

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2022年12月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87449

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト抗ヒトIL-13モノクローナル抗体

薬価基準未収載

アドトラザ[®] 皮下注150mgシリンジAdtralza[®] S.C. Injection トラロキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品*

*注意 医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品： 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ中（1 mL）中トラロキヌマブ（遺伝子組換え）150 mgを含有
一般名	和名：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Tralokinumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年12月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：レオ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	レオ ファーマ株式会社 カスタマーコールセンター 電話：0120-89-0056 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日を除く）

本IFは2022年12月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V-5. 臨床成績」や「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱

いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	56
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	56
2. 薬理作用	56
VII. 薬物動態に関する項目	70
1. 血中濃度の推移	70
2. 薬物速度論的パラメータ	71
3. 母集団（ポピュレーション）解析	72
4. 吸収	73
5. 分布	73
6. 代謝	73
7. 排泄	74
8. トランスポーターに関する情報	74
9. 透析等による除去率	74
10. 特定の背景を有する患者	74
11. その他	74
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	75
1. 警告内容とその理由	75
2. 禁忌内容とその理由	75

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	75
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	75
5. 重要な基本的注意とその理由	75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	75
7. 相互作用	77
8. 副作用	77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	79
10. 過量投与	79
11. 適用上の注意	79
12. その他の注意	79
IX. 非臨床試験に関する項目	80
1. 薬理試験	80
2. 毒性試験	82
X. 管理的事項に関する項目	87
1. 規制区分	87
2. 有効期間	87
3. 包装状態での貯法	87
4. 取扱い上の注意	87
5. 患者向け資材	87
6. 同一成分・同効薬	87
7. 国際誕生年月日	87
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	88
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	88
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	88
11. 再審査期間	88
12. 投薬期間制限に関する情報	88
13. 各種コード	88
14. 保険給付上の注意	88
XI. 文献	89
1. 引用文献	89
2. その他の参考文献	90
XII. 参考資料	91
1. 主な外国での発売状況	91
2. 海外における臨床支援情報	92
XIII. 備考	95
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	95
2. その他の関連資料	95

略語表

略語	略語内容
AD	アトピー性皮膚炎
ADA	抗薬物抗体
ADCC	抗体依存性細胞傷害
AHR	気道過敏
ANOVA	分散分析
AUC	血漿中濃度・時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	投与後0時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
BAL	気管支肺胞洗浄
BMI	体格指数
BSA	体表面積
BSMC	気管支平滑筋細胞
CAT-001	アイソタイプコントロール抗体
CAT-251	アイソタイプコントロール抗体
CAT-354	トラロキヌマブ
CCDS	企業中核データシート
CCL	CCケモカインリガンド
CDC	補体依存性細胞傷害
CI	信頼区間
CL	クリアランス
C _{max}	投与後の最高血漿中濃度
CTR	治験総括報告書
C _{trough}	(血清中) トラフ濃度
DEFB	β-ディフェンシン
DLQI	皮膚の状態に関するアンケート
DPP4	ジペプチジルペプチターゼ4
EASI	湿疹面積・重症度指数
EASI-50/75	50%/75%以上のEASIスコア低下
ECG	心電図
eGFR	推算糸球体濾過量
ELISA	酵素免疫測定
ELOVL	極長鎖脂肪酸延長酵素
FcγR	Fcガンマ受容体
FLG	フィラグリン
HDLM-2	ホジキンリンパ腫由来細胞株
HR	心拍数
HUVEC	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	50%抑制濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
Ig	免疫グロブリン
IGA	医師による包括的な評価

略語表

略語	略語内容
IGA0/1	IGAスケールで「病変なし」又は「ほぼ病変なし」のスコア
IL	インターロイキン
IL-13R	インターロイキン-13受容体
IPF	特発性肺線維症
K_a	吸収速度定数
KLH	キーホール リンペット ヘモシアニン
LDH	乳酸脱水素酵素
LOCF	最終観測値延長法
LOR	ロリクリン
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MMRM	反復測定混合モデル
NHLF	正常ヒト肺線維芽細胞
NLME	非線形混合効果
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
NRS	数値評価スケール
NS0	マウスミエローマ
NTRK1	TrkAをコードする遺伝子
OCS	経口ステロイド薬
PAS	過ヨウ素酸シッフ
PBMC	末梢血単核細胞
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PC ₃₀	肺抵抗をベースラインから30%増加させるのに必要なヒスタミンの用量
PD	薬力学
PDE4	ホスホジエステラーゼ4
Penh	気道収縮の指標
PK	薬物動態
POSTN	ペリオスチン
PopPK	母集団薬物動態
Q	四分位値
Q2W	2週間隔
Q4W	4週間隔
QTcB	Bazett法により補正したQT間隔
QTcF	Fridericia法により補正したQT間隔
R _L	肺抵抗
SAE	重篤な有害事象
SCORAD	アトピー性皮膚炎評価スコア
SCORAD-50/75	50%/75%以上のSCORADスコア低下
SE	標準誤差
$t_{1/2}$	終末相消失半減期

略語表

略語	略語内容
TCl	外用カルシニューリン阻害剤
TCS	ステロイド外用剤
Tdap	破傷風・ジフテリア・無菌性百日咳の3種混合ワクチン
TDAR	T細胞依存性抗体産生
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象
TF-1	ヒト赤白血病細胞株
TGF	腫瘍増殖因子
Th	ヘルパーT
t_{\max}	最高濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
TrkA	神経成長因子受容体
UC	潰瘍性大腸炎
VCAM	血管細胞接着分子

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトピー性皮膚炎（AD：Atopic dermatitis）は一般的な炎症性皮膚疾患であり、通常小児期に発症するものの成人での有病率も高く、ADを有する成人の約4人に1人は成人期に発症したと報告されている¹⁾。近年、インターロイキン-13（IL-13）が末梢での炎症を誘導する重要な2型サイトカインであることが明らかになった。IL-13は局所的に過剰発現し、炎症性細胞の動員、皮膚微生物叢の変化、表皮バリア機能の低下などに大きな影響を与える²⁾。したがって、ADの根本的な病態に関係する2型炎症反応において重要な役割をはたすIL-13を標的とすることで、皮膚のバリア機能を回復させ、炎症、痒み及び皮膚肥厚を軽減することが期待される。

アドトラザーザ® [一般名：トラロキシマブ（遺伝子組換え）] は、ヒト免疫グロブリン（Ig：immunoglobulin）G4モノクローナル抗体であり、IL-13と結合することでその受容体との相互作用を阻害し、ADの主要な進行要因を特異的に阻害すると考えられている。

アドトラザーザ®は単剤またはステロイド外用薬（TCS：topical corticosteroid）との併用で、全身療法が適用となる中等度から重度の成人AD患者に対する治療薬として開発された。主要な第Ⅲ相臨床試験3試験（ECZTRA1、2及び3試験）により、アドトラザーザ®の有効性及び安全性が検討された。また、国内第Ⅲ相臨床試験（ECZTRA8試験）において、日本人AD患者に対する本剤とTCSとの併用についての有効性及び安全性が検討された。

以上の結果に基づき、アドトラザーザ®は中等度から重度のADの治療薬として、海外においては先行して2021年6月に欧州経済地域及び英国、2021年10月にカナダ、2021年11月にアラブ首長国連邦、2021年12月に米国、2022年2月にスイスで承認を取得した（2022年8月時点）。本邦では、2022年12月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の効能又は効果で承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) アドトラザーザ®は、IL-13と結合することでその受容体との相互作用を阻害し、ADの主要な進行要因を特異的に阻害する、IgG4モノクローナル抗体製剤である。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) 中等度から重度の成人AD患者を対象とした主要第Ⅲ相臨床試験（ECZTRA1、2及び3試験）において、アドトラザーザ®単剤投与またはステロイド外用薬との併用投与により、主要評価項目である16週時のIGA 0/1達成率^{※1}及びEASI-75達成率^{※2}によって評価された重症度に改善が認められた。

※1 IGAスコアが0（消失）または1（ほぼ消失）を達成した患者の割合

※2 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

（「V-5. (4) 1）有効性検証試験①国際共同第Ⅲ相単剤投与試験

「ECZTRA 1試験（LP0162-1325試験）」、

「V-5. (4) 1）有効性検証試験②海外第Ⅲ相単剤投与試験

「ECZTRA 2試験（LP0162-1326試験）」、

「V-5. (4) 1）有効性検証試験③海外第Ⅲ相併用投与試験

「ECZTRA 3試験（LP0162-1339試験）」の項参照）

(3) 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、2 回目以降は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 重大な副作用として、重篤な過敏症が報告されている。また、主な副作用として、上気道感染（上咽頭炎、咽頭炎を含む）、結膜炎、注射部位反応（紅斑、疼痛、腫脹等）、好酸球増加症、アレルギー性結膜炎及び角膜炎が報告されている。（承認時）

* 添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は、針刺し損傷防止装置付きプレフィルドシリンジ（コンビネーション製品）である。

（「IV-1. (1) 剤形の区別」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	策定中	
保険適用上の留意事項通知		

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

（「I-6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な過敏症	重篤な感染症 免疫原性 悪性腫瘍	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動
市販直後調査		市販直後調査による情報提供
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）		
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アドトラザーザ®皮下注 150 mg シリンジ

(2) 洋名

Adtralza® S.C. Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トラロキヌマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tralokinumab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

モノクローナル抗体 (ヒト型) : -mab (-umab)

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

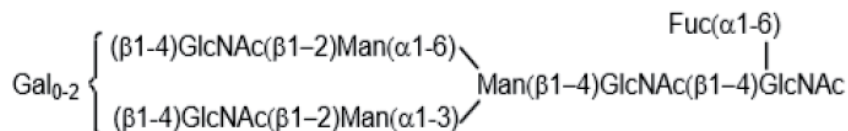
```
SYVLTQPPSV SVAPGKTARI TCGGNIIGSK LVHWYQQKPG QAPVLVIYDD
GDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DTGSDPVVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS
```

H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGLSWVRQA PGQGLEWMGW
ISANNGDTNY GQEFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDS
SSSWARWFFD LWGRGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT
KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIKTISK AKGQPREPQV
YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVN HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
```

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N299：糖鎖結合；H 鎖 K449：部分的プロセッシング
L 鎖 C213-H 鎖 C136、H 鎖 C228-H 鎖 C228、H 鎖 C231-H 鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₃₈₆H₉₈₃₂N₁₇₀₀O₂₀₁₆S₄₄（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖 C₂₁₉₃H₃₃₆₇N₅₈₃O₆₈₄S₁₇

L 鎖 C₁₀₀₀H₁₅₅₃N₂₆₇O₃₂₄S₅

分子量：約 147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

トラロキヌマブは、ヒトインターロイキン-13 に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。トラロキヌマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。トラロキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：CAT-354 及び LP0162

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～黄色の澄明又は乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.0～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保管期間	結果
長期保存試験	-40°C	プラスチック バック	60 カ月	規格内
加速試験	25°C/60%RH		3 カ月	規格内
苛酷試験	40°C/75%RH		3 カ月	経時的に変化を認めた (規格外)

試験項目：性状、pH、含量、純度試験、生物活性等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法、ラテラルフロー法

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤（針付きガラス製シリンジに充填・施栓）

本剤を針付きガラス製シリンジに充填・施栓した単回使用の注射剤で、針刺し損傷防止装置付きプレフィルドシリンジである。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状・剤形	無色～黄色の澄明又は乳白光を呈する液（注射剤）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.0～5.8

浸透圧比：約 0.9（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アドトラザ®皮下注 150 mg シリンジ	
成分	1 シリンジ (1 mL) 中の分量	
有効成分	トラロキヌマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	150 mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	6 mg
	氷酢酸	0.3 mg
	塩化ナトリウム	5 mg
	ポリソルベート 80	0.1 mg

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

バイオアッセイ法

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保管期間	結果
長期保存試験	5°C	針付きガラス製 シリンジ	36 カ月	規格内
加速試験	25°C/60%RH		6 カ月	規格内
	30°C/65%RH		3 カ月	規格内
苛酷試験	40°C/75%RH		3 カ月	1 カ月目まで規格 に適合
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	針付きガラス製 シリンジ	—	光に不安定 であった
		針付きガラス製 シリンジ/二次 包装 (紙箱)	—	規格内

試験項目：性状、pH、含量、純度試験、生物活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「X-4. 取扱い上の注意」の項参照

(2) 包装

150 mg/1 mL×2 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

構成部品	材質
シリンジ	ガラス
針 (27G)	ステンレス鋼
プランジャーストッパー	ブROMOブチルエラストマー (FluroTec コーティング)
針キャップ	内側：熱可逆性エラストマー 外側：ポリプロピレン
フィンガーグリップ	ポリカーボネート
針ガード本体	本体、シリンジホルダー：ポリカーボネート スプリング (バネ)：ステンレス鋼
プランジャーロッド	ポリカーボネート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。[17.1.1、17.1.2、17.1.3 参照]

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

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

<解説>

5.1 本剤の治療対象となる患者層について AD 患者を対象とした臨床試験において設定した選択基準等を考慮して設定した。

5.2 及び 5.3

アトピー性皮膚炎の診療ガイドラインを参考に、本剤投与時に適正に併用薬が使用されるよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第 II b 相用量設定試験（D2213C00001 試験）では、TCS 併用下、本剤 45 mg、150 mg 又は 300 mg Q2W をプラセボ Q2W と比較した。プラセボ+TCS 群に比べ、本剤 150 mg+TCS 群及び本剤 300 mg+TCS 群では、投与 12 週時点で EASI スコアのベースラインからの平均変化に、統計的に有意な差が認められた [p<0.05、反復測定混合モデル (MMRM)]。IGA0/1 達成率は用量依存的に増加し、本剤 300 mg+TCS 群とプラセボ+TCS 群との間で最も大きな差が認められた。3 用量の安全性プロファイルはいずれも許容可能であり、安全性に明らかな用量-反応相関はなかった。

これらの結果に基づき、本剤 300 mg Q2W を第 III 相試験の用法及び用量に選択した。

なお第 III 相試験において、本剤の全身濃度が短時間で定常状態に到達できるよう、投与初日に 600 mg の負荷投与を行った。

第 III 相単剤投与試験（ECZTRA 1 試験、ECZTRA 2 試験）及び第 III 相併用投与試験（ECZTRA 3 試験及び ECZTRA 8 試験）では、初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与した。投与 16 週時点での主要評価項目（IGA0/1 及び EASI-75）において、プラセボ群に対する本剤の優越性が確認された。ECZTRA 8 試験における TCS 併用時の投与 16 週時の有効性は、ECZTRA 3 試験で認められた有効性と一貫していた。ECZTRA 1 試験、ECZTRA 2 試験及び ECZTRA 3 試験のいずれにおいても、投与 16 週時にクリニカルレスポンスが得られた患者は、投与終了時にも有効性が維持された。ECZTRA 1 試験から ECZTEND 試験に移行し、最長 104 週まで投与を継続した日本人患者では、本剤

Q2W と TCS（任意）を長期にわたって投与しても、本剤の有効性は維持された。母集団薬物動態（PopPK）解析*の結果、体重は有意な共変量として特定されたが、有効性に顕著な影響を及ぼすものではないことから、体重による投与量の調節は必要ないと判断された。

本剤の主要安全性評価は AD プール（ECZTRA 1 試験、ECZTRA 2 試験、ECZTRA 3 試験、ECZTRA 5 試験及び D2213C00001 試験）の 16 週の初期投与期間の結果に基づくが、単剤投与プール（ECZTRA 1 試験、ECZTRA 2 試験）及び併用投与試験（ECZTRA 3 試験）における安全性成績からも裏付けられた。単剤投与時と TCS 併用投与時の 16 週の初期投与期間の安全性プロファイルは同様であった。ECZTRA 8 試験では、ECZTRA 3 の初期投与期間と比べて注射部位反応がわずかに高かったが、AE 発現頻度は ECZTRA 3 試験と同程度であり、忍容性は良好であった。TCS 併用の有無によらず、16 週から 52 週までの維持投与期間の安全性は、初期投与期間と同様であり、Q2W で長期投与時の安全性は許容可能であった。また、J-ECZTEND において、ECZTRA 1 試験で得られた 52 週間投与時の日本人患者の安全性は、最長 104 週間まで継続投与しても維持された。

以上の成績に基づき、本剤を臨床使用する際に推奨される用法及び用量は、「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。」と設定した。

* 年齢、性別、体重、体格指数（BMI）、人種、民族、地域、AD の重症度、AD 罹病期間、AD 発症時の年齢、全身性 AD 治療薬の使用歴、免疫抑制剤の使用歴及び関連するアトピー性疾患の既往歴（喘息、食物アレルギー、及び花粉症）

（「V-5. (3) 用量反応探索試験」、「V-5. (4) 検証的試験」、
「VII-3. (2) 2) 負荷用量の影響」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

<解説>

7.1 漫然と投与することの無いよう、治療反応の確認を適切に行い、治療の継続を検討する必要があるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象被験者 全投与例数[日本人例数] (各群投与例数[日本人例数])	概要 (試験目的)
評価資料：健康被験者／AD 患者を対象とした臨床試験			
MI-CP224 米国	第 I 相 無作為化、プラセボ 対照、並行群間、単 盲検 単回漸増投与	日本人健康成人（30 例）： プラセボ（6 例） 本剤（24 例）： 150 mg（8 例） 300 mg（8 例） 600 mg（8 例）	本剤（150 mg、 300 mg及び600 mg） を皮下投与した時の安 全性、忍容性、PK及び 免疫原性を評価する
CAT-354-0703 米国	第 I 相 無作為化、非盲検、 並行群間 単回投与	健康成人男性（30 例）： 本剤： 150 mg、静脈内（10 例） 150 mg、皮下（10 例） 300 mg、皮下（10 例）	本剤（150 mg 及び 300 mg）を皮下投与と 本剤（150 mg）を静脈 内投与した時のバイオ アベイラビリティの比 較、PK、安全性及び忍 容性を評価する
D2213C00001 日本及び海外 6 カ国	第 II b 相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投 与、TCS 併用投与 12 週間投与	中等度から重度の AD 成人患 者（204 例 [日本人 25 例]）： プラセボ Q2W+TCS（51 例 [日本人 6 例]） 本剤： 45 mg Q2W+TCS（50 例[日 本人 6 例]） 150 mg Q2W+TCS（51 例 [日本人 6 例]） 300 mg Q2W+TCS（52 例 [日本人 7 例]）	本剤（45 mg、150 mg 及び 300 mg）を皮下 投与した時の有効性、 安全性及び忍容性をプ ラセボと比較して評価 する
ECZTRA 1 (LP0162-1325) 日本及び海外 5 カ国	第 III 相 <u>初期投与</u> 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 反復投与、単剤投与 16 週間投与 <u>維持投与及び非盲検 投与</u> ^{*1} +36 週間投与（全体 の期間：52 週間、最 終投与：投与 50 週）（一部の日本人： 全体の期間：68 週 間、最終投与：投与 66 週間）	<u>初期投与</u> 中等度から重度の AD 成人患 者（798 例 [日本人 127 例]）： プラセボ Q2W （196 例 [日本人 31 例]） 本剤 300 mg Q2W ^{*2} （602 例 [日本人 96 例]） <u>維持投与</u> プラセボ Q2W のレスポnda ー ^{*3} （29 例 [日本人 6 例]） 本剤のレスポnda ー ^{*3} （179 例 [日本人 33 例]）： 300 mg Q2W （68 例 [日本人 11 例]） 300 mg Q4W （76 例 [日本人 16 例]） プラセボ Q2W （35 例 [日本人 6 例]） <u>非盲検投与</u> 本剤 300 mg Q2W （563 例 [日本人 89 例]） （任意で TCS を併用）	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性及び 忍容性をプラセボと比 較して評価する
ECZTRA 2 (LP0162-1326) 海外 9 カ国	第 III 相 <u>初期投与</u> 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、	<u>初期投与</u> 中等度から重度の AD 成人患 者（792 例）： プラセボ Q2W（200 例）	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性及び 忍容性をプラセボと比 較して評価する

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象被験者 全投与例数[日本人例数] (各群投与例数[日本人例数])	概要 (試験目的)
	反復投与、単剤投与 16 週間投与 <u>維持投与及び非盲検投与</u> ^{*1} +36 週間投与（全体の期間：52 週間、最終投与：投与 50 週）	本剤 300 mg Q2W ^{*2} (592 例) <u>維持投与</u> プラセボ Q2W のレスポンドー ^{*3} (31 例) 本剤のレスポンドー ^{*3} (226 例)： 300 mg Q2W (91 例) 300 mg Q4W (89 例) プラセボ Q2W (46 例) <u>非盲検投与</u> 本剤 300 mg Q2W (558 例) (任意で TCS を併用)	
ECZTRA 3 (LP0162-1339) 海外 8 カ国	第Ⅲ相 <u>初期投与</u> 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、TCS 併用投与 <u>16 週間投与</u> <u>継続投与</u> +16 週間（全体の期間：32 週間、最終投与：投与 30 週）	<u>初期投与</u> 中等度から重度の AD 成人患者 (378 例)： プラセボ Q2W+TCS (126 例) 本剤 300 mg Q2W ^{*2} +TCS (252 例) <u>維持投与</u> プラセボ Q2W+TCS のレスポンドー ^{*3} (41 例) 本剤+TCS のレスポンドー ^{*3} (138 例)： 300 mg Q2W+TCS (69 例) 300 mg Q4W+TCS (69 例) ノンレスポンドー ^{*3} (174 例)： 300 mg Q2W+TCS (174 例)	TCS 併用投与下に本剤を皮下投与した時の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する
ECZTRA 8 (LP0162-1343) 日本	第Ⅲ相 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、TCS 併用投与 16 週間	中等度から重度の日本人 AD 成人患者 (106 例)： プラセボ Q2W+TCS (53 例) 本剤 300 mg Q2W ^{*2} +TCS (53 例)	TCS 併用投与下に本剤を皮下投与した時の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する
J-ECZTEND (LP0162-1337) 日本	第Ⅲ相 非盲検、単群、多施設共同、長期継続投与試験、TCS 又は TCI 併用投与、在宅注射 実施中	過去の本剤の治験 (ECZTRA1) に参加した日本人 AD 患者 (86 例：中間報告 (治験担当医師の判断で TCS 又は TCI を併用)	本剤を皮下投与した時の長期安全性及び有効性を評価する
参考資料：健康被験者／AD 患者を対象とした臨床試験			
D2210C00011 米国	第Ⅰ相 無作為化、非盲検、評価者盲検、並行群間 単回投与	健康成人 (60 例)： 本剤 (60 例)： 1 mL (150 mg) 製剤を 6 mL/分の速度で 2 回 (15 例) 2 mL (300 mg) 製剤を 12 mL/分の速度で 1 回 (15 例) 2 mL (300 mg) 製剤を	本剤 2 mL 製剤を異なる速度で単回皮下投与した時の PK、忍容性、安全性、免疫原性を評価する

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象被験者 全投与例数[日本人例数] (各群投与例数[日本人例数])	概要 (試験目的)
		2 mL/分の速度で1回 (15例) 2 mL (300 mg) 製剤を 0.167 mL/分の速度で1回 (15例)	
ECZTRA 5 (LP0162-1341) 海外 2カ国	第II相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 反復投与、単剤投与 主要評価項目の評価 のため投与投与 12 週に Tdap 及び髄膜 炎菌ワクチンを単回 筋肉内接種 16 週間 (最終投与： 投与 14 週)	中等度から重度の AD 成人患 者 (214 例)： プラセボ Q2W (107 例) 本剤 300 mg Q2W ^{**2} (107 例)	本剤を皮下投与した時 のワクチン応答、本剤 の有効性、安全性及び 忍容性をプラセボと比 較して評価する
参考資料：喘息患者を対象とした臨床試験			
CAT-354-0602 英国	第I相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 反復投与 12 週間 (3 回投与、 最終投与：投与 8 週)	軽症から中等症の喘息成人 (23 例)： プラセボ Q4W (4 例) 本剤 (19 例)： 1.0 mg/kg Q4W (8 例) 5.0 mg/kg Q4W (8 例) 10 mg/kg Q4W (3 例)	本剤を反復静脈内投与 した時の PK、安全性 及び忍容性を検討する
CD-RI-CAT-354-1054 ポーランド	第I相 非盲検 単回投与	喘息青少年患者 (20 例)： 本剤 300 mg (20 例)	本剤 300 mg 単回皮下 投与した時の PK、安 全性、忍容性及び免疫 原性を評価する
CAT-354-0401 英国	第I相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 用量漸増 単回投与	軽症喘息成人男性 (34 例)： プラセボ (6 例) 本剤 (28 例)： 0.1 mg/kg (3 例) 0.3 mg/kg (5 例) 1.0 mg/kg (5 例) 3.0 mg/kg (5 例) 10 mg/kg (5 例) 30 mg/kg (5 例)	本剤を単回漸増静脈内 投与した時の忍容性、 予備的 PK 及び予備的 PD を評価する
D2210C00007 (STRATOS 1) 海外 14カ国	第III相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投与 52 週間投与 Q2W：(26 回投与、 最終投与：投与 50 週) Q4W：(13 回投与、 最終投与：投与 48 週)	喘息成人及び青少年患者 (1,202 例)： プラセボ Q2W または Q4W (400 例) 本剤 (802 例)： 300 mg Q2W (398 例) 300 mg Q4W (404 例)	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性、忍 容性、PK 及び免疫原 性をプラセボと比較し て評価する
D2210C00008 (STRATOS 2) 日本及び海外 13カ国	第III相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投与 52 週間 (26 回投 与、最終投与：投与 50 週)	喘息成人及び青少年患者 (849 例)： プラセボ Q2W (422 例 [日 本人 14 例]) 本剤 300 mg Q2W (427 例 [日本人 15 例])	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性、忍 容性、PK 及び免疫原 性をプラセボと比較し て評価する

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象被験者 全投与例数[日本人例数] (各群投与例数[日本人例数])	概要 (試験目的)
CD-RI-CAT-354-1049 (D2210L00001) 日本及び海外 15 カ国	第Ⅱb相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投与 コホート1：52週間 (26回投与、最終投 与：投与51週) コホート2：52週間 (16回投与、最終投 与：投与49週)	重症喘息成人患者(452 例)： コホート1： プラセボ Q2W (76例 [日本 人12例]) 本剤 300 mg Q2W (150例 [日本人21例]) コホート2： プラセボ Q2W (12週) + Q4W (40週) (75例 [日本 人11例]) 本剤 300mg Q2W (12週) + Q4W (40週) (151例 [日 本人20例])	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性、忍 容性、PK及び免疫原 性をプラセボと比較し て評価する
MI-CP199 海外 5 カ国	第Ⅱa相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投与 14週間(7回投与、 最終投与：投与12 週)	中等症から重症の持続性喘息 成人患者(193例)： プラセボ Q2W (47例) 本剤(146例)： 150 mg Q2W (47例) 300 mg Q2W (51例) 600 mg Q2W (48例)	本剤(150 mg、 300 mg及び600 mg) を皮下投与した時の有 効性、安全性、忍容 性、PK及び免疫原性 をプラセボと比較して 評価する
CAT-354-0603 海外 5 カ国	第Ⅱa相 無作為化、層別化 (ADの状態)、二重 盲検、プラセボ対 照、並行群間、反復 投与 12週間[3回投与 (第0、28及び56 日)、最終投与：投与 8週]	(難治性)喘息成人患者(13 例)： プラセボ Q4W (3例) 本剤(10例)： 1.0 mg/kg Q4W (2例) 5.0 mg/kg Q4W (4例) 10 mg/kg Q4W (4例)	本剤を静脈内投与した 時の有効性、安全性、 忍容性、PK/PD及び免 疫原性をプラセボと比 較して評価する
D2210C00013 (TROPOS) 海外 7 カ国	第Ⅲ相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投与 40週間(20回投 与、最終投与：投与 38週)	中用量から高用量 OCS 依存 性喘息成人及び青少年患者 (140例)： プラセボ Q2W (70例) 本剤 300 mg Q2W (70例)	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性、忍 容性、PK及び免疫原 性をプラセボと比較し て評価する
D2210C00014 (MESOS) 海外 3 カ国	第Ⅱ相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投与 12週間(6回投与、 最終投与：投与10 週)	喘息成人患者(79例)： プラセボ Q2W (40例) 本剤 300 mg Q2W (39例)	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性、忍 容性、PK及び免疫原 性をプラセボと比較し て評価する
D2210C00029 日本	第Ⅲ相 非盲検、反復投与 52週間(26回投 与、最終投与：投与 50週)	喘息成人及び青少年日本人患 者(28例)： 本剤 300 mg Q2W (28例)	本剤を皮下投与した時 の安全性、忍容性、有 効性、PK及び免疫原 性をプラセボと比較し て評価する
参考資料：UC患者を対象とした臨床試験			
D2211C00001 海外 6 カ国	第Ⅱb相 無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群 間、反復投与 12週間(7回投与、最 終投与：投与12週)	中等症から重症のUC成人患 者(110例)： プラセボ Q2W (55例) 本剤 300 mg Q2W (55例)	本剤を皮下投与した時 の有効性、安全性、忍 容性、PK及び免疫原 性をプラセボと比較し て評価する

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象被験者 全投与例数[日本人例数] (各群投与例数[日本人例数])	概要 (試験目的)
参考資料：IPF 患者を対象とした臨床試験			
D2212C00002 日本	第Ⅱ相 無作為化、コホート 内二重盲検、用量漸 増、プラセボ対照、 反復投与 24 週間（7 回投与、 最終投与：投与 24 週）	軽症から中等症の IPF 日本人 成人患者（20 例）： プラセボ Q4W（4 例） 本剤（16 例）： 400 mg Q4W（8 例） 800 mg Q4W（8 例）	本剤を静脈内投与した 時の安全性、忍容性、 PK、免疫原性及び有効 性をプラセボと比較し て評価する
CD-RI-CAT-354-1066 海外 6 カ国	第Ⅱ相 無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間、反復投与 68 週間（18 回投 与、最終投与：投与 68 週）	IPF 成人患者（173 例）（治 験早期終了） プラセボ Q4W（57 例） 本剤（116 例）： 400 mg Q4W（57 例） 800 mg Q4W（59 例）	本剤を静脈内投与した 時の有効性、安全性、 忍容性、PK 及び免疫 原性をプラセボと比較 して評価する

※1：ECZTRA 1 及び 2 試験の非盲検投与群には、本剤及びプラセボの両群の投与 16 週でクリニカルレスポンス^{※3} が認められなかった患者を組み入れた。さらに、維持投与中の患者でノンレスポonderの一定の基準を満たした患者は、投与 22 週以降に非盲検投与への移行を可能とした。

※2：本剤 600 mg を初回負荷投与した。

※3：ECZTRA 1、2 及び 3 試験におけるレスポonderは、投与 16 週でクリニカルレスポンス（IGA0/1、あるいは EASI-75 と定義）が認められた患者とした。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性

単回投与

①MI-CP224

日本人健康成人男性（18 例）及び女性（12 例）被験者 30 例を対象に、本剤（150 mg、300 mg 又は 600 mg）又はプラセボを単回皮下投与した。本剤の全ての用量又はプラセボ投与後の臨床検査パラメータ、心電図（ECG）、バイタルサイン測定値及び身体検査に臨床的に意味のある差は認められなかった。本剤群 96%（23/24 例）及びプラセボ群 83%（5/6 例）に計 46 件の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が報告された。治験薬と関連があると判断された TEAE は、本剤 300 mg 群で頭痛 2 件、本剤 600 mg 群で頭痛 1 件及び傾眠 2 件、プラセボ群で口腔咽頭痛 1 件であった。死亡例及び重篤な有害事象（SAE）の報告はなかった。

②CAT-354-0703

外国人健康成人男性被験者 30 例を対象に、本剤 150 mg を単回静脈内投与、本剤 150 mg 又は 300 mg を単回皮下投与した。有害事象として報告されたバイタルサイン、ECG、及び臨床検査値の異常はなかった。全投与群において約半数例に有害事象が認められ、ほとんどの有害事象は軽度であり、治験薬と関連はなかった。死亡例、SAE、重度の有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

反復投与

「V-5.（4）1）有効性検証試験 ①国際共同第Ⅲ相単剤投与試験 [ECZTRA 1 試験（LP0162-1325 試験）]」、「V-5.（4）1）有効性検証試験 ②海外第Ⅲ相単剤投与試験 [ECZTRA 2 試験（LP0162-1326 試験）]」の項参照

2) 臨床バイオマーカーに対する作用

「VI-2.（2）10）臨床バイオマーカーに対する作用」の項参照

3) ECG による評価

トラロキヌマブを含むモノクローナル抗体は高分子で、特異性も高いため、イオンチャネルと直接相互作用するとは考えられない。したがって、QT/QTc 試験を計画しなかった。その代わりに外部の専門家が盲検下で ECG を評価した。

グローバルデータ

- ・第Ⅲ相試験（ECZTRA 1、ECZTRA 2 及び ECZTRA 5 試験）において、初期投与期間の投与 8 週又は投与 16 週で $\Delta \Delta \text{QTcF}$ の増加はみられず、増分の 90%CI（信頼区間）の上限は規制上の閾値（10 msec）未満であった。
- ・第Ⅲ相試験（ECZTRA 1、ECZTRA 2 及び ECZTRA 3 試験）の継続投与期間／維持投与期間では、 $\Delta \Delta \text{QTcF}$ の平均値の変動は大きかったが、本剤の QTcF に対する作用を示すものではなかった。
- ・第Ⅲ相試験（ECZTRA 1、ECZTRA 2、ECZTRA 3 及び ECZTRA 5 試験）のいずれも、他の ECG パラメータ（HR、RR、PR 間隔、QRS の長さ及び QTcB 間隔）に対する本剤の影響はみられず、カテゴリ分析及び形態学的分析で影響はみられなかった。

日本人データ

- ・第Ⅲ相単剤投与試験（ECZTRA 1 試験）の日本人集団において、QTcF 又は他の ECG パラメータ（HR、RR、PR 間隔、QRS の長さ及び QTcB 間隔）に、臨床的に意味のある影響はなかった。
- ・第Ⅲ相長期投与試験（ECZTEND 試験）の日本人集団において、投与期間又は安全性追跡調査期間中、臨床的に意味のある ECG パラメータの変化はなかった。
- ・第Ⅲ相併用投与試験（ECZTRA 8 試験）では、QTcF 又はその他の ECG パラメータ（HR、RR 間隔、QT 間隔、PR 間隔、QRS の長さ及び QTcB 間隔）に臨床的に意味のある影響はなかった。
- ・第Ⅱb 相用量設定試験（D2213C00001 試験）の日本人集団において、投与期間又は安全性追跡調査期間中、臨床的に意味のある ECG パラメータの変化はなかった。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第Ⅱb相用量設定試験 (D2213C00001 試験)³⁾

試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験
対象	<p>中等度から重度の AD を有する成人患者 intent-to-treat (ITT) 集団：204 例 (うち日本人、25 例) as-treated 集団*：204 例 (うち日本人、25 例) PK 解析対象集団：153 例</p> <p>※無作為化され治験薬が投与された患者集団であり、来院時に実際に受けた最高用量に基づき分析される。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時点で、年齢が 18～75 歳 Hanifin&Rajka の診断基準 (1980 年) に定義される AD の診断。 1 年以上前に AD の診断。 スクリーニング時点で、EASI 評価で AD による病変が体表面積 (BSA) の 15% 以上。 EASI スコアがスクリーニング時点及びベースライン時点で 12 以上。 IGA スコアがスクリーニング及びベースライン時点で 3 以上。 アトピー性皮膚炎評価スコア (SCORAD) がスクリーニング及びベースライン時点で 25 以上。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> AD の診断又は治療評価に影響を及ぼす可能性がある活動性皮膚疾患。 AD の重症度の評価に影響を及ぼす可能性が高い既知の活動性アレルギー性又は刺激性接触皮膚炎。 無作為化前 8 週間以内における、日焼けベッドや光線療法の使用。 無作為化前 4 週間以内における、免疫調節剤・コルチコステロイドの全身投与。 無作為化前 4 週間以内における、外用カルシニューリン阻害剤 (TCI) による治療。 スクリーニング前 4 週間以内に生又は生弱毒化ワクチンの投与を受けた。 無作為化前の 5 半減期以内に、市販又は治験中の生物学的薬剤、あるいは治験用の非生物学的製剤の投与を受けた。 無作為化前 4 週間以内における、临床上問題となる感染症。(感染症又は非経口治療を必要とする重篤な皮膚感染症) 同意取得日前 6 カ月以内における標準治療で治療されていない、又は治療に反応しなかった寄生蠕虫感染。 スクリーニング前 12 カ月以内における、治療を必要とする結核。 本治験で使用するクラス III の TCS の治療に耐えられない若しくは使用禁忌の患者。
試験方法	<p>患者を 4 コホートのいずれかに無作為に割付け、本剤 (45、150 又は 300 mg) 又はプラセボを 2 週間隔 (Q2W) で 12 週間 (計 6 回、投与 10 週に最終投与) 反復皮下投与した。</p>

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週におけるベースラインからの EASI スコアの変化 ・投与 12 週におけるベースラインから 2 グレード以上改善した IGA0/1 達成率
副次評価項目	<u>疾患の評価</u> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週におけるベースラインからの SCORAD スコアの変化 ・投与 12 週における 50%以上の湿疹面積・重症度指数スコア低下 (EASI-50) 達成率 ・投与 12 週における 50%以上の SCORAD スコア低下 (SCORAD-50) 達成率
探索的評価項目	<u>患者報告アウトカム</u> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週におけるベースラインからのそう痒数値評価スケール (NRS) の変化 ・投与 12 週におけるベースラインからの皮膚の状態に関するアンケート (DLQI) 総スコアの変化
安全性評価項目	<u>薬物動態の評価</u> <u>免疫原性の評価</u> 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値 (血液学検査、血清生化学検査、尿検査)、ECG 及びバイタルサイン

<患者背景>

全体集団 (無作為化集団)

	本剤 45 mg 群 (N=50)	本剤 150 mg 群 (N=51)	本剤 300 mg 群 (N=52)	プラセボ群 (N=51)
年齢、 平均値±標準偏差 (歳)	39.1±15.1	37.1±14.0	35.7±14.6	39.4±14.5
性別、例数 (%)				
女性	21 (42.0)	25 (49.0)	19 (36.5)	29 (56.9)
男性	29 (58.0)	26 (51.0)	33 (63.5)	22 (43.1)
体重、 平均値±標準偏差 (kg)	81.23±18.75	75.75±19.01	77.12±16.48	75.97±21.39
BMI、平均値±標準偏差 (kg/m ²)	28.01±6.04	26.30±6.60	26.29±4.89	27.15±6.68
人種 [*] 、例数 (%)				
白人	33 (66.0)	33 (64.7)	28 (53.8)	31 (60.8)
黒人またはアフリカ 系アメリカ人	4 (8.0)	10 (19.6)	7 (13.5)	8 (15.7)
アジア人	11 (22.0)	8 (15.7)	16 (30.8)	10 (19.6)
ハワイ先住民または 他の太平洋諸島系住 民	0	0	0	1 (2.0)
アメリカインディア ンまたはアラスカ先 住民	1 (2.0)	0	0	0
不明	1 (2.0)	0	1 (1.9)	1 (2.0)
IGA スコア、例数 (%)				
中等度	32 (64.0)	31 (60.8)	29 (55.8)	31 (60.8)
重度	18 (36.0)	16 (31.4)	20 (38.5)	20 (39.2)
EASI スコア、 平均値±標準偏差	24.796±8.315	27.127±11.206	27.328±10.884	26.400±12.588

	本剤 45 mg 群 (N=50)	本剤 150 mg 群 (N=51)	本剤 300 mg 群 (N=52)	プラセボ群 (N=51)
そう痒 NRS スコアの 日内最高値 (週平均)、 平均値±標準偏差	5.515±2.068	5.761±2.033	5.371±2.230	5.330±2.219

※：各人種カテゴリには、そのカテゴリのみを選択した患者がカウントされる。

C

日本人部分集団 (無作為化集団)

	本剤 45 mg 群 (n=6)	本剤 150 mg 群 (n=6)	本剤 300 mg 群 (n=7)	プラセボ群 (n6)
年齢、 平均値±標準偏差 (歳)	39.2±10.3	34.2±9.7	29.9±6.7	24.8±4.8
性別、例数 (%)				
女性	2 (33.3)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
男性	4 (66.7)	4 (66.7)	7 (100)	4 (66.7)
体重、 平均値±標準偏差 (kg)	67.12±11.39	56.40±6.19	73.94±14.21	58.52±11.62
BMI、平均値±標準偏差 (kg/m ²)	24.82±3.55	20.68±0.49	23.90±3.89	22.07±2.32

<有効性の結果>

試験全体集団

[主要評価項目]

投与 12 週におけるベースラインからの EASI の変化

本剤 150 mg 群及び 300 mg 群と、プラセボ群の間で、投与 12 週時点における EASI スコアのベースラインからの調整済み平均変化量に統計的有意差が認められた (p<0.05、MMRM)。

評価項目	本剤			プラセボ (n=51)
	45 mg (n=50)	150 mg (n=51)	300 mg (n=52)	
例数	43	44	48	40
調整済み平均変化量 (SE) ※1	-13.7 (1.4)	-15.1 (1.4)	-15.7 (1.3)	-10.8 (1.4)
調整済み平均差 (SE) ※2	-2.9 (2.0)	-4.4 (2.0)	-4.9 (1.9)	—
95%信頼区間	-6.8 ; 1.0	-8.2 ; -0.5	-8.8 ; -1.1	—
p 値※3	0.143	0.027	0.011	—

※1：併用禁止薬を使用した患者のデータは除外した。反復測定モデルは、ベースラインからの変化=ベースライン+投与+来院+投与×来院のモデルから算出した。一患者の来院間の相関は、非構造化共分散行列を用いてモデル化した。

※2：本剤-プラセボ間の調整済み平均差。0未満の差は本剤を支持する。

※3：統計的有意差の定義済みカットオフ値は p<0.05。

反復測定混合モデル (MMRM) 解析より解析。SE：標準誤差

投与 12 週においてベースラインから 2 グレード以上改善し IGA0/1 になった患者の割合

本剤群とプラセボ群との間で、統計的には有意な差はなかった。

評価項目	本剤			プラセボ (n=51)
	45 mg (n=50)	150 mg (n=51)	300 mg (n=52)	
例数※1	50	51	51	50

評価項目	本剤			プラセボ (n=51)
	45 mg (n=50)	150 mg (n=51)	300 mg (n=52)	
レスポnderの例数 (調整済み割合) ※2	6 (11.6%)	10 (19.5%)	13 (26.7%)	6 (11.8%)
割合の投与群間差	-0.2	7.7	14.8	—
95%信頼区間※3	-12.5 ; 12.1	-6.1 ; 21.5	-0.0 ; 29.7	—
p 値※4	0.973	0.281	0.061	—

※1：併用禁止薬を使用した患者のデータは除外し、欠測値は最終観測値延長（LOCF）法を用いた。

※2：レスポnderは、IGA スコアが2グレード以上改善し、IGA0/1 となった患者と定義した。

※3：ロジット（反応）=ベースライン IGA スコア+投与モデルから推定した。0 を超える差は本剤を支持する。

※4：ロジスティック解析より解析した。

〔副次評価項目並びに探索的評価項目〕

全ての副次評価項目並びに探索的評価項目において、主要評価項目の結果と一貫性がみられた。

有効性の探索的評価項目の要約

評価項目	本剤			プラセボ (n=51)
	45 mg (n=50)	150 mg (n=51)	300 mg (n=52)	
投与 12 週におけるベースラインからの SCORAD スコアの変化				
例数※1	43	44	48	40
調整済み平均変化量 (SE) ※2	-22.0 (2.2)	-26.1 (2.2)	-26.5 (2.1)	-16.7 (2.2)
調整済み平均差 (SE) ※3	-5.3 (3.1)	-9.4 (3.1)	-9.8 (3.1)	—
95%信頼区間	-11.5 ; 0.9	-15.6 ; -3.3	-15.9 ; -3.8	—
p 値※4	0.092	0.003	0.002	—
投与 12 週における EASI-50 達成率				
例数※1	50	51	51	50
レスポnderの例数 (調整済み割合) ※5	28 (54.3%)	34 (67.3%)	37 (73.4%)	26 (51.9%)
割合の投与群間差	2.4	15.3	21.4	—
95%信頼区間	-16.7 ; 21.5	-3.2 ; 33.8	3.4 ; 39.4	—
p 値※6	0.807	0.111	0.025	—
投与 12 週における SCORAD-50 達成率				
例数※1	50	51	51	50
レスポnderの例数 (調整済み割合) ※5	14 (26.9%)	22 (44.2%)	22 (44.1%)	10 (19.5%)
割合の投与群間差	7.4	24.7	24.7	—
95%信頼区間	-8.7 ; 23.6	7.4 ; 42.0	7.4 ; 41.9	—
p 値※6	0.369	0.008	0.009	—
投与 12 週におけるベースラインからのそう痒 NRS の変化				
例数※1	38	42	42	38
調整済み平均変化量 (SE) ※7	-1.8 (0.3)	-1.6 (0.3)	-2.2 (0.3)	-1.0 (0.3)

調整済み平均差 (SE) ※3	-0.8 (0.4)	-0.6 (0.4)	-1.1 (0.4)	—
95%信頼区間	-1.5 ; -0.0	-1.3 ; 0.2	-1.9 ; -0.4	—
p 値※4	0.043	0.137	0.002	—
投与 12 週におけるベースラインからの DLQI 総スコアの変化				
例数※1	39	39	46	36
調整済み平均変化量 (SE) ※8	-5.6 (0.9)	-5.4 (0.9)	-6.8 (0.8)	-3.2 (0.9)
調整済み平均差 (SE) ※3	-2.3 (1.3)	-2.2 (1.3)	-3.5 (1.3)	—
95%信頼区間	-4.9 ; 0.3	-4.8 ; 0.4	-6.0 ; -1.0	—
p 値※4	0.079	0.098	0.006	—

※1：併用禁止薬を使用した患者のデータは除外した。

※2：反復測定モデルは、ベースラインからの SCORAD の変化=ベースラインの SCORAD+投与+来院+投与×来院のモデルから算出した。一患者の来院間の相関は、非構造化共分散行列を用いてモデル化した。

※3：本剤-プラセボ間の調整済み平均差。0未満の差は本剤を支持する。

※4：MMRM 解析より解析した。

※5：EASI-50 又は SCORAD-50 を達成した患者をレスポンドと定義した LOCF。

※6：ロジスティック回帰モデルより解析した。

※7：ベースラインからの 7 日間の平均変化量。反復測定モデルは、ベースラインからのそう痒の変化=ベースラインのそう痒+投与+来院+投与×来院モデルから算出した。一患者の来院間の相関は、非構造化共分散行列を用いてモデル化した。

※8：反復測定モデルは、ベースラインからの DLQI の変化=ベースラインの DLQI+投与+来院+投与×来院のモデルから算出した。一患者の来院間の相関は、非構造化共分散行列を用いてモデル化した。

日本人患者集団

ベースラインから投与 12 週時点までの EASI スコアの変化及び IGA 達成率は、いずれの本剤群でも試験全体集団と日本人患者集団で類似していた。

ベースラインから投与 12 週時点までの
EASI レスポンドと IGA レスポンドの変化・試験全体集団と日本人患者集団

評価項目	本剤			プラセボ
	45 mg	150 mg	300 mg	
試験全体集団				
EASI スコア				
例数	45	47	48	41
変化量の平均 (SD)	-13.9 (8.0)	-15.9 (10.2)	-15.7 (11.2)	-12.2 (9.4)
変化量の中央値 (最小値、最大値)	-14.3 (-30.4, 8.3)	-16.7 (-51.6, 5.0)	-15.7 (-40.7, 10.2)	-9.5 (-41.5, 1.2)
IGA レスポンド				
例数	50	51	52	50
レスポンドの 例数 (%)	6 (12.0%)	10 (19.6%)	13 (25.5%)	6 (12.0%)
日本人患者集団				
EASI スコア				
例数	6	6	7	6
変化量の平均 (SD)	-15.7 (9.9)	-14.5 (7.1)	-15.5 (12.5)	-11.1 (8.8)

変化量の中央値 (最小値、最大値)	-14.4 (-29.2、-3.3)	-16.1 (-21.6、-2.2)	-15.2 (-31.9、0.3)	-8.6 (-28.2、-3.5)
IGA レスポンダー				
例数	6	6	7	6
レスポンダーの 例数 (%) *	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)

※：レスポンダーは、IGA スコアが2グレード以上改善し、IGA0/1 となった患者と定義した。

薬物動態の評価

本剤の血清最低濃度 (C_{trough}) を下表に示す。濃度は用量依存的に増加した。

皮下投与 (45、150 又は 300 mg) を Q2W で

投与 10 週行った後の本剤の C_{trough}

週	本剤群					
	45 mg		150 mg		300 mg	
	日本人 (n=6)	日本人以外 (n=44)	日本人 (n=6)	日本人以外 (n=45)	日本人 (n=7)	日本人以外 (n=45)
投与 2 週の C _{trough} 、 µg/mL	4.67 ±1.90	4.31 ±2.05	22.2 ±4.5	15.5 ±5.9	34.7 ±11.0	28.0 ±12.7
投与 4 週の C _{trough} 、 µg/mL	7.41 ±3.60	8.02 ±3.36	34.5 ±5.3	25.6 ±10.8	45.5 ±19.6	44.0 ±24.1
投与 12 週の C _{trough} 、 µg/mL	15.0 ±9.9	12.9 ±7.7	55.9 ±25.4	35.9 ±21.3	80.7 ±36.4	58.4 ±45.8
投与 22 週の C _{trough} 、 µg/mL	0.89 ±0.79	1.25 ±1.16	4.25 ±2.99	3.54 ±4.78	7.83 ±7.07	5.44 ±5.96
体重、kg	67.1 ±11.4	83.2 ±18.8	56.4 ±6.2	78.3 ±18.7	73.9 ±14.2	77.6 ±16.9

数値は幾何平均±標準偏差で示す。

免疫原性

本剤 300 mg 群の 1/52 例 (2.0%) で投与後に抗薬物抗体 (ADA) 陽性が確認された。抗体価が低かったことから、ADA 反応は一過性のものではあったと考えられる。この所見は、投与後に ADA 陽性となった患者で本剤の PK に対する ADA の影響がなかったことから確認された。

<安全性の結果>

試験全体集団

<全試験期間 (投与 0~22 週) >

治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) は、本剤 45 mg 群で 72.0% (36/50 例)、本剤 150 mg 群で 68.6% (35/51 例)、本剤 300 mg 群で 57.7% (30/52 例)、プラセボ群で 60.8% (31/51 例) であった。

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 (TESAE) は、本剤 45 mg 群で 3 例 4 件 (グレード 3 の上部消化管出血 1 例、グレード 2 の肝機能異常及び胆石症 1 例、死亡 1 例)、本剤 150 mg 群で 2 例 3 件 (グレード 2 の卵巣嚢胞及び子宮ポリープ 1 例、グレード 3 の喘息 1 例)、プラセボ群で 1 例 1 件 (グレード 2 の狭心症) に認められたが、治験薬との関連なしと判断された。

死亡は本剤 45 mg 群 1 例 (原因不明) に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、本剤 45 mg 群で 4.0% (2/50 例：関節痛及び血中クレアチニン増加 各 1 例)、本剤 150 mg 群で 5.9% (3/51 例：腱炎、角膜炎及び高血圧 各 1 例)、本剤 300 mg 群で 0 例、プラセボ群 9.8% (5/51 例：アトピー性皮膚炎 2 例、虹彩毛様体炎、湿疹及び高ビリルビン血症 各 1 例) であった。

治験薬との因果関係ありと判断された TEAE は、本剤 45 mg 群で 24.0% (12/50 例)、本剤 150 mg 群で 17.6% (9/51 例)、本剤 300 mg 群で 11.5% (6/52 例)、プラセボ群で 17.6% (9/51 例) であった。

本剤群で発現頻度が 5%以上に認められた TEAE は、本剤 45 mg 群で鼻咽頭炎 22.0% (11/50 例)、上気道感染 10.0% (5/50 例)、下痢、歯痛、頭痛及びアトピー性皮膚炎 各 6.0% (3/50 例)、本剤 150 mg 群で鼻咽頭炎 11.8% (6/51 例)、上気道感染 9.8% (5/51 例)、頭痛 7.8% (4/51 例)、結膜炎及びアトピー性皮膚炎 各 5.9% (3/51 例)、本剤 300 mg 群で鼻咽頭炎 23.1% (12/52 例)、上気道感染及び頭痛 各 7.7% (4/52 例)、副鼻腔炎及びアトピー性皮膚炎 各 5.8% (3/52 例) であった。

本剤群とプラセボ群とで、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、身体所見に臨床的に意味のある差はなかった。

日本人集団

<全試験期間(投与 0~22 週)>

TEAE は、本剤 45 mg 投与群で 83.3% (5/6 例)、本剤 150 mg 群 0% (0/6 例)、本剤 300 mg 投与群で 42.9% (3/7 例)、プラセボ群で 83.3% (5/6 例) であった。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 33.3% (2/6 例) であった。

(MedDRA/J ver.18.1)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相単剤投与試験 [ECZTRA 1 試験 (LP0162-1325 試験)]^{4, 5)}

試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
対 象	中等度から重度の AD を有する成人患者 無作為化例数：802 例 最大解析対象集団 (FAS)：798 例 (うち日本人、127 例) 安全性解析対象集団：798 例 (うち日本人、127 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上。 ・Hanifin & Rajka の診断基準 (1980 年) で、1 年以上前に AD の診断。 ・最近の外用剤による治療が効果不十分であった患者、又はその他の理由で外用療法が医学的に推奨されない患者。 ・スクリーニング及びベースライン時点で、AD による病変が BSA の 10%以上。 ・EASI スコアがスクリーニング時点で 12 以上、ベースライン時点で 16 以上。 ・IGA スコアがスクリーニング及びベースライン時点で 3 以上。 ・ベースライン前の 1 週間において、そう痒 NRS の日内最大値の平均スコアが 4 以上 (スコアの最大は 10)。 ・無作為割り付け前に一定用量の保湿外用剤を 1 日 2 回 (又は必要に応じてそれ以上) 少なくとも 14 日間にわたり使用。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・AD の診断に影響を及ぼす可能性がある活動性皮膚疾患。 ・無作為化前 6 週間以内における、日焼けベッドや光線療法の使用。 ・無作為化前 4 週間以内における、全身性免疫抑制剤/免疫調節剤、全身性ステ

	<p>ロイド薬の投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化前 2 週間以内における、TCS 又は TCI による治療。 ・無作為化前 1 週間以内における活動性皮膚感染。 ・無作為化前 4 週間以内における临床上問題となる感染症。 ・同意取得日前 6 カ月以内における寄生蠕虫感染。 ・スクリーニング前 12 カ月以内における、治療を必要とする結核。 ・原発性免疫不全疾患。
試験方法	<p>初期投与期間（投与 0～16 週） 本剤 300 mg Q2W 群又はプラセボ群のいずれかに 3 : 1 の比率で無作為に割り付けた。</p> <p>維持投与期間（投与 16～52 週） 初期投与期間において、投与 16 週で IGA0/1 又は EASI-75 レスポンダーとなった本剤 300 mg Q2W 群の患者は、本剤 300 mg Q2W 群、本剤 300 mg Q4W 群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 2 : 1 の比率で再度無作為に割り付けた。初期投与期間において、投与 16 週で IGA0/1 又は EASI-75 レスポンダーとなったプラセボ群の患者は、プラセボ群に割り付けた（プラセボ継続群）。</p> <p>非盲検投与期間（投与 16～52 週） 初期投与期間において、投与 16 週で IGA0/1 又は EASI-75 ノンレスポナーとなった本剤 300 mg Q2W 群又はプラセボ群の患者は、本剤 300 mg Q2W を投与した。なお、維持投与期間中に条件*を満たした患者は、本剤 300 mg Q2W 群に移行した。また、日本のみ、投与 16 週に本剤非盲検投与群に割り付けられた患者は、さらに 16 週間にわたり非盲検投与を継続した（投与 52～68 週）。</p> <p><投与方法・投与期間> 初期投与期間（投与 0～16 週） 本剤 300 mg 又はプラセボを Q2W で皮下投与した。 本剤を投与した群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600 mg を投与した。</p> <p>維持投与期間（投与 16～52 週） 本剤 300 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与した。プラセボは Q2W で皮下投与した。</p> <p>非盲検投与期間（投与 16～52 週） 本剤 300 mg を Q2W で皮下投与した。（任意で TCS を併用）</p> <p>*投与 16 週で IGA=0 の患者：少なくとも 4 週間にわたり、IGA スコアが 2 以上、かつ EASI-75 が未達成 投与 16 週で IGA=1 の患者：少なくとも 4 週間にわたり、IGA スコアが 3 以上、かつ EASI-75 が未達成 投与 16 週で IGA>1 の患者：少なくとも 4 週間にわたり、EASI-75 が未達成</p>

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における IGA0/1 達成率 ・投与 16 週における EASI-75 達成率
副次評価項目	<p><u>初期投与期間（投与 0～16 週）</u></p> <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化 ・投与 16 週におけるそう痒 NRS の日内最大値（週平均）のベースラインから 4 以上改善した患者の割合（スコアの最大は 10） ・投与 16 週における DLQI のベースラインからの変化 <p><追加的副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における EASI-50、EASI-90 達成率 ・投与 16 週における EASI のベースラインからの変化 ・投与 16 週における SCORAD-50、SCORAD-75 の達成率 ・投与 16 週における 1 日における最大そう痒 NRS（週平均）のベースラインからの変化 ・投与 16 週における 1 日における最大そう痒 NRS（週平均）のベースラインから 3 以上改善した患者の割合 ・ベースライン時に DLQI が 4 以上であった患者において、投与 16 週で DLQI がベースラインから 4 以上改善した患者の割合 <p><その他の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における、湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）のベースラインからの変化 ・投与 16 週における HADS のベースラインからの変化 ・投与 16 週における POEM のベースラインからの変化 ・投与 16 週における SF-36（身体的側面）のベースラインからの変化 ・投与 16 週における EQ-5D-5L のベースラインからの変化 <p style="text-align: right;">など</p> <p><u>維持投与期間（投与 16～52 週）</u>^{※1}</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 52 週における IGA0/1 達成率^{※2} ・投与 52 週における EASI-75 達成率^{※3} <p style="text-align: right;">など</p> <p>※1：日本では、投与 16 週で救援療法なしに臨床的レスポンスが認められた患者における投与 52 週での IGA0/1 及び EASI-75 の維持についての評価項目は、主要評価項目として評価された。</p> <p>※2：初期投与期間で本剤群に割り付けられ、投与 16 週において救援療法なしに IGA 0/1 を達成した患者を対象とした。</p> <p>※3：初期投与期間で本剤群に割り付けられ、投与 16 週において救援療法なしに EASI-75 を達成した患者を対象とした。</p>
安全性評価項目	<p>有害事象／重篤な有害事象の頻度</p> <p style="text-align: right;">など</p>
解析方法	<p>本治験では、治療効果の推定方法に影響を及ぼす 2 つの主な中間事象（救援療法の開始及び治験薬投与の完全な中止）に基づく 3 つの estimand[※]を定義した。初期投与と維持投与の主要評価項目及び副次評価項目について、主要な estimand の主要解析における全体の第一種過誤率を 5%に制御するため、階層的な多重検定の手順と Holm-Bonferroni 法による多重性の調整を併用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目： 投与群間の達成率の差は、ベースラインの IGA 及び地域で層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。主要評価項目は、IGA0/1、EASI-75 の順で、有意水準 5%で順次検定した。 ・副次的評価項目： ベースラインから投与 16 週までの SCORAD 及び DLQI の変化は、ベースラ

	<p>イン後、投与 16 週までの反応に基づき、反復測定モデルを用いて解析した。そう痒 NRS の日内最大値（週平均）の 4 以上の改善は、主要評価項目と同様に解析した。</p> <p>※composite estimand（救援療法を受けた患者はノンレスポナーとし、治験薬投与を完全に中止した後に投与 16 週時点で収集したデータは含める）、hypothetical estimand（救援療法開始後又は治験薬投与の完全中止後に収集したデータは含めない）及び treatment policy estimand（中間事象と関連なく、観察された全てのデータを用いる）。二値変数である評価項目については composite estimand、連続変数である評価項目については hypothetical estimand を主要な estimand とした。</p>
--	---

<患者背景>

全体集団（無作為化集団）

	本剤 300 mg Q2W 群 (N=603)	プラセボ群 (N=199)
年齢、平均値±標準偏差（歳）	38.6±13.7	39.4±15.2
性別、例数（%）		
女性	252 (41.8)	76 (38.2)
男性	351 (58.2)	123 (61.8)
体重※1、平均値±標準偏差（kg）	75.8±19.4	76.3±17.4
BMI※1、平均値±標準偏差（kg/m ² ）	26.0±5.9	25.8±5.4
人種、例数（%）		
白人	426 (70.6)	138 (69.3)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	41 (6.8)	18 (9.0)
アジア人	120 (19.9)	40 (20.1)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系住民	5 (0.8)	0
アメリカインディアンまたはアラスカ先住民	1 (0.2)	0
その他	8 (1.3)	0
不明	2 (0.3)	3 (1.5)
IGA スコア、例数（%）		
中等度	296 (49.1)	95 (47.7)
重度	305 (50.6)	102 (51.3)
不明	2 (0.3)	2 (1.0)
EASI スコア※2、平均値±標準偏差	32.2±13.7	32.9±13.9
そう痒 NRS スコアの日内最高値（週平均）※3、 平均値±標準偏差	7.7±1.4	7.7±1.4

※1：対象例数（本剤 300 mg Q2W 群：599 例、プラセボ群：197）

※2：対象例数（本剤 300 mg Q2W 群：601 例、プラセボ群：197）

※3：対象例数（本剤 300 mg Q2W 群：598 例、プラセボ群：195）

日本人部分集団（無作為化集団）

	本剤 300 mg Q2W 群 (n=96)	プラセボ群 (n=31)
年齢、平均値±標準偏差（歳）	40.0±11.9	35.6±9.9
性別、例数（%）		
女性	37 (38.5)	8 (25.8)
男性	59 (61.5)	23 (74.2)
体重、平均値±標準偏差（kg）	63.0±14.1	67.0±14.5
BMI、平均値±標準偏差（kg/m ² ）	23.2±4.1	24.5±4.7
IGA スコア、例数（%）		
中等度	33 (34.4)	10 (32.3)
重度	63 (65.6)	21 (67.7)
EASI スコア、平均値±標準偏差	39.3±15.9	42.3±13.9
そう痒 NRS スコアの日内最高値（週平均）、 平均値±標準偏差	7.7±1.3	7.5±1.4

<有効性の結果>

[主要評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

投与 16 週における IGA0/1 レスポンダー及び EASI-75 達成率は、本剤 300 mg Q2W 群の方がプラセボ投与群と比べて優越性があることが検証された (IGA0/1 : p=0.002, EASI-75 : p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。結果と日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

投与 16 週における IGA0/1 又は EASI-75 達成率 (FAS)

	本剤 300 mg Q2W 群	プラセボ群
IGA0/1 達成率	15.8% (95/601 例)	7.1% (14/197 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1	8.6% [4.1, 13.1]	
p 値※2	0.002	
EASI-75 達成率	25.0% (150/601 例)	12.7% (25/197 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1	12.1% [6.5, 17.7]	
p 値※2	<0.001	

※1：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※2：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンダーとした。

投与 16 週における IGA0/1 又は EASI-75 達成率 (日本人部分集団、FAS)

	本剤 300 mg Q2W 群	プラセボ群
IGA0/1 達成率	2.1% (2/96 例)	0
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1	2.0% [-0.8, 4.8]	
p 値※2	0.43	
EASI-75 達成率	15.6% (15/96 例)	9.7% (3/31 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1	5.7% [-6.9, 18.4]	
p 値※2	0.42	

※1：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※2：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンダーとした。

[副次評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化、そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合及び DLQI のベースラインからの変化は、本剤 300 mg Q2W 群の方がプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった。結果と日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

投与 16 週における副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=601)	プラセボ群 (n=197)
SCORAD のベースラインからの変化 (SE) ※1	-25.2 (0.94)	-14.7 (1.80)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-10.4 [-14.4, -6.5]	
p 値	<0.001	
そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 (%) ※2	20.0% (119/594 例)	10.3% (20/194 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※3	9.7% [4.4, 15.0]	
p 値※4	0.002	
DLQI のベースラインからの変化 (SE) ※1	-7.1 (0.31)	-5.0 (0.59)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-2.1 [-3.4, -0.8]	
p 値	0.002	

※1：反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化/変化率は 0 として算出した。

- ※2：投与16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。
 ※3：地域とベースライン時のIGAスコアによって層別し、Mantel-Haenszel検定を用いて解析。
 ※4：地域とベースライン時のIGAスコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析。

投与16週における副次評価項目（日本人部分集団、FAS）

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=96)	プラセボ群 (n=31)
SCORADのベースラインからの変化(SE) ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値	-17.8 (3.20) -2.2 [-16.4, 12.1] 0.76	-15.6 (6.29)
そう痒 NRS の日内最大値(週平均)のベースラインから4以上改善した患者の割合(%) ※2 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値	8.3% (8/96例) 5.1% [-3.2, 13.4] 0.34	3.2% (1/31例)
DLQIのベースラインからの変化(SE) ※3 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値	-2.9 (0.93) 1.3 [-2.7, 5.3] 0.50	-4.2 (1.73)

- ※1：反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与2週の変化/変化率は0として算出した。
 ※2：ベースライン時のIGAスコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析。投与16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。
 ※3：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=96)、プラセボ群 (n=30)]。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。ベースライン後データの反復測定モデルは、ベースラインからのDLQIの変化=投与×週+ベースラインのDLQI×週+ベースライン時のIGAスコアのモデルから算出した。

[追加的副次評価項目]

追加的副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与16週における追加的副次評価項目（FAS）

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=601)	プラセボ群 (n=197)
EASI-50達成率 ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p値 ※3	41.6% 20.1% [13.3, 26.8] <0.001	21.3%
EASI-90達成率 ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p値 ※3	14.5% 10.3% [6.4, 14.1] <0.001	4.1%
EASIのベースラインからの変化(SE) ※4,5,6,7 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値	-15.5 (0.55) -6.4 [-8.8, -4.1] <0.001	-9.0 (1.05)
SCORAD-50達成率 ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p値 ※3	26.0% 14.1% [8.6, 19.6] <0.001	11.7%
SCORAD-75達成率 ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p値 ※3	8.8% 5.7% [2.5, 8.9] 0.007	3.0%
1日における最大そう痒 NRS (週平均)のベースラインからの変化(SE) ※4,7,8,9 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値	-2.6 (0.11) -0.9 [-1.4, -0.4] <0.001	-1.7 (0.21)
1日における最大そう痒 NRS (週平均)のベースラインから3以上改善した患者の割合 ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p値 ※3	29.6% 15.2% [9.2, 21.3] <0.001	14.4%

投与 16 週における追加的副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=601)	プラセボ群 (n=197)
DLQI が 4 以上であった患者において、投与 16 週で DLQI がベースラインから 4 以上改善した患者の割合 ^{※10,11} プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※2} p 値 ^{※3}	44.6% 13.0% [5.4, 20.5] 0.001	31.6%

- ※1：データ欠損例又は救援療法使用例はノンレスポnderと¹⁰した。
 ※2：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。
 ※3：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。
 ※4：治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。
 ※5：救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化/変化率は 0 として算出した。
 ※6：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=353)、プラセボ群 (n=96)]
 ※7：反復測定モデルを用いて解析。
 ※8：救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 1 週の変化は 0 として算出した。
 ※9：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=325)、プラセボ群 (n=88)]
 ※10：投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderと¹¹した。
 ※11：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=578)、プラセボ群 (n=190)]

[その他の評価項目]

その他の評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与 16 週におけるその他の評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=601)	プラセボ群 (n=197)
湿疹に関連した睡眠の NRS (週平均) のベースラインからの変化 (SE) ^{※1, 2} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-2.6 (0.12) -0.7 [-1.2, -0.2] 0.007	-1.9 (0.23)
HADS のベースラインからの変化 (SE) ^{※3,4} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-2.3 (0.26) -0.5 [-1.5, 0.6] 0.38	-1.8 (0.48)
POEM のベースラインからの変化 (SE) ^{※5,6} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-7.6 (0.35) -4.6 [-6.0, -3.1] <0.001	-3.0 (0.66)
SF-36 (身体的側面) のベースラインからの変化 (SE) ^{※6,7} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	4.5 (0.30) 1.6 [0.3, 2.8] 0.013	2.9 (0.56)
EQ-5D-5L のベースラインからの変化 (SE) ^{※3,4} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	0.154 (0.010) 0.062 [0.020, 0.105] 0.004	0.092 (0.019)

- ※1：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=325)、プラセボ群 (n=88)]。
 ※2：反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 1 週の変化は 0 として算出した。
 ※3：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=333)、プラセボ群 (n=95)]
 ※4：反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 4 週の変化は 0 として算出した。
 ※5：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=334)、プラセボ群 (n=93)]
 ※6：反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化は 0 として算出した。
 ※7：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=333)、プラセボ群 (n=94)]

維持投与期間（投与 16～52 週）

投与 16 週で救援療法なしにクリニカルレスポンスが認められた患者における投与 52 週での IGA0/1 及び EASI-75 結果と日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

試験全体集団

投与 52 週における副次評価項目（FAS）

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群	本剤 300 mg Q4W 群	プラセボ群
IGA0/1 達成率 プラセボ群との差 ^{※1} [95%信頼区間] ^{※1} p 値 ^{※2}	51.3% (20/39 例) 6.0% [-21.8, 33.7] 0.68	38.9% (14/36 例) -9.5% [-37.1, 18.0] 0.50	47.4% (9/19 例)
EASI-75 達成率 プラセボ群との差 ^{※1} [95%信頼区間] ^{※1} p 値 ^{※2}	59.6% (28/47 例) 21.2% [-0.2, 42.6] 0.056	49.1% (28/57 例) 11.7% [-8.7, 32.0] 0.27	33.3% (10/30 例)

※1：地域によって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※2：地域によって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

投与 52 週での欠損データはノンレスポンドーとした。救援療法使用例又は、非盲検投与へ移行した患者はノンレスポンドーとした。

日本人部分集団

日本人部分集団において、投与 16 週で救援療法なしにクリニカルレスポンスが認められた患者を対象に、投与 52 週での IGA0/1 及び EASI-75 を検討した。しかし、維持投与期間に移行した患者は少なかったことから、本剤 300 mg Q2W 又は本剤 300 mg Q4W 投与した場合の効果の持続性について、結論を導くことは困難であった。本剤群において、救援療法なしの投与 16 週での IGA0/1 レスポンドーは 2 例であり本剤 300 mg Q2W 群に再無作為化され、投与 52 週で、いずれもクリニカルレスポンスは維持されていなかった。本剤群において、救援療法なしの投与 16 週での EASI-75 レスポンドーは 15 例であり、維持投与期間に、本剤 300 mg Q2W 投与群（4 例）、本剤 300 mg Q4W 投与群（6 例）、プラセボ群（5 例）に再無作為化された。投与 52 週で、本剤 300 mg Q4W 群に再無作為化された患者のうち 1 例でクリニカルレスポンスが維持された。

<安全性の結果>

試験全体集団

初期投与期間（投与 0～16 週）

有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 76.4%（460/602 例）、プラセボ群で 77.0%（151/196 例）に認められた。

重篤な有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 3.8%（23/602 例）、プラセボ群で 4.1%（8/196 例）に認められた。死亡は認められなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 3.3%（20/602 例：アトピー性皮膚炎 5 例、注射部位反応 4 例、好酸球増加症 3 例、円形脱毛症、びまん性脱毛症、多汗症、網状皮斑、寝汗、眼瞼炎、肝機能検査値上昇、知覚過敏、感覚鈍麻、急性左室不全、冠動脈疾患、虚血性心筋症、リーシュマニア症 各 1 例）、プラセボ群で 4.1%（8/196 例：アトピー性皮膚炎 5 例、眼瞼炎、涙器障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、変形性関節症、リウマチ性多発筋痛、変形性脊椎炎、深部静脈血栓症 各 1 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 31.1%（187/602 例）、プラセボ群で 29.6%（58/196 例）に認められた。

本剤 300 mg Q2W 群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎 5.5%（33/602 例）、注射部位反応 3.8%（23/602 例）、結膜炎 3.7%（22/602 例）、頭痛 2.2%（13/602 例）、ウイルス性上気道感染 2.0%（12/602 例）であった。

維持投与期間（投与 16～52 週）

有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 79.4%（54/68 例）、本剤 300 mg Q4W 群で 69.7%（53/76 例）、プラセボ群で 71.4%（25/35 例）、プラセボ R/プラセボ群で 65.5%（19/29 例）に認められた。

重篤な有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 1.5% (1/68 例)、本剤 300 mg Q4W 群で 3.9% (3/76 例)、プラセボ R/プラセボ群で 3.4% (1/29 例) に認められた。死亡は認められなかった。治験薬の中止に至った有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 1.5% (1/68 例：潰瘍性角膜炎 1 例)、本剤 300 mg Q4W 群で 1.3% (1/76 例：アトピー性皮膚炎 1 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 48.5% (33/68 例)、本剤 300 mg Q4W 群で 28.9% (22/76 例)、プラセボ群で 28.6% (10/35 例)、プラセボ R/プラセボ群で 20.7% (6/29 例) に認められた。本剤 300 mg Q2W 群で 2% 以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎 8.8% (6/68 例)、注射部位反応 7.4% (5/68 例)、注射部位紅斑、ウイルス性上気道感染、アレルギー性結膜炎 各 4.4% (3/68 例)、注射部位そう痒感 2.9% (2/68 例) であった。

データベースロック後

データベースロック時点で死亡は認められなかったが、データベースロック後に、死亡が 2 例 (肺炎、心筋梗塞、各 1 例) に認められた。

日本人集団

初期投与期間 (投与 0~16 週)

有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 82.3% (79/96 例)、プラセボ群で 87.1% (27/31 例) に認められた。

重篤な有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 3.1% (3/96 例：アトピー性皮膚炎 2 例、心房細動 1 例) に認められた。死亡は認められなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 2.1% (2/96 例：投与部位反応 1 例、アトピー性皮膚炎 1 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 33.3% (32/96 例)、プラセボ群で 48.4% (15/96 例) に認められた。

本剤 300 mg Q2W 群で 5% 以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎 15.6% (15/96 例)、注射部位反応 5.2% (5/96 例) であった。

維持投与期間 (投与 16~52 週)

有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 81.8% (9/11 例)、本剤 300 mg Q4W 群で 62.5% (10/16 例)、プラセボ群で 100.0% (6/6 例)、プラセボ R/プラセボ群で 83.3% (5/6 例) に認められた。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 9.1% (1/11 例：潰瘍性角膜炎 1 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 36.4% (4/11 例)、本剤 300 mg Q4W 群で 31.3% (5/16 例)、プラセボ群で 66.7% (4/6 例)、プラセボ R/プラセボ群で 50.0% (3/6 例) に認められた。

本剤 300 mg Q2W 群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎 18.2% (2/11 例) であった。

(MedDRA/J ver.20.0)

その他の安全性評価

全体集団

バイタルサイン、身体検査、または ECG 関連の所見に臨床的意義のある投与群間の差は認められなかった。

免疫原性

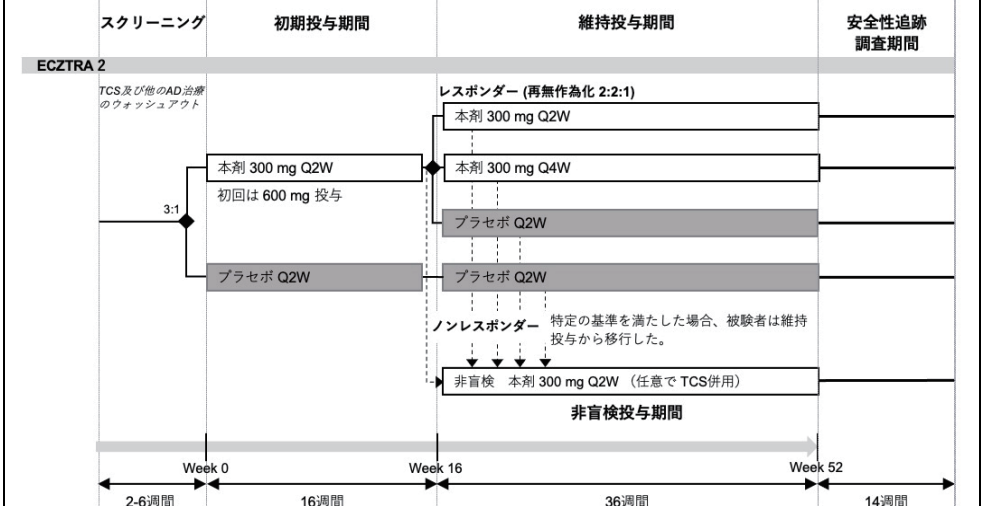
全体集団

本剤 300 mg Q2W 群の 10 例 (1.7%) およびプラセボ群の 3 例 (1.5%) は、初期投与期間のベースライン後のいずれかの時点で ADA 検査の結果が陽性であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

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。

②海外第Ⅲ相単剤投与試験 [ECZTRA 2 試験 (LP0162-1326 試験)] 5、6)

試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
対 象	<p>中等度から重度の AD を有する成人患者</p> <p>無作為化例数：794 例</p> <p>最大解析対象集団：792 例</p> <p>安全性解析対象集団：792 例</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上。 ・Hanifin & Rajka の診断基準（1980 年）で、1 年以上前に AD の診断。 ・最近の外用剤による治療が効果不十分であった患者、又はその他の理由で外用療法が医学的に推奨されない患者。 ・スクリーニング及びベースライン時点で、AD による病変が BSA の 10%以上。 ・EASI スコアがスクリーニング時点で 12 以上、ベースライン時点で 16 以上。 ・IGA スコアがスクリーニング及びベースライン時点で 3 以上。 ・ベースライン前の 1 週間において、そう痒 NRS の日内最大値の平均スコアが 4 以上（スコアの最大は 10）。 ・無作為割り付け前に一定用量の保湿外用剤を 1 日 2 回（又は必要に応じてそれ以上）少なくとも 14 日間にわたり使用。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・AD の診断に影響を及ぼす可能性がある活動性皮膚疾患。 ・無作為化前 6 週間以内における、日焼けベッドや光線療法の使用。 ・無作為化前 4 週間以内における、全身性免疫抑制剤/免疫調節剤、全身性ステロイド薬の投与。 ・無作為化前 2 週間以内における、TCS 又は TCI による治療。 ・無作為化前 1 週間以内における活動性皮膚感染。 ・無作為化前 4 週間以内における臨床問題となる感染症。 ・同意取得日前 6 カ月以内における寄生蠕虫感染。 ・スクリーニング前 12 カ月以内における、治療を必要とする結核。 ・原発性免疫不全疾患。
試験方法	 <p>初期投与期間（投与 0～16 週）</p> <p>本剤 300 mg Q2W 群又はプラセボ群のいずれかに 3 : 1 の比率で無作為に割り付けた。</p> <p>維持投与期間（投与 16～52 週）</p> <p>初期投与期間において、投与 16 週で IGA0/1 又は EASI-75 レスポンダーとなった本剤 300 mg Q2W 群の患者は、本剤 300 mg Q2W、本剤 300 mg Q4W 又はプラセボのいずれかに 2 : 2 : 1 の比率で再度無作為に割り付けた。</p>

	<p>初期投与期間において、投与 16 週で IGA0/1 又は EASI-75 レスポンダーとなったプラセボ群の患者は、プラセボ群に割り付けた。（プラセボ R/プラセボ群）</p> <p><u>非盲検投与期間（投与 16～52 週）</u></p> <p>初期投与期間において、投与 16 週で IGA0/1 又は EASI-75 ノンレスポナーとなった本剤 300 mg Q2W 群又はプラセボ群の患者は、本剤 300 mg Q2W を投与した。なお、維持投与期間中に条件*を満たした患者は、本剤 300 mg Q2W 群に移行した。</p> <p><投与方法・投与期間></p> <p><u>初期投与期間（投与 0～16 週）</u></p> <p>本剤 300 mg 又はプラセボを Q2W で皮下投与した。 本剤を投与した群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600 mg を投与した。</p> <p><u>維持投与期間（投与 16～52 週）</u></p> <p>本剤 300 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与した。プラセボは Q2W で皮下投与した。</p> <p><u>非盲検投与期間（投与 16～52 週）</u></p> <p>本剤 300 mg を Q2W で皮下投与した。（任意で TCS を併用）</p> <p>*投与 16 週で IGA=0 の患者：少なくとも 4 週間にわたり、IGA スコアが 2 以上、かつ EASI-75 が未達成 投与 16 週で IGA=1 の患者：少なくとも 4 週間にわたり、IGA スコアが 3 以上、かつ EASI-75 が未達成 投与 16 週で IGA>1 の患者：少なくとも 4 週間にわたり、EASI-75 が未達成</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における IGA0/1 達成率 ・投与 16 週における EASI-75 達成率
<p>副次評価項目</p>	<p><u>初期投与期間（投与 0～16 週）</u></p> <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化 ・投与 16 週におけるそう痒 NRS の日内最大値（週平均）のベースラインから 4 以上改善した患者の割合（スコアの最大は 10） ・投与 16 週における DLQI のベースラインからの変化 <p><追加的副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における EASI-50、EASI-90 達成率 ・投与 16 週における EASI のベースラインからの変化 ・投与 16 週における SCORAD-50、SCORAD-75 の達成率 ・投与 16 週における 1 日における最大そう痒 NRS（週平均）のベースラインからの変化 ・投与 16 週における 1 日における最大そう痒 NRS（週平均）のベースラインから 3 以上改善した患者の割合 ・ベースライン時に DLQI が 4 以上であった患者において、投与 16 週で DLQI がベースラインから 4 以上改善した患者の割合 <p><その他の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における、湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）のベースラインからの変化 ・投与 16 週における HADS のベースラインからの変化 ・投与 16 週における POEM のベースラインからの変化 ・投与 16 週における SF-36（身体的側面）のベースラインからの変化 ・投与 16 週における EQ-5D-5L のベースラインからの変化 <p style="text-align: right;">など</p>

	<p><u>維持投与期間（投与 16～52 週）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 最初の無作為化で本剤群に割り付けられ、投与 16 週で IGA0/1 を救援療法なしに達成した患者の投与 52 週における IGA0/1 レスポンダー^{※1}の割合 最初の無作為化で本剤群に割り付けられ、投与 16 週で IGA0/1 を救援療法なしに達成した患者の投与 52 週における EASI-75 レスポンダー^{※2}の割合 <p>※1：初期投与期間で本剤群に割り付けられ、投与 16 週において救援療法なしに IGA0/1 を達成した患者を対象とした。 ※2：初期投与期間で本剤群に割り付けられ、投与 16 週において救援療法なしに EASI-75 を達成した患者を対象とした。</p>
安全性評価項目	有害事象／重篤な有害事象の頻度 など
解析方法	<p>本治験では、治療効果の推定方法に影響を及ぼす 2 つの主な中間事象（救援療法の開始及び治験薬投与の完全な中止）に基づく 3 つの estimand*を定義した。</p> <p>初期投与と維持投与の主要評価項目及び副次評価項目について、主要な estimand の主要解析における全体の第一種過誤率を 5%に制御するため、階層的多重検定の手順と Holm-Bonferroni 法による多重性の調整を併用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 投与群間の達成率の差は、ベースラインの IGA 及び地域で層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。主要評価項目は、IGA0/1、EASI-75 の順で、有意水準 5%で順次検定した。 副次的評価項目： ベースラインから投与 16 週までの SCORAD 及び DLQI の変化は、ベースライン後、投与 16 週までの反応に基づき、反復測定モデルを用いて解析した。そう痒 NRS の日内最大値（週平均）の 4 以上の改善は、主要評価項目と同様に解析した。 <p>*composite estimand（救援療法を受けた患者はノンレスポナーとし、治験薬投与を完全に中止した後に投与 16 週時点で収集したデータは含める）、hypothetical estimand（救援療法開始後又は治験薬投与の完全中止後に収集したデータは含めない）及び treatment policy estimand（中間事象と関連なく、観察された全てのデータを用いる）。二値変数である評価項目については composite estimand、連続変数である評価項目については hypothetical estimand を主要な estimand とした。</p>

<患者背景>

全体集団（無作為化集団）

	本剤 300 mg Q2W 群 (N=593)	プラセボ群 (N=201)
年齢、平均値±標準偏差（歳）	37.2±14.7	35.1±14.0
性別、例数（%）		
女性	234 (39.5)	87 (43.3)
男性	359 (60.5)	114 (56.7)
体重 ^{※1} 、平均値±標準偏差（kg）	75.8±17.7	77.1±18.5
BMI ^{※1} 、平均値±標準偏差（kg/m ² ）	26.2±5.6	26.7±5.8
人種、例数（%）		
白人	374 (63.1)	123 (61.2)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	43 (7.3)	17 (8.5)
アジア人	154 (26.0)	52 (25.9)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系住民	1 (0.2)	9 (4.5)
アメリカインディアンまたはアラスカ先住民	2 (0.3)	0
		9 (4.5)

	本剤 300 mg Q2W 群 (N=593)	プラセボ群 (N=201)
その他 不明	19 (3.2) 0	0
IGA スコア、例数 (%)		
中等度	305 (51.4)	100 (49.8)
重度	286 (48.2)	101 (50.2)
不明	2 (0.3)	0
EASI スコア ^{※2} 、平均値±標準偏差	32.1±14.3	32.6±13.9
そう痒 NRS スコアの日内最高値 (週平均) ^{※3} 、 平均値±標準偏差	7.9±1.5	8.0±1.4

※1: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=588)、プラセボ群 (n=200)]

※2: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=591)、プラセボ群 (n=201)]

※3: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=584)、プラセボ群 (n=200)]

<有効性の結果>

[主要評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

投与 16 週における IGA0/1 レスポンダー及び EASI-75 達成率は、本剤 300 mg Q2W 群の方がプラセボ投与群と比べて優越性があることが検証された (p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。結果と日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

投与 16 週における IGA0/1 又は EASI-75 達成率

(FAS)

	本剤 300 mg Q2W 群	プラセボ群
IGA0/1 達成率	22.2% (131/591 例)	10.9% (22/201 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※1}	11.1% [5.8, 16.4]	
p 値 ^{※2}	<0.001	
EASI-75 達成率	33.2% (196/591 例)	11.4% (23/201 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※1}	21.6% [15.8, 27.3]	
p 値 ^{※2}	<0.001	

※1: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※2: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンダーとした。

[副次評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化、そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合及び DLQI のベースラインからの変化は、本剤 300 mg Q2W 群の方がプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった (いずれも p<0.001、SCORAD・DLQI: 反復測定モデル, そう痒 NRS: Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。結果と日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

投与 16 週における副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=591)	プラセボ群 (n=201)
SCORAD のベースラインからの変化 (SE) ^{※1}	-28.1 (0.92)	-14.0 (1.79)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-14.0 [-18.0, -10.1]	
p 値	<0.001	
そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 (%) ^{※2}	25.0% (144/575 例)	9.5% (19/200 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※3}	15.6% [10.3, 20.9]	
p 値 ^{※4}	<0.001	

投与 16 週における副次評価項目（FAS）

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=591)	プラセボ群 (n=201)
DLQI のベースラインからの変化 (SE) ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-8.8 (0.30) -3.9 [-5.2, -2.6] <0.001	-4.9 (0.60)

※1：反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化/変化率は 0 として算出した。

※2：投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。

※3：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※4：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

[追加的副次評価項目]

追加的副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与 16 週における追加的副次評価項目（FAS）

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=591)	プラセボ群 (n=201)
EASI-50 達成率※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p 値※3	49.9% 29.3% [22.5, 36.1] <0.001	20.4%
EASI-90 達成率※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p 値※3	18.3% 12.7% [8.3, 17.0] <0.001	5.5%
EASI のベースラインからの変化 (SE) ※4,5,6,7 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-16.9 (0.55) -9.9 [-12.2, -7.5] <0.001	-7.0 (1.06)
SCORAD-50 の達成率※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p 値※3	33.5% 18.9% [12.8, 25.1] <0.001	14.4%
SCORAD-75 達成率※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p 値※3	11.5% 8.0% [4.4, 11.6] <0.001	3.5%
1 日における最大そう痒 NRS (週平均) のベースラインからの変化 (SE) ※4,7,8,9 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-2.9 (0.11) -1.3 [-1.7, -0.8] <0.001	-1.6 (0.21)
1 日における最大そう痒 NRS (週平均) のベースラインから 3 以上改善した患者の割合※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p 値※3	34.1% 20.1% [13.9, 26.2] <0.001	14.0%
DLQI が 4 以上であった患者において、投与 16 週で DLQI がベースラインから 4 以上改善した患者の割合※10,11 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p 値※3	56.3% 28.9% [21.4, 36.3] <0.001	27.3%

※1：データ欠損例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。

※2：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※3：地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※4：治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。

※5：救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化は 0 として算出した。

※6：対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=430)、プラセボ群 (n=98)]

※7：反復測定モデルを用いて解析。

- ※8： 救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 1 週の変化は 0 として算出した。
 ※9： 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=401)、プラセボ群 (n=94)]
 ※10： 投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンドーとした。
 ※11： 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=577)、プラセボ群 (n=198)]

[その他の評価項目]

その他の評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与 16 週におけるその他の評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群 (n=591)	プラセボ群 (n=201)
湿疹に関連した睡眠の NRS (週平均) のベースラインからの変化 (SE) ※1,2 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-2.9 (0.12) -1.4 [-1.9, -0.9] <0.001	-1.5 (0.22)
HADS のベースラインからの変化 (SE) ※3,4 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-3.3 (0.26) -1.9 [-3.0, -0.7] 0.001	-1.4 (0.50)
POEM のベースラインからの変化 (SE) ※5,6 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-8.8 (0.33) -5.1 [-6.5, -3.6] <0.001	-3.7 (0.66)
SF-36 (身体的側面) のベースラインからの変化 (SE) ※3,6 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	5.8 (0.29) 2.6 [1.4, 3.9] <0.001	3.2 (0.57)
EQ-5D-5L のベースラインからの変化 (SE) ※4,5 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	0.187 (0.010) 0.102 [0.060, 0.145] <0.001	0.085 (0.019)

- ※1： 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=401)、プラセボ群 (n=94)]
 ※2： 反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 1 週の変化は 0 として算出した。
 ※3： 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=417)、プラセボ群 (n=97)]
 ※4： 反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 4 週の変化は 0 として算出した。
 ※5： 対象例数 [本剤 300 mg Q2W 群 (n=418)、プラセボ群 (n=97)]
 ※6： 反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化は 0 として算出した。

維持投与期間 (投与 16~52 週)

投与 16 週で救援療法なしにクリニカルレスポンスが認められた患者における投与 52 週での IGA0/1 及び EASI-75 結果は以下のとおりであった。

試験全体集団

投与 52 週における副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W 群	本剤 300 mg Q4W 群	プラセボ群
IGA0/1 達成率 プラセボ群との差※1 [95%信頼区間] ※1 p 値※2	59.3% (32/54 例) 34.1% [13.4, 54.9] 0.004	44.9% (22/49 例) 19.9% [-1.2, 40.9] 0.084	25.0% (7/28 例)
EASI-75 達成率 プラセボ群との差※1 [95%信頼区間] ※1 p 値※2	55.8% (43/77 例) 33.7% [17.3, 50.0] <0.001	51.4% (38/74 例) 30.0% [13.7, 46.4] 0.001	21.4% (9/42 例)

- ※1： 地域によって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。
 ※2： 地域によって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。
 投与 52 週での欠損データはノンレスポンドーとした。救援療法使用例又は、非盲検投与へ移行した患者はノンレスポンドーとした。

<安全性の結果>

初期投与期間 (投与 0~16 週)

有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 61.5% (364/592 例)、プラセボ群で 66.0% (132/200 例) に認められた。

重篤な有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 1.7% (10/592 例)、プラセボ群で 2.5% (5/200 例) に認められた。死亡は認められなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 1.5% (9/592 例：アトピー性皮膚炎 2 例、結膜炎、肺炎、激越、希死念慮を有するうつ病、口の錯感覚、骨溶解、血管肉腫 各 1 例)、プラセボ群で 1.5% (3/200 例：アトピー性皮膚炎 2 例、紅斑、皮膚感染 各 1 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群 25.3% (150/592 例)、プラセボ群 30.5% (61/200 例) に認められた。

本剤 300 mg Q2W 群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、上気道感染 2.4% (14/592 例)、注射部位疼痛 4.1% (24/592 例)、注射部位反応 2.5% (15/592 例)、アトピー性皮膚炎 4.6% (27/592 例) であった。

維持投与期間 (投与 16~52 週)

有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 68.1% (62/91 例)、本剤 300 mg Q4W 群で 62.9% (56/89 例)、プラセボ群で 69.6% (32/46 例) に認められた。

重篤な有害事象は、本剤 300 mg Q4W 群で 3.4% (3/89 例) に認められた。死亡は認められなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で 2.2% (2/91 例：アレルギー性結膜炎、注射部位反応 各 1 例)、本剤 300 mg Q4W 群で 1.1% (1/89 例：乳頭様甲状腺癌 1 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群 28.6% (26/91 例)、本剤 300 mg Q4W 群 21.3% (19/89 例)、プラセボ群 23.9% (11/46 例)、プラセボ R/プラセボ群で 19.4% (6/31 例) に認められた。

本剤群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W 群で上気道感染、ウイルス性上気道感染、注射部位反応及びアトピー性皮膚炎 各 4.4% (4/91 例)、結膜炎、注射部位疼痛及び注射部位紅斑 各 3.3% (3/91 例)、注射部位腫脹及び注射部位そう痒感 各 2.2% (2/91 例)、本剤 300 mg Q4W 群で注射部位反応 4.5% (4/89 例)、アトピー性皮膚炎 3.4% (3/89 例)、注射部位紅斑 2.2% (2/89 例) であった。

(MedDRA/J ver.20.0)

その他の安全性評価

バイタルサイン、身体検査、または ECG 関連の所見に臨床的意義のある投与群間の差は認められなかった。

免疫原性

トラロキヌマブ Q2W 投与群の 10 例 (1.7%) およびプラセボ投与群の 3 例 (1.5%) は、初期投与期間中のベースライン後のいずれかの時点で ADA 検査の結果が陽性であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

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。

③海外第Ⅲ相併用投与試験 [ECZTRA 3 試験 (LP0162-1339 試験)] 7, 8)

試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
対象	中等度から重度の AD を有する成人患者 無作為化例数：380 例 最大解析対象集団：378 例 安全性解析対象集団：378 例
主な選択基準	・18 歳以上。 ・Hanifin & Rajka の診断基準 (1980 年) で、1 年以上前に AD の診断。 ・日本の分類でミディアム以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な患

	<p>者。</p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング及びベースライン時点で、AD による病変が BSA の 10% 以上。 EASI スコアがスクリーニング時点で 12 以上、ベースライン時点で 16 以上。 IGA スコアがスクリーニング及びベースライン時点で 3 以上。 ベースライン前の 1 週間において、そう痒数値評価スケール (NRS) の日内最大値の平均スコアが 4 以上。 無作為割り付け前に一定用量の保湿外用剤を 1 日 2 回 (又は必要に応じてそれ以上) 少なくとも 14 日間にわたり使用。
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> TCS が医学的に推奨できないと治験担当医師が判断した患者。 AD の診断に影響を及ぼす可能性がある活動性皮膚疾患。 無作為化前 6 週間以内における、日焼けベッドや光線療法の使用。 無作為化前 4 週間以内における、全身性免疫抑制剤/免疫調節剤、全身性ステロイド薬の投与。 無作為化前 2 週間以内における、TCS、TCI 又はジペプチジルペプチターゼ 4 (DPP4) 阻害薬による治療。 デュピルマブなどの市販の生物学的製剤 (免疫グロブリン、抗 IgE) 又は治験中の生物学的製剤の投与を受けた。 無作為化前 1 週間以内における活動性皮膚感染。 無作為化前 4 週間以内における临床上問題となる感染症。 同意取得日前 6 カ月以内における寄生蠕虫感染。 スクリーニング前 12 カ月以内における、治療を必要とする結核。 原発性免疫不全疾患。
<p>試験方法</p>	<p>初期投与期間 (投与 0~16 週)</p> <p>本剤 300 mg Q2W+TCS 群又はプラセボ Q2W +TCS 群のいずれかに 2 : 1 の比率で無作為に割り付けた。 患者に 180~200 g の TCS キット (モメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1%クリーム) を 2 週間に 1 回提供し、必要に応じて活動性病変に 1 日 1 回薄く塗布し、症状が抑制されたら中止するように指導した。</p> <p>維持投与期間 (投与 16~32 週)</p> <p>初期投与期間の本剤 300 mg Q2W+TCS 群のレスポナーは、本剤 300 mg Q2W+TCS 群又は本剤 300 mg Q4W+TCS 群のいずれかに 1 : 1 の比率で再度無作為に割り付け、本剤 R/Q2W+TCS 群又は本剤 R/Q4W+TCS 群とした。 初期投与期間の本剤 300 mg Q2W+TCS 群のノンレスポナーは、本剤</p>

	<p>300 mg Q2W+TCS 群に割り付け、本剤 NR/Q2W+TCS 群とした。 初期投与期間のプラセボ群のノンレスポンドーは、本剤 300 mg Q2W+TCS 群に割り付け、プラセボ NR/本剤 Q2W+TCS 群とした。 初期投与期間のプラセボ群のレスポンドーは、プラセボ+TCS 群に割り付け、プラセボ R/プラセボ+TCS 群とした。</p> <p><投与方法・投与期間> <u>初期投与期間（投与 0～16 週）</u> TCS 併用下、本剤 300 mg 又はプラセボを Q2W で皮下投与した。 本剤を投与した群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600 mg を投与した。 <u>維持投与期間（投与 16～32 週）</u> TCS 併用下、本剤 300 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与した。プラセボは Q2W で皮下投与した。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における IGA0/1 達成率 ・投与 16 週における EASI-75 達成率
副次評価項目	<p><u>初期投与期間（投与 0～16 週）</u> <副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化 ・投与 16 週における、そう痒 NRS の日内最大値（週平均）のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 ・投与 16 週における DLQI のベースラインからの変化 <p><追加的副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における EASI-50、EASI-90 達成率 ・投与 16 週における EASI のベースラインからの変化 ・投与 16 週における SCORAD-50、SCORAD-75 達成率 ・投与 16 週における 1 日における最大そう痒 NRS（週平均）のベースラインからの変化 ・ベースライン時に DLQI が 4 以上であった患者において、投与 16 週で DLQI がベースラインから 4 以上改善した患者の割合 <p><その他の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における、湿疹に関連した睡眠の NRS（週平均）のベースラインからの変化 ・投与 16 週における HADS のベースラインからの変化 ・投与 16 週における POEM のベースラインからの変化 ・投与 16 週における EQ-5D-5L のベースラインからの変化 ・TCS 累積使用量 ・TCS の使用量の推移 <p style="text-align: right;">など</p> <p><u>維持投与期間（投与 16～32 週）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 32 週における IGA0/1 達成率 ・投与 32 週における EASI-75 達成率
安全性評価項目	有害事象／重篤な有害事象の頻度 <p style="text-align: right;">など</p>
解析方法	本治験では、治療効果の推定方法に影響を及ぼす 2 つの主な中間事象（救援療法の開始及び治験薬投与の完全な中止）に基づく 3 つの estimand*を定義した。 階層的検定と Holm-Bonferroni 法による多重性の調整を組み合わせ、主要評価

	<p>項目及び検証のための副次的評価項目について、主要の estimand の主要解析における全体の第一種過誤率を制御した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要評価項目 投与群間の達成率の差は、ベースラインの IGA 及び地域で層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。主要評価項目は、IGA0/1、EASI-75 の順で、有意水準 5% で順次検定した。 • 副次的評価項目： ベースラインから投与 16 週までの SCORAD 及び DLQI の変化は、ベースライン後、投与 16 週までの反応に基づき、反復測定モデルを用いて解析した。そう痒 NRS の日内最大値（週平均）の 4 以上の改善は、主要評価項目と同様に解析した。 <p>* composite estimand（救援療法を受けた患者はノンレスポnderとし、治験薬投与を完全に中止した後に投与 16 週時点で収集したデータは含める）、hypothetical estimand（救援療法開始後又は治験薬投与の完全中止後に収集したデータは含めない）及び treatment policy estimand（中間事象と関連なく、観察された全てのデータを用いる）。二値変数である評価項目については composite estimand、連続変数である評価項目については hypothetical estimand を主要な estimand とした。</p>
--	--

<患者背景>

	本剤 300 mg Q2W+ TCS 群 (N=253)	プラセボ+TCS 群 (N=127)
年齢、平均値±標準偏差（歳）	39.8±15.3	37.7±14.8
性別、例数（%）		
女性	128 (50.6)	43 (33.9)
男性	125 (49.4)	84 (66.1)
体重 ^{※1} 、平均値±標準偏差（kg）	79.5±19.4	79.1±17.2
BMI ^{※1} 、平均値±標準偏差（kg/m ² ）	27.6±6.7	27.0±5.6
人種、例数（%）		
白人	203 (80.2)	85 (66.9)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	23 (9.1)	12 (9.4)
アジア人	17 (6.7)	24 (18.9)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系住民	1 (0.4)	1 (0.8)
その他	9 (3.6)	5 (3.9)
IGA スコア、例数（%）		
中等度	136 (53.8)	66 (52.0)
重度	116 (45.8)	60 (47.2)
その他	1 (0.4)	1 (0.8)
EASI スコア ^{※1} 、平均値±標準偏差	28.8±12.0	30.4±12.8
そう痒 NRS の日内最大値（週平均） ^{※2} 、 平均値±標準偏差	7.7±1.5	7.9±1.5

※1：対象例数（本剤 300 mg Q2W+TCS 群：252、プラセボ+TCS 群：126）

※2：対象例数（本剤 300 mg Q2W+TCS 群：251、プラセボ+TCS 群：126）

<有効性の結果>

[主要評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

投与 16 週における IGA0/1 達成率及び EASI-75 達成率は、本剤 300 mg Q2W 群の方がプラセボ投与群と比べて優越性があることが検証された。

投与 16 週における IGA0/1 又は EASI-75 達成率 (FAS)

試験全体集団	本剤 300 mg Q2W +TCS 群	プラセボ+TCS 群
IGA0/1 達成率 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1 p 値※2	38.9% (98/252 例) 12.4 [2.9, 21.9] 0.015	26.2% (33/126 例)
EASI-75 達成率 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1 p 値※2	56.0% (141/252 例) 20.2 [9.8, 30.6] <0.001	35.7% (45/126 例)

※1: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※2: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。

[副次評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化、そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合及び DLQI のベースラインからの変化は、本剤 300 mg Q2W 群の方がプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった。

投与 16 週における副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=252)	プラセボ+TCS 群 (n=126)
SCORAD のベースラインからの変化 (SE) ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-37.7 (1.25) -10.9 [-15.2, -6.6] <0.001	-26.8 (1.80)
そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 (%) ※2 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※3 p 値※4	113/249 例 (45.4%) 11.3% [0.9, 21.6] 0.037	43/126 例 (34.1%)
DLQI のベースラインからの変化 (SE) ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-11.7 (0.39) -2.9 [-4.3, -1.6] <0.001	-8.8 (0.56)

※1: 反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化/変化率は 0 として算出した。

※2: 投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。

※3: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※4: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

[追加的副次評価項目]

追加的副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与 16 週における追加的副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=252)	プラセボ+TCS 群 (n=126)
EASI-50 達成率※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※2 p 値※3	79.4% 21.3% [11.3, 31.3] <0.001	57.9%

投与 16 週における追加的副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=252)	プラセボ+TCS 群 (n=126)
EASI-90 達成率 ^{※1} プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※2} p 値 ^{※3}	32.9% 11.4% [2.1, 20.7] 0.022	21.4%
EASI のベースラインからの変化 (SE) ^{※4,5,6,7} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-21.0 (0.67) -5.4 [-7.7, -3.1] <0.001	-15.6 (0.96)
SCORAD-50 達成率 ^{※1} プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※2} p 値 ^{※3}	61.1% 22.9% [12.4, 33.3] <0.001	38.1%
SCORAD-75 達成率 ^{※1} プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※2} p 値 ^{※3}	23.8% 11.1% [3.2, 19.0] 0.012	12.7%
1 日における最大そう痒 NRS (週平均) のベースラインからの変化 (SE) ^{※4,7,8,9} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-4.1 (0.15) -1.2 [-1.7, -0.7] <0.001	-2.9 (0.21)
DLQI が 4 以上であった患者において、投与 16 週で DLQI がベースラインから 4 以上改善した患者の割合 ^{※10,11} プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{※2} p 値 ^{※3}	83.5% 17.6% [8.0, 27.1] <0.001	65.9%

※1: データ欠損例又は救援療法使用例はノンレスポンドーとした。

※2: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※3: 地域とベースライン時の IGA スコアによって層別し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※4: 治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。

※5: 救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化/変化率は 0 として算出した。

※6: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=229)、プラセボ+TCS 群 (n=108)]

※7: 反復測定モデルを用いて解析。

※8: 救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 1 週の変化は 0 として算出した。

※9: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=221)、プラセボ+TCS 群 (n=100)]

※10: 投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポンドーとした。

※11: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=248)、プラセボ+TCS 群 (n=123)]

[その他の評価項目]

その他の評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与 16 週におけるその他の評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=252)	プラセボ+TCS 群 (n=126)
湿疹に関連した睡眠の NRS (週平均) のベースラインからの変化 (SE) ^{※1,2} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-4.3 (0.15) -1.3 [-1.8, -0.8] <0.001	-3.1 (0.22)
HADS のベースラインからの変化 (SE) ^{※3,4} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-4.4 (0.37) -2.2 [-3.4, -0.9] 0.001	-2.2 (0.54)
POEM のベースラインからの変化 (SE) ^{※5,6} プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	-11.8 (0.46) -4.0 [-5.6, -2.4] <0.001	-7.8 (0.66)

投与 16 週におけるその他の評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=252)	プラセボ+TCS 群 (n=126)
EQ-5D-5L のベースラインからの変化 (SE) ※4,7 プラセボ群との差 [95%信頼区間] p 値	0.263 (0.01) 0.087 [0.047, 0.127] <0.001	0.176 (0.02)

※1: [本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=221)、プラセボ+TCS 群 (n=100)]

※2: 反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 1 週の変化は 0 として算出した。

※3: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=226)、プラセボ+TCS 群 (n=104)]

※4: 反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 4 週の変化は 0 として算出した。

※5: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=226)、プラセボ+TCS 群 (n=103)]

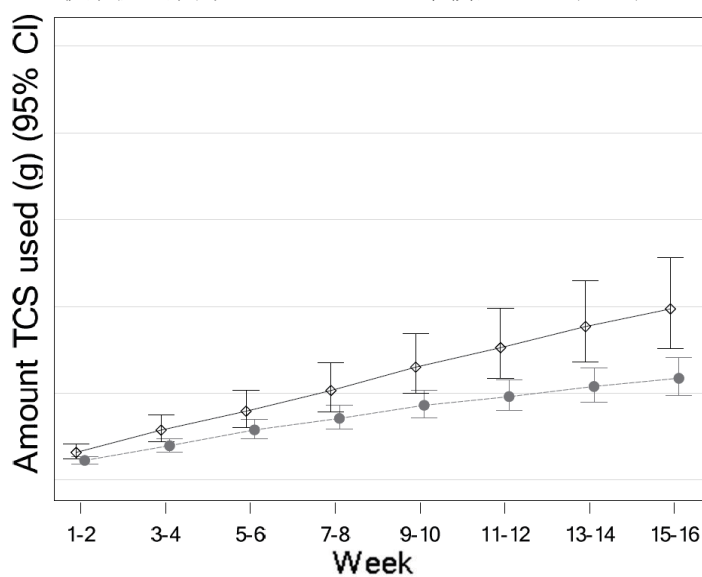
※6: 反復測定モデルを用いて解析。治験薬の中止又は救援療法の開始後に収集されたデータは含まれない。救援療法開始前にベースライン後の評価がない場合、投与 2 週の変化は 0 として算出した。

※7: 対象例数 [本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=226)、プラセボ+TCS 群 (n=104)]

・ TCS 累積使用量

投与 16 週での累積使用量は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 134.9 g、プラセボ+TCS 群で 193.5 g であり、本剤 Q2W+TCS 群の方が 30.3%少なかった。

初期投与期間における TCS の累積使用量 (FAS)



● 本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (n=252)

◇ プラセボ+TCS 群 (n=126)

治験薬の中止又は救援療法を使用した以降の収集データは含まない。

反復測定モデル: TCS 累積量 (g) = 治療×週+地域+ベースライン IGA

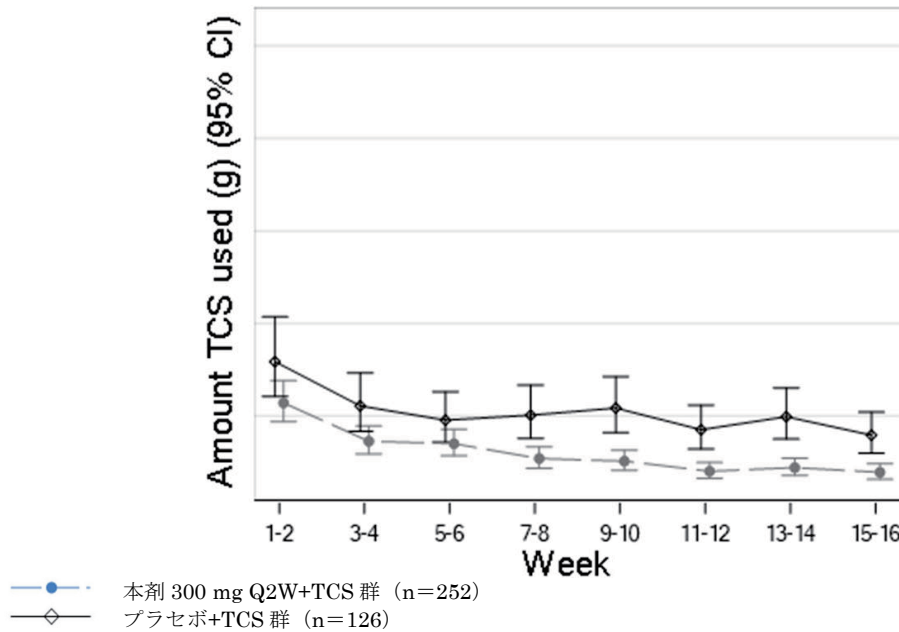
投与 16 週までの TCS 使用量は、前回の来院時までの TCS 量を加重平均して評価した。

前提: 未返却チューブの TCS は未使用である。この方法は、「未返却チューブの TCS は全て使用した」という方法よりも、実際の TCS の使用量をより高度に反映させるものである。

・ TCS の使用量の推移

投与 15～16 週時の TCS の使用量（幾何平均）は本剤+TCS 群で 3.9 g、プラセボ+TCS 群で 7.9 g であった。

初期投与期間における各来院時の TCS 使用量（FAS）



治験薬の中止又は救援療法の使用した以降の収集データは含まない。

応答変数=TCS 量の対数+1

推定されたパラメータは指数関数を用いて逆変換された。データ変換前に同じ因子を追加することを考慮し、逆変換した調整済み平均値及び CI 限界値から値を 1 差し引いた。

反復測定モデル：log [TCS 累積量+1] = 治療×週+地域+ベースライン IGA

継続投与期間（投与 16～32 週）

・ IGA0/1 達成率

投与 32 週における IGA0/1 達成率は、本剤 R/Q2W+TCS 群で 89.6%（43/48 例）であり、本剤 Q2W+TCS が投与され投与 16 週時点でノンレスポonderであった患者では 30.5%（29/95 例）であった。

・ EASI-75 達成率

投与 32 週における EASI-75 達成率は、本剤 R/Q2W+TCS 群で 92.5%（62/67 例）であり、本剤 Q2W+TCS が投与され投与 16 週時点でノンレスポonderであった患者では 55.8%（53/95 例）であった。

投与 32 週における副次評価項目（FAS）

評価項目	本剤 R/Q2W+TCS 群	本剤 R/Q4W+TCS 群
IGA0/1 達成率 [95%信頼区間]	89.6% (43/48 例) [77.8, 95.5]	77.6% (38/49 例) [64.1, 87.0]
EASI-75 達成率 [95%信頼区間]	92.5% (62/67 例) [83.7, 96.8]	90.8% (59/65 例) [81.3, 95.7]

<安全性の結果>

初期投与期間（投与 0～16 週）

有害事象は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 71.4%（180/252 例）、プラセボ+TCS 群で 66.7%（84/126 例）に認められた。

重篤な有害事象は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 0.8%（2/252 例：アナフィラキシー反応及び十二指腸炎 各 1 例）、プラセボ+TCS 群で 3.2%（4/126 例：気管支痙攣、感染性皮膚炎、帯状疱疹及び無菌性髄膜炎 各 1 例）に認められた。死亡例は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 2.4% (6/252 例：ヘルニア、注射部位反応、結膜炎、インフルエンザ、中耳炎、筋肉痛、不安、気分変化)、プラセボ+TCS 群で 0.8% (1/126 例：アトピー性皮膚炎 1 例) に認められた。

本剤との因果関係を否定できない有害事象は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 43.3% (109/252 例)、プラセボ+TCS 群で 27.0% (34/126 例) であった。本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 4%以上認められた本剤との因果関係を否定できない有害事象は、結膜炎 9.1% (23/252 例)、注射部位反応 6.7% (17/252 例)、ウイルス性上気道感染 6.7% (17/252 例)、上気道感染 4.0% (10/252 例) であった。

継続投与期間 (投与 16~32 週)

有害事象は、本剤 R/Q2W+TCS 群で 71.0% (49/69 例)、本剤 R/Q4W+TCS 群で 59.4% (41/69 例)、本剤 NR/Q2W+TCS 群で 65.3% (62/95 例)、プラセボ NR/本剤 Q2W+TCS 群で 69.6% (55/79 例)、プラセボ R/プラセボ+TCS 群で 63.4% (26/41 例) に認められた。

重篤な有害事象は、本剤+TCS 群全体で 2.1% [5/233 例：虫垂炎、クロストリジウム菌性胃腸炎、低血糖、靭帯断裂、うつ病及び手首関節骨折 各 1 例 (クロストリジウム菌性胃腸炎及び低血糖は同一患者)]、プラセボ R/プラセボ+TCS 群で 2.4% (1/41 例：浸潤性乳管癌 1 例) に認められた。死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤+TCS 群全体で 0.9% (2/233 例：前立腺癌、アトピー性皮膚炎 各 1 例) に認められた。

本剤との因果関係を否定できない有害事象は、本剤 R/Q2W+TCS 群で 31.9% (22/69 例)、本剤 R/Q4W+TCS 群 23.2% (16/69 例)、本剤 NR/Q2W+TCS 群で 38.9% (37/95 例)、プラセボ NR/本剤 Q2W+TCS 群で 38.0% (30/79 例)、プラセボ R/プラセボ+TCS 群で 19.5% (8/41 例) に認められた。

本剤 Q2W 群で 4%以上に認められた本剤との因果関係を否定できない有害事象は、本剤 R/Q2W+TCS 群で注射部位反応 7.2% (5/69 例)、ウイルス性上気道感染 7.2% (5/69 例)、本剤 R/Q4W+TCS 群で注射部位反応 5.8% (4/69 例)、口腔ヘルペス 4.3% (3/69 例)、本剤 NR/Q2W+TCS 群で注射部位反応 5.3% (5/95 例)、ウイルス性上気道感染 12.6% (12/95 例)、頭痛 4.2% (4/95 例) であった。

(MedDRA/J ver.24.0)

その他の安全性評価

初期投与期間及び継続投与期間のいずれの投与群においても、バイタルサイン、身体検査、または ECG 関連の所見に臨床的意義のある変動は認められなかった。

免疫原性

本剤 300 mg Q2W+TCS 群の 2 例 (0.8%) 及びプラセボ+TCS 投与群の 3 例 (2.4%) は、初期投与期間中のベースライン後のいずれかの時点で ADA 検査の結果が陽性であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は

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。

④国内第Ⅲ相併用投与試験 [ECZTRA 8 試験 (LP0162-1343 試験)]⁹⁾

試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
対象	中等度から重度の AD を有する成人患者 無作為化例数：106 例 最大解析対象集団：106 例 安全性解析対象集団：106 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の日本人患者。 Hanifin & Rajka の診断基準 (1980 年) で、1 年以上前に AD の診断。 日本の分類でミディアム以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な患者。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ SCORAD の項目 A におけるスクリーニング及びベースライン時点で、AD による病変が BSA の 10%以上。 ・ EASI スコアがスクリーニング時点で 12 以上、ベースライン時点で 16 以上。 ・ IGA スコアがスクリーニング及びベースライン時点で 3 以上。 ・ ベースライン前の 1 週間において、そう痒 NRS の日内最大値の平均スコアが 4 以上（スコアの最大は 10）。 ・ 無作為割り付け前に一定用量の保湿外用剤を 1 日 2 回（又は必要に応じてそれ以上）少なくとも 14 日間にわたり使用。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重要な副作用や、安全性リスクにより、TCS が医学的に推奨されないと治験担当医師が判断した患者。 ・ AD の診断に影響を及ぼす可能性がある、又は治療の評価を妨げる活動性皮膚疾患。 ・ 無作為化前 6 週間以内における、日焼けベッドや光線療法の使用。 ・ 無作為化前 4 週間以内における、全身性免疫抑制剤／免疫調節剤及び/又は全身性ステロイド薬の投与。 ・ 無作為化前 2 週間以内における、TCS、TCI、外用ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害剤、又は外用ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤による治療。 ・ 無作為化前の 3～6 カ月以内にデュピルマブなどの市販の生物学的製剤（免疫グロブリン、抗 IgE）又は治験中の生物学的製剤の投与を受けた患者。 ・ 無作為化前 1 週間以内における活動性皮膚感染。 ・ 無作為化前 4 週間以内における臨床上問題となる感染症。 ・ 同意取得日前 6 カ月以内における寄生蠕虫感染。 ・ スクリーニング前 12 カ月以内における、治療を必要とする結核。 ・ 既知の原発性免疫不全疾患。
試験方法	<p><u>投与期間（投与 0～16 週）</u></p> <p>本剤 300 mg Q2W+TCS 群又はプラセボ+TCS 群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。</p> <p>患者に 180～225 g の TCS キット（モメタゾンフランカルボン酸エステル 0.1% クリーム）を 2 週間に 1 回提供し、必要に応じて活動性病変に 1 日 1 回薄く塗布し、症状が抑制されたら中止するように指導した。</p> <p><投与方法・投与期間></p> <p>TCS 併用下、本剤 300 mg 又はプラセボを Q2W で皮下投与した。</p> <p>本剤を投与した群では投与 1 日目に初回用量として本剤 600 mg を投与した。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週における IGA0/1 達成率 ・ 投与 16 週における EASI-75 達成率
主な副次評価項目	<p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化 ・ 投与 16 週におけるそう痒 NRS の日内最大値（週平均）のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 ・ 投与 16 週における DLQI のベースラインからの変化 <p><追加的副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週における EASI-50、EASI-90 達成率 ・ 投与 16 週における EASI のベースラインからの変化 ・ 投与 16 週におけるそう痒 NRS の日内最大値（週平均）のベースラインからの変化。 ・ 投与 16 週における湿疹に関連した睡眠の NRS スコア（週平均）のベースライ

	<p>ンからの変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週における POEM スコアのベースラインからの変化 ・投与 16 週における 1 日における最大そう痒 NRS (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 <p><その他の評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・TCS 累積使用量 ・TCS の使用量の推移 <p style="text-align: right;">など</p>
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・TEAE の患者あたりの数 ・治験薬投与下で発現した ADA <p style="text-align: right;">など</p>
解析方法	<p>本治験では、治療効果の推定方法に影響を及ぼす 2 つの主な中間事象（救援療法の開始及び治験薬投与の完全な中止）に基づく 3 つの estimand* を定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 投与群間の達成率の差は、Mantel-Haenszel を用いて解析（単一代入法）、又は Rubin のルールを用いて複数の Mantel-Haenszel により調査したリスク差とそれに関連する標準誤差から投与群間の達成率の差を統合した（多重代入法）。欠測データがある患者、又は投与 16 週の来院の前に救援療法を受けた患者は、ノンレスポonderとみなした。 ・副次的評価項目： ベースラインから投与 16 週までの SCORAD 及び DLQI の変化は、投与 16 週のデータについて共分散（ANCOVA）モデルを用いて解析した。救援療法を受けた患者は、この解析ではノンレスポonderとみなした。救援療法を使用しなかった患者のうち投与 16 週のデータが欠測している患者については、多重代入法を使用してデータを補完した。そう痒 NRS の日内最大値（週平均）の 4 以上の改善は、主要評価項目と同様に解析した。 <p>* composite estimand（救援療法を受けた患者はノンレスポonderとし、治験薬投与を完全に中止した後に投与 16 週時点で収集したデータは含める）、hypothetical estimand（救援療法開始後は治験薬投与の完全中止後に収集したデータは含めない）及び treatment policy estimand（中間事象と関連なく、観察された全てのデータを用いる）。二値変数及び連続変数である評価項目については composite estimand を主要な estimand とした。</p>

<患者背景>

	本剤 300 mg Q2W+ TCS 群 (N=53)	プラセボ+TCS 群 (N=53)
年齢、平均値±標準偏差（歳）	39.0±13.74	38.9±12.12
性別、例数（%）		
女性	17 (32.1)	22 (41.5)
男性	36 (67.9)	31 (58.5)
体重、平均値±標準偏差（kg）	66.8±13.08	67.9±17.44
BMI、平均値±標準偏差（kg/m ² ）	24.25±4.314	24.13±5.616
IGA スコア、例数（%）		
中等度	23 (43.4)	23 (43.4)
重度	30 (56.6)	30 (56.6)
EASI スコア、平均値±標準偏差	37.12±15.705	32.30±12.317
そう痒 NRS の日内最大値（週平均）、 平均値±標準偏差	7.60±1.653	7.81±1.366

<有効性の結果>

[主要評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

投与 16 週における IGA0/1 又は EASI-75 達成率 (FAS)

試験全体集団	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=53)	プラセボ+TCS 群 (n=53)
IGA0/1 達成率 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※	32.1% (17/53 例) 5.7% [-11.2, 22.5]	26.4% (14/53 例)
EASI-75 達成率 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※	71.7% (38/53 例) 15.1% [-2.9, 33.0]	56.6% (30/53 例)

※：ベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。
投与 16 週時のデータ欠損例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。

[主な副次評価項目]

初期投与期間 (投与 0~16 週)

副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与 16 週における副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=53)	プラセボ+TCS 群 (n=53)
SCORAD のベースラインからの変化 (SE) ※1 プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-44.1 (2.61) -5.1 [-12.4, 2.3]	-39.0 (2.61)
そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 (%) ※2 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※3	64.2% -3.8% [-21.7, 14.2]	67.9%
DLQI のベースラインからの変化 (SE) ※4 プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-10.0 (0.56) -1.1 [-2.7, 0.5]	-8.8 (0.56)

※1：投与 16 週目以降に救援療法を受けた全ての患者には WOCF 法が用いられた。救援療法を受けなかった患者に対する欠測値には多重代入法が用いられた。共分散分析モデル。

SCORAD の変化 = 投与 + ベースライン SCORAD + ベースライン IGA

※2：投与 16 週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。

※3：ベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※4：投与 16 週目以降に救援療法を受けた全ての患者には WOCF 法を使用。救援療法を受けなかった患者に対する欠測値には多重代入法を使用。共分散分析モデル。

DLQI の変化 = 投与 + ベースライン DLQI + ベースライン IGA

[追加的副次評価項目]

追加的副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

投与 16 週における追加的副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=53)	プラセボ+TCS 群 (n=53)
EASI-90 達成率 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1	45.3% 15.1% [-3.0, 33.2]	30.2%
EASI-50 達成率 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1	84.9% 5.7% [-9.0, 20.3]	79.2%
EASI のベースラインからの変化 (SE) ※2,3 プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-77.8 (3.7) -4.3 [-14.9, 6.3]	-73.5 (3.76)
そう痒 NRS の日内最大値 (週平均) のベースラインからの変化 (SE) ※2,3 プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-4.6 (0.26) 0.1 [-0.7, 0.8]	-4.6 (0.27)

投与 16 週における追加的副次評価項目 (FAS)

評価項目	本剤 300 mg Q2W +TCS 群 (n=53)	プラセボ+TCS 群 (n=53)
湿疹に関連した睡眠の NRS (週平均) のベースラインからの変化 (SE) ※2,3 プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-4.2 (0.25) -0.1 [-0.9, 0.6]	-4.1 (0.26)
POEM のベースラインからの変化 (SE) ※2,3 プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-14.4 (0.82) -3.2 [-5.6, -0.9]	-11.2 (0.83)
1 日における最大 NRS (週平均) のベースラインから 4 以上改善した患者の割合 プラセボ群との差 [95%信頼区間] ※1	64.2% -3.8% [-21.7, 14.2]	67.9%

※1: ベースライン時の IGA スコアによって層別し、Mantel-Haenszel 検定を用いて解析。

※2: 反復測定モデル: 変化=治療×週+ベースライン×週+ベースライン IGA

※3: 対象例数 (プラセボ群: n=49)

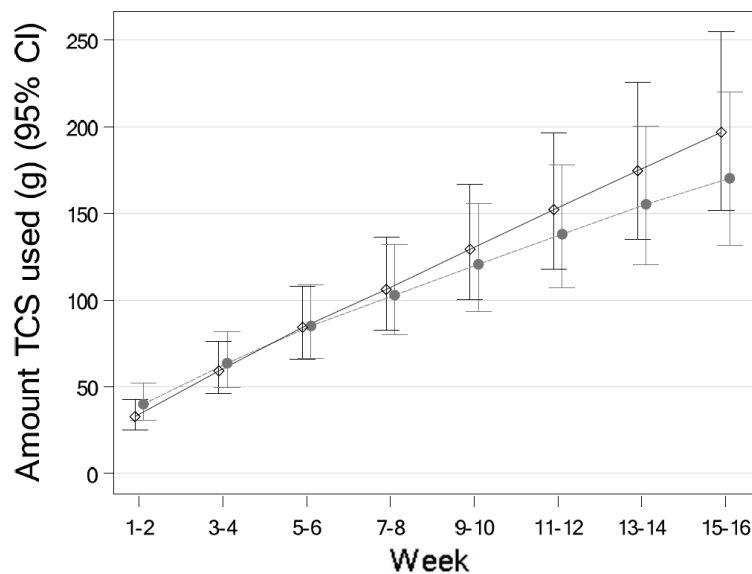
投与 16 週でのデータが欠損例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした。

[その他の評価項目]

・TCS 累積使用量

投与 16 週での累積使用量は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 170.2 g、プラセボ+TCS 群で 196.8 g であった。

投与期間における TCS の累積使用量 (FAS)



● 本剤 300 mg Q2W+TCS 群 (N=53)

◇ プラセボ+TCS 群 (N=53)

治験薬の中止又は救援療法を使用した以降の収集データは含まない。

応答変数=TCS 量の対数+1

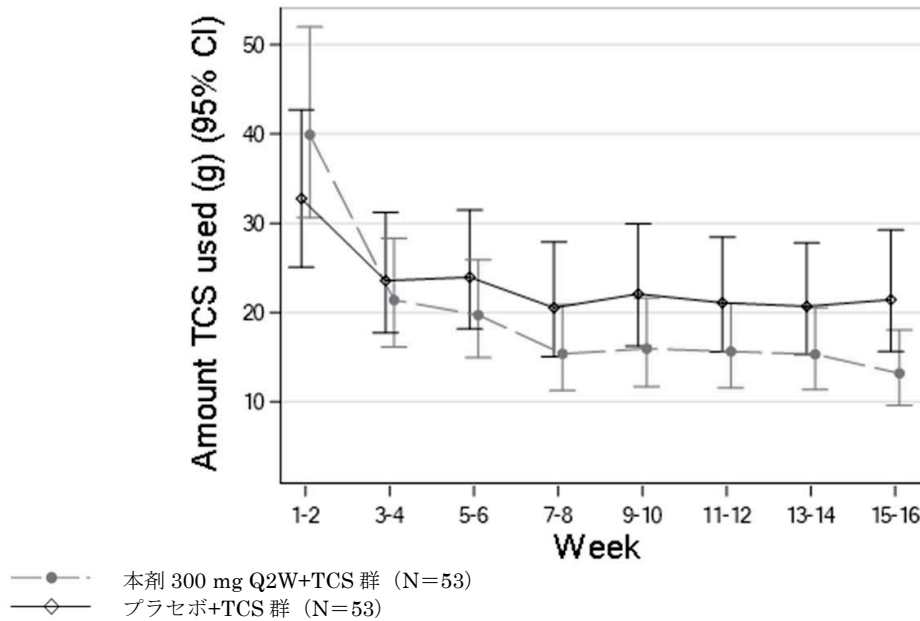
推定されたパラメータは指数関数を用いて逆変換された。データ変換前に同じ因子を追加することを考慮し、逆変換した調整済み平均値及び CI 限界値から値を 1 差し引いた。

反復測定モデル: $\log [\text{TCS 累積量}+1] (g) = \text{治療} \times \text{週} + \text{ベースライン IGA}$

・ TCS の使用量の推移

TCS 使用量の幾何平均値は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 13.2 g、プラセボ+TCS 群で 21.4 g であった。

投与期間における各来院時の TCS 使用量 (FAS)



治験薬の中止又は救援療法を使用した以降の収集データは含まない。

応答変数=TCS 量の対数+1

推定されたパラメータは指数関数を用いて逆変換された。データ変換前に同じ因子を追加することを考慮し、逆変換した調整済み平均値及び CI 限界値から値を 1 差し引いた。

反復測定モデル: $\log [TCS \text{ 累積量} + 1] \text{ (g)} = \text{治療} \times \text{週} + \text{ベースライン IGA}$

<安全性の結果>

投与期間

有害事象は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 71.7% (38/53 例)、プラセボ+TCS 群で 64.2% (34/53 例) に認められた。

重篤な有害事象、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 26.4% (14/53 例)、プラセボ+TCS 群で 15.1% (8/53 例) に認められた。本剤 300 mg Q2W+TCS 群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位反応 9.4% (5/53 例)、注射部位紅斑 5.7% (3/53 例) であった。

(MedDRA/J ver.24.0)

その他の安全性評価

バイタルサイン、生化学的及び血液学的パラメータ、または心電図パラメータの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

免疫原性

ベースラインから投与 16 週までで、ADA 陽性の患者はいなかった。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験 [日本人中間解析 J-ECZTEND (LP0162-1337 試験)]¹⁰⁾

試験デザイン	非盲検長期継続投与第Ⅲ相試験
対象	先行する本剤の試験 (先行試験) のうち、ECZTRA1 試験 (LP0162-1325 試験) での投与完了後に、長期延長試験 (ECZTEND 試験) に移行した AD*日本人成人患者 (中間報告) ※: Hanifin & Rajka の診断基準 (1980 年) に定義される AD の診断。

	<p>最大解析対象集団：86例 安全性解析対象集団：86例</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 以下の先行試験のいずれかの投与期間を完了した患者：ECZTRA 1 (LP0162-1325)、ECZTRA 2 (-1326)、ECZTRA 3 (-1339)、ECZTRA 4 (-1342)、ECZTRA 5 (-1341)、ECZTRA 6 (-1334)、ECZTRA 7 (-1346)、ECZTRA 8 (-1343)、又は TRA-WEI-0015-I (注：中間治験総括報告書 (CTR) には、ECZTRA 1 試験から移行した日本人成人患者のみが含まれている)。 先行試験における治験実施計画書遵守率が、治験担当医師により問題ないと判断されている。 治験実施施設における初めの3回の注射来院 (本治験) 後、自宅で本剤を自己投与 (又は介護者による投与) する意思があり、実施可能である。 ベースライン前に一定用量の保湿外用剤を1日2回 (又は必要に応じてそれ以上) 少なくとも14日間にわたり使用。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 先行試験において治験薬投与の完全な中止に至った状態。 先行試験で治験薬の最後の注射の投与を受けてから26週間超が経過している (ベースライン時に評価する)。 先行試験に参加中に治験担当医師が本剤と関連ありと判断した SAE が発現し、当治験担当医師の判断で、本剤による治療の継続が患者に不当な安全性リスクを与える可能性があることが示唆される。 先行試験に参加中に治験担当医師が本剤と関連ありと判断した有害事象が発現し、治験薬投与の一時的な中止に至り、治験担当医師の判断で本剤による投与の継続が患者に不当な安全性リスクを与える可能性があることが示唆される。 ベースライン前から消失半減期の5倍以内の期間における、全身性免疫抑制剤/免疫調節剤及び/又は全身性ステロイド薬投与。 ベースライン前2週間以内における外用 PDE4 阻害薬又は外用 JAK 阻害薬による治療。 デュピルマブなどの市販の生物学的製剤 (免疫グロブリン、抗 IgE) 又は治験中の生物学的製剤の投与を受けた。 細胞枯渇薬全て (リツキシマブを含むがこれに限定されない) について、ベースライン前6カ月又はリンパ球数が正常値に戻るまでのいずれか長いほうの期間内における使用。 他の生物学的製剤について、ベースライン前3カ月又は消失半減期の5倍のいずれか長いほうの期間内における使用。 ベースライン前4週間以内の臨床問題となる感染症。 同意取得日前6カ月以内における寄生蠕虫感染。 スクリーニング前12カ月以内における、治療を必要とする結核。
試験方法	<p>本治験は、2週間のスクリーニング期間、約半年から最長5年間の長期投与期間の2つの期間で構成された。</p> <p><u>長期投与期間 (約半年～最長5年)</u> ベースライン時に初回負荷投与として本剤 600 mg を皮下投与した [ただし、ECZTRA 6 試験 (青年を対象とした試験) から移行した患者については、300 mg を皮下投与]。その後、本剤 300 mg を Q2W で皮下投与した。</p>
主要評価項目	ベースラインから曝露終了までの投与期間に発現した有害事象の件数

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 16、56、80 及び 104 週時点の IGA0/1 達成率 ・投与 16、56、80 及び 104 週時点の EASI-75 達成率 ・投与 16 週における SCORAD のベースラインからの変化
解析方法	適用された統計解析は記述統計であり、観察されたデータに基づいた。観察された症例及び最大の解析対象集団について有効性の副次的評価項目の解析（EASI-75—先行試験のベースライン及び IGA0/1 に基づく）が行われた。このため、試験を中止した患者又は評価の欠測がある患者は、最大の解析対象集団の解析においてノンレスポnderとみなした。

<安全性の結果>

[主要評価項目（中間報告）]

観察された投与期間

ECZTRA 1 試験を完了し ECZTEND 試験に参加した日本人患者で発生した有害事象は、82.6%（71/86 例）で 287 件に認められた。重篤な有害事象は 8.1%（7/86 例）で 7 件（睡眠時無呼吸症候群、挫傷、易刺激性、アトピー性白内障、細菌性関節炎、アトピー性皮膚炎、白内障 各 1 例）に認められた。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、29.1%（25/86 例）で 52 件に認められた。

2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、アトピー性皮膚炎 4.7%（4/86 例）、帯状疱疹 3.5%（3/86 例）、注射部位反応、インフルエンザ及びアレルギー性鼻炎 各 2.3%（2/86 例）であった。

(MedDRA/J ver.24.0)

その他の安全性評価

バイタルサイン、臨床検査値、または心電図関連の所見に臨床的に重要な変動は認められなかった。

免疫原性

ADA 検査陽性の患者はいなかった。

<有効性の結果>

[副次評価項目（中間報告）]

・ IGA0/1 達成率*

IGA0/1 達成率は、投与 0 週で 22.1%（19/86 例）、投与 16 週で 25.6%（22/86 例）、投与 56 週で 15.1%（13/86 例）、投与 80 週で 17.8%（13/73 例）、投与 104 週で 20.0%（3/15 例）であった。

・ EASI-75（ECZTRA 1 試験のベースラインから EASI スコアが 75%低下）達成率*

投与 0 週で 65.1%（56/86 例）、投与 16 週で 72.2%（62/86 例）、投与 56 週で 66.3%（57/86 例）、投与 80 週で 71.2%（52/73 例）、投与 104 週で 80.0%（12/15 例）であった。

・ SCORAD の ECZTRA 1 試験のベースラインからの調整済み平均変化

投与 0 週で -44.27、投与 16 週で -47.37、投与 56 週で -44.79、投与 80 週で -45.63、投与 104 週で -44.89 であった。

*：患者の中止やデータ欠損に関わらず、貢献できた可能性のある患者数（登録時点に基づく）。患者の中止やデータ欠損があった場合、その患者はノンレスポnderとしてカウントした。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
医薬品リスク管理計画書に基づき実施する。
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

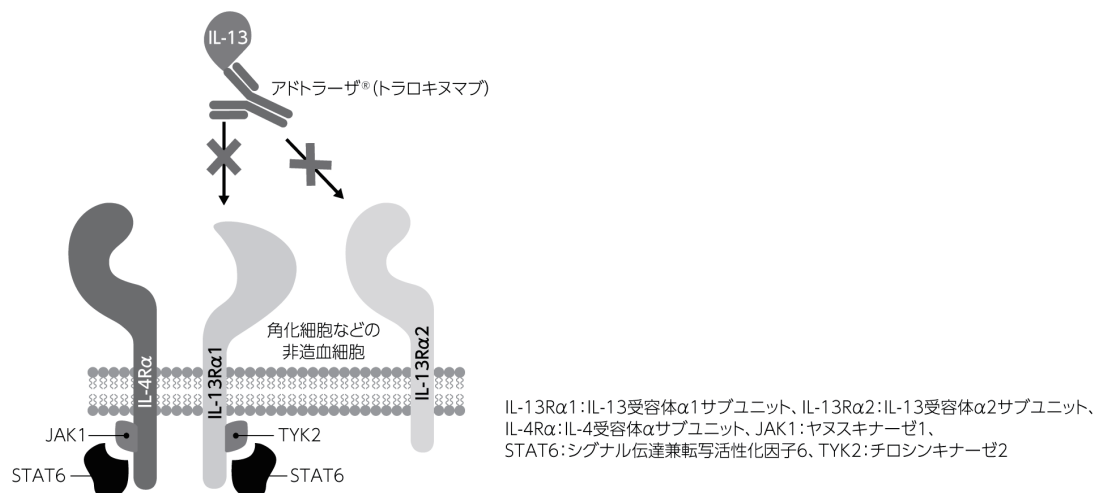
デュピルマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トラロキヌマブは、ヒト IgG4 モノクローナル抗体で、2 型サイトカインである IL-13 と結合し、IL-13 と IL-13 受容体の $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ サブユニットとの相互作用を阻害する¹¹⁾。IL-13 は、IL-13R $\alpha 1$ /IL-4R α 受容体複合体を介しシグナルを伝え、炎症反応を刺激し、そう痒発生に寄与し、正常皮膚のバリア機能に必要な蛋白の産生を阻害する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) トラロキヌマブの受容体への結合親和性 (*in vitro*)¹²⁾

- IL-13 に対するトラロキヌマブの親和性（解離定数）を、表面プラズモン共鳴法で測定したところ 58 pmol/L であった。
- トラロキヌマブが IL-13 の作用を阻害するメカニズムを明らかにするため、biochemical receptor-ligand interaction assays により検討した。その結果、IL-13 受容体 (IL-13R) $\alpha 1$ の 10nmol/L と IL-13 の 600 pmol/L の相互作用を濃度依存的に抑制し、その際の IC₅₀（50%抑制濃度）は 660 pmol/L であった。また、トラロキヌマブは、IL-13R $\alpha 2$ の 2.5 nmol/L と IL-13 の 50 pmol/L の相互作用を濃度依存的に抑制し、その際の IC₅₀ は 716 pmol/L であった。

2) IL-13 によるヒト赤白血病細胞株 (TF-1) 及びホジキンリンパ腫由来細胞株 (HDLM-2) の増殖に対する作用¹²⁾

① TF-1 の増殖に対する作用 (*in vitro*)

IL-13 による TF-1 の増殖に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

その結果、トラロキヌマブは、細菌由来組換えヒト IL-13 2 nmol/L、バキュロウイルス由来組換えヒト IL-13 2 nmol/L 及び細菌由来組換えヒト IL-13 の R130Q 変異体 2 nmol/L による TF-1 の増殖を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ はそれぞれ 0.37 nmol/L、

1.1 nmol/L 及び 1.6 nmol/L であった。

② HDLM-2 の増殖に対する作用 (*in vitro*)

内因性 IL-13 による HDLM-2 の増殖に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

その結果、トラロキヌマブは、内因性 IL-13 による HDLM-2 の増殖を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ は 4.4 nmol/L であった。

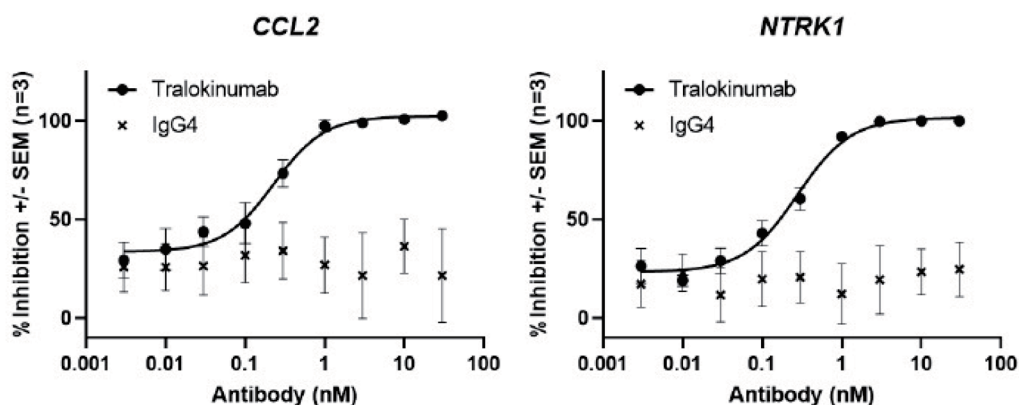
3) IL-13 により誘発される各種炎症性メディエーターに対する作用¹²⁾

① ヒト表皮角化細胞における炎症メディエーターに対する作用 (*in vitro*)

・ヒト表皮角化細胞において IL-13 により誘発される炎症を仲介する因子に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

ドナー3例の正常皮膚から採取した細胞を、トラロキヌマブ又は IgG4 アイソタイプコントロール抗体 0.003~30 nmol/L 存在下で、IL-13 0.8 nmol/L (10 ng/mL) に 24 時間曝露した。

その結果、トラロキヌマブは、IL-13 による CC ケモカインリガンド (CCL) -2、CCL-26、NTRK1* 及び IL-13Ra2 の遺伝子発現を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ はそれぞれ 201pmol/L、189pmol/L、268pmol/L 及び 367pmol/L であった。IgG4 アイソタイプコントロール抗体は、これらの遺伝子発現に影響を与えなかった。トラロキヌマブは、IL-4 による CCL-2、CCL-26、NTRK1* 及び IL13-Ra2 の遺伝子発現には影響を与えなかった。CCL-2 及び NTRK1* の遺伝子発現への影響を下図に示した。



データは3回の試験における平均抑制率±標準誤差を示す。

IL-13 による CCL-2 及び NTRK1* 遺伝子発現に対するトラロキヌマブの作用

・遺伝子発現レベルにおけるトラロキヌマブの影響が蛋白質レベルでも認められることを確認するため、細胞培養上清に遊離された CCL-2 を酵素免疫測定 (ELISA) 法で測定した。その結果、トラロキヌマブは、IL-13 による CCL-2 遊離を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ は 217 pmol/L であった。IgG4 アイソタイプコントロール抗体はこれを抑制しなかった。

トラロキヌマブは、IL-4 による CCL-2 遊離には影響を与えなかった。

* : そう痒及び角化細胞の過剰増殖反応を仲介するとされている神経成長因子受容体 (TrkA) をコードする遺伝子

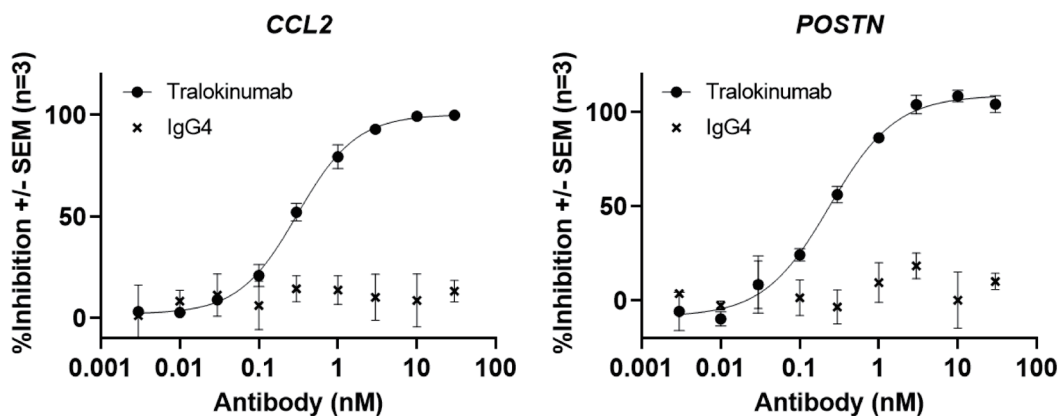
② ヒト皮膚線維芽細胞における炎症メディエーターに対する作用 (*in vitro*)

・ヒト皮膚線維芽細胞において IL-13 により誘発される炎症を仲介する因子に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

ドナー3例の正常皮膚から採取した細胞を、トラロキヌマブ又は IgG4 アイソタイプコントロール 0.003~30 nmol/L 抗体存在下で、IL-13 0.16 nmol/L (2 ng/mL) に 24 時間曝露し

た。

その結果、トラロキヌマブは、IL-13 による CCL-2、CCL-11 及びペリオスチン (POSTN) の遺伝子発現を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀はそれぞれ 315 pmol/L、112 pmol/L 及び 241 pmol/L であった。IgG4 アイソタイプコントロール抗体は、これらの遺伝子発現に影響を与えなかった。トラロキヌマブは、IL-4 による CCL-2、CCL-11 及び POSTN 遺伝子の発現には影響を与えなかった。IL-13 は、IL-4Ra、IL-13Ra1 及び IL-13Ra2 の遺伝子発現を変化させず、トラロキヌマブ又は IgG4 アイソタイプコントロール抗体の影響も認められなかった。CCL-2 及び POSTN の遺伝子発現への影響を下図に示した。



データは 3 回の試験における平均抑制率±標準誤差を示す。

IL-13 による CCL-2 及び POSTN 遺伝子発現に対するトラロキヌマブの作用

- ・ 遺伝子発現レベルにおけるトラロキヌマブの影響が蛋白質レベルでも認められることを確認するため、細胞培養上清に遊離された CCL-2 を ELISA 法で測定した。その結果、トラロキヌマブは、IL-13 による CCL-2 遊離を濃度依存的に抑制した (IC₅₀=336 pmol/L) が、IgG4 アイソタイプコントロール抗体はこれを抑制しなかった。トラロキヌマブは、IL-4 による CCL-2 遊離には影響を与えなかった。

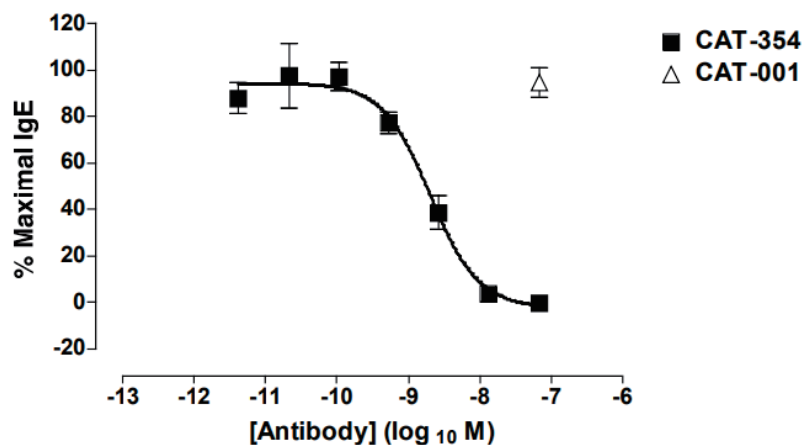
4) IL-13 による IgE 産生に対する作用¹²⁾

ヒト末梢血 B 細胞における IgE 産生に対する作用 (*in vitro*)

ヒト末梢血 B 細胞において IL-13 による IgE 産生に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

ヒトバフィーコートから精製した B 細胞をトラロキヌマブ又はアイソタイプコントロール抗体ある CAT-001 存在下で、ヒト IL-13 2.4 nmol/L 又はヒト IL-4 0.7 nmol/L とともに 14 日間培養した。培養期間中 B 細胞は抗 CD40 抗体 EA5 1 µg/mL で共刺激した。その後培養上清に遊離した IgE を ELISA 法で測定した。

その結果、トラロキヌマブは、IL-13 による IgE 産生を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀は 1.8 nmol/L であった。トラロキヌマブは、IL-4 による IgE 産生を抑制しなかった。



p

データは6回の試験における平均産生率±標準誤差を示す。

CAT-001: アイソタイプコントロール抗体、CAT-354: トラロキヌマブ

IL-13によるIgE産生に対するトラロキヌマブの作用

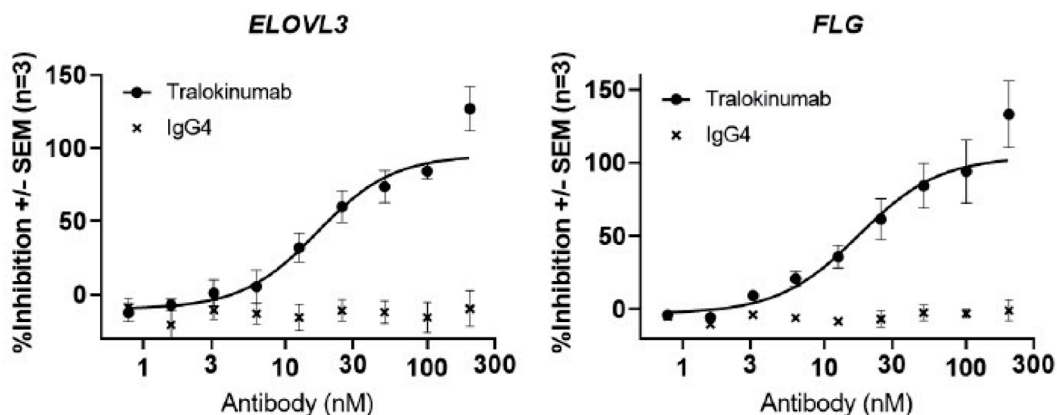
5) IL-13により誘発される皮膚バリアマーカーに対する作用¹²⁾

ヒト表皮角化細胞における皮膚バリアマーカーに対する作用 (*in vitro*)

分化させたヒト表皮角化細胞において IL-13 により誘発される皮膚バリアマーカーに対するトラロキヌマブの作用を検討した。

角化細胞を CaCl₂ 含有培養液 1.2 mM で 72 時間培養すると分化し、フィラグリン (FLG)、FLG2、ロリクリン (LOR)、極長鎖脂肪酸延長酵素 (ELOVL) 3 及び β-ディフェンシン (DEFB) 4A 遺伝子の発現レベルが上昇した。その後分化した角化細胞を IL-13 4.2 nmol/L (50ng/mL) に 24 時間曝露した。IL-13 の添加により、FLG、FLG2、LOR、ELOVL3 及び DEFB4A 遺伝子の発現が低下した。ドナー3例の正常皮膚から採取し分化させた角化細胞を、トラロキヌマブ 0.78~200 nmol/L 又は IgG4 アイソタイプコントロール抗体存在下で、IL-13 4.2 nmol/L に 24 時間曝露した。

その結果、トラロキヌマブは、IL-13 による FLG、FLG2、LOR、ELOVL3 及び DEFB4A 遺伝子の発現減少を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ はそれぞれ 19.1 nmol/L、16.4 nmol/L、16.0 nmol/L 及び 13.3 nmol/L、16.2 nmol/L 及び 13.0 nmol/L であった。IgG4 アイソタイプコントロール抗体は、IL-13 による FLG、FLG2、LOR、ELOVL3 及び DEFB4A 遺伝子の発現減少に影響を与えなかった。トラロキヌマブは、IL-4 による FLG、FLG2、LOR、ELOVL3 及び DEFB4A 遺伝子の発現減少には影響を与えなかった。



データは3回の試験における平均抑制率±標準誤差を示す。

IL-13によるELOVL3及びFLG遺伝子の発現減少に対するトラロキヌマブの作用

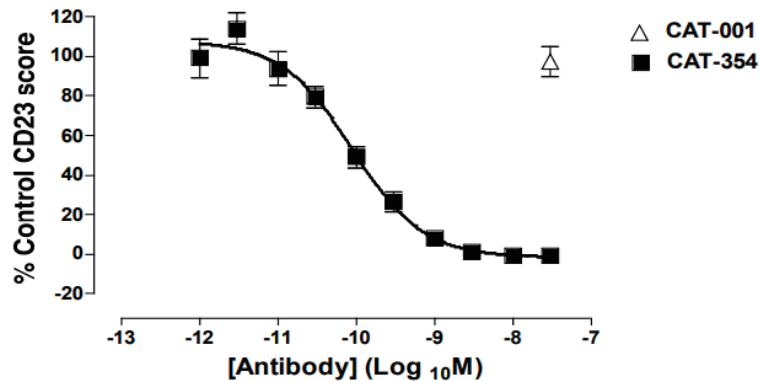
6) IL-13 のその他の生物活性に対する作用¹²⁾

①ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) における CD23 発現に対する作用 (*in vitro*)

PBMC において IL-13 により誘発される低親和性 IgE 抗体 CD23 の発現増加に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

ドナー6 例のバフィーコートから PBMC を精製し、トラロキヌマブ 0.001~30 nmol/L 又はアイソタイプコントロール抗体である CAT-001 30 nmol/L 存在下で、IL-13 80 pmol/L に 48 時間曝露した。CD23 の発現は、フローサイトメトリーを用いて測定した。

その結果、トラロキヌマブは、IL-13 による CD23 の発現を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ は 120 pmol/L であった。



データは 6 回の試験における平均発現率±標準誤差を示す。

CAT-001 : アイソタイプコントロール抗体、CAT-354 : トラロキヌマブ

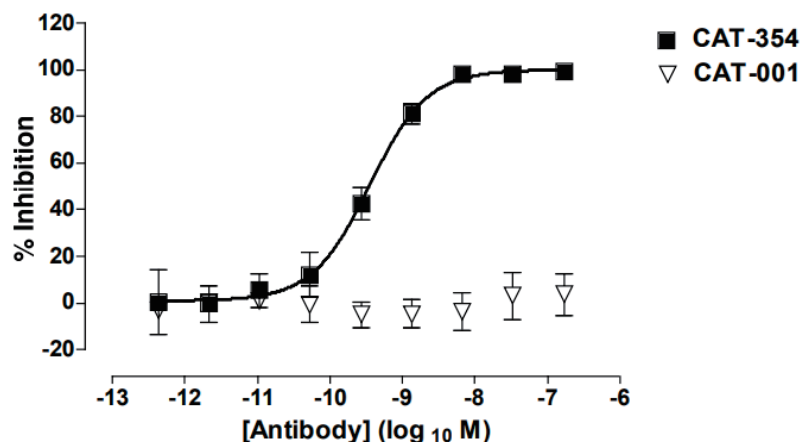
IL-13 による CD23 発現に対するトラロキヌマブの作用

②ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における血管接着細胞分子-1 発現に対する作用 (*in vitro*)

HUVEC において IL-13 により誘発される血管細胞接着分子 (VCAM) -1 の発現増加に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

HUVEC をトラロキヌマブ 0.4 pmol/L~167 nmol/L 又は CAT-001 存在下で、IL-13 0.8 nmol/L に 16~20 時間曝露した。VCAM-1 の細胞表面における発現は ELISA 法を用いて測定した。

その結果、トラロキヌマブは、細菌由来組換えヒト IL-13 による VCAM-1 の発現を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ は 368 pmol/L であった。



データは 5 回の試験における平均抑制率±標準誤差を示す。

CAT-001 : アイソタイプコントロール抗体、CAT-354 : トラロキヌマブ

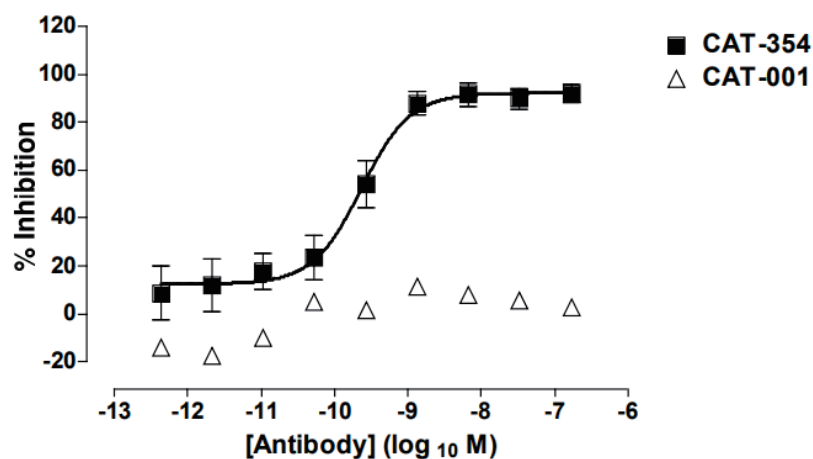
IL-13 による VCAM-1 発現に対するトラロキヌマブの作用

③ヒト肺線維芽細胞におけるエオタキシン 1 遊離に対する作用 (*in vitro*)

正常ヒト肺線維芽細胞 (NHLF) から IL-13 により遊離するエオタキシン 1 に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

NHLF をトラロキヌマブ 0.4 pmol/L~167 nmol/L 又は CAT-001 存在下で、細菌由来組換えヒト IL-13 0.8 nmol/L に 16~20 時間曝露した。エオタキシン 1 遊離は ELISA 法を用いて測定した。

その結果、トラロキヌマブは、IL-13 によるエオタキシン 1 遊離を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ は 267 pmol/L であった。



データは 4 回の試験における平均抑制率±標準誤差を示す。

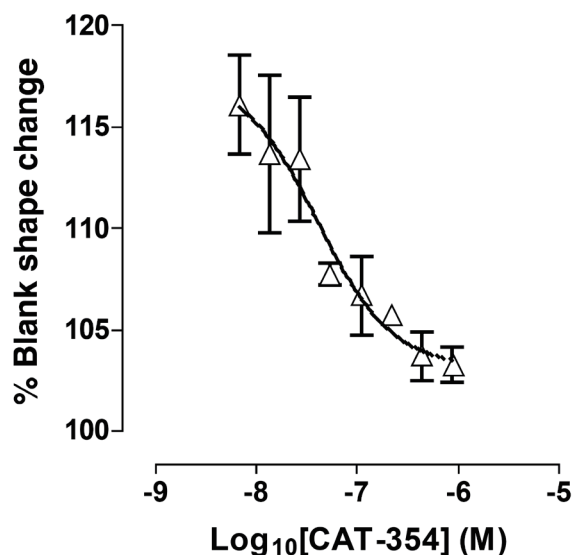
CAT-001 : アイソタイプコントロール抗体、CAT-354 : トラロキヌマブ

IL-13 によるエオタキシン-1 遊離に対するトラロキヌマブの作用

④好酸球の形態変化に対する作用 (*in vitro*)

NHLF から遊離されたエオタキシン-1 による好酸球の形態変化に対するトラロキヌマブの作用を検討した。

NHLF を IL-13 9.6 nmol/L、腫瘍壊死因子 (TNF) - α 285.7 pmol/L 及び腫瘍増殖因子 (TGF) - β 1 160 pmol/L で共刺激し、トラロキヌマブ (6.84~875 nmol/L) 非存在下又は存在下で 48 時間培養した。その後培養液中のエオタキシン 1 を測定し、ヒトバフィーコートから調製した顆粒球を上記培養液で刺激し、8.5 分後 (エオタキシンにより好酸球に最大限の形態変化が生じる時間) にフローサイトメトリーにより好酸球の形態変化を測定した。IL-13/TNF- α /TGF- β 1 の共刺激により NHLF の培養液中にエオタキシン-1 9.6 nmol/L が遊離した。トラロキヌマブは、この遊離したエオタキシン-1 を濃度依存的に抑制した。共刺激した NHLF の培養液により好酸球の形態変化が生じた。トラロキヌマブは、この形態変化を濃度依存的に抑制し、そのときの IC₅₀ は 14.0 nmol/L であった。



データは4回の試験における平均変化率±標準誤差を示す。
CAT-354：トラロキヌマブ

好酸球の形態変化に対するトラロキヌマブの作用

7) トラロキヌマブの特異性 (*in vitro*)¹²⁾

トラロキヌマブの特異性を明らかにするため、HUVECにおいてIL-13、IL-4又はIL-1βによるVCAM-1の発現増加に対するトラロキヌマブの作用を検討した。トラロキヌマブは、IL-13によるVCAM-1の発現増加を抑制したが(IC₅₀=368 pmol/L)、IL-4又はIL-1βによる発現増加は抑制しなかった。同様にトラロキヌマブはIL-13によるヒト末梢血B細胞からのIgE産生及びヒトPBMCにおけるCD23発現を抑制したが(それぞれのIC₅₀は1.8 nmol/L及び120 pmol/L)、IL-4によるIgE産生及びCD23発現は抑制しなかった。また、トラロキヌマブは初代培養ヒト気管支平滑筋細胞(BSMC)においてIL-13によるCa²⁺シグナルの増強を抑制したが、IL-4によるCa²⁺シグナルの増強は抑制しなかった。

(「VI-2. (2) 6) ②ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)における血管接着細胞分子-1発現に対する作用(*in vitro*)」の項参照)

8) トラロキヌマブの種交差反応性 (*in vitro*)¹²⁾

TF-1の増殖抑制を指標に、カニクイザル及びマウスIL-13に対するトラロキヌマブの交差反応性を検討した。

その結果、トラロキヌマブはバキュロウイルス由来組換えヒトIL-13によるTF-1の増殖抑制と同程度の効力でバキュロウイルス由来組換えカニクイザルIL-13によるTF-1の増殖を抑制したが、細菌由来組換えマウスIL-13によるTF-1の増殖を抑制しなかった。

ヒト、カニクイザル及びマウスIL-13によるTF-1の増殖に対するトラロキヌマブの作用

	IC ₅₀ 幾何平均値 (95%CI)
ヒト IL-13	1.1 (0.7, 1.6) nmol/L
マウス IL-13	未確定 ^a
カニクイザル IL-13	1.7 (1.2, 2.5) nmol/L

注：バキュロウイルス由来ヒトIL-13 2nmol/L及びバキュロウイルス由来カニクイザルIL-13 4nmol/Lを使用した。

a：トラロキヌマブ>160nmol/LにてIC₅₀未確定

9) 病態モデルにおける抗炎症作用

①マウス空気嚢炎症モデルを用いた検討 (*in vivo*)¹³⁾

マウス空気嚢炎症モデルを用い、ヒト IL-13 による炎症に対するトラロキヌマブ局所又は全身投与の影響を検討した。

雌性 BALB/c マウス (10 例/群) に、組換えヒト IL-13 2 µg を空気嚢内投与して炎症を惹起し、トラロキヌマブ又はアイソタイプコントロール抗体である CAT-251 を空気嚢内投与の場合は炎症惹起と同時に、静脈内投与の場合は炎症惹起の 30 分前に投与した。トラロキヌマブの用量は、空気嚢内投与の場合 2、20 又は 200 µg、静脈内投与の場合 1、10 又は 30 mg/kg とした。CAT-251 の用量は、空気嚢内投与の場合 200 µg、静脈内投与の場合 30 mg/kg とした。試験 0 日に無菌空気 2.5 mL を各動物の背部皮下に注入して空気嚢を作製し、試験 3 日に再膨張させ、試験 6 日に上記の薬物投与と炎症惹起を行った。24 時間後に動物を安楽死させ、空気嚢をヘパリン含有リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 1 mL で洗浄した。この洗浄液から回収した生存白血球数を測定し、炎症の指標とした。分化細胞数はライトギムザ染色を施したサイトスピンにより計数した。

その結果、空気嚢内投与したトラロキヌマブは、組換えヒト IL-13 による空気嚢内への総白血球及び好酸球の浸潤を用量依存的に抑制したが、CAT-251 は抑制しなかった。トラロキヌマブは、20 µg 以上で好酸球の浸潤を有意に抑制し、200 µg で総白血球の浸潤を有意に抑制した。静脈内投与したトラロキヌマブも組換えヒト IL-13 による空気嚢内への総白血球及び好酸球の浸潤を用量依存的に抑制したが、CAT-251 は抑制しなかった。トラロキヌマブは、30 mg/kg で好酸球及び総白血球の浸潤を有意に抑制した。

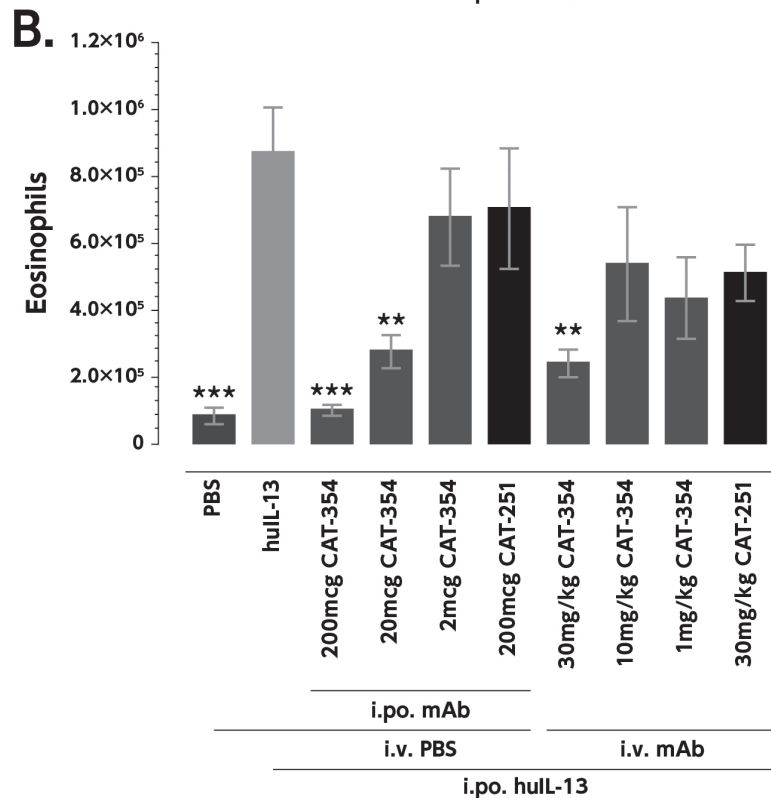
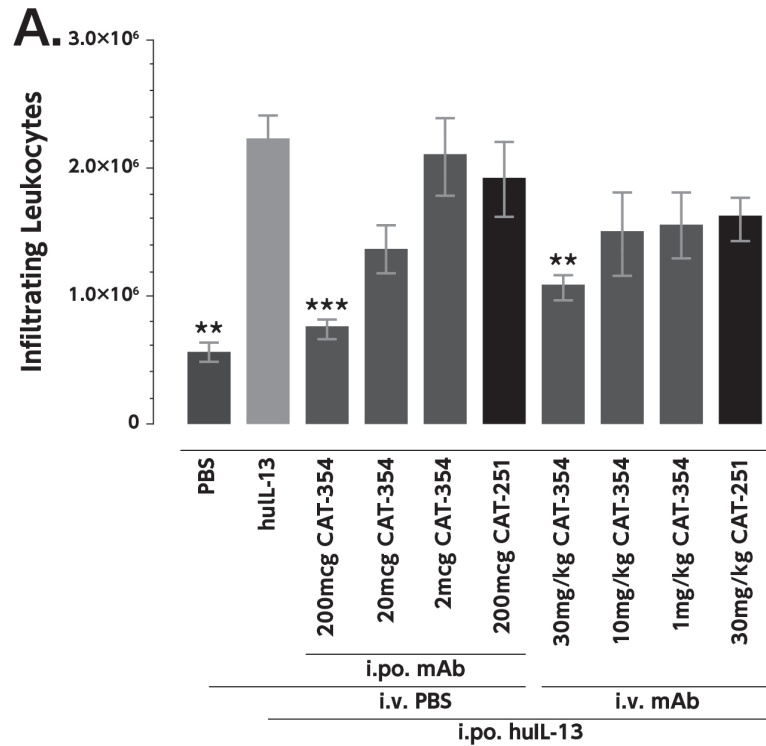


図 A は総細胞数、図 B は好酸球数を示す。データは算術平均値±標準誤差 (n=9~10、2 回の試験による) を示す。

* p<0.05、** p<0.01 vs 対照群 (組換えヒト IL-13 投与群)

対数変換データでの一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行い、続いて対照群 (組換えヒト IL-13 投与群) に対する Dunnett の多重比較検定を行った。

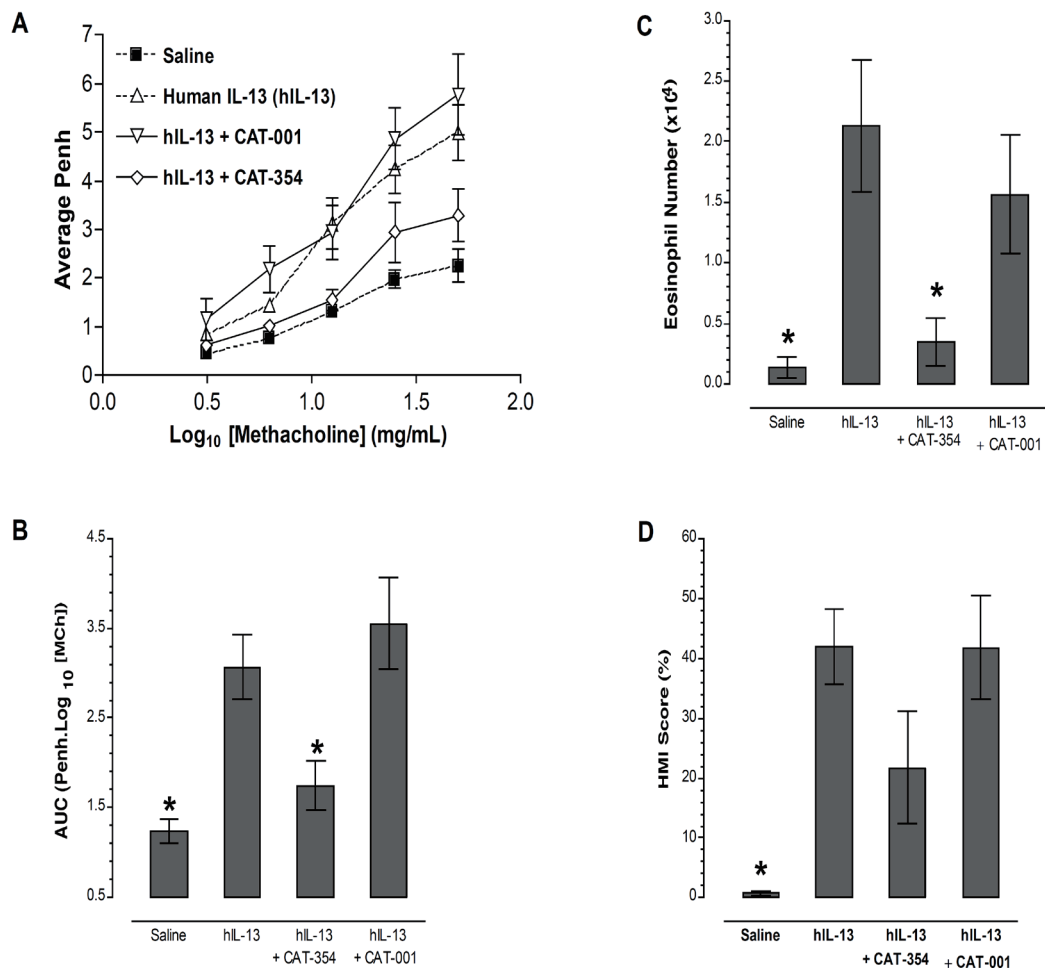
PBS : リン酸緩衝生理食塩水、huIL-13 : 組換えヒト IL-13、CAT-251 : アイソタイプコントロール抗体、CAT-354 : トラロキヌマブ、IPO : 空気嚢内投与、IV : 静脈内投与

IL-13 によるマウス空気嚢における好酸球炎症に対するトラロキヌマブの作用

②マウス肺炎モデルを用いた検討 (*in vivo*)¹⁴⁾

マウス肺炎モデルを用い、ヒト IL-13 による気道過敏 (AHR) に対するトラロキヌマブ 全身投与の影響並びに、炎症細胞の動員及び杯細胞化生に対する影響を検討した。雄性 BALB/c マウス (8 例/群) に、PBS、トラロキヌマブ又は CAT-001 1 mg/kg を腹腔内投与し、24 時間後にヒト IL-13 を気管内投与した。試験 1 日及び 3 日に PBS、トラロキヌマブ又は CAT-001 を腹腔内投与し、試験 2 日及び 4 日に 25 µg のヒト IL-13 又は生理食塩液を気管内投与した。試験 5 日にメタコリンに対する気道反応性を気圧プレチスモグラフィで測定し、気道収縮の指標 (Penh:enhanced pause) を算出した。動物は第 6 日に安楽死させ、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液を採取した後、肺を固定しパラフィン包埋して組織学的解析を行った。Penh に対してメタコリン濃度をプロットして得られる曲線の曲線下面積 (AUC) で AHR を評価した。BAL 液内の全細胞数を血球計算盤で計測した。分化細胞数をライトギムザで染色されたサイトスピンで計数した。肺切片を過ヨウ素酸シッフ (PAS) で染色し、組織学的粘液係数スコア (PAS 陽性上皮細胞の割合) で杯細胞化生を評価した。

その結果、気管内投与したヒト IL-13 により、AHR、好酸球の増加及び杯細胞化生が引き起こされた。トラロキヌマブ 1 mg/kg の前投与により、AHR 及び好酸球の増加が有意に抑制された、CAT-001 では抑制されなかった。トラロキヌマブと CAT-001 いずれも杯細胞化生を抑制しなかった。



データは算術平均値±標準誤差を示す (n=7~8 例)。

* p<0.05 vs 対照群 (ヒト IL-13 投与群)

one-way ANOVA を行い、続いて Dunnett の多重比較検定を行った。

AHR: 気道過敏

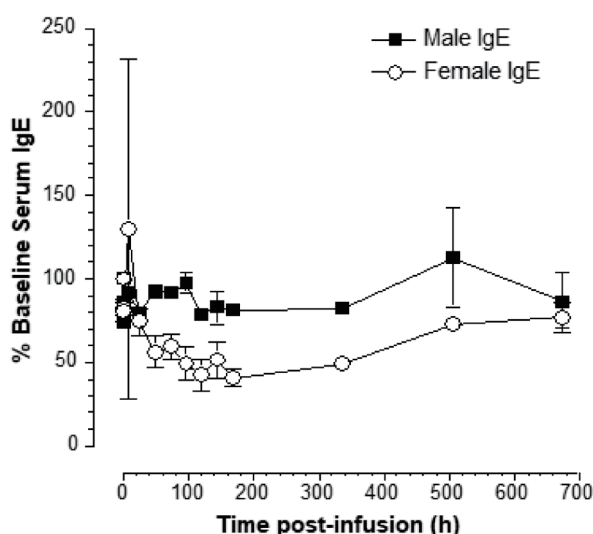
ヒト IL-13 により誘発される AHR 及び肺への好酸球動員に対するトラロキヌマブの作用

③カニクイザルのアレルギーモデルを用いた検討 (*in vivo*)¹⁵⁾

カニクイザルのアレルギーモデルを用い、トラロキヌマブ単回投与時の血清 IgE 値に対するトラロキヌマブの影響を検討した。

ブタ回虫感受性のカニクイザル (2 例/性) に、トラロキヌマブの 10 mg/kg を単回静脈内投与した。血清 IgE 濃度を、ベースライン、投与後 15 分、2 及び 8 時間並びに 1、2、3、4、5、6、7、14、21 及び 28 日に採取した血清試料より ELISA 法を用いて測定した。

その結果、トラロキヌマブは、ベースライン血清 IgE 高値 (1209 及び 449 ng/mL) の雌において、血清 IgE 値を低下させたが、ベースライン血清 IgE 低値 (60 及び 67 ng/mL) の雄において、血清 IgE 値を低下させなかった。雌の血清 IgE 値は、投与 7 日で 60% 低下し投与 28 日まで回復しなかった。トラロキヌマブは、ベースライン血清 IgE 高値のブタ回虫感受性カニクイザルにおいて、血清 IgE 値を低下させた。



データはベースライン血清 IgE 値に対するパーセンテージの平均値±標準誤差を示す (n=2 例/性)。IgE: 免疫グロブリン E

カニクイザルアレルギーモデルにおける血清 IgE 値に対するトラロキヌマブの作用

④カニクイザルの抗原チャレンジモデルを用いた検討 (*in vivo*)¹⁶⁾

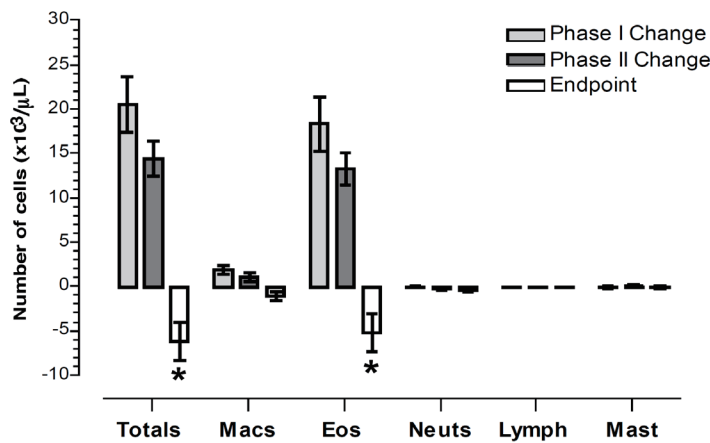
カニクイザルの抗原チャレンジモデルを用い、トラロキヌマブの AHR 及び肺炎症 (特に好酸球の増加) に対する作用を検討した。

ブタ回虫感受性カニクイザル 22 例 (雄 17 例、雌 5 例) を用い、抗原 (ブタ回虫抽出物) チャレンジ後にトラロキヌマブ 30 mg/kg 静脈内投与した。

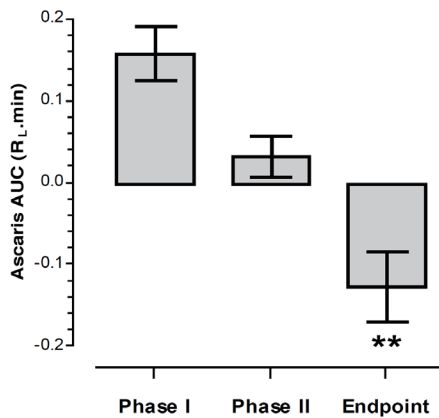
試験は 2 相に分けて実施した。第 1 相では比較対照のため、試験 1 日及び 11 日にヒスタミンを静脈内漸増投与して肺抵抗 (R_L) を測定した用量反応曲線に基づき、ベースラインから R_L を 30% 増加させるのに必要なヒスタミンの用量 (PC_{30})、及びこの用量反応曲線の AUC (R_L AUC) を求め、AHR の指標とした。また、試験 9 及び 10 日に抗原に吸入曝露させ、試験 11 日に AHR を評価し、BAL 液を採取した。BAL 液中の細胞は染色したサイトスピンで計数した。第 2 相は、トラロキヌマブ 30 mg/kg を静脈内投与した以外は第 1 相と同様に実施し、第 1 相と第 2 相でみられた変化を比較してトラロキヌマブの影響を評価した。

その結果、トラロキヌマブは、 PC_{30} による評価では AHR に対して抑制傾向を示した。一方、 R_L AUC による評価では AHR を有意に抑制した。また、トラロキヌマブは、抗原プライミングを統計学的有意に抑制した。トラロキヌマブは全細胞及び好酸球の BAL 液への流入を統計学的有意に抑制したが、マクロファージ、リンパ球又は肥満細胞は抑制しなかった。

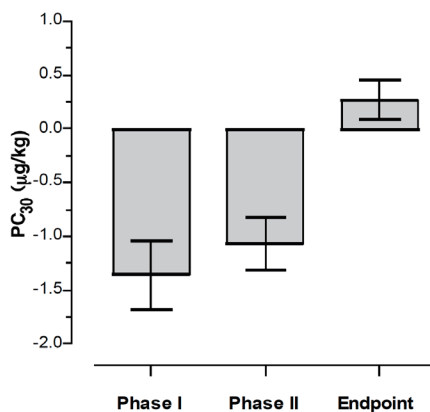
A. BAL inflammation



B. Antigen Priming



C. AHR (PC₃₀)



D. AHR (R_L AUC)

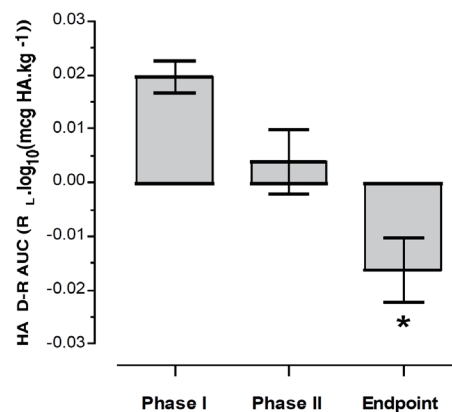


図 A : BAL 液内の炎症細胞数 (n=21)、図 B : 抗原プライミング (n=20)、図 C : PC₃₀ によるヒスタミン AHR (n=18)、図 D : R_L AUC によるヒスタミン AHR (n=14)

データは各動物・相における変化量の算術平均値±標準誤差を示し、試験 1 日目と比較した試験 11 日目の反応と定義した。エンドポイントは第 2 相の各動物の変化量から第 1 相の各動物の変化量を減じて得られた変化量と定義した。統計学的検定はエンドポイントのみで実施し、帰無仮説を「エンドポイントが 0 を含む」とし、Student の t 検定を両側で実施した。

* p<0.05, ** p<0.01

Totals : 総細胞数、Macs : マクロファージ、Eos : 好酸球、Neuts : 好中球、Lymph : リンパ球、Mast : 肥満細胞

カニクイザルアレルギーモデルにおける肺機能及び炎症に対するトラロキヌマブの作用

10) 臨床バイオマーカーに対する作用

①血清バイオマーカー¹⁷⁾

中等度から重度の AD 患者を対象とした第 II b 相用量設定試験 (D2213C00001 試験) 及び主要な第 III 相単剤投与及び併用投与試験 (ECZTRA 1、2 及び 3 試験) において、血清バイオマーカーを検討した。

D2213C00001 試験及び ECZTRA 1 試験にてトラロキヌマブを Q2W で投与された患者において、Th2 関連血清バイオマーカーである CCL17 及び POSTN は、投与 4 週時点から既に低下し、投与 12 週時点又は投与 16 週時点でさらに低下した。DPP4 の影響はごく軽微であり、投与 12 週時点又は投与 16 週時点の血清中濃度中央値はベースラインに比べて上昇した。

D2213C00001 試験、ECZTRA 1、2 及び 3 試験において、投与 12 週時点の血清 IgE 値は、トラロキヌマブ投与の患者では、プラセボ投与の患者に比べ低かったが、乳酸脱水素酵素 (LDH) はわずかに低下したのみであった。

AD 患者を対象とした第 II b 相試験及び第 III 相試験全体を通しての
血清バイオマーカーの比較：トラロキヌマブ 300 mg のプラセボに対する比
(ベースラインから投与終了時点までの変化量)

血清バイオマーカー ^a	来院	第 II b 相試験	主要な第 III 相試験		
		D2213C00001 (N=103)	ECZTRA 1 (N=798)	ECZTRA 2 (N=792)	ECZTRA 3 (N=378)
POSTN	投与 4 週時点	0.79	0.83	—	—
	投与 12/16 週時点 ^b	0.66	0.79	—	—
CCL17	投与 4 週時	0.49	0.60	—	—
	投与 12/16 週時点 ^b	0.41	0.42	—	—
DPP4	投与 4 週時	0.98	0.94	—	—
	投与 12/16 週時点 ^b	1.00	1.03	—	—
IgE ^c	投与 4 週時	—	0.89	1.00	0.90
	投与 12 週時点	0.73	0.78	0.92	0.82
	投与 16 週時点	—	0.66	0.91	0.80
LDH	投与 4 週時	—	0.93	0.92	1.03
	投与 12 週時点	—	0.91	0.94	0.95
	投与 16 週時点	—	0.92	0.94	0.95

注) Q2W (2 週間毎) 投与レジメンのデータのみ示した。

a : ベースラインに対する比の平均として示されたトラロキヌマブの値及びプラセボの値に基づき算出した、プラセボに対するトラロキヌマブの比として示した。—IgE については注釈 c を参照のこと。

b : D2213C00001 試験においては投与 12 週時点 (投与終了時点)、ECZTRA 1 試験においては投与 16 週時点 (初期投与期間終了時)。

c : ベースラインからの変化量の中央値として示されたトラロキヌマブの値及びプラセボの値に基づく比として示した。

N : 解析対象症例数、— : データは収集されなかった。

②皮膚バイオマーカー¹⁸⁾

中等度から重度の AD 患者を対象とした第Ⅲ相単剤投与試験 (ECZTRA 1 試験) の患者から得られた病変皮膚生検検体を用いて、皮膚バイオマーカーを検討した。

投与 16 週時点において、表皮厚、ケラチン 16 及び過剰増殖マーカー Ki-67 の発現量は、本剤群では減少したが、プラセボ群ではほとんど変化が認められなかった。抗菌性タンパク質 S100A7 の発現量は、本剤群では減少したが、プラセボ群では高値のままであった。バリア機能のあるタンパク質である LOR 及び FLG の発現量は、本剤群では増加したが、プラセボ群では低値のままであった。CD11c 陽性樹状細胞数及びマクロファージ数は、本剤群では減少したが、プラセボ群ではわずかに増加した。

全身性炎症マーカー MMP12 及び Th2 経路に関与する遺伝子 (CCL2、CCL11、CCL13、CCL17、CCL18、CCL26 を含む) の mRNA 発現量は、本剤群で減少した。同様に Th17 及び Th22 制御遺伝子 (CXCL1、PI3、S100A7、S100A9、S100A12 を含む) の mRNA 発現量も、本剤群で減少した。一方、脂質代謝マーカー ELOVL3 及びタイトジャンクションバリアマーカー CLDN23 の mRNA 発現量は、本剤群で増加した。

③黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) による皮膚コロニー形成¹⁸⁾

中等度から重度の AD 患者を対象とした第Ⅲ相単剤投与試験 (ECZTRA 1 試験) において、*S.aureus* の皮膚コロニー形成に及ぼす影響を評価した。

初期投与期間において、*S.aureus* による皮膚コロニー形成は本剤群では 969 から 22 gene copies/cm² (中央値) に、プラセボ群では 649 から 238 gene copies/cm² (中央値) に減少した。本剤群では、プラセボ群に比べて 10 分の 1 に減少した [ベースラインから投与 16 週時点までの変化量における本剤のプラセボに対する比は 0.09 (p<0.0001、対応のある両側 t 検定)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

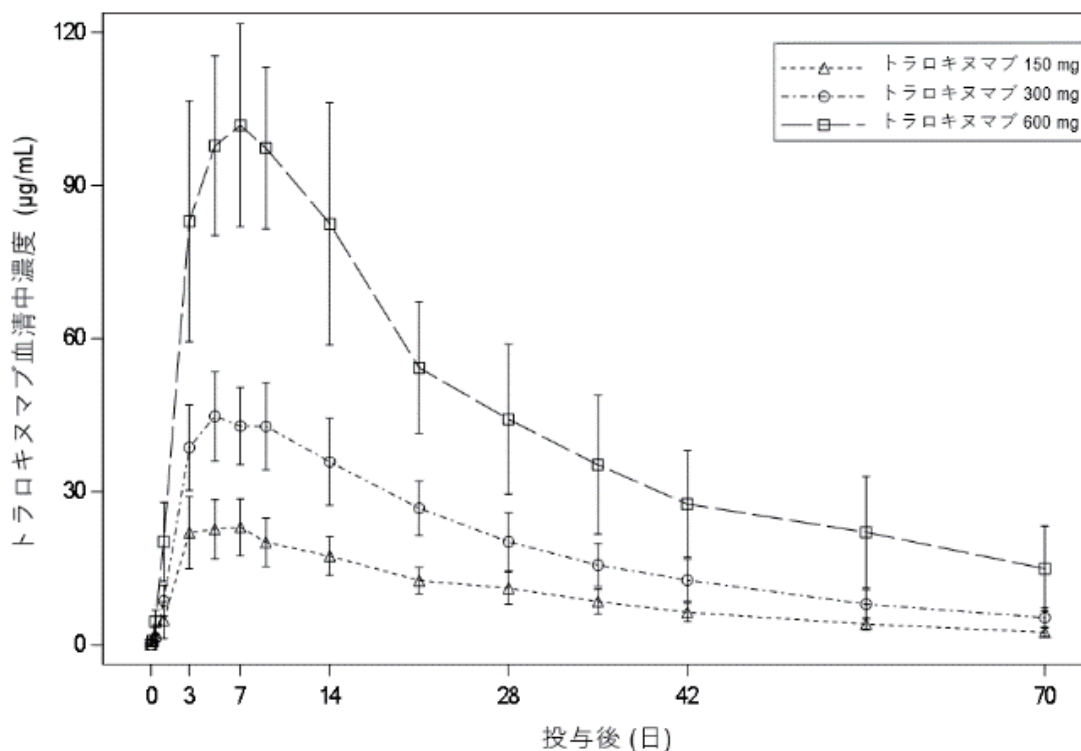
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 (MI-CP224 試験)¹⁹⁾

日本人健康成人男女 24 例に本剤 150 mg、300 mg 又は 600 mg を単回皮下投与したときのトラロキシマブの血清中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりであった。



血清中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

本剤 150 mg、300 mg 又は 600 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{0-∞} (µg · day/mL)	t _{1/2} (day)
150 (8 例)	24.4 ± 5.5	6.0 (3.0-7.0)	752 ± 183	20.0 ± 2.1
300 (8 例)	45.6 ± 8.9	5.0 (5.0-9.0)	1501 ± 383	20.9 ± 2.8
600 (8 例)	105 ± 21	7.1 (3.0-9.1)	3641 ± 1328	24.6 ± 7.3

算術平均 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

注) 通常、成人にはトラロキシマブ (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。

2) 反復投与 (ECZTRA 1 試験)²⁰⁾

AD 患者を対象に、本剤を初回用量として 600 mg を皮下投与し、その後、300 mg を Q2W で 16 週間反復皮下投与したとき、平均血清中濃度は投与 16 週までに定常状態に達し、定常状態における C_{trough} の算術平均±標準偏差は、日本人部分集団 (96 例) 及び全患者集団 (602 例) で、それぞれ $114.6 \pm 48.6 \mu\text{g/mL}$ 及び $100.0 \pm 43.7 \mu\text{g/mL}$ であった。プラセボを 16 週間反復皮下投与し投与 16 週で本剤投与した患者では、次の採決時点である投与 28 週までには定常状態に達していた。投与 16 週で Q2W から Q4W に切り替えた結果、投与 28 週の平均 C_{trough} は、投与 16 週の約半分になり、線形性 PK と一致していた。

注) 通常、成人にはトラロキシマブ (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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

TCS 併用の影響

海外第Ⅲ相併用投与試験 (ECZTRA 3 試験) におけるトラロキシマブの C_{trough} は、単剤投与試験 (ECZTRA 1 及び 2 試験) の C_{trough} と同程度であった。このことから TCS 併用投与はトラロキシマブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

2. 薬物速度論的パラメータ²¹⁾

(1) 解析方法

非線形混合効果 (NLME) 解析

[加法誤差と比例誤差の混合モデルを組み込み、一次吸収及び消失 (非標的介在性の PK) の 2 コンパートメントモデル]

(2) 吸収速度定数

PopPK 解析により推定される K_a は 0.184 day^{-1} であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

PopPK 解析により推定される全身 CL は 0.149 L/日 であった。

(5) 分布容積

PopPK 解析により推定される皮下投与時の分布容積は約 4.2 L (中央分布容積 : 2.71 L 、末梢分布容積 : 1.44 L) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析²¹⁾

(1) 解析方法

NLME 解析

[加法誤差と比例誤差の混合モデルを組み込み、一次吸収及び消失（非標的介在性の PK）の 2 コンパートメントモデル]

(2) パラメータ変動要因

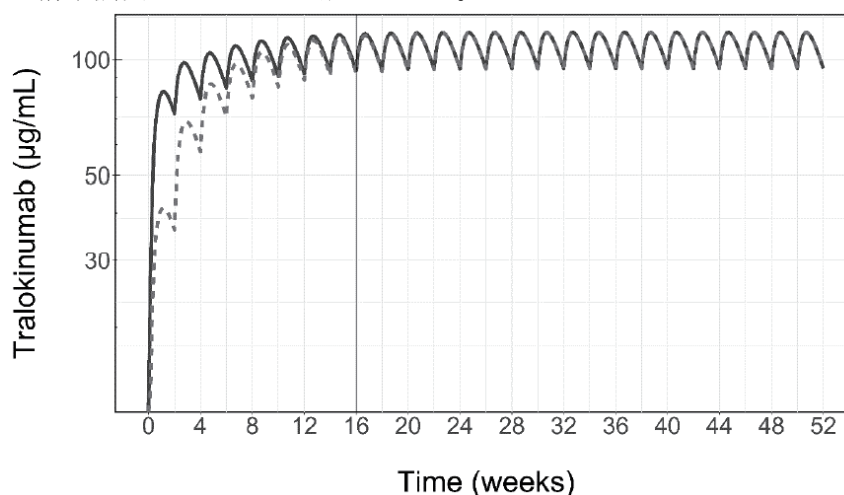
1) 薬物動態に影響する内因性又は外因性要因

PopPK 解析を 5 試験から得られた AD 患者 2,066 例、3 試験から得られた喘息患者 441 例及び 2 試験から得られた健康被験者 54 例の計 2,561 例について実施した。

- ・体重増加に伴い、トラロキヌマブ曝露量は減少した。体重以外に AD 患者におけるトラロキヌマブ曝露量に臨床的に意味があると考えられる共変量は存在しなかった。しかし、体重と曝露量は相関するものの、曝露-反応解析から、体重だけでは曝露量のばらつきを完全には説明できず、体重はトラロキヌマブ投与時の有効性のばらつきのすべてを説明できるものではなく、有効性に顕著な影響をおよぼすものではないことから、体重による投与量の調節は必要ないと判断した。
- ・性別、年齢、人種、疾患の種類（AD、喘息、健康）、ベースラインの疾患重症度、腎機能障害及び肝機能障害に、トラロキヌマブの曝露量におよぼす臨床的に意味のある影響はなかった。また、ADA 発現頻度は低く、PopPK 解析では共変量として ADA を評価しなかった。

2) 負荷用量の影響

国際共同第 II b 相用量設定試験（D2213C00001 試験）以降に実施された全ての AD 試験において、トラロキヌマブの全身濃度をより早く定常状態に到達させる目的で、600 mg の負荷投与が行われた。PopPK モデルのシミュレーションの結果、負荷投与しなかった場合は投与 10 週時点で定常状態に到達したが、負荷投与した場合は投与 6 週時点で定常状態に到達し、600 mg 負荷投与後の血清中濃度は、AD 患者におけるトラロキヌマブ 300 mg Q2W の定常状態血清中濃度を超えないと推定された。



負荷用量の存在下と非存在下における血清中トラロキヌマブ濃度の薬物動態シミュレーション

注：典型的な AD 患者（体重 75 kg）を対象に、600 mg の負荷投与を行い（実線）又は行わず（破線）トラロキヌマブ 300 mg Q2W を皮下投与した時の濃度-時間プロファイルのシミュレーション。最終的な PopPK モデルより作成。

本剤の承認されている用法及び用量は

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。

4. 吸収²¹⁾

皮下投与後に血清中濃度が最大に達する時間の中央値は 5～8 日であった。また、PopPK 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 76%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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。

<参考：動物データ（カニクイザル）>

本剤を器官形成期に週 1 回計 5 回静脈内投与した胚・胎児発生に関する試験の予備試験において、4 例/群の妊娠カニクイザルに对照物質又は本剤 10、30 又は 100 mg/kg を投与した。血液試料を妊娠 20 日（初回投与）から帝王切開時まで母動物から適時採取し、帝王切開時には胎児臍帯血を採取した。その結果、母動物の妊娠 48～55 日間の C_{max} 及び AUC₄₈₋₅₅ は、用量に比例して増加し、線形性を示した。帝王切開時の母動物の血清中トラロキヌマブ濃度に対する胎児の血清中濃度の割合は、10、30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 53.8%、53.1% 及び 363%であったことから、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

トラロキヌマブは低分子ペプチド及び個々のアミノ酸に分解される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

トラロキヌマブは蛋白分解されることで消失する。PopPK 解析により、標準的 AD 患者（体重 75kg）における終末相消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 22 日と推定され、可溶性サイトカインを標的とするヒト IgG4 モノクローナル抗体の一般的な推定値と一致する。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

PopPK 解析において、軽症又は中等症の腎機能障害 [推算糸球体濾過量 (eGFR) 30～89 mL/分] は、曝露量に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害を有する患者から得られたデータは限られており、PopPK 解析の解析対象の 1 例であった。

(2) 肝機能障害患者

PopPK 解析において、軽度の肝機能障害は、トラロキヌマブの PK へ及ぼす影響はなかった。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者から得られたデータは限られており、PopPK 解析の解析対象の 9 例であった。

(3) 抗薬物抗体

免疫原性の併合評価では、PK 又は有効性に及ぼす ADA の影響はなかった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

本剤の適正使用を推進するため、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師により本剤が投与されるよう設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

医薬品全般の一般的な注意事項として、企業中核データシート（CCDS）を踏まえ、設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

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

（解説）

8.1 本剤投与中の生ワクチン接種の安全性が確認されていないことから、CCDSの記載も踏まえ設定した。

8.2 本剤はADを完治させる薬剤でなく、保湿外用剤等を継続して併用することが必要なことを喚起する目的で設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

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

与を一時中止すること。本剤は IL-13 を阻害することにより 2 型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある。

9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者

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

(解説)

- 9.1.1 国内外の臨床試験では、寄生虫に感染した患者への使用経験はなく、本剤の寄生虫感染に対する免疫応答への影響も不明であることから、類薬及び CCDS の記載を参照し、設定した。
- 9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者において、急に経口ステロイドの投与を中止した場合、ステロイド内服療法においてコントロールされていた症状が急激に悪化する可能性が考えられることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

- 9.5 本剤の非臨床試験成績、IgG に関する一般的な情報を踏まえ、類薬及び CCDS の記載も参照し、設定した。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

- 9.6 本剤の非臨床試験成績、IgG に関する一般的な情報を踏まえ、類薬及び CCDS の記載も参照し、設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

- 9.7 本剤の小児における臨床試験結果が得られていないことから、CCDS の情報も踏まえ設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

（解説）

- 11.1.1 申請する適応対象集団である AD 患者を対象とした臨床試験では、アナフィラキシーといった重篤な過敏症の発現は認められていないものの、喘息患者を対象とした臨床試験（申請適応外）では報告があることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

（解説）

- 11.2 副作用の表は、臨床試験成績（ECZTRA1、3 及び 8）及び CCDS の記載を踏まえ設定した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験 3 試験（ECZTRA 1 試験、ECZTRA 3 試験及び ECZTRA 8 試験）の併合解析において、本剤 300 mg を 2 週に 1 回投与された 1141 例（日本人 149 例を含む）の副作用の発現例数及び割合は 494 例（43.3%）であり、5%以上発現した副作用は、注射部位反応 79 例（6.9%）、結膜炎 71 例（6.2%）、上咽頭炎 66 例（5.8%）でした。（承認時）

安全性評価対象例数	1141 例
副作用発現例数	494 例
副作用発現頻度 (%)	43.3%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	151 (13.2)
結膜炎	71 (6.2)
上咽頭炎	66 (5.8)
上気道感染	19 (1.7)
咽頭炎	8 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	134 (11.7)
注射部位反応	79 (6.9)
注射部位紅斑	25 (2.2)
注射部位疼痛	21 (1.8)
注射部位腫脹	11 (1.0)
注射部位そう痒感	7 (0.6)
注射部位蕁麻疹	6 (0.5)
注射部位血腫	6 (0.5)
注射部位浮腫	4 (0.4)
注射部位内出血	4 (0.4)
注射部位発疹	3 (0.3)
注射部位湿疹	1 (0.1)
注射部位変色	1 (0.1)
注射部位過敏反応	1 (0.1)
注射部位硬結	1 (0.1)
注射部位炎症	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	15 (1.3)
好酸球増加症	15 (1.3)
臨床検査	5 (0.4)
好酸球数増加	5 (0.4)
眼障害	17 (1.5)
アレルギー性結膜炎	14 (1.2)
角膜炎	4 (0.4)

MedDRA/J version (24.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

類薬の記載及び CCDS の記載を踏まえ設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

15.1 AD 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で得られた結果を踏まえ、CCDS を参照して設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

トラロキヌマブを用いた安全性薬理試験は実施しなかった。

<参考>

1) 反復投与毒性試験（カニクイザル）²²⁾

カニクイザルにトラロキヌマブ 10～100 mg/kg を週 1 回、28 日間、13 又は 26 週間静脈内投与し、心血管系（ECG、HR 及び血圧）、呼吸系、行動（一般症状）の評価を実施した。その結果、トラロキヌマブによる影響は認められなかった。

2) 拡充型出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（カニクイザル）²³⁾

妊娠カニクイザルにトラロキヌマブ 10～100 mg/kg を週 1 回、妊娠 20～160 日に静脈内投与し、母動物からの出生児で神経行動学的評価を実施した。その結果、正向反射、手掌把握反射、握力、視覚的追尾、うつ伏せからの姿勢変化、リップスマッキング行動、口腔反射（探索、吸引、口とがらし反射）、眼反射（縮瞳、眼球振盪、眉間叩打反射）、モロー反射、背地走性、ビルドアップ（操作に応じた覚醒度の上昇）などにトラロキヌマブによる影響は認められなかった。

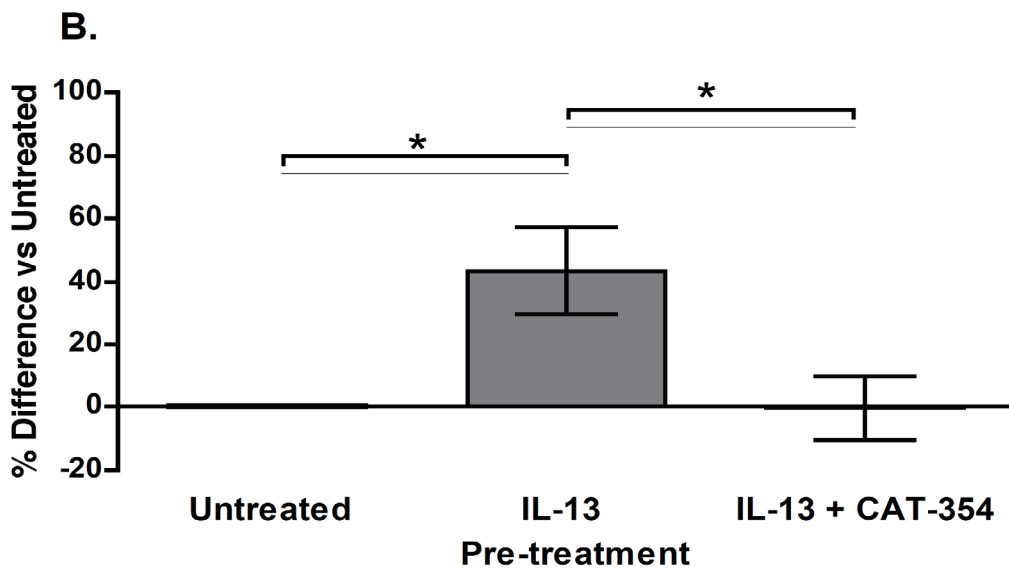
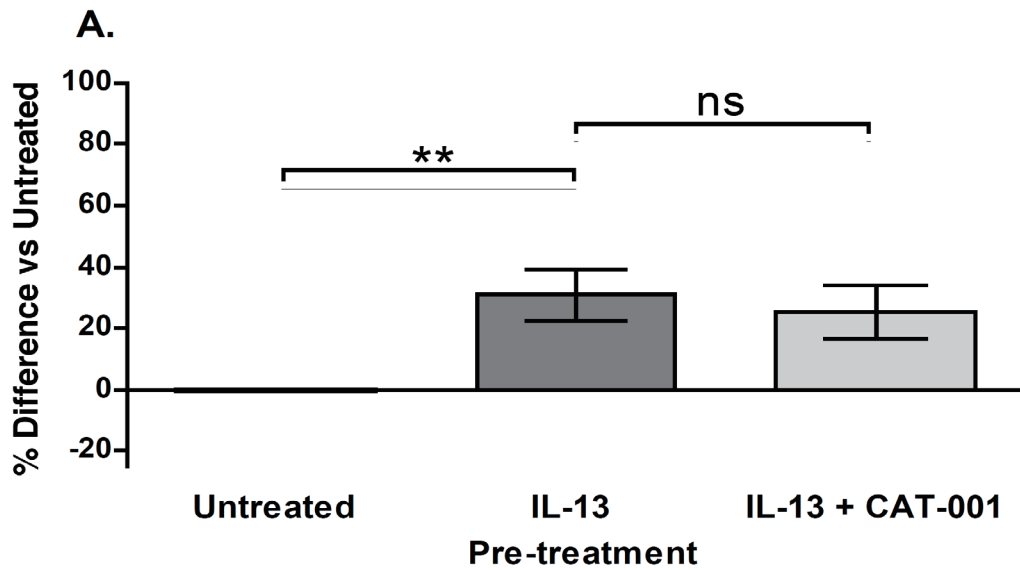
(3) その他の薬理試験

<副次的薬理試験>

1) BSMC におけるカルシウム動員（*in vitro*）²⁴⁾

初代培養ヒト BSMC におけるヒスタミン（収縮性アゴニスト）による Ca^{2+} 動員を増強する IL-13 の作用に対するトラロキヌマブの影響を検討した。トラロキヌマブ又はアイソタイプコントロール抗体である CAT-001（いずれも 67 nmol/L）存在下で、初代培養ヒト BSMC を IL-13 4nmol/L とともに 18～24 時間培養した。ヒスタミンによる Ca^{2+} 動員は、蛍光イメージングプレートリーダーを用いた 96-well フォーマットで測定した。ヒスタミン添加後のピーク蛍光の用量反応曲線を作成し、AUC を算出した。

その結果、初代培養ヒト BSMC におけるヒスタミンによる Ca^{2+} 動員は、IL-13 により有意に増強された。トラロキヌマブはこの増強を有意に抑制したが、CAT-001 は抑制しなかった。



CAT-001 (図 A) 及びトラロキシマブ (CAT-354) (図 B) について、未処置細胞の AUC に対する (処置細胞の) AUC の百分率差±SD でデータを示した。群間の比較は、one-way ANOVA を用い、Bonferroni の多重比較検定で行った。

*=p<0.05、**=p<0.01、ns=統計的に有意ではない

初代培養ヒト BSMC における Ca²⁺動員の IL-13 による増強に対する トラロキシマブの作用

2) 感染リスク²⁴⁾

トラロキシマブの標的は免疫系の機能に關与していることから、その投与により感染リスクが増大する可能性がある。IL-13 の抑制による感染リスクに關し、反復投与毒性試験成績及び 2020 年 1 月末までの公表論文からの科学的根拠の重みづけに基づき評価した。

その結果、IL-13 及び IL-4 を阻害することによる蠕虫感染に対する潜在的な安全性リスクが

想定されたが、その他の感染リスクの増加を示す知見は認められなかった。

3) Fc エフェクター機能²⁴⁾

トラロキヌマブの Fc 部位の免疫エフェクター機能に対する影響を評価した。トラロキヌマブは IgG4 抗体であるため、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) などの Fc エフェクター機能は低いと考えられる。さらに、トラロキヌマブは可溶性 IL-13 サイトカインを標的とする抗 IL-13 モノクローナル抗体であり、受容体に結合した IL-13 には結合しないことから、ADCC 及び CDC 活性を有するとは考えにくい。膜結合型の IL-13 についての報告はない。トラロキヌマブの Fc γ R (Fc ガンマ受容体) I、Fc γ RIIA、Fc γ RIIB 及び Fc γ RIIIA に対する結合能を検討したデータでは、Fc γ R に結合する可能性はほとんどないことが示されている。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

<参考>

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、以下のとおり初回投与時に急性毒性を示す所見は認められなかった。

単回投与毒性 (反復投与毒性試験の初回投与時に評価)

動物種	投与経路	概略の致死量
カニクイザル	静脈内投与	>100 mg/kg
	皮下投与	>300 mg

(2) 反復投与毒性試験

1) 静脈内投与毒性試験²²⁾

①28 日間静脈内投与毒性試験 (カニクイザル)

カニクイザルに (雄雌各 16 例) トラロキヌマブ 0、10、30 又は 100 mg/kg を週 1 回、計 4 回静脈内投与した。

その結果、一般症状、身体機能、摂餌量、体重、ECG、血圧、眼科的検査、臨床病理学的検査 (血液学的検査及び血液生化学的検査)、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

無影響量 (NOEL) は 100 mg/kg と判断された。

②13 週間静脈内投与毒性試験 (カニクイザル)

カニクイザル (雄雌各 18 例) にトラロキヌマブ 0、10、30 又は 100 mg/kg を週 1 回、13 週間静脈内投与した。

その結果、一般症状、身体機能、摂餌量、体重、ECG、血圧、眼科的検査、臨床病理学的検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査)、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

NOEL は 100 mg/kg と判断された。

③26 週間静脈内投与毒性試験 (カニクイザル)

カニクイザル (雄雌各 25 例) にトラロキヌマブ 0、10、30 又は 100 mg/kg を週 1 回、26 週間静脈内投与した。

その結果、一般症状、体重、ECG、眼科的検査、臨床病理学的検査 (血液学的検査、血液

生化学的検査、血液凝固検査及び尿検査)、免疫表現型検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

NOELは100 mg/kgと判断された。

2) 皮下投与毒性試験²²⁾

①4週間皮下投与試験(カニクイザル)

カニクイザル(雄9例)にトラロキヌマブ75、150又は225 mgを週1回、4週間皮下投与した。

その結果、一般症状、摂餌量、体重、臨床病理学的検査(血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査)、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

NOELは225 mgと判断された。

②13週間皮下投与毒性試験(カニクイザル)

カニクイザル(雄雌各24例)にトラロキヌマブ0、75、150又は300 mgを週1回、13週間皮下投与した。高用量群のAUCはヒトにおける推定曝露量の33倍であった。

その結果、一般症状、体重、ECG、眼科的検査、臨床病理学的検査(血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査)、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

NOELは300 mgと判断された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

トラロキヌマブは、天然型アミノ酸からなるモノクローナル抗体であり、無機又は有機化合物のリンカーや非蛋白構造を持たないことから、ICHガイドラインS6R1にしたがい、遺伝毒性試験を実施しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

トラロキヌマブの標的であるIL-13とそれに密接に関わっているIL-4を介した経路による発がんメカニズム、標的と作用様態がトラロキヌマブのそれらと類似している類薬によるIL-13を介した発がん性リスクに関する知見、及びトラロキヌマブの反復投与毒性試験により得られた全般的な免疫抑制に関し、2020年1月末までの公表論文に基づく科学的根拠の重みづけに基づき評価した。その結果、トラロキヌマブ投与により対象患者集団で発がん性リスクが上昇する懸念はないことが示唆された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験²³⁾

①雄授胎能に関する試験(カニクイザル)

成熟雄カニクイザル(18例)にトラロキヌマブ0、200又は600 mgを週1回、13週間皮下投与した。用量は、高用量群のAUCがヒトにおける推定曝露量の10倍を超えるように設定した。

その結果、一般症状、体重、雄性生殖パラメータ(精巣上体における精子運動能、精巣組

織のフローサイトメトリーによる分析、精巣の大きさ、精液検査、精液重量、精子数、精子の運動能及び形態学的検査)、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。
NOELは600 mgと判断された。

②雌受胎能に関する試験(カニクイザル)

成熟雌カニクイザル(18例)にトラロキヌマブ0、100又は350 mgを週1回、3連続月経周期を超える期間(最長で15回)皮下投与した。用量は、高用量群のAUCがヒトにおける推定曝露量の10倍を超えるように設定した。

その結果、一般症状、体重、雌性生殖パラメータ(月経周期、卵巣・子宮頸部・膣の臓器重量、卵巣・子宮頸部・尿管・膀胱の剖検及び病理組織学的検査)で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

NOELは350 mgと判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験の予備試験(カニクイザル)²³⁾

妊娠カニクイザル(16例)にトラロキヌマブの0、10、30又は100 mg/kgを週1回、妊娠20日から48日まで計5回静脈内投与した。

その結果、母動物及び胚・胎児において一般症状、摂餌量、体重及び催奇形性検査(胎児生存、胎児体重、胎盤重量、体表及び骨格検査、組織重量並びに体表、骨格及び内臓の病理組織学的検査)で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。対照群及び30 mg/kg群の4例中1例ずつで流産が認められたが、本試験を実施した施設における流産率の背景値(平均9.8%、範囲0.0~25.0%)以内であり、30mg/kg群の流産は偶発的であり、トラロキヌマブ投与によるものではないと考えられた。100 mg/kg群の胎児1例で左精巣と精巣上体の欠損、30 mg/kg群の胎児1例で肺の褪色化、10 mg/kg群の胎児1例で副脾がみられたが、いずれも偶発的な変化と考えられた。胎児の血清中濃度の割合は、10、30及び100 mg/kg群でそれぞれ53.8%、53.1%及び363%であったことからトラロキヌマブは胎盤を通過し胎児循環に移行することが示された。母動物に死亡例は認められなかった。

NOELは100 mg/kgと判断された。

3) 拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験²³⁾

①拡充型出生前及び出生後1カ月までの発生並びに母体の機能に関する試験(カニクイザル)

妊娠カニクイザル(48例)にトラロキヌマブ0、30又は100 mg/kgを妊娠20日から自然分娩(概して妊娠160日)まで週1回静脈内投与し、出生後1カ月まで観察した。

その結果、母動物では、一般症状、摂餌量、体重で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。母動物に死亡例は認められなかった。

妊娠140日以前の流産を含む胚・胎児損失及び胚・胎児死亡は、0、30及び100 mg/kg群でそれぞれ4/16例(25.0%)、2/16例(12.5%)及び3/16例(18.8%)であり、本試験の実施施設における背景値(平均9.8%、範囲0~25%)と同程度であった。

死産(妊娠140日以降における死亡胎児の出生)は、0、30及び100 mg/kg群でそれぞれ8.3%(1/12例)、1/14例(7.1%)及び2/13例(15.4%)であり、本試験の実施施設における背景値(平均5.2%、範囲0.0~21.4%)の範囲内であった。

平均妊娠期間は、対照群、30又は100 mg/kg群でそれぞれ160日間、161日間、155日間であり、100 mg/kg群の平均妊娠期間は対照群と比較してわずかに短かったが、2例を除き試験実施施設の背景値(162.1±5.6日間)内であった。

出生児では、一般症状、機能的及び形態学的発達、眼科的検査、臓器重量、X線による骨格検査及び剖検でトラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。100 mg/kg群の出生児体重は対照群と比較して約14~15%少なかったが、100 mg/kg群の出生児の出生から

出生後 4 又は 5 週までの体重増加量は対照群と同程度であった。

出生児の血清中トラロキヌマブ濃度は、母動物で得られたレベルと同程度以上であり、母動物から胎児の体循環へのトラロキヌマブの移行が認められた。

母動物及び出生児共に無毒性量 (NOAEL) は 100 mg/kg と判断された。

② 拡充型出生前及び出生後 6 カ月までの発生並びに母体の機能に関する試験 (カニクイザル)

妊娠カニクイザル (62 例) にトラロキヌマブ 0、30 又は 100 mg/kg を妊娠 20 日～22 日の間から自然分娩 (妊娠 132 日から 173 日に分布) まで週 1 回静脈内投与し、出生後 6 カ月まで観察した。

その結果、母動物では、一般症状、超音波検査による妊娠状態モニター、摂餌量、体重、血液学的検査及び血液生化学的検査で、トラロキヌマブによる毒性変化は認められなかった。

全胎児損失は、対照群で 5/22 例 (22.7%)、30 及び 100 mg/kg 群でいずれも 4/20 例 (20.0%) であった。本試験の実施施設における背景値 (平均 22.5%、範囲 6.7～38.9%) の範囲内であった。

出生児損失は、0、30 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 2/17 例 (11.8%)、2/16 例 (12.5%) 及び 1/16 例 (6.3%) であり、本試験の実施施設における背景値 (平均 10.4%、範囲 0～20%) の範囲内であった。

出生児では、6 カ月までの観察で胎児・出生児生存率、出生児の成長・発達への影響は認められなかった。30 mg/kg 以上の投与群の出生児でトラロキヌマブによる可能性が考えられる組織球浸潤が脾臓で認められたが、この変化の頻度と重篤度は対照群と比較して増加していたものの毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。

母動物への投与量が 30 mg/kg から 100 mg/kg に増加することに伴い出生児の曝露量は増加した。

母動物及び出生児共に NOAEL は 100 mg/kg と判断された。

(6) 局所刺激性試験²⁵⁾

雄ニュージーランド白色ウサギ (6 例) にトラロキヌマブ 150 mg/mL を投与部位あたり 45、75 又は 150 mg となるようにそれぞれ 0.3、0.5 又は 1.0 mL で単回皮下投与した。その結果、投与による全身毒性は認められず、投与部位にも局所的な毒性変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫組織化学的検討試験 (*in vitro*)²⁶⁾

37 種の正常ヒト組織に対する蛍光イソチオシアネートにより標識したトラロキヌマブ (CAT-354FITC) の結合性を酵素抗体間接法により検討した。CAT-354FITC 0、100、250 又は 500 ng/mL を凍結切片に適用した (n=3)。Optimum cutting temperature (OCT) で IL-13 又はウシ血清アルブミンをコートしたセファロースビーズを包埋した凍結心筋切片を用い、分析法をバリデートした。その結果、検討したヒト正常組織には CAT-354FITC との交差反応性は認められなかった。

2) 免疫原性²⁷⁾

免疫原性を検討する独立した試験は実施していないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験で、抗トラロキヌマブ抗体の有無を検討した。

- ・トラロキヌマブを週 1 回、13 週間静脈内投与した反復投与毒性試験では 15% (4/26 例)、26 週間静脈内投与した反復投与毒性試験では 25% (9/36 例) の動物で抗トラロキヌマブ抗体が検出された。
- ・トラロキヌマブを皮下投与した雌受胎能に関する試験では 8.3% (1/12 例) の動物で抗トラロキヌマブ抗体が検出された。
- ・トラロキヌマブを静脈内投与した拡充型出生前及び出生後 1 カ月までの発生並びに母体の機能に関する試験では 3.1% (1/32 例)、拡充型出生前及び出生後 6 カ月までの発生並びに母体の機能に関する試験では 22.5% (9/40 例) の母動物で抗トラロキヌマブ抗体が検出された。
- ・トラロキヌマブを静脈内投与した胚・胎児発生に関する試験の予備試験及びトラロキヌマブを皮下投与した雄授胎能に関する試験では抗トラロキヌマブ抗体は検出されなかった。

3) 免疫毒性試験²⁶⁾

免疫系に対するトラロキヌマブの影響は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験及び拡充型出生前及び出生後発生並びに母体の機能に関する試験で検討した。

- ・トラロキヌマブを皮下投与した雌受胎能に関する試験において、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) に対する T 細胞依存性抗体産生 (TDAR) に影響はなかった。
- ・26 週間静脈内投与反復投与毒性試験、拡充型出生前及び出生後 6 カ月までの発生並びに母体の機能に関する試験において、試験期間を通してトラロキヌマブによるリンパ球及び単球細胞集団の変化は認められなかった
- ・反復投与毒性試験において、標準的血液学的検査、免疫系組織の重量及び病理組織学的検査で、トラロキヌマブによる変化は認められなかった。
- ・拡充型出生前及び出生後 6 カ月までの発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児でも成熟動物同様トラロキヌマブによる TDAR への影響は認められず、対照群とトラロキヌマブ投与群との間で KLH 免疫に対する液性反応に違いはなかった。30 mg/kg 以上の投与群の出生児でトラロキヌマブによる可能性が考えられる組織球浸潤が脾臓で認められたが、この変化の頻度と重篤度は対照群と比較して増加していたものの毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：トラロキヌマブ（遺伝子組換え）、劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

使用期限：外箱に表示

3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避け、2～8℃にて保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。

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

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

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：日本語、英語：作成中

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2021年6月17日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アドトラザ® 皮下注 150 mg シリンジ	2022年12月23日	30400AMX00450	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2022年12月23日～2030年12月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

	<文献請求 No.>	PMID
1) Lee HH. et al. : J Am Acad Dermatol 80 (6) , 1526-1532.e7, 2019		29864464
2) Bieber T. : Allergy.2020;75 (1) :54-62		31230370
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Ⅱb相用量設定試験（D2213C00001 試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）	ADT-001	
4) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独投与試験（ECZTRA 1 試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）	ADT-002	
5) Wollenberg A. et al. : Br J Dermatol 184 (3) , 437-449, 2021		33000465
6) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独投与試験（ECZTRA 2 試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）	ADT-003	
7) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相 TCS 併用投与試験（ECZTRA 3 試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）	ADT-004	
8) Silverberg JI. et al. : Br J Dermatol 184 (3) , 450-463, 2021		33000503
9) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相 TCS 併用投与試験（ECZTRA 8 試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）	ADT-005	
10) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（J-ECZTEND 試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）	ADT-006	
11) 社内資料：効力を裏付ける薬理試験（2022年12月23日承認、CTD2.6.2.2.2）	ADT-007	
12) 社内資料：効力を裏付ける薬理試験 <i>in vitro</i> （2022年12月23日承認、CTD2.6.2.2.2.1）	ADT-008	
13) 社内資料：マウス空気嚢炎症モデルにおける CAT-354 の効果（2022年12月23日承認、CTD2.6.2.2.2）	ADT-009	
14) 社内資料：マウス肺炎モデルにおける CAT-354 の効果（2022年12月23日承認、CTD2.6.2.2.2）	ADT-010	
15) 社内資料：カニクイザルのアレルギーモデルにおける CAT-354 の効果（2022年12月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）	ADT-011	
16) 社内資料：カニクイザルの抗原チャレンジモデルにおける CAT-354 の効果（2022年12月23日承認、CTD 2.6.2.2.2）	ADT-012	
17) 社内資料：血清バイオマーカーに対するトラロキヌマブの作用（2022年12月23日承認、CTD 2.7.2.3.4）	ADT-013	
18) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独投与試験の薬力学（ECZTRA 1 試験）（2022年12月23日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）	ADT-014	
19) 社内資料：健康な日本人成人被験者を対象とした単回投与試験（MI-CP224）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2）	ADT-015	

- | | | |
|-----|---|---------|
| 20) | 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独投与試験の薬物動態（ECZTRA1 試験）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2） | ADT-016 |
| 21) | 社内資料：母集団薬物動態解析（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.3） | ADT-017 |
| 22) | 社内資料：反復投与毒性試験（2022年12月23日承認、CTD2.6.6.3） | ADT-018 |
| 23) | 社内資料：生殖発生毒性試験（2022年12月23日承認、CTD2.6.6.6） | ADT-019 |
| 24) | 社内資料：副次的薬理試験（2022年12月23日承認、CTD2.6.2.3） | ADT-020 |
| 25) | 社内資料：局所刺激性試験（2022年12月23日承認、CTD2.6.6.7） | ADT-021 |
| 26) | 社内資料：その他の毒性試験（2022年12月23日承認、CTD2.6.6.8） | ADT-022 |
| 27) | 社内資料：反復投与毒性試験及び生殖発生試験の免疫原生（2022年12月23日承認、CTD2.6.6.8） | ADT-023 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

トラロキヌマブは 2021 年 6 月に欧州及び英国で、2021 年 10 月にカナダで、2021 年 12 月に米国で承認された。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはトラロキヌマブ（遺伝子組換え）として初回に 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。

海外における承認状況（2022 年 12 月時点）

地域	米国	欧州
販売名	ADBRY™ (tralokinumab-ldrm) injection	Adtralza 150 mg solution for injection in pre-filled syringe
規格・含量	150 mg/mL シリンジ	150 mg/mL シリンジ
効能・効果	ADBRY は外用療法で十分に症状がコントロールできない、あるいは外用療法が推奨されない成人患者における中等度から重度のアトピー性皮膚炎に用いられる。 ステロイド外用薬の併用の有無にかかわらず使用できる。	Adtralza は、全身療法が適用となる成人患者における中等度から重度のアトピー性皮膚炎に用いられる。
用法・用量（要約）	ADBRY の推奨用量は以下のとおりである。 ・初回は 600 mg（150 mg×4 本）を投与し、その後 300 mg（150 mg×2 本）を隔週で投与する。 ・投与 16 週後、体重 100 kg 未満の患者において、きれい、又はほぼきれいな皮膚になった場合には、300 mg を 4 週間隔で投与することを考慮してもよい。	治療は、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通している医療専門家が開始すること。 <u>用法用量</u> 成人に対するトラロキヌマブの推奨用量は初回に 600 mg（150 mg×4 回）を皮下投与し、その後は 300 mg（150 mg×2 回）を Q2W で皮下投与である。 医師の判断で、16 週間の治療できれい又はほぼきれいな皮膚になった患者には、4 週ごとの投与することを考慮してもよい。 ただし、4 週間ごとの投与では、きれい又はほぼきれいな皮膚を維持できる可能性が低くなる。 16 週間投与しても効果が認められない患者には、投与中止を検討する必要がある。

		<p>初期に部分奏効を示した患者の中には、その後16週間を超えて隔週で治療を継続することにより、さらに改善する場合がある。</p> <p>トラロキヌマブは、ステロイド外用薬の併用の有無にかかわらず使用できる。</p> <p>ステロイド外用薬の使用が適切であれば、トラロキヌマブの全体的な効果に追加的な効果をもたらす可能性がある。</p> <p>局所のカルシニューリン阻害剤を使用してもよいが、顔面、頸部、間擦部、陰部などの問題のある部位にのみ用いるべきである。</p>
--	--	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報：FDA（米国）、欧州

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国・欧州と特に異なるない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

FDA：米国添付文書の記載（2022年7月時点）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are limited data from the use of ADBRY in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Human IgG antibodies are known to cross the placental barrier; therefore, ADBRY may be transmitted from the mother to the developing fetus.

In an enhanced pre-and post-natal developmental study, no adverse developmental effects were observed in offspring born to pregnant monkeys after intravenous administration of tralokinumab-ldrm during organogenesis through parturition at doses up to 10 times the maximum recommended human dose (MRHD).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In a pre- and post-natal development study, intravenous doses up to 100 mg/kg tralokinumab-ldrm were administered to pregnant cynomolgus monkeys once every week from gestation day 20 to parturition. No maternal or developmental toxicity was observed at doses up to 100 mg/kg/week (10 times the MRHD on a mg/kg basis of 10 mg/kg/week).

In an enhanced pre- and post-natal development study, intravenous doses up to 100 mg/kg tralokinumab-ldrm (10 times the MRHD on a mg/kg basis of 10 mg/kg/week) were administered to pregnant cynomolgus monkeys once every week from the beginning of organogenesis to parturition. No treatment-related adverse effects on embryofetal toxicity or malformations, or on morphological, functional, or immunological development were observed in the infants from birth through 6 months of age.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tralokinumab-ldrm in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Maternal IgG is present in breast milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure to ADBRY on the breastfed infant are unknown. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ADBRY and any potential adverse effects on the breastfed child from ADBRY or from the underlying maternal condition.

欧州添付文書の記載（2022年11月時点）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is limited amount of data from the use of tralokinumab in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of tralokinumab during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether tralokinumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue tralokinumab therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Animal studies did not show any effects on male and female reproductive organs and on sperm count, motility and morphology.

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国・欧州と特に異ならない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2022年11月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of tralokinumab in children below the age of 12 years have not yet been established. No data are available. 5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with tralokinumab in one or more subset of the paediatric population in atopic dermatitis. 5.2 Pharmacokinetic properties <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The pharmacokinetics of tralokinumab in paediatric patients below 12 years has not yet been studied. For adolescents 12 to 17 years of age with atopic dermatitis, the mean \pm SD steady-state trough concentration (at week 16) was 112.8 \pm 39.2 mcg/mL for 300 mg dose administered every other week.
米国の添付文書 (2022年7月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ADBRY have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

レオファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町1-105

MAT-62645

2022年12月作成