

貯法：凍結を避け、
2～8℃にて保存
有効期間：3年

アドトラザ[®]皮下注300mgペン

Adtralza[®] S.C. Injection

最適使用推進ガイドライン対象品目

承認番号	30600AMX00171
販売開始	-

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分	1 製剤 (2 mL) 中の分量	
有効成分	トラロキヌマブ（遺伝子組換え） ^{注1}	300mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	12mg
	氷酢酸	0.6mg
	塩化ナトリウム	10mg
	ポリソルベート80	0.2mg

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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]
- 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。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。また、患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。本剤はIL-13を阻害することにより2型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある。

9.1.2 長期ステロイド内服療法を受けている患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 投与45分前を目安に冷蔵庫から取り出し、外箱から出さずに、室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 溶液が濁ったり、変色したり、粒子がみられた場合及びシリンジに損傷や汚染がみられた場合には、本剤は使用しないこと。
- 14.1.3 注射の準備ができるまで本剤の針キャップを外さないこと。針キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 皮下注射は、大腿部、腹部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周りを外して投与すること。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に圧痛、損傷、挫傷又は瘢痕のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
- 14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。
- 14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

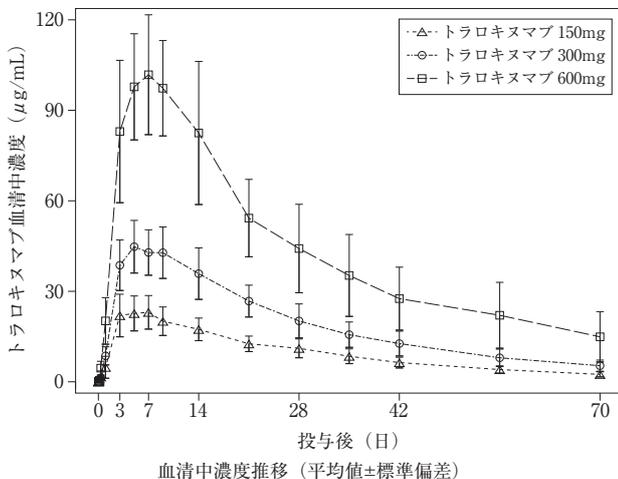
第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験3試験（単独投与試験2試験及び併用投与試験1試験）で本剤の投与を受けたアトピー性皮膚炎患者の5.0%が抗薬物抗体（ADA）陽性であり（本剤投与前陽性例を含む）、1.0%で中和抗体が認められた。ADAの発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響は明らかでない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

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

算術平均±標準偏差、Tmaxは中央値（最小値-最大値）

註2) 本剤の承認用量は初回600mg、その後は1回300mgを2週間隔。

16.1.2 反復投与

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

16.1.3 母集団薬物動態解析

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

16.4 代謝

トラロキスマブはペプチド及びアミノ酸に分解と推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相単独投与試験（ECZTRA1試験）

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

国際共同第Ⅲ相単独投与試験の成績

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

%（例数）

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした

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

17.1.2 海外第Ⅲ相併用投与試験（ECZTRA3試験）

Medium potency（日本の分類でミディアム～ストロングクラス）以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な中等度から重度^{註3)}の成人アトピー性皮膚炎患者380例を対象とした二重盲検プラセボ対照試験を実施した。ステロイド外用薬併用下、本剤300mg（初回のみ600mg）又はプラ

セボをQ2Wで16週間投与した^{注4)}。主要評価項目である投与後16週時点でのIGA 0/1達成率^{注5)}及びEASI-75達成率^{注6)}において、本剤300mg Q2W投与群はプラセボ投与群に比べ統計的に有意な改善効果を示した⁵⁾。

海外第Ⅲ相併用投与試験の成績

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

% (例数)

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ43.3% (252例中109例)及び27.0% (126例中34例)であった。本剤Q2W投与時の主な副作用は、結膜炎9.1%、注射部位反応6.7%、上咽頭炎6.7%、上気道感染4.0%であった。[5.1 参照]

17. 1.3 国内第Ⅲ相併用投与試験 (ECZTRA8試験)

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

国内第Ⅲ相併用投与試験の成績

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

% (例数)

16週より前の中止例又は救援療法使用例はノンレスポnderとした投与16週までの副作用の発現頻度は、本剤Q2W投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ26.4% (53例中14例)及び15.1% (53例中8例)であった。本剤Q2W投与時の主な副作用は、注射部位反応9.4%、注射部位紅斑5.7%であった。[5.1 参照]

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

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

注5) IGAスコアが0 (消失)又は1 (ほぼ消失)を達成した患者の割合

注6) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラロキヌマブは、ヒトIgG4モノクローナル抗体で、2型サイトカインであるIL-13と結合し、IL-13とIL-13受容体の $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ サブユニットとの相互作用を阻害する⁷⁾。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。

18.2 薬理作用

18.2.1 IL-13によるシグナル伝達に対する阻害作用

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

18.2.2 抗炎症作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラロキヌマブ (遺伝子組換え)

Tralokinumab (Genetical Recombination)

本 質：トラロキヌマブは、ヒトインターロイキン-13に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。トラロキヌマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。トラロキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖 ($\gamma 4$ 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。

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光のため、本剤は外箱に入れて保存すること。

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

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

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

300mg/2 mL×ペン1本

23. 主要文献

- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独投与試験 (ECZTRA1試験) (2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相TCS併用投与試験 (ECZTRA3試験) (2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相TCS併用投与試験 (ECZTRA8試験) (2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：効力を裏付ける薬理試験 (2022年12月23日承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

レオ ファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町1-105