬：**AD の治療にはステロイド以外の全身治療薬が用いられている。成人 AD 患者に対して使用される生物学的製剤以外の全身治療薬には，シクロスポリン，AZA，MMF および MTX[77]が含まれる。シクロスポリン以外のこれらの薬剤は全て適応外使用されており，シクロスポリンは EU の多くの国で，重症の難治性 AD の短期的な治療薬として承認されている [78]。日本においてシクロスポリンは既存治療で十分な効果が得られず，強い炎症所見を伴う皮疹が体表面積の 30%以上に及ぶ重症 AD 患者に対して承認されているが，適応となるのは既存の治療に抵抗性のある 16 歳以上の患者で，3 ヵ月以内に休薬することが使用指針により求められている。長期投与の有効性と安全性については，まだ確立していない [5]。

4. **経口抗ヒスタミン薬：**経口抗ヒスタミン薬は，「かゆみと掻破の悪循環」での血管および神経の作用を阻害することで患者の QOL を改善することを目的として，AD 患者のそう痒の管理に用いられているが，AD 治療の一環として抗ヒスタミン薬の一般的使用を推奨するエビデンスは不十分である [79]。

1.3.2.2. 外用剤による治療法

1. **ステロイド外用剤：**AD 治療の中心であるステロイド外用剤の製剤組成，濃度および力価は様々であり，そのために患者は多種多様な選択肢を得られるものの，同時にアドヒアランスは低下し，有効な投与法の遵守は難しくなる [80]。副作用は全身性（視床下部－下垂体－副腎系抑制）および局所性（皮膚ジストロフィー，皮膚菲薄化，血管変化）の両方があり，そのためにステロイド外用剤の継続的な使用は制限される。このため，ステロイド外用剤の使用を低減するための薬剤開発は必要とされている [81]。

2. **外用のカルシニューリン阻害薬：**中等症から重症の AD では有効性が限られており，2 歳未満の小児での使用は承認されておらず，薬剤を塗布する患部の面積に制限がある。日本では，タクロリムスが承認されている。成人での 0.1%軟膏 1 回塗布量は 5 g までと上限が設けられている [82]。また，小児でも体重に応じた上限が設けられている [83]。

3. 外用の JAK 阻害薬：日本では，成人 AD 患者に対しデルゴシチニブが 2020 年 1 月に承認されている。1 回あたりの塗布量は 5 g までと上限が設けられている [84]。

4. **光線療法：**一部の国で中等症から重症の AD を適応として承認されているが，有効性は限られており，大部分の被験者で効果的に使用するには不便かつ非実用的である [3,12]。光線療法を使用した他の病態に関して，特に色白の患者では非黒色腫皮膚がんおよび黒色腫のリスクが懸念される。日本では既存治療で十分な効果が得られない場合，あるいは従来の治療で副作用を生じている場合などに考慮される治療法であるが，習熟した医師により慎重に行われる必要がある，とされており広く繁用される治療法ではない [5]。

1.4. 医療上の必要性

上述のように，中等症から重症の AD に対して，下記の特徴を備えた投与方法が簡便な薬剤は，新たな治療選択肢の 1 つとして医療上の必要性が高いと考える。

- そう痒の軽減を含む AD の徴候および症状を早期から改善し，許容できる安全性プロファイルを有することから持続的または間歇的な長期使用に適している。
- 12 歳以上の青少年および成人 AD 患者に使用可能である。
- ステロイド薬を併用せずに長期使用可能である。
- 既存の全身治療薬で，そう痒の軽減を含む AD の徴候および症状に十分な改善が得られなかった患者に使用可能である。
- 単剤投与または外用剤との併用投与が可能である。
- 患者の QOL を改善する。
- 1 日 1 回の経口投与が可能で投与方法が簡便である。

1.5. 臨床開発プログラム

AD を対象としたアブロシチニブの臨床開発は，中等症から重症の成人および青少年 AD 患者を対象にアブロシチニブの単剤投与および外用剤との併用投与の有効性および安全性を評価するために計画した。ファイザー社は，承認申請を目的として 20 試験を超えるアブロシチニブの治験を実施した（M5.2 全臨床試験一覧表）。

申請時に実施中の試験を含め，第 2 相および第 3 相試験の概要を付録 Table 15 に示した。

本申請資料には，第 2 相および第 3 相試験として B7451005 試験，B7451006 試験，B7451012 試験，B7451013 試験，B7451014 試験（12 週間の非盲検導入期間のデータ，申請時に実施中），B7451015 試験（実施中），B7451029 試験および B7451036 試験の 8 試験が含まれる（Figure 2, Table 6）。

1.5.1. 臨床試験の目的

中等症から重症の成人および青少年 AD 患者を対象に，アブロシチニブの有効性および安全性を評価するために実施した後期第 2 相および第 3 相試験の目的を Table 1 に要約した。なお，申請資料に含まれる B7451005 試験は乾癬患者を対象とした試験であるため下記の表には含めていない。

Table 1. Abrocitinib Studies that Support Efficacy and Safety

Objective(s)	Study Number						
	Monotherapy			Regimen	LTE	Combination	TEEN
	B7451006 Ph 2 POC	B7451012 Ph 3	B7451013 Ph 3	B7451014 Ph 3	B7451015 Ph 3	B7451029 Adult	B7451036 Adolescent
Dose ranging	X						
Efficacy as monotherapy	X	X	X	X			
Efficacy as combination therapy						X	X
Onset of action	X	X	X			X	X
Long-term efficacy					X		
Induction maintenance				X			
Comparison with dupilumab						X	
Tolerability	X	X	X	X	X	X	X
Short term safety	X	X	X	X		X	X
Long term safety				X*	X		

*Will provide up to a year of long-term safety data once completed.
Abbreviations: LTE=long-term extension; Ph=Phase; POC=proof of concept.
Source: M5.2 全臨床試験一覧表

1.5.2. 臨床試験における主な評価項目

臨床開発プログラムの選択基準に基づき，外用剤が効果不十分であった中等症から重症の成人および青少年 AD 患者の代表的な患者集団を選択した。なお，デュピルマブに曝露した被験者から得られた情報は実臨床において有用な情報となることから，本プログラムではデュピルマブの曝露歴のある被験者も含めている。臨床試験の選択基準の詳細については，各試験の総括報告書を参照すること。

アブロシチニブの第 3 相試験では，有効性評価尺度である IGA および EASI の 2 つを主要評価項目として設定した（Table 2）。これらの評価尺度は AD の薬剤開発で一般的に用いられており，規制当局からも推奨されているため，本開発プログラムでは両方の評価尺度を使用した（M2.7.3.1.2.5.）。

アブロシチニブ投与により期待される治療効果を患者および臨床医が適切に理解できるようにするため，2 つの主要評価項目については，事前規定した時点でのレスポンダー解析を実施した。実施した後期第 2 相および第 3 相試験の主要評価項目を Table 3 に示した。

Table 2. Description of Co-primary Endpoints

Assessment tool	Description of Co-primary Endpoints
IGA	IGA of clear or almost clear and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12.
EASI	Proportion of subjects achieving the EASI-75 response at Week 12

EASI=Eczema Area and Severity Index, IGA=Investigator's Global Assessment.

Table 3. Primary Endpoint in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

	Study Number (B745XXXX)					
Primary Endpoint	1006	1012	1013	1029	1036	1014
IGA clear or almost clear and ≥2-point reduction from BL at Week 12[a]	X	X	X	X	X	
EASI-75 at Week 12[a]		X	X	X	X	
Loss of response during blinded treatment period[b]						X

a. IGA response and EASI-75 response were co-primary endpoints in all Phase 3 studies
b. Loss of response - loss of at least 50% of EASI response at Week 12 and IGA score of 2 or more.
Note: The primary endpoint in Study B7451015 was based on safety assessments; therefore, it is not included in this table.

そう痒の改善の評価尺度として，PP-NRS を選択し，PP-NRS4 を重要な副次有効性評価項目に設定した。PP-NRS スコアの減少（改善）は臨床的に意味のある AD の改善に相当する。そう痒は最も多く認められる AD の症状であり，QOL に影響を及ぼすため，患者，家族および介護者にとって大きな問題である[85]。そう痒の重症度を速やかに低下（改善）させる治療法は，臨床上および QOL の面で明らかな利益をもたらすことが期待される。そう痒の治療成功の定義（PP-NRS4，ベースライン時からの 4 ポイント以上の改善）[86]を PP-NRS を用いて事前に規定することにより，第 3 相試験の結果から，患者および臨床医の双方がそう痒を軽減するというアブロシチニブの臨床的価値に関する有用な情報を得ることが可能となる。

後期第 2 相試験および第 3 相試験での有効性の重要な副次評価項目の詳細を Table 4 に示した。

Table 4. Type I Error-Controlled Secondary Endpoints in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

Key Secondary Endpoint	**Study Number (B745XXXX)**					
	1006	**1012**	**1013**	**1029**	**1036**	**1014**
PP-NRS4[a] at Weeks 2, 4, and 12		X	X		X	
PP-NRS4 [a] at Week 2 only				X		
PSAAD [a] change from BL at Week 12		X	X		X	
Loss of response based on IGA score 2 or more						X
IGA clear or almost clear and ≥2-point reduction from BL at Week 16				X		
EASI-75 at Week 16				X		
Percent Change from BL in EASI total score at Week 12	X					

a. This is a Patient-reported Outcome assessment that was used to evaluate efficacy
Note: Study B7451015 did not have key secondary efficacy endpoints and is therefore not included in this table.
Abbreviation: BL=baseline.

1.5.3. PRO

本臨床開発プログラムで使用した PRO を Table 5 にまとめた。

Table 5.　臨床開発プログラムで用いた PRO

PRO	内容
DLQI または CDLQI	被験者報告健康関連 QOL（「日常活動」,「人間関係」,「症状および感情」,「余暇活動」,「仕事および学校生活」および「治療」）を評価する 10 項目からなる検証済みの一般的な皮膚疾患の質問票 （DLQI は，AD 患者を対象とした臨床試験に広く用いられ，心理測定に有効で信頼できる評価尺度）
DFI 質問票	患者の湿疹が家族に及ぼす影響を評価するために，患者の親／介護者が記入する検証済みの 10 項目の評価尺度 過去 7 日間の記憶に基づき評価を実施
EQ-5D-5L または EQ-5D-Y	検証済みの標準化された一般的な評価尺度であり， HTA の面から最も広く用いられている嗜好に基づく健康関連 QOL 質問票 （VAS により，さまざまな疾患領域での健康状態および健康効用値の測定と，稼働性，自己管理，日常活動，痛み／不快感，不安／うつおよび健康状態の評価に用いられる十分に確立された評価尺度）
FACIT-F または Peds-FACIT-F	疲労について評価する 13 項目からなる検証済みの質問票 スコアの範囲は 0～52 で，高スコアほど全体の健康状態は良好（疲労が少ない）
HADS	過去 1 週間にわたる不安およびうつの状態の評価に用いられる検証済みの 14 項目の尺度
HCRU 質問票	過去 3 ヵ月間の記憶に基づき，AD に関連する臨床（直接的）および生産性（間接的）に関する医療資源の利用について評価する 9 項目の尺度
POEM	過去 1 週間の記憶に基づいた AD の影響を評価する際に用いられる検証済みの 7 項目の尺度
PSAAD	毎日患者が報告する症状の日誌 PSAAD 暫定版は，AD の症状を測定するために開発された 11 項目の設問を含む 15 項目の質問票で，過去 24 時間の記憶に基づき患者が最も重要であったと認識した症状を記録 （PSAAD は，11 項目への回答のみに基づき解析され，その他の 4 つの項目［Sleep & Usual Activities Questions，患者による全般重症度評価（PGIS）および患者による全般的変化評価（PGIC）］は，探索的検証および心理測定的検証が目的として追加されている。）
PtGA	全般的な皮膚疾患（1 項目）を 5 段階評価 「重度（4）」，「中等度（3）」，「軽度（2）」，「ほぼ消失（1）」および「消失（0）」
SF-36v2	検証済みの一般的な健康状態の評価尺度 8 つの一般的な項目に基づき健康状態を評価： 身体機能，身体の健康の問題による日常的役割機能の制限，体の痛み，健康状態の認知，活力，社会生活機能，精神の問題による日常的役割機能の制限および心の健康 （これらの項目は，身体的側面の QOL サマリースコアと精神的側面の QOL サマリースコアとしても要約される。）

Table 5.　臨床開発プログラムで用いた PRO

PRO	内容
WPAI:AD	WPAI は，過去 7 日間の健康状態および症状の重症度が仕事の生産性および日常活動に及ぼす影響を測定するために開発された検証済みの尺度 WPAI:AD は，特に AD 患者集団向けに開発された尺度
PP-NRS	検証済みの横目盛の NRS を用いた PP-NRS かゆみの重症度 「かゆみなし」（0）から「想像できる限り最悪のかゆみ」（10）までのそう痒 NRS を用い，過去 24 時間にわたって AD により発現した最悪のかゆみについて評価 かゆみの頻度 「全く／かゆみはなかった」（0）から「常に／継続してかゆみがあった」（10）までのそう痒 NRS を用い，過去 24 時間にわたる AD によるかゆみの頻度について評価
SCORAD （睡眠）VAS	VAS（「0：そう痒または不眠なし」～「10：考えられる最悪のそう痒または不眠」で表される）を用いて，2 つの自覚症状（そう痒と不眠）についてそれぞれスコア化する。
夜間のかゆみの評価尺度	夜間のかゆみの重症度 「かゆみなし」（0）から「想像できる限り最悪のかゆみ」（10）までの NRS を用い，最近の夜間の睡眠中に AD により発現した最悪のかゆみについて評価 夜間のかゆみの頻度 「かゆみは少しもなかった／なかった」（0）から「常に／継続してかゆみがあった」（10）までの NRS を用い，最近の夜間の睡眠中の AD によるかゆみの頻度について評価

CDLQI：Children’s Dermatology Life Quality Index，DLQI：Dermatology Life Quality Index，DFI：Dermatitis Family Impact，EQ-5D-5L：EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale，EQ-5D-Y：EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale，FACIT-F：Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale，HADS：Hospital Anxiety and Depression Scale，HCRU：医療資源の利用, POEM：Patient-Oriented Eczema Measure，PP：Peak Pruritus，PSAAD：Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis，PtGA：患者による全般的評価，SF-36v2：Short Form-36 Version 2，WPAI:AD：Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis，SCORAD：SCORring Atopic Dermatitis，NRS：Numerical Rating Scale

PSAAD は他の評価尺度ではとらえられない AD 関連の徴候および症状の重症度を評価することのみを目的とした評価尺度であり，PSAAD によってアブロシチニブの有効性に関する特有の情報が得られる。PSAAD は 2 つの第 3 相単剤投与試験と B7451036 試験の重要な副次評価項目であり，多重性の調整を行った。POEM は，AD 症状の頻度の評価のために HOME が指定したコア評価項目セットの一部である。DLQI は AD 患者に用いられる最も一般的な疾患特異的 QOL 評価尺度の 1 つであり，DLQI も POEM と同様に HOME が指定したコア評価項目セットの一部である。また，DLQI は，AD を含む皮膚疾患の QOL 評価質問票としてアトピー性皮膚炎診療ガイドラインに掲載されている [5]。HADS[87,88]は不安およびうつの評価のための確立された評価尺度であり，中等症から重症の AD 患者集団で不安およびうつの有病率が高いことから，治療のベネフィットについて評価することが可能である。AD 患者は著しい睡眠障害を経験するため，SCORAD（睡眠）VAS によって，アブロシチニブの投与による睡眠改善の評価が得られる。また，夜間に特有のそう痒の重症度を評価するために開発された評価尺度である NTIS を使用した。AD 患者の多くは夜間のかゆみの増悪を経験しており，そのために睡眠の質と量の両方

に影響が生じ，結果として日常生活活動および全般的機能に対する悪影響，心理面の影響，精神的問題および日中の傾眠が引き起こされる。したがって，NTIS による夜間のかゆみの評価により，他の評価尺度からは得られない有用な情報が得られる可能性がある。

1.5.4. 臨床プログラムの被験者数

申請時に提出した申請資料に含めた AD 患者を対象としたアブロシチニブの後期第 2 相および第 3 相試験の被験者は合計 3405 例であり，そのうち 656 例が青少年であった。

第 1 相試験では 280 例が単回投与，122 例が反復投与を受けた。一部の被験者は単回投与期および反復投与期の両方に参加した（M2.7.4 Appendix 3.1）。

有効性解析対象集団

AD 患者 3055 例を対象に有効性を評価した。プラセボ対照試験の短期的有効性の解析では，1822 例を評価した。

単剤投与併合集団：B7451006，B7451012 および B7451013 試験の 942 例で，そのうち 734 例がアブロシチニブを投与された。

短期併用投与試験：B7451029 試験（成人を対象）の 595 例で，そのうち 464 例がアブロシチニブを投与された。B7451036 試験（青少年を対象）の 285 例で，そのうち 189 例がアブロシチニブを投与された。対象年齢が異なるため，両試験は併合しなかった。

さらに，B7451014 試験の非盲検導入期でアブロシチニブの投与を受けた 1233 例から，短期的有効性に関する補助的データが得られた。

長期投与併合集団：B7451012 試験，B7451013 試験および B7451029 試験に参加後に第 3 相長期継続投与試験（B7451015 試験）に移行しアブロシチニブを投与された 1115 例を対象に評価し，そのうち 501 例は 48 週間を超える投与を受けた。長期投与の解析集団には，青少年被験者計 107 例を含み，そのうち 73 例は 48 週間を超える投与を受けた。

長期の IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 について評価可能であった（48 週間の投与を完了したか第 48 週までに投与を中止した）被験者は，計 541 例であり，そのうち 73 例が青少年被験者であった。

その他の詳細は M2.7.3.1.3.3 に記載した。

また，青少年に対する長期的な有効性は，長期投与併合集団の成人および青少年の部分集団解析の結果から評価可能と考え，本試験は長期投与併合集団には含めなかった。

安全性解析対象集団

以下の 3 つの併合データを用いて安全性評価を行った。

- 全曝露安全性併合データ（全曝露併合データ）：B7451006 試験，B7451012 試験，B7451013 試験，B7451029 試験，B7451014 試験（非盲検導入期）およびこれらの試験のうち

B7451006 試験以外の被験者が移行した長期継続投与試験である B7451015 試験の併合データにより，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の用量についての長期的安全性データが得られ，頻度の低い有害事象の発現頻度をより正確に評価することが可能であった。第 2 相および第 3 相試験において 2856 例がアブロシチニブに曝露し，曝露量は 1614 人年であった。そのうち 885 例はアブロシチニブ 100 mg QD，1971 例はアブロシチニブ 200 mg QD に曝露した。1248 例の曝露期間は 24 週間以上であり，606 例の曝露期間は 48 週間以上であった。

- 全曝露併合データには青少年被験者 364 例が含まれ，そのうち 109 例は曝露期間が 48 週間以上であった。

- 主要安全性併合データ（主要併合データ）：B7451006 試験，B7451012 試験，B7451013 試験および B7451029 試験（第 16 週まで）の併合データを用いて，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の各用量とプラセボの安全性プロファイルを比較した。主要併合データには 1540 例［青少年被験者は 124 例（8.1%）］が含まれ，そのうち 608 例はアブロシチニブ 100 mg QD，590 例はアブロシチニブ 200 mg QD，342 例はプラセボにそれぞれ曝露した。

- 第 1 相安全性併合データ：第 1 相試験 16 試験のうち，B7451028 試験を除く 15 試験を対象とした第 1 相試験の併合データである。単剤投与試験でアブロシチニブに曝露した被験者 268 例を含めた。

詳細は M2.7.4.1.1.3.1.に記載する。

申請時には，以下の試験は主要安全性併合データに含めなかった。

- 第 3 相，無作為化，治療中止試験（B7451014 試験）の投与開始から 12 週間のデータは，対照薬の投与がなかったため，含めていない。乾癬患者を対象とした第 2 相試験（B7451005 試験）は，臨床開発計画の変更により早期中止された。

- B7451036 試験では，青少年を対象とした外用剤併用時のアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群をプラセボ群と比較した。B7451036 試験は，申請時の併合解析のデータカットオフ時に治験実施中であった。申請時に含まれていた試験（B7451036 試験を除く）の併合データからアブロシチニブを投与したときの短期安全性および長期安全性を評価し，青少年と成人のデータを比較することは可能であるため，B7451036 試験の終了を待たずにカットオフした併合データを用いて安全性を評価した。そのため本併合データに含めていない。

申請時には，以下の試験は全曝露安全性併合データに含めなかった。

- 乾癬患者を対象とした第 2 相試験（B7451005 試験）は，臨床開発計画の変更により早期中止された。本試験は，異なる疾患集団を対象とした小規模の試験であり，AD 開発プログラムよりも高用量を使用した。

- B7451036 試験は主要併合データに含めなかったのと同様の理由で全曝露併合データにも含めていない。

詳細は，M2.7.4.1.1.3.1.に記載する。

申請後，下記の併合データの情報を新たに記載した。

- 更新主要併合データ：申請時の主要併合データに青少年を対象とした B7451036 試験を含めた。計 1825 例［青少年被験者 408 例（22.4%）］が含まれ，703 例がアブロシチニブ 100 mg QD，684 例が 200 mg QD，438 例がプラセボの投与を受けた。

- Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）：全曝露併合データに B7451036 試験のデータおよび B7451036 試験から B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた。計 3128 例が含まれており，曝露人年は 2088.8 人年であった。そのうち 1023 例にはアブロシチニブ 100 mg QD，2105 例にはアブロシチニブ 200 mg QD を投与した。1255 例の曝露期間は 36 週間以上，994 例が 48 週間以上，346 例が 72 週間以上であった。

なお，参考までに日本人被験者の長期安全性データとして Full Cumulative Pool（カットオフ日：2020 年 7 月 24 日）の日本人部分集団解析を実施し，申請時の申請資料に含めた。本カットオフ日に治験継続中の日本人被験者は，いずれもアブロシチニブの曝露期間は 24 週以上であった。また，申請後，全曝露併合データに B7451036 試験のデータおよび B7451036 試験から B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）の日本人被験者の安全性情報を提出した（M2.7.4.5.1.4.2）。

1.5.5. 日本における開発計画とその経緯

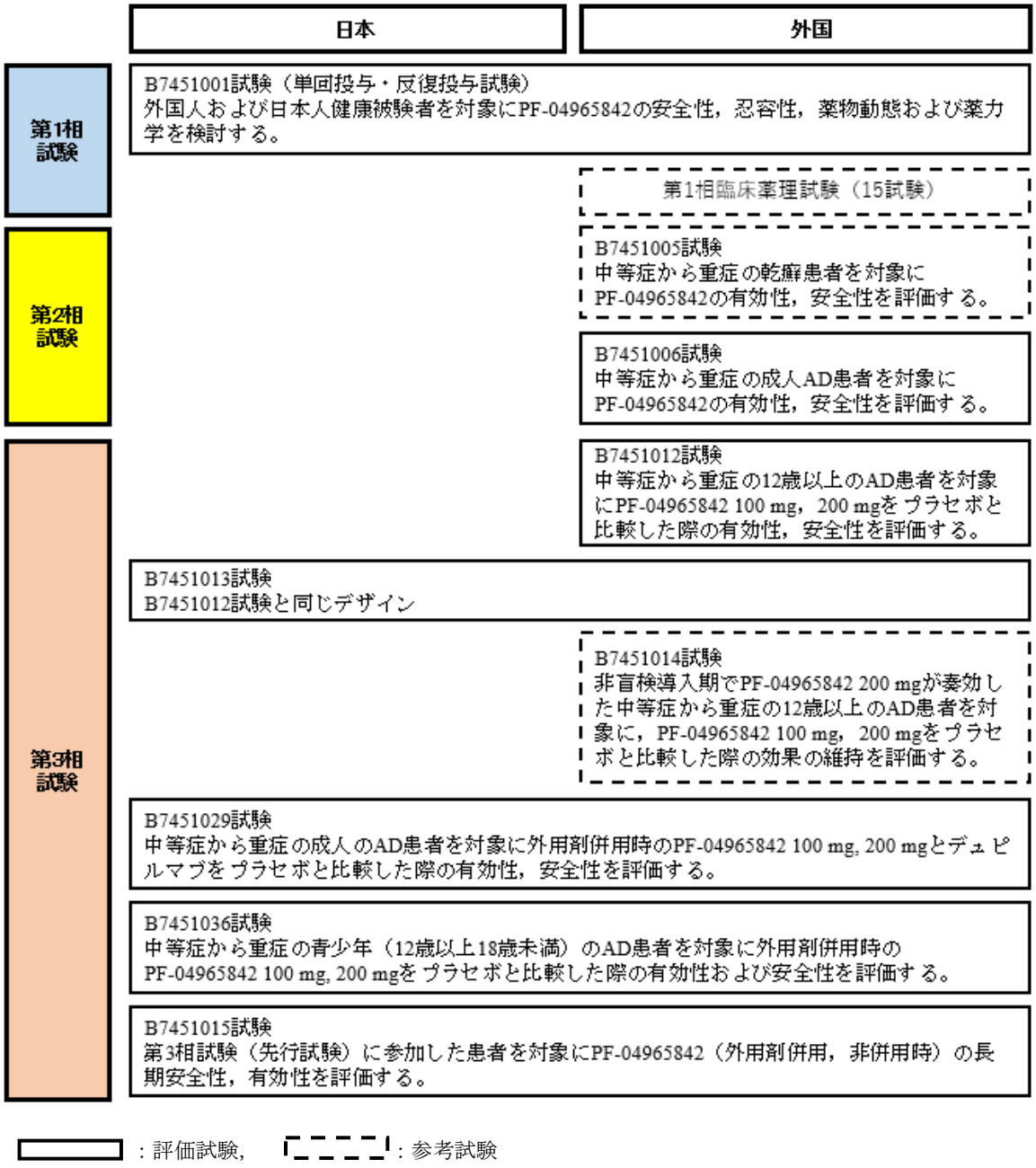
日本人に対しては，第 1 相試験（B7451001 試験）で日本人健康成人における安全性，忍容性および PK を確認し，その後得られたデータに基づき，内因性・外因性民族的要因の観点から日本人が国際共同第 3 相試験に参加することの適切性を判断し，医薬品医療機器総合機構と合意の上で，B7451013 試験，B7451029 試験，B7451036 試験および B7451015 試験に 12 歳以上の青少年および成人日本人症例を組み入れた。

1.5.6. 承認申請に用いるデータパッケージ

臨床データパッケージには第 1 相（16 試験），第 2 相（2 試験）および第 3 相（6 試験）の 24 試験を含めた。日本での承認申請にあたり，臨床データパッケージの概略を Figure 2 に示す。

日本人および外国人健康成人におけるアブロシチニブの安全性，忍容性および PK を検討した第 1 相試験（B7451001 試験），用量設定試験である後期第 2 相試験（B7451006 試験），そして申請効能・効果である「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（そう痒の改善を含む）」の有効性，安全性を確認した第 3 相試験（B7451012 試験，B7451013 試験，B7451029 試験および B7451036 試験），さらに長期安全性・有効性を確認した第 3 相試験（B7451015 試験：実施中）を評価資料とした。安全性・有効性データを補完する試験として第 3 相試験（B7451014 試験：実施中），と開発製品の優先順位の変更によって早期に中止した成人乾癬患者を対象とした第 2 相試験（B7451005 試験）を参考資料とした。また，B7451001 試験以外の第 1 相臨床薬理試験 15 試験を参考資料とした。

Figure 2.　臨床データパッケージの概略



本承認申請において用いる予定の第 2 相および第 3 相試験の一覧を Table 6 に示し，第 1 相試験の一覧を 3 項の Table 7 に示す。

Table 6.　日本での承認申請に用いる第 2 相および第 3 相試験

開発相	試験番号	デザイン	対象	症例数	投与量	投与期間	状況
第 2 相	B7451005	二重盲検	中等症から重症の乾癬患者	59	200, 400 mg QD, 200 mg BID, プラセボ	4 週間	完了
第 2 相	B7451006	二重盲検（単剤投与）	中等症から重症の成人 AD 患者	269	10, 30, 100, 200 mg, プラセボ QD	12 週間	完了
第 3 相	B7451012	二重盲検（単剤投与）	12 歳以上の中等症から重症の AD 患者	387	100, 200 mg, プラセボ QD	12 週間	完了
第 3 相	B7451013	二重盲検（単剤投与）	12 歳以上の中等症から重症の AD 患者	391（J：44 例）	100, 200 mg, プラセボ QD	12 週間	完了
第 3 相	B7451014	無作為化治療中止，二重盲検,	12 歳以上の中等症から重症の AD 患者	非盲検期：1235 二重盲検期；798	非盲検：200 mg QD 二重盲検： 100, 200 mg, プラセボ QD	最長 64 週間 非盲検；12 週間 二重盲検：最長 52 週間	実施中
第 3 相	B7451015	無作為化，長期継続	AD 患者を対象としたアブロシチニブの第 3 相試験に参加した成人および青少年被験者	1592（J：109 例移行）	100, 200 mg QD	治療期間 1：92 週 治療期間 2[a]	実施中[b]
第 3 相	B7451029	二重盲検（外用剤併用）	中等症から重症の成人 AD 患者	838（J：76 例）	100, 200 mg, プラセボ QD デュピルマブ 2 週 1 回投与，対応するプラセボ 2 週 1 回投与	20 週間	完了[c]
第 3 相	B7451036	二重盲検（外用剤併用）	12 歳から 18 歳未満の中等症から重症の青少年 AD 患者	287（J：27 例）	100, 200 mg, プラセボ QD	12 週間	完了

Table 6.　日本での承認申請に用いる第 2 相および第 3 相試験

開発相	試験番号	デザイン	対象	症例数	投与量	投与期間	状況

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，J：日本人症例数

a: 治療期間 2 の期間は，各被験者によって異なる。治験実施計画書の規定に則り中止にならない場合，被験者は，参加国において本治験薬が販売されるまで，または，治験依頼者が該当する参加国において治験を終了するまで本治験として本治験薬の投与を受けることができる。なお，カットオフ日 2020 年 4 月 22 日の安全性データには治療期間 2 に移行した症例は含んでいない。

b: カットオフ日：2020 年 4 月 22 日および 2020 年 7 月 24 日（申請時 Full Cumulative Pool に対する日本人部分集団の安全性データのみ）。申請後，Full Cumulative Pool（カットオフ日：2020 年 7 月 24 日）に対する全体集団の安全性データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日：2020 年 12 月 18 日）に対する日本人部分集団の安全性データを追加した。

c: 申請時に 16 週までの総括報告書を提出した。

1.5.7. 現時点で承認申請可能と判断した根拠

本臨床開発プログラムの現時点での承認申請は以下の理由により妥当と判断した。

- 本申請で提出する臨床データは中等症から重症の成人および青少年 AD 患者を対象として適切に計画され，アブロシチニブの単剤投与および外用剤との併用投与，ならびに長期間使用することを支持する十分な科学的根拠を示している。
- 3000 例を超えるアブロシチニブに曝露された AD 患者を含む安全性データから，安全性の詳細な評価が可能である。
- 本申請資料に含まれる有効性，安全性および PK データは申請する用法・用量（案）を支持するものである。
- 国際共同試験において，全集団と日本人集団の有効性，安全性および PK はおおむね同様の結果が得られており，全集団のデータに基づいて本申請を行うことは適切である。

1.6. 規制当局との対面助言などの経緯

1.6.1. PMDA

1.6.1.1. [redacted]相談（オーファン以外）

[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（受付番号：[redacted]）に[redacted]を行い，以下の見解を得た。

相談事項

相談事項 1：[redacted]試験の試験計画について

相談事項 2：[redacted]試験の試験計画について

相談事項 3：臨床データパッケージについて

機構の見解

[redacted]可能性はある。

[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]AD 患者における当該データが必要である。

なお，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]考える。

本邦における本剤の承認申請には，[redacted]考える。

1.6.1.2. [redacted]

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]を行った。

[redacted]，[redacted]日本からも参加することとした。また，[redacted]変更した。

1.7. 外国での承認・審査状況

世界同時開発，同時申請（米国，EU：2020 年 8 月承認申請）を行っており，米国および EU で規制当局により審査中である。

1.8. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

添付資料として用いた臨床試験の実施に関し，日本の規制要件への適合性を評価した結果，選択した臨床データパッケージは日本の規制要件に適合すると判断した。以下に検討結果を示す。

1.8.1. 倫理性，科学性および信頼性に関する規制要件への適合性

日本におけるすべての臨床試験は，薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく GCP 省令または ICH ガイドラインに則って実施された。また，申請資料に用いたすべての外国臨床試験は ICH-GCP に則り実施された。このことから，本申請に用いた臨床試験の倫理性，科学性および信頼性に関する品質は確保されていると判断した。

1.8.2. 臨床試験に関連する各種ガイドラインに関する規制要件への適合性

国内において AD の治療薬の臨床評価に関するガイドラインはない。国際共同治験に関しては，日本，米国および EU の規制当局による助言を参考に試験デザインが設定され，試験が実施されていることから，本申請に用いた臨床試験は，現在の科学的水準に適合した試験であると判断した。

1.8.3. COVID-19 の影響についての検討

臨床試験を実施した多くの国・地域を含む世界的な COVID-19 流行の影響により，被験者の安全性確保とデータの継続的な評価を可能とするために，例えば，長期継続投与試験である B7451015 試験では被験者が安全に継続できると治験責任医師および治験依頼者が判断した場合，被験者は近医で安全性に関する臨床検査データの収集が可能であり，また規定来院を電話連絡で行うことを可能とするなど，いくつかの対応策を導入した。COVID-19 によるパンデミックの影響を評価するため来院の有無を評価したところ，試験の過半数がすでに終了していたことから，予定された規定来院の欠測はほとんどなかったことが示唆されたため，これらの追加対応策による試験結果への大きな影響はなく，本申請に用いた臨床試験の品質は確保されてい

ると判断した。日本においては，申請時の申請資料に含めたデータカットオフの時点（2020 年 4 月 22 日）で，COVID-19 の影響で規定来院の実施，データ収集ができなかった事例は生じなかった。

詳細は M2.7.4.2.1.8 を参照すること。

1.9. 開発の経緯および根拠のまとめ

上述のことを総合的に勘案して，下記の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

効能又は効果（案）
既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（そう痒の改善を含む）

用法及び用量（案）
通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アブロシチニブとして 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお，審査の結果を踏まえ，承認申請した効能又は効果，用法及び用量を以下のとおり修正した。

効能又は効果
既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

用法及び用量
通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アブロシチニブとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200 mg を 1 日 1 回投与することができる。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

アブロシチニブの市販予定錠は，アブロシチニブ（遊離塩基）50，100 または 200 mg を含有する即放性の経口フィルムコーティング錠である。開発早期段階において，アブロシチニブの経口液剤／懸濁剤，初期第 1/2 相試験用錠を使用したが，すべての第 3 相試験では第 3 相試験用 100 mg 錠を用いた。

アブロシチニブの生物薬剤学試験として，以下の 3 つの第 1 相試験を実施した。

- [^{14}C]アブロシチニブを用いた ADME および絶対的バイオアベイラビリティ試験（B7451008 試験）
- 懸濁剤に対する初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ，初期第 1/2 相試験用 100 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する試験（B7451004 試験）
- 第 3 相試験用 100 mg 錠に対する市販予定 200 mg 錠の生物学的同等性，および市販予定 200 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する試験（B7451032 試験）

これらの試験結果から，アブロシチニブの経口吸収率は高く（91%），絶対的バイオアベイラビリティは約 60%であることが示された。市販予定 200 mg 錠を食後に投与したとき，空腹時投与

と比較して AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 26%および 29%増加し，T_{max} は 2 時間遅れた（空腹時で 1 時間に対し食後で 3 時間）。これら市販予定 200 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響は，臨床的に意味のある影響ではないと考えられることから，アブロシチニブは食事に関係なく投与することができる。

市販予定 200 mg 錠は第 3 相試験用 100 mg 錠と生物学的に同等であることが検証された（B7451032 試験）。市販予定 50，100 および 200 mg 錠は同一顆粒を用い，その量を変えて打錠することにより製造することから，これらの含量違いの製剤間の生物学的同等性については溶出試験により確認した。詳細は M2.7.1 に示す。

3. 臨床薬理に関する概括評価

アブロシチニブの臨床薬理試験として，第 1 相試験 16 試験を実施した（Table 7）。これらの臨床薬理試験の結果，ならびに PK パラメータを用いた NCA メタ解析，PPK 解析，有効性および安全性データを用いた曝露－反応解析に基づく主な結果および結論を以下にまとめる。

Table 7.　臨床薬理試験の一覧

カテゴリー	試験番号	試験内容	被験者数	用量（経口）	PPK[c]	NCA Meta analysis[d]
薬物動態/薬力学	B7451001[a]	日本人および外国人健康成人における単回および反復投与	79（日本人 12 例含む）	単回: 3, 10, 30, 100, 200, 400, 800 mg 反復: 30, 100, 200, and 400 mg QD; 100 and 200 mg BID	○	○
	B7451027[a]	Thorough QTc 試験	36	600 mg	○	○
ADME/バイオアベイラビリティ	B7451008[a]	ADME／絶対的バイオアベイラビリティ	6	200 mg, 80 µg（経口/静脈）		○
	B7451004[a]	相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響	12	400 mg	○	○
	B7451032[a]	生物学的同等性および食事の影響試験	46	200 mg		○
内因性要因	B7451020[b]	肝機能障害	24	200 mg	○	○
	B7451021[b]	腎機能障害	23	200 mg		○
	B7451028[b]	中国人における単回および反復投与	12	200 mg		○
外因性要因（アブロシチニブが被相互作用薬）	B7451017[b]	フルコナゾール（CYP2C19 の強い阻害薬，CYP2C9 中程度の阻害薬）およびフルボキサミン（CYP2C19 の強い阻害薬）の影響	24	100 mg	○	○
	B7451019[b]	リファンピシン（CYP2C19 の強い誘導薬）の影響	12	200 mg	○	○
	B7451043[b]	プロベネシド（OAT3 阻害薬）の影響	12	200 mg	○	○
外因性要因（アブロシチニブが相互作用薬）	B7451016	経口避妊薬に対する影響	17	200 mg		
	B7451022	ミダゾラム（CYP3A 基質）に対する影響（時間依存的な阻害および誘導）	25	200 mg		
	B7451026	ダビガトラン（P-gp 基質）に対する影響	20	200 mg		
	B7451034	メトホルミン（MATE1/2K 基質）に対する影響	12	200 mg		
	B7451033	ロスバスタチン（BCRP/OAT3 基質）に対する影響	12	200 mg		

a. Abrocitinib PK parameters were calculated.
b. Abrocitinib, M1, M2 and M4, active moiety PK parameters were calculated.
c. Studies included in PPK analysis (PMAR-962) are marked. Phase 2 (B7451005, B7451006) and Phase 3 (B7451012，B7451013) studies were also included in the PPK analysis.
d. Studies included in the NCA meta analysis (PMAR-1112) are marked.

3.1. 薬物動態の結果

アブロシチニブを単回および反復投与したときのアブロシチニブ，その代謝物（M1, M2 および M4），ならびに活性成分（それぞれモル単位に換算し，かつ相対力価で調整したアブロシチニブ，活性代謝物 M1 および M2 の非結合型曝露量の合計）の薬物動態の特性を以下にまとめた。詳細は M2.7.2 を参照。

- 空腹時に経口投与後，アブロシチニブは速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1 時間以内であった。
- アブロシチニブを 400 mg まで単回および反復経口投与したとき，C_{max} および AUC はおおむね用量に比例して増加した。活性成分の曝露量は，100 mg と 200 mg の間で，おおむね用量に比例して増加した。
- アブロシチニブおよびその代謝物は血漿タンパクに結合し，アブロシチニブの非結合型分率は 0.36 で，代謝物の非結合型分率は 0.63～0.83 であった。アブロシチニブの分布容積は約 100 L と推定されることから，血管外に分布することが示唆される。
- アブロシチニブは主に CYP2C19（53%），CYP2C9（30%）および CYP3A4（11%）により代謝された。血中に最も多く認められた薬物由来物質は未変化体であるアブロシチニブ（26%）であったが，体循環中には 3 種類の一水酸化体が存在した。これら 3 種類の代謝物は，M1（3-ヒドロキシプロピル体，11%），M2（2-ヒドロキシプロピル体，12%）および M4（ピロリジノン-ピリミジン体，14%）と同定された。3 種類の代謝物のうち，M1 および M2 はアブロシチニブと同様の JAK 阻害能を有し，M4 は活性を示さない。
- アブロシチニブは主に代謝により消失し，未変化体として尿中に排泄されるのは投与量の 1%未満であったが，アブロシチニブの代謝物は主に尿中に排泄された。
- アブロシチニブ 100 mg および 200 mg 投与時の半減期は約 5 時間であった。1 日 1 回反復投与後定常状態における AUC の累積係数は 1.5 であった。
- NCA メタ解析の結果，CYP2C19/2C9 遺伝子型は，アブロシチニブおよび活性成分の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（M2.7.2.3.3.3）
- 日本人および外国人健康成人にアブロシチニブ（800 mg）を単回投与後の PK 結果は類似していた。また，アブロシチニブ（200 mg BID）を反復投与後，日本人の C_{max} は外国人と類似していたが，AUC_{tau} は外国人と比較して 36%低かった。反復投与後の AUC_{tau} の分布は日本人と外国人で大部分が重なっていたことから，日本人と外国人健康成人の PK に大きな差はないと考えた（M2.7.2.3.3.4.1）。
- PPK モデルを用いたシミュレーションの結果，日本人 AD 患者における定常状態時のアブロシチニブの AUC および C_{max} は，日本人以外のアジア人 AD 患者と類似していたが，アジア人以外の外国人 AD 患者よりそれぞれ 43%および 37%高かった。日本人および日本人以外のアジア人患者における AUC および C_{max} の分布は，外国人の分布の範囲内であることから，人種間でアブロシチニブの PK に大きな差はないと考えた（M2.7.2.3.3.4.2）。

- PPK モデルを用いたシミュレーションの結果，青少年被験者における定常状態時のアブロシチニブの AUC および C_{max} は，同じ体重の成人と比較して約 30%低いと推定されたが，青少年被験者における曝露量の分布は成人被験者の分布内であったことから，この曝露量の差に臨床的な意味はないと考えた（M2.7.2.3.5）。

- PPK 解析の結果，AD 患者におけるアブロシチニブの曝露量は，健康被験者と比較して約 30%高いことが示された（M2.7.2.3.5）。

3.2. 外因性および内因性要因に関する検討

3.2.1. 外因性および内因性要因がアブロシチニブの PK に及ぼす影響

外因性および内因性要因試験におけるアブロシチニブおよびその活性成分の PK の結果，ならびに推奨される用法・用量を Table 8（M2.7.2 Table 12 の再掲）に要約する。

Table 8. The Pharmacokinetics Results of Abrocitinib and Its Active Moiety Across the Various Extrinsic and Intrinsic Factors

Comparison	Abrocitinib Ratio of adjusted geometric means (Coadministration/Alone), as Percent (90% CI)		Active Moiety Ratio of adjusted geometric means (Coadministration/Alone), as Percent (90% CI)		Dosing Recommendation
	C_{max}	AUC_{inf}	$C_{max,u}$	$AUC_{inf,u}$	
Extrinsic Factors					
Effect of high-fat meal[a]	128.89 (105.07, 158.10)	125.94 (117.04, 135.51)	Not determined	Not determined	No adjustment
Effect of fluconazole[b]	192.10 (154.15, 239.39)	482.86 (383.94, 607.26)	123.46 (107.58, 141.70)	254.86 (241.75, 268.67)	Reduce dose by half[c]
Effect of fluvoxamine[b]	184.44 (133.27, 255.24)	275.22 (238.77, 317.24)	133.08 (99.58, 177.86)	191.24 (173.81, 210.43)	Reduce dose by half[c]
Effect of rifampin[a]	20.86 (14.31, 30.41)	12.45 (9.33, 16.60)	68.91 (50.28, 94.46)	43.86 (40.94, 46.98)	Not recommended
Effect of probenecid[a]	121.38 (92.93, 158.52)	127.60 (114.97, 141.61)	130.13 (104.10, 162.65)	165.54 (152.00, 180.29)	No adjustment
Intrinsic Factors					
Moderate renal impairment vs normal function[a]	138.49 (93.74, 204.61)	182.91 (117.09, 285.71)	133.87 (102.45, 174.92)	210.20 (154.60, 285.80)	Reduce dose by half[c]
Severe renal impairment vs normal function[a]	99.11 (57.30, 171.43)	121.32 (68.32, 215.41)	129.49 (92.86, 180.57)	290.68 (217.39, 388.69)	Reduce dose by half[c]
Mild hepatic impairment vs normal function[a]	94.40 (62.96, 141.55)	133.33 (86.17, 206.28)	75.94 (57.39, 100.47)	95.74 (72.71, 126.08)	No adjustment
Moderate hepatic impairment vs normal function[a]	105.53 (70.38, 158.24)	153.99 (99.52, 238.25)	84.14 (63.59, 111.33)	114.82 (87.19, 151.20)	No adjustment

a. Abrocitinib 200 mg.
b. Abrocitinib 100 mg.
c. Recommended dose of abrocitinib is 50 or 100 mg QD when the indicated dose is 100 or 200 mg QD, respectively.

3.2.2. 外因性および内因性要因に基づく推奨用法・用量

外因性要因および内因性要因を検討した試験の結果に基づき，以下の用法・用量を提案する。

- 用量調整不要な場合

  軽度の腎機能障害を有する患者（eGFR：60～90 mL/min）；軽度（Child-Pugh 分類 A）または中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者；患者の性別，年齢，体重，人種および CYP2C19/CYP2C9 遺伝子型；OAT3 阻害薬（プロベネシド）との併用

- CYP2C19 の強い阻害薬（フルボキサミン，フルコナゾールなど）と併用投与する場合は，アブロシチニブの用量を半量に減量することが推奨される。

- CYP2C19/CYP2C9 の強い誘導剤（リファンピシン）との併用投与は避けた方がよい

- 中等度（eGFR：30～60 mL/min）から重度（eGFR：30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する患者に対しては，アブロシチニブの用量を半量に減量すること（適応用量が 100 mg および 200 mg である場合はそれぞれ 50 mg および 100 mg に減量する）。

- 血液透析を受けている末期腎疾患患者を対象とした評価は実施していない。

- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者を対象とした評価は実施していない。

3.2.3. アブロシチニブが併用薬の PK に及ぼす影響

アブロシチニブと併用投与したとき，ミダゾラム（CYP3A4 の基質），ロスバスタチン（BCRP/OAT3 の基質），メトホルミン（MATE1/2K 基質）の PK に対してアブロシチニブは影響を及ぼさなかった（M2.7.2.3.4.2）。これらの結果から，アブロシチニブとの併用による CYP3A の阻害または誘導，BCRP，OAT3 および MATE1/2K の阻害による薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。また，アブロシチニブ 200 mg QD では，経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg およびレボノルゲストレル 150 μg）の PK に対してアブロシチニブは影響を及ぼさなかった。ダビガトラン 75 mg（P-gp の基質）をアブロシチニブ 200 mg の単回投与と併用したとき，ダビガトラン単剤投与時と比較して，ダビガトランの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ約 53%および 40%増加したことから，P-gp の阻害による相互作用の可能性が示唆された。

3.3. 有効性および安全性の曝露－反応解析

- 単剤投与試験（B7451006，B7451012，B7451013 および B7451014 試験）のデータを用い，アブロシチニブの平均血漿中濃度（C_{avg}）と有効性の指標である EASI および IGA との曝露－反応解析より，以下の結果が得られた（M2.7.2.3.6.1）。

  - 典型的な AD 患者（白人，男性，30 歳，体重 80 kg，ベースライン EASI スコア 26 の中等症の AD 患者）における 12 週間投与後の EASI スコアのベースラインからの変化率は，100 mg QD および 200 mg QD 投与でそれぞれ 62.2%および 73.3%と推定された。また，100 mg QD および 200 mg QD 投与で EASI-75 改善を達成した被験者の割合はそれぞれ 38.6%および 55.9%，EASI-90 改善を達成した被験者の割合はそれぞれ 15.4%および 29.4%と推定された。

  - 典型的な AD 患者（白人，男性，30 歳，体重 80 kg，ベースライン IGA スコア 3 の中等症の AD 患者）における 12 週間投与後の IGA 改善を達成した被験者の割合

は，100 mg QD および 200 mg QD 投与でそれぞれ 31.4%および 46.8%と推定された。

- EASI および IGA により評価した有効性，ならびに血小板数に対する影響により評価した安全性についての曝露－反応解析の結果，これら有効性および安全性の指標は性別，年齢，体重，人種などの内因性要因の影響を受けなかった。

- Thorough QT 試験（B7451027 試験）データを用いて構築した濃度－QTc モデルより，AD 患者で臨床治療濃度を十分に超えるアブロシチニブ濃度で推定された QTcF のベースラインからの変化量の 90% CI の上限値は，10 msec 未満であることが示された。この結果から，アブロシチニブは，QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（M2.7.2.3.6.2.1）。

- 血小板数の経時的な推移を記述する曝露－反応解析の結果，アブロシチニブの曝露に伴う血小板数の一過性の減少が予測された（M2.7.2.3.6.2.2）。ベースライン時の血小板数が 270,000/μL の被験者では，投与後 24 日（中央値）に血小板数は最低値に達し，100 mg QD および 200 mg QD 投与で，ベースラインからの減少はそれぞれ 24.4%および 26.5%であった。その後血小板数は回復し，第 12 週後にはベースラインからの減少はそれぞれ 13.7%（100 mg QD）および 15.8%（200 mg QD）であった。

4. 有効性の概括評価

本承認申請に用いた臨床試験の患者対象集団（M2.7.3.3.1）は，中等症から重症の AD 患者の一般集団を代表しており，同時期に実施された中等症から重症の AD 患者を対象とした他の全身治療薬の臨床試験の対象患者集団と同様であった [4,89]。

AD 患者を対象とした第 2 相および第 3 相試験において，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群は，プラセボ群と比較して 2 つの主要評価項目に対する治験の目的を達成し，重要な副次評価項目に対する治験の目的をおおむね達成した。

2 つの主要評価項目に対して主要解析から得られた結論は，感度分析の結果からも裏付けられた。また，各用量の治療効果（改善達成を示した被験者の割合におけるプラセボ群との差）は試験間でおおむね一貫していた。

アブロシチニブの両用量（100 mg QD および 200 mg QD）で統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が認められた：

- 単剤投与併合集団（B7451006，B7451012 および B7451013 試験）：中等症から重症の AD 患者にアブロシチニブを単剤で短期投与または長期投与（個々の単剤投与試験および単剤投与併合集団）した結果，アブロシチニブの両用量で臨床的に意味のある有効性が認められた。

- 併用投与試験（B7451029 試験）：現行の治療法を踏まえてアブロシチニブの有効性を評価するため，成人の中等症から重症の AD 患者を対象にアブロシチニブを外用剤と併用投与した結果，アブロシチニブ両用量で統計的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が認められた。

- デュピルマブとの比較：
  - デュピルマブを実薬対照とした B7451029 試験では，アブロシチニブ 200 mg QD のそう痒改善効果は，デュピルマブよりも優れていた。アブロシチニブ 200 mg QD のそう痒改善効果はデュピルマブよりも早期（第 2 日）に発現し，第 16 週まで持続した。
  - 複数の評価項目（IGA 改善や EASI-75 など）において，アブロシチニブ 200 mg QD の有効性は第 16 週までデュピルマブよりも高かった。アブロシチニブ 100 mg QD の有効性はデュピルマブと同様であった。
  - B7451029 試験でデュピルマブ投与により改善達成しなかった被験者に対し，長期継続投与試験でアブロシチニブを 12 週間投与した結果，多くの被験者が IGA 改善または EASI-75 を達成した。
  - アブロシチニブを外用剤と併用投与時に改善達成した被験者の割合は，アブロシチニブを単剤投与したときよりも高かったことから，両用量でのアブロシチニブ投与の効果に小さいながらも併用外用剤による相加効果が生じることが示唆された。外用剤併用時の各用量のアブロシチニブの治療効果（改善達成を示した被験者の割合におけるプラセボ群との差）は，同用量を単剤投与したときと同様であった。

- 併用投与試験（B7451036 試験）：青少年の中等症から重症の AD 患者を対象にアブロシチニブを外用剤と併用投与した結果，アブロシチニブの両用量とも第 12 週時の IGA 改善および EASI-75 でプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。また，そう痒の評価（PP-NRS4）において，200 mg QD 群では 2，4，12 週時，100 mg 群では 2 週時にプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。
- AD の重症度や成人／青少年などで層別した各部分集団においても有効性が認められた。
- AD の前治療歴にかかわらず有効性が認められた。
- QOL の改善が認められた。
- アブロシチニブの効果の持続が最長 48 週間の投与後も認められた：アブロシチニブ 200 mg QD 群の第 48 週時の IGA 改善は 52.4%，EASI-75 達成は 81.7%，PP-NRS4 達成は 67.9%であった（M2.7.3.5.2.3）。

4.1. 人口統計学的特性，ベースライン時の疾患特性および薬剤使用歴

アブロシチニブ単剤投与試験の被験者集団は，中等症から重症の AD 患者集団を代表しており[4,86,89]，また以下の集団と同様であった：

- 近年実施されている，AD 患者を対象とした他の全身治療薬の介入試験の対象集団（M2.7.3.3.1）。

- 非介入試験で疫学的評価を行い，その結果を用いて安全性データのコンテキスト化を行った患者集団（M2.7.4.1.1.3.5）。

単剤投与試験 3 試験（B7451006，B7451012 および B7451013 試験）の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は試験間で同様であった（それぞれ M2.7.3 Table 13 および Table 16）。単剤投与併合集団の各部分集団には十分な被験者数が含まれていたことから，意味のある部分集団解析を行うことができた。

単剤投与併合集団の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性を以下に要約した：

- 男性 529 例（56.2%），白人 625 例（66.3%），アジア人 204 例（21.7%），黒人またはアフリカ系アメリカ人 83 例（8.8%），ヒスパニック・ラテンアメリカ系 37 例（3.9%）であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.1）。

- ベースライン時の年齢の中央値は，31.0 歳（Q1，Q3：22.0，46.0）であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.1）。

- 青少年（12 歳以上かつ 18 歳未満）は 124 例（13.2%）であった。青少年の年齢分布は 15 歳から 18 歳未満の年長者がやや多かったが（75 例，60.5%），12 歳から 15 歳未満の若年者も含まれていた（49 例，39.5%）（M2.7.3 Table 13）。

- ベースライン時の EASI スコアの中央値は，24.9（Q1，Q3：19.2，36.2）であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.2）。

- ベースライン時の IGA に基づく中等症および重症の AD 患者の割合は，それぞれ 62.7%および 37.3%であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.2）。

- ベースライン時の PP-NRS スコアの中央値は，7.0（Q1，Q3：6.0～8.0）であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.2）。

- ベースライン時の PSAAD スコアの中央値は，5.3（Q1，Q3：3.6，6.9）であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.2）。

- ベースライン時の SCORAD スコアの中央値は，63.5（Q1，Q3：55.0，72.8）であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.2）。

併用投与試験（B7451029 試験）の人口統計学的特性は，年齢を除き単剤投与併合集団と同様であった（M2.7.3 Table 14）。B7451029 試験では，試験実施時に対照薬が成人に対してのみの承認であったため，成人のみを組み入れた [90]。

青少年対象の併用投与試験（B7451036 試験）の人口統計学的特性は，年齢，身長，体重および白人の割合を除き，単剤投与併合集団おおよび併用投与試験（B7451029 試験）と同様であった（M2.7.3 Table 15）。

ベースライン時の疾患特性は，青少年を対象とした B7451036 試験の罹病期間は他の試験と比べて短かったが，併用投与試験と単剤投与併合集団のベースライン時の疾患特性はおおむね同様

であった（M2.7.3 Table 16 および Table 17）。ベースライン時の中等症および重症の AD 患者の割合は併用投与試験と単剤投与併合集団の間でおおむね同様であり，EASI，IGA，PP-NRS，PSAAD および SCORAD スコアの平均値も同様であった。

薬剤使用歴

- AD に対する薬剤使用歴は，単剤投与試験および成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）で同様であった（M2.7.3.3.1.3）。青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）では B7451029 試験および単剤投与併合集団と比べて「外用剤のみ」の割合が高く，「全身治療薬剤」の割合が低かった。

- 被験者の多くは過去に外用剤のみ使用していた（各試験約 5 割）。B7451036 試験を除き，過去に全身性治療薬を使用した被験者の割合は高かった（各試験 4 割以上）（M2.7.3 Table 19，Table 20 および Table 21）。

- 過去に全身性ステロイドおよびシクロスポリンを使用した被験者の割合は，成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）（それぞれ 31.6%および 11.8%）および単剤投与併合集団（それぞれ 29.5%および 12.1%）の間で同様であった。

- 単剤投与併合集団では過去に 4.8%の被験者がデュピルマブの投与を受けていた。成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）では，デュピルマブを過去に使用した被験者は組み入れから除外された。青少年対象の併用投与試験（B7451036 試験）では，過去にデュピルマブを使用していたのは 3 例（1.1%）のみであった。

4.2. 単剤投与時の有効性

アブロシチニブ単剤としての有効性評価が重要であるため，成人および青少年の中等症から重症の AD 患者を対象に外用剤を併用せずにアブロシチニブ単剤投与時の有効性を評価した。

各単剤投与試験では，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量で，すべての主要評価項目および重要な副次評価項目に対する治験の目的を達成した。これらの結果から，アブロシチニブは 12 歳以上の中等症から重症の AD 患者で，AD の徴候および症状の治療に有効であることが示された。有効性の結論は，主に個々の主要な第 3 相試験の結果に基づくが，試験間で結果が一貫していることから，併合データの結果も以下に要約し，各試験の詳細は M2.7.6 に示した。

成人および青少年（12 歳以上かつ 18 歳未満）被験者において，アブロシチニブの単剤投与により，中等症から重症の AD の徴候および症状の臨床的に意味のある軽減が認められた。

4.2.1. 単剤投与試験での 2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目

- 各主要評価項目で第 12 週時に改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブの両用量群でプラセボ群より統計的に有意に高く，臨床的に意味のある治療効果が認められた。

    - 第 12 週時の IGA スコアが「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上の IGA スコアの改善（IGA 改善）を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群では 26.6%，アブロシチ

ニブ 200 mg QD 群では 41.3%であったのに対し，プラセボ群では 7.8%であった（Table 9）

- 第 12 週の EASI スコアのベースライン時から 75%以上改善（EASI-75）を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群では 41.9%，アブロシチニブ 200 mg QD 群では 62.3%であったのに対し，プラセボ群では 12.2%であった（Table 9）。

- すべての単剤投与試験で，第 2，4 および 12 週時に PP-NRS スコアのベースライン時からの 4 ポイント以上の改善（PP-NRS4）を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でプラセボ群よりも高く，用量依存的な治療効果が認められた。アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の差は統計的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった（Table 9 および Figure 3）。

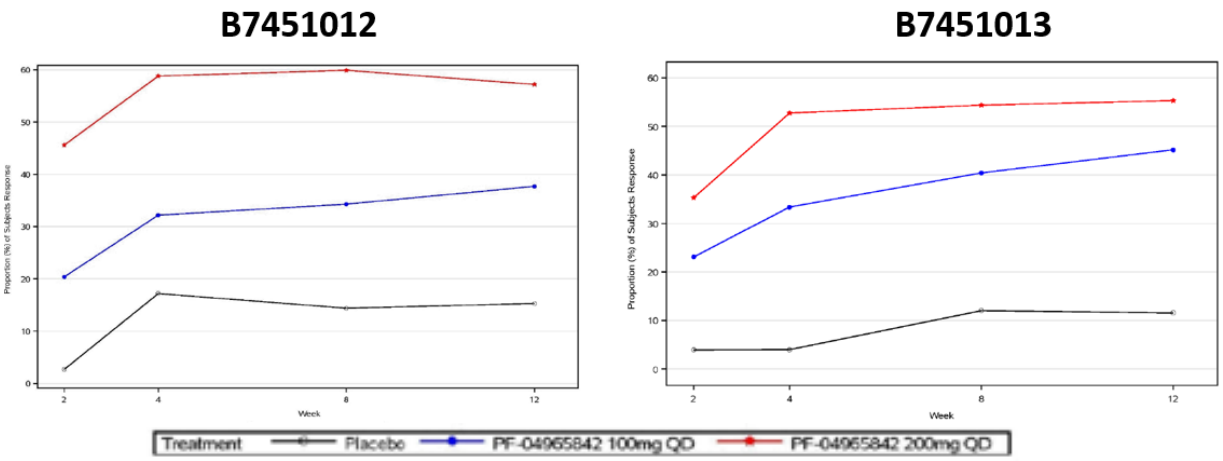
- 第 12 週時の PSAAD スコアは，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群と比較してベースライン時から大きく減少した（Table 9）。

Table 9. Co-Primary and Key Secondary Efficacy Results of Abrocitinib Monotherapy

	Study B7451012			Study B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abro 100 mg QD	Abro 200 mg QD	Placebo	Abro 100 mg QD	Abro 200 mg QD	Placebo	Abro 100 mg QD	Abro 200 mg QD	Placebo	Abro 100 mg QD	Abro 200 mg QD
Patients Randomized	**76**	**156**	**153**	**77**	**155**	**155**	**52**	**54**	**48**	**205**	**365**	**356**
IGA 0 or 1 at Week 12, % responders (95% CI)	7.9 (1.8, 14.0)	23.7 (17.0, 30.4)	43.8 (35.9, 51.7)	9.1 (2.7, 15.5)	28.4 (21.3, 35.5)	38.1 (30.4, 45.7)	5.8 (0.0, 12.1)	29.6 (17.5, 41.8)	43.8 (29.7, 57.8)	7.8 (4.1, 11.5)	26.6 (22.0, 31.1)	41.3 (36.2, 46.4)
EASI-75 at Week 12, % responders (95% CI)	11.8 (4.6, 19.1)	39.7 (32.1, 47.4)	62.7 (55.1, 70.4)	10.4 (3.6, 17.2)	44.5 (36.7, 52.3)	61.0 (53.3, 68.7)	15.4 (5.6, 25.2)	40.7 (27.6, 53.8)	64.6 (51.1, 78.1)	12.2 (7.7, 16.7)	41.9 (36.9, 47.0)	62.3 (57.2, 67.3)
PP-NRS4 at Week 2; % responders (95% CI)	2.7 (0.0, 6.4)	20.4 (13.9, 26.9)	45.6 (37.5, 53.6)	3.9 (0.0, 8.3)	23.1 (16.5, 29.7)	35.3 (27.7, 42.9)	15.0 (3.9, 26.1)	41.9 (27.1, 56.6)	70.3 (55.5, 85.0)	5.8 (2.5, 9.2)	24.9 (20.4, 29.5)	44.2 (39.0, 49.5)
PP-NRS4 at Week 4; % responders (95% CI)	17.2 (7.7, 26.7)	32.2 (23.3, 41.1)	58.8 (49.5, 68.2)	4.0 (0.0, 8.4)	33.4 (25.8, 41.0)	52.8 (44.7, 60.8)	17.6 (7.2, 28.1)	52.9 (39.2, 66.6)	68.9 (55.4, 82.4)	12.3 (7.5, 17.1)	35.7 (30.3, 41.1)	57.5 (51.9, 63.2)
PP-NRS4 at Week 12; % responders (95% CI)	15.3 (6.6, 24.0)	37.7 (29.2, 46.3)	57.2 (48.8, 65.6)	11.5 (4.1, 19.0)	45.2 (37.1, 53.3)	55.3 (47.2, 63.5)	25.5 (13.5, 37.5)	50.0 (36.1, 63.9)	63.6 (49.4, 77.9)	16.5 (11.2, 21.8)	42.9 (37.4, 48.3)	57.3 (51.8, 62.7)
LSM Change from Baseline in PSAAD at Week 12 (95% CI)	-1.1 (-1.7, -0.6)	-2.2 (-2.6, -1.9)	-3.2 (-3.6, -2.8)	-0.8 (-1.3, -0.3)	-2.4 (-2.8, -2.1)	-3.0 (-3.3, -2.7)	-1.1 (-1.9, -0.3)	-2.7 (-3.6, -1.8)	-4.4 (-5.2, -3.6)	-0.9 (-1.3, -0.6)	-2.4 (-2.6, -2.1)	-3.2 (-3.4, -3.0)

Source: Module 5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.1.1, Table MT.14.2.4.1, Table MT.14.2.6.1, Table MT.14.2.8.4.5

Figure 3. Proportion of Patients who Achieved PP-NRS4 Over Time in Studies B7451012 and B7451013



PP-NRS4 response was based on improvement of ≥4 points improvement from baseline.
Source: B7451012 試験総括報告書 Figure 5 および B7451013 試験総括報告書 Figure 5.

4.2.2. 単剤投与試験でのその他の有効性評価項目

主要評価項目および重要な副次評価項目よりも改善達成を判断する基準が厳しい評価項目で有効性を評価した結果，すべての単剤投与試験でアブロシチニブ投与群の多くの被験者が改善を達成し，臨床的に意味のある治療効果が認められた。

これらのより厳しい改善基準の評価項目の結果から，アブロシチニブが広範囲にサイトカインを阻害することにより，AD の徴候および症状がほぼ完全に消失し得ることが示唆された。

改善基準が厳しい評価項目には，EASI-90，EASI-100 および PP-NRS スコアの 0 または 1（全くまたはほとんどかゆみなし）への改善が含まれた。

4.2.2.1. 単剤投与試験でのアブロシチニブの治療効果および発現時期

4.2.2.1.1. 治療効果

- 第 12 週までに AD 症状の 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 40.0%，100 mg QD 群で 21.9%であったのに対し，プラセボ群では 5.9%であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.5.3.3，Figure 4）。

- 第 12 週時のそう痒の軽減（全くまたはほとんどかゆみなし）を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 36.6%，100 mg QD 群で 23.4%であったのに対し，プラセボ群では 5.3%であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.7.6.1）。

- 最も高い改善を示す EASI-100 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群およびアブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりも高かった（M5.3.5.3 SCE MT.14.2.5.3.4）。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群では，第 4 週までに EASI-75 を達成した被験者の割合が 50%を上回った（M2.7.3 Figure 11）。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群では，第 4 週までに EASI-50 を達成した被験者の割合は 70%を上回った（M 5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.5.3.1）。

- IGA 改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，臨床的に意味がある治療効果が認められた。治療効果は用量依存的であった。（M2.7.3 Figure 11）。

- PSAAD スコアで臨床的に重要な最小差以上の改善を示した被験者の割合は，いずれの時点でもアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。（M2.7.3.3.2.3.1.4）。

4.2.2.1.2. 治療効果の発現時期

- アブロシチニブ両用量群の多くの被験者で AD の様々な徴候および症状が早期に改善し，第 2 週までには IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 を達成した被験者の割合はプラセボ群を上回った。

    - IGA 改善達成は早期から認められ，第 4 週までにはアブロシチニブ両用量群で，IGA 改善を達成した被験者の割合がプラセボ群を上回った（M2.7.3 Figure 10）。

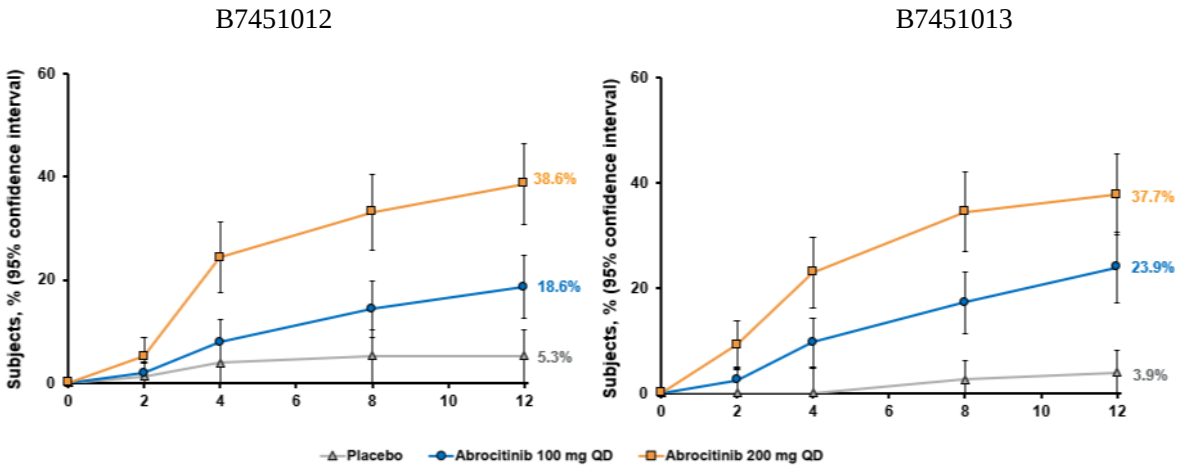
    - アブロシチニブ 200 mg QD 群では投与開始後 2 日（第 3 日），100 mg QD 群では第 6 日までに，PP-NRS4 を達成した被験者の割合がプラセボ群を上回った（M2.7.3 Figure 18，M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.7.7.9）。

    - PP-NRS4 を達成した被験者の割合が 50%に達した時点は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 15 日（M2.7.3 Figure 18，M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.7.7.9），100 mg QD 群では第 57 日であったのに対し，プラセボ群では第 112 日であった。（M2.7.3 Figure 19，M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.3.1）。

    - PP-NRS3 を達成した被験者の割合の推移をアブロシチニブ両用量群とプラセボ群で比較した結果からも，アブロシチニブの効果は早期に発現することが裏付けられた。すべての単剤投与試験で，PP-NRS3 を達成した被験者の割合は，投与開始後 2 日（第 3 日）の早期から，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった（M2.7.3.3.2.3.1.3.3）。

B7451012 試験および B7451013 試験で EASI-90 を達成した被験者の割合の推移を Figure 4 に示した。

Figure 4. Proportion of Subjects who Achieved EASI-90 Over Time in Studies B7451012 and B7451013



Source: B7451012 試験総括報告書 Figure 10 および B7451013 試験総括報告書 Figure 10.

4.3. 外用剤併用時の有効性

外用剤併用時のアブロシチニブの効果を患者および処方医に提供することは極めて重要であると考え，外用剤併用時のアブロシチニブの有効性を評価した。成人を対象とした併用投与試験（B7451029 試験）および青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）の 2 試験で，外用剤併用時のアブロシチニブの有効性を評価した。さらに，B7451029 試験では，デュピルマブを実薬対照としたことで，現在市販されている全身治療薬と比較したアブロシチニブの有効性を評価することが可能であった。

4.3.1. 併用投与試験での 2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目

成人を対象とした併用投与試験（B7451029 試験）では，2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目に対する治験の目的が達成された。外用剤併用時のアブロシチニブの両用量は中等症から重症の成人 AD 患者の徴候および症状の治療に有効であり，効果の発現も速やかであることが示された［第 2 週（最も早い評価時点）までに IGA 改善および EASI-75 達成，最初の 2 週間以内（毎日評価）に PP-NRS4 達成が認められた］（M2.7.3.3.2.1.2.2 および M2.7.3.3.2.2.1.2）。

- 第 12 週および第 16 週に IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群または 200 mg QD 群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（Table 10）。

- IGA 改善を達成した被験者の割合は，第 2 週から第 16 週までアブロシチニブ 200 mg QD 群でデュピルマブ群よりも高く，第 16 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 47.5%，デュピルマブ群で 38.8%であった（Table 10）。

- EASI-75 を達成した被験者の割合は，早期からアブロシチニブ両用量群でデュピルマブ群よりも高かった。第 2 週に EASI-75 を達成した被験者は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では 30.0%，デュピルマブ群では 14.0%であった（Table 10）。

- IGA 改善または EASI-75 を達成した被験者の割合は，第 16 週までアブロシチニブ 100 mg QD 群とデュピルマブ群で同程度であった（Table 10）。

- 第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，アブロシチニブ 200 mg QD 群でデュピルマブ群よりも統計的に有意に高かった（Table 10）。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群では，デュピルマブ群よりもそう痒改善効果の発現が早かった。PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，第 4 日から第 15 日（第 2 週）までの全時点で，アブロシチニブ 200 mg QD 群でデュピルマブ群よりも統計的に有意に高く，臨床的に意味のある差が認められた（Table 10）。第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 49.0%，デュピルマブ群で 26.5%であった（B7451029 試験総括報告書 Table 14.2.3.3.3）。

- アブロシチニブ 100 mg QD 群では，PP-NRS4 を達成した被験者の割合は第 2 日から第 15 日までデュピルマブ群よりも高かったが，統計的に有意な差は認められなかった。第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者は，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 30.4%，デュピルマブ群で 26.5% であった（B7451029 試験総括報告書 Table 14.2.3.3.3）。

- 外用剤併用時のアブロシチニブ各用量の治療効果は単剤投与時と同程度であった。しかしながら，併用投与により効果を示した被験者の割合は，単剤投与時よりもわずかに高かった。

青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）でも，アブロシチニブ両用量群で第 12 週時の IGA 改善および EASI-75 でプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。そう痒の評価（PP-NRS4）では，200 mg QD 群では 2，4，12 週時，100 mg QD 群では 2 週時にプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた（M2.7.3.2.3.2）。

Table 10. Efficacy Results of Abrocitinib with Background Medicated Topical Therapies in Study B7451029

	Week 2				Week 12				Week 16			
	PBO	**ABR 100 mg**	**ABR 200 mg**	**DUP**	**PBO**	**ABR 100 mg**	**ABR 200 mg**	**DUP**	**PBO**	**ABR 100 mg**	**ABR 200 mg**	**DUP**
Patients randomised	131	238	226	243	131	238	226	243	131	238	226	243
IGA 0 or 1, % responders[a]	6.3	15.2[h]	18.4[i]	4.7	14.0	36.6[e]	48.4[e]	36.5	12.9	34.8[e]	47.5[e]	38.8
EASI-50, % responders[b]	21.9	53.1[j]	60.5[j]	35.7	52.7	75.3[j]	86.3[j]	80.9	57.3	81.2[j]	87.3[j]	84.1
EASI-75, % responders[b]	10.9	25.4[i]	30.0[j]	14.0	27.1	58.7[e]	70.3[e]	58.1	30.6	60.3[e]	71.0[e]	65.5
EASI-90, % responders[b]	2.3	8.3[g]	11.2[h]	2.6	10.1	36.6[j]	46.1[j]	34.9	11.3	38.0[j]	48.9[j]	38.8
EASI-100, % responders[b]	0	1.3	4.5[g]	0.4	1.6	8.1[h]	12.3[i]	6.6	4.0	12.7[h]	13.6[h]	5.2
LSM EASI % change from baseline	-21.2	-49.3[j]	-54.6[j]	-38.8	-47.7	-73.8[j]	-80.6[j]	-75.4	-53.8	-75.2[j]	-83.2[j]	-80.2
PP-NRS4; % responders[c]	13.8	31.8[d]	49.1[e,f]	26.4	28.9	47.5[i]	63.1[j]	54.5	28.7	47.0[h]	62.8[j]	57.1
PP-NRS equal to 0 or 1; % responders	4.6	8.9	15.0[h]	4.6	7.4	21.1[i]	36.9[j]	24.9	11.7	24.7[g]	32.0[i]	24.2
LSM PP-NRS, % change from baseline	-19.5	-35.5[j]	-45.6[j]	-29.3	-30.4	-48.2[j]	-63.3[j]	-54.8	-30.3	-49.1[j]	-64.1[j]	-58.5
LSM SCORAD, % change from baseline	-18.1	-34.6[j]	-41.7[j]	-27.7	-33.5	-54.2[j]	-65.2[j]	-58.4	-38.8	-55.6[j]	-65.4[j]	-61.9
LSM PSAAD, change from baseline	-0.9	-1.8[j]	-2.3[j]	-1.6	-1.6	-2.7[j]	-3.6[j]	-3.2	-1.7	-2.8[j]	-3.6[j]	-3.4

Abbreviations: ABR = abrocitinib; DUP = dupilumab; PBO = placebo
a. IGA responder was a patient with IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points.
b. EASI-50, -75, -90 and -100 responders were patients with ≥50%, ≥75%, ≥90% and 100% improvement in EASI, respectively, from baseline.
c. PP-NRS4 response was based on an improvement of ≥4 points from baseline in the severity of PP-NRS.
d. Multiplicity-controlled $p < 0.001$ vs placebo
e. Multiplicity-controlled $p < 0.0001$ vs placebo
f. Multiplicity-controlled $p < 0.0001$ vs dupilumab. Statistical comparison between either abrocitinib dose or dupilumab was only performed on the proportion of subjects achieving PP-NRS4 at Week 2.
g. Nominal $p < 0.05$ vs placebo
h. Nominal $p < 0.01$ vs placebo
i. Nominal $p < 0.001$ vs placebo
j. Nominal $p < 0.0001$ vs placebo
Source: M2.7.3 Table 61

4.3.2. 併用投与試験でのその他の有効性評価項目

4.3.2.1. 治療効果および発現時期

成人を対象とした B7451029 試験でも改善達成を判断する基準がより厳しい評価項目（徴候および症状がほとんどまたは完全消失）を用いて AD の徴候および症状に対する有効性を評価した。

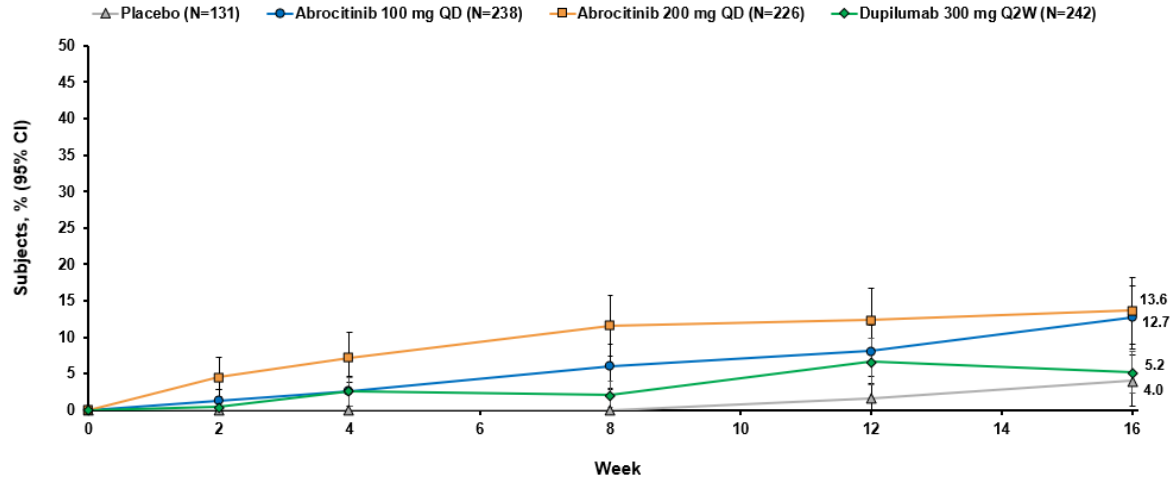
- アブロシチニブ 200 mg QD 群では約 50%の被験者が第 16 週時に EASI-90 を達成した（Table 10）。第 16 週時のアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の治療効果（プラセボ群との差）はそれぞれ 26.8%および 37.5%であった。アブロシチニブ 200 mg QD 群の治療効果はデュピルマブ群（27.3%）よりも高かったが，アブロシチニブ 100 mg QD 群の治療効果はデュピルマブ群と同程度と考えられた（M2.7.6）。

- 徴候および症状の完全な消失，すなわち EASI-100 および IGA の「消失」を達成した被験者の割合を，それぞれ Figure 5 および Figure 6 に示した。第 16 週時にそれらを達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群で同様であり，デュピルマブ群よりも高かった。

- 多重性を調整した解析の結果，PP-NRS4 を達成した被験者の割合がプラセボ群よりも初めて統計的に有意に高くなった時点は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では投与開始後 3 日（第 4 日），100 mg QD 群では第 9 日であった。また，PP-NRS4 を達成した被験者の割合が 50%に達した時点は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 13 日，100 mg QD 群では第 29 日であったのに対し，プラセボ群では第 91 日であった（M2.7.3.3.2.3.1.3.2）。

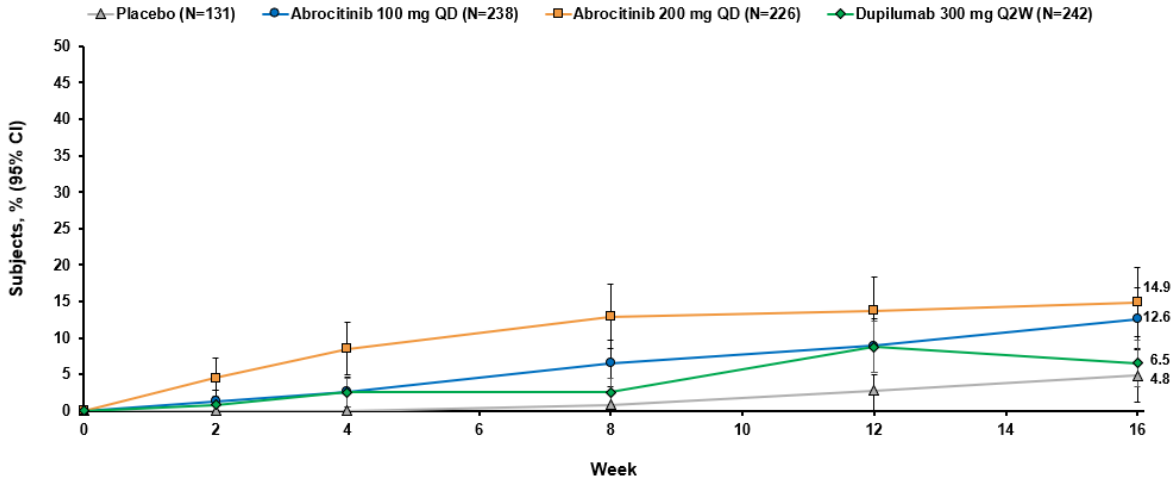
- 第 12 週時の PP-NRS スコアが 0 または 1 であった被験者の割合は，プラセボ群，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 7.5%，21.2%および 37.4%であった（M2.7.3.3.2.3.1.3.1）。

Figure 5. Proportion of Subjects Achieving EASI-100 Response Over Time in Study B7451029



Source: B7451029 試験総括報告書 Table 14.2.2.3.4

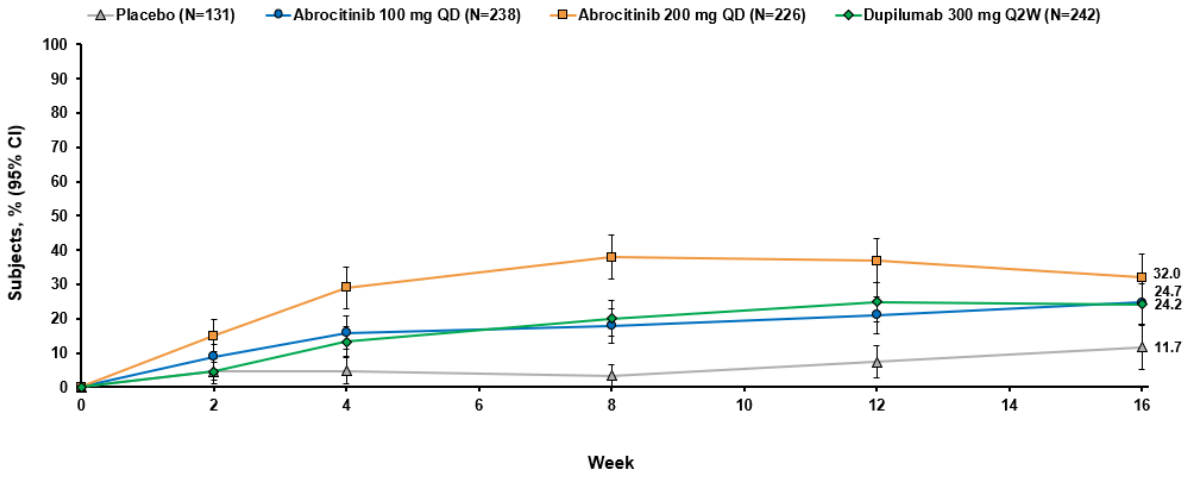
Figure 6. Proportion of Subjects Achieving IGA Response of 'Clear' up to Week 16 in Study B7451029



Source: B7451029 試験総括報告書 Table 14.2.1.3.3

第 2，4，8，12 および 16 週時に PP-NRS スコア 2 未満を達成した被験者の割合を Figure 7 に示した。アブロシチニブ 200 mg QD 群の 30%の被験者が PP-NRS スコア 0 または 1（全くまたはほとんどかゆみなし）を達成した。

Figure 7. Proportion of Subjects Achieving Pruritus NRS Severity <2 Points at Weeks 2, 4, 8, 12, and 16



Source: B7451029 試験総括報告書 Table 14.2.3.2.2

4.3.3. 併用投与時と単剤投与時の治療効果の比較

- 単剤投与併合集団と比較して，併用投与試験の結果には外用剤の併用による相加効果が小さいながら認められた。成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）では，第 12 週時に IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群とも単剤投与併合集団と比べて併用投与したときの方が高かった（IGA 改善は 7%～10%，EASI-75 は 8%～17%高かった）。青少年対象の併用投与試験（B7451036 試験）でも，第 12 週時に IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群とも併用投与したときの方が高かった（IGA 改善は 5%～15%，EASI-75 は 10%～27%高かった）（M2.7.3.3.2.1.1.2 および M2.7.3.3.2.1.2.2）。

- IGA 改善および EASI-75 に対する各用量のアブロシチニブの治療効果（プラセボ群との差）は，B7451036 試験の 200 mg QD 群を除き，外用剤併用時と単剤投与時で同様であった。

  IGA 改善に対する治療効果：

  - B7451029 試験
    アブロシチニブ 100 mg QD では外用剤併用時に 22.9%，単剤投与時に 19.0%
    アブロシチニブ 200 mg QD では外用剤併用時に 34.7%，単剤投与時に 33.3%

  - B7451036 試験
    アブロシチニブ 100 mg QD では外用剤併用時に 16.7%，単剤投与時に 19.0%
    アブロシチニブ 200 mg QD では外用剤併用時に 20.6%，単剤投与時に 33.3%

  EASI-75 に対する治療効果：

- B7451029 試験
  アブロシチニブ 100 mg QD では外用剤併用時に 31.6%，単剤投与時に 29.8%
  アブロシチニブ 200 mg QD では外用剤併用時に 43.0%，単剤投与時に 50.3%

- B7451036 試験
  アブロシチニブ 100 mg QD では外用剤併用時に 26.5%，単剤投与時に 29.8%
  アブロシチニブ 200 mg QD では外用剤併用時に 29.4%，単剤投与時に 50.3%

4.4. 単剤投与時および外用剤併用時の患者報告アウトカム

患者報告アウトカムの評価に用いた全尺度において，単剤投与試験（B7451006，B7451012 および B7451013 試験）および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）のアブロシチニブ両用量群でプラセボ群と比較して改善が認められた（M2.7.3.3.4.5）。

- PSAAD を用いて AD の徴候および症状の重症度を評価した結果，すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）のアブロシチニブ両用量群で，第 2 週の早期からプラセボ群との差が認められ，第 12 週にはプラセボ群と比較して AD の重症度が改善した（M2.7.3.3.2.3.1.4）。

- POEM を用いて AD の症状の頻度を評価した結果，すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）のアブロシチニブ両用量群で，第 2 週の早期からプラセボ群との差が認められ，第 12 週にはプラセボ群と比較して AD の症状の頻度が改善した（M2.7.3.3.4.5.3）。

- 単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の成人被験者を対象に DLQI を用いて皮膚科学特異的な QOL を評価した結果，アブロシチニブ両用量群で第 2 週の早期からプラセボ群との差が認められ，第 12 週には QOL が大きく改善した。同様に，「QOL に影響なし」（DLQI スコアが 0 または 1）と報告した被験者の割合は，第 2 週の早期から第 12 週までアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。また，単剤投与試験および併用投与試験（B7451036 試験）の青少年被験者を対象に CDLQI を用いて皮膚科学特異的な QOL を評価した結果，同様の傾向が認められた（M2.7.3.3.4.5.1）。

- 自殺念慮を有する被験者はアブロシチニブの試験対象から除外したが，HADS を用いて不安および抑うつを評価した結果，すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で第 12 週までに改善が認められた。青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）では，アブロシチニブ両用量群ともプラセボ群と比べて不安および抑うつの改善（減少）は認められなかった（M2.7.3.3.4.5.2）。

- SCORAD 不眠サブスケールを用いて睡眠を評価した結果，すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）のアブロシチニブ両用量群で第 2 週の早期からプラセボ群との差が認められ，第 12 週時には睡眠の改善が認められた（M2.7.3.3.4.4.2）。

- 夜間のかゆみの評価尺度を用いて夜間のかゆみを評価した結果，単剤投与試験（B7451013 試験）および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）のアブロシチニブ両用量群で，夜間のかゆみ改善を達成した被験者の割合（夜間のかゆみ尺度でベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成）は，第 2 日の早期からプラセボ群との差が認められ，第 12 週まで持続した（M2.7.3.3.4.5.5）。

4.4.1. DLQI/CDLQI

DLQI（成人被験者用）のベースライン時の中央値は単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）でいずれも約 14 であった（M2.7.3.3.4.5.1）。CDLQI（青少年被験者用）のベースライン時の中央値は単剤投与試験で約 13 であり，併用投与試験（B7451036 試験）で約 14 であった。これらのスコアから，AD が患者の QOL へ及ぼす影響が大きいことが示された（M2.7.3.3.1.2）。DLQI の改善は，ベースライン時からの 4 ポイント以上の減少と定義される。CDLQI の改善は，ベースライン時からの 2.5 ポイント以上の減少と定義される。

- すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，DLQI スコアの LSM がアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりもベースライン時から大きく減少し，第 2 週から第 12 週までプラセボ群に比べて QOL が改善した（Figure 8，Figure 9）。

- 単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）において，QOL の改善はアブロシチニブ 200 mg QD 群の方が 100 mg QD 群よりも大きかった（Figure 8，Figure 9）。

- 単剤投与併合集団では，第 12 週までに AD の QOL に対する影響について「影響なし」または「影響は小さい」と報告した成人および青少年被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では 70%を上回り，100 mg QD 群では 50%を上回ったのに対し，プラセボ群では成人被験者で 38%，青少年被験者で 35%であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.8.5.1）。

- 併用投与試験（B7451029 試験）では，第 12 週までに QOL に対する AD の影響について「影響なし」または「影響は小さい」と報告した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では 65%，100 mg QD 群では 52%であったのに対し，プラセボ群では 35%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.8.5.1）。

単剤投与試験のすべての青少年被験者のデータを併合し，CDLQI について補足的な解析を実施したところ，下記の結果が示された。

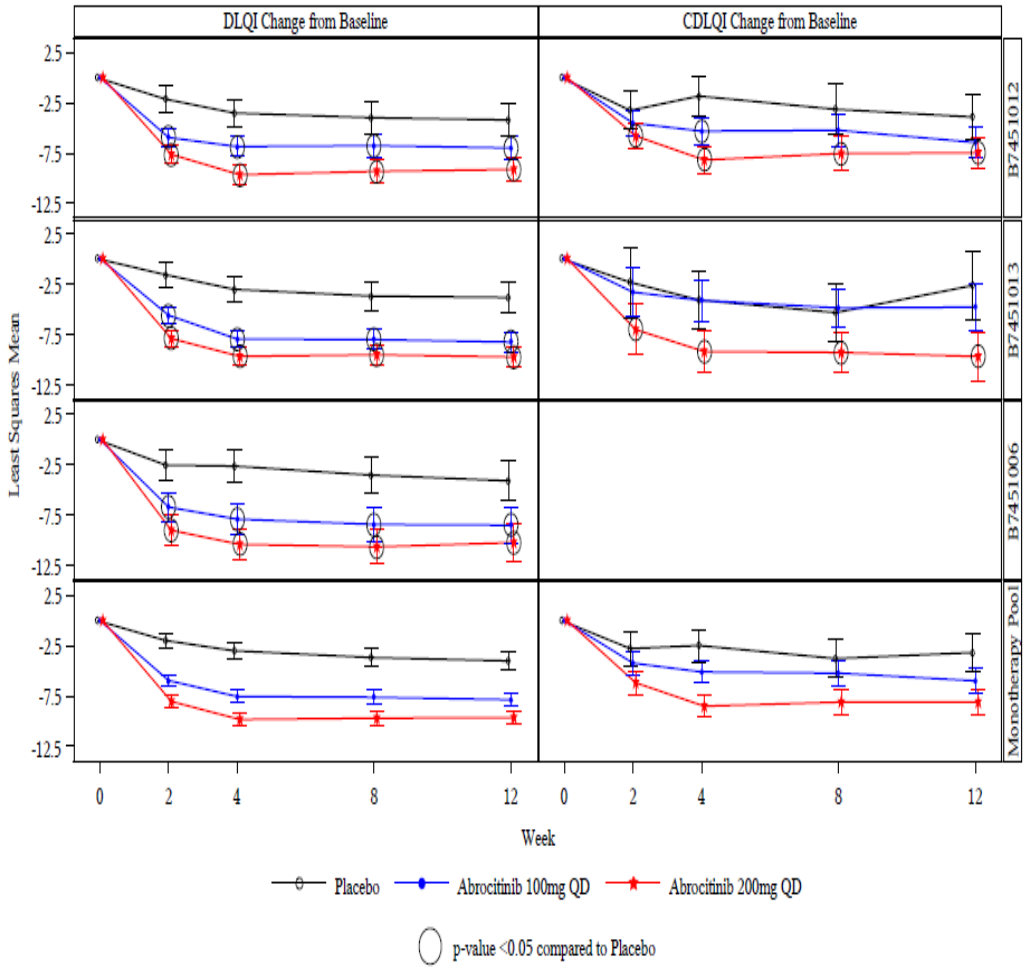
- アブロシチニブを投与された青少年被験者の CDLQI は，DLQI の結果と同様の傾向を示し，全評価時点でベースライン時からの減少はプラセボよりも大きかった（Figure 8）。

- 第 2 週および第 12 週時に CDLQI 改善の基準（CDLQI のベースライン時からの 2.5 ポイント以上の改善）を満たした青少年被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，アブロシチニブ 200 mg QD 群では約 80%，アブロシチニブ 100 mg QD 群では約 65%であったのに対し，プラセボ群では約 35%であった（Figure 10）。

青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）では，各評価時点の CDLQI スコアのベースラインから変化量の LSM は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群と比較して改善（減少）

した。CDLQI 改善達成の基準を満たした被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群とも第 2 週時までにプラセボ群を上回った。（M2.7.3.3.4.5.1）。

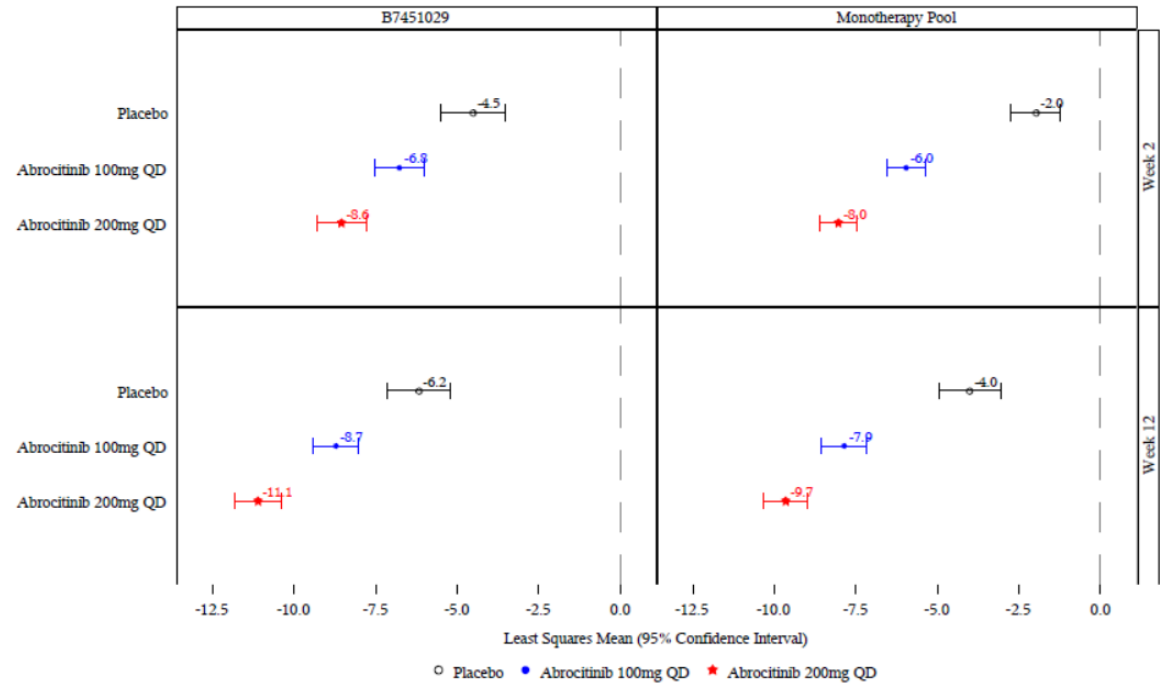
Figure 8. Least Squares Mean Change from Baseline in DLQI or CDLQI for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, MMRM)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. B7451006 was not included in CDLQI analysis as only adults were enrolled in the study.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adli adcc Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adli_f201 Date of Generation: 03NOV2019 (22:22)

Source: Module 5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.6.3.

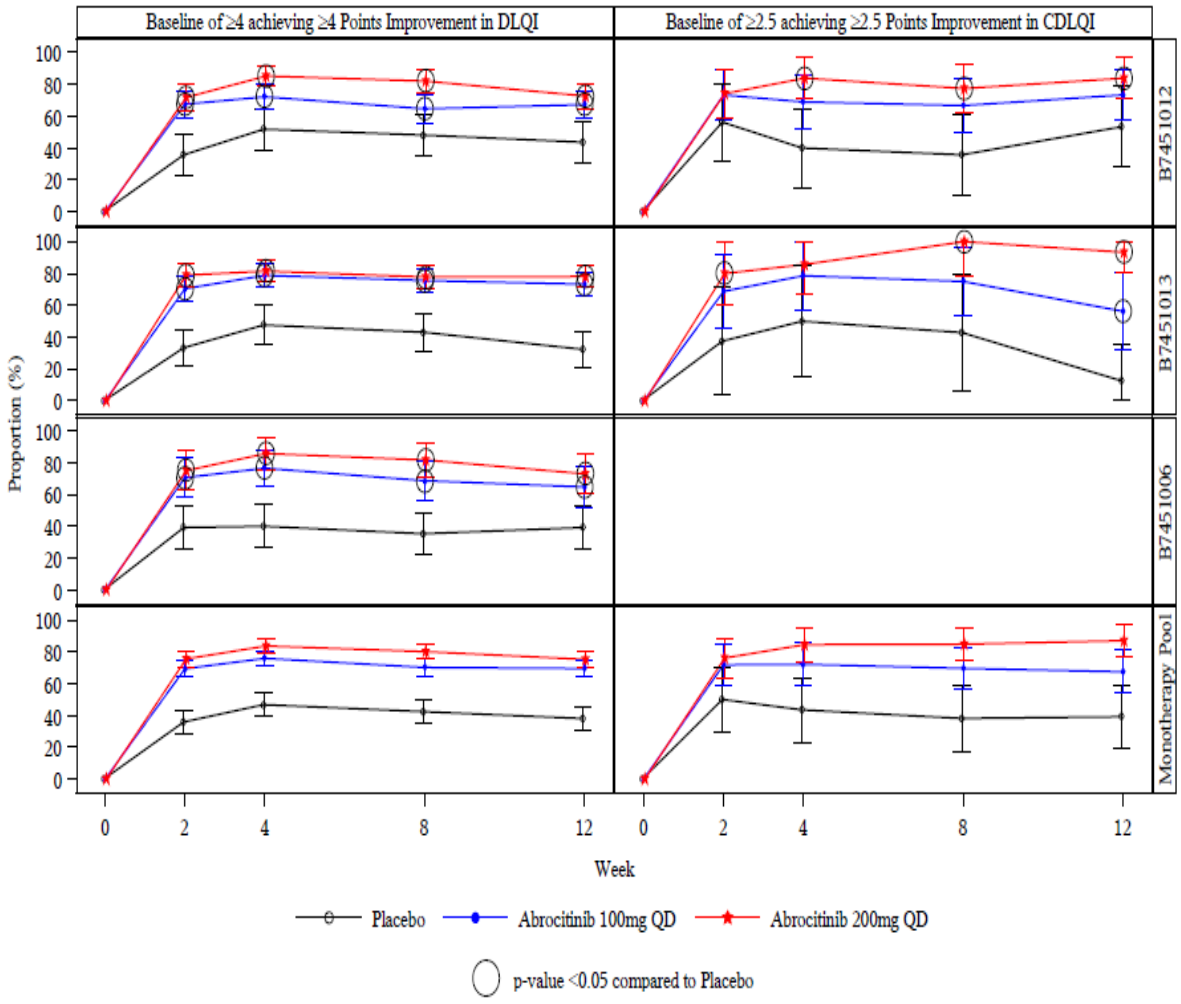
Figure 9. Least Squares Mean Change from Baseline in DLQI for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2 and 12 (FAS, MMRM)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451013 and B7451029, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adli Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adli_f211 Date of Generation: 19MAR2020 (22:20)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.6.2

Figure 10. Proportion of Monotherapy Subjects with DLQI Score at Baseline of ≥4 Achieving an Improvement of >= 4 Points or CDLQI Score at Baseline of ≥2.5 Points Achieving an Improvement of ≥2.5 Points at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. B7451006 was not included in CDLQI analysis as only adults were enrolled in the study.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adli adcc Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: /ad_sce/MT/adli_f102 Date of Generation: 03NOV2019 (22:21)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.7.3

4.5. デュピルマブからアブロシチニブへの切り替え

現在，デュピルマブは中等症から重症の AD に対して承認されている唯一の抗体薬であり，中等症から重症の AD 患者の標準治療を大きく改善させた（1.3.2.1 項）。B7451029 試験でデュピ

ルマブ投与を完了した被験者は，B7451015 試験（長期継続投与試験）へ移行時に薬剤をアブロシチニブへ切り替えた。治験の主な目的ではないものの，これらのデュピルマブからアブロシチニブに切り替えた被験者のアウトカムから医療上有用な知見を得ることが可能である。これは特に，デュピルマブ投与で改善しない患者やデュピルマブが効果を示しても副作用が生じた患者など，医療上のニーズが高い患者にとって有用なデータとなる。現行の医療では，これらの患者に対する AD 治療の選択肢が他に存在しない（M2.7.3.3.4.1.2）。

デュピルマブからアブロシチニブへ切り替え後の治療効果を評価したところ，下記の結果が得られた。

- デュピルマブ投与で改善を達成した被験者では，アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD への切り替えから 12 週間後も，大部分の被験者（75%超）が IGA 改善，EASI-75 または PP-NRS4 の達成を維持していた（M2.7.3.3.4.1.2.1）。

- 16 週間のデュピルマブ投与期間のいずれの時点でも改善を達成しなかった被験者を「一次ノンレスポンダー」，第 16 週より前の時点で改善を達成したが第 16 週時には改善達成を示さなかった被験者を「二次ノンレスポンダー」と定義したとき，アブロシチニブへの切り替え後に改善を達成した被験者の割合は，デュピルマブに対する一次ノンレスポンダーと二次ノンレスポンダーで同程度であった。ただし，デュピルマブに対する二次ノンレスポンダーの被験者数は比較的少なかったため，この部分集団の結果から結論を導き出すには限界があった（M2.7.3.3.4.1.2.2）。

- 16 週間のデュピルマブ投与後に改善達成しなかった被験者では，アブロシチニブへの切り替えから 12 週間後に，外用剤の併用の有無にかかわりなく，多くの被験者が改善を達成した。アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD 切り替え後に改善達成を示した被験者の割合を評価項目ごとに以下に示した。

    - IGA 改善：それぞれ 34.3%および 47.2%

    - EASI-75：それぞれ 67.7%および 80.0%

    - PP-NRS4：それぞれ 37.8%および 81.0%

    - これらの結果から，医療上のニーズが高い部分集団においてアブロシチニブの最適用量は 200 mg QD であることが示唆された（用量間の比較については 4.8 項を参照）。

- デュピルマブ投与では改善しなかったが，アブロシチニブ投与で改善した被験者の割合は，B7451029 試験の第 12 週時にアブロシチニブ投与で改善した被験者の割合と同程度であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で改善を示した被験者の割合は，IGA 改善達成はそれぞれ 36.6%および 48.4%，EASI-75 達成はそれぞれ 58.7%および 70.3%，PP-NRS4 達成はそれぞれ 47.7%および 64.0%）。これらの結果は，アブロシチニブとデュピルマブの薬理作用は部分的に重複している一方で（アブロシチニブとデュピルマブの両方とも IL-4 および IL-13 のシグナル伝達を阻害する），アブロシチニ

ブはデュピルマブとは異なり，IL-31，TSLP，IL-22 およびインターフェロン-γ のシグナル伝達も阻害するためと考えられる。

4.6. 長期的な有効性

アブロシチニブの投与終了後および長期的に投与を継続したときの，アブロシチニブの効果の持続について評価した（M2.7.3.5 参照）。

- IGA 改善，EASI-75 または PP-NRS4 を達成した被験者の大部分では，アブロシチニブの投与終了後 4 週間以内にこれらの改善が失われたことから，アブロシチニブの投与を受けた被験者の大部分で投与の継続が必要であることが示唆された。しかしながら，24 週間投与しても改善達成を示さない被験者に対しては投与中止が推奨される。

- 第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者のうち，第 16 週時にベースライン値と比較して EASI スコアの悪化の基準を満たした者はほとんどおらず，AD の再燃と関連する有害事象も認められなかった。

長期投与併合集団の有効性解析の結果から，アブロシチニブの効果は最長 48 週間まで持続し，また，第 12 週に改善達成を示さない被験者においては遅れて治療効果が発現することが示された。AD が慢性疾患であることを考慮すると，これらの長期的な有効性のデータは重要と考えられる。

長期的な有効性の解析の結果を以下に記す。

<u>全集団</u>：

長期投与併合集団の全集団では，アブロシチニブ投与の第 48 週時に IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブのいずれの用量でも第 12 週時の割合と同様またはそれよりも高かった。EASI および PP-NRS スコアのベースライン時からの変化率の LSM も，第 12 週時と第 48 週時で同様であった（M2.7.3.5.2.3）。

- IGA 改善を達成した被験者の割合（95%信頼区間）：
    - 100 mg QD：第 12 週時 34.7%（30.8, 38.6），第 48 週時 39.4%（33.7, 45.0）
    - 200 mg QD：第 12 週時 48.3%（44.0, 52.7），第 48 週時 52.4%（46.2, 58.6）
- EASI-75 を達成した被験者の割合（95%信頼区間）：
    - 100 mg QD：第 12 週時 56.4%（52.4, 60.5），第 48 週時 66.8%（61.4, 72.2）
    - 200 mg QD：第 12 週時 72.3%（68.4, 76.2），第 48 週時 81.7%（77.0, 86.5）
- PP-NRS4 を達成した被験者の割合（95%信頼区間）：
    - 100 mg QD：第 12 週時 50.2%（46.0, 54.4），第 48 週時 51.1%（45.2, 56.9）

- 200 mg QD：第 12 週時 63.7%（59.4, 68.0），第 48 週時 67.9%（62.1, 73.7）

第 48 週時の部分集団：

先行試験のデザイン，第 12 週時の改善達成の有無，長期継続投与時の外用剤併用の有無，人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性を基に部分集団解析を実施した結果，長期投与併合集団の全体集団の結果が裏付けられた。

先行試験のデザイン：

先行試験のデザイン（単剤投与 vs 併用投与）にかかわらず，アブロシチニブの両用量とも，第 48 週時に改善達成した被験者の割合は，第 12 週時と同様またはそれ以上であった（M2.7.3.5.2.4.1）。

第 12 週時に改善達成した被験者における効果の持続：

アブロシチニブ投与第 12 週時に改善達成を示した被験者の大部分では，アブロシチニブ累積投与第 48 週時にも改善達成が維持されており，アブロシチニブ両用量とも効果が持続することが示された（M2.7.3.5.2.4.2）。第 48 週時に改善達成を示した被験者の割合を以下に示した。

- IGA 改善を達成した被験者の割合（95%信頼区間）：
  - 100 mg QD：59.8%（49.1, 70.4）
  - 200 mg QD：69.6%（61.1, 78.2）
- EASI-75 を達成した被験者の割合（95%信頼区間）：
  - 100 mg QD：79.1%（72.2, 86.0）
  - 200 mg QD：87.0%（81.9, 92.1）
- PP-NRS4 を達成した被験者の割合（95%信頼区間）：
  - 100 mg QD：62.4%（52.9, 71.8）
  - 200 mg QD：82.9%（76.6, 89.1）

第 48 週時まで改善達成を持続した被験者の割合はアブロシチニブ 200 mg QD 群で 100 mg QD 群よりも高かったことから，長期的な効果は用量依存的であることが示された。

第 12 週時に改善達成しなかった被験者における遅発効果：

- アブロシチニブ投与第 12 週時に IGA 改善または EASI-75 を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの継続投与（外用剤の併用の有無を問わない）により，アブロシチニブ累積投

与第 24 週までに改善達成が認められた。これらの第 24 週時に改善達成を示した被験者の割合を以下に示した（M2.7.3.3.4.3）。

- IGA 改善：100 mg QD 群で 24.7%，200 mg QD 群で 28.5%
- EASI-75：100 mg QD 群で 50.0%，200 mg QD 群で 58.6%
- PP-NRS4：100 mg QD 群で 35.6%，200 mg QD 群で 43.5%

これらの結果から，第 12 週時以降も投与を継続することにより臨床上のベネフィットが得られる可能性があるため，第 12 週時に効果不十分と判断することは適切でないことが示唆された。

外用剤併用の有無別の長期継続投与時の効果の持続：

アブロシチニブは単剤でまたは外用剤との併用を制限せずに長期継続投与した場合でも，第 12 週に IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 を達成した被験者の大部分が，第 48 週時も改善達成を持続していた（M2.7.3.5.2.4.4）。

- アブロシチニブを単剤でまたは外用剤との併用を制限せずに長期継続投与した場合でも，先行試験でアブロシチニブを単剤投与され第 12 週時に改善達成を示した被験者のうち，大部分の被験者が第 48 週時も改善を維持した（IGA 改善達成者の 55%以上，EASI-75 達成者の 77%以上，PP-NRS4 達成者の 65%以上）。この部分集団解析の結果から，アブロシチニブ投与の効果の持続性が裏付けられた。
- 第 48 週時まで改善達成を維持した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 100 mg QD 群よりも高かったことから，長期的な有効性は用量依存的であることが示された。

4.7. 部分集団の比較

- アブロシチニブを単剤投与または外用剤と併用投与しても，様々な部分集団において，中等症から重症の AD の皮膚病変およびそう痒の改善に一貫して効果が認められた。
  - 内因性要因（年齢，性別，人種，民族性，体重／肥満指数，ベースライン時の IGA，EASI，PP-NRS および%BSA に基づく疾患の重症度，合併症）および外因性要因（地理的地域および AD の治療歴）に基づく部分集団解析を実施した結果，アブロシチニブの各用量は IGA 改善達成，EASI-75 達成および PP-NRS4 達成に対して部分集団間で同様の効果を示した（M2.7.3.3.3）。

4.7.1. 疾患の重症度が有効性に及ぼす影響

ベースライン時の AD が重症または皮膚病変が広範囲に及ぶ被験者では，AD に対する有効な治療法の必要性がより高くなる。したがって，ベースライン時の AD の重症度および皮膚病変の範囲がアブロシチニブの有効性に及ぼす影響を評価するため，部分集団解析を実施した。

- 単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）では，ベースライン時の AD の重症度または皮膚病変の範囲にかかわらず，第 12 週時にアブロシチニブ両用量群で臨床的に意味のある治療効果（IGA 改善または EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）が認められた（M2.7.3.3.3.4）。

4.7.2. 青少年の部分集団

第 3 相単剤投与試験のデータから，青少年被験者においてもアブロシチニブ両用量で臨床的に意味のある有効性が認められ，治療効果は用量依存的に増加することが示された（M2.7.3.3.3.6）。また，青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）でも統計的に有意な治療効果が認められた。

- 単剤投与併合集団の青少年被験者で，アブロシチニブ両用量群で臨床的に意味のある治療効果（効果を示した被験者の割合のプラセボ群との差）が認められた。アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の治療効果は，IGA 改善達成（第 12 週）でそれぞれ 13.5%，22.5%，EASI-75 達成（第 12 週）でそれぞれ 35.4%，47.6%，PP-NRS4 達成（第 2 週）でそれぞれ 14.8%および 20.8%であった（M2.7.3 Table 43，Table 44 および Table 45）。

- 青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）でも，アブロシチニブ両用量群の IGA 改善達成（第 12 週），EASI-75 達成（第 12 週）および PP-NRS4 達成（第 2 週）に対して統計的に有意な治療効果が認められた。アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の治療効果は，IGA 改善達成でそれぞれ 16.7%，20.6%，EASI-75 達成でそれぞれ 26.5%，29.4%，PP-NRS4 達成でそれぞれ 22.8%，25.6%であった（M2.7.3 Table 30，Table 33 および Table 37）。

- 第 3 相 B7451014 試験の非盲検導入期間で全被験者にアブロシチニブ 200 mg QD を単剤投与したところ，改善達成を示した被験者の割合は単剤投与試験の 200 mg QD 群と同様であり，成人および青少年被験者の間でも同程度の効果が認められた。

4.7.3. 季節が有効性に及ぼす影響

単剤投与併合集団では，第 12 週時の主要評価の時期がすべての季節におおよそ均等に分布していた。一方，併用投与試験（B7451029 試験）では，第 12 週時の主要評価の時期が春，夏，秋のみに分布していた。そのため，併用投与試験では冬に参加した場合の潜在的な影響が確認できなかった（M2.7.3.3.4.1.4）。

単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブ両用量群の治療効果（IGA 改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）に対して季節による大きな影響は認められなかった。

- 第 12 週時の評価を実施した季節にかかわらず，IGA 改善を達成した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。

- アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の両用量群で，治療効果の 95%信頼区間は季節間で重複した。

4.8. 用量間の比較

- 単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブの両用量で，プラセボ群と統計的に有意な差が認められ，臨床的に意味のある治療効果が認められた。また，第 12 週時および第 16 週時に有効性の結果に短期的で用量依存的な差が認められた（4.2 項および 4.3 項）。

- IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 100 mg QD 群よりも高かった。全般的に，アブロシチニブ 100 mg QD 群の効果は第 12 週時以降も改善し，第 48 週時にはアブロシチニブ 200 mg QD 群の第 12 週時と同様またはそれを上回る効果が認められた（M2.7.3 Figure 74）。しかし，両用量間の差は第 12 週時から第 48 週時まで同程度であった（4.6 項）。

- アブロシチニブ 100 mg QD 群で認められた治療効果（IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4）は臨床的に意味のあるものであり，デュピルマブの効果と同様であった（4.3 項）。したがって，特定の有害事象の発現リスクが高いと考えられる患者や，患者および医師が治療目標を達成するのに十分な効果であると判断した場合には，100 mg QD の選択が可能である。

- 投与早期における PP-NRS4 達成は特に用量に依存している。第 3 日から第 12 週まで，PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 100 mg QD 群よりも高かった（4.2.2.1.2 項）。この結果から，高用量の投与は，中等症から重症の AD に伴うそう痒に対し臨床的に意味のある改善をより早期にもたらす可能が高いことが示唆された。また，アブロシチニブ両用量群とも，PP-NRS4 を達成した被験者の割合はデュピルマブ群よりも高く，改善達成はデュピルマブ群よりも早期に認められた。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群では 100 mg QD 群よりも第 48 週時まで効果が持続する被験者の割合が高く，長期的な有効性は用量依存的であることが示された（4.6 項）。

- アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の一部の被験者は，第 12 週時に十分な改善を示さなかったが，投与を継続することによりその後第 12 週から第 48 週の間に改善達成を示した。この結果から，両用量，特に 100 mg の用量では，治療効果を評価するのにより長い期間を要する可能性があることが示唆された（4.6 項）。

- 部分集団：人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に基づく様々な部分集団において，アブロシチニブの両用量は一貫して治療効果を示した。ベースライン時の AD の重症度または範囲，AD の全身治療薬の使用歴，性別，人種または民族性にかかわらず，アブロシチニブ両用量より臨床的に意味のある治療効果が認められた（4.7 項）。

Table 11.　アブロシチニブ用量間の比較の要約

アブロシチニブ 200 mg QD	アブロシチニブ 100 mg QD
治療効果 • 主要評価項目［IGA 改善（スコアが 0 または 1 と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上のスコアの改善），EASI-75］および重要な副次評価項目（PP-NRS4, PSAAD）において，一貫して，100 mg QD と比べて高い治療効果を示した。	• すべての評価項目で，おおむね臨床的に意味のある治療効果を示した。治療効果はデュピルマブと同程度であった。
そう痒改善効果の発現時期 • PP-NRS4 達成で評価した第 2 週時のそう痒改善効果は統計的に有意であり，プラセボおよびデュピルマブよりも有効であった。 • デュピルマブよりも早期にそう痒改善効果が発現した。第 4 日から第 16 週まで，200 mg QD 群ではデュピルマブ群よりも PP-NRS4 を達成した被験者の割合が高かった。	• PP-NRS3 達成で評価したそう痒改善効果は早期に発現した。イベント発生までの期間の解析結果から，早期からプラセボ群との差が示された。そう痒改善効果の発現時期は，単剤投与試験では 100 mg QD 群で第 13 日に対しプラセボ群で第 59 日，併用投与試験では 100 mg QD 群で第 14 日に対しプラセボ群で第 56 日であった。 • PP-NRS4 達成で評価した第 2 週時のそう痒改善効果は，デュピルマブ群よりも高かった。
年齢の部分集団 青少年：成人集団と同様に，改善を達成した青少年被験者の割合は 200 mg QD 群で 100 mg QD 群よりも高かった。 高齢者（>65 歳）：改善を達成した被験者の割合は 200 mg QD 群で 100 mg QD 群よりも高かった。	青少年：成人集団と同様に，改善を達成した被験者の割合は 100 mg QD 群で 200 mg QD 群よりも低かったものの，臨床的に意味のある治療効果が認められた。 高齢者（>65 歳）：第 12 週時の IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合は，被験者の割合は 100 mg QD 群で 200 mg QD 群よりも低かったものの，全集団の 200 mg QD 群と同程度であった。
その他の部分集団 その他の全部分集団：改善を達成した被験者の割合は 200 mg QD 群で 100 mg QD 群よりも高く，一貫して用量反応性が認められた。 デュピルマブで改善達成しない被験者：改善達成した被験者の割合は 200 mg QD 群で最も高く，医療上のニーズが高い本部分集団に 200 mg QD 投与が最も適切であることが示された。	その他の全部分集団：改善を達成した被験者の割合は 100 mg QD 群で 200 mg QD 群よりも低かったものの，臨床的に意味のある治療効果が認められた。

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = ≥ 75% improvement from baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; PP-NRS = Peak Pruritis Numerical Rating Scale; PP-NRS3 = ≥ 3 points improvement from baseline in PP-NRS; PP-NRS4 = ≥ 4 points improvement from baseline in PP-NRS; PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; QD = once daily

4.9. 日本人集団

単剤投与試験の B7451013 試験，併用投与試験の B7451029 および B7451036 試験に日本人が含まれた。各試験の日本人被験者数は限られていたものの，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果から，全集団の結果と同様，プラセボ群と比較してアブロシチニブ両用量群で概して良好な有効性が認められた。また，B7451013 試験および B7451029 試験で認められた第 12 週時の効果は第 48 週時も持続していた。

5. 安全性の概括評価

アブロシチニブの薬理学，非臨床毒性データ，第 2 相試験，第 3 相試験および併合解析のデータから得られた安全性評価の結果から，以下の知見が得られた。

- アブロシチニブを短期間または長期間に単剤投与または外用剤と併用投与したときの忍容性は良好であった。アブロシチニブの安全性プロファイルは，成人および青少年の中等症から重症の AD 患者における使用を支持するものであった。
- アブロシチニブ特有の主な有害事象は，悪心，頭痛，ざ瘡，嘔吐，単純ヘルペス，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，浮動性めまいおよび上腹部痛であった。
- 有害事象の多くは軽度または中等度であり，投与中止を必要としなかった。

5.1. 安全性データセット

AD 患者を対象としたアブロシチニブの臨床開発では，世界的に第 1 相試験 16 試験，第 2 相試験 1 試験および第 3 相試験 6 試験を実施した。また，事業上の理由で，早期に中止された乾癬患者を対象とした第 2 相試験 B7451005 試験も安全性の参考資料として含めた。併合解析および統計解析計画については M 2.7.4.1.1.3 に記載する。

5.2. 全般的な安全性

5.2.1. 主な有害事象

有害事象は，アブロシチニブ群の方がプラセボ群よりも多く認められた。概して，有害事象は軽度または中等度であり，持続期間は短かった。

重度の有害事象，重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同程度であった（M2.7.4 Table 10）。

全体として，更新主要併合データでプラセボ群よりもアブロシチニブ群で多く認められ，用量依存性を示した主な有害事象（いずれかの投与群で発現頻度 2%以上）は，悪心，頭痛，ざ瘡，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，嘔吐，浮動性めまい，単純ヘルペス，および上腹部痛であった。（Table 12）。

Table 12. Adverse Events in Placebo-Controlled Studies (Short Term Studies)

Adverse Event	Placebo (N = 438) n (%)	Abrocitinib 100 mg QD (N = 703) n (%)	Abrocitinib 200 mg QD (N = 684) n (%)
Nausea	8 (1.8)	44 (6.3)	103 (15.1)
Vomiting	3 (0.7)	13 (1.8)	24 (3.5)
Abdominal Pain Upper	0	4 (0.6)	15 (2.2)
Herpes Simplex[a]	6 (1.4)	21 (3.0)	29 (4.2)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	5 (1.1)	18 (2.6)	21 (3.1)
Dizziness	4 (0.9)	11 (1.6)	23 (3.4)
Headache	19 (4.3)	41 (5.8)	54 (7.9)
Acne	1 (0.2)	13 (1.8)	33 (4.8)

a. Herpes simplex includes oral herpes, genital herpes, herpes dermatitis, ophthalmic herpes simplex.

悪心，嘔吐，上腹部痛（M2.7.4.2.1.1.3）

- 全曝露併合データでは，悪心の初回事象の 64.7%はアブロシチニブ投与開始後 1 週間以内に認められ，消失までの期間の中央値は 15 日であった。嘔吐の初回事象の 18.7%は投与開始後 1 週間以内に認められ，消失までの期間の中央値は 1 日であった。

- 更新主要併合データで悪心または嘔吐で治験中止に至ることはまれであり（悪心 0.4%，嘔吐 0.1%），重篤と報告されたものはなく，大部分が軽度および中等度の事象で忍容可能であり，投与中に自然に治癒することが示された。

- 悪心は男性より女性に多く発現した。

- 更新主要併合データでは，上腹部痛の発現頻度はいずれの群でも 2%未満であったものの，用量依存的であると考えられた。全曝露併合データで上腹部痛の消失までの期間の中央値は 11 日（アブロシチニブ 100 mg QD 群 16 日，200 mg QD 群 11 日），更新主要併合データで治験中止に至った上腹部痛の発現頻度は 0.1%であり，重篤と報告されたものはなかった。

- 第 1 相試験データより，アブロシチニブは空腹時または食後服用可能であるが，アブロシチニブによる悪心は食後服用で改善される可能性が示された。

浮動性めまいおよび頭痛（M2.7.4.2.1.1.3）

- 発現頻度は用量依存的であった。

- 全曝露併合データでは，40%を超える被験者で投与開始後 1 週間以内にこれらの初回事象が発現した。消失までの期間の中央値は浮動性めまいが 11 日で，頭痛は 4 日であった。

- 更新主要併合データでは，浮動性めまいの重篤な有害事象が 1 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群，0.1%）認められ，アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（0.1%）で重度の事象が認められた。

- 更新主要併合データでは，いずれもアブロシチニブ群の浮動性めまい 2 例（各群 1 例，0.1%）および頭痛 4 例（100 mg QD 群 1 例および 200 mg QD 群 3 例，0.3%）が治験中止に至った。プラセボ群では治験中止に至った事象はなかった。

単純ヘルペス（CMQ）（M2.7.4.2.1.1.3）

- 更新主要併合データでは，アブロシチニブ 200 mg QD 群［29 例（4.2%）］での発現頻度は 100 mg QD 群［21 例（3.0%）］およびプラセボ群［6 例（1.4%）］よりも高かった。

- 全曝露併合データで単純ヘルペスが発現した被験者のうち，初回事象が投与開始後 3 ヵ月以内であった被験者は約 50%であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群 48.1%， 200 mg QD 群 57.8%）。消失までの期間の中央値は 9 日であった（100 mg QD 群 10 日，200 mg QD 群 9 日）。

- 更新主要併合データでは，アブロシチニブ 100 mg QD 群の 1 例（0.1%）が重篤な口腔ヘルペスを報告した。

- 更新主要併合データでは，基本語の単純ヘルペスによりプラセボ群 1 例（0.2%）およびアブロシチニブ 200 mg QD 群 1 例（0.1%），眼部単純ヘルペスによりアブロシチニブ 200 mg QD 群 1 例（0.1%）が治験中止に至った。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加（M2.7.4.3.1）

更新主要併合データでは，CK は用量依存的に増加し，第 8 週にプラトーに達した。最終観察時の変化量の中央値は，プラセボ群（-1 U/L）と比較して，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群（それぞれ 51 U/L および 83 U/L）で増加した。閾値（基準値上限の 2 倍）を超える被験者の割合にも用量依存的な増加が認められたが，基準値上限の 5 倍および 10 倍の閾値を超える被験者の割合は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった。更新主要併合データでは，横紋筋融解症の事象は報告されなかった。

ざ瘡（M2.7.4.2.1.1.3）

- 全曝露併合データでは，早期にざ瘡の集積は認められなかった。消失までの期間の中央値は 247 日であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群 251 日， 200 mg QD 群 168 日）。

- 更新主要併合データのアブロシチニブ群ではプラセボ群と比較して，ざ瘡を報告した被験者の割合が用量依存的に上昇した。また，いずれの群でも重篤または重度のざ瘡は認められなかった。

アブロシチニブの安全性プロファイルは，単剤投与時と外用剤併用時で同様であった。

5.2.2. 重篤な有害事象

更新主要併合データでは，重篤な有害事象の発現頻度は低く，アブロシチニブ群（100 mg QD 群 2.7%，200 mg QD 群 1.8%）とプラセボ群（3.0%）で発現頻度は同様であった。全曝露併合データでは，重篤な有害事象の発現頻度に用量依存性は認められなかった（アブロシチニブ 100 mg QD 群：5.3%，200 mg QD 群：3.6%）（M2.7.4.2.1.3.2 および M2.7.4.2.1.3.3）。

- 重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は，いずれの併合データでも感染症および寄生虫症であった。
- 更新主要併合データでは，重篤と判定された基本語の有害事象のほとんどがいずれかの投与群で 1 例に報告された。
- 更新主要併合データでは，アブロシチニブ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎（3 例，0.2%），喘息（3 例，0.2%），アトピー性皮膚炎（2 例，0.1%）であった。その他の重篤な有害事象はすべて 1 例のみの発現であった。重篤な喘息が発現した 3 例すべての被験者が喘息の既往歴を有しており，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された。なお，このうち 1 例（0.1%）が治験中止に至った。
- 更新主要併合データでは作用機序または試験対象疾患に基づいて予測された事象以外に集積された有害事象はなかった。
- 時間の経過に伴って発現頻度が上昇する重篤な有害事象はなかった。

5.2.3. 死亡

2020 年 4 月 22 日のデータカットオフ日時点で，3 例の死亡が報告されており，その内訳は投与期間中に 1 例，追跡調査期間中に 1 例，治験中止から 8 ヵ月後に 1 例であった。これらの死亡した 3 例はすべてアブロシチニブの投与を受けた被験者であり，いずれも治験責任医師は治験薬との関連なしと判断した。対照群の被験者数はアブロシチニブ群に比べ大幅に少なく，死亡例はなかった。アブロシチニブの治験中に発現した死亡 2 例を対象とした発現率（死亡率）は人口統計学的特性の類似した集団の疫学的データと同様であった（M2.7.4.2.1.2）。死亡例の簡潔な叙述は M2.7.4.2.1.2 参照。

2020 年 7 月 24 日のデータカットオフ日現在，2020 年 4 月 22 日以降にさらに 1 例の死亡（心不全）が報告された。治験責任医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した。

5.2.4. 治験中止に至った有害事象

更新主要併合データでは，治験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であり，用量依存性は認められなかった。治験中止に至った有害事象で最も多かった事象はアトピー性皮膚炎であり，プラセボ群（4.3%）で全アブロシチニブ群（1.0%）よりも高頻度に発現した。治験中止に至ったその他の高頻度の有害事象のうち，アブロシチニブ群でより発現した事象は悪心［全アブロシチニブ群 5 例（0.4%），プラセボ群 0 例］および頭痛［全アブロシチニブ群 4 例（0.3%），プラセボ群 0 例］であった（M2.7.4.2.1.4.2）。

全曝露併合データで，治験中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は，アブロシチニブ群の間で同様であり，用量依存性は認められなかった。アブロシチニブの作用機序および試験対象疾患に基づき事前に予測できなかった器官別大分類または基本語の事象の集積は認められなかった。治験中止に至った事象の発現頻度が高かった器官別大分類は，皮膚および皮下組織障害，感染症および寄生虫症，胃腸障害ならびに臨床検査であった（M2.7.4.2.1.4.3）。

5.2.5. 部分集団の安全性データの要約

更新主要併合データの有害事象の概要（例：有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，治験中止に至った有害事象）は部分集団間で概して類似していた。同様に，個々の基本語の有害事象に意味のある差はほとんど認められなかった。安全性プロファイルに意味のある差が認められた事象は悪心で，女性被験者の発現頻度が高かった。全曝露併合データでは，悪心の発現頻度は女性被験者（18.1%）で男性被験者（7.6%）よりも高かった（M2.7.4.5）。

以下に要約を示す。なお，内因性要因については全曝露併合データ，外因性要因については更新主要併合データを対象として記載する。

- 年齢／青少年（ベースライン時の年齢 12～18 歳未満）：青少年および 18 歳以上 65 歳未満の部分集団で，主な有害事象の発現頻度に意味のある差は認められなかった。重篤な感染症を発現した青少年被験者の割合に，他の年齢群と比較して意味のある差は認められなかった（M2.7.4.5.1.1.1）。

- 年齢／高齢被験者（65 歳以上）：全体として，高齢被験者のアブロシチニブの安全性および忍容性は良好であった。高齢被験者は，非高齢被験者の部分集団と比較して，有害事象による治験中止率が高かった。主な治験中止に至った有害事象は，器官別大分類の「臨床検査」および「皮膚および皮下組織障害」に属するものであった。アブロシチニブ群でリンパ球絶対数が $0.5 \times 10^3/mm^3$ 未満であることが 2 回連続確認された被験者は，すべて 65 歳以上であった。また，65 歳以上の年齢群では，血小板数が $75 \times 10^3/mm^3$ 未満の被験者の割合が高かった。高齢被験者では帯状疱疹の発現頻度が高かったが，重篤な感染症の発現頻度は低かった。心血管事象および悪性腫瘍事象を発現した被験者のほとんどは 60 歳超であった。さらに，血液学的検査の中止基準に合致した被験者のほとんどは 65 歳以上であった（M2.7.4.5.1.1.2）。

- 性別：悪心および嘔吐を報告した被験者の割合は，女性（それぞれ 18.1%および 4.2%）の方が男性（それぞれ 7.6%および 2.3%）よりも高かった（M2.7.4.5.1.2）。

- 単剤投与時と外用剤併用時のアブロシチニブの安全性プロファイルは，発現頻度の高い有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，および治験中止に至った有害事象に関して，明らかな差は認められなかった（M2.7.4.5.2.1）。

6.3 項に記したように，これらのリスクは軽減および管理することが可能である。

5.3. 特に注目すべき有害事象

心血管系安全性

- 全曝露併合データでは，3 例が肺塞栓症と判定された。いずれも重篤であり，肺塞栓症の基準を満たすと判定された。肺塞栓症の発現率は 0.18/100 人年（95% CI: 0.04, 0.52）であった。2 例が深部静脈血栓症と判定され［発現率：0.12/100 人年（95% CI: 0.01, 0.43）］，いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群で認められた。イベント数は少なかったが，発現率はコホート研究における AD 患者の発現率より肺塞栓症は高く，深部静脈血栓症は同様であった（Table 13，5.3.1 項）。

- 全曝露併合データでは，3 例が MACE 事象［発現率：0.18/100 人年（95%CI: 0.04, 0.52）］と判定され（Table 13），内訳は心筋梗塞 2 例（いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群），突然死 1 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群）であった。すべての事象は，60 歳以上の心血管リスク因子を有する被験者に発現した。この MACE イベントの発現率は，コホート研究の AD 集団の発現率と同様であった（5.3.1 項）。事象数が不十分であるため，正式なイベント発生までの期間の解析またはリスク因子の解析を行うことはできなかった（M2.7.4.2.1.5.4.2）。

- 更新主要併合データでは，QTcF が 500 msec を上回った被験者は，いずれの投与群にもいなかった。アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（B7451013/11523006）では QTcF のスクリーニング時からの変化量が 60 msec を上回ったが，これはスクリーニング時の 383 msec から 452 msec に延長（スクリーニング時からの変化量は 69 msec）したためであった。この被験者の第 1 日の QTcF は 452 msec であり，ベースライン時からは変化していなかった（M2.7.4.4.4）。

- 全曝露併合データでは，アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例で QTcF が 500 msec を上回り，アブロシチニブ 200 mg QD 群の 5 例でスクリーニング時からの変化量が 60 msec を上回った。これら 5 例のうち，QTcF が 462 msec 上回った者はいなかった（M2.7.4.4.4）。

- 更新主要併合データでは，HDL コレステロールおよび LDL コレステロールの用量依存的な増加が認められたが，LDL/HDL コレステロール比に意味のある変化は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.4.4.1，M2.7.4.2.1.5.4.4.3，M2.7.4.2.1.5.4.4.4）。

- プラセボ群と比較して，アブロシチニブ群の被験者では脂質プロファイルの軽微な変化が認められたにもかかわらず，MACE の発現率が低かったことから，アブロシチニブへの曝露と関連するリスクの増加は示唆されなかった。

感染症

- プラセボ対照試験において，アブロシチニブ投与時に認められた感染症のほとんどは全般的に軽度または中等度であった。重度の感染症が認められたのは，全アブロシチニブ群の 1% 未満（0.6%）であった（M5.3.5.3 SCS Table STS.14.3.1.1.3）。

- 細菌，真菌，マイコバクテリアまたは原虫による日和見感染の事象は認められなかった。全曝露併合データでは，判定委員会に日和見感染と判定された多神経分節性帯状疱疹は 10 例であった［0.60/100 人年（95% CI: 0.29, 1.10）］。これらの事象のうち 2 例は重篤であり，抗ウイルス薬の静脈内投与により治療された（M2.7.4.2.1.5.1.2.3）。

- 重篤な感染症を報告した被験者の割合はすべての投与群（プラセボ群を含む）で低く（2%未満），用量依存性は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.1.1.2）。全曝露併合データで主に報告された重篤な感染症は肺炎（肺炎，細菌性肺炎，肺炎球菌性肺炎），単純ヘルペス（単純ヘルペス，眼部単純ヘルペス，口腔ヘルペス）および帯状疱疹（帯状疱疹および眼部帯状疱疹）であった。治験実施計画書に従い，ほとんどの重篤な感染症は治験薬の投与中止を要した。これらの重篤な感染症のうち，ほぼすべてが解析期間終了時に消失していた（M2.7.4.2.1.5.1.1.3.1）。COVID-19 感染による死亡例が 1 例認められた（M2.7.4.2.1.2）。

- 帯状疱疹は JAK 阻害剤の特定されたリスクである。眼帯状疱疹を含む帯状疱疹（CMQ）はプラセボ群では発現しなかったが，アブロシチニブ群では発現し，また，用量依存性が認められた［全曝露併合データのアブロシチニブ 100 mg QD 群 2.04/100 人年（95% CI：1.09, 3.49），アブロシチニブ 200 mg QD 群 4.34/100 人年（95% CI：3.15, 5.82）］（M2.7.4.2.1.5.1.3.2，M2.7.4.2.1.5.1.3.3.1）。全曝露データでは帯状疱疹（CMQ）のほとんどは非重篤で軽度または中等度であり，投与を中止することなく回復した（M2.7.4.2.1.5.1.3.3.1）。全曝露併合データのアブロシチニブを投与された 65 歳以上の被験者では，帯状疱疹の発現率（7.40/100 人年）は 18～65 歳未満の被験者（3.44/100 人年）および 12～18 歳未満の被験者（2.12/100 人年）よりも高かった（M2.7.4.5.1.1.1，M2.7.4.5.1.1.2）。

- 更新主要併合データのカポジ水痘様発疹を含むヘルペス性状湿疹は，プラセボ群およびアブロシチニブ 100 mg QD 群でのみ認められ（いずれも 1%以下），200 mg 群では発現しなかった。プラセボ群で 1 例（0.2%），アブロシチニブ 100 mg QD 群で 1 例（0.1%）は重度であった（M2.7.4.2.1.5.1.4.2）。また，全曝露併合データのアブロシチニブ 100 mg QD 群［2.34/100 人年（95%CI: 1.31, 3.86）］は，200 mg QD 群［0.78/100 人年（95%CI: 0.34, 1.53）］と比較してカポジ水痘様発疹を含むヘルペス性状湿疹の発現率が高かった（Table 13）。全曝露併合データでは，カポジ水痘様発疹を含むヘルペス性状湿疹の 91.7%は解析対象期間内に回復したが，5 例は治験中止に至った。また，全 23 件中 18 件が判定委員会によりヘルペス性状湿疹の事象と判定された（M2.7.4.2.1.5.1.4.3.1）。

悪性腫瘍

- 全曝露併合データでは，7 例［0.42/100 人年（95% CI: 0.17, 0.86）］が非黒色腫皮膚癌と判定され，そのうち 3 例がアブロシチニブ 100 mg QD 群，4 例が 200 mg QD 群であった（Table 13）。

- 全曝露併合データでは，臨床データベースリリース時点で，悪性腫瘍の可能性がある事象 4 例（前立腺癌 2 例，卵巣新生物 2 例）について，安全性判定委員会による判定は完了していなかった。そのため，4 事象すべての発現率［0.24/100 人年（95% CI：0.07, 0.61）］を評価した。なお，4 例のうち 3 例については判定が完了していないが，卵巣新生物の 1 件は悪性腫瘍ではないと判定された（M2.7.4.2.1.5.3.1）。

- 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）では事象数が不十分なため，リスク因子の解析または部分集団解析を行うことができなかった（M2.7.4.2.1.5.3.2）。しかし，扁平上皮癌を有する被

験者はすべて 60 歳を上回っていたことには留意する必要がある（M2.7.4.2.1.5.3.3.2）。また，前立腺癌が生じた 2 例の年齢は，65 歳以上であった（M2.7.4.2.1.5.3.2.1）。

アブロシチニブの注目すべき安全性項目の概要を M2.7.4.2.1.5 に示した。

Table 13. Cumulative Incidence Rates (Events/100 Subject Years) for Selected Safety Events of Interest in Subjects Treated with Abrocitinib 200 and 100 mg QD in the Phase 3 Development Program

Safety Event	Abrocitinib 100 mg QD N= 885			Abrocitinib 200 mg QD N= 1971			All Abrocitinib Doses N= 2856		
	n	%	IR (95% CI)	n	%	IR (95% CI)	n	%	IR (95% CI)
Serious infections	17	1.9	2.65 (1.55, 4.25)	24	1.2	2.33 (1.49, 3.47)	41	1.4	2.46 (1.76, 3.33)
All herpes zoster[a]	13	1.5	2.04 (1.09, 3.49)	44	2.2	4.34 (3.15, 5.82)	57	2.0	3.45 (2.61, 4.47)
Eczema herpeticum	15	1.7	2.34 (1.31, 3.86)	8	0.4	0.78 (0.34, 1.53)	23	0.8	1.38 (0.87, 2.06)
Malignancies excl NMSC	1	0.1	0.15 (0.00, 0.86)	3	0.2	0.29 (0.06, 0.85)	4	0.1	0.24 (0.07, 0.61)
NMSC*	3	0.3	0.47 (0.10, 1.36)	4	0.2	0.39 (0.11, 0.99)	7	0.2	0.42 (0.17, 0.86)
MACE*	1	0.1	0.15 (0.00, 0.86)	2	0.1	0.19 (0.02, 0.70)	3	0.1	0.18 (0.04, 0.52)
PE*	0	0.0	0.00 (0.00, 0.57)	3	0.2	0.29 (0.06, 0.85)	3	0.1	0.18 (0.04, 0.52)
DVT*	0	0.0	0.00 (0.00, 0.57)	2	0.1	0.19 (0.02, 0.70)	2	0.1	0.12 (0.01, 0.43)

Abbreviations: DVT = deep vein thrombosis; N = number of subjects; n = number of subjects with event; IR = incidence rates; CI = confidence interval; excl = excluding; NMSC = non-melanoma skin cancer; MACE = major adverse cardiovascular event; PE = pulmonary embolism.
*Adjudicated events.
IR was a naïve estimate without adjusting for study.
a. Includes opportunistic herpes zoster (multi-dermatonal)
Source: M 2.7.4 Tables 29, 34, 42, 59, 60, 61.

5.3.1. コンテキストに基づく評価

心血管系安全性

外部データベースである Kaiser Permanente Northern California（KPNC）データベースに登録された患者の MACE と深部静脈血栓症の発現率は，AD 患者を対象としたアブロシチニブ臨床プログラムで認められたものと同様であった。KPNC データベースに登録された肺塞栓症の発現率は，AD 患者を対象としたアブロシチニブ臨床プログラムで認められたものよりも肺塞栓症低かった（M2.7.4.2.1.6.3.3）。

感染症

外部データベースである KPNC および The Health Improvement Network（THIN）データベースに登録された感染症の発現率は，AD 患者を対象としたアブロシチニブ臨床プログラムのアブロシチニブ群およびプラセボ群の両群よりも低かった（M2.7.4.2.1.6.3.1）。

悪性腫瘍

KPNC および THIN データベースに登録された悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）および非黒色腫皮膚癌の発現率は，AD 患者を対象としたアブロシチニブ臨床プログラムで認められたものと同程度であった（M2.7.4.2.1.6.3.2）。

5.3.2. 注目すべき臨床検査値異常

- 12 週間にわたり，CK およびクレアチニンのいずれの経時変化についても，アブロシチニブ群とプラセボ群の間に差は認められなかった。更新主要併合データにおいて，CK またはクレアチニン値で懸念される閾値に達した被験者はほとんどおらず，発現頻度はアブロシチニブ群とプラセボ群で同程度であった（M2.7.4.3）。

- Hy's Law の生化学的閾値に該当した被験者はいなかった（M2.7.4.3.3）。

5.3.2.1. 血液学的検査値の変化

血液学的検査パラメータの変化は作用機序および非臨床データと一致しており，臨床試験でも好中球数およびヘモグロビン濃度に変化が認められたことを考慮すると，JAK1 ヘテロ二量体を介するサイトカインのシグナル伝達は阻害するものの，JAK2 ホモおよびヘテロ二量体を介するサイトカインのシグナル伝達には関与しないというアブロシチニブの特異性が示されていると考えられる（M2.7.4.2.1.5.2）。

アブロシチニブの開発プログラムで観察された結果からは，臨床有効用量のアブロシチニブを投与した大部分の患者で生化学的な JAK1 への選択性が維持されることが示唆される。

- ヘモグロビンまたは好中球数の集団レベルでの変化は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.2.3.1，M2.7.4.2.1.5.2.4）。

- 臨床的に意味のあるヘモグロビンの低値が認められた被験者はごくわずかであり，好中球絶対数が投与中止基準（$1.0 \times 10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認）に該当した被験者はいなかった（M2.7.4.2.1.5.2.3.1，M2.7.4.2.1.5.2.4.4）。

- JAK 阻害薬の間で血液学的パラメータに対する影響または影響の程度は異なるものの，関節リウマチを適応とする JAK 阻害薬の添付文書では，リンパ球絶対数が $0.5 \times 10^3/mm^3$ 未満，好中球絶対数が $1 \times 10^3/mm^3$ 未満およびヘモグロビンが 8 g/dL 未満の患者には投与を開始すべきではないことが推奨されている（M2.7.4.2.1.5.2）。

5.3.2.1.1. 血小板

- アブロシチニブの投与開始後に用量依存的な血小板数の減少が認められ，第 4 週時に血小板数の中央値は最低値に達したものの，大部分の被験者では基準値下限（$140 \times 10^3/mm^3$）よりも高い値が持続した。その後，被験者集団の血小板数の中央値は増加し，第 12 週時に定常状態に達したが，その値はベースライン値よりも低かった（M2.7.4.2.1.5.2.1.1）。

- 全曝露併合データでは，アブロシチニブ群の全被験者の 95%超で，治験期間を通じて $100 \times 10^3/mm^3$ を上回る血小板数が持続した。9 例（0.3%）では血小板数が $75 \times 10^3/mm^3$ 未満であることが確認され，それらの値はすべて第 2 週から第 4 週の間に認められた。血小板数減少が認められた 9 例のうち，2 例（0.1%）は事前に規定した第 3 相試験の投与中止の基準（$50 \times 10^3/mm^3$ 未満であることが 2 回連続確認）に該当した。これらはいずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者であった。これら 2 例とも，出血と関連する有害事象は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.2.1.1）。

5.3.2.1.2. リンパ球

- アブロシチニブの投与に伴うリンパ球絶対数の経時的変化は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.2.2.1）。

- 全曝露併合データでは，4 例がリンパ球減少に関する投与中止の基準（$0.5 \times 10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認）に該当した。これらの被験者はいずれも 65 歳を超えており，4 例中 3 例では投与開始から数週間以内にリンパ球数減少が確認された（M2.7.4.2.1.5.2.2.1）。

なお，第 2 相および第 3 相試験の治験実施計画書の組み入れ基準を満たし，規定されたリンパ球数の基準範囲をスクリーニング時に満たす被験者が組み入れられた（M2.7.4.2.1.5.2.2.1）。

5.3.2.1.3. CK

更新主要併合データでは，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象を報告した被験者が用量依存的に増加した。全曝露併合データでは，治験期間を通じてプラトーに達したままであり，アブロシチニブを投与された被験者の 5.4%で CK は基準値上限の 5 倍を上回った。横紋筋融解症は報告されなかった（M2.7.4.3.1）。

5.3.3. 青少年の骨および成長への影響

非臨床所見は，青少年の骨および成長への影響に関して意味のあるリスクとは考えられないが，モニタリングを実施し，青少年の骨および成長への影響に関する潜在的リスクについて，

身長 SDS，ならびに青少年における骨折および成長障害の有害事象を評価した（M2.7.4.2.1.5.6）。結論は以下のとおりである。

- 全曝露併合データでは，身長 SDS の中心値の傾向に意味のある変化は認められなかった。
- 全曝露併合データでは，2 例の青少年で骨折が認められたが，骨折の発現率は一般的な青少年集団の範囲内であった。また，成長障害に関連した事象は認められなかった。

5.4. 日本人集団

アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の安全性プロファイルは良好であり，日本人集団は全体集団の結果と同様の結果であった。また，日本人患者集団に特有の新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

5.5. 長期安全性

全曝露併合データに B7451036 試験のデータおよび B7451036 試験から B7451015 試験に移行した被験者のデータを含めた併合データを Full Cumulative Pool とし，2020 年 7 月 24 日のカットオフで全体集団および日本人集団，2020 年 12 月 18 日で日本人集団を評価した。2020 年 7 月 24 日のカットオフデータは申請時の 2020 年 4 月 22 日の安全性プロファイルと違いはなく，2020 年 12 月 18 日のカットオフデータではアブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の安全性プロファイルは良好であり，日本人患者集団に特有の新たな安全性上の懸念は特定されなかった（M5.3.5.3 Safety Update EXECUTIVE SUMMARY，M5.3.5.3 Safety Update Report for Japanese Population）。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

AD は慢性で再燃を繰り返す疾患であり，患者数は増加している。通常，小児期早期に発症する AD は，そう痒のある炎症を伴う特徴的な湿疹病変が慢性的に認められ，一般に喘息やアレルギー性鼻炎といった他のアトピー性疾患の既往歴または家族歴を有する患者に生じる [91,92]。疾患の詳細な説明を 1.2 項に記した。

6.1.2. 現行の治療

現行の AD の治療選択肢を 1.3 項に記載した。現在のところ AD を治癒させる方法はなく，治療の中心は徴候および症状の緩和および再燃を予防することである。AD は再発性の慢性疾患であるため，長期にわたって治療が必要となる。しかし，現行の AD の治療選択肢には，継続的な長期使用を制限する潜在的な安全性の懸念がある。

したがって，中等症から重症の AD の治療薬は医療上の必要性が高く，下記のような治療薬が求められている。

- そう痒の軽減を含む AD の徴候および症状を早期から改善し，許容できる安全性プロファイルを有することから持続的または間歇的な長期使用に適している。
- 12 歳以上の青少年および成人 AD 患者に使用可能である。
- ステロイド薬を併用せずに長期使用可能である。
- 既存の全身治療薬で，そう痒の軽減を含む AD の徴候および症状に十分な改善が得られなかった患者に使用可能である。
- 単剤投与または外用剤との併用投与が可能である。
- 患者の QOL を改善する。
- 1 日 1 回の経口投与が可能で投与方法が簡便である。

6.2. ベネフィット

成人および青少年の AD 患者に対し，アブロシチニブを単剤投与または外用剤と併用投与したときのベネフィットを詳細に解析し，以下に要約した。

- アブロシチニブは成人および青少年 AD 患者に，単剤投与または外用剤と併用投与したときに AD の徴候および症状に臨床的に意味のある治療効果が認められた（4 項）。
- 単剤投与併合データでは，IGA 改善を達成した被験者の割合は，プラセボ群で 7.8%であったのに対して，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 26.6%，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 41.3%であった。EASI-75 を達成した被験者の割合は，プラセボ群で 12.2%であったのに対して，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 41.9%，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 62.3%であった（Table 9）。
- B7451029 試験（成人対象の併用投与試験）では，IGA 改善を達成した被験者の割合は，プラセボ群で 14.0%であったのに対して，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 36.6%，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 48.4%であった。EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群で 27.1%であったのに対して，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 58.7%およびアブロシチニブ 200 mg QD 群で 70.3%であった（Table 10）。
- B7451036 試験（青少年対象の併用投与試験）では，IGA 改善を達成した被験者の割合は，プラセボ群で 24.5%であったのに対して，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 41.6%，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 46.2%であった。EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群で 41.5%であったのに対して，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 68.5%およびアブロシチニブ 200 mg QD 群で 72.0%であった（M2.7.3.3）。
- 第 3 相単剤投与試験および B7451029 試験（成人対象の併用投与試験）では，主要評価項目および重要な副次評価項目のいずれにおいても，アブロシチニブの用量依存的な治療効果（改善達成を示した被験者の割合におけるプラセボ群との差）が認められた。B7451029 試験では第 16 週までの複数の評価項目のすべての時点で，アブロシチニブ 200 mg QD 群の治

療効果はデュピルマブ群よりも高かった。各時点での治療効果は，アブロシチニブ 100 mg QD 群とデュピルマブ群で同様であった。両用量のアブロシチニブの治療効果はいずれも，臨床的に意味のあるものであった。B7451036 試験（青少年対象の併用投与試験）では，アブロシチニブの両用量とも主要評価項目および重要な副次評価項目のかゆみの評価（200 mg QD 群では第 2，4，12 週時，100 mg QD 群では第 2 週時の評価）でプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。アブロシチニブ 200 mg QD 群の IGA 改善および EASI-75 の達成率は，100 mg QD 群よりも高かった。

- IGA 改善，EASI-75 または PP-NRS4 を達成した被験者の割合についてはすべての試験で，PSAAD のベースライン時からの変化量については単剤投与試験で，それぞれ事前に規定した有効性の評価時点（第 12 週）より前に，両用量のアブロシチニブ群で早期の改善が認められた。

- アブロシチニブ投与開始後 2 日（第 3 日）までに，AD の特徴的な症状であるそう痒の早期の改善が認められた。そう痒の軽減はアブロシチニブ 200 mg QD 群でデュピルマブ群よりも早期に認められた。

- アブロシチニブ 200 mg QD の単剤投与および外用剤併用投与での短期および長期投与後に IGA 改善を達成した患者の割合は同程度であり，現在利用可能な治療法では得られない持続的な効果が期待できる。

- 成人および青少年 AD 患者では様々な QOL 指標に改善が認められ，主要な有効性評価項目で観察された変化とおおむね一貫していた。

    - 毎日のそう痒および症状の評価：PSAAD

    - AD の症状の発現頻度：POEM

    - 成人または青少年の QOL 評価：DLQI/CDLQI

    - 不安および抑うつの軽減：HADS

- 両用量のアブロシチニブは，人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性の様々な部分集団で一貫した治療効果を示した。ベースライン時の AD の重症度または皮膚病変の範囲（%BSA），AD の全身治療薬の治療歴にかかわらず，両用量で臨床的に意味のある治療効果が認められた。

- 成人および青少年の AD 患者では，短期および長期のアブロシチニブの単剤投与および外用剤との併用投与は，良好な忍容性を示した。

- AD の徴候および症状の改善におけるアブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の長期有効性が示され，両用量群で第 12 週時と比較した時の第 48 週時に改善達成した被験者の割合は同様であった。

- アブロシチニブは，デュピルマブ投与後に改善を達成しなかった被験者（デュピルマブ投与後に IGA 改善達成，EASI-75 達成または PP-NRS4 のいずれの改善の基準も満たさなかった被験者）において有効であった。デュピルマブ投与完了後に，アブロシチニブを投与することによって，改善を達成した。

6.3. リスク

成人および青少年の AD 患者では，短期および長期のアブロシチニブの単剤投与および外用剤との併用投与は，良好な忍容性を示した。特定された以下のリスクは，通常のリスク最小化活動によって注意喚起し軽減することが可能である。

6.3.1. 重要な特定されたリスク

6.3.1.1. 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症

全曝露併合データで，アブロシチニブ 200 mg QD 群に肺塞栓症が 3 例認められた。肺塞栓症の発現率は 0.18/100 人年（95% CI: 0.04, 0.52）であった。

深部静脈血栓症

全曝露併合データで，アブロシチニブ 200 mg QD 群に深部静脈血栓症が 2 例認められた。深部静脈血栓症の発現率は 0.12/100 人年（95% CI: 0.01, 0.43）であった。

イベント数は少なかったが，発現率はコホート研究における AD 患者の発現率より肺塞栓症は高く，深部静脈血栓症は同様であった。

申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）より後に，新たに 1 例の深部静脈血栓症が静脈血栓塞栓症イベントと判定された。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の静脈血栓塞栓症イベント，肺塞栓症および深部静脈血栓症の発現率は申請時の全曝露併合データと同様であった（M2.7.4.2.1.5.4.3.2）。Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）でも日本人集団では静脈血栓塞栓症は認められなかった（M2.7.4.5.1.4.2.6.3.2）。

添付文書において，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

6.3.2. 重要な潜在的リスク

6.3.2.1. 重篤な感染症および日和見感染

重篤な感染症

アブロシチニブの試験の主な重篤な感染症は，肺炎，帯状疱疹および単純ヘルペスであった。重篤な感染症を発現した被験者の割合は各投与群（プラセボを含む）で低く（2%未満），用量依存性は認められなかった。

更新主要併合データの重篤な感染症の発現率は，プラセボ群（2 例，1.81/100 人年［95% CI: 0.22, 6.55］）およびアブロシチニブ 100 mg QD 群（6 例，3.32/100 人年［95% CI: 1.22, 7.22］）に比べてアブロシチニブ 200 mg QD 群（2 例，1.12/100 人年［95% CI: 0.14, 4.04］）で低かった。

全曝露併合データの重篤な感染症の発現率は，アブロシチニブ 100 mg QD 群と 200 mg QD 群の間で，用量依存性を示すエビデンスは認められなかった［2.65/100 人年（95% CI: 1.55, 4.25）および 2.33/100 人年（95% CI: 1.49, 3.47）］。

上述の発現率は，プラセボ群およびアブロシチニブ群のいずれにおいても，コホート研究（B7451044 試験，B7451045 試験）における AD 患者の発現率よりも高かった。

日本人集団では全曝露併合データで重篤な感染症がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例発現した（肛門膿瘍 1 例，感染性腸炎 1 例）。いずれも治験責任医師は治験薬と関連なしと判断した。

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の重篤な感染性の発現率は，2.14/100 人年（95% CI: 1.57, 2.85）であり，申請時の全曝露併合データ（2.46/100 人年［95% CI: 1.76, 3.33］）と同様であった（M2.7.4.2.1.5.1.1.4）。なお，B7451036 試験では重篤な感染症は報告されなかった（B7451036 総括報告書 12.2.2.1 項）

日本人集団では Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）で，上記に加えて，B7451015 試験で重篤な感染症がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 1 例（蜂巣炎），200 mg QD 群に 3 例（丹毒が 1 例，帯状疱疹が 1 例，敗血症および帯状疱疹を発現した被験者が 1 例）認められた（M2.7.4.5.1.4.2.6.1.1）。

日和見感染症

全曝露併合データでは判定委員会で日和見感染が 10 例判定され，すべて皮膚の多神経分節性帯状疱疹であった［0.6/100 人年（95% CI: 0.29, 1.1）］。これらの事象のうち 2 例は重篤であり，抗ウイルス薬の静脈内投与により治療した。非重篤な有害事象は抗ウイルス薬の経口投与により治療されたか，または治療を必要とせず，多くは治験薬の投与を変更または一時中止することなく回復した。

Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では，判定委員会に日和見感染と判定された日和見感染［0.93/100 人年（95% CI: 0.57, 1.43）］は多神経分節性帯状疱疹または播種性びまん性皮疹（1 例）で，全 20 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群 15 例）であった。申請時のカットオフ以降に判定された 10 例（11 事象）は，2 例が重篤な有害事象であり，9 事象は軽度または中等度であった。さらに，8 例は治験薬の処置（投与の一時中止や用量変更）なしに，回復した（M2.7.4.2.1.5.1.2.4）。

日本人集団では全曝露併合データのカットオフ日である 2020 年 4 月 22 日以前に CMQ に基づく帯状疱疹がアブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群にそれぞれ 1 例および 3 例に発現していたものの，日和見感染症と判定された事象はなかった。2020 年 4 月 22 日以降 2020 年 12 月 18

日までに，B7451015 試験でアブロシチニブ 100 mg QD 群に 3 例，200 mg QD 群に 5 例に CMQ に基づく帯状疱疹（いずれも基本語も帯状疱疹）が認められた（M2.7.4.5.1.4.2.6.1.2）。B7451036 試験の日本人集団の実薬群では CMQ に基づく帯状疱疹は報告されなかった（M2.7.4.5.1.4.2.6.1.2）。なお，2020 年 4 月 22 日以降，2020 年 7 月 24 日時点で，日本人集団で 1 例の帯状疱疹が多神経分節性帯状疱疹と判定されている。

重篤な感染症および日和見感染症は添付文書において，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

6.3.2.2. 悪性腫瘍

非黒色腫皮膚癌

アブロシチニブの投与を受けた全被験者のうち，7 例［0.42/100 人年（95% CI: 0.17, 0.86）］が非黒色腫皮膚癌と判定され，3 例がアブロシチニブ 100 mg QD 群，4 例がアブロシチニブ 200 mg QD 群であった。全曝露併合データの非黒色腫皮膚癌の発現率は，コホート研究（B7451044 試験）で報告された発現率と同様であった。

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，新たに判定された非黒色腫皮膚癌はなかった（M2.7.4.2.1.5.3.3.5）。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では，判定委員会に判定された非黒色腫皮膚癌は 7 例で，発現率は 0.32/100 人年（95% CI: 0.13, 0.67）であった。

日本人集団では Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）で，非黒色腫皮膚癌の報告はなかった（M2.7.4.5.1.4.2.6.2.1）。

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）

全曝露併合データで，悪性腫瘍の可能性のある事象が 4 例で認められ（前立腺癌 2 例，卵巣新生物 2 例），発現率は 0.24/100 人年（95% CI: 0.07, 0.61）であった。

コホート研究（B7451044 試験）において，中等症から重症の成人 AD 患者における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌および子宮頚部癌を除く）の発現率は 0.51/100 人年（95% CI: 0.44, 0.6）であった。

申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）時には，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）は判定が完了していなかったが，その後 2 例（前立腺癌，各群 1 例）が悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された（M2.7.4.2.1.5.3.2.2）。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では，判定委員会に判定された悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）は 3 例で，発現率は 0.14/100 人年（95% CI: 0.03, 0.41）であった。

日本人集団では Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）で，B7451015 試験で器官別大分類で「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる基本語は皮膚乳頭腫のみであり，悪性腫瘍に関する事象は報告されなかった

（M2.7.4.5.1.4.2.6.2.1）。B7451036 試験でも悪性腫瘍に関する事象は報告されなかった（B7451036 総括報告書 12.2.2.5 項）。

添付文書において，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

6.4. ベネフィット・リスク評価

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
疾患		
疫学	AD は世界的に認められている疾患である。全世界で小児の 25%，成人の 14%がそれぞれ最大で AD に罹患していると報告されている。青少年 AD 患者の約 17%，成人 AD 患者の約 58%が中等症から重症である。 日本においても青年期・中年期に比べて乳幼児の有病率が高く，乳児（0～1 歳）で 21.12%～26.18%，幼児（2～5 歳）では 15.41%～21.67%である。	AD は慢性疾患であり，合併症が認められ，患者の QOL に大きな影響を及ぼす。 より重度の慢性炎症性疾患の場合と同様に，中等症から重症の AD 患者の医療経済面および QOL への負担は大きい。
臨床症状および合併症	AD は，慢性および再発性の炎症性皮膚疾患であり，皮膚の乾燥およびそう痒を特徴とする。AD はそう痒，睡眠障害，皮膚感染のリスク増加，患者の気分や社会的心理状態に影響し，肥満，心血管疾患，神経精神疾患および悪性疾患のリスクが増加することから，AD は全身性の合併症を伴う皮膚疾患であることが示唆される。	
QOL および経済への負担	AD 患者では AD 患者ではない対照と比較して，不安，うつ，自殺念慮および睡眠障害を経験する割合が高く，精神的および身体的健康状態が有意に低かった。 AD による米国および英国での年間医療費の合計は，それぞれ 10 億ドルおよび 1.25 億ポンドを上回ると推定されている。米国および EU での間接医療費の合計は，年間でそれぞれ 30 億ドルおよび 22 億ユーロを上回ると推定されている。 日本では，平成 28 年の国民生活基礎調査の結果から，20 代および 30 代において AD は「最も気になる傷病」の上位に挙げられており，学生や労働世代への負荷が高く，この年代の課題であることが示唆される。また，Arima らの研究で AD 患者は健康関連 QOL が低く，労働生産性の低下も認められ，医療資源の利用が増加することが示されている。	
患者の要望	迅速なそう痒の軽減，皮膚表面の目に見える病変の消失，睡眠および全般的な QOL の改善が望まれている。	

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
中等症から重症の AD に対する現在の治療選択肢		
外用剤	ステロイド外用剤などの既存の治療薬が AD 治療の中心であるが，中等症から重症の AD に対する有効性は限定的であり，長期使用に伴う安全性の懸念がある。	中等症から重症の AD 患者では治療選択肢が限られている。 ステロイド外用剤の効果が認められない患者に対する，新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。 現在の治療選択肢には，効果が早期に発現し，有効性が持続し，必要に応じて治療を中断できる薬剤はない。 利便性の高い経口の全身治療薬は承認されていない。
全身治療薬	外用剤で効果が得られなかった患者には全身治療薬が使用される。全身性ステロイドは臨床診療ガイドラインでは一般に使用は推奨されておらず，その使用は特別な状況に限定されている。国内のレセプト・データベース研究によると，最も使用されている全身治療はステロイド内服薬であるが，ステロイド内服薬の長期使用は副作用の観点から推奨されていないことから，外用剤で効果が得られなかった患者の治療選択肢が限られていることが示唆される [20]。 全身治療薬の一部（メトトレキサート，アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチルなど）は保険適応外であり，長期使用した場合に安全性の懸念がある。シクロスポリンは EU で重症 AD の治療に承認されているが，安全性の観点から長期使用には適さない。日本においてシクロスポリンは承認されているが同様の状況である。 デュピルマブは既存治療で効果不十分な AD の治療薬として承認されている。臨床試験結果からは，効果の発現が緩徐なため，中等症から重症の活動性病変を有する AD 患者や再燃中で迅速な症状の軽減を必要としている場合では，有用性が制限される可能性がある。投与方法は利便性が高くない皮下注射であり，注射部位反応が生じる可能性がある。また，結膜炎が高い頻度で認められ，さらに，ADA の発現により効果減弱の可能性がある。 抗ヒスタミン薬は AD 患者のそう痒の管理に用いられているが，AD 治療の一環として抗ヒスタミン薬の一般的使用を推奨するエビデンスは不十分である。国内のレセプト・データベース研究によると，1 年に 1 回以上，抗ヒスタミン薬または抗アレルギー薬が投与された	

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

<table>
<tr><th>因子</th><th>エビデンスおよび不確定性</th><th>結論および根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>AD 患者は約 60%であり，10 年以上にわたって変化がない。かゆみの改善に対する医療上の必要性がある一方で，治療選択肢が限られている現状が示唆される [20]。

国内のレセプト・データベース研究によると，10 年以上にわたりアトピー性皮膚炎の処方に大きな変化がない [20]。</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">臨床的ベネフィット</td></tr>
<tr><td colspan="3">アブロシチニブ 200 mg QD および 100 mg QD の臨床的ベネフィット</td></tr>
<tr><td>全般的な有効性</td><td>第 3 相単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）および成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブの両用量群（100 mg QD および 200 mg QD）ですべての主要評価項目および重要な副次評価項目に対する治験の目的を達成した。また，青少年対象の併用投与試験（B7451036 試験）においてもアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で，主要評価項目および重要な副次評価項目のかゆみの評価（200 mg QD 群では第 2，4，12 週時，100 mg QD 群では第 2 週時の評価）に対する治験の目的を達成した。このように皮膚病変の消失およびそう痒の軽減に関して臨床的に意味があり統計的に有意な改善が示された。</td><td>成人および青少年において，アブロシチニブの両用量は，中等症から重症の AD の徴候および症状を，単剤投与または外用剤との併用投与のいずれにおいても，臨床的に意味のある状態まで改善した。</td></tr>
<tr><td>単剤投与時の有効性</td><td>アブロシチニブは，12 歳以上の被験者において，中等症から重症の AD の徴候および症状の治療に臨床的に意味のある改善を示した。

有効性の結論は主に，それぞれの第 3 相単剤投与試験のデータに基づいているが，試験間で結果が一貫していることを考慮して，併合した試験結果を以下に要約する。
<table>
<tr><th>効果を示した被験者の割合（%）（95% CI）</th><th>100 mg</th><th>200 mg</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td colspan="4">主要評価項目</td></tr>
<tr><td>第 12 週時の IGA 改善達成</td><td>26.6 (22.0, 31.1)</td><td>41.3 (36.2, 46.4)</td><td>7.8 (4.1, 11.5)</td></tr>
</table>
</td><td>単剤投与におけるアブロシチニブの両用量は有効であり，プラセボと比較して臨床的に有意な改善を示す。

中等症から重症の成人および青少年 AD 被験者におけるアブロシチニブ単独の効果を確認するには，単剤投与の有効性の確立が最も重要であった。</td></tr>
</table>

Table 14. 中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

<table>
<tr><th>因子</th><th>エビデンスおよび不確定性</th><th>結論および根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>第 12 週時の EASI-75 達成</td><td>41.9 (36.9, 47.0)</td><td>62.3 (57.2, 67.3)</td><td>12.2 (7.7, 16.7)</td></tr>
<tr><td colspan="4">主な副次評価項目</td></tr>
<tr><td>第 2 週時の PP-NRS4 達成</td><td>24.9 (20.4, 29.5)</td><td>44.2 (39.0, 49.5)</td><td>5.8 (2.5, 9.2)</td></tr>
<tr><td>第 4 週時の PP-NRS4 達成</td><td>35.7 (30.3, 41.1)</td><td>57.5 (51.9, 63.2)</td><td>12.3 (7.5, 17.1)</td></tr>
<tr><td>第 12 週時の PP-NRS4 達成</td><td>42.9 (37.4, 48.3)</td><td>57.3 (51.8, 62.7)</td><td>16.5 (11.2, 21.8)</td></tr>
<tr><td>第 12 週時の PSAAD のベースライン時からの変化量の最小二乗平均（95% CI）</td><td>-2.4 (-2.6, -2.1)</td><td>-3.2 (-3.4, -3.0)</td><td>-0.9 (-1.3, -0.6)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Source 2.5.4. Table 9</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>外用剤との併用投与時の有効性</td><td>アブロシチニブは，18 歳以上の被験者において，中等症から重症の AD の徴候および症状の治療に臨床的に意味のある改善を示した。
<table>
<tr><th>効果を示した被験者の割合（%）</th><th>100 mg</th><th>200 mg</th><th>プラセボ</th><th>デュピルマブ</th></tr>
<tr><td colspan="5">主要評価項目</td></tr>
<tr><td>第 12 週時の IGA 改善達成</td><td>36.6</td><td>48.4</td><td>14.0</td><td>36.5</td></tr>
<tr><td>第 12 週時の EASI-75 達成</td><td>58.7</td><td>70.3</td><td>27.1</td><td>58.1</td></tr>
<tr><td colspan="5">主な副次評価項目</td></tr>
<tr><td>第 2 週時の PP-NRS4 達成</td><td>31.8</td><td>49.1</td><td>13.8</td><td>26.4</td></tr>
<tr><td>第 16 週時の IGA 改善達成</td><td>34.8</td><td>47.5</td><td>12.9</td><td>38.8</td></tr>
</table>
</td><td>外用剤併用投与におけるアブロシチニブの両用量は有効である。

アブロシチニブ 200 mg QD はデュピルマブよりも改善が認められ，現在市販されている全身治療薬と比較が可能であった。

外用剤との併用投与で有効性を確立することは実臨床の情報提供に重要であった。</td></tr>
</table>

Table 14. 中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

<table>
<tr><th>因子</th><th>エビデンスおよび不確定性</th><th>結論および根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>第 16 週時の EASI-75 達成</td><td>60.3</td><td>71.0</td><td>30.6</td><td>65.5</td></tr>
<tr><td colspan="5">Source 2.5.4. Table 10</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>疾患重症度が有効性に及ぼす影響</td><td>ベースライン時の疾患重症度またはベースライン時の皮膚病変の範囲（%BSA）にかかわらず，アブロシチニブの両用量で第 12 週時に臨床的に意味のある治療効果（IGA 改善または EASI-75 を達成した被験者の割合におけるプラセボ群との差）が認められた。</td><td>アブロシチニブは中等症または重症の AD 患者に有効である。</td></tr>
<tr><td>青少年被験者での有効性（単剤投与および外用併用投与時）</td><td>単剤投与試験の部分集団解析の結果，アブロシチニブの両用量は，青少年被験者で臨床的に意味のある有効性が認められ，治療効果は用量依存的に増加することが示された。
<table>
<tr><th>効果を示した被験者の割合（%）</th><th colspan="3">18 歳未満</th><th colspan="3">18 歳以上</th></tr>
<tr><th></th><th>100 mg</th><th>200 mg</th><th>プラセボ</th><th>100 mg</th><th>200 mg</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>第 12 週時の IGA 改善達成</td><td>22.0</td><td>31.3</td><td>8.7</td><td>27.3</td><td>42.9</td><td>7.7</td></tr>
<tr><td>第 12 週時の EASI-75 達成</td><td>44.0</td><td>56.3</td><td>8.7</td><td>41.6</td><td>63.2</td><td>12.6</td></tr>
<tr><td>第 2 週時の PP-NRS4 達成</td><td>18.8</td><td>25.0</td><td>4.2</td><td>25.2</td><td>46.4</td><td>6.0</td></tr>
<tr><td colspan="7">Source 2.7.3. Table 43, Table 44, Table 45</td></tr>
</table>

第 3 相試験である B7451014 試験の非盲検導入期では，すべての被験者が単剤療法としてアブロシチニブ 200 mg QD の投与を受け，成人と青少年で同様に改善が認められた。
B7451036 試験（青少年対象の併用投与試験）では，アブロシチニブの両用量とも主要評価項目および重要な副次評価項目のか

</td><td>これらの結果から，青少年におけるアブロシチニブの単剤投与または外用剤との併用投与において，アブロシチニブの両用量は有効である。</td></tr>
</table>

Table 14. 中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

<table>
<tr><th>因子</th><th>エビデンスおよび不確定性</th><th>結論および根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>ゆみの評価（200 mg QD 群では第 2，4，12 週時，100 mg QD 群では第 2 週時の評価）で，プラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。

<table>
<tr><th>効果を示した被験者の割合（%）</th><th>100 mg</th><th>200 mg</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>第 12 週時の IGA 改善達成</td><td>41.6</td><td>46.2</td><td>24.5</td></tr>
<tr><td>第 12 週時の EASI-75 達成</td><td>68.5</td><td>72.0</td><td>41.5</td></tr>
<tr><td>第 2 週時の PP-NRS4 達成</td><td>27.2</td><td>38.6</td><td>12.6</td></tr>
<tr><td colspan="4">Source 2.7.3. Table 30, Table 33, Table 37</td></tr>
</table>

• アブロシチニブは，青少年の被験者において，中等症から重症の AD の徴候および症状の治療に臨床的に意味のある改善を示した。</td><td></td></tr>
<tr><td>デュピルマブに曝露した被験者での有効性</td><td>デュピルマブ投与後に改善を達成しなかった被験者に対するアブロシチニブへの切り替え後の有効性を評価した。

• 16 週間のデュピルマブ投与で改善を達成しなかった被験者では，外用剤の併用の有無にかかわらず，アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD への切り替えから 12 週間後に，多くの被験者が改善を達成した。アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD 投与によって改善を達成した被験者の割合は以下のとおりである：

o IGA 改善：それぞれ 34.3%および 47.2%
o EASI-75：それぞれ 67.7%および 80.0%,</td><td>デュピルマブは，現在承認されている既存治療で効果不十分な AD の全身治療薬である。
B7451029 試験では，被験者をデュピルマブ投与からアブロシチニブ投与に切り替えた。治験の主な目的ではないものの，この被験者の結果から特に，デュピルマブで改善を示さなかった患者またはデュピルマブ治療が奏効しているが副作用が生じた患者など，新たな治療選択肢に対する医療上の必要性が高い患者の診療に参考となる有用な知見を提供することが可能である。現在こうした患者には他の治療選択肢はないと考えられる。

アブロシチニブの臨床開発プログラムでは，以前にデュピルマブに曝露されたことがある被験者と曝露</td></tr>
</table>

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	o PP-NRS4：それぞれ 37.8%および 81.0% o これらの結果から，医療上の必要性が高い部分集団においてアブロシチニブの最適用量は 200 mg QD であることが示唆された（用量間比較については 4.8 項参照）。 • 上記の改善を達成した被験者の割合は，併用投与試験の第 12 週時にアブロシチニブを投与した被験者で認められた改善を達成した被験者の割合とおおむね同様であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ IGA 改善達成は 36.6%，48.4%，EASI-75 達成は 58.7%，70.3%，PP-NRS4 達成は 47.7%，64.0%であった）。	歴がない被験者で同様の改善が認められた。これはアブロシチニブがデュピルマブで改善を示さなかった患者に対する治療選択肢となりうることを示唆している。
効果の発現	**単剤投与併合データ：** • PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では投与開始後 2 日（第 3 日）までに，100 mg QD 群では第 6 日までにプラセボ群より高かった。 • アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 15 日，100 mg QD 群では第 57 日に， PP-NRS4 を達成した被験者の割合が 50%に達したのに対し，プラセボ群では第 112 日であった。 • アブロシチニブ 200 mg QD 群では，第 2 週までの IGA 改善達成および EASI-75 達成にプラセボ群と差が認められた。 **B7451029 試験（成人対象の併用投与試験）：**	PP-NRS スコアの臨床的に意味のある改善を早期に達成した被験者の割合を指標として評価した場合，アブロシチニブのそう痒軽減効果の発現は，アブロシチニブ 200 mg QD 群，100 mg QD 群ともに非常に早かった。 早期の効果の発現は，治療法（単剤投与または併用投与）または被験者の年齢群（成人および青少年）に関係なく認められた。

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では投与開始後 3 日（第 4 日），100 mg QD 群では第 9 日に初めて，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。 • PP-NRS4 を達成した被験者の割合が 50%に達したのは，アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 13 日， 100 mg QD 群では第 29 日であったのに対し，プラセボ群では第 91 日であった。 • 外用剤併用投与時のアブロシチニブ 200 mg QD 群のそう痒改善効果の発現はデュピルマブ群よりも早く，PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，第 4 日という早期で，デュピルマブ群よりも統計的に有意に高かった。	
治療効果	**単剤投与併合データ：** • 第 12 週までに EASI-90 を達成した被験者の割合は，プラセボ群では 5.9%であったのに対し，200 mg QD 群では 40.0%，100 mg QD 群では 21.9%であった。 • 同様に，第 12 週時にかゆみが「ほとんどなし」または「全くなし」に軽減した被験者は，200 mg QD 群で 36.6%，100 mg QD 群で 23.4%であったのに対し，プラセボ群では 5.3%であった。 • AD の徴候および症状の完全消失（EASI-100）を達成した被験者の割合については，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群はプラセボ群よりも高かった。 **B7451029 試験（成人対象の併用投与試験）：**	単剤投与および併用投与のいずれにおいても，両用量のアブロシチニブを投与された被験者で，プラセボを投与された被験者よりも，EASI-90 または EASI-100 を達成した被験者の割合が高かったことから，アブロシチニブがデュピルマブよりも AD の発症に関与するサイトカインを広範に阻害することにより，より顕著な効果を示す可能性が示唆された。

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• 被験者の約半数が 200 mg QD で第 16 週に EASI-90 を達成した。 • アブロシチニブ 200 mg QD の治療効果はデュピルマブよりも高かったが，アブロシチニブ 100 mg QD とデュピルマブの治療効果は同程度と考えられた。 • 第 16 週時に AD の徴候および症状の完全消失（EASI-100 および IGA の「消失」）を達成した被験者の割合は，アブロシチニブの両用量群で同様であり，デュピルマブ群よりも高かった。	
QOL の改善	以下の患者報告アウトカムを用いて評価した結果，アブロシチニブにより QOL は改善した。 • 毎日のそう痒および症状の評価：PSAAD • AD 症状の頻度：POEM • 成人または青少年の QOL 評価：DLQI/CDLQI • 不安および抑うつの評価：HADS	成人および青少年 AD 患者では，様々な QOL 指標に改善が認められ，これは主要な有効性評価項目で観察された変化と一貫していた。
長期的な有効性	• 第 48 週時の治療効果は第 12 週時と同程度またはそれ以上であった。 • 第 12 週時に改善を達成した被験者の大部分は，累積投与第 48 週時にも効果（改善）が維持されていた。	長期有効性解析で被験者の大部分が 48 週間の治療後に改善を維持したことから，中等症から重症の AD に対するアブロシチニブの長期使用が支持される。

Table 14. 中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

<table>
<tr><th>因子</th><th>エビデンスおよび不確定性</th><th>結論および根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>• 第 12 週時に改善を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの継続投与により遅発性の改善を達成した被験者の割合が顕著に認められた。

• デュピルマブ投与で改善を達成しなかった被験者の多くが，アブロシチニブへの切り替えから 12 週間後に改善を達成したが，これは全体的なアブロシチニブによる改善達成と同程度であった。</td><td></td></tr>
<tr><td>他の全身治療との比較</td><td>• 中等症から重症の AD に対する既承認または開発中の全身治療薬とアブロシチニブの有効性および安全性を比較するため，ネットワークメタアナリシスを実施した。</td><td>アブロシチニブ 200 mg QD は単剤投与および併用投与のいずれにおいても，バリシチニブ 2 mg QD，バリシチニブ 4 mg QD，およびデュピルマブ 300 mg Q2W と比較して，IGA 改善達成および EASI を改善する確率が高いことが示唆された。安全性では意味のある差はほとんど認められなかった。</td></tr>
<tr><td>リスク</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象および主な有害事象の要約</td><td>更新主要併合データ

<table>
<tr><th>被験者の割合（%）</th><th>アブロシチニブ 100 mg QD</th><th>アブロシチニブ 200 mg QD</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>60.5</td><td>67.5</td><td>54.3</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象</td><td>2.7</td><td>1.8</td><td>3.0</td></tr>
<tr><td>重度の有害事象</td><td>4.1</td><td>3.1</td><td>5.0</td></tr>
<tr><td>治験中止に至った有害事象</td><td>4.8</td><td>5.0</td><td>7.5</td></tr>
</table>
主な有害事象</td><td>プラセボ対照試験において，有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較してアブロシチニブ群で高かった。重篤な有害事象，重度の有害事象，治験中止に至った有害事象の発現頻度は，アブロシチニブ群とプラセボ群で同様であった。

アブロシチニブの短期的および長期的使用の忍容性は良好であり，中等症から重症の AD 患者における使用を支持する安全性プロファイルが示された。

ほとんどの有害事象は軽度または中等度であり，投与中断または中止を必要としなかった。アブロシチ</td></tr>
</table>

Table 14. 中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

<table>
<tr><th>因子</th><th>エビデンスおよび不確定性</th><th>結論および根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>被験者の割合（%）</th><th>アブロシチニブ 100 mg QD</th><th>アブロシチニブ 200 mg QD</th><th>プラセボ</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>44 (6.3)</td><td>103 (15.1)</td><td>8 (1.8)</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>13 (1.8)</td><td>24 (3.5)</td><td>3 (0.7)</td></tr>
<tr><td>上腹部痛</td><td>4 (0.6)</td><td>15 (2.2)</td><td>0 (0)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>41 (5.8)</td><td>54 (7.9)</td><td>19 (4.3)</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>11 (1.6)</td><td>23 (3.4)</td><td>4 (0.9)</td></tr>
<tr><td>単純ヘルペス [1]</td><td>21 (3.0)</td><td>29 (4.2)</td><td>6 (1.4)</td></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>18 (2.6)</td><td>21 (3.1)</td><td>5 (1.1)</td></tr>
<tr><td>ざ瘡</td><td>13 (1.8)</td><td>33 (4.8)</td><td>1 (0.2)</td></tr>
<tr><td colspan="4">[1] 単純ヘルペスには口腔ヘルペス，陰部ヘルペス，ヘルペス性皮膚炎および眼部単純ヘルペスが含まれる。</td></tr>
</table>

アブロシチニブの投与を受けた被験者で，心血管のリスク因子を有する 73 歳女性の突然死，胃腺癌を有する 78 歳女性の死亡および COVID-19 感染を有する 69 歳女性の死亡の 3 例の死亡が認められた。対照薬群では，死亡例は認められなかった。申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，42 歳男性の心不全による死亡が認められた。</td><td>ニブの主な有害事象は悪心および頭痛であり，投与開始後数週間以内に発現する傾向があった。
悪心のリスクは，アブロシチニブを食後に服用することで軽減される可能性がある。

アブロシチニブの開発プログラムにおける死亡率は，人口統計学的特性が類似した集団の疫学データと同様であった。</td></tr>
<tr><td>注目すべき安全性事象</td><td>
注目すべき有害事象（全曝露併合データ，カットオフ日：2020 年 4 月 22 日）
<table>
<tr><th>罹患率（95% CI）</th><th>アブロシチニブ 100 mg QD
N = 885</th><th>アブロシチニブ 200 mg QD
N = 1971</th><th>アブロシチニブ全投与群
N = 2856</th></tr>
<tr><td>重篤な感染症</td><td>2.65 (1.55, 4.25)</td><td>2.33 (1.49, 3.47)</td><td>2.46 (1.76, 3.33)</td></tr>
<tr><td>すべての帯状疱疹 [a]</td><td>2.04 (1.09, 3.49)</td><td>4.34 (3.15, 5.82)</td><td>3.45 (2.61, 4.47)</td></tr>
</table>
</td><td>アブロシチニブ投与に伴う重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクは以下のとおりで，いずれも JAK 阻害薬のクラス全体で認められた。

重要な特定されたリスク：
静脈血栓塞栓症
アブロシチニブの投与を受けた被験者に肺塞栓症および深部静脈血栓症が認められた（詳細を以下に示す）。</td></tr>
</table>

Table 14. 中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌以外）	0.15 (0.00, 0.86)	0.29 (0.06, 0.85)	0.24 (0.07, 0.61)
非黒色腫皮膚癌*	0.47 (0.10, 1.36)	0.39 (0.11, 0.99)	0.42 (0.17, 0.86)
心血管事象*	0.15 (0.00, 0.86)	0.19 (0.02, 0.70)	0.18 (0.04, 0.52)
肺塞栓症*	0.00 (0.00, 0.57)	0.29 (0.06, 0.85)	0.18 (0.04, 0.52)
深部静脈血栓症*	0.00 (0.00, 0.57)	0.19 (0.02, 0.70)	0.12 (0.01, 0.43)

*判定委員会による判定
a. 日和見帯状疱疹（多神経分節性）を含む

注目すべき有害事象（Full Cumulative Pool，カットオフ日：2020 年 7 月 24 日）

罹患率（95% CI）	**アブロシチニブ 100 mg QD N = 1023**	**アブロシチニブ 200 mg QD N = 2105**	**アブロシチニブ全投与群 N = 3128**
重篤な感染症	2.18 (1.31, 3.40)	2.11 (1.39, 3.07)	2.14 (1.57, 2.85)
すべての帯状疱疹 [a]	2.08 (1.23, 3.28)	4.30 (3.23, 5.61)	3.39 (2.65, 4.27)
悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌以外）	0.11 (0.00, 0.63)	0.16 (0.02, 0.56)	0.14 (0.03, 0.41)
非黒色腫皮膚癌*	0.34 (0.07, 1.00)	0.31 (0.08, 0.80)	0.32 (0.13, 0.67)
心血管事象*	0.11 (0.00, 0.63)	0.23 (0.05, 0.68)	0.19 (0.05, 0.47)
肺塞栓症*	0.00 (0.00, 0.42)	0.23 (0.05, 0.68)	0.14 (0.03, 0.41)
深部静脈血栓症*	0.00 (0.00, 0.42)	0.23 (0.05, 0.68)	0.14 (0.03, 0.41)

*判定委員会による判定

重要な潜在的リスク：
重篤な感染症および日和見感染
すべての重篤な感染症について，アブロシチニブ群は，プラセボ群と比較して発現率の増加は示唆されず用量依存性を認められなかったものの，入院および死亡に至った重篤な感染症の報告があった（詳細は以下を参照）。

重要な潜在的リスク：
悪性腫瘍
アブロシチニブの投与を受けた被験者に非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍が認められた（詳細を以下に示す）。

MACE の発現頻度は低く，アブロシチニブ曝露に関連するリスクの増加を示唆する結果は認められなかったため，重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクと判断しなかった。

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	a. 日和見帯状疱疹（多神経分節性）を含む	
心血管系安全性	申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）までに，アブロシチニブの投与を受けた全被験者のうち静脈血栓塞栓症の有害事象が 5 例認められ，いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群の被験者であった。肺塞栓症と判定された事象が 3 例［0.18/100 人年（95% CI: 0.04, 0.52）］，深部静脈血栓症と判定された事象が 2 例［0.12/100 人年（95% CI: 0.01，0.43）］であった。申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，アブロシチニブ 200 mg QD 群で新たに 1 例の深部静脈血栓症が静脈血栓塞栓症イベントと判定された。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では，肺塞栓症と判定された事象が 3 例［0.14/100 人年（95% CI: 0.03，0.41）］，深部静脈血栓症と判定された事象が 3 例［0.14/100 人年（95% CI: 0.03，0.41）］であり，発現率は申請時の全曝露併合データと同様であった。 申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）までに，MACE は 3 例判定された［0.18/100 人年（95% CI: 0.04，0.52）］。内訳はアブロシチニブ 200 mg QD 群の心筋梗塞 2 例，100 mg QD 群の突然死 1 例であった。いずれも，既存の心血管系リスク因子を有する 60 歳超の被験者に発現した事象であった。申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，新たに 1 例の心不全（死亡例，M2.7.4.2.1.2）が MACE と判定された。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の MACE の発現率は，0.19/100 人年（95% CI: 0.05, 0.47）であり，申請時の全曝露併合データ（0.18/100 人年［95% CI: 0.04, 0.52］）と同様であった。 日本人集団では Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）で，静脈血栓塞栓症および MACE の発現は認められなかった。	**重要な特定されたリスク：** **静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症および肺塞栓症）** アブロシチニブを含む JAK 阻害薬の投与を受けている患者において，深部静脈血栓症および肺塞栓症の事象が報告されている。 静脈血栓塞栓症は添付文書において，「.特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	プラセボ対照試験（更新主要併合データ）では，HDL コレステロールおよび LDL コレステロールの用量依存的な増加が認められたが，LDL/HDL 比に意味のある変化は認められなかった。	
感染症	重篤な感染症： 主な重篤な感染症は，肺炎，帯状疱疹および単純ヘルペスであった。 更新主要併合データにおいて，重篤な感染症の罹患率は，プラセボ群（2 例，1.81/100 人年［95% CI: 0.22, 6.55］）およびアブロシチニブ 100 mg QD 群（6 例，3.32/100 人年［95% CI: 1.22, 7.22］）に比べてアブロシチニブ 200 mg QD 群（2 例，1.12/100 人年［95% CI: 0.14, 4.04］）で低かった。 全曝露併合データの重篤な感染症の発現率について，アブロシチニブ 100 mg QD 群と 200 mg QD 群の間で，用量依存性を示すエビデンスは認められなかった［2.65/100 人年（95% CI: 1.55, 4.25）および 2.33/100 人年（95% CI: 1.49, 3.47）］。申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，新たに報告された重篤な感染症は，アブロシチニブ 100 mg QD 群の伝染性単核症および単純ヘルペス，アブロシチニブ 200 mg QD 群の帯状疱疹，ウイルス性下気道感染およびヘルペス性湿疹であった。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の重篤な感染症の発現率は，2.14/100 人年（95% CI: 1.57, 2.85）であり，申請時の全曝露併合データ（2.46/100 人年［95% CI: 1.76, 3.33］）と同様であった。 COVID-19 感染が報告された 69 歳の黒人またはアフリカ系アメリカ人女性で，感染による死亡が 1 件報告された。 重篤な感染症は日本人集団では更新主要併合データでは認められず，全曝露併合データではアブロシチニブ 100 mg QD 群に 2 例発現	**重要な潜在的リスク：** **重篤な感染症および日和見感染** 免疫調整作用を有する薬剤は，感染症のリスクを増やす可能性があるため，重要な潜在的リスクとした。 アブロシチニブの投与を受けた被験者に重篤な感染症および日和見感染症が報告されている。 重篤な感染症および日和見感染症は添付文書において，「禁忌」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 なお，生物学的製剤とは異なり，アブロシチニブの半減期は比較的短いため，治療中の感染症の管理はより対処可能と予測される。

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	した（肛門膿瘍 1 例，感染性腸炎 1 例）。いずれも治験責任医師は治験薬と関連なしと判断した。申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降，Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では上記に加えて，B7451015 試験で重篤な感染症がアブロシチニブ 100 mg QD 群に 1 例（蜂巣炎），200 mg QD 群に 3 例（丹毒が 1 例，帯状疱疹が 1 例，敗血症および帯状疱疹を発現した被験者が 1 例）認められた（M2.7.4.5.1.4.2.6.1.1）。なお，B7451036 試験では重篤な感染症は報告されなかった（B7451036 総括報告書 12.2.2.1 項）。 日和見感染 申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）までに判定された日和見感染は多神経分節性帯状疱疹のみであった（10 例，0.60/100 人年）。細菌，真菌，マイコバクテリアまたは原虫による日和見感染の事象は認められなかった。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）では，判定委員会に日和見感染と判定された日和見感染は多神経分節性帯状疱疹または播種性びまん性皮疹（1 例）で，全 20 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例，アブロシチニブ 200 mg QD 群 15 例）であった［0.93/100 人年（95% CI: 0.57, 1.43）］。 日本人集団では全曝露併合データのカットオフ日である 2020 年 4 月 22 日以前に CMQ に基づく帯状疱疹がアブロシチニブ 100 mg および 200 mg QD 群にそれぞれ 1 例および 3 例に発現していたものの，判定された日和見感染は認められなかった。2020 年 4 月 22 日以降 2020 年 12 月 18 日までに，B7451015 試験でアブロシチニブ 100 mg QD 群に 3 例，200 mg QD 群に 5 例に CMQ に基づく帯状疱疹（いずれも基本語も帯状疱疹）が認められた。B7451036 試験の日本人集団の実薬群では CMQ に基づく帯状疱疹は報告されなかった。	

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	なお，2020 年 4 月 22 日以降 2020 年 7 月 24 日までに，日本人集団で新たに 1 例の帯状疱疹が多神経分節性帯状疱疹と判定されている。 帯状疱疹 更新主要併合データではプラセボ群では発現しなかったが，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の帯状疱疹の発現率はプラセボ群より高かった（それぞれ，2.21//100 人年および 4.50/100 人年）。全曝露併合データの帯状疱疹の発現率も用量依存的に増加した（アブロシチニブ 100 mg QD 群：2.04/100 人年，200 mg QD 群：4.34/100 人年）。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の帯状疱疹の発現率は，3.39/100 人年（95% CI: 2.65, 4.27）であり，申請時の全曝露併合データ（3.45/100 人年［95% CI: 2.61, 4.47］）と同様であった。 アブロシチニブの投与を受けたすべての被験者で，重篤な帯状疱疹を発現した被験者の割合は低かった（0.2%未満）。帯状疱疹は概して，アブロシチニブの投与を中止することなく回復した。内臓播種性帯状疱疹または帯状疱疹の中枢神経系合併症の症例報告はなかった。 日本人集団では更新主要併合データではアブロシチニブ 200 mg QD 群に 2 例，全曝露併合データではアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 1 例（2.0%）および 3 例（4.9%）に帯状疱疹が発現した。いずれも軽度であった。2020 年 12 月 18 日現在，日本人集団ではアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 4 例（6.5%，2 例が軽度，2 例が中等度）および 8 例（11.0%，4 例が軽度，3 例が中等度，1 例が重度）に帯状疱疹が報告されている。	

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	重篤な感染症のリスク因子は特定されなかった。臨床データからリスク因子を特定するには，日和見感染症の事象数は不十分であった。帯状疱疹の全事象（日和見感染の被験者としての判定の有無にかかわらず）の多変量解析により，年齢 65 歳以上，ベースライン時の重度の AD および用量 200 mg がリスク因子として特定された。	
悪性腫瘍	非黒色腫皮膚癌 申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）までに，アブロシチニブの投与を受けた全被験者のうち，7 例［0.42/100 人年（95% CI: 0.17, 0.86）］が非黒色腫皮膚癌と判定され，3 例がアブロシチニブ 100 mg QD 群，4 例がアブロシチニブ 200 mg QD 群であった。申請時のカットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，新たに判定された非黒色腫皮膚癌はなかった。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の非黒色腫皮膚癌の発現率は，0.32/100 人年（95% CI: 0.13，0.67）であった。 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く） 申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）までに，臨床データベースに悪性腫瘍の可能性がある事象が 4 件（前立腺癌 2 件，卵巣新生物 2 件）登録されていたが，これらの事象の判定は未了であった。そのため，4 事象すべての罹患率［0.24/100 人年（95% CI: 0.07, 0.61）］を評価した。このうち 3 件については判定が完了していないが，卵巣新生物の 1 件は悪性ではないと判定された。申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）時には悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）は判定が完了していなかったが，その後 2020 年 7 月 24 日までに，全 2 例（前立腺癌，各群 1 例）が悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された。Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 7 月 24 日）の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，0.14/100 人年（95% CI: 0.03, 0.41）であった。	**重要な潜在的リスク：** **悪性腫瘍** 免疫調整作用を有する薬剤は免疫監視機能を低下させる可能性があるため，悪性腫瘍は重要な潜在的リスクとした。 アブロシチニブの投与を受けた被験者に悪性腫瘍が報告されている。 添付文書において，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	日本人集団では悪性腫瘍の発現は認められなかった。 リスク因子または部分集団の解析を実施するには事象数は不十分であった。しかし，症例レビューで扁平上皮癌を有するすべての被験者が 60 歳以上であったことは注記すべきと思われる。前立腺癌が認められた 2 例は，68 歳と 73 歳の被験者であった。	
血液学的変化	**血小板：** 申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）までに，アブロシチニブの投与開始後，血小板数が用量依存的に減少し，第 4 週時の血小板の中央値は最低値に達したものの，大部分の測定値は基準値下限（$140 \times 10^3/mm^3$）を下回らなかった。全被験者の測定値の 95%超で血小板数が $100 \times 10^3/mm^3$ を超えて維持された。血小板数の中央値は増加し，第 12 週時にはベースラインより低い値でプラトーに達した。血小板数減少値が認められた 9 例のうち，2 例（0.1%）が事前に規定した第 3 相試験の中止基準（$50 \times 10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認）に合致した。いずれもアブロシチニブ 200 mg QD 群であった。血小板減少を伴う大出血が認められた被験者はいなかった。65 歳以上の被験者では血小板数 $75 \times 10^3/mm^3$ 未満の割合（3.1%）が，65 歳以下の被験者よりも高かった。申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，新たに報告された $75 \times 10^3/mm^3$ 未満または $50 \times 10^3/mm^3$ 未満の値が 2 回連続確認された被験者はいなかった。 更新主要併合データ，全曝露併合データおよび Full Cumulative Pool（カットオフ日 2020 年 12 月 18 日）のいずれにおいても，日本人集団で再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった。 **リンパ球および好中球：**	血小板数，リンパ球および好中球の変化は，JAK1 阻害の薬理作用と考えられる。 JAK 阻害薬の投与開始後に認められた血小板数の変化は，JAK2 阻害を介したトロンボポエチンのシグナル伝達阻害，血小板産生の抑制および肝臓での IL-6 を介したトロンボポエチン産生の低下のバランスの結果である可能性が高い。 JAK 阻害によるヘモグロビンの変化は，JAK2 ホモ二量体を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の阻害によるものと考えられている。 リンパ球数減少は，特定のサイトカイン（IL-2，IL-7，IL-15）の阻害の結果生じる複雑な一連の相互作用に起因すると考えられており，これらのサイトカインのシグナル伝達は JAK1 を含むシグナル伝達複合体（JAK1-JAK3）を介して行われるためである。 好中球数減少は，JAK2 ホモ二量体を介した顆粒球コロニー刺激因子のシグナル伝達もしくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のシグナル伝達の阻害または炎症の消失と関連している。

Table 14.　中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬としてのアブロシチニブの医療上の必要性およびベネフィット・リスクに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）までに，リンパ球絶対数および好中球絶対数に，アブロシチニブ投与に伴う経時的変化は認められなかった。4 例がリンパ球数の投与中止基準（$0.5 \times 10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認）に合致した。これらの被験者はすべて 65 歳を超えており，4 例中 3 例で投与開始後数週間以内に減少が確認された。申請時カットオフ（2020 年 4 月 22 日）以降 2020 年 7 月 24 日までに，新たにリンパ球数の中止基準に該当した被験者は 1 例（アブロシチニブ 200 mg QD 群）認められた。事前に規定した好中球数の中止基準（$1.0 \times 10^3/mm^3$ 未満を 2 回連続確認）に該当した被験者は認められなかった。 更新主要併合データおよび全曝露併合データのいずれにおいても日本人集団でリンパ球絶対数の再検査または中止基準および好中球絶対数の再検査，モニタリングまたは中止基準に合致した被験者はいなかった。 日本人集団で，Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では B7451015 試験でリンパ球絶対数の再検査基準に該当した被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群に 1 例，200 mg QD 群に 2 例，中止基準に該当した被験者が 200 mg QD 群に 1 例認められた。日本人集団で，Full Cumulative Pool（カットオフ 2020 年 12 月 18 日）では好中球絶対数の再検査，モニタリングまたは中止の基準に該当した被験者はいなかった。 **クレアチンキナーゼ：** 臨床試験において，横紋筋融解症は報告されていない。	添付文書において，「禁忌」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。

AD：アトピー性皮膚炎，CDLQI：Children’s Dermatology Life Quality Index，DLQI：Dermatology Life Quality Index，EASI：Eczema Area and Severity Index，EASI-75：EASI のベースライン時からの 75%以上の改善，EASI-90：EASI のベースライン時からの 90%以上の改善，EASI-100：EASI のベースライン時からの 100%の改善，IGA：医師による全般重症度評価，IGA 改善：IGA スコアの評価（5 段階評価）結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上 IGA スコアが改善，IL：インターロイキン，JAK：ヤヌスキナーゼ，MACE：主要な心血管事象，PP-NRS：Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PtGA = Patient Global Assessment; QD = once daily; QOL = quality of life; SF-36 = Short Form-36

6.5. 医薬品製造販売承認申請する推奨用法・用量（案）

12 歳以上の中等症から重症の AD を治療するためのアブロシチニブの推奨用法・用量は，100 mg または 200 mg の 1 日 1 回投与であり，投与量は，個々の治療目標と副作用のリスクに基づいて判断する。アブロシチニブは，単剤または AD に対する外用剤と併用して使用することが可能である。

アブロシチニブの用量は，医師と患者による AD の徴候および症状の評価と，治療目標，および副作用の発現のリスクに基づき決定する。低用量の 100 mg QD を使用した場合，治療目標を達成しなければ，医師は，用量を 200 mg QD に増量する必要性を検討する。さらに，患者と医師は最小有効量を使用して治療目標を維持する必要がある。

推奨用法・用量は，アブロシチニブの各投与量の好ましいベネフィット・リスクのプロファイルを裏付ける有効性および安全性のデータに基づいて決定しており，有効性は投与量とともに一貫して増加する。一部の有害事象は用量依存的に認められる。

薬物動態データに基づく内因性および外因性要因に対する用量調節については，それぞれ M2.7.2.3.3，M2.7.2.3.4 に記載した。

<u>用量選択の上での検討事項</u>

臨床開発プログラムでは，アブロシチニブ 200 mg QD で全ての有効性評価項目の解析においてアブロシチニブ 100 mg QD よりも一貫して高い有効性を示した。B7451029 試験においてデュピルマブ投与で効果が得られなかった被験者では，アブロシチニブ 200 mg QD に切り替えた後，全体のアブロシチニブ 200 mg QD 群と同様の割合で有効性を示した。

アブロシチニブ 200 mg QD および 100 mg QD の短期および長期使用は忍容性が高く，中等症から重症の AD 患者での使用を支持する安全性プロファイルを示す。アブロシチニブ 200 mg QD に曝露した被験者は，血小板数減少のリスクが相対的に増加した（100 mg QD および 200 mg QD 群で血小板数が$<75\times10^3$ / mm^3 であることが確認された被験者の割合，0%：1.0%）（M2.7.4.2.1.5.2.1.3）。リンパ球絶対数減少（100 mg QD および 200 mg QD 群でリンパ球数がそれぞれ$<1.0\times10^3$ / mm^3 であることが確認された被験者の割合，16.4%，18.6%）（M2.7.4.2.1.5.2.2.3）のリスクが相対的に増加した。また，帯状疱疹で，100 mg QD 群に対する 200 mg QD のハザード比は 2.25 となり，用量依存性を示した（M2.7.4.2.1.5.1.3.3.2）。

年齢に関する解析では，65 歳以上でアブロシチニブ 200 mg QD を投与された被験者は，血小板数の減少，リンパ球絶対数の減少，帯状疱疹（65 歳以上と 18～65 歳を比較した際のハザード比は 3.65）のリスクの増加が示され（M2.7.4 Table 36 ），治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は高齢者で高かった（M2.7.4.5.1.1.2）。

成人および青少年被験者でのアブロシチニブの安全性については，M2.7.4 で詳細に論じた。

中等症から重症の成人および青少年 AD 患者で，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量は，臨床的に意味のある有効性および許容可能な安全性を示した。

なお，審査の結果を踏まえ，承認申請した効能又は効果，用法及び用量を以下のとおり修正した。

効能又は効果
既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

用法及び用量
通常、成人及び 12 歳以上の小児には、アブロシチニブとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200 mg を 1 日 1 回投与することができる。

6.6. ベネフィット・リスクの結論

アブロシチニブ 200 mg QD および 100 mg QD は，中等症から重症の成人および青少年の AD 患者に投与したときに，第 3 相単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）および成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）ではすべての主要評価項目および重要な副次評価項目で，プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また，青少年対象の併用投与試験（B7451036 試験）においてもアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で主要評価項目および重要な副次評価項目のかゆみの評価（200 mg QD 群では第 2，4，12 週時，100 mg 群では第 2 週時の評価）でプラセボと比較して統計的に有意な改善が認められた。主要評価項目，重要な副次評価項目およびその他の評価項目で認められた治療効果から，AD の徴候および症状の軽減に対するアブロシチニブの有効性のエビデンスが示された。また，統計的に有意かつ臨床的に意味のあるアブロシチニブのそう痒軽減効果が，プラセボおよびデュピルマブよりも早期に認められたことから，アブロシチニブの効果が非常に早く発現することも示されている。アブロシチニブは，デュピルマブ投与後に改善を達成しなかった被験者において，デュピルマブ投与完了後にアブロシチニブを投与することによって，多くの被験者が改善を達成した。また，AD の全身治療薬の治療歴にかかわらず，アブロシチニブ投与により臨床的に意味のある治療効果が認められた。

安全性の併合解析では，中等症から重症の成人および青少年の AD 患者に対する短期及び長期治療のいずれにおいても，アブロシチニブの忍容性は良好であることが示された。プラセボと比較して，重篤な有害事象，重度の有害事象，および治験中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。推奨用法・用量でアブロシチニブを投与した際のリスクは管理可能であり，リスク軽減策を取ることにより軽減することが可能である。

アブロシチニブは 1 日 1 回の経口投与が可能であり，注射剤よりも投与方法が簡便である。

以上のとおり，アブロシチニブ 200 mg QD および 100 mg QD の両用量は中等症から重症の成人および青少年の AD に対して，医療上の必要性を満たす好ましいベネフィット・リスクプロファイルを示した。

付録

Appendix 1. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Study Number	Study Design, Objectives and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Status
Phase 2 studies				
B7451005	RDBPC to evaluate safety and efficacy of abrocitinib in moderate-to-severe psoriasis **Primary Objectives**: To determine the efficacy of abrocitinib BID or QD over 4 wks on the change from baseline in PASI score at Wk 4 in chronic plaque psoriasis who were candidates for systemic treatment or phototherapy. **Primary Endpoint**: Difference (active-placebo) between the expected values of changes from baseline of PASI score observed at the end of treatment period (Week 4).	Abrocitinib 200 mg QD, Abrocitinib 200 mg BID, Abrocitinib 400 mg QD; Placebo Treatment duration = 4 weeks	Planned: 196 Actual: 59 randomized. Completed: 46 placebo: 14 200 mg QD: 15 400 mg QD: 16 200 mg BID: 14	Terminated for business reasons. Data included to support safety only.
B7451006	Multi-center, RDB, 5-arm, parallel group proof of concept **Primary Endpoint:** The proportion of subjects achieving and IGA of clear or almost clear and at least 2 points of improvement from baseline at Week 12. **Key Secondary Endpoints:** % change from baseline in EASI total score at Wk 12.	Abrocitinib 10 mg QD; Abrocitinib 30 mg QD; Abrocitinib 100 mg QD; Abrocitinib 200 mg QD; Placebo 12 weeks treatment, 4 weeks follow-up	Planned: 250 Actual: 269 randomized Completed: 157 placebo QD: 28 10 mg QD: 27 30 mg QD: 27 100 mg QD: 37 200 mg QD: 38	Complete
B7451037	Phase 2a, RDBPC, parallel group, multi-center study to investigate the mechanism of action of abrocitinib monotherapy in adult participants with moderate-to-severe atopic dermatitis **Primary Endpoint:**	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo Treatment duration = 12 weeks	Planned: 51 (randomized 1:1:1) 100 mg: 17 200 mg: 17 Placebo: 17	Ongoing

Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Study Number	Study Design, Objectives and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Status
	Changes from baseline in AD biomarkers in skin, including biomarkers for general inflammation (MMP12), hyperplasia (K16), Th2 immune response (CCL17, CCL18, CCL26), and Th22 immune response (S100A8, S100A9, S100A12).	Qualified participants completing 12 weeks of treatment with study intervention will have the option to enter the LTE study B7451015. Participants discontinuing early from this study will undergo a 4-week off-treatment follow-up.		
Phase 3 studies				
B7451012	Phase 3 RDBPC, parallel group, multi-center study **Primary Endpoints:** Proportion of subjects achieving the IGA of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12. Proportion of subjects achieving the EASI-75 response at Week 12. The baseline will be defined as the EASI score on Day 1 predose. **Key Secondary Endpoints:** Response based on at least 4 points improvement in the severity of PP-NRS from baseline at Weeks 2, 4, and 12; Change from Baseline in PSAAD total score at Week 12.	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo. Treatment duration was 12 weeks (randomized period). Eligible subjects completing the study treatment period had the option to enter an LTE study. For subjects ineligible to enter the LTE study there was a 4-week follow-up period following the cessation of treatment.	Screened: 553 Randomized: 387 (randomized 2:2:1) 100 mg: 156 200 mg: 154 Placebo: 77	Complete
B7451013	Phase 3 RDBPC, parallel group, multi-center study **Primary Endpoints:** Proportion of subjects achieving the IGA of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12. Proportion of subjects achieving the EASI-75 response at Week 12. **Key Secondary Endpoints:**	Abrocitinib: 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo Treatment duration was 12 weeks (randomized period). Eligible subjects completing the study treatment period had the option to enter an LTE study. For subject's ineligible to enter the LTE study there was a 4-week	Screened: 554 Randomized: 391 (randomized 2:2:1) 100 mg: 158 200 mg: 155 Placebo: 78	Complete

Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Study Number	Study Design, Objectives and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Status
	Response based on at least 4 points improvement in the severity of PP-NRS from baseline at Weeks 2, 4, and 12; Change from Baseline in PSAAD total score at Week 12.	follow-up period following the cessation of treatment.		
B7451014	Phase 3 randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled, multi-center study **Primary Endpoint:** Loss of response requiring rescue treatment was compared among groups during the blinded treatment period. Loss of response was defined as a loss of at least 50% of the EASI response at Week 12 and an IGA score of 2 or higher. **Key Secondary Endpoint:** Loss of response based on an IGA score of 2 or higher.	Subjects received 12-weeks of 200 mg QD open label. Responders were then randomized to 200 mg QD, 100 mg QD or matching placebo up to 52 weeks. Subjects with loss of response will enter a 12-week rescue treatment period of open label 200 mg QD ± topical therapy. Treatment duration: up to 64 weeks Eligible subjects completing the study treatment period, as well as subjects who have loss of response and who complete the rescue treatment period in full, will have the option to enter the LTE study. For subjects ineligible to enter the LTE study there was a 4-week follow-up period following the cessation of treatment.	1235 (Enrolled into OL run-in) 798 (Randomized) (randomized 1:1:1)	Ongoing (Data from the first 12 weeks of open-label period will be provided within the initial submission)
B7451015	Phase 3 multi-center, LTE study in subjects at least 12 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis **Primary Endpoints:** Incidence of treatment emergent adverse events.	Subjects previously randomized to abrocitinib 200 mg or 100 mg QD in the qualifying Phase 3	1592	Ongoing (The data included in the initial

Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Study Number	Study Design, Objectives and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Status
	Incidence of serious adverse events and adverse events leading to discontinuation. Incidence of clinical abnormalities and change from baseline in clinical laboratory values, ECG measurements, and vital signs.	study will be allocated to the same dose. Subjects previously randomized to active control drug or placebo only in a qualifying parent study were randomized to either abrocitinib 200 mg or 100 mg QD when enrolled into B7451015, with the following exception: Subjects entering B7451015 from B7451050 are allocated to abrocitinib 200 mg QD, regardless of prior treatment allocation in B7451050; their treatment therefore will be known. Subjects enrolling from the B7451014 open-label run-in period continued to receive abrocitinib 200 mg QD; their treatment therefore will be known. The total treatment duration for each subject will vary, as subjects may continue to receive abrocitinib in this long-term extension study until availability of commercial product in their country, or until the sponsor terminates the study in that country.		submission are through the end of treatment visit in treatment period 1 [defined as 92 weeks of exposure within B7451015] with a cutoff date of 22 April 2020)

Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Study Number	Study Design, Objectives and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Status
B7451029	RDBPC, double-dummy, parallel group, multi-center study to investigate the efficacy and safety of abrocitinib and dupilumab in comparison with placebo in adults on background therapy who have moderate-to-severe atopic dermatitis **Primary Endpoints:** Proportion of subjects achieving the IGA of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12. Proportion of subjects achieving EASI-75 response at Week 12. **Key Secondary Endpoints:** Response based on achieving at least 4 points improvement in the severity of PP-NRS from baseline at Week 2. Response based on achieving the IGA of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 16; Response based on achieving EASI-75 at Week 16.	Abrocitinib: 200 mg or 100 mg QD taken orally. Dupilumab: 300 mg administered subcutaneously every other week (with a loading dose of 600 mg at baseline). Matching placebo will be administered accordingly. The total treatment period is 20 weeks. The first 16 weeks are randomized, double-blind, placebo-controlled, double dummy period with subjects receiving both injected and oral study medication. Following Week 16, subjects previously receiving only placebo will be randomized to abrocitinib 100 mg or 200 mg QD. Subjects previously randomized to abrocitinib 100 mg or 200 mg QD will continue on their respective dose. Subjects previously randomized to dupilumab will continue to take oral placebo. Eligible subjects completing the study treatment period, will have the option to enter the LTE study. For subjects ineligible to enter the LTE study there will be a 4-week follow-up period following the cessation of treatment.	Screened: 1234 Total randomized: 838 (randomized 2:2:2:1) Abrocitinib 200 mg: 226 Abrocitinib 100 mg: 238 Dupilumab 300 mg: 243 Placebo: 131	Primary Analysis Completed up to Week 16 (Database release on 05 Feb 2020] included within this initial submission) Overall study endpoint ongoing.

Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Study Number	Study Design, Objectives and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Status
B7451036	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study investigating the efficacy and safety of abrocitinib co-administered with background medicated topical therapy in adolescent participants 12 to <18 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis **Primary Endpoints:** Response based on the IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Week 12. Response based on the EASI-75 response at Week 12. **Key Secondary Endpoints:** Response based on at least 4 points improvement in the PP-NRS from baseline at Weeks 2, 4, and 12; Change from baseline in PSAAD total score at Week 12.	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo Treatment duration = 12 weeks Qualified subjects completing 12-week treatment had the option to enter study B7451015. Participants discontinuing early from the study underwent a 4-week follow up.	Screened: 408 Randomized: 287 (randomized 1:1:1) 100 mg QD: 95 200 mg QD: 96 Placebo: 96 Immunogenicity sub-study 100mg QD: 9 200mg QD: 6 Placebo: 10	Completed
B7451050	Phase 3b, RDB, double-dummy, active controlled multi-center study assessing the efficacy and safety of abrocitinib compared with dupilumab in adult participants on background topical therapy with moderate to severe atopic dermatitis **Primary Endpoints:** Response based on achieving at least a 4-point improvement in the severity of PP-NRS from baseline at Week 2; Response based on achieving the EASI-90 (≥90% improvement from baseline) at Week 4. **Key Secondary Endpoint:** Response based on achieving the EASI-90 (≥90% improvement from baseline) at Week 16.	Abrocitinib 200 mg administered orally QD and dupilumab matching placebo administered by subcutaneous injection every other week (2 injections at baseline; to dummy the loading dose). Dupilumab 300 mg administered by subcutaneous injection every other week (with a loading dose of 600 mg at baseline) and abrocitinib matching placebo administered orally QD. Treatment duration = 26 weeks Participants who complete the study through the Week 26 visit	Planned: 600 (randomized 1:1) Abrocitinib 200 mg QD: 300 Dupilumab 300 mg Q2W: 300	Ongoing

Table 15. Summary of Phase 2 and Phase 3 Studies Supporting the Abrocitinib Development Program in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis for the Initial Submission

Study Number	Study Design, Objectives and Endpoints (Primary)	Treatment/Duration	Planned/Actual Number of Subjects	Status
		and are deemed eligible may enter the LTE Study B7451015. Participants discontinuing early from treatment, or who are otherwise ineligible for the B7451015 LTE study, will undergo a 4-week follow up period in Study B7451050.		

Abbreviations: AD=atopic dermatitis; BID=twice daily; EASI=Eczema Area and Severity Index; ECG=electrocardiogram; IGA = Investigator's Global Assessment; LTE = long-term extension; OL=open-label; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; QD = once daily; Q2W = once every other week; RDB=randomized, double-blind; RDBPC=randomized, double-blind, placebo-controlled; wk(s)=week(s).

7. 参考文献

1 Czarnowicki T, He H, Krueger J, et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Aller Clin Immunol 2019;143:1011.

2 Akdis C, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006;61:969-87.

3 Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016;387:1109-22.

4 Guttman-Yassky E, Krueger J, Lebwohl M. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. Exper Dermatol 2018;27:409-17.

5 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, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会, 加藤 則人, 大矢 幸弘, 池田 政憲, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018. 日皮会誌 2018;128(12):2431-502.

6 Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. Allergo J Int 2016;25:82-95.

7 Schwartz D, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov 2017;16:843-62.

8 Cabanillas B, Brehler A-C, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:309-15.

9 Cork MJ, Danby SG, Ogg GS. Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom. J Dermatolog Treat 2019;21:1-9.

10 D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. Drug Des Devel Ther 2017:11:1473-80.

11 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh). 1980;92(Suppl):44-7.

12 Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014;71:327-49.

13 Theodosiou G, Montgomery S, Metsini A, et al. Burden of atopic dermatitis in Swedish adults: A population-based study. Acta Derm Venereol 2019;99(11):964-970.

14 Johansson E, Ballardini N, Bergstrom A, et al. Atopic and nonatopic eczema in adolescence: is there a difference? Br J Dermatol 2015;173:962-8.

15 Egeberg A, Andersen YM, Gislason GH. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. Allergy 2017;72:783-91.

[16] DaVeiga, SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. Allergy Asthma Proc 2012;33:227-34.

[17] Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, et al. Eczema prevalence in the United States: Data from the 2003 national survey of children's health. J Invest Dermatol 2011;131(1):67-73.

[18] Eckert L, Gupta S, Amand C, et al. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. J Am Acad Dermatol 2017;77:274-9.

[19] 古江 増隆, 山崎 雙次, 神保 孝一, 他. 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. 日本皮膚科学会雑誌. 2009;119(9):1795-809.

[20] Kamei K, Saeki H, Tsuchiya T, et al. A real-world treatment landscape of atopic dermatitis in Japan. JSA/WAO XXVII Word Allergy Congress (WAC2020) conjoint with the APAPARI 2020 Congress, PE-10-11

[21] Thyssen JP, Skov L, Hamann CR. Assessment of major comorbidities in adults with atopic dermatitis using the Charlson comorbidity index. J Am Acad Dermatol 2017;76:1088-92.

[22] Hanifin J, Reed M, on behalf of the Eczema Prevalaence and Impact Working group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. Dermatitis 2007;18:82-91.

[23] Mei-Yen Yong A, Tay Y. Atopic dermatitis: Racial and ethnic differences. Dermatol Clin 2017;35:395-402.

[24] Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population–based study. J Allergy Clin Immunol 2013;132(5):1132-8.

[25] Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences of atopic dermatitis clinical characteristics. J Am Acad Dermatol 2018; 80(2):390-401.

[26] Noda S, Suarez-Farinas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1254-64.

[27] Leung D. Atopic dermatitis: Age and race do matter! J Allergy Clin Immunol 2015;136:1265-7.

[28] Drucker AM, Wang AR, Li WQ, et al. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the National Eczema Association. J Invest Dermatol 2017;137:26-30.

[29] Sandhu JK, Wu KK, Bui T-L, et al. Association between atopic dermatitis and suicidality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol 2019;155:178-87.

[30] Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:226-32.

[31] Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. Br J Dermatol 2006;155:145e51.

[32] Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:745-50.

[33] Warschburger P, Buchholz HT, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? Br J Dermatol 2004;150:304-11.

[34] Eckert L, Gupta S, Amand C, et al. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. J Am Acad Dermatol. 2018;78:54-61.

[35] Eichenfield LF, DiBonaventura M, Xenakis J, et al. Costs and treatment patterns among patients with atopic dermatitis using advanced therapies in the United States: Analysis of a retrospective claims database [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. Dermatol Ther (Heidelb) 2020;10: 791-806.

[36] Drucker AM, Qureshi AA, Amand C, et al. Health care resource utilization and costs among adults with atopic dermatitis in the United States: A claims-based analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1342-8.

[37] Shrestha S, Miao R, Wang L, et al. Burden of atopic dermatitis in the United States: Analysis of healthcare claims data in the commercial, Medicare, and Medi-Cal databases. Adv Ther 2017;34:1989-2006.

[38] Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. J Am Acad Dermatol 2006;55:490-500.

[39] Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa-Carrillo JM. Economic impact of atopic dermatitis in adults: A population-based study (IDEA Study). Actas Dermosifiliogr 2018;109:35-46.

[40] Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, et al. The cost of atopic eczema. Br J Dermatol 1996;135:20-3.

[41] Arima K, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Japanese Adults: Analysis of Data From the 2013 National Health and Wellness Survey. J Dermatol 2018;45:390-6.

[42] Nørreslet LB, Ebbehøj NE, Ellekilde Bonde JP, et al. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:23-38.

[43] Boguniewicz M, Leung D. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev 2011;242(1): 33-46.

[44] Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1337-47.

[45] Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, et al. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2017;76(2):274-80.

[46] Su VY, Chen TJ, Yeh. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. Ann Med 2014;46:84-9.

[47] Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. J allergy Clin Immunol 2015;135:721-8.

[48] Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. J Invest Dermatol 2017;137(1):18-25.

[49] Picardi A, Lega I, Tarolla E. Suicide risk in skin disorders. Clin Dermatol 2013;31:47-56.

[50] Halvorsen J, Lien L, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. J Invest Dermatol 2014;134:1847-54.

[51] Yu S, Silverberg J. Association between atopic dermatitis and depression in US adults. J Inv Dermatol 2015;135:3183-6.

[52] Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J Allerg Clin Immunol 2013;131:428-33.

[53] Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, et al. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006;118(1):178-89.

[54] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014;70(2):338-51.

[55] Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infetions in atopic dermatitis: A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2016;51:329-37.

[56] Bin L, Edwards MG, Heiser R, et al. Identification of novel gene signatures in patients with atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol 2014;134:848-55.

[57] Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol 2009;124(2):260-9.

[58] Serrano L, Patel K, Sliverberg J. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systemic review and meta-analysis. Amer Acad Dermatol 2019;80:904-12.

[59] Borkar D, Gonzales J, Tham V. Association between atopy and herpetic eye disease: results from the pacific ocular inflammation study. JAMA Ophthalmol 2014;132(3):326-31.

[60] Silverberg J. Selected comorbidities of atopic dermatitis: Atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. Clin Dermatol 2017;35:360-6.

[61] Ciclosporin SmPC, 2020. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. https://www.medicines.org.uk/emc/product/1034/smpc. Accessed 22 Jul 2020.

[62] ネオーラル内服液 10%，10mg, 25mg, 50mg カプセル　添付文書（2020 年 2 月改訂）

63 DUPIXENT (dupilumab) injection SmPC, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf. Accessed 22 Jul 2020.

64 DUPIXENT (dupilumab) injection prescribing information. 2020. Regeneron. Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC. https://www.regeneron.com/sites/default/files/Dupixent_FPI.pdf. Accessed 06 Jul 2020.

65 デュピクセント皮下注300 mgシリンジ　添付文書（2020年8月改訂）

66 Sanofi Press Release. Dupixent® (dupilumab) approved in China for adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Available from: https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-06-19-13-30-00. Published: 19 Jun 2020. Accessed: 22 Jul 2020.

67 Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Br J Dermatol 2018;178:768-75.

68 Waljee A, Rogers M, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population-based cohort study. BMJ 2017;357:j1415.

69 Rice J, White A, Scarpati L, et al. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systemic literature review. Clin Ther 2017;39:2216-29.

70 Alexander T, Maxim E, Cardwell L, et al. Prescriptions for atopic dermatitis: oral corticosteroids remain commonplace. J Dermatol Treat 2018;29:238-40.

71 Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, et al. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2018;78(3 Suppl 1):S28-S36.

72 FDA, 2017. SBA. Accessed: Feb 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000MedR.pdf

73 Dupilumab Medical Review. CDER, 2016, p 190.

74 Alcusky M, Lee S, Lau G, et al. Dermatologist and patient preferences in choosing treatments for moderate-to-severe psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb) 2017;7(4):463-83.

75 Eliasson L, Bewley AP, Mughal F, et al. Evaluation of psoriasis patients' attitudes toward benefit-risk and therapeutic trade-offs in their choice of treatments. Patient Prefer Adherence 2017;11:353-62.

76 Xu Y, Sudharshan L, Hsu MA, et al. Patient preferences associated with therapies for psoriatic arthritis: a conjoint analysis. Am Health Drug Benefits 2018;11(8):408-17.

77 Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. Allergy. 2014;69:46-55.

78 Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema Part II. J Eur Acad Dermatol Venerol 2012b:26;1176-93.

[79] Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012a;26(8):1045-60.

[80] Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, et al. A systematic review of factors associated with non-adherence to treatment for immune-mediated inflammatory diseases. Adv Ther 2015; 32, 983-1028. https://doi.org/10.1007/s12325-015-0256-7

[81] Del Rosso JQ, Friedlander SF. Corticosteroids: Options in the era of steroid-sparing therapy. J Am Acad Dermatol 2005;53(1 supp 1):s50-8.

[82] プロトピック軟膏0.1%　添付文書（2020年9月改訂）

[83] プロトピック軟膏0.03%小児用　添付文書（2020年9月改訂）

[84] コレクチム軟膏0.5%　添付文書（2020年4月改訂）

[85] Hong J, Buddenkotte J, Berger T, et al. Management of itch in atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg 2011;30:71-86.

[86] Simpson E, Beck L, Abhijit G, et al. Defining a responder on the Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: detailed analysis from randomized trials of dupilumab. J Am Acad of Dermatol 2017;76:AB93.

[87] Klokk M, Gotestam KG, Mykletun A. Factors accounting for the association between anxiety and depression, and eczema: The Hordaland health study (HUSK). BMC Dermatol 2010 Apr;10:3

[88] Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol 2015 Apr;135(4):984-91.

[89] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389:2287-303.

[90] Sanofi Press Release. Dupixent® (dupilumab) approved by European Commission for adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. Available from: https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2019/2019-08-06-07-00-00. Published: 06 Aug 2019. Accessed: 31 Jul 2020.

[91] Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483-94.

[92] Leicht S, Hanggi M. Atopic dermatitis. How to incorporate advances in management. Postgrad Med 2001;109:119-27.