



薬生薬審発 0825 第 3 号
令和 3 年 8 月 25 日

一般社団法人 日本アレルギー学会 理事長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長



ウパダシチニブ水和物製剤の最適使用推進ガイドライン
(既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎) について

経済財政運営と改革の基本方針 2016 (平成 28 年 6 月 2 日閣議決定) において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしました。

今般、ウパダシチニブ水和物製剤 (販売名: リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg) について、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項を別添のとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部 (局) 長宛て通知しましたので、御了知いただくとともに、貴会会員への周知方よろしく申し上げます。



薬生薬審発 0825 第 1 号
令和 3 年 8 月 25 日

各

| |
|---------|
| 都 道 府 県 |
| 保健所設置市 |
| 特 別 区 |

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ウパダシチニブ水和物製剤の最適使用推進ガイドライン
(既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎) について

経済財政運営と改革の基本方針 2016 (平成 28 年 6 月 2 日閣議決定) において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしました。

今般、ウパダシチニブ水和物製剤 (販売名: リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg) について、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添

最適使用推進ガイドライン

ウパダシチニブ水和物

(販売名：リンヴォック錠 7.5 mg、リンヴォック錠 15 mg)

～アトピー性皮膚炎～

令和3年8月

(厚生労働省)

目次

| | |
|------------------|-----|
| 1. はじめに | P2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P3 |
| 3. 臨床成績 | P4 |
| 4. 施設について | P11 |
| 5. 投与対象となる患者 | P13 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P14 |

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：リンヴォック錠7.5mg、リンヴォック錠15mg（一般名：ウパダシチニブ水和物）

対象となる効能又は効果：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

対象となる用法及び用量：通常、成人にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて30mgを1日1回投与することができる。

通常、12歳以上かつ体重30kg以上の小児にはウパダシチニブとして15mgを1日1回経口投与する。

製造販売業者：アッヴィ合同会社

2. 本剤の特徴、作用機序

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg（一般名：ウパダシチニブ水和物、以下「本剤」）は、米国 AbbVie 社が創製したヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬であり、シグナル伝達兼転写活性化因子（以下「STAT」）リン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する。

アトピー性皮膚炎（以下「AD」）の発症機序には IL-4、IL-13、IL-22、IL-31、胸腺間質性リンパ球新生因子、IFN- γ 等の複数のサイトカインが関与することが知られている（Acta Derm Venereol 2012; 92:24-8、Autoimmun Rev 2014; 13:615-20、日医大医会誌 2017; 13:8-21）。本剤は、これらのサイトカインのシグナル伝達に関与する JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害することから、AD に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

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

国際共同第Ⅲ相試験 (M16-047 試験) : ステロイド外用薬併用試験

【試験の概要】

ステロイド外用薬 (以下「TCS」) 若しくはカルシニューリン阻害外用薬 (以下「TCI」) で効果不十分、又は AD に対する全身療法の治療歴がある AD 患者 (目標例数 810 例 [各群 270 例]) を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、カナダ等の 22 の国又は地域で実施された。

本試験は 2 期 (二重盲検期 : 投与 16 週まで、継続投与期 : 投与 16 週以降 260 週まで) から構成され、用法・用量は、二重盲検期では本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを、継続投与期では、二重盲検期に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤を、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は本剤 15 mg 又は 30 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から投与 52 週まで保湿外用薬を 1 日 2 回併用することとされ、ベースライン時より TCS 治療を開始し、病勢が収束した場合は中止することとされたり。投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合は救済治療³⁾が許容された。また、投与 52 週以降は医師の判断で AD に対する外用療法を追加することが可能とされ、その場合、当該外用療法は救済治療とはみなされず、AD に対する全身療法の追加のみを救済治療として取り扱うこととされた。

投与 16 週時の医師による皮膚病変の全般評価スコア (vIGA-AD スコア) が 1 以下かつ 2 以上減少した被験者の割合 (vIGA-AD (0, 1) 達成率)、及び皮膚病変の面積・重症度をスコア化した EASI スコアが 75% 以上改善した被験者の割合 (EASI-75 達成率) が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は、12 歳以上の AD 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- Hanifin & Rajka の AD 診断基準に基づき AD と診断され、3 年以上前に発症
- EASI スコア 16 以上、vIGA-AD スコア 3 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10% 以上、及び無作為化直前 7 日間におけるそう痒点数評価スケール (NRS) スコアの平均値 4 以上
- TCS 若しくは TCI で効果不十分又は AD に対する全身療法の治療歴を有する旨の 6 カ月以内の記録がある
- 12 歳以上 18 歳未満の場合は体重が⁴⁾ 40 kg 以上⁴⁾

¹⁾ 皮膚炎の活動性が高い部位に Medium potency (日本の分類ではストロングクラス程度に相当) の TCS を 1 日 1 回使用し、皮疹が消失若しくはほぼ消失した場合又は 3 週間経過した場合、Low potency (日本の分類ではミディアムクラス程度に相当) の TCS へ切り換えて 1 日 1 回 7 日間使用し、その後 TCS を中止することとされた。皮膚の薄い部位 (顔面、頸部、間擦部及び掌跖部) 又は Medium potency の TCS が安全でないと考えられる部位 (皮膚萎縮部位等) には Medium potency の TCS の代わりに Low potency の TCS 又は TCI を使用することとされ、漸減した上で中止することとされた。

²⁾ 医師により救済治療が必要と判断され、かつ次の基準を満たす場合とされた。投与 4 週以降～24 週まで : 2 回の連続する規定来院時に EASI-50 非達成、投与 24 週以降 : 来院時に EASI-50 非達成

³⁾ High potency 若しくは Very high potency (日本の分類ではベリーストロングクラス～ストロングクラス程度に相当) の TCS 又はその他の AD に対する外用薬より開始することとされ、7 日以上外用療法を実施しても効果不十分な場合には、全身療法の実施が許容された。

⁴⁾ 12 歳以上の小児 AD 患者に対する本剤の承認用法・用量は、体重 30 kg 以上の患者に 15 mg を 1 日 1 回経口投与である (「1. はじめに」 [5. 投与対象となる患者] 参照)。

【結果】

(有効性)

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1) 達成率及び EASI-75 達成率は表 1 のとおりであり、プラセボ群と 15 mg 群及びプラセボ群と 30 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 15 mg 群及び 30 mg 群の優越性が検証された。

表 1 投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1) 達成率及び EASI-75 達成率 (ITT M 集団、NRI-C^{a)})

| 評価項目 | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ群 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| vIGA-AD (0, 1) 達成率 | 39.6 (119/300) | 58.6 (174/297) | 10.9 (33/304) |
| プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)} 両側 p 値 ^{b)} | 28.5 [22.1, 34.9] <0.001 | 47.6 [41.1, 54.0] <0.001 | |
| EASI-75 達成率 | 64.6 (194/300) | 77.1 (229/297) | 26.4 (80/304) |
| プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)} 両側 p 値 ^{b)} | 38.1 [30.8, 45.4] <0.001 | 50.6 [43.8, 57.4] <0.001 | |

% (例数)

- a) 以下の例外を規定したノンレスポonder補完法。なお、救済治療開始以降はノンレスポonderとされた。
 ・規定した来院日の前後いずれもレスポonderと判定されていた場合、当該来院日にはレスポonderとみなす。
 ・COVID-19に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。
 b) ベースライン時の vIGA-AD スコア (3 又は 4) 及び年齢 (18 歳未満又は 18 歳以上) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。
 c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として、プラセボ群と 30 mg 群の両評価項目における比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、プラセボ群と 15 mg 群の両評価項目における比較が行われる計画とされた。

(安全性)

投与 16 週までの有害事象は、15 mg 群 66.7% (200/300 例)、30 mg 群 72.4% (215/297 例)、プラセボ群 62.7% (190/303 例) に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 2.3% (7/300 例)、30 mg 群 1.3% (4/297 例)、プラセボ群 3.0% (9/303 例) に認められ、このうち 15 mg 群 4 例 (網膜剥離、虫垂炎、過量投与、胸水各 1 例)、プラセボ群 1 例 (ブドウ球菌性敗血症) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 1.3% (4/300 例)、30 mg 群 1.3% (4/297 例)、プラセボ群 2.3% (7/303 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 37.3% (112/300 例)、30 mg 群 43.4% (129/297 例)、プラセボ群 21.8% (66/303 例) に認められた。

表 2 いずれかの群で 3.0%以上認められた有害事象 (投与 16 週まで、安全性解析対象集団)

| 事象名 | 15 mg 群 (300 例) | 30 mg 群 (297 例) | プラセボ群 (303 例) | 事象名 | 15 mg 群 (300 例) | 30 mg 群 (297 例) | プラセボ群 (303 例) |
|------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------|--------------------|--------------------|------------------|
| 上咽頭炎 | 37 (12.3) | 40 (13.5) | 34 (11.2) | インフルエンザ | 11 (3.7) | 7 (2.4) | 2 (0.7) |
| ざ瘡 | 30 (10.0) | 41 (13.8) | 6 (2.0) | 上腹部痛 | 11 (3.7) | 3 (1.0) | 1 (0.3) |
| 上気道感染 | 21 (7.0) | 23 (7.7) | 22 (7.3) | アトピー性皮膚炎 | 11 (3.7) | 2 (0.7) | 20 (6.6) |
| 頭痛 | 15 (5.0) | 14 (4.7) | 15 (5.0) | 口腔ヘルペス | 10 (3.3) | 23 (7.7) | 5 (1.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 13 (4.3) | 18 (6.1) | 7 (2.3) | 毛包炎 | 8 (2.7) | 11 (3.7) | 3 (1.0) |
| 咳嗽 | 13 (4.3) | 11 (3.7) | 4 (1.3) | 口腔嚙頭痛 | 6 (2.0) | 9 (3.0) | 3 (1.0) |
| 下痢 | 11 (3.7) | 12 (4.0) | 7 (2.3) | 尿路感染 | 5 (1.7) | 11 (3.7) | 6 (2.0) |

例数 (%)

最終被験者の投与 52 週時までの有害事象は、15 mg 投与例⁵⁾80.4% (356/443 例)、30 mg 投与例⁶⁾86.0% (375/436 例) に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 投与例 5.6% (25/443 例)、30 mg 投与例 6.2% (27/436 例) に認められ、このうち 15 mg 投与例 10 例 (網膜剥離、出血性十二指腸潰瘍、虫垂炎、バルトネラ症、医療機器関連感染、皮膚播種性帯状疱疹、大腸感染、肺炎、自殺企図、胸水各 1 例)、30 mg 投与例 7 例 (帯状疱疹 2 例、裂孔原性網膜剥離、感染性湿疹、単純ヘルペス、播種性帯状疱疹、ヘモグロビン減少各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 投与例 4.1% (18/443 例)、30 mg 投与例 3.7% (16/436 例) に認められた。

副作用は、15 mg 投与例 46.7% (207/443 例)、30 mg 投与例 54.8% (239/436 例) に認められた。

表 3 いずれかの用量で 3.0%以上認められた有害事象 (投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

| 事象名 | 15 mg 投与例 (443 例) | 30 mg 投与例 (436 例) | 事象名 | 15 mg 投与例 (443 例) | 30 mg 投与例 (436 例) |
|------------------|----------------------|----------------------|------------|----------------------|----------------------|
| 上咽頭炎 | 76 (17.2) | 73 (16.7) | 帯状疱疹 | 18 (4.1) | 28 (6.4) |
| ざ瘡 | 62 (14.0) | 81 (18.6) | 上腹部痛 | 17 (3.8) | 5 (1.1) |
| アトピー性皮膚炎 | 47 (10.6) | 29 (6.7) | 下痢 | 15 (3.4) | 19 (4.4) |
| 上気道感染 | 45 (10.2) | 45 (10.3) | 悪心 | 15 (3.4) | 17 (3.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 37 (8.4) | 49 (11.2) | インフルエンザ | 15 (3.4) | 11 (2.5) |
| 頭痛 | 29 (6.5) | 28 (6.4) | インフルエンザ様疾患 | 12 (2.7) | 16 (3.7) |
| 咳嗽 | 23 (5.2) | 26 (6.0) | 胃腸炎 | 12 (2.7) | 13 (3.0) |
| 単純ヘルペス | 23 (5.2) | 24 (5.5) | 尿路感染 | 11 (2.5) | 21 (4.8) |
| 口腔ヘルペス | 20 (4.5) | 36 (8.3) | 体重増加 | 9 (2.0) | 14 (3.2) |
| 毛包炎 | 19 (4.3) | 21 (4.8) | 気管支炎 | 8 (1.8) | 13 (3.0) |
| 発熱 | 19 (4.3) | 18 (4.1) | 例数 (%) | | |

国際共同第Ⅲ相試験 (M16-045 試験) : 単独投与試験

【試験の概要】

TCS 若しくは TCI で効果不十分、AD に対する全身療法の治療歴がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない AD 患者 (目標例数 810 例 [各群 270 例]) を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、カナダ等の 24 の国又は地域で実施された。

本試験は 2 期 (二重盲検期 : 投与 16 週まで、継続投与期 : 投与 16 週以降 260 週まで) から構成され、用法・用量は、二重盲検期では本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを、継続投与期では、二重盲検期に本剤が投与された被験者は二重盲検期と同じ用量の本剤を、二重盲検期にプラセボが投与された被験者は本剤 15 mg 又は 30 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から投与 16 週まで保湿外用薬を 1 日 2 回併用することとされ、投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合⁶⁾は救済治療⁷⁾が許容された。また、投与 16 週以降は医師の判断で AD に対する外用療法を追加することが可能とされ、その場合、当該外用療法は救済治療とはみなされ

⁵⁾ プラセボからの切換え例を含む。

⁶⁾ 医師により救済治療が必要と判断され、かつ次の基準を満たす場合とされた。投与 4 週以降～24 週まで : 2 回の連続する規定来院時に EASI-50 非達成、投与 24 週以降 : 来院時に EASI-50 非達成

⁷⁾ 外用療法より開始することとされ、7 日以上外用療法を実施しても効果不十分な場合には、全身療法の実施が許容された。

ず、ADに対する全身療法の追加のみを救済治療として取り扱うこととされた。

対象となる患者は、12歳以上のAD患者で、以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- Hanifin & Rajka のAD診断基準に基づきADと診断され、3年以上前に発症
- EASIスコア16以上、vIGA-ADスコア3以上、体表面積に占めるAD病変の割合10%以上、及び無作為化直前7日間におけるそう痒NRSスコアの平均値4以上
- TCS若しくはTCIで効果不十分又はADに対する全身療法の治療歴を有する旨の6カ月以内の記録がある、又は安全性上の理由等から外用療法が推奨されない
- 12歳以上18歳未満の場合は体重が40kg以上⁸⁾

【結果】

(有効性)

有効性のco-primary endpointである投与16週時におけるvIGA-AD(0,1)達成率及びEASI-75達成率は表4のとおりであり、プラセボ群と15mg群及びプラセボ群と30mg群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する15mg群及び30mg群の優越性が検証された。

表4 投与16週時におけるvIGA-AD(0,1)達成率及びEASI-75達成率 (ITT_M集団、NRI-C⁹⁾)

| 評価項目 | 15mg群 | 30mg群 | プラセボ群 |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| vIGA-AD(0,1)達成率 | 48.1(135/281) | 62.0(177/285) | 8.4(24/281) |
| プラセボ群との差 [95%CI] ⁹⁾ | 39.8 [33.2, 46.4] | 53.6 [47.2, 60.0] | |
| 両側p値 ⁹⁾ | <0.001 | <0.001 | |
| EASI-75達成率 | 69.6(196/281) | 79.7(227/285) | 16.3(46/281) |
| プラセボ群との差 [95%CI] ⁹⁾ | 53.3 [46.4, 60.2] | 63.4 [57.1, 69.8] | |
| 両側p値 ⁹⁾ | <0.001 | <0.001 | |

% (例数)

- a) 以下の例外を規定したノンレスポンドー補完法。なお、救済治療開始以降はノンレスポンドーとされた。
 - ・規定した来院日の前後いずれもレスポンドーと判定されていた場合、当該来院日にはレスポンドーとみなす。
 - ・COVID-19に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。
- b) ベースライン時のvIGA-ADスコア(3又は4)及び年齢(18歳未満又は18歳以上)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。
- c) 有意水準両側5%、仮説検定の多重性の調整方法として、プラセボ群と30mg群の両評価項目における比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、プラセボ群と15mg群の両評価項目における比較が行われる計画とされた。

(安全性)

投与16週までの有害事象は、15mg群62.6%(176/281例)、30mg群73.3%(209/285例)、プラセボ群59.1%(166/281例)に認められ、主な事象は表5のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、15mg群2.1%(6/281例)、30mg群2.8%(8/285例)、プラセボ群2.8%(8/281例)に認められ、このうち15mg群2例(胸痛、膿痂疹各1例)、30mg群1例(咽頭膿瘍)、プラセボ群2例(アレルギー性鼻炎、全身性剥脱性皮膚炎各1例)については治験薬との因果関係は否定されなかった。

⁸⁾ 12歳以上の小児AD患者に対する本剤の承認用法・用量は、体重30kg以上の患者に15mgを1日1回経口投与である(「1. はじめに」「5. 投与対象となる患者」参照)。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 1.4% (4/281 例)、30 mg 群 3.9% (11/285 例)、プラセボ群 4.3% (12/281 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 30.6% (86/281 例)、30 mg 群 43.2% (123/285 例)、プラセボ群 19.6% (55/281 例) に認められた。

表5 いずれかの群で3.0%以上認められた有害事象 (投与16週まで、安全性解析対象集団)

| 事象名 | 15 mg 群 (281 例) | 30 mg 群 (285 例) | プラセボ群 (281 例) | 事象名 | 15 mg 群 (281 例) | 30 mg 群 (285 例) | プラセボ群 (281 例) |
|------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------|--------------------|--------------------|------------------|
| 上気道感染 | 25 (8.9) | 38 (13.3) | 20 (7.1) | アトピー性皮膚炎 | 9 (3.2) | 4 (1.4) | 26 (9.3) |
| 上咽頭炎 | 22 (7.8) | 33 (11.6) | 16 (5.7) | 下痢 | 8 (2.8) | 10 (3.5) | 7 (2.5) |
| ざ瘡 | 19 (6.8) | 49 (17.2) | 6 (2.1) | 口腔ヘルペス | 5 (1.8) | 14 (4.9) | 3 (1.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 16 (5.7) | 16 (5.6) | 7 (2.5) | 体重増加 | 5 (1.8) | 9 (3.2) | 0 |
| 頭痛 | 14 (5.0) | 19 (6.7) | 12 (4.3) | 好中球減少症 | 3 (1.1) | 13 (4.6) | 1 (0.4) |
| 悪心 | 10 (3.6) | 10 (3.5) | 2 (0.7) | 背部痛 | 2 (0.7) | 7 (2.5) | 9 (3.2) |

例数 (%)

最終被験者の投与52週時までの有害事象は、15 mg 投与例⁹⁾75.8% (304/401 例)、30 mg 投与例⁹⁾84.3% (344/408 例) に認められ、主な事象は表6のとおりであった。

死亡は30 mg 投与例0.2% (1/408 例、心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、15 mg 投与例6.5% (26/401 例)、30 mg 投与例8.3% (34/408 例) に認められ、このうち15 mg 投与例12例 (胸痛、虫垂炎、コロナウイルス感染、膿痂疹、椎間板炎、肺炎、肺結核、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、乳癌/結腸癌、虚血性脳卒中、自殺念慮、深部静脈血栓症各1例)、30 mg 投与例11例 (肺炎、腎盂腎炎各2例、コロナウイルス感染、ヘルペス性状湿疹、ヘルペス性状湿疹/単純ヘルペス、皮膚播種性帯状疱疹、咽頭膿瘍、ブドウ球菌性敗血症、筋肉痛各1例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 投与例4.5% (18/401 例)、30 mg 投与例7.1% (29/408 例) に認められた。

副作用は、15 mg 投与例39.2% (157/401 例)、30 mg 投与例55.6% (227/408 例) に認められた。

⁹⁾ プラセボからの切換え例を含む。

表6 いずれかの用量で3.0%以上認められた有害事象（投与52週まで、安全性解析対象集団）

| 事象名 | 15mg 投与例 (401例) | 30mg 投与例 (408例) | 事象名 | 15mg 投与例 (401例) | 30mg 投与例 (408例) |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 上気道感染 | 53 (13.2) | 55 (13.5) | 悪心 | 13 (3.2) | 14 (3.4) |
| 上咽頭炎 | 50 (12.5) | 49 (12.0) | 膿疱疹 | 13 (3.2) | 7 (1.7) |
| ざ瘡 | 41 (10.2) | 99 (24.3) | 単純ヘルペス | 12 (3.0) | 20 (4.9) |
| アトピー性皮膚炎 | 41 (10.2) | 25 (6.1) | 蕁麻疹 | 12 (3.0) | 9 (2.2) |
| 頭痛 | 23 (5.7) | 24 (5.9) | 毛包炎 | 11 (2.7) | 19 (4.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 22 (5.5) | 44 (10.8) | ウイルス性上気道感染 | 10 (2.5) | 15 (3.7) |
| 咳嗽 | 20 (5.0) | 11 (2.7) | 体重増加 | 9 (2.2) | 16 (3.9) |
| 発熱 | 17 (4.2) | 8 (2.0) | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 9 (2.2) | 13 (3.2) |
| 帯状疱疹 | 16 (4.0) | 24 (5.9) | 背部痛 | 8 (2.0) | 16 (3.9) |
| 尿路感染 | 15 (3.7) | 21 (5.1) | 好中球減少症 | 8 (2.0) | 14 (3.4) |
| コロナウイルス感染 | 14 (3.5) | 13 (3.2) | 胃腸炎 | 5 (1.2) | 14 (3.4) |
| 口腔ヘルペス | 13 (3.2) | 25 (6.1) | ざ瘡様皮膚炎 | 3 (0.7) | 15 (3.7) |
| 下痢 | 13 (3.2) | 15 (3.7) | 接触皮膚炎 | 3 (0.7) | 13 (3.2) |

例数 (%)

M16-047 試験及び M16-045 試験における主な有効性評価項目の成績

M16-047 試験及び M16-045 試験における主な有効性評価項目の成績の推移は表7のとおりであった。

表7 主な有効性評価項目の成績 (ITT M 集団、NRI-C^o)

| 有効性 評価項目 | 評価時 期 | M16-045 試験 (単独投与) | | | | M16-047 試験 (TCS 併用) | | | |
|---------------------------------------|----------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ →15 mg 群 | プラセボ →30 mg 群 | 15 mg 群 | 30 mg 群 | プラセボ →15 mg 群 | プラセボ →30 mg 群 |
| vIGA-AD (0, 1) 達成率 | 2週 | 16.4 (46/281) | 21.1 (60/285) | 1.1 (3/281) | | 10.7 (32/300) | 21.9 (65/297) | 4.3 (13/304) | |
| | 4週 | 33.5 (94/281) | 47.4 (135/285) | 3.2 (9/281) | | 30.0 (90/300) | 46.5 (138/297) | 7.2 (22/304) | |
| | 8週 | 47.3 (133/281) | 56.1 (160/285) | 7.8 (22/281) | | 36.0 (108/300) | 54.9 (163/297) | 9.2 (28/304) | |
| | 16週 (※) | 48.1 (135/281) | 62.0 (177/285) | 8.4 (24/281) | | 39.6 (119/300) | 58.6 (174/297) | 10.9 (33/304) | |
| | 32週 | 46.3 (130/281) | 56.7 (162/285) | 63.0 (41/65) | 86.4 (58/67) | 36.0 (108/300) | 54.4 (162/297) | 56.4 (65/115) | 67.3 (62/92) |
| | 52週 | 49.7 (140/281) | 53.4 (152/285) | 67.5 (44/65) | 80.4 (54/67) | 33.5 (101/300) | 45.2 (134/297) | 56.9 (65/115) | 65.5 (60/92) |
| EASI-75 達成率 | 2週 | 38.1 (107/281) | 47.4 (135/285) | 3.6 (10/281) | | 31.0 (93/300) | 44.1 (131/297) | 6.9 (21/304) | |
| | 4週 | 62.3 (175/281) | 75.1 (214/285) | 8.9 (25/281) | | 58.7 (176/300) | 72.4 (215/297) | 14.8 (45/304) | |
| | 8週 | 69.8 (196/281) | 80.0 (228/285) | 13.2 (37/281) | | 65.3 (196/300) | 79.5 (236/297) | 19.4 (59/304) | |
| | 16週 (※) | 69.6 (196/281) | 79.7 (227/285) | 16.3 (46/281) | | 64.6 (194/300) | 77.1 (229/297) | 26.4 (80/304) | |
| | 32週 | 68.0 (191/281) | 71.9 (205/285) | 74.6 (48/65) | 94.0 (63/67) | 57.2 (172/300) | 72.5 (215/297) | 79.0 (91/115) | 94.1 (87/92) |
| | 52週 | 66.1 (186/281) | 71.0 (202/285) | 81.1 (53/65) | 88.9 (60/67) | 50.8 (152/300) | 69.0 (205/297) | 79.1 (91/115) | 84.7 (78/92) |
| EASI-90 達成率 | 2週 | 17.8 (50/281) | 20.7 (59/285) | 0.4 (1/281) | | 8.7 (26/300) | 18.9 (56/297) | 2.6 (8/304) | |
| | 4週 | 35.6 (100/281) | 47.4 (135/285) | 2.8 (8/281) | | 28.3 (85/300) | 43.8 (130/297) | 4.9 (15/304) | |
| | 8週 | 50.2 (141/281) | 59.6 (170/285) | 5.3 (15/281) | | 35.7 (107/300) | 61.3 (182/297) | 6.6 (20/304) | |
| | 16週 | 53.1 (149/281) | 65.8 (187/285) | 8.1 (23/281) | | 42.8 (128/300) | 63.1 (187/297) | 13.2 (40/304) | |
| | 32週 | 55.5 (156/281) | 59.8 (170/285) | 63.9 (42/65) | 83.1 (56/67) | 41.4 (124/300) | 60.4 (180/297) | 60.4 (69/115) | 79.2 (73/92) |
| | 52週 | 51.4 (144/281) | 59.8 (170/285) | 67.0 (44/65) | 81.8 (55/67) | 37.4 (112/300) | 53.9 (160/297) | 61.1 (70/115) | 72.4 (67/92) |
| EASI-100 達成率 | 2週 | 0.4 (1/281) | 2.1 (6/285) | 0 (0/281) | | 0.7 (2/300) | 4.4 (13/297) | 0 (0/304) | |
| | 4週 | 4.3 (12/281) | 9.5 (27/285) | 0.7 (2/281) | | 5.7 (17/300) | 12.5 (37/297) | 1.0 (3/304) | |
| | 8週 | 10.3 (29/281) | 24.2 (69/285) | 1.8 (5/281) | | 10.7 (32/300) | 17.2 (51/297) | 0.7 (2/304) | |
| | 16週 | 16.7 (47/281) | 27.0 (77/285) | 1.8 (5/281) | | 12.0 (36/300) | 22.6 (67/297) | 1.3 (4/304) | |
| | 32週 | 23.2 (65/281) | 28.8 (82/285) | 30.8 (20/65) | 52.3 (35/67) | 14.7 (44/300) | 24.6 (73/297) | 25.2 (29/115) | 39.2 (36/92) |
| | 52週 | 22.8 (64/281) | 29.2 (83/285) | 30.8 (20/65) | 50.9 (34/67) | 13.3 (40/300) | 23.6 (70/297) | 27.0 (31/115) | 26.2 (24/92) |
| そう痒 NRS _{≥4} 改善 達成率 | 2週 | 32.5 (89/274) | 48.2 (135/280) | 2.2 (6/272) | | 31.6 (91/288) | 45.0 (131/291) | 9.5 (28/294) | |
| | 4週 | 51.5 (141/274) | 66.8 (187/280) | 4.4 (12/272) | | 52.4 (151/288) | 65.6 (191/291) | 15.0 (44/294) | |
| | 8週 | 60.6 (166/274) | 71.8 (201/280) | 9.9 (27/272) | | 52.8 (152/288) | 71.8 (209/291) | 15.6 (46/294) | |
| | 16週 | 52.2 (143/274) | 60.0 (168/280) | 11.8 (32/272) | | 51.7 (149/288) | 63.9 (186/291) | 15.0 (44/294) | |
| | 32週 | 56.5 (155/274) | 63.7 (178/280) | 67.3 (42/62) | 75.8 (49/64) | 45.8 (132/288) | 65.1 (189/291) | 65.5 (73/111) | 76.9 (69/90) |
| | 52週 | 54.2 (149/274) | 56.8 (159/280) | 61.7 (38/62) | 65.9 (42/64) | 45.3 (130/288) | 57.5 (167/291) | 61.3 (68/111) | 70.7 (64/90) |

% (例数)、※：主要評価項目

a) 以下の例外を規定したノンレスポナー補完法。なお、救済治療開始以降はすべての評価においてノンレスポナーとして取り扱うこととされ、プラセボ群で投与16週までに救済治療を受けた被験者は、投与16週以降の解析には含まないこととされた。

- ・規定した来院日の前後いずれもレスポナーと判定されていた場合、当該来院日にはレスポナーとみなす。
- ・COVID-19に関連した欠測値は、多重補完法を用いて補完する。

4. 施設について

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

① 施設について

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

〈医師要件〉

以下のいずれかの基準を満たすこと。

【成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

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

【小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

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

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。
- 適正使用ガイドを参考に、定期的に結核及びB型肝炎ウイルス感染に係る検査、並びに好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、肝機能検査値、腎機能検査値、脂質検査値等の測定が可能な施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

<施設体制に関する要件>

重篤な感染症等の重篤な副作用が発生した際に、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られ、かつ緊急時に対応可能な体制が整っていること。

<医師による有害事象対応に関する要件>

免疫抑制療法に関する専門的な知識及び経験を有する医師が副作用モニタリングを行うこと。

<副作用の診断や対応に関して>

医薬品リスク管理計画書に記載された以下の安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、各安全性検討事項の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

➤ 重要な特定されたリスク

重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、带状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、B型肝炎ウイルスの再活性化

➤ 重要な潜在的リスク

悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー、腎機能障害

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する12歳以上の患者であることを確認する。また、小児の場合は、体重30kg以上であることをあわせて確認する。

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

【投与の継続にあたって】

投与開始から12週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、投与中は定期的に効果を確認し、投与継続、用量調節及び中止を検討すること。

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

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 以下に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 重篤な感染症（敗血症等）の患者
 - 活動性結核の患者
 - 重度の肝機能障害を有する患者
 - 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者
 - ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 2) 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与を開始する際には、患者に以下の点を十分に説明し、患者が理解したことを確認すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
 - 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現又は悪化等が報告されていること
 - 本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されていること
 - 本剤がアトピー性皮膚炎を完治させる薬剤ではないこと
- 3) 強いCYP3A4阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤 15mg を1日1回投与すること。
- 4) 高度の腎機能障害患者には、本剤 15mg を1日1回投与すること。
- 5) ステロイド外用薬等に不耐容の患者を除き、治療開始時にはステロイド外用薬等の抗炎症外用薬及び外用保湿薬と併用して用いること。
- 6) 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
- 7) 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- 8) 肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。

- 9) 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。
- 10) 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。
- 11) 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。投与中に皮膚感染症が生じた場合は速やかに適切な対処を考慮すること。
- 12) 本剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。感染が確認された場合には、関連するガイドライン等を踏まえて適切に対処すること。
- 13) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- 14) 悪性リンパ腫、固形癌の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 15) 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 16) トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の 3 倍以上に上昇した症例も報告されている。
- 17) 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも一定の期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- 18) 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12 歳未満、又は体重 40 kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。
- 19) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
- 20) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。