イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況 2
1.5.1.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量 2
1.5.1.2　申請効能以外での開発状況 2
1.5.1.2.1　本邦においてアトピー性皮膚炎の小児開発が必要と判断した理由 3
1.5.1.2.2　本邦における開発計画の概要 3
1.5.1.2.3　レブリキズマブの小児開発についての欧米規制当局との合意及びその概要 6
1.5.1.2.4　小児用製剤の開発予定等 6

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レブリキズマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、インターロイキン（interleukin：IL）-13に高い親和性で結合する IgG4（Immunoglobulin G4）モノクローナル抗体である。レブリキズマブは IL-13 に結合することにより、IL-13 受容体複合体（IL-4 受容体 α サブユニット/IL-13 受容体 α1 サブユニット）を介した IL-13 シグナル伝達を特異的に阻害する（Okragly et al. 2021）。

本薬は、Tanox, Inc（Tanox 社）によって創薬され、Tanox 社が 2006 年 [redacted] 月に米国で第 1 相試験を開始した。2007 年 [redacted] 月に Genentech, Inc（Genentech 社）が Tanox 社を買収し、ホジキン病を対象とする第 1 相、第 2 相試験を実施した[redacted]。2009 年 [redacted] 月に Hoffmann-La Roche Ltd（Roche 社）が Genentech 社を子会社化した後も、喘息、慢性閉塞性肺疾患、及び特発性肺線維症を対象として臨床試験を継続した[redacted]。一方、Roche 社は 2016 年 5 月、アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を対象とした安全性を検討するための第 2 相試験を完了した。

2017 年 [redacted] 月、Dermira, Inc（Dermira 社）は、Roche 社及び Genentech 社との間でライセンス契約を締結し、本薬の AD 及びその他の疾患を対象とした、世界的かつ独占的な開発権及び販売権を取得した。

国内では、中外製薬株式会社が 2011 年 [redacted] 月に Roche 社から喘息を対象とした本薬の開発権及び販売権に関するライセンスを取得した。その後、中外製薬株式会社は Roche 社の実施する喘息及び特発性肺線維症を対象とする臨床試験に参加したが、[redacted]、本薬の国内での開発権及び販売権は中外製薬株式会社から Dermira 社に返還された。

2019 年、Dermira 社は、AD を対象とする本薬の安全性及び有効性を評価するための第 2 相用量反応試験を完了し、2019 年 11 月に第 3 相試験を開始した。なお、Dermira 社は、2019 年 6 月、Almirall, S.A.（Almirall 社）に対し、欧州での本薬の AD 及びその他の特定の疾患を対象とする開発権及び販売権を付与している。

その後、2020 年 2 月にイーライリリー・アンド・カンパニーが Dermira 社を買収して欧州以外でのレブリキズマブの開発権及び販売権を取得し、本薬の AD を対象とする第 3 相試験を継続した。AD を対象としたこれらの第 3 相試験に日本が参加していなかったことから、2021 年 3 月に日本イーライリリー株式会社が青少年及び成人の中等症から重症の AD 患者を対象とした国内第 3 相試験を開始した。

本薬は米国でイーライリリー・アンド・カンパニーが 20[redacted] 年 [redacted] 月に、欧州では Almirall 社が 2022 年 10 月に中等症から重症の AD を対象として承認申請した。2023 年 9 月時点でいずれの国又は地域においても承認されていない。

起源又は発見の経緯及び開発の経緯は主に第 2.5.1 項に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容等の記載場所を示す。また、申請時点における開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起源又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1	製品開発の根拠
申請製剤、品質の概略	2.3	品質に関する概括資料
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価
臨床試験の概略	2.5.3 2.5.4 2.5.5	臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本薬の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

1.5.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量、並びに申請効能以外での開発状況

1.5.1.1　申請製剤、予定する効能又は効果、用法及び用量

これまでに得られた品質に関する試験成績、非臨床試験成績、並びに実施した臨床試験成績に基づく有効性及び安全性を評価した結果、本薬の AD 治療に対するベネフィットとリスクのバランスは良好であると考えたため、皮下注 250 mg オートインジェクター、及び皮下注 250 mg シリンジの 2 製剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

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 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、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。

1.5.1.2　申請効能以外での開発状況

2023 年 9 月現在、AD 以外での開発は実施していない。

本製造販売承認申請は、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児を対象としているが、6 ヵ月以上 12 歳未満、並びに 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（以下、小児集団）に対するレブリキズマブの用法及び用量設定、並びに小児集団における有効性及び安全性を検討する目的で国際共同第 3 相試験（J2T-MC-KGBI 試験、以下、KGBI 試験）、及び KGBI 試験に参加した被験者を対象とした国際共同長期継続投与試験（J2T-MC-KGBJ 試験、以下、KGBJ 試験）を実施中であり、日本も参加している。

1.5.1.2.1　本邦においてアトピー性皮膚炎の小児開発が必要と判断した理由

AD 患者の治療では、皮膚バリア機能の障害と免疫活性の異常を改善するため、外用療法の保湿剤及び外用ステロイド（topical corticosteroids：TCS）が世界的に広く使われている。中等症から重症の患者に対して、効力が中等度以下の TCS では十分に症状を抑えることができないことがあり、効力が強い TCS を使用する必要があるが、長期間投与することで効果の減弱や皮膚萎縮、皮膚線条、毛細血管拡張、ざ瘡、酒さ様皮膚炎などを引き起こすことがある（Hengge et al. 2006）。また、小児 AD 患者の親の約 70%～80%が TCS の副作用に懸念を示しており、コンプライアンスの低下にもつながっている（［NICE］ 2021）。

日本では、主にタクロリムスが TCS に対する代替又は補助的な治療として用いられてきた。特に、TCS による治療が推奨されない又は推奨できない場合や、顔や皺襞などのデリケートな部位で TCS を頻回に投与できない場合に有用である。しかし、血中濃度が高くなり腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、びらんのある皮膚への使用は禁忌とされている（プロトピック添付文書, 2021）。近年 AD の適応を取得したヤヌスキナーゼ阻害剤の外用薬であるデルゴシチニブも、経皮吸収が増加するため、びらん面への塗布を避ける必要がある。また、用法・用量を超えた塗布での経皮吸収量増加により全身性に影響を来す可能性があることが示されている（コレクチム添付文書, 2022）。

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 に示されている薬物療法のうち、小児 AD 患者全般に適用できるのは抗炎症外用薬を用いた「寛解導入療法」及び「寛解の維持」に限定され、全身療法は寛解導入療法として効果不十分な 16 歳以上の最重症の患者のみに、短期間のシクロスポリンの使用が認められている（佐伯 他 2021; ネオーラル添付文書, 2022）。最近、新たに 12 歳以上に適用可能な経口 JAK 阻害薬（ウパダシチニブ、アブロシチニブ）が承認され、治療選択肢が増えたものの、12 歳未満の小児 AD 患者に対する全身療法治療薬は承認されていない。

小児 AD 患者に対する現在の治療では、治療の不成功、有害事象、薬剤の長期投与が制限されている等の問題点があり、標準治療で効果不十分な小児 AD 患者が存在する。これらの患者は総じて難治性である。難治性である中等症から重症の小児 AD 患者では、皮膚に関連した症状及びかゆみに加えて、アレルギー疾患、精神面への影響、その他の全身性の慢性疾患を併発することもあり、患者のクオリティオブライフに影響する。

近年、AD に対する新たな作用機序の抗炎症外用薬、全身療法の治療薬が複数承認されているが、難治性の小児 AD 患者で使用可能な薬剤は限られ、特に 12 歳未満の難治性 AD 患者に対する治療選択肢に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

このような背景から日本も小児集団を対象とした国際共同第 3 相試験（KGBI 及び KGBJ 試験）に参加し、有効性及び安全性の結果に基づくレブリキズマブの薬事承認を取得することができれば、本邦の小児アトピー性皮膚炎患者に対する治療選択肢を増やすことができると考える。

1.5.1.2.2　本邦における開発計画の概要

KGBI 及び KGBJ 試験の概略を表 1.5-2 及び表 1.5-3 に示す。KGBI 及び KGBJ 試験は、それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月（受付番号：[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月（受付番号：[redacted]）に治験計画届を提出済である。

表 1.5-2 KGBI 試験の概略

標題：中等症から重症の 6 ヵ月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象に、レブリキズマブの有効性、安全性、及び薬物動態を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験
開発の相：第 3 相
目的：小児集団におけるレブリキズマブの有効性及び安全性を評価する。
試験デザインの概略： 小児患者を対象にレブリキズマブの有効性、安全性、及び薬物動態を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験である。
対象集団： 中等症から重症の AD を有しており、既存の外用治療が効果不十分又は不耐性である小児患者を対象とした。
投与群及び投与期間： すべての組入れ基準に従い適格と判断された被験者は、[redacted] の比で、レブリキズマブ又はプラセボ投与群に無作為に割り付けられる。レブリキズマブ投与群は、以下の通り被験者の体重に基づく。 ● [redacted] ➢ [redacted] ➢ [redacted] ● [redacted] ➢ [redacted] ➢ [redacted] ● [redacted] ➢ [redacted] ➢ [redacted] 各被験者の各治験期間を通した全体の合計期間を以下に示す。 ● [redacted] ● [redacted] ● [redacted] ● [redacted]
目標症例数： 約 300 例の小児アトピー性皮膚炎被験者（コホート 1：6 歳以上 18 歳未満の被験者を約 [redacted] 例、コホート 2：6 か月以上 6 歳未満の被験者を [redacted] 例）を組み入れる。

略号：AD = アトピー性皮膚炎、Q2W = 2 週ごと、Q4W = 4 週ごと

表 1.5-3 KGBJ 試験の概略

標題： 中等症から重症の 6 ヵ月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象に、レブリキズマブの長期の安全性及び有効性を評価する多施設共同長期継続第 III 相試験
開発の相：第 3 相
目的：小児集団におけるレブリキズマブの長期の安全性及び有効性を評価する。
試験デザインの概略： 小児患者を対象にレブリキズマブの長期の安全性及び有効性を評価する多施設共同長期継続第 3 相試験である。
対象集団： 先行試験（KGBI 試験）にて、[redacted]試験を完了した被験者を対象とした。
投与群及び投与期間： すべての被験者がレブリキズマブ投与群に割り付けられる。用法・用量は、以下の通り、KGBI 試験で割り付けられた投与群に基づく。 ● KGBI 試験にて、[redacted]でレブリキズマブ投与群に割り付けられた被験者： ➢ [redacted] ➢ [redacted] ● KGBI 試験にて、[redacted]でプラセボ投与群に割り付けられた被験者： ➢ [redacted] ➢ [redacted] ➢ [redacted] ● KGBI 試験にて、[redacted]でレブリキズマブ投与群に割り付けられた被験者： ➢ [redacted] ● KGBI 試験にて、[redacted]でプラセボ投与群に割り付けられた被験者： ➢ [redacted] ➢ [redacted] ➢ [redacted] ● KGBI 試験にて、[redacted]でレブリキズマブ投与群に割り付けられた被験者： ➢ [redacted] ● KGBI 試験にて、[redacted]でプラセボ投与群に割り付けられた被験者： ➢ [redacted] ➢ [redacted] ➢ [redacted] 各被験者の各治験期間を通した全体の合計期間を以下に示す。 ● 投与期間：[redacted] ● [redacted]
目標症例数： KGBI 試験を完了し、継続移行する被験者として約 250 例の組み入れを予定する。

略号：Q2W = 2 週ごと、Q4W = 4 週ごと、Q8W = 8 週ごと

1.5.1.2.3　レブリキズマブの小児開発についての欧米規制当局との合意及びその概要

レブリキズマブの AD を対象とした小児開発は、米国の Pediatric Study Plan（PSP）及び欧州の Peadiatric Investigational Plan（PIP）が規制当局とそれぞれ合意されている。2023 年 9 月時点で合意されている PSP 及び PIP の概要を表 1.5-4 に示す。

表 1.5-4　レブリキズマブのアトピー性皮膚炎に対する PSP 及び PIP の概要

		PSP（米国）	PIP（欧州）
対象年齢（及び体重）		[redacted]	1) 6 ヵ月以上 12 歳未満 2) 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 未満 3) 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上
対象外		[redacted]	6 ヵ月未満の乳児
臨床試験	対象年齢 1), 2)	[redacted]	J2T-MC-KGBI（DRM06-AD13）
	対象年齢 3)	[redacted]	J2T-DM-KGAB（DRM06-AD04） J2T-DM-KGAC（DRM06-AD05） J2T-DM-KGAD（DRM06-AD06） J2T-DM-KGAE（DRM06-AD17）
タイムライン		[redacted]	2025 年 4 月までに完了予定 [b]
規制当局との合意時期		20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月

略号：AD = アトピー性皮膚炎、PIP = Paediatric Investigational Plan、PSP = Pediatric Study Plan
a: 20[redacted]年[redacted]月に承認申請を行った
b: 3) 12 歳以上、18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の小児について、2022 年 10 月に承認申請を行った

1.5.1.2.4　小児用製剤の開発予定等

KGBI 及び KGBJ 試験で、[redacted]には[redacted]回に[redacted]を投与する計画である。したがって、[redacted]がある。

試験項目		[redacted]	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
品質に関する試験			[redacted]												
非臨床試験	毒性														
	薬理														
	ADME														
臨床試験	第 1 相試験		KGAZ 試験 8 -------- 2												
	第 2 相試験									KGAF 試験 1 ---------- 5					
	第 3 相試験											KGAD 試験 2 ---------- 9 KGAB 試験 9 ---------- 5 KGAC 試験 10 ---------- 4 KGAA 試験 6 ---------- 継続中 KGAE 試験 2 ---------- 6	KGAL 試験 3 ———— 継続中		

———— 国内における試験

- - - - - - - - 外国における試験

[redacted]

図 1.5-1　　レブリキズマブの開発の経緯図（申請時）

【参考文献】

Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):1-15. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.010

[NICE] National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline [CG57]: Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. March 2021. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571009/
Guidance. Accessed 05 Jan 2023.

Okragly A, Ryuzoji A, Daniels M, Patel C, Benschop R. Comparison of the affinity and in vitro activity of lebrikizumab, tralokinumab, and cendakimab. *Experimental Dermatology.* 2021;30(S2):41.

コレクチム[添付文書]. 日本たばこ産業株式会社; 2022; 6.

佐伯 秀久, 大矢 幸弘, 古田 淳一 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021. 日皮会誌. 2021;131(13): 2691-2777.
Available at: https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/ADGL2021_220216.pdf. Accessed 05 Jan 2023.

ネオーラル[添付文書]. ノバルティスファーマ株式会社; 2022; 2.

プロトピック[添付文書]. マルホ株式会社; 2021; 12.

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 1
1.6.2　外国における添付文書 1

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

2023 年 9 月時点でレブリキズマブ製剤（以下、本剤）が承認されている国はない。本剤は米国及び欧州において承認申請中である。

1.6.2　外国における添付文書

本剤の企業中核データシートの原文を添付する。

Lebrikizumab: Core Data Sheet

2頁目から最終頁までは非公表のため削除

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

最新の添付文書を参照すること

1.7　同種同効品一覧表

レブリキズマブ（遺伝子組換え）は、インターロイキン（interleukin：IL）-13 に高い親和性で結合する IgG4（Immunoglobulin G4）モノクローナル抗体である。本剤の同種同効品として、本邦において既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能又は効果として承認されている抗体製剤である「トラロキヌマブ」、「デュピルマブ」、並びにヤヌスキナーゼ阻害剤である「ウパダシチニブ水和物」、「アブロシチニブ」、及び「バリシチニブ」を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター イブグリース皮下注 250mg シリンジ	アドトラーザ皮下注 150mg シリンジ	デュピクセント皮下注 300mg シリンジ デュピクセント皮下注 300mg ペン デュピクセント皮下注 200mg シリンジ
一般名	レブリキズマブ（遺伝子組換え）	トラロキヌマブ（遺伝子組換え）	デュピルマブ（遺伝子組換え）
会社名	日本イーライリリー株式会社	レオファーマ株式会社	サノフィ株式会社
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	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎	300mg ペン、300mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 ○アトピー性皮膚炎 ○結節性痒疹 ○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る） 200mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 ○アトピー性皮膚炎
添付文書改訂日	-	2023 年 9 月改訂	2023 年 9 月改訂

販売名	サイバインコ錠 50mg サイバインコ錠 100mg サイバインコ錠 200mg	リンヴォック錠 45mg リンヴォック錠 30mg リンヴォック錠 15mg リンヴォック錠 7.5mg	オルミエント錠 4mg オルミエント錠 2mg
一般名	アブロシチニブ	ウパダシチニブ水和物	バリシチニブ
会社名	ファイザー株式会社	アッヴィ合同会社	日本イーライリリー株式会社
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	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○関節症性乾癬 ○X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 ○強直性脊椎炎 ○アトピー性皮膚炎 ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） アトピー性皮膚炎 ○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る） ○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）
添付文書改訂日	2023 年 7 月改訂	2023 年 6 月改訂	2022 年 11 月改訂

最新の添付文書を参照すること

＊2023年９月改訂（第２版）
2022年12月作成（第１版）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃にて保存
有効期間：３年

ヒト抗ヒトIL－13モノクローナル抗体
トラロキヌマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

アドトラーザ®皮下注150mgシリンジ

Adtralza® S.C. Injection

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	30400AMX00450
販売開始	2023年９月

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		１シリンジ（１mL）中の分量
有効成分	トラロキヌマブ（遺伝子組換え）[注1)]	150mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	６mg
	氷酢酸	0.3mg
	塩化ナトリウム	５mg
	ポリソルベート80	0.1mg

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。セルバンク構築時にウシ血液由来成分（アルブミン）を使用している。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～黄色の澄明又は乳白光を呈する液（注射剤）
pH	5.0～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤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用いること。［17.1.1、17.1.2、17.1.3 参照］

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

8.2 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。また、患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。本剤はIL-13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。

9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者

本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	５％以上	５％未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染（上咽頭炎、咽頭炎を含む）、結膜炎	
注射部位	注射部位反応（紅斑、疼痛、腫脹等）（11.7%）	
血液及びリンパ系障害		好酸球増加症
眼障害		アレルギー性結膜炎、角膜炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与30分前を目安に冷蔵庫から取り出し、外箱から出さずに、室温に戻しておくこと。

14.1.2 溶液が濁ったり、変色したり、粒子がみられた場合及びシリンジに損傷や汚染がみられた場合には、本剤は使用しないこと。

14.1.3 注射の準備ができるまで本剤の針キャップを外さないこと。針キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、大腿部、腹部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周りを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に圧痛、損傷、挫傷又は瘢痕のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

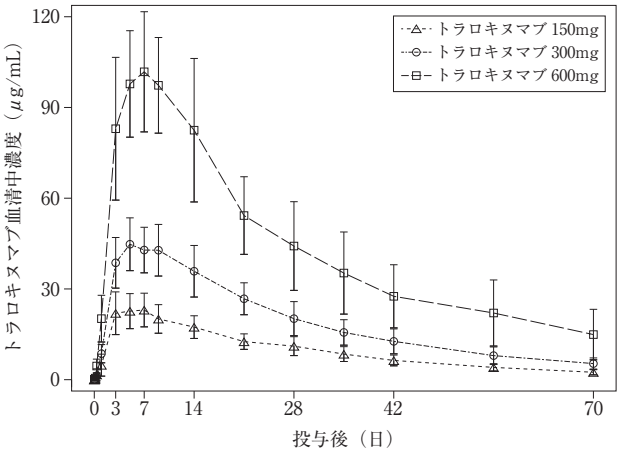
第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験3試験（単独投与試験2試験及び併用投与試験1試験）で本剤の投与を受けたアトピー性皮膚炎患者の5.0%が抗薬物抗体（ADA）陽性であり（本剤投与前陽性例を含む）、1.0%で中和抗体が認められた。ADAの発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかでない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤150mg[注2)]、300mg又は600mgを単回皮下投与したときのトラロキヌマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

本剤150mg[注2)]、300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	Cmax（μg/mL）	Tmax（day）	$AUC_{0-\infty}$（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）
150[注2)]（8例）	24.4±5.5	6.0（3.0-7.0）	752±183	20.0±2.1
300（8例）	45.6±8.9	5.0（5.0-9.0）	1501±383	20.9±2.8
600（8例）	105±21	7.1（3.0-9.1）	3641±1328	24.6±7.3

算術平均±標準偏差、Tmaxは中央値（最小値-最大値）

注2）本剤の承認用量は初回600mg、その後は1回300mgを2週間隔。

16.1.2 反復投与

日本人アトピー性皮膚炎患者に、本剤300mg（初回のみ600mg）を2週に1回（Q2W）で16週間反復皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は114.6±48.6μg/mLであった[2)]。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析により推定された中央コンパートメントの分布容積（V_C）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_P）はそれぞれ2.7L及び1.4Lであり、半減期は22日であった。また、母集団薬物動態解析により推定された皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは76%であった[3)]。

16.4 代謝

トラロキヌマブはペプチド及びアミノ酸に分解と推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相単独投与試験（ECZTRA1試験）

Medium potency（日本の分類でミディアム～ストロングクラス）以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分、又は安全性上の理由等からステロイド外用薬が推奨されない、中等度から重度[注3)]の成人アトピー性皮膚炎患者802例（日本人患者127例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を実施した。本剤300mg（初回のみ600mg）又はプラセボをQ2Wで16週間投与した[注4)]。主要評価項目である投与後16週時点でのIGA 0/1達成率[注5)]及びEASI-75達成率[注6)]において、本剤300mg Q2W投与群はプラセボ投与群に比べ統計的に有意な改善効果を示した[4)]。

国際共同第Ⅲ相単独投与試験の成績

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注7)]
16週	IGA 0/1達成率	15.8（95/601）	7.1（14/197）	8.6［4.1, 13.1］0.002
	EASI-75達成率	25.0（150/601）	12.7（25/197）	12.1［6.5, 17.7］<0.001

%（例数）

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンダーとした

投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ31.1%（602例中187例）及び29.6%（196例中58例）であった。本剤Q2W投与群の主な副作用は、アトピー性皮膚炎5.5%、注射部位反応3.8%、結膜炎3.7%であった。［5.1 参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相併用投与試験（ECZTRA3試験）

Medium potency（日本の分類でミディアム～ストロングクラス）以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な中等度から重度[注3)]の成人アトピー性皮膚炎患者380例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、本剤300mg（初回のみ600mg）又はプラセボをQ2Wで16週間投与した[注4)]。主要評価項目である投与後16週時点でのIGA 0/1達成率[注5)]及びEASI-75達成率[注6)]において、本剤300mg Q2W投与群はプラセボ投与群に比べ統計的に有意な改善効果を示した[5)]。

海外第Ⅲ相併用投与試験の成績

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注7)]
16週	IGA 0/1達成率	38.9（98/252）	26.2（33/126）	12.4［2.9, 21.9］0.015
	EASI-75達成率	56.0（141/252）	35.7（45/126）	20.2［9.8, 30.6］<0.001

%（例数）

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンダーとした

投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ43.3%（252例中109例）及び27.0%（126例中34例）であった。本剤Q2W投与時の主な副作用は、結膜炎9.1%、注射部位反応6.7%、上咽頭炎6.7%、上気道感染4.0%であった。［5.1 参照］

17.1.3 国内第Ⅲ相併用投与試験（ECZTRA8試験）

Medium potency（日本の分類でミディアム～ストロングクラス）以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な中等度から重度[注3]の成人アトピー性皮膚炎の日本人の患者106例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、本剤300mg（初回のみ600mg）又はプラセボをQ2Wで16週間投与した[注4]。主要有効性評価項目とした投与後16週時点でのIGA 0/1達成率[注5]及びEASI-75達成率[注6]において、本剤300mg Q2W投与群はプラセボ投与群に比べ改善傾向を示した[6]。

国内第Ⅲ相併用投与試験の成績

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］[注8]
16週	IGA 0/1 達成率	32.1（17/53）	26.4（14/53）	5.7［−11.2, 22.5］
	EASI-75達成率	71.7（38/53）	56.6（30/53）	15.1［−2.9, 33.0］

%（例数）

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンダーとした

投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ26.4%（53例中14例）及び15.1%（53例中８例）であった。本剤Q2W投与時の主な副作用は、注射部位反応9.4%、注射部位紅斑5.7%であった。［5.1参照］

注3）IGAスコアが３以上、EASIスコアが16以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上、及びそう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が４点以上

注4）投与期間中は保湿外用剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注5）IGAスコアが０（消失）又は１（ほぼ消失）を達成した患者の割合

注6）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

注7）地域とベースライン時の疾患重症度を層別因子として、プラセボ投与群との差はMantel-Haenszel法、p値はCochran-Mantel-Haenszel検定により算出した

注8）ベースライン時の疾患重症度を層別因子として、プラセボ投与群との差はMantel-Haenszel法により算出した

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラロキヌマブは、ヒトIgG4モノクローナル抗体で、２型サイトカインであるIL-13と結合し、IL-13とIL-13受容体のα1及びα2サブユニットとの相互作用を阻害する[7]。IL-13は、IL-13Rα1/IL-4Rα受容体複合体を介しシグナルを伝え、炎症反応を刺激し、そう痒発生に寄与し、正常皮膚のバリア機能に必要な蛋白の産生を阻害する。

18.2 薬理作用

18.2.1 IL-13によるシグナル伝達に対する阻害作用

トラロキヌマブは、*in vitro*でIL-13に結合し、アトピー性皮膚炎の病態に関与しているIL-13による各種炎症性メディエーター及びIgE産生並びに皮膚バリアマーカーの減少などを抑制した[7]。

18.2.2 抗炎症作用

トラロキヌマブは、*in vivo*でマウス及びカニクイザルを用いた病態モデルにおいて抗炎症作用を示した[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）
Tralokinumab（Genetical Recombination）

本　　質：トラロキヌマブは、ヒトインターロイキン-13に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。トラロキヌマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トラロキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）２本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）２本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

20.3 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で保存し、14日以内に使用すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

150mg/１mL×２シリンジ

23. 主要文献

1）社内資料：健康な日本人成人被験者を対象とした単回投与試験（MI-CP224）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2）

2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独投与試験の薬物動態（ECZTRA1試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2）

3）社内資料：母集団薬物動態解析（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.3）

4）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独投与試験（ECZTRA1試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）

5）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相TCS併用投与試験（ECZTRA3試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）

6）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相TCS併用投与試験（ECZTRA8試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）

7）社内資料：効力を裏付ける薬理試験（2022年12月23日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

レオ ファーマ株式会社 カスタマーコールセンター
〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-105
TEL 0120-89-0056

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年３月６日付）に基づき、2024年３月末日までは、投薬は１回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

レオ ファーマ株式会社
東京都千代田区神田神保町1-105

最新の添付文書を参照すること

**2023年９月改訂（第６版、用量変更）
*2023年６月改訂（第５版、効能変更）

日本標準商品分類番号
87449

貯　　法：凍結を避け、２～８℃にて保存
有効期間：36箇月

	300mgペン	300mgシリンジ	200mgシリンジ
承認番号	30200AMX00926	23000AMX00015	30500AMX00261
販売開始	2020年11月	2018年４月	－

DUPIeL02

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体
デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

デュピクセント® 皮下注300mgペン
デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ
デュピクセント® 皮下注200mgシリンジ

DUPIXENT® S.C. Injection　（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

DUPIXENT®　sanofi　REGENERON

1. 警告
本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
**3.1 組成

販売名		デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
成分		１製剤（２mL）中の分量	１製剤（２mL）中の分量	１製剤（1.14mL）中の分量
有効成分	デュピルマブ（遺伝子組換え）注1)	300mg	300mg	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	5.4mg	3.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg	1.0mg	0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	10.5mg	12.01mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	2.6mg	1.50mg
	氷酢酸	0.3mg	0.3mg	0.19mg
	精製白糖	100mg	100mg	57.00mg
	ポリソルベート80	4 mg	4 mg	2.28mg

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

**3.2 製剤の性状

販売名	デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）		
pH	5.6～6.2		
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）		

**4. 効能又は効果
300mgペン、300mgシリンジ
既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
○アトピー性皮膚炎注)
○結節性痒疹
○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）注)
○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）注)
200mgシリンジ
既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患
○アトピー性皮膚炎注)
注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意
〈アトピー性皮膚炎〉
**5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤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用いること。［17.1.1-17.1.3 参照］
5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。
〈結節性痒疹〉
*5.4「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いること。［17.1.4 参照］
*5.5 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。
〈気管支喘息〉
5.6 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
5.7 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する２型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の２型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］
5.8 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
5.9 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

**6. 用法及び用量
〈アトピー性皮膚炎〉
通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

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

5kg以上15kg未満：1回200mgを4週間隔

15kg以上30kg未満：1回300mgを4週間隔

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

60kg以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈気管支喘息〉

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

**7.2 200mgシリンジと300mgシリンジ又は300mgペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mgを投与する際には200mgシリンジを使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。[11.1.1 参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

8.6 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

**8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者自ら又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

8.9 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

**9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

低出生体重児、新生児及び生後6カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎

	5％以上	5％未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
＊ 皮膚および皮下組織障害		発疹	
＊ その他		発熱、関節痛	血清病、血清病様反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

＊＊14.1.1 投与前に300mgシリンジ及び300mgペンは45分以上、200mgシリンジは30分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

＊＊14.2.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

＊＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

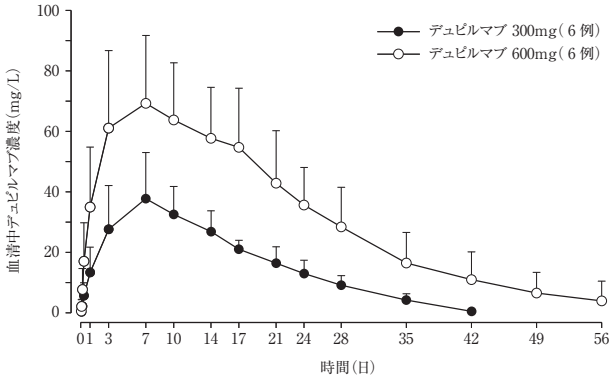
本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6％、約2％及び約1％、12～17歳はそれぞれ約16%、約3％及び約5％、並びに生後6カ月～11歳はそれぞれ約2％、0％及び約1％であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8％、約1％及び約3％、気管支喘息患者では、それぞれ約5％、約2％及び約2％、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5％、約2％及び約3％であった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約4％、約2％及び約1％であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度0.6%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（mg/L）	t_{max} 注1)（day）	AUC_{last}（mg・day/L）	$t_{1/2z}$ 注2)（day）
300（6例）	38.3±15.3	7.01（6.99-10.00）	700±234	5.13±1.42
600（6例）	70.1±24.1	7.00（3.00-7.02）	1780±699	8.77±5.18

（平均値±標準偏差）
注1）中央値（最小値-最大値）
注2）血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

＊16.1.2 反復投与（成人）

アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者（成人）に本剤300mgを隔週で反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を効能別に示す[2,6～8)]（日本人及び外国人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

効能	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
アトピー性皮膚炎	219	73.3±40.0	16
結節性痒疹	65	60.2±34.7	24
気管支喘息	544	69.0±37.8	24
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	142	80.2±35.3	24

＊＊16.1.3 反復投与（小児）

小児のアトピー性皮膚炎患者に本剤を反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を示す[5)]（日本人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

体重	用量	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
60kg以上	300mg Q2W	3	90.1±26.2	16
30kg以上60kg未満	200mg Q2W	14	62.5±29.7	16
15kg以上30kg未満	300mg Q4W	7	86.6±29.9	16
5kg以上15kg未満	200mg Q4W	3	95.7±38.6	16

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

16.1.4 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。
母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験（成人）

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症[注1)]のアトピー性皮膚炎（AD）患者740例（日本人患者117例を含む）を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回（Q2W）又は毎週1回（QW）、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った[注2)]。ベースラインの医師による全般評価（IGA）スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注3)]及びEASI-75達成率[注4)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[3)]。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注3）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注4）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績（成人）

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注5), 注6)]
16週	IGA≦1達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 ［16.3, 36.3］ <0.0001
	EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 ［35.7, 55.7］ <0.0001
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 ［28.5, 49.7］
52週	IGA≦1達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 ［12.8, 32.3］
	EASI-75達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 ［30.1, 50.7］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 ［24.2, 45.1］
日本人部分集団		**Q2W群**	**プラセボ群**	**プラセボ群との差［95%信頼区間］**
16週	IGA≦1達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 ［−13.2, 41.7］
	EASI-75達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 ［12.5, 65.0］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 ［−7.82, 48.5］
52週	IGA≦1達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 ［−7.78, 46.5］
	EASI-75達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 ［−2.15, 52.3］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 ［−12.5, 44.0］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした。

注5）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表中に表示）

注6）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注7）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W群での副作用は33.6%（37/110例）に、プラセボ群の副作用は28.6%（90/315例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%であった。［5.1 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験（成人）

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等[注1)]からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症[注2)]のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した[注3)]。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注4)]及びEASI-75達成率[注5)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[4)]。

注1）ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注2）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注3）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注4）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注5）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績（成人）

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注6), 注7)]
IGA≦1達成率	37.9 (85/224)	10.3 (23/224)	27.7 ［20.2, 35.2］ <0.0001
EASI-75達成率	51.3 (115/224)	14.7 (33/224)	36.6 ［28.6, 44.6］ <0.0001
そう痒NRS≧4点改善達成率[注8)]	40.8 (87/213)	12.3 (26/212)	28.6 ［20.7, 36.5］
日本人部分集団	**Q2W群**	**プラセボ群**	**プラセボ群との差［95%信頼区間］**
IGA≦1達成率	19.4 (7/36)	2.9 (1/35)	16.6 ［−6.36, 38.8］
EASI-75達成率	25.0 (9/36)	0.0 (0/35)	25.0 ［2.16, 46.5］
そう痒NRS≧4点改善達成率[注8)]	25.0 (8/32)	0.0 (0/34)	25.0 ［1.35, 47.6］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした。

注6）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注7）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注8）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W群での副作用は28.8%（66/229例）に、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%であった。［5.1 参照］

** 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（生後6カ月以上18歳未満の小児）

日本の分類でミディアムからストロングクラスのステロイド外用薬で効果不十分な、生後6カ月以上18歳未満の中等症から重症[注1)]の日本人AD患者62例を対象に、ステロイド外用剤

に上乗せしてベースライン時の体重に応じて以下の用法・用量で本剤又はプラセボを16週間、盲検下で投与した[注2)]。

・体重５kg以上15kg未満：１回200mgを４週に１回（Q4W）
・体重15kg以上30kg未満：１回300mgをQ4W
・体重30kg以上60kg未満：投与１日目に初回用量400mg、その後200mgをQ2W
・体重60kg以上：投与１日目に初回用量600mg、その後300mgをQ2W

ベースライン時のEASIスコアは25.2±6.8であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のEASI-75達成率[注3)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P値：0.0304）改善効果を示した[5)]。

注1）IGAスコアが３以上、EASIスコアが16以上、体表面積に占めるAD病変の割合が10%超、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が４点以上（12歳以上18歳未満）、痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が４点以上（６歳以上12歳未満）、又は掻破／痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が４点以上（生後６カ月以上６歳未満）

注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注3）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国内第Ⅲ相併用療法試験の成績（小児）

日本人集団	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注4)]
EASI-75達成率	43.3（13/30）	18.8（6/32）	25.1［3.26, 46.90］0.0304

%（例数）

注4）層別因子（ベースライン時で生後６カ月以上６歳未満、６歳以上12歳未満かつIGAスコアが３、６歳以上12歳未満かつIGAスコアが４、12歳以上）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定

また、投与後52週時点（非盲検延長期）における本剤群のEASI-75達成率は62.9%であった。

投与16週までの本剤群での副作用は16.7%（５/30例）、プラセボ群では9.4%（３/32例）に認められ、本剤群の主な副作用はアレルギー性結膜炎6.7%であった。［5.1 参照］

〈結節性痒疹〉

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

日本の分類でウィークからベリーストロングのステロイド外用薬で効果不十分[注1)]な、又はステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の結節性痒疹[注2)]患者151例（日本人患者16例を含む）を対象に、本剤300mgを２週に１回（Q2W）、又はプラセボを24週間投与した。主要評価項目である投与後24週時点のWI-NRSスコア[注3)]がベースラインから４点以上改善した患者の割合において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善を示した[6)]。

注1）ステロイド外用薬を２週間使用しても最悪のそう痒スコア（WI-NRSスコア）が週平均で７以上、両脚、両腕又は体幹の少なくとも２つの体表面領域に合計20か所以上の結節性痒疹の病変（IGA PN-Sスコアが３又は４相当）を有する患者

注2）次の所見に基づき診断；６週間以上の持続する慢性そう痒がある、繰り返し掻く病歴又は徴候がある、多発性の限局性／全身性痒疹の結節性皮膚病変がある

投与後24週時点の有効性の成績（ITT集団）

評価項目	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注4)]
WI-NRS≧４点改善達成率[注3)]	60.0（45/75）	18.4（14/76）	42.7（27.76, 57.72）<0.0001
IGA PN-S（０又は１）達成率[注3)]	48.0（36/75）	18.4（14/76）	28.3（13.41, 43.16）

注3）WI-NRSスコア（０-10点のスケールで評価される過去24時間の最悪のそう痒の程度の週平均）；IGA PN-Sスコア（０-４点のスケールで評価される結節性痒疹の病期に関する医師による全般評価）
WI-NRSスコア、IGA PN-Sスコアはスコアの減少が改善を意味する。

注4）アトピーの既往の有無、外用ステロイド薬又は外用カルシニューリン阻害薬の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表示）

本剤群での副作用は14.7%（11/75例）、プラセボ群では13.3%（10/75例）に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位反応4.0%であった。［5.4 参照］

〈気管支喘息〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例[注1)]（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg[注2)]又は300mg[注2)]、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による３日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率[注3)]及び12週時点のFEV_1の変化量[注4)]で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した[7)]。

注1）ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した。

注2）投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注3）52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注4）投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV_1のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

全体集団	300mg群（633例）	プラセボ群（321例）
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数(回)	343	342
年間増悪発生率（回/人・年）	0.560	1.092
年間増悪発生率[注5)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.524［0.450, 0.611］	0.970［0.810, 1.160］
プラセボ群との比[注5)]［95%信頼区間］p値[注5)]	0.540［0.430, 0.680］<0.0001	
日本人部分集団	**300mg群（41例）**	**プラセボ群（17例）**
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数(回)	17	21
年間増悪発生率（回/人・年）	0.423	1.238
年間増悪発生率[注5)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.309［0.139, 0.687］	1.232［0.502, 3.025］
プラセボ群との比[注5)]［95%信頼区間］	0.251［0.072, 0.874］	

注5）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与12週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差[注6)] ［95%信頼区間］ p値[注6)]	0.13 ［0.08, 0.18］ <0.0001	
日本人部分集団	**300mg群**	**プラセボ群**
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与12週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差[注6)] ［95%信頼区間］	0.17 ［−0.04, 0.37］	

平均値±標準偏差（例数）

注6）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との比[注7)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.805（181）	0.779（83）	1.149 ［0.747, 1.767］
	150/μL以上 300/μL未満	0.475（175）	0.845（95）	0.557 ［0.350, 0.888］
	300/μL以上 500/μL未満	0.496（136）	1.393（68）	0.366 ［0.225, 0.596］
	500/μL以上	0.413（141）	1.486（74）	0.287 ［0.184, 0.449］
FeNO	25ppb未満	0.639（317）	0.863（144）	0.792 ［0.572, 1.098］
	25ppb以上 50ppb未満	0.489（186）	1.183（97）	0.442 ［0.282, 0.693］
	50ppb以上	0.485（124）	1.444（75）	0.305 ［0.188, 0.494］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681（149）	0.792（83）	0.817 ［0.511, 1.307］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535（156）	1.344（74）	0.420 ［0.275, 0.641］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616（164）	1.008（84）	0.685 ［0.424, 1.106］
	449IU/mL以上	0.402（157）	1.291（77）	0.375 ［0.232, 0.606］

回/人・年（例数）

注7）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差[注8)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37 （176）	0.11±0.41 （83）	0.09 ［−0.01, 0.18］
	150/μL以上 300/μL未満	0.22±0.45 （168）	0.22±0.36 （90）	−0.00 ［−0.10, 0.10］
	300/μL以上 500/μL未満	0.36±0.39 （131）	0.17±0.39 （66）	0.18 ［0.07, 0.30］
	500/μL以上	0.50±0.45 （135）	0.22±0.41 （73）	0.30 ［0.19, 0.42］
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37 （309）	0.17±0.36 （141）	0.03 ［−0.04, 0.10］
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40 （182）	0.18±0.37 （94）	0.12 ［0.03, 0.21］
	50ppb以上	0.59±0.51 （113）	0.20±0.48 （73）	0.39 ［0.26, 0.52］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36 （143）	0.19±0.39 （78）	0.05 ［−0.04, 0.14］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38 （151）	0.23±0.40 （73）	0.05 ［−0.05, 0.15］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47 （156）	0.08±0.31 （83）	0.26 ［0.15, 0.36］
	449IU/mL以上	0.39±0.49 （154）	0.24±0.46 （76）	0.13 ［0.01, 0.25］

平均値±標準偏差（例数）

注8）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV_1値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg群での副作用は22.6%（143/632例）に、プラセボ群では14.0%（45/321例）に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。［5.7 参照］

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注1)]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間２週に１回（Q2W）（Q2W群）又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで４週に１回（Q4W）投与（Q2W-Q4W群）、若しくはプラセボを52週間投与した。３つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群（Q2W群及びQ2W-Q4W群）はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）[8)]。

注1）両側鼻茸スコアが５以上（各鼻孔スコアは２以上）、鼻閉重症度スコアが２以上で週平均が１を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状を有する患者

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（ITT集団）

評価項目			本剤併合群[注6)]（295例）	プラセボ群（153例）
投与後24週時点	鼻茸スコア[注2)]	投与前[注3)]	6.18	5.96
		変化量[注4)]	−1.71	0.10
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−1.80 ［−2.10, −1.51］	
	鼻閉重症度[注2)]	投与前[注3)]	2.46	2.38
		変化量[注4)]	−1.25	−0.38
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−0.87 ［−1.03, −0.71］	
	LMKスコア[注2)]	投与前[注3)]	18.12	17.65
		変化量[注4)]	−5.21	−0.09
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−5.13 ［−5.80, −4.46］	
	UPSIT[注2)]	投与前[注3)]	13.53	13.78
		変化量[注4)]	9.71	−0.81
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	10.52 ［8.98, 12.07］	

評価項目			本剤 Q2W群 (150例)	本剤 Q2W-Q4W群 (145例)	プラセボ群 (153例)
投与後52週時点	鼻茸スコア[注2]	投与前[注3]	6.07	6.29	5.96
		変化量[注4]	−2.24	−2.06	0.15
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	−2.40 [−2.77, −2.02]	−2.21 [−2.59, −1.83]	
	鼻閉重症度[注2]	投与前[注3]	2.48	2.44	2.38
		変化量[注4]	−1.35	−1.48	−0.37
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	−0.98 [−1.17, −0.79]	−1.10 [−1.29, −0.91]	
	LMKスコア[注2]	投与前[注3]	18.42	17.81	17.65
		変化量[注4]	−6.83	−5.60	0.11
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	−6.94 [−7.87, −6.01]	−5.71 [−6.64, −4.77]	
	UPSIT[注2]	投与前[注3]	13.46	13.60	13.78
		変化量[注4]	9.53	9.99	−0.77
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5]	10.30 [8.50, 12.10]	10.76 [8.95, 12.57]	

注2）鼻茸スコア（0－8点）; 鼻閉重症度（0－3点）; LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（0－24点）; UPSIT（University of Pennsylvania smell identification test）（0－40点）
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。
注3）平均値
注4）調整平均
注5）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。
注6）Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W群での副作用は24.2%（36/149例）、Q2W-Q4W群では27.7%（41/148例）、プラセボ群では22.0%（33/150例）に認められ、本剤Q2W群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

＊18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである[9]。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した[9]。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）
Dupilumab（Genetical Recombination）
本　　質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219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152,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

＊＊22. 包装

〈デュピクセント皮下注300mgペン〉
2mL×1本
〈デュピクセント皮下注300mgシリンジ〉
2mL×1本
〈デュピクセント皮下注200mgシリンジ〉
1.14mL×1本

＊＊＊23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）
4）Simpson E L, et al.：N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48
5）社内資料：生後6カ月以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相併用療法試験（2023年9月25日承認、審査報告書p.8-11）
6）社内資料：結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2023年6月26日承認、審査報告書p.8-9）
7）社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）
8）Bachert C, et al.：Lancet. 2019;394(10209):1638-50
9）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 販売提携

リジェネロン・ジャパン株式会社

最新の添付文書を参照すること

Pfizer

**2023年7月改訂（第4版）
*2023年1月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：36ヵ月（50mgのみ24ヵ月）
劇薬、処方箋医薬品注)

006

日本標準商品分類番号
87449

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
アブロシチニブ錠

サイバインコ®錠50mg
サイバインコ®錠100mg
サイバインコ®錠200mg
CIBINQO® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

	50mg	100mg	200mg
承認番号	30300AMX00445	30300AMX00444	30300AMX00443
販売開始	2021年12月	2021年12月	2021年12月

1. 警告

* 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.4、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.5、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.5、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

* 1.2.2 結核
ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤において、播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.3、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.1参照］
2.4 重度の肝機能障害（Child Pugh分類C）のある患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.5 好中球数が1,000/mm^{3}未満の患者［8.8、9.1.7、11.1.3参照］
2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.8、9.1.8、9.8、11.1.3参照］
2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.8、9.1.9、11.1.3参照］
2.8 血小板数が50,000/mm^{3}未満の患者［8.8、9.1.10、9.8、11.1.3参照］
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	サイバインコ錠50mg	サイバインコ錠100mg	サイバインコ錠200mg
有効成分	1錠中 アブロシチニブ　50mg	1錠中 アブロシチニブ　100mg	1錠中 アブロシチニブ　200mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール4000、トリアセチン、三二酸化鉄		

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm） 上面	下面	側面	識別コード	色調等
サイバインコ錠50mg				PFE ABR 50	淡紅色のフィルムコート錠
	長径10.5mm、短径4.8mm、厚さ3.7mm				
サイバインコ錠100mg				PFE ABR 100	淡紅色のフィルムコート錠
	直径9.0mm、厚さ4.5mm				
サイバインコ錠200mg				PFE ABR 200	淡紅色のフィルムコート錠
	長径18.4mm、短径8.0mm、厚さ5.0mm				

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤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用いること。
5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。［8.11参照］

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度の腎機能障害（30≦eGFR〔推算糸球体ろ過量：mL/分/1.73m^2〕＜60）及び重度の腎機能障害（eGFR＜30）を有する患者には、50mgを1日1回経口投与すること。中等度の腎機能障害を有する患者においては、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与することができる。［9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］

7.2 強いCYP2C19阻害薬と併用投与する場合には、50mgを1日1回経口投与する。患者の状態に応じて100mgを1日1回投与することができる。［10.2、16.7.1参照］

7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

7.4 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.5、11.1.1参照］

8.2 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。［1.1、1.2.1、9.8、11.1.1参照］

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照］

8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹、単純ヘルペス等）が報告されている。また、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。［1.1、1.2.1、9.8、11.1.1参照］

8.5 JAK阻害剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3参照］

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチンの接種は行わないこと。

8.7 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.1、15.1.2参照］

8.8 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数、血小板数及びヘモグロビン値を確認すること。［2.5-2.8、9.1.7-9.1.10、9.8、11.1.3参照］

8.9 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。［11.1.5参照］

8.11 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。［5.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

［1.1、1.2.2、2.3、8.3、11.1.1参照］

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。JAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。［8.5参照］

9.1.4 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.5 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されている。［11.1.2参照］

9.1.7 好中球減少（好中球数1,000/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。［2.5、8.8、11.1.3参照］

9.1.8 リンパ球減少（リンパ球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。［2.6、8.8、11.1.3参照］

9.1.9 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。［2.7、8.8、11.1.3参照］

9.1.10 血小板減少（血小板数50,000/mm^{3}未満の患者を除く）のある患者

血小板減少が更に悪化するおそれがある。［2.8、8.8、11.1.3参照］

9.1.11 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。［11.1.4参照］

9.1.12 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。［11.1.6参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度の腎機能障害（30≦eGFR〔mL/分/1.73m^2〕＜60）を有する患者

減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、活性成分の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.1、16.6.1参照］

9.2.2 重度の腎機能障害（eGFR＜30）を有する患者

本剤投与の適否を慎重に検討した上で減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、活性成分の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.1、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.4、16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性は、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットを用いた受胎能試験において、妊娠率の低下、黄体数及び着床数の減少、着床後胚損失率の上昇を含めた受胎能への影響が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤200mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき7倍程度であった[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤200mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき17倍であった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重が低下し、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤200mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき11倍以上であった[1)]。[2.9、9.6参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。[9.5参照]

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験において65歳以上の患者では帯状疱疹、リンパ球減少及び血小板減少の発現割合が高かった。[1.1、1.2.1、2.6、2.8、8.2、8.4、8.8、11.1.1、11.1.3参照]

**10. 相互作用

本剤は主にCYP2C19及びCYP2C9で代謝される。また、本剤はCYP2C19に対して阻害作用を示す。[16.4、16.7.2参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19の強い阻害薬 フルコナゾール、フルボキサミン、チクロピジン [7.2、16.7.1参照]	本剤の作用が増強する可能性があるので、これらの薬剤は可能な限り他の類薬に変更する、又はこれらの薬剤を休薬する等を考慮すること。	これらの薬剤がCYP2C19の代謝活性を阻害するため、アブロシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
** CYP2C19及びCYP2C9の強い又は中程度の誘導薬 リファンピシン等 [16.7.1参照]	本剤の効果が減弱する可能性があるので、これらの薬剤は誘導作用のない又は弱い他の類薬に変更する等を考慮すること。	これらの薬剤がCYP2C19及びCYP2C9の代謝活性を誘導するため、アブロシチニブの血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
** クロピドグレル	クロピドグレルの作用が減弱されるおそれがあるので、併用する際には注意すること。	本剤がCYP2C19を阻害することにより、クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 感染症

単純ヘルペス（3.2%）[注1)]、帯状疱疹（1.6%）[注2)]、肺炎（0.2%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれ、致死的な経過をたどることがある。重篤な感染症、敗血症、日和見感染を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまで本剤を休薬すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.1.5、9.8、15.1.1参照]

注1）口腔ヘルペス、単純ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペス眼感染、ヘルペス性皮膚炎、鼻ヘルペスを含む

注2）帯状疱疹、眼帯状疱疹を含む

11.1.2 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.1%未満）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）を含む静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.6参照]

11.1.3 血小板減少（1.4%）、ヘモグロビン減少（ヘモグロビン減少0.9%、貧血0.6%）、リンパ球減少（0.7%）、好中球減少（0.4%）

血小板数：本剤投与開始後、50,000/mm^{3}未満になった場合には、投与を中止すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上に回復するまで休薬すること。

リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。

好中球数：本剤投与開始後、1,000/mm^{3}未満になった場合には、1,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。[2.5-2.8、8.8、9.1.7-9.1.10、9.8参照]

11.1.4 間質性肺炎（0.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.11参照]

11.1.5 肝機能障害

ALT（0.8%）、AST（0.6%）の上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）があらわれることがある。[8.10参照]

11.1.6 消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.12参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
胃腸障害	悪心（11.0%）、腹痛、嘔吐、下痢	消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、腹部膨満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱
感染症及び寄生虫症	上咽頭炎、上気道感染、毛包炎	尿路感染、結膜炎、ヘルペス性状湿疹、膿痂疹、インフルエンザ、咽頭炎、副鼻腔炎、気管支炎、膀胱炎、せつ、膿瘍、皮膚感染、胃腸炎、下気道感染、感染性湿疹、皮膚真菌感染
血液及びリンパ系障害		白血球減少、リンパ節症、赤血球減少、白血球増加
血管障害		高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血
心臓障害		動悸、心室内伝導障害
神経系障害	頭痛（4.4%）、浮動性めまい	傾眠
代謝及び栄養障害		体重増加、高脂血症（脂質異常症を含む）
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡（3.6%）	脱毛症、蕁麻疹、そう痒症
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		皮膚乳頭腫（疣贅等）
臨床検査	血中CK増加	NK細胞減少、LDH増加、γ-GT上昇、尿中蛋白陽性、プロトロンビン時間延長

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 アトピー性皮膚炎患者を対象とした後期第2相試験1試験及び第3相試験6試験の併合解析において、重篤な感染症の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で1.9%（19/1023例）、本剤200mg投与群で1.3%（27/2105例）であり、100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤100mg投与群で2.18（1.31, 3.40）、本剤200mg投与群で2.11（1.39, 3.07）であった。また、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現頻度（因果関係問わない）は、本剤100mg投与群で0.1%（1/1023例）、本剤200mg投与群で0.1%（2/2105例）であり、100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤100mg投与群で0.11（0.00, 0.63）、本剤200mg投与群で0.16（0.02, 0.56）であった。[1.1、1.2.1、2.2、8.7、11.1.1参照]

15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91，1.94）及び1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。［1.1、8.7参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、10mg/kg/日以上の雌で良性胸腺腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度はアトピー性皮膚炎患者に本剤200mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき1.9倍であった[3]。また、本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加えて、免疫抑制に起因する二次的な作用（日和見感染症など）がみられた[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

健康成人に本剤100mg及び200mgを空腹時単回投与したときのアブロシチニブの薬物動態パラメータは以下の通りである[5,6]（外国人データ）。

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h) [a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h) [b]
100mg	12	420（50）	1.0 (0.5-2.0)	1580（21）	4.33±2.79
200mg	12	757（60）	1.0 (0.5-4.0)	3900（26）	5.91±3.08

幾何平均値（%変動係数）
a）中央値（範囲）
b）算術平均値±標準偏差

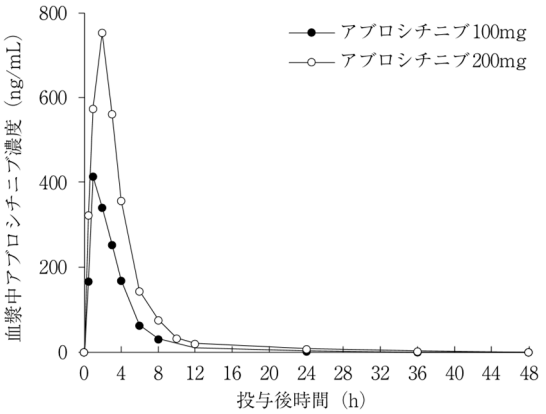


図1 健康成人に本剤100mg及び200mgを単回投与後の血漿中濃度推移（中央値）

16.1.2 反復投与時

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果、日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤100mg及び200mgを1日1回反復投与したときのアブロシチニブのAUC_{tau}はそれぞれ3680及び8280ng·h/mL、C_{max}はそれぞれ740及び1580ng/mLであった[7]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人6例に本剤200mgを単回経口投与及び80μgを単回静脈内投与したときのアブロシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは約60%（90%信頼区間：46%～78%）であった[8]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人15例に本剤200mgを食後（高脂肪食）投与したとき、空腹時投与と比較して、アブロシチニブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ約26%及び29%増加した[9]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人5例にアブロシチニブ80μgを単回静脈内投与したときの分布容積は約100Lであった[8]（外国人データ）。アブロシチニブ、活性代謝物のM1及びM2のタンパク結合率はそれぞれ約64%、37%及び29%であった[10]（*in vitro*）。

16.4 代謝

アブロシチニブは主に肝代謝により消失し、CYP2C19（約53%）及びCYP2C9（約30%）が主要な代謝酵素であった[11]（*in vitro*）。健康成人6例に^{14}C-アブロシチニブ80μgを単回経口投与したとき、血漿中では未変化体が最も多く(26%)、他M1(3-ヒドロキシプロピル体、11%)、M2（2-ヒドロキシプロピル体、12%）及びM4（ピロリジノンピリミジン体、14%）が同定された[8]（外国人データ）。M1及びM2は未変化体と同等の薬理活性を有する。［10.、18.2参照］

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-アブロシチニブ80μgを単回経口投与したとき、投与放射能の約85%が尿中、約10%が糞中に排泄された。未変化体の尿中排泄率は1%未満であった[8]（外国人データ）。代謝物のM1、M2及びM4はOAT3の基質であり、主に尿中に排泄された[12]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

中等度（30≦eGFR〔mL/分〕＜60：7例）の腎機能障害を有する被験者に本剤200mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者（eGFR≧90：8例）と比較して、アブロシチニブ、活性代謝物のM1及びM2、ならびにこれらの活性成分の非結合型曝露量（それぞれの相対力価で補正）の総和（以下、活性成分）のAUC_{inf}はそれぞれ約83%、54%、170%及び110%増加した。重度（eGFR＜30：8例）の腎機能障害を有する被験者に本剤200mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者と比較して、アブロシチニブ、M1及びM2、ならびに活性成分のAUC_{inf}はそれぞれ約21%、187%、471%及び191%増加した（外国人データ）。これらの結果から、軽度（60≦eGFR＜90）の腎機能障害を有する被験者のeGFRが60の場合、アブロシチニブ、M1及びM2、ならびに活性成分のAUC_{inf}は約29%、61%、138%及び70%増加すると推定された[13]。［7.1、9.2.1、9.2.2参照］

16.6.2 肝機能障害

軽度（Child-Pugh分類A：8例）の肝機能障害を有する被験者に本剤200mgを単回投与したとき、肝機能正常被験者（8例）と比較して、アブロシチニブ、M1及びM2、ならびに活性成分のAUC_{inf}はそれぞれ約33%増加、68%、22%及び4%減少した。中等度（Child-Pugh分類B：8例）の肝機能障害を有する被験者に本剤200mgを単回投与したとき、肝機能正常被験者（8例）と比較して、アブロシチニブ、M1及びM2、ならびに活性成分のAUC_{inf}はそれぞれ約54%増加、51%減少、14%減少及び15%増加した[14]（外国人データ）。［2.4、9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がアブロシチニブの薬物動態に及ぼす影響

アブロシチニブ、M1及びM2、ならびに活性成分の曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す（外国人データ）。［7.2、10.2参照］

（1）フルコナゾール（CYP2C19の強い阻害薬、CYP2C9及びCYP3Aの中程度の阻害薬）[5]

併用薬 投与量		400mg（1日目） 200mg（2～7日目）
本剤投与量		100mg単回
例数		12
薬物動態パラメータ調整済み幾何平均値の比（%） ［90%信頼区間］併用/単独		
活性成分[a]	C_{max}	123.46 ［107.58，141.70］
	AUC_{inf}	254.86 ［241.75，268.67］
アブロシチニブ	C_{max}	192.10 ［154.15，239.39］
	AUC_{inf}	482.86 ［383.94，607.26］
M1	C_{max}	9.50 ［7.81，11.55］
	AUC_{inf}	25.87 ［22.87，29.27］
M2	C_{max}	23.83 ［19.97，28.42］
	AUC_{inf}	61.19 ［37.56，99.69］

a）アブロシチニブ、活性代謝物M1及びM2の非結合型曝露量（それぞれモル単位で相対力価で調整）の総和。

(2) フルボキサミン（CYP2C19の強い阻害薬、CYP3Aの中程度の阻害薬）[5]

併用薬 投与量		50mg 1日1回9日間
本剤投与量		100mg単回
例数		12
薬物動態パラメータ調整済み幾何平均値の比（%） ［90%信頼区間］併用/単独		
活性成分[a]	C_{max}	133.08 ［99.58, 177.86］
	AUC_{inf}	191.24 ［173.81, 210.43］
アブロシチニブ	C_{max}	184.44 ［133.27, 255.24］
	AUC_{inf}	275.22 ［238.77, 317.24］
M1	C_{max}	41.62 ［32.30, 53.63］
	AUC_{inf}	78.96 ［72.75, 85.70］
M2	C_{max}	71.30 ［58.60, 86.75］
	AUC_{inf}	112.79 ［105.59, 120.49］

a）アブロシチニブ、活性代謝物M1及びM2の非結合型曝露量（それぞれモル単位で相対力価で調整）の総和。

(3) リファンピシン（CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の強い誘導薬）[15]

併用薬 投与量		600mg 1日1回8日間
本剤投与量		200mg単回
例数		12
薬物動態パラメータ調整済み幾何平均値の比（%） ［90%信頼区間］併用/単独		
活性成分[a]	C_{max}	68.91 ［50.28, 94.46］
	AUC_{inf}	43.86 ［40.94, 46.98］
アブロシチニブ	C_{max}	20.86 ［14.31, 30.41］
	AUC_{inf}	12.45 ［9.33, 16.60］
M1	C_{max}	168.36 ［115.54, 245.32］
	AUC_{inf}	94.80 ［80.11, 112.19］
M2	C_{max}	145.45 ［102.97, 205.45］
	AUC_{inf}	72.95 ［68.39, 77.83］

a）アブロシチニブ、活性代謝物M1及びM2の非結合型曝露量（それぞれモル単位で相対力価で調整）の総和。

(4) プロベネシド（OAT3の阻害薬）[6]

併用薬 投与量		1000mg 1日2回3日間
本剤投与量		200mg単回
例数		12
薬物動態パラメータ調整済み幾何平均値の比（%） ［90%信頼区間］併用/単独		
活性成分[a]	C_{max}	130.13 ［104.10, 162.65］
	AUC_{inf}	165.54 ［152.00, 180.29］
アブロシチニブ	C_{max}	121.38 ［92.93, 158.52］
	AUC_{inf}	127.60 ［114.97, 141.61］
M1	C_{max}	136.69 ［116.33, 160.61］
	AUC_{inf}	177.17 ［164.48, 190.84］
M2	C_{max}	134.60 ［115.08, 157.44］
	AUC_{inf}	224.85 ［207.95, 243.12］

a）アブロシチニブ、活性代謝物M1及びM2の非結合型曝露量（それぞれモル単位で相対力価で調整）の総和。

**16.7.2 アブロシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験において、アブロシチニブはCYP3A、CYP2C19及びCYP2D6に対して弱い時間依存的阻害作用[16]を示し、CYP3A4に対して弱い誘導作用を示した[17]。アブロシチニブはOATP1B1/1B3、OAT1、OCT2及びBSEPを阻害しなかったが、OAT3、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1及びMATE2Kを阻害した[18]。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、アブロシチニブはP-gp及びCYP2C19を阻害した。

アブロシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。［10.、10.2参照］

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	例数	併用薬の薬物動態 パラメータ 調整済み幾何平均値の比（%） ［90%信頼区間］ 併用/単独	
				C_{max}[a]	AUC_{inf}
エチニルエストラジオール （経口避妊薬）[19]	30μg 単回	200mg 1日1回 11日間	15	107.17 ［99.17, 115.82］	118.78 ［111.98, 125.99］
レボノルゲストレル （経口避妊薬）[19]	150μg 単回	200mg 1日1回 11日間	15	86.02 ［75.75, 97.67］	97.57[b] ［86.56, 109.99］
ミダゾラム （CYP3A4及びCYP3A5の基質）[20]	2mg単回 （2日目投与）	200mg 1日1回 7日間	25、24[c]	86.29 ［77.27, 96.36］	84.28 ［78.95, 89.97］
	2mg単回 （7日目投与）			93.54 ［83.76, 104.46］	92.29 ［86.45, 98.52］
ダビガトランエテキシラート （P-gpの基質）[21]	75mg単回	200mg 単回	20	140.10 ［92.20, 212.90］	152.86 ［108.79, 214.80］
ロスバスタチン （BCRP及びOAT3の基質）[22]	10mg単回	200mg 1日1回 3日間	12	91.27 ［82.67, 100.77］	101.94 ［92.89, 111.88］
メトホルミン （OCTs、MATE1及びMATE2Kの基質）[23]	500mg単回	200mg 1日1回 2日間	12	98.50 ［82.09, 118.20］	94.25[b] ［88.19, 100.73］
カフェイン[d] （CYP1A2の基質）[24]	100mg単回	200mg 1日1回 10日間	13	101.22 ［92.21, 111.12］	139.59[e] ［121.98, 159.74］
エファビレンツ[d] （CYP2B6の基質）[24]	50mg単回	200mg 1日1回 10日間	13	97.26 ［83.25, 113.62］	110.10[b] ［103.45, 117.17］
オメプラゾール （CYP2C19の基質）[24]	10mg単回	200mg 1日1回 10日間	13	234.16 ［170.19, 322.17］	288.81 ［240.56, 346.73］

a）ロスバスタチン及びメトホルミンについては腎クリアランスの比（90%信頼区間）を示している。
b）AUC_{last}の結果を示している。
c）単独投与25例；併用投与24例。
d）投与前の濃度で補正して算出したC_{max}及びAUCの結果。
e）被験者12例。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験単剤投与試験

ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤等の外用剤治療で効果不十分、又は外用薬治療が医学的に不適切、あるいは疾患コントロールのために全身療法を必要とする12歳以上の中等症から重症[注1)]のアトピー性皮膚炎（AD）患者391例（日本人患者44例を含む）を対象に、本剤200mg、本剤100mg又はプラセボを1日1回、12週間投与した[注2)]。主要評価項目とした投与後12週時点のIGA改善達成[注3)]及びEASI-75達成[注4)]において、本剤の両用量群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善効果を示した。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒の重症度のNRSスコアが4以上
注2）投与期間中は保湿剤の併用は許容されており、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
注3）IGAスコアが「消失」（スコア0）又は「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上の改善達成
注4）EASIスコアのベースライン時からの75%以上の改善達成

		本剤 100mg群	本剤 200mg群	プラセボ群
IGA 改善 達成	12週時点の IGA改善達成率[a]	28.4 (44/155)	38.1 (59/155)	9.1 (7/77)
	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］[b] 調整p値[c),d)]	19.3 ［9.6, 29.0］ 0.0008	28.7 ［18.6, 38.8］ <0.0001	-
EASI -75 達成	12週時点の EASI-75達成率[a]	44.5 (69/155)	61.0 (94/154)	10.4 (8/77)
	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］[b] 調整p値[c),d)]	33.9 ［23.3, 44.4］ <0.0001	50.5 ［40.0, 60.9］ <0.0001	-
PP- NRS4 達成[e]	12週時点の PP-NRS4達成率[f]	45.2	55.3	11.5
	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］[b]	33.7 ［22.8, 44.7］	43.9 ［32.9, 55.0］	-

%（例数）

a) 試験中止後の欠測にノンレスポンダー補完法を用いて推定した達成率
b) 割り付け時の層別因子（重症度及び年齢）に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した95%信頼区間
c) 割り付け時の層別因子（重症度及び年齢）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
d) 有意水準両側5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
e) Peak Pruritus Numerical Rating Scale（PP-NRS）スコア（重症度）について、ベースライン時からの4ポイント以上の改善達成。かゆみの重症度測定（スコアの最大は10）
f) 試験中止後の欠測にノンレスポンダー補完法、試験途中における欠測に多重補完法を用いて推定した達成率

副作用発現頻度は、本剤200mg投与群で34.8%（54/155例）及び本剤100mg投与群では19.6%（31/158例）であった。主な副作用は本剤200mg投与群では悪心13.5%（21/155例）及び頭痛5.8%（9/155例）、本剤100mg投与群では悪心4.4%（7/158例）及び頭痛2.5%（4/158例）であった[25]。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験（成人）

ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤等の外用剤治療で効果不十分、あるいは疾患コントロールのために全身療法を必要とする18歳以上の中等症から重症[注1]のAD患者837例（日本人患者76例を含む）を対象に、ステロイド外用剤併用下で、本剤200mg、本剤100mgを1日1回とデュピルマブに対応するプラセボを隔週投与、デュピルマブ300mgの隔週投与（初回用量は600mg）と本剤に対応するプラセボを1日1回、又は第1日から16週間本剤に対応するプラセボを1日1回とデュピルマブに対応するプラセボを隔週投与で16週間投与した[注2]。主要評価項目とした投与後12週時点のIGA改善達成[注3]及びEASI-75達成[注4]において、本剤の両用量群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善効果を示した。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒の重症度のNRSスコアが4以上
注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
注3）IGAスコアが「消失」（スコア0）又は「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上のIGAスコアの改善達成
注4）EASIスコアのベースライン時からの75%以上の改善達成

		本剤100mg群	本剤200mg群	デュピルマブ群	プラセボ群
IGA改善達成	12週時点のIGA改善達成率[a]	36.6 (86/235)	48.4 (106/219)	36.5 (88/241)	14.0 (18/129)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][b] 調整p値[c),d)]	23.1 [14.7, 31.4] <0.0001	34.8 [26.1, 43.5] <0.0001	-	-
EASI-75達成	12週時点のEASI-75達成率[a]	58.7 (138/235)	70.3 (154/219)	58.1 (140/241)	27.1 (35/129)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][b] 調整p値[c),d)]	31.9 [22.2, 41.6] <0.0001	43.2 [33.7, 52.7] <0.0001	-	-
PP-NRS4達成[e]	12週時点のPP-NRS4達成率[a]	47.5 (105/221)	63.1 (137/217)	54.5 (122/224)	28.9 (35/121)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][b]	18.5 [8.0, 28.9]	33.7 [23.4, 44.1]	-	-

%（例数）
a) 試験中止後の欠測にノンレスポンダー補完法を用いて推定した達成率
b) 割り付け時の層別因子（重症度）に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した95%信頼区間
c) 割り付け時の層別因子（重症度）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
d) 有意水準両側5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
e) Peak Pruritus Numerical Rating Scale（PP-NRS）スコア（重症度）について、ベースライン時からの4ポイント以上の改善達成。かゆみの重症度測定（スコアの最大は10）

副作用発現頻度は、本剤200mg投与群で29.6%（67/226例）及び本剤100mg投与群では19.7%（47/238例）であった。主な副作用は本剤200mg投与群では悪心10.2%（23/226例）、頭痛3.5%（8/226例）及びざ瘡3.5%（8/226例）、本剤100mg投与群では上咽頭炎3.8%（9/238例）及び悪心2.1%（5/238例）であった[26]。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験（青少年）

ステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤等の外用剤治療で効果不十分、あるいは疾患コントロールのために全身療法を必要とする12歳以上18歳未満の中等症から重症[注1]のAD患者285例（日本人患者26例を含む）を対象に、ステロイド外用剤併用下で、本剤200mg、本剤100mg又はプラセボを1日1回、12週間投与した[注2]。主要評価項目とした投与後12週時点のIGA改善達成[注3]及びEASI-75達成[注4]において、本剤の両用量群はプラセボ群に比べて統計的に有意な改善効果を示した。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒の重症度のNRSスコアが4以上
注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
注3）IGAスコアが「消失」（スコア0）又は「ほぼ消失」（スコア1）と判定され、かつベースライン時から2段階以上のIGAスコアの改善達成
注4）EASIスコアのベースライン時からの75%以上の改善達成

		本剤100mg群	本剤200mg群	プラセボ群
IGA改善達成	12週時点のIGA改善達成率[a]	41.6 (37/89)	46.2 (43/93)	24.5 (23/94)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][b] 調整p値[c),d)]	16.7 [3.5, 29.9] 0.0147	20.6 [7.3, 33.9] 0.0030	-
EASI-75達成	12週時点のEASI-75達成率[a]	68.5 (61/89)	72.0 (67/93)	41.5 (39/94)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][b] 調整p値[c),d)]	26.5 [13.1, 39.8] 0.0002	29.4 [16.3, 42.5] <0.0001	-
PP-NRS4達成[e]	12週時点のPP-NRS4達成率[a]	52.6 (40/76)	55.4 (41/74)	29.8 (25/84)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][b]	22.8 [8.0, 37.7]	25.6 [10.6, 40.6]	-

%（例数）
a) 試験中止後の欠測にノンレスポンダー補完法を用いて推定した達成率
b) 割り付け時の層別因子（重症度）に基づく層毎の達成率の差の重み付き平均値に対して正規近似法を用いて算出した95%信頼区間
c) 割り付け時の層別因子（重症度）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
d) 有意水準両側5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
e) Peak Pruritus Numerical Rating Scale（PP-NRS）スコア（重症度）について、ベースライン時からの4ポイント以上の改善達成。かゆみの重症度測定（スコアの最大は10）

副作用発現頻度は、本剤200mg投与群で33.0%（31/94例）及び本剤100mg投与群では20.0%（19/95例）であった。主な副作用は本剤200mg投与群では悪心16.0%（15/94例）、浮動性めまい6.4%（6/94例）及び頭痛6.4%（6/94例）、本剤100mg投与群では悪心5.3%（5/95例）及び毛包炎3.2%（3/95例）であった[27]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アブロシチニブはATPとの結合を遮断することにより、JAKを選択的かつ可逆的に阻害する経口投与が可能な低分子である。

18.2 JAK阻害活性

単離酵素を用いて4種類のJAKアイソフォームに対するアブロシチニブの阻害能を測定したところ、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2に対するIC_{50}値はそれぞれ29.2nmol/L、803nmol/L、10,000nmol/L超及び1250nmol/Lであった[28]（*in vitro*）。

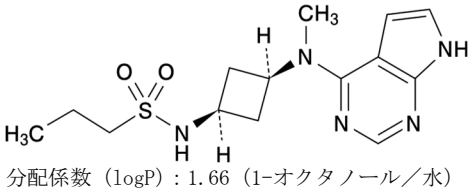
JAKアイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内では、JAK1が介在する種々のSTATのリン酸化を阻害（IC_{50}値：32.5～1690nmol/L）し、JAK2のみが介在するSTAT5のリン酸化を阻害（IC_{50}値：794～7780nmol/L）した[29]（*in vitro*）。未変化体と2つの活性代謝物のサイトカインシグナル伝達の阻害は同等であった[30]。[16.4参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アブロシチニブ（Abrocitinib）
化学名：*N*-{*cis*-3-[Methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl}propane-1-sulfonamide
分子式：$C_{14}H_{21}N_5O_2S$
分子量：323.41

性状：白色～微紫紅色の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数（logP）：1.66（1-オクタノール／水）

21. 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。

22. 包装

〈サイバインコ錠50mg〉

14錠［7錠（PTP）×2］

〈サイバインコ錠100mg〉

14錠［7錠（PTP）×2］

〈サイバインコ錠200mg〉

14錠［7錠（PTP）×2］

**23. 主要文献

1) 生殖発生毒性試験（2021年9月27日承認CTD2.4.4.8、2.6.6.7）
2) 乳汁排泄試験（2021年9月27日承認CTD2.6.4.6.3）
3) ラットがん原性試験（2021年9月27日承認CTD2.4.4.8、2.6.6.6.2.1）
4) 反復投与毒性試験（2021年9月27日承認CTD2.6.6.4、2.6.6.10）
5) フルコナゾール及びフルボキサミンとの薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.3.1）
6) プロベネシドとの薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.3.3）
7) 日本人と外国人AD患者の薬物動態の比較（2021年9月27日承認CTD2.7.2.3.3.4.2）
8) マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.2.1）
9) 食事の影響（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.2.3）
10) ヒト血漿タンパク結合率（*In vitro*）（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.1.2）
11) ヒトにおける代謝（*In vitro*）（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.1.3）
12) 排泄（2021年9月27日承認CTD2.7.2.3.1.4）
13) 腎機能障害の影響（2021年9月27日承認CTD2.7.2.3.3.2）
14) 肝機能障害の影響（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.5.1）
15) リファンピシンとの薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.3.2）
16) CYP阻害作用（*In vitro*）（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.1.4.1）
17) CYP誘導作用（*In vitro*）（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.1.4.3）
18) トランスポータを介した相互作用（*In vitro*）（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.1.4.6）
19) 経口避妊薬との薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.4.1）
20) ミダゾラムとの薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.4.2）
21) ダビガトランとの薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.4.3）
22) ロスバスタチンとの薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.4.4）
23) メトホルミンとの薬物相互作用（2021年9月27日承認CTD2.7.2.2.2.4.5）
24) 社内資料：カフェイン、エファビレンツ及びオメプラゾールとの薬物相互作用
25) 国際共同第Ⅲ相試験単剤投与試験（B7451013試験）（2021年9月27日承認CTD2.7.6）
26) 国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験（成人）（B7451029試験）（2021年9月27日承認CTD2.7.6）
27) 国際共同第Ⅲ相試験外用剤併用投与試験（青少年）（B7451036試験）（2021年9月27日承認CTD2.7.6）
28) 効力を裏付ける試験（2021年9月27日承認CTD2.6.2.2.1.1.1）
29) ヒト全血及び各種細胞におけるサイトカイン誘発性STATリン酸化に対する阻害活性（2021年9月27日承認CTD2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3、2.6.2.2.1.4、2.6.2.2.1.5、2.6.2.2.1.6）
30) アブロシチニブ代謝物の細胞レベルでの阻害活性（2021年9月27日承認CTD2.6.2.2.1.10）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

7787201/B14

最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年６月改訂（第11版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2023年２月改訂（第10版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

劇薬
処方箋医薬品注）

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠

リンヴォック®錠45mg
リンヴォック®錠30mg
リンヴォック®錠15mg
リンヴォック®錠7.5mg
RINVOQ® Tablets

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
錠45mg	30400AMX00411000
錠30mg	30300AMX00441000
錠15mg	30200AMX00028000
錠7.5mg	30200AMX00027000
販売開始	
錠45mg	2022年11月
錠30mg	2021年11月
錠15mg	2020年４月
錠7.5mg	2020年４月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目
®登録商標

1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1-15.1.15参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。［1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照］

1.2.2 結核
肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照］

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。［5.1参照］

〈関節症性乾癬〉

1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。［5.2参照］

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

＊1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。［5.3、5.4参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.8参照］

〈クローン病〉

＊＊1.8 本剤の治療を行う前に、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。［5.9参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.7参照］
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照］
2.4 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.5 好中球数が1000/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照］
2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照］
2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照］
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	リンヴォック錠 45mg	リンヴォック錠 30mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 46.1mg（ウパダシチニブとして45mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 30.7mg（ウパダシチニブとして 30mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 15mg	リンヴォック錠 7.5mg
有効成分	1錠中 ウパダシチニブ水和物 15.4mg（ウパダシチニブとして 15mg）	1錠中 ウパダシチニブ水和物 7.7mg（ウパダシチニブとして 7.5mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リンヴォック錠 45mg			リンヴォック錠 30mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	45			30		

販売名	リンヴォック錠 15mg			リンヴォック錠 7.5mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			緑色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形・大きさ	上面	下面	側面	上面	下面	側面
	長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g			長径：約14mm、短径：約8mm、厚さ：約5mm、重量：約0.5g		
識別コード	15			7.5		

**4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○関節症性乾癬
○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
○強直性脊椎炎
○アトピー性皮膚炎注)
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈関節症性乾癬〉

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊**5.3** 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.6参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.6参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

5.5 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤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用いること。

5.6 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.7 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.8 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.7参照]

〈クローン病〉

＊＊**5.9** 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.8参照]

＊＊＊6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

〈関節症性乾癬、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。
維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

〈クローン病〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45mgを1日1回12週間経口投与する。
維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1参照]

〈関節症性乾癬〉

7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から12週以内に得られる。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎〉

＊**7.3** 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から16週以内に得られる。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.4 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[10.2、16.7.1参照]

7.5 高度の腎機能障害患者には、本剤15mgを1日1回投与すること。[9.2、16.6.1参照]

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週までには得られる。12週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

7.9 本剤の導入療法の開始後16週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

〈クローン病〉

＊＊7.10 強いCYP3A4阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[10.2、16.7.1参照]

＊＊7.11 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤30mgを1日1回投与すること。維持療法では本剤30mgは投与しないこと。[9.2、16.6.1参照]

＊＊7.12 導入療法後に本剤30mgを1日1回投与し、本剤の投与開始24週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.15参照]

8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤15mgと比較して本剤30mgで非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。[1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.15参照]

8.9 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

8.11 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.12 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.6 C型肝炎患者

HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.7 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3参照]

9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.5、7.8、7.11、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも一定の期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量15mg、30mg、45mg（母体経口投与量は4mg/kg/日及び25mg/kg/日）のそれぞれ1.2倍、0.7倍、0.56倍及び11倍、6.6倍、5.3倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている[1)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

〈関節リウマチ、関節症性乾癬、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.2 体重30kg以上40kg未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12歳未満、又は体重40kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.12、17.1.13参照]

****9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15mg1日1回投与と比較して、30mg1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

10．相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 グレープフルーツ [7.4、7.7、7.10、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらを長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*****11.1.1 感染症**

帯状疱疹（4.5%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

*****11.1.3 好中球減少**（2.8%）、**リンパ球減少**（1.7%）、**ヘモグロビン減少**（0.5%）

好中球数:本剤投与開始後、1000/mm^{3}未満になった場合には、1000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。

[2.5-2.7、8.3参照]

****11.1.4 肝機能障害**

ALT上昇（2.8%）、AST上昇（2.3%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

*****11.1.6 静脈血栓塞栓症**

肺塞栓症（0.1%）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）があらわれることがある。[9.1.4参照]

****11.1.7 重篤な過敏症**

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（0.1%未満）があらわれるおそれがある。[2.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
**消化器	−	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	−
**呼吸器	−	咳嗽	−
***感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ
皮膚及び皮下組織	−	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌
神経系障害	−	頭痛	−
一般・全身障害及び投与部位の状態	−	−	発熱、疲労
臨床検査値	−	CK上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間1.36年（中央値）の安全性データ）、関節症性乾癬（投与期間1.32年（中央値）の安全性データ）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間0.87年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間0.82年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間1.19年（中央値）の安全性データ）、潰瘍性大腸炎（投与期間1.66年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間0.939年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、重篤な感染症の発現率は3.8件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、5試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.9件/100人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7、8.8参照]

表1：投与期間別の発現状況

投与期間	15mgQD投与群（2630例）	
	例数/曝露期間	発現率（/100人・年）[95%信頼区間]
0～6ヵ月	10/1226.3人・年	0.8［0.4，1.5］
6～12ヵ月	6/903.4人・年	0.7［0.2，1.4］
12ヵ月～	6/522.9人・年	1.1［0.4，2.5］

〈関節症性乾癬〉

15.1.3 関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、重篤な感染症の発現率は2.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.4 関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg併合解析（長期、2試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.7例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊15.1.5 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現率は1.1件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

＊15.1.6 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は0.4例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈強直性脊椎炎〉

15.1.7 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ0件及び6.0件/100人・年（うち、COVID-19関連のものは3.7件/100人・年）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.8 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤15mgの解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ0.4例/100人・年及び0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

15.1.9 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、重篤な感染症の発現率は15mg群で2.4件/100人・年、30mg群で3.3件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.10 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤15mg及び30mg併合解析（長期、3試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は15mg群で0.2例/100人・年、30mg群で0.3例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.11 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ8週間投与群では10.8件/100人・年であったのに対し、本剤8週間投与及び16週間投与でそれぞれ9.1件/100人・年及び2.6件/100人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では6.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.9件/100人・年、30mg併合群で3.0件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

15.1.12 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgを8週間（3試験）及び16週間（2試験：投与8週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に8週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤45mgにより改善し、第Ⅲ相試験（1試験）における維持療法期に本剤15mg及び30mgを投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.8例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.5例/100人・年、30mg併合群で1.0例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈クローン病〉

＊＊15.1.13 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ12週間投与では7.9件/100人・年であったのに対し、本剤12週間投与では9.3件/100人・年であった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では7.2件/100人・年であったのに対し、15mg併合群で4.0件/100人・年、30mg併合群で5.7件/100人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

＊＊15.1.14 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤45mgを12週間投与した集団における併合解析（2試験）において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤45mgの12週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤15mg又は30mgを投与した併合解析（長期、1試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では0.7例/100人・年であったのに対し、15mg併合群で0.4例/100人・年、30mg併合群で1.5例/100人・年であった。[1.1、8.7、8.8参照]

〈効能共通〉

15.1.15 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events: MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91，1.94）及び1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7、8.8参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症（疥癬）など）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に本剤7.5～30mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す[2)]（外国人データ）。

表1：本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg（12例）	15mg（40例）	30mg（42例）
C_{max}（ng/mL）	14.4（7.47）	26.3（8.64）	58.2（17.5）
T_{max}[a]（h）	3.0［1.5-4.0］	3.0［1.0-4.0］	2.0［1.0-4.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	145（51.0）	235（59.7）	486（115）
$T_{1/2}$[b]（h）	12.3（7.39）	8.25（4.72）	10.6（6.06）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に本剤を1日1回7.5～30mg空腹時反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与開始後4日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった[3]（日本人データ）。

表2：本剤反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	7.5mg（6例）	15mg（13例）	30mg（10例）
C_{max}（ng/mL）	31.9（4.12）	61.0（19.5）	111（46.9）
T_{max}[a]（h）	2.0［1.0-4.0］	2.0［1.5-6.0］	2.0［1.0-4.0］
AUC_{τ}[b]（ng・h/mL）	272（59.3）	520（215）	900（290）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．投与間隔（τ）：24時間

第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人関節症性乾癬患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.4［28.5，52.3］ng/mL、AUC_{τ} 365［259，542］ng・h/mLであった[4]。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 42.0［30.3，51.0］ng/mL、AUC_{τ} 443［359，608］ng・h/mLであった[5]。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人強直性脊椎炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、C_{max} 40.0［34.8，53.4］ng/mL、AUC_{τ} 416［337，494］ng・h/mLであった[6]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 34.8［24.9，43.4］ng/mL、AUC_{τ} 370［231，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 72.6［57.6，85.2］ng/mL、AUC_{τ} 643［422，1130］ng・h/mLであった[7]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 46.1［37.8，55.3］ng/mL、AUC_{τ}358［302，535］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max} 92.6［71.9，143］ng/mL、AUC_{τ}737［451，1260］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 133［99.1，185］ng/mL、AUC_{τ}1114［761，1663］ng・h/mLであった[8]。

臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された日本人クローン病患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値［90%信頼区間］）は、15mg投与時でC_{max} 53.4［38.7，81.0］ng/mL、AUC_{τ} 369［264，592］ng・h/mL、30mg投与時でC_{max}79.1［51.7，115］ng/mL、AUC_{τ} 618［274，872］ng・h/mL、45mg投与時でC_{max} 113［90.4，253］ng/mL、AUC_{τ} 940［597，2318］ng・h/mLであった[9]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者42例に本剤30mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ29%及び39%増加した[10]（外国人データ）。健康被験者66例に本剤45mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してAUC_{∞}及びC_{max}がそれぞれ26%及び60%増加した[11]（外国人データ）。

16.3 分布

ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は52%であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は1.0であり、血球及び血漿分画への移行は同程度であった[12]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因している。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の79%を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が13%及び一酸素付加後の開環体が7.1%検出された。ウパダシチニブの薬理活性代謝物は認められていない[13)、14)]（*in vitro*及び外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

ウパダシチニブの終末相における平均消失半減期は8～14時間であった。健康成人被験者に^{14}C-ウパダシチニブを単回経口投与したとき、投与放射能の24%が尿中に、38%が糞中にウパダシチニブ未変化体として排泄され、34%が代謝物として排泄された[14)、15)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は腎機能正常被験者（eGFR:90mL/min/1.73m^{2}以上）と比較して、軽度（eGFR:60～89mL/min/1.73m^2）、中等度（eGFR:30～59mL/min/1.73m^2）及び高度（eGFR:15～29mL/min/1.73m^2）の腎機能障害被験者でそれぞれ18%、33%及び44%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった[16]（外国人データ）。［7.5、7.8、7.11、9.2参照］

表3：本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常（6例）	軽度（6例）	中等度（5例）	高度（6例）
C_{max}（ng/mL）	31.1（11.8）	32.5（10.2）	28.2（8.05）	33.7（5.96）
T_{max}[a]（h）	1.8［1.0-6.0］	2.5［1.5-6.0］	1.5［1.0-6.0］	3.5［2.0-6.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	270（77.7）	323（90.7）	361（86.9）	341（63.2）
$T_{1/2}$[b]（h）	11.0（5.51）	10.5（7.00）	10.4（11.2）	8.63（4.43）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.6.2 肝機能障害患者

ウパダシチニブのAUC_{∞}は肝機能正常被験者と比較して、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害被験者でそれぞれ28%及び24%高かった。ウパダシチニブのC_{max}は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では43%高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C）における試験は実施していない[17]（外国人データ）。［2.4、9.3.1、9.3.2参照］

表4：本剤15mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常（6例）	軽度（6例）	中等度（5例）
C_{max}（ng/mL）	26.6（8.39）	27.3（6.98）	37.2（8.94）
T_{max}[a]（h）	2.5［1.5-3.0］	2.5［1.5-3.0］	1.5［1.5-4.0］
AUC_{∞}（ng・h/mL）	215（56.1）	274（74.5）	290（141）
$T_{1/2}$[b]（h）	8.93（4.87）	7.99（4.60）	4.14（1.46）

平均値（標準偏差）
a．中央値［最小値－最大値］
b．調和平均値（疑似標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、ウパダシチニブはCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与もわずかに認められる。ウパダシチニブの血漿曝露量に及ぼす併用薬の影響を下表に示す（外国人データ）。［7.4、7.7、7.10、10.2参照］

表5：併用薬がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	ウパダシチニブの薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ケトコナゾール[18]（強いCYP3A阻害）	400mg 1日1回 6日間	3mg 単回[a]	11	1.70［1.55-1.89］	1.75［1.62-1.88］
リファンピシン[18]（強いCYP3A誘導）	600mg 1日1回 9日間	12mg 単回[a]	12	0.49［0.44-0.55］	0.39［0.37-0.42］
メトトレキサート[19]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	0.97［0.86-1.09］	0.99［0.93-1.06］
リファンピシン[18]（OATP1B阻害）	600mg 単回	12mg 単回[a]	12	1.14［1.02-1.28］	1.07［1.01-1.14］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の成績より、pH調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）やCYP2D6表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった[20)、21)]。

16.7.2 ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を下表に示す（外国人データ）。

表6：ウパダシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与量	ウパダシチニブ投与量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］併用/単独	
				C_{max}	AUC
ミダゾラム[22]（CYP3A基質）	5mg 単回	45mg 1日1回 10日間	19	0.75［0.69-0.83］	0.76［0.69-0.83］
ロスバスタチン[23]（OATP1B基質）	5mg 単回	30mg 1日1回 10日間	12	0.77［0.63-0.94］	0.67［0.56-0.82］
アトルバスタチン[23]（OATP1B基質）	10mg 単回	30mg 1日1回 10日間	24	0.88［0.79-0.97］	0.77［0.70-0.85］
エチニルエストラジオール[24]（経口避妊薬）	0.03mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.89-1.02］	1.11［1.04-1.19］
レボノルゲストレル[24]（経口避妊薬）	0.15mg 単回	30mg 1日1回 14日間	22	0.96［0.87-1.06］	0.96［0.85-1.07］
メトトレキサート[19]	10から25mg/週を少なくとも4週間	6、12又は24mg 1日2回 26日間[a]	10	1.03［0.86-1.23］	1.14［0.91-1.43］
カフェイン[22]（CYP1A2基質）	200mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.05［0.97-1.14］	1.04［0.95-1.13］
ブプロピオン[25]（CYP2B6基質）	150mg 単回	30mg 1日1回 11日間	22	0.87［0.79-0.96］	0.92［0.87-0.98］
デキストロメトルファン[22]（CYP2D6基質）	30mg 単回	45mg 1日1回 11日間	19	1.30［1.13-1.50］	1.35［1.18-1.54］
オメプラゾール[22]（CYP2C19基質）	40mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	0.78［0.58-1.05］	0.98［0.85-1.13］
Sワルファリン[22]（CYP2C9基質）	10mg 単回	45mg 1日1回 11日間	18	1.18［1.05-1.33］	1.12［1.05-1.20］

a．ウパダシチニブ速放性製剤

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内試験：第Ⅱb/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-SUNRISE（M14-663試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の日本人関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤7.5mg、15mg、30mg（1日1回）又はプラセボを投与した。投与12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は下表のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた[26)]。

表1：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	83.7%（41/49）	75.5%（37/49）	42.9%（21/49）
プラセボ群との差［95% 信頼区間］	40.8%［23.5，58.1］	32.7%［14.3，51.0］	–
P値[b]	< 0.001		
ACR50 改善率[a]	65.3%（32/49）	40.8%（20/49）	16.3%（8/49）
ACR70 改善率[a]	34.7%（17/49）	20.4%（10/49）	2.0%（1/49）

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．有意水準両側5%、Cochran-Armitageの傾向性検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2例以上）は、本剤15mg投与群で鼻咽頭炎3例（6.1%）、好中球減少症2例（4.1%）、本剤7.5mg投与群で鼻咽頭炎5例（10.2%）、口腔ヘルペス2例（4.1%）であった。

表2：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	プラセボ群
有害事象	57.1%（28/49）	59.2%（29/49）	49.0%（24/49）
重篤な有害事象	2.0%（1/49）	2.0%（1/49）	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.0%（1/49）	0%	0%

%（例数）

17.1.2 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-MONOTHERAPY（M15-555試験）

一定用量のメトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与時のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤15mg又は30mg（1日1回）の単独療法への切り替え群とMTX継続単独療法群を比較した。本剤15mg投与群における14週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[27)]。

表3：投与14週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	67.7%（147/217）	41.2%（89/216）
MTX群との差［95% 信頼区間[b]］P値[c]	26.5%［17.5，35.6］< 0.001	–
ACR50 改善率[a]	41.9%（91/217）	15.3%（33/216）
ACR70 改善率[a]	22.6%（49/217）	2.8%（6/216）

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．正規分布に基づいた95%信頼区間

c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）であった。

表4：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	47.5%（103/217）	47.2%（102/216）
重篤な有害事象	5.1%（11/217）	2.8%（6/216）
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.7%（8/217）	2.8%（6/216）

%（例数）

17.1.3 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-EARLY（M13-545試験）

MTXによる治療経験がない中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした本剤単独投与療法のMTX対照二重盲検比較試験を実施した（日本人を含む）。本剤7.5mg（日本人のみ）、15mg、30mg（1日1回）又はMTXを投与した。本試験の国内主要評価項目は、投与12週時のACR20反応率及び投与24週時のmodified Total Sharp Score（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量であった。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、MTX投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX群に比べて本剤での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[28]。

表5：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	21.6% [14.3, 28.8] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	52.1% (165/317)	28.3% (89/314)
ACR70 改善率[a]	32.5% (103/317)	14.0% (44/314)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	0.14 (279)	0.67 (264)
MTX群との差 [95% 信頼区間[e]] P値[f]	−0.53 [−0.85, −0.20] 0.001	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．治験実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法
f．治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

表6：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）日本人部分集団

	本剤15mg群	本剤7.5mg群	MTX群
ACR20 改善率[a]	85.2% (23/27)	85.5% (47/55)	57.1% (16/28)
MTX群との差 [95% 信頼区間[b]]	28.0% [5.3, 50.7]	28.3% [7.7, 48.9]	−
ACR50 改善率[a]	66.7% (18/27)	60.0% (33/55)	21.4% (6/28)
ACR70 改善率[a]	51.9% (14/27)	34.5% (19/55)	0% (0/28)
mTSSのベースラインからの変化量[c, d]	0.24 (26)	0.95 (51)	2.64 (26)
MTX群との差 [95% 信頼区間[d]]	−2.40 [−4.45, −0.35]	−1.69 [−3.47, 0.09]	−

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．最小二乗平均法
d．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。本剤7.5mg投与群（日本人のみ）における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、それぞれ43例（78.2%）、5例（9.1%）及び5例（9.1%）であった。各投与群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例（4.7%）、上気道感染11例（3.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪心10例（それぞれ3.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症7例（それぞれ2.2%）、本剤7.5mg投与群（日本人のみ）で鼻咽頭炎及び咽頭炎4例（それぞれ7.3%）、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症及び口内炎3例（それぞれ5.5%）であった。

表7：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	MTX群
有害事象	64.0% (203/317)	65.3% (205/314)
重篤な有害事象	4.7% (15/317)	4.1% (13/314)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.4% (14/317)	5.1% (16/314)

%（例数）

17.1.4 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-COMPARE（M14-465試験）

一定用量のMTX（15-25mg/週）で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。一定用量のMTX併用下、本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを二週間に一回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[29]。

表8：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	MTX群
ACR20 改善率[a]	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.1% [29.0, 39.2] < 0.001	−	−
ACR50 改善率[a]	45.2% (294/651)	29.1% (95/327)	14.9% (97/651)
ACR70 改善率[a]	24.9% (162/651)	13.5% (44/327)	4.9% (32/651)

a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における26週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加20例（3.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例（2.5%）、気管支炎15例（2.3%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（2.0%）であった。

表9：投与26週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650)	60.2% (197/327)	53.2% (347/652)
重篤な有害事象	3.7% (24/650)	4.3% (14/327)	2.9% (19/652)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.5% (23/650)	6.1% (20/327)	2.3% (15/652)

%（例数）

17.1.5 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-BEYOND（M13-542試験）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした一定用量のcsDMARD併用投与時のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、本剤15mg、30mg（いずれも1日1回）、又はプラセボを投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[30]。

表10：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	36.2% [26.2, 46.2] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	34.1% (56/164)	11.8% (20/169)
ACR70 改善率[a]	11.6% (19/164)	6.5% (11/169)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．無効であったbDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上気道感染6例（3.7%）、尿路感染及び悪心5例（それぞれ3.0%）であった。

表11：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164)	56.2% (95/169)
重篤な有害事象	4.9% (8/164)	0%
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.4% (4/164)	5.3% (9/169)

%（例数）

17.1.6 海外試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-NEXT（M13-549試験）

一定用量のcsDMARDで効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。csDMARD併用下、ウパダシチニブ15mg、30mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[31)]。

表12：投与12週時のACR20、50及び70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	28.1% [19.1, 37.0] < 0.001	−
ACR50 改善率[a]	38.0% (84/221)	14.9% (33/221)
ACR70 改善率[a]	20.8% (46/221)	5.9% (13/221)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．bDMARD前治療歴で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における12週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心9例（4.1%）及び頭痛5例（2.3%）であった。

表13：投与12週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221)	48.9% (108/221)
重篤な有害事象	4.1% (9/221)	2.3% (5/221)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.2% (7/221)	3.2% (7/221)

%（例数）

〈関節症性乾癬〉

17.1.7 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA1（M15-572試験）

1種類以上のcsDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mgを1日1回投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを1日1回投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた。また、画像診断に基づく進行の抑制については、24週時のmTSSのベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤15mg投与群で統計学的に有意に小さかった[32)]。［5.2参照］

表14：投与12週時のACR20、50、70改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	34.5% [28.2, 40.7] < 0.0001	−	−
ACR50 改善率[a]	37.5% (161/429)	37.5% (161/429)	13.2% (56/423)
ACR70 改善率[a]	15.6% (67/429)	13.8% (59/429)	2.4% (10/423)
mTSSのベースラインからの変化量[d, e]	-0.04 (391)	0.01 (384)	0.25 (372)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]]	-0.29 [-0.44, -0.14]	−	−

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定
d．最小二乗平均法
e．線形外挿解析法

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加28例（6.5%）、上気道感染24例（5.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加18例（4.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加13例（3.0%）、尿路感染及び白血球減少症10例（それぞれ2.3%）であった。

表15：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
有害事象	66.9% (287/429)	64.8% (278/429)	59.6% (252/423)
重篤な有害事象	3.3% (14/429)	3.7% (16/429)	3.1% (13/423)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.0% (13/429)	5.1% (22/429)	3.1% (13/423)

%（例数）

17.1.8 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-PsA2（M15-554試験）

少なくとも1剤のbDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、圧痛関節数が3関節以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における12週時のACR20 改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33)]。

表16：投与12週時のACR20、50、70改善率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ACR20 改善率[a]	56.9% (120/211)	24.1% (51/212)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	32.8% [24.0, 41.6] < 0.0001	−
ACR50 改善率[a]	31.8% (67/211)	4.7% (10/212)
ACR70 改善率[a]	8.5% (18/211)	0.5% (1/212)

%（例数）
a．ノンレスポンダー補完法
b．正規分布に基づいた95%信頼区間
c．csDMARD等の現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における24週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染6例（2.8%）及び気管支炎5例（2.4%）であった。

表17：投与24週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	64.0% (135/211)	65.6% (139/212)
重篤な有害事象	5.7% (12/211)	1.9% (4/212)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.1% (15/211)	5.2% (11/212)

%（例数）

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊17.1.9 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 2）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であった活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[34]。

表18：投与14週時のASAS40反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.9% (70/156)	22.5% (35/157)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間[b]] P値[c]	22.2% [12.1, 32.3] < 0.0001	−

%（例数）

a．COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。ASAS40反応例数は反応率から算出した。

b．炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたMantel-Haenszelの方法。

c．有意水準両側5%、炎症の客観的徴候に係る区分（MRI所見あり/hsCRP＞ULN、MRI所見あり/hsCRP≦ULN、MRI所見なし/hsCRP＞ULN）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

投与52週時[注1)]のASAS40反応率は、本剤15mg投与群で62.8%（98/156例）、プラセボ群で42.7%（67/157例）であり、本剤15mgの長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は頭痛6例（3.8%）であった。

表19：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	48.1% (75/156)	45.9% (72/157)
重篤な有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注2)]における有害事象の発現割合は62.2%（178/286例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（19/286例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は4.2%（12/286例）であった。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、上咽頭炎8例（2.8%）及び頭痛6例（2.1%）であった。

注1）COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法。反応例数は反応率から算出した。

注2）52週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間344.0日（平均値）。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.10 国際共同試験：第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS1（M16-098試験）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）で効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[35]。

表20：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	51.6% (48/93)	25.5% (24/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	26.1% [12.6, 39.5] < 0.001	−
ASAS20 反応率[a]	64.5% (60/93)	40.4% (38/94)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	24.1% [10.2, 38.0]	−

%（例数）

a．ノンレスポンダー補完法

b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群の投与64週時[注3)]のASAS40反応率及びASAS20反応率はそれぞれ72.0%（67/93例）及び79.6%（74/93例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（4.3%）、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び頭痛2例（それぞれ2.2%）であった。

表21：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	62.4% (58/93)	55.3% (52/94)
重篤な有害事象	1.1% (1/93)	1.1% (1/94)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.2% (2/93)	3.2% (3/94)

%（例数）

本剤15mgが投与された長期投与集団[注4)]における有害事象の発現割合は80.2%（146/182例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加14例（7.7%）及び上気道感染10例（5.5%）であった。

17.1.11 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944試験 Study 1）

NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な活動性の強直性脊椎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、プラセボ（いずれも1日1回）を投与した。本剤15mg投与群における14週時のASAS40反応率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[36]。

表22：投与14週時のASAS40及び20反応率（FAS集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
ASAS40 反応率[a]	44.5% (94/211)	18.2% (38/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	26.4% [17.9, 34.9] < 0.0001	−
ASAS20 反応率[a]	65.4% (138/211)	38.3% (80/209)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間]	27.1% [17.9, 36.3]	−

%（例数）

a．反応率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。反応例数は反応率から算出した。

b．Cochran-Mantel-Haenszel 検定

本剤15mg投与群における14週時の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、好中球減少症6例（2.8%）であった。

表23：投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211)	36.8% (77/209)
重篤な有害事象	2.8% (6[a]/211)	0.5% (1/209)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.0% (0/211)	1.4% (3/209)

%（例数）
a．4例のCOVID-19関連の重篤な有害事象を含む
注3）ノンレスポンダー補完法
注4）14週時にプラセボから本剤に切り替えた患者も含む。本剤曝露期間476.9日（平均値）。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.12 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：Measure Up 1（M16-045試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎（AD）に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症[注5)]で12歳以上のAD患者[注6)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤15mg、30mg、又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注7)]及びvIGA-AD 0/1[注8)]を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤15mg群並びに30mg群で統計学的に有意に高かった[37)]。［9.7.2参照］

表24：投与16週時にEASI 75、vIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	79.7% (227/285)	69.6% (196/281)	16.3% (46/281)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	63.4% ［57.1，69.8］ < 0.001	53.3% ［46.4，60.2］ < 0.001	−
vIGA-AD 0/1達成率	62.0% (177/285)	48.1% (135/281)	8.4% (24/281)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	53.6% ［47.2，60.0］ < 0.001	39.8% ［33.2，46.4］ < 0.001	−
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	60.0% (168/280)	52.2% (143/274)	11.8% (32/272)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．Cochran Mantel-Haenszel検定
b．かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群並びに30mg群でざ瘡（それぞれ15例（5.3%）、36例（12.6%））のみであった。

表25：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	73.3% (209/285)	62.6% (176/281)	59.1% (166/281)
重篤な有害事象	2.8% (8/285)	2.1% (6/281)	2.8% (8/281)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.9% (11/285)	1.4% (4/281)	4.3% (12/281)

17.1.13 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：AD Up（M16-047試験）

ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分であった、又はADに対する全身療法歴を有する中等症から重症[注5)]で12歳以上のAD患者[注6)]を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用剤併用下で本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回投与した。投与16週時における主要評価項目のEASI 75[注7)]及びvIGA-AD 0/1[注8)]を達成した被験者の割合は下表のとおり、プラセボ群と比較して本剤15mg群並びに30mg群で統計学的に有意に高かった[38)]。［9.7.2参照］

表26：投与16週時にEASI 75及びvIGA-AD 0/1、かゆみのNRS 4以上の改善を達成した被験者の割合（ITT集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
EASI 75達成率	77.1% (229/297)	64.6% (194/300)	26.4% (80/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	50.6% ［43.8，57.4］ < 0.001	38.1% ［30.8，45.4］ < 0.001	−
vIGA-AD 0/1達成率	58.6% (174/297)	39.6% (119/300)	10.9% (33/304)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[a]	47.6% ［41.1，54.0］ < 0.001	28.5% ［22.1，34.9］ < 0.001	−
かゆみのNRS 4以上改善[b]達成率	63.9% (186/291)	51.7% (149/288)	15.0% (44/294)

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。
a．Cochran Mantel-Haenszel検定
b．かゆみのNRS 4以上の改善: ベースラインの最悪のかゆみのNRSが4以上であった症例における、最悪のかゆみのNRSがベースラインから4以上改善

投与16週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群でざ瘡27例（9.0%）、本剤30mg群でざ瘡36例（12.1%）及び口腔ヘルペス16例（5.4%）であった。

表27：投与16週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	72.4% (215/297)	66.7% (200/300)	62.7% (190/303)
重篤な有害事象	1.3% (4/297)	2.3% (7/300)	3.0% (9/303)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.3% (4/297)	1.3% (4/300)	2.3% (7/303)

注5）EASIスコアが16以上、vIGA-ADスコアが3以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、及び毎日の最悪のかゆみのNRSのベースライン時の週平均値4以上
注6）12歳以上18歳未満の場合は体重40kg以上の患者
注7）EASI 75: 湿疹面積重症度指数（EASI）の75%改善
注8）vIGA-AD 0/1: バリデートされた治験責任医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎スコア（vIGA-AD）が0又は1であり、かつベースラインと比較して2グレード以上改善

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.14 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（寛解導入期試験：M14-234試験サブスタディ2及びM14-675試験）

既存治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド又は生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症（Adapted Mayoスコア5-9、かつ内視鏡サブスコアが2-3）の潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。最初の8週間は、本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与8週時にAdapted Mayoスコアによる臨床的改善の基準を満たさなかった患者には、更に8週間、合計16週間本剤45mgを1日1回投与した。主要評価項目である8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[39)、40)]。

表28：投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT集団[注9)]）

	M14-234試験サブスタディ2		M14-675試験	
	本剤45mg群	プラセボ群	本剤45mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率	26.1% (83/319)	4.8% (7/154)	33.5% (114/341)	4.1% (7/174)
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ P値[b]	21.6% ［15.8，27.4］ ＜0.001	−	29.0% ［23.2，34.7］ ＜0.001	−

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下かつベースラインを超えない、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b．ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、ベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下又は7超）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注10]又は生物学的製剤無効歴なし[注11]）に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤45mg投与群における投与8週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与8週時までの発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.1%）及び好中球数減少10例（3.1%）であり、M14-675試験では、ざ瘡14例（4.1%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加12例（3.5%）であった。

表29：導入療法試験における有害事象の概要

	投与8週時まで[注12]	
	本剤45mg群	プラセボ群
M14-234試験サブスタディ2		
有害事象	56.4% (180/319)	61.9% (96/155)
重篤な有害事象	2.5% (8/319)	5.8% (9/155)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.9% (6/319)	9.0% (14/155)
M14-675試験		
有害事象	52.9% (182/344)	39.5% (70/177)
重篤な有害事象	3.2% (11/344)	4.5% (8/177)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1.7% (6/344)	5.1% (9/177)

%（例数）

投与16週時におけるAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率は、M14-234試験サブスタディ2で50.8%（30/59例）、M14-675試験で45.5%（30/66例）であった[注13]。投与8週時から16週時の本剤45mg/45mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、M14-234試験サブスタディ2で52.5%（31/59例）、3.4%（2/59例）及び0%（0/59）、M14-675試験で41.2%（28/68例）、1.5%（1/68例）及び2.9%（2/68例）であった。投与8週時から16週時の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、M14-234試験サブスタディ2では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（6.8%）及び帯状疱疹2例（3.4%）であり、M14-675試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例（4.4%）であった。

17.1.15 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：（維持期試験：M14-234試験サブスタディ3）

寛解導入期試験で本剤45mgの8週間投与又は16週間投与により臨床的改善の基準を満たした被験者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。寛解導入期に本剤45mgの8週間投与を受けたITT A集団[注14]において、主要評価項目である52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[41]。

表30：投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[a]（ITT A）[注14]

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
Adapted Mayoスコアによる臨床的寛解率（主要評価項目）	51.7% (80/154)	42.3% (63/148)	12.1% (18/149)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	39.0% [29.7, 48.2] ＜0.001	30.7% [21.7, 39.8] ＜0.001	–

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a．Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

b．0週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0週時の臨床的寛解（あり又はなし）、ベースライン時の生物学的製剤に対する状態（生物学的製剤無効歴あり[注10]又は生物学的製剤無効歴なし[注11]）の状態に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、鼻咽頭炎8例（5.4%）であり、本剤30mg群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（5.2%）であった。

表31：投与52週時までの有害事象の概要

	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	78.6% (121/154)	77.7% (115/148)	75.8% (113/149)
重篤な有害事象	5.8% (9/154)	6.8% (10/148)	12.8% (19/149)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.5% (10/154)	4.1% (6/148)	11.4% (17/149)

%（例数）

寛解導入期に本剤45 mgの16週間投与を受けたITT B集団[注15]について、52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率[注16]は、本剤15 mg群及び本剤30 mg群でそれぞれ19.0%（4/21例）、33.3%（8/24例）であった[注13]。本剤15mg投与群及び30mg投与群における投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合は、本剤15 mg群で57.1%（20/35例）、2.9%（1/35例）及び2.9%（1/35例）、本剤30 mg群で62.5%（25/40例）、10.0%（4/40例）及び5.0%（2/40例）であった。発現割合が高かった副作用（5%以上）は、本剤15mg群では、潰瘍性大腸炎3例（8.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び副鼻腔炎各2例（各5.7%）であった。本剤30mgでは発現割合が高かった副作用（5%以上）は認められなかった。

注9）二重盲検の導入療法期にランダム化し本剤を1回以上投与した全ての被験者

注10）生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者

注11）従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者

注12）ランダム化し、投与8週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者

注13）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

注14）本剤45 mgを1日1回8週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg、30mg又はプラセボを1日1回、52週間投与する群に組み入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した最初の451例の被験者

注15）本剤45 mgを1日1回16週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、本剤15mg又は30mgを1日1回、52週間投与する群に組入れ、維持療法において1回以上本剤を投与した被験者

注16）Adapted Mayoスコアが2以下で、SFSが1以下、RBSが0、かつ内視鏡所見サブスコアが1以下（脆弱性を示す所見がない場合）

〈クローン病〉

＊＊17.1.16 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEED（寛解導入試験：M14-431試験）

生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった、中等症から重症[注17]の活動期クローン病（CD）患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注18]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[42]。

表32：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	39.8% (129/324)	14.0% (24/171)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	25.9% [18.7, 33.1] ＜0.0001	–
内視鏡的改善[c]率	34.6% (112/324)	3.5% (6/171)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	31.2% [25.5, 37.0] ＜0.0001	–

%（例数）

達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

a．1日平均排便回数（SF）が2.8以下、かつ、1日平均腹痛（AP）スコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．Simplified Endoscopic Score for Crohn's disease（SES-CD）がベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛12例（3.7%）及び悪心10例（3.1%）であった。

表33：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	68.2% (221/324)	65.5% (112/171)
重篤な有害事象	9.3% (30/324)	9.9% (17/171)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.6% (18/324)	4.1% (7/171)

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注19]の投与24週時における臨床的寛解[注20]率及び内視鏡的改善[注21]率は23.2%（16/69例）及び11.6%（8/69例）であった[注22]。

投与12週時から24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65.2%（45/69例）、10.1%（7/69例）及び8.7%（6/69例）であった。投与12週時から24週時に発現割合が高かった副作用（2%以上）は、白血球減少症、クローン病、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例（それぞれ2.9%）であった。

17.1.17 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-EXCEL（寛解導入試験：M14-433試験）

免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド、及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症[注17]の活動期CD患者を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤45mg又はプラセボを1日1回投与した。投与12週時に本剤45mg投与で臨床的改善[注18]の基準を満たさなかった被験者には、更に12週間、本剤30mgを1日1回投与した（12週間の延長投与期）。

主要評価項目（co-primary endpoints）である投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤45mg群で統計学的に有意に高かった[43]。

表34：投与12週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤45mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	50.7% (178/350)	22.2% (39/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	28.7% [20.9, 36.4] ＜0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	45.5% (159/350)	13.1% (23/176)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.0% [26.2, 39.9] ＜0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．12週間の二重盲検導入療法期においてランダム化し、治験薬を1回以上投与したすべての被験者

投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を下表に示す。投与12週時まで（二重盲検導入療法期）の発現割合が高かった副作用（3%以上）は、本剤45mg群では、頭痛11例（3.1%）であった。

表35：有害事象の概要

	本剤45mg群[a]	プラセボ群[a]
有害事象	62.6% (219/350)	58.5% (103/176)
重篤な有害事象	6.9% (24/350)	6.8% (12/176)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3% (15/350)	5.7% (10/176)

%（例数）
a．投与12週時までの間に本剤を1回以上投与したすべての被験者（二重盲検導入療法期）

12週間の延長投与期に本剤30mgを投与された被験者[注19]の投与24週時における臨床的寛解[注20]率及び内視鏡的改善[注21]率は25.6%（15/59例）及び13.7%（8/59例）であった[注22]。

投与12週時から投与24週時の本剤30mg群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、67.8%（40/59例）、10.2%（6/59例）及び5.1%（3/59例）であった。投与12週時から24週時に複数件発現した副作用は認められなかった。

17.1.18 国際共同試験：第Ⅲ相ランダム化、二重盲検、比較試験：U-ENDURE（寛解維持試験：M14-430試験）

中等症から重症[注17]のCD患者を対象に実施した先行する導入療法試験で、投与12週時に本剤45mgで臨床的改善[注18]を達成した被験者を対象とした二重盲検試験を実施した。主要評価項目（co-primary endpoints）である投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は下表のとおりであり、いずれの評価項目についてもプラセボ群と比較して本剤15mg群及び30mg群で統計学的に有意に高かった[44]。

表36：投与52週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率

	本剤30mg群[d]	本剤15mg群[d]	プラセボ群[d]
臨床的寛解[a]率	46.4% (78/168)	35.5% (60/169)	14.4% (24/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	31.8% [23.2, 40.3] ＜0.0001	21.9% [13.7, 30.0] ＜0.0001	-
内視鏡的改善[c]率	40.1% (67/168)	27.6% (47/169)	7.3% (12/165)
プラセボ群との差 [95% 信頼区間] P値[b]	33.7% [26.0, 41.3] ＜0.0001	21.0% [13.6, 28.4] ＜0.0001	-

%（例数）
達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。
a．1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
b．割付層別因子に従って調整したCochran-Mantel-Haenszel検定
c．SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
d．先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注18]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した最初の502名の被験者

投与52週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示した。発現割合が高かった副作用（2%以上）は、本剤15mg群では、上咽頭炎6例（2.7%）であり、本剤30mg群では、帯状疱疹10例（4.4%）、リンパ球数減少8例（3.5%）、ざ瘡8例（3.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例（2.6%）及び上気道感染5例（2.2%）であった。

表37：投与52週時までの有害事象の概要

	SA1集団[a]		
	本剤30mg群	本剤15mg群	プラセボ群
有害事象	76.9% (176/229)	74.7% (165/221)	75.8% (169/223)
重篤な有害事象	10.5% (24/229)	11.8% (26/221)	13.9% (31/223)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.7% (13/229)	7.2% (16/221)	3.6% (8/223)

%（例数）
a．先行する導入療法試験で本剤45mg投与により臨床的改善[注18]を達成し、再ランダム化後、治験薬を1回以上投与した被験者

注17）1日平均SFが4回以上及び/又は1日平均APスコアが2以上かつSES-CDスコアが狭窄の有無の項目を除いて6以上（病変が回腸に限局している場合は4以上）
注18）1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない
注19）12週間の二重盲検導入療法期において、本剤45 mg群で投与12週時に臨床的改善（1日平均SFが30%以上減少及び/又は1日平均APスコアが30%以上減少し、いずれもベースラインより悪化していない）を達成しなかった被験者
注20）1日平均SFが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない
注21）SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上）
注22）達成率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数（n）は達成率から算出した。

18．薬効薬理

**18.1 作用機序

ヤヌスキナーゼ（JAK）は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAKファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2があり、シグナル伝達及び転写活性化因子（STAT）のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す[45]。ウパダシチニブは選択的かつ可逆的にJAKを阻害し、STATリン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン（IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31及びIFN-γを含む）によって引き起こされる。ウパダシチニブによるJAK阻害は、湿疹性皮膚病変及びそう痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる[46)-48]。

炎症性サイトカイン（主にIL-6、IL-7、IL-15及びIFNγ）はJAK1経路を介してシグナルを伝達し、炎症性腸疾患の病因に関与する。ウパダシチニブによるJAK阻害は炎症性腸疾患の炎症負荷、徴候及び症状の原因であるJAK依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

18.2 JAK阻害活性

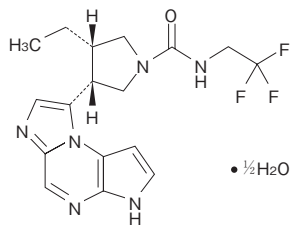
ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC_{50}はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L及び4.69μmol/Lであった[49]。

18.3 アジュバント誘導関節炎に対する足浮腫抑制作用

ウパダシチニブはアジュバント誘導ラット関節炎モデルにおいて、後足浮腫及び骨侵食を用量依存的に抑制した[50]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウパダシチニブ水和物（Upadacitinib Hydrate）［JAN］
化学名：（3*S*,4*R*）-3-エチル-4-（3*H*-イミダゾ［1,2-*a*］ピロロ［2,3-*e*］ピラジン-8-イル）-*N*-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物
分子式：$C_{17}H_{19}F_3N_6O \cdot 1/2H_2O$
分子量：389.38
性　状：白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末
構造式：



21．承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈リンヴォック錠45mg〉
28錠［7錠（PTP）× 4］
〈リンヴォック錠30mg〉
30錠［10錠（PTP）× 3］、28錠［7錠（PTP）×4］
〈リンヴォック錠15mg〉
30錠［10錠（PTP）× 3］、28錠［7錠（PTP）×4］
〈リンヴォック錠7.5mg〉
30錠［10錠（PTP）× 3］、28錠［7錠（PTP）×4］

23．主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.6.9）
2）社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
3）社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
4）社内資料：関節症性乾癬患者における母集団薬物動態（2021年5月27日承認，CTD2.7.2.3.1）
5）社内資料：体軸性脊椎関節炎患者における母集団薬物動態
6）社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022年5月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
7）社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態（2021年8月25日承認，CTD2.7.2.3.1）
8）社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態（2022年9月26日承認，CTD2.7.2.3.2）
9）社内資料：クローン病における母集団薬物動態
10）社内資料：食事の影響に関する試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.3）
11）社内資料：食事の影響に関する試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.1.4.1）
12）社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.4）
13）社内資料：*in vitro*代謝試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.4.5）
14）社内資料：マスバランス試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
15）社内資料：第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
16）Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862
17）社内資料：肝機能障害患者における試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
18）Mohamed MF, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248
19）社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
20）Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(8): 1045-1058
21）Klünder B, et al.: Clin. Pharmacokinet. 2018; 57(8): 977-988
22）社内資料：チトクロムP450基質との薬物相互作用試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.2.2）
23）社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
24）Mohamed MF, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516

25)社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.2.2）
26)社内資料： csDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD 2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
27)社内資料： MTXで効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
28)社内資料：MTXによる治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
29)社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
30)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
31)社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020年1月23日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
32)社内資料：csDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
33)社内資料：bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021年5月27日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
34)社内資料：NSAIDsに対して効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
35)社内資料：NSAIDsで効果不十分又は不耐容であったbDMARDによる治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）
36)社内資料：NSAIDs及びbDMARDに対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022年5月26日承認，CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）
37)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
38)社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021年8月25日承認，CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
39)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
40)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
41)社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相維持療法試験（2022年9月26日承認，CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）
42)社内資料：生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
43)社内資料：従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験
44)社内資料：中等症から重症のクローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解維持試験
45)Clark JD，et al.: J．Med．Chem．2014; 57: 5023－5038
46)Nobbe S，et al.: Acta．Derm．Venereol．2012; 92(1): 24-28
47)Yang X，et al.: Autoimmun．Rev．2014; 13(6): 615-620
48)Higashi，N.: Journal of Nippon Medical School．2017; 13(1): 8-21
49)社内資料： JAK酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
50)社内資料：*In vivo* 薬効薬理試験（2020年1月23日承認，CTD 2.6.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

最新の添付文書を参照すること

Lilly

**2022年11月改訂（第7版）
*2022年6月改訂（第6版、効能変更）
貯　　法:室温保存
有効期間:3年

日本標準商品分類番号
87 3999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
バリシチニブ錠

オルミエント®錠4mg
オルミエント®錠2mg

Olumiant® tablets

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	4mg	2mg
承認番号	22900AMX00582	22900AMX00583
販売開始	2017年9月	

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1-15.1.3参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.5、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2.3 好中球数が500/mm³未満の患者［8.3、9.1.9、11.1.3参照]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

* 2.5 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

* 2.6 重度の腎機能障害を有する患者［7.3、9.2.1、16.6.1参照]

* 2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照]

* 2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、9.1.11、11.1.3参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

2.9 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m²未満）の患者［7.8、9.2.2、16.6.1参照]

2.10 リンパ球数が200/mm³未満の患者［8.3、9.1.10、11.1.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
有効成分	1錠中バリシチニブとして4mg	1錠中バリシチニブとして2mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
性状・剤形	くぼみのある赤白色の円形のフィルムコーティング錠	くぼみのある淡赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
寸法・重量	直径:約8.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g	長径:約9.0mm 短径:約7.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g
識別コード	Lilly 4 (刻印)	Lilly 2 (刻印)

*‡4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患
　関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
　アトピー性皮膚炎注)
○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）
○円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

5.2 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤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用いること。[17.1.6-17.1.8参照]

5.3 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5.5 酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。[17.1.9参照]

〈円形脱毛症〉

*5.6 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。[17.1.10、17.1.11参照]

*5.7 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

*6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、総投与期間は14日間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 プロベネシドとの併用時には本剤を2mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。[10.2、16.7.1参照]

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

*7.2 本剤4mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、本剤2mg 1日1回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.8、17.1.10、17.1.11参照]

*7.3 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.6、9.2.1、9.2.4、9.2.5、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

〈関節リウマチ〉

7.4 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

〈アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

*7.5 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週までには得られる。8週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.7 SARS-CoV-2による肺炎に対するレムデシビル以外の薬剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.8 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。重度の腎機能障害（15≦eGFR<30mL/分/1.73m^2）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、下表を参考に投与することができる。[2.9、9.2.2-9.2.5、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	15≦eGFR<30	2mgを48時間ごとに1回投与(投与回数は最大7回)
	eGFR<15	投与しない

〈円形脱毛症〉

*7.9 本剤による治療反応は、通常投与開始から36週までには得られる。36週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.5、9.1.1、9.1.3参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.3、2.7、2.8、2.10、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.7参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の5～10倍以上に上昇した症例も報告されている。[9.3、11.1.4参照]

8.9 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[15.1.2、15.1.3参照]

〈アトピー性皮膚炎〉

8.10 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.11 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

8.12 本剤投与時には、やむを得ない場合を除き、抗凝固薬の投与等による血栓塞栓予防を行うこと。[11.1.6参照]

〈円形脱毛症〉

*8.13 本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

***9.1.1 感染症（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合は重篤な感染症、SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く）の患者又は感染症が疑われる患者**

[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.5、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6参照]

9.1.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.8 C型肝炎患者

臨床試験では除外されている。

9.1.9 好中球減少（好中球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.3、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

***9.1.10 リンパ球減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はリンパ球数500/mm^{3}未満、SARS-CoV-2による肺炎の場合はリンパ球数200/mm^{3}未満を除く）のある患者**

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、2.10、8.3、11.1.3、17.1.9参照]

***9.1.11 ヘモグロビン値減少（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症の場合はヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者**

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.3、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。

〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

***9.2.1 重度の腎機能障害患者**

投与しないこと。[2.6、7.3、16.6.1参照]

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

9.2.2 透析患者又は末期腎不全（eGFRが15mL/分/1.73m^{2}未満）の患者

投与しないこと。[2.9、7.8、16.6.1参照]

9.2.3 重度の腎機能障害患者（透析患者又は末期腎不全の患者を除く）

重度の腎機能障害（15≦eGFR＜30mL/分/1.73m^2）がある患者に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、2mgを48時間ごとに投与することができる。本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.8、16.6.1参照]

〈効能共通〉

9.2.4 中等度の腎機能障害患者

2mg 1日1回投与に減量し、慎重に投与すること。[7.3、7.8、16.6.1参照]

9.2.5 軽度の腎機能障害患者

[7.3、7.8、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験で除外されている。[8.8、11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ2.3倍及び6.3倍であった。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は4.1倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は1.8倍であった[1)]。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。[16.5参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [7.1、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。2mg 1日1回投与に減量するなど、用量に注意すること。	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

***11.1.1 感染症**

帯状疱疹（2.8%）、肺炎（0.6%）、ニューモシスティス肺炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.5、8.4、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%未満）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

***11.1.3 好中球減少**（0.9%）、**リンパ球減少**（1.1%）、**ヘモグロビン減少**（0.1%）

好中球数:本剤投与開始後、継続して500～1000/mm^{3}である場合は、1000/mm^{3}を超えるまでは本剤の投与を中断すること。

リンパ球数:本剤投与開始後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者では500/mm^{3}未満、SARS-CoV-2による肺炎患者では200/mm^{3}未満になった場合には、本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値:関節リウマチ、アトピー性皮膚炎又は円形脱毛症患者において、本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中断すること。

[2.3、2.7、2.8、2.10、8.3、9.1.9-9.1.11参照]

***11.1.4 肝機能障害、黄疸**

AST（0.8%）、ALT（1.0%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。[8.8、9.3参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%未満）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

***11.1.6 静脈血栓塞栓症**（0.2%[注1)]、1.0%[注2)]）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[8.12、9.1.6参照]

注1）関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及び円形脱毛症患者を対象とした臨床試験における発現割合

注2）SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした臨床試験における発現割合

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心、腹痛		
* 感染症及び寄生虫症		上気道感染(鼻炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)、帯状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状湿疹、性器ヘルペス、カポジ水痘様発疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む)、尿路感染		
精神神経系		頭痛		
* 皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡		発疹、顔面腫脹、蕁麻疹
臨床検査	LDLコレステロール上昇	ALT上昇、AST上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇、CK上昇		
その他			体重増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の経口投与が困難な場合、懸濁させた上で経口、胃瘻、経鼻又は経口胃管での投与を考慮できる。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

***15.1.1** 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験及び長期試験の併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で3.55（2.07，5.68）、4mg投与群で5.77（3.77，8.45）であった。アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、各試験の

被験者数で調整した100人・年あたりの重篤な感染症の調整済み発現率（発現率:95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で1.21（1.48:0.6，2.9）、4mg群で3.1（3.0:1.8，4.8）であった。円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で0.5（0.1，1.7）、4mg群で0.7（0.2，1.6）であった。[1.1、1.2.1、2.5参照]

*15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験の24週時以降の長期試験を含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤2mg投与群で0.41（95%信頼区間:0.05，1.47、発現割合:0.4%、2/479例）、4mg投与群で0.87（95%信頼区間:0.24，2.22、発現割合:0.8%、4/479例）であった。

関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析において、本剤投与群での年齢・性別で調整して算出した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR（標準化罹患比）は0.96（95%信頼区間:0.67，1.35）であった。既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）のSIR 1.05（95%信頼区間:1.01，1.09）[2)]と比較し、大きな違いは認められなかった。

また投与期間別の発現状況は表の通りであった。[1.1、8.9参照]

表1）投与期間別の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析）

投与期間 (評価対象例数・曝露期間)	%(例数)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)
全体(3492例・5233.3人・年)	1.1%（38）	0.73（0.51，1.00）
0～24週(3492例・1530.7人・年)	0.2%（7）	0.46（0.18，0.94）
24～48週(3114例・1289.2人・年)	0.3%（10）	0.78（0.37，1.43）
48～72週(2583例・1051.9人・年)	0.5%（12）	1.14（0.59，1.99）
72～96週(1940例・716.0人・年)	0.3%（5）	0.70（0.23，1.63）
96週～（1167例・645.4人・年)	0.3%（4）	0.62（0.17，1.59）

アトピー性皮膚炎患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時以降の長期試験を含む併合解析において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現は認められなかった。また、各試験の被験者数で調整した100人・年あたりの非黒色腫皮膚癌の調整済み発現率は、本剤2mg投与群で0.14（発現率:0.18、95%信頼区間:0.0，1.0、調整済み発現割合:0.1%、1/584例）、4mg投与群で0（0/497例）であった。

アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期試験を含む臨床試験8試験の併合解析において、本剤群での100人・年あたり悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.21（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.2%、6/2562例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.24（95%信頼区間:0.1，0.5、発現割合:0.3%、7/2562例）であった。

円形脱毛症患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験2試験の36週時以降のデータを含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤4mg投与群で0.3（95%信頼区間:0.0，1.0、発現割合:0.4%、2/540例）であり、本剤2mg投与群で発現は認められなかった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤2mg投与群で0.2（95%信頼区間:0.0，1.3、発現割合:0.3%、1/365例）であり、本剤4mg投与群で発現は認められなかった。

円形脱毛症患者を対象とした臨床試験2試験の併合解析において、本剤投与群での100人・年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.2（95%信頼区間:0.0，0.5、発現割合:0.2%、3/1244例）であり、非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.1（95%信頼区間:0.0，0.4、発現割合:0.2%、2/1244例）であった。[1.1、8.9参照]

15.1.3 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events:MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91,1.94）及び1.48（1.04,2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.9参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4及び8mg[注7)]を空腹時単回投与したときのバリシチニブの血漿中濃度は投与後約1時間でピークに達した。消失半減期は約6～7時間であった[3)]。

表1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7)]を単回投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[注1)] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$[注2)] (h)
4mg	16例	50.7 (25)	0.88 (0.50-2.00)	297 (17)	6.39 (5.19-7.94)
8mg	16例	107 (29)	0.88 (0.50-2.00)	626 (19)	6.52 (5.05-7.59)

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）

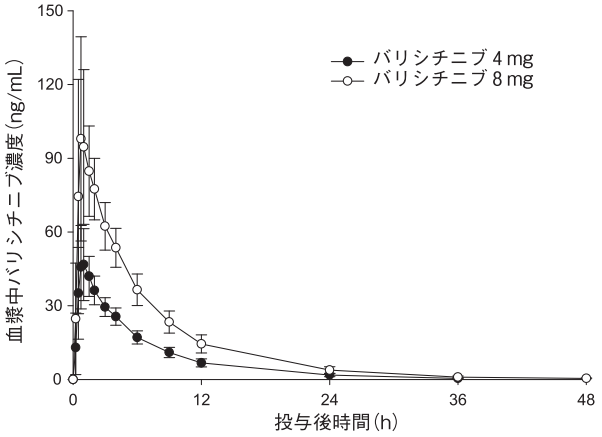


図1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7)]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

*16.1.2 反復投与

第II相試験及び第III相試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。日本人関節リウマチ患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が58.1ng/mL（20.8%）、$C_{min,ss}$が3.55ng/mL（73.1%）、$AUC_{\tau,ss}$が414ng・h/mL（29.8%）、消失半減期が10.9時間（14.9%）と推定された[4)]。日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が47.2ng/mL（15.5%）、$C_{min,ss}$が3.54ng/mL（79.1%）、$AUC_{\tau,ss}$が368ng・h/mL（30.6%）、消失半減期が11.4時間（21.1%）と推定された[5)]。日本人円形脱毛症患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、$C_{max,ss}$が52.2ng/mL（15.7%）、$C_{min,ss}$が2.63ng/mL（76.7%）、$AUC_{\tau,ss}$が356ng・h/mL（29.7%）、消失半減期が12.9時間（24.5%）と推定された[6)]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4mgを単回経口投与及び4μgを単回静脈内投与[注7)]したとき、バリシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった[7)]。

16.2.2 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ14%及び11%低下した[3)]。

外国人健康被験者15例にバリシチニブ8mg[注7)]を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ11%及び18%低下した[8)]。

16.3 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4μgを単回静脈内投与[注7]したときの分布容積は76Lであった[7]。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約50%であった（*in vitro*）[9]。

16.4 代謝

In vitro 試験の結果、バリシチニブの代謝にCYP3A4が関与することが示された[10]。外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7]（100μCi）を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約5%に相当する3種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約1%に相当する1種類の酸化代謝物が検出された[11]。

16.5 排泄

外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7]（100μCi）を単回投与したとき、バリシチニブは75%（未変化体69%）が尿中に、20%（未変化体15%）が糞中に排泄された[11]。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤40mgを単回投与したところ、投与量の90%以上は24時間以内に排泄されることが示唆された。[9.8参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

正常な腎機能を有する被験者（10例）、軽度（10例）及び中等度（10例）の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ10mg[注7]を、重度の腎機能障害を有する被験者（8例）にバリシチニブ5mg[注7]を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い$AUC_{0-\infty}$は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した$AUC_{0-\infty}$は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ41%、122%、305%増加し、C_{max}はそれぞれ16%、46%、40%増加した[12]（外国人データ）。[2.6、2.9、7.3、7.8、9.2.1-9.2.5参照]

16.6.2 肝機能障害患者

正常な肝機能を有する被験者8例及びChild-Pugh分類Bの中等度肝機能障害を有する被験者8例にバリシチニブ4mgを単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブの$AUC_{0-\infty}$は2%低下し、C_{max}は8%増加した[13]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3Aの基質であった[10]。また、*in vitro* 試験の結果、バリシチニブはOAT3、P-gp、BCRP及びMATE2-Kトランスポーターの基質であった[14)-17)]。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブの$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した[18]（外国人データ）。[7.1、10.2参照]

表2）併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響[18)-23)]

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
ケトコナゾール (CYP3A阻害)	400mg 1日1回	10mg 単回	1.21 (1.17, 1.24)	1.08 (1.01, 1.17)
フルコナゾール (CYP3A/CYP2C19/ CYP2C9阻害)	200mg 1日1回	10mg 単回	1.23 (1.18, 1.29)	1.05 (0.950, 1.15)
リファンピシン (CYP3A誘導)	600mg 1日1回	10mg 単回	0.655 (0.622, 0.690)	1.05 (0.947, 1.16)
シクロスポリン (P-gp/BCRP阻害)	600mg 単回	4mg 単回	1.29 (1.23, 1.36)	0.990 (0.913, 1.07)
プロベネシド (OAT3阻害)	1000mg 1日2回	4mg 単回	2.03 (1.91, 2.16)	1.03 (0.940, 1.13)
オメプラゾール (胃内pH上昇)	40mg 1日1回	10mg 単回	1.07 (1.05, 1.10)	0.774 (0.722, 0.831)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	0.981[注3),注4)] (0.933, 1.032)	1.008[注3),注4)] (0.917, 1.108)

注3）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$
注4）幾何平均値の比

16.7.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、バリシチニブはCYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6においてIC_{50}が算出可能な程度の代謝阻害は認められず（IC_{50}＞20μmol/L）、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった[24),25)]。*In vitro* 試験の結果、バリシチニブはP-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1に対してそれぞれ50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1（IC_{50}＞100μmol/L）、OAT2（IC_{50}=99.1μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9μmol/L）、OCT2（IC_{50}=11.6μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7μmol/L）を阻害した[15),17),26)-29)]。

表3）バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[23),30)-32)]

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
シンバスタチン (CYP3A基質)	40mg 単回	10mg 1日1回	0.853 (0.759, 0.958)	0.706 (0.627, 0.796)
エチニルエストラジオール (CYP3A基質)	30μg 単回	10mg 1日1回	1.00 (0.959, 1.04)	0.939 (0.894, 0.986)
レボノルゲストレル (CYP3A基質)	150μg 単回	10mg 1日1回	0.869 (0.770, 0.980)	0.995 (0.907, 1.09)
ジゴキシン (P-gp基質)	0.25mg 1日1回	10mg 1日1回	0.900[注5)] (0.866, 0.935)	0.882[注5)] (0.819, 0.950)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	1.03[注5),注6)] (0.941, 1.13)	0.95[注5),注6)] (0.86, 1.05)

注5）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$
注6）幾何平均値の比
注7）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEAM（JADV）試験］

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者1305例（日本人249例を含む）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。MTX併用下、本剤4mgを1日1回経口投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[33),34)]。

表1）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注1)]	69.6 (339/487)	61.2 (202/330)	40.2 (196/488)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注2)] p値[注3),注4)]	29.4 (23.5, 35.4) p=0.001	21.0 (14.2, 27.9)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	8.4 (1.7, 15.1)[注5)]	—	—
	ACR50改善率[注1)]	45.0 (219/487)	34.8 (115/330)	16.8 (82/488)
	ACR70改善率[注1)]	18.9 (92/487)	12.7 (42/330)	4.7 (23/488)
日本人部分集団	ACR20改善率[注1)]	66.7 (62/93)	60.3 (38/63)	34.4 (32/93)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	32.3 (18.7, 45.9)	25.9 (10.4, 41.4)	—
	アダリムマブ群との差 (95%信頼区間)[注2)]	6.3 (-9.1, 21.8)	—	—
	ACR50改善率[注1)]	47.3 (44/93)	30.2 (19/63)	15.1 (14/93)
	ACR70改善率[注1)]	16.1 (15/93)	23.8 (15/63)	1.1 (1/93)

%（例数）
注1）ノンレスポンダー補完法
注2）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注3）地域、ベースラインの骨びらんスコア（1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注4）Graphical approachにより多重性を調整
注5）4mg本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、プラセボ投与群に比べ、本剤投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[33),34)]。

表2）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	42.46±50.11 (473)	44.35±51.02 (312)	44.64±50.05 (452)
	投与24週時注6)	42.88±50.21 (470)	44.64±51.12 (312)	45.48±50.07 (452)
	ベースラインからの変化量注6)	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)注7) p値注7),注8)	-0.49 (-0.73, -0.25) p=0.001	-0.56 (-0.83, -0.29)	—
日本人部分集団	ベースライン	44.66±51.60 (91)	31.17±31.84 (61)	42.98±54.02 (90)
	投与24週時注6)	45.01±51.45 (91)	31.28±31.89 (61)	44.29±53.67 (90)
	ベースラインからの変化量注6)	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注7)	-0.95 (-1.52, -0.38)	-1.27 (-1.91, -0.63)	—

平均値±標準偏差（例数）
注6）線形外挿法
注7）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア（1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上）及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注8）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は本剤4mgにおいて、上咽頭炎9例（1.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（1.6%）であった。

表3）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	有害事象	71.3% (347/487)	67.9% (224/330)	60.5% (295/488)
	重篤な有害事象	4.7% (23/487)	1.8% (6/330)	4.5% (22/488)
	投与中止に 至った有害事象	5.1% (25/487)	2.1% (7/330)	3.5% (17/488)

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEGIN（JADZ）試験］

抗リウマチ薬の使用経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者584例（日本人104例を含む）を対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施した。本剤単独投与群には本剤4mgを1日1回、本剤+MTX併用投与群には本剤4mgを1日1回及びMTXを1週間に1回、MTX単独投与群にはMTXを1週間に1回経口投与した。本剤単独投与群における24週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX単独投与群に比べて高く、非劣性が検証された[35),36)]。

表4）投与24週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ACR20改善率注9)	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間)注10) p値注11),注12)	14.8 (5.5, 24.1)注13)	16.2 (7.7, 24.8) p=0.001	—
	ACR50改善率注9)	59.7 (95/159)	63.3 (136/215)	43.3 (91/210)
	ACR70改善率注9)	42.1 (67/159)	39.5 (85/215)	21.4 (45/210)
日本人部分集団	ACR20改善率注9)	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
	MTX単独群との差 (95%信頼区間)注10)	3.0 (-19.2, 25.1)	2.4 (-18.3, 23.0)	—
	ACR50改善率注9)	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
	ACR70改善率注9)	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

%（例数）
注9）ノンレスポンダー補完法
注10）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注11）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注12）Graphical approachにより多重性を調整
注13）4mg単独群とMTX単独群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX単独投与群に比べ、本剤+MTX併用投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[35),36)]。

表5）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ベースライン	13.32±27.03 (154)	11.40±20.16 (199)	11.82±22.19 (192)
	投与24週時注14)	13.26±26.44 (152)	11.77±20.30 (198)	12.45±22.38 (191)
	ベースラインからの 変化量注14)	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
	MTX群との差 (95%信頼区間)注15) p値注15),注16)	-0.22 (-0.52, 0.08) p=0.158	-0.32 (-0.60, -0.04) p=0.026	—
日本人部分集団	ベースライン	6.54±9.82 (27)	12.20±21.18 (37)	15.01±28.57 (34)
	投与24週時注14)	7.44±9.73 (27)	12.45±21.30 (37)	15.87±28.43 (34)
	ベースラインからの 変化量注14)	0.91±1.78 (27)	0.24±0.96 (37)	0.85±1.38 (34)
	MTX群との差 (95%信頼区間)注15)	0.02 (-0.70, 0.74)	-0.62 (-1.27, 0.03)	—

平均値±標準偏差（例数）
注14）線形外挿法
注15）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注16）Graphical approachにより多重性を調整

また、投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤4mg単独群では上咽頭炎6例（3.8%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（2.5%）、本剤4mg/MTX併用群では悪心11例（5.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加10例（4.7%）であった。

表6）投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	有害事象	71.1% (113/159)	77.7% (167/215)	71.9% (151/210)
	重篤な有害事象	7.5% (12/159)	7.9% (17/215)	9.5% (20/210)
	投与中止に 至った有害事象	6.9% (11/159)	10.7% (23/215)	5.2% (11/210)

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BUILD（JADX）試験］

MTXを含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者684例（日本人21例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[37),38)]。

表7）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率注17)	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注18) p値注19),注20)	26.5 (17.6, 35.3) p=0.001	22.2 (13.2, 31.2) p=0.001	—
	ACR50改善率注17)	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR70改善率注17)	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
日本人部分集団	ACR20改善率注17)	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注18)	33.3 (-12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
	ACR50改善率注17)	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
	ACR70改善率注17)	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

%（例数）
注17）ノンレスポンダー補完法
注18）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注19）地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注20）Gatekeeping法により多重性を調整

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）を評価した結果は以下の通りであった[37),38)]。[7.2参照]

表8）投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	25.78±40.26 (212)	23.71±40.01 (202)	18.54±31.47 (197)
	投与24週時注21)	26.62±40.58 (208)	24.34±40.41 (198)	19.40±32.19 (190)
	ベースラインからの変化量注21)	0.43±1.19 (208)	0.27±0.97 (198)	0.80±2.86 (190)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注22)	-0.38 (-0.74, -0.01)	-0.55 (-0.92, -0.19)	—
日本人部分集団	ベースライン	21.60±27.42 (5)	19.93±21.22 (7)	29.63±39.44 (8)
	投与24週時注21)	21.60±27.43 (5)	20.71±22.09 (7)	29.74±39.38 (8)
	ベースラインからの変化量注21)	0.00±0.35 (5)	0.79±1.65 (7)	0.11±0.66 (8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注22)	0.06 (-1.69, 1.80)	0.75 (-0.53, 2.03)	—

平均値±標準偏差（例数）
注21）線形外挿法
注22）地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上気道感染6例（2.6%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（1.7%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加10例（4.4%）、上気道感染8例（3.5%）であった。

表9）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	67.2% (154/229)	71.4% (162/227)	70.6% (161/228)
	重篤な有害事象	2.6% (6/229)	5.3% (12/227)	4.8% (11/228)
	投与中止に 至った有害事象	5.2% (12/229)	6.2% (14/227)	3.9% (9/228)

17.1.4 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEACON（JADW）試験］

腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者527例（日本人20例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。本剤4mg投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[39),40)]。［7.2参照］

表10）投与12週時のACR20、50、70改善率（mITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率注23)	48.9 (85/174)	55.4 (98/177)	27.3 (48/176)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注24) p値注25),注26)	21.6 (11.7, 31.5)	28.1 (18.2, 37.9) p=0.001	—
	ACR50改善率注23)	20.1 (35/174)	28.2 (50/177)	8.0 (14/176)
	ACR70改善率注23)	12.6 (22/174)	11.3 (20/177)	2.3 (4/176)
日本人部分集団	ACR20改善率注23)	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注24)	0.0 (-56.6, 56.6)	25.0 (-25.0, 75.0)	—
	ACR50改善率注23)	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
	ACR70改善率注23)	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

%（例数）
注23）ノンレスポンダー補完法
注24）Newcombe-Wilson法（連続修正なし）
注25）地域、生物製剤の使用歴（<3、≧3）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注26）Gatekeeping法により多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（2.9%）、上気道感染、悪心各4例（2.3%）、本剤4mg群では帯状疱疹7例（4.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道感染、上咽頭炎各4例（2.3%）であった。

表11）投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	70.7% (123/174)	77.4% (137/177)	63.6% (112/176)
	重篤な有害事象	4.0% (7/174)	10.2% (18/177)	7.4% (13/176)
	投与中止に 至った有害事象	5.2% (9/174)	8.5% (15/177)	4.5% (8/176)

17.1.5 国際共同第III相継続投与試験［RA-BEYOND（JADY）試験］

継続投与試験として、本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤4mgの1日1回投与を15ヵ月以上継続され、低疾患活動性（Clinical disease activity index（CDAI）≦10）又は寛解（CDAI≦2.8）を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤4mg継続投与又は本剤2mgへの減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった[41)]。［7.2参照］

主な副作用は、帯状疱疹68例（2.6%）、上咽頭炎49例（1.8%）であった注27)。

表12）再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解達成率注27)

再割付時の疾患活動性による患者集団(先行試験)		低疾患活動性 (RA-BEAM (JADV)試験、 RA-BUILD (JADX)試験、 RA-BEACON (JADW)試験)		寛解 (RA-BEGIN(JADZ)試験)	
		本剤2mg群	本剤4mg群	本剤2mg群	本剤4mg群
全体集団	低疾患活動性 (CDAI≦10)	76.2 (144/189)	85.3 (163/191)	91.3 (21/23)	95.2 (20/21)
	寛解 (CDAI≦2.8)	37.6 (71/189)	44.5 (85/191)	69.6 (16/23)	66.7 (14/21)

%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注27）2016年1月1日データカットオフ

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.6 国際共同第III相試験［BREEZE-AD7（JAIY）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分であった中等症から重症注28) のアトピー性皮膚炎患者329例（日本人63例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した注29)。本剤4mg投与群における16週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment: IGA注30)）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（IGA（0,1））を達成した被験者の割合及び16週時にEczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[42)]。［5.2、7.2参照］

注28）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上
注29）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。
注30）vIGA-AD™ scale（International Eczema Council 2017）

表13）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合注31)	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注32) 調整p値注33)	9.2 (-1.4, 19.5) p=0.083	16.0 (4.9, 26.6) p=0.005	—
	EASI-75達成割合注31)	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注34) 調整p値注33)	20.2 (7.7, 31.8) —	24.8 (12.2, 36.3) p=0.005	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合注31),注35)	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)注36)	18.0 (5.4, 29.9)	23.8 (11.0, 35.6)	—

注31）%（例数）、ノンレスポンダー補完法
注32）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注33）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値
注34）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
注35）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析
注36）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上咽頭炎5例（4.6%）、上気道感染3例（2.8%）、本剤4mg群では上咽頭炎4例（3.6%）、口腔ヘルペス3例（2.7%）であった。

表14）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	56.0% (61/109)	57.7% (64/111)	38.0% (41/108)
	重篤な有害事象	1.8% (2/109)	3.6% (4/111)	3.7% (4/108)
	投与中止に 至った有害事象	0.0% (0/109)	4.5% (5/111)	0.9% (1/108)

17.1.7 国際共同第III相試験［BREEZE-AD1（JAHL）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注37]のアトピー性皮膚炎患者624例（日本人111例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1mg）を1日1回経口投与した[注38]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[43]。［5.2、7.2参照］

注37）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注38）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表15）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注39]	11.4 (14/123)	16.8 (21/125)	4.8 (12/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注40] 調整p値[注41]	6.6 (0.9, 13.7) p=0.026	12.0 (5.5, 19.8) p<0.001	—
	EASI-75達成割合[注39]	18.7 (23/123)	24.8 (31/125)	8.8 (22/249)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注42] 調整p値[注41]	9.9 (2.6, 18.2) p=0.026	16.0 (8.0, 24.7) p<0.001	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注39],[注43]	12.0 (12/100)	21.5 (23/107)	7.2 (16/222)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注44]	4.8 (-1.7, 13.1)	14.3 (6.4, 23.4)	—

注39）%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注40）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注41）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値

注42）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注43）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析

注44）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では頭痛4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では単純ヘルペス、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛各3例（2.4%）であった。

表16）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	58.4% (73/125)	54.2% (135/249)
	重篤な有害事象	0.0% (0/123)	1.6% (2/125)	2.4% (6/249)
	投与中止に 至った有害事象	0.8% (1/123)	0.8% (1/125)	1.6% (4/249)

17.1.8 国際共同第III相試験［BREEZE-AD2（JAHM）試験］

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分又は不耐であった中等症から重症[注45]のアトピー性皮膚炎患者615例（日本人112例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単剤でプラセボ又は本剤（4、2又は1mg）を1日1回経口投与した[注46]。本剤4及び2mg投与群における16週時にIGA（0,1）を達成した被験者の割合及び16週時にEASI-75を達成した被験者の割合（いずれも主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[44]。［5.2、7.2参照］

注45）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注46）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

表17）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	IGA(0,1)達成割合[注47]	10.6 (13/123)	13.8 (17/123)	4.5 (11/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注48] 調整p値[注49]	6.1 (0.6, 13.0) p=0.041	9.3 (3.3, 16.8) p=0.002	—
	EASI-75達成割合[注47]	17.9 (22/123)	21.1 (26/123)	6.1 (15/244)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注50] 調整p値[注49]	11.7 (4.9, 19.8) p=0.041	15.0 (7.7, 23.4) p=0.002	—
	Itch NRS 4点以上改善達成割合[注47],[注51]	15.1 (16/106)	18.7 (20/107)	4.7 (10/213)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注52]	10.4 (3.7, 18.7)	14.0 (6.7, 22.7)	—

注47）%（例数）、ノンレスポンダー補完法

注48）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注49）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチにより多重性を調整したp値

注50）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのEASIスコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注51）ベースラインのItch NRSが4ポイント以上であった症例に基づく解析

注52）地域、ベースライン時の疾患重症度（IGAスコア3又は4）、投与群及びベースラインのItch NRSを説明変数としたロジスティック回帰モデル

投与16週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では単純ヘルペス4例（3.3%）、上咽頭炎3例（2.4%）、本剤4mg群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（3.3%）、頭痛3例（2.4%）であった。

表18）投与16週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	57.7% (71/123)	53.7% (66/123)	56.1% (137/244)
	重篤な有害事象	2.4% (3/123)	0.8% (1/123)	3.7% (9/244)
	投与中止に 至った有害事象	2.4% (3/123)	1.6% (2/123)	0.8% (2/244)

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

17.1.9 国際共同第III相試験［ACTT-2試験］

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者1033例（日本人1例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した[45),46)]。レムデシビル併用下、プラセボ又は本剤4mgを1日1回最長14日間経口投与した。レムデシビルは投与初日に200mg、2～10日目は100mgを1日1回静脈内投与した。なお、退院した場合には治験薬及びレムデシビルの投与を中止することとした。

また、本試験では静脈血栓塞栓症の予防の実施が推奨され、本剤群94.3%、プラセボ群94.5%の患者においてヘパリン（低分子ヘパリンを含む）が併用投与されていた。

本試験の主な選択・除外基準は下表の通りであった。

表19）ACTT-2試験の主な選択・除外基準

選択基準	・SARS-CoV-2による感染症が示唆される症状で入院中 ・PCR法又は同等の臨床検査でSARS-CoV-2感染と診断されている ・以下のいずれか1つ以上を有する 　・肺炎画像所見(胸部X線、CT検査等) 　・SpO_2が94%以下 　・酸素吸入を要する 　・人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺(ECMO)を要する
除外基準	・AST又はALTが基準範囲上限の5倍超 ・eGFRが30mL/min未満、血液透析又は血液ろ過を受けている ・好中球数が1000/mm^3未満 ・リンパ球数が200/mm^3未満 ・妊婦又は授乳婦

主要評価項目は、無作為化後28日時点での回復（8段階の順序尺度[注53]のOS-1～3に該当）までの期間とされた。回復までの期間の中央値［95%CI］は、本剤群で7［6, 8］日、プラセボ群で8［7, 9］日であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比［95%CI］:1.15［1.00～1.31］、層別Log-rank検定、p［両側］=0.047、有意水準［両側］0.05、図1参照）。

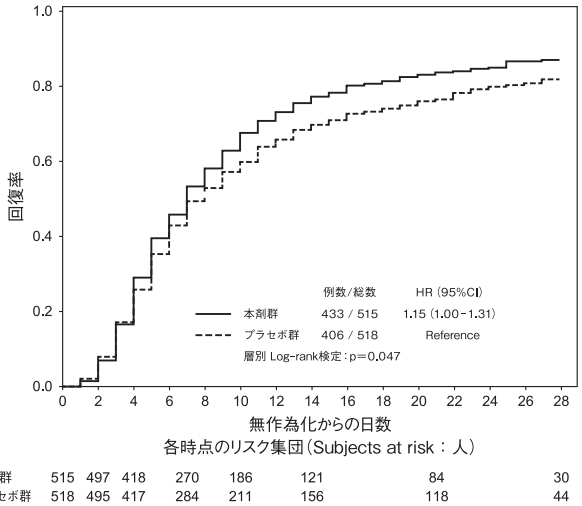


図1）無作為化後28日時点での回復までの期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）

副次評価項目である無作為化後14日時点での8段階の順序尺度に基づく臨床状態の比例オッズ比［95%CI］は1.26［1.01, 1.57］であった。

また、ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目、副次評価項目の結果は下表のとおりであった。[5.5、9.1.9、9.1.10参照]

表20）ベースラインにおける8段階の順序尺度別の主要評価項目及び副次評価項目の結果

		ベースラインにおけるOS-4[注54]		ベースラインにおけるOS-5[注54]	
		本剤群 70例	プラセボ群 72例	本剤群 288例	プラセボ群 276例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	67例	69例	262例	243例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	5 [4, 6]	4 [4, 6]	5 [5, 6]	6 [5, 6]
	ハザード比[注55] [95%CI]	0.88 [0.62, 1.23]		1.17 [0.98, 1.39]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比[注56] [95%CI]		0.58 [0.31,1.10]		1.19 [0.88, 1.62]	

		ベースラインにおけるOS-6[注54]		ベースラインにおけるOS-7[注54]	
		本剤群 103例	プラセボ群 113例	本剤群 54例	プラセボ群 57例
無作為化後28日時点での回復までの期間	回復した患者数	82例	73例	22例	21例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	10 [9, 13]	18 [13, 21]	NE [25, NE]	NE [26, NE]
	ハザード比[注55] [95%CI]	1.51 [1.10, 2.08]		1.08 [0.59, 1.97]	
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比[注56] [95%CI]		2.25 [1.39, 3.64]		1.67 [0.82, 3.42]	

NE:Not Estimated

注53）順序尺度［OS-1:入院しておらず活動も制限されない、OS-2:入院していないが活動が制限される及び/又は在宅での酸素補充が必要、OS-3:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要としない、OS-4:入院しているが酸素補充は不要-治療の継続を必要とする（SARS-CoV-2感染症関連又はそれ以外）、OS-5:入院中で酸素吸入が必要、OS-6:入院中で非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用している、OS-7:入院中で侵襲的人工呼吸又はECMOによる管理を行っている、OS-8:死亡］

注54）ベースラインにおける実際の順序尺度に基づく結果

注55）重症度（中等症、重症）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、重症度別及び順序尺度別の結果はCox比例ハザードモデル

注56）重症度（中等症、重症）を共変量とした比例オッズモデル

ACTT-2試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集している[注57]。各群における有害事象の発現状況は以下の通りであった。本剤群で報告された主な副作用は、AST上昇（1.4%）、リンパ球数減少（1.2%）、肺塞栓症（0.8%）、ALT上昇（0.8%）、トランスアミナーゼ上昇（0.4%）、悪心（0.4%）であった。

表21）各群における有害事象の発現割合[注58]

	本剤群	プラセボ群
グレード3又は4の有害事象	41% (207/507)	47% (238/509)
死亡に至った有害事象	4% (19/507)	6% (31/509)
重篤な有害事象	15% (77/507)	20% (103/509)
投与中止に至った有害事象	7% (34/507)	12% (59/509)
静脈血栓塞栓症	4% (21/507)	3% (16/509)
肺塞栓症	1% (5/507)	0.4% (2/509)

注57）グレードの評価はDivision of AIDS（DAIDS）Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1.［July 2017］に準じている。

注58）%（例数）、同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合は1例として集計

〈円形脱毛症〉

＊17.1.10 国際共同第II/III相試験［BRAVE-AA1（JAHO）試験］（第III相パート）

重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］[注59] スコア50～94）又は極めて重症（SALTスコア95～100）の円形脱毛症を有する患者[注60] を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

第III相パートでは654例（日本人を含まない）を対象に、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した患者の割合（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[47),48)]。[5.6、7.2参照]

注59）National Alopecia Areata Foundationのワーキンググループが開発した頭髪の脱毛範囲を評価するツール。SALTスコア100は全頭の脱毛、SALTスコア0は脱毛なしを示す。

注60）頭部の脱毛巣が頭部全体の50%以上（SALTスコア50以上）かつ過去6ヵ月以内に毛髪に自然再生が認められない患者が対象とされた。ただし、罹病期間8年以上かつ過去8年間に頭部の脱毛巣の毛髪再生が認められていない患者は除外された。

表22）投与36週時の有効性成績（第III相パート、FAS集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	SALTスコア20以下の達成割合[注61]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	21.7(40/184) (16.4, 28.2)	35.2(99/281) (29.9, 41.0)	5.3(10/189) (2.9, 9.5)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62] p値[注63),注64]	16.4 (9.7, 23.4) p<0.001	29.9 (23.2, 36.2) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注65]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	19.1(26/136) (13.4, 26.5)	31.4(59/188) (25.2, 38.3)	3.2(4/124) (1.3, 8.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62]	15.9 (8.4, 23.6)	28.2 (20.3, 35.4)	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注66]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	13.5(15/111) (8.4, 21.1)	33.5(56/167) (26.8, 41.0)	3.1(3/96) (1.1, 8.8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62]	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)	—

注61）ノンレスポンダー補完法

注62）改善した患者の割合の信頼区間はWilson法（連続修正なし）、プラセボ群との差の信頼区間はNewcombe-Wilson法（連続修正なし）を用いた。

注63）有意水準両側 5%として、グラフィカルアプローチで多重性を調整したうえで有意な結果について示した。

注64）地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（<4年, ≧4年）、ベースライン値、及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注65）ClinRO（医療者評価アウトカム）による眉毛脱毛のスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる眉毛脱毛のスコアが2以上であった）の割合

注66）ClinROによる睫毛脱毛のスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった患者（ベースラインでClinROによる睫毛脱毛のスコアが2以上であった）の割合

第III相パートの投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群ではざ瘡7例（3.8%）、上咽頭炎4例（2.2%）、上気道感染3例（1.6%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加13例（4.6%）、ざ瘡11例（3.9%）、上気道感染8例（2.9%）であった。

表23）投与36週時までの有害事象（第III相パート）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	50.8% (93/183)	59.6% (167/280)	51.3% (97/189)
	重篤な有害事象	2.2% (4/183)	2.1% (6/280)	1.6% (3/189)
	投与中止に 至った有害事象	1.6% (3/183)	1.8% (5/280)	1.1% (2/189)

***17.1.11 国際共同第III相試験［BRAVE-AA2（JAIR）試験］**

重症（SALT[注59]スコア50～94）又は極めて重症（SALTスコア95～100）の円形脱毛症を有する患者[注60] 546例（日本人41例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。36週時にSALTスコア20以下を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[48),49)]。［5.6、7.2参照］

表24）投与36週時の有効性成績（FAS集団）

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	SALTスコア20以下の達成割合[注61]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	17.3(27/156) (12.2, 24.0)	32.5(76/234) (26.8, 38.7)	2.6(4/156) (1.0, 6.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62] p値[注63),注64)]	14.7 (8.3, 21.6) p<0.001	29.9 (23.1, 36.3) p<0.001	—
	ClinROによる眉毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注65)]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	11.5(12/104) (6.7, 19.1)	34.8(56/161) (27.9, 42.4)	4.5(5/112) (1.9, 10.0)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62]	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)	—
	ClinROによる睫毛脱毛のスコアが0又は1であった患者の割合[注61),注66)]%(例数) (95%信頼区間)[注62]	10.1(9/89) (5.4, 18.1)	34.3(48/140) (26.9, 42.5)	5.6(5/90) (2.4, 12.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注62]	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)	—

投与36週時までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群ではざ瘡7例（4.5%）、悪心4例（2.6%）、頭痛4例（2.6%）、尿路感染3例（1.9%）、上気道感染3例（1.9%）、体重増加3例（1.9%）、本剤4mg群では、上気道感染5例（2.1%）、上咽頭炎4例（1.7%）、ざ瘡4例（1.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（1.7%）、頭痛4例（1.7%）であった。

表25）投与36週時までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	68.4% (106/155)	66.1% (154/233)	63.0% (97/154)
	重篤な有害事象	2.6% (4/155)	3.4% (8/233)	1.9% (3/154)
	投与中止に 至った有害事象	2.6% (4/155)	2.6% (6/233)	2.6% (4/154)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際にJAKが介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中でJAK自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）がリン酸化される。リン酸化されたSTATは核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する[50)]。バリシチニブはJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する[51)]。

18.2 JAK阻害活性

バリシチニブはJAK1/JAK2の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験でJAK1、JAK2、TYK2及びJAK3活性を阻害し、その阻害作用のIC_{50}はそれぞれ、5.9、5.7、53及び＞400nMである（*in vitro*）[51)]。

18.3 IL-6 により誘導されるSTAT3 リン酸化の阻害作用

バリシチニブを投与した健康被験者の全血を用いたアッセイにおいて、IL-6により誘導されるSTAT3 リン酸化を用量依存的に阻害した。その阻害作用はバリシチニブ投与2時間後に最大になり、STAT3 リン酸化レベルは24時間後にほぼベースラインに戻った。IL-6（JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達）又はトロンボポエチン（JAK2/JAK2を介したシグナル伝達）のどちらで刺激した場合にも同様の阻害効果が認められた（*in vitro*）[52)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:バリシチニブ（Baricitinib）［JAN］

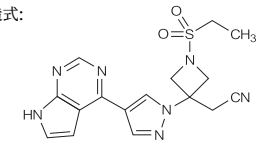
化　学　名:{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

分　子　式:$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分　子　量:371.42

性　　状:白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融　　点:約213℃

*21. 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。

**22. 包装

〈オルミエント錠4mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］
30錠［5錠（PTP）×6］

〈オルミエント錠2mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］
30錠［5錠（PTP）×6］

23. 主要文献

1）社内資料: バリシチニブの生殖発生毒性試験(2017年7月3日承認, CTD 2.6.6)
*2）Smitten AL, et al.: Arthritis Res. Ther. 2008; 10(2): R45
3）社内資料: 日本人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.2, 2.7.1.2.3.1)
4）社内資料: 関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.3.1.9.4.1)
5）社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2020年12月25日承認, CTD 2.7.2.3.1.5.1)
*6）社内資料: 円形脱毛症患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II/III相試験)
7）社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.2.1)
8）社内資料: 外国人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.3.2)
9）社内資料: 蛋白結合(*in vitro*; ラット、イヌ及びヒト血清及び血漿)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.1)
10）社内資料: 代謝に関連するヒトCYP分子種の同定(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.1)
11）社内資料: 放射性標識体投与時の薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.3.1.6)
12）社内資料: 腎機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.1)
13）社内資料: 肝機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.2)
14）社内資料: P-gpの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
15）社内資料: BCRPの基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2, 2.7.2.2.1.4.3)
16）社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
17）社内資料: MATE1及びMATE2-Kの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
18）社内資料: プロベネシドとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.4)
19）社内資料: ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.1)
20）社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.2)
21）社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.3)
22）社内資料: オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.6)
23）社内資料: メトトレキサートとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.4, 2.7.2.2.2.3.1.7)
24）社内資料: CYPの阻害についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.1)
25）社内資料: CYPの誘導についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.2)
26）社内資料: OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3を阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
27）社内資料: OAT2を阻害する可能性の評価(*in vitro*)
28）社内資料: OATP1B3の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
29）社内資料: BCRPを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
30）社内資料: シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.1)

31）社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験(2017年7月3日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.2.2)
32）社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認，CTD 2.7.2.2.2.3.2.3)
33）社内資料：MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEAM(JADV)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.6)
34）Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
35）社内資料：抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEGIN(JADZ)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.7)
36）Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517
37）社内資料：MTXを含むcDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BUILD(JADX)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.5)
38）Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
39）社内資料：TNF阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEACON(JADW)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.4)
40）Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
41）社内資料：関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの長期安全性及び有効性を検討する多施設共同第III相試験(RA-BEYOND(JADY)試験)(2017年7月3日承認，CTD 2.7.6.3.8)
42）社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に外用コルチコステロイドと併用した多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD7(JAIY)試験)(2020年12月25日承認，CTD 2.7.6.5)
43）社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD1(JAHL)試験)(2020年12月25日承認，CTD 2.7.6.3)
44）社内資料：中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BREEZE-AD2(JAHM)試験)(2020年12月25日承認，CTD 2.7.6.4)
45）社内資料：NIAID ACTT-2試験(2021年4月23日承認，CTD 2.5.4，2.5.5)
46）Kalil AC, et al.: N. Engl. J. Med. 2021; 384(9): 795-807
*47）社内資料：重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第II/III相試験(BRAVE-AA1(JAHO)試験)
*48）King B, et al.: N. Engl. J. Med. 2022; 386(18): 1687-1699
*49）社内資料：重症又は極めて重症の円形脱毛症を有する成人患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(BRAVE-AA2(JAIR)試験)
50）Higashi Y,: Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
51）Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
52）Shi JG, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2014; 54(12): 1354-1361

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）..... 1
1.8.1　添付文書（案）..... 1
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠..... 6
1.8.2.1　効能・効果（案）..... 6
1.8.2.2　設定根拠..... 6
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠..... 8
1.8.3.1　用法・用量（案）..... 8
1.8.3.2　設定根拠..... 8
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 14

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター、イブグリース皮下注 250mg シリンジの添付文書（案）を以下に示す。

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 449

抗ヒト IL-13 モノクローナル抗体製剤

貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:
24 ヵ月（オートインジェクター）
36 ヵ月（シリンジ）

レブリキズマブ（遺伝子組換え）注射液

イブグリース®皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース®皮下注 250mg シリンジ

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号		
販売開始	－	－

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Ebglyss® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Ebglyss® Subcutaneous Injection Syringes

1. 警告
本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター	イブグリース皮下注 250mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ 2mL 中レブリキズマブ(遺伝子組換え)　250mg	
添加剤	L-ヒスチジン 6.2mg 氷酢酸 1.8mg 精製白糖 119.6mg ポリソルベート 20 0.6mg	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター	イブグリース皮下注 250mg シリンジ
性状・剤形	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)	
pH	5.4～6.0	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約 1	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤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用いること。
5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週までには得られる。16 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
8.2 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。
8.3 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
・自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
・自己投与適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。
・使用済みのオートインジェクター又はシリンジを再使用しないように患者又はその保護者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 寄生虫感染患者
本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。また、患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。本剤は IL-13 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。
9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者
本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった[1),2)]。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。
9.7 小児等
12 歳未満の患者及び 12 歳以上 18 歳未満でかつ体重 40kg 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（0.2%）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

副作用分類	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼障害	アレルギー性結膜炎		角膜炎、春季カタル
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒感、腫脹等）	
感染症および寄生虫症	結膜炎		帯状疱疹
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与45分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 投与前に異物や変色が認められないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

・注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部とする。腹部へ投与する場合は、へその周りを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

・本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

アトピー性皮膚炎患者を対象とした第III相試験4試験の併合集団において、本剤の投与を受けた1270例（日本人患者275例を含む）中50例（3.9%）に抗薬物抗体（ADA）の発現が認められ、うち46例は中和抗体も陽性であった。ADA陽性例ではADA陰性例と比べて血清中レブリキズマブ濃度が低下する傾向が認められたが、ADAの発現による本剤の有効性及び安全性への影響は示唆されなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤125、250、及び375mg[注]を単回皮下投与したときの血清中レブリキズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。血清中レブリキズマブ濃度は投与後約4～7日で最高値に達し、消失半減期は約3週間であった[3]。

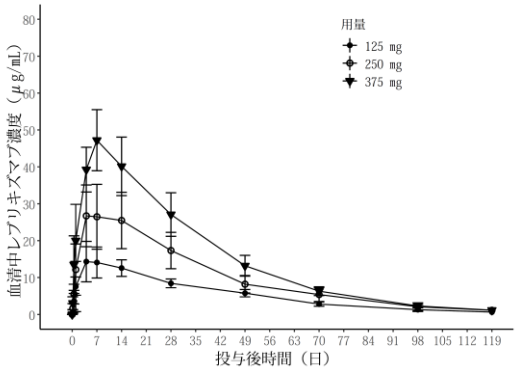


図1）日本人健康成人に本剤125～375mg[注]を単回皮下投与したときの血清中レブリキズマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表1）日本人健康成人に本剤125～375mg[注]を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（例数）	t_{max}[a)]（day）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）
125mg（7例）	4.00（1.00 - 14.0）	15.3（4.37）	643（134）	23.1（2.48）
250mg（7例）	6.00（4.00 - 14.0）	29.0（7.99）	1210（324）	21.3（5.61）
375mg（7例）	6.96（6.94 - 7.95）	47.2（8.28）	1790（297）	20.4（1.61）

算術平均値（標準偏差）

a）中央値（最小値 - 最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人及びアトピー性皮膚炎患者2126例（日本人患者297例を含む）のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。本剤250mgを4週間隔で皮下投与したときの日本人患者の$C_{max,ss}$は67.7μg/mL、$C_{trough,ss}$は33.7μg/mL、$AUC_{\tau,ss}$は1470μg・day/mL、終末相の$t_{1/2}$は20.1dayであった。また、本剤250mgを2週間隔で皮下投与したときの$C_{max,ss}$は115μg/mL、$C_{trough,ss}$は88.7μg/mLであった[3]。

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及びアトピー性皮膚炎患者に本剤37.5～500mg[注]を皮下投与したとき、本剤の薬物動態には線形性が認められた。母集団薬物動態解析により推定された本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの母集団平均値は約86%であった。本剤の吸収に投与部位による違いは認められなかった。母集団薬物動態解析により推定された本剤皮下投与時の定常状態における分布容積及びクリアランスは4.32L、0.155L/dayであった[4]。

注）本剤承認用量は、1回500mg（初回及び2週後）、1回250mg（4週後以降）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相併用療法試験（KGAL試験）

日本の分類でミディアム～ストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬に対して効果不十分であった、成人又は12歳以上の小児（体重40kg以上）の中等症から重症[注1)]のアトピー性皮膚炎患者286例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、本剤250mg（初回のみ500mg）を4週間隔（Q4W）、本剤250mg（初回及び投与2週時のみ500mg）又はプラセボを2週間隔（Q2W）で16週間皮下投与した[注2)]。導入投与期間（0～16週時）で本剤をQ2Wで投与され、レスポンダー[注3)]と判断された患者を、16週時に本剤250mgのQ2W群又はQ4W群に1:1で再無作為化し68週時まで投与した（維持投与期間:16～68週）。導入投与期間で本剤をQ4W又はプラセボを投与され、レスポンダー[注3)]と判断された患者は維持投与期間の治験薬及び用法・用量を継続した。いずれの投与群においても、16週時にノンレスポンダー[注3)]と判断された患者は、非盲検下で本剤250mgのQ2W投与を行った。主要評価項目は、16週時に治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment: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（IGA（0,1））を達成した被験者の割合及び16週時にEASIスコアでベースラインからの75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合とした。両主要評価項目において、本剤Q2W投与群及び本剤Q4W投与群はプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[5]。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法、及び光線療法の併用を禁止した。

注3）16週時にIGA（0,1）又はEASI-75を達成した被験者をレスポンダー、いずれも達成しなかった被験者をノンレスポンダーとした。

表1）投与16週時の有効性成績（ITT集団）

16週時	Q2W群	Q4W群	プラセボ群
IGA(0,1)達成割合[注4)]	33.4（41/123）	29.1（24/81）	6.1（5/82）
プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注6)]	27.3［17.5, 37.0］p<0.001	22.6［11.6, 33.6］	—
EASI-75達成割合[注4)]	51.2（63/123）	47.2（38/81）	13.4（11/82）
プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注6)]	37.6［26.2, 49.0］p<0.001	33.2［20.6, 45.8］	—
痒みNRS4点以上改善達成割合[注4),注5)]	32.7（26/80）	23.8（14/59）	3.3（2/60）
プラセボ群との差［95%信頼区間］	29.2［17.9, 40.4］	20.6［8.7, 32.4］	—

注4）%（例数）、MCMC-MI法を用いて欠測値を補完

注5）ベースラインの痒みNRSスコアが4ポイント以上であった症例に基づく解析

注6）年齢及び疾患重症度（IGAスコア3又は4）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

表2）投与68週時の有効性成績

68週時	Q2W/Q2W群[注7)]（レスポンダー）	Q2W/Q4W群[注7)]（レスポンダー）	Q2W継続群[注8)]（ノンレスポンダー）	Q4W継続群[注9)]（レスポンダー）
IGA(0,1)達成割合[注10),13),14)]	81.3（20/24）	66.3（11/16）	31.8（14/44）	66.3（15/23）

EASI-75 達成割合[注11),13),14)]	88.6 (26/29)	83.4 (28/33)	79.5 (35/44)	82.6 (31/38)
痒み NRS4 点以上改善達成割合[注12),13),14)]	62.5 (5/8)	57.1 (4/7)	43.8 (14/32)	87.5 (7/8)

注 7）導入投与期間に Q2W を投与され 16 週時レスポンダーと判断された後、再無作為化を受けて維持投与期間に Q2W 又は Q4W を投与された被験者
注8）導入投与期間にQ2Wを投与され16週時ノンレスポンダーと判断された後、維持投与期間に非盲検下で Q2W を継続して投与された被験者
注 9）導入投与期間に Q4W を投与され 16 週時レスポンダーと判断された後、維持投与期間に Q4W を継続して投与された被験者
注 10）16 週時に IGA（0,1）を達成した症例に基づく解析（レスポンダーの結果）
注 11）16 週時に EASI-75 を達成した症例に基づく解析（レスポンダーの結果）
注 12）16 週時に痒み NRS スコア 4 点以上改善を達成した症例に基づく解析（レスポンダーの結果）
注 13）%（例数）、MCMC-MI 法を用いて欠測値を補完（レスポンダーの結果）
注 14）%（例数）、測定値に基づく解析（ノンレスポンダーの結果）

導入投与期間（16 週まで）の副作用は、本剤 Q2W 群で 25.2%（31/123 例）に、Q4W 群で 17.3%（14/81 例）に、プラセボ群で 13.4%（11/82 例）に認められ、主な副作用は Q2W 群でアレルギー性結膜炎 13.8%（17/123 例）及び結膜炎 4.1%（5/123 例）、Q4W 群でアレルギー性結膜炎 8.6%（7/81 例）及び結膜炎 2.5%（2/81 例）であった。維持投与期間（16 週以降 68 週時まで）の副作用は、Q2W/Q2W 群[注7)]で 28.1%（9/32 例）に、Q2W/Q4W 群[注7)]で 27.3%（9/33 例）に、Q4W/Q4W 群[注9)]で 21.1%（8/38 例）に認められ、主な副作用は Q2W/Q2W 群[注7)]でアレルギー性結膜炎 9.4%（3/32 例）及び注射部位紅斑 9.4%（3/32 例）、Q2W/Q4W 群[注7)]で注射部位反応 6.1%（2/33 例）、Q4W/Q4W 群[注9)]でアレルギー性結膜炎 5.3%（2/38 例）であった（いずれもレスポンダーの結果）。

17.1.2 海外第 III 相併用療法試験（KGAD 試験）

ステロイド外用薬に対して効果不十分であった、成人又は 12 歳以上の小児（体重 40kg 以上）の中等症から重症[注15)]のアトピー性皮膚炎患者 228 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、本剤 250mg（初回及び投与 2 週時のみ 500mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与した[注16)]。主要評価項目は、16 週時に IGA（0,1）を達成した被験者の割合及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合とした。両主要評価項目において、本剤 Q2W 投与群は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[6)]。
注 15）IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上
注 16）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法、及び光線療法の併用を禁止した。

表 3）投与 16 週時の有効性成績（modified ITT 集団）

	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値[注19)]
IGA(0,1)達成割合[注17)]	41.2 (60/145)	22.1 (15/66)	18.3 [5.1, 31.5] p=0.011
EASI-75 達成割合[注17)]	69.5 (101/145)	42.2 (28/66)	26.4 [12.1, 40.8] p<0.001
痒み NRS4 点以上改善達成割合[注17),注18)]	50.6 (66/130)	31.9 (18/57)	19.2 [4.3, 34.1]

注 17）%（例数）、MCMC-MI 法を用いて欠測値を補完
注 18）ベースラインの痒み NRS スコアが 4 ポイント以上であった症例に基づく解析
注 19）地域、年齢、及び疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

16 週までの副作用は本剤 Q2W 群で 11.7%（17/145 例）に、プラセボ群で 4.5%（3/66 例）に認められ、主な副作用は Q2W 群で結膜炎 4.8%（7/145 例）であった。

17.1.3 海外第 III 相単剤療法試験（KGAB/KGAC 試験）

ステロイド外用薬に対して効果不十分又はステロイド外用薬の使用が推奨されない、成人又は 12 歳以上の小児（体重 40kg 以上）の中等症から重症[注20)]のアトピー性皮膚炎患者 851 例（KGAB 試験:424 例、KGAC 試験:445 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。単独で本剤 250mg（初回及び投与 2 週時のみ 500mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与した[注21)]。導入投与期間（0～16 週時）で本剤を投与され、レスポンダー[注22)]と判断された患者を、16 週時に本剤 250mg の Q2W 群、Q4W 群、又はプラセボ群に 2:2:1 で再無作為化し 52 週時まで投与した（維持投与期間:16～52 週）。
主要評価項目は、16 週時に IGA（0,1）を達成した被験者の割合及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合とした。両主要評価項目において、本剤 Q2W 投与群は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[7)]。
注 20）IGA スコアが 3 以上、EASI スコアが 16 以上、及び体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が 10%以上
注 21）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法、及び光線療法の併用を禁止した。
注 22）16 週時に IGA（0,1）又は EASI-75 を達成した被験者をレスポンダーとした。

表 4）投与 16 週時の有効性成績（ITT 集団（KGAB 試験）、modified ITT 集団（KGAC 試験））

KGAB 試験	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差[95%信頼区間] p 値[注25)]
IGA(0,1)達成割合[注23)]	43.1 (122/283)	12.7 (18/141)	29.7 [21.6, 37.8] p<0.001
EASI-75 達成割合[注23)]	58.8 (166/283)	16.2 (23/141)	42.0 [33.3, 50.6] p<0.001
痒み NRS4 点以上改善達成割合[注23),注24)]	45.9 (121/263)	13.0 (17/130)	32.9 [24.6, 41.3]
KGAC 試験	Q2W 群	プラセボ群	プラセボ群との差[95%信頼区間] p 値[注25)]
IGA(0,1)達成割合[注23)]	33.2 (93/281)	10.8 (16/146)	21.9 [14.2, 29.6] p<0.001
EASI-75 達成割合[注23)]	52.1 (146/281)	18.1 (26/146)	33.3 [24.4, 42.2] p<0.001
痒み NRS4 点以上改善達成割合[注23),注24)]	39.8 (101/253)	11.5 (15/134)	28.3 [20.0, 36.5]

注 23）%（例数）、MCMC-MI 法を用いて欠測値を補完
注 24）ベースラインの痒み NRS スコアが 4 ポイント以上であった症例に基づく解析
注 25）地域、年齢、及び疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 5）投与 52 週時の有効性成績（KGAB 試験及び KGAC 試験）

KGAB 試験	Q2W/Q2W 群[注27)]	Q2W/Q4W 群[注27)]	プラセボ群
IGA(0,1)達成割合[注26),注28)]	75.8 (34/45)	74.2 (33/45)	46.5 (10/22)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	29.0 [4.6, 53.3]	28.0 [2.8, 53.2]	－
EASI-75 達成割合[注26),注29)]	79.2 (48/61)	79.2 (49/62)	61.3 (18/30)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	17.5 [-4.5, 39.5]	17.9 [-2.3, 38.1]	－
痒み NRS4 点以上改善達成割合[注26),注30)]	81.2 (31/38)	80.4 (23/29)	65.4 (11/17)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	16.6 [-9.4, 42.7]	15.8 [-12.2, 43.8]	－
KGAC 試験	Q2W/Q2W 群[注27)]	Q2/Q4W 群[注27)]	プラセボ群
IGA(0,1)達成割合[注26),注28)]	64.6 (21/32)	80.6 (26/32)	49.8 (8/16)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	13.4 [-17.5, 44.3]	32.6 [2.6, 62.5]	－
EASI-75 達成割合[注26),注29)]	77.4 (39/51)	84.7 (45/53)	72.0 (19/27)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	4.8 [-17.8, 27.3]	12.8 [-9.5, 35.1]	－
痒み NRS4 点以上改善達成割合[注26),注30)]	90.3 (21/23)	88.1 (32/36)	67.6 (7/11)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	20.4 [-10.6, 51.4]	20.3 [-11.4, 52.0]	－

注 26）%（例数）、MCMC-MI 法を用いて欠測値を補完
注 27）導入投与期間に Q2W を投与され 16 週時レスポンダーと判断された後、再無作為化を受けて維持投与期間に Q2W 又は Q4W を投与された被験者
注 28）16 週時に IGA（0,1）を達成した症例に基づく解析
注 29）16 週時に EASI-75 を達成した症例に基づく解析
注 30）16 週時に痒み NRS スコア 4 点以上改善を達成した症例に基づく解析

KGAB 試験における導入投与期間（16 週まで）の副作用は、本剤 Q2W 群で 14.2%（40/282 例）に、プラセボ群で 10.6%（15/141 例）に認められ、主な副作用は Q2W 群で結膜炎 5.0%（14/282 例）であった。維持投与期間（16 週以降 52 週時まで）の副作用は、Q2W/Q2W 群[注27)]で 8.1%（5/62 例）に、Q2W/Q4W 群[注27)]で 14.3%（9/63 例）に、プラセボ群で 9.4%（3/32 例）に認められた。主な副作用は Q2W/Q2W 群[注27)]でアレルギー性結膜炎 1.6%（1/62 例）、眼瞼炎 1.6%（1/62 例）、春季カタル 1.6%（1/62 例）、紅斑 1.6%（1/62 例）、口腔ヘルペス 1.6%（1/62 例）、及び COVID-19 1.6%（1/62 例）、Q2W/Q4W 群[注27)]でアレルギー性結膜炎 4.8%（3/63 例）であった。
KGAC 試験における導入投与期間（16 週まで）の副作用は、本剤 Q2W 群で 21.4%（60/281 例）に、プラセボ群で 15.2%（22/145 例）に認められ、主な副作用は Q2W 群で結膜炎 6.8%（19/281 例）であった。維持投与期間（16 週以降 52 週時まで）の副作用は、Q2W/Q2W 群[注27)]で 13.7%（7/51 例）に、Q2W/Q4W 群[注27)]で 23.6%（13/55 例）に、プラセボ群で 14.3%（4/28 例）に認められ、主な副作用は Q2W/Q2W 群[注27)]で毛包炎 3.9%（2/51 例）、Q2W/Q4W 群[注27)]で結膜炎 9.1%（5/55

例）及びアレルギー性結膜炎 7.3%（4/55 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レブリキズマブはインターロイキン（IL）-13 に結合する IgG4 モノクローナル抗体である（K_D値:31pM）。レブリキズマブはIL-13に結合することにより、IL-13 受容体複合体（IL-4Rα/IL-13Rα1）を介した IL-13 シグナル伝達を特異的に阻害する。レブリキズマブは、IL-13 の内在化に関与する IL-13 受容体α2 サブユニット（IL-13Rα2:デコイ受容体）に対する IL-13 の結合は阻害しない[8)]。

18.2 薬理試験

18.2.1 *In vitro*試験

レブリキズマブは IL-13 で誘発されるシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）6 のリン酸化及び細胞増殖（ヒト赤白血病細胞株 TF-1）を阻害した[8)]。

18.2.2 *In vivo*試験

レブリキズマブは IL-13 で誘発されるマウスの肺の炎症を抑制した[8)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：	レブリキズマブ（遺伝子組換え）[Lebrikizumab (Genetical Recombination)]〔JAN〕
本質：	レブリキズマブは、遺伝子組換え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（γ4 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。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で保存すること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、本剤を使用するまでは外箱に入れて保管すること。

20.3 激しく振とうしないこと。

20.4 室温で保存する場合は 30℃を超えない場所で遮光保存し、7 日以内に使用すること。

21. 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。

22. 包装

〈イブグリース皮下注250mgオートインジェクター〉

2mL×1オートインジェクター

〈イブグリース皮下注250mgシリンジ〉

2mL×1 シリンジ

23. 主要文献

1) 社内資料: レブリキズマブの毒性試験
2) 社内資料: レブリキズマブの薬物動態試験
3) 社内資料: 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(KGAZ 試験)
4) 社内資料: 健康成人及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした母集団薬物動態解析
5) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 III 相併用療法試験(KGAL 試験)
6) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第 III 相併用療法試験(KGAD 試験)
7) 社内資料: アトピー性皮膚炎患者を対象とした海外第 III 相単剤療法試験(KGAB/KGAC 試験)
8) 社内資料: レブリキズマブの薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口

〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

TEL:0120-360-605（医療関係者向け）

www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

1.8.2.2　設定根拠

本申請の効能又は効果は、全身療法の適応となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象とした表 1.8.2-1 の臨床試験より得られたレブリキズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性成績に基づき設定した。各臨床試験の詳細は、表 2.5.1-1 に示した。外国臨床試験のデータを用いることの妥当性は第 2.5.1 項に示した。

表 1.8.2-1　効能又は効果の根拠とした臨床試験の一覧

試験の種類		試験番号
評価試験	外国第 2 相試験	J2T-DM-KGAF（KGAF 試験）
	外国第 3 相試験	J2T-DM-KGAB（KGAB 試験） J2T-DM-KGAC（KGAC 試験） J2T-DM-KGAD（KGAD 試験） J2T-DM-KGAA（KGAA 試験） J2T-DM-KGAE（KGAE 試験）
	国内第 3 相試験	J2T-JE-KGAL（KGAL 試験）
参考試験	外国第 2 相試験	J2T-DM-KGAG（KGAG 試験） J2T-DM-KGAH（KGAH 試験）

中等症から重症の成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の青少年の AD 患者を対象とした国内第 3 相試験を含めた主要な第 3 相試験 4 試験（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）の結果、16 週間の導入期において、ステロイド外用剤（topical corticosteroid：TCS）併用の有無にかかわらず主要評価項目である皮膚病変の重症度に加え、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、クオリティオブライフ（quality of life：QOL）などの幅広い AD の徴候や症状に対するレブリキズマブの臨床的に意義のある治療効果が示された。また、KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAA（先行試験の KGAD 試験で 16 週時に治療反応を達成した移行例のみ）試験の結果、16 週時に認められた効果は、TCS 併用の有無にかかわらず 52 週時まで維持された。各試験の有効性の要約は第 2.7.3.2 項に示した。

安全性評価には国内第 3 相 KGAL 試験及び海外併合解析の結果を用いた。海外併合解析は、臨床試験 8 試験（KGAG、KGAH、KGAF、KGAB、KGAC、KGAD、KGAA、及び KGAE 試験）から得られた安全性プロファイル用いた。全体として、レブリキズマブの主要な第 3 相試験の導入期に発現した有害事象のほとんどは非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至った有害事象は少なかった。

注目すべき有害事象のうち、結膜炎関連事象及び角膜炎関連事象の発現割合について、KGAL 試験及び海外併合解析で、プラセボ群とレブリキズマブ群で臨床的に意味のある違いが認められた。結膜炎のリスクに関する適切な情報は添付文書などの適正使用資材に記載する。結膜炎関連

事象の発現割合は、プラセボ群とレブリキズマブ群の両方で、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られた。日本人患者と外国人患者での発現割合の差の要因は明確ではないが、結膜炎関連事象の既往を有する被験者の割合の差、ベースラインでの Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアの平均値の差、AD の平均罹病期間の差、及び日本で飛散する花粉や大気汚染物質の影響などによるものと考えられた。KGAL 試験で発現した結膜炎関連事象はすべて非重篤かつ重症度は軽度又は中等度で、ほとんどが点眼薬により治療が可能であり、治験薬の投与中止には至らなかった。したがって、KGAL 試験と海外併合解析との結膜炎関連事象の発現割合の差は、臨床的に重要な差ではないと考える。また、レブリキズマブ群での注射部位反応の発現割合は、海外併合解析と比較して KGAL 試験で高い傾向が見られたが、KGAL 試験のレブリキズマブ群及びプラセボ群では同程度であった。注射部位反応に関し、日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

維持期に観察された安全性プロファイルは、導入期と同様であった。導入期、維持期を通して日本人被験者特有の臨床的に重要な安全性上の所見は認められなかった。

以上より、中等症から重症の成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の青少年の AD 患者に対するレブリキズマブ投与による治療の有効性及び安全性のプロファイルは良好であると考えられたため、第 1.8.2.1 項の効能又は効果（案）を設定した。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

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、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。

1.8.3.2　設定根拠

第 1.8.3.1 項に示す用法・用量（案）は、以下の結果に基づき総合的に検討し、医薬品医療機器総合機構による審査を踏まえて設定した。また、第 3 相試験での用量は、第 2b 相 KGAF 試験の用量設定データに基づいて選択した（第 2.7.3.4.2 項）。なお、レブリキズマブの申請用法及び用量（案）及びその設定根拠については、第 2.7.3.4 項に示す。

- 中等症から重症の成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の青少年の AD 患者を対象とした国内第 3 相試験を含めた主要な第 3 相試験（KGAL、KGAB、KGAC、KGAD、及び KGAA 試験［先行試験の KGAD 試験で 16 週時に治療反応を達成した移行例のみ］）より得られたレブリキズマブの有効性及び安全性成績
- 健康成人及び AD 患者を対象とした 12 試験の統合データを用いた母集団薬物動態解析モデルによる血清中濃度シミュレーション
- 外国で実施した AD 患者を対象とした 5 試験（KGAF、KGAG、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）の 16 週時までの統合データから得た曝露量-反応関係解析（E-R 解析）からの薬効シミュレーション

主要な第 3 相試験で用いた投与レジメンの設定根拠

<u>導入期</u>

主要な海外第 3 相試験である KGAB、KGAC、及び KGAD 試験の導入投与レジメンは、0 週時及び 2 週時に 500 mg、4 週時から 16 週時に 250 mg 2 週間隔（Q2W）であった。この用法及び用量は、検討した用量範囲で明確な用量反応性及び許容可能な安全性プロファイルを示した第 2b 相試験（KGAF 試験）のデータに基づいて選択した。KGAF 試験での最も高い有効性は、250 mg Q2W 投与（0 週時及び 2 週時に 500 mg の負荷投与）で認められた（第 2.7.3.2.2.3 項）。なお、用量反応試験の KGAF 試験には日本人被験者が含まれなかったため、国内第 3 相試験である KGAL 試験では、導入期に TCS 併用下でのレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与（0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）に加えて、レブリキズマブ 250 mg 4 週間隔（Q4W）投与（0 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）も設定した。

成人及び青少年 AD 患者は同様の疾患特性を持ち、治療に対して同様の有効性を示すため（Simpson et al. 2020; Treister and Lio 2019）、主要な第 3 相試験ではレブリキズマブは青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）に対しても成人と同じ用法及び用量で投与された。

維持期

第 2b 相試験（KGAF 試験）では、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与も、プラセボと比較して有意な改善を示した。そのためレブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与の両方が第 3 相試験の維持用量として選択され、導入投与レジメンで治療反応を達成した後、より低い投与頻度で治療反応が維持できるのか、あるいは導入投与レジメンを継続する必要があるかを評価した。

用法及び用量（案）の設定根拠

0 及び 2 週時のレブリキズマブ 500 mg 投与（負荷投与）

母集団薬物動態解析モデルを用いた血清中濃度シミュレーションの結果、負荷投与なしのレブリキズマブ 250 mg Q2W 投与では 12 週時頃に定常状態に達するのに対し、0 及び 2 週時の 500 mg の負荷投与では 4 週時までに定常状態に達することが示された（第 2.7.2.3.13.1 項）。この薬物動態のデータより、0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与することで速やかに定常状態の濃度に到達し、より迅速に導入期の有効性が発現する可能性が示唆された。これは第 3 相試験で示された臨床的有効性の結果から裏付けられた。

レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与による治療開始（負荷投与後）

第 3 相試験での 16 週間の導入期の結果から、負荷投与後はレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与することが支持された。

AD 患者を対象とした主要な第 3 相試験 4 試験（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAD 試験）で、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与は、投与 16 週時の皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL など AD の徴候や症状、患者にとって重要な複数の患者報告アウトカムの評価項目でプラセボと比較して有意な改善が認められ、臨床的に意義のある有効性を示した（第 2.7.3.3.1 項）。

E-R 解析からも、レブリキズマブ 250 mg Q2W の導入投与により、16 週時までに高い治療反応が得られることが予測され（EASI スコアでベースラインから 75%以上の改善［EASI-75］を達成する被験者の割合：66%、EASI スコアでベースラインから 90%以上の改善［EASI-90］を達成する被験者の割合：34%）、第 3 相試験で得られたデータと一貫していた。

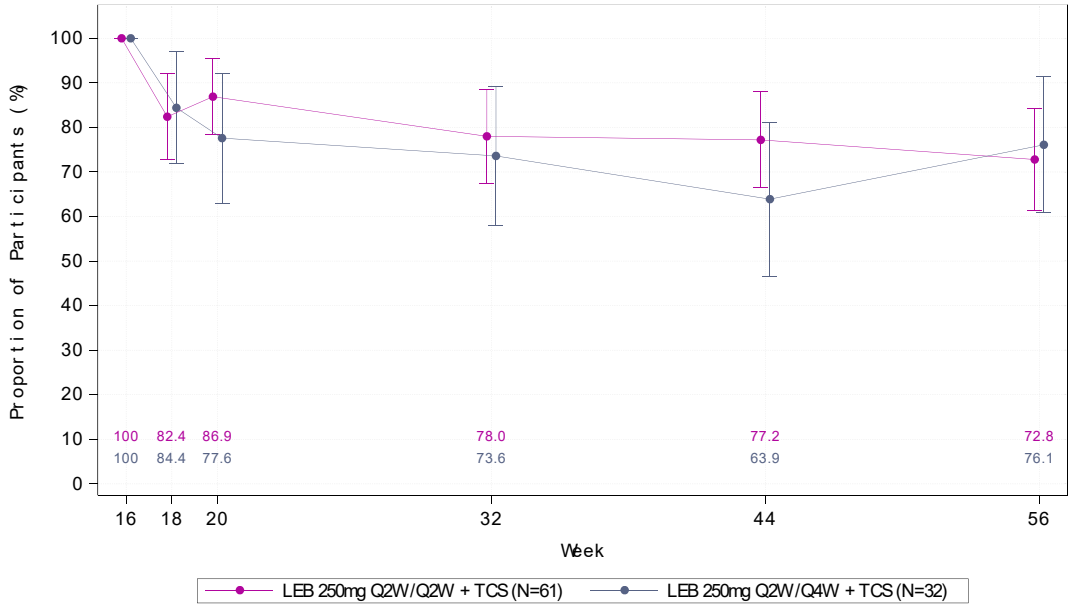
国内第 3 相試験である KGAL 試験では、導入期に TCS 併用下でレブリキズマブ 250 mg を Q2W（0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）又は Q4W（0 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）投与した。KGAF 試験同様、レブリキズマブ 250 mg Q4W 投与でも重要な評価項目で顕著な改善が認められたが、すべての評価項目で最良の効果をもたらした用法及び用量は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与であり（第 2.7.3.3.1 項）、KGAL 試験の結果からも 16 週時までのレブリキズマブ 250 mg の Q2W 投与が支持された。

16 週間レブリキズマブを 250 mg を Q2W 投与（0 及び 2 週時にレブリキズマブ 500 mg を負荷投与）された被験者の安全性データは、許容可能な安全性プロファイルを示した（第 2.7.4 項）。

レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与並びに Q4W 投与による継続投与

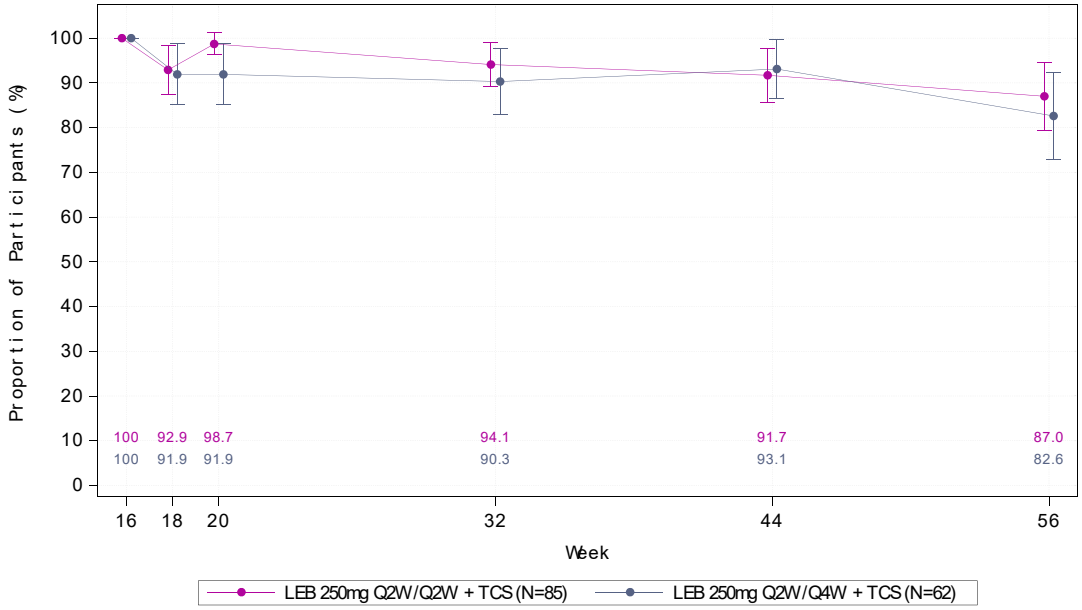
レブリキズマブは、主要な第 3 相試験全体（KGAL、KGAB、KGAC、及び KGAA 試験［KGAD 試験で 16 週時に治療反応を達成した移行例のみ］）で、16 週時に十分に治療反応（レスキュー

治療を行うことなく、Investigator's Global Assessment 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［IGA 0,1］又は EASI-75 の達成）が得られた被験者（16 週時レスポンダー）での、52 週間以上の投与後の皮膚病変の重症度、痒みの重症度、痒みによる睡眠への影響、及び QOL において、導入期に得られた治療反応の持続性を示した。いずれの試験でも、導入期にレブリキズマブ 250 mg Q2W を投与した 16 週時レスポンダーの治療反応はレブリキズマブ 250 mg Q4W 及び Q2W 投与で同様に維持された（第 2.7.3.3.2 項）。TCS を併用した国内第 3 相 KGAL 試験では、海外第 3 相単剤試験（KGAB 及び KGAC 試験）の併合データに比べ維持主要集団の例数が少なかったため、カテゴリー変数の評価項目の各投与群の推定値にばらつきが見られた。症例数を増やして、より精度の高い推定値を得るために、TCS 併用試験である KGAL 及び KGAA 試験（KGAD 試験からの移行例）のデータを併合した。その結果、TCS 併用下でも維持期を通して、IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、Q2W 群と Q4W 群で同様の推移を示した（図 1.8.3-1～図 1.8.3-3）。また、56 週時点で、IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合に、Q2W 群と Q4W 群の間で臨床的に意味のある差は認められず、56 週時点で、IGA 0,1、EASI-75、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合は、単剤試験（KGAB/KGAC 併合データ）の 52 週時の結果（CTD 第 2.7.3.3.2.3 項）と同程度であった。



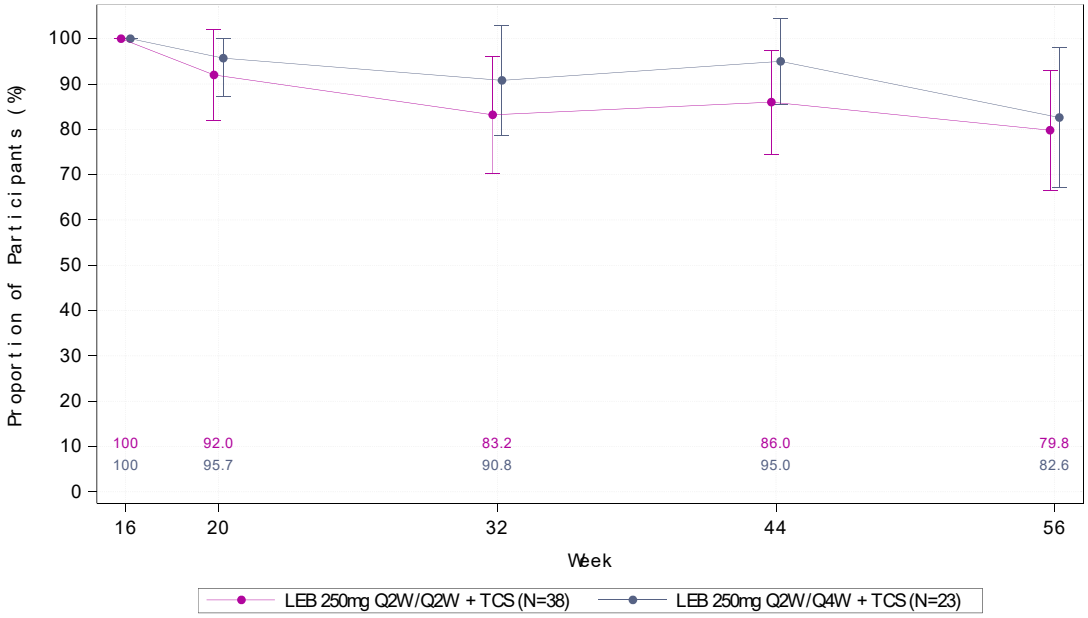
Note: Error bar は 95%信頼区間

図 1.8.3-1　16～56 週時に IGA 0,1 を維持した被験者の割合（KGAL/KGAA 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に IGA 0,1 を達成した維持主要集団）



Note: Error bar は 95%信頼区間

図 1.8.3-2　16～56 週時に EASI-75 を維持した被験者の割合（KGAL/KGAA 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に EASI-75 を達成した維持主要集団）



Note: Error bar は 95%信頼区間

図 1.8.3-3　16～56 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を維持した被験者の割合
（KGAL/KGAA 試験併合データ）
（MCMC-MI 法を用いた Maintenance primary estimand［Hybrid］）
（16 週時に痒み NRS スコア 4 ポイント改善を達成した維持主要集団）

また、E-R 解析からも、16 週時レスポンダーでは、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群の EASI のベースラインからの変化率のシミュレーション値は類似しており、いずれも維持投与レジメンで高い EASI のベースラインからの変化率（-89%及び-85%）を維持することが示された。EASI-75 を達成する被験者の割合のシミュレーション値は、レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった（88%及び 80%）。EASI-90 を達成する被験者の割合のシミュレーション値もレブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群のいずれでも高かった（60%及び 48%）。レブリキズマブ 250 mg Q2W 群及び Q4W 群の様々な EASI 測定値のシミュレーション値の 95%信頼区間（CI）に重なりが見られたことから、これらの維持投与レジメンは臨床で同様の有効性を示すと予想される。シミュレーションで得たこれらの結論は、第 3 相試験の結果と一貫している（第 2.7.2.3.12.4.2 項）。

維持期間中のレブリキズマブ 250 mg Q2W 及び Q4W 投与の間で、安全性プロファイルは一貫しており、同様であった。有害事象を報告した被験者の割合は、投与群間で類似していた。レブリキズマブ 250 mg Q2W 投与と比較してレブリキズマブ 250 mg Q4W 投与でより頻繁に報告された有害事象は少なく、主に COVID-19 関連であった。重症度は軽度又は中等度、治験薬の投与中止には至らなかった（第 2.7.4.2 項）。また、レブリキズマブ投与された被験者での免疫原性の発生割合は低く、treatment-emergent 抗薬物抗体陽性例も低抗体価であったため、薬物動態、有効性、又は安全性に影響を与える可能性は低い（第 2.7.2.4.1.3 項）。

以上の結果に加え、次に示す臨床試験結果を踏まえて、レブリキズマブは 0 及び 2 週時の負荷投与の後、4 週以降は 250mg Q2W で使用することを基本とし、治療効果等、患者の状態に応じて、4 週以降は 250mg Q4W 投与に適宜変更できると設定することは可能であると考えた。

- KGAB、KGAC、及び KGAL 試験で、導入期にレブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与され、レスキュー治療を行った、又は 16 週時に IGA 0,1 及び EASI-75 を達成しなかった被験者（16 週時ノンレスポンダー）に対し、レブリキズマブ 250 mg を Q2W 投与で継続した結果、TCS 併用の有無にかかわらず、52 週時（KGAB 及び KGAC 試験）又は 68 週時（KGAL 試験）までに多くの被験者で治療反応が得られた（第 2.7.3.3.2.3.2 項、第 2.7.3.5.1.2.2 項）。E-R 解析に基づくシミュレーションの結果からも、16 週時ノンレスポンダーでは、維持期に EASI-75 を達成する被験者の割合の 95%CI は重なっていたものの、レブリキズマブ 250 mg Q4W（26%）と比較してレブリキズマブ 250 mg Q2W（41%）の方が高く（第 2.7.2.3.12.4.2 項）、レブリキズマブ 250 mg Q2W 継続投与により、EASI-75 を達成する患者数が増加する可能性があると予測された。
- KGAL 試験の導入期にレブリキズマブ 250 mg Q2W を投与した 16 週時レスポンダーについて、二重盲検維持期に IGA 0,1 での反応を維持した被験者の割合は、維持期間に 250 mg Q4W 投与に再割り付けされた被験者（Q2W/Q4W 群）と比較して、250 mg Q2W 投与に割り付けられた被験者（Q2W/Q2W 群）で数値的に高い傾向（250 mg Q2W/Q4W 群及び 250 mg Q2W/Q2W 群で、52 週時に 50.0%及び 66.7%、68 週時に 56.3%及び 70.8%）が認められた。このことから、十分な治療効果が得られた後も 250 mg Q2W 投与を継続することでより高い治療効果が期待できる可能性がある。

- KGAL 試験の導入期のレブリキズマブ 250 mg Q4W 群でプラセボ群に対する優越性が示されたことや、維持期（16～68 週）の Q2W/Q4W 群と導入期にレブリキズマブ 250 mg Q4W を投与した 16 週時レスポンダー（Q4W/Q4W 群）では、IGA 0,1、EASI-75、EASI-90、及び痒み NRS スコア 4 ポイント改善で、反応を維持した被験者の割合に大きな差は認められなかったことを考慮すると、導入期（0～16 週）の途中で Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えた臨床試験データはないものの、レブリキズマブ投与を開始して皮膚症状と痒みの両方で十分な治療効果を得られた患者は、16 週よりも前に Q4W 投与に切り替え、Q4W 投与を継続することで治療反応を維持できると推測する。
- KGAL、KGAB、及びKGAC試験で、16週時レスポンダーとなったものの、維持期にQ4W投与に切り替えた後、治療反応が低下した被験者は、エスケープ群に移行して Q2W 投与を再開した。これらの被験者の多くで、TCS 併用の有無にかかわらず、Q2W 投与再開後、再度治療反応が得られたことから（第 2.7.3.4.2 項）、Q4W 投与開始後も、患者の状態に応じて Q2W 投与を可能とすることが適切である。

<u>青少年患者に対する用法及び用量</u>

青少年患者（12 歳以上 18 歳未満、体重 40 kg 以上）に対しても、成人と同じ用法及び用量で投与することが以下の通り支持された。

- 主要な第 3 相試験の部分集団解析結果に基づき、青少年での有効性の結果は導入期、維持期共に成人での結果とおおむね一貫していた（第 2.7.3.3.4 項）。
- 母集団薬物動態解析でのレブリキズマブ濃度は、成人被験者と比較して青少年被験者でわずかに高かった。これは、第 3 相試験での青少年被験者の体重分布が低いためと考えられた。シミュレーションの結果、青少年被験者と成人被験者でレブリキズマブ濃度が大きく重複していることが示された（第 2.7.2.3.9.4 項）。
- レブリキズマブ曝露量は、青少年被験者の平均体重が軽いため、成人被験者よりも 17%から 21%高かった。海外第 3 相試験での 16 週時の観測値は、同様の傾向を示したが、この曝露の違いは、成人と青少年被験者での有効性の相違にはつながらなかった
- 安全性に関する部分集団分析では、レブリキズマブの安全性プロファイルが成人と青少年被験者の間で類似していることが示された。また、レブリキズマブは青少年被験者の身体的成長に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（第 2.7.4.5.1.1 項）。

以上の結果より、レブリキズマブの用法及び用量（案）を設定した。

【参考文献】

Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336

Treister AD, Lio PA. Long‐term off‐label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: A case series. *Pediatric Dermatology*. 2019;36:85–88. https://doi.org/10.1111/pde.13697

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、本剤の臨床試験結果、企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］、医薬品リスク管理計画書（案）及び国内で承認されている抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体の使用上の注意を踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 **本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。**	本剤の適正使用を推進するため、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師により本剤が投与されるよう設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般に、過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤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用いること。 5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。 5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。	5.1 アトピー性皮膚炎（AD）患者を対象とした臨床試験における選択基準等を考慮して設定した。 5.2、5.3 本邦においては保湿外用剤と抗炎症外用剤の併用が AD の標準療法とされていることを踏まえ、本剤投与時は保湿外用剤の継続使用の下、原則として、抗炎症外用剤と併用されるよう設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週までには得られる。16 週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。	本剤の臨床試験の成績に基づき、投与を継続しても効果が得られない場合には漫然と投与が継続されることがないよう設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。 8.2 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。 8.3 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。 ・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 ・自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。 ・自己投与適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。 ・使用済みのオートインジェクター又はシリンジを再使用しないように患者又はその保護者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。	8.1 本剤投与中の生ワクチン接種の安全性が確認されていないことから、CCDS に基づき設定した。 8.2 本剤はアトピー性皮膚炎を完治させる薬剤でなく、保湿外用剤等を継続して併用することが必要なことから設定した。 8.3 本剤は自己投与（保護者による小児への投与含む）を可能とすることから、国内既承認の自己投与製剤及び CCDS の記載を参考に、自己注射に対する基本的注意として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 寄生虫感染患者** 本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。また、患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。本剤は IL-13 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。 **9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者** 本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。 **9.5 妊婦**	9.1.1 国内外の臨床試験で寄生虫に感染した患者への使用経験がなく、本剤の寄生虫感染に対する免疫応答への影響は不明であることから、類薬の記載も参照し、設定した。 9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者において、急に経口ステロイドの投与を中止した場合、ステロイド内服療法においてコントロールされていた症状が急激に

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。本剤はヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。
9.7 小児等
12 歳未満の患者及び 12 歳以上 18 歳未満でかつ体重 40kg 未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>悪化する可能性が考えられることから設定した。
9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、非臨床試験成績及び CCDS に基づき設定した。
9.6 本剤の CCDS に基づき設定した。
9.7 アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において、12 歳未満の患者及び 12 歳以上 18 歳未満でかつ体重 40kg 未満の患者は除外されていたことから設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な過敏症（0.2%）
アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>アレルギー性結膜炎</td><td></td><td>角膜炎、春季カタル</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>注射部位反応(紅斑、疼痛、そう痒感、腫脹等)</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>結膜炎</td><td></td><td>帯状疱疹</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>好酸球増加症</td><td></td></tr>
</table></td><td>臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS に基づき副作用として設定した。
なお、事象の頻度は6つの評価試験（KGAL 試験、KGAB 試験、KGAC 試験、KGAD 試験、KGAA 試験及び KGAE 試験）において、一度でも本剤の投与を受けた被験者（すなわち、導入投与期間における Q4W 群、維持投与期間における Q2W 群等も含む）に認められた事象に基づき算出した。
11.1.1 他の生物製剤でショックやアナフィラキシーといった重篤な過敏症の発現がみられ、本剤においてもそれらの事象が発現する可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与 45 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。
14.1.2 投与前に異物や変色が認められないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
投与時は以下の点を注意すること。
・注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部とする。腹部へ投与する場合は、へその周りを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
・本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。</td><td>本剤の CCDS 及び国内既承認の皮下投与製剤を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 III 相試験 4 試験の併合集団において、本剤の投与を受けた 1270 例（日本人患者 275 例を含む）中 50 例（3.9%）に抗薬物抗体（ADA）の発現が認められ、うち 46 例は中和抗体も陽性であった。ADA 陽性例では ADA 陰性例と比べて血清中レブリキズマブ濃度が低下する傾向が認められたが、ADA の発現による本剤の有効性及び安全性への影響は示唆されなかった。</td><td>第 III 相試験 4 試験の併合集団［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］の結果及び CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生審査発 0307 第 3 号
平成 28 年 3 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　27-1-B10

JAN（日本名）：レブリキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Lebrikizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

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

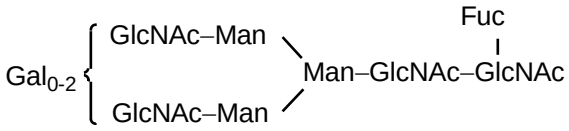
H 鎖

```
QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLS AYSVNWIRQP PGKALEWLAM
IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDT 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 PREPQVYTLP
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
```

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

L 鎖 C218 – H 鎖 C132，H 鎖 C224 – H 鎖 C224，H 鎖 C227 – H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6434}H_{9972}N_{1700}O_{2034}S_{50}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2177}H_{3373}N_{567}O_{672}S_{18}$

L 鎖 $C_{1040}H_{1617}N_{283}O_{345}S_{7}$

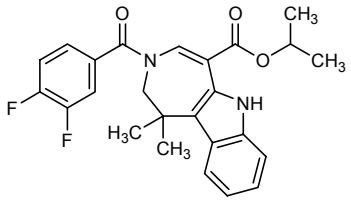
レブリキズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-13 モノクローナル抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖 226 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．レブリキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．レブリキズマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

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 (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

isopropylis turofexoras

turofexorate isopropyl	propan-2-yl 3-(3,4-difluorobenzoyl)-1,1-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydroazepino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate
isopropyl de turofexorate	3-(3,4-difluorobenzoyl)-1,1-diméthyl-1,2,3,6-tétrahydroazépino[4,5-*b*]indole-5-carboxylate de propan-2-yle
turofexorato de isopropilo	3-(3,4-difluorobenzoil)-1,1-dimetil-1,2,3,6-tetrahidroazepino[4,5-*b*]indol-5-carboxilato de propan-2-ilo

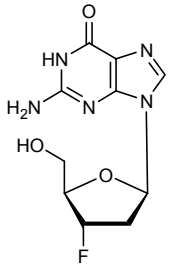
$C_{25}H_{24}F_2N_2O_3$



lagociclovirum

lagociclovir	2-amino-9-(2,3-dideoxy-3-fluoro-β-D-erythro-pentofuranosyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-on
lagociclovir	2-amino-9-(2,3-didéoxy-3-fluoro-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one
lagociclovir	2-amino-9-(2,3-didesoxi-3-fluoro-β-D-*eritro*-pentofuranosil)-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona

$C_{10}H_{12}FN_5O_3$



lebrikizumabum #

lebrikizumab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* interleukin 13 (IL13, IL-13)], humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV2-70*01 (82.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 hinge S10>P (119-445)], (132-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) –IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; (224-224":227-227")-bisdisulfide dimer

lébrikizumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* interleukine 13 (IL13, IL-13)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma4 [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV2-70*01 (82.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 charnière S10>P (119-445)], (132-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) –IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (224-224":227-227")-bisdisulfure

lebrikizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[interleukina 13 de *Homo sapiens* (IL13, IL-13)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV2-70*01 (82.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 bisagra S10>P (119-445)], (132-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (79.20%) –IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dímero (224-224":227-227")-bisdisulfuro

$C_{6434}H_{9972}N_{1700}O_{2034}S_{50}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLS AYSVNWIRQP PGKALEWLAM  50
IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDT ATYYCAGDGY 100
YPYAMDNWGQ GSLVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP EFLGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV 300
VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL  50
LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
```
Intra-H   22-95    145-201    259-319    365-423
          22"-95"  145"-201"  259"-319"  365"-423"
Intra-L   23'-92'    138'-198'
          23'''-92'''  138'''-198'''
Inter-H-L  132-218'  132"-218'''
Inter-H-H  224-224"  227-227"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
295, 295"

lersivirinum

lersivirine

5-{[3,5-diethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]oxy}benzene-1,3-dicarbonitrile

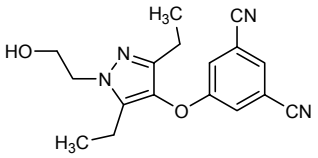
lersivirine

5-{[3,5-diéthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]oxy}benzène-1,3-dicarbonitrile

lersivirina

5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benceno-1,3-dicarbonitrilo

$C_{17}H_{18}N_4O_2$



イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

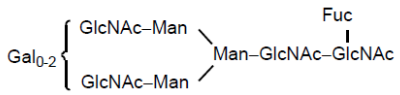
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	レブリキズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤（皮下注製剤）
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合： L 鎖　DIVMTQSPDS LSVSLGERAT INCRASKSVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYLASNLES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQNNEDPR TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC H 鎖　QVTLRESGPA LVKPTQTLTL TCTVSGFSLS AYSVNWIRQP PGKALEWLAM IWGDGKIVYN SALKSRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDT 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 PREPQVYTLP PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸； H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 K445：部分的プロセシング L 鎖 C218 – H 鎖 C132，H 鎖 C224 – H 鎖 C224，H 鎖 C227 – H 鎖 C227：ジスルフィド結合 主な糖鎖の推定構造：  $C_{6434}H_{9972}N_{1700}O_{2034}S_{50}$（タンパク質部分，4 本鎖） H 鎖 $C_{2177}H_{3373}N_{567}O_{672}S_{18}$ L 鎖 $C_{1040}H_{1617}N_{283}O_{345}S_{7}$
効能・効果	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
用法・用量	通常、成人及び 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、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。

<table>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：レブリキズマブ（遺伝子組換え）
製剤：
イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター（1 シリンジ中 250mg 含有）
イブグリース皮下注 250mg シリンジ（1 シリンジ中 250mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>性</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量
（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>雌</td><td>静脈内</td><td>＞100</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路
投与量(mg/kg)
投与頻度</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>6 週間</td><td>静脈内：0.95, 4.9, 22.57
週 1 回</td><td>22.57</td><td>特記所見なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>13 週間</td><td>皮下：5, 25
週 1 回</td><td>25</td><td>特記所見なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>3 又は 9 ヵ月間</td><td>静脈内：1, 5, 25
週 1 回</td><td>25</td><td>特記所見なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第 3 相試験（KGAL 試験）の 68 週時、及び外国第 3 相試験（KGAB、KGAC、KGAD、KGAA［40 週時］、並びに KGAE 試験）に参加した 1584 例中 413 例（26.1%）に因果関係が否定できない有害事象が認められた。
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>件数／評価例数
（発現割合）</td><td>臨床検査値異常 [a] の種類</td><td>件数／評価例数
（発現割合）</td></tr>
<tr><td>結膜炎</td><td>107/1584（6.8%）</td><td>肝酵素上昇</td><td>3/1584（0.2%）</td></tr>
<tr><td>アレルギー性結膜炎</td><td>82/1584（5.2%）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>2/1584（0.1%）</td></tr>
<tr><td>口腔ヘルペス</td><td>32/1584（2.0%）</td><td>平均赤血球ヘモグロビン濃度減少</td><td>2/1584（0.1%）</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>25/1584（1.6%）</td><td>白血球数増加</td><td>2/1584（0.1%）</td></tr>
<tr><td>好酸球増加症</td><td>16/1584（1.0%）</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
a：因果関係が否定できない有害事象のうち、臨床検査値異常として 2 例以上に報告された事象を示す</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	レブリキズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター イブグリース皮下注 250mg シリンジ
申請者：	日本イーライリリー株式会社
効能・効果：	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
用法・用量：	通常、成人及び 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。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。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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（ICH Q5A、ICH Q5D）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	宿主細胞（CHO 細胞）を用いてレブリキズマブ産生細胞株を作製し、マスターセルバンク（MCB）及びワーキングセルバンク（WCB）を構築した。MCB 及び WCB は、ICH Q5A 及び ICH Q5D に従い試験を行い、いずれも細菌、真菌、マイコプラズマ、及び外来性ウイルス等の混入は認められなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	宿主細胞自体の不活化処理は行われていない。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙 1

レブリキズマブ（遺伝子組換え）の製造工程の概要

（下線部：ウイルスの不活化及び除去処理ステップ）

製造工程		不活化／除去条件
ステップ 1	種培養	--
ステップ 2	接種培養	--
ステップ 3	生産培養	--
ステップ 4	ハーベスト	--
ステップ 5	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]カラムに試料を負荷し、カラムを洗浄した後、レブリキズマブをカラムから溶出させる。
ステップ 6	[redacted]によるウイルス不活化	[redacted]を[redacted]とし、[redacted]を[redacted]に保ち、[redacted]インキュベートする。
ステップ 7	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]カラムに試料を負荷し、カラムを洗浄後、溶出用緩衝液を用いてレブリキズマブを溶出させる。
ステップ 8	[redacted]クロマトグラフィー	--
ステップ 9	[redacted]ろ過	前ステップで得られた液を、[redacted]除去フィルターを用いてろ過する。
ステップ 10	[redacted]及び[redacted]	--
ステップ 11	分注、凍結、及び保存	--

別紙 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

3 種類のモデルウイルス（異種指向性マウス白血病ウイルス［XMuLV］、マウス微小ウイルス［MMV］、及びシミアンウイルス 40［SV40］）を用いて、レブリキズマブ製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価した。その結果を下表に示す。

ウイルスクリアランス試験の結果

ステップ	XMuLV	MMV	SV40
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥21.19	10.39	≥11.26

- - : 試験せず

イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.S.1	General Information	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.S.2	Manufacture	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.S.3	Characterisation	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.S.4	Control of Drug Substance	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.S.6	Container Closure System	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.S.7	Stability	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.P.3	Manufacture	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.P.4	Control of Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.P.5	Control of Drug Product	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.P.7	Container Closure System	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.P.8	Stability	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	評価資料	－
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	－	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	－	評価資料	－
3.2.A.3	Novel Excipients	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	評価資料	－

3.2.R 各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.1.1	S-1043: Reactivity of TNX-65O and 228B/C with Human and Cynomalgus Monkey IL-13 in ELISA	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.2	13-0790: Assessment of Lebrikizumab Binding to Rat IL-13	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.3	15-2669: Analysis by Surface Plasmon Resonance Measurements of the Binding of Lebrikizumab to Different Species of IL13 Proteins	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.4	10-1290: Analysis of the IL-13 Binding Epitope of Anti-Human IL-13 Mouse Antibody 228B/C	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.5	10-1289: In Vitro Determination of Lebrikizumab Inhibition of IL-13 Binding to IL-13Rα1 and IL-13Rα2	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.6	10-1288: Effect of Lebrikizumab on IL-13 Signaling in TF-1 Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.7	S-1044: Inhibition of IL-13−autocrine regulated proliferation of Hodgkin lymphoma cell lines in vitro	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.8	10-2401 A_10-2401 B: The Effect of Human IL-13 in Airway Inflammation, Remodeling, and IL-13Rα2-Induction Time Course	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.2　副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.1.3　安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.3.1	TXPK-1059: Effects of TNX-650 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.1.1	S-1040: A bridging ELISA to measure anti-TNX-650 antibodies in the sera from Cynomolgus monkeys treated with TNX-650	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.2.1.2	S-1042: ELISA to Measure TNX-650 in the Presence of IL-13 in Cynomolgus Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無
4.2.2.1.3	4.AIL13.1.AVR_0: 4.AIL13.1 Anti-IL-13 (MILR1444A) Antigen ELISA	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.4	4.AIL13.2.AVR_0: 4.AIL13.2 Anti-IL13 (MILR1444A) Antibody ECLA	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.2　吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.2.1	08-0910: Rat Product Comparability Study of MILR1444A Produced from CHO and NS0 Cell Lines	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.3　分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.4　代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.5　排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.1.1	13-1078: Single Dose Intravenous Pharmacokinetics Study of TNX-650 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	無

4.2.3.2　反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.2.1	07-1510: TNX-650: 6-Week Repeated Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.2	07-1330: THIRTEEN-WEEK SUBCUTANEOUS GLP TOXICITY STUDY OF TNX-650 IN MONKEYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.3	07-1186: NINE-MONTH INTRAVENOUS GLP TOXICITY STUDY OF TNX-650 IN MONKEYS WITH A THREE-MONTH INTERIM SACRIFICE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.3.2　In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.4.1　長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.4.3　その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.4.3.1	Lebrikizumab Carcinogenicity Risk Assessment: Lebrikizumab Carcinogenicity Risk Assessment	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	-	国外	社内報	参考資料	無

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.1.1	07-1706: A 9-Month Toxicity and Cycling Evaluation Study of MILR1444A(IV) Administered by Intravenous Injection to Sexually Mature Female Cynomolgus Monkeys, with an 8-Month Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.5.1.2	10-2290: A Study of the Effect of MILR1444A, Administered Weekly for 13-Weeks by Subcutaneous Injection, on Male Fertility in Cynomolgus Monkeys (Seg I), Followed by a 20-Week Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.2　胚･胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.2.1	07-1269: Embryo-Fetal Development Study of MILR1444A(SC) Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.3　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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.3.1	12-3655: A Study for Effects of MILR1444A on Embryo-Fetal and Pre-and Postnatal Development When Administered Once Weekly for up to 21-Weeks Subcutaneously to Pregnant Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.6　局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7　その他の毒性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.2　免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.4　依存性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.7　その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7.1	07-1500: Cross-Reactivity Study of Biotinylated TNX-650 with Normal Human Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.7.2	07-1501: Cross-Reactivity Study of Blotinylated TNX-650 with Normal Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	無

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis.	Akdis CA et al.	－	－	－	J Invest Dermatol. 1999;113(4):628-634.	参考文献	無
4.3.2	Asymptomatic polyarteritis in a cynomolgus monkey.	Albassam MA et al.	－	－	－	Lab Anim Sci. 1993;43:628-629.	参考文献	無
4.3.3	Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis.	Bieber T.	－	－	－	Allergy 2020;75(1):54-62.	参考文献	無
4.3.4	Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis.	Bin L et al.	－	－	－	Allergy Asthma Clin Immunol. 2016;12:52.	参考文献	無

4.3.5	Placental transfer of Fc-containing biopharmaceuticals across species, an industry survey analysis.	Bowman CJ et al.	−	−	−	Birth Defects Res (Part B). 2013; 98:459-485.	参考文献	無
4.3.6	Th2 cytokines and atopic dermatitis.	Brandt EB et al.	−	−	−	J Clin Cell Immunol. 2011;2(3).	参考文献	無
4.3.7	The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies.	Brunner PM et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2017;139:S65-76.	参考文献	無
4.3.8	Asthma and atopic dermatitis: a review of targeted inhibition of interleukin-4 and interleukin-13 as therapy for atopic disease.	Buzney CD et al.	−	−	−	J Drugs Dermatol. 2016;15:165-171.	参考文献	無
4.3.9	Atopic dermatitis and filaggrin.	Cabanillas B et al.	−	−	−	Current Opin in Immunol. 2016;42:1-8.	参考文献	無
4.3.10	Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates.	Chamanza R et al.	−	−	−	Toxicol Pathol. 2006;34:357-363.	参考文献	無
4.3.11	Developmental and reproductive toxicology studies in nonhuman primates.	Chellman GJ et al.	−	−	−	Birth Defects Res B. 2009; 86:446-462.	参考文献	無
4.3.12	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B et al.	−	−	−	Pharm Res. 1993;10(7):1093-1095.	参考文献	無
4.3.13	The appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs, and cosmetics.	Draize JH.	−	−	−	Association of Food and Drug Officials of the United States. 1959;46-59.	参考文献	無
4.3.14	Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals.	Esche C et al.	−	−	−	Curr Allergy Asthma Rep. 2004;4:276-284.	参考文献	無
4.3.15	Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis.	Gieseck RL III et al.	−	−	−	Nature Rev Immunol. 2018;18(1):62-76.	参考文献	無

4.3.16	Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma.	Grünig G et al.	−	−	−	Science. 1998;282 (5397):2 261-2263.	参考文献	無
4.3.17	IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web.	Hershey GK.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2003;111 (4):677-690.	参考文献	無
4.3.18	Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation.	Howell MD et al.	−	−	−	J Invest Dermatol . 2008;128 (9):2248-2258.	参考文献	無
4.3.19	Association between an interleukin-13 promoter polymorphism and atopy.	Hummelshoj T et al.	−	−	−	Eur J. Immunog enet. 2003;30(5):355-359.	参考文献	無
4.3.20	Comprehensive observational assessment: 1a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse.	Irwin S.	−	−	−	Psychoph armacolo gia. 1968;13: 222-257.	参考文献	無
4.3.21	Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes.	Junttila IS.	−	−	−	Front Immunol. 2018;9:8 88.	参考文献	無
4.3.22	Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy.	Kane SV et al.	−	−	−	Am J of Gastroent erol. 2009;104 :228-233.	参考文献	無
4.3.23	Interleukin 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Sternberg cells.	Kapp U et al.	−	−	−	J Exp Med. 1999;189 (12):193 9-1945.	参考文献	無
4.3.24	Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6.	Kim BE et al.	−	−	−	Clin Immunol. 2008;126 (3):332-337.	参考文献	無
4.3.25	N-linked glycosylation of IL-13R alpha2 is essential for optimal IL-13 inhibitory activity.	Kioi M et al.	−	−	−	FASEB J. 2006;20(13):2378-2380.	参考文献	無
4.3.26	Establishment and characterization of a unique human cell line that proliferates dependently on GM-CSF, IL-3, or erythropoietin.	Kitamura T et al.	−	−	−	J Cell Physiol. 1989;140 (2):323-334.	参考文献	無

4.3.27	Immunologic factors in human milk: The effects of gestational age and pasteurization.	Koenig A et al.	−	−	−	J Hum Lact. 2005;21: 439-443.	参考文献	無
4.3.28	CD4(+) IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children.	La Grutta S et al.	−	−	−	Allergy. 2005;60(3):391-395.	参考文献	無
4.3.29	Atopic dermatitis.	Langan SM et al.	−	−	−	Lancet. 2020;396(10247): 345-360.	参考文献	無
4.3.30	Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease.	May RD et al.	−	−	−	Cytokine. 2015;75: 89-116.	参考文献	無
4.3.31	Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function.	McKenzie AN et al.	−	−	−	Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1993;90(8):3735-3739.	参考文献	無
4.3.32	The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets.	Nguyen JK et al.	−	−	−	Arch Dermatol Res. 2020;312(2):81-92.	参考文献	無
4.3.33	Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis.	Novak N et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2002;119(4):870-875.	参考文献	無
4.3.34	The proteomic skin profile of moderate-to-severe atopic dermatitis patients shows an inflammatory signature.	Pavel AB et al.	−	−	−	J. Am Acad Dermatol. 2020;82(3):690-699.	参考文献	無
4.3.35	Polyarteritis nodosa in a cynomolgus macaque (Macaca fascicularis).	Porter BF et al.	−	−	−	Vet Pathol. 2003;40: 570-573.	参考文献	無
4.3.36	IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis.	Purwar R et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2006;126(5):1043-1051.	参考文献	無

4.3.37	Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019.	Simon D et al.	−	−	−	Int Arch Allergy Immunol. 2019;178(3):207-218.	参考文献	無
4.3.38	The role of interleukin 13 in classical Hodgkin lymphoma.	Skinnider BF et al.	−	−	−	Leuk Lymphoma. 2002;43(6):1203-1210.	参考文献	無
4.3.39	Structural basis of signaling blockade by anti-IL-13 antibody lebrikizumab.	Ultsch M et al.	−	−	−	J Mol Biol. 2013;425(8):1330-1339.	参考文献	無
4.3.40	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics.	Vargas HM et al.	−	−	−	J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-76	参考文献	無
4.3.41	al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis.	Werfel T et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2016;138(2):336-349.	参考文献	無
4.3.42	Interleukin-13: central mediator of allergic asthma.	Wills-Karp M et al.	−	−	−	Science. 1998;282(5397):2258-2261.	参考文献	無
4.3.43	Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production.	Zhu Z et al.	−	−	−	J Clin Invest. 1999;103(6):779-788.	参考文献	無
4.3.44	Preclinical evaluation of juvenile toxicity.	Barrow PC et al.	−	−	−	Drug safety evaluation. Methods in molecular biology (methods and protocols). Humana Press. 2011;691:17-35.	参考文献	無

4.3.45	Nonclinical juvenile toxicity testing.	Beck MJ et al.	−	−	−	Developmental and reproductive toxicology. CRC Press; 2006: 263-327.	参考文献	無
4.3.46	Development of the immune system in the cynomolgus monkey: the appropriate model in human targeted toxicology?	Buse E	−	−	−	J Immunotoxicol. 2005;2(4):211-216.	参考文献	無
4.3.47	Biology and postnatal development of organ systems of cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis).	Li X et al.	−	−	−	J Med Primatol. 2023;52(1):64-78.	参考文献	無
4.3.48	Preclinical safety evaluations supporting pediatric drug development with biopharmaceuticals: strategy, challenges, current practices.	Morford LL et al.	−	−	−	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2011;92(4):359-380.	参考文献	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.2.1	治験総括報告書J2T-DM-KGAY試験：A Phase I, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose, Multi-Center Study in Healthy Subjects to Investigate the Bioequivalence Between a 125-mg/mL Formulation of Lebrikizumab Administered Subcutaneously by a Needle and Syringe and a 37.5-mg/mL Formulation of Lebrikizumab Administered Subcutaneously by a Prefilled Syringe with Needle Safety Device (PFS-NSD)	－	2015年[redacted]月-2015年[redacted]月	米国	国外	－	参考資料	無
5.3.1.2.2	治験総括報告書J2T-MC-KGBG試験：A Bioequivalence Study of Lebrikizumab Using a Pre-Filled Syringe with Needle Safety Device and an Investigational Autoinjector in Healthy Participants	－	2021年6月-2022年2月	米国	国外	－	参考資料	無

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	バリデーション報告書：4. AIL13.4: Anti-IL13 (MILR1444A) Human Antigen ELISA (renamed AIL13.004 Anti-IL13 (MILR1444A) Human Antigen ELISA)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.2	バリデーション報告書：8257531: Validation of an ELISA Method for the Quantification of Lebrikizumab in Human Serum	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment of Amendment [redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.3	バリデーション報告書：8399391: Method Validation of Lebrikizumab in Human Serum using ELISA	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.4	Method History Report: A Summary of the Development and Validation of an Assay to Detect and Characterize Anti-Drug AntibodiesAssociated with Lebrikizumab (LY3650150)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.5	バリデーション報告書：50469: Anti-LY3650150 (lebrikizumab) Antibody Assay Validation	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment [redacted] of Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Amendment [redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.6	バリデーション報告書：8323-176: Validation of ELISA for Detection, Confirmation,and Titration of Anti-Lebrikizumab Antibodies in Human Serum (Asthma, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Atopic Dermatitis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Adolescent Asthma)	－	（20[redacted]年[redacted]月 [Original], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]], 20[redacted]年[redacted]月 [Addendum [redacted]]）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.7	バリデーション報告書：AIL13.008: ELISA for Detecting Neutralizing Anti-Therapeutic Antibodies to Lebrikizumab in Human Serum	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	－	参考資料	無

5.3.1.4.8	バリデーション報告書：8385-950: Validation of an Immunoassay for Detection of Neutralizing Antibodies to DRM06 Lebrikizumab Human Serum	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	－	参考資料	無
5.3.1.4.9	バリデーション報告書:8443-396: Validation of ECL Method for Detection, Confirmation, and Titration of Antibodies to CHO-PLBL2 (Anti-PLBL2) in Human Serum	－	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	－	参考資料	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.1.1	治験総括報告書J2T-DM-KGBA試験：A Phase I, Single-Dose, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MILR1444A in Healthy Volunteers	－	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	米国	国外	－	参考資料	無
5.3.3.1.2	治験総括報告書J2T-DM-KGAZ試験：A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Doses of Lebrikizumab in Healthy Japanese and Caucasian Volunteers	－	2011年8月-2012年2月	米国	国外	－	評価資料	有
5.3.3.1.3	治験総括報告書J2T-DM-KGBB試験：A Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of single doses of TNX-650 in normal volunteers.	－	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	米国	国外	－	参考資料	無

5.3.3.1.4	治験総括報告書J2T-DM-KGBF試験：A Phase Ib, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Doses of MILR1444A in Adults with Mild Asthma	－	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	米国	国外	－	参考資料	無
5.3.3.1.5	治験総括報告書J2T-DM-KGAM試験：A Single-Center, Randomized, 2-Arm, Parallel, Phase 1 Study to Assess PK, Safety, and Tolerability of Lebrikizumab Administered as Either Two 1-mL Injections or a Single 2-mL Injection	－	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	米国	国外	－	参考資料	有

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	Population PK report_US: Population Pharmacokinetic Analysis of Lebrikizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	有
5.3.3.5.2	Population PK report_JP: Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Lebrikizumab in Japanese Patients with Atopic Dermatitis	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内外	－	参考資料	有
5.3.3.5.3	US_E-R_report: Population PK-PD Analysis of Lebrikizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	有

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	治験総括報告書J2T-DM-KGAH試験：An open- label Phase II study to evaluate the safety of Lebrikizumab compared to Topical Corticosteroids (TCS) in adult patients with persistent moderate to severe Atopic Dermatitis (AD).	－	2015年[redacted]月-2016月5月	米国及びカナダ	国外	－	参考資料	無
5.3.5.1.2	治験総括報告書J2T-DM-KGAG試験：A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Patients with Persistent Moderate to Severe Atopic Dermatitis that is Inadequately Controlled by Topical Corticosteroids.	－	2015年5月-2016月4月	オーストラリア、カナダ他	国外	－	参考資料	無
5.3.5.1.3	治験総括報告書J2T-DM-KGAF試験：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	2018年1月-2019月5月	米国	国外	－	評価資料	有
5.3.5.1.4	治験総括報告書J2T-JE-KGAL試験：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination with Topical Corticosteroid Treatment in Japanese Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	2021年3月-継続中	日本	国内	－	評価資料	有
5.3.5.1.4.1	治験総括報告書J2T-JE-KGAL試験（68週）：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination with Topical Corticosteroid Treatment in Japanese Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	2021年3月-継続中	日本	国内	－	評価資料	有

5.3.5.1.5	治験総括報告書J2T-DM-KGAD試験：A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab When Used in Combination With Topical Corticosteroid Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	2020年2月-2021月9月	カナダ、ドイツ他	国外	－	評価資料	有
5.3.5.1.6	治験総括報告書J2T-DM-KGAB試験：A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis	－	2019年9月-2022月5月	オーストラリア、カナダ他	国外	－	評価資料	有
5.3.5.1.7	治験総括報告書J2T-DM-KGAC試験：A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Lebrikizumab in patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	2019年10月-2022月4月	ブルガリア、カナダ他	国外	－	評価資料	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.2.1	治験総括報告書J2T-DM-KGAA試験：A Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	－	2020年6月-継続中	オーストラリア、ブルガリア他	国外		評価資料	有
5.3.5.2.2	治験総括報告書J2T-DM-KGAE試験：An Open-Label, Single-arm study to Assess the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis	－	2020年2月-2022月6月	オーストラリア、カナダ他	国外		評価資料	無

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.1	Clinical Summary of Efficacy Appendix	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.2	Integrated Efficacy Analysis Plan	－	（第[redacted]版：20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.3	Clinical Summary of Safety Appendix	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.4	Program Safety Analysis Plan (for Phase 2/3 studies)	－	（第[redacted]版：20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.5	Table of Significant and Notable Patients (TOSNP)	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.6	Clinical Summary of Clinical-pharmacology Appendix	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.7	Integrated Summary of Immunogenicity	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.3.8	Integrated Summary of Immunogenicity appendix	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無

5.3.5.4　その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.4.1	Pruritus PRO Dossier	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無
5.3.5.4.2	Sleep-Loss PRO Dossier	－	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	－	参考資料	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1　症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 J2T-DM-KGAZ試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.1.2	症例一覧表 J2T-DM-KGAF試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.1.3	症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.1.3.1	症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験（68週）	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.1.4	症例一覧表 J2T-DM-KGAD試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.1.5	症例一覧表 J2T-DM-KGAB試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.1.6	症例一覧表 J2T-DM-KGAC試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.1.7	症例一覧表 J2T-DM-KGAA試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.1.8	症例一覧表 J2T-DM-KGAE試験	－	－	－	国外	－	評価資料	無

5.3.7.2　有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAZ試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAF試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.2.3.1	有害事象発現症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験（68週）	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAD試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAB試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.2.6	有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAC試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.2.7	有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAA試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.2.8	有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAE試験	－	－	－	国外	－	評価資料	無

5.3.7.3　重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAZ試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAF試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.3.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験（68週）	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAD試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.3.5	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAB試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.3.6	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAC試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.3.7	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAA試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.3.8	重篤な有害事象発現症例一覧表 J2T-DM-KGAE試験	－	－	－	国外	－	評価資料	無

5.3.7.4　臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-DM-KGAZ試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-DM-KGAF試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有

5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.4.3.1	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-JE-KGAL試験（68週）	－	－	－	国内	－	評価資料	有
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-DM-KGAD試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.4.5	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-DM-KGAB試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.4.6	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-DM-KGAC試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.4.7	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-DM-KGAA試験	－	－	－	国外	－	評価資料	有
5.3.7.4.8	臨床検査値異常症例一覧表 J2T-DM-KGAE試験	－	－	－	国外	－	評価資料	無

5.3.7.5　臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
	該当なし							

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	Conjunctivitis in dupilumab clinical trials.	Akinlade B. et al.	－	－	－	Br J Dermatol. 2019;181(3):459-473.	参考文献	－
5.4.2	Cytokines and T cells in atopic dermatitis.	Auriemma M. et al.	－	－	－	Eur Cytokine Netw. 2013;24(1)37-44.	参考文献	－
5.4.3	Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey.	Barbarot S. et al.	－	－	－	Allergy. 2018;73(6):1284-1293.	参考文献	－
5.4.4	Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis?	Ben-Gashir MA. et al.	－	－	－	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16(5):455-462.	参考文献	－
5.4.5	Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis.	Ben-Gashir MA. et al.	－	－	－	Br J Dermatol. 2004;150(2):284-290.	参考文献	－
5.4.6	Atopic dermatitis.	Bieber T	－	－	－	N Engl J Med. 2008;358:1483-1494.	参考文献	－

5.4.7	Atopic dermatitis.	Bieber T	−	−	−	Ann Dermatol. 2010;22(2):125-137.	参考文献	
5.4.8	Atopic dematitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine.	Bieber T	−	−	−	Allergy. 2012;67(12):1475-1482.	参考文献	−
5.4.9	Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis.	Bieber T	−	−	−	Allergy. 2020;75(1):54-62.	参考文献	−
5.4.10	Atopic dermatitis and keratoconjunctivitis.	Bielory B. et al.	−	−	−	Immunol Allergy Clin North Am. 2010;30(3):323-336.	参考文献	−
5.4.11	Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial.	Blauvelt A. et al.	−	−	−	Lancet. 2017;389(10086):2287-2303.	参考文献	−
5.4.12	Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit.	Blome C. et al.	−	−	−	Am J Clin Dermatol.2016;17(2):163-169.	参考文献	−
5.4.13	A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures.	Bretz F. et al.	−	−	−	Stat Med. 2009;28(4):586-604.	参考文献	−
5.4.14	Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests.	Bretz F. et al.	−	−	−	Biom J. 2011;53(6):894-913.	参考文献	−
5.4.15	Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder.	Brunner PM. et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2017;137(1):18-25.	参考文献	−
5.4.16	Atopic keratoconjunctivitis: a review.	Chen JJ. et al.	−	−	−	J Am Acad Dermatol. 2014;70(3):569-575.	参考文献	−
5.4.17	Comparative transcriptomic analyses of atopic dermatitis and psoriasis reveal shared neutrophilic inflammation.	Choy DF. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1335-1343.e5.	参考文献	−

5.4.18	The burden of atopic dermatitis in US adults: health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey.	Eckert L. et al.	−	−	−	J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):54-61.e1.	参考文献	−
5.4.19	Burden of illness in adults with atopic dermatitis: analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom.	Eckert L. et al.	−	−	−	J Am Acad Dermatol. 2019;81(1):187-195.	参考文献	−
5.4.20	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies.	Eichenfield LF. et al.	−	−	−	J Am Acad Dermatol .2014;71(1):116-132.	参考文献	−
5.4.21	Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals.	Esche C. et al.	−	−	−	Curr Allergy Asthma Rep. 2004;4(4):276-284.	参考文献	−
5.4.22	Current status of atopic dermatitis in Japan.	Furue M. et al.	−	−	−	Asia Pac Allergy.2011;1(2):64-72.	参考文献	−
5.4.23	Efficacy and safety of Lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized clinical trial.	Guttman-Yassky E. et al.	−	−	−	JAMA Dermtol. 2020;156(4):411-420.	参考文献	−
5.4.24	The epidemiology and global burden of atopic dermatitis: a narrative review.	Hadi HA. et al.	−	−	−	Life (Basel). 2021;11(9):936.	参考文献	−
5.4.25	In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis.	Hamid Q. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 1996;98(1):225-231.	参考文献	−
5.4.26	A population-based survey of eczema prevalence in the United States.	Hanifin JM. et al.	−	−	−	Dermatitis. 2007;18(2): 82–91.	参考文献	−
5.4.27	Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study.	Harrop J. et al.	−	−	−	Clin Exp Allergy. 2007;37(4):526-535.	参考文献	−
5.4.28	The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions.	Hay RJ. et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2014;134(6):1527-1534.	参考文献	−

5.4.29	Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children.	He JQ. et al.	−	−	−	Genes and Immun. 2003;4(5):385-389.	参考文献	−
5.4.30	Adverse effects of topical glucocorticosteroids.	Hengge UR. et al.	−	−	−	J Am Acad Dermatol. 2006;54(1):1-18.	参考文献	−
5.4.31	Management of itch in atopic dermatitis.	Hong J. et al.	−	−	−	Semin Cutan Med Surg. 2011;30(2):71-86.	参考文献	−
5.4.32	Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation.	Howell MD. et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2008;128(9):2248-2258.	参考文献	−
5.4.33	Association between an interleukin-13 promoter polymorphism and atopy.	Hummelshoj T. et al.	−	−	−	Eur J Immunogen. 2003;30(5):355-359.	参考文献	−
5.4.34	Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR.	Jeong CW. et al.	−	−	−	Clin Exp Allergy. 2003;33(12):1717-1724.	参考文献	−
5.4.35	Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life.	Kiebert G. et al.	−	−	−	Int J Dermatol. 2002;41(3):151-158.	参考文献	−
5.4.36	Epidermal barrier in atopic dermatitis.	Kim BE. et al.	−	−	−	Allergy Asthma Immunol Res. 2012;4(1):12-16.	参考文献	−
5.4.37	Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis.	Kim BE. et al.	−	−	−	Allergy Asthma Immunol Res. 2018;10(3):207-215.	参考文献	−
5.4.38	Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications.	Kim J. et al.	−	−	−	Allergy Asthma Proc. 2019;40(2):84-92.	参考文献	−

5.4.39	Management of atopic dermatitis in the pediatric population.	Krakowski AC. et al.	−	−	−	Pediatrics. 2008;122(4):812-824.	参考文献	−
5.4.40	CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children.	La Grutta S. et al.	−	−	−	Allergy. 2005;60(3):391-395.	参考文献	−
5.4.41	Atopic dermatitis.	Langan S. et al.	−	−	−	Lancet. 2020;396(10247):345-360.	参考文献	−
5.4.42	Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth.	Langenbruch A. et al.	−	−	−	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(6):719-726.	参考文献	−
5.4.43	The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire.	Lawson V. et al.	−	−	−	Br J Dermatol. 1998;138(1):107-113.	参考文献	−
5.4.44	Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention.	Leung DY	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2000;105(5):860-876.	参考文献	−
5.4.45	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Lobo ED. et al.	−	−	−	J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-2668.	参考文献	−
5.4.46	The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children.	McKenzie C. et al.	−	−	−	Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;123(2);173-178.e1.	参考文献	−
5.4.47	Airborne particulate matter (PM2.5) and the prevalence of allergic conjunctivitis in Japan.	Mimura T. et al.	−	−	−	Sci Total Environ. 2014;487:493-499.	参考文献	−
5.4.48	Mechanistic insights into the antipruritic effects of lebrikizumab, an anti-IL-13 mAb.	Miron Y. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2022;150(3):690-700.	参考文献	−
5.4.49	Prevalence of mood and sleep problems in chronic skin diseases: a pilot study.	Mostaghimi L	−	−	−	Cutis. 2008;81(5):398-402.	参考文献	−
5.4.50	Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults.	Muto T. et al.	−	−	−	Br J Dermatol.2003;148(1):117-121.	参考文献	−

5.4.51	Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis.	Neis MM. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2006;118(4):930-937.	参考文献	−
5.4.52	Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy.	Novak N. et al.	−	−	−	Allergy. 2011;66(7):830-839.	参考文献	−
5.4.53	Comparison of the affinity and in vitro activity of lebrikizumab, tralokinumab, and cendakimab [abstract].	Okragly A. et al.	−	−	−	Exp Dermatol. 2021;30(suppl 2):41. Abstract 89.	参考文献	−
5.4.54	IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis.	Purwar R. et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2006;126(5):1043-1051.	参考文献	−
5.4.55	Inhibition of IL-13: a new pathway for atopic dermatitis.	Ratnarajah K. et al.	−	−	−	J Cutan Med Surg. 2021;25(3):315-328.	参考文献	−
5.4.56	Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis.	Rønnstad ATM. et al.	−	−	−	J Am Acad Dermatol. 2018;79(3)448-456.e30.	参考文献	−
5.4.57	Epidemiology of adult atopic dermatitis.	Sacotte R. et al.	−	−	−	Clin Dermatol. 2018;36(5):595-605.	参考文献	−
5.4.58	Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 national survey of children's health.	Shaw TE. et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2011;131(1);67-73.	参考文献	−
5.4.59	Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization.	Silverberg JI. et al.	−	−	−	Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(5):476-486.	参考文献	−
5.4.60	Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study.	Silverberg JI. et al.	−	−	−	Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-347.	参考文献	−

5.4.61	Atopic dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019.	Simon D. et al.	−	−	−	Int Arch Allergy Immunol. 2019;178 (3):207-218.	参考文献	−
5.4.62	Comorbidity in Atopic Dermatitis.	Simpson EL	−	−	−	Curr Dermatol Rep. 2012;1(1):29-38.	参考文献	−
5.4.63	Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis.	Simpson EL. et al.	−	−	−	N Engl J Med. 2016;375 (24): 2335-2348.	参考文献	−
5.4.64	Atopic eczema: its impact on the family and financial cost.	Su JC. et al.	−	−	−	Arch Dis Child. 1997;76(2):159-162.	参考文献	−
5.4.65	Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities.	Suarez-Farinas M. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2011;127 (4):954–964.e644	参考文献	−
5.4.66	Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis.	Suarez-Farinas M. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2013;132 (2):361-370.	参考文献	−
5.4.67	Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis.	Tazawa T. et al.	−	−	−	Arch Dermatol Res. 2004;295 (11):459-464.	参考文献	−
5.4.68	Allergic conjunctivitis in Asia.	Thong BY	−	−	−	Asia Pac Allergy. 2017;7(2):57-64.	参考文献	−
5.4.69	Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis.	Thyssen JP. et al.	−	−	−	J Am Acad Dermatol . 2017;77(2):280-286.e1.	参考文献	
5.4.70	Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide.	Thyssen JP. et al.	−	−	−	Allergy. 2018;73(1):214-220.	参考文献	−
5.4.71	Burden of skin pain in atopic dermatitis.	Vakharia PP. et al.	−	−	−	Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119 (6):548-552.e3.	参考文献	−

5.4.72	Atopic dermatitis.	Weidinger S. et al.	−	−	−	Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):1.	参考文献	−
5.4.73	Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis.	Werfel T. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2016;138(2):336-349.	参考文献	−
5.4.74	The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey.	Whiteley J. et al.	−	−	−	Curr Med Res Opin.2016;32(10):1645-1651.	参考文献	−
5.4.75	Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance.	Winthrop KL. et al.	−	−	−	Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-2116.	参考文献	−
5.4.76	Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.	Wollenberg A. et al.	−	−	−	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-682 [published correction appears in J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jul;33(7):1436]	参考文献	−
5.4.77	Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials.	Wollenberg A. et al.	−	−	−	Br J Dermatol. 2022;186(3):453-465.	参考文献	−
5.4.78	Lebrikizumab allows interleukin (IL)-13 membrane binding and subsequent internalization through IL-13 receptor alpha 2 (Rα2) [IL-13 Decoy Receptor].	Wulur I. et al.	−	−	−	Abstract 96 presented at: 4th Inflammatory Skin Disease Summit; November 3-6, 2021; New York, NY.	参考文献	−

5.4.79	Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patients with atopic dermatitis.	Yano C. et al.	−	−	−	J Dermatol Sci.2013;72(2):195-197.	参考文献	−
5.4.80	Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults.	Yu SH. et al.	−	−	−	J Invest Dermatol. 2015;135(12):3183-3186.	参考文献	−
5.4.81	Patient perspectives on the management of atopic dermatitis.	Zuberbier T. et al.	−	−	−	J Allergy Clin Immunol. 2006;118(1):226-232.	参考文献	−