

審議結果報告書

令和5年11月29日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] イブグリース皮下注250mgオートインジェクター、同皮下注
250mgシリンジ
[一般名] レブリキズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和5年3月3日

[審議結果]

令和5年11月27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 5 年 11 月 15 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] イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター、同皮下注 250 mg シリンジ
- [一 般 名] レブリキズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 3 月 3 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にレブリキズマブ（遺伝子組換え）250 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] レブリキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-13 モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖226番目のアミノ酸残基がProに置換されている。レブリキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レブリキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4鎖）2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。Lebrikizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-13 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 226 in the H-chain is substituted by Pro. Lebrikizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Lebrikizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列:

L鎖

```

DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL
LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
    
```

H鎖

```

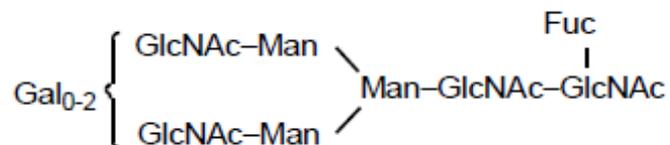
QVTLREISGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLA AYSVNWIRQP PGKALEWLAM
IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDV ATYYCAGDGY
YPYAMDNWGQ GSLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM
ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLF
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
    
```

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 C218-H鎖 C132、H鎖 C224-H鎖 C224、H鎖 C227-H鎖 C227

部分的ピログルタミン酸: H鎖 Q1、糖鎖結合: H鎖 N295、部分的プロセシング: H鎖 K445

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：C₆₄₃₄H₉₉₇₂N₁₇₀₀O₂₀₃₄S₅₀（タンパク質部分、4本鎖）

（H鎖）C₂₁₇₇H₃₃₇₃N₅₆₇O₆₇₂S₁₈

（L鎖）C₁₀₄₀H₁₆₁₇N₂₈₃O₃₄₅S₇

分子量：約 148,000

[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、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び2週後に1回500mg、4週以降、1回250mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4週以降、1回250mgを4週間隔で皮下投与することができる。

[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5年10月26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] イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター、同皮下注 250 mg シリンジ
[一般名] レブリキズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和5年3月3日
[剤形・含量] 1シリンジ中にレブリキズマブ（遺伝子組換え）250 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、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び2週後に1回500mg、4週後から16週後までは1回250mgを2週間隔で皮下投与する。以降は維持用量として1回250mgを4週間隔で皮下投与する。なお、16週後以降、患者の状態に応じて1回250mgの2週間隔もしくは8週間隔の投与に適宜変更できる。

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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
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	22
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	63
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	63
10. その他	64

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

イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター、同皮下注 250 mg シリンジ（本剤）の有効成分であるレプリキズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、Tanox 社（現 Genentech 社）により創製されたヒト IL-13 に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。本薬は IL-13 に結合し、IL-13R α 1/IL-4R α 受容体複合体を介した IL-13 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慢性炎症性皮膚疾患であり、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）、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、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る（AD 診療ガイドライン 2021）。これらの外用療法で効果が不十分であったり、外用療法に不耐容な場合には、経口シクロスポリン（間欠投与）、ヒト抗ヒト IL-4R α サブユニット抗体であるデュピルマブ又は経口 JAK 阻害薬であるバリシチニブの使用が、急性増悪期や重症・最重症の寛解導入には経口ステロイド薬の短期間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ブロシチニブ並びにヒト抗ヒト IL-13 モノクローナル抗体であるトラロキヌマブが、また AD に伴うそう痒に対してヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A モノクローナル抗体であるネモリズマブが治療選択肢に加わっている。

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しており、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。

本邦では、2021 年 3 月より AD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施され、今般、当該試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。2023 年 9 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

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

ヒト IL-13 変異体をヒト に結合したタンパク質を抗原として免疫した細胞と細胞を融合することでハイブリドーマが作製された。を指標に選択されたクローンから得た の重鎖及び軽鎖の可変領域を最適化及びヒト化し、ヒト κ 鎖定常領域及びヒト IgG4 定常領域と組み合わせた遺伝子断片を用いて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 CHO 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 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 は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、接種培養、生産培養、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、ろ過、及び分注・凍結・保存・試験工程からなる。

重要工程は、
、
及び
工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

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

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	シミアンウイルス 40
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			
ろ過			
総ウイルスクリアランス指数	≥21.19	10.39	≥11.26

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C、製法 D、製法 E 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験には製法 D 及び製法 E、第 II 相試験には製法 D、第 III 相試験には製法 E の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B :
、
及び
の変更
- 製法 B から製法 C :
の変更、
の導入、並びに製造スケール、
及び
の変更
- 製法 C から製法 D :
及び
の変更
- 製法 D から製法 E :
及び
の変更
- 製法 E から申請製法 :
及び製造スケールの変更、並びに
の追加

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

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（ 、 ）、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基含量、二次構造、三次構造、四次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション、等電点、IgGサブクラス解析、吸光係数
糖鎖構造	糖鎖結合率、糖鎖プロファイル、糖鎖構造解析、シアル酸含量
生物学的性質	IL-13結合親和性、Fcγ受容体（I、IIa、IIIa）結合親和性、C1q結合活性、FcRn結合親和性、IL-13結合阻害活性、IL-13阻害活性

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- IL-13、Fcγ受容体及びFcRnに対する結合親和性は、SPR法により確認された。FcRnに対する結合親和性は に対しても確認された。
- C1qに対する結合活性は、ELISA法により確認された。
- IL-13とIL-13Rα1及びIL-13Rα2との結合に対する本薬の阻害活性がELISA法により検討され、本薬はIL-13とIL-13Rα1及びIL-13Rα2との結合を阻害しなかった。
- IL-13阻害活性は、 を発現する細胞株（ ）を用いて の発現量に基づいて確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1における特性解析結果等に基づき 、 、 、 、 、 及び が目的物質関連物質とされた。高分子量体、低分子量体、 、 、 、 、 、 及び 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、高分子量体、低分子量体、 、 、 、 及び は、原薬又は製剤の規格及び試験方法で管理される。その他の目的物質由来不純物はこれまでの製造実績において一貫して低値で推移していることから、恒常的な管理は不要とされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来DNA、HCP、 、 、 、 、 及び が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

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（ペプチドマップ及びIL-13阻害活性）、浸透圧、pH、純度試験（SEC及びCE-SDS〔 〕）、電荷不均一性（cIEF）、エンドトキシン、微生物限度、 、力価（IL-13阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	■	3	-20±5℃	60 カ月	ハステロイ製容器
	■	4		18 カ月 ^{a)}	
加速試験	■	3	5±3℃	6 カ月	
	■	4		12 カ月 ^{b)}	
長期保存試験	■	4	-86~-70℃ (■)	18 カ月 ^{c)}	■ポリプロピレン コポリマー製スクリューキャップ及び ポリカーボネート製容器
加速試験	■	3	5±3℃	12 カ月	
苛酷試験 (光)	■	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 250 W・h/m ² 以上		ガラス製バイアル

a) ■ ロットは ■ カ月まで実施済み。■ カ月まで安定性試験継続中

b) ■ ロットは ■ カ月まで実施済み

c) ■ ロットは ■ カ月まで実施済み。■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、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。

苛酷試験 (光) の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ハステロイ製容器を用いて、-20℃以下で保存するとき、60 カ月、■
■ポリプロピレンコポリマー製スクリューキャップ及びポリカーボネート製容器を用
いて、-86~-70℃で保存するとき、18 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 (2.25 mL) あたり本薬 250 mg を含有する水性注射剤である。薬液を充填した針付きガラス製シリンジに針刺し防止安全装置を取り付けたシリンジ製剤と、薬液を充填した針付きガラス製シリンジにペン型注入器を取り付けた AI 製剤であり、いずれもコンビネーション製品である。

いずれの製剤も、L-ヒスチジン、氷酢酸、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

シリンジ製剤の製造工程は、原薬の解凍、薬液調製、無菌ろ過、充填・施栓、検査、表示・組立て及び包装・試験工程からなる。

AI 製剤の製造工程は、原薬の解凍、薬液調製、無菌ろ過、充填・施栓、検査、組立て及び表示・包装・試験工程からなる。

重要工程は、いずれの製剤においても、■及び■工程とされている。

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 (それぞれ製法を製法 1、製法 2、製法 3、製法 4 及び申請製法とする)。なお、第 I 相試験及び第 II 相試験には製法 4、第 III 相試験には申請製法による製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2 : 処方及び■の変更
- 製法 2 から製法 3 : 処方、■、■及び■の変更
- 製法 3 から製法 4 : 処方及び■の変更

- 製法 4 から申請製法：[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の変更

製法 4 から申請製法への製法変更に伴い、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（[REDACTED] 液体クロマトグラフィー及び IL-13 阻害活性）、pH、純度試験（SEC、CE-SDS（[REDACTED]））、電荷不均一性（cIEF）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（IL-13 阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

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

	剤形	製剤製法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	シリンジ	申請製法	3	5±3°C	36 カ月	ステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャー ^{c)}
	AI	申請製法	4		[REDACTED] カ月 ^{b)}	
加速試験	シリンジ	申請製法	3	25°C/60%RH	6 カ月	
	AI	申請製法	4			
光安定性	AI	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上又は総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 原薬の製法は [REDACTED] である

b) [REDACTED] ロットは [REDACTED] カ月まで実施済み。[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

c) [REDACTED]

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、SEC における高分子量体ピークの増加傾向及び主ピークの減少傾向、CE-SDS（[REDACTED]）における低分子量体ピークの増加傾向及び主ピークの減少傾向、cIEF における [REDACTED] の増加傾向並びに主ピークの減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、シリンジ製剤及び AI 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ガラス製シリンジ及びプロモブチルゴム製プランジャーを用い、遮光下、2～8°C で保存するとき、シリンジ製剤は 36 カ月、AI 製剤は 24 カ月とされた。なお、AI 製剤の有効期間については、[REDACTED] も踏まえて設定されている。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- 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。

原薬の CQA：力価、高分子量体、低分子量体、
 *不純物A、
 *不純物B、*不純物C及びD、
 *不純物E、*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I、*不純物M、
 微生物学的安全性、ウイルス安全性・外来性感染性物質、確認試験、性状、タンパク

質含量、pH、浸透圧

製剤の CQA：力価、高分子量体、低分子量体、
*不純物A、*不純物B、*不純物C及びD、*不純物M
、微生物学的安全性、不溶性微粒子、確認試験、性状、タンパク質含量、pH、浸透圧、投与量

- 工程の特性解析
CQA に影響を及ぼす工程の特定、並びに当該工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。
- 管理方法の策定
上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験成績等に基づき、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（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 項及び 2.1.5.3 項参照）。

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、IL-13 と IL-4 α 並びに IL-13 α 1 及び α 2 との結合に対する作用、IL-13 シグナル伝達への作用、並びにマウス炎症モデルに対する作用を検討した試験の成績が提出された。また、安全性薬理試験として心血管系に対する影響を検討した *in vitro* 試験成績が提出された。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心血管系に対する影響が、サルを用いた受胎能試験において心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する影響がそれぞれ検討された（5.2 項及び 5.5 項参照）。

なお、特に記載のない限り薬理学的パラメータは平均値で示す。また、本項に記載した IL-13、IL-4、IL-4 α 、IL-13 α 1 及び IL-13 α 2 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（CTD 4.2.1.1.1～3）

ELISA 法により IL-13 及び IL-4 に対する本薬の結合が検討され、本薬は IL-13 に結合し、IL-4 には結合しないことが示された。また、ELISA 法による検討の結果、マウス及びラット IL-13 に対し、本薬は交差反応しないことが示された。

SPR 法によりヒト及びカニクイザルの IL-13 に対する本薬の結合が検討され、本薬のヒト及びカニクイザル IL-13 に対する K_D はそれぞれ 31 pmol/L 及び 0.67 pmol/L 未満であった。

3.1.2 IL-13 の IL-13 α 1、IL-13 α 2 及び IL-4 α への結合に対する作用（CTD 4.2.1.1.4～5）

ELISA 法により IL-13 と IL-13 α 1 又は IL-13 α 2 との結合に対する本薬の作用が検討され、本薬は検討された濃度範囲¹⁾において、IL-13 と IL-13 α 1 又は IL-13 α 2 との結合を阻害しないことが示された。

また、本薬の Fab フラグメントとヒト IL-13 との複合体を用いた X 線結晶構造解析により、本薬との

¹⁾IL-13 と IL-13 α 1 との結合への影響については、本薬 0.019～150 μ g/mL (0.13～1,000 nmol/L) の濃度範囲で、IL-13 と IL-13 α 2 との結合への影響については、本薬 0.022～45.0 μ g/mL (0.15～300 nmol/L) の濃度範囲でそれぞれ検討された。

相互作用に重要と考えられた IL-13 のアミノ酸配列 ()²⁾ は、IL-13 と IL-4R α の結合部位に存在することが示唆された (J Mol Biol 2013; 425: 1330-9)。

3.1.3 IL-13 シグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6~7)

フローサイトメトリーによりヒト赤白血病細胞株 TF-1 への IL-13 (2 $\mu\text{g/mL}$) 刺激による STAT6 のリン酸化に対する本薬の阻害作用を検討した結果、本薬 2 $\mu\text{g/mL}$ 添加時にリン酸化 STAT6 は検出されなかった。また、IL-13 (20 ng/mL) 刺激による TF-1 細胞増殖に対する本薬の作用が ³H-チミジンの細胞内への取込みを指標に検討され、本薬は検討された濃度範囲 (2.5 fg/mL~2.5 $\mu\text{g/mL}$) で濃度依存的に IL-13 誘発 TF-1 細胞増殖に対する阻害作用を示した。

3.1.4 マウス気道炎症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1.8)

雌 C57BL/6 マウスへの IL-13³⁾ (1 μg) の 5 日間連続腹腔内投与により惹起される気道炎症に対する本薬の作用が検討され、本薬を IL-13 投与開始翌日から 4 日間連続腹腔内投与したとき、IL-13 誘発性の炎症性細胞が減少し、肺における IL-13R α 2 mRNA の発現量上昇及び気管支肺胞洗浄液中の TGF- β 1 濃度上昇が抑制された。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1、4.2.3.2.1~3、4.2.3.5.1.2)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来細胞株 HEK293 を用いて、hERG カリウム電流バッチクランプ法により、hERG イオンチャネル電流に対する本薬の影響を検討した結果、本薬 0.2 及び 6 mg/mL 添加による阻害作用は認められなかった。

カニクイザルを用いた 6 週間、13 週間及び 9 カ月間の反復投与毒性試験並びに雄カニクイザルを用いた授胎能試験において、安全性薬理評価項目が検討された (5.2 項及び 5.5 項参照)。カニクイザルに本薬 0.95、4.9 又は 22.75 mg/kg を週 1 回 6 週間静脈内投与、5 又は 25 mg/kg を週 1 回 13 週間皮下投与若しくは 1、5 又は 25 mg/kg を週 1 回 9 カ月間静脈内投与したとき、心電図パラメータに本薬投与に関連する影響は認められなかった。また、雄カニクイザルに本薬 5 又は 25 mg/kg を週 1 回 3 カ月間投与したとき、心血管系 (心拍数及び心臓聴診)、中枢神経系 (神経学的検査、神経行動評価及び体温)、呼吸系 (呼吸数及び肺聴診) に本薬投与に関連する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、AD に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

IL-13 は AD における皮膚バリア機能障害、皮膚炎症、アレルギー反応及び苔癬化等の病態形成に重要な役割を果たすと考えられている (J Clin Cell Immunol 2011; 2: 110、J Allergy Clin Immunol 2017; 139: S65-76、J Drugs Dermatol 2016; 15: 165-71)。本薬は、IL-13 に結合して IL-13R α 1/IL-4R α 受容体複合体を介した IL-13 のシグナル伝達を阻害することで、AD に対して効果を示すと考えられる。

²⁾ 本薬と同じ CDR を有するマウスモノクローナル抗体である 228B/C とマウス及びカニクイザル IL-13、並びにマウス IL-13 の 番目のアミノ酸残基をカニクイザル IL-13 の対応する残基 () に置換したマウス-サルハイブリッド IL-13 を用いた検討により特定された。

³⁾ 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。

機構は、提出された資料から、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、ラット及びカニクイザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験成績並びに生殖発生毒性試験成績が提出された。血清中本薬濃度は ELISA 法（定量下限⁴⁾：25、20 又は 1.5 ng/mL）、血清中 ADA は ELISA 法（定量下限：50 ng/mL）又は電気化学発光免疫測定法（検出感度：142 又は 230 ng/mL）により測定された。本薬はモノクローナル抗体であることから、全身循環移行後は主に血管や間質液に分布し、血管外への分布は限定的と推定されること、また、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。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.1、4.2.3.1.1）

雄ラットに本薬（製法 A 又は B）5 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、製法間で薬物動態に顕著な差は認められなかった。また、ADA 発現例では血清中本薬濃度の低下が認められた。

雌カニクイザルに本薬 1、10 又は 100 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 5 のとおりであった。検討された用量範囲で、C_{max} は用量に比例した増加が認められた。AUC_{inf} は 1 及び 10 mg/kg の用量間では概ね用量に比例した増加が認められたが、10 及び 100 mg/kg の用量間での増加は用量比を下回った。また、1 mg/kg 群 1 例に ADA の発現が認められたものの、ADA による曝露量への明らかな影響は認められなかった。

表 5 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	AUC _{0-14 day} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	CL (mL/day/kg)	V _d (mL/kg)	t _{1/2} (day)	ADA 発現例
ラット	皮下	5 (製法 A)	雄 18 ^{a)}	72.1±10.6	1,590±309	731±120	3.9±1.1	—	—	14.3±4.7	2/20 例
		5 (製法 B)	雄 15 ^{b)}	61.6±8.2	1,340±211	627±66.1	4.0±0.0	—	—	13.6±4.1	5/20 例
カニクイザル	静脈内	1	雌 2	27.2、25.1	394、405	—	—	2.54、2.47	59.0、65.5	16.1、18.4	1/2 例
		10	雌 2	212、220	3,040、4,720	—	—	3.29、2.12	85.0、77.6	17.9、25.4	0/2 例
		100	雌 2	2,080、2,000	20,300、22,300	—	—	4.93、4.48	81.1、60.7	11.4、9.38	0/2 例

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）

a) ADA 陽性の 2 例を除く

b) ADA 陽性の 5 例を除く

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3）

雌雄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ときの血清中本薬トラフ濃度及び ADA の発現状況は表 6 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、反復投与による蓄積傾向が認められた。検討された用量範囲において、血清中本薬濃度は、9 カ月の反復静脈内投与毒性試験では概ね用量に比例した増加が認められ、13 週間の反復皮下投与毒性試験では用量依存的な増加傾向が認められた。また、ADA 発現例では血清中本薬濃度の低下が認められた。

⁴⁾ ラットを用いた単回皮下投与試験の血清中本薬濃度測定法のバリデーション報告書は提出されていない。

表6 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 (mg/kg/日)	測定 時点	C _{trough} (µg/mL)		ADA 発現例	
				雄	雌	雄	雌
静脈内	9 カ月 ^{a)}	1	1 カ月	30.1±5.21 (8)	33.3±4.41 (8)	0 例	1 例
			3 カ月	50.3±12.4 (8)	54.2±6.00 (7) ^{b)}		
			9 カ月	45.1±29.2 (4)	54.9±5.30 (3) ^{b)}		
		5	1 カ月	181±15.7 (8)	163±31.3 (7) ^{b)}	0 例	1 例
			3 カ月	297±29.9 (8)	236±65.8 (7) ^{b)}		
			9 カ月	309±81.9 (4)	314±34.7 (4)		
		25	1 カ月	896±74.5 (8)	897±55.2 (8)	0 例	0 例
			3 カ月	1,520±192 (8)	1,310±288 (8)		
			9 カ月	1,420±292 (4)	1,490±296 (4)		
皮下	13 週間	5	1 週目	19.1±12.2 (5) ^{c)}	22.4±8.50 (5) ^{c)}	0 例	0 例
			3 週目	97.7±44.4 (3)	97.8±23.1 (3)		
			13 週目	419±110 (3) ^{d)}	367±43.7 (3) ^{d)}		
		25	1 週目	140±49.0 (3)	229±68.3 (3)	0 例	0 例
			3 週目	549±23.1 (3)	616±342 (3)		
			13 週目	1,420±234 (3)	1,350±113 (3)		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 各投与群 16 例 (雌雄各 8 例) のうち、8 例 (雌雄各 4 例) は 3 カ月時点で剖検された

b) ADA 陽性例を除く

c) 本薬 5 mg/kg を 4 週間反復皮下投与したサテライト群 4 例 (雌雄各 2 例) のデータを含む

d) 投与 10 週時に誤って全例に 25 mg/kg の投与がなされた

4.2 分布

4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2.1)

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 12 例⁵⁾) に妊娠 20 日目から 48 日目までの期間、本薬 5、15 又は 50 mg/kg を週 1 回反復皮下投与 (計 5 回、ただし、初回のみ負荷投与として各用量群に 15、45 又は 150 mg/kg を皮下投与) したとき、帝王切開時 (妊娠 100~102 日目) における母動物の血清中本薬濃度に対する胎児の血清中本薬濃度の割合 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 29.5±7.05、33.7±8.70 又は 32.2±7.97% 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された。また、5 mg/kg 群及び 15 mg/kg 群の各 2 例並びに 50 mg/kg 群の 3 例の母動物で ADA が検出され、うち 5 mg/kg の 1 例及び 50 mg/kg 群の 1 例では血清中本薬濃度の低下が認められた。

4.2.2 出生児への移行 (CTD 4.2.3.5.3.1)

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、妊娠カニクイザル (各群 16 例) に妊娠 35 日目から分娩時又は妊娠 168 日目まで本薬 15 又は 50 mg/kg を週 1 回反復皮下投与 (ただし、初回のみ負荷投与として各用量群に 45 又は 150 mg/kg を皮下投与) したときの母動物及び出生児の血清中本薬濃度は表 7 のとおりであった。

ADA は、15 mg/kg 群の母動物 7 例及び出生児 3 例、50 mg/kg 群の母動物 12 例及び出生児 4 例でいずれかの測定時点において検出され、一部の母動物において血清中本薬濃度の低下が認められた。

⁵⁾ ADA の発現、流産又は胚致死が認められた被験動物を解析対象集団から除外した (5 mg/kg 群は 8 例、15 mg/kg 群は 9 例、50 mg/kg 群は 6 例)。

表7 母動物及び出生児の血清中本薬濃度 (µg/mL)

	15 mg/kg 群		50 mg/kg 群	
	母動物	出生児	母動物	出生児
妊娠 42 日 ^{a)}	534±89.2 (16)		1,570±263 (16)	
妊娠 133 日 ^{a)}	564±90.8 (15)		1,800±432 (15)	
分娩/生後 28 日	214±111 (14)	264±72.8 (14)	585±271 (14)	663±205 (14)
分娩/生後 56 日	83.0±50.1 (14)	141±48.4 (14)	254±180 (14)	380±148 (14)
分娩/生後 84 日	41.8±24.2 (13) ^{b)}	70.6±21.1 (14)	112±77.6 (13) ^{b)}	219±87.7 (14)
分娩/生後 180 日	2.19±2.59 (11) ^{b)}	6.70±2.90 (14)	7.44±8.08 (11) ^{b)}	20.5±9.07 (14)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本薬投与前に検体が採取された

b) 定量下限未満のデータは除外された

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

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、妊娠カニクイザルでは本薬の胎盤通過性が示されていること、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必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験）が実施された。本薬は、サルの IL-13 に結合性を有することから（3.1 項参照）、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

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験において、最大投与量である 100 mg/kg まで死亡例及び急性症状は認められず、概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された（表 8）。

表 8 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌カニクイザル	静脈内	1、10、100	なし	>100	4.2.3.1.1

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた皮下及び静脈内反復投与毒性試験が実施され、本薬投与に起因した全身毒性は認められなかった（表 9）。6 週間反復静脈内投与毒性試験の本薬投与群で認められた甲状腺及び上皮小体重量の低値は、関連する異常所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。9 カ月反復静脈内投与毒性試験の本薬投与群で認められた子宮重量の低値は、使用動物の性成熟度のばらつきが関与した可能性が想定され、成熟カニクイザルを用いた雌受胎能試験では関連する異常所見は認められなかったことから（表 10）、毒性学的意義は低いと判断された。9 カ月間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量は、25 mg/kg/週と判断された。

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	投与量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニク イザル	静脈内	6週間 (1回/週)	0 ^{a)} 、0.95、 4.90、22.57	≥4.90：甲状腺・上皮小体重量低値（雄）	22.57	4.2.3.2.1
	静脈内	13週又は 9カ月間 (1回/週)	0 ^{b)} 、1、5、25	【13週間投与】 なし 【9カ月投与】 ≥1：子宮重量低値（雌）	25	4.2.3.2.3
	皮下	13週間 (1回/週)	0 ^{c)} 、5、25	なし	25	4.2.3.2.2

a) 溶媒：ショ糖及びポリソルベート 80 含有リン酸緩衝液 (pH7)

b) 溶媒：0.9%生理食塩液

c) 溶媒：0.03%ポリソルベート 20、6%ショ糖及び 20 mmol/L 塩化ナトリウム含有 20 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液

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 や核内の他の染色体物質とも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

本薬はげっ歯類の IL-13 に対する結合性を有さないことから、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阻害作用に関連したヒトでのがん原性リスクは低いと想定しているが、ヒトにおける本薬と悪性腫瘍との関連性のエビデンスは十分でないことから、製造販売後の安全性監視活動の一環として、本剤投与時における悪性腫瘍の発生状況についてモニタリングを実施する旨を説明している。

- カニクイザルを用いた反復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ず（5.2 項参照）、免疫毒性評価においても免疫抑制に関連した影響は認められていない（5.9 項参照）。
- 本剤の臨床試験において、本薬投与に関連した悪性腫瘍の発生頻度の増加は示唆されていない（7.R.3.4 項参照）。
- IL-13 又は IL-13Rα1 ノックアウトマウスを用いた研究では、IL-13 の抑制又は阻害が腫瘍発生に促進的に関与する可能性が示唆されているものの（Nat Commun 2016; 7: 12080、J Invest Dermatol 2022; 142: 1565-75）、その他の研究では、様々な腫瘍において IL-13 又は/及び IL-13R が高発現し、IL-13 を介したシグナル伝達は腫瘍形成に促進的に関与し、IL-13 シグナル伝達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いること（Drug Saf 2018; 41: 489-509、Int J Mol Sci 2021; 22: 727 等）を踏まえると、IL-13 の中和活性は、腫瘍増殖に対して抑制的に作用する可能性が高いと考えられている。
- IL-13 の細胞内シグナル伝達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関して、世界保健機関（WHO）個別症例安全性報告グローバルデータベース（VigiBase）の 2016 年から 2020 年のデータセットを用いた安全性調査研究が実施され、デュピルマブ投与と皮膚 T 細胞リンパ腫の発現に統計学的な相関が認められたものの、他の悪性腫瘍との関連は認められなかったと報告されている（J Am Acad Dermatol 2022; 86: 431-3）。なお、本文献では、上記の相関は菌状息肉症患者が AD と誤診されているために生じた可能性があると考えられている。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた授受胎能評価に関する試験、EFD 試験及び PPNP 試験が実施された（表 10）。生殖発生毒性は認められなかった。雄の授胎能評価に関する試験の本薬投与群の親動物の斑点及び膨疹は関連する病理組織学的所見が認められないこと、血中好酸球数高値は本薬投与前から認められ、当該動物で認められた血中グロブリン高値及び A/G 比低値は正常値の範囲内であり、各血液検査値の異常に関連したその他の変化は認められていないことから、いずれも毒性でない判断された。雌の授胎能評価に関する試験の本薬投与群で胸腺、上皮小体、甲状腺、子宮頸部及び子宮に病理組織学的変化が認められたが、いずれもカニクイザルの一般的な背景所見として報告されていること（J Toxicol Pathol 2021; 34:1S-182S、Toxicol Pathol 2022; 50: 607-27）、反復投与毒性試験（5.2 項）では同用量を投与した場合に関連する異常が認められなかったことを踏まえ、毒性学的意義は低いと判断された。また、本薬投与群の 1 例に認められた多クローン性高免疫グロブリン血症は、十二指腸及び空腸に認められたリンパ球形質細胞性腸炎に伴うものと考えられ、カニクイザルでは小腸の自然発生的な腸炎の発現が報告されていること（Toxicol Pathol 2010; 38: 642-57）及び反復投与毒性試験（5.2 項参照）で同用量を投与した場合に関連する異常所見は認められなかったことから、偶発的な所見であり、毒性と判断されなかった。雌雄の授受胎能に関する無毒性量は 25 mg/kg/週、母動物の生殖能、胚・胎児発生及び F₁ 出生児発育に対する無毒性量は 50 mg/kg/週（初回のみ負荷用量として 150 mg/kg）と判断された。

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	投与量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
授受胎能評価試験	雄カニクイザル	皮下	13 週間 (1 回/週) + 休薬 20 週間	0 ^{a)} 、5、25	親動物 (雄) 25: 投与部位の腫脹、鼠径部・下腹部の斑点・膨疹、血中好酸球数・グロブリン高値、A/G 比低値 授胎能 (雄) なし	親動物 (一般毒性・授胎能): 25	4.2.3.5.1.2
	雌カニクイザル	静脈内	9 カ月間 (1 回/週) + 休薬 8 カ月間	0 ^{b)} 、0.05、1、25	親動物 (雌) ≥0.05: 胸腺・上皮小体・甲状腺の嚢胞 ^{c)} ≥1: 子宮頸部の腺拡張・腺嚢胞 25: 多クローン性高免疫グロブリン血症、子宮内膜腺の嚢胞性変化 ^{c)} 受胎能 (雌) なし	親動物 (一般毒性・授胎能): 25	4.2.3.5.1.1
EFD 試験	雌カニクイザル	皮下	妊娠 20~48 日 ^{d)} (1 回/週)	負荷用量: 0 ^{e)} 、15、 45、150 維持用量: 0 ^{e)} 、5、15、 50	母動物 なし 胚・胎児発生 なし	母動物 ^{f)} : 150/50 胚・胎児発生 ^{f)} : 150/50	4.2.3.5.2.1
PPNP 試験	雌カニクイザル	皮下	母動物: 妊娠 35 日から 分娩又は妊娠 168 日 ^{g)} (1 回/週)	負荷用量: 0 ^{a)} 、45、150 維持用量: 0 ^{a)} 、15、50	母動物 なし F ₁ 出生児 なし	母動物 ^{f)} : 150/50 F ₁ 出生児 発育 ^{f)} : 150/50	4.2.3.5.3.1

a) 溶媒: 175 mmol/L ショ糖及び 0.03% ポリソルベート 20 含有 20 mmol/L ヒスチジン酢酸緩衝液 (pH5.7)

b) 溶媒: 6% ショ糖、0.02% ポリソルベート 80 及び 25.3 mmol/L 塩化ナトリウム含有 20 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.1)

c) 対照群でも認められた

d) 負荷用量を妊娠 20 日目、維持用量を妊娠 27~48 日目に投与

e) 溶媒: 6% ショ糖、0.03% ポリソルベート 20 及び 20 mmol/L 塩化ナトリウム含有 20 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH7.2)

f) 負荷用量/維持用量として記載

g) 負荷用量を妊娠 35 日目、維持用量を妊娠 42 日目~分娩又は妊娠 168 日目に投与

5.6 幼若動物試験

本薬を用いた幼若動物試験は実施されていない。申請者は、以下の点から、本薬を12歳以上の小児に投与した際の安全性上の懸念は低いと判断している。

- 本薬の反復投与毒性試験（5.2項）に用いたカニクイザルは、幼若期から性成熟後に相当する年齢の個体を用いて実施され、二次性徴期を含む小児の発達に対する本薬投与の影響を示唆する所見は認められていない。
- ヒト及びカニクイザルにおいて主要な免疫系が発生及び発達する胎生期（J Immunotoxicol 2005; 2: 211-6、J Med Primatol 2023; 52: 64-78）に、本薬に曝露されたカニクイザル出生児において免疫機能への影響は認められていない（5.9項）。

5.7 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた皮下及び静脈内反復投与毒性試験（5.2項参照）で本薬投与による投与部位における局所刺激性は認められなかったことから、安全性上の懸念は低いと判断された。

5.8 組織交差反応性試験

ヒト及びサルノ正常組織の凍結切片を用いた組織交差性試験が実施され、ヒト及びカニクイザル正常組織への交差性は認められなかった（表11）。

表11 組織交差性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料CTD
ヒト、カニクイザル正常組織	凍結切片に本薬（5、40µg/mL）を処理し、酵素抗体法により組織への結合を検出	なし	4.2.3.7.7-1～2

5.9 免疫毒性評価

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2項）、雌雄授受胎能試験及びEFD試験の血液学的検査値、並びにカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2項）及びPPND試験の末梢血免疫表現型検査及びリンパ組織の病理組織学的所見において、本薬投与による免疫系への影響は認められなかった。また、PPND試験の出生児においてT細胞依存性抗体産生評価（TDAR）が実施され、KLH感作後のKLH特異的IgM及びIgG産生への本薬投与の影響は認められなかった（表12）。

表12 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
TDAR	雌カニクイザル	出生児に、KLH 2 mg/kg を生後147日に投与し、投与7、14、21及び33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	4.2.3.5.3.1

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

提出された毒性試験成績において、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。しかしながら、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクに関して、IL-13欠損マウスへの化学発がん物質を投与した研究において、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を示唆する報告が、また、投与患者の影響の可能性が推測されている

ものの、デュピルマブ投与と皮膚 T 細胞リンパ腫の発現に統計学的な相関があるとの報告があり (5.4 項参照)、AD 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) も踏まえると、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクについては、臨床試験成績も踏まえて慎重に検討する必要がある (7.R.3.4 項参照)。

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

生物薬剤学試験に係る資料として、絶対的バイオアベイラビリティ試験等の成績が提出された。

血清中本薬濃度は ELISA 法 (定量下限: 90 ng/mL) により測定された。また、ADA 及び中和抗体⁶⁾は、第 II 相試験では ELISA 法 (ADA の検出感度: 77.6 ng/mL)、第 III 相試験では ECL 法 (ADA の検出感度: 13.8 ng/mL) により測定された。なお、中和抗体は競合リガンド結合法により検出された。

本剤の臨床開発では、主に製剤① (低濃度リン酸塩溶液製剤 [50 mg/2 mL])⁷⁾、製剤② (高濃度リン酸塩溶液製剤 [125 mg/1 mL])⁸⁾、製剤③ (高濃度ヒスチジン酢酸溶液製剤 [125 mg/1 mL])⁹⁾が用いられた。AD 患者対象の第 III 相試験では製剤③が用いられ、製剤③が市販予定製剤とされた。

なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載する。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.3.1.1: J2T-DM-KGBA 試験 [20■■年■■月~20■■年■■月])

外国人健康被験者を対象とした無作為化非盲検並行群間試験において、本薬 1.0 mg/kg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが検討され、本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本薬 1.0 mg/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与経路 (製剤)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	絶対的バイオアベイラビリティ % [90% CI]
静脈内 (製剤①)	10	20.0±2.54	331±62.5	362±66.5	0.022 [0.021, 0.026]	24.7±5.42	
皮下 (製剤②)	11	8.69±1.77	268±70.6	315±90.0 ^{a)}	9.96 [6.96, 14.0]	26.0±5.38 ^{b)}	79.9 [66.2, 96.4] ^{c)} 85.3 [69.5, 105] ^{d)}

平均値±標準偏差、t_{max}: 中央値 [範囲]

a) 9 例、b) 10 例、c) AUC_{last} に基づく、d) AUC_{inf} に基づく

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、曝露量一反応解析等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載する。

⁶⁾ 海外第 I 相試験 (KGAZ 試験) で用いられた ADA 及び中和抗体測定法に関するバリデーションは申請者より説明されていない。

⁷⁾ 第 I 相試験 (KGBA 試験) で用いられた、製法 1 による製剤 (2.2.3 項参照)。

⁸⁾ 第 I 相試験 (KGBA 試験) で用いられた、製法 2 による製剤 (2.2.3 項参照)。

⁹⁾ 第 I 相試験 (KGAZ 試験) 及び第 II 相試験 (KGAF 試験) では製法 4 による製剤が、第 III 相試験 (KGAA、KGAB、KGAC、KGAD、KGAE 及び KGAL 試験) では申請製法による製剤が用いられた (2.2.3 項参照)。

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 : J2T-DM-KGAZ 試験 [2011 年 8 月~2012 年 2 月])

日本人及び外国人健康被験者に本剤 125、250 又は 375 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。検討された用量範囲において、日本人被験者では本薬の薬物動態は線形性を示し、白人被験者では AUC_{inf} は用量に比例した増加が認められた一方、 C_{max} 及び AUC_{last} は用量比を上回る増加が認められた。また、本剤投与後に ADA の発現は認められなかった。

表 14 単回皮下投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与量	集団	例数	体重 (kg)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	t_{max} (day)	CL/F ($\text{mL}/\text{day}/\text{kg}$)	V_z/F (mL/kg)
125 mg	日本人	7	60.7 \pm 13.8	15.3 \pm 4.37	622 \pm 125	643 \pm 134	23.1 \pm 2.48	4.00 [1.00, 14.0]	3.37 \pm 0.63	112 \pm 22.7
	外国人	6	68.2 \pm 12.5	14.2 \pm 3.85	733 \pm 218	802 \pm 245	31.6 \pm 2.99	7.00 [4.00, 14.0]	2.52 \pm 0.51	115 \pm 23.6
250 mg	日本人	7	65.8 \pm 13.6	29.0 \pm 7.99	1,180 \pm 306	1,210 \pm 324	21.3 \pm 5.61	6.00 [4.00, 14.0]	3.43 \pm 1.36	98.0 \pm 14.2
	外国人	7	78.1 \pm 16.3	27.9 \pm 8.74	1,260 \pm 438	1,300 \pm 462	22.2 \pm 3.37	6.00 [4.00, 14.0]	2.78 \pm 0.87	86.9 \pm 20.0
375 mg	日本人	7	69.3 \pm 11.5	47.2 \pm 8.28	1,760 \pm 294	1,790 \pm 297	20.4 \pm 1.61	6.96 [6.94, 7.95]	3.12 \pm 0.34	91.1 \pm 8.55
	外国人	7	70.0 \pm 16.2	61.0 \pm 11.9	2,430 \pm 465	2,550 \pm 507	28.3 \pm 5.06	6.98 [3.98, 7.19]	2.20 \pm 0.13	90.0 \pm 17.4

平均値 \pm 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 海外第 II b 相試験 (単独投与試験、CTD 5.3.5.1.3 : J2T-DM-KGAF 試験 [2018 年 1 月~2019 年 5 月])

中等症から重症の外国人成人 AD 患者に本剤 125 mg (初回のみ 250 mg) 若しくは本剤 250 mg (初回のみ 500 mg) を Q4W、又は本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W で 16 週間反復皮下投与 (7.1.1 項参照) したときの血清中本薬濃度は表 15 のとおりであった。本剤投与後に 125 mg Q4W 群 19 例、250 mg Q4W 群 19 例、250 mg Q2W 群 9 例に ADA の発現が認められ、ADA 発現例のうち中和抗体は 125 mg Q4W 群 3 例、250 mg Q4W 群 2 例、250 mg Q2W 群 3 例に認められた。

表 15 反復皮下投与時の血清中本薬濃度の推移 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与群	体重 (kg) ^{a)}	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 16 週時	投与 24 週時
125 mg Q4W	85.7 \pm 24.8	24.5 \pm 9.96 (70)	17.0 \pm 7.79 (64)	15.5 \pm 7.76 (64)	13.2 \pm 6.63 (56)	2.71 \pm 1.95 (51)
250 mg Q4W	82.6 \pm 20.5	44.7 \pm 18.8 (77)	30.9 \pm 12.7 (72)	30.7 \pm 13.9 (64)	31.0 \pm 12.8 (61)	4.98 \pm 3.55 (49)
250 mg Q2W	78.5 \pm 20.6	53.6 \pm 16.0 (69)	91.2 \pm 32.6 (68)	84.9 \pm 33.0 (64)	80.3 \pm 34.9 (55)	18.4 \pm 12.9 (53)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

a) ベースライン時の体重

6.2.2.2 海外第 III 相試験 (単独投与試験、CTD 5.3.5.1.6 : J2T-DM-KGAB 試験 [2019 年 9 月~2022 年 5 月]、CTD 5.3.5.1.7 : J2T-DM-KGAC 試験 [2019 年 10 月~2022 年 4 月])

中等症から重症の 12 歳以上の小児及び成人の外国人 AD 患者に本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W で 16 週間反復皮下投与し、以降、本剤 250 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与 (7.2.1 項及び 7.2.2 項参照) したときの血清中本薬濃度は表 16 のとおりであった。KGAB 試験の導入期 (投与 0~16 週) に本剤の投与を受けた被験者 7 例 (2.5%)、投与 16 週時に本剤投与によるレスポナーで二重盲検維持期 (投与 16~52 週) にプラセボ、本剤 250 mg Q2W 又は 250 mg Q4W の投与を受けた被験者 8 例 (それぞれ 2 例 [6.3%]、4 例 [6.5%]、2 例 [3.3%]) で本剤投与後に ADA の発現が認められ¹⁰⁾、中和抗体も陽性であった。また、KGAC 試験の導入期に本剤の投与を受けた被験者 2 例 (0.7%)、投与 16 週時に本剤投与によるレスポナーで二重盲検維持期にプラセボ又は本剤 250 mg Q2W の投与を受け

¹⁰⁾ ベースライン時点で ADA 陽性であり、ベースライン後にその 4 倍以上の抗体価が認められた被験者を含む。

た被験者 3 例（それぞれ 2 例 [7.1%]、1 例 [2.0%]）で本剤投与後に ADA の発現が認められ¹⁰⁾、二重盲検維持期のプラセボ投与被験者 1 例を除き、中和抗体が陽性であった。

表 16 反復皮下投与時の血清中本薬濃度の推移 (µg/mL)

試験番号	用法・用量	集団	体重 (kg) ^{a)}	投与 4 週時	投与 16 週時	投与 32 週時	投与 52 週時
KGAB 試験	250 mg Q2W/Q2W 投与例 ^{b)}	全体集団	77.2±19.3 (55)	99.3±28.0 (34)	97.6±32.5 (55)	87.7±31.4 (49)	80.2±30.1 (40)
		12 歳～17 歳	65.1±10.4 (6)	102±26.3 (4)	133±28.2 (6)	122±28.8 (6)	100±26.6 (5)
		18 歳以上	78.6±19.7 (49)	99.0±28.6 (30)	93.3±30.5 (49)	82.9±28.8 (43)	77.4±29.8 (35)
	250 mg Q2W/Q4W 投与例	全体集団	72.9±19.1 (59)	102±29.7 (39)	104±33.2 (59)	44.3±23.5 (56)	41.7±25.2 (45)
		12 歳～17 歳	72.1±23.8 (10)	99.9、116(2)	107±39.1 (10)	57.0±41.6 (8)	62.4±53.7 (5)
		18 歳以上	73.1±18.3 (49)	101±30.5 (37)	104±32.3 (49)	42.2±18.9 (48)	39.1±18.9 (40)
KGAC 試験	250 mg Q2W/Q2W 投与例 ^{b)}	全体集団	73.0±19.1 (45)	105±29.3 (33)	101±43.6 (44)	91.3±44.9 (41)	90.7±48.9 (40)
		12 歳～17 歳	47.1±7.13 (5)	118±26.4 (5)	136±40.3 (5)	127±38.7 (5)	115±76.2 (5)
		18 歳以上	76.3±17.6 (40)	103±29.7 (28)	96.6±42.4 (39)	86.3±43.9 (36)	87.2±44.3 (35)
	250 mg Q2W/Q4W 投与例	全体集団	74.9±17.7 (54)	99.1±27.7 (42)	97.3±40.9 (52)	40.7±19.7 (47)	44.5±23.7 (48)
		12 歳～17 歳	65.0±11.7 (7)	105±24.3 (5)	114±20.9 (6)	41.6±11.1 (6)	51.6±47.7 (3)
		18 歳以上	76.4±18.0 (47)	98.2±28.3 (37)	95.2±42.5 (46)	40.6±20.8 (41)	44.0±22.2 (45)

平均値±標準偏差 (例数)、例数が 2 例以下の場合は個別値を示す

a) ベースライン時の体重

b) エスケープ維持期 (7.2.1 項参照) に移行した症例を除く

6.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1.5 : J2T-DM-KGAD 試験 [2020 年 2 月～2021 年 9 月])

中等症から重症の 12 歳以上の小児及び成人の外国人 AD 患者に TCS 併用下で本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W で 16 週間反復皮下投与 (7.2.3 項参照) したときの血清中本薬濃度は表 17 のとおりであった。本剤投与後に被験者 5 例で ADA の発現が認められ、中和抗体も陽性であった。

表 17 反復皮下投与時の血清中本薬濃度の推移 (µg/mL)

用法・用量	集団	体重 (kg) ^{a)}	投与 4 週時	投与 16 週時
250mg Q2W 群	全体集団	75.2±23.6 (137)	103±36.6 (115)	86.7±41.2 (124)
	12 歳～17 歳	58.7±15.2 (29)	133±35.8 (26)	109±43.1 (28)
	18 歳以上	79.7±23.5 (108)	94.7±32.1 (89)	80.3±38.5 (96)

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン時の体重

6.2.2.4 国内第Ⅲ相試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1.4 : J2T-JE-KGAL 試験 [2021 年 3 月～2023 年 1 月データカットオフ])

中等症から重症の 12 歳以上の小児及び成人の日本人 AD 患者に TCS 併用下で本剤 250 mg を Q2W (初回及び投与 2 週時は 500 mg) 又は Q4W (初回のみ 500 mg) で 16 週間反復皮下投与し、以降、本剤 250 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 18 のとおりであった。導入期 (投与 0～16 週) に本薬 250 mg Q2W 又は Q4W の投与を受けた被験者 3 例 (それぞれ 1 例、2 例)、投与 16 週時に本剤 250 mg Q4W 投与によるレスポナーで二重盲検維持期 (投与 16～68 週) に本剤 250 mg Q4W の投与を受けた被験者 3 例で本剤投与後に ADA の発現が認められ、中和抗体も陽性であった。

表 18 反復皮下投与時の血清中本薬濃度の推移 (µg/mL)

用法・用量	集団	体重 (kg) ^{b)}	投与 4 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 32 週時	投与 52 週時
250mg Q2W/Q2W 投与例 ^{a)}	全体集団	63.7±10.5 (29)	140±40.1 (29)	90.6±23.4 (29)	92.2±27.9 (29)	92.6±23.9 (29)	107±44.4 (28)
	12 歳～17 歳	62.3±8.73 (5)	152±38.7 (5)	105±24.2 (5)	108±33.7 (5)	106±17.3 (5)	111±48.8 (5)
	18 歳以上	64.0±11.0 (24)	138±40.7 (24)	87.6±22.7 (24)	88.9±26.1 (24)	89.8±24.4 (24)	106±44.5 (23)
250mg Q2W/Q4W 投与例	全体集団	62.8±7.95 (30)	131±44.6 (30)	82.0±22.5 (30)	43.8±11.9 (30)	37.9±11.1 (30)	43.8±21.9 (29)
	12 歳～17 歳	55.8 (1)	179 (1)	97.6 (1)	52.8 (1)	41.5 (1)	90.3 (1)
	18 歳以上	63.1±7.97 (29)	129±44.5 (29)	81.5±22.7 (29)	43.5±12.0 (29)	37.8±11.3 (29)	42.2±20.3 (28)
250mg Q4W/Q4W 投与例	全体集団	62.4±12.3 (38)	49.8±23.2 (38)	32.1±9.96 (38)	33.3±11.0 (38)	33.6±9.96 (38)	38.6±15.4 (37)
	12 歳～17 歳	59.8 (1)	90.0 (1)	40.4 (1)	34.8 (1)	42.3 (1)	33.6 (1)
	18 歳以上	62.5±12.5 (37)	48.7±22.5 (37)	31.9±10.0 (37)	33.3±11.1 (37)	33.3±9.99 (37)	38.7±15.5 (36)

平均値±標準偏差 (例数)、例数が 2 例以下の場合には個別値を示す

a) エスケープ維持期に移行した症例を除く

b) ベースライン時の体重

6.2.3 母集団薬物動態解析

6.2.3.1 海外臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

健康成人、並びに 12 歳以上の小児及び成人 AD 患者を対象とした 11 の海外臨床試験¹¹⁾から得られた本薬の血清中本薬濃度データ (計 1,607 例 [健康成人 281 例、12 歳以上の小児 AD 患者 304 例、成人 AD 患者 1,022 例])、6,860 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (US PopPK 解析) が実施された (NONMEM 7.4.2)。

本薬の薬物動態は、1 次吸収過程及び線形のクリアランスを伴う 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 Q [コンパートメント間のクリアランス]) 及び分布容積 (V2 及び V3 [末梢コンパートメントの分布容積]) に対して体重をアロメトリックスケーリングにより組み込んだモデルが基本モデルとされた。さらなる共変量探索の結果¹²⁾、新たな共変量は特定されず、基本モデルが最終モデルとされた。最終モデルにより推定された本薬皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 86.1%であった。

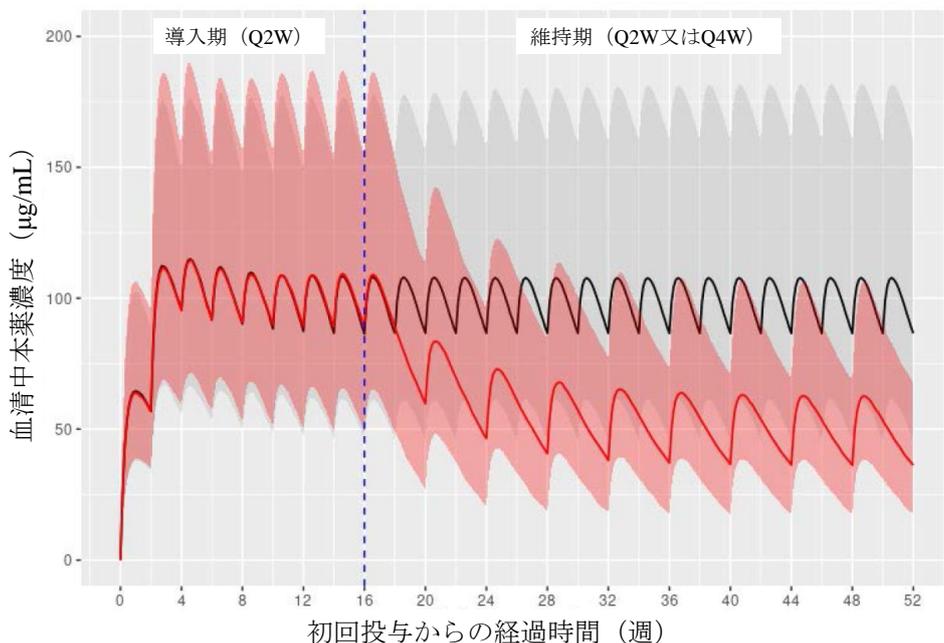
最終モデルを用いて、第Ⅲ相試験の被験者集団に臨床用法・用量を投与したときのシミュレーションを行った結果は図 1 及び表 19 のとおりであった。第Ⅲ相試験の被験者集団に本薬 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W で反復皮下投与したとき、負荷投与により速やかに定常状態に到達し、投与 16 週時に本薬 250 mg Q4W へ切り替えた場合、切替え 12 週後に Q2W 投与時の約 50%の血清中本薬濃度で新たな定常状態に到達すると推測された。

第Ⅲ相試験の被験者集団に本薬 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W で 16 週間反復皮下投与し、以降本薬 250 mg を Q2W 又は Q4W で反復皮下投与したときの体重別及び年齢グループ別の薬物動態パラメータの推定結果はそれぞれ表 20 及び表 21 のとおりであった。体重が重い区分の患者において本薬の曝露量が低下する傾向が認められたものの、いずれの投与レジメン及び体重区分においても、C_{trough,ss} の中央値は、EASI スコアを指標とした曝露量－反応解析 (6.2.4 項参照) に基づく EC₅₀ 値 (16.5 µg/mL) を上回ると推定された。また、成人と比較して 12 歳以上の小児において本薬の曝露量が高くなる傾向が認められたものの、当該曝露量の差は、母集団薬物動態解析の結果から主に両集団における体重差に起因する (成人: 79 kg [平均値]、12 歳以上の小児: 66 kg [平均値]) もと考えられ、臨床試験における成人集団及び 12 歳以上の小児集団における有効性 (表 55 参照) 及び安全性 (表 67 参照) の

¹¹⁾ 健康成人対象の第Ⅰ相試験 (KGAM、KGAY、KGAZ 及び KGBA 試験)、AD 患者対象の第Ⅱ相試験 (KGAF、KGAG 及び KGAH 試験)、AD 患者対象の第Ⅲ相試験 (KGAB、KGAC、KGAD 及び KGAE 試験)。ただし、KGAB 及び KGAC 試験は導入期のデータのみ用いられた。

¹²⁾ 共変量として、CL に対する年齢、性別、肝機能障害、腎機能障害、人種及び疾患 (AD/健康成人)、K_a に対する年齢、体重、性別、人種、疾患及び投与部位、V2 に対する年齢、性別、人種及び疾患、F に対する投与部位の影響が検討された。

成績を踏まえると、当該曝露量の差異は臨床的に意義のある差ではない旨、申請者は説明している。



黒色/灰色：維持期の用量がQ2W、赤色：維持期の用量がQ4W
 実線は各時点における血清中本薬濃度の中央値を、網掛け部は各時点における血清中本薬濃度の5パーセンタイル及び95パーセンタイルを含む範囲を表す。

図1 第Ⅲ相試験の被験者集団に臨床用法・用量で投与したときの推定血清中本薬濃度推移

表19 第Ⅲ相試験の被験者集団に臨床用法・用量で投与したときの薬物動態パラメータの推定値

投与レジメン	時期	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)	C _{trough,ss} (µg/mL)
250 mg Q2W	16 週	109 [61.6, 177]	100 [56.3, 167]	86.4 [46.4, 153]
250 mg Q2W/Q2W	52 週	108 [61.7, 182]	99.9 [56.1, 175]	86.6 [46.0, 159]
250 mg Q2W/Q4W	52 週	62.6 [38.2, 106]	51.1 [29.4, 86.5]	36.1 [17.6, 67.9]

中央値 [5 パーセンタイル、95 パーセンタイル]

表20 第Ⅲ相試験の被験者集団に臨床用法・用量で投与したときの体重別の薬物動態パラメータの推定値

投与レジメン	250 mg Q2W/Q2W 投与例				250 mg Q2W/Q4W 投与例			
	第一四分位	第二四分位	第三四分位	第四四分位	第一四分位	第二四分位	第三四分位	第四四分位
C _{max,ss} (µg/mL)	143 [97.0, 219]	114 [83.9, 167]	103 [65.3, 146]	81.3 [50.1, 119]	81.4 [56.9, 127]	67.3 [49.4, 96.4]	56.2 [41.0, 80.4]	45.9 [32.7, 63.8]
C _{avg,ss} (µg/mL)	133 [85.1, 208]	106 [76.1, 159]	95.9 [58.1, 138]	75.7 [45.7, 113]	64.9 [38.9, 108]	54.9 [35.7, 83.5]	45.6 [29.6, 70.1]	37.9 [25.3, 54.5]
C _{trough,ss} (µg/mL)	117 [67.8, 191]	93.4 [63.8, 147]	83.7 [47.0, 127]	67.2 [39.0, 103]	43.3 [21.7, 82.1]	39.0 [20.6, 64.3]	32.0 [16.7, 56.3]	26.8 [15.6, 45.2]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

第一四分位：39.6～58.5 kg、第二四分位：58.5～71.1 kg、第三四分位：71.1～85.1 kg、第四四分位：85.1～192 kg

表21 第Ⅲ相試験の被験者集団に臨床用法・用量で投与したときの年齢グループ別の薬物動態パラメータの推定値

投与レジメン	250 mg Q2W/Q2W 投与例		250 mg Q2W/Q4W 投与例	
	成人集団	12 歳以上の小児集団	成人集団	12 歳以上の小児集団
C _{max,ss} (µg/mL)	99.8 [60.1, 174]	121 [70.8, 195]	60.0 [36.0, 91.7]	70.8 [40.8, 109]
C _{avg,ss} (µg/mL)	92.0 [52.6, 164]	111 [63.9, 183]	48.0 [27.4, 76.9]	56.3 [31.9, 92.2]
C _{trough,ss} (µg/mL)	79.0 [43.6, 149]	96.0 [54.0, 165]	33.0 [16.0, 61.1]	37.8 [19.2, 69.8]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

6.2.3.2 国内第Ⅲ相試験成績を含む母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.2)

海外臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (6.2.3.1 項参照) に用いたデータセットに 12 歳以上の小児及び成人の日本人 AD 患者等を加えた 12 の国内外の臨床試験¹³⁾から得られた本薬の血清中本薬濃度データ (計 2,126 例 [健康成人 281 例、12 歳以上の小児 AD 患者 354 例、成人 AD 患者 1,491 例]、9,649 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (JP PopPK 解析) が実施された (NONMEM 7.5.0)。

海外臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (6.2.3.1 項参照) の最終モデルが基本モデルとされ、さらなる共変量探索の結果¹⁴⁾、V2 に対する共変量として民族 (日本人/外国人) を組み込んだモデルが最終モデルとされた。

最終モデルにより推定された日本人及び外国人 AD 患者の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。また、本薬 250 mg を Q2W (初回及び投与 2 週時は 500 mg) 又は Q4W (初回のみ 500 mg) で 16 週間反復皮下投与し、以降本薬 250 mg を Q4W で 52 週まで維持投与したときの C_{max} 及び C_{trough} の推定値は表 23 のとおりであり、日本人と外国人で顕著な違いは認められていない。

表 22 最終モデルにより推定された本薬の薬物動態パラメータ

民族	例数	体重 (kg)	Ka (1/day)	F	CL (L/day)	V2 (L)	AUC _{τ,ss} (μg·day/mL) ^{a)}	C _{max,ss} (μg/mL) ^{a)}	C _{trough,ss} (μg/mL) ^{a)}
日本人	297	64.3 (19)	0.331 (24)	0.822 (14)	0.140 (28)	2.93 (22)	1,470 (36)	67.7 (34)	33.7 (42)
外国人	1,829	73.3 (26)	0.328 (22)	0.822 (14)	0.159 (30)	4.16 (27)	1,290 (38)	57.2 (37)	32.0 (43)

幾何平均値 (CV%)

a) 本剤 250 mg を Q4W で反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

表 23 本薬 250 mg Q2W/Q4W 又は Q4W/Q4W で投与したときの C_{max} 及び C_{trough} の推定値 (μg/mL)

用法・用量	民族	C _{max}		C _{trough}	
		初回投与時	投与 48 週時	投与 2/4 週時 ^{a)}	投与 52 週時
250 mg Q2W/Q4W 投与例	日本人	70.1	61.1	60.6	30.2
	外国人	60.6	58.0	55.2	32.6
250 mg Q4W/Q4W 投与例	日本人	72.4	62.2	39.1	30.9
	外国人	60.4	58.6	37.0	33.8

中央値

a) 250 mg Q2W/Q4W 投与例は 2 週時、250 mg Q4W/Q4W 投与例は 4 週時

6.2.4 曝露量－反応解析 (CTD 5.3.3.5.3)

12 歳以上の小児及び成人 AD 患者を対象とした海外臨床試験¹⁵⁾から得られた投与 16 週までの EASI スコアのベースラインからの変化量及び予備的な母集団薬物動態解析モデルから得られた個々の被験者の経験的ベイズ推定値を用いて曝露量－反応解析が実施された。最終モデルより、EC₅₀ は 16.5 μg/mL [95%CI : 9.84, 27.6] と推定された。

母集団薬物動態解析 (6.2.3 項参照) において共変量として特定された体重について、曝露量－反応解析においては共変量として特定されなかったことから、申請者は、体重による薬物動態の違いは有効性の観点からは臨床的に重要ではない旨を説明している。

¹³⁾ 海外臨床試験成績に基づく母集団薬物動態解析 (6.2.3.1 項) に用いた臨床試験データに加えて、国内第Ⅲ相試験 (KGAL 試験)、海外第Ⅲ相試験 (KGAB 及び KGAC 試験) の維持期のデータが追加された。

¹⁴⁾ 共変量として、Ka、F、CL 及び V2 に対する民族 (日本人/外国人) の影響が検討された。

¹⁵⁾ AD 患者対象の第Ⅱ相試験 (KGAF 及び KGAG 試験)、AD 患者対象の第Ⅲ相試験 (KGAB、KGAC 及び KGAD 試験) の投与 16 週時までのデータのみ用いられた。

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

機構は、提出された資料から、本剤の薬物動態について日本人と外国人の被験者間で臨床的に意味のある差は認められていないと判断した。

6.R.2 ADA について

申請者は、臨床試験における ADA¹⁶⁾の発現状況並びに ADA の発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合集団（KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験〔KGAD 試験から KGAA 試験に移行した被験者を含む〕及び KGAL 試験）における ADA の発現状況は表 24、ADA 発現区分別の血清中本薬濃度は表 25、有効性評価項目の成績は表 26、有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。全体として、ADA 及び中和抗体の発現割合は低かった。ADA 又は中和抗体の陽性例では、陰性例と比較して血清中本薬濃度が低下する傾向が認められたものの、陰性例での濃度のばらつきの範囲内であった。ADA 及び中和抗体の発現の有無による本薬の有効性及び安全性に臨床的に意義のある差異は認められなかった。

表 24 ADA の発現状況（第Ⅲ相試験併合集団）

発現区分		投与 16 週まで（導入期）		投与 52/56/68 週まで ^{a)} （維持期） ^{b)}			全投与期間 本剤投与例 ^{c)}
		250 mg Q2W 群	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W/Q2W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q4W/Q4W 投与例	
ADA	陰性	97.7 (799/818)	97.5 (79/81)	95.0 (228/240)	97.2 (173/178)	92.1 (35/38)	94.8 (1,204/1,270)
	陽性	1.8 (15/818)	2.5 (2/81)	4.2 (10/240)	2.2 (4/178)	7.9 (3/38)	3.9 (50/1,270)
中和抗体	陰性	97.7 (799/818)	97.5 (79/81)	95.0 (228/240)	97.2 (173/178)	92.1 (35/38)	95.1 (1,208/1,270)
	陽性	1.8 (15/818)	2.5 (2/81)	4.2 (10/240)	2.2 (4/178)	7.9 (3/38)	3.6 (46/1,270)

%（例数）

- a) 各試験の評価期間は以下のとおり。KGAB 及び KGAC 試験：投与 52 週時まで、KGAD 試験（KGAA 試験を含む）：投与 56 週時まで、KGAL 試験：投与 68 週時まで
b) 投与 16 週時にレスポンドで二重盲検維持期に移行した被験者
c) 本剤 250 mg を 1 回以上投与された被験者

表 25 ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）（第Ⅲ相試験併合集団）

発現区分		投与 16 週時（導入期）		投与 52/56/68 週時 ^{a)} （維持期） ^{b)}		
		250 mg Q2W 群	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W/Q2W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q4W/Q4W 投与例
ADA	陰性	90.1 \pm 36.7 (728)	28.9 \pm 12.3 (78)	88.3 \pm 58.9 (185)	46.4 \pm 31.1 (153)	42.9 \pm 15.7 (33)
	陽性	77.7 \pm 37.2 (14)	22.0、25.8 (2)	74.5 \pm 45.3 (10)	22.1 \pm 9.10 (4)	28.1、35.0 (2)
中和抗体	陰性	90.1 \pm 36.7 (728)	28.9 \pm 12.3(78)	88.3 \pm 58.9 (185)	46.4 \pm 31.1 (153)	42.9 \pm 15.7 (33)
	陽性	77.7 \pm 37.2 (14)	22.0、25.8 (2)	74.5 \pm 45.3 (10)	22.1 \pm 9.10 (4)	28.1、35.0 (2)

平均値 \pm 標準偏差（例数）又は個別値

- a) 各試験の評価時点は以下のとおり。KGAB 及び KGAC 試験：投与 52 週時、KGAD 試験（KGAA 試験を含む）：投与 44 週時、KGAL 試験：投与 68 週時
b) 投与 16 週時にレスポンドで二重盲検維持期に移行した被験者

¹⁶⁾ ベースライン時点及びベースライン後に 1 つ以上、ADA の測定データを有する被験者を評価対象とし、ADA 陽性例は以下の①又は②のいずれかの定義に該当する被験者とされた。また、中和抗体陽性例は試験期間中に 1 回以上中和抗体が検出された被験者と定義された。

① ベースライン時点で ADA 陽性、かつベースライン後にその 4 倍以上の抗体価が認められた被験者。

② ベースライン時点で ADA 陰性、かつベースライン後に免疫原性分析の検出限界下限の 2 倍超の抗体価が認められた被験者。

表 26 ADA 発現区分別の本剤の有効性 (第Ⅲ相試験併合集団)

	発現区分	投与 16 週時 (導入期)		投与 52/56/68 週時 ^{a)} (維持期) ^{b)}			
		250 mg Q2W 群	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W/Q2W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q4W/Q4W 投与例	
IGA (0/1)達成割合	ADA	陰性	43.0 (288/669)	29.3 (22/75)	82.8 (82/99)	82.7 (67/81)	68.4 (13/19)
		陽性	76.9 (10/13)	50.0 (1/2)	100 (6/6)	100 (4/4)	100 (1/1)
	中和抗体	陰性	43.0 (288/669)	29.3 (22/75)	82.8 (82/99)	82.7 (67/81)	68.4 (13/19)
		陽性	76.9 (10/13)	50.0 (1/2)	100 (6/6)	100 (4/4)	100 (1/1)
EASI-75 達成割合	ADA	陰性	66.5 (445/669)	49.3 (37/75)	93.6 (131/140)	91.6 (120/131)	92.9 (26/28)
		陽性	76.9 (10/13)	50.0 (1/2)	100 (7/7)	100 (4/4)	100 (2/2)
	中和抗体	陰性	66.5 (445/669)	49.3 (37/75)	93.6 (131/140)	91.6 (120/131)	92.9 (26/28)
		陽性	76.9 (10/13)	50.0 (1/2)	100 (7/7)	100 (4/4)	100 (2/2)

% (例数)

a) 各試験の評価時点は以下のとおり。KGAB 及び KGAC 試験：投与 52 週時、KGAD 試験 (KGAA 試験を含む)：投与 56 週時、KCAL 試験：投与 68 週時

b) 投与 16 週時にレスポnderで二重盲検維持期に移行した被験者

表 27 ADA 発現区分別の本剤の安全性 (第Ⅲ相試験併合集団)

		ADA		中和抗体		
		陽性	陰性	陽性	陰性	
本剤投与例 ^{a)}	例数	50	1,204	46	1,208	
	総曝露期間 (人・年)	72.8	1,540	69.2	1,543	
	全有害事象		37 (74.0)	839 (69.7)	34 (73.9)	842 (69.7)
			122	131	116	131
	過敏症 (SMQ)		13 (26.0)	239 (19.9)	13 (28.3)	239 (19.8)
		21.4	18.1	22.7	18.1	
注射部位反応 (HLT)		3 (6.0)	44 (3.7)	3 (6.5)	44 (3.6)	
		4.3	2.9	4.5	2.9	

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

a) 本剤 250 mg を 1 回以上投与された被験者

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

機構は、以下のように考える。

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の問題は示唆されていないと考えるが、ADA の発現により本薬の曝露量の低下傾向が認められていることから、RMP の重要な潜在的リスクとして免疫原性を設定した上で、製造販売後も引き続き ADA の発現による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。また、本剤の臨床試験における ADA の発現状況等について添付文書等で適切に情報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主な評価資料として、表 28 に示す 6 試験の成績が提出された。

表 28 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 【主要評価項目】
海外	DRM06-AD01 試験 【KGAF 試験】 (単独)	Ⅱb	TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は安全性上の理由から外用薬が推奨されない、中等症から重症の AD 患者	①73 ②80 ③75 ④52	①本剤 125 mg (初回のみ 250 mg) を Q4W ②本剤 250 mg (初回のみ 500 mg) を Q4W ③本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W ④プラセボを Q2W	有効性・安全性 【投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率】
海外	DRM06-AD04 試験 【KGAB 試験】 (単独)	Ⅲ	TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は医学的に外用薬が推奨されない、中等症から重症の AD 患者	①283 ②141	①本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W ②プラセボを Q2W	有効性・安全性 【投与 16 週時の IGA (0/1)及び EASI-75 達成率】
海外	DRM06-AD05 試験 【KGAC 試験】 (単独)	Ⅲ	TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は医学的に外用薬が推奨されない、中等症から重症の AD 患者	①295 ②150	①本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W ②プラセボを Q2W	
海外	DRM06-AD06 試験 【KGAD 試験】	Ⅲ	TCS 等の外用薬治療で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	①153 ②75	①本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W	有効性・安全性

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【主要評価項目】
	(TCS 併用 ^{a)})				②プラセボを Q2W	【投与 16 週時の IGA (0/1)及び EASI-75 達成率】
国内	KGAL 試験 (TCS 併用 ^{b)})	III	TCS 等の外用薬治療で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	①81 ②123 ③82	①本剤 250 mg (初回のみ 500 mg) を Q4W ②本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) を Q2W ③プラセボを Q2W	有効性・安全性【投与 16 週時の IGA (0/1)及び EASI-75 達成率】
海外	DRM06-AD07 試験【KGAA 試験】	III	中等症から重症の AD 患者 (先行試験を完了した AD 患者、新規組入れ患者)	①858 ②141	①本剤 250 mg を Q2W ②本剤 250 mg を Q4W	安全性

a) Medium-potency TCS (トリアムシノロンアセトニド 0.1% クリーム)、low-potency TCS (ヒドロコルチゾン 1% クリーム [敏感な皮膚への使用] 又は TCI [敏感な皮膚への使用])

b) Medium-potency TCS (ヒドロコルチゾン酪酸軟膏 0.1% 又はこれに相当する TCS)、low-potency TCS (プレドニゾンクリーム 0.5% 又はそれに相当する TCS [敏感な皮膚への使用] 又は TCI [敏感な皮膚への使用])

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外臨床試験 (単独投与試験、CTD 5.3.5.1-3 : J2T-DM-KGAF/DRM06-AD01 試験 [2018 年 1 月 ~2019 年 5 月])

TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は安全性上の理由等から外用薬が推奨されない、中等症から重症の AD 患者 (表 29) (目標例数 275 例 [本薬各群 75 例、プラセボ群 50 例]) を対象に、本剤の安全性及び有効性の検討並びに本剤の用量反応関係の評価を行うため、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で実施された。

表 29 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 18 歳以上 スクリーニング時の 1 年以上前に Hanifin and Rajka 診断基準 (1980) に基づき AD と確認されている 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 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 AD の病変が BSA の 10% 以上 過去に外用薬治療に対する反応が不十分、又は重要な副作用や安全性上の理由等により外用薬治療が医学的に推奨できないと判断されている ベースライン前に少なくとも 7 日間、一定用量の保湿外用薬を 1 日 2 回使用していた <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 試験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する ベースライン前 6 カ月以内の B 細胞枯渇生物製剤 (リツキシマブ等) の使用、16 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の生物製剤の使用、3 カ月以内のデュピルマブの使用、8 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の生物製剤である試験薬の使用、4 週以内の免疫抑制/免疫調整薬 (全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、MMF、IFNγ、JAK 阻害薬、アザチオプリン、MTX 等) 及び AD に対する光線療法及び光化学療法 (PUVA 療法) の使用、1 週以内の TCS 又は TCI の使用 スクリーニング前 4 週以内の日焼けブース/日焼けサロンの定期的な使用 (1 週間に 2 回超)
--

用法・用量は、本剤 125 mg (初回のみ 250 mg) 若しくは 250 mg (初回のみ 500 mg) を Q4W、又は本剤 250 mg (初回及び投与 2 週時は 500 mg) 若しくはプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することとされた。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た。また、試験期間中、AD に対する治療薬の併用は禁止されたが、必要な場合には、救援治療¹⁷⁾が可能とされた。

無作為化され、1 回以上の試験薬の投与を受けた 280 例 (125 mg Q4W 群 73 例、250 mg Q4W 群 80 例、250 mg Q2W 群 75 例、プラセボ群 52 例) 全例が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

¹⁷⁾ 救援治療は、全身療法の前に TCS の追加を考慮することとし、TCS による救援治療を受けた被験者は試験を継続することが可能とされたが、その併用はできる限り短期間に留めることとされた。救援治療として全身療法が必要な場合には試験を中止することとされた。

16 週までの中止例は、125 mg Q4W 群 20.5% (15/73 例)、250 mg Q4W 群 22.5% (18/80 例)、250 mg Q2W 群 22.7% (17/75 例)、プラセボ群 55.8% (29/52 例) に認められ、主な中止理由は同意の撤回 (125 mg Q4W 群 8.2% [6/73 例]、250 mg Q4W 群 8.8% [7/80 例]、250 mg Q2W 群 10.7% [8/75 例]、プラセボ群 38.5% [20/52 例]、以下同順)、追跡不能 (8.2% [6/73 例]、6.3% [5/80 例]、8.0% [6/75 例]、7.7% [4/52 例])、有害事象 (2.7% [2/73 例]、3.8% [3/80 例]、4.0% [3/75 例]、1.9% [1/52 例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率は表 30 のとおりであった。

表 30 投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率 (mITT 集団、MI)

	125 mg Q4W 群 (73 例)	250 mg Q4W 群 (80 例)	250 mg Q2W 群 (75 例)	プラセボ Q2W 群 (52 例)
EASI スコア：ベースライン値	29.85±13.52 (73)	26.15±10.13 (80)	25.48±11.21 (75)	28.90±11.79 (52)
EASI スコア：投与 16 週時	11.55±12.73 (59)	7.88±9.42 (62)	6.61±9.46 (59)	13.12±12.88 (24)
ベースラインからの変化率 ^{a)}	-62.34±37.27	-69.21±38.28	-72.09±37.23	-41.12±56.50
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	-21.22 [-38.6, -3.9]	-28.09 [-46.0, -10.2]	-30.97 [-48.3, -13.6]	

EASI スコア：平均値±標準偏差 (例数)

欠測値は、多重代入法を用いて補完された

a) 最小二乗平均、投与群とベースラインの EASI スコアを共変量とした共分散分析

有害事象は、125 mg Q4W 群 57.5% (42/73 例)、250 mg Q4W 群 48.8% (39/80 例)、250 mg Q2W 群 61.3% (46/75 例)、プラセボ群 46.2% (24/52 例) に認められ、主な事象は表 31 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、125 mg Q4W 群 2.7% (2/73 例 [内臓ヘルニア、人工関節周囲骨折各 1 例])、250 mg Q2W 群 2.7% (2/75 例 [胸痛、パニック発作各 1 例])、プラセボ群 3.8% (2/52 例 [慢性閉塞性肺疾患 / 末梢性浮腫、肺塞栓症各 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、125 mg Q4W 群 2.7% (2/73 例)、250 mg Q4W 群 3.8% (3/80 例)、250 mg Q2W 群 5.3% (4/75 例)、プラセボ群 1.9% (1/52 例) に認められた。

副作用は、125 mg Q4W 群 11.0% (8/73 例)、250 mg Q4W 群 18.8% (15/80 例)、250 mg Q2W 群 20.0% (15/75 例)、プラセボ群 5.8% (3/52 例) に認められた。

表 31 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	125 mg Q4W 群 (73 例)	250 mg Q4W 群 (80 例)	250 mg Q2W (75 例)	プラセボ群 (52 例)
上気道感染	6 (8.2)	9 (11.3)	2 (2.7)	3 (5.8)
上咽頭炎	4 (5.5)	2 (2.5)	9 (12.0)	2 (3.8)
頭痛	3 (4.1)	1 (1.3)	4 (5.3)	3 (5.8)
不安	3 (4.1)	0	2 (2.7)	0
背部痛	3 (4.1)	0	1 (1.3)	0
アトピー性皮膚炎	2 (2.7)	2 (2.5)	0	3 (5.8)
関節痛	2 (2.7)	2 (2.5)	0	2 (3.8)
口腔咽頭痛	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.7)	0
高血圧	2 (2.7)	0	1 (1.3)	0
尿路感染	2 (2.7)	1 (1.3)	0	1 (1.9)
咳嗽	2 (2.7)	0	2 (2.7)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.7)	0	0	0
腹痛	2 (2.7)	0	0	0
細菌性膣症	2 (2.7)	0	0	0
ALT 増加	1 (1.4)	2 (2.5)	2 (2.7)	0
副鼻腔炎	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.9)
口腔ヘルペス	1 (1.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	0
嘔吐	1 (1.4)	2 (2.5)	0	0
錯感覚	1 (1.4)	2 (2.5)	0	0
そう痒症	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.7)	0
結膜炎	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.7)	0
眼乾燥	1 (1.4)	0	0	2 (3.8)
疲労	0	4 (5.0)	0	0
注射部位疼痛	0	3 (3.8)	4 (5.3)	1 (1.9)
下痢	0	3 (3.8)	1 (1.3)	0
注射部位紅斑	0	2 (2.5)	3 (4.0)	1 (1.9)
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (2.5)	2 (2.7)	0
末梢性浮腫	0	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.9)
帯状疱疹	0	2 (2.5)	1 (1.3)	0
変形性関節症	0	2 (2.5)	1 (1.3)	0
発疹	0	2 (2.5)	0	0
接触皮膚炎	0	1 (1.3)	3 (4.0)	0
発熱	0	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.9)
AST 増加	0	1 (1.3)	2 (2.7)	0
胃炎	0	0	2 (2.7)	0
上腹部痛	0	0	2 (2.7)	0
四肢痛	0	0	2 (2.7)	0
蜂巣炎	0	0	0	2 (3.8)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外臨床試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1-6：J2T-DM-KGAB/DRM06-AD04 試験〔2019年9月～2022年5月〕）

TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は医学的に外用薬治療が推奨されない、中等症から重症の AD 患者（表 32）（目標例数 400 例¹⁸⁾〔本薬群とプラセボ群に 2：1 の割付比〕）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、ポーランド、オーストラリア等の 10 の国又は地域で実施された。

¹⁸⁾ 主要評価項目である投与 16 週時の IGA (0/1)達成率の 250 mg Q2W 群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ 34.7%及び 7.7%、投与 16 週時の EASI-75 達成率の 250 mg Q2W 群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ 48.0%及び 11.5%と仮定した場合、250 mg Q2W 群 96 例、プラセボ群 48 例のとき有意水準両側 5%の下で各評価項目における 250 mg Q2W 群とプラセボ群との比較において検出力はいずれも 95%超となる。十分な安全性情報の収集と維持期での十分な反応例の確保のため、目標被験者数は約 400 例とされた。

表 32 主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
1.	18 歳以上又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上
2.	1 年以上前に American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づき AD と診断されている
3.	過去に外用薬治療で効果不十分又は外用薬治療が医学的に推奨されない
4.	以下を満たす中等症から重症の AD 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン時の EASI スコア 16 以上 ・ ベースライン時の IGA スコア 3 以上 ・ ベースライン時の AD の病変が BSA の 10% 以上
5.	ベースライン前に少なくとも 7 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.	治験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する
2.	過去にデュピルマブ又はトラロキヌマブを使用
3.	ベースライン前 6 カ月以内の B 細胞枯渇生物製剤（リツキシマブ等）の使用、16 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の生物製剤の使用、8 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の治験薬の使用、4 週以内の免疫抑制剤/免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、MMF、IFN γ 、JAK 阻害薬、アザチオプリン、MTX 等）並びに AD に対する光線療法及び光化学療法（PUVA 療法）の使用、1 週以内の TCS、TCI 又は外用 PDE4 阻害薬の使用
4.	スクリーニング前 4 週以内の日焼けブース/日焼けサロンの定期的な使用（1 週間に 2 回超）

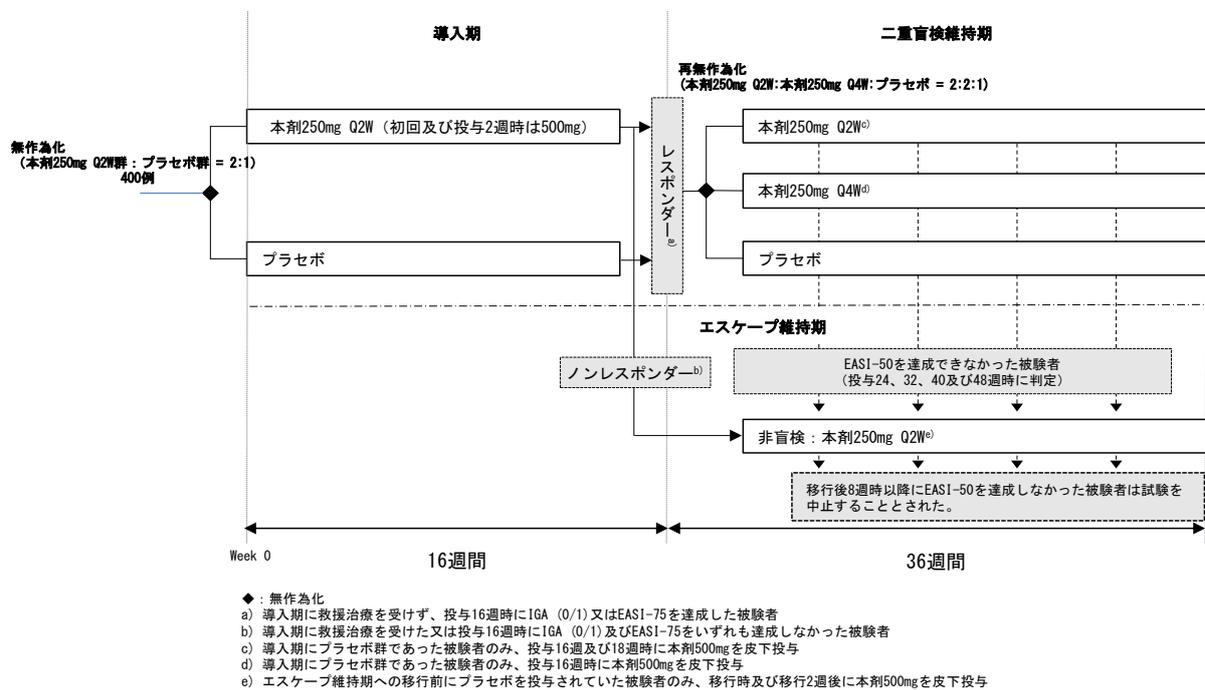


図 2 KGAB 試験及び KGAC 試験の試験デザイン

本試験は、導入期（投与 0～16 週）及び二重盲検維持期（投与 16～52 週）より構成され、52 週間の投与期間を完了した被験者は長期継続試験（KGAA/DRM06-AD07 試験）での投与継続が可能とされた（図 2）。

導入期の用法・用量は、本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することとされた。二重盲検維持期の用法・用量は、導入期に救援治療を受けず、投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成した被験者（レスポンドー）は盲検下で 250 mg Q2W 群、250 mg Q4W 群又はプラセボ群に 2 : 2 : 1 の割付比で再無作為化され、52 週まで本剤 250 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で皮下投与することとされた¹⁹⁾。二重盲検維持期に移行後、投与 24、32、40 又は 48 週時に EASI-50 を維持できなかった被験者はエスケープ維持期に移行し、非盲検下で投与 52 週まで

¹⁹⁾ 導入期にプラセボを投与され、二重盲検維持期に 250 mg Q2W 群又は Q4W 群に再割付された被験者は、再割付された群に応じた負荷投与を受けた（250 mg Q2W 群：投与 16 週時及び 18 週時に本剤 500 mg を皮下投与、250 mg Q4W 群：投与 16 週時に本剤 500 mg を皮下投与）。

本剤 250 mg を Q2W で皮下投与することとされた²⁰⁾。導入期に救援治療を受けた被験者又は投与 16 週時に IGA (0/1)及び EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者（ノンレスポンドー）はエスケープ維持期に移行し、非盲検下で投与 52 週まで本剤 250 mg を Q2W で皮下投与することとされた²⁰⁾。エスケープ維持期に移行後 8 週時に EASI-50 を達成しなかった被験者は試験を中止することとされた。試験期間中、一定量の保湿外用薬を使用することとされた。また、AD に対する治療薬の併用は禁止されたが、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、救援治療²¹⁾が可能とされた。

無作為化²²⁾された 424 例（250 mg Q2W 群 283 例、プラセボ群 141 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。また、各期の安全性解析対象集団は、以下のように定義された。

- 導入期 安全性解析対象集団〔導入期〕：無作為化され、導入期に治験薬が 1 回以上投与された 423 例（250 mg Q2W 群 282 例、プラセボ群 141 例）
- 全投与期間 全レブリキズマブ安全性集団：無作為化され、全投与期間で本薬が 1 回以上投与された被験者 399 例

導入期における中止例は 250 mg Q2W 群 7.1%（20/283 例）、プラセボ群 14.9%（21/141 例）に認められ、主な中止理由はプロトコル逸脱（250 mg Q2W 群 2.1%〔6/283 例〕、プラセボ群 3.5%〔5/141 例〕、以下同順）、有効性の欠如（0.7%〔2/283 例〕、5.0%〔7/141 例〕）、同意の撤回（1.1%〔3/283 例〕、4.3%〔6/141 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（定義は 10 項参照）が co-primary endpoint とされ、表 33 のとおり、プラセボ群と 250 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 250 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

表 33 有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、MI）

	250 mg Q2W 群 (283 例)	プラセボ群 (141 例)
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	43.1 (122)	12.7 (18)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整 p 値 ^{b)}	29.7 [21.6, 37.8] <0.001	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	58.8 (166)	16.2 (23)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整 p 値 ^{b)}	42.0 [33.3, 50.6] <0.001	

%（例数）、救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与 16 週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

- a) 地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3/4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法
- b) 有意水準両側 5%、地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3/4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた（詳細は 10 項参照）

²⁰⁾ エスケープ維持期への移行前にプラセボを投与されていた被験者は、負荷投与として移行時及び移行 2 週後に本剤 500 mg を皮下投与された。

²¹⁾ 導入期では、まずは救援治療として外用薬治療（Medium-potency TCS 等）を行うこととされ、全身療法（経口ステロイド、光線療法、シクロスポリン等）による救援治療が必要となった被験者は、治験薬投与を直ちに中止することとされた。投与 16 週時までに全身療法による救援治療を受けた被験者は、エスケープ維持期移行前に半減期の 5 倍以上のウォッシュアウト期間を設けることとされた。二重盲検維持期では救援治療として外用薬の間欠的使用が許容され、短期間の全身療法による救援治療が必要な被験者は個別に評価され、治療開始前に治験依頼者の医学専門家との議論が必要とされた。エスケープ維持期では外用薬による救援治療の間欠的使用が許容され、短期間の全身療法による救援治療が必要な被験者は個別に評価され、治療開始前に治験依頼者の医学専門家との議論が必要とされた。また、長期間の全身療法による救援治療が必要とされる被験者は、試験を中止することとされた。

²²⁾ 地域（米国／欧州／その他）、年齢（小児〔12 歳以上 18 歳未満〕／成人〔18 歳以上〕）及び疾患重症度（IGA スコア 3/4）が層別因子とされた。

導入期における有害事象は、250 mg Q2W 群 45.7% (129/282 例)、プラセボ群 51.8% (73/141 例) に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、250 mg Q2W 群 2.1% (6/282 例 [関節痛、滑膜炎、心筋梗塞、末梢性浮腫、偶発的過量投与、手根管症候群各 1 例])、プラセボ群 0.7% (1/141 例 [蜂巣炎/敗血症]) に認められ、250 mg Q2W 群 1 例 (関節痛) 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、250 mg Q2W 群 1.1% (3/282 例)、プラセボ群 0.7% (1/141 例) に認められた。

副作用は、250 mg Q2W 群 14.2% (40/282 例)、プラセボ群 10.6% (15/141 例) に認められた。

表 34 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析集団 [導入期])

事象名	250 mg Q2W 群 (282 例)	プラセボ群 (141 例)
結膜炎	21 (7.4)	4 (2.8)
アトピー性皮膚炎	16 (5.7)	30 (21.3)
上咽頭炎	11 (3.9)	4 (2.8)
口腔ヘルペス	9 (3.2)	5 (3.5)
頭痛	9 (3.2)	2 (1.4)
アレルギー性結膜炎	7 (2.5)	1 (0.7)
COVID-19	5 (1.8)	3 (2.1)
そう痒症	3 (1.1)	6 (4.3)
月経困難症 ^{a)}	3 (2.1)	0

例数 (%)

a) 女性特異的な事象のため、女性被験者 250 mg Q2W 群 141 例、プラセボ群 73 例を分母として算出

全投与期間における有害事象は、全レプリキズマブ安全性集団の 58.1% (232/399 例) に認められ、主な事象は表 35 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、3.3% (13/399 例 [小乳房、関節炎、胆嚢炎、偶発的過量投与、末梢性浮腫、月経困難症、熱傷、関節痛、心筋梗塞、滑膜炎、身体症状症、手根管症候群、COVID-19 各 1 例]) に認められ、2 例 (関節炎、関節痛各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2.3% (9/399 例) に認められた。

副作用は、20.8% (83/399 例) に認められた。

表 35 2%以上に認められた有害事象 (全投与期間、全レプリキズマブ安全性集団)

事象名	本剤投与例 (399 例)
結膜炎	33 (8.3)
アトピー性皮膚炎	31 (7.8)
上咽頭炎	27 (6.8)
COVID-19	24 (6.0)
アレルギー性結膜炎	22 (5.5)
口腔ヘルペス	15 (3.8)
頭痛	13 (3.3)
月経困難症 ^{a)}	4 (2.0)

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者 196 例を分母として算出

7.2.2 海外臨床試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1-7：J2T-DM-KGAC/DRM06-AD05 試験〔2019年10月～2022年4月〕）

TCS等の外用薬治療で効果不十分又は医学的に外用薬治療が推奨されない、中等症から重症のAD患者（表32）（目標例数400例¹⁸⁾〔本薬群とプラセボ群に2:1の割付比〕）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、ドイツ、台湾等の8の国又は地域で実施された。

本試験はKGAB試験（7.2.1項参照）と同一の試験デザインで実施された。

無作為化²²⁾された445例（250mg Q2W群295例、プラセボ群150例）がITT集団とされたが、盲検解除後に監査にて1つの実施医療機関においてベースライン時のAD重症度の評価に関するGCP不遵守が特定されたことを受け、統計解析計画書の改訂を行い、当該実施医療機関の被験者を除いた427例（250mg Q2W群281例、プラセボ群146例）をmITT集団とし、mITT集団が有効性解析対象集団とされた。また、各期の安全性解析対象集団は以下のように定義された。

- 導入期 Modified 安全性解析対象集団〔導入期〕：無作為化され、導入期に治験薬が1回以上投与された444例のうち、GCP不遵守を認めた1実施医療機関の被験者を除いた426例（250mg Q2W群281例、プラセボ群145例）
- 全投与期間 Modified 全レブリキズマブ安全性集団：無作為化され、全投与期間で本薬が1回以上投与された被験者423例のうち、GCP不遵守を認めた1実施医療機関の被験者を除いた407例

導入期における中止例は、250mg Q2W群7.8%（22/281例）、プラセボ群11.0%（16/146例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（250mg Q2W群2.1%〔6/281例〕、プラセボ群2.7%〔4/146例〕、以下同順）、同意の撤回（1.4%〔4/281例〕、3.4%〔5/146例〕）、プロトコル逸脱（2.1%〔6/281例〕、なし）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36のとおり、プラセボ群と250mg 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250mg Q2W投与の優越性が検証された。

表36 有効性の主要評価項目の成績（mITT集団、MI）

	250 mg Q2W 群 (281 例)	プラセボ群 (146 例)
投与16週時におけるIGA(0/1)達成率	33.2 (93)	10.8 (16)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整p値 ^{b)}	21.9 [14.2, 29.6] <0.001	
投与16週時におけるEASI-75達成率	52.1 (146)	18.1 (26)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整p値 ^{b)}	33.3 [24.4, 42.2] <0.001	

%（例数）、救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与16週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

a) 地域（米国/欧州/その他）、年齢（12歳以上18歳未満/18歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3/4）を層別因子としたMantel-Haenszel法

b) 有意水準両側5%、地域（米国/欧州/その他）、年齢（12歳以上18歳未満/18歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3/4）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた（詳細は10項参照）

導入期における有害事象は、250mg Q2W群53.4%（150/281例）、プラセボ群66.2%（96/145例）に認められ、主な事象は表37のとおりであった。

死亡は、プラセボ群の0.7%（1/145例〔心筋梗塞〕）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、250 mg Q2W 群 0.7% (2/281 例 [心不全/多発性外傷/アトピー性皮膚炎、大腸感染/小脳症候群各 1 例])、プラセボ群 2.8% (4/145 例 [子宮平滑筋腫、心筋梗塞、腓骨骨折/脛骨骨折、アトピー性皮膚炎各 1 例]) に認められ、250 mg Q2W 群 1 例 (小脳症候群) 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、250 mg Q2W 群 3.2% (9/281 例)、プラセボ群 2.8% (4/145 例) に認められた。

副作用は、250 mg Q2W 群 21.4% (60/281 例)、プラセボ群 15.2% (22/145 例) に認められた。

表 37 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (Modified 安全性解析集団 [導入期])

事象名	250 mg Q2W 群 (281 例)	プラセボ群 (145 例)
アトピー性皮膚炎	28 (10.0)	38 (26.2)
結膜炎	21 (7.5)	3 (2.1)
頭痛	14 (5.0)	6 (4.1)
上咽頭炎	14 (5.0)	3 (2.1)
アレルギー性結膜炎	7 (2.5)	2 (1.4)
ドライアイ	7 (2.5)	0
口腔ヘルペス	4 (1.4)	3 (2.1)
ざ瘡	1 (0.4)	3 (2.1)
毛包炎	1 (0.4)	3 (2.1)
膿痂疹	0	3 (2.1)
不安	0	3 (2.1)

例数 (%)

全投与期間における有害事象は、Modified 全レブリキズマブ安全性集団の 67.8% (276/407 例) に認められ、主な事象は表 38 のとおりであった。

死亡は、0.2% (1/407 例 [骨転移/肝転移/遠隔転移を伴う膵癌]) 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、2.7% (11/407 例 [アトピー性皮膚炎 3 例、脂肪肝、裂孔原性網膜剥離、膵炎、骨転移/肝転移/遠隔転移を伴う膵癌、上腕骨骨折/尺骨骨折、心不全/多発性外傷/アトピー性皮膚炎/ダニ皮膚炎/丹毒/変形性脊椎症、妊娠時の父親の曝露、大腸感染/小脳症候群各 1 例]) に認められ、2 例 (アトピー性皮膚炎、小脳症候群各 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、3.9% (16/407 例) に認められた。

副作用は、28.0% (114/407 例) に認められた。

表 38 2%以上認められた有害事象 (全投与期間、Modified 全レブリキズマブ安全性集団)

事象名	本剤投与例 (407 例)
アトピー性皮膚炎	41 (10.1)
上咽頭炎	39 (9.6)
結膜炎	33 (8.1)
アレルギー性結膜炎	26 (6.4)
頭痛	23 (5.7)
COVID-19	14 (3.4)
ワクチン接種合併症	14 (3.4)
ドライアイ	13 (3.2)
毛包炎	13 (3.2)
口腔ヘルペス	12 (2.9)
ざ瘡	10 (2.5)
上気道感染	8 (2.0)
尿路感染	8 (2.0)
関節痛	8 (2.0)

例数 (%)

7.2.3 海外臨床試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-5 : J2T-DM-KGAD/DRM06-AD06 試験〔2020年2月～2021年9月〕）

TCS 等の外用薬治療で効果不十分な中等症から重症の AD 患者（表 39）（目標例数 225 例²³⁾〔本剤群 150 例、プラセボ群 75 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、ポーランド、カナダ及びドイツで実施された。

表 39 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 18 歳以上又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上
2. 1 年以上前に American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づき AD と診断されている
3. 過去に外用薬治療で効果不十分
4. ベースライン時の AD の病変が BSA の 10% 以上
5. ベースライン時の EASI スコア 16 以上
6. ベースライン時の IGA スコア 3 以上
7. ベースライン前に少なくとも 7 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. 試験の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する
2. ベースライン前 6 カ月以内の B 細胞枯渇生物製剤（リツキシマブ等）の使用、16 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の生物製剤の使用、8 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の試験薬の使用、8 週以内のデュピルマブの使用、4 週以内の免疫抑制/免疫調整薬（全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、MMF、IFN γ 、JAK 阻害薬、アザチオプリン、MTX 等）並びに AD に対する光線療法及び光化学療法（PUVA 療法）の使用、1 週以内の TCS、TCI 又は外用 PDE4 阻害薬の使用
3. スクリーニング前 4 週以内の日焼けブース/日焼けサロンの定期的な使用（1 週間に 2 回超）
4. TCS に対する重大な副作用（治療に対する不耐性、過敏症反応、重大な皮膚萎縮、全身作用等）を有し、試験担当医師又は主治医により更なる使用を避けるべきと判断された

用法・用量は、本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 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。16 週間の投与期間を完了した被験者は長期継続試験（KGAA/DRM06-AD07 試験）での投与継続が可能とされた。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た。また、ベースライン時から TCS 治療を開始し、必要に応じて漸減、中止、再開することが可能とされた²⁴⁾。併用可能とされた TCS 等の外用薬以外の AD に対する治療の併用は禁止されたが、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、救援治療²⁵⁾が可能とされた。

無作為化²⁶⁾された 228 例（250 mg Q2W 群 153 例、プラセボ群 75 例）が ITT 集団とされたが、盲検解除後に監査にて 1 つの実施医療機関においてベースライン時の AD 重症度の評価に関する GCP 不遵守が特定されたことを受け、統計解析計画書の改訂を行い、当該実施医療機関の被験者を除いた 211 例（250 mg Q2W 群 145 例、プラセボ群 66 例）を mITT 集団とし、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化され、試験薬が 1 回以上投与された 228 例のうち、GCP 不遵守を認めた 1 実施医療期間の被験者を除いた 211 例（250 mg Q2W 群 145 例、プラセボ群 66 例）が Modified 安全性解析対象集団とされ、Modified 安全性解析対象集団が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、250 mg Q2W 群 7.6%（11/145 例）、プラセボ群 12.1%（8/66 例）に認められ、主な中止理

²³⁾ 主要評価項目である投与 16 週時の IGA (0/1)達成率の 250 mg Q2W 群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ 38%及び 13%、投与 16 週時の EASI-75 達成率の 250 mg Q2W 群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ 58%及び 20%と仮定した場合、250 mg Q2W 群 150 例、プラセボ群 75 例のとき有意水準両側 5%の下で 250 mg Q2W 群とプラセボ群との比較において検出力は 95%超となる。

²⁴⁾ AD の症状に対する併用療法として、Medium-potency TCS（トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム）が使用され、low-potency TCS（ヒドロコルチゾン 1%クリーム）又は TCI は、敏感な皮膚にのみ使用することとされた。

²⁵⁾ 救援治療として、high potency TCS（日本の分類では、バリーストロングクラス以上に相当する）又は全身療法（経口ステロイド、光線療法、シクロスポリン等）が使用され、全身療法による救援治療が必要とされる被験者は、試験薬投与を直ちに中止することとされた。

²⁶⁾ 地域（米国/欧州/その他）、年齢（小児〔12 歳以上 18 歳未満〕/成人〔18 歳以上〕）及び疾患重症度（IGA スコア 3/4）が層別因子とされた。

由は同意の撤回（250 mg Q2W 群 2.1% [3/145 例]、プラセボ群 6.1% [4/66 例]、以下同順）、有効性の欠如（2.1% [3/145 例]、1.5% [1/66 例]）、プロトコル逸脱（1.4% [2/145 例]、3.0% [2/66 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 40 のとおり、プラセボ群と 250 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 250 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

表 40 有効性の主要評価項目の成績 (mITT 集団、MI)

	250 mg Q2W 群 (145 例)	プラセボ群 (66 例)
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	41.2 (60)	22.1 (15)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整 p 値 ^{b)}	18.3 [5.1, 31.5] 0.011	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	69.5 (101)	42.2 (28)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整 p 値 ^{b)}	26.4 [12.1, 40.8] 0.011	

% (例数)、救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与 16 週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

- a) 地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3/4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法
b) 有意水準両側 5%、地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3/4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた（詳細は 10 項参照）

有害事象は、250 mg Q2W 群 43.4%（63/145 例）、プラセボ群 34.8%（23/66 例）に認められ、主な事象は表 41 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、250 mg Q2W 群 1.4%（2/145 例〔洞結節機能不全、転倒各 1 例〕）、プラセボ群 1.5%（1/66 例〔脱水／急性腎障害〕）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、250 mg Q2W 群 2.1%（3/145 例）に認められた。

副作用は、250 mg Q2W 群 11.7%（17/145 例）、プラセボ群 4.5%（3/66 例）に認められた。

表 41 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (Modified 安全性解析対象集団)

事象名	250 mg Q2W 群 (145 例)	プラセボ群 (66 例)
結膜炎	7 (4.8)	0
頭痛	7 (4.8)	1 (1.5)
高血圧	4 (2.8)	1 (1.5)
上咽頭炎	3 (2.1)	4 (6.1)
アトピー性皮膚炎	3 (2.1)	3 (4.5)
ドライアイ	3 (2.1)	0
上気道感染	1 (0.7)	2 (3.0)

例数 (%)

7.2.4 国内臨床試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1-4: J2T-JE-KGAL 試験 [2021 年 3 月～継続中 (2023 年 ■ 月データカットオフ)])

Medium potency²⁷⁾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 42）（目標例数 280

²⁷⁾ 日本の分類では、ミディアム～ストロングクラス以上に相当する。

例²⁸⁾ [250 mg Q4W 群 80 例、250 mg Q2W 群 120 例、プラセボ群 80 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日本で実施された (図 3)。

表 42 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上 1 年以上前に American Academy of Dermatology Consensus Criteria 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、既存の外用薬治療に対して効果不十分であったという主治医及び/又は治験責任医師あるいは治験分担医師による記録が提供され、以下の少なくとも 1 つの条件を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 少なくとも 4 週間、又は製品の添付文書で推奨されている最長の投与期間のいずれか短い期間、Medium potency²⁷⁾以上の TCS を使用したにもかかわらず良好な疾患コントロールを達成できなかった (TCI 及び/又は外用 JAK 阻害薬の併用の有無は問わない) スクリーニング前 6 カ月間で、AD 治療を目的としたシクロスポリン、MTX、アザチオプリン、MMF 等の全身治療により治癒しなかった ベースライン時の AD の病変が BSA の 10% 以上 ベースライン時の EASI スコア 16 以上 ベースライン時の IGA スコア 3 以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 治療の評価を妨げる可能性のある皮膚併存疾患を有する ベースライン前 6 カ月以内の B 細胞枯渇生物製剤 (リツキシマブ等) の使用、16 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の生物製剤の使用、8 週以内、又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の治験薬の使用、8 週以内のデュピルマブの使用、4 週以内の免疫抑制/免疫調整薬 (全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、MMF、IFNγ、JAK 阻害薬、アザチオプリン、MTX 等)、AD に対する光線療法及び光化学療法 (PUVA 療法) の使用、1 週以内の High potency²⁹⁾ TCS、外用 JAK 阻害薬又は外用 PDE4 阻害薬の使用 スクリーニング前 4 週以内の日焼けサロンの定期的な使用 (1 週間に 2 回超) TCS に対する重大な副作用 (治療に対する不耐性、過敏症反応、重大な皮膚萎縮、全身作用等) の発現があり、治験責任医師又は主治医の評価によりその後の使用ができないと考えられる 	
---	--

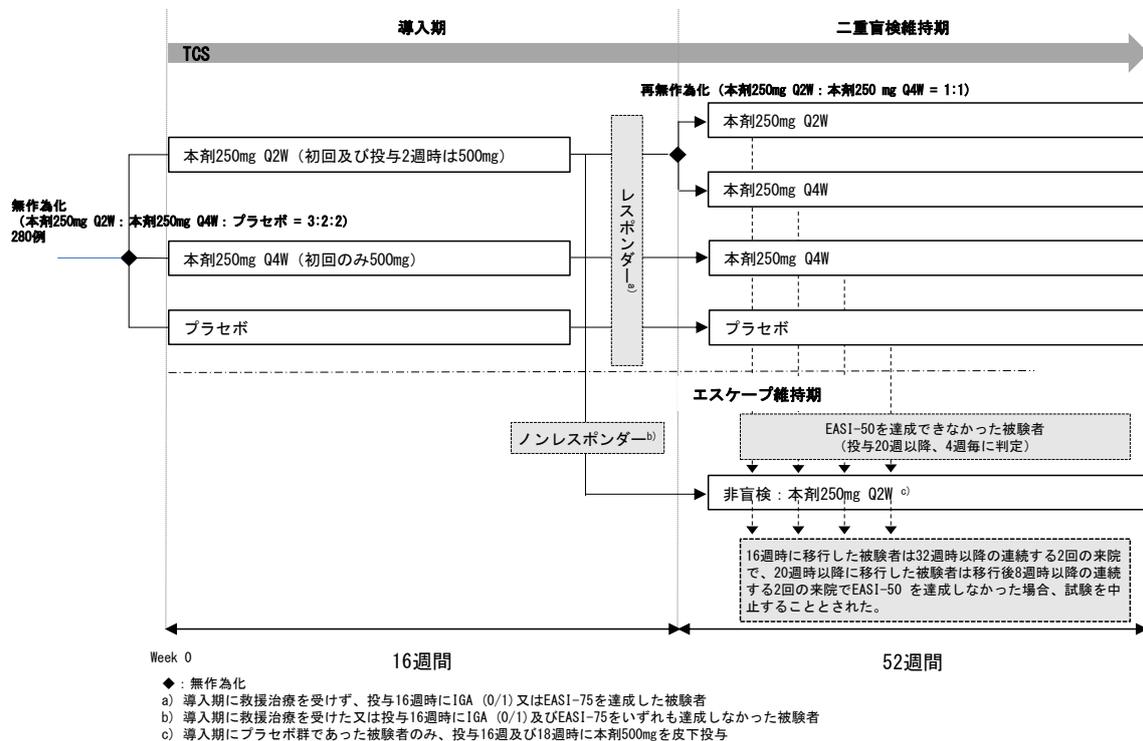


図 3 KGAL 試験の試験デザイン

²⁸⁾ 主要評価項目である投与 16 週時の IGA (0/1) 達成率の 250 mg Q2W 群、250 mg Q4W 群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ 38%、33% 及び 13%、投与 16 週時の EASI-75 達成率の 250 mg Q2W 群、250 mg Q4W 群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ 58%、53% 及び 20% と仮定した場合、250 mg Q2W 群 120 例、250 mg Q4W 群 80 例、プラセボ群 80 例のと き有意水準両側 5% の下で 250 mg Q2W 群及び 250 mg Q4W 群とプラセボ群との対比較において検出力は、それぞれ 95% 超及び 80% 超となる。

²⁹⁾ 日本の分類では、ベリーストロングクラス以上に相当する。

導入期の用法・用量は、本剤 250 mg（初回のみ 500 mg）を Q4W、本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することとされた。二重盲検維持期の用法・用量は、導入期に救援治療³⁰⁾を受けず、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者（レスポンドー）は、盲検下で二重盲検維持期に移行し、導入期で 250 mg Q2W 群の被験者は 250 mg Q2W 群又は 250 mg Q4W 群に 1 : 1 で再無作為化することとされ、導入期で 250mg Q4W 群又はプラセボ群の被験者は導入期の治験薬及び用法・用量を継続することとされた。導入期に救援治療を受けた又は投与 16 週時に IGA (0/1)及び EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者（ノンレスポンドー）並びに二重盲検維持期に EASI-50 を維持できなかった被験者はエスケープ維持期に移行し、非盲検下で投与 68 週まで本剤 250 mg を Q2W で皮下投与することとされた³¹⁾。なお、投与 16 週時にエスケープ維持期に移行した被験者では投与 32 週以降の、投与 20 週以降にエスケープ維持期に移行した被験者では移行後 8 週時以降の連続する 2 回の来院で EASI-50 を達成しなかった被験者は試験を中止することとされた。

ベースラインの 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬及び TCS 治療を試験期間を通じて使用することとされ、TCS 治療は必要に応じて漸減、中止、再開することが可能とされた³²⁾。併用可能とされた TCS 等の外用薬以外の AD に対する治療の併用は禁止されたが、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、救援治療が可能とされた。

無作為化³³⁾された 286 例（250 mg Q4W 群 81 例、250 mg Q2W 群 123 例、プラセボ群 82 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、導入期に治験薬が 1 回以上投与された 286 例（250 mg Q4W 群 81 例、250 mg Q2W 群 123 例、プラセボ群 82 例）が安全性解析集団〔導入期〕、無作為化され、導入期、二重盲検維持期及びエスケープ維持期を含む全投与期間で本薬が 1 回以上投与された被験者 276 例が全レブリキズマブ安全性集団とそれぞれ定義され、安全性解析対象集団とされた。

導入期における中止例は 250 mg Q4W 群 1.2%（1/81 例）、250 mg Q2W 群 2.4%（3/123 例）に認められ、中止理由は有害事象（250 mg Q2W 群 1.6%〔2/123 例〕）、同意の撤回（250 mg Q4W 群 1.2%〔1/81 例〕、250 mg Q2W 群 0.8%〔1/123 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 43 のとおり、プラセボ群と 250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤 250 mg Q4W 投与及び本剤 250 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

³⁰⁾ 導入期の救援治療として、まずは high-potency TCS による治療を行うこととされ、全身療法（経ロステロイド、光線療法、シクロスポリン等）による救援治療が必要となった被験者は、治験薬投与を直ちに中止することとされた。なお、投与 16 週時までに全身療法による救援治療を受けた被験者は、エスケープ維持期移行前に使用した全身治療薬の少なくとも 5 半減期の休薬期間を設けることとされた。

二重盲検維持期及びエスケープ維持期の救援治療として、AD に対する high-potency TCS の間欠的使用が許容され、短期間の全身療法による救援治療が必要な患者は個別に評価され、治療開始前に治験依頼者の医学専門家との議論が必要とされた。なお、長期間の全身療法による救援治療が必要な被験者は、試験を中止することとされた。

³¹⁾ 導入期にプラセボ群であり、投与 16 週時にエスケープ維持期に移行した被験者に対しては、投与 16 週及び 18 週時に負荷投与として本剤 500 mg を皮下投与することとされた。

³²⁾ AD の症状に対する併用療法として、Medium-potency TCS（ヒドロコルチゾン酪酸軟膏 0.1% 又はそれに相当する TCS）が使用され、low-potency TCS（プレドニゾロンクリーム 0.5% 又はそれに相当する TCS）若しくは TCI は、敏感な皮膚にのみ使用することとされた。ベースライン後は治療反応に基づき、併用療法の漸減又は中止が可能とされ、AD 病変の再発又は再燃が認められた場合には、被験者又は治験責任医師等の判断に基づき併用療法の再開が可能とされた。

³³⁾ 年齢（12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上）及び疾患重症度（IGA スコア 3/4）が層別因子とされた。

表 43 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、MI)

	250 mg Q4W 群 (81 例)	250 mg Q2W 群 (123 例)	プラセボ群 (82 例)
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	29.1 (24)	33.4 (41)	6.1 (5)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整 p 値 ^{b)}	22.6 [11.6, 33.6] <0.001	27.3 [17.5, 37.0] <0.001	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	47.2 (38)	51.2 (63)	13.4 (11)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 調整 p 値 ^{b)}	33.2 [20.6, 45.8] <0.001	37.6 [26.2, 49.0] <0.001	

% (例数)、救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与 16 週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

a) 年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3/4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3/4) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた (詳細は 10 項参照)

導入期における有害事象は、250 mg Q4W 群 60.5% (49/81 例)、250 mg Q2W 群 75.6% (93/123 例)、プラセボ群 63.4% (52/82 例) に認められ、主な事象は表 44 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、250 mg Q2W 群 0.8% (1/123 例 [脳梗塞])、プラセボ群 2.4% (2/82 例 [COVID-19、カンピロバクター胃腸炎各 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、250 mg Q2W 群 1.6% (2/123 例) に認められた。

副作用は、250 mg Q4W 群 17.3% (14/81 例)、250 mg Q2W 群 25.2% (31/123 例)、プラセボ群 13.4% (11/82 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象 (安全性解析集団 [導入期])

事象名	250 mg Q4W 群 (81 例)	250 mg Q2W 群 (123 例)	プラセボ群 (82 例)	事象名	250 mg Q4W 群 (81 例)	250 mg Q2W 群 (123 例)	プラセボ群 (82 例)
発熱	15 (18.5)	25 (20.3)	13 (15.9)	皮膚感染	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (2.4)
アレルギー性結膜炎	10 (12.3)	21 (17.1)	4 (4.9)	アトピー性皮膚炎	1 (1.2)	0	2 (2.4)
結膜炎	5 (6.2)	12 (9.8)	2 (2.4)	靭帯捻挫	1 (1.2)	0	2 (2.4)
毛包炎	5 (6.2)	7 (5.7)	8 (9.8)	肝斑 ^{a)}	1 (4.0)	0	0
上咽頭炎	5 (6.2)	7 (5.7)	2 (2.4)	子宮内膜炎 ^{a)}	1 (4.0)	0	0
頭痛	3 (3.7)	4 (3.3)	9 (11.0)	倦怠感	0	4 (3.3)	2 (2.4)
ワクチン接種部位疼痛	3 (3.7)	4 (3.3)	4 (4.9)	四肢痛	0	4 (3.3)	0
口腔ヘルペス	2 (2.5)	6 (4.9)	2 (2.4)	注射部位反応	0	3 (2.4)	0
ざ瘡	2 (2.5)	4 (3.3)	5 (6.1)	アレルギー性鼻炎	0	3 (2.4)	0
下痢	2 (2.5)	2 (1.6)	2 (2.4)	接触皮膚炎	0	3 (2.4)	0
背部痛	2 (2.5)	2 (1.6)	0	月経困難症 ^{a)}	0	2 (4.9)	0
COVID-19	2 (2.5)	1 (0.8)	3 (3.7)	注射部位疼痛	0	1 (0.8)	2 (2.4)
蕁麻疹	2 (2.5)	0	2 (2.4)	皮膚擦過傷	0	1 (0.8)	2 (2.4)
湿疹	2 (2.5)	0	0	マラセチア感染	0	1 (0.8)	2 (2.4)
細菌性結膜炎	2 (2.5)	0	0	脂質異常症	0	1 (0.8)	2 (2.4)
高尿酸血症	2 (2.5)	0	0	蜂巣炎	0	0	3 (3.7)
筋肉痛	1 (1.2)	5 (4.1)	0	外耳炎	0	0	3 (3.7)
眼そう痒症	1 (1.2)	3 (2.4)	0	ALT 増加	0	0	2 (2.4)
関節痛	1 (1.2)	3 (2.4)	0	AST 増加	0	0	2 (2.4)
皮膚乳頭腫	1 (1.2)	3 (2.4)	0	外陰部腫カンジダ症 ^{a)}	0	0	1 (4.2)
ドライアイ	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (2.4)	不規則月経 ^{a)}	0	0	1 (4.2)
単純ヘルペス	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (2.4)	月経前頭痛 ^{a)}	0	0	1 (4.2)

例数 (%)

a) 女性特異的な事象のため、女性被験者 250 mg Q4W 群 25 例、250 mg Q2W 群 41 例、プラセボ群 24 例を分母として算出

全投与期間における有害事象は、全レブリキズマブ安全性集団の 91.7% (253/276 例) に認められ、主な事象は表 45 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、2.9% (8/276例 [COVID-19、脳梗塞、靭帯損傷、虫垂炎、扁桃炎、アナフィラキシー反応、抜歯、ホジキン病各1例]) に認められ、このうち2例 (扁桃炎、アナフィラキシー反応各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、1.4% (4/276例) に認められた。

副作用は、35.5% (98/276例) に認められた。

表 45 2%以上に認められた有害事象 (全投与期間、全レプリキズマブ安全性集団)

事象名	本剤投与例 (276例)	事象名	本剤投与例 (276例)
発熱	75 (27.2)	ワクチン接種部位疼痛	9 (3.3)
アレルギー性結膜炎	58 (21.0)	せつ	8 (2.9)
COVID-19	56 (20.3)	関節痛	8 (2.9)
上咽頭炎	39 (14.1)	抜歯	8 (2.9)
ざ瘡	29 (10.5)	ドライアイ	7 (2.5)
毛包炎	28 (10.1)	眼そう痒症	7 (2.5)
結膜炎	27 (9.8)	帯状疱疹	7 (2.5)
背部痛	22 (8.0)	上気道感染	7 (2.5)
齲歯	21 (7.6)	注射部位紅斑	7 (2.5)
頭痛	21 (7.6)	稗粒腫	7 (2.5)
月経困難症 ^{a)}	6 (7.0)	下痢	7 (2.5)
単純ヘルペス	19 (6.9)	靭帯捻挫	7 (2.5)
口腔ヘルペス	15 (5.4)	アレルギー性鼻炎	7 (2.5)
皮膚乳頭腫	15 (5.4)	注射部位反応	6 (2.2)
筋肉痛	12 (4.3)	蕁麻疹	6 (2.2)
四肢痛	10 (3.6)	腱鞘炎	6 (2.2)
ワクチン接種後症候群	10 (3.6)	喘息	6 (2.2)
倦怠感	9 (3.3)	免疫反応	6 (2.2)

例数 (%)

a) 女性特異的な事象のため、女性被験者 86 例を分母として算出

7.2.5 長期継続試験 (CTD 5.3.5.2-1 : J2T-DM-KGAA/DRM06-AD07 試験) [2020年6月～継続中(2020年12月データカットオフ)]

先行する5試験³⁴⁾を完了した成人及び12歳以上の小児被験者を含むAD患者(表46)(目標例数1,000例³⁵⁾)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、100週間の長期継続試験が米国、ポーランド、カナダ等の16の国又は地域で実施された。

表 46 主な選択・除外基準 (新規被験者)

<主な選択基準>

- 18歳以上又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上
- 1年以上前に American Academy of Dermatology Consensus Criteria に基づきADと診断されている
- ベースライン時のADの病変がBSAの10%以上
- ベースライン時のEASIスコア16以上
- ベースライン時のIGAスコア3以上
- 過去に外用薬治療で効果不十分又は外用薬治療が医学的に推奨されない

<主な除外基準>

1. 治験の評価を妨げる皮膚併存疾患を有する
2. ベースライン前6か月以内のB細胞枯渇生物製剤(リツキシマブ等)の使用、8週以内又は半減期の5倍以内のいずれか長い方の期間内の治験薬又は生物製剤の使用、4週以内の免疫抑制/免疫調整薬(全身性コルチコステロイド薬、シクロスポリン、MMF、IFN γ 、JAK阻害薬、アザチオプリン、MTX等)、ADに対する光線療法及び光化学療法(PUVA療法)の使用並びに日焼けブース/日焼けサロンの定期的な使用(1週間に2回超)、1週以内の処方された保湿外用薬、TCS、TCI又は外用PDE4阻害薬の使用

³⁴⁾ 単独投与試験(KGAB及びKGAC試験)、TCS併用試験(KGAD試験)、12歳以上の小児AD患者における本剤の安全性及び有効性の評価を目的とした非盲検単群試験(KGAE試験)、及びワクチン接種を受けた成人AD患者における免疫応答の評価を目的とした試験(KGAK試験)。ただし、本申請において提出された中間解析では、KGAK試験から移行した被験者のデータは含まない。

³⁵⁾ 先行試験の完了例以外の新規被験者は約100例とされた。

用法・用量は、先行試験から移行した被験者は、先行試験で受けた治療に基づき³⁶⁾、本剤 250 mg Q2W 又は Q4W を皮下投与することとされた。新規被験者は、非盲検下で本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）を Q2W で皮下投与することとされた。安全性評価及び有効性評価のため、被験者は投与 2、4 及び 16 週時、以降は 12 週ごとに実施医療期間に来院することとされ、本試験の 16 週時に先行試験でのベースラインを起点として EASI-50 が達成できなかった被験者、EASI-50 が維持できなかった被験者及び治験担当医師により臨床ベネフィットが十分得られていないと判断された被験者は試験を中止することとされた。

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、TCS、TCI 及び外用 PDE4 阻害薬の間欠的な使用は可能とされた。KGAD 試験から移行した被験者のうち、先行試験終了時に TCS を使用していた被験者は、必要に応じて TCS の漸減、中止、再開が可能とされた。併用可能とされた TCS 等の外用薬以外の AD に対する治療の併用は禁止された。

割り付けられた 999 例（250 mg Q4W 群 141 例、250 mg Q2W 群 858 例）が ITT 集団とされたが、1 つの実施医療機関においてベースライン時の AD 重症度の評価に関する GCP 不遵守が特定されたことを受け、統計解析計画書の改訂を行い、当該実施医療機関の被験者を除いた 979 例（250 mg Q4W 群 141 例、250 mg Q2W 群 838 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験薬が 1 回以上投与された 999 例のうち、GCP 不遵守を認めた 1 実施医療機関の被験者を除いた 979 例（250 mg Q4W 群 141 例、250 mg Q2W 群 838 例）が Modified 安全性解析対象集団とされ、Modified 安全性解析対象集団が安全性解析対象集団とされた。

カットオフ日までの中止例は、250 mg Q4W 群 8.5%（12/141 例）、250 mg Q2W 群 15.6%（131/838 例）に認められ、中止理由は同意の撤回（250 mg Q4W 群 2.8%〔4/141 例〕、250 mg Q2W 群 6.1%〔51/838 例〕、以下同順）、有害事象（0.7%〔1/141 例〕、3.3%〔28/838 例〕）等であった。

有害事象は、250 mg Q4W 群 37.6%（53/141 例）、250 mg Q2W 群 43.3%（363/838 例）に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

死亡は、250 mg Q2W 群 0.1%（1/838 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、250 mg Q4W 群 1.4%（2/141 例〔股関節部骨折、うつ病各 1 例〕）、250 mg Q2W 群 2.5%（21/838 例〔死亡、インフルエンザ様疾患、菌血症／小腸閉塞、COVID-19、肺炎、股関節部骨折、足関節部骨折、交通事故、硬膜下血腫、頸髄圧迫、痙攣発作／低カリウム血症、一過性脳虚血発作、前立腺癌、子宮内膜腺癌、卵巣胚細胞良性奇形腫、浸潤性乳癌、神経内分泌腫瘍、希死念慮を有するうつ病、白内障／突然視力消失、血中カリウム減少、スティーヴンス・ジョンソン症候群各 1 例〕）に認

³⁶⁾ <KGAB 又は KGAC 試験からの移行例>

先行試験の二重盲検維持期で本剤 250 mg Q2W 又は Q4W に再無作為化された被験者は、盲検下で先行試験と同じ用法・用量で継続、先行試験の二重盲検維持期でプラセボ投与を受けた被験者は、盲検下で本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）を Q2W で投与することとされた。先行試験でエスケープ維持期に移行した被験者は、非盲検下で本剤 250 mg Q2W 投与を継続した。

<KGAD 試験からの移行例>

先行試験で 250 mg Q2W 群に割り付けられ、投与 16 週時までに救援治療を受けず、IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者（レスポonder）は 250 mg Q2W 又は 250 mg Q4W 群に 2 : 1 の割合で割り付けられ、盲検下でそれぞれの用法・用量で投与することとされた。投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 をいずれも達成しなかった被験者（ノンレスポonder）及び投与 16 週時までに救援治療を受けた被験者は、盲検下で本剤 250 mg を Q2W で投与することとされた。プラセボ群に割り付けられた被験者は、盲検下で本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）を Q2W で投与することとされた。

<KGAE 試験からの移行例>

全被験者は非盲検下で本剤 250 mg を Q2W で投与することとされた。

<KGAK 試験からの移行例>

先行試験で本剤 250 mg Q2W 投与を受けた被験者は、盲検下で同じ用法・用量で継続することとされ、プラセボ投与を受けた被験者は、盲検下で本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）を Q2W で投与することとされた。

められ、250 mg Q2W 群 1 例（浸潤性乳癌）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、250 mg Q4W 群 0.7%（1/141 例）、250 mg Q2W 群 3.3%（28/838 例）に認められた。

副作用は、250 mg Q4W 群 7.1%（10/141 例）、250 mg Q2W 群 7.9%（66/838 例）に認められた。

表 47 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象（Modified 安全性解析対象集団）

事象名	250 mg Q4W 群 (141 例)	250 mg Q2W 群 (838 例)	事象名	250 mg Q4W 群 (141 例)	250 mg Q2W 群 (838 例)
COVID-19	10 (7.1)	64 (7.6)	外陰部膺カンジダ症 ^{a)}	1 (1.2)	1 (0.2)
上咽頭炎	7 (5.0)	41 (4.9)	月経困難症 ^{a)}	1 (1.2)	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	6 (4.3)	22 (2.6)	膺分泌物 ^{a)}	1 (1.2)	0
結膜炎	2 (1.4)	22 (2.6)	上気道感染	1 (0.7)	16 (1.9)
アレルギー性結膜炎	2 (1.4)	9 (1.1)	尿路感染	1 (0.7)	11 (1.3)
頭痛	2 (1.4)	9 (1.1)	注射部位反応	1 (0.7)	9 (1.1)
接触皮膚炎	2 (1.4)	3 (0.4)	口腔ヘルペス	0	12 (1.4)
体重減少	2 (1.4)	0	高血圧	0	9 (1.1)
細菌性膺症 ^{a)}	1 (1.2)	1 (0.2)	関節痛	0	8 (1.0)

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者 250 mg Q4W 群 82 例、250 mg Q2W 群 418 例を分母として算出

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。

中等症から重症の日本人 AD 患者を対象に TCS 併用下で本剤の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅲ相試験である KGAL 試験の成績を中心とした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ている。なお、AD の病因、病態生理、診断基準及び治療体系等に国内外で大きな違いはなく（AD 診療ガイドライン 2021、J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51、J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 657-82 (published correction appears in J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 1436)）、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていないことから（6.2.1.1 項及び 6.2.3 項参照）、海外第Ⅱ相試験（KGAF 試験）及び海外第Ⅲ相試験（KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験及び KGAA 試験）の成績についても、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性及び安全性の説明に利用することは可能と判断している。

AD 患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験である KGAL 試験における「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、以下のように設定することとした。

● 対象患者

AD の治療体系を踏まえ、KGAL 試験では、全身療法が必要な AD 患者として、TCS 等の外用薬治療で効果不十分又はシクロスポリン、MTX、アザチオプリン、MMF 等の全身療法で効果不十分であり、一定の疾患活動性（病変が BSA の 10%以上、EASI スコア 16 以上、IGA スコア 3 以上）を有する患者を対象とすることとした。また、AD の病態、臨床症状、診断、治療体系等は、成人 AD 患者と 12 歳以上の小児 AD 患者で類似していることから（AD 診療ガイドライン 2018）、KGAL 試験では 12 歳以上の小児も対象とすることとした。なお、試験計画時点で得られていた 2,259 例の健康成人及び喘息患者（年齢 18～75 歳〔中央値 49 歳〕、体重 40～141 kg〔中央値 79 kg〕）の血清中本薬濃度データを用いて構築された母集団薬物動態解析モデル（Pulm Pharmacol Ther 2017; 46: 88-98）を用いたシミュレーション結果

に基づき、成人と同一の用法・用量で投与可能な集団として 12 歳以上の小児 AD 患者の体重は 40 kg 以上と設定することとした。

- 有効性評価項目及び評価時期

AD の治療目標は AD の徴候及び症状の軽減であることから (AD 診療ガイドライン 2018)、国内第Ⅲ相試験 (KGAL 試験) では、皮膚病変の評価指標として AD の薬剤開発において国内外で一般的に用いられている IGA 及び EASI の 2 つの主要評価項目が設定され、評価時期は、海外で先行して実施されていた第Ⅲ相試験 (KGAB 試験、KGAC 試験及び KGAD 試験) と同様、投与 16 週時と設定された。また、AD の重要な自覚症状である痒みに対する評価指標として、痒み NRS スコアが副次評価項目として設定された。

- 用法・用量

KGAL 試験において本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められなかったことを踏まえ (6.2.1.1 項参照)、海外第Ⅱ相試験 (KGAF 試験) 及び海外で先行して実施されていた第Ⅲ相試験 (KGAB 試験、KGAC 試験及び KGAD 試験) の用法・用量を参考に、国内第Ⅲ相試験 (KGAL 試験) の用法・用量は設定された。KGAF 試験において有効性が示唆された 2 つの用法・用量 (本剤 250 mg Q4W [初回のみ 500 mg] 投与及び本剤 250 mg Q2W [初回及び投与 2 週時は 500 mg] 投与) が、投与 16 週までの導入期の用法・用量として設定された。導入期に続く二重盲検維持期では、導入期の治験薬の用法・用量を維持する群に加えて、導入期本剤 250 mg Q2W 群で投与 16 週時に、IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成した被験者 (レスポonder) は、導入期に得られた本剤の改善効果の維持用法を検討するために再無作為化され、本剤 250 mg を Q2W 投与又は Q4W 投与することとされた (図 3 参照)。

- 併用薬

AD の薬物治療は、保湿外用薬の継続的な使用の下、TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による管理が基本であり、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ことから、国内第Ⅲ相試験 (KGAL 試験) では、TCS 併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することとし、ベースラインの 7 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 治療を併用し、TCS 治療は必要に応じて漸減、中止、再開することが可能とされた。

機構は、以上の説明を了承し、国内第Ⅲ相試験 (KGAL 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日本人 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

7.R.2.1 海外第Ⅲ相試験 (KGAC 試験及び KGAD 試験) の統計解析計画の変更等について

申請者は、海外第Ⅲ相試験 (KGAC 試験及び KGAD 試験) において盲検解除後に統計解析計画の変更 (7.2.2 項及び 7.2.3 項参照) を行った経緯について、以下のように説明している。

KGAD 試験の投与 16 週時の主要解析のためのデータ固定及び盲検解除後に、通常の手続きに基づき、盲検が解除された当該試験の複数の統計担当者が個々に実施した解析の結果を共有・確認するデータバリデーションにおいて、1 施設の被験者全員の投与 16 週時の IGA スコアが 1 と統計学的に考えにくい状況が検出された。なお、その他の施設では同様の問題が起こっていないことが確認された。これを踏まえた試験非関与者による盲検下レビューの結果、当該施設から参加した KGAC 試験の全被験者及び

KGAD 試験のほぼ全ての被験者の IGA スコアが複数時点で同一であることが認められ、当該施設に対する監査の結果、ベースライン時の IGA スコアに係る選択基準を満たさない被験者が試験に組み入れられる GCP 違反が確認された。以上の状況を踏まえ、試験非関与者によって当該施設の全被験者を有効性及び安全性の解析から除外することが決定され、本剤の開発に非関与の独立した統計解析担当者により、当該決定を反映した両試験の統計解析計画書の改訂が行われた。なお、KGAC 試験及び KGAD 試験から除外された被験者は、KGAA 試験の解析対象からも除外することが KGAA 試験の盲検解除前に決定され、試験担当の統計解析担当者により統計解析計画書が改訂された。

以上のとおり、網羅的に実施されたデータバリデーションにより GCP 違反が認められた施設が特定されていることを踏まえると、GCP 違反のあった施設の症例を除いた mITT 集団を有効性解析対象集団とした成績に基づき AD 患者に対する本剤の有効性を評価することは可能と考えている。なお、KGAC 試験及び KGAD 試験の当初の統計解析計画に基づく ITT 集団の結果は表 48 のとおりであり、KGAD 試験の IGA (0/1)達成率において統計学的に有意な差は認められなかったものの、他の評価項目では統計解析計画変更後の mITT 集団の成績（表 36 及び表 40）と概ね一貫していた。

表 48 統計解析計画変更前の主要評価項目の成績 (ITT 集団、MI)

KGAC 試験 (海外試験：本剤単独)	250 mg Q2W 群 (295 例)	プラセボ群 (150 例)
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	34.7 (102)	12.7 (19)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{b)}	21.6 [13.8, 29.4]、p<0.001	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	54.4 (160)	19.7 (30)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{b)}	34.2 [25.4, 43.1]、p<0.001	
KGAD 試験 (海外試験：TCS 併用)	250 mg Q2W 群 (153 例)	プラセボ群 (75 例)
投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	44.3 (68)	32.1 (24)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{b)}	11.3 [-2.4, 25.0]、p=0.110	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	71.2 (109)	49.8 (37)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p 値 ^{b)}	21.0 [7.5, 28.6]、 ^{c)}	

% (例数)、救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与 16 週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

- a) 地域 (米国/欧州/その他)、年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) 及びベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3/4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法
b) 有意水準両側 5%、地域 (米国/欧州/その他)、年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) 及びベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3/4) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
c) KGAD 試験における投与 16 週時における EASI-75 達成率について、投与 16 週時における IGA(0/1)達成率において統計学的に有意な差が認められなかったため、正式な仮説検定は実施されていない

機構は以下のように考える。

盲検解除後の統計解析計画の変更は結果の解釈に疑義を生じさせるものであるものの、網羅的に実施されたデータバリデーションにより GCP 違反施設が特定されていること及び施設監査にて確認された信頼性に乏しいデータを解析より除外することは理解できることから、mITT 集団を有効性解析対象集団とした KGAC 試験及び KGAD 試験の成績を、AD 患者に対する本剤の有効性を評価する上で利用することは可能と判断した。

7.R.2.2 本剤の有効性について

申請者は、AD に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

TCS 等の外用薬治療で効果不十分な中等症から重症の日本人 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 KGAL 試験 (7.2.4 項参照) 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 達成率のいずれの評価項目についても、プラセボ群と 250 mg Q2W 群及び 250 mg 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

250 mg Q2W 投与及び本剤 250 mg Q4W 投与の優越性が検証された (表 43)。また、TCS 併用下で実施された海外 KGAD 試験においても、プラセボに対する本剤 250 mg Q2W 投与の優越性が検証された (表 40)。さらに、欠測値の補完方法の違いによる有効性評価への影響を評価するために実施された NRI 法に基づく解析の結果についても、主解析と同様の結果がいずれの試験においても認められており (表 49)、その他の主な有効性評価項目の成績についても、250 mg Q2W 群及び 250 mg Q4W 群でプラセボ群を上回る改善傾向が、いずれの評価項目、評価時点においても認められた (表 50)。

表 49 主要評価項目の補足的解析の結果 (TCS 併用試験、ITT 集団/mITT 集団^{a)}、NRI)

	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群
KGAL 試験 (国内試験)			
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	28.4 (23/81)	32.5 (40/123)	6.1 (5/82)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	21.9 [11.0, 32.8]	26.4 [16.7, 36.0]	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	46.9 (38/81)	50.4 (62/123)	13.4 (11/82)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	32.9 [20.3, 45.5]	36.8 [25.5, 48.1]	
KGAD 試験 (海外試験)			
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率		39.3 (57/145)	19.7 (13/66)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{c)}		18.8 [6.7, 30.9]	
投与 16 週時における EASI-75 達成率		66.9 (97/145)	39.4 (26/66)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{c)}		26.6 [12.9, 40.4]	

% (例数)、救援治療を受けた又は投与を中止した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

a) KGAL 試験は ITT 集団、KGAD 試験は mITT 集団が解析対象集団とされた

b) 年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) 及びベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3/4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

c) 地域 (米国/欧州/その他)、年齢 (12 歳以上 18 歳未満/18 歳以上) 及びベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3/4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

表 50 主な有効性評価項目 (TCS 併用試験、ITT 集団/mITT 集団^{a)}、NRI)

評価項目	週数	KGAL 試験 (国内試験)			KGAD 試験 (海外試験)	
		250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q2W 群	プラセボ群
IGA (0/1) 達成率	2 週	4.9 (4/81)	2.4 (3/123)	0 (0/82)	1.4 (2/145)	6.1 (4/66)
	4 週	7.4 (6/81)	8.9 (11/123)	3.7 (3/82)	11.7 (17/145)	6.1 (4/66)
	8 週	16.0 (13/81)	19.5 (24/123)	4.9 (4/82)	29.0 (42/145)	7.6 (5/66)
	16 週	28.4 (23/81)	32.5 (40/123)	6.1 (5/82)	39.3 (57/145)	19.7 (13/66)
EASI-75 達成率	2 週	7.4 (6/81)	8.9 (11/123)	4.9 (4/82)	8.3 (12/145)	6.1 (4/66)
	4 週	28.4 (23/81)	21.1 (26/123)	14.6 (12/82)	23.4 (34/145)	9.1 (6/66)
	8 週	38.3 (31/81)	43.9 (54/123)	15.9 (13/82)	55.2 (80/145)	24.2 (16/66)
	16 週	46.9 (38/81)	50.4 (62/123)	13.4 (11/82)	66.9 (97/145)	39.4 (26/66)
EASI-50 達成率	2 週	32.1 (26/81)	27.6 (34/123)	15.9 (13/82)	29.0 (42/145)	19.7 (13/66)
	4 週	53.1 (43/81)	59.3 (73/123)	24.4 (20/82)	53.1 (77/145)	34.8 (23/66)
	8 週	66.7 (54/81)	74.8 (92/123)	24.4 (20/82)	75.9 (110/145)	47.0 (31/66)
	16 週	75.3 (61/81)	80.5 (99/123)	31.7 (26/82)	80.0 (116/145)	56.1 (37/66)
EASI-90 達成率	2 週	2.5 (2/81)	1.6 (2/123)	1.2 (1/82)	2.8 (4/145)	4.5 (3/66)
	4 週	8.6 (7/81)	6.5 (8/123)	4.9 (4/82)	10.3 (15/145)	6.1 (4/66)
	8 週	17.3 (14/81)	22.0 (27/123)	8.5 (7/82)	26.9 (39/145)	10.6 (7/66)
	16 週	28.4 (23/81)	34.1 (42/123)	9.8 (8/82)	39.3 (57/145)	19.7 (13/66)
痒み NRS \geq 4 改善 達成率 ^{b)}	2 週	1.7 (1/59)	3.8 (3/80)	0 (0/60)	8.5 (11/130)	7.0 (4/57)
	4 週	8.5 (5/59)	16.3 (13/80)	0 (0/60)	22.3 (29/130)	8.8 (5/57)
	8 週	11.9 (7/59)	31.3 (25/80)	1.7 (1/60)	34.6 (45/130)	17.5 (10/57)
	16 週	23.7 (14/59)	32.5 (26/80)	3.3 (2/60)	45.4 (59/130)	26.3 (15/57)

% (例数)、網掛け部：主要評価時点の成績

救援治療を受けた又は投与を中止した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

a) KGAL 試験は ITT 集団、KGAD 試験は mITT 集団が解析対象集団とされた

b) ベースライン時に痒み NRS スコアが 4 以上の被験者が評価対象とされた

加えて、TCS 等の外用薬治療で効果不十分又は安全性上の理由から外用薬治療が推奨されない中等症から重症の外国人 AD 患者を対象とした、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討した KGAB 試験及び KGAC 試験 (7.2.1 項及び 7.2.2 項参照) においても、プラセボに対する本剤 250 mg Q2W 投与の優越

性が検証され（表 33 及び表 36）、欠測値の補完方法の違いによる有効性評価への影響を評価するために実施された NRI 法に基づく解析結果においても主解析と同様の結果が認められた（表 51）。その他の主な有効性評価項目の成績についても、250 mg Q2W 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた（表 52）。

表 51 主要評価項目の補足的解析の結果（単独投与試験、ITT 集団／mITT 集団^{a)}、NRI）

	250 mg Q2W 群	プラセボ群
KGAB 試験（海外試験）		
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	41.0 (116/283)	11.3 (16/141)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	29.0 [21.5, 36.5]	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	56.5 (160/283)	14.2 (20/141)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	41.7 [33.7, 49.7]	
KGAC 試験（海外試験）		
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	31.3 (88/281)	9.6 (14/146)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	21.3 [13.9, 28.6]	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	50.2 (141/281)	17.1 (25/146)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	32.4 [23.7, 41.0]	

%（例数）、救援治療を受けた又は投与を中止した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

a) KGAB 試験は ITT 集団、KGAC 試験は mITT 集団が解析対象集団とされた

b) 地域（米国／欧州／その他）、年齢（12 歳以上 18 歳未満／18 歳以上）及びベースライン時の疾患重症度（IGA スコア 3/4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

表 52 主な有効性評価項目（単独試験、ITT 集団／mITT 集団^{a)}、NRI）

評価項目	週数	KGAB 試験（海外試験）		KGAC 試験（海外試験）	
		250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q2W 群	プラセボ群
IGA (0/1) 達成率	2 週	2.5 (7/283)	0.7 (1/141)	0.7 (2/281)	0 (0/146)
	4 週	10.2 (29/283)	0.7 (1/141)	8.5 (24/281)	1.4 (2/146)
	8 週	26.9 (76/283)	1.4 (2/141)	20.6 (58/281)	3.4 (5/146)
	16 週	41.0 (116/283)	11.3 (16/141)	31.3 (88/281)	9.6 (14/146)
EASI-75 達成率	2 週	11.7 (33/283)	5.0 (7/141)	2.1 (6/281)	2.1 (3/146)
	4 週	25.8 (73/283)	6.4 (9/141)	17.1 (48/281)	5.5 (8/146)
	8 週	45.6 (129/283)	11.3 (16/141)	35.2 (99/281)	8.2 (12/146)
	16 週	56.5 (160/283)	14.2 (20/141)	50.2 (141/281)	17.1 (25/146)
EASI-50 達成率	2 週	27.6 (78/283)	10.6 (15/141)	22.8 (64/281)	8.2 (12/146)
	4 週	53.4 (151/283)	18.4 (26/141)	42.0 (118/281)	12.3 (18/146)
	8 週	66.4 (188/283)	26.2 (37/141)	57.7 (162/281)	24.0 (35/146)
	16 週	68.6 (194/283)	29.8 (42/141)	65.8 (185/281)	29.5 (43/146)
EASI-90 達成率	2 週	3.5 (10/283)	0.7 (1/141)	0.4 (1/281)	0 (0/146)
	4 週	12.0 (34/266)	1.4 (2/141)	6.0 (17/281)	1.4 (2/146)
	8 週	26.5 (75/283)	0.7 (1/141)	14.2 (40/281)	2.7 (4/146)
	16 週	36.7 (104/283)	7.8 (11/141)	29.5 (83/281)	8.9 (13/146)
痒み NRS \geq 4 改善 達成率 ^{b)}	2 週	6.1 (16/263)	0.8 (1/130)	3.6 (9/253)	0.7 (1/134)
	4 週	20.5 (54/263)	2.3 (3/130)	16.6 (42/253)	3.0 (4/134)
	8 週	33.5 (88/263)	3.8 (5/130)	28.5 (72/253)	7.5 (10/134)
	16 週	42.6 (112/263)	11.5 (15/130)	37.9 (96/253)	9.7 (13/134)

%（例数）、網掛け部：主要評価時点の成績

救援治療を受けた又は投与を中止した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

a) KGAB 試験は ITT 集団、KGAC 試験は mITT 集団が解析対象集団とされた

b) ベースライン時に痒み NRS スコアが 4 以上の被験者が評価対象とされた

長期投与時の有効性について、国内外で実施された第Ⅲ相試験（KGAL 試験、KGAD/KGAA 試験、KGAB 試験及び KGAC 試験）において本剤投与 16 週時のレスポナーに、以降本剤 250 mg Q2W 又は Q4W で投与したときの成績は表 53 のとおりであり、本薬の投与継続により、一定程度、効果が維持された。また、KGAL 試験、KGAB 試験及び KGAC 試験で導入期に救援治療を受けた、又は投与 16 週時に IGA (0/1) 及び EASI-75 を達成しなかった被験者（ノンレスポナー）に、以降本剤 250 mg Q2W で投与したときの成績は表 54 のとおりであり、TCS 併用の有無にかかわらず、エスケープ維持期移行後も

本薬の投与継続により一定の治療反応が得られた。

表 53 投与 16 週時にレスポナーであった被験者における長期投与時の有効性^{a)} (NRI)

試験	週数	250 mg Q4W/Q4W 投与例		250 mg Q2W/Q4W 投与例		250 mg Q2W/Q2W 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
KGAL 試験 (TCS 併用)	16 週	60.5 (23/38)	100 (38/38)	48.5 (16/33)	100 (33/33)	75.0 (24/32)	90.6 (29/32)
	24 週	50.0 (19/38)	86.8 (33/38)	51.5 (17/33)	93.9 (31/33)	59.4 (19/32)	87.5 (28/32)
	32 週	34.2 (13/38)	89.5 (34/38)	48.5 (16/33)	81.8 (27/33)	59.4 (19/32)	84.4 (27/32)
	40 週	36.8 (14/38)	81.6 (31/38)	51.5 (17/33)	84.8 (28/33)	65.6 (21/32)	87.5 (28/32)
	52 週	44.7 (17/38)	81.6 (31/38)	48.5 (16/33)	72.7 (24/33)	59.4 (19/32)	87.5 (28/32)
	68 週	42.1 (16/38)	73.7 (28/38)	45.5 (15/33)	75.8 (25/33)	68.8 (22/32)	78.1 (25/32)
KGAD/KGAA 試験 (TCS 併用)	16 週			55.2 (16/29)	100 (29/29)	64.9 (37/57)	98.2 (56/57)
	32 週			51.7 (15/29)	89.7 (26/29)	63.2 (36/57)	94.7 (54/57)
	44 週			58.6 (17/29)	86.2 (25/29)	66.7 (38/57)	84.2 (48/57)
	56 週			58.6 (17/29)	72.4 (21/29)	64.9 (37/57)	78.9 (45/57)
KGAB 試験 (単独)	16 週			71.4 (45/63)	98.4 (62/63)	72.6 (45/62)	98.4 (61/62)
	24 週			71.4 (45/63)	84.1 (53/63)	64.5 (40/62)	87.1 (54/62)
	32 週			57.1 (36/63)	82.5 (52/63)	64.5 (40/62)	79.0 (49/62)
	40 週			57.1 (36/63)	76.2 (48/63)	59.7 (37/62)	72.6 (45/62)
	52 週			55.6 (35/63)	66.7 (42/63)	51.6 (32/62)	66.1 (41/62)
KGAC 試験 (単独)	16 週			58.2 (32/55)	96.4 (53/55)	62.7 (32/51)	100 (51/51)
	24 週			54.5 (30/55)	81.8 (45/55)	58.8 (30/51)	86.3 (44/51)
	32 週			52.7 (29/55)	76.4 (42/55)	56.9 (29/51)	82.4 (42/51)
	40 週			61.8 (34/55)	78.2 (43/55)	52.9 (27/51)	72.5 (37/51)
	52 週			54.5 (30/55)	72.7 (40/55)	51.0 (26/51)	64.7 (33/51)

% (例数)、救援治療を受けた又は投与を中止した被験者並びにエスケープ維持期へ移行した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

a) 投与 16 週時点で IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者に、以降本剤 250 mg Q2W 又は Q4W で投与したときの成績

表 54 投与 16 週時にノンレスポナーでエスケープ維持期に移行した被験者における長期投与時の有効性^{a)} (NRI)

試験 ^{b)}	週数	250 mg Q4W/Q2W 投与例		250 mg Q2W Q2W 投与例		プラセボ/250 mg Q2W 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
KGAL 試験 (TCS 併用)	16 週	0 (0/42)	0 (0/42)	0 (0/55)	0 (0/55)	0 (0/71)	0 (0/71)
	24 週	14.3 (6/42)	42.9 (18/42)	20.0 (11/55)	52.7 (29/55)	25.4 (18/71)	47.9 (34/71)
	32 週	26.2 (11/42)	57.1 (24/42)	27.3 (15/55)	54.5 (30/55)	25.4 (18/71)	56.3 (40/71)
	40 週	26.2 (11/42)	54.8 (23/42)	21.8 (12/55)	47.3 (26/55)	26.8 (19/71)	59.2 (42/71)
	52 週	21.4 (9/42)	64.3 (27/42)	23.6(13/55)	50.9 (28/55)	23.9 (17/71)	53.5 (38/71)
	68 週	26.2 (11/42)	52.4 (22/42)	25.5 (14/55)	56.4 (31/55)	26.8 (19/71)	47.9 (34/71)
KGAB 試験 (単独)	16 週			2.8 (3/106)	5.7 (6/106)	0 (0/96)	0 (0/96)
	24 週			21.7 (23/106)	47.2 (50/106)	20.8 (20/96)	40.6 (39/96)
	32 週			23.6 (25/106)	49.1 (52/106)	27.1 (26/96)	45.8 (44/96)
	40 週			27.4 (29/106)	48.1 (51/106)	25.0 (24/96)	46.9 (45/96)
	52 週			24.5 (26/106)	47.2 (50/106)	31.3 (30/96)	42.7 (41/96)
KGAC 試験 (単独)	16 週			6.4 (8/125)	8.0 (10/125)	0.9 (1/108)	3.7 (4/108)
	24 週			20.8 (26/125)	47.2 (59/125)	25.0 (27/108)	43.5 (47/108)
	32 週			18.4 (23/125)	38.4 (48/125)	29.6 (32/108)	40.7 (44/108)
	40 週			18.4 (23/125)	38.4 (48/125)	28.7 (31/108)	46.3 (50/108)
	52 週			18.4 (23/125)	32.8 (41/125)	26.9 (29/108)	39.8 (43/108)

% (例数)、救援治療を受けた又は投与を中止した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

a) 導入期に救援治療を受けた、又は投与 16 週時点で IGA (0/1)及び EASI-75 を達成しなかった被験者に、以降本剤 250 mg Q2W で投与したときの成績

KGAL 試験の患者背景別の主要評価項目の成績は表 55 のとおりであり、本剤 250 mg Q2W 投与では、いずれの部分集団についてもプラセボを上回る傾向が認められた。本剤 250 mg Q4W 投与では、12 歳以上 18 歳未満の小児患者集団を除き、概ねプラセボを上回る傾向が認められた。12 歳以上 18 歳未満の小児患者で 250 mg Q4W 群とプラセボ群の IGA (0/1)達成率が同程度となった要因について、ベースライン時の他の背景因子を網羅的に検討したものの特定には至らず、両群の症例数がそれぞれ 4 例及び 7 例と

少なかったことが主たる要因と考えられる。しかしながら、もう1つの主要評価項目である EASI-75 達成率 (表 55) に加え、EASI-90 達成率及び痒み NRS \geq 4 改善達成率 (% [95%CI] (例数)) でもプラセボ群に対し 250 mg Q4W 群で数値的に高く (いずれも、250 mg Q4W 群 : 25.0[0.0, 67.4] (4)、プラセボ群 : 0[0.0, 0.0] (7))、12 歳以上 18 歳未満の小児患者集団に対する 250 mg Q4W 投与の有効性を示唆する成績は得られていると考えている。

表 55 部分集団解析 (KGAL 試験、MI)

有効性評価項目		IGA (0/1)達成率			EASI-75 達成率			
背景因子/投与群		250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	
年齢	12~18 歳	0 [0.0, 0.0] (4)	60.0 [29.6, 90.4] (10)	0 [0.0, 0.0] (7)	25.0 [0.0, 67.4] (4)	70.0 [41.6, 98.4] (10)	14.3 [0.0, 40.2] (7)	
	18 歳以上	30.6 [20.3, 41.0] (77)	31.1 [22.5, 39.7] (113)	6.7 [1.0, 12.3] (75)	48.4 [37.1, 59.6] (77)	49.5 [40.2, 58.8] (113)	13.3 [5.6, 21.0] (75)	
性別	男性	25.0 [13.7, 36.3] (56)	31.7 [21.6, 41.8] (82)	5.2 [0.0, 10.9] (58)	41.1 [28.2, 54.0] (56)	50.0 [39.2, 60.8] (82)	10.3 [2.5, 18.2] (58)	
	女性	38.4 [18.9, 57.9] (25)	36.9 [21.8, 51.9] (41)	8.3 [0.0, 19.4] (24)	61.0 [41.5, 80.4] (25)	53.6 [37.9, 69.2] (41)	20.8 [4.6, 37.1] (24)	
体重	60 kg 未満	36.6 [18.7, 54.4] (29)	38.0 [24.1, 52.0] (47)	6.9 [0.0, 16.1] (29)	66.3 [48.9, 83.8] (29)	47.9 [33.5, 62.4] (47)	10.3 [0.0, 21.4] (29)	
	60~100 kg 未満	25.5 [13.5, 37.5] (51)	30.6 [20.2, 41.0] (76)	5.7 [0.0, 11.9] (53)	37.3 [24.0, 50.5] (51)	53.2 [41.9, 64.5] (76)	15.1 [5.5, 24.7] (53)	
AD 罹病期間	2 年~5 年未満	40.0 [-12.9, 92.9] (4)	33.3 [0.0, 71.1] (6)	0 [0.0, 0.0] (2)	31.0 [-18.3, 80.3] (4)	50.0 [10.0, 90.0] (6)	0 [0.0, 0.0] (2)	
	5~10 年未満	50.0 [10.0, 90.0] (6)	75.0 [32.6, 100.0] (4)	0 [0.0, 0.0] (2)	50.0 [10.0, 90.0] (6)	50.0 [1.0, 99.0] (4)	50.0 [0.0, 100] (2)	
	10~20 年未満	45.5 [16.0, 74.9] (11)	44.5 [23.9, 65.2] (23)	9.5 [0.0, 22.1] (21)	72.7 [46.4, 99.0] (11)	58.4 [37.8, 79.0] (23)	19.0 [2.3, 35.8] (21)	
	20 年以上	23.3 [12.6, 34.0] (60)	29.1 [19.6, 38.5] (89)	5.3 [0.0, 11.1] (57)	43.3 [30.8, 55.9] (60)	50.0 [39.6, 60.5] (89)	10.5 [2.6, 18.5] (57)	
IGA スコア	IGA スコア 3	35.6 [22.9, 48.4] (55)	39.1 [28.7, 49.6] (84)	9.1 [1.5, 16.7] (55)	58.6 [45.5, 71.7] (55)	56.6 [45.9, 67.2] (84)	20.0 [9.4, 30.6] (55)	
	IGA スコア 4	15.4 [1.5, 29.3] (26)	21.1 [8.1, 34.1] (39)	0 [0.0, 0.0] (27)	23.1 [6.9, 39.3] (26)	39.6 [24.0, 55.2] (39)	0 [0.0, 0.0] (27)	
EASI スコア	16~21 以下	46.7 [21.4, 71.9] (15)	52.9 [34.9, 70.9] (30)	7.7 [0.0, 22.2] (13)	60.0 [35.2, 84.8] (15)	61.7 [44.0, 79.4] (30)	23.1 [0.2, 46.0] (13)	
	21~50 以下	27.4 [15.7, 39.1] (57)	30.3 [20.2, 40.4] (80)	6.3 [0.3, 12.2] (64)	49.5 [36.5, 62.6] (57)	53.1 [42.0, 64.1] (80)	12.5 [4.4, 20.6] (64)	
	50~72 以下	11.1 [0.0, 31.6] (9)	7.7 [0.0, 22.2] (13)	0 [0.0, 0.0] (5)	11.1 [0.0, 31.6] (9)	15.4 [0.0, 35.0] (13)	0 [0.0, 0.0] (5)	
痒み NRS スコア	4 未満	40.9 [20.4, 61.5] (22)	41.9 [27.1, 56.6] (43)	9.5 [0.0, 22.1] (21)	50.0 [29.1, 70.9] (22)	55.8 [41.0, 70.7] (43)	23.8 [5.6, 42.0] (21)	
	4 以上	24.7 [13.6, 35.9] (59)	28.9 [18.9, 38.9] (80)	5.0 [0.0, 10.5] (60)	46.2 [33.4, 59.0] (59)	48.7 [37.6, 59.8] (80)	10.0 [2.4, 17.6] (60)	
前治療歴	全身治療	あり	30.4 [17.1, 43.7] (46)	29.5 [18.1, 41.0] (61)	2.3 [0.0, 6.7] (44)	47.8 [33.4, 62.3] (46)	57.4 [45.0, 69.8] (61)	6.8 [0.0, 14.3] (44)
		なし	27.4 [12.4, 42.5] (35)	37.3 [25.1, 49.5] (62)	10.5 [0.8, 20.3] (38)	46.4 [29.7, 63.1] (35)	45.1 [32.5, 57.7] (62)	21.1 [8.1, 34.0] (38)
	シクロスポリン	あり	16.7 [0.0, 37.8] (12)	27.8 [7.1, 48.5] (18)	0 [0.0, 0.0] (12)	25.0 [0.5, 49.5] (12)	66.7 [44.9, 88.4] (18)	0 [0.0, 0.0] (12)
		なし	31.3 [20.3, 42.3] (69)	34.4 [25.2, 43.6] (105)	7.1 [1.1, 13.2] (70)	51.1 [39.2, 62.9] (69)	48.5 [38.9, 58.2] (105)	15.7 [7.2, 24.2] (70)
	全身ステロイド	あり	27.6 [11.3, 43.9] (29)	35.7 [21.2, 50.2] (42)	2.9 [0.0, 8.4] (35)	48.3 [30.1, 66.5] (29)	59.5 [44.7, 74.4] (42)	5.7 [0.0, 13.4] (35)
		なし	30.0 [17.4, 42.6] (52)	32.2 [22.0, 42.5] (81)	8.5 [0.5, 16.5] (47)	46.6 [33.0, 60.3] (52)	46.9 [35.9, 57.9] (81)	19.1 [7.9, 30.4] (47)
	外用 JAK 阻害薬	あり	34.5 [14.2, 54.9] (22)	27.6 [11.3, 43.9] (29)	10.5 [0.0, 24.3] (19)	55.6 [34.5, 76.8] (22)	55.2 [37.1, 73.3] (29)	10.5 [0.0, 24.3] (19)
		なし	27.1 [15.8, 38.5] (59)	35.2 [25.5, 45.0] (94)	4.8 [0.0, 10.0] (63)	44.1 [31.4, 56.7] (59)	50.0 [39.7, 60.2] (94)	14.3 [5.6, 22.9] (63)

% [95%CI] (例数)、救援治療を受けた又は有効性欠如により投与を中止した場合は以降投与 16 週までベースライン値で補完し、その他の理由により投与を中止した場合は以降欠測とみなし、他の欠測とともに多重代入法を用いて補完された

機構は、以下のように考える。

TCS 等の外用薬治療で効果不十分な中等症から重症の日本人 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 KGAL 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達成率の両評価項目について、プラセボ群に対する本剤 250 mg Q2W 投与及び 250 mg Q4W 投与の優越性が検証され、その他の有効性評価項目についても本剤 250 mg Q2W 投与及び 250 mg Q4W 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。また、患者背景別の主要評価項目の成績から本剤 250 mg Q2W 投与及び Q4W 投与により概ねプラセボを上回る成績が得られており、海外第Ⅲ相試験においても国内試験と同様の成績が得られていることを踏まえると、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

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 56 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。

表 56 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	対象試験 (対象期間)
プラセボ対照併合集団	AD 患者を対象とした臨床試験 5 試験：KGAF 試験、KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験及び KGAL 試験 (主要評価時 [投与 16 週まで])
9 試験併合集団	AD 患者を対象とした臨床試験 9 試験：KGAG 試験、KGAH 試験、KGAF 試験、KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験、KGAE 試験及び KGAL 試験 (各試験における全投与期間) 並びに KGAA 試験 (20■■年■■月■■日データカットオフ)

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 57 のとおりであった。

プラセボ対照併合集団の全体集団において、副作用の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群でわずかに高かった点を除き、本剤群とプラセボ群で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。また、プラセボ対照併合集団及び 9 試験併合集団の日本人部分集団において、全体集団と比較して有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたものの、重篤な有害事象の発現割合は低く、全体集団と日本人部分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 57 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
全有害事象	84 (52.2) 282.2	477 (52.6) 269.1	267 (54.9) 306.1	220 (61.3) 118.4	1,101 (68.6) 146.7	1,386 (69.4) 147.3
重篤な有害事象	0	11 (1.2) 4.1	10 (2.1) 7.3	8 (2.2) 2.3	58 (3.6) 3.4	72 (3.6) 3.3
投与中止に至った有害事象	3 (1.9) 6.5	20 (2.2) 7.5	6 (1.2) 4.3	6 (1.7) 1.7	70 (4.4) 4.1	81 (4.1) 3.7
副作用	29 (18.0) 70.5	162 (17.9) 67.9	53 (10.9) 41.3	75 (20.9) 24.9	386 (24.1) 27.8	479 (24.0) 27.3
死亡	0	0	1 (0.2) 0.7	0	4 (0.2) 0.2	4 (0.2) 0.2
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
全有害事象	49 (60.5) 337.9	93 (75.6) 471.3	52 (63.4) 347.7	85 (74.6) 238.8	213 (89.9) 336.4	253 (91.7) 316.0
重篤な有害事象	0	1 (0.8) 2.7	2 (2.4) 8.0	1 (0.9) 1.1	7 (3.0) 3.0	8 (2.9) 2.5
投与中止に至った有害事象	0	2 (1.6) 5.4	0	0	4 (1.7) 1.7	4 (1.4) 1.2
副作用	14 (17.3) 63.0	31 (25.2) 97.1	11 (13.4) 47.5	30 (26.3) 41.5	77 (32.5) 43.7	98 (35.5) 41.4
死亡	0	0	0	0	0	0

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

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

プラセボ対照併合集団及び 9 試験併合集団における主な有害事象は、表 58 及び表 59 のとおりであった。

全体集団と比較して日本人部分集団で発現割合が高い傾向が認められた発熱及びアレルギー性結膜炎について、日本人部分集団の発熱の多くは治験薬との因果関係が否定されており、COVID-19 ワクチン投与直後に発生したものであった。日本人部分集団で認められたアレルギー性結膜炎については、全て非重篤で治験薬の投与の中止には至らなかった。

表 58 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（プラセボ対照併合集団、安全性解析対象集団）

例数	全体集団			日本人部分集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群
発熱	16 (9.9)	27 (3.0)	14 (2.9)	15 (18.5)	25 (20.3)	13 (15.9)
アレルギー性結膜炎	11 (6.8)	35 (3.9)	7 (1.4)	10 (12.3)	21 (17.1)	4 (4.9)
上咽頭炎	7 (4.3)	41 (4.5)	15 (3.1)	5 (6.2)	7 (5.7)	2 (2.4)
結膜炎	6 (3.7)	63 (7.0)	9 (1.9)	5 (6.2)	12 (9.8)	2 (2.4)
毛包炎	6 (3.7)	12 (1.3)	13 (2.7)	5 (6.2)	7 (5.7)	8 (9.8)
上気道感染	6 (3.7)	5 (0.6)	7 (1.4)	0	2 (1.6)	0
下痢	5 (3.1)	6 (0.7)	3 (0.6)	2 (2.5)	2 (1.6)	2 (2.4)
頭痛	4 (2.5)	38 (4.2)	21 (4.3)	3 (3.7)	4 (3.3)	9 (11.0)
口腔ヘルペス	4 (2.5)	21 (2.3)	11 (2.3)	2 (2.5)	6 (4.9)	2 (2.4)
関節痛	4 (2.5)	9 (1.0)	3 (0.6)	1 (1.2)	3 (2.4)	0
疲労	4 (2.5)	5 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0
注射部位疼痛	3 (1.9)	8 (0.9)	6 (1.2)	0	1 (0.8)	2 (2.4)
ワクチン接種部位疼痛	3 (1.9)	5 (0.6)	5 (1.0)	3 (3.7)	4 (3.3)	4 (4.9)
アトピー性皮膚炎	2 (1.2)	47 (5.2)	76 (15.6)	1 (1.2)	0	2 (2.4)
COVID-19	2 (1.2)	10 (1.1)	8 (1.6)	2 (2.5)	1 (0.8)	3 (3.7)
ざ瘡	2 (1.2)	6 (0.7)	8 (1.6)	2 (2.5)	4 (3.3)	5 (6.1)
眼そう痒症	2 (1.2)	5 (0.6)	0	1 (1.2)	3 (2.4)	0
皮膚感染	2 (1.2)	4 (0.4)	5 (1.0)	1 (1.2)	1 (0.8)	2 (2.4)
背部痛	2 (1.2)	4 (0.4)	2 (0.4)	2 (2.5)	2 (1.6)	0
蕁麻疹	2 (1.2)	3 (0.3)	5 (1.0)	2 (2.5)	0	2 (2.4)
湿疹	2 (1.2)	3 (0.3)	2 (0.4)	2 (2.5)	0	0
ALT 増加	2 (1.2)	3 (0.3)	2 (0.4)	0	0	2 (2.4)
細菌性結膜炎	2 (1.2)	3 (0.3)	0	2 (2.5)	0	0
靱帯捻挫	2 (1.2)	2 (0.2)	3 (0.6)	1 (1.2)	0	2 (2.4)
高尿酸血症	2 (1.2)	0	0	2 (2.5)	0	0
ドライアイ	1 (0.6)	13 (1.4)	6 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.6)	2 (2.4)
アレルギー性鼻炎	0	11 (1.2)	1 (0.2)	0	3 (2.4)	0
蜂巣炎	0	1 (0.1)	7 (1.4)	0	0	3 (3.7)

例数 (%)

表 59 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（9 試験併合集団、安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人部分集団		
	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
例数	359	1,604	1,996	114	237	276
COVID-19	45 (12.5)	185 (11.5)	229 (11.5)	16 (14.0)	41 (17.3)	56 (20.3)
上咽頭炎	29 (8.1)	154 (9.6)	204 (10.2)	8 (7.0)	31 (13.1)	39 (14.1)
発熱	27 (7.5)	63 (3.9)	87 (4.4)	25 (21.9)	53 (22.4)	75 (27.2)
アレルギー性結膜炎	26 (7.2)	99 (6.2)	132 (6.6)	16 (14.0)	42 (17.7)	58 (21.0)
頭痛	18 (5.0)	79 (4.9)	104 (5.2)	10 (8.8)	15 (6.3)	21 (7.6)
アトピー性皮膚炎	16 (4.5)	118 (7.4)	138 (6.9)	1 (0.9)	2 (0.8)	3 (1.1)
結膜炎	15 (4.2)	128 (8.0)	147 (7.4)	5 (4.4)	23 (9.7)	27 (9.8)
毛包炎	13 (3.6)	40 (2.5)	52 (2.6)	9 (7.9)	21 (8.9)	28 (10.1)
口腔ヘルペス	12 (3.3)	57 (3.6)	66 (3.3)	4 (3.5)	11 (4.6)	15 (5.4)
ざ瘡	12 (3.3)	48 (3.0)	60 (3.0)	9 (7.9)	22 (9.3)	29 (10.5)
上気道感染	11 (3.1)	48 (3.0)	77 (3.9)	1 (0.9)	6 (2.5)	7 (2.5)
下痢	8 (2.2)	24 (1.5)	37 (1.9)	4 (3.5)	5 (2.1)	7 (2.5)
齲蝕	8 (2.2)	21 (1.3)	29 (1.5)	7 (6.1)	14 (5.9)	21 (7.6)
関節痛	7 (1.9)	24 (1.5)	35 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.1)	8 (2.9)
単純ヘルペス	7 (1.9)	24 (1.5)	32 (1.6)	7 (6.1)	14 (5.9)	19 (6.9)
靭帯捻挫	7 (1.9)	13 (0.8)	21 (1.1)	4 (3.5)	3 (1.3)	7 (2.5)
背部痛	6 (1.7)	32 (2.0)	41 (2.1)	4 (3.5)	18 (7.6)	22 (8.0)
尿路感染	5 (1.4)	32 (2.0)	39 (2.0)	1 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.7)
ワクチン接種部位疼痛	5 (1.4)	20 (1.2)	25 (1.3)	3 (2.6)	6 (2.5)	9 (3.3)
筋肉痛	4 (1.1)	18 (1.1)	24 (1.2)	3 (2.6)	11 (4.6)	12 (4.3)
眼そう痒症	4 (1.1)	17 (1.1)	23 (1.2)	1 (0.9)	6 (2.5)	7 (2.5)
注射部位紅斑	4 (1.1)	15 (0.9)	19 (1.0)	2 (1.8)	6 (2.5)	7 (2.5)
皮膚乳頭腫	3 (0.8)	23 (1.4)	26 (1.3)	3 (2.6)	12 (5.1)	15 (5.4)
注射部位反応	3 (0.8)	23 (1.4)	26 (1.3)	2 (1.8)	5 (2.1)	6 (2.2)
蕁麻疹	3 (0.8)	19 (1.2)	22 (1.1)	2 (1.8)	5 (2.1)	6 (2.2)
帯状疱疹	3 (0.8)	16 (1.0)	21 (1.1)	1 (0.9)	6 (2.5)	7 (2.5)
ドライアイ	2 (0.6)	25 (1.6)	32 (1.6)	1 (0.9)	6 (2.5)	7 (2.5)
四肢痛	2 (0.6)	16 (1.0)	20 (1.0)	2 (1.8)	8 (3.4)	10 (3.6)
喘息	1 (0.3)	22 (1.4)	28 (1.4)	0	6 (2.5)	6 (2.2)
アレルギー性鼻炎	0	24 (1.5)	25 (1.3)	0	7 (3.0)	7 (2.5)

例数 (%)

死亡は、9 試験併合集団の本剤投与例 0.2% (4/1,996 例〔骨転移/肝転移/遠隔転移を伴う膵癌、死亡、遠隔転移を伴う膵癌、心停止各 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。

重篤な有害事象は、本剤投与例 3.6% (72/1,996 例〔アトピー性皮膚炎、COVID-19 各 3 例、股関節部骨折 2 例、足関節部骨折、肩回旋筋腱板症候群、血中カリウム減少、スティーヴンス・ジョンソン症候群、インフルエンザ様疾患、注意欠如・多動性障害、神経内分泌腫瘍、関節炎、硬膜下血腫、前立腺癌、頸髄圧迫、子宮内膜腺癌、胆嚢炎、偶発的過量投与、末梢性浮腫、小腸閉塞/菌血症、月経困難症、小乳房、熱傷、関節痛、心筋梗塞、滑膜炎、身体症状症、手根管症候群、低カリウム血症/痙攣発作/うつ病、脂肪肝、膵炎、骨転移/肝転移/遠隔転移を伴う膵癌、前立腺癌/裂孔ヘルニア、浸潤性乳癌、上腕骨骨折/尺骨骨折、希死念慮を有するうつ病、外陰部膿瘍、肺塞栓症、心不全/多発性外傷/アトピー性皮膚炎/ダニ皮膚炎/丹毒/変形性脊椎症、裂孔原性網膜剥離、卵巣胚細胞良性奇形腫、妊娠時の父親の曝露、大腸感染/小脳症候群、蜂巣炎、洞結節機能不全、交通事故、うつ病、転倒/死亡、遠隔転移を伴う膵癌、肺炎、突然視力消失/白内障、多発性外傷、アレルギー性結膜炎、精巣捻転、胆管結石、心停止、人工関節周囲骨折、浮動性めまい/感覚消失/複視/感覚鈍麻/多発性硬化症、単径ヘルニア、嚢胞、ミオパチー、腎結石症、脳梗塞、靭帯損傷、虫垂炎、アナフィラキシー反応、抜歯、扁桃炎、ホジキン病各 1 例〕) に認められ、このうち 9 例 (アトピー性皮膚炎、関節炎、関節痛、浸潤性乳癌、小脳症候群、アレルギー性結膜炎、ミオパチー、アナフィラキシー反応、扁桃炎各 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。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況、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情報等を踏まえた、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／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／過敏症関連事象及び注射部位反応の発現状況は、表 60 のとおりであった。

アナフィラキシー／過敏症関連事象の発現割合について、プラセボ対照併合集団の全体集団ではプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。プラセボ対照併合集団及び9試験併合集団において、全体集団と比較して日本人部分集団でアナフィラキシー／過敏症関連事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、重篤な事象の発現割合は全体集団と同程度であった。重篤なアナフィラキシー／過敏症関連事象が、9試験併合集団の本剤投与例6例（アトピー性皮膚炎3例、ステイーヴンス・ジョンソン症候群、アレルギー性結膜炎、アナフィラキシー反応³⁷⁾各1例）に認められ、このうち3例（アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、アナフィラキシー反応³⁷⁾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。なお、これらの重篤なアナフィラキシー／過敏症関連事象はいずれも本剤投与翌日以降に発現した遅発性の事象であった。

注射部位反応の発現割合について、プラセボ対照併合集団の全体集団及び日本人部分集団ともにプラセボ群と本剤各群で発現割合は同程度であった。プラセボ対照併合集団及び9試験併合集団において、全体集団と比較して日本人部分集団で注射部位反応の発現割合が高い傾向が認められたものの、日本人部分集団で認められた注射部位反応はいずれも非重篤な事象であった。

以上より、本剤投与とアナフィラキシー反応／重篤な過敏症関連事象の発現との関連は明らかではないことから、当該事象を重大な副作用として注意喚起する必要はないと考えている。なお、注射部位反応については、添付文書のその他の副作用において注意喚起を行うこととする。

³⁷⁾ 本事象は本剤投与翌日の■■■製品摂取後に発現し、入院したが、同日に回復した。当該被験者は■■■アレルギーと診断されていたが、■■■製品摂取後にアナフィラキシー反応が必ず発現するわけではないことから、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

表 60 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）

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
アナフィラキシー／過敏症 関連事象 ^{a)}	17 (10.6) 39.1	119 (13.1) 47.8	97 (20.0) 80.8	52 (14.5) 16.2	301 (18.8) 20.3	368 (18.4) 19.5
うち重篤な事象	0	1 (0.1) 0.4	1 (0.2) 0.7	2 (0.6) 0.6	4 (0.2) 0.2	6 (0.3) 0.3
注射部位反応	4 (2.5) 8.8	27 (3.0) 10.2	10 (2.1) 7.3	11 (3.1) 3.2	61 (3.8) 3.6	73 (3.7) 3.4
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
アナフィラキシー／過敏症 関連事象	13 (16.0) 58.2	24 (19.5) 72.3	8 (9.8) 33.3	20 (17.5) 24.7	57 (24.1) 29.5	76 (27.5) 29.3
うち重篤な事象	0	0	0	1 (0.9) 1.1	0	1 (0.4) 0.3
注射部位反応	0	7 (5.7) 19.3	4 (4.9) 16.5	5 (4.4) 5.7	16 (6.8) 7.3	19 (6.9) 6.2

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

a) 9 試験併合集団について、KGAG 試験の被験者 1 例でプラセボ投与後に発現した事象を含む

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

機構は、以下のように考える。

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、本剤の臨床試験においても重篤なアナフィラキシー反応等の発現が認められていることを考慮すると、アナフィラキシー等の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、RMP の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 61 のとおりであった。

プラセボ対照併合集団の全体集団において、本剤投与により一定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割合と同程度又は低い傾向が認められ、その傾向は日本人部分集団においても同様であった。帯状疱疹の発現割合については、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。9 試験併合集団の本剤投与例 11 例（COVID-19 3 例、菌血症、外陰部膿瘍、ダニ皮膚炎／丹毒、大腸感染、蜂巣炎、肺炎、虫垂炎、扁桃炎各 1 例）に重篤な感染症が認められ、このうち、1 例（扁桃炎）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

注目すべき有害事象の定義や集計方法等が異なることから、臨床試験間の比較には限界はあるが、9 試験併合集団の本剤投与例における感染症及び重篤な感染症の発現率（それぞれ 53.1 及び 0.5 例／100 人・年）は、類薬の AD 患者を対象とした臨床試験の併合データの本剤投与例における発現率（デュピルマブ³⁸⁾：それぞれ 119.1 及び 0.8 例／100 人・年、トラロキヌマブ³⁹⁾：それぞれ 62.4 及び 1.3 例／100 人・年）と比較し、顕著な違い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、本剤の臨床試験では、活動性内部寄生虫感染症、又はこのよう

³⁸⁾ 国内外 8 試験併合データ（平成 29 年 10 月 26 日付け「デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ」審査報告書）。

³⁹⁾ AD7 試験併合集団（令和 4 年 11 月 8 日付け「アドトラーザ皮下注 150 mg シリンジ」審査報告書）。

な感染のリスクが高い患者は除外されていたものの、9 試験併合集団の 250 mg Q4W 投与例の 1 例（回虫症／蠕虫症）で発現が認められた。当該事象について、治験薬との因果関係は否定されなかったものの、非重篤であり、治験薬の投与中止にも至らなかった。

以上より、現時点で得られている成績から、本剤投与と感染症及び寄生虫症の発現に明確な関連は認められていない。

表 61 感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
感染症	38 (23.6) 97.4	203 (22.4) 86.6	105 (21.6) 86.9	133 (37.0) 50.2	645 (40.2) 52.2	818 (41.0) 53.1
うち重篤な事象	0	1 (0.1) 0.4	3 (0.6) 2.2	1 (0.3) 0.3	10 (0.6) 0.6	11 (0.6) 0.5
日和見感染症（広義）	3 (1.9) 6.6	10 (1.1) 3.7	6 (1.2) 4.3	11 (3.1) 3.1	49 (3.1) 2.9	62 (3.1) 2.9
日和見感染症（狭義）	1 (0.6) 2.2	6 (0.7) 2.2	1 (0.2) 0.7	3 (0.8) 0.8	19 (1.2) 1.1	24 (1.2) 1.1
皮膚感染症	9 (5.6) 20.0	26 (2.9) 9.8	38 (7.8) 28.6	20 (5.6) 5.8	82 (5.1) 4.9	109 (5.5) 5.2
帯状疱疹	1 (0.6) 2.2	5 (0.6) 1.9	1 (0.2) 0.7	3 (0.8) 0.8	18 (1.1) 1.1	23 (1.2) 1.1
単純ヘルペスウイルス感染症	2 (1.2) 4.4	4 (0.4) 1.5	5 (1.0) 3.6	8 (2.2) 2.3	32 (2.0) 1.9	41 (2.1) 1.9
寄生虫感染	0	0	0	1 (0.3) 0.3	0	1 (0.1) 0.05
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
感染症	21 (25.9) 102.7	37 (30.1) 118.7	28 (34.1) 135.4	48 (42.1) 71.4	134 (56.5) 91.8	165 (59.8) 82.8
うち重篤な事象	0	0	2 (2.4) 8.0	0	3 (1.3) 1.3	3 (1.1) 0.9
日和見感染症（広義）	2 (2.5) 8.3	2 (1.6) 5.4	3 (3.7) 12.0	9 (7.9) 10.2	23 (9.7) 10.4	30 (10.9) 9.8
日和見感染症（狭義）	0	1 (0.8) 2.7	1 (1.2) 4.0	1 (0.9) 1.1	7 (3.0) 3.0	8 (2.9) 2.5
皮膚感染症	7 (8.6) 29.8	9 (7.3) 25.1	14 (17.1) 59.7	12 (10.5) 14.1	29 (12.2) 13.6	39 (14.1) 13.3
帯状疱疹	0	0	1 (1.2) 4.0	1 (0.9) 1.1	6 (2.5) 2.6	7 (2.5) 2.2
単純ヘルペスウイルス感染症	2 (2.5) 8.3	1 (0.8) 2.7	2 (2.4) 8.0	8 (7.0) 9.0	17 (7.2) 7.6	23 (8.3) 7.4
寄生虫感染	0	0	0	0	0	0

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

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

機構は、以下のように考える。

現時点では本剤投与による重篤な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の発現が認められ、非重篤ではあるが帯状疱疹の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていること、本薬と類似の薬理作用を有する薬剤における重篤な感染症の発現状況等を踏まえ、重篤な感染症を RMP の重要な潜在的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、得られた情報を適切に提供する必要がある。また、寄生虫感染について、現時点では本剤投与との明確な関連性は認められていないものの、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、類薬と同様に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患者に対する注意喚起を行うことが適切である。

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 62 のとおりであった。

プラセボ対照併合集団における悪性腫瘍の発現割合について、プラセボ群と本剤各群で明らかな違いは認められなかった。9 試験併合集団の本剤投与例において NMSC が 5 例（陰茎扁平上皮癌、ボーエン病、扁平上皮癌／皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ、基底細胞癌各 1 例）に認められたが、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。NMSC を除く悪性腫瘍が 10 例（前立腺癌、皮膚 T 細胞リンパ腫各 2 例、神経内分泌腫瘍、子宮内膜腺癌、骨転移／肝転移／遠隔転移を伴う腺癌、浸潤性乳癌、遠隔転移を伴う腺癌、ホジキン病各 1 例）に認められ、1 例（浸潤性乳癌）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

注目すべき有害事象の定義や集計方法等が異なることから、臨床試験間の比較には限界はあるが、9 試験併合集団の本剤投与例における NMSC 及び NMSC を除く悪性腫瘍の発現率 (0.2 及び 0.5 例／100 人・年) は、トラロキヌマブの AD 患者を対象とした臨床試験併合データの本剤投与例における発現率³⁹⁾ (それぞれ 0.6 及び 0.3 例／100 人・年) と同程度であった。

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ている。

表 62 悪性腫瘍の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
NMSC	0	2 (0.2) 0.7	2 (0.4) 1.4	0	5 (0.3) 0.3	5 (0.3) 0.2
NMSC を除く悪性腫瘍	0	0	0	0	10 (0.6) 0.6	10 (0.5) 0.5
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
NMSC	0	0	0	0	0	0
NMSC を除く悪性腫瘍	0	0	0	0	1 (0.4) 0.4	1 (0.4) 0.3

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

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

機構は、以下のように考える。

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、類薬における発現状況等を踏まえ、悪性腫瘍を RMP の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及び角膜炎関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象は、本薬の作用機序に関連している可能性があり、本薬と同様の作用機序を有する生物製剤であるデュピルマブやトラロキヌマブにおいても、AD 患者を対象とした臨床試験においてプラセボ群と比較して結膜炎を発症するリスクが高いと報告されている（Br J Dermatol 2022; 186: 453-65、Br J Dermatol 2020; 182: 1120-35）。

各併合集団における結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象の発現状況は表 63 のとおりであった。

プラセボ対照併合集団における結膜炎関連事象の発現状況は、全て非重篤な事象であったものの、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められた。9 試験併合集団の本剤投与例では重篤な結膜炎関連事象（アレルギー性結膜炎）が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、いずれの併合集団においても、全体集団と比較して日本人部分集団で結膜炎関連事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、日本人部分集団で認められた事象は全て非重篤であり、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

以上より、本剤投与時の結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象の発現リスクについて、添付文書のその他の副作用において注意喚起を行う予定である。

表 63 結膜炎及び角膜炎関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例群
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
結膜炎関連事象	17 (10.6) 39.2	99 (10.9) 39.2	16 (3.3) 11.7	41 (11.4) 12.5	227 (14.2) 14.7	278 (13.9) 14.3
角膜炎関連事象	0	5 (0.6) 1.9	1 (0.2) 0.7	1 (0.3) 0.3	12 (0.7) 0.7	12 (0.6) 0.6
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
結膜炎関連事象	15 (18.5) 68.4	32 (26.0) 99.9	6 (7.3) 24.6	21 (18.4) 26.2	65 (27.4) 35.2	84 (30.4) 34.0
角膜炎関連事象	0	0	0	0	1 (0.4) 0.4	1 (0.4) 0.3

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

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

機構は、以下のように考える。

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及び角膜炎関連事象の発現リスクについて注意喚起を行うとする申請者の説明を了承する。本剤投与により比較的高頻度に結膜炎の発現が認められているものの、認められた事象の多くは非重篤な事象であることを踏まえると、現時点で結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象を RMP の安全性検討事項に設定する必要性は低いと判断するものの、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、結膜炎関連事象及び角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、臨床現場に適宜情報提供する必要がある。

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 64 のとおりであった。

KGAL 試験の導入期の投与開始後のいずれかの時点で血中好酸球数のカテゴリー⁴⁰⁾がベースライン時よりも高くなった被験者の割合はプラセボ群 (26.8% [22/82 例]) と比較して 250 mg Q4W 群 (40.7% [33/81 例]) 及び 250 mg Q2W 群 (32.5% [40/123 例]) で高かったものの、導入期最終評価時点での好酸球数のベースラインからの平均変化量 [範囲] は 250 mg Q4W 群で 0.187 [-2.36, 2.47] × 10⁹/L、250 mg Q2W 群で 0.128 [-1.43, 2.27] × 10⁹/L、プラセボ群で -0.08 [-1.48, 0.98] × 10⁹/L といずれの群でも小さかった。

プラセボ対照併合集団における好酸球増加症の発現割合は、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。9 試験併合集団では本剤投与例 28 例に好酸球増加症が認められたが、いずれも非重篤であった。

また、好酸球性多発血管炎肉芽腫症を含む好酸球増加を伴う疾患の発現は認められなかった。

以上より、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ものの、本剤投与により血中好酸球数が増加する可能性は否定できないことから、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リスクについて注意喚起を行う予定である。

表 64 好酸球増加症の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
好酸球増加症	0	5 (0.6) 1.9	3 (0.6) 2.2	1 (0.3) 0.3	22 (1.4) 1.3	28 (1.4) 1.3
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0

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

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

機構は、以下のように考える。

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リスクについて注意喚起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、現時点で好酸球増加症を RMP の安全性検討事項に設定する必要性は低いと判断するものの、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、好酸球増加症の発現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。

7.R.3.7 CPK 増加/筋障害

申請者は、CPK 増加/筋障害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 CPK 増加/筋障害の発現状況は表 65 のとおりであった。

⁴⁰⁾ normal : 500/mL 未満、mild : 500/mL 以上 1,500/mL 未満、moderate : 1,500/mL 以上 5,000/mL 未満、severe : 5,000/mL 以上。

表 65 CPK 増加／筋障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
CPK 増加／筋障害	2 (1.2) 4.3	7 (0.8) 2.6	2 (0.4) 1.4	5 (1.4) 1.4	25 (1.6) 1.5	36 (1.8) 1.7
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
CPK 増加／筋障害	2 (2.5) 8.2	5 (4.1) 13.7	0	4 (3.5) 4.4	12 (5.1) 5.4	14 (5.1) 4.5

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

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

プラセボ対照併合集団における発現割合は、プラセボ群と比較して 250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群で数値的に高かったものの、250 mg Q4W 群及び 250 mg Q2W 群で認められた事象は筋肉痛 7 例、筋痙縮 1 例及び血中 CPK 増加 1 例でいずれも非重篤な事象であり、重症度は中等度であった筋痙縮 1 例を除き、いずれも軽度であった。筋痙縮 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったものの、本剤の投与を中止することなく回復した。なお、筋肉痛を認めた 7 例のうち、6 例は COVID-19 ワクチン接種後に認められた事象であった。また、9 試験併合集団において CPK／筋障害の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

さらに、KGAG 試験において CPK 増加／筋障害に該当しない重篤なミオパチーの発現が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったものの、筋肉痛の既往例や全身性の皮膚疼痛の合併を有する被験者であり、CPK 値やクレアチニン値に明らかな異常は認められなかった。

CPK の測定を行った KGAL 試験では、ベースライン時を含め 59 例の患者で CPK 高値が認められたが、多くは CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 の CPK 高値は 2 例に認められたが、いずれも本剤の投与を中止することなく回復していた。

以上より、本剤投与と CPK 増加／筋障害の発現に明確な関連は認められていないと考えている。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績から、本剤投与と CPK 増加／筋障害の発現に明確な関連は認められていないとする申請者の説明を了承するが、プラセボと比較して本剤群で CPK 増加／筋障害の発現割合が高い傾向が認められていることから、本剤の CPK 増加／筋障害の発現リスクについて、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。

7.R.3.8 その他の事象

申請者は、うつ病／自殺関連事象、潜在的 MACE 及び肝機能障害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、潜在的 MACE 及び肝機能障害の発現状況は表 66 のとおりであった。

表 66 うつ病/自殺関連事象、潜在的 MACE 及び肝機能障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
全体集団						
例数	161	906	486	359	1,604	1,996
総曝露期間	46.5	270.6	139.0	355.5	1,724.4	2,186.1
うつ病/自殺関連事象	1 (0.6) 2.2	7 (0.8) 2.6	3 (0.6) 2.2	3 (0.8) 0.8	24 (1.5) 1.4	28 (1.4) 1.3
潜在的 MACE	2 (1.2) 4.3	8 (0.9) 3.0	7 (1.4) 5.1	2 (0.6) 0.6	19 (1.2) 1.1	28 (1.4) 1.3
肝機能障害	4 (2.5) 8.7	9 (1.0) 3.3	3 (0.6) 2.2	12 (3.3) 3.4	48 (3.0) 2.8	64 (3.2) 3.0
日本人部分集団						
例数	81	123	82	114	237	276
総曝露期間	24.6	37.3	25.2	92.5	233.1	325.6
うつ病/自殺関連事象	0	1 (0.8) 2.7	0	0	1 (0.4) 0.4	1 (0.4) 0.3
潜在的 MACE	0	2 (1.6) 5.4	1 (1.2) 4.0	0	3 (1.3) 1.3	3 (1.1) 0.9
肝機能障害	0	1 (0.8) 2.7	3 (3.7) 12.2	1 (0.9) 1.1	8 (3.4) 3.5	9 (3.3) 2.8

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

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

うつ病/自殺関連事象について、プラセボ対照併合集団における発現割合はいずれの群も同程度であった。9 試験併合集団の本剤投与例においてうつ病/自殺関連事象を発現した 28 例のうち、重篤な事象は 3 例（うつ病 2 例、希死念慮を有するうつ病 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。

潜在的 MACE について、プラセボ対照併合集団における発現割合はいずれの群も同程度であった。9 試験併合集団の本剤投与例において潜在的 MACE を発現した 28 例のうち、重篤な事象は 4 例（心筋梗塞、心停止、感覚鈍麻、脳梗塞各 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。

肝機能障害について、プラセボ対照併合集団ではプラセボ群と比較して 250 mg Q4W 群で発現割合が高かったものの、250 mg Q2W 群では同程度であり、一貫した傾向は示されていない。9 試験併合集団の本剤投与例 64 例に認められた肝機能障害のうち、重篤な事象は 1 例（脂肪肝）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった被験者 14 例は、いずれの被験者もリスク因子（過体重又は肥満、併用薬等）を有していた。

以上より、本剤投与によるうつ病/自殺関連事象、潜在的 MACE 及び肝機能障害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臨床試験成績では、本剤投与とうつ病/自殺関連事象、潜在的 MACE 及び肝機能障害の発現に明らかな関連は認められていないが、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。

7.R.3.9 小児における安全性について

申請者は、12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児 AD 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

各併合集団の成人部分集団及び小児集団における本剤の安全性の概要は表 67 のとおりであり、成人

被験者と比較して小児被験者数が限られており結果の解釈には注意を要するものの、成人部分集団と小児部分集団の安全性の概要に明らかな違いは認められなかった。

表 67 本剤の安全性の概要（成人部分集団／小児部分集団、安全性解析対象集団）

	プラセボ対照併合集団			9 試験併合集団		
	250 mg Q4W 群	250 mg Q2W 群	プラセボ群	250 mg Q4W 投与例	250 mg Q2W 投与例	本剤投与例
成人部分集団（18 歳以上）						
例数	157	790	432	324	1,216	1,606
総曝露期間	45.2	238.0	122.5	311.8	1,264.3	1,682.3
全有害事象	82 (52.2) 282.9	439 (54.9) 290.1	237 (54.9) 308.6	203 (62.7) 128.9	858 (70.6) 164.4	1,131 (70.4) 164.3
重篤な有害事象	0	10 (1.3) 4.2	10 (2.3) 8.3	7 (2.2) 2.3	49 (4.0) 3.9	62 (3.9) 3.8
投与中止に至った有害事象	3 (1.9) 6.7	20 (2.5) 8.5	6 (1.4) 4.9	5 (1.5) 1.6	58 (4.8) 4.6	68 (4.2) 4.1
副作用	29 (18.5) 72.7	151 (18.9) 72.7	47 (10.9) 41.6	71 (21.9) 27.0	305 (25.1) 30.0	395 (24.6) 29.5
死亡	0	0	1 (0.2) 0.8	0	3 (0.2) 0.2	3 (0.2) 0.2
小児部分集団（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）						
例数	4	107	54	35	388	390
総曝露期間	1.2	32.6	16.5	43.7	460.1	503.8
全有害事象	2 (50.0) 255.4	38 (35.5) 146.7	30 (55.6) 287.4	17 (48.6) 59.8	243 (62.6) 106.4	255 (65.4) 100.9
重篤な有害事象	0	1 (0.9) 3.1	0	1 (2.9) 2.3	9 (2.3) 2.0	10 (2.6) 2.0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (2.9) 2.3	12 (3.1) 2.6	13 (3.3) 2.6
副作用	0	11 (10.3) 35.9	6 (11.1) 39.1	4 (11.4) 10.3	81 (20.9) 21.7	84 (21.5) 20.4
死亡	0	0	0	0	1 (0.3) 0.2	1 (0.3) 0.2

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

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

プラセボ対照併合集団では、成人部分集団と小児部分集団で有害事象の発現傾向に顕著な違いのある事象は認められなかった。7.R.3.2～7.R.3.7 の項で検討した事象の発現について、9 試験併合集団で好酸球増加症の発現割合が成人部分集団（本剤投与例：1.0% [16/1,606 例]）と比較して小児部分集団（本剤投与例：3.1% [12/390 例]）で高い傾向が認められたが、これら事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

以上より、本剤投与による小児 AD 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていないと考えている。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績から、本剤投与による小児 AD 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。しかしながら、臨床試験における日本人小児 AD 患者における安全性の検討は限られていることから、小児 AD 患者への本剤投与時の安全性については、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.9 の項における検討より、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。

本剤の TCS 併用試験 (KGAL 試験及び KGAD 試験) 及び単独投与試験 (KGAB 試験及び KGAC 試験) から得られた有効性及び安全性に関する成績並びに本邦における現在の治療体系 (1 項参照、AD 診療ガイドライン 2021) を踏まえ、本剤は既承認の全身療法に使用する治療薬と同様に、TCS 等の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 1 つになると考える。

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、本剤投与時には保湿外用薬の継続使用が必要である旨、及び本剤投与時には原則として 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添付文書にて行うこととする。

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 に対する全身療法に使用される既承認の生物製剤や経口 JAK 阻害薬等と同様に、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。

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である。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、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項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経口 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こと
- ・ 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こと
- ・ 本剤投与時も保湿外用薬を継続使用すること

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。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下の有効性の観点からの検討、7.R.2 項及び 7.R.3 項に記載した成績に基づく検討等を踏まえ、申請時の用法・用量から変更した以下の新たな用法・用量を設定することが適切であると説明している。なお、申請時に提案されていた投与 16 週以降の本剤 250 mg Q8W 投与の選択肢については、設定は困難と判断され、用法・用量から削除することとされた。

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び 2 週後に 1 回 500 mg、以降は 1 回 250 mg を 2 週間隔で皮下投与し、治療効果が得られた後は維持用量として 1 回 250 mg を 4 週間隔で皮下投与する。
なお、維持用量移行後、患者の状態に応じて 1 回 250 mg の 2 週間隔投与に適宜変更できる。

<導入期から治療効果が得られるまでの用法・用量について>

以下の理由から、治療の開始は、本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時のみ 500 mg）Q2W 投与とすることが適切と考える。

- KGAL 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 達成率のいずれの評価項目についても、プラセボ群と 250 mg Q2W 群及び 250 mg 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 250 mg Q2W 投与及び本剤 250 mg Q4W 投与の優越性が検証された（表 43）。
- KGAL 試験の主な有効性評価項目の成績は表 50 のとおりであり、250 mg Q2W 群及び 250 mg Q4W 群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、全ての評価項目で 250 mg Q4W 群と比較して 250 mg Q2W 群で数値的に高い傾向が認められ、特に、AD 患者の QOL に大きく影響する痒みに関する指標については、250 mg Q4W 群と比較し 250 mg Q2W 群ではより早期（投与 4 週）に改善する傾向が認められた。
- 主要な第Ⅲ相試験で導入期に救援治療を受けた、又は投与 16 週時に IGA (0/1)及び EASI-75 を達成しなかった被験者に、以降本剤 250 mg Q2W で投与したときの成績は表 54 のとおりであり、TCS 併用の有無にかかわらず、エスケープ維持期移行後も本薬の投与継続により一定の治療反応が得られた。

<治療効果が得られた後の維持用量について>

以下の理由から、250 mg Q2W 投与で治療を開始して十分な治療効果が得られた患者では、任意の時期に投与間隔を Q4W に切り替え本剤の投与を継続することにより、250 mg Q2W 投与を継続した場合と同程度の治療効果を維持することが可能と考える。

- 主要な第Ⅲ相試験において本剤投与 16 週時点で IGA (0/1)又は EASI-75 を達成し、以降本剤 250 mg Q2W 又は Q4W で投与した被験者の成績は表 53 のとおりであり、いずれの評価項目においても 250 mg Q2W/Q4W 投与例及び 250 mg Q4W/Q4W 投与例で効果が維持される傾向が認められ、導入期の用法・用量にかかわらず、導入期に十分な治療効果を達成した場合、250 mg Q4W 投与により効果が維持されることが示唆されている。
- AD 患者を対象とした海外臨床試験 5 試験¹⁵⁾から得られた 12 歳以上の小児及び成人 AD 患者の導入期の EASI スコアを用いて構築した曝露量－反応モデル（6.2.4 項参照）より推定した、投与 16 週時に EASI-75 を達成した患者に対して投与 16 週以降、本剤 250 mg Q2W 及び Q4W 投与又

はプラセボ投与を行ったときの投与 52 週時における EASI-75 達成率及び EASI-90 達成率は表 68 のとおりであり、250 mg Q2W 投与及び 250 mg Q4W のいずれの投与レジメンでも同様の有効性が得られることが示唆された。

表 68 投与 16 週時に EASI-75 を達成した被験者に対し、投与 16 週以降本剤又はプラセボを投与したときの投与 52 週時の EASI-75 及び EASI-90 達成率に関する曝露量-反応モデルに基づくシミュレーション結果

投与レジメン	EASI-75 達成率	EASI-90 達成率
250 mg Q2W	88 [81, 95]	60 [49, 70]
250 mg Q4W	80 [72, 88]	48 [38, 58]
250 mg Q8W	73 [63, 82]	41 [30, 51]
プラセボ	48 [38, 59]	22 [14, 32]

% [95%CI]

- 本剤の臨床試験において、初回及び投与 2 週時の本剤 500 mg による負荷投与後に 250 mg Q4W に切り替えて投与した成績はないものの、KGAL 試験においてプラセボに対する 250 mg Q4W (初回のみ 500 mg) 投与群の優越性が検証されていること (表 43) を踏まえると、Q2W 投与により十分な治療効果を達成した場合、16 週よりも前の時点で Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えた際の有効性は期待できる。

また、必要以上の Q2W での投与継続を避けるとともに、患者負担の軽減及び治療アドヒアランスの向上につながる可能性があることから、250 mg Q2W 投与で十分な治療効果が得られた患者では一律に投与間隔を Q4W に切り替える旨の用法・用量を設定することが適切と考える。なお、主要な第Ⅲ相試験の 250 mg Q2W/Q4W 投与例のうち、EASI-50 を維持できずエスケープ維持期に移行し 250 mg Q2W 投与を受けた被験者の多くは症状が改善する傾向を認めた⁴⁾ことから、維持用量移行後、患者の状態に応じて 250 mg Q2W 投与に適宜変更可能と考える。

機構は、以下のように考える。

十分な治療効果が得られた後の維持用量について、申請者が提示する臨床試験成績からは、250 mg Q2W 投与と 250 mg Q4W 投与のいずれにおいても同程度の治療効果の維持が可能との申請者の説明は理解可能である。一方、KGAL 試験の投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者について、二重盲検維持期における各評価項目の達成を維持した被験者の割合を検討した結果 (表 69)、250 mg Q2W/Q2W 投与例と比較して、250 mg Q4W/Q4W 投与例及び 250 mg Q2W/Q4W 投与例では、IGA (0/1)達成率の低下傾向が認められており、十分な治療効果が得られた患者においても 250 mg Q2W 投与の方がより高い治療効果が期待できる可能性がある。また、250 mg Q2W 投与例及び 250 mg Q4W 投与例における有害事象の発現状況に大きな差異はなく (7.R.3 項参照)、安全性の観点からは 250 mg Q4W 投与をより推奨すべきとの成績は得られていない。

以上を踏まえると、十分な治療効果が得られた後の維持用量として、申請者案のように一律に 250 mg Q4W 投与とする必要性は乏しく、医療現場において患者の状態や本剤による治療効果を考慮し、Q2W 投与、Q4W 投与のいずれが適切な用法・用法であるかを判断した上で、本剤投与ができる用法・用量を設定することがより適切である。

⁴⁾ KGAL 試験では、250 mg Q2W/Q4W 投与例のうち EASI-50 を維持できなかった 3 例全例において、エスケープ維持期に移行し 250 mg Q2W 投与を受けた直後から EASI スコアの改善が認められた。また、KGAB/KGAC 試験の併合データにおいて、250 mg Q2W/Q4W 投与例のうち EASI-50 を維持できなかった 3/5 例において、エスケープ維持期に移行し 250 mg Q2W 投与を受けた直後から EASI スコアの改善が認められた。

表 69 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長期投与時の有効性 (KGAL 試験、NRI)

週数	投与 16 週時に IGA (0/1)を達成した被験者における IGA (0/1)達成を維持した被験者の割合			投与 16 週時に EASI-75 を達成した被験者における EASI-75 達成を維持した被験者の割合		
	250 mg Q4W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q2W 投与例	250 mg Q4W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q2W 投与例
16 週	100 (23/23)	100 (16/16)	100 (24/24)	100 (38/38)	100 (33/33)	100 (29/29)
24 週	73.9 (17/23)	75.0 (12/16)	75.0 (18/24)	86.8 (33/38)	93.9 (31/33)	89.7 (26/29)
32 週	52.2 (12/23)	68.8 (11/16)	75.0 (18/24)	89.5 (34/38)	81.8 (27/33)	86.2 (25/29)
40 週	52.2 (12/23)	62.5 (10/16)	79.2 (19/24)	81.6 (31/38)	84.8 (28/33)	89.7 (26/29)
52 週	69.6 (16/23)	50.0 (8/16)	66.7 (16/24)	81.6 (31/38)	72.7 (24/33)	89.7 (26/29)
68 週	60.9 (14/23)	56.3 (9/16)	70.8 (17/24)	73.7 (28/38)	75.8 (25/33)	79.3 (23/29)

% (例数)、救援治療を受けた又は投与を中止した被験者並びにエスケープ維持期へ移行した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

また、Q4W 投与への切替え時期について、KGAL 試験の主要評価項目においてプラセボ投与に対する 250 mg Q4W 投与の優越性が検証され、かつ投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者では導入期の用法・用量にかかわらず本剤 250 mg Q4W 投与により効果が一定程度維持可能であることを踏まえると、申請者の説明のとおり、負荷投与終了後、十分な治療効果が得られた患者については、任意の時期に 250 mg Q4W 投与を選択することも可能である。

以上を踏まえ、負荷投与終了後、十分な治療効果が得られた患者については、患者の状態に応じて任意の時期に 250 mg Q4W 投与を選択可能な<用法・用量>として、以下を設定することが適切である。

<用法・用量>

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、レプリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び 2 週後に 1 回 500 mg、4 週以降、1 回 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4 週以降、1 回 250 mg を 4 週間隔で皮下投与することができる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.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、KGAL 試験の成績より、以下のように説明している。

KGAL 試験では、二重盲検維持期及びエスケープ維持期において自己投与⁴²⁾を行うことが推奨された。投与 16 週時にレスポナーであり二重盲検維持期に組み入れられた 103 例（250 mg Q4W/Q4W 投与例：38 例、250 mg Q2W/Q4W 投与例：33 例、250 mg Q2W/Q2W 投与例：32 例）のうち、自己投与が実施された被験者は 72 例（250 mg Q4W/Q4W 投与例：25 例、250 mg Q2W/Q4W 投与例：27 例、250 mg Q2W/Q2W 投与例：20 例）であった。また、自己投与が実施された被験者での自己投与回数（平均値±標準偏差）は 21.3±8.20 回であった。

投与 16 週時にレスポナーであった被験者集団と、その中の自己投与集団の有効性評価項目の成績は表 70 のとおりであり、自己投与集団における有効性は全体集団と大きく異なるものではなかった。

⁴²⁾ 導入期の治験薬投与は医療関係者が行い、投与 16 週時及び 18 週時の投与は医療関係者の監督の下で被験者が行い、以降は自宅での投与が推奨された。被験者が自己投与を行えない場合は、介護者による投与も可能とされた。

表 70 投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団^{a)}及び自己投与集団における投与 68 週時の有効性の比較 (KGAL 試験、NRI)

評価項目	投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団			自己投与集団 ^{b)}		
	250 mg Q4W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q2W 投与例	250 mg Q4W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q2W 投与例
IGA (0/1)達成率	60.9 (14/23)	56.3 (9/16)	70.8 (17/24)	52.9 (9/17)	58.3 (7/12)	75.0 (12/16)
EASI-75 達成率	73.7 (28/38)	75.8 (25/33)	79.3 (23/29)	68.0 (17/25)	74.1 (20/27)	84.2 (16/19)

% (例数)、救援治療を受けた又は投与を中止した被験者、エスケープ維持期へ移行した被験者、その他データが欠測となった被験者は無効とされた

- a) IGA (0/1)達成率については、投与 16 週時に IGA (0/1)を達成した被験者。EASI-75 達成率については、投与 16 週時に EASI-75 を達成した被験者
 b) 投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団のうち、自己投与を 1 回以上実施した被験者

安全性について、投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団と、その中の自己投与集団の安全性の概要は表 71 のとおりであり、自己投与集団の全投与例における注射部位反応の発現割合 (9.7% [7/72 例]) は投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団の全投与例における発現割合 (7.8% [8/103 例]) よりも数値的に高かったが、いずれも非重篤な事象であり、自己投与による安全性の懸念は認められなかった。

表 71 投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団^{a)}及び自己投与集団における安全性の概要 (KGAL 試験)

	全投与例			
	250 mg Q4W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q4W 投与例	250 mg Q2W/Q2W 投与例	自己投与集団 ^{b)}
投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団				
有害事象	82.5 (85/103)	81.6 (31/38)	75.8 (25/33)	90.6 (29/32)
重篤な有害事象	1.9 (2/103)	2.6 (1/38)	0	3.1 (1/32)
中止に至った有害事象	0	0	0	0
副作用	25.2 (26/103)	21.1 (8/38)	27.3 (9/33)	28.1 (9/32)
死亡	0	0	0	0
注射部位反応	7.8 (8/103)	5.3 (2/38)	9.1 (3/33)	9.4 (3/32)
自己投与集団 ^{b)}				
有害事象	81.9 (59/72)	84.0 (21/25)	74.1 (20/27)	90.0 (18/20)
重篤な有害事象	2.8 (2/72)	4.0 (1/25)	0	5.0 (1/20)
中止に至った有害事象	0	0	0	0
副作用	27.8 (20/72)	28.0 (7/25)	25.9 (7/27)	30.0 (6/20)
死亡	0	0	0	0
注射部位反応	9.7 (7/72)	4.0 (1/25)	11.1 (3/27)	15.0 (3/20)

% (例数)

- a) IGA (0/1)達成率については、投与 16 週時に IGA (0/1)を達成した被験者。EASI-75 達成率については、投与 16 週時に EASI-75 を達成した被験者
 b) 投与 16 週時にレスポnderであった被験者集団のうち、自己投与を 1 回以上実施した被験者

機構は、以下のように考える。

臨床試験の成績から、本剤自己投与時の有効性及び安全性について現時点で特段の問題は示唆されていないものの、自己投与について、医師がその必要性を慎重に検討し、患者自身で確実に投与できるための教育訓練を実施するとともに、本剤投与によるリスクと対処法を患者が理解したことを確認した上で、実施することが適切である。また、アナフィラキシー／過敏症関連事象等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止するとともに、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及び安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における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 項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、専門協議において議論したい。

7.R.9 小児開発について

申請者は、本剤の小児開発について、6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 未満の中等症から重症の AD 患者を対象とした臨床試験を実施中である。

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、6 カ月以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 未満の中等症から重症の AD 患者に対する本薬の開発意義はあり、当該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 5.3.5.1.4）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。本品目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。また、製造販売後の調査等においては、本品目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																		
IGA スコア	<p>皮疹に関する医師の全般評価で、以下の基準に基づく5段階の評価スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>グレード</th> <th>定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>消失</td> <td>変色は薄く残っている；紅斑又は硬結／丘疹がない；滲出／痂皮がない；浮腫がない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>ほぼ消失</td> <td>かろうじて認知できる程度の硬結／丘疹を伴う薄いピンクの紅斑の痕があり、滲出／痂皮がない；浮腫がない</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>軽症</td> <td>丘疹を伴う薄いピンクの紅斑及び触診により認知できる浮腫があり、滲出／痂皮がない；わずかな硬結がある</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>中等症</td> <td>ピンクから赤い紅斑、明らかな浮腫、丘疹及び硬化形成がある；わずかに滲出／痂皮がある場合がある；触知できる硬結がある</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>重症</td> <td>深紅／明赤色の紅斑、顕著な隆起、明らかに盛り上がった丘疹及び硬化形成、及び滲出／痂皮がある；顕著な硬結がある</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	グレード	定義	0	消失	変色は薄く残っている；紅斑又は硬結／丘疹がない；滲出／痂皮がない；浮腫がない	1	ほぼ消失	かろうじて認知できる程度の硬結／丘疹を伴う薄いピンクの紅斑の痕があり、滲出／痂皮がない；浮腫がない	2	軽症	丘疹を伴う薄いピンクの紅斑及び触診により認知できる浮腫があり、滲出／痂皮がない；わずかな硬結がある	3	中等症	ピンクから赤い紅斑、明らかな浮腫、丘疹及び硬化形成がある；わずかに滲出／痂皮がある場合がある；触知できる硬結がある	4	重症	深紅／明赤色の紅斑、顕著な隆起、明らかに盛り上がった丘疹及び硬化形成、及び滲出／痂皮がある；顕著な硬結がある
スコア	グレード	定義																	
0	消失	変色は薄く残っている；紅斑又は硬結／丘疹がない；滲出／痂皮がない；浮腫がない																	
1	ほぼ消失	かろうじて認知できる程度の硬結／丘疹を伴う薄いピンクの紅斑の痕があり、滲出／痂皮がない；浮腫がない																	
2	軽症	丘疹を伴う薄いピンクの紅斑及び触診により認知できる浮腫があり、滲出／痂皮がない；わずかな硬結がある																	
3	中等症	ピンクから赤い紅斑、明らかな浮腫、丘疹及び硬化形成がある；わずかに滲出／痂皮がある場合がある；触知できる硬結がある																	
4	重症	深紅／明赤色の紅斑、顕著な隆起、明らかに盛り上がった丘疹及び硬化形成、及び滲出／痂皮がある；顕著な硬結がある																	
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）を乗じ、合計したスコア。最小値0、最大値72																		
痒み NRS スコア	痒みを評価する0~10の11段階からなる患者選択式水平尺度であり、0は「痒みがない」、10が「想像しうる中で最悪の痒み」を示す。24時間以内で最も程度の悪かった痒みを最も表している数字を選ぶことにより得られるスコア																		
IGA (0/1)達成率	IGA スコアが0又は1かつベースラインから2ポイント以上の改善を達成した被験者の割合																		
EASI-50/75/90達成率	EASI スコアがベースラインから50/75/90%以上減少した被験者の割合																		
痒み NRS スコア ≥ 4 改善達成率	ベースライン時のNRS スコアが4ポイント以上の被験者において、所定の時点にベースラインから4ポイント以上の改善を達成した被験者の割合																		

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。

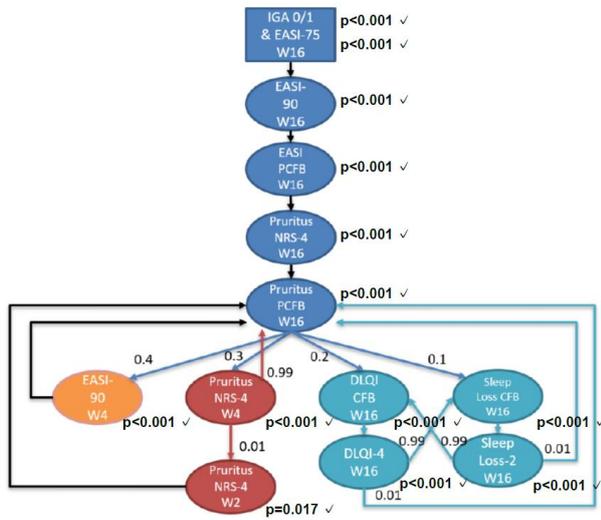
項目	定義
アナフィラキシー／過敏症関連事象	SMQ：アナフィラキシー反応（狭域）、過敏症（狭域）、血管浮腫（狭域）
注射部位反応	HLT：注射部位反応。ただし、以下のPTを除く。 PT：注射部位関節不快感、注射部位関節滲出液、注射部位関節紅斑、注射部位関節感染、注射部位関節の炎症、注射部位関節運動障害、注射部位関節痛、注射部位関節腫脹、注射部位関節熱感
感染症	SOC：感染症および寄生虫症
日和見感染症（狭義）	PT：口腔アスペルギルス症、脳アスペルギルス症、播種性アスペルギルス症、アスペルギルス性髄膜炎、中咽頭アスペルギルス症、細菌性血管腫症、肝臓紫斑病、脾臓紫斑病、全身性バルトネラ症、ざんごう熱、プラストミセス症、皮膚プラストミセス症、播種性プラストミセス症、プラストミセス菌性精巣上体炎、プラストミセス菌性骨髄炎、肺プラストミセス症、カンピロバクター性敗血症、カンジダ性眼内炎、カンジダ性骨髄炎、カンジダ性肺炎、カンジダ性網膜炎、カンジダ性敗血症、脳カンジダ症、カンジダ性心内膜炎、真菌性食道炎、消化器カンジダ症、肝カンジダ症、肝脾カンジダ症、カンジダ性髄膜炎、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、中咽頭カンジダ症、腹膜炎カンジダ症、脾カンジダ症、全身性カンジダ、コクシジオイデス性脳炎、コクシジオイデス症、皮膚コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症、コクシジオイデス性髄膜炎、クリプトコッカス皮膚感染、クリプトコッカス性真菌血症、クリプトコッカス髄膜炎、クリプトコッカス症、播種性クリプトコッカス症、クリプトコッカス胃腸炎、喉頭クリプトコッカス症、クリプトコッカス性髄膜炎、神経クリプトコッカス症、骨クリプトコッカス症、クリプトコッカス性肺炎、クリプトスポリジウム性胆道感染、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性十二指腸炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性消化管感染、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、サイトメガロウイルス肝炎、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス性単核症、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍、サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎、サイトメガロウイルス性心筋炎、サイトメガロウイルス性腎炎、サイトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性膵炎、サイトメガロウイルス性心膜炎、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス性尿路感染、サイトメガロウイルス血症、播種性サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス感染再燃、B型肝炎再活性化、水痘脳炎、水痘髄膜炎、エルズバグ症候群、ヘルペス性大腸炎、ヘルペス性胃炎、ヘルペス性食道炎、ヘルペス性敗血症、単純ヘルペス気管支炎、単純ヘルペス性大腸炎、単純ヘルペス脳炎、単純ヘルペス性胃炎、単純ヘルペス肝炎、単純ヘルペス髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜脊髄炎、単純ヘルペス性壊死性網膜炎、単純ヘルペス性食道炎、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス性敗血症、単純ヘルペスウイルス血症、内臓単純ヘルペス、ヘルペス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜脳炎、ヘルペス性髄膜脊髄炎、ヘルペス性ウイルス肺炎、口腔帯状疱疹、播種性水痘、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染、水痘後脳炎、陰部帯状疱疹、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、

	<p>帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、帯状疱疹性壊死性網膜炎、耳帯状疱疹、帯状疱疹性咽頭炎、帯状疱疹再燃、壊死性ヘルペス性網膜炎、眼帯状疱疹、水痘性角膜炎、水痘帯状疱疹性敗血症、肺ヒストプラズマ症、急性肺ヒストプラズマ症、慢性肺ヒストプラズマ症、ヒストプラズマ性心内膜炎、ヒストプラズマ症、皮膚ヒストプラズマ症、播種性ヒストプラズマ症、ヒストプラズマ性髄膜炎、ヒストプラズマ性心膜炎、ヒストプラズマ性網膜炎、JC ウイルスによる顆粒細胞障害、ポリオマウイルス関連腎症、進行性多巣性白質脳症、WU ポリオマウイルス感染、レジオネラ菌感染、レジオネラ菌肺炎、ボンティアック熱、播種性リーシュマニア症、内臓リーシュマニア症、皮膚リステリア症、リステリア性脳炎、リステリア性敗血症、リステリア菌性髄膜炎、微生物類感染、脳ノカルジア症、皮膚ノカルジア症、ノカルジア性敗血症、ノカルジア症、肺ノカルジア症、非定型マイコバクテリア下気道感染、非定型マイコバクテリア性リンパ節炎、非定型マイコバクテリア肺炎、非定型マイコバクテリア性心膜炎、ハンセン病、境界群、ウシ結核、播種性マイコバクテリア・アビウムコンプレックス感染、ハンセン病、未定型群、ハンセン病、らい腫型、ハンセン病、マイコバクテリア性腹膜炎、マイコバクテリア・アビウムコンプレックス免疫再構築疾患、ハンセン病、類結核型、1 型らい反応、2 型らい反応、黒色菌糸症脳膿瘍、シュドアレシェリア性敗血症、播種性ムコール症、肺ムコール症、鼻脳型ムコール症、播種性パラコキシジオイデス症、パラコキシジオイデス感染、肺パラコキシジオイデス症、ペニシリウム感染、ニューモシスチス・イロベチイ感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害、移植後リンパ増殖性障害、サルモネラ性大動脈炎、サルモネラ菌性関節炎、サルモネラ菌性髄膜炎、サルモネラ菌性骨髄炎、パラチフス、サルモネラ菌性肺炎、サルモネラ性菌血症、サルモネラ性敗血症、腸チフス熱、赤痢菌性敗血症、皮膚スポロトリコーシス、播種性スポロトリコーシス、肺スポロトリコーシス、スポロトリコーシス、播種性糞線虫症、脳トキソプラズマ症、播種性トキソプラズマ症、トキソプラズマ性眼感染、トキソプラズマ性髄膜炎、トキソプラズマ性心筋炎、トキソプラズマ性肺炎、シャーガス心筋症、トリパノソーマ性髄膜炎、子宮頸部結核、結核性骨盤内炎症性疾患、副腎結核、骨結核、脈絡膜結核結節、結核性結膜炎、皮膚結核、播種性 BCG 感染、播種性結核、耳結核、精巣上体結核、肺外結核、免疫再構築炎症反応群関連結核、腸結核、関節結核、リンパ節結核、男性生殖器結核、結核性髄膜炎、食道結核、口腔結核、結核性心膜炎、結核性腹膜炎、結核性前立腺炎、肺結核腫、肺結核、腎結核、結核性卵管炎、珪肺結核、脾臓結核、甲状腺結核、結核疹、中枢神経系結核腫、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、中枢神経系結核性膿瘍、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性胸膜炎、結核性腱鞘炎</p>
日和見感染症（広義）	<p>日和見感染（狭義）及び以下の PT。</p> <p>PT：アスペルギルス感染、アスペルギルス検査、アスペルギルス検査陽性、気管支肺アスペルギルス症、アスペルギルス性副鼻腔炎、バルトネラ検査、バルトネラ検査陽性、バルトネラ症、カンピロバクター感染、カンピロバクター検査陽性、カンジダ感染、カンジダ検査、カンジダ検査陽性、粘膜皮膚カンジダ症、呼吸器モニリア症、尿路カンジダ症、クリプトコッカス検査、クリプトコッカス検査陽性、クリプトスポリジウム感染、クリプトスポリジウム性胃腸炎、サイトメガロウイルス検査、サイトメガロウイルス検査陽性、無症候性ウイルス性肝炎、慢性 B 型肝炎、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、B 型肝炎、B 型肝炎抗原、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎コア抗原、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 DNA 測定、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 e 抗原、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎ウイルス検査、B 型肝炎ウイルス検査陽性、A 型肝炎、輸血後肝炎、ウイルス性肝炎、投薬中断後肝炎、慢性 C 型肝炎、C 型肝炎、C 型肝炎 RNA、C 型肝炎 RNA 変動、C 型肝炎 RNA 増加、C 型肝炎 RNA 陽性、C 型肝炎ウイルスコア抗原、C 型肝炎ウイルス検査、C 型肝炎ウイルス検査陽性、ヘルペス性状湿疹、ヘルペス眼感染、単純ヘルペス、単純ヘルペス検査陽性、単純ヘルペス再燃、ヘルペスウイルス感染、ヘルペスウイルス検査異常、眼部単純ヘルペス、水痘ウイルス検査、水痘ウイルス検査陽性、水痘帯状疱疹ウイルス感染、推定眼ヒストプラズマ症候群、BK ポリオマウイルス検査陽性、JC ポリオマウイルス検査陽性、CSF 中 JC ウイルス検査陽性、抗 JC ウイルス抗体指数、BK ウイルス感染、ヒトポリオマウイルス感染、JC ウイルス感染、JC ポリオマウイルス検査、ポリオマウイルス検査、ポリオマウイルス検査陽性、ポリオマウイルス血症、レジオネラ検査、レジオネラ検査陽性、リーシュマニア症、リステリア血症、リステリア検査、リステリア検査陽性、リステリア症、ノカルジア検査陽性、敗血症性心筋症、真菌性膿瘍、アルテルナリア感染、真菌性関節炎、真菌性胆道感染、中枢神経系真菌感染、脳真菌感染、真菌性脳炎、硬結性紅斑、真菌性眼感染、真菌血症、中枢神経系真菌性膿瘍、真菌性心内膜炎、真菌性迷路炎、真菌性筋炎、真菌性腹膜炎、真菌性咽頭炎、真菌性網膜炎、真菌性敗血症、真菌性肝感染、真菌性乳様突起炎、真菌性髄膜炎、真菌性眼内炎、真菌性心筋炎、真菌性口腔咽頭炎、真菌性骨髄炎、真菌性中耳炎、真菌性肺炎、寄生虫性肺炎、真菌性心膜炎、黒色菌糸症、真菌性肺炎、肺トリコスポロン症、真菌性副鼻腔炎、真菌性脾感染、全身性真菌症、非定型マイコバクテリア感染、非定型マイコバクテリア検査陽性、マイコバクテリア性疾患キャリアー、マイコバクテリア感染、マイコバクテリア・アビウム・アブセサス感染、マイコバクテリア・アビウムコンプレックス感染、マイコバクテリア・ケロナエ感染、マイコバクテリア・フォルチュイウム感染、マイコバクテリア・ヘモフィルム感染、マイコバクテリア・カンサシイ感染、らい菌検査陽性、マイコバクテリア・マリヌム感染、マイコバクテリア検査、マイコバクテリア検査陽性、マイコバクテリア・ウルセランス感染、マイコバクテリア重複感染、アレシェリア症、フサリウム感染、ムコール症、シュドアレシェリア感染、スケドスポリウム感染、ペニシリウム検査陽性、血中 β-D-グルカン、血中 β-D-グルカン異常、血中 β-D-グルカン増加、肺拡散能検査、肺拡散能検査値低下、ゴモリメテナミン銀染色、ニューモシスチス検査陽性、エプスタイン・バーウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス感染、リンパ増殖性障害、リンパ増殖性障害、寛解期、口腔内毛様白斑症、サルモネラ検査陽性、サルモネラ症、赤痢菌感染、赤痢菌検査陽性、糞線虫症、トキソプラズマ血清学的検査、トキソプラズマ血清学的検査陽性、トキソプラズマ症、アメリカ・トリパノソーマ症、トリパノソーマ血清学的検査陽性、トリパノソーマ症、インターフェロン γ 応答測定、インターフェロン γ 応答測定陽性、結核菌群検査、結核菌群検査陽性、ツベルク</p>

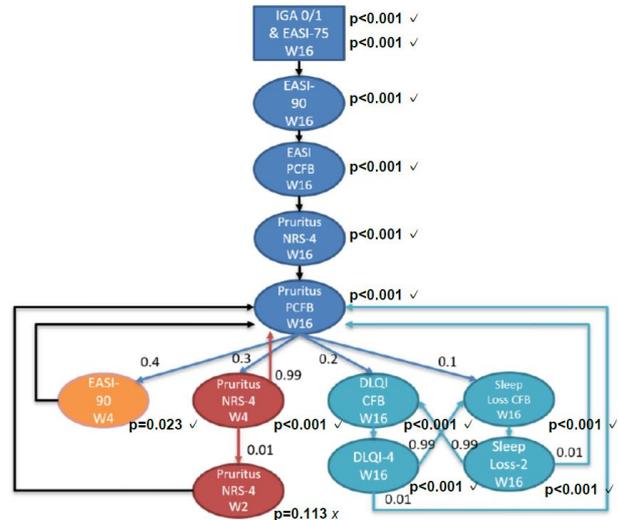
	リン反応、ツベルクリン反応偽陰性、ツベルクリン反応陽性、ビブリオ検査陽性、ビブリオ・バルニフィカス感染
皮膚感染症	HLT：皮膚組織および軟部組織感染 PT：蜂巣炎、膿痂疹性湿疹、毛包炎、ブドウ球菌皮膚感染、ブドウ球菌性蜂巣炎、せつ、丹毒、皮膚真菌感染
带状疱疹	PT：口腔带状疱疹、播種性水痘、播種性水痘带状疱疹ウイルス感染、播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染、水痘後脳炎、陰部带状疱疹、带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜炎、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、带状疱疹再燃、壊死性ヘルペス性網膜炎、眼带状疱疹、水痘性角膜炎、水痘带状疱疹性敗血症
単純ヘルペスウイルス感染症	PT：水痘脳炎、水痘髄膜炎、エルスバーク症候群、ヘルペス性大腸炎、ヘルペス性胃炎、ヘルペス性食道炎、ヘルペス性敗血症、単純ヘルペス気管支炎、単純ヘルペス性大腸炎、単純ヘルペス脳炎、単純ヘルペス性胃炎、単純ヘルペス肝炎、単純ヘルペス髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜脳炎、単純ヘルペス性髄膜脊髄炎、単純ヘルペス性壊死性網膜炎、単純ヘルペス性食道炎、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス性敗血症、単純ヘルペスウイルス血症、内臓単純ヘルペス、ヘルペス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜脳炎、ヘルペス性髄膜脊髄炎、ヘルペスウイルス肺炎、ヘルペス性状湿疹、ヘルペス眼感染、単純ヘルペス、単純ヘルペス検査陽性、単純ヘルペス再燃、ヘルペスウイルス感染、ヘルペスウイルス検査異常、眼部単純ヘルペス
寄生虫感染	HLT：糸虫感染、蠕虫感染 NEC、線虫感染、吸虫感染
悪性腫瘍	SMQ：悪性腫瘍
NMSC	PT：皮膚有棘細胞癌、ボーエン病、基底細胞癌、基底扁平上皮癌、皮膚基底有棘細胞癌、扁平上皮癌、皮膚癌、皮膚上皮内癌、ケラトアカントーマ、再発皮膚有棘細胞癌、口唇扁平上皮癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、陰茎扁平上皮癌
NMSCを除く悪性腫瘍	NMSCを除いた悪性腫瘍
結膜炎関連事象	PT：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、巨大乳頭結膜炎
角膜炎関連事象	PT：角膜炎、アトピー性角結膜炎、アレルギー性角膜炎、潰瘍性角膜炎、春季カタル
好酸球増加症	PT：好酸球増加症、アレルギー性好酸球増加症、好酸球数異常、好酸球数増加、好酸球百分率増加
うつ病／自殺関連事象	SMQ：自殺／自傷 SMQ：うつ病（自殺／自傷を除く）
潜在的 MACE	SMQ：心筋梗塞（狭域） HLT：心室性不整脈および心停止、冠動脈疾患 NEC、虚血性冠動脈障害、中枢神経系血管障害 NEC、中枢神経系出血および脳血管性損傷、一過性脳血管発作、会話および言語障害、錯感覚および異常感覚、意識障害 NEC PT：心突然死、突然死
肝機能障害	SMQ：肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）、非感染性肝炎（広域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）、肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）
CPK 増加／筋障害	PT：血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋炎、筋挫傷、筋損傷、筋肉痛、筋障害、筋痙縮、筋骨格痛

臨床試験における主要評価項目及び副次評価項目の解析に関して、グラフィカルアプローチを用いた多重性を調整した解析が行われた。グラフィカルアプローチの詳細は下図のとおりであった。

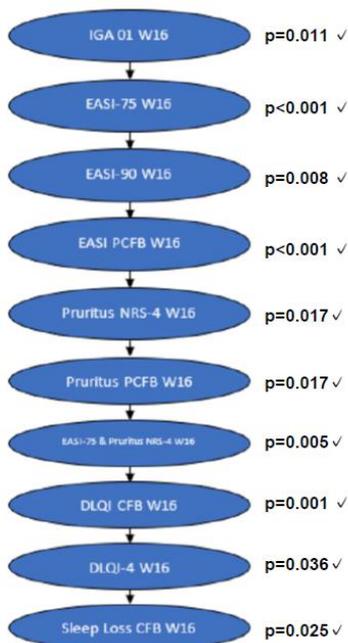
<KGAB 試験>



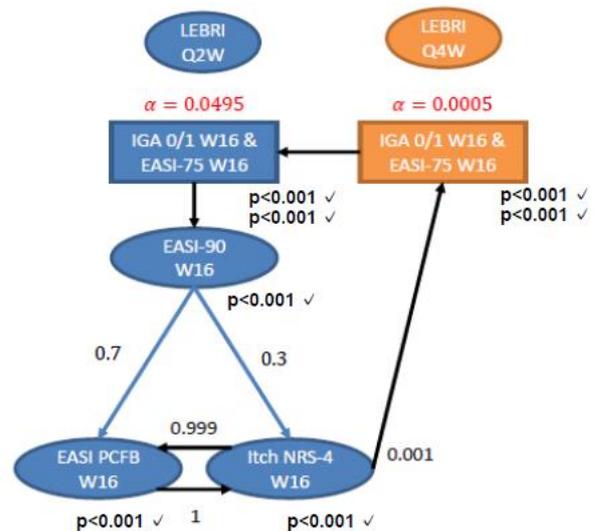
<KGAC 試験>



<KGAD 試験>



<KGAL 試験>



CFB = change from Baseline; DLQI = Dermatology Life Quality Index; DLQI-4 = 4 point or greater improvement in DLQI, among participants with a Baseline score of at least 4; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = 75% decrease from Baseline in EASI; EASI-90 = 90% decrease from Baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; IGA 0/1 = IGA score of 0 or 1 with a 2-point or greater reduction from Baseline; NRS = numeric rating scale; PCFB = percentage change from Baseline; Pruritus NRS-4 = 4 point or greater improvement in Pruritus NRS, among participants with a Baseline score of at least 4; Sleep Loss-2 = 2 point or greater improvement in Sleep-Loss, among participants with a Baseline score of at least 2; W = week.

黒矢印及び添え字は、配分する有意水準の割合を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいてエンドポイントが統計学的に有意であったことを示す。ストップシンボルはエンドポイントが統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター、同皮下注 250 mg シリンジ
[一 般 名] レプリキズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 3 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) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量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支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤の 250 mg Q2W 投与と 250 mg Q4W 投与で有効性の顕著な差はないものの、KGAL 試験において長期投与時の有効性の維持は 250 mg Q2W 投与の方が良好である傾向もみられること、また実臨床では患者状態に応じた適切な用法・用量の選択が行われることが重要となることから、用法・用量は、機構案の設定とすることが適切であると考えられる。
- 本剤の安全性プロファイルを踏まえ、AD に対する既承認の生物製剤と同様に、製造販売後の調査の実施や安全対策を講じる必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤の用法・用量は、「通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、レプリキズマブ (遺伝子組換え) として初回及び 2 週後に 1 回 500 mg、4 週以降、1 回 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4 週以降、1 回 250 mg を 4 週間隔で皮下投与することができる。」と設定することが適切と判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.8 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 72 に示す安全性検討事項を設定すること、表 73 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 72 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 73 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	該当なし	・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 74 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 74 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	本剤初回投与から最大 104 週間
予定症例数	400 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、悪性腫瘍 ・患者背景（年齢、体重、AD の重症度、診断時期、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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果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

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び 2 週後に 1 回 500 mg、4 週以降、~~後から 16 週後までは~~1 回 250 mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4 週以降、以降は維持用量として 1 回 250 mg を 4 週間隔で皮下投与することができる。~~なお、16 週後以降、患者の状態に応じて 1 回 250 mg の 2 週間隔もしくは 8 週間~~

~~隔の投与に適宜変更できる。~~

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AD 診療ガイドライン 2018/2021	—	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018/2021 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 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会 編
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸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 _{0-14 day}	AUC from time 0 to day14	投与開始時点から投与 14 日時までの 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
AUC _{τ,ss}	AUC over a dosing interval at steady-state	定常状態の投与間隔における AUC
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CDR	Complementarity determining region	相補性決定領域
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリドデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
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
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
C _{avg,ss}	Average concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{max,ss}	Cmax at steady state	定常状態における C _{max}
C _{trough}	Minimum concentration over a dosing interval	最低血清中濃度
C _{trough,ss}	C _{trough} at steady state	定常状態における C _{trough}
EC ₅₀	Drug concentration that produces 50% of maximum effect	最大効果の 50%を示す濃度
EFD 試験	Embryo-fetal development study	胚・胎児発生に関する試験
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ

略語	英語	日本語
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	Human <i>ether-a-go-go</i> related gene	—
HLT	High level term	高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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）
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-13R α 1/ α 2	IL-13 receptor α 1/ α 2	IL-13 受容体 α 1/ α 2 サブユニット
IL-4R α 1	IL-4 receptor α	IL-4 受容体 α サブユニット
ITT	Intention to treat	—
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
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
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
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
250 mg Q2W 群	—	導入期に本剤 250 mg（初回及び投与 2 週時は 500 mg）を Q2W で 16 週間皮下投与した群
250 mg Q4W 群	—	導入期に本剤 250 mg（初回のみ 500 mg）を Q4W で 16 週間皮下投与した群
250 mg Q2W/ Q2W 投与例	—	250 mg Q2W 群の後、二重盲検維持期又はエスケープ維持期において本剤 250 mg を Q2W で皮下投与した集団
250 mg Q2W/ Q4W 投与例	—	250 mg Q2W 群の後、二重盲検維持期において本剤 250 mg を Q4W で皮下投与した集団（エスケープ維持期に移行した場合、本剤 250 mg を Q2W で皮下投与した）
250 mg Q4W/ Q4W 投与例	—	250 mg Q4W 群の後、二重盲検維持期において本剤 250 mg を Q4W で皮下投与した集団（エスケープ維持期に移行した場合、本剤 250 mg を Q2W で皮下投与した）
MI	Multiple imputation	多重補完
mITT	Modified ITT	—
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル

略語	英語	日本語
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完
NRS	Numeric rating scale	数値評価スケール
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PPND 試験	Pre- and postnatal developmental study	出生前及び出生後の発生及び母胎の機能に関する試験
PT	Preferred term	基本語
PUVA	Psoralen ultraviolet A	—
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
QxW	—	X 週間間隔
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
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 inhibitor	カルシニューリン阻害外用薬
TCS	Topical corticosteroid	ステロイド外用薬
TGF	Transforming growth factor	トランスフォーミング増殖因子
t _{max}	Time to maximum concentration	最高血清中濃度到達時間
V ₂	Volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V _d	Volume of distribution	分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution at the terminal phase after SC administration	皮下投与時の消失相の見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
ノンレスポonder	—	導入期に救援治療を受けた被験者又は投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 のいずれも達成しなかった被験者
プラセボ / 250 mg Q2W 投与例	—	導入期にプラセボを投与した後、二重盲検維持期又はエスケープ維持期において本剤 250 mg を Q2W で皮下投与した集団
レスポonder	—	導入期に救援治療を受けず、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	イブグリース皮下注 250 mg オートインジェクター、同皮下注 250 mg シリンジ
本薬	—	レブリキズマブ（遺伝子組換え）

※生物製剤の一般名については、「（遺伝子組換え）」を省略して記載した。