事　　務　　連　　絡
令 和 ８ 年 ５ 月 19 日

日本医学会　御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

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）の一部改正について

標記について、別添写しのとおり、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、御了知の上、関係者への周知方よろしくお願いします。

写

医薬薬審発 0519 第１号
令 和 ８ 年 ５ 月 19 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　）

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）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。

バリシチニブ製剤を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については、最適使用推進ガイドラインとして「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)の一部改正について」(令和６年３月 26 日付け医薬薬審発 0326 第３号厚生労働省医薬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、新たなバリシチニブ製剤である内用懸濁液２mg/mL が承認されたことを踏まえ、当該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。なお、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。

別紙

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
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 2 歳以上の小児又は成人患者であることを確認する。 （略）	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 2 歳以上の小児又は成人患者であることを確認する。また、小児について、錠剤が服用可能であることを確認する。 （略）
6.　投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 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、患者注）に以下の点を十分に説明し、患者注）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注）に注意を与えること。 （略） 3)～7）　（略） 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、患者注）に対し、	6.　投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 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。 （略） 3)～7）　（略） 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。	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。患者注)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) 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) （略）	10) （略）
11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）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帯状疱疹であったこと、播種性帯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	11) ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）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帯状疱疹であったこと、播種性帯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[注)]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)～19)　（略） 注）小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者 （参考文献） アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024（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）	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)～19)　（略） （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）

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
日本イーライリリー株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

参考

最適使用推進ガイドライン

バリシチニブ

～アトピー性皮膚炎～

令和 2 年 12 月（令和 8 年 5 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 P15
5. 投与対象となる患者 P17
6. 投与に際して留意すべき事項 P18

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	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	成人：通常、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。 小児：通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。 ・30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。 ・30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 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

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（以下、「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 Immnol 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

1）既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）及び2）同（小児）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

1）既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）

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 mg[1]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≦eGFR＜60 mL/分/1.73 m²）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（経口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験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)c)]	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)c)]	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	口腔咽頭痛	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 mg[1)]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 mg[1)]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験薬の投与を中断し、全身治療薬を使用した場合には治験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/ボーエン病）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)
	52 週	－	23.5 (24/102)[a)]	－	16.1 (15/93)	12.4 (23/185)	16.3 (15/92)	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)
	52 週	－	34.3 (35/102)[a)]	－	22.6 (21/93)	20.0 (37/185)	25.0 (23/92)	20.4 (19/93)
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)
	52 週	－	54.9 (56/102)[a)]	－	37.6 (35/93)	35.1 (65/185)	32.6 (30/92)	25.8 (24/93)
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)
	52 週	－	17.6 (18/102)[a)]	－	14.0 (13/93)	9.7 (18/185)	14.1 (13/92)	11.8 (11/93)
そう痒 NRS≧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）

2）既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（小児）

国際共同第Ⅲ相試験（I4V-MC-JAIP〔BREEZE-AD-PEDS〕試験）

【試験の概要】

Moderate potency 以上の TCS[5]等で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者（目標例数 440 例〔各群 110 例〕）を対象に、TCS 等の併用下でのプラセボに対する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、ポーランド、アルゼンチン等の 17 の国又は地域で実施された。

本試験は、主に二重盲検期（投与 16 週まで）及び長期継続投与期（投与 16 週から投与 268 週）より構成された。

二重盲検期の用法・用量は、本剤低用量、中用量若しくは高用量（表 7）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。

長期継続投与期の用法・用量は、二重盲検期における症状変化等によって異なり、二重盲検期に救済治療[6]を受けず、投与 16 週時に IGA スコアが 2 以下となった被験者（レスポンダー集団）は、盲検下で二重盲検期と同一の用法・用量を継続することとされた。一方、二重盲検期に救済治療を受けた若しくは投与 16 週時に IGA スコアが 2 以下とならなかった被験者、又は二重盲検期と同一の用法・用量が継続され投与 16 週以降に IGA スコアが 3 又は 4 に悪化した被験者は、非盲検下で本剤高用量を 1 日 1 回経口投与することとされた。

ベースラインの 14 日以上前から試験期間中を通して、保湿外用薬を連日併用することとされた。また、スクリーニング[7]時より規定された TCS 等の外用薬による治療[8]を開始し、病勢が収束した時点で漸減、中止することとされた。

表 7　本剤投与群の用量

年齢（投与剤形）	本剤低用量群	本剤中用量群	本剤高用量群
2 歳以上 10 歳未満 （内用懸濁液）	0.5 mg	1 mg	2 mg
10 歳以上 18 歳未満 （錠剤）	1 mg	2 mg	4 mg

投与 16 週時の IGA (0/1)達成率が主要評価項目とされた。

対象となる患者は、2 歳以上 18 歳未満の 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。

---

[5] WHO の効力分類（WHO Model Prescribing Information: Drugs used in Skin Diseases. World Health Organization; 1997. p117-8）に基づき TCS クラスを分類。国内 AD 診療ガイドラインに基づく分類では以下の薬剤が含まれる。
low potency：ウィークからミディアム／moderate potency：ミディアムからストロング／high potency：ミディアムからベリーストロング／ultra high potency：ストロンゲスト

[6] 治験責任（分担）医師の判断により、保湿剤及び low 又は moderate potency の TCS を併用しても病勢が継続又は悪化する場合には、high 又は ultra high potency の TCS を使用することが許容された。また、high 又は ultra high potency の TCS を使用しても十分に反応しない場合は治験薬投与を中止し、全身治療薬（既存の全身治療薬又は生物製剤）を投与することが可能とされた。

[7] スクリーニング来院がベースライン来院の 8～35 日前に設定された。

[8] スクリーニング来院時に、本邦からの被験者にはプレドニゾロンクリーム 0.5%（日本の分類ではウィーククラス、WHO 分類では low potency）及びヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏 0.1%（日本の分類ではミディアムクラス、WHO 分類では moderate potency）が治験依頼者から提供され、ベースライン時まで治験責任（分担）医師の指示に従い使用することとされた（外国の被験者に対しても同程度の効力の TCS が提供された）。ベースライン以降は moderate potency の TCS を塗布することとされた。皮膚の薄い部位（顔、頸部、間擦部、陰部等）及び皮膚萎縮のある部位には low potency の TCS、TCI 又は外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤の使用が許容された。

（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（2 歳以上 6 歳未満の場合は 6 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 カ月以内に以下のいずれかを満たすことが文書により確認できる
  - ✓ Moderate potency 以上の TCS を 4 週間又は添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても疾患活動性が低い状態（例：IGA スコア 2 以下）を達成できない、かつ TCI を 4 週間又は添付文書で推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても疾患活動性が低い状態（例：IGA スコア 2 以下）を達成できない又は TCI 不耐性である
  - ✓ 全身療法（シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、全身性コルチコステロイド、ミコフェノール酸　モフェチル等）により治癒しなかった

【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 IGA (0/1)達成率は表 8 のとおりであり、プラセボ群と本剤高用量群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤高用量の優越性が検証された。

表 8　有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、NRI）

		本剤低用量群	本剤中用量群	本剤高用量群	プラセボ群
全体集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	18.2 (22/121)	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)
	プラセボ群との差［95%CI］ 調整 p 値 a),b)	1.8 [−7.8, 11.4] −	9.4 [−0.9, 19.6] 0.1181	25.3 [13.9, 35.8] <0.0001	
日本人部分集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	10.0 (1/10)	30.0 (3/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
	プラセボ群との差［95%CI］	10.0 [−21.0, 40.4]	30.0 [−5.6, 60.3]	11.1 [−20.2, 43.5]	

%（例数）

a) 地域（欧州／日本／その他）、ベースライン時の疾患の重症度（IGA3／4）、年齢（10 歳未満／以上）及び投与群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

また、主な有効性評価項目の推移は表 9 のとおりであった。

表 9　主な有効性評価項目の成績（ITT 集団）

投与群		全体集団				日本人部分集団			
		本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
		低用量	中用量	高用量		低用量	中用量	高用量	
本剤群の用量	2～9 歳	0.5 mg	1 mg	2 mg	—	0.5 mg	1 mg	2 mg	—
	10～17 歳	1 mg	2 m	4 mg		1 mg	2 mg	4 mg	
IGA (0/1) 達成率（NRI）[a]	4 週	9.1 (11/121)	14.2 (17/120)	22.5 (27/120)	5.7 (7/122)	10.0 (1/10)	40.0 (4/10)	0 (0/9)	0 (0/9)
	12 週	16.5 (20/121)	24.2 (29/120)	32.5 (39/120)	18.9 (23/122)	0 (0/10)	10.0 (1/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
	16 週※	18.2 (22/121)	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)	10.0 (1/10)	30.0 (3/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
EASI-75 達成率（NRI）[a]	4 週	15.7 (19/121)	27.5 (33/120)	35.0 (42/120)	17.2 (21/122)	30.0 (3/10)	60.0 (6/10)	66.7 (6/9)	33.3 (3/9)
	12 週	28.9 (35/121)	37.5 (45/120)	50.0 (60/120)	31.1 (38/122)	30.0 (3/10)	50.0 (5/10)	66.7 (6/9)	55.6 (5/9)
	16 週	32.2 (39/121)	40.0 (48/120)	52.5 (63/120)	32.0 (39/122)	30.0 (3/10)	40.0 (4/10)	44.4 (4/9)	44.4 (4/9)

達成率：%（例数）、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点の成績
a) 救済治療を開始、又は試験若しくは治験薬投与を中止した被験者は、以降は無効とされた

長期継続投与期のレスポンダー集団における主な有効性評価項目の推移は表 10 のとおりであった。

表 10　投与 52 週時までの主な有効性評価項目の成績（レスポンダー集団、NRI）

投与群		全体集団				日本人部分集団			
		本剤群			プラセボ群	本剤群			プラセボ群
		低用量	中用量	高用量		低用量	中用量	高用量	
本剤群の用量	2～9 歳	0.5 mg	1 mg	2 mg	—	0.5 mg	1 mg	2 mg	—
	10～17 歳	1 mg	2 mg	4 mg		1 mg	2 mg	4 mg	
IGA (0/1) 達成率	16 週※	33.8 (22/65)	48.4 (31/64)	63.0 (51/81)	35.1 (20/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
	24 週	44.6 (29/65)	46.9 (30/64)	56.8 (46/81)	49.1 (28/57)	0 (0/6)	60.0 (3/5)	60.0 (3/5)	0 (0/5)
	40 週	36.9 (24/65)	31.3 (20/64)	50.6 (41/81)	38.6 (22/57)	0 (0/6)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
	52 週	38.5 (25/65)	35.9 (23/64)	46.9 (38/81)	40.4 (23/57)	0 (0/6)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
EASI-75 達成率	16 週	56.9 (37/65)	73.4 (47/64)	76.5 (62/81)	56.1 (32/57)	50.0 (3/6)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)
	24 週	52.3 (34/65)	62.5 (40/64)	65.4 (53/81)	57.9 (33/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)
	40 週	47.7 (31/65)	53.1 (34/64)	58.0 (47/81)	49.1 (28/57)	33.3 (2/6)	60.0 (3/5)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)
	52 週	49.2 (32/65)	50.0 (32/64)	56.8 (46/81)	54.4 (31/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)

%（例数）、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点
試験若しくは治験薬投与を中止、又は症状悪化に伴い非盲検の本剤高用量投与へ移行した被験者は、以降は無効とされた

（安全性）

二重盲検期における有害事象は、本剤低用量群 50.0%（60/120 例）、本剤中用量群 52.5%（63/120 例）、本剤高用量群 50.8%（61/120 例）、プラセボ群 50.0%（61/122 例）に認められ、主な事象は表 11 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、本剤低用量群 1.7%（2/120 例〔気管支痙攣、アトピー性皮膚炎各 1 例〕）、本

剤中用量群 0.8%（1/120 例〔中枢神経系に起因する回転性めまい 1 例〕）、本剤高用量群 0.8%（1/120 例〔角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス 1 例〕）、プラセボ群 4.1%（5/122 例〔アトピー性皮膚炎 2 例、COVID-19、膿痂疹、自殺企図／アトピー性皮膚炎各 1 例〕）に認められ、本剤高用量群 1 例（角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス）、プラセボ群 1 例（自殺企図）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤低用量群 0.8%（1/120 例）、本剤高用量群 0.8%（1/120 例）、プラセボ群 1.6%（2/122 例）に認められた。

副作用は、本剤低用量群 10.0%（12/120 例）、本剤中用量群 9.2%（11/120 例）、本剤高用量群 18.3%（22/120 例）、プラセボ群 11.5%（14/122 例）に認められた。

表 11　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤低用量群 （120 例）	本剤中用量群 （120 例）	本剤高用量群 （120 例）	プラセボ群 （122 例）
頭痛	7 (5.8)	11 (9.2)	6 (5.0)	10 (8.2)
腹痛	3 (2.5)	5 (4.2)	6 (5.0)	3 (2.5)
ざ瘡	3 (2.5)	4 (3.3)	6 (5.0)	5 (4.1)
上咽頭炎	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (4.2)	6 (4.9)
上気道感染	3 (2.5)	4 (3.3)	5 (4.2)	1 (0.8)
下痢	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (4.2)	2 (1.6)
上腹部痛	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (0.8)
COVID-19	5 (4.2)	5 (4.2)	3 (2.5)	4 (3.3)
胃腸炎	0	2 (1.7)	3 (2.5)	0
気管支炎	6 (5.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)
食欲減退	0	0	3 (2.5)	0
咳嗽	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)
発熱	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
鼻炎	3 (2.5)	0	2 (1.7)	2 (1.6)
伝染性軟属腫	0	0	2 (1.7)	3 (2.5)
咽頭炎	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
喘息	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (3.3)
嘔吐	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
インフルエンザ	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)
関節痛	4 (3.3)	2 (1.7)	0	0
膿痂疹	1 (0.8)	2 (1.7)	0	4 (3.3)
月経困難症[a)]	0	2 (3.2)	0	2 (3.1)
リンパ節症	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	3 (2.5)	0	0	2 (1.6)
尿路感染	2 (1.7)	0	0	6 (4.9)
アトピー性皮膚炎	2 (1.7)	0	0	4 (3.3)

例数（%）

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である本剤低用量群 62 例、本剤中用量群 63 例、本剤高用量群 53 例、プラセボ群 64 例を分母として算出

データカットオフ時点[9)]までの本剤投与例における有害事象は、77.5%（362/467 例）に認められ、主な有害事象は表 12 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、6.6%（31/467 例〔アトピー性皮膚炎 3 例、喘息 2 例、間質性肺疾患、アデノイド肥大、虫垂炎、扁桃肥大／処置後出血、気管支痙攣、単純ヘルペス、紅皮症型アトピー性皮膚炎、てんかん、皮膚真菌感染、大腸菌性尿路感染、関節炎、ヘルペス性状湿疹、COVID-19、中枢神

9) データカットオフ時点は最後の被験者が投与 52 週に達した時点とされた。

経系に起因する回転性めまい、脱水、アナフィラキシー反応、膿痂疹性湿疹、眼部単純ヘルペス／単純ヘルペス、線維性骨皮質欠損、半月板損傷、回虫症／消化管内細菌過剰増殖、細菌性消化管感染、食物アレルギー、角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス、手首関節骨折／偽関節、リンパ節炎〕）に認められ、間質性肺疾患、単純ヘルペス、膿痂疹性湿疹、眼部単純ヘルペス、角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス各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。

投与中止に至った有害事象は、2.8%（13/467例）に認められた。

副作用は、25.5%（119/467例）に認められた。

表12　5例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (467例)	事象名	本剤投与例 (467例)
COVID-19	88 (18.8)	好中球減少症	9 (1.9)
上咽頭炎	66 (14.1)	ウイルス性胃腸炎	8 (1.7)
ざ瘡	51 (10.9)	喉頭炎	8 (1.7)
頭痛	46 (9.9)	副鼻腔炎	8 (1.7)
上気道感染	43 (9.2)	リンパ節症	8 (1.7)
発熱	34 (7.3)	食物アレルギー	8 (1.7)
腹痛	26 (5.6)	帯状疱疹	7 (1.5)
インフルエンザ	23 (4.9)	外耳炎	7 (1.5)
咽頭炎	22 (4.7)	中耳炎	7 (1.5)
気管支炎	20 (4.3)	尿路感染	7 (1.5)
喘息	19 (4.1)	アトピー性皮膚炎	7 (1.5)
血中CPK増加	18 (3.9)	鼻漏	7 (1.5)
咳嗽	16 (3.4)	アレルギー性結膜炎	7 (1.5)
下痢	16 (3.4)	月経困難症[a]	6 (2.5)
嘔吐	16 (3.4)	無症候性COVID-19	6 (1.3)
胃腸炎	15 (3.2)	せつ	6 (1.3)
単純ヘルペス	15 (3.2)	肺炎	6 (1.3)
膿痂疹	15 (3.2)	リンパ球減少症	6 (1.3)
鼻炎	14 (3.0)	気管支痙攣	6 (1.3)
毛包炎	12 (2.6)	アレルギー性鼻炎	6 (1.3)
上腹部痛	12 (2.6)	体温上昇	6 (1.3)
関節炎	12 (2.6)	皮膚乳頭腫	6 (1.3)
口腔ヘルペス	11 (2.4)	急性中耳炎	5 (1.1)
皮膚感染	11 (2.4)	膿皮症	5 (1.1)
扁桃炎	10 (2.1)	異汗性湿疹	5 (1.1)
麦粒腫	9 (1.9)	カタル	5 (1.1)
湿疹	9 (1.9)	鼻出血	5 (1.1)
蕁麻疹	9 (1.9)	嚥下痛	5 (1.1)
口腔咽頭痛	9 (1.9)	SARS-CoV-2検査陽性	5 (1.1)
悪心	9 (1.9)	疲労	5 (1.1)
浮動性めまい	9 (1.9)	四肢痛	5 (1.1)
靭帯捻挫	9 (1.9)		

例数（%）

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である本剤投与例236例を分母に算出

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（以下表の＜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。

【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、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、ニューモシスティス肺炎、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 2 歳以上の小児又は成人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、7 歳以下の場合は 4.8 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、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〕: mL/分/1.73 m^2）を有する患者
   - 好中球数が 500/mm^3 未満の患者
   - リンパ球数が 500/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[注)] に以下の点を十分に説明し、患者[注)] 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[注)] 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≦eGFR＜60）を有する場合、成人及び体重 30 kg 以上の小児患者には、本剤 2 mg を 1 日 1 回経口投与すること。体重 30 kg 未満の小児患者には、本剤 1 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、成人及び体重 30 kg 以上の小児患者では、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。体重 30 kg 未満の小児患者では、本剤を 1 mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。
5) 成人及び体重 30 kg 以上の小児患者において、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。体重 30 kg 未満の小児患者において、本剤 2 mg 1 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 1 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[注)] 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[注)]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（帯状疱疹等）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帯状疱疹であったこと、播種性帯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[注)]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。臨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。

注）小児の場合は患者及び保護者又はそれに代わる適切な者

（参考文献）

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2024（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）