

最適使用推進ガイドライン
デュピルマブ（遺伝子組換え）
～アトピー性皮膚炎～

平成 30 年 4 月（令和 5 年 9 月改訂）

（厚生労働省）

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P12
5. 投与対象となる患者	P14
6. 投与に際して留意すべき事項	P15

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会、公益社団法人日本小児科学会及び日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：デュピルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

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

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

5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔

15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔

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

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

製造販売業者：サノフィ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、Regeneron Pharmaceuticals, Inc.が創製した、Interleukin (IL) -4 受容体及び IL-13 受容体を構成している IL-4 受容体アルファ (IL-4R α) サブユニットに結合し、リガンドである IL-4 及び IL-13 を介した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 を介したシグナル伝達経路は、2 型炎症反応（2 型ヘルパーT [Th2] 反応を含む）及び Th2 細胞の活性化等に寄与し、アトピー性皮膚炎及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の病態に重要な役割を果たすと考えられている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編））。また、Th2 細胞が産生するサイトカインは正常表皮分化過程を障害し、表皮最終分化タンパク質の発現を阻害することから、アトピー性皮膚炎では皮膚バリア欠損を引き起こしたり、増大させたりすると考えられている。以上より、本剤は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより、アトピー性皮膚炎に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

1) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）及び2) 同（小児）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

1) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）

(1) ステロイド外用薬併用 国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1224 試験）

【試験の概要】

Medium potency（日本の分類ではストロングクラスに相当する）以上のステロイド外用薬（以下、「TCS」）で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者（目標例数 700 例）を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国等の 14 カ国で実施された。

本試験は、投与期（52 週）及び追跡調査期（12 週）より構成され、用法・用量は、本剤 300 mg（初回 600 mg）を 2 週若しくは 1 週間隔又はプラセボを 52 週間皮下投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することと設定され、ベースライン時より TCS 治療を開始し、その後、病勢が収束した場合には中止することとされた¹⁾。2 週目以降に耐え難い症状が出現した場合には、救済治療²⁾が可能とされた。

投与 16 週後の医師による全般評価スコア（以下、「IGA」）が 1 以下かつベースラインから 2 以上減少した被験者の割合（以下、「IGA ≤ 1 達成率」）及び Eczema area and severity index（以下、「EASI」）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（以下、「EASI-75 達成率」）が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は、18 歳以上のアトピー性皮膚炎患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- ▶ 米国皮膚科学会統一診断基準で 3 年以上前に診断
- ▶ IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10%以上、及びそう痒数値評価スケール（以下、「NRS」）スコアの最高値の平均値 3 以上
- ▶ 6 カ月以内に、TCS で効果不十分である旨の記録がある：効果不十分とは、Medium potency 以上の TCS（必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬（以下、「TCI」）を追加）を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態（IGA スコア 0～2）を維持できないことと定義された。過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。

¹⁾ 皮膚炎の活動性が高い部位に対して Medium potency の TCS を 1 日 1 回外用し、病勢が収束した後に Low potency（日本の分類ではウィーク～ミディアムクラスに相当する）の TCS に切り替え 1 日 1 回 7 日間外用後、中止することとされた。再燃した場合は、Medium potency の TCS から再開することとされた。Medium potency の TCS でも軽快しない場合は、安全性を考慮の上、High potency（日本の分類ではベリーストロングクラスに相当する）以上の TCS を使用することとされた。

²⁾ 救済治療は、High potency 以上の TCS、経ロステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬が医師の裁量で使用可能とされた。救済治療として経ロステロイド薬若しくは非ステロイド性免疫抑制薬の投与又は光線治療が行われた場合、治験薬の投与は中止され、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約 5 倍以上又は光線治療の実施から 1 カ月以上経過した後に治験薬投与を再開することが可能とされた。

【結果】

有効性の解析対象集団は、2週間隔投与群（Q2W群）106例、1週間隔投与群（QW群）319例及びプラセボ群315例の計740例であった。また、安全性の解析対象集団は、Q2W群110例、QW群315例及びプラセボ群315例であった。

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与16週後の IGA ≤1 達成率及び EASI-75 達成率は表1のとおりであり、プラセボ群と各本剤群との対比較において、いずれの評価項目においても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤300mgの1週間隔投与及び2週間隔投与の優越性が検証された。

表1 投与16週後のIGA ≤1 達成率及びEASI-75 達成率 (FAS, NRI)

	Q2W群	QW群	プラセボ群
IGA ≤1 達成率	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{a)b)}	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001	26.8 [20.3, 33.3] <0.0001	
EASI-75 達成率	68.9 (73/106)	63.9 (204/319)	23.2 (73/315)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値 ^{a)b)}	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001	40.8 [33.7, 47.8] <0.0001	

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした。

a) 地域及びベースライン時の重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 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

また、主な有効性評価項目の推移は表2のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、投与16週後以降、投与52週後まで大きな変動は認められず、本剤投与継続により有効性は概ね維持するものと考えられた。

表2 主な有効性評価項目の推移 (FAS, NRI)

評価項目	評価時期	Q2W群	QW群	プラセボ群
IGA ≤1 達成率	4週	15.1 (16/106)	15.0 (48/319)	7.0 (22/315)
	8週	26.4 (28/106)	29.8 (95/319)	11.7 (37/315)
	16週	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
	52週	34.9 (37/106)	37.3 (119/319)	12.4 (39/315)
EASI-75 達成率	4週	37.7 (40/106)	37.0 (118/319)	17.1 (54/315)
	8週	53.8 (57/106)	57.7 (184/319)	24.1 (76/315)
	16週	68.9 (73/106)	63.6 (203/319)	23.5 (74/315)
	52週	62.3 (66/106)	63.9 (204/319)	21.9 (69/315)
EASI-90 達成率 ^{a)}	4週	11.3 (12/106)	13.2 (42/319)	5.1 (16/315)
	8週	25.5 (27/106)	32.0 (102/319)	10.2 (32/315)
	16週	39.6 (42/106)	43.3 (138/319)	11.4 (36/315)
	52週	48.1 (51/106)	47.6 (152/319)	14.3 (45/315)
そう痒 NRS スコア改善を認めた被験者の割合 ^{b)}	4週	37.3 (38/102)	27.1 (80/295)	16.4 (49/299)
	8週	46.1 (47/102)	45.8 (135/295)	18.7 (56/299)
	16週	58.8 (60/102)	50.5 (149/295)	19.7 (59/299)
	52週	48.0 (49/102)	38.6 (114/295)	13.4 (40/299)

% (例数)

中止例又は救済治療例は Non-responder とした。

a) EASI スコアがベースラインから90%以上改善した被験者の割合

b) そう痒NRSスコアの日内最高値の週平均がベースラインから4点以上低下した被験者の割合

(安全性)

有害事象は、Q2W群91.8% (101/110例)、QW群88.3% (278/315例)、プラセボ群88.3% (278/315例)

に認められ、主な事象は表3のとおりであった。

死亡は、QW群1例（交通事故）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、Q2W群3.6%（4/110例）、QW群3.8%（12/315例）、プラセボ群6.3%（20/315例）に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎（Q2W群1例、QW群1例、プラセボ群1例）であった。

中止に至った有害事象は、Q2W群2.7%（3/110例）、QW群2.9%（9/315例）、プラセボ群8.3%（26/315例）に認められた。

副作用は、Q2W群33.6%（37/110例）、QW群35.2%（111/315例）、プラセボ群30.2%（95/315例）に認められた。

表3 いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Q2W群 (110例)	QW群 (315例)	プラセボ群 (315例)
アトピー性皮膚炎	51 (46.4)	111 (35.2)	179 (56.8)
鼻咽頭炎	26 (23.6)	66 (21.0)	64 (20.3)
注射部位反応	16 (14.5)	61 (19.4)	25 (7.9)
アレルギー性結膜炎	12 (10.9)	48 (15.2)	17 (5.4)
上気道感染	11 (10.0)	49 (15.6)	35 (11.1)
眼瞼炎	7 (6.4)	12 (3.8)	3 (1.0)
喘息	6 (5.5)	7 (2.2)	19 (6.0)
頭痛	5 (4.5)	26 (8.3)	19 (6.0)
口腔ヘルペス	4 (3.6)	17 (5.4)	10 (3.2)
インフルエンザ	4 (3.6)	9 (2.9)	16 (5.1)
副鼻腔炎	2 (1.8)	19 (6.0)	9 (2.9)

例数 (%)

(2) 本剤単独投与国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験）

【試験の概要】

Medium potency（日本の分類ではストロングクラスに相当する）以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国等の 10 カ国で実施された。

本試験は、投与期（16 週）及び追跡調査期（12 週）より構成され、用法・用量は、本剤 300 mg（初回 600 mg）を 2 週若しくは 1 週間隔又はプラセボを 16 週間皮下投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することと設定され、耐え難い症状が出現した際には救済治療³⁾が可能とされた。

投与 16 週後の IGA ≤1 達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。対象となる患者は、18 歳以上のアトピー性皮膚炎患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 米国皮膚科学会統一診断基準で 3 年以上前に診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10%以上、及び NRS スコアの最高値の平均値 3 以上

³⁾ 救済治療は、外用薬より開始し、7 日間以上継続しても十分に反応しない場合にのみ全身性治療薬を投与する段階的救済治療が推奨された。重症度又は他の健康上の理由により段階的救済治療が許容できない場合は、High potency（日本の分類ではベリーストロングクラスに相当する）以上の TCS 又は全身性治療薬による救済治療を可能とした。救済治療として経口ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬が投与された場合、治験薬の投与は中止され、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約 5 倍以上経過した後に治験薬を再開することが可能とされた。

- ▶ 6 カ月以内に、TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない旨の記録がある：効果不十分とは、Medium potency 以上の TCS（必要に応じて TCI を追加）を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態（IGA スコア 0~2）を維持できないことと定義された。過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。安全性上の理由とは、治療によるベネフィットを上回るリスク（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響等）と定義された。

【結果】

有効性の解析対象集団は、Q2W 群 224 例、QW 群 223 例及びプラセボ群 224 例の計 671 例であった。安全性の解析対象集団は、Q2W 群 229 例、QW 群 218 例及びプラセボ群 222 例の 669 例であった。

（有効性）

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週後の IGA ≤1 達成率及び EASI-75 達成率は表 4 のとおりであり、プラセボ群と各本剤群との対比較において、いずれの評価項目においても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。

表 4 投与 16 週後の IGA ≤1 達成率及び EASI-75 達成率（FAS、NRI）

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA ≤1 達成率	37.9 (85/224)	37.2 (83/223)	10.3 (23/224)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	27.7 [20.2, 35.2] <0.0001	27.0 [19.5, 34.4] <0.0001	
EASI-75 達成率	51.3 (115/224)	52.5 (117/223)	14.7 (33/224)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値 ^{a) b)}	36.6 [28.6, 44.6] <0.0001	37.7 [29.7, 45.8] <0.0001	

%（例数）

中止例又は救済治療例は Non-responder とした。

a) 地域及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 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

また、主な有効性評価項目の推移は表 5 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表2 主な有効性評価項目の推移 (FAS、NRI)

評価項目	評価時期	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA \leq 1 達成率	4 週	12.9 (29/224)	12.1 (27/223)	2.7 (6/224)
	8 週	24.1 (54/224)	23.3 (52/223)	3.1 (7/224)
	16 週	37.9 (85/224)	37.2 (83/223)	10.3 (23/224)
EASI-75 達成率	4 週	27.2 (61/224)	28.7 (64/223)	6.3 (14/224)
	8 週	45.1 (101/224)	48.0 (107/223)	10.7 (24/224)
	16 週	51.3 (115/224)	52.5 (117/223)	14.7 (33/224)
EASI-90 達成率 ^{a)}	4 週	10.7 (24/224)	9.0 (20/223)	2.7 (6/224)
	8 週	20.5 (46/224)	27.8 (62/223)	4.0 (9/224)
	16 週	35.7 (80/224)	33.2 (74/223)	7.6 (17/224)
そう痒NRSスコア改善を 認めた被験者の割合 ^{b)}	4 週	16.0 (34/213)	23.4 (47/201)	6.1 (13/212)
	8 週	33.3 (71/213)	33.8 (68/201)	8.5 (18/212)
	16 週	40.8 (87/213)	40.3 (81/201)	12.3 (26/212)

% (例数)

中止例又は救済治療例はNon-responderとした。

a) EASIスコアがベースラインから90%以上改善した被験者の割合

b) そう痒NRSスコアの日内最高値の週平均がベースラインから4点以上低下した被験者の割合

(安全性)

有害事象は、Q2W 群 74.7% (171/229 例)、QW 群 69.3% (151/218 例)、プラセボ群 66.7% (148/222 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q2W 群 3.1% (7/229 例)、QW 群 0.9% (2/218 例)、プラセボ群 5.4% (12/222 例) に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎 (Q2W 群 2 例、プラセボ群 3 例) であった。

中止に至った有害事象は、Q2W 群 1.7% (4/229 例)、QW 群 1.8% (4/218 例)、プラセボ群 0.9% (2/222 例) に認められた。

副作用は、Q2W 群 29.3% (67/229 例)、QW 群 31.2% (68/218 例)、プラセボ群 18.9% (42/222 例) に認められた。

表3 いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	Q2W 群 (229 例)	QW 群 (218 例)	プラセボ群 (222 例)
アトピー性皮膚炎	36 (15.7)	21 (9.6)	68 (30.6)
鼻咽頭炎	27 (11.8)	26 (11.9)	22 (9.9)
頭痛	21 (9.2)	11 (5.0)	13 (5.9)
注射部位反応	19 (8.3)	41 (18.8)	13 (5.9)
アレルギー性結膜炎	12 (5.2)	8 (3.7)	3 (1.4)
上気道感染	7 (3.1)	12 (5.5)	7 (3.2)

例数 (%)

2) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 (小児)

(1) ステロイド外用薬併用 国内第Ⅲ相試験 (EFC16823 試験)

【試験の概要】

ミディウム又はストロングクラスの TCS で効果不十分な生後 6 カ月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者 (目標例数 60 例) を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、二重盲検投与期 (投与 16 週まで) 及び非盲検延長投与期 (投与 16 週以降、本邦における承認又は 3 年間のいずれか早い時点まで) から構成され、二重盲検投与期の用法・用量は、ベースライン時

の体重に応じた用法・用量（表 7）で本剤又はプラセボを皮下投与することと設定された。非盲検延長投与期では、二重盲検投与期の投与群によらず、本剤を体重に応じた用法・用量（表 7）で皮下投与することとされた⁴⁾。ベースラインの 14 日以上前から試験期間中一定用量の保湿外用薬を使用することとされ、ベースラインの 14 日前から規定された TCS 治療⁵⁾を開始し、病変の改善状況に応じて漸減、中止することとされた⁶⁾。また、治験責任（分担）医師の判断により救済治療⁷⁾が可能とされた。

表 7 体重別の本剤の用法・用量

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

投与 16 週時の EASI-75 達成率が主要評価項目とされた。

対象となる患者は、生後 6 カ月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 1 年以上前（生後 6 カ月以上 1 歳未満の場合は 3 カ月以上前）にアトピー性皮膚炎と診断され、スクリーニング時に米国皮膚科学会統一診断基準に基づき診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10% 超及び各年齢層に応じたそう痒に係るスコア⁸⁾週平均値の平均値が 4 以上
- 6 カ月以内に、TCS で効果不十分である旨の記録がある：効果不十分とは、ミディアム又はストロングクラスの TCS（必要に応じて TCI を併用）を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長投与期間、毎日使用しても寛解の達成及び維持、若しくは疾患活動性が低い状態（IGA スコア 2 以下）を達成できないことと定義された。過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率は表 8 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検

⁴⁾ 投与 16 週の前非盲検延長投与期への移行時及び投与 32 週以降の各施設来院時においては、体重測定結果に応じた用法・用量で投与することとされ、施設来院時に体重が閾値（15、30 又は 60 kg）を上回る又は連続する 2 回下回る場合は用法・用量が変更された。

⁵⁾ 活動性病変部位にミディアムクラスの TCS を 1 日 1 回塗布することとされ、皮膚の薄い部位（顔面、首、間擦部、生殖器部、皮膚萎縮部位等）又はミディアムクラスの TCS の継続使用が安全ではないと考えられる部位には、治験担当医師の判断に基づき、TCI を 1 日 1 回塗布することが許容された。

⁶⁾ IGA スコアが 2 以下になった場合は、ミディアムクラスの TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、病変が消失（IGA スコアが 0）した時点で中止することとされた。病変が再燃した場合は、ミディアムクラスの TCS の使用を再開することとされた。

⁷⁾ ミディアムクラスの TCS を連日使用しても病変が継続又は悪化する場合には、ストロング又はベリーストロングクラスの TCS（顔面、屈曲部及び鼠径部に対しては TCI）を使用することが許容された。ストロング又はベリーストロングクラスの TCS による救済治療を 7 日間継続しても症状の改善がない場合には、全身性ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸 モフェチル、アザチオプリン等）の使用が許容されたが、全身性治療薬を投与した場合は、治験薬の投与を中止することとされた。治療完了後、全身性治療薬の最終投与から 4 週間又は 5 半減期のいずれか長い方の期間が経過した後に治験薬投与の再開が可能とされた。

⁸⁾ 生後 6 カ月以上 6 歳未満：搔破／かゆみ NRS スコア、6 歳以上 12 歳未満：かゆみ NRS スコア、12 歳以上 18 歳未満：そう痒 NRS スコア。いずれも 0～10 の 11 段階の数値評価スケール。

証された。

表8 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI-MI)

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

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

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

また、主な有効性評価項目の推移は表9のとおりであった。

表9 主な有効性評価項目の推移 (ITT 集団、NRI-MI)

	EASI-75 達成率		IGA (0/1) 達成率	
	本剤群	プラセボ→本剤群 ^{a)}	本剤群	プラセボ→本剤群 ^{a)}
4週	16.7 (5/30)	0 (0/32)	3.3 (1/30)	3.1 (1/32)
16週	43.3 (13/30)	18.8 (6/32)	10.0 (3/30)	9.4 (3/32)
52週	62.9 (19/30)	56.3 (18/32)	37.8 (11/30)	43.8 (14/32)

% (例数)

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

- a) 投与16週以降 (非盲検延長投与期) は体重に応じた用法・用量で本剤が投与された。

(安全性)

二重盲検投与期における有害事象は、本剤群 63.3% (19/30 例)、プラセボ群 59.4% (19/32 例) に認められ、主な事象は表10のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群 3.3% (1/30 例、末端回腸炎)、プラセボ群 3.1% (1/32 例、COVID-19) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 16.7% (5/30 例)、プラセボ群 9.4% (3/32 例) に認められた。

表10 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象 (二重盲検投与期、安全性解析対象集団)

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

例数 (%)

投与 52 週まで⁹⁾の本剤投与例における有害事象は、85.5% (53/62 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

副作用は、25.8% (16/62 例) に認められた。

表 11 2 例以上に認められた有害事象 (投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

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

例数 (%)

⁹⁾ 二重盲検投与期に本剤群であった被験者は投与開始から投与 52 週まで、二重盲検投与期にプラセボ群であり非盲検延長投与期で本剤が投与された被験者は投与 16 週以降投与 52 週までに認められた有害事象等が集計された。

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

- ・ 本剤の投与対象は IGA スコアや EASI スコア等の基準で一定以上の疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者となることから、アトピー性皮膚炎に関する適正な自覚的、他覚的重症度評価ができることが重要であり、アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療（参考：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（下表のいずれかに該当する医師）が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<医師要件>

以下のいずれかの基準を満たすこと。

【成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

- (ア) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
- (イ) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 6 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

【小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

- (ア) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
- (イ) 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む 6 年以上の臨床経験を有していること。
 - ・ 3 年以上の小児科診療の臨床研修かつ
 - ・ 3 年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修

- ・ 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- ・ 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 合併症及び副作用への対応について

- ・ 喘息等の合併する他のアレルギー性疾患を有する患者に本剤を投与する場合に、当該アレルギー性疾患を担当する医師と連携し、その疾患管理に関して指導及び支援を受ける体制が整っていること（6. 投与に際して留意すべき事項、5) 参照）。
- ・ アナフィラキシー等の使用上の注意に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の可否の判断にあたっては、以下に該当する生後6カ月以上の小児又は成人患者であることを確認する。また、小児の場合は体重5 kg以上であることをあわせて確認する。

1. アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考にアトピー性皮膚炎の確定診断がなされている患者であること。
2. 抗炎症外用薬による治療^{a)}では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性^{b)}を有する、又はステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性^{b)}を有するアトピー性皮膚炎患者であること。
 - a) アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（成人：ストロングクラス以上、小児：ミディアムクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の6カ月以上行っている。
 - b) 以下のいずれにも該当する状態。
 - IGA スコア 3 以上
 - EASI スコア 16 以上又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する場合（目安として頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上、7 歳以下の場合は 4.8 以上）
 - 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10%以上

【投与の継続にあたって】

本剤の臨床試験における有効性評価時期（投与開始後16週時点）を踏まえ、投与開始から16週間までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

なお、症状が寛解し本剤投与を一時中止した患者のアトピー性皮膚炎の再燃に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、【患者選択について】の2を満たす必要はない。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 2) アナフィラキシー (0.1%未満) が報告されている。本剤投与時には観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等の異常がみられた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 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。
- 4) 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。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。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。
- 5) 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。
- 6) ステロイド外用薬等に不耐容の患者を除き、治療開始時にはステロイド外用薬等の抗炎症外用薬及び外用保湿薬と併用して用いること。
- 7) 小児においてはミディウムクラスのステロイド外用薬で効果不十分な患者に対しては、本剤の投与を開始する前にストロングクラスのステロイド外用薬での治療も考慮すること。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
- 11) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
- 12) 自己投与の実施に当たっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者又はその保護者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。

参考文献)

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 (公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編)