

公印省略

6 薬第 9 9 号 - 1 3
令和 6 年 9 月 2 7 日

各関係団体の長 殿

福岡県保健医療介護部長
(薬務課監視係)

「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（尿路上皮癌）の一部改正について」及び「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）の一部改正について」

このことについて、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長から通知が別添のとおりありましたので、御了知の上、貴会会員に対して周知をお願いします。

医薬薬審発 0924 第 1 号
令和 6 年 9 月 24 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライ
ン（尿路上皮癌）の一部改正について

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

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤を尿路上皮癌に対して使用する際の留意事項については、「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン(非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌及び結腸・直腸癌、頭頸部癌、腎細胞癌、食道癌、乳癌、子宮体癌、高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する固形癌、子宮頸癌、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、胃癌並びに胆道癌) の一部改正について」(令和 6 年 8 月 28 日付け医薬薬審発 0828 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知) により、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、尿路上皮癌に対する効能又は効果の追加に係る承認事項一部変更が承認されたことに伴い、最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の「最適使用推進ガイドライン」は、別添のとおりです。

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

別記

公益社団法人	日本医師会
日本医学会	
一般社団法人	日本癌治療学会
公益社団法人	日本臨床腫瘍学会
一般社団法人	日本臨床内科医会
一般社団法人	日本泌尿器科学会
一般社団法人	日本内科学会
公益社団法人	日本薬剤師会
一般社団法人	日本病院薬剤師会
一般社団法人	日本臨床腫瘍薬学会
MSD 株式会社	
独立行政法人	医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局	

尿路上皮癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに （略）</p> <p>対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：根治切除不能な尿路上皮癌</p> <p>対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p>	<p>1. はじめに （略）</p> <p>対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：<u>がん化学療法後に増悪した</u>根治切除不能な尿路上皮癌</p> <p>対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p>
<p>3. 投与対象となる患者</p> <p>①下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・手術の補助療法 ・<u>エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用</u> ・<u>白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与</u> <p>（略）</p>	<p>3. 投与対象となる患者</p> <p>①下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>化学療法による治療歴のない患者</u> ・手術の補助療法 ・<u>他の抗悪性腫瘍剤との併用</u> <p>（略）</p>

別添

最適使用推進ガイドライン
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

～尿路上皮癌～

平成29年12月（令和6年9月改訂）
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 施設について	P3
3. 投与対象となる患者	P5

1. はじめに

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・科学的見地に基つき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。

※ 本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和 6 年 5 月）。

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、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：根治切除不能な尿路上皮癌

対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

2. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、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

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 尿路上皮癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、尿路上皮癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、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当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

3. 投与対象となる患者

- ① 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 手術の補助療法
 - エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用
 - 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与
- ② 下記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
- ③ 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
 - 結核の感染又は既往を有する患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

医薬薬審発 0924 第 2 号
令和 6 年 9 月 24 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

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）の一部改正について

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

ウパダシチニブ水和物製剤をアトピー性皮膚炎に対して使用する際の留意事項については、最適使用推進ガイドラインとして「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）の一部改正について」（令和 3 年 11 月 24 日付け薬生薬審発 1124 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、ウパダシチニブ水和物製剤について、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する小児の用法・用量の変更に係る承認事項一部変更が承認されたこと等に伴い、当該ガイドラインを別紙のとおり改正しましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の「最適使用推進ガイドライン」は、別添参考のとおりです。

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

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
<p>1. はじめに （略） 対象となる医薬品：ウパダシチニブ水和物</p> <p>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</p> <p>対象となる用法及び用量： 通常、成人及び12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。</p> <p>製造販売業者：アッヴィ合同会社</p>	<p>1. はじめに （略） 対象となる医薬品：<u>リンヴォック錠7.5 mg、リンヴォック錠15 mg、リンヴォック錠30 mg（一般名：ウパダシチニブ水和物）</u></p> <p>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</p> <p>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15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。 <u>通常、12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。</u></p> <p>製造販売業者：アッヴィ合同会社</p>
<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p><u>リンヴォック錠7.5 mg、同錠15 mg 及び同錠30 mg（一般名：ウパダシチニブ水和物）</u>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。</p> <p>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</p>

<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>3. 臨床成績 (略) 国際共同第Ⅲ相試験 (M16-047 試験¹⁾): 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 (主試験: 目標例数 810 例 [各群 270 例]、青少年副試験: 12 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者の目標例数 180 例²⁾ [各群 60 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³⁾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</p>	<p>3. 臨床成績 (略) 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</p>

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⁴⁾。投与4週以降に症状の改善が不十分な場合⁵⁾は救済治療⁶⁾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。

(略)

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40kg以上⁷⁾

脚注 1) 成人及び12歳以上の小児AD患者を対象とした主試験並びに12歳以上の小児AD患者を対象とした青少年副試

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¹⁾。投与4週以降に症状の改善が不十分な場合²⁾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。

(略)

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40kg以上⁴⁾

験（12歳以上18歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性を更に検討するためにあらかじめ計画された、主試験と同一デザインの試験）から成る。

脚注 2) 主試験と青少年副試験の12歳以上18歳未満の被験者の合計例数が180例になるよう、主試験の目標例数到達後に12歳以上18歳未満のAD患者が青少年副試験に組み入れられた。

脚注 3) このうち17の国又は地域で12歳以上18歳未満のAD患者が組み入れられた。なお、本邦も本試験に参加し、成人AD患者の登録はみられたものの、小児AD患者については、症例登録には至らなかった。

脚注 4) 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、頸頸部、間擦部及び鼠単径部）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。

脚注 5) 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

脚注 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、頸頸部、間擦部及び鼠単径部）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。

脚注 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

脚注 6) 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～ストロングストクラス程度に相当)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。

脚注 7) 12 歳以上の小児 AD 患者に対する本剤の承認用法・用量における体重の下限は 30 kg である(「1. はじめに」「5. 投与対象となる患者」参照)。

【結果】

(略)

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 [主試験の全体集団]、NRI-C^{a)})

(表 略)

(略)

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 [主試験の全体集団])

(表 略)

最終被験者の投与 52 週時までの有害事象は、15 mg 投与例⁸⁾80.4% (356/443 例)、30 mg 投与例⁸⁾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。

(略)

脚注 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～ストロングストクラス程度に相当)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。

脚注 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】

(略)

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)})

(表 略)

(略)

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)

(表 略)

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⁵⁾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。

(略)

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 [主試験の全体集団]
(表 略)

脚注 8) プラセボからの切換え例を含む。

青少年併合集団（主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団）の結果

(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 のとおりであった。

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_A 集団 [主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団]、NRI-C^{a)})
(表 略)

(安全性)

全例が投与 76 週に到達した時点までの有害事象は、15 mg 投与例 ⁸⁾94.4% (84/89 例)、30 mg 投与例 ⁸⁾86.7% (78/90 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、15 mg 投与例 7.9% (7/89 例)、30 mg 投与例 4.4% (4/90 例) に認められ、このうち 15 mg 投与例 5 例

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）
(表 略)

脚注 5) プラセボからの切換え例を含む。

(コクサッキー性湿疹、緑内障、マイコプラズマ性肺炎、単純ヘルペス、バルトネラ症各 1 例)、30 mg 投与例 3 例 (アナフィラキシー反応、ヘルペス性状湿疹、感染性湿疹各 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 7.9% (7/89 例)、30 mg 投与例 4.4% (4/90 例) に認められた。

副作用は、15 mg 投与例 44.9% (40/89 例)、30 mg 投与例 54.4% (49/90 例) に認められた。

表 5 いずれかの用量で 3.0%以上に認められた有害事象 (投与 76 週まで、全ウパダシチニブ投与集団 [主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団])

(表 略)

国際共同第Ⅲ相試験 (M16-045 試験¹⁾) : 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 (主試験: 目標例数 810 例 [各群 270 例]、青少年副試験: 12 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者の目標例数 180 例²⁾ [各群 60 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³⁾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:

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¹⁰⁾は救済治療¹¹⁾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 40 kg 以上¹²⁾

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¹⁰⁾は救済治療¹¹⁾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 40 kg 以上

脚注 9) このうち日本を含む 20 の国又は地域で 12 歳以上 18

歳未満のAD患者が組み入れられた。

脚注 10) 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

脚注 11) 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。

【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 6 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 6 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 [主試験の全体集団]、NRI-C^{a)})

(表 略)

(安全性)

投与 16 週までの有害事象は、15 mg 群 62.6% (176/281 例)、30 mg 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 7 のとおりであった。

脚注 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

脚注 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。

【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 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 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-C^{a)})

(表 略)

(安全性)

投与 16 週までの有害事象は、15 mg 群 62.6% (176/281 例)、30 mg 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。

(略)

表 7 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 [主試験の全体集団])

(表 略)

最終被験者の投与 52 週時までの有害事象は、15 mg 投与例²⁾75.8% (304/401 例)、30 mg 投与例²⁾84.3% (344/408 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

(略)

表 8 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 [主試験の全体集団])

(表 略)

青少年併合集団 (主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団) の結果

(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 9 のとおりであった。

表 9 投与 16 週時における vIGA-AD (0, 1) 達成率及び EASI-75 達成率 (ITT_A 集団 [主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児

(略)

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)

(表 略)

最終被験者の投与 52 週時までの有害事象は、15 mg 投与例²⁾75.8% (304/401 例)、30 mg 投与例²⁾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。

(略)

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)

(表 略)

部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団]、NRI-C^{a)})

(表 略)

(安全性)

全例が投与 76 週に到達した時点までの有害事象は、15 mg 投与例⁸⁾78.0% (71/91 例)、30 mg 投与例⁸⁾90.5% (76/84 例) に認められ、主な事象は表 10 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 7.7% (7/91 例)、30 mg 投与例 7.1% (6/84 例) に認められ、このうち 15 mg 投与例 4 例 (自殺念慮、血中 CPK 増加、膿痂疹、皮膚播種性帯状疱疹各 1 例)、30 mg 投与例 5 例 (腎盂腎炎、ブドウ球菌性敗血症、肺炎、横紋筋融解症、全身性强直性間代性発作各 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 5.5% (5/91 例)、30 mg 投与例 4.8% (4/84 例) に認められた。

副作用は、15 mg 投与例 44.0% (40/91 例)、30 mg 投与例 59.5% (50/84 例) に認められた。

表 10 いずれかの用量で 3.0%以上に認められた有害事象 (投与 76 週まで、全ウパダシチニブ投与集団 [主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団])

(表 略)

M16-047 試験及び M16-045 試験における主な有効性評価項目

M16-047 試験及び M16-045 試験における主な有効性評価項目

<p>の成績</p> <p>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 11 のとおりであった。</p> <p>表 11 主な有効性評価項目の成績 (ITT_M 集団 [主試験の全体集団]、NRI-C^{a)}) (表 略)</p>	<p>の成績</p> <p>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。</p> <p>表 7 主な有効性評価項目の成績 (ITT_M 集団、NRI-C^{a)}) (表 略)</p>
<p>4. 施設について (略)</p> <p>③ 副作用への対応について (略)</p> <p><副作用の診断や対応に関して> (略)</p> <p>➤ 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)、帯状疱疹、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、<u>重篤な過敏症</u></p> <p>➤ 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、<u>骨折</u></p>	<p>4. 施設について (略)</p> <p>③ 副作用への対応について (略)</p> <p><副作用の診断や対応に関して> (略)</p> <p>➤ 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)、帯状疱疹、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</p> <p>➤ 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</p>
<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p> <p>14) <u>非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌の悪性腫</u></p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (略)</p> <p>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</p>

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) 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤 15 mg と比較して本剤 30 mg で非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。

16) 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。

17) 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。

18) 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

19) 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。

20) 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づ

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

<p>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。</p> <p>21) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること</p> <p><u>(参考文献)</u></p> <p><u>アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 (公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編)</u></p>	<p>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。</p> <p>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</p>
--	---

別記

公益社団法人日本医師会

日本医学会

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本アレルギー学会

公益社団法人日本小児科学会

一般社団法人日本小児アレルギー学会

日本臨床皮膚科医会

公益社団法人日本薬剤師会

一般社団法人日本病院薬剤師会

アッヴィ合同会社

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

各地方厚生局

最適使用推進ガイドライン

ウパダシチニブ水和物

～アトピー性皮膚炎～

令和3年8月（令和6年9月改訂）

（厚生労働省）

目次

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

1. はじめに

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

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

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：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、成人及び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。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。

製造販売業者：アッヴィ合同会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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¹⁾) : 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 (主試験: 目標例数 810 例 [各群 270 例]、青少年副試験: 12 歳以上 18 歳未満の小児 AD 患者の目標例数 180 例²⁾ [各群 60 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³⁾ 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⁴⁾。投与 4 週以降に症状の改善が不十分な場合⁵⁾は救済治療⁶⁾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 40 kg 以上⁷⁾

¹⁾ 成人及び 12 歳以上の小児 AD 患者を対象とした主試験並びに 12 歳以上の小児 AD 患者を対象とした青少年副試験 (12 歳以上 18 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性を更に検討するためにあらかじめ計画された、主試験と同一デザインの試験) から成る。

²⁾ 主試験と青少年副試験の 12 歳以上 18 歳未満の被験者の合計例数が 180 例になるよう、主試験の目標例数到達後に 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者が青少年副試験に組み入れられた。

³⁾ このうち 17 の国又は地域で 12 歳以上 18 歳未満の AD 患者が組み入れられた。なお、本邦も本試験に参加し、成人 AD 患者の登録はみられたものの、小児 AD 患者については、症例登録には至らなかった。

⁴⁾ 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、頸頸部、間擦部及び鼠蹊部) 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。

⁵⁾ 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

⁶⁾ 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。

⁷⁾ 12 歳以上の小児 AD 患者に対する本剤の承認用法・用量における体重の下限は 30 kg である (「1. はじめに」 「5. 投与対象となる患者」参照)。

【結果】

成人及び青少年集団（主試験の全体集団）の結果

（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 [主試験の全体集団]、NRI-C^{*)})

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)c)}	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)c)}	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、当該来院日ではレスポ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、胸痛各 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 [主試験の全体集団])

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)	口腔咽頭痛	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^{*)} 80.4% (356/443 例)、30 mg 投与例^{*)} 86.0%

^{*)} プラセボからの切換え例を含む。

(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 [主試験の全体集団])

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 (%)		

青少年併合集団 (主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団) の結果

(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 のとおりであった。

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 A 集団 [主試験の 12 歳以上 18 歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団]、NRI-C[®])

評価項目	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
vIGA-AD (0, 1) 達成率	38.3 (23/60)	67.4 (40/60)	11.2 (7/63)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	26.3 [12.1, 40.4]	55.4 [41.4, 69.5]	
EASI-75 達成率	63.3 (38/60)	84.3 (51/60)	30.3 (19/63)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	32.7 [16.3, 49.0]	53.1 [38.8, 67.4]	

% (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) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

(安全性)

全例が投与 76 週に到達した時点までの有害事象は、15 mg 投与例⁸⁾ 94.4% (84/89 例)、30 mg 投与例⁸⁾ 86.7% (78/90 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、15 mg 投与例 7.9% (7/89 例)、30 mg 投与例 4.4% (4/90 例) に認められ、このうち 15 mg 投与例 5 例 (コクサッキー性湿疹、緑内障、マイコプラズマ性肺炎、単純ヘルペス、バルトネラ症

各1例)、30 mg 投与例3例(アナフィラキシー反応、ヘルペス性状湿疹、感染性湿疹各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7.9% (7/89例)、30 mg 投与例4.4% (4/90例)に認められた。副作用は、15 mg 投与例44.9% (40/89例)、30 mg 投与例54.4% (49/90例)に認められた。

表5 いずれかの用量で3.0%以上に認められた有害事象
(投与76週まで、全ウパダシチニブ投与集団 [主試験の12歳以上18歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団])

事象名	本剤15 mg 投与例 (89例)	本剤30 mg 投与例 (90例)	事象名	本剤15 mg 投与例 (89例)	本剤30 mg 投与例 (90例)
ざ瘡	23 (25.8)	28 (31.1)	鼻漏	3 (3.4)	2 (2.2)
COVID-19	13 (14.6)	11 (12.2)	ヘルペス性状湿疹	3 (3.4)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	12 (13.5)	4 (4.4)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	1 (1.1)
上咽頭炎	11 (12.4)	13 (14.4)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	1 (1.1)
頭痛	10 (11.2)	9 (10.0)	血中尿酸増加	3 (3.4)	0
咳嗽	9 (10.1)	4 (4.4)	不規則月経	3 (3.4)	0
単純ヘルペス	8 (9.0)	3 (3.3)	湿疹	3 (3.4)	0
上気道感染	7 (7.9)	9 (10.0)	下痢	2 (2.2)	5 (5.6)
膿痂疹	6 (6.7)	5 (5.6)	ブドウ球菌皮膚感染	2 (2.2)	5 (5.6)
カタル	5 (5.6)	6 (6.7)	好中球数減少	2 (2.2)	5 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	16 (17.8)	好中球減少症	2 (2.2)	4 (4.4)
嘔吐	4 (4.5)	7 (7.8)	伝染性軟属腫	2 (2.2)	4 (4.4)
腹痛	4 (4.5)	6 (6.7)	咽頭炎	2 (2.2)	4 (4.4)
悪心	4 (4.5)	4 (4.4)	白血球減少症	2 (2.2)	3 (3.3)
耳感染	4 (4.5)	1 (1.1)	上腹部痛	2 (2.2)	3 (3.3)
尿中蛋白陽性	4 (4.5)	1 (1.1)	インフルエンザ様疾患	2 (2.2)	3 (3.3)
喘息	4 (4.5)	1 (1.1)	胃腸炎	2 (2.2)	3 (3.3)
口腔咽頭痛	4 (4.5)	1 (1.1)	白血球数減少	1 (1.1)	6 (6.7)
そう痒症	4 (4.5)	1 (1.1)	ウイルス性上気道感染	1 (1.1)	4 (4.4)
貧血	4 (4.5)	0	膿疱性ざ瘡	1 (1.1)	3 (3.3)
発熱	3 (3.4)	7 (7.8)	帯状疱疹	1 (1.1)	3 (3.3)
尿路感染	3 (3.4)	6 (6.7)	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.1)	3 (3.3)
リンパ節症	3 (3.4)	3 (3.3)	扁桃炎	0	5 (5.6)
結膜炎	3 (3.4)	2 (2.2)	体重増加	0	4 (4.4)
毛包炎	3 (3.4)	2 (2.2)	例数 (%)		

国際共同第Ⅲ相試験 (M16-045 試験¹⁾): 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(主試験: 目標例数810例 [各群270例]、青少年副試験: 12歳以上18歳未満の小児AD患者の目標例数180例²⁾ [各群60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³⁾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¹⁰⁾

⁹⁾ このうち日本を含む20の国又は地域で12歳以上18歳未満のAD患者が組み入れられた。

¹⁰⁾ 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

は救済治療¹¹⁾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 40 kg 以上⁷⁾

【結果】

成人及び青少年集団 (主試験の全体集団) の結果

(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 6 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 6 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 [主試験の全体集団]、NRI-C⁹⁾)

評価項目	15 mg 群	30 mg 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] ^{b)} 両側 p 値 ^{b,c)}	39.8 [33.2, 46.4] <0.001	53.6 [47.2, 60.0] <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] ^{b)} 両側 p 値 ^{b,c)}	53.3 [46.4, 60.2] <0.001	63.4 [57.1, 69.8] <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 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 62.6% (176/281 例)、30 mg 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 75 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 2.1% (6/281 例)、30 mg 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 15 mg 群 2 例 (胸痛、膿疱疹各 1 例)、30 mg 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。

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。

¹¹⁾ 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。

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7 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 [主試験の全体集団])

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⁸⁾75.8% (304/401 例)、30 mg 投与例⁸⁾84.3% (344/408 例) に認められ、主な事象は表8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。

表8 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 [主試験の全体集団])

事象名	15 mg 投与例 (401 例)	30 mg 投与例 (408 例)	事象名	15 mg 投与例 (401 例)	30 mg 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)	膿痂疹	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 (%)

青少年併合集団 (主試験の12歳以上18歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団) の結果

(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9のとおりであった。

表9 投与16週時におけるvIGA-AD(0,1)達成率及びEASI-75達成率
(ITT_A 集団 [主試験の12歳以上18歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団]、NRI-C[®])

評価項目	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
vIGA-AD (0, 1) 達成率	46.0 (29/63)	70.7 (41/58)	6.9 (4/58)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	39.3 [25.6, 53.0]	63.4 [50.5, 76.4]	
EASI-75 達成率	74.6 (47/63)	84.5 (49/58)	12.1 (7/58)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	62.5 [49.0, 76.1]	72.3 [59.8, 84.8]	

% (例数)

- a) 以下の例外を規定したノンレスポナー補充法。なお、救済治療開始以降はノンレスポナーとされた。
 ・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、当該来院日ではレスポナーとみなす。
 ・COVID-19に関連した欠測値は、多重補充法を用いて補充する。
- b) ベースライン時のvIGA-ADスコア (3又は4) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法

(安全性)

全例が投与76週に到達した時点までの有害事象は、15 mg 投与例⁸⁾ 78.0% (71/91 例)、30 mg 投与例⁸⁾ 90.5% (76/84 例) に認められ、主な事象は

表10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 7.7% (7/91 例)、30 mg 投与例 7.1% (6/84 例) に認められ、このうち15 mg 投与例 4 例 (自殺念慮、血中CPK増加、膿痂疹、皮膚播種性帯状疱疹各1例)、30 mg 投与例 5 例 (腎盂腎炎、ブドウ球菌性敗血症、肺炎、横紋筋融解症、全身性強直性間代性発作各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 5.5% (5/91 例)、30 mg 投与例 4.8% (4/84 例) に認められた。副作用は、15 mg 投与例 44.0% (40/91 例)、30 mg 投与例 59.5% (50/84 例) に認められた。

表10 いずれかの用量で3.0%以上に認められた有害事象
(投与76週まで、全ウパダシニブ投与集団 [主試験の12歳以上18歳未満の小児部分集団及び青少年副試験の全体集団の併合集団])

事象名	本剤15 mg 投与例 (91 例)	本剤30 mg 投与例 (84 例)	事象名	本剤15 mg 投与例 (91 例)	本剤30 mg 投与例 (84 例)
上気道感染	14 (15.4)	19 (22.6)	悪心	3 (3.3)	2 (2.4)
ざ瘡	13 (14.3)	29 (34.5)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.3)	1 (1.2)
COVID-19	12 (13.2)	11 (13.1)	リンパ節症	3 (3.3)	1 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (12.1)	13 (15.5)	ヘルペス性状湿疹	3 (3.3)	0
アトピー性皮膚炎	10 (11.0)	6 (7.1)	帯状疱疹	2 (2.2)	9 (10.7)
咳嗽	10 (11.0)	3 (3.6)	下痢	2 (2.2)	5 (6.0)
上咽頭炎	9 (9.9)	8 (9.5)	口腔ヘルペス	2 (2.2)	5 (6.0)
頭痛	8 (8.8)	7 (8.3)	体重増加	2 (2.2)	5 (6.0)
膿痂疹	7 (7.7)	5 (6.0)	無症候性 COVID-19	2 (2.2)	3 (3.6)
発熱	6 (6.6)	4 (4.8)	気管支炎	2 (2.2)	3 (3.6)
蕁麻疹	6 (6.6)	1 (1.2)	嘔吐	2 (2.2)	3 (3.6)
湿疹	4 (4.4)	2 (2.4)	好中球減少症	1 (1.1)	4 (4.8)
注意欠如・多動性障害	4 (4.4)	0	血中コレステロール増加	1 (1.1)	3 (3.6)
接触皮膚炎	3 (3.3)	4 (4.8)	麦粒腫	1 (1.1)	3 (3.6)
咽頭炎	3 (3.3)	4 (4.8)	インフルエンザ	1 (1.1)	3 (3.6)
尿路感染	3 (3.3)	4 (4.8)	上腹部痛	1 (1.1)	3 (3.6)
単純ヘルペス	3 (3.3)	3 (3.6)	結膜炎	0	3 (3.6)
うつ病	3 (3.3)	2 (2.4)	耳感染	0	3 (3.6)
爪囲炎	3 (3.3)	2 (2.4)	毛包炎	0	3 (3.6)
不安	3 (3.3)	2 (2.4)	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 11 のとおりであった。

表 11 主な有効性評価項目の成績 (ITT M 集団 [主試験の全体集団]、NRI-C[®])

有効性 評価項目	評価 時点	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時 (※)	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時 (※)	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	0.4 (1/281)	2.1 (6/285)	0 (0/281)		0.7 (2/300)	4.4 (13/297)	0 (0/304)	
	4 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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 週時	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、網掛け部：主要評価時点

- 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すべての評価においてノンレスポonder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めないこととされた。
- ・規定した来院日の前後いずれもレスポonderと判定されていた場合、当該来院日ではレスポ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。

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、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、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、重篤な過敏症

➤ 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、骨折

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の可否の判断にあたっては、以下に該当する 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 30 kg 以上であることをあわせて確認する。

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

【投与の継続にあたって】

投与開始から 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 カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 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 8 g/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 15 mg 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 15 mg 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) 非黒色腫皮膚癌を除く、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) 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤 15 mg と比較して本剤 30 mg で非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。
- 16) 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。
- 17) 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。
- 18) 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。
- 19) 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。
- 20) 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。
- 21) 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。

(参考文献)

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