

中央社会保険医療協議会 総会（第 599 回） 議事次第

令和 6 年 12 月 11 日(水)
薬価専門部会終了後～

議 題

- 医療機器及び臨床検査の保険適用について
- 最適使用推進ガイドラインについて（報告）
- 先進医療会議からの報告について

医療機器の保険適用について（令和7年3月1日収載予定）

区分C1（新機能）

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均 価格との比	頁 数
①	UNiD Ti ロッド	メドトロニックソファ モアダネック株式会社	80,100 円	原価計算方式	—	0.84	3
	UNiD CoCr ロッド					0.77	

臨床検査の保険適用について（令和7年1月1日収載予定）

		販売名	測定方法	参考点数	頁数
①	E 3（新項目）	MEBRIGHT ジェニタリウム Plus DR キット	定性 リアルタイム PCR 法	D 0 2 3 微生物核酸同定・定量検査 12 膾トリコ モナス及びマイコプラズマ・ジェニタリウム同時核 酸検出	8
②	E 3（新項目）	ベンタナ OptiView CINtec p16 (E6H4)	免疫組織化学染色 (HQ リンカーを用いる方法)	N 0 0 2 免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作 製 1 エストロジェンレセプター	11

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 UNiD Ti ロッド
UNiD CoCr ロッド
保険適用希望企業 メドトロニックソファモアダネック株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
UNiD Ti ロッド	C1（新機能）	<p>本品は、外傷性疾患、脊柱管狭窄症、脊椎すべり症等の変性疾患、脊柱変形（側弯症、後弯症、前弯症）等の変形、腫瘍、偽関節等のため、脊椎固定術が適用となる患者に用いられる。</p> <p>後頭骨、頸椎、胸椎、腰椎、仙椎及び腸骨の固定を補助し、一時的な固定、支持又はアライメント補正を行う。本品は、胸椎より下位で、経皮的に使用することが可能である。</p> <p>また、個々の患者に適合するよう設計・製造される。</p>
UNiD CoCr ロッド	C1（新機能）	同上

○ 保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	費用対効果評価への該当性
UNiD Ti ロッド	80,100 円	原価計算方式	0.84	なし
UNiD CoCr ロッド	80,100 円	原価計算方式	0.77	なし

○ 定義案

「064 脊椎固定用材料」の定義を下線部のとおり、追加・変更する。

064 脊椎固定用材料

(1) 略

(2) 機能区分の考え方

構造及び使用部位により、脊椎ロッド（4区分）、脊椎プレート（2区分）、椎体フック、脊椎スクリュー（6区分）、脊椎コネクタ、トランスバース固定器、椎体ステーブル及び骨充填用スペーサの合計 17区分に区分する。

(3) 機能区分の定義

①～⑮ 略

⑯ 脊椎ロッド・標準型・患者適合型

①脊椎ロッド・標準型に該当し、かつ個々の患者に適合するよう設計・製造されたもの。

⑰ 脊椎ロッド・特殊型・患者適合型

②脊椎ロッド・特殊型に該当し、かつ個々の患者に適合するよう設計・製造されたもの。

○ 留意事項案

なし

○ 関連技術料

K 1 4 2 脊椎固定術、椎弓切除術、椎弓形成術（多椎間又は多椎弓の場合を含む。）

1 前方椎体固定 41,710 点

2 後方又は後側方固定 32,890 点

3 後方椎体固定 41,160 点

4 前方後方同時固定 74,580 点

K 1 4 2—2 脊椎側彎症手術

1 固定術 55,950 点

K 1 4 2—3 内視鏡下脊椎固定術（胸椎又は腰椎前方固定） 101,910 点

[参考]

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
UNiD Ti ロッド	112,000 円	原価計算方式	1.18
UNiD CoCr ロッド	128,000 円	原価計算方式	1.23

○ 準用技術料

K057 変形治癒骨折矯正手術

1～3 略

注 上腕又は前腕について、患者適合型の変形矯正ガイドを用いて実施した場合は、患者適合型変形矯正ガイド加算として、9,000 点を所定点数に加算する。

○ 推定適用患者数（ピーク時）

<UNiD Ti ロッド>

予測年度：10 年度

推定適用患者数：69,694 人

<UNiD CoCr ロッド>

予測年度：10 年度

推定適用患者数：69,694 人

○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

<UNiD Ti ロッド>

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：310 人

予測販売金額：0.68 億円

<UNiD CoCr ロッド>

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：466 人

予測販売金額：1.19 億円

○ 諸外国におけるリストプライス

販売名	アメリカ 合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラ リア	外国平均 価格
UNiD Ti ロ ッド	6,449.54 米ドル (962,594 円)	576.86 英ポンド (108,392 円)	537.00 ユーロ (86,742 円)	677.14 ユーロ (109,378 円)	776.05 豪ドル (75,952 円)	95,116 円
UNiD CoCr ロッド	6,699.54 米ドル (999,906 円)	693.43 英ポンド (130,295 円)	592.86 ユーロ (95,765 円)	746.91 ユーロ (120,648 円)	715.00 豪ドル (69,977 円)	104,171 円

*為替レート (2023年9月1日~2024年8月31日の日銀による為替レートの平均)
 1米ドル=149.25円、1英ポンド=187.90円、1ユーロ=161.53円、1豪ドル=97.87
 円

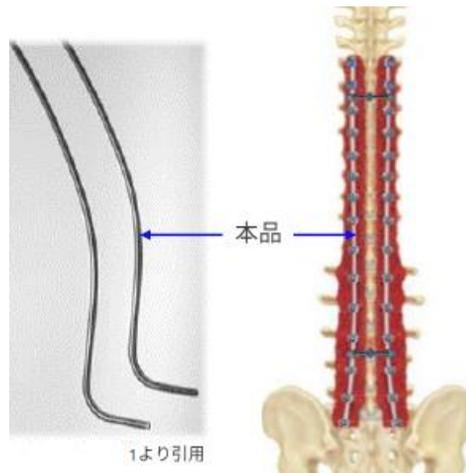
製品概要

1 販売名	UNiD Tiロッド/ UNiD CoCrロッド
2 希望企業	メドトロニックソファモアダネック株式会社
3 使用目的	本品は、個々の患者に適合するよう設計・製造され、脊椎の一時的な固定、支持又はアライメント補正を行うための脊椎ロッドである。

製品特徴

出典:企業提出資料

- 本品は、医師が入力した患者情報を基に作成した術前計画に即して、設計・製造される。フランスの工場での工業的機械を用いて加工された後、日本に発送され、国内で使用される。



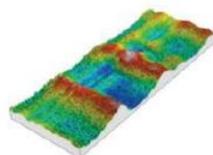
臨床上の安全性・有用性

- 個々の患者情報に基づいてデザインされるため、良好な脊椎矢状面アライメントが実現できる。

各疾患に対する臨床成績

疾患名	有用性
成人脊柱変形 (ASD)	本品を使用することにより、矢状面アライメントが改善される可能性が2.6倍高い ¹
腰椎変性疾患 (Degen)	術後のアライメント不良を有する患者割合の変化 ¹⁸ 既存品: -2.1% ¹⁹ 本品: -14% ¹⁸
思春期特発性側弯症 (AIS)	本品による術後の隣接椎間障害発症率の低減 ¹³ 既存品: 10.3% ²⁸ 本品: 発症を認めなかった ¹²
頸椎疾患 (Cervical)	TS-CLミスマッチが有意に改善される ²⁹ 既存品: 3.5° 本品: -5.8°

- 徒手ではなく、工業的機械でロッドの曲げ加工を行うため、曲げ加工に伴う傷(ノッチ)が発生せず、ロッド折損率が低くなる。

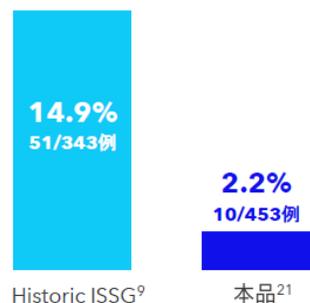


従来法:
徒手による曲げ加工



本品:
機械的曲げ加工

ロッド折損率の比較(*)



4 構造・原理

体外診断用医薬品に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 MEBRIGHT ジェニタリウム Plus DR キット
 保険適用希望企業 株式会社 医学生物学研究所

販売名	決定区分	主な使用目的
MEBRIGHT ジェニタリウム Plus DR キット	E3(新項目)	尿又は子宮頸管擦過物中のマイコプラズマ・ジェニタリウムDNA及びマイコプラズマ・ジェニタリウム23S rRNA 遺伝子ドメインV領域の変異の検出（マイコプラズマ・ジェニタリウム感染の診断補助）

○ 保険償還価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
マイコプラズマ・ジェニタリウム核酸及びマクロライド耐性変異同時検出	定性リアルタイムPCR法	350点	D023 微生物核酸同定・定量検査 12 臍トリコモナス及びマイコプラズマ・ジェニタリウム同時核酸検出

○ 留意事項案

「D023 微生物核酸同定・定量検査」の留意事項を下線部のとおり、追記・変更する。

D023 微生物核酸同定・定量検査

(1) ～ (38) 略

(39) マイコプラズマ・ジェニタリウム核酸及びマクロライド耐性変異同時検出

は、以下のいずれかに該当する場合であって、リアルタイムPCR法により測定した場合に、本区分の「12」の臍トリコモナス及びマイコプラズマ・ジェニタリウム同時核酸検出の所定点数を準用して算定する。

ア マイコプラズマ・ジェニタリウム感染症を疑う患者に対して、治療法の選択を目的として行った場合。

イ マイコプラズマ・ジェニタリウム感染症の患者に対して、治療効果判定を目的として行った場合。

[参考]

○ 企業希望価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
マイコプラズマ・ジェニタリウム核酸キット	定性リアルタイムPCR法	350点	D023 微生物核酸同定・定量検査 12 膾トリコモナス及びマイコプラズマ・ジェニタリウム同時核酸検出

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：初年度

推定適用患者数：683,998人

○ 市場規模予測（ピーク時）

予測年度：3年度

本体外診断用医薬品使用患者数：677,467人

予測販売金額：27.47億円

製品概要

1 販売名	MEBRIGHT ジェニタリウム Plus DR キット
2 希望企業	株式会社 医学生物学研究所
3 使用目的	尿又は子宮頸管擦過物中のマイコプラズマ・ジェニタリウムDNA及びマイコプラズマ・ジェニタリウム23S rRNA 遺伝子ドメインV領域の変異の検出(マイコプラズマ・ジェニタリウム感染の診断補助)

製品特徴

出典:企業提出資料

- 本品は、リアルタイムPCR法によって、尿又は子宮頸管擦過物中のマイコプラズマ・ジェニタリウムDNA及びマイコプラズマ・ジェニタリウム23S rRNA遺伝子ドメインV領域の変異を検出し、マイコプラズマ・ジェニタリウムとそのマクロライド耐性変異を同時に検出できる体外診断用医薬品である。



臨床上的有用性

4 構造・原理

- 本品の性能を評価する目的で、尿道炎、子宮頸管炎に由来する検体を用いて、マイコプラズマ・ジェニタリウム(MG)検出及び耐性変異(DR)検出に関し、対照法(ダイレクトシーケンス法)との一致率を調べたところ、下記のようにいずれも高い一致率を示した。

検出	検体	全体一致率	陽性一致率	陰性一致率
MG検出	尿道炎(尿検体)	98.2%	100%	97.9%
	子宮頸管炎(尿検体)	97.8%	90.9%	98.8%
	子宮頸管炎(子宮頸管擦過物)	96.0%	89.5%	97.5%
DR検出	尿道炎(尿検体)	100%	100%	100%
	子宮頸管炎(尿検体)	90.9%	88.9%	100%
	子宮頸管炎(子宮頸管擦過物)	84.2%	82.4%	100%

- 本品を用いることで、マイコプラズマ・ジェニタリウムのマクロライド耐性を早期に把握し、適切な抗菌薬を選択できるようになる。

[参考]

○ 企業希望価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製 p16 タンパク	免疫組織化学染色(HQリンカーを用いる方法)	720 点	N002 免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製 1 エストロジェンレセプター

○ 推定適用患者数 (ピーク時)

予測年度：10 年度

推定適用患者数：49,686 人

○ 市場規模予測 (ピーク時)

予測年度：10 年度

本体外診断用医薬品使用患者数：44,717 人

予測販売金額：3.22 億円

製品概要

1 販売名	ベントナ OptiView CINtec p16 (E6H4)
2 希望企業	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
3 使用目的	組織中のp16タンパクの検出(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)の診断補助)

製品特徴

出典:企業提出資料

- 本品は、組織中のp16タンパクを検出し、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)の診断の補助を行う体外診断用医薬品である。

臨床上的有用性

- p16タンパクは、ハイリスクHPVによって腫瘍化した細胞の核と細胞質で陽性となるため、CIN2ないしCIN3、扁平上皮癌、上皮内腺癌、通常型腺癌などのHPV関連腫瘍の診断に用いられる。
- 婦人科病理専門医が、HE染色並びに本品を用いて組織診断を行った場合において、CIN2以上を陽性、CIN1以下を陰性とする、感度100%、特異度89.38%で、CIN2以上またはCIN1以下と診断できることが報告されている。
- また、本品の臨床性能試験において、婦人科病理専門医3名によるHE染色単独での判定を真のスタンダードとし、一般病理医によるHE染色単独時とHE染色にp16タンパク検査を追加した場合を比べると、p16タンパク検査を追加した場合は全体一致率2.1%、陽性一致率6.3%の増加が認められた。

4 構造・原理

<臨床性能試験成績>

	一致率 % (95% CI)			P-value
	① vs ③	② vs ③	差	
全体一致率	89.9 (88.5, 91.0)	92.0 (91.2, 92.6)	2.1 (0.8, 3.4)	0.0006
陽性一致率	85.7 (82.8, 88.1)	92.0 (89.7, 93.7)	6.3 (4.1, 8.6)	<.0001
陰性一致率	91.8 (90.0, 93.3)	93.0 (91.8, 94.1)	1.2 (-0.4, 2.7)	0.1334

- ① 一般病理医診断 (HE 染色)
- ② 一般病理医診断 (HE 染色 + 本品)
- ③ 中央病理診断 (婦人科病理専門医) (HE 染色)

中医協総会資料の訂正について

【概要】

- 令和6年11月13日第598回中央社会保険医療協議会総会資料（総一5「医療機器、臨床検査及びPETの保険適用について」）において、体外診断用医薬品の保険点数に誤りがあったため、以下の通り修正する。
- なお、正しい点数で令和6年11月29日に通知を発出し、令和6年12月1日より保険適用されている。

測定項目	測定方法	準用保険点数	誤	正
FGFR2融合遺伝子 標本作製	FISH法 (Break-apart法)	N005-2 ALK融合遺伝子 標本作製 希少疾病 等技術料係数 120/100	7,850点	7,824点

最適使用推進ガイドラインについて

○既に最適使用推進ガイドラインの対象となっている医薬品に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等

	品目	製造販売業者	対象効能・効果 (今回の効能・効果の変更箇所は、下線部追加、取消線部削除)	最適使用推進ガイドライン及び 保険適用上の留意事項の 通知発出日及び適用日*
1	キイトルーダ点滴静注 100mg	MSD (株)	<ul style="list-style-type: none"> ○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○<u>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌</u> ○<u>がん化学療法後に増悪した進行・再発の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 (標準的な治療が困難な場合に限る)</u> ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○腎細胞癌における術後補助療法 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○<u>治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</u> ○PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 ○<u>がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌</u> 	<p>(最適使用推進ガイドライン)</p> <p>①「尿路上皮癌」に係るガイドラインの改訂</p> <p>②「子宮頸癌」に係るガイドラインの改訂</p> <p>(留意事項通知)</p> <p>①変更なし</p> <p>②医療施設要件、治療責任者要件等の追加</p> <p>(通知発出日・適用日)</p> <p>①令和6年9月24日</p> <p>②令和6年11月22日</p>

		<ul style="list-style-type: none">○がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）○進行又は再発の子宮頸癌○<u>局所進行子宮頸癌</u>○再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫○治癒切除不能な進行・再発の胃癌○治癒切除不能な胆道癌	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	品目	製造販売業者	対象効能・効果 (今回の効能・効果の変更箇所は、下線部追加、取消線部削除)	最適使用推進ガイドライン及び 保険適用上の留意事項の 通知発出日及び適用日*
2	①リンヴォック錠 7.5 mg、 ②同錠 15 mg、③同錠 30 mg	アッヴィ合同 会社	<p>①②</p> <p>○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 乾癬性関節炎 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 強直性脊椎炎 アトピー性皮膚炎 <u>(※)</u></p> <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p>○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p>③</p> <p>○既存治療で効果不十分な下記疾患 アトピー性皮膚炎 <u>(※)</u></p> <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p>○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p style="text-align: right;">（変更なし）</p> <p><u>(※)「アトピー性皮膚炎」に対する小児用法・用量の変更</u></p>	<p>（最適使用推進ガイドライン） 「アトピー性皮膚炎」に係るガイドラインの改訂</p> <p>（留意事項通知） 変更なし</p> <p>（通知発出日・適用日） 令和6年9月24日</p>

	品目	製造販売業者	対象効能・効果 (今回の効能・効果の変更箇所は、下線部追加、取消線部削除)	最適使用推進ガイドライン及び 保険適用上の留意事項の 通知発出日及び適用日*
3	イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注500 mg	アストラゼネ カ(株)	<ul style="list-style-type: none"> ○切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法 後の維持療法 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌 ○治癒切除不能な胆道癌 <u>○進行・再発の子宮体癌</u> 	<p>(最適使用推進ガイドライン) 「子宮体癌」に係るガイドライ ンの作成</p> <p>(留意事項通知) 医療施設要件、治療責任者要件 等の追加</p> <p>(通知発出日・適用日) 令和6年11月22日</p>

※製造販売承認事項一部変更承認日と同日付

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。

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）
（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）
～子宮頸癌～

令和4年9月（令和6年11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	P16
5. 投与対象となる患者	P18
6. 投与に際して留意すべき事項	P20

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、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者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するまでの間、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、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び公益社団法人日本婦人科腫瘍学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：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：進行又は再発の子宮頸癌 局所進行子宮頸癌
対象となる用法及び用量：<進行又は再発の子宮頸癌> 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。 <局所進行子宮頸癌> シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は 24 カ月間までとする。
製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

進行又は再発の子宮頸癌及び局所進行子宮頸癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者 617 例（日本人 57 例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下「ベバシズマブ」という。））との併用療法（本剤群）^{*1} の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プラセボ群）^{*2} を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤群はプラセボ群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 1、図 1 及び図 2）。

*1：本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

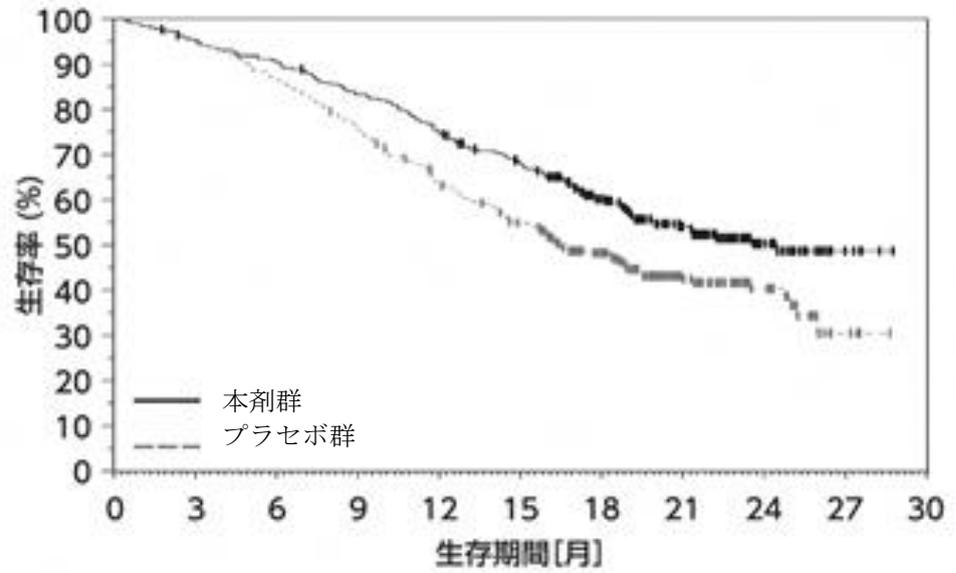
- ・パクリタキセル 175 mg/m² 及びプラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m² 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。
- ・パクリタキセル 175 mg/m²、プラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m² 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）及びベバシズマブ 15 mg/kg の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。

*2：プラセボ Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）と*1 と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

表 1 有効性成績（KEYNOTE-826 試験）

		本剤群 (308 例)	プラセボ群 (309 例)
OS ^{*1}	中央値 [月] (95%CI)	24.4 (19.2, NE)	16.5 (14.5, 19.4)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI) P 値 ^{*3}	0.67 (0.54, 0.84) 0.0003	—
PFS ^{*1, *4}	中央値 [月] (95%CI)	10.4 (9.1, 12.1)	8.2 (6.4, 8.4)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI) P 値 ^{*3}	0.65 (0.53, 0.79) <0.0001	—

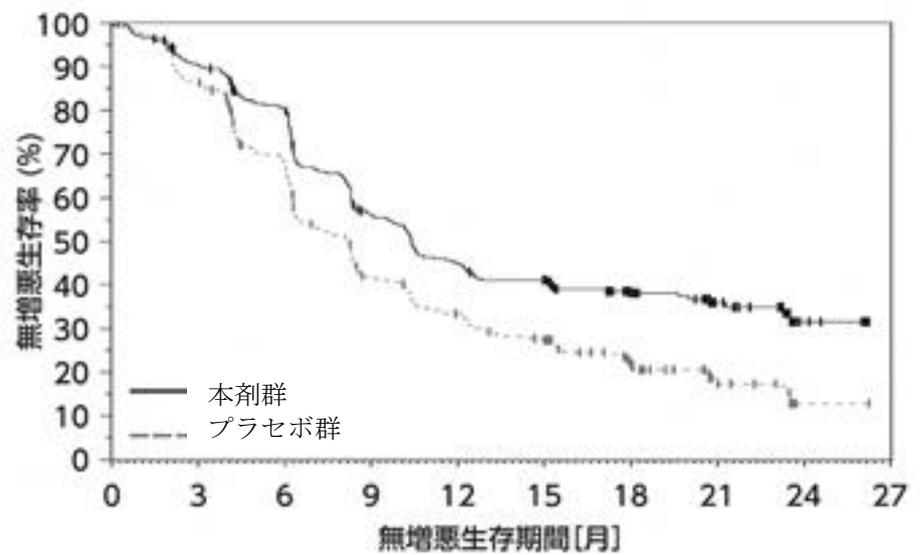
CI：信頼区間、NE：推定不能、*1：2021 年 5 月 3 日データカットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定



at risk数

本剤群	308	291	277	254	228	201	145	89	36	6	0
プラセボ群	309	295	268	234	191	160	116	60	28	4	0

図1 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-826試験)



at risk数

本剤群	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0
プラセボ群	309	259	195	113	89	71	39	13	1	0

図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-826試験)

(PD-L1 発現状況別の有効性)

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-826 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、CPS*別に解析を行った有効性 (探索的な解析を含む) 及び安全性の結果は以下のとおりであった。

本剤群の有効性に関して、CPS が 1 未満の場合に、PFS 及び OS の延長効果は小さい傾向が認められた (表 2 及び図 3、表 3 及び図 4)。

なお、PD-L1 の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

*: 腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) 数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

表 2 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果 (治験担当医師判定、2021 年 5 月 3 日データカットオフ)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
CPS < 1	本剤群	35	23 (65.7)	8.1 [6.1, 12.6]	0.94 [0.52, 1.70] *3	0.4269
	プラセボ群	34	28 (82.4)	8.2 [6.2, 10.4]		
1 ≤ CPS < 10	本剤群	115	70 (60.9)	11.2 [8.3, 15.3]	0.68 [0.49, 0.94] *3	
	プラセボ群	116	82 (70.7)	8.2 [6.3, 10.0]		
CPS ≥ 10	本剤群	158	87 (55.1)	10.4 [8.9, 15.1]	0.58 [0.44, 0.77]	
	プラセボ群	159	116 (73.0)	8.1 [6.2, 8.8]		

CI: 信頼区間、*1: 初回診断時における遠隔転移 (FIGO 2009 分類に基づく IVB 期) (あり、なし)、ペバシズマブ併用の有無 (あり、なし) 及び PD-L1 の発現状況 (CPS 1 未満、CPS 1 以上 10 未満、CPS 10 以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3: 探索的な解析

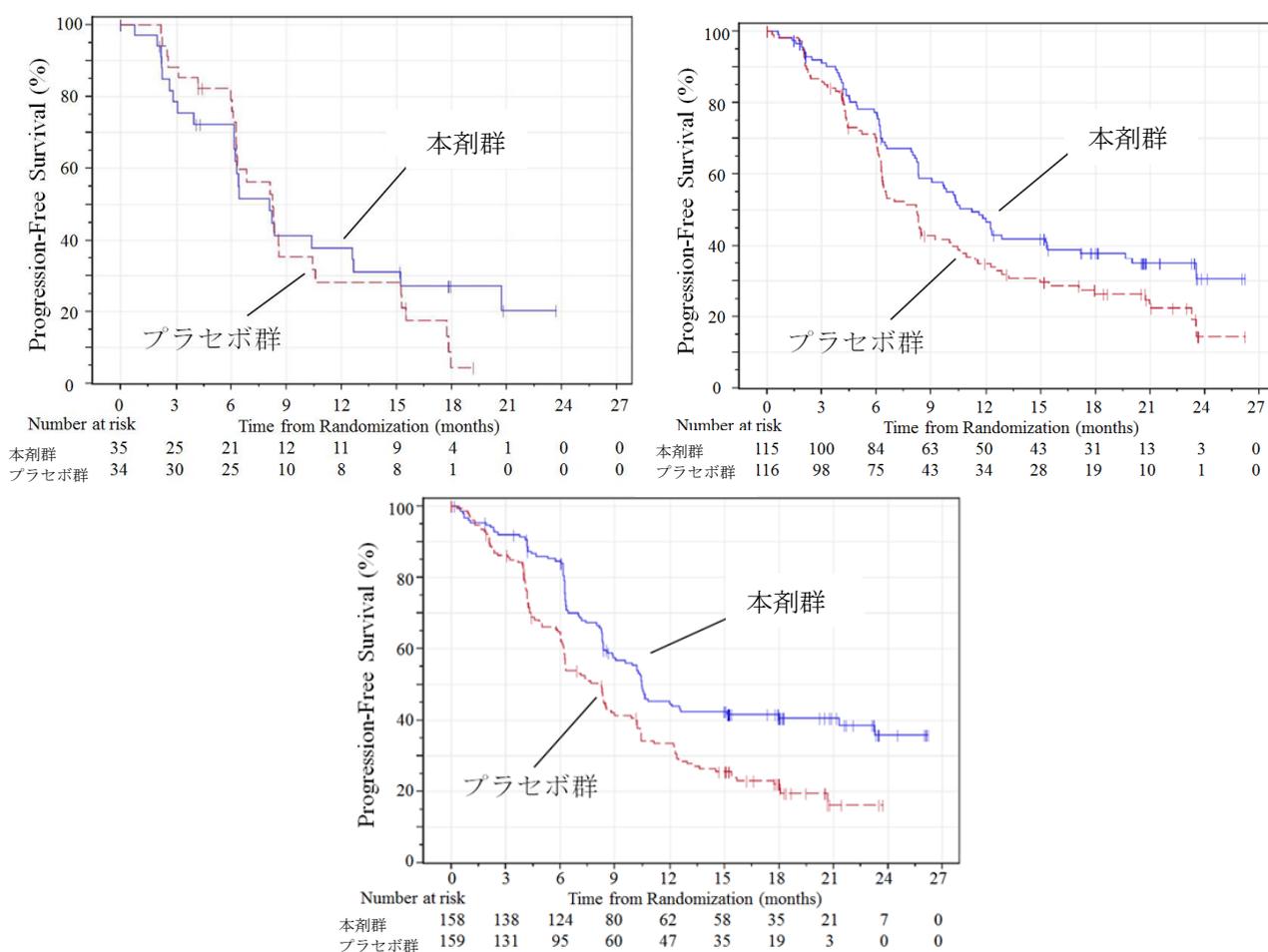


図3 PD-L1発現状況別のPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ)
(左上図：CPS<1集団、右上図：1≤CPS<10集団、下図：CPS≥10集団)

表3 PD-L1発現状況別のOSの1回目の中間解析結果(2021年5月3日データカットオフ)

PD-L1発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用のp値 (両側)*2
CPS<1	本剤群	35	20 (57.1)	19.0 [12.6, 21.4]	1.00 [0.53, 1.89] *3	0.3278
	プラセボ群	34	20 (58.8)	18.9 [11.7, 21.3]		
1≤CPS<10	本剤群	115	52 (45.2)	24.4 [18.2, -]	0.67 [0.46, 0.97] *3	
	プラセボ群	116	66 (56.9)	15.9 [13.4, 23.5]		
CPS≥10	本剤群	158	66 (41.8)	- [19.1, -]	0.61 [0.44, 0.84]	
	プラセボ群	159	88 (55.3)	16.4 [14.0, 25.0]		

CI：信頼区間、-：推定不能、*1：初回診断時における遠隔転移（FIGO 2009分類に基づくIVB期）（あり、なし）、ペバシズマブ併用の有無（あり、なし）及びPD-L1の発現状況（CPS 1未満、CPS 1以上10未満、CPS 10以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル、*3：探索的な解析

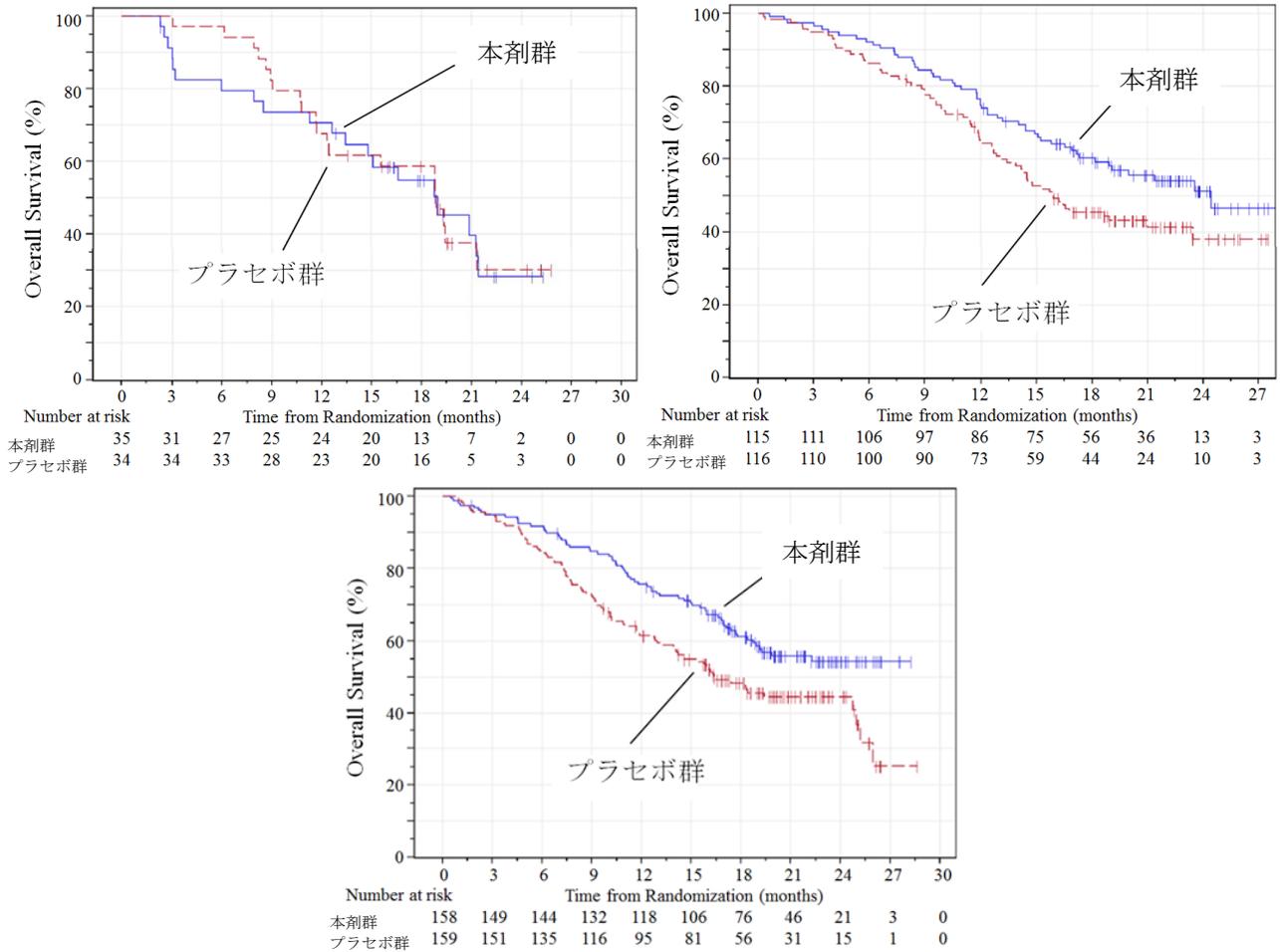


図4 PD-L1発現状況別のOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
 (2021年5月3日データカットオフ)
 (左上図: CPS < 1 集団、右上図: 1 ≤ CPS < 10 集団、下図: CPS ≥ 10 集団)

② 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）

未治療^{*1}の FIGO2014 進行期分類のIB2～IIB 期（リンパ節転移陽性）又はIII～IVA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者 1,060 例（日本人 90 例を含む）を対象に、本剤と同時化学放射線療法（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（以下「CCRT」という。）との併用（本剤+CCRT 群）^{*2}の有効性及び安全性が、プラセボと CCRT との併用（プラセボ+CCRT 群）^{*3}を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤+CCRT 群はプラセボ+CCRT 群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 4、図 5 及び図 6）。

*1：子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者

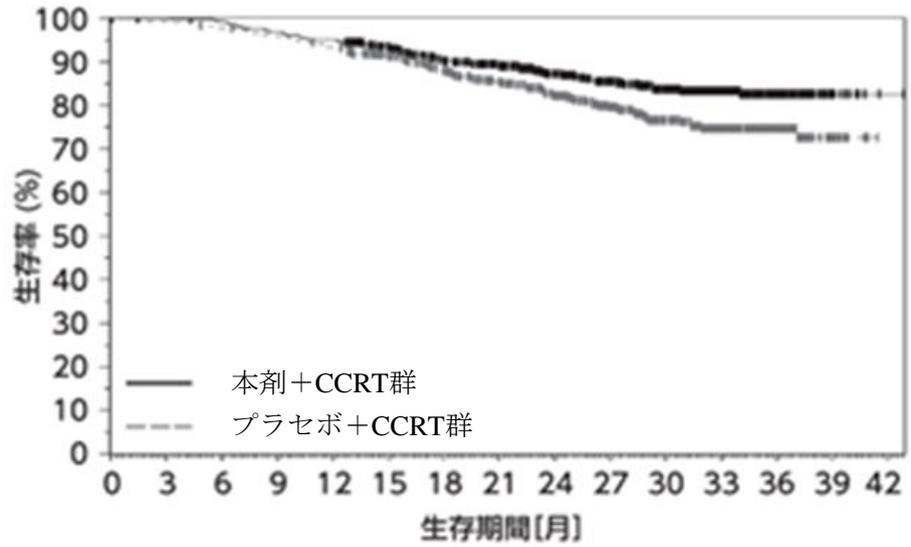
*2：本剤 200 mg を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース、シスプラチン 40 mg/m² を 1 週間間隔投与で 5 回又は 6 回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、本剤 400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。

*3：プラセボを Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース及び*2 と同一の CCRT 併用後、プラセボを Q6W（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。

表 4 有効性成績（KEYNOTE-A18 試験）

		本剤+CCRT 群 (529 例)	プラセボ+CCRT 群 (531 例)
OS ^{*1}	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI) P 値 ^{*3}	0.67 (0.50, 0.90) 0.0040	—
	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
PFS ^{*4, *5}	ハザード比 ^{*2} (95%CI) P 値 ^{*3}	0.70 (0.55, 0.89) 0.0020	—

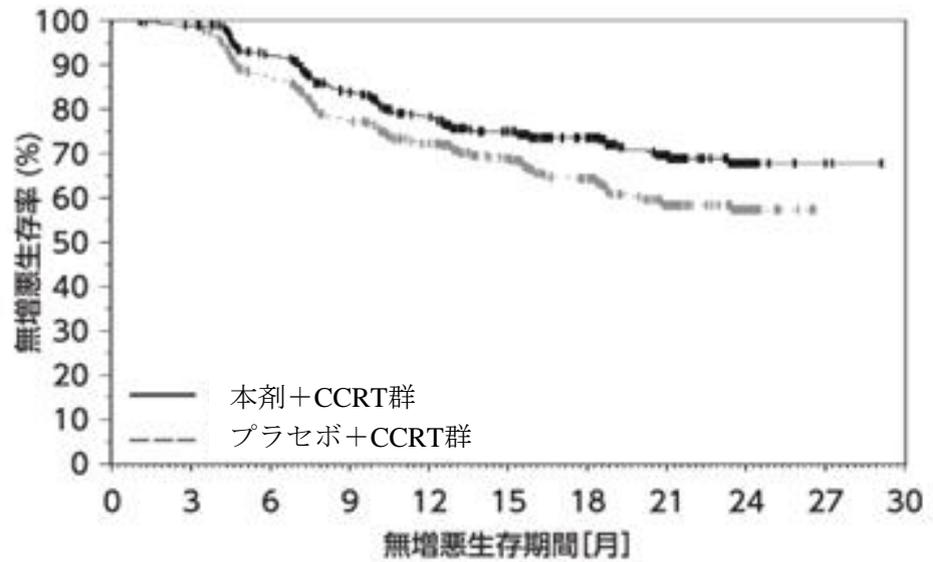
CI：信頼区間、NE：推定不能、*1：中間解析時のデータ：2024 年 1 月 8 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ+CCRT 群との比較、*3：層別ログランク検定、*4：中間解析時のデータ：2023 年 1 月 9 日カットオフ、*5：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく試験担当医師判定



at risk数

本剤+CCRT群	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
プラセボ+CCRT群	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

図5 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-A18試験)



at risk数

本剤+CCRT群	529	462	400	331	282	222	171	100	26	3	0
プラセボ+CCRT群	531	463	379	306	263	208	149	88	20	0	0

図6 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-A18試験)

【安全性】

① 国際共同第III相試験（KEYNOTE-826 試験）

有害事象は本剤群 305/307 例（99.3%）、プラセボ群 307/309 例（99.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 298/307 例（97.1%）及び 300/309 例（97.1%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 5 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-826 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)											
	本剤群 307 例					プラセボ群 309 例						
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		
全副作用	298	(97.1)	209	(68.1)	2	(0.7)	300	(97.1)	197	(63.8)	4	(1.3)
血液およびリンパ系障害												
貧血	149	(48.5)	76	(24.8)	0		132	(42.7)	65	(21.0)	0	
発熱性好中球減少症	21	(6.8)	21	(6.8)	0		13	(4.2)	13	(4.2)	0	
白血球減少症	38	(12.4)	14	(4.6)	0		31	(10.0)	7	(2.3)	0	
好中球減少症	68	(22.1)	37	(12.1)	0		57	(18.4)	29	(9.4)	0	
血小板減少症	55	(17.9)	21	(6.8)	0		58	(18.8)	12	(3.9)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	19	(6.2)	0		0		7	(2.3)	1	(0.3)	0	
甲状腺機能低下症	52	(16.9)	3	(1.0)	0		25	(8.1)	1	(0.3)	0	
胃腸障害												
腹痛	15	(4.9)	0		0		19	(6.1)	1	(0.3)	0	
便秘	49	(16.0)	1	(0.3)	0		49	(15.9)	1	(0.3)	0	
下痢	76	(24.8)	5	(1.6)	0		58	(18.8)	5	(1.6)	0	
悪心	104	(33.9)	3	(1.0)	0		120	(38.8)	4	(1.3)	0	
口内炎	20	(6.5)	1	(0.3)	0		15	(4.9)	0		0	
嘔吐	63	(20.5)	5	(1.6)	0		66	(21.4)	3	(1.0)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	51	(16.6)	5	(1.6)	0		56	(18.1)	4	(1.3)	0	
疲労	70	(22.8)	8	(2.6)	0		77	(24.9)	13	(4.2)	0	
粘膜の炎症	20	(6.5)	2	(0.7)	0		9	(2.9)	1	(0.3)	0	
発熱	16	(5.2)	0		0		9	(2.9)	0		0	
感染症および寄生虫症												
尿路感染	16	(5.2)	5	(1.6)	0		12	(3.9)	6	(1.9)	0	
傷害、中毒および処置合併症												
注入に伴う反応	16	(5.2)	2	(0.7)	0		13	(4.2)	2	(0.6)	0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31	(10.1)	10	(3.3)	0		23	(7.4)	5	(1.6)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	(7.2)	8	(2.6)	0		16	(5.2)	1	(0.3)	0	
血中クレアチニン増加	16	(5.2)	0		0		13	(4.2)	0		0	
好中球数減少	56	(18.2)	40	(13.0)	0		47	(15.2)	26	(8.4)	0	
血小板数減少	49	(16.0)	21	(6.8)	0		40	(12.9)	14	(4.5)	0	

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)								
	本剤群 307 例			プラセボ群 309 例					
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5			
体重減少	17 (5.5)	6 (2.0)	0	15 (4.9)	2 (0.6)	0			
白血球数減少	37 (12.1)	21 (6.8)	0	21 (6.8)	12 (3.9)	0			
代謝および栄養障害									
食欲減退	45 (14.7)	4 (1.3)	0	33 (10.7)	1 (0.3)	0			
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	53 (17.3)	1 (0.3)	0	57 (18.4)	3 (1.0)	0			
筋肉痛	53 (17.3)	2 (0.7)	0	53 (17.2)	3 (1.0)	0			
四肢痛	17 (5.5)	1 (0.3)	0	11 (3.6)	0	0			
神経系障害									
味覚不全	12 (3.9)	0	0	19 (6.1)	0	0			
頭痛	15 (4.9)	1 (0.3)	0	19 (6.1)	0	0			
末梢性ニューロパチー	75 (24.4)	8 (2.6)	0	76 (24.6)	9 (2.9)	0			
錯感覚	26 (8.5)	0	0	24 (7.8)	2 (0.6)	0			
末梢性感覚ニューロパチー	69 (22.5)	3 (1.0)	0	78 (25.2)	6 (1.9)	0			
腎および尿路障害									
蛋白尿	38 (12.4)	6 (2.0)	0	22 (7.1)	3 (1.0)	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
鼻出血	26 (8.5)	1 (0.3)	0	36 (11.7)	1 (0.3)	0			
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	171 (55.7)	0	0	172 (55.7)	0	0			
そう痒症	29 (9.4)	2 (0.7)	0	17 (5.5)	0	0			
発疹	33 (10.7)	3 (1.0)	0	27 (8.7)	1 (0.3)	0			
斑状丘疹状皮疹	17 (5.5)	6 (2.0)	0	8 (2.6)	0	0			
血管障害									
高血圧	54 (17.6)	20 (6.5)	0	55 (17.8)	23 (7.4)	0			

なお、本剤群において間質性肺疾患3例(1.0%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢23例(7.5%)、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)1例(0.3%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)75例(22.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎56例(18.2%)、甲状腺機能障害70例(22.8%)、下垂体機能障害1例(0.3%)、副腎機能障害4例(1.3%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)11例(3.6%)、膵炎2例(0.7%)、筋炎・横紋筋融解症2例(0.7%)、脳炎・髄膜炎1例(0.3%)、心筋炎1例(0.3%)、重度の胃炎2例(0.7%)及びinfusion reaction37例(12.1%)が認められた。また、1型糖尿病、重症筋無力症、ぶどう膜炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

② 国際共同第III相試験（KEYNOTE-A18 試験）

有害事象は本剤+CCRT 群 525/528 例（99.4%）、プラセボ+CCRT 群 526/530 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 512/528 例（97.0%）及び 513/530 例（96.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 6 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-A18 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)											
	本剤+CCRT 群 528 例					プラセボ+CCRT 群 530 例						
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		
全副作用	512	(97.0)	365	(69.1)	2	(0.4)	513	(96.8)	324	(61.1)	2	(0.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	317	(60.0)	101	(19.1)	0		296	(55.8)	85	(16.0)	0	
白血球減少症	125	(23.7)	67	(12.7)	0		92	(17.4)	57	(10.8)	0	
リンパ球減少症	49	(9.3)	45	(8.5)	0		47	(8.9)	40	(7.5)	0	
好中球減少症	114	(21.6)	56	(10.6)	0		94	(17.7)	52	(9.8)	0	
血小板減少症	73	(13.8)	8	(1.5)	0		60	(11.3)	6	(1.1)	0	
耳および迷路障害												
耳鳴	28	(5.3)	1	(0.2)	0		34	(6.4)	0		0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	56	(10.6)	2	(0.4)	0		15	(2.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	112	(21.2)	3	(0.6)	0		30	(5.7)	0		0	
胃腸障害												
腹痛	32	(6.1)	0		0		37	(7.0)	2	(0.4)	0	
便秘	72	(13.6)	1	(0.2)	0		66	(12.5)	1	(0.2)	0	
下痢	268	(50.8)	24	(4.5)	0		271	(51.1)	22	(4.2)	0	
悪心	304	(57.6)	7	(1.3)	0		317	(59.8)	10	(1.9)	0	
嘔吐	135	(25.6)	3	(0.6)	0		150	(28.3)	7	(1.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	77	(14.6)	2	(0.4)	0		63	(11.9)	2	(0.4)	0	
疲労	84	(15.9)	4	(0.8)	0		94	(17.7)	4	(0.8)	0	
発熱	35	(6.6)	3	(0.6)	0		22	(4.2)	2	(0.4)	0	
感染症および寄生虫症												
尿路感染	38	(7.2)	7	(1.3)	0		37	(7.0)	2	(0.4)	0	
傷害、中毒および処置合併症												
放射線性直腸炎	28	(5.3)	3	(0.6)	0		28	(5.3)	4	(0.8)	0	
放射線皮膚損傷	32	(6.1)	0		0		31	(5.8)	0		0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89	(16.9)	10	(1.9)	0		58	(10.9)	5	(0.9)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	80	(15.2)	5	(0.9)	0		51	(9.6)	2	(0.4)	0	
血中クレアチニン増加	42	(8.0)	0		0		42	(7.9)	0		0	
リンパ球数減少	70	(13.3)	65	(12.3)	0		83	(15.7)	75	(14.2)	0	
好中球数減少	156	(29.5)	79	(15.0)	0		148	(27.9)	78	(14.7)	0	

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)									
	本剤+CCRT 群					プラセボ+CCRT 群				
	528 例					530 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
血小板数減少	116	(22.0)	25	(4.7)	0	109	(20.6)	13	(2.5)	0
体重減少	55	(10.4)	6	(1.1)	0	54	(10.2)	3	(0.6)	0
白血球数減少	173	(32.8)	104	(19.7)	0	183	(34.5)	111	(20.9)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	83	(15.7)	3	(0.6)	0	88	(16.6)	2	(0.4)	0
低カルシウム血症	26	(4.9)	6	(1.1)	0	29	(5.5)	4	(0.8)	0
低カリウム血症	74	(14.0)	22	(4.2)	0	58	(10.9)	15	(2.8)	0
低マグネシウム血症	91	(17.2)	13	(2.5)	0	88	(16.6)	11	(2.1)	0
低ナトリウム血症	45	(8.5)	5	(0.9)	0	45	(8.5)	7	(1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	39	(7.4)	2	(0.4)	0	34	(6.4)	0		0
神経系障害										
味覚不全	22	(4.2)	0		0	28	(5.3)	0		0
腎および尿路障害										
排尿困難	60	(11.4)	1	(0.2)	0	47	(8.9)	0		0
生殖系および乳房障害										
骨盤痛	29	(5.5)	3	(0.6)	0	29	(5.5)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
そう痒症	28	(5.3)	1	(0.2)	0	17	(3.2)	0		0
発疹	30	(5.7)	2	(0.4)	0	21	(4.0)	0		0

なお、本剤+CCRT 群において間質性肺疾患 8 例 (1.5%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例 (7.6%)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (0.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 16 例 (3.0%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 139 例 (26.3%)、甲状腺機能障害 147 例 (27.8%)、副腎機能障害 4 例 (0.8%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 10 例 (1.9%)、膵炎 3 例 (0.6%)、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例 (0.2%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.2%)、infusion reaction 3 例 (0.6%) 及び重度の胃炎 2 例 (0.4%) が認められた。また、下垂体機能障害、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を Q6W 又は 10 mg/kg (体重) を 2 週間間隔 (以下「Q2W」という。) で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における平均血清中濃度 (以下「 $C_{avg,ss}$ 」という。) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された (下表)。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度 (以下「 $C_{max,ss}$ 」という。) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg (体重) を Q2W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された (下表)。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第 I 相試験 (KEYNOTE-555 試験) より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した (下表)。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 7 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
200 mg Q3W [†]	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W [†]	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0 [‡] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [§] (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W [†]	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

† : n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)、 C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、 C_{avg} : 初回投与後の平均血清中濃度、 C_{min} : 初回投与後 (サイクル 2 投与前) の最低血清中濃度、 $C_{max,ss}$: 定常状態における最高血清中濃度、 $C_{avg,ss}$: 定常状態における平均血清中濃度、 $C_{min,ss}$: 定常状態における最低血清中濃度

‡ : 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§ : 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA : 該当なし

4. 施設について

医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、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 子宮頸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 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、婦人科腫瘍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

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等）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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者において、本剤、パクリタキセル及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）の併用投与並びに本剤、パクリタキセル、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びベバシズマブの併用投与の有効性が示されている。
- ② 進行又は再発の子宮頸癌患者に対しては、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）において、PD-L1 発現率（CPS*）により有効性が異なる傾向が示唆されていること（p6～8 参照）から、CPS 別の本剤の有効性について十分に理解した上で適応患者の選択を行うことが望ましい。CPS が 1 未満であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。
*：本剤の診断薬として、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」（販売名）が承認されている。
- ③ 未治療の FIGO2014 進行期分類のIB2～IIB 期（リンパ節転移陽性）又はIII～IVA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者において、本剤と CCRT（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）との併用投与の有効性が示されている。
- ④ 下記に該当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。
 - 術後補助療法
 - ①又は③で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

- ① 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
- ② 治験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。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、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に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - **infusion reaction** があらわれることがある。**infusion reaction** が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼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。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-826 試験では無作為割付けから、54 週目までは 9 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたこと、及び KEYNOTE-A18 試験では CCRT 完了後から 2 年間は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。

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。

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～ストロングストークラス程度に相当) 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^{a)})

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

% (例数)

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

（安全性）

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

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 2.3% (7/300 例)、30 mg 群 1.3% (4/297 例)、プラセボ群 3.0% (9/303 例) に認められ、このうち 15 mg 群 4 例 (網膜剥離、虫垂炎、過量投与、胸痛各 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⁸⁾ 80.4% (356/443 例)、30 mg 投与例⁸⁾ 86.0%

⁸⁾ 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]、NRLC[®])

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 \geq 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ナー補充法。なお、救済治療開始以降はすべての評価においてノンレスポナーとして取り扱うこととされ、プラセボ群で投与16週までに救済治療を受けた被験者は、投与16週以降の解析には含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。

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^りを有する、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^り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)

最適使用推進ガイドライン
デュルバルマブ（遺伝子組換え）
～子宮体癌～

令和6年11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	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、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者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するまでの間、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、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び公益社団法人日本婦人科腫瘍学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：進行・再発の子宮体癌

対象となる用法及び用量：カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1 (PD-L1) に対する免疫グロブリン G1κ (IgG1κ) サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

CD274 (PD-L1) は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279 (PD-1) 及び CD80 (B7-1) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8)。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること (Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66) が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）

化学療法歴のない*1 進行・再発の子宮体癌患者*2 718 例（①本剤＋オラパリブ＋化学療法*3 群 239 例、②本剤＋化学療法*3 群 238 例、③化学療法*3 群 241 例）（日本人 88 例 [それぞれ①26 例、②30 例、③32 例]）を対象に、上記①及び②と③の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）（中央値 [95%信頼区間（以下、「CI」）]）の結果は、本剤＋オラパリブ＋化学療法群で 15.1、本剤＋化学療法群で 10.2、化学療法群で 9.6 カ月であり、本剤＋オラパリブ＋化学療法及び本剤＋化学療法は化学療法に対して統計学的に有意な延長を示した（①化学療法群に対する本剤＋オラパリブ＋化学療法群のハザード比 [95%CI] : 0.55 [0.43～0.69]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、有意水準（両側）0.025、②化学療法群に対する本剤＋化学療法群のハザード比 [95%CI] : 0.71 [0.57～0.89]、 $p = 0.003$ [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.025、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）。

*1：術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が 12 カ月間以上の患者が対象とされた。

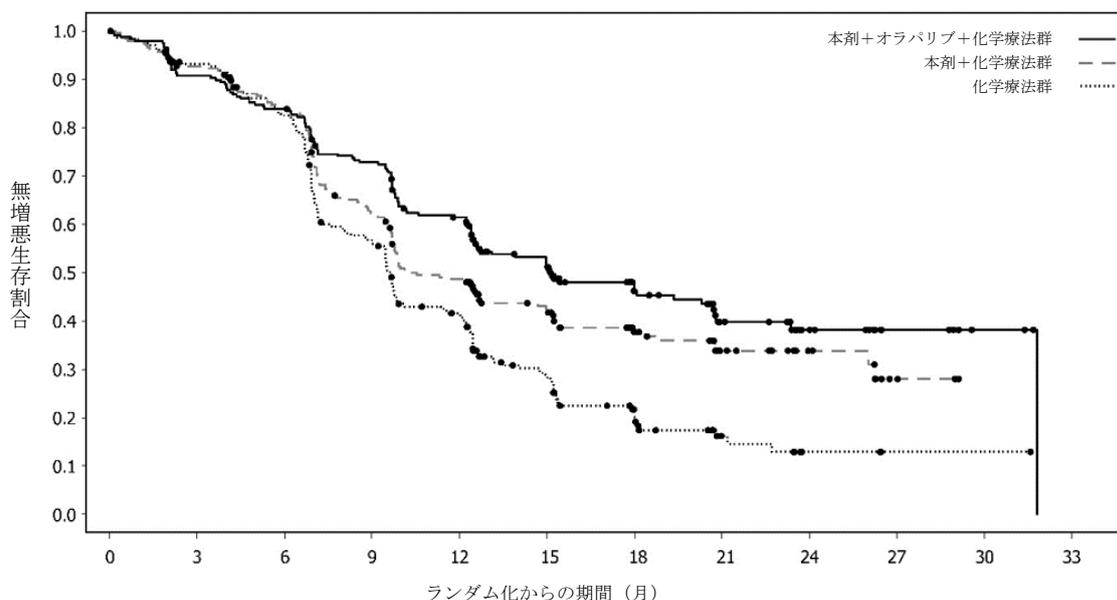
*2：以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009 年版）Ⅲ期の患者のうち、手術又は生検後に RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変が認められた患者
- FIGO 分類（2009 年版）Ⅳ期の患者（手術又は生検後の残存病変の有無は問わない）
- 手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者

*3：用法・用量は以下のとおりとされた。

投与群	化学療法併用期	維持療法期
本剤＋オラパリブ ＋化学療法群	CBDCA/PTX ^{†1,2} との併 用で、本剤 1,120 mg を Q3W で静脈内投与 ^{†3}	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 • オラパリブ 300 mg を BID 経口投与
本剤＋化学療法群	CBDCA/PTX ^{†1,2} との併 用で、本剤 1,120 mg を Q3W で静脈内投与 ^{†3}	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 • オラパリブのプラセボを BID 経口投与
化学療法群	CBDCA/PTX ^{†1,2} との併 用で、プラセボを Q3W で静脈内投与 ^{†3}	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤のプラセボを Q4W で静脈内投与 • オラパリブのプラセボを BID 経口投与

CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、CBDCA/PTX：CBDCA と PTX との併用、Q3W：3 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、BID：1 日 2 回、†1：CBDCA AUC₅ 又は 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 175 mg/m² を Q3W で静脈内投与、†2：CBDCA/PTX 投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA 及び②PTX をそれぞれ①シスプラチン及び②パクリタキセル（アルブミン懸濁型）又はドセタキセル水和物に変更可能とされた、†3：最大 6 回投与



	at risk 数											
本剤+オラパリブ +化学療法群	239	214	198	169	139	95	51	30	16	7	3	0
本剤+化学療法群	238	211	188	138	105	69	45	26	13	5	0	0
化学療法群	241	213	184	125	86	45	26	10	3	1	1	0

(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)

国際共同第Ⅲ相試験 (DUO-E 試験) に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体における PD-L1 の発現率 (TAP*) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性に関して、TAP \geq 1 集団と比較して TAP<1 集団では、化学療法に本剤又は本剤及びオラパリブを上乗せすることによる PFS の延長効果が小さい傾向が認められた (表 1)。TAP \geq 1 集団及び TAP<1 集団の患者集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであった。

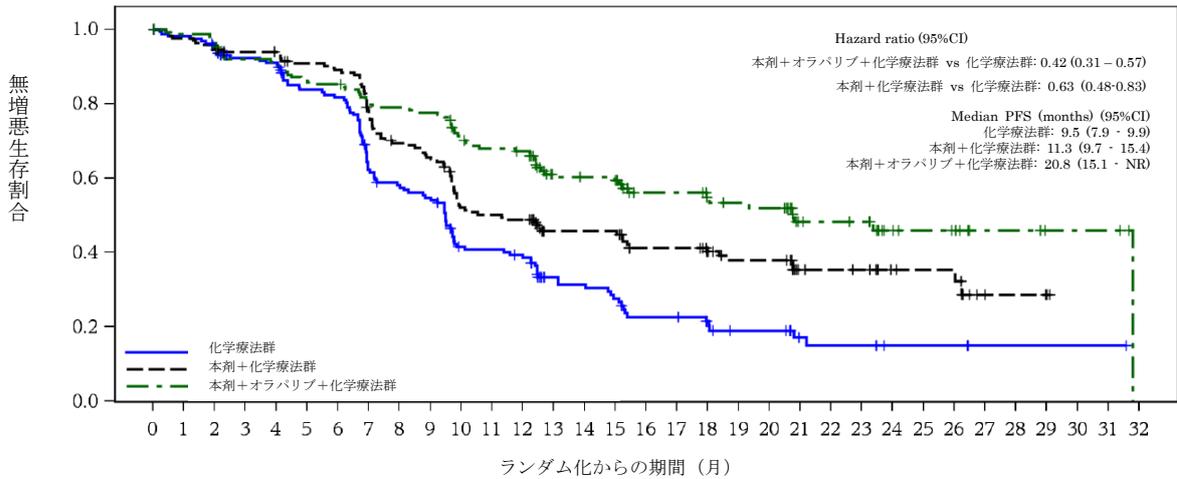
なお、PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

* : ①細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び②細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して 100 を乗じた値 (%)

表1 PD-L1の発現状況別のPFSの解析結果
(治験担当医師判定、2023年4月12日データカットオフ)

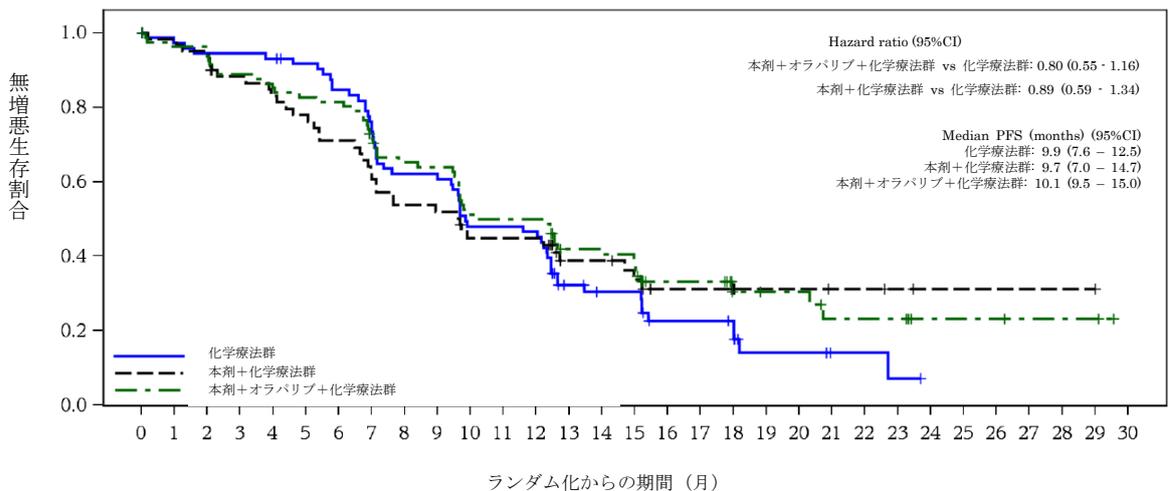
		本剤+オラパリブ +化学療法群	本剤 +化学療法群	化学療法群	交互作用のp値*2
TAP ≥1	例数	150	170	163	<本剤+オラパリ ブ+化学療法群と 化学療法群> 0.005
	イベント数 (%)	68 (45.3)	97 (57.1)	114 (69.9)	
	中央値 [95%CI] (カ月)	20.8 [15.1, 未達]	11.3 [9.7, 15.4]	9.5 [7.9, 9.9]	
	ハザード比 [95%CI] *1	0.42 [0.31, 0.57]	0.63 [0.48, 0.83]	—	
TAP <1	例数	82	61	75	<本剤+化学療法 群> 0.147
	イベント数 (%)	55 (67.1)	38 (62.3)	57 (76.0)	
	中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [9.5, 15.0]	9.7 [7.0, 14.7]	9.9 [7.6, 12.5]	
	ハザード比 [95%CI] *1	0.80 [0.55, 1.16]	0.89 [0.59, 1.34]	—	

—：該当なし、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1の発現状況及び③投与群とPD-L1の発現状況との交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル



at risk 数

化学療法群	163	155	149	141	139	125	122	92	85	80	58	57	53	35	33	29	22	22	17	13	13	8	7	7	3	3	3	1	1	1	1	1	0
本剤+化学療法群	170	162	158	153	152	145	142	122	109	103	80	77	75	53	53	43	43	38	33	33	22	21	20	12	11	11	4	3	2	0	0	0	0
本剤+オラパリブ+化学療法群	150	147	144	136	135	127	126	118	116	114	101	97	95	68	66	65	45	45	40	38	37	24	23	22	13	11	10	5	5	3	3	3	0



at risk 数

化学療法群	75	71	69	69	68	65	60	52	44	44	34	34	33	19	16	16	10	10	9	4	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
本剤+化学療法群	51	59	57	51	48	45	41	35	31	30	25	25	25	16	16	13	9	9	6	4	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0
本剤+オラパリブ+化学療法群	32	78	78	72	69	67	66	57	51	50	40	39	39	29	28	26	18	18	10	9	9	6	6	6	3	3	3	3	2	2	2	2	0

図1 PD-L1の発現状況別のPFSのKaplan-Meier曲線
 (治験担当医師判定、2023年4月12日データカットオフ)
 (上図：TAP≥1集団、下図：TAP<1集団)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）

有害事象は本剤＋オラパリブ＋化学療法群237/238例（99.6%）、本剤＋化学療法群232/235例（98.7%）、化学療法群236/236例（100%）に認められた。いずれかの治療薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ234/238例（98.3%）、219/235例（93.2%）、228/236例（96.6%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は認められなかった。いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（DUO-E 試験、全試験期間）

器官別大分類 ／基本語 (MedDRA/J ver. 25.1)	例数 (%)								
	本剤＋オラパリブ＋化学療法 群 (238 例)			本剤＋化学療法群 (235 例)			化学療法群 (236 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	234 (98.3)	128 (53.8)	0	219 (93.2)	101 (43.0)	0	228 (96.6)	96 (40.7)	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	133 (55.9)	53 (22.3)	0	91 (38.7)	32 (13.6)	0	108 (45.8)	27 (11.4)	0
白血球減少症	14 (5.9)	4 (1.7)	0	10 (4.3)	2 (0.9)	0	8 (3.4)	2 (0.8)	0
好中球減少症	45 (18.9)	23 (9.7)	0	34 (14.5)	18 (7.7)	0	30 (12.7)	13 (5.5)	0
血小板減少症	32 (13.4)	8 (3.4)	0	29 (12.3)	7 (3.0)	0	16 (6.8)	3 (1.3)	0
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	11 (4.6)	0	0	15 (6.4)	0	0	4 (1.7)	0	0
甲状腺機能低下症	31 (13.0)	0	0	34 (14.5)	0	0	5 (2.1)	0	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	45 (18.9)	2 (0.8)	0	32 (13.6)	0	0	36 (15.3)	0	0
低カリウム血症	13 (5.5)	4 (1.7)	0	12 (5.1)	0	0	10 (4.2)	1 (0.4)	0
低マグネシウム血症	22 (9.2)	0	0	21 (8.9)	1 (0.4)	0	25 (10.6)	1 (0.4)	0
神経系障害									
浮動性めまい	23 (9.7)	0	0	15 (6.4)	0	0	21 (8.9)	0	0
味覚不全	22 (9.2)	0	0	22 (9.4)	0	0	24 (10.2)	0	0
頭痛	12 (5.0)	0	0	9 (3.8)	0	0	10 (4.2)	0	0
感覚鈍麻	12 (5.0)	0	0	8 (3.4)	0	0	10 (4.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	57 (23.9)	4 (1.7)	0	61 (26.0)	2 (0.9)	0	62 (26.3)	1 (0.4)	0
錯感覚	5 (2.1)	0	0	13 (5.5)	0	0	8 (3.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	54 (22.7)	2 (0.8)	0	54 (23.0)	0	0	61 (25.8)	6 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
呼吸困難	8 (3.4)	1 (0.4)	0	17 (7.2)	1 (0.4)	0	9 (3.8)	0	0
胃腸障害									
腹痛	13 (5.5)	0	0	11 (4.7)	0	0	3 (1.3)	0	0

器官別大分類 ／基本語 (MedDRA/J ver. 25.1)	例数 (%)								
	本剤＋オラパリブ＋化学療法 群 (238 例)			本剤＋化学療法群 (235 例)			化学療法群 (236 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
便秘	39 (16.4)	0	0	35 (14.9)	1 (0.4)	0	41 (17.4)	1 (0.4)	0
下痢	47 (19.7)	2 (0.8)	0	49 (20.9)	3 (1.3)	0	42 (17.8)	2 (0.8)	0
悪心	121 (50.8)	7 (2.9)	0	78 (33.2)	1 (0.4)	0	96 (40.7)	2 (0.8)	0
口内炎	21 (8.8)	0	0	12 (5.1)	0	0	17 (7.2)	0	0
嘔吐	49 (20.6)	1 (0.4)	0	35 (14.9)	4 (1.7)	0	34 (14.4)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	112 (47.1)	0	0	113 (48.1)	0	0	114 (48.3)	0	0
そう痒症	26 (10.9)	2 (0.8)	0	24 (10.2)	0	0	19 (8.1)	0	0
発疹	21 (8.8)	1 (0.4)	0	32 (13.6)	1 (0.4)	0	20 (8.5)	1 (0.4)	0
斑状丘疹状 皮疹	13 (5.5)	1 (0.4)	0	10 (4.3)	3 (1.3)	0	5 (2.1)	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	33 (13.9)	1 (0.4)	0	40 (17.0)	0	0	38 (16.1)	0	0
骨痛	9 (3.8)	0	0	11 (4.7)	0	0	16 (6.8)	0	0
筋肉痛	22 (9.2)	0	0	27 (11.5)	0	0	37 (15.7)	1 (0.4)	0
四肢痛	13 (5.5)	1 (0.4)	0	17 (7.2)	0	0	19 (8.1)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	35 (14.7)	6 (2.5)	0	19 (8.1)	2 (0.9)	0	17 (7.2)	3 (1.3)	0
疲労	81 (34.0)	5 (2.1)	0	68 (28.9)	5 (2.1)	0	68 (28.8)	3 (1.3)	0
倦怠感	10 (4.2)	0	0	12 (5.1)	0	0	14 (5.9)	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	9 (3.8)	0	0	12 (5.1)	0	0	7 (3.0)	0	0
臨床検査									
アラニンア ミノトラン スフェラー ゼ増加	25 (10.5)	4 (1.7)	0	23 (9.8)	3 (1.3)	0	13 (5.5)	2 (0.8)	0
アスパラギ ン酸アミノ トランスフ ェラーゼ増 加	15 (6.3)	2 (0.8)	0	17 (7.2)	1 (0.4)	0	12 (5.1)	0	0
血中クレア チニン増加	15 (6.3)	0	0	3 (1.3)	0	0	8 (3.4)	0	0
γ-グルタ ミルトラン スフェラー ゼ増加	13 (5.5)	0	0	9 (3.8)	4 (1.7)	0	8 (3.4)	1 (0.4)	0
好中球数減 少	50 (21.0)	32 (13.4)	0	42 (17.9)	26 (11.1)	0	61 (25.8)	34 (14.4)	0
血小板数減 少	40 (16.8)	6 (2.5)	0	36 (15.3)	8 (3.4)	0	34 (14.4)	9 (3.8)	0
白血球数減 少	36 (15.1)	9 (3.8)	0	28 (11.9)	8 (3.4)	0	40 (16.9)	11 (4.7)	0

器官別大分類 ／基本語 (MedDRA/J ver. 25.1)	例数 (%)								
	本剤+オラパリブ+化学療法 群 (238 例)			本剤+化学療法群 (235 例)			化学療法群 (236 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
傷害、中毒および処置合併症									
注入に伴う 反応	13 (5.5)	1 (0.4)	0	14 (6.0)	0	0	24 (10.2)	3 (1.3)	0

なお、本剤＋オラパリブ＋化学療法群において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患 11 例 (4.6%)、大腸炎 4 例 (1.7%)、肝機能障害・肝炎 21 例 (8.8%)、甲状腺機能低下症 31 例 (13.0%)、甲状腺機能亢進症 16 例 (6.7%)、infusion reaction 6 例 (2.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 9 例 (3.8%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.4%)、赤芽球癆 (オラパリブ併用時) (維持療法期) 3 例 (1.6%)、溶血性貧血 (オラパリブ併用時) (維持療法期) 3 例 (1.6%)、発熱性好中球減少症 2 例 (0.8%) が認められた。また、重度の下痢、硬化性胆管炎、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎障害 (間質性腎炎等)、膵炎、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、脳炎、重度の皮膚障害、消化管穿孔、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

また、本剤＋化学療法群において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患 4 例 (1.7%)、大腸炎 4 例 (1.7%)、重度の下痢 2 例 (0.9%)、肝機能障害・肝炎 26 例 (11.1%)、硬化性胆管炎 1 例 (0.4%)、甲状腺機能低下症 34 例 (14.5%)、甲状腺機能亢進症 18 例 (7.7%)、1 型糖尿病 1 例 (0.4%)、infusion reaction 4 例 (1.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 11 例 (4.7%)、筋炎・横紋筋融解症 6 例 (2.6%)、重症筋無力症 2 例 (0.9%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.4%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.4%)、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例 (0.4%) が認められた。また副腎機能障害、腎障害 (間質性腎炎等)、膵炎、心筋炎、下垂体機能障害、脳炎、消化管穿孔、髄膜炎及び赤芽球癆 (オラパリブ併用時を除く) は認められなかった。

本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。

4. 施設について

医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、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 子宮体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 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、婦人科腫瘍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

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎、赤芽球瘍（オラパリブ併用時）、溶血性貧血（オラパリブ併用時）等）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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者において、(i) 本剤+オラパリブ+化学療法*及び(ii) 本剤+化学療法*の有効性が示されている
*：カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤。カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用において投与を開始する。
- ② 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
 - FIGO 分類Ⅰ期及びⅡ期の患者、並びに FIGO 分類Ⅲ期の患者のうち手術又は生検後に残存する病変を有さない患者
 - ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 術後補助療法
- ③ 国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）において、PD-L1 の発現率（TAP）により有効性が異なる傾向が示唆されている（p.6～8 参照）ことから、本剤を投与する場合には、TAP も確認した上で投与可否の判断をすることが望ましい。TAP が 1 未満であることが確認された患者においては、本剤の投与の必要性を慎重に判断すること。

【安全性に関する事項】

- ① 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
- ② 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（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、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に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - **infusion reaction** があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも **infusion reaction** があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。**infusion reaction** が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるため、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- ④ DUO-E 試験において、投与開始から 18 週間は 9 週毎、それ以降は 12 週毎で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。

保険適用上の留意事項の改正内容

○ キイトルーダ点滴静注 100mg（「局所進行子宮頸癌」に関する追加事項）

<診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項>

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)～子宮頸癌～
(抄)

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

② 治療の責任者の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)～子宮頸癌～
(抄)

①-2 子宮頸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

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| ・ 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。 |
| ・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、婦人科腫瘍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。 |

③ 本製剤を同時化学放射線療法と併用する場合には、その旨。

○イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg（「進行・再発の子宮体癌」に関する追加事項）

<診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項>

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

（参考）最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ（遺伝子組換え）～子宮体癌～（抄）

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

② 治療の責任者の要件のいずれに該当するか。

（参考）最適使用推進ガイドライン デュルバルマブ（遺伝子組換え）～子宮体癌～（抄）

- ①-2 子宮体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

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| ・ 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。 |
| ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、婦人科腫瘍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。 |

③ 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、その旨。

先進医療の科学的評価結果についての報告

第135回先進医療会議(令和6年9月5日)における先進医療Aの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	告示適用日	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2(「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金※2	総評
355	PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)	高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者	令和6年10月1日	—	医療法人社団神徳会 芝公園かみやまクリニク	2万3千円	—※3	—※3	適

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの。)

※3 本技術は、適応症拡大のため再審議されたものであり、本記載は初回申請時の記載に基づく。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、その実施による人体への影響が極めて小さいもの(4に掲げるものを除く。)
- (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
- (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- (3)未承認等の医療機器の使用又は医療機器の適応外使用を伴う医療技術であって、検査を目的とするもの

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの