

薬生薬審発 1225 第 1 号
令和 2 年 12 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)

バリシチニブ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、バリシチニブ製剤（販売名：オルミエント錠 2mg 及び同 4mg）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

バリシチニブ

(販売名：オルミエント錠 2 mg、オルミエント錠 4 mg)

～アトピー性皮膚炎～

令和 2 年 12 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	P10
5. 投与対象となる患者	P12
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：オルミエント錠 2 mg、オルミエント錠 4 mg（一般名：バリシチニブ）

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、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

製造販売業者：日本イーライリリー株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

オルミエント錠 2mg 及び同錠 4mg（一般名：バリシチニブ、以下「本剤」）は、米国 Incyte 社が創製した、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。

本剤は、JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害する薬剤であり、JAK-STAT 経路は胸腺間質リンホポエチン、IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、IL-31 等のアトピー性皮膚炎（以下、「AD」）の発症機序に関わるサイトカインの主要なシグナル伝達経路の一つである（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: S65-S76）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アトピー性皮膚炎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 (BREEZE-AD7 試験)

【試験の概要】

Moderate potency (本邦における分類ではミディアム～ストロングクラスに相当する) 以上のステロイド外用薬 (以下、「TCS」) で効果不十分な中等症から重症の AD 患者 (目標例数 300 例 [各群 100 例]) を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、韓国、ドイツ等、10 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg、4 mg¹⁾又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間経口投与することと設定された。ベースラインの 2 週間 (外用治療薬) 又は 4 週間 (全身治療薬) 前から保湿外用薬を除く AD 治療薬を中止することとされ、14 日以上前から試験期間を通して保湿外用薬を併用することとされた。また、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には中止することとされ²⁾、耐え難い症状が発現した場合には、投与 2 週時以降に救済治療³⁾が許容された。

投与 16 週後の医師による全般評価スコアが 1 以下かつベースラインから 2 以上減少した被験者の割合 (IGA(0/1)達成率) 及び全身の皮膚症状をスコア化した EASI スコアがベースラインから 75% 以上改善した被験者の割合 (EASI-75 達成率) が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- 米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき 12 カ月以上前に AD と診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10%以上
- 6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある：TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS (必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬 [以下、「TCI」] を追加) を 4 週間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間使用しても、疾患をコントロール (例：IGA スコア 2 以下) できない、又は AD に対する全身性治療で効果不十分であることと定義された。

¹⁾ 4 mg 群に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害 ($40 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$) を有する被験者には 2 mg が投与された。

²⁾ 皮膚炎の活動性が高い部位に対してトリアムシノロン 0.1%クリーム (又は同程度の効力の TCS、本邦の分類ではミディアム～ストロングクラスに相当する) を 1 日 1 回使用し、病勢が収束した後にヒドロコルチゾン 2.5%軟膏 (又は同程度の効力の TCS、本邦における分類ではウィーク～ミディアムクラスに相当する) に切り替え 1 日 1 回 7 日間使用後、中止することとされた。再燃した場合は、トリアムシノロン 0.1%クリーム (又は同程度の効力の TCS) 又はヒドロコルチゾン 2.5%軟膏 (又は同程度の効力の TCS) を再開することとされた。これらの TCS で軽快しない場合は、High potency (本邦の分類ではストロング～ベリーストロングクラスに相当する) 以上の TCS による救済治療を検討することとされた。

³⁾ High potency 以上の TCS より開始し、十分に反応しない場合は全身治療薬 (経ロステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬) の投与が可能とされたが、全身治療薬を使用した場合には、以降の試験期間における治療薬の投与は中止された。

【結果】

(有効性)

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

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{a)}	9.2[-1.4, 19.5] 0.083	16.0 [4.9, 26.6] 0.005	
投与 16 週時における EASI-75 達成率	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{b)}	20.2 [7.7, 31.8] —	24.8 [12.2, 36.3] 0.005	

% (例数)

- a) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
 b) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群、ベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
 c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた。

(安全性)

有害事象は、2 mg 群 56.0% (61/109 例)、4 mg 群 57.7% (64/111 例)、プラセボ群 38.0% (41/108 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 2 mg 群 1.8% (2/109 例)、4 mg 群 3.6% (4/111 例)、プラセボ群 3.7% (4/108 例) に認められ、2 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、4 mg 群 1 例 (肺塞栓症)、プラセボ群 1 例 (トキソプラズマ性眼感染) 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、4 mg 群 4.5% (5/111 例)、プラセボ群 0.9% (1/108 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 21.1% (23/109 例)、4 mg 群 18.0% (20/111 例)、プラセボ群 12.0% (13/108 例) に認められた。

表 2 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	2 mg 群 (109 例)	4 mg 群 (111 例)	プラセボ群 (108 例)	事象名	2 mg 群 (109 例)	4 mg 群 (111 例)	プラセボ群 (108 例)
上咽頭炎	12 (11.0)	17 (15.3)	13 (12.0)	下痢	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)
毛包炎	4 (3.7)	6 (5.4)	0	口腔腫瘍痛	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.8)
口腔ヘルペス	4 (3.7)	4 (3.6)	0	発熱	0	1 (0.9)	3 (2.8)
ざ瘡	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	希発月経 ^{a)}	0	1 (2.8)	0
背部痛	0	4 (3.6)	1 (0.9)	血中 CPK 増加	3 (2.8)	0	0
上気道感染	8 (7.3)	3 (2.7)	2 (1.9)	膣感染 ^{a)}	1 (2.6)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (2.8)	アレルギー性鼻炎	0	0	3 (2.8)

例数 (%)

- a) 女性被験者数を母数として算出 (2 mg 群 39 例、4 mg 群 36 例、プラセボ群 38 例)

国際共同第Ⅲ相試験 (BREEZE-AD4 試験)

【試験の概要】

Moderate potency 以上の TCS で効果不十分、かつシクロスポリンで効果不十分又は安全性上の理由等からシクロスポリンが推奨されない中等症から重症の AD 患者 (目標例数 500 例 [1 mg 群 100 例、2 mg 群 200 例、4 mg 群 100 例、プラセボ群 100 例]) を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ドイツ、ブラジル等、14 の国又は地域で実施された。

本試験は 2 期 (投与 52 週まで : 二重盲検期、投与 52 週～200 週まで : 継続投与期 [二重盲検]) から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤 1 mg、2 mg、4 mg¹⁾又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。ベースラインの 2 週間 (外用治療薬)、4 週間 (全身治療薬) 又は半減期の 5 倍 (生物製剤) 前から保湿外用薬を除く AD 治療薬を中止することとされ、14 日以上前から試験期間を通して保湿外用薬を併用することとされた。また、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には中止することとされ²⁾、耐え難い症状が発現した場合には、救済治療⁴⁾が許容された。継続投与期の用法・用量は、IGA スコア、救済治療の有無等により、本剤 1 mg、2 mg、4 mg¹⁾又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。

投与 16 週時における EASI-75 達成率が主要評価項目とされた。

対象となる患者は 18 歳以上の AD 患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

(主な選択基準)

- 米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき 12 カ月以上前に AD と診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合 10%以上
- 6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある : TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS (必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬 [以下、「TCI」] を追加) を 4 週間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間使用しても、疾患をコントロール (例 : IGA スコア 2 以下) できない、又は AD に対する全身性治療で効果不十分であることと定義された。
- シクロスポリンによる治療が効果不十分又は不適格である旨の記録がある : シクロスポリンによる治療が不適格とは、シクロスポリン製剤に対する過敏症、薬剤でコントロール不良の高血圧等の医学的状態、シクロスポリンによる許容されない副作用若しくは肝臓や腎臓への障害や重篤な感染症のリスクを有すること又は併用禁止薬が使用されていることと定義された。シクロスポリンで効果不十分とは、2.5～5 mg/kg/day のシクロスポリン投与により 6 週間 (又は添付文書で規定されている期間) 以内に疾患をコントロールできない、又は 5 mg/kg/day 超のシクロスポリンが必要となることと定義された。また、本邦では以上に加え、被験者又はその家族がシクロスポリンによる治療に同意していない場合も参加可能とされた。

⁴⁾ High potency 以上の TCS 及び光線療法より開始し、十分に反応しない場合は全身治療薬 (既存の全身治療薬又は生物製剤) の投与が可能とされたが、光線療法実施中は治療薬の投与を中断し、全身治療薬を使用した場合には治療薬の投与を中止することとされた。

【結果】

(有効性)

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率は表 3 のとおりであり、プラセボ群と 4 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 4 mg 群の優越性が検証された。

表 3 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
投与 16 週時における EASI-75 達成率	22.6 (21/93)	27.6 (51/185)	31.5 (29/92)	17.2 (16/93)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{a,b)}	5.4 [-6.2, 16.8] —	10.4 [-0.4, 19.7] 0.078	14.3 [1.9, 26.2] 0.032	

% (例数)

- a) 地域、ベースラインの IGA スコア、投与群、ベースラインの EASI スコアを説明変数としたロジスティック回帰モデル
b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (Biom J 2011; 53: 894-913) が用いられた。

(安全性)

投与 16 週時までの有害事象は、1 mg 群 62.4% (58/93 例)、2 mg 群 67.9% (125/184 例)、4 mg 群 75.0% (69/92 例)、プラセボ群 53.8% (50/93 例) に認められ、主な事象は表 4 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 1 mg 群 4.3% (4/93 例)、2 mg 群 1.6% (3/184 例)、4 mg 群 6.5% (6/92 例)、プラセボ群 2.2% (2/93 例) に認められ、2 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、4 mg 群 2 例 (アトピー性皮膚炎、ブドウ球菌感染)、プラセボ群 1 例 (アトピー性皮膚炎/ポーエン病) 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、2 mg 群 1.6% (3/184 例)、4 mg 群 1.1% (1/92 例)、プラセボ群 1.1% (1/93 例) に認められた。

副作用は、1 mg 群 26.9% (25/93 例)、2 mg 群 26.6% (49/184 例)、4 mg 群 27.2% (25/92 例)、プラセボ群 23.7% (22/93 例) に認められた。

表 4 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (投与 16 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	1 mg 群 (93 例)	2 mg 群 (184 例)	4 mg 群 (92 例)	プラセボ群 (93 例)	事象名	1 mg 群 (93 例)	2 mg 群 (184 例)	4 mg 群 (92 例)	プラセボ群 (93 例)
上咽頭炎	10 (10.8)	26 (14.1)	24 (26.1)	12 (12.9)	悪心	0	7 (3.8)	2 (2.2)	0
頭痛	8 (8.6)	11 (6.0)	7 (7.6)	6 (6.5)	口腔咽頭痛	5 (5.4)	6 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)
インフルエンザ	3 (3.2)	8 (4.3)	6 (6.5)	2 (2.2)	上気道感染	1 (1.1)	6 (3.3)	2 (2.2)	0
下痢	1 (1.1)	6 (3.3)	5 (5.4)	3 (3.2)	疲労	2 (2.2)	2 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.2)
口腔ヘルペス	3 (3.2)	4 (2.2)	5 (5.4)	3 (3.2)	咳嗽	1 (1.1)	6 (3.3)	1 (1.1)	0
上腹部痛	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (5.4)	2 (2.2)	血中 CPK 増加	3 (3.2)	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
単純ヘルペス	0	4 (2.2)	4 (4.3)	1 (1.1)	喘息	1 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.2)
末梢性浮腫	0	0	4 (4.3)	0	咽頭炎	0	2 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.2)
腹痛	1 (1.1)	6 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.2)	毛包炎	6 (6.5)	6 (3.3)	0	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.1)	4 (2.2)	3 (3.3)	0	せつ	0	2 (1.1)	0	3 (3.2)
背部痛	2 (2.2)	4 (2.2)	3 (3.3)	3 (3.2)	呼吸困難	3 (3.2)	1 (0.5)	0	0
結膜炎	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	ドライアイ	0	0	0	3 (3.2)
皮膚感染	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	例数 (%)				

BREEZE-AD7 試験、BREEZE-AD4 試験における主な有効性評価項目の成績

BREEZE-AD7 試験及び BREEZE-AD4 試験における主な有効性評価項目の成績の推移は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 TCS 併用試験における主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団、NRI)

評価時期	BREEZE-AD7 試験			BREEZE-AD4 試験				
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
IGA(0/1)達成率	2 週	7.3 (8/109)	11.7 (13/111)	7.3 (8/109)	7.5 (7/93)	4.3 (8/185)	7.6 (7/92)	2.2 (2/93)
	4 週	17.4 (19/109)	19.8 (22/111)	5.5 (6/109)	7.5 (7/93)	9.7 (18/185)	16.3 (15/92)	4.3 (4/93)
	8 週	23.9 (26/109)	25.2 (28/111)	7.3 (8/109)	9.7 (9/93)	12.4 (23/185)	19.6 (18/92)	9.7 (9/93)
	16 週 (※)	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)	12.9 (12/93)	15.1 (28/185)	21.7 (20/92)	9.7 (9/93)
	32 週	—	21.6 (22/102) ^{a)}	—	15.1 (14/93)	14.1 (26/185)	13.0 (12/92)	14.0 (13/93)
EASI-75 達成率	2 週	19.3 (21/109)	26.1 (29/111)	8.3 (9/109)	16.1 (15/93)	11.4 (21/185)	18.5 (17/92)	3.2 (3/93)
	4 週	26.6 (29/109)	38.7 (43/111)	11.9 (13/109)	17.2 (16/93)	19.5 (36/185)	31.5 (29/92)	6.5 (6/93)
	8 週	33.9 (37/109)	41.4 (46/111)	14.7 (16/109)	21.5 (20/93)	21.6 (40/185)	37.0 (34/92)	9.7 (9/93)
	16 週 (◆)	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)	22.6 (21/93)	27.6 (51/185)	31.5 (29/92)	17.2 (16/93)
	32 週	—	45.1 (46/102) ^{a)}	—	25.8 (24/93)	25.4 (47/185)	25.0 (23/92)	18.3 (17/93)
EASI-50 達成率	2 週	47.7 (52/109)	64.9 (72/111)	24.8 (27/109)	34.4 (32/93)	40.5 (75/185)	51.1 (47/92)	22.6 (21/93)
	4 週	66.1 (72/109)	74.8 (83/111)	33.9 (37/109)	43.0 (40/93)	53.0 (98/185)	60.9 (56/92)	26.9 (25/93)
	8 週	63.3 (69/109)	74.8 (83/111)	44.0 (48/109)	46.2 (43/93)	53.5 (99/185)	62.0 (57/92)	32.3 (30/93)
	16 週	64.2 (70/109)	70.3 (78/111)	41.3 (45/109)	45.2 (42/93)	51.4 (95/185)	52.2 (48/92)	35.5 (33/93)
	32 週	—	63.7 (65/102) ^{a)}	—	39.8 (37/93)	43.8 (81/185)	40.2 (37/92)	28.0 (26/93)
EASI-90 達成率	2 週	4.6 (5/109)	6.3 (7/111)	4.6 (5/109)	7.5 (7/93)	3.2 (6/185)	5.4 (5/92)	0 (0/93)
	4 週	10.1 (11/109)	16.2 (18/111)	5.5 (6/109)	4.3 (4/93)	4.3 (8/185)	13.0 (12/92)	1.1 (1/93)
	8 週	15.6 (17/109)	18.0 (20/111)	4.6 (5/109)	6.5 (6/93)	5.4 (10/185)	15.2 (14/92)	3.2 (3/93)
	16 週	16.5 (18/109)	24.3 (27/111)	13.8 (15/109)	8.6 (8/93)	10.3 (19/185)	14.1 (13/92)	6.5 (6/93)
	32 週	—	21.6 (22/102) ^{a)}	—	14.0 (13/93)	10.8 (20/185)	14.1 (13/92)	10.8 (10/93)
そう痒 NRS \geq 4 点改善達成率	2 週	23.7 (23/97)	33.0 (33/100)	15.4 (16/104)	14.1 (11/78)	13.9 (23/166)	22.4 (17/76)	4.7 (4/85)
	4 週	34.0 (33/97)	52.0 (52/100)	10.6 (11/104)	19.2 (15/78)	24.1 (40/166)	40.8 (31/76)	8.2 (7/85)
	8 週	30.9 (30/97)	47.0 (47/100)	15.4 (16/104)	17.9 (14/78)	23.5 (39/166)	42.1 (32/76)	8.2 (7/85)
	16 週	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)	23.1 (18/78)	22.9 (38/166)	38.2 (29/76)	8.2 (7/85)
	32 週	—	40.7 (37/91) ^{a)}	—	20.5 (16/78)	16.3 (27/166)	22.1 (17/77)	12.9 (11/85)
52 週	—	—	—	23.1 (18/78)	12.0 (20/166)	16.9 (13/77)	12.9 (11/85)	

% (例数)、◆ : BREEZE-AD7 及び AD4 試験の主要評価項目 ※ : BREEZE-AD7 試験の主要評価項目、— : データなし

a) BREEZE-AD7 試験から継続投与試験に移行した被験者の成績 (継続投与試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

表6 TCS 併用試験における主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団、NRI、日本人部分集団)

評価時期	BREEZE-AD7 試験			BREEZE-AD4 試験				
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	
IGA(0/1)達成率	2 週	0 (0/20)	9.1 (2/22)	4.8 (1/21)	6.3 (1/16)	0 (0/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	4 週	10.0 (2/20)	13.6 (3/22)	0 (0/21)	6.3 (1/16)	9.4 (3/32)	18.8 (3/16)	0 (0/15)
	8 週	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	0 (0/21)	6.3 (1/16)	9.4 (3/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	16 週 (※)	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	9.5 (2/21)	12.5 (2/16)	18.8 (6/32)	18.8 (3/16)	0 (0/15)
	32 週	—	11.8 (2/17) ^{a)}	—	12.5 (2/16)	6.3 (2/32)	12.5 (2/16)	13.3 (2/15)
52 週	—	11.8 (2/17) ^{a)}	—	0 (0/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)	
EASI-75 達成率	2 週	20.0 (4/20)	22.7 (5/22)	9.5 (2/21)	31.3 (5/16)	12.5 (4/32)	43.8 (7/16)	0 (0/15)
	4 週	25.0 (5/20)	22.7 (5/22)	4.8 (1/21)	18.8 (3/16)	28.1 (9/32)	37.5 (6/16)	0 (0/15)
	8 週	30.0 (6/20)	22.7 (5/22)	9.5 (2/21)	18.8 (3/16)	28.1 (9/32)	50.0 (8/16)	13.3 (2/15)
	16 週 (◆)	55.0 (11/20)	22.7 (5/22)	19.0 (4/21)	18.8 (3/16)	31.3 (10/32)	43.8 (7/16)	6.7 (1/15)
	32 週	—	35.3 (6/17) ^{a)}	—	25.0 (4/16)	34.4 (11/32)	31.3 (5/16)	20.0 (3/15)
52 週	—	17.6 (3/17) ^{a)}	—	18.8 (3/16)	12.5 (4/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)	
EASI-50 達成率	2 週	50.0 (10/20)	59.1 (13/22)	28.6 (6/21)	43.8 (7/16)	56.3 (18/32)	50.0 (8/16)	40.0 (6/15)
	4 週	80.0 (16/20)	54.5 (12/22)	38.1 (8/21)	50.0 (8/16)	68.8 (22/32)	50.0 (8/16)	33.3 (5/15)
	8 週	70.0 (14/20)	54.5 (12/22)	42.9 (9/21)	50.0 (8/16)	62.5 (20/32)	56.3 (9/16)	26.7 (4/15)
	16 週	65.0 (13/20)	40.9 (9/22)	33.3 (7/21)	43.8 (7/16)	59.4 (19/32)	43.8 (7/16)	26.7 (4/15)
	32 週	—	58.8 (10/17) ^{a)}	—	37.5 (6/16)	59.4 (19/32)	37.5 (6/16)	26.7 (4/15)
52 週	—	52.9 (9/17) ^{a)}	—	31.3 (5/16)	37.5 (12/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)	
EASI-90 達成率	2 週	5.0 (1/20)	4.5 (1/22)	9.5 (2/21)	12.5 (2/16)	3.1 (1/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	4 週	10.0 (2/20)	9.1 (2/22)	4.8 (1/21)	12.5 (2/16)	9.4 (3/32)	25.0 (4/16)	0 (0/15)
	8 週	10.0 (2/20)	4.5 (1/22)	4.8 (1/21)	12.5 (2/16)	6.3 (2/32)	12.5 (2/16)	0 (0/15)
	16 週	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	14.3 (3/21)	12.5 (2/16)	15.6 (5/32)	25.0 (4/16)	0 (0/15)
	32 週	—	5.9 (1/17) ^{a)}	—	12.5 (2/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)	13.3 (2/15)
52 週	—	5.9 (1/17) ^{a)}	—	6.3 (1/16)	3.1 (1/32)	12.5 (2/16)	13.3 (2/15)	
そう痒 NRS ≥ 4 点 改善達成率	2 週	22.2 (4/18)	35.0 (7/20)	14.3 (3/21)	20.0 (3/15)	21.4 (6/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	4 週	33.3 (6/18)	40.0 (8/20)	0 (0/21)	20.0 (3/15)	35.7 (10/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	8 週	22.2 (4/18)	35.0 (7/20)	4.8 (1/21)	20.0 (3/15)	32.1 (9/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	16 週	33.3 (6/18)	15.0 (3/20)	4.8 (1/21)	13.3 (2/15)	25.0 (7/28)	25.0 (3/12)	0 (0/14)
	32 週	—	13.3 (2/15) ^{a)}	—	13.3 (2/15)	28.6 (8/28)	8.3 (1/12)	14.3 (2/14)
52 週	—	—	—	20.0 (3/15)	14.3 (4/28)	8.3 (1/12)	7.1 (1/14)	

% (例数)、◆ : BREEZE-AD7 及び AD4 試験の主要評価項目 ※ : BREEZE-AD7 試験の主要評価項目、— : データなし

a) BREEZE-AD7 試験から継続投与試験に移行した被験者の成績 (継続投与試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

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

- 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（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。

<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年以上の皮膚科診療の臨床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6年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。
- 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、トランスアミナーゼ値、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

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

➤ 重要な潜在的リスク

横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象

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、以下に該当する患者であることを確認する。

- ① アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考に、アトピー性皮膚炎の確定診断がなされている。
- ② 抗炎症外用薬による治療^{a)}では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性^{b)}を有する、又は、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、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)}を有する成人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8週間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、減量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
 - 重度の腎機能障害（ $eGFR < 30$ 、 $eGFR$ [推算糸球体ろ過量] : $\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ ）を有する患者
 - 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 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) 中等度の腎機能障害（ $30 \leq eGFR < 60$ ）を有する患者には、 2 mg を 1 日 1 回経口投与すること。
- 4) プロベネシドとの併用時には本剤を 2 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。
- 5) 本剤 4 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討すること。
- 6) 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。
- 7) 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、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤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。
- 8) 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。
- 9) 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、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。

- 10) 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、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。
- 11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（带状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、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。
- 12) 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。
- 13) 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
- 14) 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- 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、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 5～10 倍以上に上昇した症例も報告されている。
- 17) 悪性リンパ腫、固形癌等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。
- 18) 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。
- 19) 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。