

審議結果報告書

令和 5 年 8 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] デュピクセント皮下注300mgシリンジ、同皮下注300mgペン、
同皮下注200mgシリンジ
[一 般 名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和4年10月26日

[審 議 結 果]

令和5年8月28日に開催された医薬品第二部会において、デュピクセント皮下注 300mg シリンジ、同皮下注 300mg ペンの一部変更承認申請及びデュピクセント皮下注 200mg シリンジの承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

デュピクセント皮下注 200mg シリンジは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされ、デュピクセント皮下注 300mg シリンジ、同皮下注 300mg ペン、同皮下注 200mg シリンジの再審査期間は4年とされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販売名] デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、同皮下注 300 mg ペン、同皮下注 200 mg シリンジ

[一般名] デュピルマブ（遺伝子組換え）

[申請者] サノフィ株式会社

[申請年月日] 令和4年10月26日

令和5年8月8日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
9	表5	6. スクリーニング時及びベースライン時の AD 病変が BSA の <u>10%超</u>	6. スクリーニング時及びベースライン時の AD 病変が BSA の <u>10%以上</u>
18	25	BSA に占める AD 病変の割合が <u>10%超</u>	BSA に占める AD 病変の割合が <u>10%以上</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和5年8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] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、③同皮下注 200 mg シリンジ
- [一般名] デュピルマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和4年10月26日
- [剤形・含量] ①②1 シリンジ（2 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
③1 シリンジ（1.14 mL）中にデュピルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
- [申請区分] ①②医療用医薬品（6）新用量医薬品
③医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [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、本品目の生後6カ月以上の小児における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] ①②既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎

結節性痒疹

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

③ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎

(下線部追加、点線部は本承認申請後の令和5年6月26日付けで変更)

[用法及び用量] ①②

アトピー性皮膚炎

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

通常、生後 6 カ月以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

結節性痒疹

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

気管支喘息

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与できる。

③

通常、生後 6 カ月以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

(下線部追加、点線部は本承認申請後の令和5年6月26日付けで変更)

[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5年7月7日

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

申請品目

[販売名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、③同皮下注 200 mg シリンジ

[一般名] デュピルマブ(遺伝子組換え)

[申請者] サノフィ株式会社

[申請年月日] 令和4年10月26日

[剤形・含量] ①②1 シリンジ(2 mL) 中にデュピルマブ(遺伝子組換え) 300 mg を含有する注射剤
③1 シリンジ(1.14 mL) 中にデュピルマブ(遺伝子組換え) 200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ①②既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
アトピー性皮膚炎

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(既存治療で効果不十分な患者に限る)

③ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
アトピー性皮膚炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] ①②
アトピー性皮膚炎
通常、成人にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は1回 300 mg を2週間隔で皮下投与する。
通常、生後6カ月以上18歳未満の小児にはデュピルマブ(遺伝子組換え)として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1回 200 mg を4週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1回 300 mg を4週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は1回 200 mg を2週間隔

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は1回 300 mg を2週間隔

気管支喘息

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600 mgを皮下投与し、その後は1回300 mgを2週間隔で皮下投与する。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として1回300 mgを2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1回300 mgを4週間隔で皮下投与できる。

③

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

通常、生後6カ月以上18歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg以上15 kg未満：1回200 mgを4週間隔

15 kg以上30 kg未満：1回300 mgを4週間隔

30 kg以上60 kg未満：初回に400 mg、その後は1回200 mgを2週間隔

60 kg以上：初回に600 mg、その後は1回300 mgを2週間隔

（下線部追加）

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
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.....	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30
10. その他.....	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」他（本剤）の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Regeneron Pharmaceuticals 社が創製した、IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4 受容体 α サブユニットに結合し、IL-4 及び IL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤の 300 mg シリンジ製剤が 2018 年 1 月に成人に対しアトピー性皮膚炎（AD）、2019 年 3 月に成人及び 12 歳以上の小児に対し気管支喘息、2020 年 3 月に成人に対し鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に係る効能・効果でそれぞれ承認され、2020 年 9 月に 300 mg ペン製剤もそれらの効能・効果で承認されている。

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る。AD は小児で最も一般的な皮膚障害の一つであり、AD の全症例のうち 47.5%が生後 6 カ月以内に、60.3%が生後 1 年以内に、89.2%が 5 歳までに発症し、本邦における小児 AD の有症率は 7.4~15.0%と報告されている（J Am Acad Dermatol 1994; 30: 35-9、Br J Dermatol 2005; 152: 110-4 等）。

本邦において、小児 AD の基本的な治療方針は成人 AD と同様であり、保湿外用薬の継続的な使用の下、ステロイド外用薬（TCS）、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）であるタクロリムス軟膏¹⁾、外用ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬であるデルゴシチニブ軟膏等の抗炎症外用薬による管理が基本とされている（国内 AD 診療ガイドライン）。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も承認され、これらの外用療法で効果不十分な 12 歳以上の小児 AD 患者に対する治療選択肢として、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承認されている。また、その他に抗 IL-31 受容体 A 抗体であるネモリズマブ（遺伝子組換え）が「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で成人及び 13 歳以上の小児に対して承認されている。これら AD に対する治療薬が様々開発されているものの、TCS 等による既存の外用療法で効果不十分な小児 AD 患者が多く存在し、全身療法が使用可能となる年齢下限もあることから、当該小児 AD 患者に対する新たな治療選択肢として本剤の開発が行われた。

本邦では、本剤の小児 AD に対する臨床開発は 20██ 年 █ 月より開始され、今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、海外において、本剤は 2023 年 6 月現在、生後 6 カ月以上の小児 AD 患者に対して米国及び欧州を含む 13 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

本申請は AD に対する小児用量の追加に係るものであるが、デュピクセント皮下注 200 mg シリンジについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は AD に対する小児用量の追加に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 本邦において、タクロリムス軟膏 0.03%製剤及びタクロリムス軟膏 0.1%製剤が AD に係る効能・効果で承認されており、それぞれ小児及び成人に対する用法・用量が設定されている。なお、添付文書の使用上の注意において、タクロリムス軟膏 0.03%製剤は 2 歳未満の幼児等、タクロリムス軟膏 0.1%製剤では小児等は使用しないこととされている。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は AD に対する小児用量の追加に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本薬を生後 6 カ月以上の小児 AD 患者に投与したときの安全性について、成人 AD に対する承認申請時に提出された毒性試験成績から、以下のように説明している。

- カニクイザルに本薬のサル相同抗体である REGN646 を最長 6 カ月間、皮下又は静脈内投与した反復投与毒性試験において、REGN646 投与に関連した全身毒性は認められなかった（平成 29 年 10 月 26 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」参照）。
- 妊娠カニクイザルに REGN646 を投与した拡張型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生後 90 日までの出生児に薬理活性が期待できる濃度を超える REGN646 が血清中に検出されたが、REGN646 投与に関連した所見は認められていない（平成 29 年 10 月 26 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」参照）。

前述の反復投与毒性試験に使用した動物の年齢は雄で 2.4～3.7 歳、雌で 2.3～3.9 歳であり、生殖系及び神経系の発達に基づく、ヒトの思春期から成人までに相当する期間と考えられる（Developmental and Reproductive Toxicology, a practical approach, 2nd Edition. CRC Press; 2006. p263-328）。また、霊長類における免疫系の発達は、胚・胎児の発達間の初期に始まり、出生までにはほぼ完了するといわれている（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003; 68: 321-34）。以上の点を踏まえると、これら 2 試験により、本薬を生後 6 カ月以上の小児 AD 患者に投与したときの安全性は担保可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：78 ng/mL）、ADA 及び中和抗体は電気化学発光法〔検出感度：ADA（9.9 ng/mL 又は 54.3 ng/mL）、中和抗体（125 ng/mL）〕によりそれぞれ測定された。

なお、200 mg シリンジ製剤について、既承認の 300 mg シリンジ製剤及び 300 mg ペン製剤との生物学的同等性評価は実施されていない。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として小児 AD 患者を対象とした臨床試験成績及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。特に記載のない限り、本薬の投与量は本薬としての用量を示す。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EFC16823 試験〔2021 年 2 月～継続中（20██年██月データカットオフ）〕）

生後 6 カ月以上 18 歳未満の AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本薬を体重別の用法・用量（体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg Q4W、体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg Q4W、体重 30 kg 以上

60 kg 未満：200 mg〔初回 400 mg〕Q2W、体重 60 kg 以上：300 mg〔初回 600 mg〕Q2W) で 52 週間反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、表 1 のとおりであった。

ADA 陽性例²⁾は、投与 16 週時までに本剤 300 mg Q4W 投与例 6.7% (2/30 例)、プラセボ群 6.3% (2/32 例) に認められ、そのうち本剤 300 mg Q4W 投与例 1 例で中和抗体陽性であった。

表 1 小児 AD 患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度推移 (µg/mL)

体重	用法・用量	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
5 kg 以上 15 kg 未満	200 mg Q4W	47.6±22.8 (3)	83.1±37.6 (3)	95.7±38.6 (3)	141.8±85.5 (3)	130.6±75.7 (3)
15 kg 以上 30 kg 未満	300 mg Q4W	38.8±21.1 (10)	80.3±33.3 (7)	86.6±29.9 (7)	98.0±19.6 (4)	64.1±12.6 (4)
30 kg 以上 60 kg 未満	200 mg Q2W (初回 400 mg)	61.3±26.2 (13)	59.7±24.5 (12)	62.5±29.7 (14)	72.0±37.7 (13)	68.6±36.1 (12)
60 kg 以上	300 mg Q2W (初回 600 mg)	64.1±14.3 (3)	75.4±9.96 (3)	90.1±26.2 (3)	80.1±24.2 (3)	83.5±24.0 (3)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : R668-AD-1526 試験 [2017 年 3 月～2018 年 4 月]、CTD 5.3.5.1-3 : R668-AD-1652 試験 [2017 年 11 月～2019 年 6 月]) 及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-5 : R668-AD-1539 試験 Part B [2020 年 6 月～2021 年 9 月])

小児 AD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 3 試験 (R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B³⁾) において、本剤を体重別の用法・用量 (表 2) で 16 週間反復皮下投与したときの血清中本薬濃度の推移は、表 2 のとおりであった。

ADA 陽性例²⁾は、投与 16 週時までに R668-AD-1539 試験 Part B の本剤 300 mg Q4W 投与例 2.0% (1/50 例)、R668-AD-1652 試験の本剤 100 mg Q2W 投与例 4.9% (3/61 例)、本剤 200 mg Q2W 投与例 5.3% (3/57 例)、プラセボ群 1.7% (2/116 例)、R668-AD-1526 試験の本剤 200 mg Q2W 投与例 11.9% (5/42 例)、本剤 300 mg Q2W 投与例 20.5% (8/39 例)、300 mg Q4W 投与例 20.7% (17/82 例)、プラセボ群 3.5% (3/85 例) に認められた。また、中和抗体陽性例は、R668-AD-1652 試験の本剤 100 mg Q2W 投与例 3.3% (2/61 例)、本剤 200 mg Q2W 投与例 1.8% (1/57 例)、R668-AD-1526 試験の本剤 300 mg Q2W 投与例 10.3% (4/39 例)、本剤 300 mg Q4W 投与例 4.9% (4/82 例)、プラセボ群 1.2% (1/85 例) に認められた。

²⁾ ベースライン時に陰性かつ治験薬投与下で陽性、又はベースライン時に陽性かつ治験薬投与下にベースライン時の 4 倍以上の抗体価の増強が認められた場合、ADA 陽性と判定された。

³⁾ 海外第Ⅱ/Ⅲ相 R668-AD-1539 試験は Part A 及び Part B からなり、Part B が第Ⅲ相パートとされた。

表2 小児 AD 患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度推移 (µg/mL)

試験名	年齢	体重	用法・用量	投与4週時	投与12週時	投与16週時
R668-AD-1539 試験 Part B	生後6カ月以上 6歳未満	5 kg 以上 15 kg 未満	200 mg Q4W	45.2±23.4 (25)	87.4±44.1 (24)	109±50.8 (24)
		15 kg 以上 30 kg 未満	300 mg Q4W	57.9±26.0 (52)	106±44.8 (49)	110±42.8 (51)
R668-AD-1652 試験	6歳以上 12歳未満	30 kg 未満	100 mg Q2W (初回 200 mg)	50.4±21.5 (61)	55.0±19.1 (58)	61.5±33.1 (61)
		30 kg 以上	200 mg Q2W (初回 400 mg)	74.4±26.6 (58)	86.4±32.8 (52)	84.5±36.2 (56)
		体重による 調整なし	300 mg Q4W (初回 600 mg)	92.0±34.9 (118)	75.0±37.8 (111)	76.3±37.2 (114)
R668-AD-1526 試験	12歳以上 18歳未満	60 kg 未満	200 mg Q2W (初回 400 mg)	49.1±15.0 (43)	56.6±21.9 (40)	51.6±24.0 (40)
		60 kg 以上	300 mg Q2W (初回 600 mg)	49.2±23.0 (39)	58.9±31.7 (38)	57.9±30.0 (36)
		体重による 調整なし	300 mg Q4W (初回 600 mg)	31.1±14.9 (80)	20.2±16.0 (80)	19.8±15.9 (81)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1、CTD 5.3.3.5-2)

健康成人並びに成人及び小児 AD 患者を対象とした国内外の臨床試験 22 試験⁴⁾から得られた血清中本薬濃度データ (2,873 例、20,938 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.4.1) が実施された。本薬の薬物動態は、一次皮下吸収過程並びに線形及び非線形の消失過程 (ミカエリス・メンテン型) を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、クリアランス (CL) 及び中央分布容積 (V_c) に対し体重、並びに薬剤の消失に影響する小児患者の成長及び発達の変化に対応するため、CL に対し生理学的発達及び臓器の成熟度 (出生後年齢) が共変量として組み込まれたモデルが基本モデルとされた。共変量の検討の結果⁵⁾、CL に対し人種 (黒人/アジア人)、ADA 抗体価 (低抗体価/中程度・高抗体価)、ベースライン EASI スコア及びベースラインアルブミン値が、 V_c に対し年齢、人種 (黒人/アジア人) 及びベースライン EASI スコアが、共変量として最終モデルに組み込まれた。

当該最終モデルに対して、国内第Ⅲ相試験から得られた血清中本薬濃度データ (30 例、86 測定点) を追加し、NONMEM (version 7.5.0) によりモデルが更新された。更新後の最終モデルから得られた日本人小児 AD 患者及び外国人小児 AD 患者における定常状態の本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 3 のとおりであった。

⁴⁾ 第Ⅰ相試験 (R668-AS-0907 試験、R668-HV-1108 試験、TDU12265 試験、PKM12350 試験、PKM14161 試験、PKM14271 試験、R668-AD-0914 試験、R668-AD-1026 試験及び R668-AD-1607 試験)、第Ⅱ相試験 (R668-AD-1117 試験、R668-AD-1121 試験、R668-AD-1412 試験、R668-AD-1021 試験、R668-AD-1307 試験及び R668-AD-1314 試験)、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (R668-AD-1539 試験 Part A 及び Part B)、及び第Ⅲ相試験 (R668-AD-1224 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1415 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1526 試験及び R668-AD-1652 試験)

⁵⁾ 共変量として、CL に対する人種 (白人/黒人/アジア人/その他の人種)、ADA の発現状況 (ADA 陰性・非陽性/低抗体価/中程度・高抗体価)、ベースラインの EASI スコア及びベースラインのアルブミン値、 V_c に対するベースラインの年齢、人種 (白人/黒人/アジア人/その他の人種)、ベースラインの EASI スコア及びベースラインのアルブミン値、吸収速度 (K_a) に対するベースラインの年齢の影響が検討された。

表3 母集団薬物動態モデルを用いて推定した本薬の薬物動態パラメータ

体重	用法・用量	集団	例数	AUC _{4w} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
5 kg 以上 15 kg 未満	200 mg Q4W	日本人	3	3,670 \pm 1,220	196 \pm 46.8	93.1 \pm 42.1
		外国人	26	3,930 \pm 1,500	196 \pm 62.6	109 \pm 49.6
15 kg 以上 30 kg 未満	300 mg Q4W	日本人	8	3,590 \pm 929	202 \pm 41.9	80.4 \pm 26.5
		外国人 ^{a)}	176	3,720 \pm 1,410	188 \pm 64.0	92.1 \pm 44.3
30 kg 以上 60 kg 未満	200 mg Q2W (初回 400 mg)	日本人	14	2,310 \pm 950	99.6 \pm 37.5	62.6 \pm 29.3
		外国人	102	2,520 \pm 1,100	104 \pm 43.7	73.6 \pm 35.1
60 kg 以上	300 mg Q2W (初回 600 mg)	日本人	3	2,780 \pm 492	114 \pm 19.0	76.6 \pm 18.7
		外国人	37	1,890 \pm 924	78.6 \pm 36.0	55.0 \pm 29.9

平均値 \pm 標準偏差

a) 生後6カ月以上6歳未満の被験者では初回の負荷投与なし、6歳以上12歳未満の被験者では初回600mgの負荷投与あり

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人小児 AD 患者における薬物動態及び ADA の発現について

申請者は、日本人小児 AD 患者における薬物動態及び ADA の発現を、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験の用法・用量は、日本人小児 AD 患者での定常状態での血清中本薬トラフ濃度が成人 AD 患者に対して承認用法・用量 (300 mg Q2W [初回 600 mg]) で本剤を投与した際の血清中本薬トラフ濃度と同程度となるように、体重区分に応じて設定した (7.R.1 項参照)。小児 AD 患者対象の国内第Ⅲ相試験及び成人 AD 患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1334 試験) の投与 16 週時における日本人被験者の血清中本薬トラフ濃度は図 1 のとおりであり、小児 AD 患者における血清中本薬トラフ濃度は成人 AD 患者に承認用法・用量で本剤を投与した際の血清中本薬トラフ濃度の範囲内であった。以上の結果は、小児 AD 患者に対して、体重区分に応じた申請用法・用量を設定することを支持するものと考えている。

また、日本人小児 AD 患者における ADA の発現について、既承認効能・効果の患者を対象とした臨床試験と同様に、ADA 陽性例で ADA 陰性例と比較して本薬の曝露量が低下する傾向が認められた。一方、ADA 陽性例に限られていたため評価に限界はあるものの、ADA 発現の有無により本剤の有効性及び安全性に臨床的に意義のある違いは認められなかった。

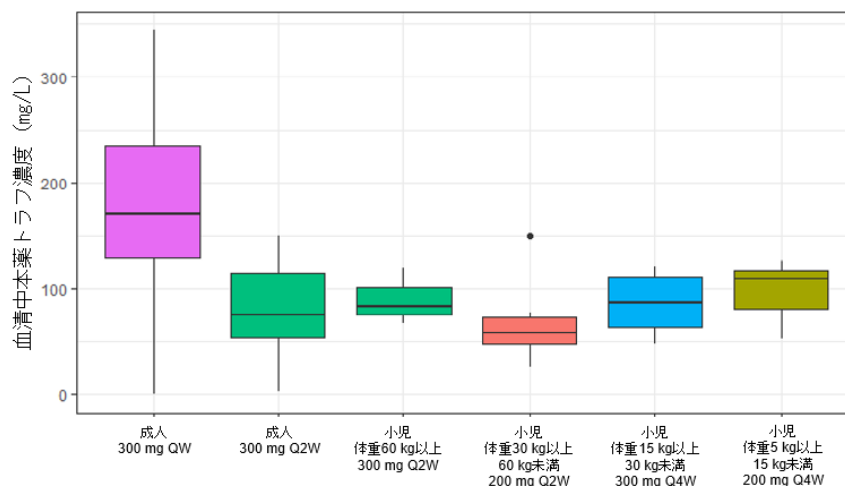


図1 日本人成人及び小児 AD 患者における本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度

機構は、申請者の説明を了承した。

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4に示す4試験の成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	EFC16823 試験 (TCS 併用)	国内	生後 6 カ月以上 18 歳未満の TCS で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	①30 ②32	①本剤（体重別の用法・用量）を皮下投与 体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg Q4W 体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg Q4W 体重 30 kg 以上 60 kg 未満：200 mg Q2W (初回 400 mg) 体重 60 kg 以上：300 mg Q2W (初回 600 mg) ②プラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与	有効性・安全性 【投与 16 週時における EASI-75 達成率】
	R668-AD-1526 試験 (本剤単独)	海外	12 歳以上 18 歳未満の 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	①82 ②84 ③85	①本剤（体重別の用量）を Q2W で皮下投与 体重 60 kg 未満：200 mg (初回 400 mg) 体重 60 kg 以上：300 mg (初回 600 mg) ②本剤 300 mg を Q4W で皮下投与 (初回 600 mg) ③プラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与	有効性・安全性 【投与 16 週時における IGA (0/1)達成率】
	R668-AD-1652 試験 (TCS 併用)	海外	6 歳以上 12 歳未満の TCS で効果不十分な重症の AD 患者	①122 ②122 ③123	①本剤（体重別の用量）を Q2W で皮下投与 体重 30 kg 未満：100 mg (初回 200 mg) 体重 30 kg 以上：200 mg (初回 400 mg) ②本剤 300 mg を Q4W で皮下投与 (初回 600 mg) ③プラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与	有効性・安全性 【投与 16 週時における IGA (0/1)達成率】
Ⅱ/ Ⅲ	R668-AD-1539 試験 Part B (TCS 併用)	海外	生後 6 カ月以上 6 歳未満の TCS で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	①83 ②79	①本剤（体重別の用量）を Q4W で皮下投与 体重 5 kg 以上 15 kg 未満：200 mg 体重 15 kg 以上 30 kg 未満：300 mg ②プラセボを Q4W で皮下投与	有効性・安全性 【投与 16 週時における IGA (0/1)達成率】

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-1：EFC16823 試験〔2021 年 2 月～継続中（2021 年 12 月データカットオフ）〕）

ミディアム又はストロングクラスの TCS で効果不十分な中等症から重症の生後 6 カ月以上 18 歳未満の AD 患者（表 5）（目標例数 60 例〔各群 30 例〕⁹⁾）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する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。

⁹⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率の期待値としてプラセボ群 24%、本剤群 70%を仮定し、有意水準両側 5%の下、少なくとも 90%の検出力を確保できる被験者数に 7%の脱落率を考慮し、目標例数として 60 例（各群 30 例）が設定された。

表 5 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	生後 6 カ月以上 18 歳未満
2.	スクリーニングの 1 年以上前（生後 6 カ月以上 1 歳未満の場合は 3 カ月以上前）に AD と診断され、スクリーニング時に米国皮膚科学会の統一診断基準（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51）に基づき AD と診断されている
3.	ベースライン前 6 カ月以内に外用薬治療で効果不十分（ミディアム又はストロングクラスの TCS [必要に応じて TCI を併用] を少なくとも 28 日間又は添付文書により推奨される最長投与期間、毎日使用しても寛解の達成及び維持、若しくは疾患活動性が低い状態 [IGA スコア 2 以下] を達成できない）であった又は全身療法の治療歴がある患者
4.	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
5.	スクリーニング時及びベースライン時の 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 AD 病変が BSA の 10% 以上
7.	（生後 6 カ月以上 6 歳未満の被験者の場合）ベースライン時の搔破/かゆみ NRS の日内最悪値の週平均が 4 以上 （6 歳以上 12 歳未満の被験者の場合）ベースライン時のかゆみ NRS の日内最悪値の週平均が 4 以上 （12 歳以上 18 歳未満の被験者の場合）ベースライン時のそう痒 NRS の日内最大値の週平均が 4 以上
8.	ベースライン直前の 14 日中 11 日以上、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.	治験の評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚合併症（疥癬、脂漏性皮膚炎、皮膚 T 細胞リンパ腫、乾癬等）を有する
2.	スクリーニング前 4 週以内に以下の治療を受けた <ol style="list-style-type: none"> 光線療法等 免疫抑制/免疫調節薬（全身性ステロイド、メトトレキサート、JAK 阻害薬等）の使用

本試験は、二重盲検投与期（投与 16 週まで）及び非盲検延長投与期（投与 16 週以降、本邦における承認又は 3 年間のいずれか早い時点まで）から構成され、二重盲検投与期の用法・用量は、ベースライン時の体重に応じた用法・用量（表 6）で本剤又はプラセボを皮下投与することと設定された。非盲検延長投与期では、二重盲検投与期の投与群によらず、本剤を体重に応じた用法・用量（表 6）で皮下投与することとされた⁷⁾。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使用することとされ、ベースラインの 14 日前から規定された TCS 治療⁸⁾を開始し、病変の改善状況に応じて漸減、中止することとされた⁹⁾。また、治験責任（分担）医師の判断により救済治療¹⁰⁾が可能とされた。

自己投与を希望する 6 歳以上の小児の親/介護者又は 12 歳以上 18 歳未満の被験者に対して、治験薬の初回投与時及び 2 回目の投与時に自己投与のトレーニングが行われ、自己投与が可能と判断された場合には以降規定された来院時以外の投与にあたっては親/介護者による投与又は自己投与が可能とされた。生後 6 カ月以上 6 歳未満の小児に対する自己投与は許容されなかった。

表 6 体重別の本剤の用法・用量

体重	用法・用量
5 kg 以上 15 kg 未満	200 mg Q4W
15 kg 以上 30 kg 未満	300 mg Q4W
30 kg 以上 60 kg 未満	200 mg Q2W（初回 400 mg）
60 kg 以上	300 mg Q2W（初回 600 mg）

⁷⁾ 投与 16 週の後非盲検延長投与期への移行時及び投与 32 週以降の各施設来院時においては、体重測定結果に応じた用法・用量で投与することとされ、施設来院時に体重が閾値（15、30 又は 60 kg）を上回る又は連続する 2 回下回る場合は用法・用量が変更された。

⁸⁾ 活動性病変部位にミディアムクラスの TCS を 1 日 1 回塗布することとされ、皮膚の薄い部位（顔面、首、間擦部、生殖器部、皮膚萎縮部位等）又はミディアムクラスの TCS の継続使用が安全ではないと考えられる部位には、治験担当医師の判断に基づき、TCI を 1 日 1 回塗布することが許容された。

⁹⁾ IGA スコアが 2 以下になった場合は、ミディアムクラスの TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、病変が消失（IGA スコアが 0）した時点で中止することとされた。病変が再燃した場合は、ミディアムクラスの TCS の使用を再開することとされた。

¹⁰⁾ ミディアムクラスの TCS を連日使用しても病変が継続又は悪化する場合には、ストロング又はベリーストロングクラスの TCS（顔面、屈曲部及び鼠径部に対しては TCI）を使用することが許容された。ストロング又はベリーストロングクラスの TCS による救済治療を 7 日間継続しても症状の改善がない場合には、全身性ステロイド薬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）の使用が許容されたが、全身性治療薬を投与した場合は、治験薬の投与を中止することとされた。治療完了後、全身性治療薬の最終投与から 4 週間又は 5 半減期のいずれか長い方の期間が経過した後に治験薬投与の再開が可能とされた。

無作為化¹¹⁾された 62 例（本剤群 30 例、プラセボ群 32 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。無作為化され治験薬が 1 回以上投与された全例 62 例（本剤群 30 例、プラセボ群 32 例）が安全性解析対象集団とされた。

二重盲検投与期における試験中止例は、本剤群 3.3%（1/30 例）に認められ、試験中止理由は同意撤回（3.3% [1/30 例]）であった。非盲検延長投与期における試験中止例は、本剤群 3.3%（1/30 例）に認められ、試験中止理由は同意撤回であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率（定義は 10 項参照）は表 7 のとおり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 7 有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、NRI-MI）

	本剤群	プラセボ群
投与 16 週時における EASI-75 達成率	43.3 (13/30)	18.8 (6/32)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	25.1 [3.3, 46.9]	
p 値 ^{b)}	0.0304	

%（例数）、投与 16 週以前に併用禁止薬及び併用禁止療法又は救済治療を受けた被験者、有害事象により治験を中止した被験者並びに被験者又は保護者による同意撤回により治験を中止した被験者はノンレスポonderとされ、その他の理由（COVID-19 を含む）で投与 16 週時のデータが欠測となった場合は、多重補完法により補完された。

a) ベースライン時の年齢（生後 6 カ月以上 6 歳未満/6 歳以上 12 歳未満/12 歳以上）及び 6 歳以上 12 歳未満の患者のベースライン時の IGA スコア（3/4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) ベースライン時の年齢（生後 6 カ月以上 6 歳未満/6 歳以上 12 歳未満/12 歳以上）及び 6 歳以上 12 歳未満の患者のベースライン時の IGA スコア（3/4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

二重盲検投与期における有害事象は、本剤群 63.3%（19/30 例）、プラセボ群 59.4%（19/32 例）に認められ、主な事象は表 8 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群 3.3%（1/30 例、末端回腸炎）、プラセボ群 3.1%（1/32 例、COVID-19）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、本剤群 16.7%（5/30 例）、プラセボ群 9.4%（3/32 例）に認められた。

表 8 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（二重盲検投与期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (30 例)	プラセボ群 (32 例)
アレルギー性結膜炎	4 (13.3)	0
上咽頭炎	3 (10.0)	7 (21.9)
発熱	3 (10.0)	0
口腔ヘルペス	2 (6.7)	0
失神	2 (6.7)	0
便秘	2 (6.7)	0
齲歯	1 (3.3)	2 (6.3)
アトピー性皮膚炎	0	2 (6.3)
節足動物咬傷	0	2 (6.3)

例数 (%)

投与 52 週まで¹²⁾の本剤投与例における有害事象は、85.5%（53/62 例）に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。

¹¹⁾ 年齢（生後 6 カ月以上 6 歳未満/6 歳以上 12 歳未満/12 歳以上）及び 6 歳以上 12 歳未満の年齢グループにおけるベースライン時の IGA スコア（3/4）が層別因子とされた。

¹²⁾ 二重盲検投与期に本剤群であった被験者は投与開始から投与 52 週まで、二重盲検投与期にプラセボ群であり非盲検延長投与期で本剤が投与された被験者は投与 16 週以降投与 52 週までに認められた有害事象等が集計された。

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、3.2% (2/62 例、末端回腸炎、注意欠如・多動性障害) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、25.8% (16/62 例) に認められた。

表9 2例以上に認められた有害事象 (投与52週まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (62 例)	事象名	本剤投与例 (62 例)
上咽頭炎	22 (35.5)	帯状疱疹	2 (3.2)
発熱	12 (19.4)	口腔ヘルペス	2 (3.2)
COVID-19	10 (16.1)	副鼻腔炎	2 (3.2)
アレルギー性結膜炎	10 (16.1)	胃腸炎	2 (3.2)
齲歯	5 (8.1)	麦粒腫	2 (3.2)
便秘	3 (4.8)	膿痂疹	2 (3.2)
皮膚乳頭腫	3 (4.8)	伝染性軟属腫	2 (3.2)
ざ瘡	3 (4.8)	好中球減少症	2 (3.2)
蕁麻疹	3 (4.8)	頭痛	2 (3.2)
関節痛	3 (4.8)	失神	2 (3.2)
足骨折	3 (4.8)	接触皮膚炎	2 (3.2)
手骨折	3 (4.8)	四肢痛	2 (3.2)
靭帯捻挫	3 (4.8)	処置後発熱	2 (3.2)

例数 (%)

7.1.2 海外第Ⅲ相試験 (単独投与試験, CTD 5.3.5.1-2: R668-AD-1526 試験 [2017年3月~2018年4月])

Medium potency¹³⁾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12歳以上18歳未満のAD患者 (表10) (目標例数240例 [各群80例]¹⁴⁾) を対象に、プラセボに対する本剤単独投与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米国及びカナダで実施された。

表10 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 12歳以上18歳未満 スクリーニングの1年以上前にADと診断され、スクリーニング時に米国皮膚科学会の統一診断基準 (J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51) に基づきADと診断されている スクリーニング前6カ月以内に外用薬治療で効果不十分 (medium potency¹³⁾以上のTCS [必要に応じてTCIを併用] を少なくとも28日間又は添付文書により推奨される最長投与期間のいずれか短い方、毎日使用しても寛解の達成及び維持、若しくは疾患活動性が低い状態 [IGAスコア2以下] を達成できない) であった又は全身療法の治療歴がある患者 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 スクリーニング時及びベースライン時のEASIスコア16以上 スクリーニング時及びベースライン時のAD病変がBSAの10%以上 ベースライン時のそう痒NRSの日内最大値の週平均が4以上 ベースライン直前の連続する7日以上、一定用量の保湿外用薬を1日2回以上使用している <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 治験の評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚合併症を有する ベースライン前2週以内にTCS又はTCIの投与を受けた ベースライン前4週以内に以下の治療を受けた <ol style="list-style-type: none"> 光線療法 免疫抑制/免疫調節薬 (全身性ステロイド、メトトレキサート、JAK阻害薬等)

¹³⁾ 米国のAD診療ガイドライン (J Am Acad Dermatol, 2014; 71: 116-32) に基づく分類。国内AD診療ガイドラインに基づく分類では以下の薬剤が含まれる。

low potency : ミディアム/medium potency : ミディアムからベリーストロング/high potency : ミディアムからストロングスト

¹⁴⁾ 主要評価項目である投与16週時におけるIGA (0/1)達成率の期待値としてプラセボ群9%、本剤Q2W群37%、本剤Q4W群29%を仮定し、有意水準両側5%の下、本剤Q2W群及び本剤Q4W群とプラセボ群との比較における検出力をそれぞれ98%及び88%確保できる被験者数として、240例 (各群80例) が目標例数とされた。

用法・用量は、本剤又はプラセボを以下のとおり 16 週間皮下投与することとされた。

- 本剤 Q2W 群：ベースライン時の体重が 60 kg 未満の被験者には本剤 200 mg（初回 400 mg）を Q2W で皮下投与
ベースライン時の体重が 60 kg 以上の被験者には本剤 300 mg（初回 600 mg）を Q2W で皮下投与
- 本剤 Q4W 群：本剤 300 mg（初回 600 mg）を Q4W で皮下投与
- プラセボ群：プラセボを Q2W で皮下投与

ベースラインの 7 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された。また、治験責任（分担）医師の判断により救済治療¹⁵⁾が可能とされた。

親／介護者による投与又は自己投与を希望する被験者に対して、治験薬の初回投与時及び投与 4 週時に治験責任医師等による投与及び投与後のモニタリングに関する指導が行われ、以降規定された施設来院時以外の投与にあたっては親／介護者による投与又は自己投与が可能とされた。

無作為化¹⁶⁾された 251 例（本剤 Q2W 群 82 例、本剤 Q4W 群 84 例、プラセボ群 85 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。無作為化された被験者のうち治験薬が投与されなかった本剤 Q4W 群 1 例を除く 250 例（本剤 Q2W 群 82 例、本剤 Q4W 群 83 例、プラセボ群 85 例）が安全性解析対象集団とされた。

16 週間の投与期間中の試験中止例は、本剤 Q2W 群 3.7%（3/82 例）、本剤 Q4W 群 3.6%（3/84 例）、プラセボ群 5.9%（5/85 例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本剤 Q2W 群 2.4%〔2/82 例〕、本剤 Q4W 群 2.4%〔2/84 例〕、プラセボ群 2.4%〔2/85 例〕）、有効性の欠如（プラセボ群 3.5%〔3/85 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目¹⁷⁾である投与 16 週時における IGA (0/1)達成率（定義は 10 項参照）は表 11 のとおり、プラセボ群と本剤 Q2W 群及び本剤 Q4W 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤 Q2W 群及び本剤 Q4W 群の優越性が検証された。

表 11 有効性の主要評価項目の成績（FAS、NRI）

	本剤 Q2W 群	本剤 Q4W 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	24.4 (20/82)	17.9 (15/84)	2.4 (2/85)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	22.0 [12.2, 31.9]	15.5 [6.7, 24.3]	
p 値 ^{b)}	<0.0001	0.0007	

%（例数）、治験を中止した被験者及び救済治療を受けた被験者は、以降の評価時点ではノンレスポnderとされた。また、投与 16 週時点が欠測している被験者はノンレスポnderとされた。

a) ベースライン時の体重（60 kg 未満／以上）及びベースライン時の IGA スコア（3/4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) ベースライン時の体重（60 kg 未満／以上）及びベースライン時の IGA スコア（3/4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

有害事象は、本剤 Q2W 群 72.0%（59/82 例）、本剤 Q4W 群 63.9%（53/83 例）、プラセボ群 69.4%（59/85 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

¹⁵⁾ 救済治療は medium 又は high potency¹³⁾の TCS から開始され、7 日以上外用薬治療を継続しても症状の改善がない場合に、全身性治療薬を用いることとされた。TCI の使用は皮膚の薄い部位（顔面、首、生殖器部等）の病変に対する救済治療としてのみ許容され、単独又は TCS と併用して使用することとされた。全身性治療薬として全身性ステロイド薬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）の使用が許容されたが、全身性治療薬を投与した場合には、治験薬の投与は中止することとされた。

¹⁶⁾ ベースライン時の体重（60 kg 未満／以上）及びベースライン時の IGA スコア（3/4）が層別因子とされた。なお、体重 60 kg 未満／以上の被験者がそれぞれ約 120 例となるように組み入れられた。

¹⁷⁾ 欧州及び欧州を参照国とする国又は地域においては、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 とされた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はプラセボ群 1.2% (1/85 例、虫垂炎) に認められたが、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、プラセボ群 1.2% (1/85 例) に認められた¹⁸⁾。

副作用は、本剤 Q2W 群 22.0% (18/82 例)、本剤 Q4W 群 14.5% (12/83 例)、プラセボ群 15.3% (13/85 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 Q2W 群 (82 例)	本剤 Q4W 群 (83 例)	プラセボ群 (85 例)	事象名	本剤 Q2W 群 (82 例)	本剤 Q4W 群 (83 例)	プラセボ群 (85 例)
アトピー性皮膚炎	15 (18.3)	15 (18.1)	21 (24.7)	細菌性副鼻腔炎	2 (2.4)	0	0
上気道感染	10 (12.2)	6 (7.2)	15 (17.6)	疲労	2 (2.4)	0	0
頭痛	9 (11.0)	4 (4.8)	9 (10.6)	注射部位熱感	2 (2.4)	0	0
結膜炎	4 (4.9)	3 (3.6)	1 (1.2)	靭帯捻挫	2 (2.4)	0	0
蕁麻疹	4 (4.9)	2 (2.4)	4 (4.7)	処置による疼痛	2 (2.4)	0	0
上咽頭炎	3 (3.7)	9 (10.8)	4 (4.7)	咳嗽	1 (1.2)	2 (2.4)	4 (4.7)
アレルギー性結膜炎	3 (3.7)	4 (4.8)	3 (3.5)	四肢痛	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)
注射部位疼痛	3 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	片頭痛	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
注射部位腫脹	3 (3.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	血中 CPK 増加	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)
インフルエンザ	3 (3.7)	0	4 (4.7)	ウイルス性結膜炎	1 (1.2)	2 (2.4)	0
ウイルス性胃腸炎	3 (3.7)	0	1 (1.2)	発疹	1 (1.2)	2 (2.4)	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (2.4)	4 (4.8)	0	発熱	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.5)
膿痂疹	2 (2.4)	3 (3.6)	4 (4.7)	皮膚感染	1 (1.2)	0	2 (2.4)
ウイルス性上気道感染	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	食物アレルギー	1 (1.2)	0	2 (2.4)
口腔咽頭痛	2 (2.4)	3 (3.6)	1 (1.2)	単純ヘルペス	0	4 (4.8)	1 (1.2)
悪心	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	倦怠感	0	3 (3.6)	0
鼻閉	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.7)	ウイルス性尿路感染	0	2 (2.4)	0
毛包炎	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	細菌性結膜炎	0	2 (2.4)	0
喘息	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	副鼻腔うっ血	0	1 (1.2)	2 (2.4)
注射部位そう痒感	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	そう痒症	0	1 (1.2)	2 (2.4)
上腹部痛	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	耳感染	0	0	3 (3.5)
注射部位紅斑	2 (2.4)	0	1 (1.2)	爪囲炎	0	0	3 (3.5)
気管支炎	2 (2.4)	0	0	嘔吐	0	0	2 (2.4)

例数 (%)

7.1.3 海外第Ⅲ相試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-3 : R668-AD-1652 試験 [2017 年 11 月～2019 年 6 月])

Medium potency¹³⁾以上の TCS で効果不十分な重症の 6 歳以上 12 歳未満の AD 患者 (表 13) (目標例数 330 例 [各群 110 例]¹⁹⁾) を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する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米国、ポーランド、英国等の 6 の国又は地域で実施された。

¹⁸⁾ 本剤 Q2W 群 2.4% (2/82 例) が治験薬との因果関係が否定された有害事象により治験薬の投与を中止したが、継続投与試験 (R668-AD-1434 試験) に組み入れられ治験薬の投与を再開したことから、投与中止に至った有害事象とはされなかった。

¹⁹⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における IGA (0/1)達成率の期待値としてプラセボ群 5%、本剤 Q2W 群 28%、本剤 Q4W 群 22%を仮定し、有意水準両側 5%の下、本剤 Q2W 群及び本剤 Q4W 群とプラセボ群との対比較における検出力をそれぞれ 97%及び 87%確保できる被験者数として 240 例 (各群 80 例) が計画された。試験実施中に、治験薬配送時の問題によって一部の被験者において治療割付けに対する盲検性が維持されていない懸念が生じ、該当する被験者を除外した場合に十分な検出力が確保できるよう、90 例 (各群 30 例) の被験者を追加し、最終的な目標例数は 330 例 (各群 110 例) に変更された。

表 13 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 6歳以上12歳未満 2. スクリーニングの1年以上前にADと診断され、スクリーニング時に米国皮膚科学会の統一診断基準（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51）に基づきADと診断されている 3. スクリーニング前6カ月以内に外用薬治療で効果不十分（medium から high potency¹³⁾のTCS〔必要に応じてTCIを併用〕を少なくとも28日間又は添付文書により推奨される最長投与期間、毎日使用しても寛解の達成及び維持、若しくは疾患活動性が低い状態〔IGAスコア2以下〕を達成できない）であった又は全身療法の治療歴がある患者 4. スクリーニング時及びベースライン時のIGAスコアが4 5. スクリーニング時及びベースライン時のEASIスコア21以上 6. スクリーニング時及びベースライン時のAD病変がBSAの15%以上 7. ベースライン直前の連続する7日において、一定用量の保湿外用薬を1日2回の14回中11回以上使用している <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験の評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚合併症（疥癬、脂漏性皮膚炎、皮膚T細胞リンパ腫、乾癬等）を有する 2. ベースライン前2週以内にcrisaborole又はTCIの投与を受けた 3. ベースライン前4週以内に以下の治療を受けた <ol style="list-style-type: none"> a. 光線療法 b. 免疫抑制/免疫調節薬（全身性ステロイド、メトトレキサート、JAK阻害薬等）

用法・用量は、本剤又はプラセボを以下のとおり16週間皮下投与することとされた。

- 本剤 Q2W 群：ベースライン時の体重が 30 kg 未満の被験者には本剤 100 mg（初回 200 mg）を Q2W で皮下投与
ベースライン時の体重が 30 kg 以上の被験者には本剤 200 mg（初回 400 mg）を Q2W で皮下投与
- 本剤 Q4W 群：本剤 300 mg（初回 600 mg）を Q4W で皮下投与
- プラセボ群：プラセボを Q2W 又は Q4W で皮下投与

ベースラインの7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され、ベースラインの14日前から規定されたTCS治療²⁰⁾を開始し、病変の改善状況に応じて漸減、中止することとされた²¹⁾。また、治験責任（分担）医師の判断により救済治療²²⁾が可能とされた。

親/介護者による投与を希望する被験者に対して、治験薬の初回投与時及び投与4週時に治験責任医師等による投与及び投与後のモニタリングに関する指導が行われ、以降規定された来院時以外の投与にあたっては親/介護者による投与が可能とされた。

無作為化²³⁾された367例（本剤 Q2W 群 122 例、本剤 Q4W 群 122 例、プラセボ群 123 例）全例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。無作為化され治験薬が1回以上投与された362例（本剤 Q2W 群 122 例、本剤 Q4W 群 120 例、プラセボ群 120 例）が安全性解析対象集団とされた²⁴⁾。

16週間の投与期間中の試験中止例は、本剤 Q2W 群 0.8%（1/122 例）、本剤 Q4W 群 2.5%（3/122 例）、プラセボ群 4.1%（5/123 例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本剤 Q4W 群 0.8%〔1/122 例〕、プラセボ群 3.3%〔4/123 例〕）等であった。

²⁰⁾ 活動性病変部位に medium potency¹³⁾の TCS を 1 日 1 回塗布することとされ、皮膚の薄い部位（顔面、首、間擦部、生殖器部、皮膚萎縮部位等）又は medium potency¹³⁾の TCS の継続使用が安全ではないと考えられる部位には、治験担当医師の判断で low potency¹³⁾の TCS を 1 日 1 回塗布することとされた。

²¹⁾ IGA スコアが 2 以下になった場合は、medium potency¹³⁾の TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、病変が消失（IGA スコアが 0）した時点で中止することとされた。病変が再燃した場合は、medium potency¹³⁾の TCS を再開することとされた。

²²⁾ 救済治療は high potency¹³⁾の TCS から開始され、7 日以上外用薬治療を継続しても症状の改善がない場合に、全身性治療薬を用いることとされた。全身性治療薬として全身性ステロイド薬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）の使用が許容されたが、全身性治療薬を投与した場合には、治験薬の投与は中止することとされた。

²³⁾ ベースライン時の体重（30 kg 未満/以上）及び地域（北米/欧州）が層別因子とされた。

²⁴⁾ プラセボ群に割り付けられた被験者のうち 1 例が誤って本剤 Q2W 投与を受けたため、安全性解析対象集団において当該被験者は本剤 Q2W 群として取り扱うこととされた。

有効性の主要評価項目¹⁷⁾である投与16週時におけるIGA(0/1)達成率は表14のとおり、プラセボ群と本剤Q2W群及び本剤Q4W群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤Q2W群及び本剤Q4W群の優越性が検証された。

表14 有効性の主要評価項目の成績 (FAS, NRI)

	本剤 Q2W 群	本剤 Q4W 群	プラセボ群
投与16週時におけるIGA(0/1)達成率	29.5 (36/122)	32.8 (40/122)	11.4 (14/123)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	18.1 [8.3, 28.0]	21.4 [11.4, 31.5]	
p値 ^{b)}	0.0004	<0.0001	

% (例数)、治験を中止した被験者及び救済治療を受けた被験者は、以降の評価時点ではノンレスポonderとされた。また、投与16週時点が欠測している被験者はノンレスポonderとされた。

a) ベースライン時の体重 (30 kg 未満/以上)、地域 (北米/欧州) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) ベースライン時の体重 (30 kg 未満/以上)、地域 (北米/欧州) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

有害事象は、本剤Q2W群 67.2% (82/122例)、本剤Q4W群 65.0% (78/120例)、プラセボ群 73.3% (88/120例) に認められ、主な事象は表15のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤Q4W群 1.7% (2/120例、食物アレルギー、尿路感染)、プラセボ群 1.7% (2/120例、アトピー性皮膚炎、喘息) 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、本剤Q2W群 1.6% (2/122例)、プラセボ群 1.7% (2/120例) に認められた。

副作用は、本剤Q2W群 24.6% (30/122例)、本剤Q4W群 20.0% (24/120例)、プラセボ群 10.8% (13/120例) に認められた。

表15 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	本剤 Q2W 群 (122 例)	本剤 Q4W 群 (120 例)	プラセボ群 (120 例)	事象名	本剤 Q2W 群 (122 例)	本剤 Q4W 群 (120 例)	プラセボ群 (120 例)
上気道感染	10 (8.2)	13 (10.8)	12 (10.0)	食物アレルギー	3 (2.5)	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	10 (8.2)	8 (6.7)	17 (14.2)	皮膚剥脱	3 (2.5)	0	0
上咽頭炎	8 (6.6)	15 (12.5)	8 (6.7)	上腹部痛	2 (1.6)	4 (3.3)	5 (4.2)
頭痛	7 (5.7)	6 (5.0)	10 (8.3)	注射部位疼痛	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.5)
結膜炎	7 (5.7)	5 (4.2)	3 (2.5)	レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.5)
注射部位紅斑	7 (5.7)	5 (4.2)	2 (1.7)	蕁麻疹	1 (0.8)	4 (3.3)	3 (2.5)
嘔吐	6 (4.9)	6 (5.0)	8 (6.7)	皮膚乳頭腫	1 (0.8)	4 (3.3)	0
注射部位腫脹	6 (4.9)	4 (3.3)	1 (0.8)	悪心	1 (0.8)	3 (2.5)	3 (2.5)
咳嗽	5 (4.1)	3 (2.5)	9 (7.5)	ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	2 (1.7)	6 (5.0)
アレルギー性結膜炎	5 (4.1)	3 (2.5)	1 (0.8)	せつ	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
伝染性軟属腫	5 (4.1)	2 (1.7)	1 (0.8)	中耳炎	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
細菌性結膜炎	5 (4.1)	0	1 (0.8)	膿痂疹	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (4.2)
アレルギー性鼻炎	4 (3.3)	3 (2.5)	5 (4.2)	毛包炎	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)
喘息	4 (3.3)	2 (1.7)	12 (10.0)	口腔咽頭痛	0	3 (2.5)	5 (4.2)
下痢	3 (2.5)	5 (4.2)	2 (1.7)	鼻炎	0	3 (2.5)	3 (2.5)
発熱	3 (2.5)	4 (3.3)	4 (3.3)	インフルエンザ	0	1 (0.8)	4 (3.3)
腹痛	3 (2.5)	2 (1.7)	3 (2.5)	感染性皮膚炎	0	0	5 (4.2)

例数 (%)

7.1.4 海外第II/III相試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-5 : R668-AD-1539 試験 Part B³⁾ [2020年6月～2021年9月])

Medium potency¹³⁾以上の TCS で効果不十分な中等症から重症の生後6カ月以上6歳未満のAD患者

(表 16) (目標例数 160 例 [各群 80 例]²⁵⁾) を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する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、米国、ポーランド、英国及びドイツで実施された。

表 16 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生後 6 カ月以上 6 歳未満 2. スクリーニング時に AD と診断され、米国皮膚科学会の統一診断基準に基づき AD と診断されている 3. スクリーニング前 6 カ月以内に外用薬治療で効果不十分 (medium potency¹³⁾以上の TCS [必要に応じて TCI を併用] を少なくとも 28 日間又は添付文書により推奨される最長投与期間のいずれか短い方、毎日使用しても寛解の達成及び維持、若しくは疾患活動性が低い状態 [IGA スコア 2 以下] を達成できない) であった又は全身療法の治療歴がある患者 4. 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 5. スクリーニング時及びベースライン時の 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 AD 病変が BSA の 10% 以上 7. ベースライン時の掻破/かゆみ NRS の日内最悪値の週平均が 4 以上 8. ベースライン直前の連続する 7 日において、一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回の 14 回中 11 回以上使用している <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験の評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚合併症 (疥癬、脂漏性皮膚炎、皮膚 T 細胞リンパ腫、乾癬等) を有する 2. ベースライン前 2 週以内に crisaborole 又は TCI の投与を受けた 3. ベースライン前 4 週以内に以下の治療を受けた <ol style="list-style-type: none"> a. 光線療法 b. 免疫抑制/免疫調節薬 (全身性ステロイド、メトトレキサート、JAK 阻害薬等)

用法・用量は、本剤又はプラセボを以下のとおり 16 週間皮下投与することとされた。

- 本剤群：ベースライン時の体重 5 kg 以上 15 kg 未満の被験者には本剤 200 mg を Q4W で皮下投与
ベースライン時の体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者には本剤 300 mg を Q4W で皮下投与
- プラセボ群：プラセボを Q4W で皮下投与

ベースラインの 7 日以上前から試験期間中一定用量の保湿外用薬を使用することとされ、ベースラインの 14 日前から規定された TCS 治療²⁶⁾を開始し、病変の改善状況に応じて漸減、中止することとされた²⁷⁾。また、治験責任 (分担) 医師の判断により救済治療²⁸⁾が可能とされた。

無作為化²⁹⁾された 162 例 (本剤群 83 例、プラセボ群 79 例) 全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。無作為化され治験薬が投与されなかったプラセボ群 1 例を除く 161 例 (本剤群 83 例、プラセボ群 78 例) が安全性解析対象集団とされた。

16 週間の投与期間中の試験中止例は、プラセボ群 3.8% (3/79 例) に認められ、主な試験中止理由は同意撤回 (プラセボ群 1.3% [1/79 例]) 及び追跡不能 (プラセボ群 1.3% [1/79 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目¹⁷⁾である投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率は表 17 のとおり、プラセボ群と本剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

²⁵⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率の期待値としてプラセボ群 11.4%、本剤群 32.8% を仮定し、有意水準両側 5% の下、本剤群とプラセボ群との比較における検出力を 88% 確保できる被験者数として、160 例 (各群 80 例) が目標例数とされた。

²⁶⁾ 活動性病変部位に low potency¹³⁾ の TCS を 1 日 1 回塗布することとされ、皮膚の薄い部位 (顔面、首、間擦部、生殖器部、皮膚萎縮部位等) には、治験担当医師の判断で low 又は mild potency¹³⁾ の TCS を 1 日 1 回塗布することが許容された。

²⁷⁾ IGA スコアが 2 以下になった場合は、low potency¹³⁾ の TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、病変が消失 (IGA スコアが 0) した時点で中止することとされた。病変が再燃した場合は、low potency¹³⁾ の TCS を再開することとされた。

²⁸⁾ low potency¹³⁾ の TCS を連日使用しても病変が継続又は悪化する場合には、medium 又は high potency¹³⁾ の TCS を使用することが許容された。皮膚の薄い部位 (顔面、屈曲部及び鼠径部) の病変に対しては、low potency¹³⁾ の TCS 又は TCI を使用することが許容された。外用薬による救済治療を 7 日間継続しても症状の改善がない場合には、全身性ステロイド薬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) の使用が許容されたが、全身性治療薬を投与した場合には、治験薬の投与は中止することとされた。

²⁹⁾ ベースライン時の体重 (5 kg 以上 15 kg 未満/15 kg 以上 30 kg 未満)、ベースライン時の IGA スコア (3/4)、地域/国 (北米/欧州/日本/中国) が層別因子とされ、IGA スコア 3 の被験者の組入れ上限は 40 例とされた。なお、治験計画時には日本及び中国も参加予定とされていたものの、日本及び中国の医療機関からの参加はなかった。

表 17 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI-MI)

	本剤群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	27.7 (23/83)	3.9 (3/79)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	23.8 [13.3, 34.4]	
p 値 ^{b)}	<0.0001	

% (例数)、投与 16 週以前に救済治療を受けた被験者、有害事象又は有害事象により治験を中止した被験者並びに同意撤回により治験を中止した被験者はノンレスポonderとされ、その他の理由 (COVID-19 を含む) で投与 16 週時のデータが欠測となった場合は、多重補完法により補完された。

- a) 地域 (北米/欧州)、ベースライン時の IGA スコア (3/4)、ベースライン時の体重 (5 kg 以上 15 kg 未満/15 kg 以上 30 kg 未満) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法
- b) 地域 (北米/欧州)、ベースライン時の IGA スコア (3/4)、ベースライン時の体重 (5 kg 以上 15 kg 未満/15 kg 以上 30 kg 未満) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。なお、地域: 欧州、ベースライン時の体重: 5 kg 以上 15 kg 未満、ベースライン時の IGA スコア: 3 の被験者は 2 例のみであったため、地域: 欧州、ベースライン時の体重: 15 kg 以上 30 kg 未満、ベースライン時の IGA スコア: 3 と合わせて解析された。

有害事象は、本剤群 63.9% (53/83 例)、プラセボ群 74.4% (58/78 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はプラセボ群 5.1% (4/78 例、アトピー性皮膚炎/感染性皮膚炎、過敏症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性蜂巣炎各 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。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.2% (1/83 例)、プラセボ群 1.3% (1/78 例) に認められた。

副作用は、本剤群 10.8% (9/83 例)、プラセボ群 6.4% (5/78 例) に認められた。

表 18 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	本剤群 (83 例)	プラセボ群 (78 例)	事象名	本剤群 (83 例)	プラセボ群 (78 例)
アトピー性皮膚炎	11 (13.3)	25 (32.1)	便秘	2 (2.4)	0
上咽頭炎	7 (8.4)	7 (9.0)	口唇損傷	2 (2.4)	0
上気道感染	5 (6.0)	6 (7.7)	発熱	1 (1.2)	7 (9.0)
伝染性軟属腫	4 (4.8)	2 (2.6)	蕁麻疹	1 (1.2)	4 (5.1)
鼻漏	4 (4.8)	1 (1.3)	下痢	1 (1.2)	2 (2.6)
齲歯	4 (4.8)	0	口腔ヘルペス	1 (1.2)	2 (2.6)
膿痂疹	3 (3.6)	6 (7.7)	急性中耳炎	1 (1.2)	2 (2.6)
リンパ節症	3 (3.6)	6 (7.7)	咳嗽	0	5 (6.4)
喘息	3 (3.6)	5 (6.4)	ブドウ球菌皮膚感染	0	3 (3.8)
結膜炎	3 (3.6)	0	ウイルス性気道感染	0	3 (3.8)
ウイルス性胃腸炎	3 (3.6)	0	耳感染	0	2 (2.6)
足変形	2 (2.4)	1 (1.3)	皮膚細菌感染	0	2 (2.6)
ヘルペスウイルス感染	2 (2.4)	0	ウイルス性上気道感染	0	2 (2.6)
水痘	2 (2.4)	0	過敏症	0	2 (2.6)
好酸球増加症	2 (2.4)	0	喘鳴	0	2 (2.6)
眼瞼炎	2 (2.4)	0	嘔吐	0	2 (2.6)

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。

日本人小児 AD 患者における本剤の有効性及び安全性は、以下の点を踏まえて中等症から重症の日本人小児 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国内第Ⅲ相試験 (EFC16823 試験) 成績を中心とした海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1539 試験 Part B、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1526 試験) を含む臨床データパッケージにより、評価可能と判断している。

- 本邦では国内 AD 診療ガイドラインに基づき AD の診断・治療が行われている。国内 AD 診療ガイドラインにおいて、小児 AD 患者における皮疹の好発部位は年齢により異なるとされているも

の、AD は乳幼児から成人まで 1 つの疾患概念として述べられており、年齢によらず小児と成人で同様の診断基準が用いられている。海外では Hanifin & Rajka の診断基準が最も使用されているものの、国内 AD 診療ガイドラインとの間に大きな違いは認められず、国内外において AD の診断基準に本質的な違いはない（国内 AD 診療ガイドライン、Acta Derm-Venereol Suppl 1980; 92: 44-7）。

- 国内外における小児 AD の治療体系に本質的な違いはなく、国内外の診療ガイドラインにおいて、小児 AD 患者に対する薬物療法は成人 AD 患者と同様に、保湿外用薬の継続的な使用の下で TCS、TCI 等の抗炎症外用薬を使用することが基本である（国内 AD 診療ガイドライン、J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 657-82）。本邦においてはこれらの外用薬等で効果不十分な 12 歳以上の小児 AD 患者に対する全身療法として、ウバダシチニブ水和物及びアブロシチニブが 2021 年に承認されており、海外においても小児 AD 患者に対してこれらの薬剤が使用されている。
- 既承認効能・効果において、日本人と外国人との間で本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められておらず、本薬の薬物動態に影響を及ぼす主な共変量は体重であった（平成 29 年 10 月 26 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」、平成 31 年 2 月 6 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」、令和 2 年 2 月 17 日付け審査報告書「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」参照）ことから、日本人と外国人小児 AD 患者の薬物動態は同様と予測された。

また、申請者は、国内第Ⅲ相試験における「対象患者」、「有効性の評価項目及び評価時期」、「用法・用量」及び「併用薬」について、以下のように説明している。

• 対象患者

本邦における小児 AD の治療体系、並びに本剤の成人 AD 患者を対象とした国内外の臨床試験及び小児 AD 患者を対象とした海外臨床試験の投与対象患者を踏まえ、国内第Ⅲ相試験では、全身療法が必要な小児 AD 患者として、外用療法で効果不十分又は全身療法の治療歴があり、一定の疾患活動性（IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、BSA に占める AD 病変の割合が 10% 以上、年齢に応じたそう痒に関するスコア³⁰⁾が 4 以上）を有する患者を対象とすることとした。

また、本邦における小児 AD 患者における AD の診断、評価及び治療体系は年齢により区別されていない（国内 AD 診療ガイドライン）ことから、実施可能性を考慮し、国内第Ⅲ相試験は生後 6 カ月以上 18 歳未満の AD 患者を対象として実施することとした。

• 有効性の評価項目及び評価時期

国内外の AD の薬剤開発における皮膚病変の評価指標として、EASI 及び IGA が一般的に用いられている。国内第Ⅲ相試験の計画時点において、本剤は、国内外で成人 AD 患者に対して IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率を指標に有効性が確認され承認を取得しており、また米国では 6 歳以上、欧州では 12 歳以上の小児 AD 患者に対して IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率を指標に有効性が確認され承認を取得していた。加えて、国内第Ⅲ相試験の対象となる患者数が限られていることを考慮し、国内第Ⅲ相試験では、EASI-75 達成率を主要評価項目、IGA (0/1) 達成率を重要な副次評価項目として設定するとともに

³⁰⁾ 生後 6 カ月以上 6 歳未満の被験者：搔破/かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均
6 歳以上 12 歳未満の被験者：かゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均
12 歳以上 18 歳未満の被験者：そう痒 NRS スコアの日内最大値の週平均

に、AD の重要な自覚症状であるそう痒に関するスコアも副次評価項目³¹⁾に設定することとした。その上で、海外第Ⅲ相試験（R668-AD-1539 試験 Part B、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1526 試験）の成績も含めて、日本人小児 AD 患者に対する本剤の有効性を総合的に評価することとした。

主要評価項目の評価時期は成人 AD 患者及び外国人小児 AD 患者を対象とした臨床試験成績を踏まえて投与 16 週時と設定することとした。

● 用法・用量

本剤のこれまでの臨床試験において、日本人と外国人の成人被験者間で薬物動態プロファイルに明らかな差異は認められておらず、日本人と外国人の小児 AD 患者においても薬物動態プロファイルは同様であることが予測されたため、国内第Ⅲ相試験では、日本人小児 AD 患者での定常状態における血清中本薬トラフ濃度が成人 AD 患者の承認用法・用量（300 mg Q2W [初回 600 mg]）におけるそれと同程度となる用法・用量が基本になると考えられた。この考え方に、日本人小児 AD 患者での定常状態における C_{max} が成人及び外国人小児 AD 患者における曝露量の範囲内となるよう、R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part A³²⁾の結果を主とする母集団薬物動態解析を用いたシミュレーション結果も考慮し、体重区分に応じた用法・用量（表 6）を国内第Ⅲ相試験では設定することとした。なお、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する用法・用量について、R668-AD-1539 試験 Part B では、負荷用量を設定しなくても十分な曝露が得られ、負荷用量の有無による定常状態での曝露量への影響は認められなかったことから、治療開始時の投与回数を減らし複雑な用法・用量をできる限り避けるため、国内第Ⅲ相試験では負荷用量を設定しないこととした。

● 併用薬

AD の治療は、成人と同様に小児においても保湿外用薬の継続使用及び TCS、TCI 等の抗炎症外用薬の使用が基本とされており、実臨床においても本剤はこれらの外用薬との併用下で使用されると考えられたこと等から、国内第Ⅲ相試験では TCS 併用時の有効性及び安全性を検討することとした。ベースラインの 14 日以上前から試験期間を通じて一定用量の保湿外用薬及び TCS（1 日 1 回塗布）を投与することとし、病勢が改善又は消失した場合には TCS 治療を減量又は中止することとした。

機構は、以上の説明を了承し、国内第Ⅲ相試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の小児 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 で効果不十分な小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である投与 16 週時の EASI-75 達成率は表 7 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較で統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（7.1.1 項参照）。また、国内第Ⅲ相試験における主な有効性評価項目の成績は表 19 のとおりであり、投与 16 週までの二重盲検投与期では、EASI-90 達成率及び IGA (0/1)達成率を除いた評価項目において本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認め

³¹⁾ 6 歳以上 12 歳未満の被験者におけるかゆみ NRS スコアの日内最悪値の週平均は、重要な副次評価項目とされた。

³²⁾ 生後 6 カ月以上 6 歳未満の外国人小児 AD 患者に対して、本剤 3 mg/kg 又は 6 mg/kg を非盲検下で単回皮下投与し、薬物動態及び有効性を評価した試験。

られた。年齢区分別の有効性について、一部項目で、本剤群でプラセボ群を上回る成績は得られなかったものの、各年齢の部分集団の被験者数が少なく、個々の被験者の結果が部分集団解析に及ぼした影響が大きかった点も考慮すると、全体集団と概ね同様の結果が得られたものと考えている。

表 19 主な有効性評価項目の成績（国内第Ⅲ相試験、ITT 集団）

試験名		国内第Ⅲ相試験（EFC16823 試験、TCS 併用）							
年齢区分		全体集団		生後 6 カ月以上 6 歳未満		6 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 18 歳未満	
本剤群の 用量 ^{*)}	5~15 kg	200 mg Q4W							
	15~30 kg	300 mg Q4W							
	30~60 kg	200 mg Q2W（初回 400 mg）							
	60 kg~	300 mg Q2W（初回 600 mg）							
投与群		本剤群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ →本剤群
EASI スコア	BL	23.9±5.7 (30)	26.5±7.5 (32)	19.8±5.0 (4)	23.6±5.4 (6)	23.8±6.3 (17)	27.6±9.1 (18)	25.7±4.3 (9)	26.2±4.1 (8)
ベースライン からの変化率 ^{*)} (WOCF)	4 週	-48.4±28.9 (30)	-16.0±31.5 (32)	-28.1±33.6 (4)	-13.1±35.0 (6)	-62.6±19.5 (17)	-17.7±32.3 (18)	-30.7±29.4 (9)	-14.3±30.9 (8)
	16 週	-62.4±29.9 (29)	-24.8±47.9 (32)	-40.0±46.9 (4)	-32.1±49.7 (6)	-71.6±26.1 (16)	-29.8±45.5 (18)	-56.0±23.6 (9)	-8.1±54.3 (8)
	24 週	-65.8±30.3 (27)	-52.4±46.5 (32)	-36.8±43.2 (4)	-52.9±61.5 (6)	-77.2±24.5 (14)	-54.2±46.2 (18)	-60.9±25.2 (9)	-48.0±40.7 (8)
	52 週	-69.2±34.7 (28)	-53.5±51.8 (32)	-46.3±53.5 (4)	-54.4±62.3 (6)	-75.2±27.2 (15)	-50.2±53.6 (18)	-69.2±37.0 (9)	-60.3±45.2 (8)
	68 週	-64.4±37.4 (28)	-54.6±52.1 (32)	-47.3±54.7 (4)	-55.1±62.9 (6)	-65.1±34.2 (15)	-52.3±54.1 (18)	-70.7±37.1 (9)	-59.3±45.4 (8)
EASI-50 達成率 ^{*)} (NRI-MI)	4 週	60.0 (18/30)	25.0 (8/32)	25.0 (1/4)	16.7 (1/6)	82.4 (14/17)	27.8 (5/18)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)
	16 週	73.3 (22/30)	31.3 (10/32)	50.0 (2/4)	50.0 (3/6)	76.5 (13/17)	27.8 (5/18)	77.8 (7/9)	25.0 (2/8)
	24 週	79.9 (24/30)	65.6 (21/32)	50.0 (2/4)	66.7 (4/6)	88.1 (15/17)	66.7 (12/18)	77.8 (7/9)	62.5 (5/8)
	52 週	73.3 (22/30)	65.6 (21/32)	50.0 (2/4)	66.7 (4/6)	70.6 (12/17)	61.1 (11/18)	88.9 (8/9)	75.0 (6/8)
	68 週	66.7 (20/30)	62.5 (20/32)	50.0 (2/4)	66.7 (4/6)	58.8 (10/17)	61.1 (11/18)	88.9 (8/9)	62.5 (5/8)
EASI-75 達成率 ^{*)} (NRI-MI)	4 週	16.7 (5/30)	0 (0/32)	0 (0/4)	0 (0/6)	23.5 (4/17)	0 (0/18)	11.1 (1/9)	0 (0/8)
	16 週	43.3 (13/30)	18.8 (6/32)	25.0 (1/4)	16.7 (1/6)	64.7 (11/17)	22.2 (4/18)	11.1 (1/9)	12.5 (1/8)
	24 週	55.7 (17/30)	46.9 (15/32)	25.0 (1/4)	66.7 (4/6)	74.7 (13/17)	50.0 (9/18)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)
	52 週	62.9 (19/30)	56.3 (18/32)	50.0 (2/4)	66.7 (4/6)	64.0 (11/17)	50.0 (9/18)	66.7 (6/9)	62.5 (5/8)
	68 週	56.5 (17/30)	62.5 (20/32)	50.0 (2/4)	66.7 (4/6)	52.6 (9/17)	61.1 (11/18)	66.7 (6/9)	62.5 (5/8)
EASI-90 達成率 ^{*)} (NRI-MI)	4 週	0 (0/30)	0 (0/32)	0 (0/4)	0 (0/6)	0 (0/17)	0 (0/18)	0 (0/9)	0 (0/8)
	16 週	6.7 (2/30)	12.5 (4/32)	25.0 (1/4)	0 (0/6)	5.9 (1/17)	16.7 (3/18)	0 (0/9)	12.5 (1/8)
	24 週	13.0 (4/30)	21.9 (7/32)	0 (0/4)	50.0 (3/6)	22.9 (4/17)	16.7 (3/18)	0 (0/9)	12.5 (1/8)
	52 週	31.7 (9/30)	40.6 (13/32)	50.0 (2/4)	66.7 (4/6)	32.4 (5/17)	38.9 (7/18)	22.2 (2/9)	25.0 (2/8)
	68 週	35.2 (11/30)	40.6 (13/32)	50.0 (2/4)	66.7 (4/6)	38.5 (7/17)	38.9 (7/18)	22.2 (2/9)	25.0 (2/8)
IGA (0/1)達成率 ^{*)} (NRI-MI)	4 週	3.3 (1/30)	3.1 (1/32)	25.0 (1/4)	0 (0/6)	0 (0/17)	5.6 (1/18)	0 (0/9)	0 (0/8)
	16 週	10.0 (3/30)	9.4 (3/32)	25.0 (1/4)	0 (0/6)	11.8 (2/17)	11.1 (2/18)	0 (0/9)	12.5 (1/8)
	24 週	21.3 (7/30)	28.1 (9/32)	0 (0/4)	50.0 (3/6)	31.8 (6/17)	33.3 (6/18)	11.1 (1/9)	0 (0/8)
	52 週	37.8 (11/30)	43.8 (14/32)	50.0 (2/4)	50.0 (3/6)	31.5 (5/17)	38.9 (7/18)	44.4 (4/9)	50.0 (4/8)
	68 週	33.9 (10/30)	43.8 (14/32)	50.0 (2/4)	50.0 (3/6)	24.6 (4/17)	44.4 (8/18)	44.4 (4/9)	37.5 (3/8)

投与群		本剤群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ →本剤群	本剤群	プラセボ →本剤群
BSA に占める AD 病変の割合	BL	44.9±16.6 (30)	54.5±15.6 (32)	41.9±20.7 (4)	53.1±6.0 (6)	42.8±15.3 (17)	58.3±18.5 (18)	50.1±18.2 (9)	47.1±10.9 (8)
ベースライン からの変化量 ^{b)} (WOCF)	4 週	-17.3±14.8 (30)	-9.2±16.6 (32)	-16.3±15.6 (4)	-8.9±13.0 (6)	-21.5±13.8 (17)	-9.9±19.4 (18)	-10.0±14.8 (9)	-8.0±13.6 (8)
	16 週	-25.2±17.3 (29)	-12.3±24.3 (32)	-11.7±14.6 (4)	-18.6±22.1 (6)	-29.0±16.9 (16)	-12.9±26.9 (18)	-24.4±17.8 (9)	-6.0±20.8 (8)
	24 週	-27.7±18.6 (27)	-26.5±27.6 (32)	-18.2±21.1 (4)	-28.8±28.6 (6)	-30.1±20.2 (14)	-28.1±30.7 (18)	-28.1±15.5 (9)	-21.2±21.6 (8)
	52 週	-29.0±20.9 (28)	-27.7±29.9 (32)	-27.1±31.1 (4)	-27.3±27.7 (6)	-29.2±18.4 (15)	-29.9±34.3 (18)	-29.6±22.8 (9)	-22.8±22.8 (8)
	68 週	-27.6±20.2 (28)	-28.8±30.7 (32)	-27.1±31.3 (4)	-27.2±27.4 (6)	-25.5±15.9 (15)	-32.1±35.6 (18)	-31.4±23.4 (9)	-22.8±22.5 (8)
そう痒に係るスコ アの週平均値 ^{d)}	BL	/		8.6±1.3 (4)	7.6±1.5 (6)	7.6±1.2 (17)	7.4±1.6 (18)	6.5±1.1 (9)	7.1±1.5 (8)
ベースライン からの変化率 ^{b)} (WOCF)	4 週			-6.6±9.3 (4)	-0.9±29.1 (6)	-26.2±19.2 (17)	-7.4±22.2 (18)	-13.2±14.4 (9)	-13.6±12.9 (8)
	16 週			-13.6±16.7 (4)	-12.8±14.9 (6)	-52.8±27.0 (14)	-12.8±42.9 (18)	-23.0±24.6 (9)	-19.8±14.1 (8)
	24 週			-8.0±10.3 (4)	-37.7±27.1 (6)	-49.1±32.8 (15)	-30.7±39.2 (18)	-35.1±28.7 (9)	-32.1±26.0 (8)
	32 週			-17.8±22.1 (4)	-50.1±37.8 (6)	-53.1±32.4 (15)	-29.4±48.5 (18)	-27.9±26.6 (9)	-37.9±24.1 (8)

達成率：% (例数)、スコア及び割合：平均値±標準偏差 (例数)、BL：ベースライン

※主要評価項目

a) 体重区分は、下限値を含み、上限値を含まない。

b) 併用禁止治療又は救済治療を開始した場合、以後欠測とみなし、有効性欠如による治療中止後に生じた欠測値とともに WOCF により補完された。有効性欠如以外の理由により治療中止後に欠測値のある被験者は各評価時点の例数に含まれない。

c) 併用禁止治療若しくは救済治療を開始、又は有害事象、有効性欠如若しくは同意撤回により試験を中止した被験者は以降ノンレスポnderとされた。その他の理由 (COVID-19 を含む) による欠測値は多重補完法により補完され、算出されたレスポnderの割合を Rubin's rule より統合し、反応が得られた被験者数が算出された。

d) 生後 6 カ月以上 6 歳未満：掻破/かゆみ NRS スコア、6 歳以上 12 歳未満：かゆみ NRS スコア、12 歳以上 18 歳未満：そう痒 NRS スコア

海外第Ⅲ相試験 (R668-AD-1526 試験、R668-AD-1652 試験及び R668-AD-1539 試験 Part B) において、主要評価項目である投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率は表 11、表 14 及び表 17 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の対比較で統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された (7.1.2~7.1.4 項参照)。また、主な有効性評価項目の成績は表 20 のとおりであり、臨床試験の対象年齢、TCS 併用/本剤単独投与の別にかかわらず、3 試験のいずれの評価項目においても、試験期間を通じて本剤群でプラセボ群を上回る成績が認められた。

表 20 主な有効性評価項目の成績 (海外第Ⅲ相試験、FAS)

試験名		R668-AD-1539 試験 Part B		R668-AD-1652 試験 ^{a)}		R668-AD-1526 試験	
対象年齢		生後 6 カ月以上 6 歳未満		6 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 18 歳未満	
TCS 併用/本剤単独投与		TCS 併用		TCS 併用		本剤単独投与	
本剤群の 用量 ^{b)}	5~15 kg	200 mg Q4W		-		-	
	15~30 kg	300 mg Q4W		300 mg Q4W (初回 600 mg)		-	
	30~60 kg	-		200 mg Q2W (初回 400 mg)		200 mg Q2W (初回 400 mg)	
	60 kg~	-				300 mg Q2W (初回 600 mg)	
投与群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
EASI スコア	BL	35.1±13.9 (83)	33.1±12.2 (79)	37.0±12.1 (120)	39.0±12.0 (123)	35.3±13.8 (82)	35.5±14.0 (85)
ベースライン からの変化率 (WOCF-MI ^{c)} 、 MI ^{d)})	4 週	-56.2±31.5 (83)	-16.1±35.9 (79)	-68.0±22.3 (120)	-39.0±30.6 (123)	-55.4±24.5 (82)	-21.7±32.6 (85)
	8 週	-65.0±33.3 (83)	-15.1±38.6 (79)	-73.4±20.7 (120)	-44.4±33.1 (123)	-66.9±20.8 (82)	-21.7±28.5 (85)
	12 週	-61.7±35.6 (83)	-9.4±40.3 (79)	-78.5±17.6 (120)	-44.0±34.0 (123)	-66.6±22.4 (82)	-23.5±35.2 (85)
	16 週	-63.1±36.1 (83)	-11.4±42.2 (79)	-81.5±16.9 (120)	-47.7±33.5 (123)	-65.5±26.7 (82)	-23.2±33.6 (85)

投与群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
EASI-50 達成率 (NRI-MI ^o 、 NRI ^p)	4 週	60.2 (50/83)	21.6 (17/79)	79.2 (95/120)	36.6 (45/123)	61.0 (50/82)	16.5 (14/85)	
	8 週	72.3 (60/83)	21.9 (17/79)	83.3 (100/120)	43.9 (54/123)	68.3 (56/82)	11.8 (10/85)	
	12 週	66.3 (55/83)	18.5 (15/79)	87.5 (105/120)	42.3 (52/123)	64.6 (53/82)	15.3 (13/85)	
	16 週	68.7 (57/83)	20.2 (16/79)	90.8 (109/120)	43.1 (53/123)	61.0 (50/82)	12.9 (11/85)	
	EASI-75 達成率 (NRI-MI ^o 、 NRI ^p)	4 週	34.9 (29/83)	6.4 (5/79)	43.3 (52/120)	16.3 (20/123)	24.4 (20/82)	3.5 (3/85)
		8 週	49.4 (41/83)	6.6 (5/79)	52.5 (63/120)	21.1 (26/123)	41.5 (34/82)	2.4 (2/85)
		12 週	47.4 (39/83)	9.2 (7/79)	67.5 (81/120)	23.6 (29/123)	40.2 (33/82)	7.1 (6/85)
		16 週	53.0 (44/83)	10.7 (8/79)	75.0 (90/120)	26.8 (33/123)	41.5 (34/82)	8.2 (7/85)
	EASI-90 達成率 (NRI-MI ^o 、 NRI ^p)	4 週	16.9 (14/83)	0 (0/79)	15.0 (18/120)	7.3 (9/123)	4.9 (4/82)	0 (0/85)
		8 週	24.1 (20/83)	1.3 (1/79)	27.5 (33/120)	6.5 (8/123)	15.9 (13/82)	0 (0/85)
		12 週	24.2 (20/83)	2.8 (2/79)	30.8 (37/120)	8.1 (10/123)	17.1 (14/82)	0 (0/85)
		16 週	25.3 (21/83)	2.8 (2/79)	40.8 (49/120)	7.3 (9/123)	23.2 (19/82)	2.4 (2/85)
IGA (0/1)達成率 (NRI-MI ^o 、NRI ^p)	4 週	12.0 (10/83)	1.3 (1/79)	12.5 (15/120)	4.9 (6/123)	7.3 (6/82)	1.2 (1/85)	
	8 週	19.3 (16/83)	1.7 (1/79)	20.8 (25/120)	7.3 (9/123)	14.6 (12/82)	0 (0/85)	
	12 週	22.1 (18/83)	1.3 (1/79)	27.5 (33/120)	8.1 (10/123)	23.2 (19/82)	1.2 (1/85)	
	16 週	27.7 (23/83)	3.9 (3/79)	34.2 (41/120)	11.4 (14/123)	24.4 (20/82)	2.4 (2/85)	
BSA に占める AD 病変の割合	BL	59.3±22.5 (83)	57.4±20.9 (79)	54.2±21.0 (120)	60.2±21.5 (123)	56.0±21.4 (82)	56.4±24.1 (85)	
	ベースライン からの変化量 (WOCF-MI ^o 、 MI ^o)	4 週	-27.6±22.5 (83)	-6.1±15.8 (79)	-30.6±19.6 (120)	-16.8±18.3 (123)	-24.5±16.1 (82)	-9.6±15.6 (85)
		8 週	-31.7±25.1 (83)	-7.3±19.6 (79)	-33.0±20.5 (120)	-21.1±20.0 (123)	-28.9±14.3 (82)	-8.3±13.9 (85)
		12 週	-31.3±26.4 (83)	-5.3±21.2 (79)	-37.6±18.8 (120)	-21.0±20.7 (123)	-30.3±16.2 (82)	-10.9±16.4 (85)
		16 週	-32.6±26.9 (83)	-7.0±22.9 (79)	-38.9±18.0 (120)	-22.8±20.7 (123)	-29.6±17.3 (82)	-11.4±17.1 (85)
そう痒に係る スコア ^o の週平均値	BL	7.5±1.3 (83)	7.6±1.5 (79)	7.8±1.5 (120)	7.7±1.5 (123)	7.5±1.5 (82)	7.7±1.6 (85)	
	ベースライン からの変化率 (WOCF-MI ^o 、 MI ^o)	4 週	-33.9±27.0 (83)	-3.1±47.9 (79)	-30.7±23.5 (120)	-14.9±24.6 (123)	-34.4±25.7 (82)	-12.8±21.3 (85)
		8 週	-42.9±29.7 (83)	-1.6±50.2 (79)	-42.4±28.5 (120)	-21.8±27.8 (123)	-42.3±26.5 (82)	-16.4±23.0 (85)
		12 週	-43.9±34.2 (83)	-0.1±50.4 (79)	-51.0±30.0 (120)	-24.0±26.6 (123)	-47.3±27.8 (82)	-20.2±23.2 (85)
		16 週	-46.4±32.3 (83)	-0.1±50.6 (79)	-56.0±30.2 (120)	-25.4±27.7 (123)	-47.6±29.3 (82)	-19.2±22.2 (85)

達成率：%（例数）、スコア及び割合：平均値±標準偏差（例数）、BL：ベースライン

a) R668-AD-1652 試験の被験者のうち、本表で示される本剤の用量・体重区分で本剤が投与された被験者の成績のみを示す。

b) 体重区分は、下限値を含み、上限値を含まない。

c) R668-AD-1539 試験 Part B：救済治療を開始した場合以後欠測とみなし、同意撤回、有害事象及び有効性欠如により生じた評価時点の欠測値とともに WOCF（ベースライン後の観測値がない場合はベースライン値）により補完された。その他の理由（COVID-19 を含む）による欠測値は多重補完法により補完された。

d) R668-AD-1652 及び R668-AD-1526 試験：救済治療を開始した場合以後欠測とみなし、その他の欠測値とともに多重補完法により補完された。

e) R668-AD-1539 試験 Part B：救済治療を開始、又は同意撤回、有害事象若しくは有効性欠如により各評価時点で欠測した被験者はノンレスポンドーとされた。その他の理由（COVID-19 を含む）による欠測値は多重補完法により補完され、算出されたレスポンドーの割合を Rubin's rule より統合し、反応が得られた被験者数が算出された。

f) R668-AD-1652 及び R668-AD-1526 試験：救済治療を開始した場合以後欠測とみなし、各評価時点で欠測した被験者はノンレスポンドーとされた。

g) 生後 6 カ月以上 6 歳未満：搔破/かゆみ NRS スコア、6 歳以上 12 歳未満：かゆみ NRS スコア、12 歳以上 18 歳未満：そう痒 NRS スコア

国内第Ⅲ相試験では、投与 16 週時における IGA (0/1)達成率は本剤群とプラセボ群で同程度であり、海外試験と比べ低い傾向が認められたが、以下の点等を踏まえると、日本人小児 AD 患者においても外国人小児 AD 患者と同様に有効性が期待できると考えられる。

- 海外第Ⅲ相試験の投与 16 週時における IGA (0/1)達成率の部分集団解析結果は表 21 のとおりであり、ベースラインにおける疾患重症度の高い部分集団と比較して疾患重症度の低い部分集団では IGA (0/1)達成率が高い傾向が認められたが、いずれの部分集団でも本剤群でプラセボ群を上回る達成率が得られており、有効性に影響する背景因子は特定されなかった。

- 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験のベースラインにおける患者背景の異同は表 22 のとおりであり、海外第Ⅲ相試験 3 試験に比べ国内第Ⅲ相試験ではベースラインにおける疾患の重症度が低い患者が多かったものの、その他の患者背景に大きな違いは認められなかった。
- 国内第Ⅲ相試験では被験者数が限られていたため、1 例の達成／非達成が試験全体の IGA (0/1)達成率に影響し、二重盲検投与期ではプラセボ群と同程度という結果が得られたものの、国内第Ⅲ相試験においても、本剤投与の継続により、投与 68 週時まで IGA (0/1)達成率が上昇する傾向が認められた。

表 21 海外第Ⅲ相試験の部分集団別の投与 16 週時における IGA (0/1)達成率

試験名		R668-AD-1539 試験 Part B ^{a)}		R668-AD-1652 試験 ^{b)}		R668-AD-1526 試験 ^{b)}			
対象年齢		生後 6 カ月以上 6 歳未満		6 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 18 歳未満			
TCS 併用／本剤単独投与		TCS 併用		TCS 併用		本剤単独投与			
本剤群の用量 ^{d)}	5～15 kg	200 mg Q4W		—		—			
	15～30 kg	300 mg Q4W		300 mg Q4W (初回 600 mg)		—			
	30～60 kg	—		200 mg Q2W (初回 400 mg)		200 mg Q2W (初回 400 mg)			
	60 kg～	—				300 mg Q2W (初回 600 mg)			
投与群		本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群	
全体集団		27.7 (23/83)	3.9 (3/79)	34.2 (41/120)	11.4 (14/123)	24.4 (20/82)	2.4 (2/85)		
性別	男性	20.5 (9/44)	3.7 (2/55)	35.0 (21/60)	14.8 (9/61)	30.2 (13/43)	3.8 (2/53)		
	女性	35.9 (14/39)	4.4 (1/24)	33.3 (20/60)	8.1 (5/62)	17.9 (7/39)	0 (0/32)		
年齢 ^{e)}	区分値未満	33.3 (2/6)	20.5 (1/5)	32.2 (19/59)	14.0 (8/57)	27.9 (12/43)	0 (0/41)		
	区分値以上	27.3 (22/77)	2.7 (2/74)	36.1 (22/61)	9.1 (6/66)	20.5 (8/39)	4.5 (2/44)		
体重 ^{e)}	区分値未満	38.5 (10/26)	4.1 (1/25)	29.5 (18/61)	13.1 (8/61)	30.2 (13/43)	2.3 (1/43)		
	区分値以上	22.8 (13/57)	3.8 (2/54)	39.0 (23/59)	9.7 (6/62)	17.9 (7/39)	2.4 (1/42)		
AD の発症年齢 ^{e)}	区分値未満	34.0 (17/50)	3.6 (2/57)	32.0 (31/97)	11.7 (11/94)	25.7 (18/70)	2.7 (2/73)		
	区分値以上	18.2 (6/33)	4.5 (1/22)	40.9 (9/22)	11.1 (3/27)	16.7 (2/12)	0 (0/12)		
ベースライン時の EASI スコア	25 未満	54.2 (13/24)	4.9 (1/21)	36.4 (8/22)	25.0 (4/16)	43.5 (10/23)	4.0 (1/25)		
	25 以上	16.9 (10/59)	3.5 (2/58)	33.7 (33/98)	9.3 (10/107)	16.9 (10/59)	1.7 (1/60)		
ベースライン時の IGA スコア	3	70.0 (14/20)	11.8 (2/17)			30.8 (12/39)	2.6 (1/39)		
	4	14.3 (9/63)	1.7 (1/62)	34.5 (41/119)	11.4 (14/123)	18.6 (8/43)	2.2 (1/46)		
ベースライン時の BSA	10%以上 30%未満	40.6 (13/32)	3.2 (1/34)	61.5 (8/13)	10.0 (1/10)	36.4 (4/11)	0 (0/12)		
	30%以上 50%未満			30.6 (15/49)	12.9 (4/31)	30.0 (6/20)	3.8 (1/26)		
	50%以上	19.6 (10/51)	4.4 (2/45)	31.0 (18/58)	11.0 (9/82)	19.6 (10/51)	2.1 (1/47)		
喘息の既往	あり	23.8 (5/21)	0 (0/22)	37.9 (22/58)	11.7 (7/60)	23.5 (12/51)	3.7 (2/54)		
	なし	29.0 (18/62)	5.4 (3/57)	30.6 (19/62)	11.1 (7/63)	25.8 (8/31)	0 (0/31)		

% (例数)

- 救済治療を開始、又は同意撤回、有害事象若しくは有効性欠如により各評価時点で欠測した被験者はノンレスポンドとされた。その他の理由 (COVID-19 を含む) による欠測値は多重補完法により補完され、算出されたレスポンドの割合を Rubin's rule より統合し、反応が得られた被験者数が算出された。
- 救済治療を開始した場合以後欠測とみなし、各評価時点で欠測した被験者はノンレスポンドとされた。
- R668-AD-1652 試験の被験者のうち、本表で示される本剤の用量・体重区分で本剤が投与された被験者の成績のみを示す。
- 体重区分は、下限値を含み、上限値を含まない。
- 各試験の区分は以下のとおり。R668-AD-1539 試験 Part B : 年齢 2 歳、体重 15 kg、発症年齢生後 6 カ月。R668-AD-1652 試験 : 年齢 9 歳、体重 30 kg、発症年齢 2 歳。R668-AD-1526 試験 : 年齢 15 歳、体重 60 kg、発症年齢 5 歳。

表 22 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験の患者背景

試験名		EFC16823 試験		R668-AD-1539 試験 Part B		R668-AD-1652 試験 ^{a)}		R668-AD-1526 試験	
対象年齢		生後 6 カ月以上 18 歳未満		生後 6 カ月以上 6 歳未満		6 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 18 歳未満	
本剤群の 用量 ^{b)}	5~15 kg	200 mg Q4W		200 mg Q4W		—		—	
	15~30 kg	300 mg Q4W		300 mg Q4W		300 mg Q4W (初回 600 mg)		—	
	30~60 kg	200 mg Q2W (初回 400 mg)		—		200 mg Q2W (初回 400 mg)		200 mg Q2W (初回 400 mg)	
	60 kg~	300 mg Q2W (初回 600 mg)		—		—		300 mg Q2W (初回 600 mg)	
投与群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数		30	32	83	79	120	123	82	85
性別	男	60.0 (18)	65.6 (21)	53.0 (44)	69.6 (55)	50.0 (60)	49.6 (61)	52.4 (43)	62.4 (53)
	女	40.0 (12)	34.4 (11)	47.0 (39)	30.3 (24)	50.0 (60)	50.4 (62)	47.6 (39)	37.6 (32)
年齢	2 歳未満	3.3 (1)	0	7.2 (6)	6.3 (5)				
	2 歳以上 6 歳未満	10.0 (3)	18.8 (6)	92.8 (77)	93.7 (74)				
	6 歳以上 12 歳未満	56.7 (17)	56.3 (18)			100 (120)	100 (123)		
	12 歳以上	30.0 (9)	25.0 (8)						
AD の 発症年齢	生後 6 カ月 未満			60.2 (50)	72.2 (57)				
	生後 6 カ月 以上			39.8 (33)	27.8 (22)				
	2 歳未満			80.8 (97)	76.4 (94)				
	2 歳以上			18.3 (22)	22.0 (27)				
	不明			0.8 (1)	1.6 (2)				
	5 歳未満	83.3 (25)	71.9 (23)			85.4 (70)	85.9 (73)		
	5 歳以上	16.7 (5)	28.1 (9)			14.6 (12)	14.1 (12)		
ベースライン時の EASI スコア		23.9±5.7	26.5±7.5	35.1±13.9	33.1±12.2	37.0±12.1	39.0±12.0	35.3±13.8	35.5±14.0
ベースライ ン時の IGA スコア	3	73.3 (22)	75.0 (24)	24.1 (20)	21.5 (17)	0.8 (1) ^{c)}	0	47.6 (39)	45.9 (39)
	4	26.7 (8)	25.0 (8)	75.9 (63)	78.5 (62)	99.2 (119)	100 (123)	52.4 (43)	54.1 (46)
ベースライン時の そう痒に係るスコア ^{d)} 週平均値		7.6±1.2	7.4±1.6	7.5±1.3	7.6±1.5	7.8±1.5	7.7±1.5	7.5±1.5	7.7±1.6
ベースライン時の BSA		44.9±16.6	54.5±15.6	59.3±22.5	57.4±20.9	54.2±21.0	60.2±21.5	56.0±21.4	56.4±24.1
喘息の既往		36.7 (11)	28.1 (9)	25.3 (21)	27.8 (22)	48.3 (58)	48.8 (60)	62.2 (51)	63.5 (54)

% (例数) 又は平均値±標準偏差

a) R668-AD-1652 試験の被験者のうち、本表で示される本剤の用量・体重区分で本剤が投与された被験者の成績のみを示す。

b) 体重区分は、下限値を含み、上限値を含まない。

c) IGA \geq 4 の選択基準には該当しないプロトコル逸脱例であるものの、無作為化された被験者。

d) EFC16823 試験：重要な副次評価項目とされた 6 歳以上 12 歳未満のかゆみ NRS スコアを記載。R668-AD-1539 試験 Part B：掻破/かゆみ NRS スコア、R668-AD-1652 試験：かゆみ NRS スコア、R668-AD-1526 試験：そう痒 NRS スコア

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験における主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、海外第Ⅲ相試験 3 試験では投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率で本剤群の優越性が検証されていることから、小児 AD に対する本剤の有効性は示されたと判断した。また、国内第Ⅲ相試験において、重要な副次評価項目とされた投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び副次評価項目とされた EASI-90 達成率では、本剤群でプラセボ群を上回らなかったものの、その他の評価項目において本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められていること、投与 68 週までの本剤継続投与時及び投与 16 週後にプラセボから本剤に切り替えた被験者 (プラセボ→本剤群) において投与 16 週から投与 68 週の間で IGA (0/1) 達成率が上昇する傾向が認められ、一定の有効性が確認されていること (表 19) 等を踏まえると、日本人小児 AD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

なお、R668-AD-1652 試験において、治験薬配送時に治験薬に関する情報が一部開示された状態で発送されたことにより、68 例の被験者において治験薬の割付けに対する盲検性が維持されていない懸念が生

じたため、開鍵前に当該被験者を FAS から除外した集団を mFAS として定義するとともに、例数追加がなされた（7.1.3 項参照）。機構は、mFAS を用いた感度解析の結果³³⁾が FAS と同様の結果であることを確認した。

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、小児 AD 患者における本剤の安全性について、小児 AD 患者を対象とした国内外の臨床試験 5 試験³⁴⁾の試験成績及び併合データ、並びに成人 AD 患者を対象とした国内外の臨床試験 8 試験³⁵⁾の併合データに基づき、以下のように説明している。

小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験の投与 16 週までにおける本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象は表 23 のとおりであった。注目すべき有害事象について、日本人小児 AD 患者において外国人小児 AD 患者と比較してヘルペスウイルス感染及び結膜炎の発現割合が高かったものの、発現例数は少なく、認められた事象はいずれも非重篤かつ軽度又は中等度であり、本剤の投与中止にも至っていないことから、日本人小児 AD 患者に特有の安全性上の懸念ではなく、日本人小児 AD 患者と外国人小児 AD 患者の安全性プロファイルは概ね同様と考えている。

³³⁾ 盲検性が維持されていない懸念があった被験者 68 例を除いた集団（mFAS 集団）における投与 16 週時における IGA (0/1)達成率は、本剤 Q2W 群 31.3% (29/92 例)、本剤 Q4W 群 32.0% (33/103 例)、プラセボ群 13.5% (14/104 例)であった。

³⁴⁾ EFC16823 試験、R668-AD-1412 試験、R668-AD-1539 試験 Part A 及び B、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1526 試験並びに R668-AD-1434 試験

³⁵⁾ R668-AD-1021 試験、R668-AD-1117 試験、R668-AD-1314 試験、R668-AD-1307 試験、R668-AD-1334 試験、R668-AD-1416 試験、R668-AD-1224 試験及び R668-AD-1225 試験

表 23 安全性の概要と注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

実施地域	国内第Ⅲ相試験				海外第Ⅲ相試験			
試験名	EFC16823 試験		R668-AD-1539 試験 Part B		R668-AD-1652 試験		R668-AD-1526 試験	
対象年齢	生後 6 カ月以上 18 歳未満		生後 6 カ月以上 6 歳未満		6 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 18 歳未満	
本剤群 の用量 ^{a)}	5～15 kg	200 mg Q4W	200 mg Q4W		—		—	
	15～30 kg	300 mg Q4W	300 mg Q4W		300 mg Q4W (初回 600 mg)		—	
	30～60 kg	200 mg Q2W (初回 400 mg)	—		200 mg Q2W (初回 400 mg)		200 mg Q2W (初回 400 mg)	
	60 kg～	300 mg Q2W (初回 600 mg)	—		又は 300 mg Q4W (初回 600 mg)		300 mg Q2W (初回 600 mg)	
投与群	本剤群 (30 例)	プラセボ群 (32 例)	本剤群 (83 例)	プラセボ群 (78 例)	本剤群 (179 例)	プラセボ群 (120 例)	本剤群 (82 例)	プラセボ群 (85 例)
総観察期間 (人・年)	8.8	9.8	25.8	24.0	55.5	36.8	25.2	26.0
全有害事象	19 (63.3) 340.2	19 (59.4) 294.1	53 (63.9) 361.2	58 (74.4) 514.3	115 (64.2) 381.0	88 (73.3) 525.1	59 (72.0) 478.7	59 (69.4) 468.0
重篤な有害事象	1 (3.3) 11.2	1 (3.1) 10.5	0	4 (5.1) 17.0	2 (1.1) 3.6	2 (1.7) 5.5	0	1 (1.2) 3.9
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.2) 3.9	1 (1.3) 4.2	1 (0.6) 1.8	2 (1.7) 5.5	0	1 (1.2) 3.9
副作用	5 (16.7) 62.0	3 (9.4) 31.7	9 (10.8) 37.2	5 (6.4) 21.9	36 (20.1) 75.7	13 (10.8) 38.7	18 (22.0) 84.8	13 (15.3) 55.8
過敏症	0	0	23 (27.7) 105.3	37 (47.4) 219.8	31 (17.3) 62.8	39 (32.5) 134.0	27 (35.4) 147.0	34 (40.0) 181.4
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	1 (3.1) 10.4	2 (2.4) 7.9	2 (2.6) 8.5	20 (11.2) 39.3	7 (5.8) 20.1	7 (8.5) 29.9	3 (3.5) 11.9
感染症	10 (33.3) 137.1	10 (31.3) 123.2	35 (42.2) 185.2	40 (51.3) 245.7	73 (40.8) 169.6	61 (50.8) 244.2	34 (41.5) 180.9	37 (43.5) 201.9
重篤又は重度の感染症	0	1 (3.1) 10.5	0	4 (5.1) 17.1	2 (1.1) 3.6	4 (3.3) 11.1	0	1 (1.2) 3.9
ヘルペスウイルス感染	3 (10.0) 36.2	0	5 (6.0) 20.0	4 (5.1) 17.1	3 (1.7) 5.5	6 (5.0) 16.7	1 (1.2) 4.0	3 (3.5) 11.9
皮膚感染	2 (6.7) 23.9	2 (6.3) 21.3	14 (16.9) 62.2	17 (21.8) 81.6	17 (9.5) 32.6	19 (15.8) 58.1	9 (11.0) 38.7	15 (17.6) 65.9
眼障害	5 (16.7) 63.1	1 (3.1) 10.3	5 (6.0) 19.8	3 (3.8) 12.7	12 (6.7) 22.5	8 (6.7) 22.9	6 (7.3) 25.0	7 (8.2) 28.4
重篤な眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	5 (16.7) 63.1	0	6 (7.2) 23.9	1 (1.3) 4.2	17 (9.5) 32.1	9 (7.5) 26.0	10 (12.2) 42.7	6 (7.1) 24.2
睡眠障害	0	0	1 (1.2) 3.9	1 (1.3) 4.2	1 (0.6) 1.8	0	0	1 (1.2) 3.9
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2) 4.0	0
自殺行為関連事象	0	0	0	0	0	0	1 (1.2) 4.0	0
良性、悪性及び詳細不明の 新生物	1 (3.3) 11.6	2 (6.3) 21.1	1 (1.2) 3.9	1 (1.3) 4.2	4 (2.2) 7.3	1 (0.8) 2.7	0	0
好酸球増加症	0	0	2 (2.4) ^{b)} 7.9	0 ^{b)}	0 ^{b)}	0 ^{b)}	0 ^{b)}	0 ^{b)}
鼻出血	0	0	1 (1.2) 3.9	0	0	0	0	1 (1.2) 3.9

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

MedDRA ver25.1

a) 体重区分は、下限値を含み、上限値を含まない。

b) 試験実施時には「臨床症状を伴う好酸球増加症」は特に注目すべき有害事象に設定されていなかった

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

小児 AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の試験成績、海外臨床試験 5 試験³⁶⁾の併合データ及び国内外の臨床試験 6 試験の併合データ、並びに成人 AD 患者を対象とした国内外の臨床試験 8 試験³⁵⁾の併合データにおける本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象は表 24 のとおりであった。過敏症、感染症及び皮膚感染について、小児 AD 患者において成人 AD 患者と比較して多く発現が認められたものの、

³⁶⁾ R668-AD-1412 試験、R668-AD-1539 試験 Part A 及び B、R668-AD-1652 試験、R668-AD-1526 試験並びに R668-AD-1434 試験

表 23 のとおり小児 AD 患者を対象とした国内外の第Ⅲ相試験 4 試験において本剤群とプラセボ群との間で発現頻度に差異は認められておらず、試験間で患者背景、併用薬や用法・用量が異なるため比較には限界があるものの、小児 AD 患者と成人 AD 患者の安全性プロファイルは概ね同様であり、小児 AD 患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考えている。

表 24 安全性の概要及び注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

対象患者	生後 6 カ月以上の小児 AD 患者			成人 AD 患者
	国内第Ⅲ相試験	海外 5 試験 ^{a)} 併合集団	国内外 6 試験 併合集団 ^{b)}	
試験名/併合集団				
投与例	本剤投与例 ^{d)} (62 例)	本剤投与例 ^{d)} (1,284 例)	本剤投与例 ^{d)} (1,346 例)	本剤投与例 ^{d)} (2,484 例)
総観察期間 (人・年)	70.8	684.9	755.7	1,864.9
全有害事象	55 (88.7) 274.1	779 (60.7) 299.5	834 (62.0) 297.7	1,920 (77.3) 343.6
重篤な有害事象	2 (3.2) 2.8	23 (1.8) 3.5	25 (1.9) 3.4	119 (4.8) 6.6
死亡	0	0	0	2 (<0.1) 0.1
中止に至った有害事象	0	5 (0.4) 0.7	5 (0.4) 0.7	80 (3.2) 4.4
副作用	17 (27.4) 30.0	168 (13.1) 28.2	185 (13.7) 28.4	842 (33.9) 63.3
過敏症	7 (11.3) 10.6	310 (24.1) 62.0	317 (23.6) 56.0	23 (0.9) 1.2
アナフィラキシー反応	1 (1.6) 1.4	7 (0.5) 1.0	8 (0.6) 1.1	4 (0.2) 0.2
注射部位反応	4 (6.5) 5.8	63 (4.9) 9.7	67 (5.0) 9.3	383 (15.4) 23.6
感染症	42 (67.7) 112.3	513 (40.0) 132.6	555 (41.2) 130.8	1,236 (49.8) 119.1
重篤又は重度の感染症	0	11 (0.9) 1.6	11 (0.8) 1.5	32 (1.3) 1.7
ヘルペス感染	4 (6.5) 5.9	47 (3.7) 7.3	51 (3.8) 7.2	195 (7.9) 11.2
皮膚感染	11 (17.7) 17.8	132 (10.3) 22.1	143 (10.6) 21.7	219 (8.8) 12.8
眼障害	14 (22.6) 23.9	101 (7.9) 16.0	115 (8.5) 16.6	386 (15.5) 23.9
重篤な眼障害	0	0	0	4 (0.2) 0.2
角膜炎	0	4 (0.3) 0.6	4 (0.3) 0.5	44 (1.8) 2.4
結膜炎	13 (21.0) 22.0	119 (9.3) 19.1	132 (9.8) 19.3	441 (17.8) 27.8
睡眠障害	0	6 (0.5) 0.9	6 (0.4) 0.8	29 (1.2) 1.6
精神障害	0	8 (0.6) 1.2	8 (0.6) 1.1	52 (2.1) 2.8
自殺行為関連事象	0	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1
良性、悪性及び詳細不明の新生物	4 (6.5) 5.9	16 (1.2) 2.4	20 (1.5) 2.7	66 (2.7) 3.6
好酸球増加症	1 (1.6) 1.4	7 (0.5) ^{e)} 1.0	8 (0.6) ^{e)} 1.1	36 (1.4) ^{e)} 2.0
鼻出血	0	19 (1.5) 2.8	19 (1.4) 2.6	22 (0.9) 1.2

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

生後 6 カ月以上の小児 AD 患者対象試験：MedDRA ver.25.1、成人 AD 患者対象試験：MedDRA ver.18.0

a) R668-AD-1412、R668-AD-1539 (Part A 及び B)、R668-AD-1652、R668-AD-1526 及び R668-AD-1434 試験 (2018 年 4 月 [12 歳以上 18 歳未満]、2019 年 7 月 [6 歳以上 12 歳未満]、2021 年 7 月 [生後 6 カ月以上 6 歳未満] データカットオフ)

b) 海外 5 試験併合集団に EFC16823 試験を併合した集団

c) R668-AD-1021、R668-AD-1117、R668-AD-1314、R668-AD-1307、R668-AD-1334、R668-AD-1416、R668-AD-1224 及び R668-AD-1225 試験

d) 用法・用量にかかわらず本剤が投与された全例

e) 試験実施時には「臨床症状を伴う好酸球増加症」は特に注目すべき有害事象に設定されていなかった

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

機構は、以下のように考える。

日本人小児 AD 患者における検討例数は限られているものの、提出された臨床試験成績を踏まえると、既承認の成人 AD 患者における本剤の安全性プロファイルと比較して、生後 6 カ月以上の小児 AD 患者における本剤投与時の安全性プロファイルに現時点で明らかに異なる傾向は示されていないと判断した。小児 AD 患者においても既知の副作用の発現に留意し、成人 AD 患者及び既承認効能・効果の患者に対して実施されている安全対策を引き続き実施するとともに、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜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、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

本剤は既存の AD の全身性治療薬よりも低年齢の小児 AD 患者に対して使用されることとなるものの、当該小児 AD 患者に対する治療選択肢を目指した開発が行われ（1 項参照）、小児 AD に対する治療体系並びに現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイル等を踏まえると（7.R.1～7.R.3 項参照）、本剤は小児 AD に対して、既承認の経口 JAK 阻害薬等と同様の臨床的位置付けの薬剤となると想定される。

小児 AD 患者への本剤投与に際しては、成人 AD 患者に対する本剤投与時と同様に、本剤治療開始前に TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間行っても疾患活動性を有する患者に用いること、また本剤投与時には保湿外用剤を継続的に使用し、AD の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用することが重要である。加えて、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提供し、本剤の投与対象患者の適切な選択及び適正使用が遵守されるよう、小児 AD の診断及び治療に精通した医師が使用する旨を成人 AD と同様に注意喚起するとともに、想定されるベネフィットを慎重に考慮した上で、個々の患者に対する投与開始の適否を慎重に判断することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、国内第Ⅲ相試験で設定された用法・用量で本剤の小児 AD 患者に対する有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたことから、本剤の小児 AD 患者に対する用法・用量を以下のように設定することは可能と判断した。

<用法・用量>

通常、生後 6 カ月以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

なお、200 mg シリンジ製剤の申請用法・用量には、成人に対する既承認の用法・用量が設定されてい

るものの、当該製剤は小児患者においてのみ使用される剤形となることから、小児に係る用法・用量のみの設定とすることが適切と判断した。

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.6 自己投与について

申請者は、小児 AD 患者に対する本剤自己投与時の有効性及び安全性について、国内第Ⅲ相試験の成績から以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験では、6歳以上の小児の親／介護者又は12歳以上18歳未満の被験者が自己投与を希望する場合は、トレーニングを実施した上で自己投与することが認められ、6歳以上12歳未満のAD患者の本剤群9/17例、プラセボ群9/18例、12歳以上18歳未満のAD患者の本剤群6/9例、プラセボ群6/8例（自己投与集団）で1回以上の自己投与が行われた。

有効性について、自己投与の有無別の投与16週時におけるEASI-75達成率は、自己投与集団の本剤群46.7%（7/15例）、プラセボ群20.0%（3/15例）であり、自己投与を行わなかった医療従事者投与集団の結果（本剤群40.0%（6/15例）、プラセボ群17.6%（3/17例））と同程度の達成率が得られていた。

安全性について、投与68週までの本剤投与例における有害事象は、自己投与集団の86.7%（26/30例）、医療従事者投与集団の90.6%（29/32例）に認められた。自己投与集団及び医療従事者投与集団における過敏症、アナフィラキシー反応及び注射部位反応の発現状況は表25のとおりであった。アナフィラキシー及び注射部位反応は自己投与集団にのみ認められたものの、自己投与集団において認められたアナフィラキシー反応は医療機関にて実施された薬剤アレルギーを調べるためのアセトアミノフェン負荷試験後に生じており、治験薬との因果関係は否定されている。また、自己投与集団で認められた注射部位反応4例のうち2例は医療従事者による投与後に、他2例は保護者による投与後に生じたものであるが、いずれも投与翌日までに軽快し、その後、自己投与に関連した有害事象は認められなかった。

表 25 本剤を投与した日本人小児 AD 患者における自己投与の有無別の有害事象の発現状況（国内第Ⅲ相試験）

	自己投与集団	医療従事者投与集団
過敏症	10.0 (3/30)	12.5 (4/32)
アナフィラキシー反応	3.3 (1/30)	0 (0/32)
注射部位反応	13.3 (4/30)	0 (0/32)

%（例数）

以上より、適切な教育訓練が実施されることを前提に、日本人小児 AD 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に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。

日本人小児 AD 患者における本剤の自己投与経験は限られているものの、臨床試験において自己投与の対象となった患者集団において、自己投与時の有効性及び安全性に現時点で特段の問題は示唆されていないと判断した。添付文書の重要な基本的注意の項において、既承認の成人 AD 患者等と同様、本剤による治療開始後、医師により自己投与が妥当と判断された患者に対してのみ自己投与を実施するよう注意喚起するとともに、親／介護者又は患者向け資材の作成等の安全対策を引き続き実施する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、小児 AD 患者を対象とした臨床試験成績からは、既承認の成人 AD 患者における安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されておらず、小児 AD 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、日本人小児 AD 患者における本剤の検討例数は限られていることから、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、成人 AD 患者等に対する安全対策と同様に、小児 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、他のアレルギー性疾患等の発現時には他科、他施設と連携して対応すること、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うことが重要と判断した。

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、専門協議において議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

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 5.3.5.1-1）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小児 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。本品目は既存治療で効果不十分な小児 AD における治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人小児 AD 患者における使用実態下での安全性等について、さらに検討が必要と考える。

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（頭部/頸部、上肢、体幹、下肢）ごとに、4つの皮疹の要素（紅斑、肥厚〔硬結、丘疹、浮腫〕、掻破痕〔擦過傷〕、苔癬化）の重症度（0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）を合計し、ADの病変面積に基づく部位スコア（0=0%、1=1~9%、2=10~29%、3=30~49%、4=50~69%、5=70~89%、6=90~100%）を乗じたものに、各身体部位の係数（8歳未満の小児の場合：頭部/頸部=0.2、上肢=0.2、体幹=0.3、下肢=0.3、8歳以上の小児の場合：頭部/頸部=0.1、上肢=0.2、体幹=0.3、下肢=0.4）を乗じ、合計したスコア。最小値0、最大値72。
IGA スコア	ADの皮疹病変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） 1=病変はほとんどなし（かろうじて認識できる紅斑又はごく軽度の隆起〔丘疹形成/浸潤〕が認められる） 2=軽度（薄いピンク色の紅斑及びごく軽度の隆起〔丘疹形成/浸潤〕が認められる） 3=中等度（くすんだ赤色の紅斑及び隆起〔丘疹形成/浸潤〕が明らかに認められる） 4=重度（深紅/暗赤色の紅斑及び著明かつ広範に隆起〔丘疹形成/浸潤〕が認められる）
掻破/かゆみ NRS	生後6カ月以上6歳未満の被験者の保護者が、被験者の過去24時間における最悪の掻破/かゆみの程度を、0「掻破/かゆみなし」～10「想像できる範囲で最もひどい掻破/かゆみ」の計11段階で評価したスコア。
かゆみ NRS	6歳以上12歳未満の被験者自身が、日中及び夜間のかゆみの程度を、それぞれ0「かゆみなし」～10「想像できる範囲で最もひどいかゆみ」の計11段階で評価したスコアのうち、日中又は夜間のいずれか悪い方が選択された。
そう痒 NRS	12歳以上18歳未満の被験者自身が、過去24時間の最悪のそう痒の程度を、0「かゆみなし」～10「想像できる範囲で最悪のかゆみ」の計11段階で評価したスコア。
EASI-50 達成率 EASI-75 達成率 EASI-90 達成率	EASIスコアがベースラインから50%、75%又は90%以上減少した被験者の割合
IGA (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

また、7.R.3項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
過敏症	過敏症（狭域SMQ）のうち、有害事象治療若しくは対処療法あり、又は治療薬に対する措置が「治験薬の投与中止」若しくは「治験薬投与中断」のいずれかに該当する事象で、関連する全身性過敏症事象を選択するための盲検下における医学的レビューで特定された事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応（狭域SMQ）用語、又はアルゴリズムの基準に合致した2つ以上のPTの発現（互いの事象は24時間以内に発現）に基づき臨床開発プログラムで同定された事象（アナフィラキシー反応のアルゴリズムによるアプローチ（MedDRA SMQ 手引書第25.1版））
注射部位反応	注射部位反応（HLT）
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤又は重度の感染症	感染症および寄生虫症（SOC）のうち重篤又は重度の事象
ヘルペスウイルス感染	ヘルペスウイルス感染（HLT）
皮膚感染	皮膚および皮下組織感染および外寄生（HLGT）、皮膚組織および軟部組織感染（HLT）、術後創感染、創傷感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、細菌性創感染、ウイルス性創感染、真菌性創感染、蠕虫性創感染、霰粒腫、麦粒腫、皮膚乳頭腫（PT）
眼障害	眼障害（SOC）
重篤な眼障害	眼障害（SOC）のうち重篤な事象
角膜炎	角膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、アトピー性角結膜炎、ヘルペス眼感染、眼部単純ヘルペス、角膜感染（PT）
結膜炎	結膜炎、アレルギー性結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、眼刺激、眼そう痒症、流涙増加、眼脂、眼の異物感、羞明、眼球乾燥症、眼充血、結膜充血（PT）
睡眠障害	睡眠障害（HLGT）
精神障害	自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図、精神状態変化、譫妄、不安、ストレス、うつ病、精神病的障害、大うつ病、抑うつ気分を伴う適応障害、双極性障害（PT）
自殺行為関連事象	自殺既遂、自殺念慮、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺企図（PT）

項目	定義
良性、悪性及び詳細不明の 新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）
好酸球増加症	好酸球障害（HLT）、好酸球数増加（PT）
鼻出血	鼻出血（PT）

以上

審査報告 (2)

令和5年8月7日

申請品目

- [販 売 名] ①デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ、②同皮下注 300 mg ペン、③同皮下注 200 mg シリンジ
- [一 般 名] デュピルマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申請年月日] 令和4年10月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の安全性並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、臨床試験における日本人例数は限られていることから、引き続き安全性情報を収集することが重要であるとの意見が出された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表26に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表27に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化 臨床症状を伴う好酸球増加症 免疫原性 うつ病及び自殺行為に関連する事象 悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 本剤の単独投与時の有効性<鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎> 本剤長期投与時の有効性<結節性痒疹> 		

(変更なし)

表 27 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査<小児アトピー性皮膚炎> 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<アトピー性皮膚炎> 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<気管支喘息> 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<結節性痒疹> 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<小児アトピー性皮膚炎> 	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後臨床試験（単独投与）<鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎> 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）<結節性痒疹> 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（小児アトピー性皮膚炎） 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 患者向け資材（自己注射のためのガイドブック）の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(下線部：今回追加)

申請者は、表 28 のとおり、既存治療で効果不十分な小児 AD 患者を対象とした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 28 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に関する情報収集
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小児 AD 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	70 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：重篤な過敏症、重篤な感染症、喘息等の合併するアレルギー性疾患の症状悪化、臨床症状を伴う好酸球増加症、うつ病及び自殺行為に関連する事象、悪性腫瘍 患者背景（年齢、体重、重症度、既往歴及び合併症） 本剤の投与状況 前治療歴 併用薬剤、併用療法 有害事象 有効性

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は 4 年間、デュピクセント皮下注 200 mg シリンジは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

①②既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎

結節性痒疹

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

③ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

アトピー性皮膚炎

（点線部は本承認申請後の令和5年6月26日付けで変更）

[用法・用量]

①②

アトピー性皮膚炎

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

通常、生後 6 カ月以上 ~~18 歳未満~~の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

結節性痒疹

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

気管支喘息

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与できる。

③

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

通常、生後 6 カ月以上 ~~18 歳未満~~ の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔

60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔

（申請時より取消線部削除、点線部は本承認申請後の令和 5 年 6 月 26 日付けで変更）

[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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{4w}	Area under the concentration time curve over a 4-week dosing period	投与後 4 週間の濃度－時間曲線下面積
BSA	Body surface area	体表面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{min}	Minimum serum concentration	最低血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
EASI	Eczema area and severity index	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IGA	Investigator's global assessment	医師による全般評価
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	－
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
mFAS	Modified FAS	－
MI	Multiple imputation	多重補完法
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PT	Preferred term	基本語
QxW	－	x 週間間隔
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
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
V _c	Central volume of distribution	中央分布容積
WOFC	Worst-observation carried forward	－
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内AD診療ガイドライン	－	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 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
本剤	－	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ他
本薬	－	デュピルマブ（遺伝子組換え）