

審議結果報告書

令和 4 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 アドトラザーザ皮下注150mgシリンジ
〔一 般 名〕 トラロキヌマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 レオファーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和 4 年 1 月 28 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 11 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年11月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] アドトラザーザ皮下注 150 mg シリンジ
[一 般 名] トラロキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] レオファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年1月28日
[剤形・含量] 1シリンジ（1 mL）中にトラロキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] トラロキヌマブは、ヒトインターロイキン-13 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。トラロキヌマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トラロキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。
Tralokinumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human interleukin-13. Tralokinumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Tralokinumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

```
SYVLTQPPSV SVAPGKTARI TCGGNIIGSK LVHWYQQKPG QAPVLVIYDD
GDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DTGSDPVVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS
```

H 鎖

```

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGLSWVRQA PGQGLEWMGW
ISANNGDTNY GQEFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDS
SSSWARWFFD LWGRGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT
KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
DSDGSFFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK

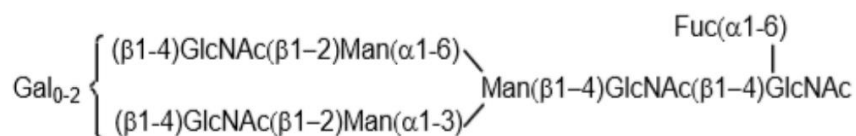
```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C213－H 鎖 C136、H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231

ピログルタミン酸：H 鎖 Q1、糖鎖結合：H 鎖 N299、部分的プロセッシング：H 鎖 K449

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₃₈₆H₉₈₃₂N₁₇₀₀O₂₀₁₆S₄₄（タンパク質部分、4 本鎖）

（H 鎖）C₂₁₉₃H₃₃₆₇N₅₈₃O₆₈₄S₁₇

（L 鎖）C₁₀₀₀H₁₅₅₃N₂₆₇O₃₂₄S₅

分子量：約 147,000

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下での本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

[用法及び用量]

通常、成人にはトラロキヌマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和4年9月29日

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

申請品目

〔販 売 名〕 アドトラザーザ皮下注 150 mg シリンジ
〔一 般 名〕 トラロキヌマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕 レオファーマ株式会社
〔申請年月日〕 令和4年1月28日
〔剤形・含量〕 1シリンジ中にトラロキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤

〔申請時の効能・効果〕 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

〔申請時の用法・用量〕 通常、成人にはトラロキヌマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は1回 300 mg を2週間隔で皮下投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	19
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	53
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	53
10. その他	54

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「アドトラザーザ皮下注 150 mg シリンジ」の有効成分であるトラロキヌマブ（遺伝子組換え）は、Cambridge Antibody Technology 社（英国）により創製された、ヒト IL-13 に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、IL-13 と結合し、IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する。

アトピー性皮膚炎（AD）は、増悪と軽快を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、AD の治療は、個々の患者の症状や背景等により、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、悪化因子の検索と対策が基本とされる（AD 診療ガイドライン 2021）。

AD の薬物治療は、保湿外用薬の継続的な使用の下、ステロイド外用薬（TCS）、タクロリムス（TCI）、外用 JAK 阻害薬であるデルゴシチニブ等の抗炎症外用薬による管理が基本であり、これらの外用療法で効果が不十分な場合、経口シクロスポリン（間歇投与）、抗ヒト IL-4Rα サブユニット抗体であるデュピルマブ（遺伝子組換え）、JAK 阻害薬であるバリシチニブ、急性増悪期や重症・最重症の寛解導入として経口ステロイド薬の使用が考慮される（AD 診療ガイドライン 2021）。近年では抗炎症外用薬として外用 PDE4 阻害薬であるジファミラスト軟膏が、全身性治療薬として経口 JAK 阻害薬であるウパダシチニブ水和物及びアプロシチニブが新たな治療選択肢となっている。

AD の病態生理には IL-4、IL-13、IL-22 等の種々のサイトカインが関与することが知られており、本剤はこのうち IL-13 を介したシグナル伝達経路を阻害することで AD に対する治療効果を期待して開発が進められた。

本剤の臨床開発は 20 年 月 から開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、海外においては、AD に対する治療薬として、2022 年 9 月現在、米国及び欧州を含む 35 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

を用いてヒト IL-13 に特異的なヒト抗体の可変領域断片が選択された。得られた可変領域をコードする遺伝子配列、並びにヒト IgG4 重鎖及び軽鎖の定常領域をコードする遺伝子配列を基に、重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片がそれぞれ作製され、これらの遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を NS0 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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

MCB 及び WCB は で保管される。MCB 及び WCB の 。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、 、 、 、 、ハーベスト、 クロマトグラフィー、 （ウイルス不活化）、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、ウイルスろ過、 、 、及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、
、
、
、及び工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原料等として、原薬の製造工程では宿主細胞である NS0 細胞が、MCB の調製時には 200 年に米国産ウシより採取されたウシ血清アルブミンがそれぞれ使用されている。MCB 調製時に使用された米国産ウシ血清アルブミンは、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡）の条件を満たしており、使用可能とされているものである。

MCB、WCB、EOPCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、透過型電子顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びバイオバーデン試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
クロマトグラフィー				
(ウイルス不活化)				
クロマトグラフィー				
クロマトグラフィー				
ウイルスろ過 ^{b)}				
総ウイルスクリアランス指数	>14.49	>18.71	>11.20	>12.07

b) 申請者は、
した場合は、
である旨を説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。なお、第Ⅲ相試験には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2 : 等の変更
- 製法 2 から製法 3 : 及び工程の、工程の条件、処方等の変更
- 製法 3 から製法 4 : 等の変更
- 製法 4 から製法 5 : 原薬濃度、処方等の変更
- 製法 5 から製法 6 : 工程の、工程の条件、等の変更

- 製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

表 2 に示す特性解析が実施された。

一次／高次構造	アミノ酸配列、分子量、 ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、
糖鎖構造	、N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	IL-13 結合親和性、FcγR 結合親和性 (FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa [V158 及び F158])、FcRn 結合親和性、IL-13 阻害活性

- IL-13、FcγR 及び FcRn に対する結合親和性は、[]法により確認され、本薬の FcγR 及び FcRn に対する結合親和性は、ヒト IgG4 モノクローナル抗体で通常想定される親和性（Immunol Rev 2015; 268: 139-59）と同程度であった。
- IL-13 阻害活性は、[]（[]）を用いたレポーター遺伝子アッセイ及び [] HUVEC 細胞の []を用いたバイオアッセイにより確認された。

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] ([redacted])、[redacted]、[redacted] ([redacted])、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] 及び [redacted] が目的物質関連物質とされた。また、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*

、不純物F*、不純物G*、不純物H* 及び 不純物I* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物E*、不純物H* 及び 不純物I* は製造工程で管理される。その他の目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物J*、不純物K*、不純物L*、並びに 不純物M* 及び 不純物N* が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物J* 及び 不純物K* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物L* 並びに 不純物M* 及び 不純物N* についてはリスク評価が実施され、安全性リスクは極めて小さいと申請者は説明している。HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX）及びペプチドマップ）、pH、純度試験（SEC、cIEF、CE-SDS〔非還元及び還元〕及びHCP）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（XXXXXXXXXX アッセイ）、XXXXXXXXXX 及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）は審査の過程において設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	8	-40± XXXX °C	XXXX カ月 ^{a)}	XXXXXXXXXX のプラスチック製バッグ
加速試験		8	25± XXXX °C 60± XXXX % RH	XXXX カ月 ^{b)}	
苛酷試験		4	40± XXXX °C 75± XXXX % RH	3 カ月	

a) 4 ロットは XXXX カ月まで実施され、XXXX カ月まで安定性試験継続中

b) 1 ロットは XXXX カ月まで実施

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では一部ロットでXXXXXXXXXXの増加が認められた。

苛酷試験では、XXXX におけるXXXXXXXXXXの増加、XXXX におけるXXXX及びXXXXXXXXXXの増加、XXXX（XXXX）におけるXXXXXXXXXXの増加傾向及びXXXXXXXXXXの増加、XXXX（XXXX）におけるXXXXの増加並びにXXXXの低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXXのプラスチック製バッグを用いて、XXXX～XXXX°Cで保存するとき、XXXX カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（1 mL）あたり本薬 150 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を封入した針付きシリンジに投与後の針刺し事故を防止する装置が装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、無菌ろ過、無菌充填・打栓、目視検査・保管及び組立て・表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。なお、第Ⅲ相臨床試験には製法 F 及び G による製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B : []、[] 等の変更
- 製法 B から製法 C : []、処方等の変更
- 製法 C から製法 D : []、[] 等の変更
- 製法 D から製法 E : []、[] 工程、[] 等の変更
- 製法 E から製法 F : []、[] ([] から []) 等の変更
- 製法 F から製法 G : [] 工程の追加等
- 製法 G から申請製法 : [] 工程等の変更

製法 E から申請製法までの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ([])、pH、浸透圧、純度試験 (SEC、cIEF 及び CE-SDS [非還元及び還元])、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性 ([] アッセイ) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 G	3	5±3℃	36 カ月	ステンレス鋼製針付き ホウケイ酸ガラス製シリ ンジ及びプロモブチ ル製プランジャースト ッパー
	申請製法	3		■ カ月 ^{b)}	
加速試験	申請製法	3	25±2℃、60±5% RH	6 カ月	
			30±2℃、65±5% RH	3 カ月	
苛酷試験	申請製法	3	40±2℃、75±5% RH	3 カ月	
光安定性	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25±2℃		

a) 原薬の製法は申請製法である

b) [] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[] ([]) における [] の増加が認められた。

苛酷試験では、[] における [] の増加、[] における [] 及び [] の増加、[] ([]) における [] の増加傾向及び [] の増加、[] ([]) における [] の増加並びに [] の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス鋼製針付きホウケイ酸ガラス製シリンジ及びプロモブチル製プランジャーストッパーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質の管理戦略が構築された(目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照)。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物I*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物J*、不純物K*、色、澄明性、pH、総タンパク質、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、浸透圧、排出可能容量、容器完全性、バイオバーデン、無菌性、エンドトキシン、ウイルス安全性、同一性、力価

- 工程の特性解析

工程の特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びに CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす工程パラメータの特定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IL-13 に対する結合親和性、IL-13 と IL-13R α との結合に対する作用、IL-13 シグナル伝達への作用、並びにサル及びマウス炎症モデルに対する作用を検討した試験¹⁾の成績が提出された。副次的薬理試験として、ヒト気管支平滑筋細胞におけるカルシウム動員に対する作用を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験は実施されていないが、サルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討され、ePPND 試験において、出生児で神経行動学的評価が実施された (5.2 及び 5.5 参照)。

また、IgG4 は IgG1 と比較して Fc γ R への結合が弱いことが知られており、本薬の Fc γ R への結合親和性はヒト IgG4 モノクローナル抗体で通常想定される親和性と同程度であったこと (2.1.5.1 参照)、本薬のエピトープは、IL-13 と IL-13R α の結合部位と重複しており (J Mol Biol 2017; 429: 208-19)、本薬は受容体に結合している IL-13 には結合しないと考えられるとして、エフェクター機能については検討されていない。

なお、薬理学的パラメータは平均値で示すとともに、本項に記載した IL-13、IL-4、IL-4R α 及び IL-1 β は、ヒト由来の場合は種名を省略する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-13 に対する結合親和性及び IL-13 と IL-13R の結合に対する作用 (CTD 4.2.1.1-9 [参考資料])

SPR 法により、IL-13 に対する本薬の結合親和性が検討され、IL-13 に対する本薬の K_D は 57.9 pmol/L であった。また、IL-13 と IL-13R (IL-13R α 1 又は IL-13R α 2) との結合に対する本薬の阻害作用が均一時

¹⁾ 各種炎症モデルに対する作用を検討した試験は、AD における皮膚炎症に該当する検討ではない等の理由から、参考資料として提出された。

間分解蛍光測定法により検討され、本薬は IL-13（600 pmol/L）と IL-13R α 1（10 nmol/L）との結合及び IL-13（50 pmol/L）と IL-13R α 2（2.5 nmol/L）との結合をいずれも濃度依存的に阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 660 及び 716 pmol/L であった。

3.1.2 IL-13 によるシグナル伝達に対する作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-10～12）

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

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

細胞種	刺激	結果
ヒト赤白血病細胞株 (TF-1)	IL-13 (2 nmol/L)	細胞増殖に対する本薬の IC ₅₀ : 0.37 nmol/L (大腸菌産生組換え IL-13) 、1.1 nmol/L (Sf9 産生組換え IL-13)
ヒトホジキンリンパ腫由来細胞株	—	細胞増殖に対する本薬の IC ₅₀ : 4.4 nmol/L
ヒト表皮角化細胞 (初代培養)	IL-13 (0.8 nmol/L)	CCL-2、CCL-26、NTRK1 及び IL-13R α 2 の mRNA 発現量に対する本薬の IC ₅₀ : それぞれ 0.20、0.19、0.27 及び 0.37 nmol/L 培養上清への CCL-2 遊離に対する本薬の IC ₅₀ : 0.22 nmol/L
	IL-4 (0.07 nmol/L)	CCL-2、CCL-26、NTRK1 及び IL-13R α 2 の mRNA 発現量並びに培養上清への CCL-2 遊離を本薬 (3～30 nmol/L) はいずれも抑制せず
ヒト表皮角化細胞 (分化後)	IL-13 (4.2 nmol/L)	FLG、FLG2、LOR、ELOVL3 及び DEFB4A の mRNA 発現量の低下に対する本薬の IC ₅₀ : それぞれ 19.1、16.4、14.7、16.2 及び 13.0 nmol/L
	IL-4 (0.3 nmol/L)	FLG、FLG2、LOR、ELOVL3 及び DEFB4A の mRNA 発現量の低下を本薬 (100～200 nmol/L) はいずれも抑制せず
ヒト線維芽細胞	IL-13 (0.16 nmol/L)	CCL-2、CCL-11 及び POSTN の mRNA 発現量並びに培養上清への CCL-2 遊離に対する本薬の IC ₅₀ : それぞれ 0.32、0.11、0.24 及び 0.34 nmol/L
	IL-4 (0.013 nmol/L)	CCL-2、CCL-11 及び POSTN の mRNA 発現量並びに培養上清への CCL-2 遊離を本薬 (3～30 nmol/L) はいずれも抑制せず
ヒト末梢血単核細胞 (PBMC)	IL-13 (0.08 nmol/L)	CD23 の発現に対する本薬の IC ₅₀ : 0.12 nmol/L
	IL-4 (0.02 nmol/L)	CD23 の発現を本薬 (30 nmol/L) は抑制せず
ヒト臍帯静脈内皮細胞株 (HUV-EC)	IL-13 (0.8 nmol/L)	VCAM-1 の発現に対する本薬の IC ₅₀ : 0.37 nmol/L
	IL-4 (1 ng/mL)	VCAM-1 の発現を本薬 (167 nmol/L) は抑制せず
	IL-1 β (0.5 ng/mL)	
正常ヒト肺線維芽細胞株 (NHLF)	IL-13 (0.8 nmol/L)	エオタキシン-1 遊離に対する本薬の IC ₅₀ : 0.27 nmol/L
	IL-13 (9.6 nmol/L) + TNF α (0.29 nmol/L) + TGF- β 1 (0.16 nmol/L)	好酸球の形態変化に対する本薬の IC ₅₀ : 14.0 nmol/L
ヒト末梢血 B 細胞	IL-13 (2.4 nmol/L) + 抗 CD40 抗体 (1 μ g/mL)	IgE 産生に対する本薬の IC ₅₀ : 1.8 nmol/L
	IL-4 (0.7 nmol/L) + 抗 CD40 抗体 (1 μ g/mL)	IgE 産生を本薬 (10 μ g/mL) は抑制せず

3.1.3 種特異性（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト IL-13 及びマウス IL-13（いずれも 2 nmol/L）並びにカニクイザル IL-13（4 nmol/L）による TF-1 細胞の増殖に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 1.1 及び 167 nmol/L 超並びに 1.7 nmol/L であった。

3.1.4 マウス空気嚢炎症モデルにおける作用（CTD 4.2.1.1-4〔参考資料〕）

雌性 BALB/c マウスへの IL-13²⁾ (2 μ g) の空気嚢内投与により誘発される空気嚢内への総白血球及び好酸球の浸潤に対して、本薬の空気嚢内投与では 20 μ g 以上で好酸球の浸潤を、200 μ g で総白血球の浸潤を抑制し、本薬の静脈内投与では 30 mg/kg で好酸球及び総白血球の浸潤を抑制した。

²⁾ 本薬はげっ歯類の IL-13 に対する交差反応性を有さないが、ヒト IL-13 はマウス IL-13R に対する反応性を有するため、ヒト IL-13 を用いて本薬の作用が検討された。

3.1.5 マウス肺炎モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-8 [参考資料])

雄性 BALB/c マウスへの IL-13²⁾ (25 µg) の気管内投与により誘発される AHR³⁾、肺中の好酸球の増加及び杯細胞化生⁴⁾に対して、本薬 1 mg/kg の腹腔内投与により、AHR 及び BAL 液中の好酸球の増加を抑制し、杯細胞化生の抑制傾向が認められた。

3.1.6 サルアレルギーモデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1-3 [参考資料]、CTD 4.2.1.1-5 [参考資料])

ブタ回虫感受性のカンクイザルに本薬 (10 mg/kg) を静脈内投与したときの血清 IgE 値に対する本薬の抑制作用が検討され、本薬はベースライン血清 IgE 高値の個体において、ベースラインと比較して血清 IgE 値を約 60%低下させた。

ブタ回虫感受性のカンクイザルを用いて、抗原チャレンジとしてブタ回虫抽出物を再吸入したときの AHR⁵⁾、肺中の好酸球の増加等に対する本薬 (30 mg/kg) 静脈内投与の影響が検討され、本薬は AHR、抗原プライミング⁶⁾、並びに BAL 液中の好酸球の増加を抑制した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ヒト気管支平滑筋細胞におけるカルシウム動員に対する作用 (CTD 4.2.1.2)

初代培養ヒト気管支平滑筋細胞 (BSMC) において、IL-13 (4 nmol/L) により増強されたヒスタミンによるカルシウムの動員は本薬 (67 nmol/L) により抑制された。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-1～3、4.2.3.5.3-3)

カンクイザルを用いた 28 日間、13 週間又は 26 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 10～100 mg/kg を週 1 回静脈内投与したとき、中枢神経系 (一般症状)、心血管系 (心電図、心拍数及び血圧) 及び呼吸器系 (呼吸数) に本薬投与に関連した変化は認められなかった。また、ePPND 試験 (5.5 参照) において、本薬 30～100 mg/kg を週 1 回静脈内投与したときの出生児での神経行動学的評価⁷⁾の結果、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の AD に対する作用機序について以下のように考察している。

AD 患者の皮膚病変において、IL-13 が高発現していることが報告されている (Int Arch Allergy Immunol. 2016; 170: 187-93、J Invest Dermatol. 2019; 139: 1480-9 等)。IL-13 を介したシグナル伝達は、角化細胞等の非造血系組織で主に発現する IL-13Rα1 及び IL-4Rα から構成される II 型受容体を介して下流に伝達され、炎症細胞に対する化学誘引物質の産生、血管接着性及び透過性の亢進、そう痒感の増加並びにバリア機能の低下に、重要な役割を果たしていると考えられている (Inflamm Regen 2017; 37: 14、Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 1-20)。本薬は、IL-13 に結合し IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより (J Mol Biol 2017; 429: 208-19)、AD に対して効果を示すと考えられる。

³⁾ メタコリンに対する気道反応性を気圧プレチスモグラフィを用いて測定し、気道収縮の指標 (Penh) に対するメタコリン濃度をプロットして得られる曲線の曲線下面積を指標とする。

⁴⁾ 組織学的粘液係数 (HMI) スコア (過ヨウ素酸シッフ陽性上皮細胞の割合) により評価

⁵⁾ 肺抵抗を 30%増加させるのに必要なヒスタミン用量及び肺抵抗の用量反応曲線の曲線下面積を指標とする。

⁶⁾ 初回の抗原曝露による肺抵抗の増加より 2 回目の抗原曝露による肺抵抗の増加の方が大きくなること

⁷⁾ 正向反射、手掌把握反射、握力、視覚的追尾、うつ伏せからの姿勢変化、リップスマッキング行動、口腔反射 (探索、吸引、口とがらし反射)、眼反射 (縮瞳、眼球振盪、眉間叩打反射)、モロー反射、背地走性、ビルドアップ (操作に応じた覚醒度の上昇) 等

機構は、提出された資料より、本薬による IL-13 の生理活性抑制作用は示されており、IL-13 が病態形成に関与すると考えられる AD に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収及び分布に関する資料として、サルを用いた静脈内又は皮下投与試験成績、ePPND 試験成績が提出された。薬物動態の検討には本薬が用いられ、血清中本薬濃度は ELISA 法（定量下限：10 ng/mL、0.1 µg/mL 又は 0.6 µg/mL）、血清中 ADA は ELISA 法（定量下限：1.000 µg/mL）又は ECL 法（検出感度：241.2 ng/mL）を用いて検出された。本薬はモノクローナル抗体であり、静脈内又は皮下投与後は主に血液や間質液に分布すると推定されること、また、本薬はペプチド及びアミノ酸へと分解され、再利用又は排泄されることが考えられることから、胎児又は出生児への移行以外の分布、代謝及び排泄に関する検討はされていない。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.1.1-3）

カニクイザルに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬単回静脈内投与時のカニクイザルの薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (mg·h/mL)	AUC _{inf} (mg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	t _{1/2} (h)
雄	268.9, 373.3	27.3, 52.7	31.4, 63.1	0.32, 0.16	118.0, 66.1	256.7, 288.8
雌	358.7, 412.3	36.3, 45.7	42.4, 50.7	0.24, 0.20	94.3, 61.6	277.2, 216.6

いずれも 2 例、個別値

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

カニクイザルに本薬を週 1 回反復静脈内又は皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び ADA の発現は表 7 のとおりであった。薬物動態に明らかな性差は認められず、本薬の曝露量は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例して増加した。

表7 本薬反復投与時の薬物動態パラメータ

投与経路	投与期間	投与量	測定日(週)	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・day/mL) ^{a)}	t _{max} (h 又は day) ^{b)}	ADA発現例 ^{c)}
静脈内投与	26 週間	10 mg/kg	1	雄	各 4	281±9.1 (4)	835±137 (4)	—	— ^{d)}
				雌		300±28.2 (4)	944±22 (4)	—	
			26	雄		261±69.7 (4)	2,311±444 (4)	0.5 [0.5, 0.5] (4)	
				雌		304±42.5 (4)	2,714±350 (4)	0.5 [0.5, 0.5] (4)	
		30 mg/kg	1	雄	各 7	808±50.5 (6)	2,493±426 (6)	—	
				雌		739±255 (7)	2,680±511 (7)	—	
			26	雄		945±129 (7)	8,782±1,402 (7)	0.5 [0.5, 0.5] (7)	
				雌		960±317 (7)	8,638±2,137 (7)	0.5 [0.5, 0.5] (7)	
		100 mg/kg	1	雄		2,360±684 (6)	7,411±2,251 (6)	—	
				雌		2,912±305 (5)	9,405±1,348 (7)	—	
			26	雄		3,362±507 (7)	28,950±1,547 (7)	0.5 [0.5, 24] (7)	
				雌		3,253±755 (7)	28,239±3,249 (7)	0.5 [0.5, 0.5] (7)	
皮下投与	13 週間	75 mg	1	雄	各 6	433±67.5 (6)	1,760±268 (6)	3.0 [2.0, 4.0] (6)	雄：3 例 雌：1 例
				雌		450±36.8 (6)	1,800±273 (6)	3.0 [3.0, 6.0] (6)	
			13	雄		3,190±271 (6)	13,100±1,870 (6)	2.5 [0.0, 5.0] (6)	
				雌		1,120±267 (6)	5,140±1,450 (6)	2.0 [1.0, 4.0] (6)	
		150 mg	1	雄		874±213 (6)	3,320±746 (6)	3.0 [3.0, 6.0] (6)	雄：1 例 雌：2 例
				雌		1,210±300 (6)	4,230±644 (6)	5.0 [4.0, 6.0] (6)	
			13	雄		4,040±2,320 (6)	19,400±8,550 (6)	2.5 [2.0, 3.0] (6)	
				雌		5,170±1,380 (6)	19,100±3,680 (6)	2.0 [2.0, 6.0] (6)	
		300 mg	1	雄		1,810±271 (6)	6,730±899 (6)	4.0 [3.0, 4.0] (6)	雄：2 例 雌：0 例
				雌		1,890±514 (6)	6,930±521 (6)	4.0 [2.0, 6.0] (6)	
			13	雄		9,170±1,850 (6)	39,400±3,440 (6)	1.5 [1.0, 6.0] (6)	
				雌		8,530±1,290 (6)	38,200±5,530 (6)	3.0 [2.0, 6.0] (6)	

平均値±標準偏差（例数）、t_{max}：中央値〔範囲〕（例数）、—：未算出又は未実施

a) 26 週間反復静脈内投与毒性試験では AUC_{0-168 h}、13 週間反復皮下投与毒性試験では AUC_{0-144 h} を示す。

b) 静脈内投与では h、皮下投与では day

c) いずれかの測定時点で陽性となった被験動物

d) 本試験の測定法では測定結果に再現性がなく、確定的な結果は得られなかった。

4.2 分布及び排泄

4.2.1 胎盤移行 (4.2.3.5.2-1)

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠カニクイザル（各群 4 例⁸⁾）に妊娠 20 日目から 48 日目までの期間、本薬 10、30 又は 100 mg/kg を週 1 回（計 5 回）反復静脈内投与したとき、帝王切開時（妊娠 100±2 日目）の母動物の血清中本薬濃度に対する胎児の血清中濃度の割合は、それぞれ 53.8、53.1 及び 363%であり、本薬は胎盤を通過し、胎児循環に移行することが示唆された。ADA は検出されなかった。

4.2.2 出生児への移行 (4.2.3.5.3-3)

妊娠カニクイザル（各群 20 例）に妊娠 20～22 日目から自然分娩（概ね妊娠 160 日目）まで本薬 30 又は 100 mg/kg を週 1 回反復静脈内投与したとき（5.5 参照）の母動物及び出生児の血清中本薬濃度は表 8 のとおりであった。

ADA は、30 mg/kg 群の母動物 4 例及び出生児 9 例、100 mg/kg 群の母動物 5 例及び出生児 10 例でいずれかの測定時点において検出された。

⁸⁾ 30 mg/mL 群の 1 例は妊娠 24 日目に流産のため、解析対象集団から除外された。

表 8 母動物及び出生児の血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg)	母動物						出生児		
	妊娠 104-106 日目	妊娠 132-134 日目	妊娠 146-148 日目	分娩後 28 日目	分娩後 91 日目	分娩後 180 日目	出生 14 日目	出生 91 日目	出生 180 日目
30	635±181 (18)	685±205 (16)	642±166 (14)	83.1±59.3 (15)	1.38±0.783 (15)	0.0574±0.114 (14)	210±65.2 (15)	2.55±2.12 (15)	— (14)
100	2,040±588 (19)	2,290±551 (17)	2,160±551 (16)	562±175 (15)	6.33±6.37 (15)	0.305±0.513 (15)	748±232 (15)	44.2±25.0 (15)	0.0531±0.140 (15)

平均値±標準偏差（例数）、—：定量下限未満のため算出不可

申請者は、本薬が胎盤を通過することが示されていること及び本薬の乳汁排泄に係る試験は実施されていないものの一般にヒト IgG は乳汁移行することが知られていることを踏まえ、本薬の胎盤通過性及び乳汁移行について添付文書において注意喚起する旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。また、カニクイザルを用いた非臨床試験において、本薬投与により ADA の発現が認められていることから、ヒトに本薬を投与したときの ADA 発現による薬物動態、有効性及び安全性への影響については臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える（6.R.2 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験及び免疫毒性試験）が実施された。本薬はカニクイザルの IL-13 に対して交差反応性を有することから（3.1.3 参照）、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。本薬のカニクイザルを用いた反復静脈内及び皮下投与毒性試験（5.2 参照）の初回投与時において、急性症状及び死亡は認められず、概略の致死量は静脈内投与で 100 mg/kg 超、皮下投与で 300 mg 超とされた。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 28 日間、13 週間及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験並びに 4 週間及び 13 週間反復皮下投与毒性試験が実施された（表 9）。4 週間反復皮下投与毒性試験では、肝臓及び腎臓の脂肪染色及び門脈周囲の肝細胞空胞化が認められたが、本薬の 26 週間静脈内投与毒性試験では認められない変化であること及び関連する異常所見が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断された。

26 週間反復静脈内投与時の無毒性量は 100 mg/kg と判断され、当該用量投与時の AUC_{0-168h} (28,595 µg・day/mL) は、日本人 AD 患者に本剤の臨床用量投与時の AUC (1764.8 µg・day/mL⁹⁾) と比較し約 16 倍であった。

⁹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験（ECZTRA1 試験）の日本人被験者に、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）を 2 週間隔で皮下投与時の投与 14 週の C_{trough}、投与 15 週の血中薬物濃度及び投与 16 週の C_{trough} の 3 点から算出された。

表 9 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	28 日 (1 回/週) + 休薬 28 日	0 ^{a)} 、10、30、 100 mg/kg	なし	100 mg/kg	4.2.3.2-1
				回復期間終了後 なし		
		13 週間 (1 回/週) + 休薬 13 週間	0 ^{a)} 、10、30、 100 mg/kg	なし	100 mg/kg	4.2.3.2-2
				回復期間終了後 なし		
		26 週間 (1 回/週) + 休薬 13 週間	0 ^{b)} 、10、30、 100 mg/kg	なし	100 mg/kg	4.2.3.2-3
				回復期間終了後 なし		
雄カニクイザル	皮下	4 週間 (1 回/週)	75、150、225 mg	≥75 : 肝臓・腎臓の脂肪染色 ≥150 : 門脈周囲の肝細胞空胞化	225 mg	4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル		13 週間 (1 回/週) + 休薬 8 週間	0 ^{b)} 、75、150、 300 mg	なし 回復期間終了後 なし	300 mg	4.2.3.2-5

a) リン酸緩衝生理食塩液

b) ■ mmol/L 酢酸ナトリウム、■ mmol/L 塩化ナトリウム、■ % (w/v) ポリソルベート 80 (pH ■)

5.3 遺伝毒性試験

本薬は天然型のアミノ酸のみで構成されるモノクローナル抗体であり、核膜又はミトコンドリア膜を通過せず、DNA 及び核内の他の染色体物質と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類において薬理活性を示さない (3.1.3 参照) ことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点等から、本薬の IL-13 を介したシグナル伝達の阻害作用に関連したヒトでのがん原性リスクは低いと考える旨を説明している。

- ・ カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験でがん原性を示唆する増殖性・前がん病変は認められていない (5.2 参照)。
- ・ 本薬と同様に、IL-13 の細胞内シグナル伝達の阻害作用を有する抗 IL-4Rα サブユニット抗体であるデュピルマブについて、最長 76 週間の長期継続投与を受けたアトピー性皮膚炎患者における悪性腫瘍のリスクの上昇は報告されていない (J Am Acad Dermatol 2020; 82: 377-88)。
- ・ IL-13 阻害又は IL-13 及び IL-4 同時阻害による IL-13/IL-4 経路遮断の潜在的なリスクを評価した系統的レビューにおいて、IL-13 ノックアウトマウスに化学発がん物質を投与した試験系では、皮膚癌 (Nat. Commun 2016; 7: 12080) 又は大腸の前がん病変の発生 (Carcinogenesis 2013; 34: 2341-9) を促進する可能性が示唆されているものの、その他の非臨床試験において、IL-13 経路の阻害は発がん性に対して抑制的に関与することが示されており、悪性腫瘍に関わる明らかな安全性上のリスクを示唆する成績は認められず、臨床試験においても IL-13 経路の阻害に伴う悪性腫瘍の発現リスク上昇に関する知見は得られていないと報告されている (Drug Saf. 2018; 41: 489-509)。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた受胎能に関する試験 (FEED 試験)、拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ePPND 試験) が実施された (表 10)。

FEED 試験において、本薬投与群の雌で性周期の欠如が認められたが、生理的な性周期の変動 (一過性の不規則/欠如) であり (Toxicol Pathol 2008; 36: 7S-23S)、毒性学的意義は低いと判断された。雌雄

の受胎能に関する無毒性量は雄で 600 mg、雌で 350 mg と判断され、当該用量における定常状態の AUC_{0-168h} (雄 : 19,000 µg・day/mL、雌 : 21,100 µg・day/mL) は、日本人 AD 患者に本剤の臨床用量投与時の AUC (1,764.8 µg・day/mL⁹⁾) と比較し約 11 倍及び約 12 倍であった。

ePPND 試験において、本薬投与群の雌の出生児で脾臓の Oil-Red-O 染色陽性の組織球浸潤が認められたが、対照群の出生児でも軽度認められた変化であり、内因性の脂質様物質の微量な貯蔵又は蓄積を示す変化と推定されること、程度及び発生頻度に用量依存性がないこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。本試験の母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg と判断され、当該用量における妊娠 132～134 日の AUC_{0-168h} (20,300 µg・day/mL) は、日本人 AD 患者に本剤の臨床用量投与時の AUC (1,764.8 µg・day/mL⁹⁾) と比較し約 12 倍であった。

表 10 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
FEED 試験	雄カニクイザル	皮下	13 週間 (1 回/週) + 休薬 13 週	0 ^{a)} 、200、600 mg	所見なし	600 mg	4.2.3.5.1-1
	雌カニクイザル	皮下	連続 3 月経周期 (1 回/週) + 休薬連続 3 月経周期	0 ^{a)} 、100、350 mg	350 : 性周期欠如	350 mg	4.2.3.5.1-3
ePPND 試験	雌カニクイザル	静脈内	母動物 : 妊娠 20～22 日から分娩まで (1 回/週)	0 ^{a)} 、30、100 mg/kg	母動物 : なし 出生児 : ≥30 脾臓の Oil-Red-O 染色陽性組織球浸潤 (雌)	母動物 : 100 mg/kg 出生児 : 100 mg/kg	4.2.3.5.3-3

a) ■ mmol/L 酢酸ナトリウム、■ mmol/L 塩化ナトリウム、■ %ポリソルベート 80 (pH ■)

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性について、ニュージーランド白色種 (NZW) ウサギを用いた皮下経路による局所刺激性試験 (表 11) 及びカニクイザルを用いた 13 週間皮下投与毒性試験 (5.2 参照) に基づき評価され、本薬を投与した皮下組織に刺激性は認められなかった。

表 11 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	雄 NZW ウサギに溶媒 ^{a)} 及び本薬 150 mg/mL を 0.3、0.5、1.0 mL 単回皮下投与	なし 局所刺激性は認められなかった。	4.2.3.6

a) ■ mmol/L 酢酸ナトリウム、■ mmol/L 塩化ナトリウム、■ %ポリソルベート 80 (pH ■)

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施され、本薬のヒト組織に対する交差反応性は認められなかった (表 12)。

表 12 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結切片に本薬 100、250、500 ng/mL を処理し、酵素抗体間接法により、組織への結合を検出	交差反応性なし	4.2.3.7.7-4

5.7.2 免疫毒性試験

カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び ePPND 試験の成熟動物 (妊娠動物を含む) 及び出生児においてリンパ球サブセット解析が実施され、本薬投与の影響は認められなかった (表 13)。

また、カニクイザルを用いた FEED 試験及び ePPND 試験の成熟動物及び出生児において T 細胞依存性抗体反応が評価され、抗体産生能への影響は認められなかった（表 13）。

表 13 免疫毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
リンパ球サブセット解析	雌雄カニクイザル	成熟カニクイザルの血液サンプルについて、フローサイトメトリーによるリンパ球表面マーカーを指標としたリンパ球サブセットを測定。	リンパ球サブセットへの影響なし	4.2.3.2-3
	雌カニクイザル	母動物及び出生児の血液サンプルについて、フローサイトメトリーによるリンパ球表面マーカーを指標としたリンパ球サブセットを測定。	リンパ球サブセットへの影響なし	4.2.3.5.3-3
T 細胞依存性抗体産生	雌雄カニクイザル	雌雄カニクイザルに、本薬投与 4 回目及び 9 回目の属する週の初日（雄）又は 2 日目（雌）に KLH 1 mg を皮下投与し、各投与 7、14、21 及び 28 日後に抗 KLH 抗体濃度（IgG 及び IgM）を測定。	抗体産生能への影響なし	4.2.3.5.1-1（雄） 4.2.3.5.1-3（雌）
	雌カニクイザル	出生児に、KLH 5 mg を生後 138±2 日及び生後 152±2 日に筋肉内投与し、1 回目の投与 7、10 及び 14 日後並びに 2 回目の投与 7、14、21 及び 28 日後に抗 KLH 抗体濃度（IgG 及び IgM）を測定。	抗体産生能への影響なし	4.2.3.5.3-3

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性試験成績から、本薬の臨床使用に対する安全性上の明らかな懸念は認められていないと考えるが、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについては、IL-13 欠損マウスに化学発がん物質を投与した試験系において、IL-13 を介したシグナル伝達の阻害により皮膚癌の発生及び大腸癌の前がん病変の発生を促進する可能性が示唆されていること（5.4 参照）、及び本剤の投与対象であるアトピー性皮膚炎患者では皮膚腫瘍の発生率が高いと報告されていること（JAMA Dermatol. 2020; 156: 158-71）を踏まえ、臨床試験成績も踏まえて慎重に検討する必要があると考える（7.R.3.4 参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は ELISA 法（定量下限：健康被験者対象試験 [0.300 µg/mL] 又は AD 患者対象試験 [0.100 µg/mL]）、ADA は ECL 法（検出下限：健康被験者対象試験 [244 ng/mL]、AD 患者対象第Ⅱ相試験 [76 ng/mL]、AD 患者対象第Ⅲ相試験 [50 ng/mL]）、中和抗体は ECL 法（検出感度：AD 患者対象第Ⅲ相試験 [250 ng/mL]）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人及び AD 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-2：CAT-354-0703 試験 [2008 年 4 月～2008 年 6 月]）

外国人健康成人に本剤 150 mg を 30 分かけて単回静脈内投与又は本剤 150 若しくは 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。本剤 150 又は 300 mg を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 62 及び 60%と算出された。ADA の発現は認められな

かった。

表 14 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	体重 (kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL 又は CL/F ^{a)} (mL/day)	V _{ss} (mL)
静脈内	150	10	78.7±14.7	58.3±14.4	903±291	0.06 [0.04, 1.02]	21.4±2.5	188±84.0	4,960±1440
皮下	150	10	87.3±8.10	17.1±5.9	548±143	5 [3, 9]	19.2±3.1	292±82.3	—
	300	10	85.3±12.2	36.6±13.1	1,080±315	5 [3, 9]	19.4±3.6	307±109	—

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕、—：未算出

a) 皮下投与は CL/F

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1：MI-CP224 試験〔2010 年 3 月～2010 年 7 月〕)

海外在住の日本人健康成人に本剤 150、300 又は 600 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は検討した用量範囲で用量に比例した増加が認められた。ADA の発現は認められなかった。

表 15 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	体重 (kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL/F (mL/day)	V/F (mL)
150 mg	8	65.8±8.7	24.4±5.5	752±183	6.0 [3.0, 7.0]	20.0±2.1	3.17±0.56	6,037±1,486
300 mg	8	62.4±66.0	45.6±8.9	1,501±383	5.0 [5.0, 9.0]	20.9±2.8	3.30±0.60	6,275±1,245
600 mg	8	58.0±55.8	105±21	3,641±1,328	7.1 [3.0, 9.1]	24.6±7.3	3.14±0.80	5,989±722

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕

6.2.2 AD 患者における検討

6.2.2.1 国際共同第 II b 相試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-1：D2213C00001 試験〔2015 年 1 月～2016 年 2 月〕)

中等症から重症の AD 患者に、TCS 併用下で本剤 45、150 又は 300 mg を Q2W で 12 週間反復皮下投与 (7.1.1 参照) したときの血清中本薬濃度の推移は表 16 のとおりであり、外国人と比較して日本人で高い傾向が認められた。本剤投与後、本剤 300 mg 投与群の外国人 1 例に ADA が認められたが、抗体価は低く、血清中薬物濃度への影響は認められなかった。

表 16 本剤反復投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL) の推移

投与量	集団	例数	体重 (kg)	2 週後	4 週後	12 週後	22 週後
45 mg	外国人	44	83.2±18.8	5.04±2.05 (42)	8.71±3.36 (42)	13.6±7.73 (39)	1.59±1.16 (33)
	日本人	6	67.1±11.4	5.06±1.90 (6)	8.34±3.60 (6)	17.5±9.92 (6)	1.10±0.79 (6)
150 mg	外国人	45	78.3±18.7	16.1±5.93 (43)	27.8±10.8 (44)	38.1±21.3 (41)	5.63±4.78 (36)
	日本人	6	56.4±6.2	22.5±4.47 (6)	34.8±5.28 (6)	47.5±25.4 (6)	5.14±2.99 (6)
300 mg	外国人	45	77.6±16.9	29.6±12.7 (43)	47.7±24.1 (43)	65.5±45.8 (40)	7.42±5.96 (41)
	日本人	7	73.9±14.2	36.1±11.0 (7)	48.7±19.6 (7)	89.2±36.4 (7)	8.17±7.07 (7)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.2 国際共同第 III 相試験 (単独投与試験、CTD 5.3.5.1-2：LP0162-1325 試験/ECZTRA1 試験〔2017 年 5 月～2019 年 7 月〕)

中等症から重症の AD 患者 (7.2.1 参照) に、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W で 16 週間反復皮下投与し、以降は本剤 300 mg を Q2W 又は Q4W で反復皮下投与 (用法・用量の詳細は 7.2.1 参照) したときの血清中本薬濃度の推移は表 17 のとおりであり、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W で反復皮下投与したとき、投与 16 週までに定常状態に達した。本剤投与を受けた被験者のうち、32 例に本剤投与後に ADA の発現が認められた。

表 17 本剤反復投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL) の推移

集団	投与法	体重 (kg) ^{a)}	2 週時 ^{a)}	4 週時 ^{a)}	16 週時 ^{a)}	28 週時	52 週時
外国人	300 mg Q2W	78.3±19.3 (503)	78.5±29.5 (496)	77.3±32.9 (220)	97.1±42.1 (451)	93.3±40.5 (46)	93.3±39.4 (37)
	300 mg Q2W→Q4W					49.8±22.8 (49)	42.6±20.8 (37)
日本人	300 mg Q2W	63.0±14.1 (96)	84.7±25.1 (95)	93.4±36.3 (91)	114.6±48.6 (89)	122.2±45.0 (11)	128.5±27.5 (6)
	300 mg Q2W→Q4W					51.3±16.5 (15)	45.5±15.9 (13)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 初期投与期間において本薬 300 mg 群に割り付けられた被験者の成績

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5)

健康成人、AD 患者又は喘息患者を対象とした 10 の臨床試験¹⁰⁾から得られた本薬の血清中濃度データ (計 2,561 例、13,361 測定点、健康成人 54 例、AD 患者 2,066 例、喘息患者 441 例) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (NONMEM 7.4.3)。

加法誤差と比例誤差の混合モデルを組み込んだ 1 次吸収及び消失を伴う 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果¹¹⁾、分布容積 (V_2 [中央コンパートメントの分布容積] 及び V_3 [末梢コンパートメントの分布容積]) 及びクリアランス (CL 及び Q [コンパートメント間のクリアランス]) に対する体重、 V_2 及び CL に対する試験、並びに F (バイオアベイラビリティ) 及び k_a (吸収速度定数) に対する希釈投与 (有: D2213C00001 試験の 45 mg 群、無: その他) がそれぞれ共変量として選択された。AD 患者においては、体重が共変量として特定されたが、臨床試験における体重別の有効性¹²⁾及び安全性¹³⁾の成績を踏まえると、体重による用量調節は不要と考える旨を申請者は説明している。

最終モデルによるシミュレーションの結果、標準的な AD 患者 (75 kg) に本薬 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W で反復皮下投与したとき、6 週後に定常状態に達し、 $t_{1/2}$ は約 22 日と推定された。

また、最終モデルから得られた母集団薬物動態パラメータの推定値 [95%CI] は、 V_2 : 2.71 [2.33, 3.00] L、CL: 0.149 [0.136, 0.164] L/day、 V_3 : 1.44 [1.21, 1.71] L、Q: 0.159 [0.125, 0.199] L/h、F: 0.761 [0.697, 0.831] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

¹⁰⁾ 健康成人対象の第 I 相試験 (CAT-354-0703、MI-CP224 試験)、喘息患者対象の第 I 相試験 (CAT-354-0602 試験)、喘息患者対象の第 II 相試験 (MI-CP199、CD-RI-CAT-354-1049 試験)、AD 患者対象の第 II 相試験 (D2213C00001、ECZTRA5 試験)、AD 患者対象の第 III 相試験 (ECZTRA1、ECZTRA2、ECZTRA3 試験)

¹¹⁾ 共変量として、CL 及び V に対する体重、年齢、eGFR、ベースラインの EASI スコア、性別、人種、民族、肝機能障害、病型 (AD/喘息/健康成人)、試験 (ECZTRA 試験/ECZTRA 以外の試験) 及び日本人/日本人以外の影響 (eGFR 及び肝機能障害は CL のみ)、Q 及び V に対する体重及びベースラインの EASI スコアの影響、並びに F 及び k_a に対する希釈投与 (有: D2213C00001 試験の 45 mg 群、無: その他) の影響が検討された。

¹²⁾ 単独投与試験 (ECZTRA1 及び 2 試験併合) 及び TCS 併用試験 (ECZTRA3 試験) の体重区分別 (63 kg 未満/63 kg 以上 86 kg 以下/86 kg 超) の有効性は、次のとおりであった。

【単独投与試験】 (FAS)

IGA (0/1) 達成率 63 kg 未満: 300 mg Q2W 群 21.7% (65/299 例) 及びプラセボ群 6.4% (6/94 例) (以下同順)、63 kg 以上 86 kg 以下: 19.3% (119/615 例) 及び 8.2% (16/196 例)、86 kg 超: 15.4% (42/273 例) 及び 13.1% (14/107 例)

EASI-75 達成率 63 kg 未満: 32.8% (98/299 例) 及び 9.6% (9/94 例)、63 kg 以上 86 kg 以下: 28.1% (173/615 例) 及び 10.2% (20/196 例)、86 kg 超: 27.1% (74/273 例) 及び 17.8% (19/107 例)

【ECZTRA3 試験】 (FAS)

IGA (0/1) 達成率 63 kg 未満: 300 mg Q2W 群 45.2% (19/42 例) 及びプラセボ群 42.1% (8/19 例) (以下同順)、63 kg 以上 86 kg 以下: 39.6% (53/134 例) 及び 26.1% (18/69 例)、86 kg 超: 34.2% (26/76 例) 及び 18.4% (7/38 例)

EASI-75 達成率 63 kg 未満: 66.7% (28/42 例) 及び 63.2% (12/19 例)、63 kg 以上 86 kg 以下: 55.2% (74/134 例) 及び 31.9% (22/69 例)、86 kg 超: 51.3% (39/76 例) 及び 28.9% (11/38 例)

¹³⁾ 4 試験主要解析併合集団の 300 mg Q2W 群における体重区分別 (63 kg 未満/63 kg 以上 86 kg 以下/86 kg 超) の有害事象の発現割合はそれぞれ 70.2% (254/362 例)、69.4% (540/778 例) 及び 69.5% (246/354 例) であった。

健康被験者を対象とした第 I 相試験（6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照）において、本剤 150 又は 300 mg を単回投与したときの曝露量並びに AD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（D2213C00001）（6.2.2.1 参照）及び国際共同第 III 相試験（ECZTRA1 試験）（6.2.2.2 参照）の血清中本薬濃度推移はいずれも外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたが、健康被験者対象の第 I 相試験において本薬単回皮下投与時の日本人と外国人の体重で調整した CL/F (mL/kg/day) は同程度（日本人：3.1～3.3、外国人：3.3～3.6）であったことから、当該傾向は日本人の平均体重が外国人と比較して軽かったことに起因すると考えられる。また、母集団薬物動態解析（6.3 参照）においても、体重はクリアランスや分布容積に対する共変量として特定されている一方、人種は有意な共変量として特定されていない。

以上を踏まえ、本薬の薬物動態について、明らかな民族差は認められていないと考えられる。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 ADA の発現状況について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

ECZTRA1、ECZTRA2、ECZTRA3 及び ECZTRA5 試験に参加した AD 患者（ECZTRA 解析対象集団）の初期投与期間（16 週間）において ADA の発現を認めた被験者の割合は、本剤投与例 1.5%（24/1,553 例）、プラセボ投与例 2.1%（13/629 例）、中和抗体の発現を認めた被験者の割合は、本剤投与例 0.1%（1/1,553 例）、プラセボ投与例 0.2%（1/629 例）であった。全試験期間において ADA の発現を認めた被験者の割合は、本剤投与例¹⁴⁾5.0%（96/1,939 例）、本剤未投与例 2.2%（14/629 例）、中和抗体の発現を認めた被験者の割合は、本剤投与例 1.0%（19/1,939 例）、本剤未投与例 0.5%（3/629 例）であった。治験期間を通じて ADA の発現頻度は低く、再投与¹⁵⁾により、ADA 増加を認める兆候はなかった。なお、ECZTRA8 試験においては ADA の発現は認められなかった。

ECZTRA 解析対象集団の初期投与期間において、投与 16 週時の血清中本薬濃度は、ADA 陽性例（20 例） $100.4 \pm 60.6 \mu\text{g/mL}$ 、ADA 陰性例（1,383 例） $99.7 \pm 42.5 \mu\text{g/mL}$ であり、大きな違いは認められなかった。また、投与 16 週時の IGA (0/1) 達成率は、ADA 陽性例 17.4%（4/23 例）、ADA 陰性例 27.1%（385/1,423 例）、EASI-75 達成率は、ADA 陽性例 17.4%（4/23 例）、ADA 陰性例 43.1%（613/1,423 例）であり、ADA 陰性例と比較して、ADA 陽性例で低い傾向が認められたものの、ADA 陽性例の例数は少なく、特に IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率のような二値データは例数の影響を受けやすいことから結果の解釈には注意が必要である。ADA を発現した個々の被験者の EASI スコアの推移について、試験期間中、ADA の発現が EASI スコア及びその変化の傾向に影響を及ぼす兆候は認められなかった。さらに、本剤を投与された AD 患者において、アナフィラキシー、血清病、血清病様反応等の免疫原性に関連する有害事象は認められなかった。したがって、本剤投与による免疫原性のリスクは低く、また、ADA の発現が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす懸念はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、臨床試験における ADA 陽性例は限られていることから、製造販売後も引き続き ADA の発現による

¹⁴⁾ いずれかの時点で本剤を投与された被験者

¹⁵⁾ 本剤初期投与後、プラセボによる維持投与を施行し、その後非盲検の本剤投与に移行した場合

影響について情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す 6 試験の成績が提出された。

表 18 主な有効性及び安全性に関する評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	D2213C00001 (TCS 併用)	IIb	中等症から重症の AD 患者	①50 ②51 ③52 ④51	①本剤 45 mg を Q2W ②本剤 150 mg を Q2W ③本剤 300 mg を Q2W ④プラセボを Q2W	有効性 安全性
国際共同	LP0162-1325 (ECZTRA1) (単独)	III	TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない中等症から重症の AD 患者	①603 ②199	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W ②プラセボを Q2W 投与 16 週時の IGA (0/1)又は EASI-75 の達成／非達成に基づき、以降は 52 週まで本剤 300 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で投与	有効性 安全性
海外	LP0162-1326 (ECZTRA2) (単独)	III	TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない中等症から重症の AD 患者	①593 ②201	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W ②プラセボを Q2W 投与 16 週時の IGA (0/1)又は EASI-75 の達成／非達成に基づき、以降は 52 週まで本剤 300 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で投与	有効性 安全性
海外	LP0162-1339 (ECZTRA3) (TCS 併用)	III	TCS で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	①253 ②127	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W ②プラセボを Q2W 投与 16 週時の IGA (0/1)又は EASI-75 の達成／非達成に基づき、以降は 32 週まで本剤 300 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で投与	有効性 安全性
国内	LP0162-1343 (ECZTRA8) (TCS 併用)	III	TCS で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	①53 ②53	①本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W ②プラセボを Q2W	有効性 安全性
国際共同	LP0162-1337 ^{a)} (ECZTEND) (長期継続)	III	先行試験を完了した AD 患者	①86	①本剤 300 mg を Q2W	安全性

a) 本申請においては、LP0162-1325 試験を完了した日本人被験者の成績のみが提出されている。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国際共同試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-1 : D2213C00001 試験 [2015 年 1 月～2016 年 2 月])

中等症から重症の AD 患者 (表 19) (目標例数 184 例 [各群 46 例]) を対象に、本剤の用量反応関係の評価及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツ等の 6 の国又は地域で実施された。

表 19 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	18 歳以上 75 歳以下
2.	1 年以上前に AD と確定診断され、Hanifin and Rajka 診断基準（1980）に基づき AD と確認されている
3.	スクリーニング時の EASI 評価に基づく AD の病変が BSA の 10%以上
4.	スクリーニング時及びベースライン時の EASI スコア 12 以上
5.	スクリーニング時及びベースライン時の SCORAD スコア 25 以上
6.	スクリーニング時及びベースライン時の IGA スコア 3 以上
＜主な除外基準＞	
1.	疥癬、脂漏性皮膚炎、皮膚リンパ腫、魚鱗癬、乾癬等の皮膚合併症を有する
2.	活動性アレルギー性皮膚炎又は刺激性接触皮膚炎を有する
3.	ベースライン前 8 週以内に光線療法等を受けた
4.	ベースライン前 4 週以内に以下の治療を受けた
a.	全身性の免疫抑制／免疫調整薬（メトトレキサート、シクロスポリン等）
b.	全身性のコルチコステロイド（外用、吸入、鼻噴投与を除く）
c.	外用カルシニューリン阻害薬
d.	免疫グロブリン又は血液製剤
5.	試験期間中使用される Class 3 の TCS（トリアムシノロンアセトニド、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル等〔日本の分類ではミディウムからストロングストクラスに相当〕）に不耐容又は使用が禁忌である

用法・用量は、本剤 45 mg、150 mg、300 mg 又はプラセボを Q2W で 12 週間皮下投与することとされ、無作為化（ベースライン）の 2 週間前から病変部位の皮膚に対して Class 3 の TCS（日本の分類ではミディウムからストロングストクラスに相当）を使用し、試験期間中併用することとされた^{16), 17)}。

無作為化¹⁸⁾され、治験薬の投与を受けた 204 例（45 mg 群 50 例、150 mg 群 51 例、300 mg 群 52 例、プラセボ群 51 例）全例が ITT 集団及び As-treated 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団、As-treated 集団が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、45 mg 群 14.0%（7/50 例）、150 mg 群 13.7%（7/51 例）、300 mg 群 7.7%（4/52 例）、プラセボ群 27.5%（14/51 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（45 mg 群 6.0%〔3/50 例〕、150 mg 群 5.9%〔3/51 例〕、300 mg 群 5.8%〔3/52 例〕、プラセボ群 15.7%〔8/51 例〕）、有害事象（45 mg 群 2.0%〔1/50 例〕、150 mg 群 3.9%〔2/51 例〕、プラセボ群 2.0%〔1/51 例〕）、追跡不能（45 mg 群 2.0%〔1/50 例〕、300 mg 群 1.9%〔1/52 例〕、プラセボ群 3.9%〔2/51 例〕）等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 25 例（45 mg 群 6 例、150 mg 群 6 例、300 mg 群 7 例、プラセボ群 6 例）であった。中止例はプラセボ群 33.3%（2/6 例〔有害事象 1 例、その他 1 例〕）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時における EASI スコアのベースラインからの変化量及び IGA（0/1）達成率（定義は 10 項参照）は表 20 のとおりであった。

¹⁶⁾ 試験期間中は、同じ Class 3 の TCS を病変部位に少なくとも 1 日 1 回塗布することとされ、病変がない場合には TCS を塗布しなくてよいこととされた。顔又は間擦部位（生殖器部等）には治験責任医師等が必要と判断した場合には、低強度の TCS の使用が可能とされた。

¹⁷⁾ 試験期間中、保湿外用薬の使用、定期的なスキンケアの継続、皮膚感染症に対する抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬の使用（必要な場合）は許容された。

¹⁸⁾ 日本人／非日本人が層別因子とされた。

表 20 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団)

		45 mg 群	150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群
全体集団	EASI スコアのベースライン値	24.8±8.3 (50)	27.1±11.2 (51)	27.3±10.9 (52)	26.4±12.6 (51)
	投与 12 週時における EASI スコアのベースラインからの変化量 ^{a)}	-13.9±8.0 (45)	-15.9±10.2 (47)	-15.7±11.2 (48)	-12.2±9.4 (41)
	プラセボ群との差 ^{a), b)} [95%CI]	-2.9±2.0 [-6.8, 1.0]	-4.4±2.0 [-8.2, -0.5]	-4.9±1.9 [-8.8, -1.1]	
	IGA (0/1)達成率 ^{c)}	11.6 (6/50)	19.5 (10/51)	26.7 (13/51)	11.8 (6/50)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{c), d)}	-0.2 [-12.5, 12.1]	7.7 [-6.1, 21.5]	14.8 [-0.0, 29.7]	
日本人部分集団	EASI スコアのベースライン値	27.4±9.7 (6)	29.7±11.7 (6)	28.4±13.7 (7)	33.6±16.1 (6)
	投与 12 週時における EASI スコアのベースラインからの変化量 ^{a)}	-15.7±9.9 (6)	-14.5±7.1 (6)	-15.5±12.5 (7)	-11.1±8.8 (6)
	プラセボ群との差 ^{a), b)} [95%CI]	-3.5±6.0 [-16.1, 9.1]	-3.1±6.0 [-15.6, 9.3]	-4.1±5.8 [-16.1, 8.0]	
	IGA (0/1)達成率 ^{c)}	16.7 (1/6)	16.7 (1/6)	28.6 (2/7)	0 (0/6)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{c), d)}	16.7 [-13.2, 46.5]	16.7 [-13.2, 46.5]	28.6 [-4.9, 62.0]	

EASI スコアのベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（例数）、IGA (0/1) 達成率：%（例数）

a) 併用が禁止された AD 治療を受けた場合にはその時点以降のデータは解析から除外された。

b) 投与群、来院、投与群と来院の交互作用及びベースラインの EASI スコアを共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM。

c) 併用が禁止された AD 治療を受けた場合には、併用禁止治療を受けた直前の値が解析に用いられた。

d) 投与群及びベースラインの IGA（全体集団の解析のみ）を共変量としたロジスティック回帰モデル。

有害事象は、45 mg 群 72.0% (36/50 例)、150 mg 群 68.6% (35/51 例)、300 mg 群 57.7% (30/52 例)、プラセボ群 60.8% (31/51 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。

死亡は 45 mg 群 2.0% (1/50 例、死亡) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 45 mg 群 6.0% (3/50 例〔上部消化管出血、死亡、肝機能異常／胆石症各 1 例〕)、150 mg 群 3.9% (2/51 例〔卵巣嚢胞／子宮ポリープ、喘息各 1 例〕)、プラセボ群 2.0% (1/51 例〔狭心症〕) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、45 mg 群 4.0% (2/50 例)、150 mg 群 5.9% (3/51 例)、プラセボ群 9.8% (5/51 例) に認められた。

副作用は、45 mg 群 24.0% (12/50 例)、150 mg 群 17.6% (9/51 例)、300 mg 群 11.5% (6/52 例)、プラセボ群 17.6% (9/51 例) に認められた。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	45 mg 群 (50 例)	150 mg 群 (51 例)	300 mg 群 (52 例)	プラセボ群 (51 例)
鼻咽頭炎	11 (22.0)	6 (11.8)	12 (23.1)	5 (9.8)
上気道感染	5 (10.0)	5 (9.8)	4 (7.7)	5 (9.8)
頭痛	3 (6.0)	4 (7.8)	4 (7.7)	2 (3.9)
アトピー性皮膚炎	3 (6.0)	3 (5.9)	3 (5.8)	4 (7.8)
下痢	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
歯痛	3 (6.0)	0	0	2 (3.9)
背部痛	2 (4.0)	2 (3.9)	2 (3.8)	0
嘔吐	2 (4.0)	1 (2.0)	0	1 (2.0)
口腔ヘルペス	2 (4.0)	0	0	1 (2.0)
蕁麻疹	2 (4.0)	0	0	1 (2.0)
皮膚細菌感染	2 (4.0)	0	0	0
注射部位内出血	2 (4.0)	0	0	0
結膜炎	1 (2.0)	3 (5.9)	0	2 (3.9)
副鼻腔炎	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (5.8)	1 (2.0)
湿疹	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	2 (3.9)
裂傷	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	0
蜂巣炎	0	2 (3.9)	0	1 (2.0)
咳嗽	0	2 (3.9)	0	1 (2.0)
扁桃炎	0	2 (3.9)	0	0
尿路感染	0	1 (2.0)	0	3 (5.9)
皮膚感染	0	1 (2.0)	0	2 (3.9)
上腹部痛	0	0	2 (3.8)	1 (2.0)
胃腸炎	0	0	2 (3.8)	0
単純ヘルペス	0	0	0	2 (3.9)
サンバーン	0	0	0	2 (3.9)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、45 mg 群 83.3% (5/6 例)、150 mg 群 0% (0/6 例)、300 mg 群 42.9% (3/7 例)、プラセボ群 83.3% (5/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 (45 mg 群 1 例、300 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例)、アトピー性皮膚炎 (プラセボ群 3 例) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 33.3% (2/6 例 [高ビリルビン血症、アトピー性皮膚炎各 1 例]) に認められた。

副作用は、プラセボ群 16.7% (1/6 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1-2 : LP0162-1325 試験/ECZTRA1 試験 [2017 年 5 月～2019 年 7 月]）

Medium potency¹⁹⁾以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない中等症から重症の AD 患者 (表 22) (目標例数 780 例²⁰⁾ [300 mg Q2W 群 585 例、プラセボ群 195 例]) を対象に、プラセボに対する本剤単独投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ドイツ、米国等の 5 の国又は地域で実施された。

¹⁹⁾ 日本の分類では、ミディアムからストロングクラスに相当する。

²⁰⁾ 300 mg Q2W 群を 585 例、プラセボ群を 195 例としたとき、投与 16 週時の IGA (0/1)達成率について、300 mg Q2W 群及びプラセボ群の期待達成率をそれぞれ 30%及び 10%と仮定し、有意水準両側 5%の下で 300 mg Q2W 群とプラセボ群との比較における検出力は 99%超であった。また、投与 16 週時の EASI-75 達成率について、300 mg Q2W 群及びプラセボ群の期待達成率をそれぞれ 40%及び 15%と仮定し、有意水準両側 5%の下で 300 mg Q2W 群とプラセボ群との比較における検出力は 99%超であった。

表 22 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 18 歳以上
2. 1 年以上前に AD と確定診断され、Hanifin and Rajka 診断基準（1980）に基づき AD と確認されている
3. スクリーニング前 1 年以内に外用薬治療で効果不十分（medium potency¹⁹⁾以上の TCS [必要に応じて TCI を併用] を少なくとも 28 日間若しくは添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても寛解又は低疾患活動性 [IGA スコア 2 以下] を達成・維持できていない又は全身療法の治療歴がある）であった患者、又は外用療法が重要な副作用や安全上の理由等により医学的に推奨されない
4. スクリーニング時及びベースライン時の AD の病変が BSA の 10%以上
5. スクリーニング時の EASI スコア 12 以上、かつベースライン時の EASI スコア 16 以上
6. スクリーニング時及びベースライン時の IGA スコア 3 以上
7. ベースライン前 1 週間におけるそう痒 NRS の日内最高値の平均スコアが 4 以上
8. ベースライン前に少なくとも 14 日間、一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用している

<主な除外基準>

1. AD の診断や治療の評価に影響を及ぼす可能性がある活動性皮膚疾患（疥癬、皮膚リンパ腫、乾癬等）を有する
2. AD の重症度評価に影響を及ぼす可能性のある活動性アレルギー性皮膚炎又は刺激性接触皮膚炎を有する
3. ベースライン前 6 週以内における光線療法等の使用、4 週以内における全身性免疫抑制/免疫調節剤（メトトレキサート、シクロスポリン、JAK 阻害薬等）、全身性ステロイド薬等の使用、2 週以内における TCS、TCI 又は外用 PDE4 阻害薬の使用

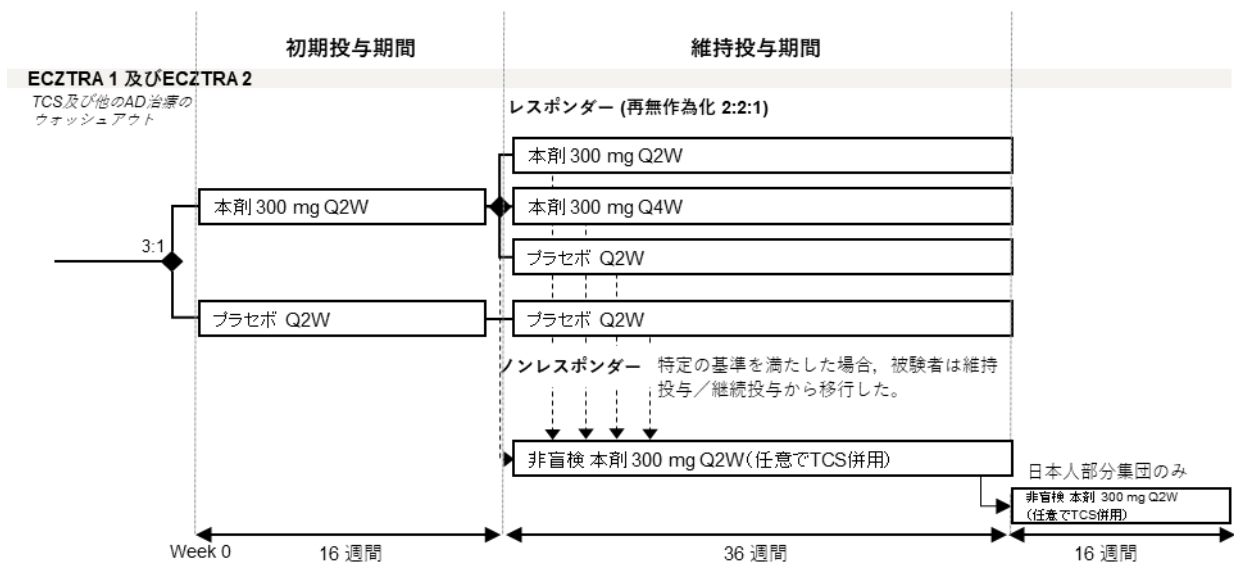


図 1 ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験の試験デザイン

本試験は、初期投与期間（投与 0～16 週）及び維持投与期間（投与 16～52 週）より構成された（図 1）。

初期投与期間の用法・用量は、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することと設定された。維持投与期間の用法・用量は、初期投与期間において 300 mg Q2W 投与群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者は、盲検下で 300 mg Q2W 群、300 mg Q4W 群又はプラセボ群に 2 : 2 : 1 で再度無作為に割り付けられ²¹⁾、52 週まで本剤 300 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で投与することとされた。初期投与期間において、プラセボ群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者は、盲検下でプラセボを Q2W で引き続き投与することとされた。投与 16 週時に IGA (0/1)及び EASI-75 を達成しなかった被験者並びに維持投与期間中に非盲検投与への移行基準²²⁾を満たした被験者は、非盲検下で投与 52 週まで本剤 300 mg

²¹⁾ 地域（北米/日本/欧州）及び投与 16 週時の疾患重症度（IGA スコア 0/1 又は IGA スコア 1 超）が層別因子とされた。

²²⁾ 非盲検投与への移行基準は次のいずれかを満たす場合とされた。①投与 16 週時に IGA スコア 0 であった被験者が維持投与期間中に少なくとも 4 週間にわたり IGA スコア 2 以上かつ EASI-75 未達成であった場合、②投与 16 週時に IGA スコア 1 であった被験者が維持投与期間中に少なくとも 4 週間にわたり IGA スコア 3 以上かつ EASI-75 未達成であった場合、③投与 16 週時に IGA スコア 1 超であった被験者が維持投与期間中に少なくとも 4 週間にわたり EASI-75 未達成であった場合。

を Q2W（必要に応じて TCS を使用）で投与することとされ²³⁾、非盲検下での投与は自己投与も可能とされた。

ベースラインの 14 日以上前から試験期間中一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用することとされた。試験期間中、経口抗ヒスタミン薬、皮膚感染症に対する治療薬の使用は許容されたが、その他の AD に対する治療薬の併用は禁止され、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、治験責任（分担）医師の判断により、救援治療²⁵⁾が可能とされた。

無作為化²⁶⁾された 802 例（300 mg Q2W 群 603 例、プラセボ群 199 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 798 例（300 mg Q2W 群 601 例、プラセボ群 197 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。安全性解析では初回投与時に誤って本剤が投与されたプラセボ群 1 例が 300 mg Q2W 群として取り扱われたことから、安全性解析対象集団は 300 mg Q2W 群 602 例、プラセボ群 196 例であった。

初期投与期間における中止例は 300 mg Q2W 群 8.5%（51/601 例）、プラセボ群 9.1%（18/197 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（300 mg Q2W 群 2.0% [12/601 例]、プラセボ群 3.0% [6/197 例]）、追跡不能（300 mg Q2W 群 1.8% [11/601 例]、プラセボ群 1.0% [2/197 例]）、同意の撤回（300 mg Q2W 群 1.5% [9/601 例]、プラセボ群 3.0% [6/197 例]）等であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 127 例（300 mg Q2W 群 96 例、プラセボ群 31 例）であった。日本人部分集団の初期投与期間における中止例は 300 mg Q2W 群 6.3%（6/96 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（300 mg Q2W 群 1 例）等であった。

有効性について、投与 16 週時における IGA（0/1）達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 23 のとおり、プラセボ群と 300 mg Q2W 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg Q2W 投与の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 23 のとおりであった。

表 23 有効性の主要評価項目の成績（FAS、NRI）

		300 mg Q2W 群	プラセボ群
全体集団	投与 16 週時における IGA（0/1）達成率	15.8 (95/601)	7.1 (14/197)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	8.6 [4.1, 13.1]	
	p 値 ^{b)}	0.002	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	25.0 (150/601)	12.7 (25/197)
日本人部分集団	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	12.1 [6.5, 17.7]	
	p 値 ^{b)}	<0.001	
	投与 16 週時における IGA（0/1）達成率	2.1 (2/96)	0 (0/31)
	プラセボ群との差 [95%CI]	2.0 [-0.8, 4.8]	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	15.6 (15/96)	9.7 (3/31)
	プラセボ群との差 [95%CI]	5.7 [-6.9, 18.4]	

%（例数）、救援治療を受けた被験者はノンレスポnderとされた。

a) 地域（北米／日本／欧州）とベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、地域（北米／日本／欧州）とベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

²³⁾ 必要に応じて、病変部位に対して mild 又は moderate strength の TCS（日本の分類ではミディウムからストロングクラスに相当）又は TCI の使用が許容された。

²⁴⁾ 投与 16 週時に IGA（0/1）及び EASI-75 を達成しなかった日本人被験者のみ、維持投与期間終了後さらに 16 週間（68 週まで）本剤投与を継続することとされた。

²⁵⁾ 救援治療として、可能な限り外用薬治療のみを使用するよう努め、少なくとも 14 日間の外用薬治療を経て十分な反応が認められない被験者のみ全身治療を行うこととされた。被験者が全身性コルチコステロイド又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン等）による救援治療を受ける場合、治験薬投与は直ちに中止することとされた。全身治療薬の最終投与から少なくとも 5 半減期が経過後、治験薬投与の再開が可能とされた。

²⁶⁾ 地域（北米／日本／欧州）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）が層別因子とされた。

初期投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 群 76.4% (460/602 例)、プラセボ群 77.0% (151/196 例) に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 300 mg Q2W 群 3.8% (23/602 例〔アトピー性皮膚炎 4 例、全身性剥脱性皮膚炎 2 例、急性左室不全、蜂巣炎、注射部位反応、喘息、高血圧性脳症、多発骨折／嵌頓臍ヘルニア、心臓副伝導路、上肢骨折、末梢動脈狭窄、自然気胸、鹿角状結石、アルコール中毒、リーシュマニア症、気管支炎、多汗症、好酸球増加症、心房細動各 1 例〕、プラセボ群 4.1% (8/196 例〔気管支炎、喘息、深部静脈血栓症、進行性高血圧、全身性剥脱性皮膚炎、変形性関節症／リウマチ性多発筋痛／変形性脊椎症、慢性閉塞性肺疾患、アトピー性皮膚炎／丹毒各 1 例〕) に認められ、300 mg Q2W 群 7 例（注射部位反応、喘息、全身性剥脱性皮膚炎、リーシュマニア症、気管支炎、多汗症、好酸球増加症各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 群 3.3% (20/602 例)、プラセボ群 4.1% (8/196 例) に認められた。

副作用は、300 mg Q2W 群 31.1% (187/602 例)、プラセボ群 29.6% (58/196 例) に認められた。

表 24 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（初期投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 群 (602 例)	プラセボ群 (196 例)	事象名	300 mg Q2W 群 (602 例)	プラセボ群 (196 例)
アトピー性皮膚炎	156 (25.9)	75 (38.3)	発熱	12 (2.0)	3 (1.5)
ウイルス性上気道感染	139 (23.1)	41 (20.9)	咽頭炎	12 (2.0)	1 (0.5)
結膜炎	43 (7.1)	4 (2.0)	悪心	11 (1.8)	6 (3.1)
そう痒症	32 (5.3)	10 (5.1)	高血圧	11 (1.8)	6 (3.1)
頭痛	28 (4.7)	10 (5.1)	気管支炎	11 (1.8)	5 (2.6)
注射部位反応	24 (4.0)	0	下痢	10 (1.7)	4 (2.0)
インフルエンザ	18 (3.0)	5 (2.6)	リンパ節症	9 (1.5)	5 (2.6)
アレルギー性結膜炎	16 (2.7)	3 (1.5)	口腔ヘルペス	6 (1.0)	4 (2.0)
鼻咽頭炎	15 (2.5)	2 (1.0)	齲歯	3 (0.5)	4 (2.0)
疲労	15 (2.5)	1 (0.5)	例数 (%)		

日本人部分集団の初期投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 群 82.3% (79/96 例)、プラセボ群 87.1% (27/31 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、300 mg Q2W 群 3.1% (3/96 例〔アトピー性皮膚炎 2 例、心房細動 1 例〕) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 群 2.1% (2/96 例)、プラセボ群 3.2% (1/31 例) に認められた。

副作用は、300 mg Q2W 群 33.3% (32/96 例)、プラセボ群 48.4% (15/31 例) に認められた。

表 25 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象（初期投与期間、日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 群 (96 例)	プラセボ群 (31 例)	事象名	300 mg Q2W 群 (96 例)	プラセボ群 (31 例)
アトピー性皮膚炎	51 (53.1)	15 (48.4)	ヘルペス性状湿疹	3 (3.1)	1 (3.2)
ウイルス性上気道感染	11 (11.5)	2 (6.5)	インフルエンザ	3 (3.1)	1 (3.2)
アレルギー性結膜炎	8 (8.3)	0	発熱	3 (3.1)	1 (3.2)
注射部位反応	5 (5.2)	0	眼瞼炎	3 (3.1)	0
毛包炎	3 (3.1)	2 (6.5)	関節痛	3 (3.1)	0
咽頭炎	3 (3.1)	1 (3.2)	喘息	3 (3.1)	0
結膜炎	3 (3.1)	1 (3.2)	齲歯	2 (2.1)	4 (12.9)

例数 (%)

全投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 投与例 77.7% (468/602 例)、300 mg Q4W 投与例 69.7% (53/76 例)、非盲検投与例 (300 mg Q2W+TCS [任意]) 77.3% (435/563 例)、プラセボ投与例 78.4% (181/231 例) に認められ²⁷⁾、主な事象は表 26 のとおりであった。

死亡は認めなかった。

重篤な有害事象は、300 mg Q2W 投与例 4.0% (24/602 例 [アトピー性皮膚炎 4 例、全身性剥脱性皮膚炎 2 例、急性左室不全、蜂巣炎、注射部位反応、喘息、高血圧性脳症、多発骨折/嵌頓臍ヘルニア、心臓副伝導路、上肢骨折、末梢動脈狭窄、自然気胸、鹿角状結石、アルコール中毒、リーシュマニア症、気管支炎、多汗症、好酸球増加症、心房細動、憩室炎各 1 例])、300 mg Q4W 投与例 3.9% (3/76 例 [自然気胸、椎間板突出、喘息/肺炎各 1 例])、非盲検投与例 4.8% (27/563 例 [急性心筋梗塞、浸潤性乳癌、アトピー性皮膚炎各 2 例、高カリウム血症、高血糖、急性心筋梗塞/大動脈弁狭窄、脱水/失神、手根管症候群、血胸、水晶体脱臼、運動失調、卵巣嚢胞破裂、蜂巣炎/静脈血栓症、潰瘍性角膜炎、肝炎、肩回旋筋腱板症候群、好酸球増加症、皮膚筋炎、蜂巣炎、肉芽腫、細菌性胃腸炎、肝障害、膀胱炎、せつ各 1 例])、プラセボ投与例 3.9% (9/231 例 [喘息 2 例、気管支炎、深部静脈血栓症、進行性高血圧、全身性剥脱性皮膚炎、変形性関節症/リウマチ性多発筋痛/変形性脊椎症、慢性閉塞性肺疾患、アトピー性皮膚炎/丹毒各 1 例]) に認められ、300 mg Q2W 投与例 7 例 (注射部位反応、喘息、全身性剥脱性皮膚炎、リーシュマニア症、気管支炎、多汗症、好酸球増加症各 1 例)、非盲検投与例 11 例 (浸潤性乳癌 2 例、蜂巣炎/静脈血栓症、潰瘍性角膜炎、肝炎、好酸球増加症、皮膚筋炎、蜂巣炎、膀胱炎、せつ、アトピー性皮膚炎各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 投与例 3.5% (21/602 例)、300 mg Q4W 投与例 1.3% (1/76 例)、非盲検投与例 3.0% (17/563 例)、プラセボ投与例 3.5% (8/231 例) に認められた。

副作用は、300 mg Q2W 投与例 34.1% (205/602 例)、300 mg Q4W 投与例 28.9% (22/76 例)、非盲検投与例 34.8% (196/563 例)、プラセボ投与例 31.6% (73/231 例) に認められた。

²⁷⁾ 各有害事象は、有害事象発現直前に投与された治験薬によるものとして集計された。各投与例の定義は次のとおり。300 mg Q2W 投与例：初期投与期間の 300 mg Q2W 群の被験者及び維持投与期間の 300 mg Q2W 投与群の被験者、300 mg Q4W 投与例：維持投与期間の 300 mg Q4W 群の被験者、プラセボ投与例：初期投与期間のプラセボ群の被験者及び維持投与期間のプラセボ群の被験者、非盲検投与例：維持投与期間に非盲検下で 300 mg Q2W (必要に応じて TCS 併用) の投与を受けた被験者

表 26 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 投与例 (602 例)	300 mg Q4W 投与例 (76 例)	非盲検投与例 (563 例)	プラセボ投与例 (231 例)
アトピー性皮膚炎	163 (27.1)	14 (18.4)	124 (22.0)	92 (39.8)
ウイルス性上気道感染	147 (24.4)	18 (23.7)	143 (25.4)	46 (19.9)
結膜炎	45 (7.5)	4 (5.3)	41 (7.3)	4 (1.7)
そう痒症	33 (5.5)	4 (5.3)	20 (3.6)	13 (5.6)
頭痛	32 (5.3)	2 (2.6)	22 (3.9)	13 (5.6)
注射部位反応	27 (4.5)	7 (9.2)	28 (5.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	22 (3.7)	3 (3.9)	7 (1.2)	6 (2.6)
アレルギー性結膜炎	19 (3.2)	1 (1.3)	13 (2.3)	5 (2.2)
鼻咽頭炎	15 (2.5)	3 (3.9)	5 (0.9)	4 (1.7)
喘息	15 (2.5)	1 (1.3)	5 (0.9)	3 (1.3)
疲労	15 (2.5)	0	3 (0.5)	1 (0.4)
気管支炎	13 (2.2)	7 (9.2)	14 (2.5)	8 (3.5)
咳嗽	13 (2.2)	3 (3.9)	14 (2.5)	4 (1.7)
咽頭炎	13 (2.2)	2 (2.6)	6 (1.1)	2 (0.9)
鼻炎	13 (2.2)	0	9 (1.6)	5 (2.2)
下痢	12 (2.0)	3 (3.9)	9 (1.6)	4 (1.7)
高血圧	12 (2.0)	2 (2.6)	7 (1.2)	6 (2.6)
単純ヘルペス	12 (2.0)	1 (1.3)	18 (3.2)	1 (0.4)
発熱	12 (2.0)	0	9 (1.6)	3 (1.3)
関節痛	12 (2.0)	0	7 (1.2)	4 (1.7)
不眠症	12 (2.0)	0	6 (1.1)	2 (0.9)
毛包炎	11 (1.8)	3 (3.9)	12 (2.1)	3 (1.3)
悪心	11 (1.8)	0	7 (1.2)	6 (2.6)
上気道感染	10 (1.7)	2 (2.6)	13 (2.3)	4 (1.7)
胃腸炎	10 (1.7)	2 (2.6)	12 (2.1)	5 (2.2)
リンパ節症	9 (1.5)	0	5 (0.9)	5 (2.2)
背部痛	8 (1.3)	4 (5.3)	18 (3.2)	3 (1.3)
注射部位紅斑	8 (1.3)	3 (3.9)	11 (2.0)	2 (0.9)
口腔ヘルペス	7 (1.2)	3 (3.9)	16 (2.8)	4 (1.7)
齲蝕	4 (0.7)	2 (2.6)	9 (1.6)	4 (1.7)
円形脱毛症	3 (0.5)	2 (2.6)	2 (0.4)	0
挫傷	2 (0.3)	2 (2.6)	4 (0.7)	1 (0.4)
肺炎	1 (0.2)	3 (3.9)	0	1 (0.4)
皮膚囊腫	0	2 (2.6)	0	1 (0.4)

例数 (%)

日本人部分集団の全投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 投与例 84.4% (81/96 例)、300 mg Q4W 投与例 62.5% (10/16 例)、非盲検投与例 85.4% (76/89 例)、プラセボ投与例 91.9% (34/37 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、300 mg Q2W 投与例 3.1% (3/96 例〔アトピー性皮膚炎 2 例、心房細動 1 例〕)、非盲検投与例 10.1% (9/89 例〔皮膚筋炎、蜂巣炎、肉芽腫、細菌性胃腸炎、肝障害、膀胱炎、せつ、浸潤性乳癌、アトピー性皮膚炎各 1 例〕) に認められ、非盲検投与例 6 例 (皮膚筋炎、蜂巣炎、膀胱炎、せつ、浸潤性乳癌、アトピー性皮膚炎各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 投与例 3.1% (3/96 例)、非盲検投与例 5.6% (5/89 例)、プラセボ投与例 2.7% (1/37 例) に認められた。

副作用は、300 mg Q2W 投与例 35.4% (34/96 例)、300 mg Q4W 投与例 31.3% (5/16 例)、非盲検投与例 41.6% (37/89 例)、プラセボ投与例 59.5% (22/37 例) に認められた。

表 27 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象（全投与期間、日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 投与例 (96 例)	300 mg Q4W 投与例 (16 例)	非盲検投与例 (89 例)	プラセボ投与例 (37 例)
アトピー性皮膚炎	53 (55.2)	3 (18.8)	20 (22.5)	22 (59.5)
ウイルス性上気道感染	13 (3.5)	1 (6.3)	31 (34.8)	4 (10.8)
アレルギー性結膜炎	9 (9.4)	0	7 (7.9)	1 (2.7)
注射部位反応	5 (5.2)	2 (12.5)	6 (6.7)	0
毛包炎	3 (3.1)	2 (12.5)	5 (5.6)	2 (5.4)
インフルエンザ	3 (3.1)	1 (6.3)	2 (2.2)	1 (2.7)
不眠症	3 (3.1)	0	5 (5.6)	0
咽頭炎	3 (3.1)	0	4 (4.5)	1 (2.7)
ヘルペス性状湿疹	3 (3.1)	0	3 (3.4)	1 (2.7)
眼乾燥	2 (2.1)	0	3 (3.4)	1 (2.7)
結膜炎	3 (3.1)	0	2 (2.2)	1 (2.7)
発熱	3 (3.1)	0	2 (2.2)	1 (2.7)
関節痛	3 (3.1)	0	1 (1.1)	0
アトピー性角結膜炎	3 (3.1)	0	1 (1.1)	0
眼瞼炎	3 (3.1)	0	1 (1.1)	0
喘息	3 (3.1)	0	0	0
齲蝕	2 (2.1)	1 (6.3)	5 (5.6)	4 (10.8)
単純ヘルペス	2 (2.1)	1 (6.3)	5 (5.6)	0
皮膚乳頭腫	2 (2.1)	0	4 (4.5)	1 (2.7)
背部痛	1 (1.0)	2 (12.5)	5 (5.6)	0
胃腸炎	1 (1.0)	1 (6.3)	4 (4.5)	2 (5.4)
外耳炎	1 (1.0)	1 (6.3)	3 (3.4)	0
蕁麻疹	1 (1.0)	0	3 (3.4)	0
ざ瘡	0	0	5 (5.6)	1 (2.7)
歯周炎	0	0	4 (4.5)	0
歯周病	0	0	3 (3.4)	1 (2.7)
蜂巣炎	0	0	3 (3.4)	0
皮膚感染	0	0	3 (3.4)	0

例数 (%)

7.2.2 海外臨床試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1-3 : LP0162-1326 試験／ECZTRA2 試験〔2017 年 6 月～2019 年 8 月〕）

Medium potency¹⁹⁾以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない中等症から重症の AD 患者（表 22）（目標例数 780 例²⁰⁾〔300 mg Q2W 群 585 例、プラセボ群 195 例〕）を対象に、プラセボに対する本剤単独投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、オーストラリア、カナダ等の 9 の国又は地域で実施された。

本試験は ECZTRA1 試験（7.2.1 参照）と同一の試験デザインで実施された²⁸⁾。

無作為化²⁹⁾された 794 例（300 mg Q2W 群 593 例、プラセボ群 201 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 792 例（300 mg Q2W 群 591 例、プラセボ群 201 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。安全性解析では、投与 10 週時に誤って本剤が投与されたプラセボ群 1 例が 300 mg Q2W 群として取り扱われたことから、安全性解析対象集団は 300 mg Q2W 群 592 例、プラセボ群 200 例であった。

初期投与期間における中止例は 300 mg Q2W 群 5.6%（33/591 例）、プラセボ群 10.9%（22/201 例）に認められ、主な中止理由は同意の撤回（300 mg Q2W 群 1.5%〔9/591 例〕、プラセボ群 2.0%〔4/201 例〕）、有害事象（300 mg Q2W 群 1.2%〔7/591 例〕、プラセボ群 2.0%〔4/201 例〕）、有効性の欠如（300 mg Q2W 群 0.8%〔5/591 例〕、プラセボ群 2.0%〔4/201 例〕）等であった。

²⁸⁾ 投与 16 週時の再割付け時の層別因子は、地域（北米／欧州／オーストラリア／韓国）及び投与 16 週時の疾患重症度（IGA スコア 0/1 又は IGA スコア 1 超）とされた。

²⁹⁾ 地域（北米／欧州／オーストラリア／韓国）及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）が層別因子とされた。

有効性について、投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 28 のとおり、プラセボ群と 300 mg Q2W 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

表 28 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

	300 mg Q2W 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	22.2 (131/591)	10.9 (22/201)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	11.1 [5.8, 16.4]	
p 値 ^{b)}	<0.001	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	33.2 (196/591)	11.4 (23/201)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	21.6 [15.8, 27.3]	
p 値 ^{b)}	<0.001	

% (例数)、救援治療を受けた被験者はノンレスポnderとされた。

a) 地域 (北米/欧州/オーストラリア/韓国) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、地域 (北米/欧州/オーストラリア/韓国) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

初期投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 群 61.5% (364/592 例)、プラセボ群 66.0% (132/200 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 300 mg Q2W 群 1.7% (10/592 例 [喘息発作重積、肺炎、希死念慮を有するうつ病、肺塞栓症、十二指腸潰瘍、アトピー性皮膚炎、企図的過量投与、ウイルス性胃腸炎、血管肉腫、皮膚有棘細胞癌各 1 例])、プラセボ群 2.5% (5/200 例 [紅斑/皮膚感染、腹痛、嚢下白内障、毛巣嚢胞、心膜炎各 1 例]) に認められ、300 mg Q2W 群 1 例 (肺炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 群 1.5% (9/592 例)、プラセボ群 1.5% (3/200 例) に認められた。

副作用は、300 mg Q2W 群 25.3% (150/592 例)、プラセボ群 30.5% (61/200 例) に認められた。

表 29 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (初期投与期間、安全性解析対象集団)

事象名	300 mg Q2W 群 (592 例)	プラセボ群 (200 例)	事象名	300 mg Q2W 群 (592 例)	プラセボ群 (200 例)
アトピー性皮膚炎	98 (16.6)	67 (33.5)	不眠症	12 (2.0)	3 (1.5)
上気道感染	59 (10.0)	17 (8.5)	アレルギー性結膜炎	12 (2.0)	2 (1.0)
ウイルス性上気道感染	49 (8.3)	17 (8.5)	喘息	6 (1.0)	5 (2.5)
注射部位疼痛	25 (4.2)	8 (4.0)	感染性皮膚炎	5 (0.8)	5 (2.5)
結膜炎	18 (3.0)	3 (1.5)	インフルエンザ	3 (0.5)	4 (2.0)
頭痛	16 (2.7)	6 (3.0)	口腔ヘルペス	3 (0.5)	4 (2.0)
注射部位反応	15 (2.5)	2 (1.0)	発熱	3 (0.5)	4 (2.0)
皮膚感染	12 (2.0)	11 (5.5)	ヘルペス性状湿疹	2 (0.3)	5 (2.5)
そう痒症	12 (2.0)	5 (2.5)	例数 (%)		

全投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 投与例 64.7% (383/592 例)、300 mg Q4W 投与例 62.9% (56/89 例)、非盲検投与例 67.9% (379/558 例)、プラセボ投与例 69.9% (172/246 例) に認められ ²⁷⁾、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、300 mg Q2W 投与例 1.7% (10/592 例 [喘息発作重積、肺炎、希死念慮を有するうつ病、肺塞栓症、十二指腸潰瘍、アトピー性皮膚炎、企図的過量投与、ウイルス性胃腸炎、血管肉腫、

皮膚有棘細胞癌各1例〕）、300 mg Q4W 投与例 3.4%（3/89 例〔浮動性めまい、統合失調症、乳頭様甲状腺癌各1例〕）、非盲検投与例 2.9%（16/558 例〔アナフィラキシー反応2例、頭部損傷、良性民族性好中球減少症、交通事故、ウイルス性角膜炎、卵巣嚢腫摘出術、顔面骨骨折、光線過敏性反応、ブドウ球菌性菌血症、橈骨骨折、アトピー性皮膚炎、肺炎／喘息、失神／神経学的症状、網膜剥離、医療機器位置異常各1例〕）、プラセボ投与例 2.0%（5/246 例〔紅斑／皮膚感染、腹痛、嚢下白内障、毛嚢嚢胞、心膜炎各1例〕）に認められ、300 mg Q2W 投与例 1 例（肺炎）、非盲検投与例 3 例（良性民族性好中球減少症、ウイルス性角膜炎、アトピー性皮膚炎各1例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 投与例 1.9%（11/592 例）、300 mg Q4W 投与例 1.1%（1/89 例）、非盲検投与例 2.0%（11/558 例）、プラセボ投与例 1.2%（3/246 例）に認められた。

副作用は、300 mg Q2W 投与例 27.7%（164/592 例）、300 mg Q4W 投与例 21.3%（19/89 例）、非盲検投与例 27.6%（154/558 例）、プラセボ投与例 30.5%（75/246 例）に認められた。

表 30 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 投与例 (592 例)	300 mg Q4W 投与例 (89 例)	非盲検投与例 (558 例)	プラセボ投与例 (246 例)
アトピー性皮膚炎	105 (17.7)	14 (15.7)	114 (20.4)	78 (31.7)
上気道感染	66 (11.1)	9 (10.1)	65 (11.6)	22 (8.9)
ウイルス性上気道感染	56 (9.5)	6 (6.7)	58 (10.4)	28 (11.4)
注射部位疼痛	27 (4.6)	0	11 (2.0)	9 (3.7)
結膜炎	23 (3.9)	1 (1.1)	22 (3.9)	6 (2.4)
注射部位反応	19 (3.2)	4 (4.5)	12 (2.2)	2 (0.8)
頭痛	16 (2.7)	2 (2.2)	14 (2.5)	6 (2.4)
そう痒症	14 (2.4)	2 (2.2)	14 (2.5)	7 (2.8)
皮膚感染	14 (2.4)	0	11 (2.0)	12 (4.9)
アレルギー性結膜炎	13 (2.2)	3 (3.4)	10 (1.8)	3 (1.2)
関節痛	12 (2.0)	1 (1.1)	7 (1.3)	3 (1.2)
不眠症	12 (2.0)	0	3 (0.5)	4 (1.6)
リンパ節症	10 (1.7)	2 (2.2)	3 (0.5)	2 (0.8)
咳嗽	9 (1.5)	2 (2.2)	8 (1.4)	2 (0.8)
注射部位紅斑	9 (1.5)	2 (2.2)	6 (1.1)	0
下痢	9 (1.5)	0	14 (2.5)	4 (1.6)
季節性アレルギー	8 (1.4)	4 (4.5)	5 (0.9)	3 (1.2)
胃腸炎	8 (1.4)	3 (3.4)	14 (2.5)	3 (1.2)
喘息	8 (1.4)	3 (3.4)	9 (1.6)	8 (3.3)
背部痛	7 (1.2)	2 (2.2)	9 (1.6)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	7 (1.2)	2 (2.2)	6 (1.1)	2 (0.8)
眼瞼炎	7 (1.2)	2 (2.2)	3 (0.5)	0
鼻咽頭炎	7 (1.2)	2 (2.2)	2 (0.4)	1 (0.4)
感染性皮膚炎	5 (0.8)	1 (1.1)	5 (0.9)	5 (2.0)
インフルエンザ	5 (0.8)	1 (1.1)	4 (0.7)	5 (2.0)
皮膚乳頭腫	4 (0.7)	2 (2.2)	4 (0.7)	0
口腔ヘルペス	4 (0.7)	0	7 (1.3)	7 (2.8)
発熱	4 (0.7)	0	6 (1.1)	5 (2.0)
ヘルペス性状湿疹	3 (0.5)	0	2 (0.4)	6 (2.4)
ALT 増加	2 (0.3)	2 (2.2)	5 (0.9)	1 (0.4)
ざ瘡	2 (0.3)	2 (2.2)	4 (0.7)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.3)	2 (2.2)	1 (0.2)	0
気管支炎	1 (0.2)	3 (3.4)	3 (0.5)	1 (0.4)
鼻出血	1 (0.2)	2 (2.2)	1 (0.2)	0
低比重リボ蛋白増加	1 (0.2)	2 (2.2)	0	2 (0.8)
高カリウム血症	0	2 (2.2)	1 (0.2)	0
パニック発作	0	2 (2.2)	0	0

例数 (%)

7.2.3 海外臨床試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-4 : LP0162-1339 試験／ECZTRA3 試験〔2018 年 2 月～2019 年 6 月〕）

Medium potency¹⁹⁾以上の TCS で効果不十分な中等症から重症の AD 患者（表 31）（目標例数 369 例³⁰⁾〔300 mg Q2W 群 246 例、プラセボ群 123 例〕）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ、ポーランド等の 8 の国又は地域で実施された。

表 31 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 18 歳以上
2. 1 年以上前に AD と確定診断され、Hanifin and Rajka 診断基準（1980）に基づき AD と確認されている
3. スクリーニング前 1 年以内に外用薬治療で効果不十分（medium potency¹⁹⁾以上の TCS〔必要に応じて TCI を併用〕を少なくとも 28 日間若しくは添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても寛解又は低疾患活動性〔IGA スコア 2 以下〕を達成・維持できていない又は全身療法の治療歴がある）であった患者
4. スクリーニング時及びベースライン時の AD の病変が BSA の 10%以上
5. スクリーニング時の EASI スコア 12 以上、かつベースライン時の EASI スコア 16 以上
6. スクリーニング時及びベースライン時の IGA スコア 3 以上
7. ベースライン前 1 週間におけるそう痒 NRS の日内最高値の平均スコアが 4 以上
8. ベースライン前に少なくとも 14 日間一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回使用している

<主な除外基準>

1. AD の診断や治療の評価に影響を及ぼす可能性がある活動性皮膚疾患（疥癬、皮膚リンパ腫、乾癬等）を有する
2. AD の重症度評価に影響を及ぼす可能性のある活動性アレルギー性皮膚炎又は刺激性接触皮膚炎を有する
3. ベースライン前 6 週以内における光線療法等の使用、4 週以内における全身性免疫抑制／免疫調節剤（メトトレキサート、シクロスポリン、JAK 阻害薬等）、全身性ステロイド薬等の使用、2 週以内における TCS、TCI、外用 PDE4 阻害薬、外用 JAK 阻害薬（ECZTRA3 試験のみ）の使用

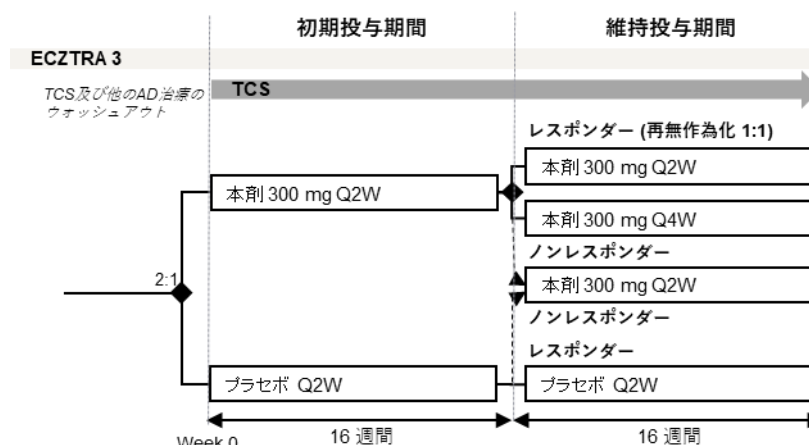


図2 ECZTRA3 試験の試験デザイン

本試験は初期投与期間（投与 0～16 週）及び維持投与期間（投与 16～32 週）より構成された（図 2）。

初期投与期間の用法・用量は、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することと設定された。維持投与期間の用法・用量は、初期投与期間において 300 mg Q2W 投与群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者は、盲検下で 300 mg Q2W 群又は 300 mg Q4W 群に 1:1 で再度無作為割り付けされ³¹⁾、32 週まで本剤 300 mg を Q2W 又は Q4W で投与することとされた。初期投与期間においてプラセボ群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1)又は

³⁰⁾ 300 mg Q2W 群を 246 例、プラセボ群を 123 例としたとき、投与 16 週時の IGA (0/1)達成率について、300 mg Q2W 群及びプラセボ群の期待達成率をそれぞれ 30%及び 15%と仮定し、有意水準両側 5%の下で 300 mg Q2W 群とプラセボ群との比較における検出力は 90%であった。また、投与 16 週時の EASI-75 達成率について、300 mg Q2W 群及びプラセボ群の期待達成率をそれぞれ 40%及び 15%と仮定し、有意水準両側 5%の下で 300 mg Q2W 群とプラセボ群との比較における検出力は 99%超であった。

³¹⁾ 地域（欧州／北米）及び投与 16 週時の疾患重症度（IGA スコア 0/1 又は IGA スコア 1 超）が層別因子とされた。

EASI-75 を達成した被験者は、盲検下でプラセボを Q2W で引き続き投与することとされた。投与 16 週時に IGA (0/1) 及び EASI-75 を達成しなかった被験者は、投与群によらず、本剤 300 mg を Q2W で投与することとされた。

ベースラインの 14 日以上前から試験期間中、一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用することとされ、試験期間中、経口抗ヒスタミン薬、皮膚感染症に対する治療薬の使用は許容された。ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した時点で漸減して中止することとされた³²⁾。また、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、治験責任（分担）医師の判断により、救援治療³³⁾が可能とされた。

無作為化³⁴⁾された 380 例（300 mg Q2W 群 253 例、プラセボ群 127 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 378 例（300 mg Q2W 群 252 例、プラセボ群 126 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

初期投与期間における中止例は、300 mg Q2W 群 6.7%（17/252 例）、プラセボ群 4.8%（6/126 例）に認められ、主な中止理由は、同意の撤回（300 mg Q2W 群 2.4%〔6/252 例〕、プラセボ群 0.8%〔1/126 例〕）、有害事象（300 mg Q2W 群 2.0%〔5/252 例〕、プラセボ群 0.8%〔1/126 例〕）、追跡不能（300 mg Q2W 群 1.6%〔4/252 例〕）であった。

有効性について、投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 32 のとおり、プラセボ群と 300 mg Q2W 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

表 32 有効性の主要評価項目の成績（FAS、NRI）

	300 mg Q2W 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	38.9 (98/252)	26.2 (33/126)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	12.4 [2.9, 21.9]	
p 値 ^{b)}	0.015	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	56.0 (141/252)	35.7 (45/126)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	20.2 [9.8, 30.6]	
p 値 ^{b)}	<0.001	

%（例数）、救援治療を受けた被験者はノンレスポnderとされた。

a) 地域（欧州／北米）とベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、地域（欧州／北米）とベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

初期投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 群 71.4%（180/252 例）、プラセボ群 66.7%（84/126 例）に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、300 mg Q2W 群 0.8%（2/252 例〔胃十二指腸炎、アナフィラキシー反応各 1 例〕）、プラセボ群 3.2%（4/126 例〔帯状疱疹、感染性皮膚炎、気管支痙攣、無菌性髄膜炎各 1 例〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

³²⁾ 病変部位にモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1% クリーム（日本の分類ではベリーストロングクラスに相当）を 1 日 1 回塗布することとされ、皮膚の薄い部位（顔、間擦部、陰部等）等提供された TCS の継続的な投与が安全ではないと考えられる部位では、治験責任（分担）医師の判断のもと、low potency の TCS（日本の分類ではウィークからストロングクラスに相当）又は TCI の使用が許容された。

³³⁾ 救援治療として、可能な限り併用薬とされたモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1% クリーム（日本の分類ではベリーストロングクラスに相当）よりも力価の高い TCS を使用するよう努め、少なくとも 14 日間の外用薬治療を経て十分な反応が認められない被験者のみ全身治療を行うこととされた。被験者が全身性コルチコステロイド又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン等）による救援治療を受ける場合、治験薬投与は直ちに中止することとされた。全身治療薬の最終投与から少なくとも 5 半減期が経過後、治験薬投与の再開が可能とされた。

³⁴⁾ 地域（欧州／北米）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）が層別因子とされた。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 群 2.4% (6/252 例)、プラセボ群 0.8% (1/126 例) に認められた。

副作用は 300 mg Q2W 群 43.3% (109/252 例)、プラセボ群 27.0% (34/126 例) に認められた。

表 33 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（初期投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 群 (252 例)	プラセボ群 (126 例)	事象名	300 mg Q2W 群 (252 例)	プラセボ群 (126 例)
ウイルス性上気道感染	49 (19.4)	14 (11.1)	アレルギー性結膜炎	5 (2.0)	2 (1.6)
結膜炎	28 (11.1)	4 (3.2)	鼻炎	5 (2.0)	2 (1.6)
頭痛	22 (8.7)	6 (4.8)	気管支炎	5 (2.0)	1 (0.8)
上気道感染	19 (7.5)	6 (4.8)	胃腸炎	5 (2.0)	1 (0.8)
注射部位反応	17 (6.7)	0	眼乾燥	5 (2.0)	0
下痢	8 (3.2)	2 (1.6)	注射部位疼痛	5 (2.0)	0
副鼻腔炎	7 (2.8)	1 (0.8)	そう痒症	2 (0.8)	3 (2.4)
アトピー性皮膚炎	6 (2.4)	10 (7.9)	末梢性浮腫	1 (0.4)	3 (2.4)
疲労	6 (2.4)	4 (3.2)	歯痛	1 (0.4)	3 (2.4)
咳嗽	6 (2.4)	3 (2.4)	感染性皮膚炎	0	6 (4.8)
脱毛症	6 (2.4)	1 (0.8)	爪囲炎	0	3 (2.4)
喘息	5 (2.0)	4 (3.2)	例数 (%)		

全投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 投与例 77.0% (255/331 例)、300 mg Q4W 投与例 59.4% (41/69 例)、プラセボ投与例 76.2% (96/126 例) に認められ³⁵⁾、主な事象は表 34 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 300 mg Q2W 投与例 2.1% (7/331 例〔虫垂炎、クロストリジウム菌性胃腸炎／低血糖、靱帯断裂、胃十二指腸炎、手首関節骨折、うつ病、アナフィラキシー反応各 1 例〕)、プラセボ投与例 4.0% (5/126 例〔浸潤性乳管癌、帯状疱疹、気管支痙攣、感染性皮膚炎、無菌性髄膜炎各 1 例〕) に認められ、300 mg Q2W 投与例 1 例（クロストリジウム菌性胃腸炎）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 投与例 2.7% (9/331 例)、300 mg Q4W 投与例 1.4% (1/69 例)、プラセボ投与例 1.6% (2/126 例) に認められた。

副作用は 300 mg Q2W 投与例 47.4% (157/331 例)、300 mg Q4W 投与例 23.2% (16/69 例)、プラセボ投与例 30.2% (38/126 例) に認められた。

³⁵⁾ 各有害事象は、有害事象発現直前に投与された治験薬によるものとして集計された。各投与例の定義は次のとおり。300 mg Q2W 投与例：初期投与期間の 300 mg Q2W 群の被験者及び維持投与期間の 300 mg Q2W 投与群の被験者、300 mg Q4W 投与例：維持投与期間の 300 mg Q4W 群の被験者、プラセボ投与例：初期投与期間のプラセボ群の被験者及び維持投与期間のプラセボ群の被験者

表 34 いずれかの群で2%以上認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 投与例 (331 例)	300 mg Q4W 投与例 (69 例)	プラセボ投与例 (126 例)
ウイルス性上気道感染	80 (24.2)	9 (13.0)	20 (15.9)
結膜炎	37 (11.2)	0	5 (4.0)
頭痛	32 (9.7)	5 (7.2)	6 (4.8)
上気道感染	32 (9.7)	3 (4.3)	8 (6.3)
注射部位反応	24 (7.3)	4 (5.8)	0
アトピー性皮膚炎	19 (5.7)	1 (1.4)	12 (9.5)
下痢	15 (4.5)	1 (1.4)	4 (3.2)
咳嗽	13 (3.9)	2 (2.9)	3 (2.4)
口腔ヘルペス	12 (3.6)	4 (5.8)	1 (0.8)
疲労	10 (3.0)	0	4 (3.2)
アレルギー性結膜炎	9 (2.7)	1 (1.4)	2 (1.6)
副鼻腔炎	9 (2.7)	1 (1.4)	2 (1.6)
口腔咽頭痛	9 (2.7)	1 (1.4)	2 (1.6)
単純ヘルペス	9 (2.7)	0	3 (2.4)
腹痛	9 (2.7)	0	1 (0.8)
気管支炎	8 (2.4)	2 (2.9)	2 (1.6)
喘息	8 (2.4)	0	5 (4.0)
インフルエンザ	8 (2.4)	0	2 (1.6)
悪心	7 (2.1)	4 (5.8)	1 (0.8)
眼そう痒症	7 (2.1)	0	0
注射部位疼痛	7 (2.1)	0	0
胃腸炎	6 (1.8)	2 (2.9)	1 (0.8)
高血圧	6 (1.8)	2 (2.9)	1 (0.8)
鼻炎	6 (1.8)	0	4 (3.2)
歯痛	5 (1.5)	0	3 (2.4)
浮動性めまい	4 (1.2)	2 (2.9)	0
そう痒症	4 (1.2)	1 (1.4)	3 (2.4)
季節性アレルギー	3 (0.9)	3 (4.3)	1 (0.8)
消化不良	3 (0.9)	2 (2.9)	0
末梢性浮腫	3 (0.9)	0	3 (2.4)
感染性皮膚炎	2 (0.6)	0	6 (4.8)
不適切な薬剤投与計画	0	2 (2.9)	1 (0.8)
蛋白尿	0	2 (2.9)	0
爪囲炎	0	0	3 (2.4)

例数 (%)

7.2.4 国内臨床試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-6 : LP0162-1343 試験／ECZTRA8 試験〔2020 年 10 月～2021 年 7 月〕）

Medium potency¹⁹⁾以上の TCS で効果不十分な中等症から重症の日本人 AD 患者（表 31）（目標例数 100 例）を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することと設定された。ベースラインの 14 日以上前から試験期間中、一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用することとされ、試験期間中、経口抗ヒスタミン薬、皮膚感染症に対する治療薬の使用は許容された。ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した時点で漸減して中止することとされた³²⁾。また、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、治験責任（分担）医師の判断により、救援治療³³⁾が可能とされた。

無作為化³⁶⁾され、治験薬が 1 回以上投与された 106 例（300 mg Q2W 群 53 例、プラセボ群 53 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 16 週までの中止例は、プラセボ群 1.9%（1/53 例〔転居〕）に認められた。

³⁶⁾ ベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）が層別因子とされた。

有効性について、投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、結果は表 35 のとおりであった。

表 35 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

	300 mg Q2W 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	32.1 (17/53)	26.4 (14/53)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	5.7 [−11.2, 22.5]	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	71.7 (38/53)	56.6 (30/53)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	15.1 [−2.9, 33.0]	

% (例数)、救援治療を受けた被験者はノンレスポnderとされた。

a) ベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

有害事象は、300 mg Q2W 群 71.7% (38/53 例)、プラセボ群 64.2% (34/53 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は 300 mg Q2W 群 26.4% (14/53 例)、プラセボ群 15.1% (8/53 例) に認められた。

表 36 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	300 mg Q2W 群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)
ざ瘡	6 (11.3)	4 (7.5)
注射部位反応	5 (9.4)	0
上咽頭炎	3 (5.7)	5 (9.4)
注射部位紅斑	3 (5.7)	0
発熱	3 (5.7)	0
季節性アレルギー	3 (5.7)	0
蕁麻疹	2 (3.8)	2 (3.8)
便秘	2 (3.8)	1 (1.9)
背部痛	2 (3.8)	1 (1.9)
胃炎	2 (3.8)	0
麦粒腫	2 (3.8)	0
蜂巣炎	1 (1.9)	2 (3.8)
アトピー性皮膚炎	0	2 (3.8)
失神寸前の状態	0	2 (3.8)

例数 (%)

7.2.5 長期継続試験 (CTD 5.3.5.2 : LP0162-1337 試験/ECZTEND 試験 (日本人成績のみ) [2018 年 9 月～継続中 (20 年 月データカットオフ)])

AD 患者を対象とした先行する 9 試験³⁷⁾の投与期間を完了した成人 (18 歳以上) 及び青少年 (12～18 歳) AD 患者 (目標例数約 1,600 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、米国、ドイツ等の 11 の国又は地域で実施された。20 年 月データカットオフの中間解析では ECZTRA1 試験から移行した日本人成人 AD 患者のみが解析対象とされた。

用法・用量は、本剤 300 mg を Q2W で最長 5 年間皮下投与することと設定された。試験期間中、一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用することとされ、TCS (日本の分類ではベリーストロングクラスに相当) 又は TCI を治験担当医師の判断で使用することが可能とされた。

³⁷⁾ AD 患者を対象とした臨床試験 (ECZTRA1 試験、ECZTRA2 試験、LP0162-1334 (ECZTRA6 試験: 青少年 AD 患者を対象とした単独投与試験)、ECZTRA3 試験、LP0162-1341 (ECZTRA5 試験: ワクチンに対する免疫応答への影響を評価した試験)、LP0162-1342 (ECZTRA4 試験: 成人 AD 患者を対象とした薬物相互作用試験)、ECZTRA8 試験、LP0162-1346 (ECZTRA7: 経口シクロスポリンでコントロール不良又は禁忌の AD 患者を対象とした TCS 併用試験) 及び TRA-WEI-0015-I 試験: 医師主導治験)

試験開始後 3 回目の来院までの期間に自己投与のトレーニングが実施され、自己投与が可能と判断された被験者は、以降は自己投与が可能とされた³⁸⁾。

ECZTRA1 試験から移行した日本人 AD 患者 86 例が治験薬を 1 回以上投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性解析対象集団とされた。

カットオフ日までの中止例は、11.6% (10/86 例) に認められ、主な中止理由は有効性の欠如 (3 例) 等であった。

有害事象は、本剤投与例 82.6% (71/86 例) に認められ、主な事象は表 37 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 8.1% (7/86 例 [睡眠時無呼吸症候群、挫傷、易刺激性、アトピー性白内障、細菌性関節炎、アトピー性皮膚炎、白内障各 1 例]) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤投与例 29.1% (25/86 例) に認められた。

表 37 3%以上に認められた有害事象 (日本人部分集団、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (86 例)	事象名	本剤投与例 (86 例)	事象名	本剤投与例 (86 例)
ウイルス性上気道感染	22 (25.6)	アレルギー性結膜炎	5 (5.8)	麦粒腫	3 (3.5)
アトピー性皮膚炎	22 (25.6)	上気道の炎症	4 (4.7)	膿痂疹	3 (3.5)
インフルエンザ	7 (8.1)	気管支炎	4 (4.7)	歯周炎	3 (3.5)
齲歯	7 (8.1)	単純ヘルペス	4 (4.7)	歯髄炎	3 (3.5)
関節痛	6 (7.0)	足部白癬	4 (4.7)	挫傷	3 (3.5)
毛包炎	6 (7.0)	アトピー性白内障	3 (3.5)	肝機能検査異常	3 (3.5)
ヘルペス性状湿疹	5 (5.8)	便秘	3 (3.5)	椎間板突出	3 (3.5)
带状疱疹	5 (5.8)	下痢	3 (3.5)	アレルギー性鼻炎	3 (3.5)
皮膚乳頭腫	5 (5.8)	発熱	3 (3.5)	ざ瘡	3 (3.5)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

以下の点から、中等症から重症の AD 患者に対する本剤単独投与時の有効性の検証を目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (ECZTRA1 試験) 成績に加えて、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅲ相試験成績等に基づき臨床データパッケージを構築し、日本人 AD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。なお、本邦で実施した TCS 併用試験 (ECZTRA8 試験) は、本試験計画を作成する時点で、日本人 AD 患者を含む ECZTRA1 試験において本剤単独投与時の有効性が検証され、日本人部分集団と全体集団で一貫した成績が得られていたこと、また海外で実施した ECZTRA3 試験において TCS 併用下での本剤の有効性が検証されていたことを踏まえ、本試験は、TCS 併用下で日本人 AD 患者に対する本剤の有効性が ECZTRA3 試験の結果と同様であることを確認する目的で実施することとした。

- 本剤の開発計画時点において、本邦では日本皮膚科学会の診療ガイドラインに基づき AD の診断が行われ、国際的には Hanifin and Rajka の診断基準が最も使用されていたが、国内外で AD の診断基準に本質的な違いはない (AD 診療ガイドライン 2016、Acta Derm-Venereol Suppl 1980; 92: 44-7、J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51)。また、国内外の診療ガイドラインでは、AD に対する薬物療

³⁸⁾ 先行する試験において自己投与を行った被験者は、ベースライン時より自己投与可能とされた。

法の基本は保湿外用薬の継続的な使用の下での TCS を主とした抗炎症外用薬の使用であり、これらの外用療法で効果不十分な場合に全身療法を考慮するとされており、AD の治療体系についても国内外で同様である（AD 診療ガイドライン 2016、J Eur Acad Dermatol Venereol 2012a; 26: 1045-60、J Eur Acad Dermatol Venereol 2012b; 26: 1176-93、J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51）。

- ・ 日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験において、本剤皮下投与時の曝露量は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたものの、当該曝露量の差異は体重の違いによるものであり、本剤の薬物動態に明らかな民族差はないと考えられる（6.R.1 参照）。
- ・ 中等症から重症の AD 患者対象の国際共同第Ⅱ相試験（D2213C00001 試験）において、日本人部分集団と全体集団で本剤の有効性及び安全性に大きな違いは認められていない（7.2.1 参照）。

日本人が参加した国際共同試験を含む第Ⅲ相試験で検討する「対象患者」、「有効性評価項目及び評価時期」、「用法・用量」及び「併用薬」については、以下のとおり設定することとした。

● 対象患者

上述した治療体系を踏まえ、第Ⅲ相試験（ECZTRA1 試験、ECZTRA2 試験、ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験）では、全身療法が必要な AD 患者として、TCS で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴があり、一定の疾患活動性を有する患者を対象とすることとし、加えて、ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験では安全性上の理由等から外用療法が推奨されない患者も対象とした。

● 有効性評価項目及び評価時期

主要評価項目は、皮膚病変の評価指標として AD の薬剤開発で国内外において一般的に用いられている IGA 及び EASI の 2 つを設定し、主要評価項目の評価時期は、第Ⅱ相試験（D2213C00001 試験）の試験成績等を踏まえ、投与 16 週時と設定した。また、AD の重要な自覚症状であるそう痒に対する評価指標として、AD 患者における包括的なかゆみの重症度評価尺度とされているそう痒 NRS スコアを副次評価項目として設定した。

● 用法・用量

中等症から重症の AD 患者を対象に、TCS 併用下での本剤の用量反応関係（45 mg Q2W、150 mg Q2W、300 mg Q2W）を検討した国際共同第Ⅱ相試験（7.1.1 参照）において、主要評価項目を含む複数の有効性評価項目で改善の程度が高かった 300 mg Q2W を第Ⅲ相試験の用法・用量の基本とし、より早期に血中薬物濃度が定常状態に到達できるよう、初回投与時に 600 mg の負荷投与を行うこととした。また、投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成した被験者に対して、より少ない投与回数で効果を維持することが可能であるかを検討するため、300 mg Q4W 投与への切替え群を設定した。

● 併用薬

AD の治療は、保湿外用薬の継続使用が基本とされていることから、第Ⅲ相試験では基礎治療としてベースライン時の 14 日以上前から試験期間中保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用することとした。TCS 併用試験である ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験ではさらに、ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した場合には中止することとした。なお、すべての試験において、必要に応じて経口抗ヒスタミン薬の併用や皮膚感染症に対する治療薬の使用を許容した。

機構は、以上の説明を了承し、提出された臨床データパッケージより本剤の AD 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

TCS で効果不十分、AD に対する全身療法の治療歴がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者を対象に本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験（7.2.1 及び 7.2.2 参照）において、co-primary endpoint である投与 16 週時の IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率について、プラセボ群と 300 mg Q2W 群との対比較でいずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg Q2W 投与の優越性が検証された（表 23 及び表 28）。他の項目等を含めた ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験における主な有効性評価項目の成績は表 38 のとおりであり、いずれの試験及び評価項目についても、投与期間を通じて 300 mg Q2W 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

ECZTRA1 試験における日本人部分集団の co-primary endpoint の成績は表 23、その他の主な有効性評価項目の成績は表 38 のとおりであり、全体集団と比較して日本人部分集団において各評価項目の投与群間差に小さい傾向が認められたものの、いずれの評価項目、評価時点においても、概ね 300 mg Q2W 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。日本人部分集団で投与群間差が小さくなった要因として、明確ではないものの、ベースラインの疾患重症度が高いと本剤の効果が小さくなる傾向が全体集団で認められており（表 39）、組み入れられた日本人部分集団では、ベースラインの疾患重症度が全体集団と比較して高かったこと（表 40）等が影響した可能性が考えられる。

表 38 単独投与試験（ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験）における主な有効性評価項目の成績（FAS、NRI）

評価項目	週数	ECZTRA1 試験（国際共同試験）				ECZTRA2 試験（海外試験）	
		全体集団		日本人部分集団		300 mg Q2W 群	プラセボ群
		300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
IGA (0/1) 達成率	2 週	1.2 (7/601)	2.0 (4/197)	0 (0/96)	0 (0/31)	1.2 (7/591)	0.5 (1/201)
	4 週	4.0 (24/601)	2.0 (4/197)	0 (0/96)	0 (0/31)	5.1 (30/591)	0.5 (1/201)
	8 週	8.8 (53/601)	4.6 (9/197)	2.1 (2/96)	0 (0/31)	11.8 (70/591)	2.0 (4/201)
	16 週（※）	15.8 (95/601)	7.1 (14/197)	2.1 (2/96)	0 (0/31)	22.2 (131/591)	10.9 (22/201)
EASI-75 達成率	2 週	4.7 (28/601)	4.6 (9/197)	2.1 (2/96)	6.5 (2/31)	4.6 (27/591)	1.0 (2/201)
	4 週	12.1 (73/601)	7.6 (15/197)	11.5 (11/96)	6.5 (2/31)	13.7 (81/591)	3.0 (6/201)
	8 週	22.3 (134/601)	12.7 (25/197)	20.8 (20/96)	6.5 (2/31)	26.2 (155/591)	7.0 (14/201)
	16 週（※）	25.0 (150/601)	12.7 (25/197)	15.6 (15/96)	9.7 (3/31)	33.2 (196/591)	11.4 (23/201)
EASI-50 達成率	2 週	17.3 (104/601)	9.6 (19/197)	18.8 (18/96)	6.5 (2/31)	17.8 (105/591)	6.0 (12/201)
	4 週	33.3 (200/601)	16.2 (32/197)	31.3 (30/96)	12.9 (4/31)	31.6 (187/591)	10.0 (20/201)
	8 週	40.4 (243/601)	21.3 (42/197)	33.3 (32/96)	6.5 (2/31)	45.0 (266/591)	16.9 (34/201)
	16 週	41.6 (250/601)	21.3 (42/197)	25.0 (24/96)	12.9 (4/31)	49.9 (295/591)	20.4 (41/201)
EASI-90 達成率	2 週	0.5 (3/601)	2.0 (4/197)	0 (0/96)	3.2 (1/31)	1.2 (7/591)	0 (0/201)
	4 週	3.5 (21/601)	2.0 (4/197)	2.1 (2/96)	3.2 (1/31)	4.6 (27/591)	0 (0/201)
	8 週	8.7 (52/601)	2.5 (5/197)	6.3 (6/96)	3.2 (1/31)	10.3 (61/591)	2.0 (4/201)
	16 週	14.5 (87/601)	4.1 (8/197)	6.3 (6/96)	6.5 (2/31)	18.3 (108/591)	5.5 (11/201)
そう痒 NRS ≥ 4 改善達成率	2 週	4.9 (29/594)	2.1 (4/194)	3.1 (3/96)	0 (0/31)	4.5 (26/575)	2.0 (4/200)
	4 週	7.7 (46/594)	2.1 (4/194)	4.2 (4/96)	0 (0/31)	10.8 (62/575)	4.5 (9/200)
	8 週	17.3 (103/594)	6.7 (13/194)	7.3 (7/96)	0 (0/31)	18.3 (105/575)	9.0 (18/200)
	16 週	20.0 (119/594)	10.3 (20/194)	8.3 (8/96)	3.2 (1/31)	25.0 (144/575)	9.5 (19/200)

%（例数）、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点の成績

表 39 ECZTRA1 試験におけるベースラインの疾患重症度別の有効性評価項目の成績 (FAS、NRI)

	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率		投与 16 週時における EASI-75 達成率	
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
ベースラインの疾患重症度				
IGA スコア 3	24.0 (71/296)	10.5 (10/95)	33.1 (98/296)	14.7 (14/95)
IGA スコア 4	7.9 (24/305)	3.9 (4/102)	17.0 (52/305)	10.8 (11/102)

% (例数)

表 40 ECZTRA1 試験における地域別の被験者背景 (FAS)

	日本		北米		欧州	
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
ベースラインの疾患活動性						
IGA スコア 4 の割合	65.6 (63/96)	67.7 (21/31)	36.2 (54/149)	37.5 (18/48)	52.8 (188/356)	53.4 (63/118)
EASI スコア	39.3±15.9 (96)	42.3±13.9 (31)	28.0±11.4 (149)	29.5±15.1 (48)	32.1±13.3 (356)	31.8±12.4 (118)

IGA スコア : % (例数) 、EASI スコア : 平均値±標準偏差 (例数)

また、TCS で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴がある AD 患者を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討した ECZTRA3 試験 (7.2.3 参照) において、co-primary endpoint である投与 16 週時の IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率について、プラセボ群と 300 mg Q2W 群との対比較でいずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg Q2W 投与の優越性が検証された (表 32)。他の項目を含めた ECZTRA3 試験における投与 16 週時までの主な有効性評価項目は表 41 のとおりであり、いずれの評価項目においても投与期間を通じて 300 mg Q2W 群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。

ECZTRA3 試験と同様の結果が得られることを確認する目的の日本人 AD 患者を対象とした本剤 300 mg Q2W 投与の有効性をプラセボと比較した ECZTRA8 試験における投与 16 週時までの主な有効性評価項目は表 41 のとおりであった。ECZTRA3 試験と比較して特に投与初期においてプラセボ群の反応性が高い傾向を認め、また、一部の評価項目において群間差が小さい傾向が認められたものの、主要評価時点における各評価項目では、そう痒 NRS ≥ 4 改善達成率を除き、概ね 300 mg Q2W 群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。明確な理由は不明なものの、当該傾向が示された要因として、ECZTRA8 試験のベースライン時の疾患重症度が ECZTRA3 試験と比較して高かったこと (表 42)、ECZTRA8 試験で TCS 使用量が多かったこと (表 43³⁹⁾) 等が影響した可能性が考えられる。また、かゆみに対する有効性について、ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験におけるベースラインのそう痒 NRS スコア (平均値±標準偏差) はそれぞれ 7.74±1.507 及び 7.71±1.513 であり、事後的な解析ではあるものの、そう痒 NRS ≥ 4 改善より大きな改善が必要と考えられるそう痒 NRS が 2 以下となった被験者の割合 (そう痒 NRS ≤ 2 達成率) は、ECZTRA8 試験においても ECZTRA3 試験と同様、投与 2 週以降から一貫して 300 mg Q2W 群でプラセボ群を上回る傾向が認められていた。以上から、かゆみに対する有効性も含め、日本人を対象とした ECZTRA8 試験において、TCS 併用下での本剤の有効性を検証する目的で実施された ECZTRA3 試験で認められた成績を否定する成績は得られていない。

³⁹⁾ 未返却の TCS はすべて使われなかったと仮定した場合も同様の傾向を認めた。

表 41 TCS 併用試験（ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験）における主な有効性評価項目の成績（FAS、NRI）

評価項目	週数	ECZTRA3 試験（海外試験）		ECZTRA8 試験（国内試験）	
		300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
IGA (0/1) 達成率	2 週	5.2 (13/252)	2.4 (3/126)	1.9 (1/53)	9.4 (5/53)
	4 週	13.9 (35/252)	11.9 (15/126)	3.8 (2/53)	18.9 (10/53)
	8 週	24.6 (62/252)	15.9 (20/126)	22.6 (12/53)	18.9 (10/53)
	16 週（※）	38.9 (98/252)	26.2 (33/126)	32.1 (17/53)	26.4 (14/53)
EASI-75 達成率	2 週	16.7 (42/252)	11.1 (14/126)	15.1 (8/53)	22.6 (12/53)
	4 週	29.4 (74/252)	23.8 (30/126)	32.1 (17/53)	43.4 (23/53)
	8 週	47.2 (119/252)	31.7 (40/126)	47.2 (25/53)	50.9 (27/53)
	16 週（※）	56.0 (141/252)	35.7 (45/126)	71.7 (38/53)	56.6 (30/53)
EASI-50 達成率	2 週	38.9 (98/252)	34.1 (43/126)	54.7 (29/53)	67.9 (36/53)
	4 週	58.7 (148/252)	47.6 (60/126)	73.6 (39/53)	77.4 (41/53)
	8 週	73.4 (185/252)	58.7 (74/126)	84.9 (45/53)	81.1 (43/53)
	16 週	79.4 (200/252)	57.9 (73/126)	84.9 (45/53)	79.2 (42/53)
EASI-90 達成率	2 週	3.2 (8/252)	2.4 (3/126)	1.9 (1/53)	9.4 (5/53)
	4 週	10.3 (26/252)	7.1 (9/126)	9.4 (5/53)	18.9 (10/53)
	8 週	21.8 (55/252)	11.9 (15/126)	20.8 (11/53)	28.3 (15/53)
	16 週	32.9 (83/252)	21.4 (27/126)	45.3 (24/53)	30.2 (16/53)
そう痒 NRS ≥ 4 改善 達成率	2 週	18.9 (47/249)	15.1 (19/126)	32.1 (17/53)	37.7 (20/53)
	4 週	31.3 (78/249)	23.0 (29/126)	50.9 (27/53)	50.9 (27/53)
	8 週	41.0 (102/249)	29.4 (37/126)	54.7 (29/53)	56.6 (30/53)
	16 週	45.4 (113/249)	34.1 (43/126)	64.2 (34/53)	67.9 (36/53)
そう痒 NRS ≤ 2 達成率	2 週	9.6 (24/251)	3.2 (4/126)	18.9 (10/53)	5.7 (3/53)
	4 週	14.3 (36/251)	8.7 (11/126)	28.3 (15/53)	7.5 (4/53)
	8 週	20.3 (51/251)	13.5 (17/126)	32.1 (17/53)	20.8 (11/53)
	16 週	27.9 (70/251)	17.5 (22/126)	45.3 (24/53)	30.2 (16/53)

%（例数）、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点の成績

表 42 ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験における被験者背景

	ECZTRA3 試験（海外試験）		ECZTRA8 試験（国内試験）	
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
ベースラインの疾患重症度				
IGA スコア 4 の割合	45.8 (116/253)	47.2 (60/127)	56.6 (30/53)	56.6 (30/53)
EASI スコア	28.8 $\pm$ 12.0 (252)	30.4 $\pm$ 12.8 (126)	37.1 $\pm$ 15.7 (53)	32.3 $\pm$ 12.3 (53)
BSA	47.6 $\pm$ 23.3 (253)	49.0 $\pm$ 25.9 (127)	66.6 $\pm$ 20.7 (53)	64.4 $\pm$ 18.5 (53)

IGA スコア：%（例数）、EASI スコア及び BSA：平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

表 43 ECZTRA8 試験及び ECZTRA3 試験の初期投与期間における TCS 使用量^{a)}（FAS）

	ECZTRA3 試験（海外試験）		ECZTRA8 試験（国内試験）	
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群
1～2 週	15.8 [13.1, 19.0] (250)	19.7 [15.1, 25.5] (125)	39.9 [30.8, 51.6] (53)	34.9 [26.9, 45.2] (53)
3～4 週	10.9 [8.9, 13.3] (248)	12.8 [9.6, 17.0] (121)	21.4 [16.1, 28.3] (53)	23.5 [17.7, 31.2] (51)
5～6 週	9.7 [7.9, 12.0] (245)	11.8 [8.8, 15.8] (118)	19.7 [14.9, 25.9] (53)	23.9 [18.1, 31.4] (51)
7～8 週	7.1 [5.7, 8.8] (240)	12.1 [9.0, 16.2] (114)	15.4 [11.2, 20.9] (53)	20.5 [15.0, 27.8] (51)
9～10 週	6.6 [5.3, 8.2] (236)	11.7 [8.7, 15.6] (113)	15.9 [11.7, 21.6] (53)	22.0 [16.2, 29.9] (50)
11～12 週	4.9 [3.9, 6.0] (234)	9.7 [7.2, 12.9] (110)	15.6 [11.5, 21.1] (53)	21.1 [15.6, 28.4] (49)
13～14 週	5.0 [4.0, 6.2] (232)	11.0 [8.2, 14.5] (108)	15.3 [11.3, 20.6] (53)	20.7 [15.3, 27.8] (49)
15～16 週	4.4 [3.5, 5.4] (229)	9.2 [6.9, 12.2] (108)	13.2 [9.6, 18.0] (53)	21.4 [15.6, 29.2] (49)

調整済み幾何平均値 [95%CI]（例数）、単位：g

TCS 使用量に+1 した値の対数変換値に対して、投与群と時点の交互作用項、ベースライン時の IGA 値及び地域（欧州／北米）（ECZTRA3 試験のみ）を共変量とし、時点間の共分散構造として無構造を仮定した反復測定モデルにより推定し、その推定値に対して指数変換を行った値

a) 未返却の TCS はすべて使用されたと仮定。

長期投与時の有効性について、ECZTRA1 試験、ECZTRA2 試験及び ECZTRA3 試験において投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者における、以降 52 週（ECZTRA1 及び ECZTRA2 試験）又は 32 週（ECZTRA3 試験）まで本剤 300 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボの投与を受けた際の、投与 52 週又は 32 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 達成を維持した被験者の割合は表 44 のとおりであり、

投与継続例において、一定程度、効果が維持されていた。また、ECZTRA1 試験でプラセボ群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成せず、非盲検下で投与 52 週⁴⁰⁾まで本剤 300 mg を Q2W（必要に応じて TCS を使用）で投与することとされた被験者において、投与 16 週以降、本剤を 300 mg Q2W（必要に応じて TCS を使用）で長期投与したときの成績は表 45 のとおりであった。

表 44 ECZTRA1 試験、ECZTRA2 試験及び ECZTRA3 試験における長期投与時の有効性（FAS）

	300 mg Q2W 投与例		300 mg Q4W 投与例		プラセボ投与例	
	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率
ECZTRA1 試験 ^{a)}	51.3 (20/39)	59.6 (28/47)	38.9 (14/36)	49.1 (28/57)	47.4 (9/19)	33.3 (10/30)
ECZTRA2 試験 ^{a)}	59.3 (32/54)	55.8 (43/77)	44.9 (22/49)	51.4 (38/74)	25.0 (7/28)	21.4 (9/42)
ECZTRA3 試験 ^{b)}	89.6 (43/48)	92.5 (62/67)	77.6 (38/49)	90.8 (59/65)	60.6 (20/33)	77.5 (31/40)

%（例数）

a) 初期投与期間の本剤群で投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成し、以降、本剤を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で投与された被験者の成績

b) 300 mg Q2W 投与例及び 300 mg Q4W 投与例は、初期投与期間の本剤群で投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成し、以降、本剤を Q2W 又は Q4W で投与された被験者の成績。プラセボ投与例は、初期投与期間のプラセボ群で投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成し、以降、プラセボを投与された被験者の成績

表 45 ECZTRA1 試験のプラセボから非盲検投与に移行した被験者における長期投与時の有効性^{a)}

週数 (本剤投与期間)	IGA (0/1)達成率 ^{b), c)}		IGA (0/1/2)達成率 ^{b), d)}		EASI-75 達成率 ^{b)}	
	全体集団 (143 例)	日本人部分集団 (25 例)	全体集団 (143 例)	日本人部分集団 (25 例)	全体集団 (143 例)	日本人部分集団 (25 例)
32 週 (16 週間)	21.0 (30/143)	0 (0/25)	25.9 (37/143)	4.0 (1/25)	37.8 (54/143)	24.0 (6/25)
40 週 (24 週間)	26.6 (38/143)	4.0 (1/25)	34.3 (49/143)	12.0 (3/25)	50.4 (72/143)	28.0 (7/25)
52 週 (36 週間)	27.3 (39/143)	4.0 (1/25)	37.1 (53/143)	12.0 (3/25)	46.2 (66/143)	28.0 (7/25)
68 週 (52 週間)	—	12.0 (3/25)	—	20.0 (5/25)	—	36.0 (9/25)

%（例数）、—：該当なし

a) 分子は各時点のレスポnder例数、分母は非盲検投与に移行した全例とした解析

b) 投与 16 週時を起点として解析を実施した。

c) IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合

d) IGA スコアが 0、1 又は 2、かつベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合

機構は、以下のように考える。

本剤単独投与試験（ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験）及び TCS 併用試験（ECZTRA3 試験）において、co-primary endpoint である投与 16 週時の IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率について、本剤 300 mg Q2W 投与のプラセボに対する優越性が検証され、その他の有効性評価項目についても本剤 300 mg Q2W 投与でプラセボを上回る成績が得られており、投与継続時にも一定の有効性が確認されていることから、AD に対する本剤の有効性は示されたと考える。また、ECZTRA1 試験の日本人部分集団及び ECZTRA3 試験においても EASI-75 達成率等の複数の評価項目において本剤群でプラセボを上回る傾向が認められていることを踏まえると、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、AD 患者における本剤の安全性について、表 46 に示す国内外の臨床試験併合集団の成績に基づき、以下のように説明している。

⁴⁰⁾ 日本人被験者において本剤（必要に応じて TCS 併用）の長期投与成績（52 週間）を得るため、日本人被験者のみ非盲検投与期間は 68 週とされた。

表 46 安全性の検討に用いられた併合集団の定義

併合集団の名称 (被験者集団)	対象試験 (対象期間)
AD 4 試験プラセボ 対照期間併合集団	ECZTRA1 試験、ECZTRA2 試験、ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験 (初期投与期間 [プラセボ対照期間])
AD 7 試験併合集団	D2213C00001 試験、ECZTRA1 試験、ECZTRA2 試験、ECZTRA3 試験、ECZTRA5 試験及び ECZTRA8 試験 (各試験における全投与期間) 並びに ECZTEND 試験 (日本人成績のみ、20 年 月データカットオフ)
全試験併合集団 (健康被験者及び AD を含む各種疾患患者)	AD 7 試験併合集団に加えて、健康被験者を対象とした 3 試験 (MI-CP224 試験、CAT-354-0703 試験及び D2210C00011 試験)、喘息患者を対象とした 11 試験 (CD-RI-CAT-354-1054 試験、CAT-354-0602 試験、CAT-354-0401 試験、MESOS 試験、CAT-354-0603 試験、MI-CP199 試験、CD-RI-CAT-354-1049 試験、D2210C00029 試験、TROPOS 試験、STRATOS1 試験及び STRATOS2 試験)、潰瘍性大腸炎患者を対象とした 1 試験 (D2211C0000 試験) 及び特発性肺線維症患者を対象とした 2 試験 (D2212C00002 試験及び CD-RI-CAT-354-1066 試験)、計 24 試験

7.R.3.1 安全性の概要

各併合集団における本剤の安全性の概要は表 47 のとおりであった。

AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団の全体集団において、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現頻度が高い傾向は認められず、また AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団及び AD 7 試験併合集団における日本人部分集団と全体集団の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

表 47 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	AD 患者						全被験者
	AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団				AD 7 試験併合集団		全試験併合集団
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	日本人部分集団	全体集団
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}
例数	1,499	575	149	84	2,148	198	4,337
総曝露期間	445.8	168.6	45.1	25.8	1,898.2	294	4,292.5
有害事象の概略							
全有害事象	1,044 (69.6) 234.2	402 (69.9) 238.4	117 (78.5) 259.5	61 (72.6) 236.8	1,706 (79.4) 89.9	165 (83.3) 56.1	3,331 (76.8) 77.6
重篤な有害事象	35 (2.3) 7.9	17 (3.0) 10.1	3 (2.0) 6.7	0	114 (5.3) 6.0	19 (9.6) 6.5	362 (8.3) 8.4
投与中止に至った有害事象	33 (2.2) 7.4	11 (1.9) 6.5	2 (1.3) 4.4	1 (1.2) 3.9	75 (3.5) 4.0	7 (3.5) 2.4	194 (4.5) 4.5
副作用	460 (30.7) 103.2	161 (28.0) 95.5	46 (30.9) 102.0	23 (27.4) 89.3	835 (38.9) 44.0	80 (40.4) 27.2	981 (22.6) 22.9
死亡	0	0	0	0	2 (0.1) 0.1	0	16 (0.4) 0.4

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

a) 本剤を 1 回以上投与した被験者

AD 7 試験併合集団の本剤投与例において認められた主な有害事象は表 48 のとおりであった。

表 48 本剤投与例で 2%以上に認められた有害事象（AD 7 試験併合集団、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (2,148 例)	事象名	本剤投与例 (2,148 例)
アトピー性皮膚炎	516 (24.0)	気管支炎	58 (2.7)
上咽頭炎	501 (23.3)	単純ヘルペス	58 (2.7)
上気道感染	212 (9.9)	インフルエンザ	58 (2.7)
結膜炎	168 (7.8)	口腔ヘルペス	55 (2.6)
頭痛	134 (6.2)	喘息	54 (2.5)
注射部位反応	123 (5.7)	高血圧	49 (2.3)
そう痒症	90 (4.2)	口腔咽頭痛	47 (2.2)
アレルギー性結膜炎	80 (3.7)	毛包炎	44 (2.0)
下痢	74 (3.4)	ウイルス性上気道感染	44 (2.0)
咳嗽	70 (3.3)	悪心	44 (2.0)
関節痛	65 (3.0)	注射部位紅斑	43 (2.0)
背部痛	62 (2.9)	季節性アレルギー	42 (2.0)
注射部位疼痛	61 (2.8)	不眠症	42 (2.0)
胃腸炎	59 (2.7)	鼻炎	42 (2.0)

例数 (%)

死亡例は本剤投与例 0.1% (2/2,148 例〔死亡、発育不全／脳症／急性肝不全／呼吸不全／肺炎／敗血症性ショック各 1 例〕) に認められ、このうち 1 例（発育不全）については、治験薬との因果関係は否定されなかった⁴¹⁾。

重篤な有害事象は、本剤投与例 5.3% (114/2,148 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、アトピー性皮膚炎 11 例、喘息 5 例、全身性剥脱性皮膚炎及び肺炎各 4 例、蜂巣炎、急性心筋梗塞及びアナフィラキシー反応各 3 例、浸潤性乳癌、好酸球増加症、肺塞栓症、肝機能異常及びウイルス性角膜炎各 2 例であった。このうち 26 例（アトピー性皮膚炎、浸潤性乳癌、好酸球増加症各 2 例、注射部位反応、喘息、蜂巣炎／静脈血栓症、全身性剥脱性皮膚炎、潰瘍性角膜炎、リーシュマニア症、気管支炎、多汗症、肝炎、皮膚筋炎、蜂巣炎、膀胱炎、せつ、肺炎、良性民族性好中球減少症、ウイルス性角膜炎、ヘルペス性状湿疹、クロストリジウム菌性胃腸炎、虚血性脳卒中、発育不全各 1 例）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用、類薬を含む既承認の AD に対する治療薬で報告されている安全性プロファイル等を踏まえた本剤投与時に注目すべき有害事象の発現状況を確認した上で、以下の項において、本剤投与に関連する可能性のある有害事象を詳細に検討した。

7.R.3.2 アナフィラキシー／過敏症関連事象及び注射部位反応

申請者は、本剤投与時のアナフィラキシー（治験薬投与後 2 日以内に発現）／過敏症関連事象及び注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団におけるアナフィラキシー（治験薬投与後 2 日以内に発現）／過敏症関連事象及び注射部位反応の発現状況は表 49 のとおりであった。

AD 患者集団（AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団及び AD 7 試験併合集団）においてアナフィラキシー（治験薬投与後 2 日以内に発現）／過敏症関連事象は認められなかったものの、他の適応症を含む全試験併合集団では重篤なアナフィラキシー（治験薬投与後 2 日以内に発現）の発現が認められた。

⁴¹⁾ 50 歳の女性、併存疾患に神経症、不眠症、栄養障害、不安、統合失調症、双極性障害及びうつ病があり、うつ病、統合失調症等の精神疾患に対しては内服治療が行われていた。治験薬投与前の 7 カ月間で約 14.5 kg の体重減少を認められていた。治験薬投与開始 3 カ月後に γ-GTP、ALP 及び LDH の上昇並びに体重減少の継続が認められ、治験薬投与中止となった。治験薬投与中止 3 週間後に精神状態の異常で入院、その後、衰弱は進行し死亡に至った。

注射部位反応について、AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団ではプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。AD 7 試験併合集団では 11.2% (241/2,148 例) に認められ、重篤かつ治験薬との因果関係が否定されなかった注射部位反応 1 例を除いて、非重篤な事象であった。

以上より、重篤なアレルギー反応の発現頻度は低いものの、本剤投与によるアナフィラキシー反応等が報告されていることから、アナフィラキシー等の重篤な過敏症の発現について、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起する。

表 49 アナフィラキシー／過敏症関連事象及び注射部位反応の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者						全被験者
	AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団				AD 7 試験併合集団		全試験併合集団
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	日本人部分集団	全体集団
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}
例数	1,499	575	149	84	2,148	198	4,337
総曝露期間	445.8	168.6	45.1	25.8	1,898.2	294	4,292.5
アナフィラキシー ^{b)} ／過敏症関連事象	0	0	0	0	0	0	4 (0.09) 0.09
うち重篤な事象	0	0	0	0	0	0	1 (0.02) 0.02
注射部位反応	123 (8.2) 27.6	17 (3.0) 10.1	16 (10.7) 35.5	0	241 (11.2) 12.7	29 (14.6) 9.9	556 (12.8) 13.0
うち重篤な事象	1 (0.07) 0.2	0	0	0	1 (0.05) 0.1	0	1 (0.02) 0.02

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照。

a) 本剤を 1 回以上投与した被験者

b) 治験薬投与後 2 日以内に発現した有害事象

機構は、以下のように考える。

AD を対象とした臨床試験においてアナフィラキシー／過敏症関連事象の発現は認められていないものの、一般に抗体医薬品等のタンパク質を有効成分とする製剤では重篤な過敏症を引き起こす可能性があり、本剤の AD 以外の疾患を対象とした臨床試験において重篤なアナフィラキシーの発現が認められていることを考慮すると、重篤な過敏症を添付文書の重大な副作用の項において注意喚起するとともに、重要な特定されたリスクとして設定した上で、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.3 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における感染症の発現状況は表 50 のとおりであった。

AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団において、本剤投与により一定数の感染症の発現が認められているものの、プラセボ群における発現頻度と同程度であり、皮膚感染症、ヘルペス性状湿疹及び重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本薬群で低い傾向が認められた。これは、本剤投与による皮膚のバリア機能の改善によるものと考えられる。

AD 7 試験併合集団では、重篤な感染症が本剤投与例 25 例（蜂巣炎 3 例、肺炎、ウイルス性角膜炎各 2 例、細菌性角膜炎、憩室炎、リーシュマニア症、気管支炎／肺炎、心内膜炎、膿瘍、細菌性胃腸炎、細菌性関節炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性膿瘍、ヘルペス性状湿疹、虫垂炎、クロストリジウム菌性胃腸炎、胃炎、肺炎／敗血症性ショック、医療機器関連感染各 1 例）に認められ、このうち 9 例（蜂巣炎 2 例、リーシュマニア症、気管支炎、膀胱炎、肺炎、ウイルス性角膜炎、ヘルペス性状湿疹、クロストリジウム菌性胃腸炎各 1 例）については、治験薬との因果関係は否

定されなかったものの、感染症及び重篤な感染症等の総曝露期間で調整した発現率は、AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団と比較して、長期投与時のデータを含む AD 7 試験併合集団で大きく上回る傾向は認められなかった。

寄生虫感染に関連する事象について、AD 患者集団（AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団及び AD 7 試験併合集団）では認められなかったが、臨床試験では蠕虫感染症が判明している患者を除外していることから、本剤投与が蠕虫感染症に対する免疫反応に及ぼす影響は不明である。なお、喘息患者対象の臨床試験において、本剤投与例 1 例（蠕虫感染）に投与終了後 24 日目に非重篤な寄生虫感染が認められたものの、治療により回復した。

以上より、現時点で得られている成績から、本剤投与による重篤な感染症の発現リスクは低いと考えられる。ただし、本剤の寄生虫感染に対する免疫応答への影響は不明であること、本剤は IL-13 を介したシグナル伝達を阻害することにより 2 型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性があることから、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意において寄生虫感染に関する注意喚起する。

表 50 感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者						全被験者
	AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団				AD 7 試験併合集団		全試験併合集団
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	日本人部分集団	全体集団
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}
例数	1,499	575	149	84	2,148	198	4,337
総曝露期間	445.8	168.6	45.1	25.8	1,898.2	294	4,292.5
感染症	609 (40.6) 136.6	224 (39.0) 132.8	48 (32.2) 106.5	28 (33.3) 108.7	1,184 (55.1) 62.4	109 (55.1) 37.1	2,242 (51.7) 52.2
重篤な感染症	5 (0.3) 1.1	7 (1.2) 4.2	0	0	25 (1.2) 1.3	6 (3.0) 2.0	85 (2.0) 2.0
日和見感染	57 (3.8) 12.8	29 (5.0) 17.2	9 (6.0) 20.0	5 (6.0) 19.4	180 (8.4) 9.5	29 (14.6) 9.9	226 (5.2) 5.3
結核	0	0	0	0	1 (0.05) 0.05	0	2 (0.05) 0.05
寄生虫感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.02) 0.02
皮膚感染症	53 (3.5) 11.9	48 (8.3) 28.5	4 (2.7) 8.9	5 (6.0) 19.4	137 (6.4) 7.2	17 (8.6) 5.8	161 (3.7) 3.8
带状疱疹	7 (0.5) 1.6	3 (0.5) 1.8	0	1 (1.2) 3.9	29 (1.4) 1.5	5 (2.5) 1.7	42 (1.0) 1.0
単純ヘルペスウイルス感染症	53 (3.5) 11.9	29 (5.0) 17.2	9 (6.0) 20.0	5 (6.0) 19.4	161 (7.5) 8.5	29 (14.6) 9.9	191 (4.4) 4.4

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照。

a) 本剤を 1 回以上投与した被験者

機構は、以下のように考える。

現時点では本剤投与による感染症の発現リスクを強く示唆するデータは得られていないものの、本剤の薬理作用を踏まえると、本剤投与による感染症の発現リスクは否定できない。臨床試験において本剤投与により重篤な感染症が発現していること等を踏まえ、重篤な感染症を重要な潜在的リスクとして設定した上で、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を適切に提供する必要がある。添付文書において寄生虫感染に関する注意喚起を行うとする申請者の説明は了承する。

7.R.3.4 悪性腫瘍

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

各併合集団における悪性腫瘍の発現状況は表 51 のとおりであった。

AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団における悪性腫瘍の発現頻度は本剤群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった。AD 7 試験併合集団において NMSC を除く悪性腫瘍が 5 例（浸潤性乳癌 2 例、甲状腺乳頭癌、血管肉腫、前立腺癌各 1 例）、NMSC が 12 例（皮膚有棘細胞癌 6 例、ボーエン病 3 例、皮膚有棘細胞癌／基底細胞癌 2 例、基底細胞癌 1 例）に認められ、このうち 5 例（浸潤性乳癌、皮膚有棘細胞癌各 2 例、前立腺癌 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

有害事象の定義や集計方法等が異なることから、厳密な比較は困難ではあるが、7 試験併合集団の全体集団における NMSC 及び NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人・年あたりの発現率（それぞれ 0.6 及び 0.3／100 人・年）は、英国で実施されたアトピー性湿疹を有する成人集団の観察研究（JAMA Dermatol 2020; 156: 1086-97）における発現率（それぞれ 0.3 及び 0.9／100 人・年）と比較して、顕著な違いは認められていない。

以上より、臨床試験における本剤群の悪性腫瘍の発現頻度はプラセボ群を上回るものではなく、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクは低いと考えられるものの、本剤の薬理作用を踏まえると、本剤投与が悪性腫瘍の進行に寄与する可能性を完全には否定できないことから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定し、製造販売後も情報を収集する予定である。

表 51 悪性腫瘍の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者						全被験者
	AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団				AD 7 試験併合集団		全試験併合集団
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	日本人部分集団	全体集団
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}
例数	1,499	575	149	84	2,148	198	4,337
総曝露期間	445.8	168.6	45.1	25.8	1,898.2	294	4,292.5
NMSC	7 (0.5) 1.6	1 (0.2) 0.6	0	0	12 (0.6) 0.6	0	18 (0.4) 0.4
NMSC を除く 悪性腫瘍	1 (0.07) 0.2	1 (0.2) 0.6	0	0	5 (0.2) 0.3	1 (0.5) 0.3	14 (0.3) 0.3

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照。

a) 本剤を 1 回以上投与した被験者

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績では症例数、投与期間等に限りがあり、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについて結論付けることは困難である。本剤の薬理作用を踏まえると、本剤の免疫調節作用により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できず、臨床試験において悪性腫瘍の発現も認められていること等を踏まえ、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクに設定した上で、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.5 結膜炎・角膜炎

申請者は、本剤投与時の結膜炎関連事象（定義は 10 項参照）の発現状況について、以下のように説明している。

IL-13 シグナル伝達経路を標的とした他の抗体医薬品の臨床試験において、AD 患者で結膜炎が多く認められたことが報告されている（N Engl J Med. 2016; 375: 2335-48）。各併合集団における結膜炎関連事象の発現状況は表 52 のとおりであった。

AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団における結膜炎関連事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたものの、多くの事象は非重篤で一過性であった。

AD7 試験併合集団において重篤な結膜炎関連事象が本剤投与例 4 例（ウイルス性角膜炎 2 例、潰瘍性角膜炎、細菌性角膜炎各 1 例）に認められ、このうちの 2 例（潰瘍性角膜炎、ウイルス性角膜炎各 1 例）については、治験薬との因果関係は否定されなかったものの、転帰はいずれも回復であった。

以上より、本剤投与時の結膜炎関連事象の発現状況について添付文書のその他の副作用において情報提供を行う予定である。

表 52 結膜炎関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者						全被験者
	AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団				AD 7 試験併合集団		全試験併合集団
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	日本人部分集団	全体集団
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}
例数	1,499	575	149	84	2,148	198	4,337
総曝露期間	445.8	168.6	45.1	25.8	1,898.2	294	4,292.5
結膜炎関連事象	130 (8.7) 29.2	22 (3.8) 13.1	13 (8.7) 28.8	3 (3.6) 11.7	261 (12.2) 13.8	30 (15.2) 10.2	295 (6.8) 6.9
うち重篤な事象	0	0	0	0	4 (0.2) 0.2	0	4 (0.09) 0.09

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照。

a) 本剤を 1 回以上投与した被験者

機構は、以下のように考える。

添付文書のその他の副作用において本剤投与時の結膜炎関連事象の発現状況の情報提供を行うとする申請者の説明を了承する。認められた事象の多くは一過性の非重篤な事象であり、重篤な事象についても回復が認められていることを考慮すると、結膜炎関連事象を安全性検討事項に設定はしないものの、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、結膜炎関連事象の発現リスクに係る因子等、新たな情報が得られた場合には、臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.6 好酸球増加症

申請者は、本剤投与時の好酸球増加症の発現リスクについて、以下のように説明している。

各併合集団における好酸球増加症の発現状況は表 53 のとおりであった。AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団における好酸球増加症の発現頻度はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、1 例を除き非重篤な事象であり、多くは試験期間中に回復した。AD 7 試験併合集団において、重篤な好酸球増加症が本剤投与例 2 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったものの、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応及び好酸球性肺炎等の臨床症状を伴う重篤な好酸球増加症ではなかった。なお、喘息の臨床試験では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（重篤）及び好酸球性肺炎（非重篤）が 1 例ずつ認められ、好酸球性肺炎では治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、現時点において好酸球数増加の機序は不明であり、AD 患者集団において臨床症状を伴う重篤な好酸球増加症は認められていないものの、プラセボ群と比較して本剤群で好酸球増加症の発現が高かったことを踏まえ、添付文書のその他の副作用において好酸球増加症の発現状況を情報提供する。

表 53 好酸球増加症の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者						全被験者
	AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団				AD 7 試験併合集団		全試験併合集団
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	日本人部分集団	全体集団
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}
例数	1,499	575	149	84	2,148	198	4,337
総曝露期間	445.8	168.6	45.1	25.8	1,898.2	294	4,292.5
好酸球増加症	20 (1.3) 4.5	2 (0.3) 1.2	1 (0.7) 2.2	0	41 (1.9) 2.2	2 (1.0) 0.7	53 (1.2) 1.2
うち重篤な事象	1 (0.07) 0.2	0	0	0	2 (0.09) 0.1	0	2 (0.05) 0.05

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照。

a) 本剤を 1 回以上投与した被験者

機構は、以下のように考える。

添付文書のその他の副作用において本剤投与時の好酸球増加症の発現状況の情報提供を行うとする申請者の説明を了承する。臨床試験では AD 患者において臨床症状を伴う重篤な好酸球増加症の発現は認められていないことを考慮すると、好酸球増加症を安全性検討事項に設定する必要はないものの、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、好酸球増加症の機序を含め新たな情報が得られた場合には、臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.3.7 その他の事象

申請者は、本剤投与時のうつ病／自殺関連事象及び MACE の発現リスクについて、以下のように説明している。

各併合集団におけるうつ病／自殺関連事象及び MACE の発現状況は表 54 のとおりであった。

表 54 うつ病／自殺関連事象及び MACE の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者						全被験者
	AD 4 試験プラセボ対照期間併合集団				AD 7 試験併合集団		全試験併合集団
	全体集団		日本人部分集団		全体集団	日本人部分集団	全体集団
	300 mg Q2W 群	プラセボ群	300 mg Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}	本剤投与例 ^{a)}
例数	1,499	575	149	84	2,148	198	4,337
総曝露期間	445.8	168.6	45.1	25.8	1,898.2	294	4,292.5
うつ病／自殺関連事象	2 (0.1) 0.4	0	0	0	2 (0.1) 0.1	0	3 (0.1) 0.1
MACE	0	0	0	0	9 (0.4) 0.5	0	28 (0.7) 0.7

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数、事象の定義は 10 項参照。

a) 本剤を 1 回以上投与した被験者

AD 患者では、うつ病や不安等の精神障害が併存し、自殺念慮、自殺企図等が高いとの報告（J Invest Dermatol. 2015; 135: 984-91、JAMA Dermatol. 2019; 155: 178-87）、また、心血管系疾患のリスクが高く、そのリスクは AD の重症度と関連するとの報告（BMJ. 2018; 361: k1786）がある。

うつ病／自殺関連事象は、AD 患者集団（AD 7 試験併合集団）の本剤投与例 2 例（企図的過量投与、希死念慮を有するうつ病各 1 例）に認められたものの、いずれの被験者も本剤投与開始前から抑うつ又は不安傾向があり⁴²⁾、治験薬との因果関係は否定された。なお、喘息患者を対象とした臨床試験においても本剤投与例 1 例でうつ病／自殺関連事象（自殺念慮）が認められているが、治験薬との因果関係は

⁴²⁾ 企図的過量投与の 1 例は、うつ病エピソードや自殺念慮又は自殺企図の既往歴はなかったものの、ベースライン時の EQ-5D-5L スコア及び HADS スコアによる評価で、うつ病症状及び不安症状の存在を示していた。希死念慮を有するうつ病の 1 例は、スクリーニング来院前に自殺行為があり、不安及びうつ病の既往歴があった。

否定されている。

MACE は、全試験併合集団では本薬投与例 28 例（一過性脳虚血発作 4 例、急性心筋梗塞 3 例、虚血性脳卒中、血管性脳症各 2 例、急性冠動脈症候群、くも膜下出血、不全片麻痺、トロポニン増加、無症候性心筋梗塞、心不全、脳出血、脳血管障害、頸動脈硬化症／椎骨脳底動脈不全、喘息、呼吸不全、脳梗塞、心停止、心筋梗塞、急性心筋梗塞／不安定狭心症、死亡、脳血管発作／頸動脈瘤各 1 例）に認められ、このうち 1 例（虚血性脳卒中）については、治験薬との因果関係は否定されず、いずれの被験者も心血管事象の既往（冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中等）、高血圧、脂質異常症等のリスク因子を有していた。また、全試験併合集団の成績に基づき本剤群とプラセボ群の心血管事象の発現割合〔100 人・年あたりの発現率〕を比較したところ、本剤群 0.7%〔0.7 件/100 人・年〕、プラセボ群 0.8%〔0.9 件/100 人・年〕であり、本剤群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。さらに、海外市販後（2021 年 12 月 16 日データロック）において、心血管事象は認められていない。

以上より、本剤投与によるうつ病／自殺関連事象及び MACE の発現リスクについて、現時点で特段の懸念はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与とうつ病／自殺関連事象及び MACE の発現との関連を示唆する成績は得られていないが、本剤がこれらの事象に及ぼす影響について、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、臨床現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の 7.R.3.1～7.R.3.7 の項における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、現時点では AD 患者において、本剤に対する安全性上の重大な懸念及び日本人 AD 患者で特有の事象は示唆されておらず、認められた有害事象は適切な安全対策の実施により管理可能である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、AD 治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AD の治療は、個々の患者の症状や背景等により、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、悪化因子の検索と対策が基本とされる（AD 診療ガイドライン 2021）。

AD の薬物治療は、保湿外用薬の継続的な使用の下、抗炎症外用薬による管理が基本であり、これらの外用療法で効果が不十分な場合に、全身性治療薬である経口シクロスポリン（間歇投与）、抗ヒト IL-4Rα サブユニット抗体であるデュピルマブ、経口 JAK 阻害薬であるバリシチニブ、急性増悪期や重症・最重症の寛解導入として経口ステロイド薬の使用が考慮される（AD 診療ガイドライン 2021）。近年では、抗炎症外用薬として外用 PDE4 阻害薬であるジファミラスト軟膏、全身性治療薬として経口 JAK 阻害薬であるウパダシチニブ水和物及びアプロシチニブが新たな治療選択肢となっている。

以上のような治療体系のもと、本剤単独投与試験（ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験）及び TCS 併用試験（ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験）から得られた有効性及び安全性に関する成績を踏まえると、本剤は既承認の全身性治療薬と同様に、抗炎症外用薬による適切な治療を行っても十分に効果が得られない AD 患者に対する治療選択肢の一つになると考えられる。

なお、最新のガイドラインにおける推奨、本剤の臨床試験成績及び臨床試験における規定等を踏まえ、本剤投与時には、皮膚バリア機能低下を補完する重要な役割を担っている保湿外用薬の継続使用が必要である旨、及び原則として本剤投与時には、AD の病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用する旨の注意喚起を行う。本邦において ECZTRA1 試験終了後に新たな治療選択肢となった外用 JAK 阻害薬であるデルゴシニブ軟膏及び PDE4 阻害薬であるジファミラスト軟膏について、臨床試験ではこれらの外用薬との併用経験はないものの⁴³⁾、これらの外用薬は局所作用を期待しており、全身曝露は限定的であること及び最新のガイドラインにおける外用薬使用の推奨を踏まえ、本剤とこれらの外用薬との併用は可能と考えられる。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び最新の AD に対する治療体系を踏まえると、本剤は AD に対して使用される既承認の生物製剤や JAK 阻害薬を含む全身性治療薬と同様に、既存治療で効果不十分な AD 患者に対する治療選択肢になり得ると考える。

併用薬について、最新のガイドラインにおける推奨、本剤の臨床試験成績及び臨床試験における規定等を踏まえると、本剤は、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬と併用することが適切と考える。また、本剤の臨床試験では、生物製剤、シクロスポリン等の経口免疫抑制薬、経口ステロイド薬、経口 JAK 阻害薬及び光線療法との併用は禁止されており、本剤との併用に係る成績は得られていないことから、本剤の投与を企図する医師が併用薬及び併用療法を適切に選択できるよう、臨床試験における併用薬の規定等について情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、申請のとおり「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定することが適切と考える。

また、AD に対して使用される既承認の生物製剤及び JAK 阻害薬と同様に、添付文書において、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

- TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間施行しても十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に投与する
- 原則として本剤投与時には、AD の病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用する
- 本剤投与時も保湿外用薬を継続使用する

さらに、臨床試験の選択基準等を本剤の投与対象選択時の参考情報として情報提供するとともに、本剤の投与対象となる患者の適切な診断及び選択並びに適正使用が遵守されるよう、AD の診断及び治療に精通した医師が使用する旨を注意喚起することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

⁴³⁾ ECZTRA3 試験の投与期間中に、2 例に救援治療として外用 PDE4 阻害薬である crisaborol (本邦未承認) が使用された。このうち crisaborol による救援治療後に 1 例 13 件の有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.R.6 用法・用量について

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

本剤単独試験 (ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験) 及び TCS 併用試験 (ECZTRA3 試験及び ECZTRA8 試験) において、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) を Q2W で投与したときの有効性が確認され、安全性も忍容可能であった (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

また、本剤単独投与試験 (ECZTRA1 試験及び ECZTRA2 試験) 及び TCS 併用試験 (ECZTRA3 試験) では投与 16 週時に一定の有効性が認められた被験者において本剤 300 mg の Q4W 投与への切替え後の有効性の評価が行われ (表 44)、日本人は本剤単独投与試験である ECZTRA1 試験に参加していたものの、投与 16 週時に一定の有効性が得られた被験者数が非常に限られていたため、Q2W から Q4W への切替え時の有効性の評価は困難であった。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は、「通常、成人にはトラロキヌマブ (遺伝子組換え) として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。」と設定した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量を、申請用法・用量のとおり設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の安全性及び有効性について、ECZTRA1 試験の日本人部分集団及び ECZTEND 試験の成績より、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、ECZTRA1 試験の日本人部分集団における非盲検投与例の成績は治験スタッフにより本剤を投与したときのプロファイル、ECZTEND 試験における成績は本剤を自己投与したときのプロファイルを反映していると考えられる。

- ECZTRA1 試験では、投与 16 週以降、非盲検投与へ移行した被験者は自己投与可能としたが (7.2.1 参照)、非盲検投与を受けた日本人被験者 89 例のうち、自己投与を行うことに同意した被験者は 9 例のみであり、残りの約 90% の被験者は治験スタッフにより本剤が投与された。
- ECZTEND 試験では、ECZTRA1 試験で非盲検投与群へ移行し本剤の自己投与を行った被験者はベースライン時から自己投与を開始できることとし、自己投与の経験がない被験者は、最初の 3 回の投与のための来院で治験担当医師又は治験スタッフにより適切なトレーニングを受けた後、本剤の自己投与 (介護者による投与を含む) を可能とした (7.2.5 参照)。ECZTRA 試験のデータカットオフ時点での曝露期間は比較的長期であり (80 週以上 64/86 例 [74.4%]、64 週以上 78/86 例 [90.7%])、また、投与 16 以降、95.5% (2830/2,963 件) の投与が在宅 (73.8%、[2187/2,963 件]) 又は実施医療機関 (21.7% [643/2,963 件]) で自己投与を行っていた。

異なる試験間の比較であり、厳密な比較は困難であるものの、安全性について、ECZTRA1 試験の非盲検投与例の成績 (7.2.1 参照) と ECZTEND 試験の成績 (7.2.5 参照) を比較した結果、ECZTEND 試験における有害事象の発現状況が ECZTRA1 試験の非盲検投与例における発現状況を大きく上回る傾向は認められず (表 55)、注射部位反応の 100 人・年あたりの発現率も、ECZTRA1 試験 (54.9 件/100 人・年) と比較して ECZTEND 試験 (2.9 件/100 人・年) で低かった。

表 55 ECZTRA1 試験及び ECZTEND 試験の日本人部分集団における安全性の概要

	ECZTRA1 試験 非盲検投与例 (89 例)	ECZTEND 試験 (86 例)
有害事象の概略		
全有害事象	76 (85.4)	71 (82.6)
重篤な有害事象	9 (10.1)	7 (8.1)
投与中止に至った有害事象	5 (5.6)	0
副作用	36 (40.4)	25 (29.1)
死亡	0	0

例数 (%)

また、有効性について、評価可能例数は限られているものの、ECZTEND 試験において、ベースライン時の IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率は概ね維持された（表 56）。

表 56 有効性評価項目の推移（日本人部分集団、FAS、NRI）

	投与 0 週	投与 16 週	投与 56 週	投与 80 週	投与 104 週
IGA (0/1)達成率	22.1 (19/86)	25.6 (22/86)	15.1 (13/86)	17.8 (13/73)	20.0 (3/15)
EASI-75 達成率 ^{a)}	65.1 (56/86)	72.1 (62/86)	66.3 (57/86)	71.2 (52/73)	80.0 (12/15)

%（例数）、中止例及び欠測はノンレスポnderとされた。

a) 先行試験（ECZTRA1 試験）におけるベースラインの EASI スコアを基に EASI-75 が算出された。

以上より、本剤の自己投与に際して、特段の安全性及び有効性の懸念は認められていないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

試験間比較ではあるものの、現時点で得られている成績から、自己投与時の安全性及び有効性に特段の問題は示唆されていない。自己投与に関して、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を十分に理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、自己投与適用後、本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における長期投与時の安全性等を確認するため、本剤を新たに投与する AD 患者を対象とした使用成績調査の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、臨床試験成績を踏まえると本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、本剤は長期投与が想定される薬剤であることから、長期間にわたり IL-13 シグナル伝達経路を抑制することによる重篤な感染症や悪性腫瘍の発現リスク、本剤長期投与時の安全性等を製造販売後の調査等において検討し、得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。また、本剤の使用にあたっては、本剤の十分な知識と AD の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されることが重要である。

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

7.R.9 小児開発について

申請者は、本薬の小児開発について、12歳以上の小児 AD 患者を対象とした本剤単独投与の臨床試験を実施済みであり、12歳未満*の小児 AD 患者を対象とした臨床試験を計画中である。

機構は、小児開発について、小児における AD の罹患状況等を踏まえると、小児患者に対する本薬の開発意義はあり、小児患者を対象とした臨床試験を実施する申請者の方針は妥当と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な AD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既存治療で効果不十分な AD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また製造販売後の調査等においては、本剤の長期投与時を含めた使用実態下における安全性について、さらに検討が必要と考える。

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

10. その他

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

項目	定義
EASI スコア	4つの身体部位（頭頸部、体幹、上肢、下肢）ごとに、4つの皮疹の要素（紅斑、浸潤／丘疹、掻破痕、苔癬化）の重症度（なし＝0、軽度＝1、中等度＝2、重度＝3）を合計し、湿疹面積に基づく部位スコア（0%＝0、1～9%＝1、10～29%＝2、30～49%＝3、50～69%＝4、70～89%＝5、90～100%＝6）を乗じたものに、各身体部位の係数（頭頸部＝0.1、体幹＝0.3、上肢＝0.2、下肢＝0.4）乗じ、合計したスコア。最小値 0、最大値 72
IGA スコア	皮疹に関する医師の全般的評価で、以下を基準とした 5 段階の評価スコア 0＝病変なし（AD による炎症の徴候なし。紅斑や丘疹／浸潤なし） 1＝病変はほとんどなし（紅斑や丘疹／浸潤がわずかに認められる。紅斑や丘疹／浸潤がほとんどない。） 2＝軽度（軽度の紅斑や丘疹／浸潤が認められる。はっきりとしたピンク色の紅斑とわずかに丘疹／浸潤が認められる。） 3＝中度（中等度の紅斑や丘疹／浸潤が認められる。明確に知覚できる暗赤色の紅斑と丘疹／浸潤が認められる。） 4＝重度（重度の紅斑や丘疹／浸潤が認められる。深紅／鮮赤色の紅斑と、著しく、広範囲の丘疹／浸潤が認められる。）
そう痒 NRS スコア	そう痒を評価する 0～10 の計 11 ポイントからなる水平スケールで、0 が「かゆみなし」、10 が「想像しうるなかで最悪のかゆみ」を表し、24 時間以内で最も程度が悪かったかゆみについて、その状態を最もよく表す数値を被験者が選択し、得られるスコア
EASI 75 達成率 EASI 90 達成率 EASI 100 達成率	EASI スコアがベースラインから 75%若しくは 90%以上減少又は 100%減少した被験者の割合
IGA (0/1)達成率	IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合
そう痒 NRS ≥4 改善達成率	そう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 4 ポイント以上低下した被験者の割合
そう痒 NRS ≤2 達成率	そう痒 NRS の日内最高値（週平均）が 2 以下になった被験者の割合

有害事象の定義は以下のとおりであった。

事象名	定義
アナフィラキシー（治験薬投与後 2 日以内に発現）／過敏症関連事象	治験薬投与後 2 日以内に Category A、（Category B かつ C）又は（Category D かつ [B 若しくは C]）を満たす SMQ：アナフィラキシー反応狭域（Category A） SMQ：アナフィラキシー反応広域（Category B, C and D） 又は PT：過敏症かつ重篤な事象 各 Category は以下のとおり、MedDRA 標準検索式（SMQ）により定義されている。 Category A：主要なアナフィラキシー反応に関連する事象 Category B：上気道／呼吸性に関連する事象 Category C：血管浮腫／蕁麻疹／そう痒症／潮紅に関連する事象 Category D：心血管性／低血圧に関連する事象
注射部位反応	HLT：投与部位反応 NEC HLT：適用および滴下投与部位反応 HLT：注射部位反応
感染症	SOC：感染症および寄生虫症
重篤な感染症	SOC：感染症および寄生虫症のうち、重篤な事象
日和見感染	HLT：ニューモシスチス感染、真菌感染 NEC、シュードアレシエリア感染、ヘルペスウイルス感染、パラコクシジオイデス感染、スポロトリックス感染、クリプトスポリジウム感染、トリパノソーマ感染、カンピロバクター感染、シゲラ感染、ビブリオ感染 PT：ポリオーマウイルス関連腎症、BK ウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、移植後リンパ増殖性障害、進行性多巣性白質脳症、バルトネラ症、プラストミセス症、トキソプラズマ症、コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症、アスペルギルス感染、全身性カンジダ、中咽頭カンジダ症、クリプトコッカス症、リステリア症、結核、ノカルジア症、マイコバクテリア感染、サルモネラ症、B 型肝炎、帯状疱疹、糞線虫症、微孢子虫類感染、内臓リーシュマニア症、C 型肝炎
結核	HLT：結核感染
寄生虫感染	HLT：蠕虫感染 NEC
皮膚感染症	HLT：皮膚・皮下組織細菌感染、PT：ボレリア感染、水疱性膿痂疹、男性外性器蜂巣炎、感染性皮膚炎、膿痂疹性湿疹、感染性湿疹、細菌性外耳炎、眼窩周囲蜂巣炎、皮膚感染、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、女性外陰部蜂巣炎、細菌性創感染、シュードモナス性創感染、ブドウ球菌性創感染
帯状疱疹	PT：帯状疱疹
単純ヘルペスウイルス感染症	HLT：ヘルペスウイルス感染
結膜炎関連事象	結膜炎、角結膜炎又は角膜炎を含む PT（真菌性結膜炎、新生児単純ヘルペス性結膜炎、新生児封入体結膜炎、新生児淋菌性結膜炎を除く）、角膜実質炎（PT）
NMSC	HLT：悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）
NMSC を除く悪性腫瘍	SMQ：悪性または詳細不明の腫瘍のうち、NMSC を除く
好酸球増加症	PT：好酸球数増加、PT：好酸球増加症
うつ病／自殺関連事象	SMQ：自殺／自傷
MACE	SMQ：心筋梗塞 SMQ：中枢神経系出血および脳血管性疾患 又は 心血管死若しくは死因が不明の症例

MedDRA ver.24.0

以上

審査報告 (2)

令和4年11月7日

申請品目

[販 売 名] アドトラザーザ皮下注 150 mg シリンジ
[一 般 名] トラロキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] レオファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年1月28日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤の投与対象は既存治療で効果不十分な AD 患者であり、これらの患者では重症例であることが多く、また単独投与試験である ECZTRA1 試験の日本人集団における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率の結果を踏まえると、本剤使用時には保湿外用薬を継続使用するとともに、AD の病変部位の状態に応じて適切な抗炎症外用薬を併用することが重要である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 57 に示す安全性検討事項を設定すること、表 58 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 57 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な過敏症	・重篤な感染症 ・免疫原性 ・悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期）	該当なし	・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 59 のとおり、既存治療で効果不十分な AD 患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 59 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な AD 患者
観察期間	2 年間
予定症例数	500 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：重篤な過敏症、重篤な感染症、悪性腫瘍 ・患者背景（年齢、体重、AD の重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・AD に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

[用法・用量]

通常、成人にはトラロキヌマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
AD 診療ガイドライン 2016/2021	—	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016/2021 公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人 日本アレルギー学会 編
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AHR	Airway hyperresponsiveness	気道過敏
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the time-serum concentration curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to t hours	投与開始時点から t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与開始時点から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last observed concentration	投与開始時点から最終測定時点までの AUC
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BSA	Body surface area	体表面積
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	In vitro 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CCL	CC chemokine ligand	CC ケモカインリガンド
CD	Cluster of differentiation	—
CDR	Complementarity determining region	相補性決定領域
CE-SDS	Capillary SDS gel Electrophoresis	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary Isoelectric Focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
DEFB	β-defensin	β-ディフェンシン
EASI	Eczema area and severity index	—
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ELOVL	Elongation of very long chain fatty acids protein	極長鎖脂肪酸延長酵素
EOPCB	End of production cell bank	生産終了時のセルバンク
ePPND	enhanced pre- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の 機能
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FEED	Fertility and early embryo development	受胎能及び着床までの初期胚発生
FLG	Filaggrin	フィラグリン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質

略語	英語	日本語
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q5A (R1) ガイ ドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガ イドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガ イドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般重症度評価
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-13R	Interleukin-13 receptor	インターロイキン-13 受容体
IL-4R α	Interleukin-4 receptor α -subunit	インターロイキン-4 受容体 α サブユニット
ITT	Intention to treat	—
IU	International unit	国際単位
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOR	Loricrin	ロリクリン
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MMRM	Mixed effect model with repeated measure	反復測定による混合効果モデル
NHLF	Normal human lung fibroblast	正常ヒト肺線維芽細胞
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポnder補完
NRS	Numeric rating scale	数値評価スケール
NTRK	Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
POSTN	Periostin	ペリオスチン
QxW	—	X 週間間隔
SCORAD	Scoring atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎評価スコア
SEAP	Secreted embryonic alkaline phosphatase	分泌型胚性アルカリホスファターゼ
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用薬
TF-1	Human erythroleukemic cell line	ヒト赤白血病細胞株
TGF	Tumor growth factor	腫瘍増殖因子
t _{max}	Time to maximum concentration	最高血清中濃度到達時間

略語	英語	日本語
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VCAM	Vascular cell adhesion molecule	血管細胞接着分子
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
デュピルマブ	—	デュピルマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	アドトラーザ皮下注 150 mg シリンジ
本薬	—	トラロキヌマブ（遺伝子組換え）