ミチーガ皮下注用30 mgバイアルに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

ミチーガ皮下注用30 mgバイアル

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

目次

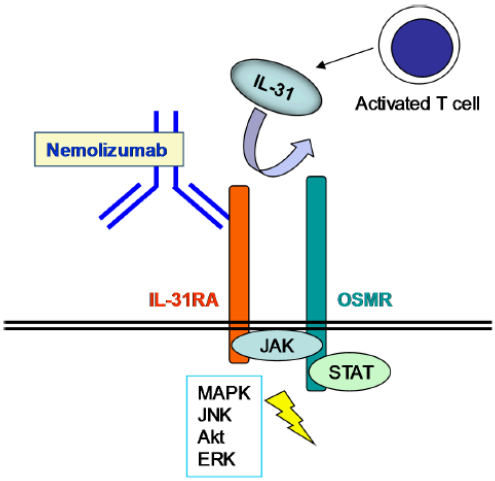
頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.1.1 Nemolizumabについて 3
1.5.1.2 対象疾患について 3
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 品質試験の概要 6
1.5.2.2 非臨床試験の概要 6
1.5.2.3 臨床試験の概要 6
1.5.2.4 申請製剤、申請効能以外の開発概要 8
1.5.2.4.1 国内での開発 8
1.5.2.4.2 海外での開発 9
1.5.3 特長及び有用性 9
1.5.4 承認申請 10
1.5.5 参考文献 10

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 Nemolizumabについて

Nemolizumabは、中外製薬株式会社（以下、中外製薬）で創製された、ヒトインターロイキン-31受容体A（以下、IL-31RA）を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。IL-31は主に活性化したT細胞から産生されるサイトカインであり、IL-31がその受容体であるIL-31RAに結合すると、オンコスタチンM受容体（OSMR）とヘテロダイマーを形成し、下流のヤーヌスキナーゼ（JAK）/シグナル伝達性転写因子（STAT）シグナル伝達系を活性化し、細胞内に刺激を伝達する[1)]。Nemolizumabは、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することによって、IL-31の受容体への結合及びそれに引き続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する。

図 1.5-1 Nemolizumabの作用機序



1.5.1.2 対象疾患について

(1) アトピー性皮膚炎

1) 病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面

アトピー性皮膚炎（以下、AD）は、増悪・寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする慢性の皮膚疾患であり、遺伝的、免疫学的及び環境的要因によって、皮膚バリア機能の低下及び免疫機能の異常がもたらされ、病態が形成・進行する。

AD患者の大多数は、乳児・小児期に発症し、思春期から成人期にかけて自然寛解するが、成人以降も寛解しない患者及び成人期に初めて発症する患者もいる[2)]。厚生労働省の患者調査（令和2年度）に基づく14歳以下の年齢別の推定患者数は、0歳が27,000人、1歳以上4歳以下が143,000人、5歳以上9歳以下が120,000人及び10歳以上14歳以下が86,000人であり、全体の推定患者数（1,253,000人）の約3割を占めている[3)]。

ADの執拗なそう痒は、集中力の低下や睡眠障害をもたらし、生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる[4),5)]。また、そう痒に伴う掻破は皮疹を悪化させ、更にそう痒が増強するという悪循環を繰り返すとともに、皮膚感染症や眼症状等の合併症を誘引させるため、そう痒はADの病態形成にも関与している重要な症状である[6),7)]。

特に小児患者では、強いそう痒による掻破が激しい状態や難治性の皮疹が広範囲にある状態が持続すると、精神的ストレスも加わり、休学、引きこもりといった社会生活上の弊害を

きたし、集団生活への影響も懸念されている[8]。更に、患者が小児の場合、保護者への負担も大きく、中等症ないし重症のそう痒を有する患児の保護者は、毎日3時間を治療処置に費やし、毎日1～2時間の睡眠時間が損なわれているとの報告がある[9]。

2) 治療法と問題点

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021[10]に示される治療アルゴリズムでは、ADの治療方法は年齢にかかわらず同様であり、病態に基づいて、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、悪化因子の検索と対策の3点が基本となる。ADは多病因性の疾患であり、疾患そのものを完治させる治療法はないため、ADに対する薬物治療は、対症療法が原則である。

ADの皮疹には、皮膚の炎症を抑えるステロイド外用薬（以下、TCS）、タクロリムス軟膏及びデルゴシチニブ軟膏による外用療法が第一選択となっている。しかし、外用療法では、副作用のため治療を継続できない又は寛解が得られない患者がみられる[10]。また、近年、PDE4阻害剤であるジファミラスト軟膏が承認され、今後、AD治療での位置付けが確立されるものと考える。

また、外用療法では十分な効果が得られない中等度以上のAD患者には、シクロスポリンやバリシチニブ等JAK阻害の内服薬並びにデュピルマブ皮下注等で治療される。JAK阻害の内服薬は、12歳未満の小児AD患者への使用は認められていない。デュピルマブ皮下注は、2023年9月に生後6か月以上の小児AD患者への使用が認められたが、製造販売後間もないことから、実臨床での有効性及び安全性データの集積が待たれる。

そう痒に対する治療には、抗ヒスタミン薬の内服が実臨床で使用されているが、患者の重症度や病態等で、そう痒への効果が異なるため、補助療法と位置づけられている[10]。また、抗ヒスタミン薬のみでADのそう痒を制御することは困難であることから、ADのそう痒には、ヒスタミン以外の多くのメディエーターが存在していると考えられている[11][1]。このように、ADのそう痒は特徴的な症状であるとともに、そう痒が掻破を誘発させ、皮疹の悪化、睡眠障害及びQOLの低下を招くにもかかわらず、成人と比較して、小児ADでは治療選択肢が少ないことに加え、保護者のQOLも低下している。したがって、そう痒を適切にコントロールできる新しい薬剤の開発が求められている。

(2) 結節性痒疹

1) 病態・疫学及び臨床的・病態生理学的側面

痒疹はそう痒を伴う孤立性丘疹に特徴付けられる反応性皮膚疾患であり、慢性に経過する症状の1つが結節性痒疹（以下、PN）である。PNは強いそう痒を伴う皮疹を有し、そう痒による掻破行動がitch-scratch-cycleを引き起こし、PNの皮膚病変を形成・展開（拡大）するものと考えられている難治性皮膚疾患である[12],[13]。掻破により症状が悪化することはよく知られているが、この掻破行動を制御することは非常に難しく、年余にわたって煩う皮膚疾患とされている。

日本皮膚科学会の疫学調査（67,448例）では、痒疹の有病率は1.8%（1,229例）であり[14]、年齢を問わず発現する[15]が、特に中年以降に発症しやすい傾向にあり、男性よりも女性に多く認められるとの報告もある[12],[16]。また、全国の大学病院皮膚科を対象に実施したアンケート調査（回答数65施設）では、年間外来患者に占める慢性痒疹（PN及び多形慢性痒疹）患者の

割合は平均1.68%であったと報告されている[12)]。

重度のそう痒及び掻破によって形成される外観的に視認される結節や慢性的な皮膚病変は、QOLにも影響を与え、睡眠障害、心理的苦痛、行動障害、適応障害、社会的孤立や労働生産性の低下につながることも多い[17),18),19),20)]。更に、半数以上のPN患者では治療が必要なうつ病又は不安症の病歴を有している[21)]。

2) 治療法と問題点

PNの治療は、痒疹診療ガイドライン2020[12)]に準じて行われる。当該ガイドラインでは、推奨度A（行うよう強く勧められる）の治療法は確立されておらず、推奨度B（行うよう勧められる）のTCSが、PNの薬物治療の第一選択薬とされている[12)]。TCSのPNに対する改善効果は、ベタメタゾン外用薬とカルシポトリオール外用薬を用いた二重盲検左右比較試験で明らかにされている[22)]。しかし、PNの炎症及びそう痒を一定の状態まで改善した場合でも、結節は残存し長期間の治療を要することがある[23)]。更に、TCSには多くの副作用があるため[24)]、個疹が数カ月持続するPNの治療では、長期投与による副作用が懸念される。TCSの治療効果が不十分な場合は、推奨度C1（行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）の治療法としてステロイド局注、ヘパリン類似物質含有クリーム、タクロリムス軟膏等が併用されるが、カプサイシン軟膏やレセルピンといった保険適応外の薬剤も含まれる。更に、ステロイド局注等で効果なし又は効果不十分な場合には、シクロスポリン又は全身ステロイドの内服が検討される。その他の治療選択肢もエビデンスレベルは推奨度がC1（行うことを考慮してもよいが十分な根拠がない）以下であり、推奨度の高い治療法は確立されていない。したがって、PNの治療に対して長期投与が可能で安全に使用できる治療法が求められている。

なお、PNに対する新しい治療薬として、ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブが、米国では2022年9月に、欧州では同年12月、国内では2023年6月に承認されている。

1.5.2 開発の経緯

IL-31は、そう痒シグナルの中枢への伝達、各種細胞からのサイトカイン及びケモカインの産生誘導、角化細胞の分化抑制、Filaggrin発現の低下など、ADのそう痒、炎症惹起及び皮膚バリア機能の破綻に関与している[25),26),27),28),29),30),31),32)]。

また、IL-31はPNの病態形成にも寄与していると考えられる。PNの発症機序や病態は不明な部分が多いが、IL-31が表皮細胞の増殖[33)33)]や線維芽細胞からのコラーゲン産生[34),35)]を誘導することで、PN病変部では表皮肥厚及びコラーゲンの過剰産生が認められる[36),37)]。それに加えて、各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること[38),39),40),41)]や角化細胞の分化を妨げるとの報告がある[42)]。これらのことから、PNのそう痒及び皮膚病変にIL-31が関与している可能性がある。

以上より、IL-31RAを標的とするヒト化モノクローナル抗体であるnemolizmabは、医療ニーズが満たされていないAD及びPN患者に対する新たな治療選択肢となりうると考え、開発することとした。

Nemolizumabを有効成分とする「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」は、2022年3月28日に成人及び13歳以上の小児を対象に「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限

る）」を効能・効果として承認されている。前述のとおりADの多くは乳児・小児期から発症するものであるため、さらに低年齢の6歳以上13歳未満への適応拡大を計画した。

また、ADと同様、PNの病変部ではIL-31が増加し、IL-31はPNのそう痒及び皮膚症状を誘発する原因の1つと考えられており、本剤はIL-31受容体への結合を競合的に阻害することでPNのそう痒及び皮膚症状に対しても効果が期待できることから、PN患者を対象とした臨床開発を計画した。

その後、以下に示した開発経緯を踏まえ、6歳以上13歳未満の小児AD患者並びに成人及び13歳以上の小児PN患者に対しては、nemolizmabを有効成分とする30mgバイアル製剤で製造販売承認申請を行うこととした。

なお、nemolizmabの日本、台湾を除く全世界における開発・販売の独占的実施権はGalderma Pharma S.A.（以下、Galderma社）に許諾されている。

1.5.2.1 品質試験の概要

原薬は既承認品目である「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」と同じであるため、原薬に関する新たな試験は実施していない。製剤に関しては品質に関する試験を実施し、適切な規格及び試験方法を設定した。本剤の申請包装形態における有効期間は、現在継続中の長期保存試験に基づき設定する。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

(1) アトピー性皮膚炎

IL-31のシグナル伝達に対するnemolizumabの作用、薬物動態、幼若動物における毒性は「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」申請時（eCTD受付番号：320624001）に提出した資料で評価済みのため、新たな非臨床試験は実施しなかった。

(2) 結節性痒疹

前項と同様、IL-31のシグナル伝達に対するnemolizumabの作用、薬物動態、毒性は「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」申請時（eCTD受付番号：320624001）に提出した資料で評価済みのため、新たな非臨床試験は実施しなかった。

以上より、本申請に際して、新たに実施した非臨床試験はない。

1.5.2.3 臨床試験の概要

(1) アトピー性皮膚炎

1) 第I相試験（国内）

小児AD患者を対象とした第I相試験（M525101-03試験）で、nemolizumab（0.5 mg/kg又は1.0 mg/kg）を単回投与した結果、小児AD患者の薬物動態は、13歳以上のAD患者と類似していること、臨床上問題となる安全性の懸念がないことが確認された。一般に、抗体医薬品の薬物動態に影響する最も重要な因子は体重（体格）であり、加齢の影響は小さいと報告されている[43)]。したがって、小児AD患者に対しても13歳以上のAD患者で有効性及び安全性が確認されている0.5～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考えた。

2) 第III相試験（国内）

日本人の6歳以上13歳未満の体重分布を踏まえ、第III相試験（以下、M525101-04試験）では、nemolizumab 30 mg/bodyの固定用量を4週間に1回（以下、Q4W）投与する用法・用量を選択した。M525101-04試験は、既存治療で効果不十分な小児AD患者を対象に、nemolizumabの有効性及び安全性をプラセボ対照で13歳以上のAD患者と同じ16週間（Part A）で比較し、その後はnemolizumabを長期投与（52週間、Part B）したときの安全性及び有効性を確認した。

その結果、投与開始16週後のかゆみスコア変化量の平均値は-1.32となり、プラセボ群（-0.53）と比較して統計学的に有意な差がみられたこと、また、かゆみスコアは投与開始日の翌日より改善し、投与開始日の翌々日のかゆみスコア変化量の差が有意であったことから、nemolizumab 30mg/body投与は、13歳以上のAD患者と同様に速やかにそう痒を改善することが示された。更に、投与開始16週後のEASI合計スコア変化率は、nemolizumab群が-52.41%、プラセボ群が-41.47%であり、プラセボ群と比較して、nemolizumab群で改善が大きかった。また、投与開始16週後にPOEM合計スコアが4以上改善した被験者の割合は、nemolizumab群が86.7%に対して、プラセボ群は41.9%であり、統計学的に有意な差がみられた。評価者が医師であるEASI及び評価者が患者であるPOEMの双方において改善が見られたことから、評価者にかかわらず、nemolizumabによって皮疹が改善することが示された。加えて、臨床的に意義のある改善であるCDLQI合計スコアが2.5以上改善した被験者の割合は、投与開始16週後には、nemolizumab群が83.3%に対して、プラセボ群は57.1%であり、統計学的に有意な差がみられたことから、小児AD患者のQOLを改善することが示された。

投与開始16週後以降もnemolizumabを長期投与することで、ADのそう痒及び皮膚症状は更に改善し、QOLの改善も維持していることから、耐薬性はないと考える。また、長期投与でみられたADのそう痒、皮膚症状及びQOLの改善は、治験薬投与終了後のFU期間も維持した。

Nemolizumab 30 mg/bodyをQ4Wで投与したときの安全性は許容でき、忍容性は良好であった。

(2) 結節性痒疹

1) 第II/III相臨床試験（国内）

第II/III相臨床試験（M525101-11試験）では、既存治療では効果不十分なそう痒を有する成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象に、nemolizumab 60 mg/body又は30 mg/body（初回投与量：60 mg/body）をQ4Wで皮下投与した。

その結果、投与開始16週間後のPP-NRS週平均の変化率では、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群は、プラセボ群と比較して有意に改善した（いずれも$P < 0.0001$）。各日のPP-NRS変化率は、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群で、投与翌日より低下し、速やかにPNのそう痒を改善することが確認された。また、PP-NRSは投与翌日からプラセボと比較して有意に改善した。皮膚症状の評価では、投与開始16週後にPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1（Almost clear）以下を達成した被験者の割合、及び全身の結節性痒疹数変化率について、nemolizumab 30 mg群及びnemolizumab 60 mg群ともに、プラセボ群と比較して有意に改善した（いずれも$P < 0.0001$）。したがって、nemolizumabはPNのそう痒だけでなく皮膚症状も改善することが確認された。更に、投与開始16週後のQOLを評価した日常生活への影響が最小限とされるDLQI合計スコアが4以下の被験者の割合、投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合、睡眠障害を評価した投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率、臨床的な睡眠障害がないとされるISIスコアが7以下の被験者の割合の結果

から、nemolizumabはPNによって低下したQOLを改善することが確認された。

PNのそう痒、皮膚症状及びQOLに関する評価項目の内、そう痒及び皮膚症状に関する評価項目は、投与開始16週後以降投与開始68週後まで緩やかに更なる改善が認められ、FU期間も投与開始68週後でみられた効果が持続した。QOLに関する評価項目は、投与開始16週後以降FU期間まで改善した効果が持続した。

上記に示したとおり、nemolizumabは、PNのそう痒、皮膚症状及び低下したQOLを改善することが確認され、その効果は、30mg/body Q4Wと60mg/body Q4Wで差はみられなかった。また、nemolizumab 30 mg/body（初回投与量：60 mg/body）又はnemolizumab 60 mg/bodyをQ4Wで長期に投与した際、いずれもPNのそう痒、皮膚症状及びQOLの経時的な改善が投与開始68週後まで確認された。

また、nemolizumab 30 mg/body又は60 mg/bodyをQ4Wで投与したときの安全性は許容でき、忍容性は良好であった。

以上より、nemolizumab 30 mg/body及び60 mg/bodyの有効性及び安全性が同程度であったことから、より曝露の少ないnemolizumab 30 mg/bodyを推奨用法・用量とした。

以上の開発の経緯図を図 1.5-2に示す。

図 1.5-2 開発の経緯図

区分	試験項目	[redacted]
品質	規格及び試験方法（中外製薬）	
	安定性試験（中外製薬）	
臨床（小児AD）	第I相-薬物動態試験-：M525101-03試験（マルホ）	
	第III相-比較/長期継続投与試験-：M525101-04試験（マルホ）	
臨床（PN）	第II/III相-比較/長期継続投与試験-：M525101-11試験（マルホ）	

表中の数字の単位は「月」

1.5.2.4 申請製剤、申請効能以外の開発概要

1.5.2.4.1 国内での開発

(1) 乳幼児（6カ月以上6歳未満）のADに伴うそう痒

6カ月以上6歳未満の乳幼児AD患者を対象とした第III相試験を実施中である。

(2) 透析そう痒症

20歳以上のそう痒を有する血液透析患者を対象とした第II相試験が完了している。

(3) 全身性強皮症

20歳以上70歳未満の全身性強皮症患者を対象とした第II相試験を実施中である。

(4) 後天性反応性穿孔性膠原線維症

18歳以上の後天性反応性穿孔性膠原線維症患者を対象とした第II相試験を実施中である。

1.5.2.4.2 海外での開発

海外ではGalderma社が以下の開発を実施している。

(1) AD

海外では日本の適応症とは異なり、外用療法ではコントロールが不十分な中等症から重症のADを適応症として開発している。Galderma社が実施した後期第II相試験では、nemolizumab 3用量（初回は20 mgで2回目以降10 mg、初回は60 mgで2回目以降は30 mg、初回以降90 mg）を4週間隔で6回投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。更には、中等症から重症の12歳以上18歳未満のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で4回投与したときの薬物動態を確認する試験を実施した。

上記の結果に基づき、現在、12歳以上のAD患者にnemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で投与し、投与16週後にプラセボに対する優越性を検証する第III相試験を2試験実施している。また、上記の第III相試験を終了した被験者又は後期第II相試験等に参加した被験者を対象に、nemolizumabを継続投与する試験も実施している。

その後、アトピー性皮膚炎の適応症で、米国では20[redacted]年[redacted]月に、EUでは20[redacted]年[redacted]月に承認申請されている。

(2) 結節性痒疹

Galderma社は結節性痒疹に対しても開発中である。Galderma社が実施した前期第II相試験では、プラセボを対照に、nemolizumab 0.5 mg/kgをQ4Wで皮下投与した際の有効性及び安全性を評価した。その結果を基に、現在第III相試験及び長期投与試験（nemolizumab 30 mg（初回60 mg）を4週間隔で投与、90kg以上の患者は60 mgを4週間隔で投与）を実施中である。

その後、結節性痒疹の適応症で、米国では20[redacted]年[redacted]月に、EUでは20[redacted]年[redacted]月に承認申請されている。

1.5.3 特長及び有用性

本剤の特長及び有用性を以下に示す。

(1) アトピー性皮膚炎

1) Nemolizmabは、既存の治療で効果不十分であった6歳以上13歳未満のAD患者においても、13歳以上のAD患者と同様に、そう痒治療効果やQOLの改善が早期から期待できる。また、そう痒に対してだけでなく皮疹に対しても改善傾向を示している。さらに、患者のADの症状の改善に伴い、保護者の睡眠、疲労又は消耗も改善することが示唆されている。これらの治療効果は、継続投与することで長期的な改善効果が得られる。
2) 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、医師及び患者に注意喚起することで管理可能である。
3) 体重や年齢（6歳以上13歳未満）に関係なく用法・用量が一定であり、複雑な用量計算が不要である。
4) 投与間隔が4週間に1回と比較的長く、患者の投与負荷、また患者及び保護者の通院負荷の軽減が期待できる。

(2) 結節性痒疹

1) Nemolizumabは、既存の治療で効果不十分であった13歳以上のPN患者において、そう痒治療効果やQOLの改善が早期から期待できる。また、治療には長期間を要する結節を含む皮膚症状も速やかに改善する。これらの治療効果は、長期投与することで更なる効果が得られる。
2) 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、医師及び患者に注意喚起することで管理可能である。
3) 体重や年齢（13歳以上）に関係なく用法・用量が一定であり、複雑な用量計算が不要である。
4) 投与間隔が4週間に1回と比較的長く、患者の投与負荷や通院負荷の軽減が期待できる。

1.5.4 承認申請

項目	内容
販売名	ミチーガ皮下注用30mgバイアル
効能・効果（案）	既存治療で効果不十分な下記疾患 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒 結節性痒疹
用法・用量（案）	〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉 通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。 〈結節性痒疹〉 通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に60mgを皮下投与し、以降1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

1.5.5 参考文献

1) Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302.
2) Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51.
3) 厚生労働省令和2年患者調査（全国編報告書）. 第37表 総患者数 性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別.
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166813&tclass5val=0
4) Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2005 Aug; 159(8): 745-50.
5) Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in

Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. J Dermatol. 2018; 45 (4): 390-6.
6) Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. J Dermatol. 1999; 26: 770-9.
7) Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118(1): 178-89.
8) 五十嵐 敦之，中川 秀己，瀧川 雅浩，古江 増隆，大槻 マミ太郎，川島 眞，他．アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリンMEPCの使用指針．臨床皮膚科 2009; 63: 1049-54.
9) Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. Arch Dis Child. 1997; 76: 159-62.
10) 佐伯 秀久，大矢 幸弘，古田 淳一，荒川 浩一，市山 進，勝沼 俊雄，他．アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021．日皮会誌 2021; 70(10): 1257-342.
11) 椛島健治，宮地良樹．エビデンスに基づくアトピー性皮膚炎治療 新しい潮流. 2019; p.13-5.
12) 佐藤貴浩，横関博雄，室田浩之，戸倉新樹，椛島健治，高森建二，他．痒疹診療ガイドライン2020.日皮会誌. 2020;130(7):1607-26.
13) Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pfleiderer B, Pogatzki-Zahn E, et al. Intraepidermal Nerve Fibre Density is Decreased in Lesional and Inter-lesional Prurigo Nodularis and Reconstitutes on Healing of Lesions. Acta Derm Venereol. 2016 Mar; 96(3): 404-6.
14) 古江増隆，山崎雙次，神保孝一，土田哲也，天谷雅行，田中俊宏，他．本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査．日皮会誌. 2009; 119(9): 1795-1809.
15) Saco M, Cohen G. Prurigo nodularis: Picking the right treatment. J Fam Pract. 2015;64(4):221-6.
16) 清水宏．あたらしい皮膚科学．第3版．東京：中山書店. 2018; p. 136-7.
17) Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic prurigo of nodular type: A review. Acta Derm Venereol. 2018; 98: 173-9.
18) Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G, et al. Health-related quality of life in chronic pruritus: An analysis related to disease etiology, clinical skin conditions and itch intensity. Dermatology 2015;231(3):253-9.
19) Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Sleep quality among adult patients with chronic dermatoses. Adv in Deramtol Allergol. 2019; 36(6): 659-66.
20) Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. Allergol Int. 2010; 59(4):345-54.
21) Rowland Payne CM, Wilkinson JD, McKee PH, Jurecka W, Black MM. Nodular prurigo – a clinicopathological study of 46 patients. Br J Dermatol 1985;113:431-9.
22) Wong SS, Goh CL: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethason ointment in the treatment of prurigo nodularis, Arch Dermatol, 2000; 136: 807-8.
23) 塩原哲夫，佐藤貴浩，青山裕美，室田浩之. 3 痒疹大激論-痒疹とはいったい何なのか？どうしたら治るのか？. Visual Dermatology編集委員会，編. Visual Dermatol. 2018;17(増):36-61.
24) 佐伯秀久，大矢幸弘，古田淳一，荒川浩一，市山進，勝沼俊雄，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):2691-777.
25) Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling. Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302.
26) Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic

dermatitis. Int Immunol. 2010; 22(6): 453-67.
27) Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. PLoS One. 2012; 7(1): e29815.
28) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN-γ/STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. J Immunol. 2012; 188(11): 5319-26.
29) Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. Allergy. 2010; 65(6): 712-21.
30) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et. al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 426-33.
31) Hänel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, et al. Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network. J Immunol. 2016; 196(8): 3233-44.
32) Drongelen VV, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models. Clin Exp Allergy. 2014; 44(12): 1515-24.
33) Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, Van Esch J, Scott H, Van Smeden J, et al. TNF-α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. J Invest Dermatol. 2014; 134(7): 1941-50.
34) Yaseen B, Lopez H, Taki Z, Zafar S, Rosario H, Abdi BA, et al. Interleukin-31 promotes pathogenic mechanisms underlying skin and lung fibrosis in scleroderma. Rheumatology. 2020; 59(9): 2625-36.
35) Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, et al. Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis. Nat Commun. 2021; 12(1): 5947.
36) Weigelt N, Metze D, Ständer S. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. J Cutan Pathol. 2010;37(5):578-86.
37) Kestner RI, Ständer S, Osada N, Ziegler D, Metze D. Acquired reactive perforating dermatosis is a variant of prurigo nodularis. Acta Derm Venereol. 2017; 97(2): 249-54.
38) Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Int Immunol. 2010; 22(6): 453-67.
39) Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. PLoS One. 2012; 7(1): e29815.
40) Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al. Dendritic cells activated by IFN-γ/STAT1 express IL-31 receptor and release proinflammatory mediators upon IL-31 treatment. J Immunol. 2012; 188(11): 5319-26.
41) Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. Allergy. 2010; 65(6): 712-21.
42) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et. al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 426-33
43) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(10): 633-59.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、20[redacted]年[redacted]月に米国で、20[redacted]年[redacted]月にEUで、アトピー性皮膚炎及び結節性痒疹の適応症にて申請している。なお、本剤は外国において承認されていない。

1.7 同種同効品一覧表

1.7.1 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒

販売名	ミチーガ皮下注用30mgバイアル	デュピクセント皮下注300mgペン、同皮下注300mgシリンジ、同皮下注200mgシリンジ	リンヴォック錠15mg、同錠7.5mg	サイバインコ錠50mg、同錠100mg、同錠200mg
一般名	ネモリズマブ（遺伝子組換え）	デュピルマブ（遺伝子組換え）	ウパダシチニブ水和物	アブロシチニブ
会社名	マルホ株式会社	サノフィ株式会社	アッヴィ合同会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○アトピー性皮膚炎に伴うそう痒 ○結節性痒疹	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	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アトピー性皮膚炎
添付文書改訂年月	－	2023年12月改訂（第7版）	2023年12月改訂（第12版）	2023年7月改訂（第4版）

1.7.2 結節性痒疹

販売名	ミチーガ皮下注用30mgバイアル	デュピクセント皮下注300mgペン、同皮下注300mgシリンジ、同皮下注200mgシリンジ
一般名	ネモリズマブ（遺伝子組換え）	デュピルマブ（遺伝子組換え）
会社名	マルホ株式会社	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下記疾患 ○アトピー性皮膚炎に伴うそう痒 ○結節性痒疹	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
添付文書改訂年月	－	2023年12月改訂（第7版）

注：最新の添付文書を参照すること。

2023年12月改訂（第７版）
＊2023年９月改訂（第６版、用量変更）

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	2023年12月

DUPIeL03

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　sanofi　REGENERON

DUPIXENT®

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

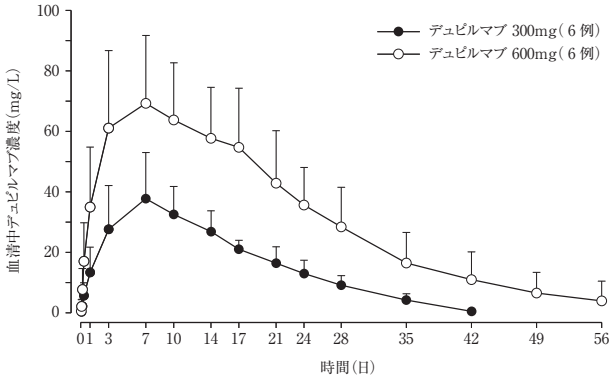
本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6％、約2％及び約1％、12～17歳はそれぞれ約16%、約3％及び約5％、並びに生後6カ月～11歳はそれぞれ約2％、0％及び約1％であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8％、約1％及び約3％、気管支喘息患者では、それぞれ約5％、約2％及び約2％、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5％、約2％及び約3％であった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約4％、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〉
2 mL×1本
〈デュピクセント皮下注300mgシリンジ〉
2 mL×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

7787201/B15

＊＊2023年12月改訂（第12版）
＊2023年６月改訂（第11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

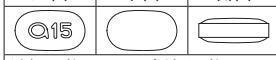
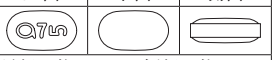
3.1 組成

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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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（$_{\tau}$）：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

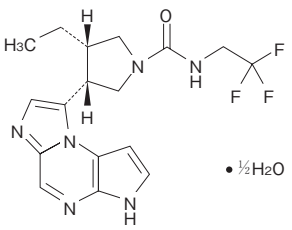
ウパダシチニブは、細胞アッセイ系においてJAK1及びJAK2を阻害し、EC_{50}はそれぞれ9nmol/L及び628nmol/Lであった。また、キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTyk2酵素活性を阻害し、IC_{50}はそれぞれ0.043μmol/L、0.12μmol/L、2.3μmol/L及び4.69μmol/Lであった[49]。

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

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/mm³未満の患者［8.8、9.1.7、11.1.3参照］
2.6 リンパ球数が500/mm³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/mm³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	 長径10.5mm、短径4.8mm、厚さ3.7mm	PFE ABR 50	淡紅色のフィルムコート錠
サイバインコ錠100mg	 直径9.0mm、厚さ4.5mm	PFE ABR 100	淡紅色のフィルムコート錠
サイバインコ錠200mg	 長径18.4mm、短径8.0mm、厚さ5.0mm	PFE ABR 200	淡紅色のフィルムコート錠

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/1.73m²〕＜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

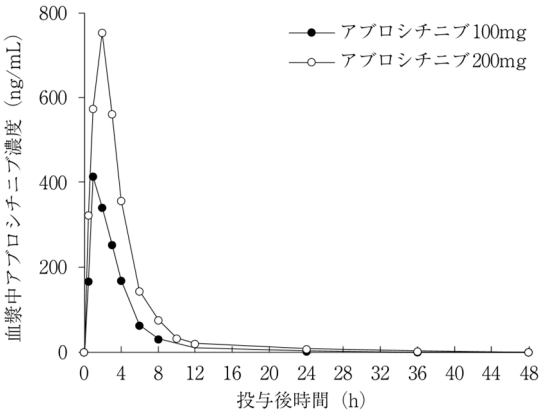


図1 健康成人に本剤100mg及び200mgを単回投与後の血漿中濃度推移（中央値）

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*）。

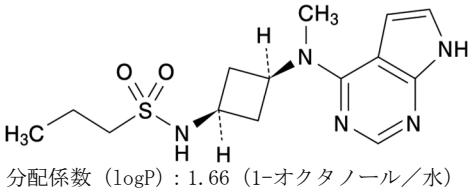
JAKアイソフォームが介在してシグナル伝達が行われる細胞内では、JAK1が介在する種々のSTATのリン酸化を阻害（IC_{50}値：32.5～1690nmol/L）し、JAK2のみが介在するSTAT5のリン酸化を阻害（IC_{50}値：794～7780nmol/L）した[29]（*in vitro*）。未変化体と2つの活性代謝物のサイトカインシグナル伝達の阻害は同等であった[30]。[16.4参照]

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

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

本申請にかかる電子添文（案）を次頁以降に添付した。

注：最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87449

ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体
ネモリズマブ（遺伝子組換え）注射剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注)]

ミチーガ® 皮下注用30mgバイアル
Mitchga® Vials

承認番号	―
販売開始	―

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

貯　　法：2～8℃に保存
有効期間：18 箇月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
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。

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

有効成分	1 バイアル中[注 1)] ネモリズマブ（遺伝子組換え）[注 2)] 51.2mg
添加剤	1 バイアル中[注 1)] 精製白糖　87.5mg トロメタモール　0.334mg L-アルギニン塩酸塩　32.3mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール[注 3)]　0.51mg その他添加剤として pH 調節剤を含有する。

注 1）本剤は、溶解した薬液の調製時の損失を考慮し、1 バイアルからネモリズマブ（遺伝子組換え）30mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水 0.9mL で溶解した薬液全量のうち、0.6mL に含まれる量は 30mg となる。
注 2）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。
注 3）抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 製剤の性状

性状	凍結乾燥品：白色の粉末又は塊 注射用水で調製後の薬液：無色～微黄色の液
pH	6.5～7.5（注射用水で調製後）
浸透圧比	約 2.1（注射用水で調製後の薬液、生理食塩液に対する比）

4. 効能・効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
○アトピー性皮膚炎に伴うそう痒[注)]
○結節性痒疹
注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能・効果に関連する注意
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
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及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない患者に投与すること。[17.1.1 参照]
5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続すること。[8.2 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。[8.2 参照]
5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.2 参照]
〈結節性痒疹〉
5.5 「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、ステロイド外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、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投与すること。[17.1.2 参照]
5.6 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。

6. 用法・用量
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
通常、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 30mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。
〈結節性痒疹〉
通常、成人及び 13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に 60mg を皮下投与し、以降 1 回 30mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法・用量に関連する注意
7.1 本剤投与後に浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化が認められているので、皮膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について慎重に検討すること。
7.2 本剤とミチーガ皮下注用 60mg シリンジの生物学的同等性は示されていないことから、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合は、患者の状態を慎重に確認し、十分な注意を払うこと。
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
8.2 以下の点について患者に説明し、理解したことを確認したうえで投与すること。[5.2-5.4 参照]
・本剤はそう痒を治療する薬剤であることから、アトピー性皮膚炎に対する治療を継続すること。
・そう痒が改善した場合もアトピー性皮膚炎に対する治療を怠らないこと。

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 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剤を急に中止しないこと。経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の管理の下徐々に行うこと。
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。動物実験（カニクイザル）において本剤の胎盤通過性を示唆する報告がある。
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。動物実験（カニクイザル）において本剤の乳汁移行がわずかに認められている。
9.7 小児等
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
6 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
〈結節性痒疹〉
13 歳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 重篤な感染症（頻度不明）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。
11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）
アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）など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	頻度不明
皮膚	湿疹、紅斑、貨幣状湿疹	丘疹、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、皮膚炎	脱毛症、中毒疹、ざ瘡、尋常性疣贅、自家感作性皮膚炎、落屑
感染症		皮膚感染症（膿痂疹、ヘルペス感染、蜂巣炎等）	上気道炎、胃腸炎、結膜炎
注射部位		注射部位反応（紅斑、そう痒感、腫脹等）	
その他		血清 TARC 上昇、下痢、肝機能検査値異常	好酸球増加、頭痛、末梢性浮腫、アレルギー性結膜炎、咳嗽、腹痛、倦怠感、回転性めまい、血中 CPK 増加、高尿酸血症、発熱

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

12.1 本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇が認められている。本剤投与開始から一定期間は血清 TARC 値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアル 1 本に対して日局注射用水 0.9mL を注入する。

14.1.2 静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 溶解後、直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、24 時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 調製後の薬液は無色～微黄色の液となる。変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 下表に従い、必要な液量を注射筒に採取すること。

用量（ネモリズマブ（遺伝子組換え）として）	投与する液量
30mg	0.6mL
60mg	1.2mL

14.2.3 投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.4 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、強い炎症のある部位には注射しないこと。

14.2.5 本剤の使用は 1 回限りとし、使用後は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

（1）健康成人

健康成人男性を対象にネモリズマブを 0.003～3mg/kg（各群 6 例）単回皮下投与したとき[注)] の血清中ネモリズマブ濃度推移は次のとおりであった。なお、0.003 及び 0.01mg/kg 群はすべて定量下限値未満（<0.1μg/mL）であった[1)]。

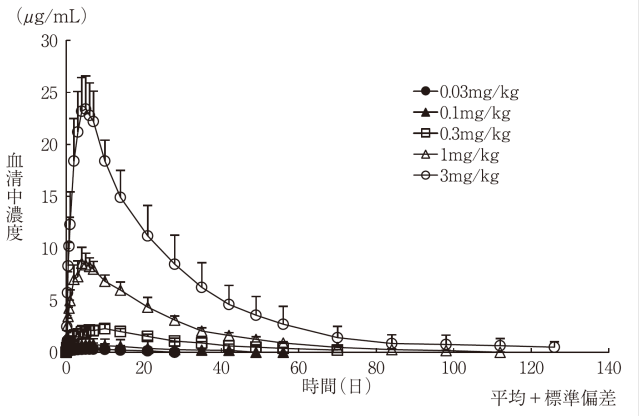


図　単回投与時の血清中濃度推移

また、0.03～3mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[1)]。

表　単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	t_{max} (day)	CL/F (mL/day)	Vz/F (mL)	$t_{1/2}$ (day)
0.03	0.315 (0.0352)	7.01 (1.20)	6.50 (4.00 - 11.0)	274 (35.1)	4960 (1150)	12.7 (3.38)
0.1	0.782 (0.143)	19.7 (5.16)	7.00 (6.00 - 10.0)	331 (122)	6510 (1620)	14.5 (4.22)
0.3	2.33 (0.486)	75.7 (12.0)	10.0 (4.00 - 10.0)	264 (37.3)	5690 (697)	15.1 (1.71)
1	8.82 (1.23)	226 (24.5)	4.00 (4.00 - 7.00)	269 (47.7)	5840 (842)	15.2 (1.81)
3	23.9 (3.40)	634 (199)	5.00 (4.00 - 6.00)	319 (75.9)	7250 (1200)	16.4 (3.92)

平均（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）、n=5-6

（2）小児アトピー性皮膚炎患者

小児アトピー性皮膚炎患者（6 歳以上 13 歳未満）を対象にネモリズマブを 0.5mg/kg（7 例）または 1mg/kg（6 例）単回皮下投与したとき[注)] の薬物動態パラメータは次のとおりであった[2)]。

表　単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	t_{max} (day)	CL/F (mL/day/kg)	Vd/F (mL/kg)	$t_{1/2}$ (day)
0.5	3.65 (1.17)	86.92 (28.34)	4.5 (2 - 6)	6.27 (1.91)	116.02 (35.92)	13.17 (3.20)
1	7.40 (1.49)	168.97 (45.33)	3.5 (2 - 6)	6.30 (1.84)	119.00 (23.80)	13.93 (5.25)

平均（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）、n=6

16.1.2 反復投与

（1）アトピー性皮膚炎患者

6 歳以上 13 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 38 例にネモリズマブ 30mg を 4 週間隔で反復皮下投与した。

ネモリズマブの血清中トラフ濃度の平均は、16 週後及び 68 週後で、4.85μg/mL 及び 4.75μg/mL であり、投与 16 週後には定常状態に到達した[2)]。

（2）結節性痒疹患者

13 歳以上の結節性痒疹患者 77 例にネモリズマブを初回 60mg、以降 30mg を 4 週間隔で反復皮下投与した。

血清中ネモリズマブ濃度の平均は、投与 7 日後に最高値に達し、その後は 4 週後まで緩やかに低下した。血清中トラフ濃度の平均は、16 週後及び 68 週後で、2.86μg/mL 及び 2.93μg/mL であり、投与 16 週後には定常状態に到達した[2)]。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積の母集団平均は 8.44L であった。

16.3.2 組織移行性

雄性カニクイザルに [^{125}I] ネモリズマブを 1mg/kg の用量で単回皮下投与し、全身オートラジオルミノグラフィーにより評価した。放射能濃度は甲状腺を除くと血液で最も高く、血液以外では血液が豊富な組織（肺、肝臓、腎臓など）で比較的高かった[3)]。

注）本剤の承認された用法・用量を確認すること。[6. 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（6歳以上13歳未満）

既存治療を実施したにもかかわらず中等度以上のそう痒を有する[注1)] 6歳以上13歳未満のアトピー性皮膚炎患者89例を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験及び長期継続投与試験を実施した[4)]。既存外用療法[注2)]との併用下で、本剤30mg又はプラセボを4週間隔で16週間皮下投与した後、本剤30mgを52週間皮下投与した。

主要評価項目とした投与開始16週後のかゆみスコア変化量は次のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間で統計的に有意な改善効果を示した。

副次評価項目とした投与開始16週後のEASI[注3)]変化率（平均）は本剤群で-52.41%、プラセボ群で-41.47%であった。

投与開始68週後の本剤群及びプラセボから本剤に移行した群のかゆみスコアの変化量（平均）はそれぞれ-1.80及び-1.78、EASI変化率（平均）はそれぞれ-77.06%及び-79.48%であった。

副作用は29.2%（26/89例）で認められ、主な副作用は紅斑7.9%（7/89例）、ケモカイン増加3.4%（3/89例）であった。[5.1参照]

表　かゆみスコアの成績

	本剤群 （45例）	プラセボ群 （44例）
ベースライン[a)]	3.19 (0.37)	3.04 (0.34)
投与16週後のかゆみスコア変化量[b)]	-1.32 (0.11)	-0.53 (0.11)
群間差 [95%信頼区間] p値[c)]	-0.78 [-1.10, -0.47] p<0.0001	

a）平均（標準偏差）
b）最小二乗平均（標準誤差）
c）混合効果モデル（MMRM：mixed effect model for repeated measures）

注1）かゆみスコア（スコア0～4）が3（中等度）以上
注2）初回投与日の14日以上前からミディアムクラスあるいはストロングクラスのステロイド外用剤又はタクロリムス外用剤を固定の用法で継続した。生物製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤等の全身療法及び光線療法の併用は禁止した。
注3）EASI（スコア0～72）：Eczema area and severity index。ベースラインの平均は本剤群で19.78、プラセボ群で16.21であった。

〈結節性痒疹〉

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（13歳以上）

既存治療で効果不十分な[注4)]、又はステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬が推奨されない、13歳以上の結節性痒疹患者[注5)] 153例[注6)]を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験及び長期継続投与試験を実施した[5)]。既存外用療法[注7)]との併用下で、初回本剤60mg又はプラセボを皮下投与し、以降4週間隔で本剤30mg又はプラセボをのべ16週間皮下投与した後、本剤30mg[注8)]を52週間皮下投与した。

主要評価項目とした投与開始16週後のPP-NRS週平均の変化率及び副次評価項目とした投与開始16週後の結節性痒疹数（頭頸部を除く全身）の変化率はそれぞれ次のとおりであった。主要評価項目で本剤群はプラセボ群よりも統計的に有意な改善効果を示した。

投与開始68週後の本剤群及びプラセボから本剤に移行した群のPP-NRSの変化率（平均）はそれぞれ-78.59%及び-78.38%、結節性痒疹数（頭頸部を除く全身）の変化率（平均）はそれぞれ-94.51%及び-95.02%であった。

副作用は39.3%（44/112例）で認められ、主な副作用は湿疹10.7%（12/112例）、貨幣状湿疹7.1%（8/112例）、紅斑4.5%（5/112例）であった。[5.5参照]

表　有効性の成績

		本剤群 （77例）	プラセボ群 （76例）
PP-NRS	ベースライン[a)]	8.61 (0.90)	8.56 (0.95)
	投与16週後のPP-NRS週平均の変化率[b)]	-61.05% (3.51%)	-18.57% (3.53%)
	群間差 [95%信頼区間] p値[c)]	-42.48% [-51.91%, -33.05%] p<0.0001	
結節性痒疹数（頭頸部を除く全身）	ベースライン[a)]	226.5 (349.3)	133.8 (113.4)
	投与16週後の変化率[b)]	-68.27% (6.78%)	-6.00% (6.74%)
	群間差 [95%信頼区間]	-62.27% [-81.04%, -43.50%]	

a）平均（標準偏差）
b）最小二乗平均（標準誤差）
c）混合効果モデル（MMRM：mixed effect model for repeated measures）

注4）ベリーストロングクラス以上のステロイド外用薬を4週間以上固定の用法で投与し、かつ、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を医師の指示通りに2週間以上内服しても、PP-NRS（Peak pruritus-numerical rating scale、0～10）が7以上、かゆみスコアが3（中等度）以上で、少なくとも上肢又は下肢に結節性痒疹の病変が認められ、全身で計20個以上の結節性痒疹が両側性に生じている患者
注5）ドーム状又は疣状の、角化性で硬い孤立性の結節となる痒疹で、径5mm以上を目安として、治験責任医師又は治験分担医師により結節性痒疹と診断された患者
注6）承認されていない用量の群に関する情報を除く。
注7）安全性の理由等からステロイド外用治療が実施できない患者を除いて、結節性痒疹及びアトピー性皮膚炎（合併している場合）に対して、初回投与日の14日以上前からストロングクラスのステロイド外用剤を固定用法で継続して治療することを原則としたが、皮疹の症状に応じて、減量、中止及び休薬等を可能とした。生物製剤、免疫抑制剤、経口ステロイド剤等の全身療法の併用は禁止した。
注8）プラセボから本剤へと切り替えた群の本剤の初回投与量は60mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ネモリズマブは、ヒト化抗ヒトIL-31受容体A（IL-31RA）モノクローナル抗体であり、IL-31と競合的にIL-31RAに結合することにより、IL-31の受容体への結合及びそれに続く細胞内へのシグナル伝達を阻害する[6)]。

18.2 IL-31結合阻害作用

ネモリズマブは、可溶型IL-31RAに高い親和性で結合し、IL-31RAを発現させた組換え細胞への IL-31 の結合を濃度依存的に阻害した[6)]（*in vitro*）。

18.3 そう痒抑制作用

カニクイザル IL-31 で全身性のそう痒を誘発させたカニクイザルモデルにおいて、ネモリズマブはそう痒抑制効果を示した[6)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ネモリズマブ（遺伝子組換え）
Nemolizumab（Genetical Recombination）（JAN）
分　子　量：約147,000
本　　質：ネモリズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214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である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

22. 包装

バイアル：30mg×1

23. 主要文献

1) 社内資料：単回投与試験（ミチーガ皮下注用 60mg シリンジ、2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.2.1）［20210802-1022］
2) 社内資料：臨床薬理試験：単回投与試験・反復投与試験（ミチーガ皮下注用 30mg バイアル、20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.2.2）［社内の文献管理番号追記］
3) 社内資料：組織分布試験（カニクイザル）（ミチーガ皮下注用 60mg シリンジ、2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.4.4.1）［20210802-1016］
4) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者（6 歳以上 13 歳未満）を対象とした国内第Ⅲ相試験－比較/長期継続投与試験－（ミチーガ皮下注用 30mg バイアル、20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.3）［社内の文献管理番号追記］
5) 社内資料：結節性痒疹患者（13 歳以上）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験－比較/長期継続投与試験－（ミチーガ皮下注用 30mg バイアル、20XX 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.6.5）［社内の文献管理番号追記］
6) Oyama S., et al.：Exp. Dermatol. 2018; 27 (1)： 14-21 ［20191115-0032］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社　　製品情報センター
〒531-0071　大阪市北区中津 1-11-1
TEL：0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

26.2 提携

CHUGAI 中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

®登録商標

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

［効能・効果］
既存治療で効果不十分な下記疾患
　アトピー性皮膚炎に伴うそう痒
　結節性痒疹

［設定根拠］

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
本申請は、ミチーガ皮下注用30mgバイアル（以下、本剤）と同じ有効成分nemolizumab（以下、本薬）を含む「ミチーガ皮下注用60mgシリンジ」の効能・効果「アトピー性皮膚炎（以下、AD）に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」について、小児の用法・用量の追加に関わるものである。

〈結節性痒疹〉
痒疹はそう痒を伴う孤立性丘疹に特徴付けられる反応性皮膚疾患であり、慢性に経過する症状の1つが難治性皮膚疾患である結節性痒疹（以下、PN）である。PNは強いそう痒を伴う皮疹を有し、そう痒による掻破行動がitch-scratch-cycleを引き起こし、PNの皮膚病変を形成するものと考えられている。
インターロイキン31（以下、IL-31）を過剰発現させたトランスジェニックマウスやIL-31を投与したマウスが著しい掻破行動を示すこと、マウスの皮膚でのIL-31 mRNA発現と掻破行動が正の相関を示すことなどから、IL-31はそう痒発生に関与することが示唆されている。PN患者の病変部では、健康成人の正常皮膚と比較して、50倍のIL-31 mRNAの発現増加が認められ、更にPNの病変部でのIL-31陽性細胞数とそう痒の程度が正の相関を示すことが報告されている。そのため、PNのそう痒には、痒みを惹起するサイトカインであるIL-31が寄与していると考えられる。
また、PN病変部では表皮肥厚及びコラーゲンの過剰産生が認められる。IL-31は表皮細胞の増殖や線維芽細胞からのコラーゲン産生を誘導すること、各種細胞からサイトカイン、ケモカインの産生を誘導すること、角化細胞の分化を妨げることが報告されている。これらのことから、IL-31は、PNのそう痒だけでなく、PNの皮膚症状にも関与している可能性があり、IL-31経路を阻害することでPNのそう痒及び皮膚症状への治療効果が期待される。
上記を踏まえ、IL-31の受容体への結合を阻害する本薬はPNに対する新たな治療薬になるものと考え、開発に着手した。

PNに対する本剤の有効性は、第II/III相試験（以下、M525101-11試験）で検証した。
M525101-11試験では、既存治療では効果不十分なそう痒を有する成人及び13歳以上の小児のPN患者を対象に、PN治療を目的としたstrongクラスのステロイド外用剤（以下、TCS）併用下で、本薬30 mg（初回投与量：60 mg）、60 mg又はプラセボを4週間隔（以下、Q4W）で皮下投与した。
主要評価項目である投与開始16週後のそう痒を評価したPP-NRS週平均の変化率は、プラセボ群と比較して30 mg群及び60 mg群で大きく、PP-NRS週平均を有意に改善した（いずれも$P<0.0001$）。

副次評価項目である投与開始16週後にPP-NRS週平均が4以上改善した被験者の割合及び投与開始16週後にかゆみスコアが1（軽微なかゆみ）以下となった被験者の割合でも、30 mg群及び60 mg群のいずれもプラセボ群との間で有意な差が認められ（いずれも$P < 0.0001$）、本薬の投与によりPNのそう痒が改善することが確認された。

また、皮膚症状に関する評価では、投与開始16週後にPN-IGAスコアが2段階以上改善かつ1（Almost clear）以下を達成した被験者の割合が30 mg群及び60 mg群ともにプラセボ群と比較して有意に高かった（$P < 0.0001$）。同様に、投与開始16週後の頭頸部を除く全身の結節性痒疹数変化率についても、本薬投与群でプラセボ群と比較して有意に改善（$P < 0.0001$）した。

QOLに関する評価では、投与開始16週後のDLQI合計スコアが4以下の被験者の割合、投与開始16週後にDLQI合計スコアが4以上改善した被験者の割合、投与開始16週後のSleep Disturbance NRS週平均の変化率及び投与開始16週後のISIスコアが7以下の被験者の割合の結果から、本薬の投与によりQOLを改善することが確認された。

PNのそう痒、皮膚症状及びQOLに関する評価項目の内、そう痒及び皮膚症状に関する評価項目は、投与開始16週後以降投与開始68週後まで緩やかに更なる改善が認められ、FU期間も投与開始68週後でみられた効果が持続した。QOLに関する評価項目は、投与開始16週後以降FU期間まで改善した効果が持続した。

このように、本薬の投与によって、PNのそう痒、皮膚症状及びQOLのいずれも臨床的に意義のある改善が確認された。また、本薬30 mg又は60 mgをQ4Wで長期投与した際、PNのそう痒、皮膚症状及びQOLのいずれも経時的な改善が確認され、その効果は、30 mg群と60 mg群で差はみられなかった。

また、1.8.2.2に記載したとおり、成人及び13歳以上の小児のPN患者に本薬30 mg又は60 mgをQ4Wで投与したときの安全性は許容できるものであった。

以上のとおり、既存治療では効果不十分なPNに対する本剤の有効性が検証され、安全性も確認されたことから、本製造販売承認申請における効能・効果を「結節性痒疹（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

［用法・用量］
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。
〈結節性痒疹〉
通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に60mgを皮下投与し、以降1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。

［設定根拠］

〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
6歳以上13歳未満の小児AD患者を対象とした第I相試験（以下、M525101-03試験）で、本薬0.5 mg/kg又は1.0 mg/kgを単回皮下投与した時の薬物動態は、20歳以上50歳未満のAD患者を対象とした第I相試験（CIM001JP試験）の薬物動態と同様であることが確認された。また、18歳以上のAD患者を対象とした第II相試験（CIM003JG試験）では、本薬0.5 mg/kg～2.0 mg/kgの範囲で、本薬のADに伴うそう痒に対する有効性及び安全性が確認された。13歳以上のAD患者を対象とした第III相試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）では、13歳以上の小児及び成人の体重分布を踏まえ、本薬0.5 mg/kg～2.0 mg/kgの範囲となるように固定用量として設定した本薬60 mg群において、本薬の有効性が検証され、安全性も確認された。
一般に、抗体医薬品の体内動態に影響する最も重要な因子は体重（体格）であり、加齢による影響は小さいと報告されていることを踏まえ、既存治療で効果不十分なそう痒を有する小児AD患者に対しても、13歳以上のAD患者と同様に、本薬0.5 mg/kg～2.0 mg/kgの範囲で投与可能と考えた。
そのため、第III相試験（以下、M525101-04試験）では、6歳以上13歳未満の小児の体重分布を踏まえ、固定用量として本薬30 mgとし、用法も13歳以上のAD患者と同様にQ4Wと設定した。

M525101-04試験は、既存の外用療法及び内服治療ではそう痒がコントロールできない小児AD患者を対象に、本薬30 mgをQ4Wで投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的として、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同で実施した。また、プラセボ対照期間（16週間、以下、Part A）終了後、本薬を52週間（以下、Part B）継続投与し、長期投与時の安全性及び有効性を確認した。
Part Aの期間において、主要評価項目である投与開始16週後のかゆみスコア変化量の最小二乗平均値（両側95%信頼区間、以下、両側95%CI）は、本薬群が-1.32（-1.54～-1.09）、プラセボ群が-0.53（-0.76～-0.31）であった。群間差は-0.78（-1.10～-0.47）であり、統計学的に有意な差（$P < 0.0001$）がみられたことから、本薬30 mgは既存治療で効果不十分であるADに伴うそう痒を改善することが示された。皮膚症状についても、医師評価（EASI及びsIGA）、被験者評価（POEM）ともに、本薬の投与により改善することが示された。更に、患者のQOLを評価したCDLQIや、保護者のQOLを評価したDFIも、本薬群で改善が大きかった。
加えて、Part A及びPart Bを通じた本薬の長期投与により、かゆみスコアの変化量の平均値及びEASI合計スコアの変化率の平均値は更に大きくなり、ADのそう痒及び皮疹は更に改善したことから、長期投与により有効性は持続することが確認された。

以上より、6歳以上13歳未満の小児AD患者に対する本薬30 mg Q4Wの有効性が確認された。

安全性については、以下の通りであった。

M525101-04試験のPart Aにおける有害事象の発現割合及び重症度別の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であった。死亡に至った有害事象はみられなかった。Part Aでは、本薬群で2例（アトピー性皮膚炎及び虫垂炎各1例）に重篤な有害事象が認められたが、治験薬とは関連なしであり、いずれも回復した。治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は、本薬群で2例（アトピー性皮膚炎及び紅斑各1例）にみられた。アトピー性皮膚炎は治験薬と関連なしで軽快、紅斑は治験薬と関連ありで回復した。注目すべき有害事象のうち最も発現割合が多かったのは皮膚以外の感染症（21.7%（10/46例））であったが、いずれも治験薬と関連なしであった。

Part A及びPart Bの本薬群でみられた有害事象の多くは回復又は軽快した。治験薬と関連ありの有害事象の時期別の発現割合は、初回投与日以降85日目以前が最も高く、長期投与時の安全性も確認された。

小児AD患者で特有の有害事象はみられず、有害事象の発現割合は、13歳以上のAD患者の発現割合を上回るものではなかった。

以上より、6歳以上13歳未満の小児AD患者に対する本薬30 mg Q4Wの安全性が確認された。

以上より、本製造販売承認申請における小児AD患者に対する用法・用量は「通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回 30 mgを4週間の間隔で皮下投与する。」と設定した。

〈結節性痒疹〉

外国で実施した18歳以上のPN患者を対象とした第IIa相試験（SPR.115828試験）で、PN患者に対して本薬0.5 mg/kg Q4Wの有効性が確認された。

当該SPR.115828試験結果と、国内及び外国で実施された18歳以上65歳以下のAD患者を対象とした第II相試験（CIM003JG試験）の結果を照らし合わせたところ、0.5 mg/kg Q4Wの有効性（投与開始12週後のNRS/ VAS変化率）及び安全性（有害事象の発現割合）は、ADとPNの両疾患でほぼ同様であった。また、CIM003JG試験では、本薬の投与量が0.5 mg/kg以上で有効性がプラトーであり、2.0 mg/kg Q4Wまでの忍容性が確認された。以上のことから、PNでも0.5 mg/kg Q4Wと同程度の血清中本薬濃度を維持すれば、有効性が期待できると考えた。

SPR.115828試験は体重あたりで投与量を設定したが、ADと同様にM525101-11試験では本剤30 mg（初回投与量：60 mg）群及び60 mg群の固定用量を選定し、用法はQ4Wを設定した。当該用量の設定においては、以下の事項を考慮した。

PNは年齢を問わず発症するが、特に中年以降に発症する傾向があるため、成人及び13歳以上の小児のAD患者を対象とした国内第III相試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）を参考に、M525101-11試験に組み入れられる可能性があるPN患者の体重は最大120 kg程度であると考え、すべての患者で0.5 mg/kgを超える投与量となるように本薬60 mg群を設定した。

また、本薬60 mg群より低用量の有効性を確認するため、SPR.115828試験及びCIM003JG試験の結果から、本剤0.5 mg/kgと同程度の血清中本薬濃度を維持すれば有効性が期待できることを考慮して、日本人の平均体重である約60 kgの患者で0.5 mg/kg相当となる本薬30 mg群を設定した。こ

の場合、投与開始から短期間で血清中本薬濃度を定常状態に到達させ、投与開始早期にそう痒を改善させるため、初回投与のみ60 mgを設定した。

M525101-11 試験の結果、有効性については1.8.2.1に記載したとおりであり、本薬30 mg群及び60 mg群の2用量ともにPN患者に対する本剤の有効性が確認された。

安全性について、Part Aでみられた有害事象の発現割合は、30 mg群が66.2%、60 mg群が64.5%、プラセボ群が53.9%であり、治験薬と関連ありの有害事象ではそれぞれ29.9%、21.1%及び11.8%であった。本剤を投与した被験者でみられた有害事象の多くは、重症度は軽度で、転帰は回復又は軽快であった。本剤投与群でプラセボに比較して発現割合が高かった注目すべき有害事象は、皮膚以外の感染症、浮腫性紅斑又は鱗屑を伴う皮膚症状及び皮膚感染症であった。死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象は、30 mg群で2例、60 mg群で3例みられたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

Part A及びPart Bを通じた本薬の長期投与期間の有害事象の発現割合は、30 mg群、60 mg群ともに約90%と高かったものの、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、30 mg群で39.3%、60 mg群で38.9%であった。有害事象の多くは、重症度は軽度で、転帰は回復又は軽快であった。複数例に認められた治験薬と関連ありの中等度の有害事象は、30 mg群で貨幣状湿疹（3例）、60 mg群で紅斑（4例）、神経皮膚炎、湿疹及びアトピー性皮膚炎（各2例）であった。死亡に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は、30 mg群で12例、60 mg群で15例であり、治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、60 mg群の2例（肺水腫、肺障害及び肝障害、肺水腫及び肺障害は同一被験者）のみであった。投与期間別の有害事象を検討した結果、有害事象の重症度の変化、有害事象の傾向及び発現割合から、長期投与による安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、30 mg群及び60 mg群の2用量ともにPN患者に対する本剤の安全性が確認された。

以上より、本剤薬30 mg群及び60 mg群の有効性及び安全性が同程度であったことから、より曝露の少ない30 mgを選択し、本製造販売承認申請におけるPN患者に対する用法・用量は「通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に60 mgを皮下投与し、以降1回30 mgを4週間の間隔で皮下投与する。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

既承認のミチーガ皮下注用60mgシリンジの電子添文の記載をベースに設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 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。	ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。
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	ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。
5. 効能・効果に関連する注意 〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉 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及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、そう痒を十分にコントロールできない患者に投与すること。[17.1.1 参照] 5.2 本剤はそう痒を治療する薬剤であり、そう痒が改善した場合も含め、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続すること。[8.2 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。[8.2 参照] 5.4 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。[8.2 参照]	ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。 なお、類薬の電子添文を参考に、相互参照先を見直した。
〈結節性痒疹〉 5.5 「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、ステロイド外用剤等の抗炎症外用剤及び抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤による適切な治療を一定期間施行しても、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投与すること。[17.1.2 参照] 5.6 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。	効能追加にあたり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11）の規定及び類薬の電子添文を参考に、本剤の対象となる患者について設定した。
7. 用法・用量に関連する注意 7.1 本剤投与後に浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、皮膚症状の悪化が認められているので、皮膚症状が悪化した場合には、本剤の継続の可否について慎重に検討すること。 7.2 本剤とミチーガ皮下注用 60mg シリンジの生物学的同等性は示されていないことから、互換使用を行わないこと。	ミチーガ皮下注用 60mg シリンジの記載をもとに、国内第Ⅲ相試験等（M525101-04 及び M525101-11）の結果を踏まえ、「浮腫性紅斑、湿疹等の発現を含む、」を追記した。 本剤とミチーガ皮下注用 60mg シリンジの生物学的同等性は確認されていないことから設定した。
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合は、患者の状態を慎重に確認し、十分な注意を払うこと。 〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉 8.2 以下の点について患者に説明し、理解したことを確認したうえで投与すること。[5.2-5.4 参照] ・ 本剤はそう痒を治療する薬剤であることから、アトピー性皮膚炎に対する治療を継続すること。 ・ そう痒が改善した場合もアトピー性皮膚炎に対する治療を怠らないこと。	6 歳以上の小児が生ワクチンである麻しん・風しん混合（MR）ワクチンの定期接種推奨期間に含まれることを踏まえ設定した。 ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。 なお、類薬の電子添文を参考に、相互参照先を見直した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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 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剤を急に中止しないこと。経口ステロイド剤の減量が必要な場合には、医師の管理の下徐々に行うこと。</td><td>ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。</td></tr>
<tr><td>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。動物実験（カニクイザル）において本剤の胎盤通過性を示唆する報告がある。</td><td>ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。</td></tr>
<tr><td>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。動物実験（カニクイザル）において本剤の乳汁移行がわずかに認められている。</td><td>ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
6 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
〈結節性痒疹〉
13 歳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>本剤で実施した国内第Ⅲ相試験等（M525101-04 及び M525101-11）に基づき設定した。</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 重篤な感染症（頻度不明）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。
11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）
アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等）など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></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>湿疹、紅斑、貨幣状湿疹</td><td>丘疹、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、皮膚炎</td><td>脱毛症、中毒疹、ざ瘡、尋常性疣贅、自家感作性皮膚炎、落屑</td></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td>皮膚感染症（膿痂疹、ヘルペス感染、蜂巣炎等）</td><td>上気道炎、胃腸炎、結膜炎</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td></td><td>注射部位反応（紅斑、そう痒感、腫脹等）</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>血清 TARC 上昇、下痢、肝機能検査値異常</td><td>好酸球増加、頭痛、末梢性浮腫、アレルギー性結膜炎、咳嗽、腹痛、倦怠感、回転性めまい、血中 CPK 増加、高尿酸血症、発熱</td></tr>
</table></td><td>ミチーガ皮下注用 60mg シリンジの電子添文及び本剤の国内第Ⅲ相試験等（M525101-04 及び M525101-11）の結果にもとづき設定した。本剤では認められず、ミチーガ皮下注用 60mg シリンジでのみ認められた副作用は頻度不明として記載した。

本剤の臨床試験で認められたその他の副作用は、全投与期間で 2 例以上に認められた因果関係の否定できない有害事象に基づき記載した。
なお、因果関係の否定できない「結節性痒疹（神経皮膚炎）」が、結節性痒疹患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M525101-11）で本剤投与後に 2 例で認められ、いずれもプラセボ対照ランダム化二重盲検比較期に報告された（77 例中 2 例、2.6%）。二重盲検比較期にプラセボ群では同事象が 76 例中 5 例（6.6%）認められ、プラセボ群に比較して本剤群の発現頻度は低かった。本剤投与で認められた 2 例の症例経過も考慮すると、本剤による特異的な皮膚症状ではなく、本剤による治療効果が現れていない時期での原疾患の悪化であり、本剤のリスクではないと判断としたため、「結節性痒疹」を副作用として記載しなかった。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>12. 臨床検査結果に及ぼす影響
〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉
12.1 本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の炎症症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値の上昇が認められている。本剤投与開始から一定期間は血清 TARC 値をアトピー性皮膚炎の短期病勢マーカーとして使用できないことに留意すること。</td><td>ミチーガ皮下注用 60mg シリンジと同様の記載とした。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 バイアル 1 本に対して日局注射用水 0.9mL を注入する。
14.1.2 静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。
14.1.3 溶解後、直ちに投与すること。直ちに投与できない場合は、室温で保存し、24 時間以内に投与すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 調製後の薬液は無色～微黄色の液となる。変色や不溶物を認めた場合には使用しないこと。
14.2.2 下表に従い、必要な液量を注射筒に採取すること。
<table>
<tr><th>用量
（ネモリズマブ（遺伝子組換え）として）</th><th>投与する液量</th></tr>
<tr><td>30mg</td><td>0.6mL</td></tr>
<tr><td>60mg</td><td>1.2mL</td></tr>
</table>
14.2.3 投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
14.2.4 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、強い炎症のある部位には注射しないこと。
14.2.5 本剤の使用は 1 回限りとし、使用後は廃棄すること。</td><td>本剤の臨床試験の実施方法等を考慮し、適切に本剤を適用できるよう設定した。</td></tr>
</table>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

・現行

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ネモリズマブは，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-31受容体モノクローナル抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒトIgG2の定常部からなる．H鎖の135, 137, 141, 142, 223, 268, 355と419番目のアミノ酸残基はそれぞれSer, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, GlnとGluに置換されており，C末端のGlyとLysは除去されている．ネモリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ネモリズマブは，445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214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147,000）である．
（別名　ネモリズマブ（遺伝子組換え））及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人及び13 歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1 回60 mgを4 週間の間隔で皮下投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬指定：原体・製剤、生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ネモリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ（1シリンジ中にネモリズマブ（遺伝子組換え）を75 mg含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性（概略の致死量[a]（mg/kg）
<table>
<tr><td>動物種</td><td>皮下</td></tr>
<tr><td>カニクイザル♂・♀</td><td>＞25</td></tr>
</table>
a：反復投与毒性試験の結果から評価した

亜急性及び慢性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間
（回復期間）</td><td>投与
経路</td><td>投与量
（mg/kg/2週）</td><td>無毒性量
（mg/kg/2週）</td><td>主な
所見</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>13週間</td><td>皮下
（1回/2週）</td><td>1, 5, 25</td><td>25</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>26週間
（17週間）</td><td>皮下
（1回/2週）</td><td>1, 5, 25</td><td>25</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：
172例/298例= 57.7%

<table>
<tr><th>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等）</td><td>56（18.8%）</td></tr>
<tr><td>アトピー性皮膚炎の悪化</td><td>55（18.5%）</td></tr>
<tr><td>上気道炎</td><td>16（5.4%）</td></tr>
<tr><td>血清TARC上昇</td><td>13（4.4%）</td></tr>
<tr><td>注射部位反応（内出血、紅斑等）</td><td>13（4.4%）</td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>マルホ株式会社／共同開発会社　中外製薬株式会社</td></tr>
</table>

別紙

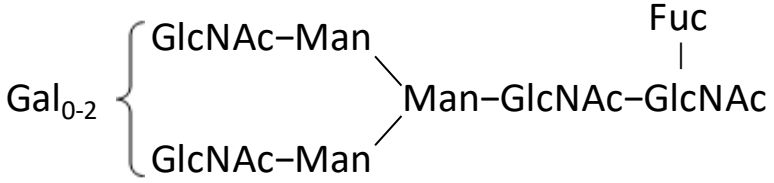
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASEDIY SFVAWYQQKP GKAPKLLIYN
AQTEAQGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYDSPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYIMNWVRQA PGQGLEWMGL
INPYNGGTDY NPQFQDRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG
YDDGPYTLET WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSP

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N297：糖鎖結合
L鎖C214‐H鎖C224，H鎖C227‐H鎖C227，H鎖C230‐H鎖C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



・追加（下線部を追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	【ミチーガ皮下注用60mgシリンジ】 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る） 【ミチーガ皮下注用30mgバイアル】 既存治療で効果不十分な下記疾患 アトピー性皮膚炎に伴うそう痒 結節性痒疹
用法・用量	【ミチーガ皮下注用60mgシリンジ】 通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60mgを4週間の間隔で皮下投与する。 【ミチーガ皮下注用30mgバイアル】 〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉 通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。 〈結節性痒疹〉 通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に60mgを皮下投与し、以降1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ネモリズマブ（遺伝子組換え） 製剤： ・ミチーガ皮下注用60 mgシリンジ（1シリンジ中にネモリズマブ（遺伝子組換え）を75 mg含有） ・ミチーガ皮下注用30mgバイアル（1バイアル中にネモリズマブ（遺伝子組換え）を51.2mg含有）
毒性	

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>【ミチーガ皮下注用60mgシリンジ】
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：
172例/298例= 57.7%

<table><tr><th>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染等）</td><td>56（18.8%）</td></tr><tr><td>アトピー性皮膚炎の悪化</td><td>55（18.5%）</td></tr><tr><td>上気道炎</td><td>16（5.4%）</td></tr><tr><td>血清TARC上昇</td><td>13（4.4%）</td></tr><tr><td>注射部位反応（内出血、紅斑等）</td><td>13（4.4%）</td></tr></table>等

【ミチーガ皮下注用30mgバイアル】
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：
70例/201例=34.8%

<table><tr><th>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>湿疹</td><td>13（6.5%）</td></tr><tr><td>紅斑</td><td>12（6.0%）</td></tr><tr><td>貨幣状湿疹</td><td>10（5.0%）</td></tr><tr><td>丘疹</td><td>7（3.5%）</td></tr><tr><td>TARC上昇</td><td>4（2.0%）</td></tr></table>等</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td></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審査資料のまとめ

一般名：	ネモリズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ミチーガ皮下注用30mg バイアル
申請者：	マルホ株式会社
効能・効果：	既存治療で効果不十分な下記疾患 　アトピー性皮膚炎に伴うそう痒 　結節性痒疹
用法・用量：	〈アトピー性皮膚炎に伴うそう痒〉 通常、6歳以上13歳未満の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。 〈結節性痒疹〉 通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として初回に60mgを皮下投与し、以降1回30mgを4週間の間隔で皮下投与する。
生物由来原材料の使用の有無	☒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材料	□人由来細胞・組織、□人由来成分（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細胞（CHO 細胞） [redacted] 株
生物由来原料の使用目的	☒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（　　）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
当該生物由来原材料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：	別紙様式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）	別紙様式2参照

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） [redacted] 株
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（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（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人･動物のスクリーニング・管理の内容	マスター・セル・バンク（MCB）及びワーキング・セル・バンク（WCB）の宿主細胞である CHO 細胞 [redacted] 株は，ICH Q5A に従い MCB 及び WCB について試験を実施し問題がないことを確認している（別表1参照）。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
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）	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

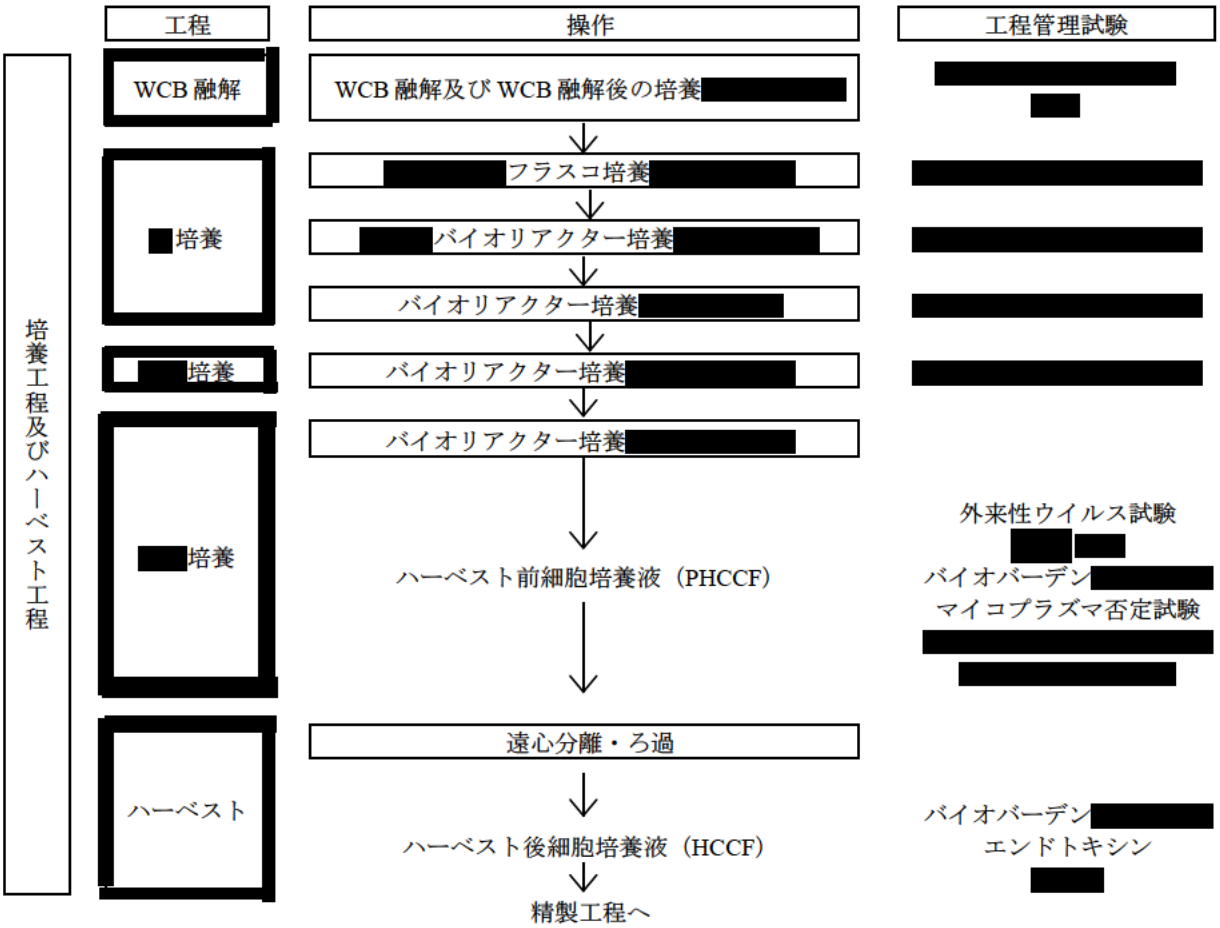
別表1　セル・バンクの特性解析試験及び純度試験の結果

試験項目	判定基準	MCB [redacted]	WCB [redacted]
特性解析試験			
[redacted]	[redacted]	適合	適合
純度試験（非ウイルス試験）			
無菌試験	検出せず*1	適合	適合
マイコプラズマ否定試験	検出せず*2	適合	適合
純度試験（ウイルス試験）			
外来性ウイルス試験（*in vitro*）	検出せず*3	適合	適合
[redacted]試験（*in vitro*）	検出せず*4	適合	適合
[redacted]試験（*in vitro*）	検出せず	適合	—
[redacted]試験（*in vitro*）	検出せず	適合	—
[redacted]試験（*in vitro*）	検出せず	適合	—
[redacted]試験（*in vitro*）	検出せず	適合	—
外来性ウイルス試験（*in vivo*）	検出せず*5	適合	適合
[redacted]抗体産生試験	検出せず	適合	—
ハムスター抗体産生試験	検出せず	適合	—
レトロウイルス試験　電子顕微鏡観察	検出せず*6	適合	—
レトロウイルス試験　感染性試験（[redacted]）	検出せず	適合	—
レトロウイルス試験　逆転写酵素活性	検出せず	適合	—

—：該当なし
[redacted]
*1：細菌及び真菌の発育を認めない
*2：培養法及び DNA 染色法による検出にてマイコプラズマを認めない
*3：指示細胞として[redacted]を用いた
*4：指示細胞として[redacted]を用いた
*5：動物種として[redacted]，[redacted]を用いた
*6：A 型及び C 型レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めない

別添1

製造工程のフローチャート（1）（E54号棟及びW40号棟共通の培養工程及びハーベスト工程）



□：重要工程

HCCF = harvested cell culture fluid; [redacted]; PHCCF = preharvest cell culture fluid;
WCB = working cell bank

製造工程のフローチャート（2）（E54号棟における精製工程）

工程	操作	工程管理試験
	HCCF	
第一工程	[redacted]クロマトグラフィー（[redacted]：[redacted]）	[redacted]
第二工程	[redacted]（ウイルス不活化）（[redacted]：[redacted]，[redacted]，[redacted]）	[redacted]
第三工程	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]
第四工程	ウイルス除去[redacted]（[redacted]）	[redacted]
第五工程	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]
第六工程	[redacted]ろ過（[redacted]）	[redacted]
第七工程	[redacted]調整，充填	[redacted]バイオバーデン[redacted]・エンドトキシン[redacted]
	保管	[redacted]

精製工程

□：重要工程

[redacted]

下線：ウイルス不活化及び除去に寄与する工程

製造工程のフローチャート（3）（W40号棟における精製工程）

工程	操作	工程管理試験
精製工程	HCCF	
第一工程	[redacted]クロマトグラフィー （[redacted]）	[redacted]
第二工程	[redacted]（ウイルス不活化） （[redacted]：[redacted]，[redacted]，[redacted]）	[redacted]
第三工程	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]
第四工程	ウイルス除去[redacted] （[redacted]）	[redacted]
第五工程	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]
第六工程	[redacted]ろ過（[redacted]）	[redacted]
第七工程	[redacted]調整，充填	[redacted] バイオバーデン ・エンドトキシン[redacted]
	保管	

□：重要工程

[redacted]

下線：ウイルス不活化及び除去に寄与する工程

別添2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

1)　ウイルスクリアランス試験による工程評価

ネモリズマブ精製工程において，以下の4つの工程についてスケールダウンモデルを用いて実施したウイルスクリアランス試験の結果を表 1に示す。

第一工程：[redacted]クロマトグラフィー工程（ウイルス[redacted]）

第二工程：[redacted]（ウイルス不活化）工程（ウイルス不活化）

第四工程：ウイルス除去[redacted]（ウイルス[redacted]）

第五工程：[redacted]クロマトグラフィー工程（ウイルス[redacted]）

ネモリズマブの精製工程では複数の単位操作で xenotropic murine leukemia virus (X-MuLV), MMV 及び simian virus type 40 (SV40)の高い不活化又は除去能を有していることが確認された。各単位操作の試験において得られたクリアランス指数から，精製工程全体の総クリアランス指数を算出した。その結果，X-MuLV の総クリアランス指数は ≥ [redacted] $\log_{10}$と算出された。更に，MMV 及び SV40の総クリアランス指数はそれぞれ ≥ [redacted] $\log_{10}$及び ≥ [redacted] $\log_{10}$と算出された。

2)　レトロウイルス様粒子に対するリスク評価

商用生産スケールで製造した原薬3ロットにおける PHCCF にて確認された retrovirus-like particle (RVLP)数の最大値と X-MuLV の総クリアランス指数を用いて，ミチーガ皮下注用30 mg バイアルを最大2本投与時に RVLP が混入するリスクを評価した。その結果，最終製品に混入する可能性がある RVLP 数は1投与当たり[redacted]粒子以下（[redacted]回以上の投与につき1粒子未満に相当）であることを示し，ネモリズマブの精製工程は RVLP の除去能を十分に有していることが確認された。

表 1 ネモリズマブ精製工程における総クリアランス指数

精製工程	クリアランス指数 (LRV)		
	X-MuLV *1	MMV *1	SV40 *1
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（ウイルス不活化）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製工程全体の総クリアランス指数*2	[redacted] (≥ 17.12)	[redacted] (≥ 7.43)	[redacted] (≥ 6.88)

NA = not applicable.

*1: [redacted]

*2: [redacted]

1.12 添付資料一覧

第3部　品質に関する文書
3.1　目次
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬
該当資料なし

3.2.P　製剤
3.2.P.1　製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.1-1	中外製薬株式会社	製剤及び処方	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2-1	中外製薬株式会社	製剤開発の経緯	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.3　製造
3.2.P.3.1　製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1-1	中外製薬株式会社	製造者	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.3.2　製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2-1	中外製薬株式会社	製造処方	－	海外	社内資料	評価

3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス･コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3-1	中外製薬株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4-1	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	－	海外	社内資料	評価

3.2.P.4　添加剤の管理
3.2.P.4.1　規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.1-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.2-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.3-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.4-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.5-1	中外製薬株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.6　新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.6-1	中外製薬株式会社	新規添加剤	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.5　製剤の管理

3.2.P.5.1　規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.1-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.2-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.3-1	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.4　ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.4-1	中外製薬株式会社	ロット分析	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.5.5　不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.5-1	中外製薬株式会社	不純物の特性	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.6-1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.6　標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.6-1	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.7-1	中外製薬株式会社	容器及び施栓系	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.8　安定性

3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.1-1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.2-1	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.8.3　安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.3-1	中外製薬株式会社	安定性データ	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.1-1	中外製薬株式会社	製造施設及び設備	－	海外	社内資料	評価

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.2-1	中外製薬株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	－	国内／海外	社内資料	評価

3.2.A.3　添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.3-1	中外製薬株式会社	添加剤	－	国内	社内資料	評価

3.2.R　各極の要求資料

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.R-1	－	－	－	－	－	－

3.3　参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.3-1	－	－	－	－	－	－

第4部　非臨床試験報告書

4.1　目次

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3　毒性試験

該当資料なし

4.3　参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
4.3-1	Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al.	Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice.	—	—	Nat Immunol. 2004; 5(7): 752-60.	参考	—
4.3-2	Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al.	Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling.	—	—	Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302.	参考	—
4.3-3	Arai I, Tsuji M, Takeda H, Akiyama N, Saito S.	A single dose of interleukin-31 (IL-31) causes continuous itch-associated scratching behaviour in mice.	—	—	Exp Dermatol. 2013; 22(10): 669-71.	参考	—
4.3-4	Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Honma Y, Futaki N, Nakamura A, et al.	Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis.	—	—	Exp Dermatol. 2006; 15(3): 161-7.	参考	—
4.3-5	Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, et al.	The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves.	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(2): 500-8.	参考	—
4.3-6	Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Fölster-Holst R, Deleuran M, et al.	TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis.	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30(11): 1930-8.	参考	—
4.3-7	Raap U, Weißmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R.	IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis.	—	—	Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23(3): 285-8.	参考	—
4.3-8	Siniewicz-Luzeńczyk K, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K.	Correlation between serum interleukin-31 level and the severity of disease in children with atopic dermatitis.	—	—	Postepy Dermatol Alergol. 2013; 30(5): 282-5.	参考	—
4.3-9	Chaowattanapanit S, Wongjirattikarn R, Chaisuriya N, Ungarreevittaya P, Poosekeaw P, Winaikosol K, et al.	Increased IL-31 expression in serum and tissue protein in prurigo nodularis.	—	—	Ther Adv Chronic Dis. 2022; 13: 1-9.	参考	—
4.3-10	Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al.	IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation.	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(2): 411-7.	参考	—

4.3-11	Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, Kursewicz CD, Fowler E, Shah SM, et al.	Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta.	—	—	Exp Dermatol. 2021; 30(6): 804-10.	参考	—
4.3-12	Weigelt N, Metze D, St änder S.	Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients.	—	—	J Cutan Pathol. 2010; 37(5): 578-86.	参考	—
4.3-13	Kestner RI, Ständer S, Osada N, Ziegler D, Metze D.	Acquired reactive perforating dermatosis is a variant of prurigo nodularis.	—	—	Acta Derm Venereol. 2017; 97(2): 249-54.	参考	—
4.3-14	Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, Van Esch J, Scott H, Van Smeden J, et al.	TNF-α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents.	—	—	J Invest Dermatol. 2014; 134(7): 1941-50.	参考	—
4.3-15	Yaseen B, Lopez H, Taki Z, Zafar S, Rosario H, Abdi BA, et al.	Interleukin-31 promotes pathogenic mechanisms underlying skin and lung fibrosis in scleroderma.	—	—	Rheumatology. 2020; 59(9): 2625-36.	参考	—
4.3-16	Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, et al.	Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis.	—	—	Nat Commun. 2021; 12(1): 5947.	参考	—
4.3-17	Tsoi LC, Hacini-Rachinel F, Fogel P, Rousseau F, Xing X, Patrick MT, et al.	Transcriptomic characterization of prurigo nodularis and the therapeutic response to nemolizumab.	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(4): 1329-39.	参考	—

第5部　臨床試験報告書

5.1　目次

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.2-1	－	全臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－	－

5.3　試験報告書及び関連情報

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

該当資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	[redacted]	Partial Validation and Cross Validation of an Immunoassay Method for the Measurement of Nemolizumab (CIM331) in human Serum	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 Final report [redacted]	評価	－
5.3.1.4-2	[redacted]	Partial Validation and Cross Validation of an Immunoassay Method for the Measurement of Nemolizumab (CIM331) in human Serum	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 Amendment to the final report (No.1) [redacted]	評価	－
5.3.1.4-3	[redacted]	nemolizumabの結節性痒疹患者に対する第II/III相試験（M525101-11）における抗nemolizumab抗体測定	20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 中間 報告書 [redacted]	評価	－
5.3.1.4-4	[redacted]	nemolizumabの結節性痒疹患者に対する第II/III相試験（M525101-11）における中和抗体測定	20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 中間報告書 [redacted]	評価	－

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

該当資料なし

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書

該当資料なし

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.2-1	マルホ株式会社	A Phase I, Open-label Single Dose Escalating Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nemolizumab in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 M525101-03	評価	有

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無

5.3.3.5-1	マルホ株式会社	母集団薬物動態解析に基づく小児アトピー性皮膚炎患者（M525101-03及びM525101-04）におけるnemolizumabの薬物動態の評価	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価	有
5.3.3.5-2	マルホ株式会社	母集団薬物動態解析に基づく結節性痒疹患者（M525101-11）におけるnemolizumabの薬物動態の評価	20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価	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

該当資料なし

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.4.2-1	マルホ株式会社	アトピー性皮膚炎患者を対象としたnemolizumabの臨床薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書 M525101-05	参考	無

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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	マルホ株式会社	nemolizumabの小児アトピー性皮膚炎患者に対する第III相試験―比較/長期継続投与試験―	2020年9月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書-中間報告書- M525101-04	評価	有
5.3.5.1-2	GALDERMA S.A.	A study to assess the safety and efficacy of nemolizumab (CD14152) in subjects with prurigo nodularis (PN)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	治験総括報告書 SPR115828	参考	無
5.3.5.1-3	マルホ株式会社	nemolizumabの結節性痒疹患者に対する第II/III相試験 ―比較/長期継続投与試験―	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 治験総括報告書-中間報告書- M525101-11	評価	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4　その他の試験報告書

該当資料なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.3.7.1	―	症例一覧表［索引］	―	―	―	―	―
5.3.7.2	―	副作用が確認された症例の一覧表［索引］	―	―	―	―	―
5.3.7.3	―	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表［索引］	―	―	―	―	―
5.3.7.4	―	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表［索引］	―	―	―	―	―
5.3.7.5	―	臨床検査値の変動図［索引］	―	―	―	―	―

5.4　参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データの提出有無
5.4-1	佐伯 秀久，大矢 幸弘，古田 淳一，荒川 浩一，市山 進，勝沼 俊雄，他	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021	—	—	アレルギー. 2021; 70(10): 1257-342	参考	—
5.4-2	Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis.	—	—	J Am Acad Dermatol. 2014; 70(2): 338-51	参考	—
5.4-3	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al	Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II.	—	—	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 850-78	参考	—
5.4-4	Furue M, Kadono T.	New therapies for controlling atopic itch.	—	—	J Dermatol. 2015; 42: 847-50.	参考	—
5.4-5	古江 和久，古江 増隆	IL-31/IL-31 receptorシグナルと掻痒 -アトピー性皮膚炎の痒み-	—	—	臨床免疫・アレルギー科. 2018: 69(4); 348-55	参考	—
5.4-6	Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G.	The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves.	—	—	J Allergy Clin Immunol.2016; 138(2): 500-8	参考	—
5.4-7	Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al	The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis.	—	—	Arch Pediatr Adolesc Med. 2005 Aug; 159(8): 745-50	参考	—
5.4-8	Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al	Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey.	—	—	J Dermatol. 2018; 45(4): 390-6	参考	—
5.4-9	Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM.	Atopic eczema: its impact on the family and financial cost.	—	—	Arch Dis Child. 1997; 76: 159-62.	参考	—
5.4-10	五十嵐 敦之, 中川 秀己, 瀧川 雅浩, 古江 増隆, 大槻 マミ太郎, 川島 眞, 他	アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリンMEPCの使用指針	—	—	臨床皮膚科. 2009; 63(13): 1049-54	参考	—
5.4-11	Wahlgren CF	Itch and atopic dermatitis: an overview.	—	—	J Dermatol. 1999; 26: 770-9	参考	—
5.4-12	Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY	Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation.	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2006; 118(1): 178-89	参考	—
5.4-13	厚生労働省	令和2年患者調査（全国編報告書）．第37表 総患者数 性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別	—	—	-	参考	—
5.4-14	椛島健治，宮地良樹	エビデンスに基づくアトピー性皮膚炎治療 新しい潮流	—	—	中山書店. 2019; p.13-5	参考	—
5.4-15	Diveu C, Lak-Hal AH, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al	Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for interleukin-31 signaling.	—	—	Eur Cytokine Netw. 2004; 15(4): 291-302	参考	—
5.4-16	Cheung PF, Wong CK, Ho AW, Hu S, Chen DP, Lam CW	Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis.	—	—	Int Immunol. 2010; 22(6): 453-67	参考	—
5.4-17	Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW	Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis.	—	—	PLoS One. 2012; 7(1): e29815	参考	—

5.4-18	Horejs-Hoeck J, Schwarz H, Lamprecht S, Maier E, Hainzl S, Schmittner M, et al	Dendritic cells activated by interferon-γ/STAT1 express interleukin-31 receptor and release pro-inflammatory mediators upon IL-31 treatment.	—	—	J Immunol. 2012; 188(11): 5319-26	参考	—
5.4-19	Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T.	Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins.	—	—	Allergy. 2010; 65(6): 712-21	参考	—
5.4-20	Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et. al	IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models.	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 426-33	参考	—
5.4-21	Hänel KH, Pfaff CM, Cornelissen C, Amann PM, Marquardt Y, Czaja K, et al	Control of the physical and antimicrobial skin barrier by an IL-31-IL-1 signaling network.	—	—	J Immunol. 2016; 196(8): 3233-44	参考	—
5.4-22	Drongelen VV, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, Ghalbzouri AE	Reduced filaggrin expression is accompanied by increased Staphylococcus aureus colonization of epidermal skin models.	—	—	Clin Exp Allergy. 2014; 44(12): 1515-24	参考	—
5.4-23	Dirks NL, Meibohm B	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	—	—	Clin Pharmacokinet. 2010; 49(10): 633-59	参考	—
5.4-24	Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al	Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations.	—	—	AAPS J. 2014; 16(4): 658-73	参考	—
5.4-25	中川秀己，川島眞	小児のアトピー性皮膚炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討-第III相二重盲検群間比較試験-	—	—	西日本皮膚科. 2006; 68(5): 553-65	参考	—
5.4-26	川島眞，中川秀己	オロパタジン塩酸塩の小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験	—	—	西日本皮膚科. 2011; 73(3): 278-89	参考	—
5.4-27	Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al	Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus.	—	—	Acta Derm Venereol. 2012; 92(5): 502-7	参考	—
5.4-28	Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al	Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative).	—	—	Br J Dermatol. 2016; 175(1): 69-79	参考	—
5.4-29	Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al	Two Phase 3 Trials of Dupilmab versus Placebo in Atopic Dermatitis	—	—	N Engl J Med. 2016; 375(24): 2335-48	参考	—
5.4-30	Basra MKA. Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY	Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data.	—	—	Dermatology. 2015; 230(1): 27-33	参考	—
5.4-31	Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG	The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact questionnaire.	—	—	Br J Dermatol. 1998; 138: 107-13	参考	—
5.4-32	Simpson EL, Paller AS, Boguniewics M, Eichenfield LF, Feldman SR, Silverberg JI, et al	Crisaborole Ointment Improves Quality of Life of Patients with Mild to Moderate Atopic Dermatitis and Their Families	—	—	Dermatol Ther. 2018; 8: 605-19	参考	—
5.4-33	Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones, MS, Basra MKA, et al	Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–	—	—	Br J Dermatol. 2013; 169(4): 734-59	参考	—
5.4-34	文部科学省	平成29年度学校保健統計調査による身体発育値及び発育曲線	—	—	-	参考	—
5.4-35	佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 戸倉新樹, 椛島健治, 高森建二, 他	痒疹診療ガイドライン 2020	—	—	日皮会誌. 2020;130(7):1607-26	参考	—

5.4-36	Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pfleiderer B, Pogatzki-Zahn E, et al	Intraepidermal Nerve Fibre Density is Decreased in Lesional and Inter-lesional Prurigo Nodularis and Reconstitutes on Healing of	—	—	Acta Derm Venereol. 2016 Mar;96(3):404-6	参考	—
5.4-37	Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al	Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch.	—	—	Acta Derm Venereol. 2007;87(4):291-4	参考	—
5.4-38	Liang Y, Marcusson JA, Jacobi HH, Haak-Frendscho M, Johansson O	Histamine-containing mast cells and their relationship to NGFr-immunoreactive nerves in prurigo nodularis: a reappraisal.	—	—	J Cutan Pathol. 1998; 25: 189-98	参考	—
5.4-39	Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S	Chronic prurigo of nodular type: A review.	—	—	Acta Derm Venereol. 2018;98:173-9	参考	—
5.4-40	Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G et al	Health-related quality of life in chronic pruritus: An analysis related to disease etiology, clinical skin conditions and itch intensity.	—	—	Dermatology. 2015;231(3):253-9	参考	—
5.4-41	Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L	Sleep quality among adult patients with chronic dermatoses.	—	—	Adv in Deramtol Allergol. 2019; 36(6): 659-66	参考	—
5.4-42	Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al	Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases.	—	—	Allergol Int. 2010; 59(4): 345-54	参考	—
5.4-43	Rowland Payne CM, Wilkinson JD, McKee PH, Jurecka W, Black MM	Nodular prurigo – a clinicopathological study of 46 patients.	—	—	Br J Dermatol. 1985; 113: 431-9	参考	—
5.4-44	古江増隆，山崎雙次，神保孝一，土田哲也，天谷雅行，田中俊宏, 他	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査	—	—	日皮会誌. 2009; 119(9): 1795-1809	参考	—
5.4-45	Saco M, Cohen G	Prurigo nodularis: Picking the right treatment.	—	—	J Fam Pract. 2015;64(4):221-6	参考	—
5.4-46	清水宏	あたらしい皮膚科学 第3版	—	—	東京: 中山書店. 2018; p. 136-7	参考	—
5.4-47	Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al	European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo.	—	—	JEADV. 2018, 32(7), 1059-65	参考	—
5.4-48	Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tagami H	Prurigo nodularis consists of two distinct forms: early-onset atopic and late-onset non-atopic.	—	—	Dermatol 1995;190:269-76.	参考	—
5.4-49	Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra S	Prurigo nodularis: Pathogenesis and management.	—	—	J Am Acad Dermatol. 2020; 83(6): 1567-75	参考	—
5.4-50	Wong SS, Goh CL	Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethason ointment in the treatment of prurigo nodularis.	—	—	Arch Dermatol, 2000; 136: 807-8	参考	—
5.4-51	塩原哲夫, 佐藤貴浩, 青山裕美, 室田浩之	3 痒疹大激論-痒疹とはいったい何なのか？どうしたら治るのか？	—	—	Visual Dermatol. 2018;17(増):36-	参考	—
5.4-52	戸倉新樹	痒疹はどのようにしてできるのか～ヒトのデータから～	—	—	皮膚アレルギーフロンティア. 2015; 13(2):83-6	参考	—
5.4-53	Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al	Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice.	—	—	Nat Immunol 2004;5:752-60	参考	—
5.4-54	Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G	Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out?	—	—	Clin Rev Allergy Immunol. 2016: 51; 263-92	参考	—

5.4-55	Arai I, Tsuji M, Takeda H, Akiyama N, Saito S	A single dose of interleukin-31 (IL-31) causes continuous itch-associated scratching behaviour in mice.	—	—	Exp Dermatol. 2013; 22(10): 669-71	参考	—
5.4-56	Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Honma Y, Futaki N, Nakamura A, et al	Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis.	—	—	Exp Dermatol. 2006; 15(3): 161-7	参考	—
5.4-57	Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al	IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation.	—	—	J Allergy Clin Immunol 2006;117:411-7	参考	—
5.4-58	Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, Kursewicz CD, Fowler E, Shah SM, et al	Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta.	—	—	Exp Dermatol. 2021; 30(6): 804-10	参考	—
5.4-59	Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y	Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo.	—	—	Eur J Dermatol. 2011 Jan-Feb;21(1):135-6	参考	—
5.4-60	Danso MO, Van Drongelen V, Mulder A, Van Esch J, Scott H, Van Smeden J, et al	TNF-α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents.	—	—	J Invest Dermatol. 2014; 134(7): 1941-50	参考	—
5.4-61	Yaseen B, Lopez H, Taki Z, Zafar S, Rosario H, Abdi BA, et al	Interleukin-31 promotes pathogenic mechanisms underlying skin and lung fibrosis in scleroderma.	—	—	Rheumatology. 2020; 59(9): 2625-36	参考	—
5.4-62	Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, et al	Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis.	—	—	Nat Commun. 2021; 12(1): 5947	参考	—
5.4-63	Weigelt N, Metze D, Stä nder S	Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients.	—	—	J Cutan Pathol. 2010;37(5):578-86	参考	—
5.4-64	Kestner RI, Ständer S, Osada N, Ziegler D, Metze D	Acquired reactive perforating dermatosis is a variant of prurigo nodularis.	—	—	Acta Derm Venereol. 2017; 97(2): 249-54	参考	—
5.4-65	Ständer S, Yoshpovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, et al	Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis.	—	—	N Engl J Med. 2020; 382(8): 706-16	参考	—
5.4-66	-	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s044lbl.pdf	—	—	-	参考	—
5.4-67	江畑俊哉	アトピー性皮膚炎におけるかゆみの評価と最近の動向	—	—	皮膚の科学. 2015; 14(suppl23): 1-6	参考	—
5.4-68	川島眞, 原田昭太郎, 丹後俊郎	掻痒の程度の新しい判定基準を用いた患者日誌の使用経験	—	—	臨床皮膚科. 2002; 56: 692-7	参考	—
5.4-69	Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Stä nder S	Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo.	—	—	J Am Acad Dermatol. 2020; 82(2): 460-8	参考	—
5.4-70	Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et	S3–Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update.	—	—	J Dtsch Dermatol Ges. 2011; 10(s2):	参考	—
5.4-71	厚生労働省	「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬食審査発1213第1号. 平成23年12月13日	—	—	-	参考	—
5.4-72	Bastien CH, Vallières A, Morin CM	Validation of the insominia severity index as an outcome measure for insomnia research.	—	—	Sleep Med. 2001; 2(4): 297-307	参考	—
5.4-73	Finlay AY, Khan GK	Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.	—	—	Clin Exp Dwematol. 1994; 19(3):	参考	—
5.4-74	Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY	Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean?	—	—	J Invest Dermatol. 2005; 125(4): 659-64	参考	—

5.4-75	山本昇壯	アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究 平成12年度～14年度 総合研究報告書	－	－	-	参考	－
5.4-76	Hanifin JM, Rajka G	Diagnostic features of atopic dermatitis.	－	－	Acta Derm Suppl (Stockh). 1980;92:44-7	参考	－
5.4-77	Schmitt J, Langan S, Williams HC	What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review.	－	－	J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1389-98	参考	－
5.4-78	Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al	Guidelines of care for the management of atopic dermatitis part 4: Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches.	－	－	J Am Acad Dermatol. 2014; 71(6): 1218-33	参考	－
5.4-79	Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC	Translating patient-oriented eczema measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods.	－	－	Br J Dermatol. 2013; 169(6): 1326-32	参考	－
5.4-80	Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, et al	Clinical experience and psychometric properties of the children's dermatology life quality index (CDLQI), 1995–2012.	－	－	Br J Dermatol. 2013; 169(4): 734-59	参考	－
5.4-81	Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG	Diagnostic workup and evaluation of patients with prurigo nodularis.	－	－	Medicines. 2019; 6(97): 1-10	参考	－
5.4-82	Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al	Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phaseII, long-term extension study.	－	－	J Allergy Clin Immunol. 2018; 142(4): 1121-30	参考	－
5.4-83	Bobko S, Zeidler C, Osada N, Riepe C, Pfleiderer B, Pogatzki-Zahn E, et al	Intraepidermal Nerve Fibre Density is Decreased in Lesional and Inter-lesional Prurigo Nodularis and Reconstitutes on Healing of	－	－	Acta Derm Venereol. 2016; 96(3): 404-6	参考	－
5.4-84	Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbe A, Nelson L, et al	Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis.	－	－	Br J Dermatol. 2019; 181(4): 761-9	参考	－
5.4-85	森田栄伸，越智康之	こんなときステロイド外用・局注・内服が効くー使うべきとき・止めるべきとき	－	－	Vis Dermatol. 2019; 18(2): 186-7	参考	－
5.4-86	藤澤隆夫，長尾みづほ，野間雪子，鈴木由紀，古川理恵，井口光正他	小児アトピー性皮膚炎の病勢評価マーカーとしての血清TARC/CCL17の臨床的有用性	－	－	日本小児アレルギー学会誌. 2005; 19(5): 744-57.	参考	－
5.4-87	Jones AR, Shusta EV	Blood-Brain Barrier Transport of Therapeutics via Receptor-Mediation.	－	－	Pharm Res. 2007 Sep;24(9):1759-	参考	－