

医薬薬審発 0401 第 3 号
令和 6 年 4 月 1 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

トラロキヌマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）の一部改正について

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、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供することを目的に「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

トラロキヌマブ（遺伝子組換え）製剤を既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項については、最適使用推進ガイドラインとして「トラロキヌマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎）について」（令和 5 年 3 月 14 日付け薬生薬審発 0314 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、トラロキヌマブ（遺伝子組換え）製剤の電子化された添付文書の改訂に伴い、当該最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正しましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の「最適使用推進ガイドライン」は、別添のとおりです。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。



アトピー性皮膚炎の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに （略） 対象となる医薬品：トラロキヌマブ（遺伝子組換え） （略）</p>	<p>1. はじめに （略） 対象となる医薬品：アドトラ＝ザ皮下注 150 mg シリンジ （一般名：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）） （略）</p>
<p>2. 本剤の特徴、作用機序 トラロキヌマブ（遺伝子組換え）は、Cambridge Antibody Technology 社（英国）により創製された、ヒト IL-13 に対するヒト IgG 4 モノクローナル抗体であり、IL-13 と結合し、IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する。 （略）</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 「アドトラ＝ザ皮下注 150 mg シリンジ」の有効成分であるトラロキヌマブ（遺伝子組換え）は、Cambridge Antibody Technology 社（英国）により創製された、ヒト IL-13 に対するヒト IgG 4 モノクローナル抗体であり、IL-13 と結合し、IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する。 （略）</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項 （略）</p> <p>8) 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。</p> <p><u>9) 自己投与の実施にあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。</u></p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 （略）</p> <p>8) 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。</p>

別記

公益社団法人日本医師会

日本医学会

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

日本臨床皮膚科医会

公益社団法人日本薬剤師会

一般社団法人日本病院薬剤師会

レオファーマ株式会社

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

各地方厚生局

別添

最適使用推進ガイドライン
トラロキヌマブ（遺伝子組換え）
～アトピー性皮膚炎～

令和5年3月（令和6年4月改訂）
（厚生労働省）

目次

1. はじめに	P.2
2. 本剤の特徴、作用機序	P.3
3. 臨床成績	P.4
4. 施設について	P.13
5. 投与対象となる患者	P.14
6. 投与に際して留意すべき事項	P.15

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：トラロキヌマブ（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、成人にはトラロキヌマブ（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。

製造販売業者：レオファーマ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

トラロキヌマブ（遺伝子組換え）は、Cambridge Antibody Technology 社（英国）により創製された、ヒト IL-13 に対するヒト IgG 4 モノクローナル抗体であり、IL-13 と結合し、IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する。

アトピー性皮膚炎（以下、「AD」）の病態生理には IL-4、IL-13、IL-22 等の種々のサイトカインが関与することが知られており、本剤はこのうち IL-13 に結合し、IL-13 を介したシグナル伝達経路を阻害することから、AD に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

既存治療で効果不十分な AD の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

単独投与国際共同第Ⅲ相試験 (LP0162-1325/ECZTRA1 試験)

【試験の概要】

Medium potency (日本の分類ではミディアムからストロングクラスに相当) 以上のステロイド外用薬 (以下、「TCS」) で効果不十分又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない中等症から重症の AD 患者 (目標例数 780 例 [300 mg Q2W 群 585 例、プラセボ群 195 例]) を対象に、プラセボに対する本剤単独投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ドイツ、米国等の 5 の国又は地域で実施された。

本試験は、初期投与期間 (投与 0~16 週) 及び維持投与期間 (投与 16~52 週) より構成された。

初期投与期間の用法・用量は、本剤 300 mg (初回のみ 600 mg) 又はプラセボを 2 週に 1 回 (Q2W) で 16 週間皮下投与することと設定された。維持投与期間の用法・用量は、初期投与期間において 300 mg Q2W 投与群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成した被験者は、盲検下で 300 mg Q2W 群、300 mg Q4W 群又はプラセボ群に 2 : 2 : 1 で再度無作為割り付けされ、52 週まで本剤 300 mg を Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボを Q2W で投与することとされた。初期投与期間において、プラセボ群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成した被験者は、盲検下でプラセボを Q2W で引き続き投与することとされた。投与 16 週時に IGA (0/1) 及び EASI-75 を達成しなかった被験者並びに維持投与期間中に非盲検投与への移行基準²⁾を満たした被験者は、非盲検下で投与 52 週まで本剤 300 mg を Q2W (必要に応じて TCS を使用) で投与することとされた^{3),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 1 日 2 回以上使用することとされた。試験期間中、経口抗ヒスタミン薬、皮膚感染症に対する治療薬の使用は許容されたが、その他の AD に対する治療薬の併用は禁止され、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、治験責任 (分担) 医師の判断により、救援治療⁵⁾が可能とされた。

投与 16 週時における医師による全般評価スコア (以下、「IGA スコア」) 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 (0/1) 達成率」) 及び全身の皮膚症状をスコア化した 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。

¹⁾ 地域 (北米/日本/欧州) 及び投与 16 週時の疾患重症度 (IGA スコア 0/1 又は IGA スコア 1 超) が層別因子とされた。

²⁾ 非盲検投与への移行基準は次のいずれかを満たす場合とされた。①投与 16 週時に IGA スコア 0 であった被験者が維持投与期間中に少なくとも 4 週間にわたり IGA スコア 2 以上かつ EASI-75 未達成であった場合、②投与 16 週時に IGA スコア 1 であった被験者が維持投与期間中に少なくとも 4 週間にわたり IGA スコア 3 以上かつ EASI-75 未達成であった場合、③投与 16 週時に IGA スコア 1 超であった被験者が維持投与期間中に少なくとも 4 週間にわたり EASI-75 未達成であった場合。

³⁾ 必要に応じて、病変部位に対して mild 又は moderate strength の TCS (日本の分類ではミディアムからストロングクラスに相当) 又は外用カルシニューリン阻害薬 (以下、「TCI」) の使用が許容された。

⁴⁾ 投与 16 週時に IGA (0/1) 及び EASI-75 を達成しなかった日本人被験者のみ、維持投与期間終了後さらに 16 週間 (68 週まで) 本剤投与を継続することとされた。

⁵⁾ 救援治療として、可能な限り外用薬治療のみを使用するよう努め、少なくとも 14 日間の外用薬治療を経て十分な反応が認められない被験者のみ全身治療を行うこととされた。被験者が全身性コルチコステロイド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) による救援治療を受ける場合、治験薬投与は直ちに中止することとされた。全身治療薬の最終投与から少なくとも 5 半減期が経過後、治験薬投与の再開が可能とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 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 年以上前に AD と確定診断され、Hanifin and Rajka 診断基準 (1980) に基づき AD と確認されている
- ・ スクリーニング前 1 年以内に外用薬治療で効果不十分 (medium potency [日本の分類ではミディウムからストロングクラスに相当] 以上の TCS [必要に応じて TCI を併用]) を少なくとも 28 日間若しくは添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても寛解又は低疾患活動性 [IGA スコア 2 以下] を達成・維持できていない又は全身療法の治療歴がある) であった患者、又は外用療法が重要な副作用や安全上の理由等により医学的に推奨されない
- ・ AD による病変が体表面積の 10%以上、EASI スコアが 16 以上、IGA スコアが 3 以上、及び 1 日における最大そう痒の数値評価スケール (以下、「NRS」) の週平均スコアが 4 以上の患者

【結果】

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週時における IGA (0/1)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 300 mg Q2W 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (FAS, NRI)

		300 mg Q2W 群	プラセボ群
全体集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	15.8 (95/601)	7.1 (14/197)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	8.6 [4.1, 13.1]	
	p 値 ^{b)}	0.002	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	25.0 (150/601)	12.7 (25/197)
日本人部分集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	2.1 (2/96)	0 (0/31)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	2.0 [-0.8, 4.8]	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	15.6 (15/96)	9.7 (3/31)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	5.7 [-6.9, 18.4]	

% (例数)、救援治療を受けた被験者はノンレスポonderとされた。

a) 地域 (北米/日本/欧州) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、地域 (北米/日本/欧州) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者に 52 週まで本剤 300 mg の Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボの Q2W 投与を行った際の、投与 52 週時の IGA (0/1)又は EASI-75 達成が維持できた被験者の割合は表 2 のとおりであった。

表2 長期投与时 (投与52週時) の有効性 (FAS)

	300 mg Q2W 投与例		300 mg Q4W 投与例		プラセボ投与例	
	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1)達成率	EASI-75 達成率
ECZTRA1 試験	51.3 (20/39)	59.6 (28/47)	38.9 (14/36)	49.1 (28/57)	47.4 (9/19)	33.3 (10/30)

% (例数)

初期投与期間の本剤群で投与16週時にIGA (0/1)又はEASI-75を達成し、以降、本剤をQ2W若しくはQ4W又はプラセボをQ2Wで投与された被験者

(安全性)

全投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 投与例 77.7% (468/602 例)、300 mg Q4W 投与例 69.7% (53/76 例)、非盲検投与例 (300 mg Q2W + TCS [任意]) 77.3% (435/563 例)、プラセボ投与例 78.4% (181/231 例) に認められ⁶⁾、主な事象は表3のとおりであった。

死亡は認めなかった。

重篤な有害事象は、300 mg Q2W 投与例 4.0% (24/602 例 [アトピー性皮膚炎 4 例、全身性剥脱性皮膚炎 2 例、急性左室不全、蜂巣炎、注射部位反応、喘息、高血圧性脳症、多発骨折/嵌頓膈ヘルニア、心臓副伝導路、上肢骨折、末梢動脈狭窄、自然気胸、鹿角状結石、アルコール中毒、リーシュマニア症、気管支炎、多汗症、好酸球増加症、心房細動、憩室炎各 1 例])、300 mg Q4W 投与例 3.9% (3/76 例 [自然気胸、椎間板突出、喘息/肺炎各 1 例])、非盲検投与例 4.8% (27/563 例 [急性心筋梗塞、浸潤性乳癌、アトピー性皮膚炎各 2 例、高カリウム血症、高血糖、急性心筋梗塞/大動脈弁狭窄、脱水/失神、手根管症候群、血胸、水晶体脱臼、運動失調、卵巣嚢胞破裂、蜂巣炎/静脈血栓症、潰瘍性角膜炎、肝炎、肩回旋筋腱板症候群、好酸球増加症、皮膚筋炎、蜂巣炎、肉芽腫、細菌性胃腸炎、肝障害、膀胱炎、せつ各 1 例])、プラセボ投与例 3.9% (9/231 例 [喘息 2 例、気管支炎、深部静脈血栓症、進行性高血圧、全身性剥脱性皮膚炎、変形性関節症/リウマチ性多発筋痛/変形性脊椎症、慢性閉塞性肺疾患、アトピー性皮膚炎/丹毒各 1 例]) に認められ、300 mg Q2W 投与例 7 例 (注射部位反応、喘息、全身性剥脱性皮膚炎、リーシュマニア症、気管支炎、多汗症、好酸球増加症各 1 例)、非盲検投与例 11 例 (浸潤性乳癌 2 例、蜂巣炎/静脈血栓症、潰瘍性角膜炎、肝炎、好酸球増加症、皮膚筋炎、蜂巣炎、膀胱炎、せつ、アトピー性皮膚炎各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 投与例 3.5% (21/602 例)、300 mg Q4W 投与例 1.3% (1/76 例)、非盲検投与例 3.0% (17/563 例)、プラセボ投与例 3.5% (8/231 例) に認められた。

副作用は、300 mg Q2W 投与例 34.1% (205/602 例)、300 mg Q4W 投与例 28.9% (22/76 例)、非盲検投与例 34.8% (196/563 例)、プラセボ投与例 31.6% (73/231 例) に認められた。

⁶⁾ 各有害事象は、有害事象発現直前に投与された治験薬によるものとして集計された。各投与例の定義は次のとおり。300 mg Q2W 投与例：初期投与期間の 300 mg Q2W 群の被験者及び維持投与期間の 300 mg Q2W 投与群の被験者、300 mg Q4W 投与例：維持投与期間の 300 mg Q4W 群の被験者、プラセボ投与例：初期投与期間のプラセボ群の被験者及び維持投与期間のプラセボ群の被験者、非盲検投与例：維持投与期間に非盲検下で 300 mg Q2W (必要に応じて TCS 併用) の投与を受けた被験者

表3 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 投与例 (602 例)	300 mg Q4W 投与例 (76 例)	非盲検投与例 (563 例)	プラセボ投与例 (231 例)
アトピー性皮膚炎	163 (27.1)	14 (18.4)	124 (22.0)	92 (39.8)
ウイルス性上気道感染	147 (24.4)	18 (23.7)	143 (25.4)	46 (19.9)
結膜炎	45 (7.5)	4 (5.3)	41 (7.3)	4 (1.7)
そう痒症	33 (5.5)	4 (5.3)	20 (3.6)	13 (5.6)
頭痛	32 (5.3)	2 (2.6)	22 (3.9)	13 (5.6)
注射部位反応	27 (4.5)	7 (9.2)	28 (5.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	22 (3.7)	3 (3.9)	7 (1.2)	6 (2.6)
アレルギー性結膜炎	19 (3.2)	1 (1.3)	13 (2.3)	5 (2.2)
鼻咽頭炎	15 (2.5)	3 (3.9)	5 (0.9)	4 (1.7)
喘息	15 (2.5)	1 (1.3)	5 (0.9)	3 (1.3)
疲労	15 (2.5)	0	3 (0.5)	1 (0.4)
気管支炎	13 (2.2)	7 (9.2)	14 (2.5)	8 (3.5)
咳嗽	13 (2.2)	3 (3.9)	14 (2.5)	4 (1.7)
咽頭炎	13 (2.2)	2 (2.6)	6 (1.1)	2 (0.9)
鼻炎	13 (2.2)	0	9 (1.6)	5 (2.2)
下痢	12 (2.0)	3 (3.9)	9 (1.6)	4 (1.7)
高血圧	12 (2.0)	2 (2.6)	7 (1.2)	6 (2.6)
単純ヘルペス	12 (2.0)	1 (1.3)	18 (3.2)	1 (0.4)
発熱	12 (2.0)	0	9 (1.6)	3 (1.3)
関節痛	12 (2.0)	0	7 (1.2)	4 (1.7)
不眠症	12 (2.0)	0	6 (1.1)	2 (0.9)
毛包炎	11 (1.8)	3 (3.9)	12 (2.1)	3 (1.3)
悪心	11 (1.8)	0	7 (1.2)	6 (2.6)
上気道感染	10 (1.7)	2 (2.6)	13 (2.3)	4 (1.7)
胃腸炎	10 (1.7)	2 (2.6)	12 (2.1)	5 (2.2)
リンパ節症	9 (1.5)	0	5 (0.9)	5 (2.2)
背部痛	8 (1.3)	4 (5.3)	18 (3.2)	3 (1.3)
注射部位紅斑	8 (1.3)	3 (3.9)	11 (2.0)	2 (0.9)
口腔ヘルペス	7 (1.2)	3 (3.9)	16 (2.8)	4 (1.7)
齲蝕	4 (0.7)	2 (2.6)	9 (1.6)	4 (1.7)
円形脱毛症	3 (0.5)	2 (2.6)	2 (0.4)	0
挫傷	2 (0.3)	2 (2.6)	4 (0.7)	1 (0.4)
肺炎	1 (0.2)	3 (3.9)	0	1 (0.4)
皮膚嚢腫	0	2 (2.6)	0	1 (0.4)

例数 (%)

ステロイド外用薬併用海外第Ⅲ相試験 (LP0162-1339/ECZTRA3 試験)

【試験の概要】

Medium potency（日本の分類ではミディアムからストロングクラスに相当）以上の TCS で効果不十分な中等症から重症の AD 患者（目標例数 369 例 [300 mg Q2W 群 246 例、プラセボ群 123 例]）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ、ポーランド等の 8 の国又は地域で実施された。

本試験は、初期投与期間（投与 0～16 週）及び維持投与期間（投与 16～32 週）より構成された。

初期投与期間の用法・用量は、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することと設定された。維持投与期間の用法・用量は、初期投与期間において 300 mg Q2W 投与群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成した被験者は、盲検下で 300 mg

Q2W 群又は 300 mg Q4W 群に 1 : 1 で再度無作為割り付けされ⁷⁾、32 週まで本剤 300 mg を Q2W 又は Q4W で投与することとされた。初期投与期間においてプラセボ群に割り付けられ、投与 16 週時に IGA (0/1)又は EASI-75 を達成した被験者は、盲検下でプラセボを Q2W で引き続き投与することとされた。投与 16 週時に IGA (0/1)及び EASI-75 を達成しなかった被験者は、投与群によらず、本剤 300 mg を Q2W で投与することとされた。

ベースラインの 14 日以上前から試験期間中、一定量の保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用することとされ、試験期間中、経口抗ヒスタミン薬、皮膚感染症に対する治療薬の使用は許容された。ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した時点で漸減して中止することとされた⁸⁾。また、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、治験責任 (分担) 医師の判断により、救援治療⁹⁾が可能とされた。

投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 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 年以上前に AD と確定診断され、Hanifin and Rajka 診断基準 (1980) に基づき AD と確認されている
- ・ スクリーニング前 1 年以内に外用薬治療で効果不十分 (medium potency [日本の分類ではミディウムからストロングクラスに相当] 以上の TCS [必要に応じて TCI を併用] を少なくとも 28 日間若しくは添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても寛解又は低疾患活動性 [IGA スコア 2 以下] を達成・維持できていない又は全身療法の治療歴がある) であった患者
- ・ AD による病変が体表面積の 10%以上、EASI スコアが 16 以上、IGA スコアが 3 以上、及び 1 日における最大そう痒 NRS の週平均スコアが 4 以上の患者

【結果】

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週時における IGA (0/1)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 300 mg Q2W 群との対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 300 mg Q2W 投与の優越性が検証された。

⁷⁾ 地域 (欧州/北米) 及び投与 16 週時の疾患重症度 (IGA スコア 0/1 又は IGA スコア 1 超) が層別因子とされた。

⁸⁾ 病変部位にモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%クリーム (日本の分類ではベリーストロングクラスに相当) を 1 日 1 回塗布することとされ、皮膚の薄い部位 (顔、間擦部、陰部等) 等提供された TCS の継続的な投与が安全ではないと考えられる部位では、治験責任 (分担) 医師の判断のもと、low potency の TCS (日本の分類ではウィークからストロングクラスに相当) 又は TCI の使用が許容された。

⁹⁾ 救援治療として、可能な限り併用薬とされたモメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%クリーム (日本の分類ではベリーストロングクラスに相当) よりも力価の高い TCS を使用するよう努め、少なくとも 14 日間の外用薬治療を経て十分な反応が認められない被験者のみ全身治療を行うこととされた。被験者が全身性コルチコステロイド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) による救援治療を受ける場合、治験薬投与は直ちに中止することとされた。全身治療薬の最終投与から少なくとも 5 半減期が経過後、治験薬投与の再開が可能とされた。

表4 有効性の主要評価項目の成績 (FAS, NRI)

	300 mg Q2W 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	38.9 (98/252)	26.2 (33/126)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	12.4 [2.9, 21.9]	
p 値 ^{b)}	0.015	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	56.0 (141/252)	35.7 (45/126)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	20.2 [9.8, 30.6]	
p 値 ^{b)}	<0.001	

% (例数)、救援治療を受けた被験者はノンレスポnderとされた。

a) 地域 (欧州/北米) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、地域 (欧州/北米) とベースライン時の疾患重症度 (IGA スコア 3 又は 4) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また、投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成した被験者に 32 週まで本剤 300 mg の Q2W 若しくは Q4W 又はプラセボの Q2W 投与を行った際の、投与 32 週時の IGA (0/1) 又は EASI-75 達成が維持できた被験者の割合は表 5 のとおりであった。

表5 長期投与時 (投与 32 週時) の有効性 (FAS)

	300 mg Q2W 投与例 ^{a)}		300 mg Q4W 投与例 ^{a)}		プラセボ投与例 ^{b)}	
	IGA (0/1) 達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1) 達成率	EASI-75 達成率	IGA (0/1) 達成率	EASI-75 達成率
ECZTRA3 試験	89.6 (43/48)	92.5 (62/67)	77.6 (38/49)	90.8 (59/65)	60.6 (20/33)	77.5 (31/40)

% (例数)

a) 初期投与期間の本剤群で投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成し、以降、本剤を Q2W 又は Q4W で投与された被験者

b) 初期投与期間のプラセボ群で投与 16 週時に IGA (0/1) 又は EASI-75 を達成し、以降、プラセボを投与された被験者

(安全性)

全投与期間における有害事象は、300 mg Q2W 投与例 77.0% (255/331 例)、300 mg Q4W 投与例 59.4% (41/69 例)、プラセボ投与例 76.2% (96/126 例) に認められ¹⁰⁾、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 300 mg Q2W 投与例 2.1% (7/331 例 [虫垂炎、クロストリジウム菌性胃腸炎/低血糖、靭帯断裂、胃十二指腸炎、手首関節骨折、うつ病、アナフィラキシー反応各 1 例])、プラセボ投与例 4.0% (5/126 例 [浸潤性乳管癌、帯状疱疹、気管支痙攣、感染性皮膚炎、無菌性髄膜炎各 1 例]) に認められ、300 mg Q2W 投与例 1 例 (クロストリジウム菌性胃腸炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、300 mg Q2W 投与例 2.7% (9/331 例)、300 mg Q4W 投与例 1.4% (1/69 例)、プラセボ投与例 1.6% (2/126 例) に認められた。

副作用は 300 mg Q2W 投与例 47.4% (157/331 例)、300 mg Q4W 投与例 23.2% (16/69 例)、プラセボ投与例 30.2% (38/126 例) に認められた。

¹⁰⁾ 各有害事象は、有害事象発現直前に投与された治験薬によるものとして集計された。各投与例の定義は次のとおり。300 mg Q2W 投与例：初期投与期間の 300 mg Q2W 群の被験者及び維持投与期間の 300 mg Q2W 投与群の被験者、300 mg Q4W 投与例：維持投与期間の 300 mg Q4W 群の被験者、プラセボ投与例：初期投与期間のプラセボ群の被験者及び維持投与期間のプラセボ群の被験者

表6 いずれかの群で2%以上認められた有害事象（全投与期間、安全性解析対象集団）

事象名	300 mg Q2W 投与例 (331 例)	300 mg Q4W 投与例 (69 例)	プラセボ投与例 (126 例)
ウイルス性上気道感染	80 (24.2)	9 (13.0)	20 (15.9)
結膜炎	37 (11.2)	0	5 (4.0)
頭痛	32 (9.7)	5 (7.2)	6 (4.8)
上気道感染	32 (9.7)	3 (4.3)	8 (6.3)
注射部位反応	24 (7.3)	4 (5.8)	0
アトピー性皮膚炎	19 (5.7)	1 (1.4)	12 (9.5)
下痢	15 (4.5)	1 (1.4)	4 (3.2)
咳嗽	13 (3.9)	2 (2.9)	3 (2.4)
口腔ヘルペス	12 (3.6)	4 (5.8)	1 (0.8)
疲労	10 (3.0)	0	4 (3.2)
アレルギー性結膜炎	9 (2.7)	1 (1.4)	2 (1.6)
副鼻腔炎	9 (2.7)	1 (1.4)	2 (1.6)
口腔咽喉痛	9 (2.7)	1 (1.4)	2 (1.6)
単純ヘルペス	9 (2.7)	0	3 (2.4)
腹痛	9 (2.7)	0	1 (0.8)
気管支炎	8 (2.4)	2 (2.9)	2 (1.6)
喘息	8 (2.4)	0	5 (4.0)
インフルエンザ	8 (2.4)	0	2 (1.6)
悪心	7 (2.1)	4 (5.8)	1 (0.8)
眼そう痒症	7 (2.1)	0	0
注射部位疼痛	7 (2.1)	0	0
胃腸炎	6 (1.8)	2 (2.9)	1 (0.8)
高血圧	6 (1.8)	2 (2.9)	1 (0.8)
鼻炎	6 (1.8)	0	4 (3.2)
歯痛	5 (1.5)	0	3 (2.4)
浮動性めまい	4 (1.2)	2 (2.9)	0
そう痒症	4 (1.2)	1 (1.4)	3 (2.4)
季節性アレルギー	3 (0.9)	3 (4.3)	1 (0.8)
消化不良	3 (0.9)	2 (2.9)	0
末梢性浮腫	3 (0.9)	0	3 (2.4)
感染性皮膚炎	2 (0.6)	0	6 (4.8)
不適切な薬剤投与計画	0	2 (2.9)	1 (0.8)
蛋白尿	0	2 (2.9)	0
爪囲炎	0	0	3 (2.4)

例数 (%)

ステロイド外用薬併用国内第Ⅲ相試験（LP0162-1343/ECZTRA8 試験）

【試験の概要】

Medium potency（日本の分類ではミディアムからストロングクラスに相当）以上の TCS で効果不十分な中等症から重症の日本人 AD 患者（目標例数 100 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実施された。

用法・用量は、本剤 300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを Q2W で 16 週間皮下投与することと設定された。ベースラインの 14 日以上前から試験期間中、一定量の保湿外用薬を 1 日 2 回以上使用することとされ、試験期間中、経口抗ヒスタミン薬、皮膚感染症に対する治療薬の使用は許容された。ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した時点で漸減して中止することとされた⁸⁾。また、耐え難い症状等、医学的に必要な場合には、治験責任（分担）医師の判断により、救援治療⁹⁾が可能とされた。

投与 16 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 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年以上前にADと確定診断され、Hanifin and Rajka 診断基準(1980)に基づきADと確認されている
- ・ スクリーニング前1年以内に外用薬治療で効果不十分 (medium potency [日本の分類ではミディアムからストロングクラスに相当] 以上のTCS [必要に応じてTCIを併用] を少なくとも28日間若しくは添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても寛解又は低疾患活動性 [IGAスコア2以下] を達成・維持できていない又は全身療法の治療歴がある) であった患者
- ・ ADによる病変が体表面積の10%以上、EASIスコアが16以上、IGAスコアが3以上、及び1日における最大そう痒NRSの週平均スコアが4以上の患者

【結果】

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与16週時におけるIGA (0/1)達成率及びEASI-75達成率は表7のとおりであった。

表7 有効性の主要評価項目の成績 (FAS, NRI)

	300 mg Q2W 群	プラセボ群
投与16週時におけるIGA (0/1)達成率	32.1 (17/53)	26.4 (14/53)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	5.7 [-11.2, 22.5]	
投与16週時におけるEASI-75達成率	71.7 (38/53)	56.6 (30/53)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	15.1 [-2.9, 33.0]	

% (例数)、救援治療を受けた被験者はノンレスポnderとされた。

a) ベースライン時の疾患重症度 (IGAスコア3又は4) を層別因子としたMantel-Haenszel法

(安全性)

有害事象は、300 mg Q2W 群 71.7% (38/53 例)、プラセボ群 64.2% (34/53 例) に認められ、主な事象は表8のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は300 mg Q2W 群 26.4% (14/53 例)、プラセボ群 15.1% (8/53 例) に認められた。

表8 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	300 mg Q2W 群 (53 例)	プラセボ群 (53 例)
ざ瘡	6 (11.3)	4 (7.5)
注射部位反応	5 (9.4)	0
上咽頭炎	3 (5.7)	5 (9.4)
注射部位紅斑	3 (5.7)	0
発熱	3 (5.7)	0
季節性アレルギー	3 (5.7)	0
蕁麻疹	2 (3.8)	2 (3.8)
便秘	2 (3.8)	1 (1.9)
背部痛	2 (3.8)	1 (1.9)
胃炎	2 (3.8)	0
麦粒腫	2 (3.8)	0
蜂巣炎	1 (1.9)	2 (3.8)
アトピー性皮膚炎	0	2 (3.8)
失神寸前の状態	0	2 (3.8)

例数 (%)

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（以下の〈医師要件〉参照）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。

- (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、そのうち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。
- 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義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 副作用への対応について

アナフィラキシー等の重篤な過敏症等の添付文書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】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する成人の患者であることを確認する。

- 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。
- 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。
 - 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(ストロングクラス以上)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(目安として頭頸部のEASI スコアが2.4以上)
 - ・ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合が10%以上

【投与の継続にあたって】

投与開始から16週後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、投与中は定期的に効果を確認すること。

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) アナフィラキシー等の重篤な過敏症が報告されている。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) 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。本剤はIL-13を阻害することにより2型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 長期ステロイド内服療法を受けている患者において、本剤投与開始後に経口ステロイドを急に中止しないこと。経口ステロイドの減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 自己投与の実施にあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患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)