

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 9 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オルミエント錠4 mg、同錠2 mg
[一 般 名] バリシチニブ
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 4 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 7 年 7 月 2 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 2 年 11 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名] バリシチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

アトピー性皮膚炎

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

（変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 11 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
〔一 般 名〕 バリシチニブ
〔申 請 者〕 日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕 令和 2 年 1 月 29 日
〔剤形・含量〕 1 錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕 既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
中等症から重症のアトピー性皮膚炎

(下線部追加)

〔申請時の用法・用量〕 通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

(変更なし)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	35
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	35
10. その他	36

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

オルミエント錠 2 mg 及び同錠 4 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるバリシチニブ（以下、「本薬」）は、米国 Incyte 社が創製した、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であり、本邦では、2017 年 7 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能・効果で承認されている。

アトピー性皮膚炎（AD）は、増悪と軽快を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする慢性炎症性皮膚疾患である。AD の治療は、個々の患者の症状や背景等により、「薬物療法」、保湿外用薬や入浴・シャワーによる「皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア」及び「悪化因子の検索と対策」を組み合わせていることが基本とされる（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌 2018; 128: 2431-2502〕）。現在、「薬物療法」として、保湿外用薬の継続的な使用の下、ステロイド外用薬（TCS）、タクロリムス外用薬（TCI）等の抗炎症外用薬による治療と、その補助療法として抗ヒスタミン薬の内服が推奨されている。これらの治療では効果不十分な患者に対して、経口シクロスポリンの間歇投与やデュピルマブの投与が行われ、急性増悪期や重症又は最重症例の寛解導入には経口ステロイド薬の使用も考慮される。

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 AD の発症機序に関わるサイトカインの主要なシグナル伝達経路の一つである（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: S65-S76）ことから、AD への治療効果を期待して本剤の開発が進められた。

本剤の AD に対する臨床開発は 2016 年 2 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本剤は 2020 年 10 月に AD に係る効能・効果で欧州において承認され、2020 年 11 月現在、 及び 等で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS 法により測定された（定量範囲：0.2～200 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として母集団薬物動態解析の成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

AD 患者を対象とした I4V-MC-JAHG 試験 (7.1.1 参照)、BREEZE-AD1 試験 (7.2.1 参照) 及び BREEZE-AD2 試験 (7.2.2 参照) から得られた血漿中本薬濃度のデータ (819 例、4,122 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.4.2) が実施された。

本薬の薬物動態は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程及び一次消失過程を伴い、 CL_r/F に対して $eGFR$ を組み込んだ 2 コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果¹⁾、 V_1/F に対して体重を共変量²⁾としたモデルが最終モデルとされた。最終モデルにより推定された、本薬の薬物動態に対する腎機能障害の影響は表 1 のとおりであった。また、前述の臨床試験 3 試験のデータを用いて、最終モデルにより推定した本剤の用量及び被験者の腎機能障害の程度別の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は図 1 のとおりであり、軽度の腎機能障害を有する患者では本剤の用量調節は不要であるが、中等度の腎機能障害を有する患者では 2 mg 1 日 1 回投与が推奨される旨、申請者は説明している。

表 1 本薬の薬物動態に対する腎機能障害の影響

腎機能障害の程度	eGFR (mL/分/1.73 m ²)	薬物動態パラメータの平均値比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
		$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
軽度	$60 \leq eGFR < 90$	1.29 [1.08, 1.65]	1.07 [1.02, 1.13]
中等度	$30 \leq eGFR < 60$	1.61 [1.37, 2.01]	1.16 [1.11, 1.22]

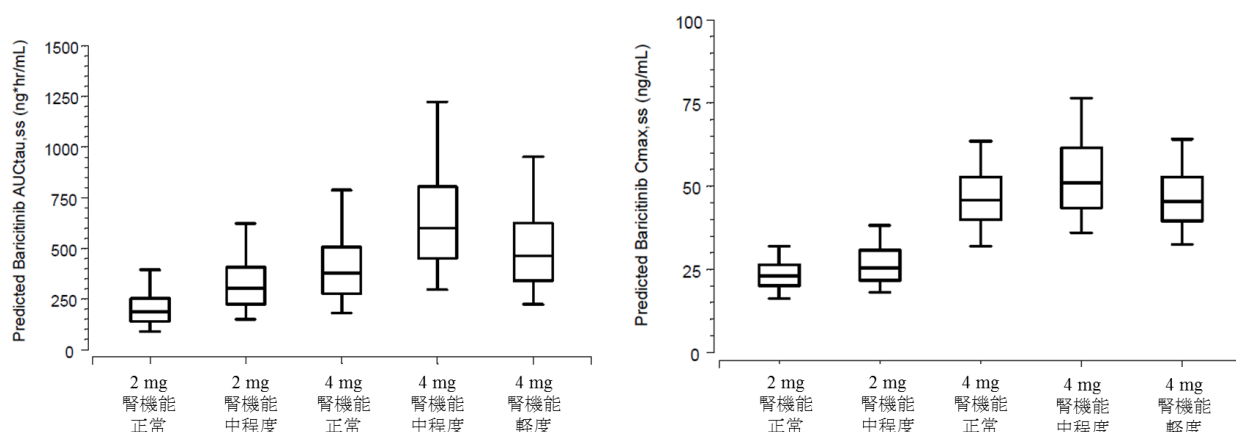


図 1 母集団薬物動態モデルを用いて推定した本剤の用量及び被験者の腎機能障害の程度別の本薬の薬物動態パラメータ
箱の下限：25 パーセンタイル値、箱の中央線：50 パーセンタイル値、箱の上限：75 パーセンタイル値
ひげの下限：5 パーセンタイル値、ひげの上限：95 パーセンタイル値

¹⁾ 共変量として CL_r/F 及び V_1/F に対してベースライン時の年齢、体重、BMI、性別、民族、投与期間、 CL_m/F に対してベースライン時の年齢、体重、BMI 及び性別が検討された。

²⁾ 共変量として選択された因子の範囲 (平均値 [範囲]) は以下のとおりであった (体重：74.5 [42.9, 151] kg、ベースライン時の $eGFR$ ：107 [46.2, 154] mL/分/1.73 m²)。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、AD 患者における本薬の薬物動態の民族差及び RA 患者における薬物動態との異同について、以下のように説明している。

● AD 患者における本薬の薬物動態の民族差について

母集団薬物動態解析（6.2.1 参照）に用いた血漿中本薬濃度（実測値）の分布は図 2 のとおりであり、いずれの用量においても日本人 AD 患者と外国人 AD 患者の分布は重なっており、両集団の分布に顕著な違いは認められなかった。また、母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した日本人及び外国人 AD 患者における本薬の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、両集団で同様であった。

以上より、AD 患者における本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない。

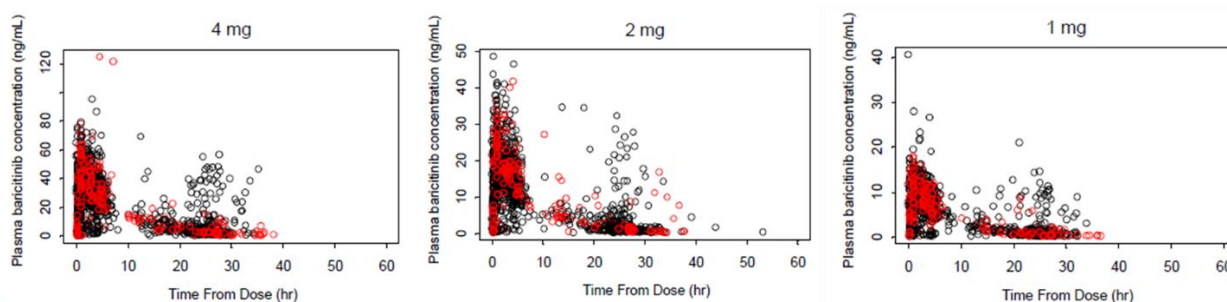


図 2 日本人及び外国人 AD 患者に本剤 1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中本薬濃度の分布（実測値）
○：外国人、○：日本人

表 2 母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した日本人及び外国人 AD 患者における本薬の薬物動態パラメータ

集団	用法・用量	AUC _{τ,ss} (ng・h/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)
日本人	4 mg 1 日 1 回	387 (37)	47.8 (16)
外国人		422 (52)	45.5 (22)

平均値 (CV%)

● AD 患者と RA 患者における本薬の薬物動態の異同について

母集団薬物動態モデルを用いて推定した、AD 患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における AUC_{τ,ss} 及び C_{max,ss} の平均値 (CV%) は、415 (50) ng・h/mL 及び 45.9 (21) ng/mL であり、RA 患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における本薬の推定曝露量 (AUC_{τ,ss}:478 (40.7) ng・h/mL、C_{max,ss} : 53.4 (21.8) ng/mL [平成 29 年 5 月 19 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書]) を踏まえると、AD 患者と RA 患者における本薬の薬物動態に明らかな差異は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承し、本邦から参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表3に示す6試験の成績が提出された。

表3 提出された主な資料

資料区分	相	試験名	実施地域	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て経口投与)	主な評価項目
評価	II	I4V-MC-JAHG	国際共同	既存治療（TCS、OCS、抗菌薬、免疫調整薬等）で効果不十分なAD患者	①37 ②38 ③49	①本剤2mgを1日1回投与 ②本剤4mgを1日1回投与 ③プラセボを1日1回投与	有効性 安全性
評価	III	BREEZE-AD1 (I4V-MC-JAHL)	国際共同	Moderate potency 以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない AD 患者	①127 ②123 ③125 ④249	①本剤1mgを1日1回投与 ②本剤2mgを1日1回投与 ③本剤4mgを1日1回投与 ④プラセボを1日1回投与	有効性 安全性
評価	III	BREEZE-AD2 (I4V-MC-JAHM)	国際共同	Moderate potency 以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない AD 患者	①125 ②123 ③123 ④244	①本剤1mgを1日1回投与 ②本剤2mgを1日1回投与 ③本剤4mgを1日1回投与 ④プラセボを1日1回投与	有効性 安全性
評価	III	BREEZE-AD7 (I4V-MC-JAIY)	国際共同	Moderate potency 以上の TCS で効果不十分な AD 患者	①109 ②111 ③109	①本剤2mgを1日1回投与 ②本剤4mgを1日1回投与 ③プラセボを1日1回投与	有効性 安全性
参考	III	BREEZE-AD4 (I4V-MC-JAIN)	国際共同	Moderate potency 以上の TCS で効果不十分、かつ、シクロスボリン効果不十分、不耐容又は不適格な AD 患者	①93 ②185 ③92 ④93	①本剤1mgを1日1回投与 ②本剤2mgを1日1回投与 ③本剤4mgを1日1回投与 ④プラセボを1日1回投与	有効性 安全性
評価	III	BREEZE-AD3 (I4V-MC-JAHN)	国際共同	A：BREEZE-AD1, AD2 又は AD7 試験を完了した AD 患者（用法・用量：①～④） B：上記3試験に参加していない、Moderate potency 以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない AD 患者（用法・用量：⑤）[追加コホート]	①45 ②512 ③730 ④86 ⑤247	①本剤1mgを1日1回投与 ②本剤2mgを1日1回投与 ③本剤4mgを1日1回投与 ④プラセボを1日1回投与 ⑤本剤2mgを1日1回投与	有効性 安全性

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

7.1 第II相試験

7.1.1 中等症から重症のAD患者を対象とした国際共同試験（TCS併用試験、CTD 5.3.5.1.1：I4V-MC-JAHG試験〔2016年2月～2017年3月〕）

既存治療で効果不十分な中等症から重症のAD患者³⁾（目標例数120例〔2mg群36例、4mg群36例、プラセボ群48例〕）を対象に、TCS併用下におけ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及び米国で実施された。

用法・用量は、本剤2mg、4mg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、無作為化（ベースライン）の4週間前からトリウムシノロン0.1%クリーム（本邦における分類ではミディアムクラスに相当する）を使用し、試験期間を通じて併用することとされた。

国を層別因子として無作為化された124例（2mg群37例、4mg群38例、プラセボ群49例）がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、治験薬が1回以上投与された集団が安全性解析対象集団とされ、本試験では結果として安全性解析対象集団とITT集団は同一となった。

投与16週時までの中止例は、2mg群27.0%（10/37例）、4mg群23.7%（9/38例）、プラセボ群40.8%（20/49例）に認められ、主な中止理由は、有効性欠如（2mg群10.8%〔4/37例〕、4mg群0%〔0/38例〕、プラセボ群18.4%〔9/49例〕）、有害事象（2mg群2.7%〔1/37例〕、4mg群13.2%〔5/38例〕、プラセボ群

³⁾ 主な選択基準：①2年以上前にADと診断され、②EASIスコア12以上、③病変がBSAの10%以上、④以下の治療を4週間以上実施しても効果不十分（A：TCS・抗菌薬・外用免疫調整薬のうちの1つ以上と保湿外用薬との併用、B：全身性ステロイド薬又は光線療法、C：シクロスボリン又は他の免疫調整薬）、をいずれも満たす18歳以上のAD患者。

10.2% [5/49 例]) 及び被験者の判断 (2 mg 群 5.4% [2/37 例]、4 mg 群 5.3% [2/38 例]、プラセボ群 6.1% [3/49 例]) であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 20 例 (2 mg 群 6 例、4 mg 群 6 例、プラセボ群 8 例) であり、投与 16 週時までの中止例は、2 mg 群 0% (0/6 例)、4 mg 群 16.7% (1/6 例：有害事象)、プラセボ群 25.0% (2/8 例：プロトコル違反、有効性欠如) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI-50 達成率は表 4 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たが、プラセボ群と 2mg 群との対比較では統計学的に有意な差は認められなかった。日本人部分集団における成績は表 4 のとおりであった。

表 4 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
全体集団	投与 16 週時における EASI-50 達成率	56.8 (21/37)	60.5 (23/38)	36.7 (18/49)
	プラセボ群との差 [95%CI] p 値 ^{a)}	20.0 [-1.1, 38.9] 0.065	23.8 [2.7, 42.2] 0.027	
日本人部分集団	投与 16 週時における EASI-50 達成率	66.7 (4/6)	83.3 (5/6)	37.5 (3/8)
	プラセボ群との差 [95%CI]	29.2 [-19.5, 62.7]	45.8 [-5.1, 73.3]	

% (例数)

a) 有意水準両側 5%、カイ 2 乗検定、仮説検定の多重性の調整方法として、プラセボ群と 4 mg 群との比較で統計学的に有意であった場合に、プラセボ群と 2 mg 群との比較が実施される計画とされた。

有害事象は、2 mg 群 51.4% (19/37 例)、4 mg 群 73.7% (28/38 例)、プラセボ群 51.0% (25/49 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、2 mg 群 5.4% (2/37 例、気管支炎、蜂巣炎/ブドウ球菌感染/湿疹)、4 mg 群 2.6% (1/38 例、大腸ポリープ) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、2 mg 群 2.7% (1/37 例)、4 mg 群 13.2% (5/38 例)、プラセボ群 10.2% (5/49 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 21.6% (8/37 例)、4 mg 群 31.6% (12/38 例)、プラセボ群 20.4% (10/49 例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 2 例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 (37 例)	4 mg 群 (38 例)	プラセボ群 (49 例)	事象名	2 mg 群 (37 例)	4 mg 群 (38 例)	プラセボ群 (49 例)
頭痛	2 (5.4)	5 (13.2)	0	湿疹	1 (2.7)	1 (2.6)	2 (4.1)
血中 CPK 増加	1 (2.7)	5 (13.2)	1 (2.0)	リンパ球減少症	0	1 (2.6)	3 (6.1)
鼻咽頭炎	1 (2.7)	4 (10.5)	2 (4.1)	傾眠	0	1 (2.6)	2 (4.1)
アトピー性皮膚炎	3 (8.1)	2 (5.3)	5 (10.2)	蜂巣炎	2 (5.4)	0	3 (6.1)
上気道感染	1 (2.7)	2 (5.3)	1 (2.0)	胃食道逆流性疾患	2 (5.4)	0	0
処置による疼痛	0	2 (5.3)	1 (2.0)	悪心	2 (5.4)	0	0
皮下組織膿瘍	0	2 (5.3)	1 (2.0)	ブドウ球菌感染	2 (5.4)	0	0
白血球数減少	0	2 (5.3)	0	例数 (%)			

日本人部分集団における有害事象は、2 mg 群 50.0% (3/6 例)、4 mg 群 100% (6/6 例)、プラセボ群 50.0% (4/8 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は鼻咽頭炎 (2 mg 群 1/6 例 [16.7%]、4 mg 群 3/6 例 [50.0%]、プラセボ群 1/8 例 [12.5%]) 及び処置による疼痛 (4 mg 群 2/6 例 [33.3%]、プラセボ群 1/8 例 [12.5%]) であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、4 mg 群 16.7% (1/6 例、大腸ポリープ) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、2 mg 群 16.7% (1/6 例)、4 mg 群 33.3% (2/6 例) に認められた。

副作用は 4 mg 群 16.7% (1/6 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 中等症から重症の AD 患者を対象とした国際共同試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1.2：I4V-MC-JAHL/BREEZE-AD1 試験〔2017 年 11 月～2018 年 12 月〕）

Moderate potency⁴⁾以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない中等症から重症の AD 患者⁵⁾（目標例数 600 例〔1 mg 群 120 例、2 mg 群 120 例、4 mg 群 120 例、プラセボ群 240 例〕）を対象に、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、チェコ等、9 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg、2 mg、4 mg⁶⁾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。AD に対する併用治療について、全身性治療薬はベースラインの 4 週間前から、保湿外用薬を除く外用治療薬は 2 週間前から中止することとされ、保湿外用薬は 14 日以上前から使用を開始し、試験期間を通じて併用することとされた。また、耐え難い症状が発現した場合には救済治療⁷⁾が許容された。

ベースラインの IGA スコア (3、4) 及び地域 (欧州、日本、その他の地域) を層別因子として無作為化された 624 例 (1 mg 群 127 例、2 mg 群 123 例、4 mg 群 125 例、プラセボ群 249 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、かつベースライン後の最初の来院で「追跡不能」を理由として中止されなかった被験者が安全性解析対象集団とされ、本試験では結果として安全性解析対象集団と ITT 集団は同一であった。

中止例は、1 mg 群 8.7% (11/127 例)、2 mg 群 8.1% (10/123 例)、4 mg 群 4.0% (5/125 例)、プラセボ群 9.2% (23/249 例) に認められ、主な中止理由は、被験者の判断 (1 mg 群 3.9% [5/127 例]、2 mg 群 5.7% [7/123 例]、4 mg 群 1.6% [2/125 例]、プラセボ群 4.0% [10/249 例]) 及び有効性欠如 (1 mg 群 3.1% [4/127 例]、2 mg 群 0.8% [1/123 例]、4 mg 群 2.4% [3/125 例]、プラセボ群 4.0% [10/249 例]) であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 111 例 (1 mg 群 23 例、2 mg 群 21 例、4 mg 群 22 例、プラセボ群 45 例) であり、中止例は、1 mg 群 4.3% (1/23 例)、2 mg 群 9.5% (2/21 例)、4 mg 群 0% (0/22 例)、プラセボ群 6.7% (3/45 例) に認められ、主な中止理由は被験者の判断 (2 mg 群 4.8% [1/21 例]、プラセボ群 4.4% [2/45 例]) であった。

有効性について、投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とさ

⁴⁾ 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。

⁵⁾ ①12 カ月以上前に米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき AD と診断され、②EASI スコア 16 以上、③IGA スコア 3 以上、④病変が BSA の 10%以上、⑤6 カ月以内に TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない旨の記録がある、をいずれも満たす 18 歳以上の AD 患者。なお、TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS (必要に応じて 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。安全性上の理由とは、治療によるベネフィットを上回る副作用 (皮膚萎縮、アレルギー反応、全身的影響等) の記録があることと定義された。

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

⁷⁾ トリアムシノロン 0.1%クリーム、ヒドロコルチゾン 2.5%軟膏又はこれらと同程度の効力の TCS より開始し (必要な部位に限定した TCI の使用も許容)、7 日間以上継続しても十分に反応しない場合には、より高い効力の TCS による治療が可能とされた。TCS で十分に反応しない場合には、全身性治療薬 (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、以降の試験期間における治験薬の投与は中止された。

れ、表 6 のとおり、プラセボ群と 2 mg 群及びプラセボ群と 4 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 2 mg 群及び 4 mg 群の優越性が検証された。一方、プラセボ群と 1 mg 群との対比較においては、仮説検定の多重性を調整した下で、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差は認められなかった。また、日本人部分集団における成績は表 6 のとおりであった。

表 6 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
全体集団	投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	11.8 (15/127)	11.4 (14/123)	16.8 (21/125)	4.8 (12/249)
	プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{a) c)}	7.0 [1.3, 14.1] —	6.6 [0.9, 13.7] 0.026	12.0 [5.5, 19.8] <0.001	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	17.3 (22/127)	18.7 (23/123)	24.8 (31/125)	8.8 (22/249)
	プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{b) c)}	8.5 [1.5, 16.6] —	9.9 [2.6, 18.2] 0.026	16.0 [8.0, 24.7] <0.001	
日本人 部分集団	投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	4.3 (1/23)	0 (0/21)	9.1 (2/22)	0 (0/45)
	プラセボ群との差 [95%CI]	4.3 [−4.3, 21.0]	0.0 [0.0, 0.0]	9.1 [−1.2, 27.8]	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	8.7 (2/23)	0 (0/21)	9.1 (2/22)	2.2 (1/45)
	プラセボ群との差 [95%CI]	6.5 [−4.8, 24.7]	−2.2 [−11.6, 13.3]	6.9 [−4.5, 25.7]	

% (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 (詳細は 10 項参照)。

有害事象は、1 mg 群 54.3% (69/127 例)、2 mg 群 57.7% (71/123 例)、4 mg 群 58.4% (73/125 例)、プラセボ群 54.2% (135/249 例) に認められ、主な事象は表 7 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 0.8% (1/127 例)、4 mg 群 1.6% (2/125 例)、プラセボ群 2.4% (6/249 例) に認められ、1 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎) 及びプラセボ群 1 例 (乳頭様甲状腺癌) 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、1 mg 群 1.6% (2/127 例)、2 mg 群 0.8% (1/123 例)、4 mg 群 0.8% (1/125 例)、プラセボ群 1.6% (4/249 例) に認められた。

副作用は、1 mg 群 16.5% (21/127 例)、2 mg 群 17.1% (21/123 例)、4 mg 群 23.2% (29/125 例)、プラセボ群 12.0% (30/249 例) に認められた。

表7 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	1 mg 群 (127 例)	2 mg 群 (123 例)	4 mg 群 (125 例)	プラセボ群 (249 例)	事象名	1 mg 群 (127 例)	2 mg 群 (123 例)	4 mg 群 (125 例)	プラセボ群 (249 例)
上咽頭炎	22 (17.3)	12 (9.8)	12 (9.6)	26 (10.4)	インフルエンザ	1 (0.8)	4 (3.3)	2 (1.6)	4 (1.6)
頭痛	7 (5.5)	14 (11.4)	10 (8.0)	16 (6.4)	ざ瘡	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (1.2)
上気道感染	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.2)	6 (2.4)	口腔ヘルペス	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	0
尿路感染	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	4 (1.6)	咽頭炎	0	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
単純ヘルペス	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (3.2)	2 (0.8)	発熱	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	0
血中CPK 増加	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.2)	2 (0.8)	外耳炎	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
下痢	9 (7.1)	0	4 (3.2)	7 (2.8)	不正子宮出血 ^{a)}	0	0	1 (2.4)	0
咳嗽	0	0	4 (3.2)	2 (0.8)	腹痛	2 (1.6)	3 (2.4)	0	1 (0.4)
上腹部痛	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.4)	アトピー性皮膚炎	3 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (0.8)
疲労	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.4)	月経困難症 ^{a)}	0	1 (2.4)	0	1 (1.0)
カボジ水痘様発疹	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0	膣感染 ^{a)}	0	1 (2.4)	0	0
鼻炎	1 (0.8)	0	3 (2.4)	2 (0.8)	接触皮膚炎	3 (2.4)	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.8)	0	3 (2.4)	1 (0.4)	関節腫脹	3 (2.4)	0	0	0

例数 (%)

a) 女性被験者数を分母として算出 (1 mg 群 49 例、2 mg 群 41 例、4 mg 群 42 例、プラセボ群 101 例)

日本人部分集団における有害事象は、1 mg 群 34.8% (8/23 例)、2 mg 群 66.7% (14/21 例)、4 mg 群 54.5% (12/22 例)、プラセボ群 48.9% (22/45 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、2 mg 群 4.8% (1/21 例) に認められた。

副作用は、1 mg 群 8.7% (2/23 例)、2 mg 群 14.3% (3/21 例)、4 mg 群 27.3% (6/22 例)、プラセボ群 8.9% (4/45 例) に認められた。

表8 いずれかの群で2例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	1 mg 群 (23 例)	2 mg 群 (21 例)	4 mg 群 (22 例)	プラセボ群 (45 例)
上咽頭炎	3 (13.0)	3 (14.3)	3 (13.6)	5 (11.1)
カボジ水痘様発疹	0	1 (4.8)	3 (13.6)	0
ざ瘡	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (9.1)	2 (4.4)
毛包炎	0	2 (9.5)	1 (4.5)	0
頭痛	1 (4.3)	2 (9.5)	0	1 (2.2)

例数 (%)

7.2.2 中等症から重症のAD患者を対象とした国際共同試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1.3：I4V-MC-JAHM/BREEZE-AD2 試験〔2017 年 11 月～2018 年 12 月〕）

Moderate potency⁴⁾以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない中等症から重症のAD患者⁵⁾（目標例数 600 例〔1 mg 群 120 例、2 mg 群 120 例、4 mg 群 120 例、プラセボ群 240 例〕）を対象に、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、オーストラリア等、10 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg、2 mg、4 mg⁶⁾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。AD に対する併用治療について、全身性治療薬はベースラインの 4 週間前から、保湿外用薬を除く外用治療薬は 2 週間前から中止することとされ、保湿外用薬は 14 日以上前から使用を開始し、試験期間を通じて併用することとされた。また、耐え難い症状が発現した場合には救済治療⁷⁾が許容された。

ベースラインの IGA スコア (3、4) 及び地域 (欧州、日本、その他の地域) を層別因子として無作為化された 615 例 (1 mg 群 125 例、2 mg 群 123 例、4 mg 群 123 例、プラセボ群 244 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者から、治療薬が 1 回以上投

与され、かつベースライン後の最初の来院で「追跡不能」を理由として中止されなかった 1 mg 群 1 例を除く 614 例（1 mg 群 124 例、2 mg 群 123 例、4 mg 群 123 例、プラセボ群 244 例）が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、1 mg 群 8.0%（10/125 例）、2 mg 群 8.1%（10/123 例）、4 mg 群 4.9%（6/123 例）、プラセボ群 7.8%（19/244 例）に認められ、主な中止理由は、有効性欠如（1 mg 群 1.6% [2/125 例]、2 mg 群 5.7% [7/123 例]、4 mg 群 2.4% [3/123 例]、プラセボ群 4.1% [10/244 例]）、被験者の判断（1 mg 群 2.4% [3/125 例]、2 mg 群 0.8% [1/123 例]、4 mg 群 0% [0/123 例]、プラセボ群 3.3% [8/244 例]）及び有害事象（1 mg 群 2.4% [3/125 例]、2 mg 群 1.6% [2/123 例]、4 mg 群 1.6% [2/123 例]、プラセボ群 0.4% [1/244 例]）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 112 例（1 mg 群 22 例、2 mg 群 22 例、4 mg 群 23 例、プラセボ群 45 例）であり、中止例は、1 mg 群 9.1%（2/22 例）、2 mg 群 4.5%（1/22 例）、4 mg 群 4.3%（1/23 例）、プラセボ群 6.7%（3/45 例）に認められ、中止理由は、有効性欠如（2 mg 群 4.5% [1/22 例]、プラセボ群 4.4% [2/45 例]）、被験者の判断（1 mg 群 4.5% [1/22 例]、プラセボ群 2.2% [1/45 例]）、有害事象（1 mg 群 4.5% [1/22 例]、4 mg 群 4.3% [1/23 例]）であった。

有効性について、投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 9 のとおり、プラセボ群と 2 mg 群及びプラセボ群と 4 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 2 mg 群及び 4 mg 群の優越性が検証された。一方、プラセボ群と 1 mg 群との対比較においては、仮説検定の多重性を調整した下で、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差は認められなかった。また、日本人部分集団における成績は表 9 のとおりであった。

表 9 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
全体集団	投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	8.8 (11/125)	10.6 (13/123)	13.8 (17/123)	4.5 (11/244)
	プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{a)c)}	4.3 [-0.8, 10.9] —	6.1 [0.6, 13.0] 0.041	9.3 [3.3, 16.8] 0.002	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	12.8 (16/125)	17.9 (22/123)	21.1 (26/123)	6.1 (15/244)
	プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{b)c)}	6.7 [0.6, 14.0] —	11.7 [4.9, 19.8] 0.041	15.0 [7.7, 23.4] 0.002	
日本人 部分集団	投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	4.5 (1/22)	0 (0/22)	4.3 (1/23)	0 (0/45)
	プラセボ群との差 [95%CI]	4.5 [-4.2, 21.8]	0.0 [0.0, 0.0]	4.3 [-4.3, 21.0]	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	9.1 (2/22)	0 (0/22)	13.0 (3/23)	0 (0/45)
	プラセボ群との差 [95%CI]	9.1 [-1.2, 27.8]	0.0 [0.0, 0.0]	13.0 [1.5, 32.1]	

%（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（詳細は 10 項参照）。

有害事象は、1 mg 群 53.2%（66/124 例）、2 mg 群 57.7%（71/123 例）、4 mg 群 53.7%（66/123 例）、プラセボ群 56.1%（137/244 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、1 mg 群 7.3% (9/124 例)、2 mg 群 2.4% (3/123 例)、4 mg 群 0.8% (1/123 例)、プラセボ群 3.7% (9/244 例) に認められ、1 mg 群 4 例 (リンパ節症/ヘルペス性状湿疹、扁桃周囲炎、薬疹、血管浮腫)、2 mg 群 1 例 (アトピー性皮膚炎)、4 mg 群 1 例 (扁桃炎)、プラセボ群 2 例 (ヘルペス性状湿疹 2 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、1 mg 群 5.6% (7/124 例)、2 mg 群 2.4% (3/123 例)、4 mg 群 1.6% (2/123 例)、プラセボ群 0.8% (2/244 例) に認められた。

副作用は、1 mg 群 22.6% (28/124 例)、2 mg 群 17.1% (21/123 例)、4 mg 群 21.1% (26/123 例)、プラセボ群 12.7% (31/244 例) に認められた。

表 10 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	1 mg 群 (124 例)	2 mg 群 (123 例)	4 mg 群 (123 例)	プラセボ群 (244 例)	事象名	1 mg 群 (124 例)	2 mg 群 (123 例)	4 mg 群 (123 例)	プラセボ群 (244 例)
頭痛	6 (4.8)	9 (7.3)	11 (8.9)	5 (2.0)	高血圧	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (2.5)
上咽頭炎	13 (10.5)	16 (13.0)	10 (8.1)	30 (12.3)	悪心	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (2.0)
血中 CPK 増加	4 (3.2)	1 (0.8)	7 (5.7)	1 (0.4)	発熱	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (3.3)
上気道感染	6 (4.8)	5 (4.1)	4 (3.3)	5 (2.0)	浮動性めまい	0	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (2.9)
上腹部痛	3 (2.4)	4 (3.3)	4 (3.3)	7 (2.9)	口腔ヘルペス	1 (0.8)	0	1 (0.8)	6 (2.5)
単純ヘルペス	2 (1.6)	7 (5.7)	3 (2.4)	2 (0.8)	そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	5 (2.0)
下痢	2 (1.6)	3 (2.4)	3 (2.4)	4 (1.6)	細菌重複感染	0	3 (2.4)	0	1 (0.4)
腹痛	0	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (1.2)	アレルギー性 結膜炎	3 (2.4)	1 (0.8)	0	1 (0.4)
AST 増加	1 (0.8)	0	3 (2.4)	0	四肢痛	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0
毛包炎	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	7 (2.9)	血管浮腫	3 (2.4)	0	0	1 (0.4)
咽頭炎	0	2 (1.6)	2 (1.6)	5 (2.0)	月経困難症 ^{a)}	1 (2.3)	0	0	2 (2.2)
皮膚感染	3 (2.4)	0	2 (1.6)	1 (0.4)	例数 (%)				

a) 女性被験者数を母数として算出 (1 mg 群 44 例、2 mg 群 58 例、4 mg 群 41 例、プラセボ群 90 例)

日本人部分集団における有害事象は、1 mg 群 63.6% (14/22 例)、2 mg 群 63.6% (14/22 例)、4 mg 群 52.2% (12/23 例)、プラセボ群 60.0% (27/45 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、1 mg 群 4.5% (1/22 例)、4 mg 群 4.3% (1/23 例)、プラセボ群 6.7% (3/45 例) に認められ、4 mg 群 1 例 (扁桃炎) 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、1 mg 群 4.5% (1/22 例)、4 mg 群 4.3% (1/23 例) に認められた。

副作用は、1 mg 群 22.7% (5/22 例)、2 mg 群 9.1% (2/22 例)、4 mg 群 26.1% (6/23 例)、プラセボ群 17.8% (8/45 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	1 mg 群 (22 例)	2 mg 群 (22 例)	4 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (45 例)	事象名	1 mg 群 (22 例)	2 mg 群 (22 例)	4 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (45 例)
上咽頭炎	5 (22.7)	6 (27.3)	6 (26.1)	8 (17.8)	せつ	2 (9.1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	2 (8.7)	0	挫傷	2 (9.1)	0	0	0
頭痛	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.3)	1 (2.2)	毛包炎	1 (4.5)	0	0	2 (4.4)
血中 CPK 増加	2 (9.1)	0	1 (4.3)	0	下痢	0	0	0	2 (4.4)
咽頭炎	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	胃炎	0	0	0	2 (4.4)
ざ瘡	2 (9.1)	0	0	1 (2.2)	アトピー性皮膚炎	0	0	0	2 (4.4)

例数 (%)

7.2.3 中等症から重症の AD 患者を対象とした国際共同試験 (TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1.4: I4V-MC-JAIY/BREEZE-AD7 試験 [2018 年 11 月～2019 年 8 月])

Moderate potency⁴⁾以上の TCS で効果不十分な中等症から重症の AD 患者⁸⁾ (目標例数 300 例 [各群 100 例]) を対象に、TCS 併用下におけ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、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 mg⁶⁾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。AD に対する併用治療について、全身性治療薬はベースラインの 4 週間前から、保湿外用薬を除く外用治療薬は 2 週間前から中止することとされ、保湿外用薬は 14 日以上前から使用を開始し、試験期間を通じて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⁹⁾、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¹⁰⁾が許容された。

ベースラインの IGA スコア (3、4) 及び地域 (欧州、日本、その他の地域) を層別因子として無作為化された 329 例 (2 mg 群 109 例、4 mg 群 111 例、プラセボ群 109 例) が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者から、治験薬が 1 回以上投与され、かつベースライン後の最初の来院で「追跡不能」を理由として中止されなかったプラセボ群 1 例を除く 328 例 (2 mg 群 109 例、4 mg 群 111 例、プラセボ群 108 例) が安全性解析対象集団とされた。

中止例は、2 mg 群 8.3% (9/109 例)、4 mg 群 3.6% (4/111 例)、プラセボ群 6.4% (7/109 例) に認められ、主な中止理由は、被験者の判断 (2 mg 群 4.6% [5/109 例]、4 mg 群 0.9% [1/111 例]、プラセボ群 2.8% [3/109 例])、有効性欠如 (2 mg 群 2.8% [3/109 例]、4 mg 群 0% [0/111 例]、プラセボ群 1.8% [2/109 例])、有害事象 (2 mg 群 0.9% [1/109 例]、4 mg 群 2.7% [3/111 例]、プラセボ群 0% [0/109 例]) であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 63 例 (2 mg 群 20 例、4 mg 群 22 例、プラセボ群 21 例) であり、中止例は、2 mg 群 0% (0/20 例)、4 mg 群 9.1% (2/22 例、いずれも理由は有害事象)、プラセボ群 0% (0/21 例) に認められた。

有効性について、投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 12 のとおり、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。一方、プラセボ群と 2 mg 群との対比較においては、仮説検定の多重性を調整した下で、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差は認められなかった。また、日本人部分集団における成績は表 12 のとおりであった。

⁸⁾ ①12 カ月以上前に米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき AD と診断され、②EASI スコア 16 以上、③IGA スコア 3 以上、④病変が BSA の 10%以上、⑤6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある、をいずれも満たす 18 歳以上の AD 患者。なお、TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS (必要に応じて 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。

⁹⁾ 皮膚炎の活動性が高い部位に対してトリムシロン 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ウム～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～ミディウ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、トリムシロン 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。

¹⁰⁾ High potency 以上の TCS より開始し、十分に反応しない場合は全身性治療薬 (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、全身性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。

表 12 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
全体集団	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]	9.2 [-1.4, 19.5]	16.0 [4.9, 26.6]	
	調整 p 値 ^{a)}	0.083	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)
日本人部分集団	プラセボ群との差 [95%CI]	20.2 [7.7, 31.8]	24.8 [12.2, 36.3]	
	調整 p 値 ^{b)}	—	0.005	
	投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	15.0 (3/20)	9.1 (2/22)	9.5 (2/21)
	プラセボ群との差 [95%CI]	5.5 [-16.2, 27.6]	-0.4 [-20.9, 19.5]	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	55.0 (11/20)	22.7 (5/22)	19.0 (4/21)
	プラセボ群との差 [95%CI]	36.0 [6.4, 58.3]	3.7 [-20.8, 27.3]	

% (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 (詳細は 10 項参照)。

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 13 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 13 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)

日本人部分集団における有害事象は、2 mg 群 35.0% (7/20 例)、4 mg 群 59.1% (13/22 例)、プラセボ群 23.8% (5/21 例) に認められ、主な事象は表 14 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、4 mg 群 4.5% (1/22 例、白内障) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、4 mg 群 9.1% (2/22 例) に認められた。

副作用は、2 mg 群 10.0% (2/20 例)、4 mg 群 18.2% (4/22 例)、プラセボ群 4.8% (1/21 例) に認められ

た。

表 14 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	2 mg 群 (20 例)	4 mg 群 (22 例)	プラセボ群 (21 例)
上咽頭炎	1 (5.0)	3 (13.6)	2 (9.5)
毛包炎	1 (5.0)	2 (9.1)	0
中毒性皮疹	0	2 (9.1)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	2 (9.5)

例数 (%)

7.2.4 中等症から重症の AD 患者を対象とした国際共同試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1.6 : I4V-MC-JAIN/BREEZE-AD4 試験〔2018 年 5 月～継続中（2020 年 12 月データカットオフ）〕、参考資料）

Moderate potency⁴⁾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¹¹⁾（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 併用下におけ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、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 mg⁶⁾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。AD に対する併用治療について、全身性治療薬はベースラインの 4 週間前から、生物製剤は半減期の 5 倍前から、保湿外用薬を除く外用治療薬は 2 週間前から中止することとされ、保湿外用薬は 14 日以上前から使用を開始し、試験期間を通じて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⁹⁾、耐え難い症状が発現した場合には、救済治療¹²⁾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 mg⁶⁾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 IGA スコア (3、4) 及び地域を層別因子として無作為化された 463 例 (1 mg 群 93 例、2 mg 群 185 例、4 mg 群 92 例、プラセボ群 93 例) 全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与され、かつベースライン後の最初の来院で「追跡不能」を理由として中止されなかった 2 mg 群 1 例を除く 462 例 (1 mg 群 93 例、2 mg 群 184 例、4 mg 群 92 例、プラセボ群 93 例) が安全性解析対象集団とされた。

投与 16 週時までの中止例は、1 mg 群 14.0% (13/93 例)、2 mg 群 6.5% (12/185 例)、4 mg 群 7.6% (7/92

¹¹⁾ ①12 カ月以上前に米国皮膚科学会によるガイドラインに基づき AD と診断され、②EASI スコア 16 以上、③IGA スコア 3 以上、④病変が BSA の 10%以上、⑤6 カ月以内に TCS で効果不十分である旨の記録がある、⑥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、をいずれも満たす 18 歳以上の AD 患者。なお、TCS で効果不十分とは、Moderate potency 以上の TCS 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）できないことと定義された。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。

¹²⁾ 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性治療薬（既存の全身性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、全身性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。

例)、プラセボ群 22.6% (21/93 例) に認められ、主な中止理由は、有効性欠如 (1 mg 群 10.8% [10/93 例]、2 mg 群 3.8% [7/185 例]、4 mg 群 6.5% [6/92 例]、プラセボ群 17.2% [16/93 例])、有害事象 (1 mg 群 0% [0/93 例]、2 mg 群 1.6% [3/185 例]、4 mg 群 1.1% [1/92 例]、プラセボ群 1.1% [1/93 例]) であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 79 例 (1 mg 群 16 例、2 mg 群 32 例、4 mg 群 16 例、プラセボ群 15 例) であり、投与 16 週時までの中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目¹³⁾である投与 16 週時における EASI-75 達成率、及び副次評価項目である投与 16 週時における IGA(0/1)達成率は表 15 のとおりであり、主要評価項目について、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。一方、プラセボ群と 2 mg 群との対比較及びプラセボ群と 1mg 群との対比較において、仮説検定の多重性を調整した下で、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なかった。また、日本人部分集団における成績は表 15 のとおりであった。

表 15 有効性の成績 (ITT 集団、NRI)

		1 mg 群	2 mg 群	4 mg 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	12.9 (12/93)	15.1 (28/185)	21.7 (20/92)	9.7 (9/93)
	プラセボ群との差 [95%CI]	3.2 [-6.2, 12.7]	5.5 [-3.4, 12.9]	12.1 [1.5, 22.5]	
	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	
日本人 部分集団	投与 16 週時における IGA(0/1)達成率	12.5 (2/16)	18.8 (6/32)	18.8 (3/16)	0 (0/15)
	プラセボ群との差 [95%CI]	12.5 [-9.8, 36.0]	18.8 [-3.9, 35.3]	18.8 [-5.0, 43.0]	
	投与 16 週時における EASI-75 達成率	18.8 (3/16)	31.3 (10/32)	43.8 (7/16)	6.7 (1/15)
	プラセボ群との差 [95%CI]	12.1 [-14.1, 37.0]	24.6 [-2.1, 42.7]	37.1 [6.1, 60.8]	

% (例数)、※：主要評価項目

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 (詳細は 10 項参照)。

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 16 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。

¹³⁾ 試験開始時の主要評価項目は、投与 16 週時における IGA(0/1)達成率及び EASI-75 達成率 (本邦)、投与 16 週時における IGA(0/1)達成率 (本邦以外) とされたが、試験開始後に、AD 患者を対象とした本剤の臨床試験成績を踏まえ、盲検下において、いずれの地域の主要評価項目も投与 16 週時における EASI-75 達成率に変更された。

表 16 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 (%)				

投与 16 週時までの日本人部分集団における有害事象は、1 mg 群 31.3% (5/16 例)、2 mg 群 40.6% (13/32 例)、4 mg 群 56.3% (9/16 例)、プラセボ群 33.3% (5/15 例) に認められ、主な事象は表 17 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 6.3% (1/16 例、椎間板変性症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、1 mg 群 18.8% (3/16 例)、2 mg 群 9.4% (3/32 例)、4 mg 群 6.3% (1/16 例)、プラセボ群 6.7% (1/15 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 2 例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、日本人部分集団）

事象名	1 mg 群 (16 例)	2 mg 群 (32 例)	4 mg 群 (16 例)	プラセボ群 (15 例)
上咽頭炎	0	5 (15.6)	6 (37.5)	2 (13.3)
毛包炎	2 (12.5)	2 (6.3)	0	1 (6.7)
腹痛	0	2 (6.3)	0	0
口腔ヘルペス	0	2 (6.3)	0	0
外耳炎	0	2 (6.3)	0	0

例数 (%)

7.2.5 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.1.5.1～2：I4V-MC-JAHN／BREEZE-AD3 試験〔2018 年 3 月～継続中（2020 年 12 月データカットオフ）〕）

BREEZE-AD1 試験、BREEZE-AD2 試験又は BREEZE-AD7 試験を完了した AD 患者（目標例数 1,425 例）を対象に、本剤の長期投与時における有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ドイツ、ポーランド等、19 の国又は地域で実施された。また、本試験の追加コホートとして、先行する 3 試験に参加していない AD 患者⁵⁾（目標例数 250 例）を対象とした非盲検投与群が設定された（本邦からは不参加）。

本試験は 2 期（投与 52 週まで：Part 1、投与 52～200 週：Part 2）から構成され（図 3）、Part 1 の用法・用量は、先行試験の投与 16 週（最終来院）時の IGA スコア等に基づき、本剤 1 mg、2 mg、4 mg⁶⁾又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定され、追加コホートの被験者では本剤 2 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。Part 2 の用法・用量（追加コホートの被験者を含む）は、Part 1 で本剤 2 mg

又は 4 mg⁶⁾が投与され、投与 52 週時に中止及び減量のサブスタディへの移行基準¹⁴⁾を満たした被験者は、無作為化され、本剤 1 mg、2 mg、4 mg⁶⁾又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定され、それ以外の被験者は Part 1 の用法・用量を継続することと設定された。また、サブスタディに移行した被験者では、IGA スコアが 3 以上となった場合に、Part 1 における用法・用量で本剤を投与することと設定された。投与期間を通じて保湿外用薬を併用することとされ、医師の判断により TCS の併用¹⁵⁾も可能とされた。

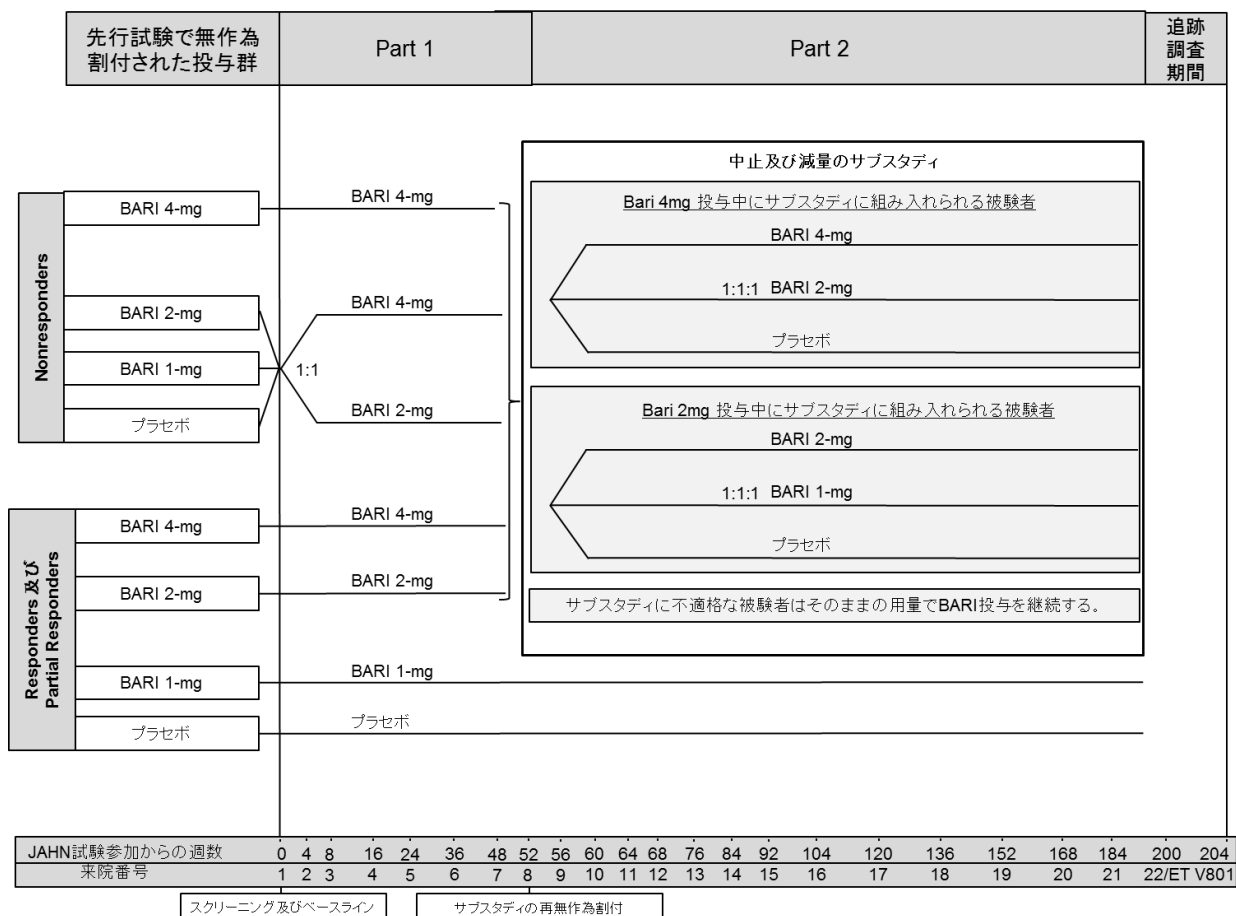


図3 BREEZE-AD3 試験の試験デザイン

Responder : IGA スコアが 0 又は 1、かつ先行試験で救済治療を受けていない被験者

Partial responder : IGA スコアが 2、かつ先行試験で救済治療を受けていない被験者

Non-responder : IGA スコアが 3 若しくは 4、又は先行試験で救済治療を受けた被験者

先行試験から移行した1,373例¹⁶⁾（1 mg群45例、2 mg群512例〔先行試験でResponder/Partial responder : 107例、先行試験でNon-responder : 405例〕、4 mg群730例〔先行試験でResponder/Partial responder : 133例、先行試験でNon-responder : 597例〕、プラセボ群86例）の全例で治験薬が1回以上投与されmITT集団とされ、mITT集団が有効性解析対象集団とされた。追加コホートも含め治験薬が1回以上投与された1,620例（〔先行試験からの被験者 : 1,373例、追加コホートの被験者 : 247例〕、〔1 mg群45例、2 mg群759例、4 mg

¹⁴⁾ ①投与 52 週時に IGA スコアが 2 以下、②14 日以内に High potency 以上の TCS の使用歴がない、③治験薬の投与中断中でない、をすべて満たす被験者はサブスタディに参加することとされた。

¹⁵⁾ トリアムシノロン 0.1%クリーム、ヒドロコルチゾン 2.5%軟膏又はこれらと同程度の効力の TCS より開始し（必要な部位に限定した TCI の使用も許容）、7 日間以上継続しても十分に反応しない場合には、より高い効力の TCS による治療が可能とされた。

¹⁶⁾ BREEZE-AD1 試験 : 541 例、BREEZE-AD2 試験 : 540 例、BREEZE-AD7 試験 : 292 例

群730例、プラセボ群86例))が安全性解析対象集団とされた。

Part 1におけるmITT集団の中止例は、1 mg群26.7% (12/45例)、2 mg群27.9% (143/512例)、4 mg群29.2% (213/730例)、プラセボ群15.1% (13/86例)に認められ、主な中止理由は、有効性欠如 (1 mg群13.3% [6/45例]、2 mg群17.6% [90/512例]、4 mg群19.9% [145/730例]、プラセボ群3.5% [3/86例])、被験者の判断 (1 mg群8.9% [4/45例]、2 mg群8.0% [41/512例]、4 mg群5.3% [39/730例]、プラセボ群7.0% [6/86例])であった。

mITT 集団のうち日本人部分集団は 244 例 (1 mg 群 3 例、2 mg 群 89 例、4 mg 群 141 例、プラセボ 11 例)であり、Part 1 における中止例は、2 mg 群 16.9% (15/89 例)、4 mg 群 12.1% (17/141 例)、プラセボ群 18.2% (2/11 例)に認められ、主な中止理由は、被験者の判断 (2 mg 群 9.0% [8/89 例]、4 mg 群 4.3% [6/141 例]、プラセボ群 9.1% [1/11 例])、有効性欠如 (2 mg 群 5.6% [5/89 例]、4 mg 群 2.1% [3/141 例])、有害事象 (2 mg 群 1.1% [1/89 例]、4 mg 群 5.0% [7/141 例])であった。

Part 1 における有害事象は、1 mg 群 57.8% (26/45 例)、2 mg 群 61.0% (463/759 例)、4 mg 群 64.1% (468/730 例)、プラセボ群 45.3% (39/86 例)に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

死亡は、4 mg 群 1 例 (胃腸出血)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、1 mg 群 2.2% (1/45 例)、2 mg 群 4.1% (31/759 例)、4 mg 群 4.8% (35/730 例)、プラセボ群 4.7% (4/86 例)に認められ、2 mg 群 7 例 (アトピー性皮膚炎 3 例、ヘルペス性状湿疹 2 例、肺炎/肝不全/腎不全/脾不全、心筋炎)、4 mg 群 17 例 (アトピー性皮膚炎 3 例、ヘルペス性状湿疹 3 例、蜂巣炎、アトピー性皮膚炎 4 件/皮膚細菌感染 2 件/細菌重複感染/血栓性静脈炎、ヘルペス性状湿疹/ブドウ球菌皮膚感染/ブドウ球菌性菌血症/血栓性静脈炎、憩室炎/大腸炎、細菌重複感染、血管炎、未分化大細胞型リンパ腫・T細胞およびヌル細胞型、腰筋膿瘍、ヘルペス性状湿疹/丹毒、肺塞栓症、心室性期外収縮/洞性頻脈)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 2.4% (18/759 例)、4 mg 群 3.3% (24/730 例)に認められた。

副作用は、1 mg 群 6.7% (3/45 例)、2mg 群 17.3% (131/759 例)、4 mg 群 20.3% (148/730 例)、プラセボ群 7.0% (6/86 例)に認められた。

表 18 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (Part 1、安全性解析対象集団)

事象名	1 mg 群 (45 例)	2 mg 群 (759 例)	4 mg 群 (730 例)	プラセボ群 (86 例)	事象名	1 mg 群 (45 例)	2 mg 群 (759 例)	4 mg 群 (730 例)	プラセボ群 (86 例)
上咽頭炎	9 (20.0)	96 (12.6)	114 (15.6)	8 (9.3)	頭痛	1 (2.2)	44 (5.8)	19 (2.6)	6 (7.0)
上気道感染	0	36 (4.7)	39 (5.3)	1 (1.2)	胃腸炎	2 (4.4)	13 (1.7)	16 (2.2)	0
口腔ヘルペス	0	32 (4.2)	36 (4.9)	2 (2.3)	発熱	2 (4.4)	12 (1.6)	15 (2.1)	0
単純ヘルペス	1 (2.2)	18 (2.4)	31 (4.2)	2 (2.3)	咽頭炎	0	18 (2.4)	14 (1.9)	3 (3.5)
気管支炎	0	6 (0.8)	24 (3.3)	1 (1.2)	咳嗽	2 (4.4)	9 (1.2)	10 (1.4)	0
インフルエンザ	0	30 (4.0)	20 (2.7)	2 (2.3)	膀胱炎	2 (4.4)	3 (0.4)	8 (1.1)	0

例数 (%)

日本人部分集団の Part 1 における有害事象は、1 mg 群 66.7% (2/3 例)、2 mg 群 66.3% (59/89 例)、4 mg 群 66.7% (94/141 例)、プラセボ群 27.3% (3/11 例)に認められ、主な事象は表 19 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 1.1% (1/89 例)、4 mg 群 2.1% (3/141 例)、プラセボ群 9.1% (1/11 例)に認められ、4 mg 群 2 例 (蜂巣炎、腰筋膿瘍)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 3.5% (5/141 例)に認められた。

副作用は、2 mg 群 19.1% (17/89 例)、4 mg 群 22.0% (31/141 例)、プラセボ群 9.1% (1/11 例)に認め

られた。

表 19 2 mg 群又は 4 mg 群で 3%以上認められた有害事象 (Part 1、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	1 mg 群 (3 例)	2 mg 群 (89 例)	4 mg 群 (141 例)	プラセボ群 (11 例)	事象名	1 mg 群 (3 例)	2 mg 群 (89 例)	4 mg 群 (141 例)	プラセボ群 (11 例)
上咽頭炎	0	17 (19.1)	31 (22.0)	1 (9.1)	不眠症	0	3 (3.4)	3 (2.1)	0
インフルエンザ	0	3 (3.4)	7 (5.0)	0	ALT 増加	0	3 (3.4)	3 (2.1)	0
単純ヘルペス	0	3 (3.4)	7 (5.0)	0	AST 増加	0	3 (3.4)	2 (1.4)	0
皮膚乳頭腫	0	2 (2.2)	6 (4.3)	0	頭痛	0	3 (3.4)	1 (0.7)	0
毛包炎	0	9 (10.1)	5 (3.5)	1 (9.1)	咽頭炎	0	5 (5.6)	0	0
ざ瘡	1 (33.3)	5 (5.6)	5 (3.5)	0	月経困難症 ^{a)}	—	1 (3.7)	0	0
汗疹	0	3 (3.4)	3 (2.1)	0	例数 (%)				

1 mg 群及びプラセボ群では、2 例以上発現した有害事象は認められなかった。

a) 女性被験者を母数として算出 (1 mg 群なし、2 mg 群 27 例、4 mg 群 33 例、プラセボ群 3 例)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内外の AD 診療ガイドラインにおいて、AD の診断基準及び治療アルゴリズムは同様であることから、本邦と海外で AD の診断及び治療体系に本質的な違いはないものとする (アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 [日皮会誌 2018; 128: 2431-2502]、J Am Acad Dermatol 2014; 71: 116-132、J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 850-878)。また、健康被験者及び RA 患者を対象とした臨床試験の成績等より、本薬の薬物動態について、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は認められていない (平成 29 年 5 月 19 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書)。

以上より、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 AD 患者の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

国際共同第Ⅲ相試験で検討する「対象患者」、「有効性評価項目」、「用法・用量」及び「併用薬」については、以下のように設定することとした。

● 対象患者

AD の薬物療法の基本は抗炎症外用薬であり、保湿外用薬の継続的な使用の下、皮疹の重症度に見合ったランクの TCS を適切に選択し (必要に応じて TCI を追加)、必要な量を必要な期間、的確に使用することが重要とされている。これらの治療で効果不十分な患者に対しては全身治療が考慮され、経口シクロスポリンの間歇投与やデュピルマブの投与、急性増悪期や重症又は最重症例の寛解導入には経口ステロイド薬の使用も考慮される (アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 [日皮会誌 2018; 128: 2431-2502])。

このような治療体系を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験 (BREEZE-AD1、-AD2、-AD7、-AD4 試験) では、既存の外用治療に対して効果不十分 (Moderate potency⁴⁾以上の TCS [必要に応じて TCI を追加] を 4 週間以上使用しても疾患をコントロールできない) であり、一定の疾患活動性 (IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占める AD 病変の割合が 10%以上の全てを満たす) を有する全身治療が必要な中等症から重症の AD 患者を対象とした。また、BREEZE-AD1 及び -AD2 試験では、これに加えて、安全性上の理由等から TCS が推奨されない (治療によるベネフィットを上回る副作用 [皮膚萎縮、アレルギー反応、全身的影響等] の既往がある) 患者も対象とし、BREEZE-AD4 試験では、より重症度の高

い患者における有効性及び安全性を検討するため、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ことも要件とした。

● 有効性評価項目

AD 治療の目標は、AD の徴候及び症状の軽減であることから、国際共同第Ⅲ相試験では、医師が皮膚病変を全般的に評価する IGA スコア、及び医師が皮膚病変の重症度、面積等を部位毎にスコア化して評価する EASI スコアの両者を主要評価項目として設定した。また、AD の重要な自覚症状であるそう痒に対する評価指標として、AD 患者における包括的なゆみの重症度評価尺度とされているそう痒 NRS スコアを副次評価項目として設定した。

● 用法・用量

既存治療で効果不十分な中等症から重症の AD 患者を対象に、TCS 併用下での本剤 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅱ相試験（7.1.1 参照）において、主要評価項目である投与 16 週時における EASI-50 達成率は、プラセボ群と比較して 4 mg 群で統計学的に有意な差が認められた。2 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかったものの、プラセボ群を上回る成績が得られた。また、いずれの用量でも IGA 等の副次評価項目において一定の有効性を示唆する成績が得られたことから、第Ⅲ相試験において検討する用法・用量を、2 mg 及び 4 mg の 1 日 1 回投与とした。さらに、本剤の最小有効量を確認するため、BREEZE-AD1 及び-AD2 試験では、より低用量の 1 mg 1 日 1 回の用法・用量を設定した。

なお、本薬の曝露量は腎機能の低下とともに増加することから（6.2.1 参照）、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する AD 患者に 4 mg を投与した際の曝露量を超えることのないよう、中等度の腎機能障害を有する AD 患者が 4 mg 群に割り付けられた場合には、2 mg を投与することとした。

● 併用薬

AD の治療では、皮膚バリア機能の改善や維持を目的とした保湿外用薬の継続使用が基本とされていることから、基礎治療として保湿外用薬を使用する計画とした。

抗炎症外用薬については、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討した BREEZE-AD1 及び-AD2 試験では、ベースラインの 2 週間前から TCS 及び TCI の併用を禁止したが、耐え難い症状が発現した場合には、救済治療を可能とした。また、AD の治療体系を踏まえると、日常診療において本剤は TCS との併用が想定されることから、BREEZE-AD7 及び-AD4 試験では本剤の有効性及び安全性を TCS 併用下で検討することとし、ベースラインの 2 週間前から TCS 及び TCI の併用を禁止した後、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 TCS 治療を中止することとした。

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の AD 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。本邦においては、保湿外用薬及び抗炎症外用薬の併用が AD の標準療法として実施されていることから、以下の項では、TCS 併用下における本剤の有効性及び安全性を検討した BREEZE-AD7 及び-AD4 試験成績を中心に有効性の検討を行うこととした。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

Moderate potency⁴⁾以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない AD 患者を対象に本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した BREEZE-AD1 及び-AD2 試験では、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 達成率について、プラセボ群と 2 mg 群及び 4 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 2 mg 群及び 4 mg 群の優越性が検証された（表 6 及び表 9）。

Moderate potency⁴⁾以上の TCS で効果不十分な AD 患者を対象に TCS 併用下における本剤の有効性及び安全性を検討した BREEZE-AD7 試験では、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 達成率について、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 12）。

Moderate potency⁴⁾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 AD 患者を対象に TCS 併用下における本剤の有効性及び安全性を検討した BREEZE-AD4 試験では、主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率について、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 15）。

BREEZE-AD7及び-AD4試験の主な有効性評価項目の成績は表20のとおりであり、主要評価項目の評価時点（投与16週時）までは、いずれの試験及び評価項目についても4 mg群で一貫してプラセボ群を上回る傾向が認められた。2 mg群については、効果の大きさや効果発現時期の点で4 mg群には及ばないものの、大部分の評価項目でプラセボ群を上回る傾向が認められた。投与16週時以降は、各評価項目の達成率が本剤群で低下する一方、プラセボ群では増加したことから、プラセボ群との群間差は小さくなる傾向が認められたが、EASIスコアのベースラインからの変化率を指標とした場合には、投与期間を通じて本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた（図4）。

表 20 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、全体集団)

	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	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 $\geq$ 4 点 改善達成率	2 週	23.7 (23/97)	33.0 (33/100)	15.4 (16/104)	14.1 (11/78)	13.9 (23/166)	22.4 (17/76)	4.7 (4/85)
	4 週	34.0 (33/97)	52.0 (52/100)	10.6 (11/104)	19.2 (15/78)	24.1 (40/166)	40.8 (31/76)	8.2 (7/85)
	8 週	30.9 (30/97)	47.0 (47/100)	15.4 (16/104)	17.9 (14/78)	23.5 (39/166)	42.1 (32/76)	8.2 (7/85)
	16 週	38.1 (37/97)	44.0 (44/100)	20.2 (21/104)	23.1 (18/78)	22.9 (38/166)	38.2 (29/76)	8.2 (7/85)
	32 週	—	40.7 (37/91) ^{a)}	—	20.5 (16/78)	16.3 (27/166)	22.1 (17/77)	12.9 (11/85)
	52 週	—	—	—	23.1 (18/78)	12.0 (20/166)	16.9 (13/77)	12.9 (11/85)

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

a) BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験に移行した被験者の成績 (BREEZE-AD3 試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

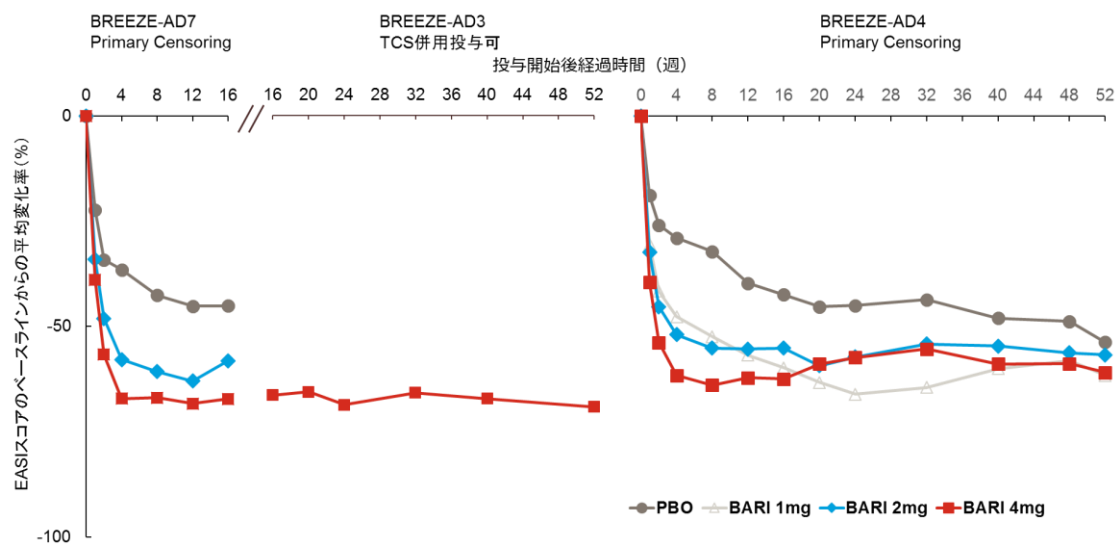


図 4 EASI スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均値の推移 (全体集団、MMRM)

左：BREEZE-AD7 試験 (BREEZE-AD3 試験移行後を含む)、右：BREEZE-AD4 試験

日本人部分集団における BREEZE-AD7 及び-AD4 試験の主な有効性評価項目の成績は、表 21 及び図 5 のとおりであった。BREEZE-AD7 試験では、達成率を指標とした評価項目において、4 mg 群の成績は全体集団と異なり、プラセボ群と同程度の成績であったが、2 mg 群の成績及び EASI スコアのベースライ

ンからの変化率については、全体集団と同様又は類似した傾向が認められた。BREEZE-AD4 試験では、いずれの評価項目及び用量についても全体集団と同様の傾向が認められた。

表 21 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)
	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)
	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)
	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)
	32 週	—	11.8 (2/17) ^{a)}	—	12.5 (2/16)	6.3 (2/32)	12.5 (2/16)
	52 週	—	11.8 (2/17) ^{a)}	—	0 (0/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)
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)
	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)
	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)
	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)
	32 週	—	35.3 (6/17) ^{a)}	—	25.0 (4/16)	34.4 (11/32)	31.3 (5/16)
	52 週	—	17.6 (3/17) ^{a)}	—	18.8 (3/16)	12.5 (4/32)	18.8 (3/16)
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)
	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)
	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)
	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)
	32 週	—	58.8 (10/17) ^{a)}	—	37.5 (6/16)	59.4 (19/32)	37.5 (6/16)
	52 週	—	52.9 (9/17) ^{a)}	—	31.3 (5/16)	37.5 (12/32)	18.8 (3/16)
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)
	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)
	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)
	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)
	32 週	—	5.9 (1/17) ^{a)}	—	12.5 (2/16)	3.1 (1/32)	18.8 (3/16)
	52 週	—	5.9 (1/17) ^{a)}	—	6.3 (1/16)	3.1 (1/32)	12.5 (2/16)
そう痒 NRS $\geq$ 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)
	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)
	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)
	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)
	32 週	—	13.3 (2/15) ^{a)}	—	13.3 (2/15)	28.6 (8/28)	8.3 (1/12)
	52 週	—	—	—	20.0 (3/15)	14.3 (4/28)	8.3 (1/12)

% (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 BREEZE-AD3 試験に移行した被験者の成績 (BREEZE-AD3 試験の投与 16 及び 36 週時の成績)

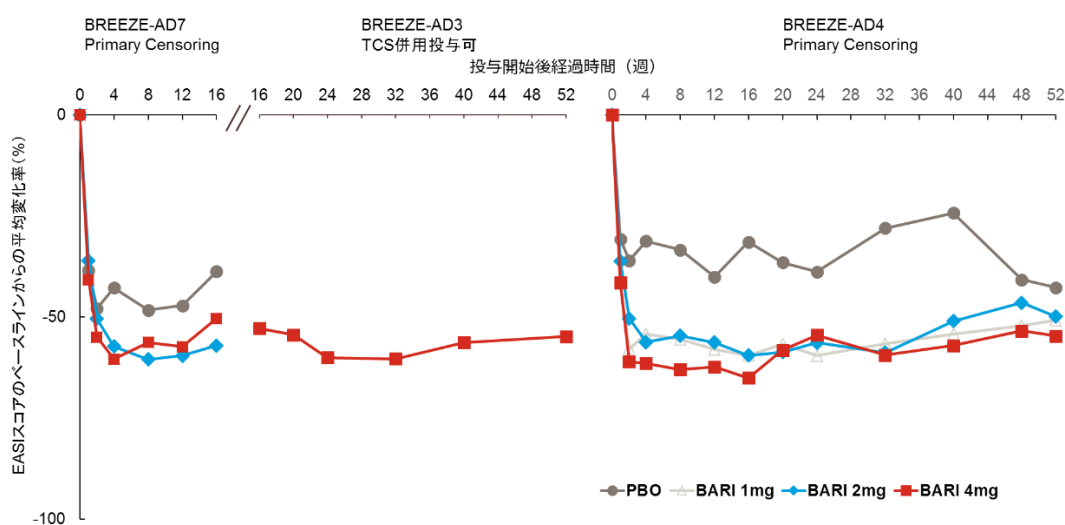


図 5 EASI スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均値の推移 (日本人部分集団、MMRM)
左: BREEZE-AD7 試験 (BREEZE-AD3 試験移行後を含む)、右: BREEZE-AD4 試験

申請者は、BREEZE-AD7 試験において、全体集団と日本人部分集団で 4 mg 群の成績に異なる傾向が認められた原因について以下のように考察している。

BREEZE-AD7 試験では、日本人部分集団の例数が各群 20 例程度と限られていることが原因と考える。また、表 22 のとおり、全体集団と比べて日本人部分集団におけるベースラインの BSA が大きかったことや、投与群間における TCS 使用量の差異が大きかったこと等が成績に影響した可能性も考えられる。

表 22 BREEZE-AD7 試験における被験者の背景 (ITT 集団)

	全体集団			日本人部分集団		
	2 mg 群 (109 例)	4 mg 群 (111 例)	プラセボ群 (109 例)	2 mg 群 (20 例)	4 mg 群 (22 例)	プラセボ群 (21 例)
ベースライン時の疾患活動性						
IGA スコア 4 の割合	45.9 (50/109)	45.0 (50/111)	44.4 (48/108)	45.0 (9/20)	40.9 (9/22)	42.9 (9/21)
EASI スコア	29.3±11.9	30.9±12.6	28.5±12.3	30.8±9.8	33.8±11.3	37.1±14.9
BSA	50.6±21.6	52.1±23.3	48.1±24.4	59.7±18.5	62.8±19.2	67.8±18.7
16 週時までの治験依頼者から提供した moderate potency の TCS 使用量 (g)						
TCS 使用量	162±166	137±132	225±258	266±218	158±120	406±359

% (例数) 又は平均値±標準偏差

また、申請者は、本剤投与により一定の有効性が得られた患者に対する有効性について、以下のように説明している。

BREEZE-AD3 試験では、Part 1 において本剤 4 又は 2 mg が投与された被験者のうち、Part 1 完了時に一定の有効性が認められた被験者は、Part 2 において盲検下で本剤を同用量で継続、減量 (4 mg→2 mg 又は 2 mg→1 mg) 又は中止するサブスタディに移行した (7.2.5 参照)。なお、サブスタディにおいて AD が悪化 (IGA スコア 3 以上) した場合には、本剤の用量をサブスタディ移行前の用量に戻すこととした。

サブスタディの成績は表 23 のとおりであり、サブスタディ移行前から用量を変更せず、4 mg 又は 2 mg を継続した集団では移行時と同程度の成績が維持された一方で、本剤を中止した集団 (プラセボ群) では中止後 4 週から IGA(0/1)達成率及び EASI-75 達成率の低下が認められた。また、本剤を減量した集団では、4 mg→2 mg 群の EASI-75 達成率に減少傾向が認められたものの、それ以外は概ね移行時と同程度の成績が維持されており、減量後も有効性が維持される患者が一定数存在することが示唆された。本剤を減量又は中止した被験者では、AD の悪化 (IGA スコア 3 以上) 後、サブスタディ移行前の用量に戻すことにより大部分の被験者で IGA スコアが 2 以下 (サブスタディへの移行基準) となり、有効性の回復が認められた。

表 23 BREEZE-AD3 試験のサブスタディにおける有効性の成績 (mITT 集団、NRI)

	サブスタディ 評価時期	Part 1 での用量が 4 mg の被験者			Part 1 での用量が 2 mg の被験者		
		4 mg 群 (継続)	2 mg 群 (減量)	プラセボ群 (中止)	2 mg 群 (継続)	1 mg 群 (減量)	プラセボ群 (中止)
IGA(0/1)達成率	移行時	50.0 (34/68)	49.3 (34/69)	50.0 (34/68)	54.0 (34/63)	54.7 (35/64)	54.7 (35/64)
	4 週	44.8 (30/67)	39.7 (27/68)	20.9 (14/67)	52.5 (31/59)	45.9 (28/61)	29.0 (18/62)
	8 週	44.8 (30/67)	42.6 (29/68)	28.4 (19/67)	48.1 (26/54)	42.1 (24/57)	29.8 (17/57)
	12 週	44.8 (30/67)	41.2 (28/68)	28.4 (19/67)	38.9 (21/54)	45.5 (25/55)	32.7 (18/55)
	16 週	44.8 (30/67)	44.1 (30/68)	25.4 (17/67)	40.7 (22/54)	42.6 (23/54)	29.6 (16/54)
EASI-75 達成率	移行時	82.4 (56/68)	82.6 (57/69)	77.9 (53/68)	82.5 (52/63)	78.1 (50/64)	85.9 (55/64)
	4 週	71.6 (48/67)	63.2 (43/68)	46.3 (31/67)	67.8 (40/59)	65.6 (40/61)	45.2 (28/62)
	8 週	71.6 (48/67)	58.8 (40/68)	41.8 (28/67)	70.4 (38/54)	63.2 (36/57)	45.6 (26/57)
	12 週	76.1 (51/67)	48.5 (33/68)	40.3 (27/67)	68.5 (37/54)	65.5 (36/55)	47.3 (26/55)
	16 週	73.1 (49/67)	47.1 (32/68)	32.8 (22/67)	66.7 (36/54)	68.5 (37/54)	38.9 (21/54)
AD の悪化により Part 1 の用量に変更後 16 週以内に各有効性評価項目を達成した被験者の割合							
		4 mg→4 mg	2mg→4 mg	プラセボ→4mg	2 mg→2 mg	1 mg→2 mg	プラセボ→2mg
IGA(0/1/2)達成率		64.7 (11/17)	86.2 (25/29)	86.5 (32/37)	80.0 (16/20)	62.5 (10/16)	90.0 (27/30)
IGA(0/1)達成率		17.6 (3/17)	27.6 (8/29)	48.6 (18/37)	5.0 (1/20)	37.5 (6/16)	50.0 (15/30)
EASI-75 達成率		64.7 (11/17)	58.6 (17/29)	75.7 (28/37)	65.0 (13/20)	50.0 (8/16)	70.0 (21/30)

% (例数)

以上より、AD 患者における本剤 4 mg の有効性は示されており、また、本剤 2 mg についても、有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

TCS が併用された BREEZE-AD7 及び-AD4 試験では、プラセボ群に対する 4 mg 群の優越性が検証され、その他の有効性評価項目においても 4 mg 群の有効性を支持する成績が得られていることから、AD に対する本剤 4 mg の有効性は示されたと考える。BREEZE-AD7 試験では、4 mg 群の一部の評価項目の成績について、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められたが、日本人部分集団の被験者数が限られていたこと等、当該成績が偶発的であった可能性があるとの申請者の考察は理解できる。また BREEZE-AD7 試験における日本人部分集団の成績においては、複数の評価項目・評価時点で 4 mg 群がプラセボ群を上回っており、点推定値で下回る結果も存在するものの、その程度は大きくはなかった。また、BREEZE-AD4 試験では全体集団と日本人部分集団で同様の成績が得られていることを踏まえると、日本人においても本剤の有効性は期待できると判断した。

本剤 2 mg については、TCS が併用された BREEZE-AD7 及び-AD4 試験においてプラセボ群に対する優越性を検証できなかったが、主な有効性評価項目でプラセボ群を上回る傾向が認められ、日本人部分集団における成績も同様であった（表 20、表 21、図 4 及び図 5）。また、TCS は併用されていないが BREEZE-AD1 及び-AD2 試験において、プラセボ群に対する 2 mg 群の優越性は検証されており、以下に述べる長期投与時に 2 mg を継続した場合及び 4 mg から 2 mg に減量した場合の臨床試験成績も踏まえると、本剤 2mg についても、一定の有効性は期待できると考える。

長期投与時の有効性について、BREEZE-AD3 試験のサブスタディにおいて、本剤を中止した集団（プラセボ群）では中止後 4 週から IGA(0/1)達成率及び EASI-75 達成率の低下が認められた一方、4 mg 又は 2 mg を継続した集団では移行時と同程度の成績が維持され、また移行前に 4 mg が投与された被験者で本剤の用量を 2 mg に減量しても一定の有効性が維持された（表 23）。これらの結果を踏まえると、本剤投与により一定の有効性が得られた AD 患者では、本剤 4 mg 又は 2 mg を継続的に投与した際の有効性は期待でき、また、本剤 4 mg の投与により一定の有効性が得られた AD 患者の一部では 2 mg に減量し

ても有効性の維持が期待できる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、AD 患者における本剤の安全性について、表 24 に示す国内外の臨床試験併合集団の成績に基づき、以下のように説明している。

表 24 安全性の検討に用いられた併合集団の定義

併合集団の名称	対象患者	対象試験（データカットオフ日）
単独投与 2 試験併合	AD	BREEZE-AD1 及び-AD2 試験
TCS 併用 3 試験併合		I4V-MC-JAHG、BREEZE-AD4 及び-AD7 試験
国内外 6 試験併合		I4V-MC-JAHG、BREEZE-AD1、-AD2、及び-AD7 試験 BREEZE-AD3 試験（2020 年 月 日）、BREEZE-AD4 試験（2020 年 月 日）
国内外 10 試験併合	RA	JADA/JADY、JADB、JADC、JADN、JAGS/JADY、JADV/JADY、JADW/JADY、JADX/JADY、 及び JADZ/JADY 試験（2018 年 月 日）

各併合集団における本剤の安全性の概要は表 25、本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況は表 26 のとおりであり、既承認の RA 患者における安全性プロファイルと比較して、単純ヘルペスウイルス感染症に関する事象を除き（皮膚感染症については 7.R.3.2 参照）、AD 患者における安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

また、日本人 AD 患者における本剤の安全性の概要及び本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況は表 25 及び表 27 のとおりであり、全体集団における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められなかった。

表 25 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	AD 患者						RA 患者	
	単独投与 2 試験併合			TCS 併用 3 試験併合			国内外 6 試験併合	国内外 10 試験併合
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
全体集団								
例数	246	248	493	330	241	250	2,157	3,770
総曝露期間（人・年）	72.2	75.5	142.9	96.9	71.6	68.9	2,364.4	10,127
全有害事象	142 (57.7) 196.7	139 (56.0) 184.1	272 (55.2) 190.3	205 (62.1) 211.6	161 (66.8) 224.9	116 (46.4) 168.4	1,599 (74.1) 67.6	3,332 (88.4) 32.9
重篤な有害事象	3 (1.2) 4.2	3 (1.2) 4.0	15 (3.0) 10.5	7 (2.1) 7.2	11 (4.6) 15.4	6 (2.4) 8.7	141 (6.5) 6.0	849 (22.5) 8.2 ^{a)}
中止に至った有害事象	4 (1.6) 5.5	3 (1.2) 4.0	6 (1.2) 4.2	6 (1.8) 6.2	12 (5.0) 16.8	7 (2.8) 10.2	96 (4.5) 4.1	518 (13.7) 5.0 ^{a)}
副作用	42 (17.1) 58.2	55 (22.2) 72.8	61 (12.4) 42.7	80 (24.2) 82.6	57 (23.7) 79.6	45 (18.0) 65.3	626 (29.0) 26.5	1,935 (51.3) 19.1
死亡	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.05) 0.04	44 (1.2) 0.43
日本人部分集団								
例数	43	45	90	58	44	44	341	514
総曝露期間（人・年）	12.8	13.7	26.0	17.9	13.1	13.1	441.1	1,240.0
全有害事象	28 (65.1) 218.8	24 (53.3) 175.2	49 (54.4) 188.5	23 (39.7) 128.5	28 (63.6) 213.7	14 (31.8) 106.9	257 (75.4) 58.3	501 (97.5) 40.4
重篤な有害事象	0 0	1 (2.2) 7.3	3 (3.3) 11.5	0 0	2 (4.5) 15.3	0 0	18 (5.3) 4.1	102 (19.8) 8.0 ^{a)}
中止に至った有害事象	1 (2.3) 7.8	1 (2.2) 7.3	0 0	1 (1.7) 5.6	4 (9.1) 30.5	0 0	19 (5.6) 4.3	96 (18.7) 7.6 ^{a)}
副作用	5 (11.6) 39.1	12 (26.7) 87.6	12 (13.3) 46.2	5 (8.6) 27.9	6 (13.6) 45.8	2 (4.5) 15.3	98 (28.7) 22.2	411 (80.0) 33.1
死亡	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

AD 患者対象の併合集団解析ではフォローアップ期間を含む。

a) フォローアップ期間を含む曝露期間（全体集団：10,301 人・年、日本人部分集団：1,269.5 人・年）より算出

表 26 本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者						RA 患者	
	単独投与 2 試験併合			TCS 併用 3 試験併合集団			国内外 6 試験併合	国内外 10 試験併合
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
例数	246 ^{a)}	248 ^{b)}	493 ^{c)}	330 ^{d)}	241 ^{e)}	250 ^{f)}	2,157 ^{g)}	3,770 ^{h)}
総曝露期間（人・年）	72.2	75.5	142.9	96.9	71.6	68.9	2,364.4	10,127
感染症	84 (34.1) 116.3	84 (33.9) 111.3	150 (30.4) 105.0	128 (38.8) 132.1	99 (41.1) 138.3	66 (26.4) 95.8	1,206 (55.9) 51.0	2,409 (63.9) 23.8
重篤な感染症	0 0	1 (0.4) 1.3	2 (0.4) 1.4	3 (0.9) 3.1	2 (0.8) 2.8	3 (1.2) 4.4	51 (2.4) 2.2	259 (6.9) 2.6
日和見感染症	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 1.0	0 0	1 (0.4) 1.5	7 (0.3) 0.3	52 (1.4) 0.5 ^{j)}
活動性結核	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	15 (0.4) 0.1 ^{j)}
帯状疱疹	2 (0.8) 2.8	0 0	1 (0.2) 0.7	4 (1.2) 4.1	0 0	2 (0.8) 2.9	61 (2.8) 2.6	319 (8.5) 3.1
B 型肝炎	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.05) 0.04	10 (0.3) 0.1
NMSC	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4) 1.5	6 (0.3) 0.3	37 (1.0) 0.4 ^{j)}
悪性腫瘍（NMSC を除く）	0 0	0 0	2 (0.4) 1.4	0 0	0 0	0 0	3 (0.1) 0.1	85 (2.3) 0.8
リンパ腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	8 (0.2) 0.1
消化管穿孔	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	4 (0.1) 0.04 ^{j)}
間質性肺疾患	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	15 (0.4) 0.1
脂質異常症	5 (2.0) 6.9	5 (2.0) 6.6	6 (1.2) 4.2	9 (2.7) 9.3	2 (0.8) 2.8	3 (1.2) 4.4	65 (3.0) 2.7	623 (16.5) 6.2
MACE	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.1) 0.1	51 (1.6) ^{j)} 0.5 ^{j)}
静脈血栓塞栓症	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4) 1.4	0 0	3 (0.1) 0.1	49 (1.3) 0.5 ^{j)}
貧血	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	31 (0.8) 0.3
好中球減少	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 1.0	1 (0.4) 1.4	0 0	7 (0.3) 0.3	36 (1.0) 0.4
リンパ球減少	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (1.3) 4.2	1 (0.4) 1.5	13 (0.6) 0.5	144 (3.9) 1.4
血小板数増加	4 (1.6) 5.5	1 (0.4) 1.3	0 0	3 (0.9) 3.1	2 (0.8) 2.8	0 0	26 (1.2) 1.1	127 (3.4) 1.3
汎血球減少	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	4 (0.1) 0.04
CPK 上昇	6 (2.5) 8.3	9 (3.6) 11.9	9 (1.9) 6.3	8 (2.5) 8.3	7 (2.9) 9.8	5 (2.1) 7.3	93 (4.4) 3.9	111 (3.1) 1.1
横紋筋融解症／ミオパチー	0 0	3 (1.2) 4.0	1 (0.2) 0.7	3 (0.9) 3.1	0 0	2 (0.8) 2.9	27 (1.3) 1.1	174 (4.6) 1.7
ALP 上昇	1 (0.4) 1.4	0 0	1 (0.2) 0.7	1 (0.3) 1.0	0 0	1 (0.4) 1.5	8 (0.4) 0.3	225 (6.0) 2.2
ALT 上昇	1 (0.4) 1.4	1 (0.4) 1.3	5 (1.0) 3.5	2 (0.6) 2.1	0 0	2 (0.8) 2.9	39 (1.8) 1.6	161 (4.3) 1.6
AST 上昇	1 (0.4) 1.4	2 (0.8) 2.6	5 (1.0) 3.5	4 (1.2) 4.1	1 (0.4) 1.4	2 (0.8) 2.9	41 (1.9) 1.7	93 (2.5) 0.9
総ビリルビン上昇	0 0	1 (0.4) 1.3	3 (0.6) 2.1	1 (0.3) 1.0	0 0	0 0	10 (0.5) 0.4	3 (0.1) 0.03
血清クレアチニン上昇	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.4) 1.5	1 (0.05) 0.04	4 (0.1) 0.04
うつ病又は自殺／自傷行為	1 (0.4) 1.4	5 (2.0) 6.6	7 (1.4) 4.9	6 (1.0) 6.2	7 (1.4) 9.8	8 (1.1) 11.6	32 (1.5) 1.4	134 (3.6) 1.3

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

AD 患者対象の併合集団解析ではフォローアップ期間を含む。

事象の定義及び脚注の定義は 10 項参照。

表 27 本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

	AD 患者						RA 患者	
	単独投与 2 試験併合			TCS 併用 3 試験併合			国内外 6 試験併合	国内外 10 試験併合
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
例数	43	45	90	58	44	44 ^{a)}	341 ^{b)}	514 ^{c)}
総曝露期間（人・年）	12.8	13.7	26.0	17.9	13.1	13.1	441.1	1,240.0
感染症	18 (41.9) 140.7	18 (40.0) 131.1	25 (27.8) 96.0	17 (29.3) 95.0	17 (38.6) 129.8	9 (20.5) 68.7	198 (58.1) 44.9	396 (77.0) 31.9
重篤な感染症	0 0	1 (2.2) 7.3	0 0	0 0	0 0	0 0	8 (2.3) 1.8	34 (6.6) 2.7
日和見感染症	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.2	24 (4.7) 1.9 ^{d)}
活動性結核	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0 ^{d)}
帯状疱疹	1 (2.3) 7.8	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	12 (3.5) 2.7	80 (15.6) 6.5
B 型肝炎	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (0.6) 0.2
NMSC	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.2) 0.08 ^{d)}
悪性腫瘍（NMSC を除く）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (2.6) 0.5	14 (2.7) 1.1
リンパ腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.2	3 (0.6) 0.2
消化管穿孔	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.2) 0.08 ^{d)}
間質性肺疾患	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 (1.0) 0.4
脂質異常症	0 0	1 (2.2) 7.3	0 0	2 (3.4) 11.2	1 (2.3) 7.6	1 (2.3) 7.6	11 (3.2) 2.5	116 (22.6) 9.4
MACE	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.2	4 (1.1) ^{e)} 0.4 ^{d)}
静脈血栓塞栓症	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	4 (0.8) 0.3 ^{d)}
貧血	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	4 (0.8) 0.3
好中球減少	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.2	4 (0.8) 0.3
リンパ球減少	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (4.5) 15.3	0 0	2 (0.6) 0.5	49 (9.5) 4.0
血小板数増加	1 (2.3) 7.8	0 0	0 0	1 (1.7) 5.6	0 0	0 0	7 (2.1) 1.6	14 (2.7) 1.1
汎血球減少	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.2) 0.1
CPK 上昇	0 0	1 (2.2) 7.3	1 (1.1) 3.8	1 (1.7) 5.6	1 (2.3) 7.6	1 (2.3) 7.6	13 (3.8) 2.9	19 (3.7) 1.5
横紋筋融解症／ミオパチー	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 (0.9) 0.7	24 (4.7) 1.9
ALP 上昇	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	18 (3.5) 1.5
ALT 上昇	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	6 (1.8) 1.4	39 (7.6) 3.1
AST 上昇	0 0	0 0	0 0	1 (1.7) 5.6	0 0	0 0	8 (2.4) 1.8	18 (3.5) 1.5
総ビリルビン上昇	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.2	0 0
血清クレアチニン上昇	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
うつ病又は自殺／自傷行為	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.3) 0.2	4 (0.8) 0.3

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数

AD 患者対象の併合集団解析ではフォローアップ期間を含む。

事象の定義及び脚注の定義は 10 項参照。

本剤の製造販売後の安全性情報について、本剤投与開始後に静脈血栓塞栓症を発現した症例が認められ、本剤との関連が否定できないことから、「静脈血栓塞栓症」を添付文書の重大な副作用の項に記載するとともに、重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更した。2020 年 2 月 13 日までに RA

患者を対象とした特定使用成績調査（登録：4,806 例、2,016 例から投与開始 24 週後までの調査票が回収された）及び製造販売後臨床試験（日本人被験者：268 例）を含む国内外の製造販売後データからは新たな安全性上の懸念は認められておらず、また、带状疱疹・肺炎を含む重篤な感染症、肝毒性、催奇形性といった本剤の確立されたリスクプロファイルを修正する必要性を示唆するような所見も認められていない。

以上より、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、AD 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び国内外の市販後安全性情報を踏まえると、患者背景、曝露期間、併用薬等が試験間で異なるため直接の比較に限界はあるものの、後述する皮膚感染症を除き、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、AD 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、既承認効能・効果で実施されている安全対策を AD においても実施することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3.2 皮膚感染症

申請者は、AD 患者における本剤投与時の皮膚感染症¹⁷⁾に関する安全性について、以下のように説明している。

各併合集団における皮膚感染症及び带状疱疹の発現状況は表 28 のとおりであり、皮膚真菌感染症及び带状疱疹については AD 患者と RA 患者における発現状況に明らかな違いは認められなかった。皮膚細菌感染症について、単独投与 2 試験併合集団及び TCS 併用 3 試験併合集団における発現状況は本剤群とプラセボ群で同様であった。一方、単純ヘルペスウイルス感染症については、RA 患者と比較して AD 患者で多く発現し、また、単独投与 2 試験併合集団及び TCS 併用 3 試験併合集団では本剤群でプラセボ群を上回る発現が認められるとともに、4 mg 群でより多くの発現が認められた。

国内外 6 試験併合集団の本剤投与例における皮膚感染症の投与時期別の発現状況は表 29 のとおりであり、投与開始初期における発現割合が高く、投与 3 カ月以降の発現割合は低下し、本剤投与期間に比例するような皮膚感染症の発現リスクの増加は認められなかった。

国内外 6 試験併合集団では重篤な皮膚感染症が 13 例（ヘルペス性状湿疹 11 例、せつ及びブドウ球菌感染各 1 例）に認められたが、死亡例はなく、投与中止した 1 例（転帰は回復）を除き、いずれも投与継続又は投与中断により回復（11 例）又は軽快（1 例）した。

以上より、単純ヘルペスウイルス感染症は AD 患者でよく認められる事象であり（Am J Clin Dermatol 2019; 20: 443-56）、重篤な事象も含め適切な治療により対処可能であることから、添付文書において感染症に係る警告や、単純ヘルペスをその他の副作用に記載していること等、既に実施している感染症に対する注意喚起により、管理可能と考える。

¹⁷⁾ 本項での皮膚感染症は「皮膚細菌感染症」「皮膚真菌感染症」「単純ヘルペスウイルス感染症」を指す。

表 28 皮膚感染症及び帯状疱疹の発現状況（安全性解析対象集団）

	AD 患者							RA 患者
	単独投与 2 試験併合			TCS 併用 3 試験併合 ^{d)}			国内外 6 試験併合 ^{d)}	国内外 10 試験併合
	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
全体集団								
例数	246	248	493	330	241	250	2,157	3,770
総曝露期間（人・年）	72.2	75.5	142.9	96.9	71.6	68.9	2,364.4	10,127
皮膚細菌感染症 ^{a)}	15 (6.1) 20.8	10 (4.0) 13.2	30 (6.1) 21.0	16 (5.5) 18.5	8 (3.9) 13.1	8 (4.0) 14.1	64 (3.1) 2.7	— ^{e)}
うち重篤な事象	0 0	0 0	2 (0.4) 1.4	1 (0.3) 1.2	1 (0.5) 1.6	1 (0.5) 1.8	3 (0.1) 0.1	— ^{e)}
皮膚真菌感染症 ^{b)}	4 (1.6) 5.5	0 0	1 (0.2) 0.7	1 (0.3) 1.0	4 (1.7) 5.6	0 0	41 (1.9) 1.7	155 (4.1) 1.5
うち重篤な事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.03) 0.01
単純ヘルペスウイルス 感染症 ^{c)}	11 (4.5) 15.2	14 (5.6) 18.5	14 (2.8) 9.8	14 (4.2) 14.4	21 (8.7) 29.3	8 (3.2) 11.6	222 (10.3) 9.4	141 (3.7) 1.4
うち重篤な事象	0 0	0 0	2 (0.4) 1.4	0 0	0 0	0 0	11 (0.5) 0.5	2 (0.1) 0.02
帯状疱疹	2 (0.8) 2.8	0 0	1 (0.2) 0.7	4 (1.2) 4.1	0 0	2 (0.8) 2.9	61 (2.8) 2.6	319 (8.5) 3.1
うち重篤な事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	38 (1.0) 0.4
日本人部分集団								
例数	43	45	90	58	44	44	341	514
総曝露期間（人・年）	12.8	13.7	26.0	17.9	13.1	13.1	441.1	1,240.0
皮膚細菌感染症 ^{a)}	1 (2.3) 7.8	2 (4.4) 14.6	5 (5.6) 19.2	5 (9.6) 31.1	1 (2.6) 8.8	3 (8.3) 27.8	13 (4.0) 3.0	— ^{e)}
うち重篤な事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	— ^{e)}
皮膚真菌感染症 ^{b)}	1 (2.3) 7.8	0 0	1 (1.1) 3.8	1 (1.7) 5.6	0 0	0 0	10 (2.9) 2.3	33 (6.4) 2.7
うち重篤な事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.2) 0.1
単純ヘルペスウイルス 感染症 ^{c)}	3 (7.0) 23.5	4 (8.9) 29.1	3 (3.3) 11.5	2 (3.4) 11.2	3 (6.8) 22.9	0 0	32 (9.4) 7.3	37 (7.2) 3.0
うち重篤な事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
帯状疱疹	1 (2.3) 7.8	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	12 (3.5) 2.7	80 (15.6) 6.5
うち重篤な事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	15 (2.9) 1.2

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

AD 患者対象の併合集団解析では、フォローアップ期間を含む。

a) 抗生物質による治療を要した皮膚感染症、b) 真菌感染 NEC（HLT）及び白癬感染（HLT）

c) 口腔ヘルペス、カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペス、陰部ヘルペスを含む

d) JAHG 試験では皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集はされていないため除外された。各投与群の例数及び総曝露期間（人・年）は以下のとおり。全体集団【TCS 併用 3 試験併合（2 mg 群：293 例〔86.6〕、4 mg 群：203 例〔61.1〕、プラセボ群：201 例〔56.7〕）、国内外 6 試験併合：2,082 例〔2,343.7〕】、日本人部分集団【TCS 併用 3 試験併合（2 mg 群：52 例〔16.1〕、4 mg 群：38 例〔11.3〕、プラセボ群：36 例〔10.8〕）、国内外 6 試験併合：329 例〔437.5〕】

e) 皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集はされていない。

表 29 国内外 6 試験併合集団の本剤投与例における皮膚感染症の投与時期別の発現状況

	0～3 カ月	3～6 カ月	6～9 カ月	9～12 カ月	12～15 カ月	15～18 カ月	18～21 カ月	21 カ月～
例数	2,157	2,014	1,744	1,552	1,329	799	621	456
皮膚感染症	150 (7.0)	98 (4.9)	55 (3.2)	35 (2.3)	32 (2.4)	27 (3.4)	10 (1.6)	8 (1.8)

例数（%）

機構は、以下のように考える。

AD では、皮膚バリア機能の低下、皮膚免疫活性の低下により、細菌、真菌、ウイルス感染症を合併しやすいとされており（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌 2018; 128: 2431-502〕）、本剤の臨床試験でも、単純ヘルペスウイルス感染症の発現割合及び総曝露期間で調整した発現例数は、RA 患

者よりも AD 患者で多く認められた。また、単純ヘルペスウイルス感染症の発現には用量依存性が認められること、重篤な皮膚感染症も一定数発現していること、本薬は免疫抑制作用を有することを踏まえると、本剤投与時には十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意が必要である。以上から、本剤を AD 患者に投与する場合には、現行の添付文書における感染症に係る注意喚起に加えて、皮膚感染症の発現に注意する旨の注意喚起を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

7.R.4.1 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。

申請時には、効能・効果を「中等症から重症のアトピー性皮膚炎」と設定したが、臨床試験における対象患者及び臨床試験成績、並びに AD 治療における本剤の想定される臨床的位置付け（7.R.4.2 参照）等を踏まえ、本申請における効能・効果を再考した結果、効能・効果を「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」に変更した。また、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項において、TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間行っても十分な効果が得られない患者に用いる旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2、7.R.3 における検討及び申請者の説明を踏まえると、本剤の投与対象は、TCS や TCI 等による治療を一定期間、適切に実施しても、疾患のコントロールが不十分な AD 患者又は安全性上の理由等から TCS 等が推奨されない AD 患者とすることが適切である。

したがって、本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定し、TCS 等の抗炎症外用薬が推奨されない場合を含めて、TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間行っても十分な効果が得られず、疾患活動性のある患者に用いる旨を注意喚起することが必要であると判断した。また、臨床試験の選択基準等を本剤の投与対象選択時の参考情報として情報提供するとともに、本剤の投与対象となる患者の適切な診断及び選択並びに適正使用が遵守されるよう、AD の診断及び治療に精通した医師が使用する旨を注意喚起することが重要である。さらに、本剤は簡便な投与が可能な経口剤である一方で、重篤な副作用の発現も想定されることから、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用するよう、臨床現場に十分注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4.2 臨床的位置付けについて

申請者は、想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AD の薬物療法は、保湿外用薬の継続的な使用の下、TCS、TCI 等の抗炎症外用薬による治療と、その補助療法として抗ヒスタミン薬の内服が推奨されている。これらの治療で効果不十分な患者に対しては、経口シクロスポリンの間歇投与やデュピルマブの投与が行われ、急性増悪期や重症又は最重症例の寛解導入には経口ステロイド薬の使用も考慮される（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018〔日皮会誌

2018; 128: 2431-502])).

以上のような治療体系を踏まえ、抗炎症外用薬に対して効果不十分で一定の疾患活動性を有し、全身治療を要する中等症から重症の AD 患者を対象とした臨床試験を実施し（7.R.1 参照）、当該患者集団における本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤は既承認の AD に対する全身性治療薬と同様に、抗炎症外用薬による適切な治療を行っても十分な効果が得られない患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、本剤の臨床試験では、シクロスポリン、他の経口 JAK 阻害薬、生物製剤等との併用は禁止されており、本剤との併用に関する成績は得られていないことから、添付文書等において、これらの薬剤を含む強力な免疫抑制剤との併用を避けることが望ましい旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び最新の AD に対する治療体系を踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤は AD に対して使用される既承認の全身性治療薬と同様の位置付けの薬剤となり得ると考える。併用薬に関する注意喚起については、本薬は免疫抑制作用を有し、シクロスポリン、他の経口 JAK 阻害薬、生物製剤等と本剤を併用した際の成績は得られておらず、RA では本剤と同じ位置付けの抗リウマチ生物製剤や他の経口 JAK 阻害薬との併用を避ける旨の注意喚起がなされていることを踏まえると、AD においても、本剤とシクロスポリン、他の経口 JAK 阻害薬、生物製剤等の強力な免疫抑制剤との併用を避ける旨の注意喚起を行うことが適切である。

以上の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

実施した臨床試験では、2 mg 群よりも 4 mg 群が一貫して高い有効性が認められており、2 mg 群でも複数の評価項目でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められ、個々の患者におけるベネフィットとリスクを考慮した上で減量することは可能と考え、申請用法・用量を既承認効能・効果における用法・用量と同じ「通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。」と設定した。また、AD 患者対象の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析（6.2.1 参照）の成績から、RA 患者と同様に、中等度の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量は 2 mg を 1 日 1 回投与と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえると、本剤の通常用量を 4 mg の 1 日 1 回投与と設定すること及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量を 2 mg の 1 日 1 回投与と設定することは適切である。また、7.R.2 に記載したとおり、2 mg についても一定の有効性は期待できることから、「なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。」と設定することは可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5.2 保湿外用薬及び TCS、TCI 等の抗炎症外用薬との併用について

申請者は、本剤投与時の保湿外用薬及び TCS、TCI 等の抗炎症外用薬との併用について、以下のように説明している。

保湿外用薬は皮膚のバリア機能を回復・維持するために重要であり、本剤の臨床試験でも連日使用することと規定していたことから、本剤投与時には保湿外用薬を継続使用する必要があり、添付文書においてその旨の注意喚起を行う。

抗炎症外用薬については、本剤単独投与試験（BREEZE-AD1 及び-AD2 試験）及び TCS 併用試験（BREEZE-AD7 及び-AD4 試験）を実施し、いずれの試験においてもプラセボに対する本剤の有効性が示されており、抗炎症外用薬の併用の有無によらず本剤の使用は可能と考えられることから、本剤と抗炎症外用薬との併用を必須とする注意喚起は不要と考える。なお、2020 年 1 月に AD に対する新たな作用機序の抗炎症外用薬として外用 JAK 阻害薬であるデルゴシチニブが承認され、本剤と併用される可能性は否定できないことから、添付文書において本剤と外用 JAK 阻害薬との併用経験はない旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、抗炎症外用薬の有無にかかわらず本剤の有効性が示され、重大な安全性の懸念は認められていないものの、本邦においては保湿外用薬と抗炎症外用薬の併用が AD の標準療法とされていること、試験間の比較に限界はあるが、TCS 併用下での有効性が本剤単独投与よりも一貫して高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤は、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬と併用することが適切であり、添付文書においてその旨を注意喚起する必要がある。また、外用 JAK 阻害薬との併用に関しては、本剤と外用 JAK 阻害薬との併用は想定されるものの、現在承認されている外用 JAK 阻害薬であるデルゴシチニブの全身曝露は極めて限定的とされていることから（令和元年 10 月 10 日付け「コレクチム軟膏 0.5%」審査報告書）、現時点では添付文書において本剤と外用 JAK 阻害薬との併用経験はない旨の注意喚起は不要である。ただし、製造販売後の安全対策として使用成績調査が計画されており（7.R.6 参照）、当該調査において、外用 JAK 阻害薬を含めた併用薬の情報を収集し、得られたデータを十分に精査した上で、更なる安全対策の必要性を検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査（目標例数：500 例、観察期間：68 週間）の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、皮膚感染症を除き、現時点では既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して AD 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、皮膚感染症についても適切な注意喚起を実施することにより管理可能であることから、AD 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、市販後には臨床試験において併用経験のない薬剤との併用も想定されることから、申請者が計画するように、使用成績調査を実施し使用実態下における本剤の安全性を確認する

ことが必要である。これに加え、7.R.2における検討を踏まえると、当該調査では本剤長期投与時及び本剤減量時（減量後の増量も含む）における有効性に係る情報を可能な限り収集できるような計画とし、安全性も含め得られた情報を臨床現場に適切に提供する必要がある。

また、本剤の使用にあたっては、本剤の十分な知識と、ADに十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、重篤な感染症等の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応することが重要と考える。さらに、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行う必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.1.5.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人AD患者における使用実態下での安全性等について、更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
EASI スコア	4つの身体部位（頭頸部、体幹、上肢、下肢）ごとに、4つの皮疹の要素（紅斑、浸潤／丘疹、搔破痕、苔癬化）の重症度（なし＝0、軽度＝1、中等度＝2、重度＝3）を合計し、湿疹面積に基づく部位スコア（0%＝0、1～9%＝1、10～29%＝2、30～49%＝3、50～69%＝4、70～89%＝5、90～100%＝6）を乗じたものに、各身体部位の係数（頭頸部＝0.1、体幹＝0.3、上肢＝0.2、下肢＝0.4）乗じ、合計したスコア 0：症状なし、0.1～1.0：ほぼ寛解、1.1～7.0：軽症、7.1～21.0：中等症、21.1～50.0：重症 50.1～72.0：最重症
IGA スコア	皮疹に関する医師の全般的評価で、以下を基準とした5段階の評価スコア 0＝病変なし（ADによる炎症の徴候なし。炎症後色素沈着過剰症、低色素沈着の可能性あり。） 1＝病変はほとんどなし（知覚できる紅斑や硬化／丘疹形成がほとんどなく、苔癬化も最小。浸出液／痂皮形成なし。） 2＝軽度（軽度だがはっきりとした、ピンク色の紅斑、硬化／丘疹形成、苔癬化が認められる。浸出液／痂皮形成なし。） 3＝中度（明確に知覚できる、暗赤色の紅斑、硬化／丘疹形成、苔癬化が認められる。浸出液／痂皮形成の可能性あり。） 4＝重度（著しい、深紅／鮮赤色の紅斑、硬化／丘疹形成、苔癬化が認められる。病変は広範囲。浸出液／痂皮形成の可能性あり。）
そう痒 NRS スコア	そう痒を評価する0～10の計11ポイントからなる水平スケールで、0が「かゆみなし」、10が「想像しうるなかで最悪のかゆみ」を表し、24時間以内で最も程度が悪かったかゆみについて、その状態を最もよく表す数値を被験者が選択し、得られるスコア
EASI-50 達成率 EASI-75 達成率 EASI-90 達成率	EASI スコアがベースラインから50%、75%又は90%以上減少した被験者の割合
IGA(0/1)達成率	IGA スコアが0又は1、かつベースラインから2点以上減少した被験者の割合 （BREEZE-AD3試験のみ、IGA スコアが0又は1である被験者の割合）
IGA(0/1/2)達成率	IGA スコアが0、1又は2である被験者の割合

表 26 の脚注及び各事象の定義について

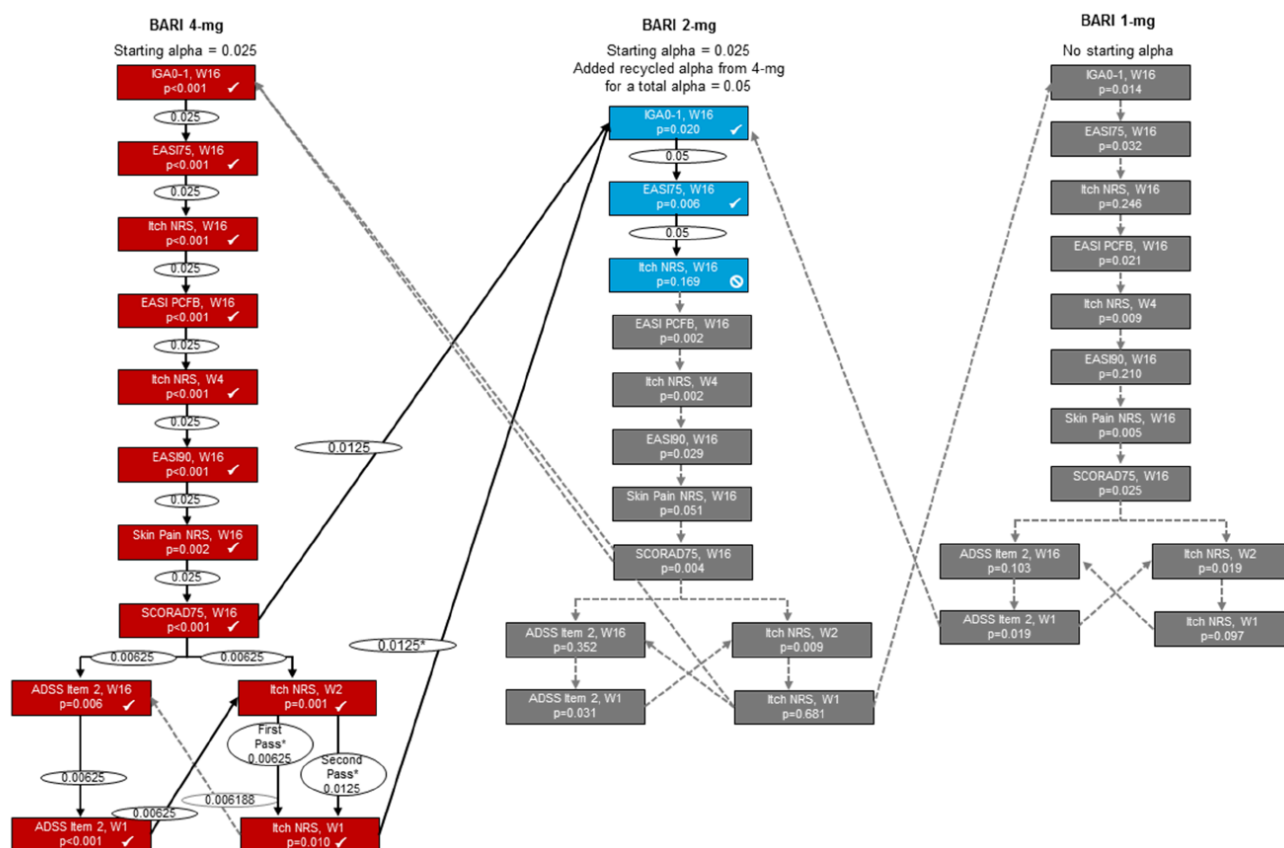
【脚注の定義】 (a)～(h)までは評価例数を示す) a) 貧血、好中球減少、リンパ球減少、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇、血清クレアチニン上昇：244 例、血小板数増加：243 例、CPK 上昇：241 例、b) CPK 上昇、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇、血清クレアチニン上昇：248 例、好中球減少、リンパ球減少：247 例、貧血、血小板数増加：246 例、c) 貧血、好中球減少、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇：487 例、リンパ球減少、血清クレアチニン上昇：486 例、血小板数増加：485 例、CPK 上昇：483 例、d) 貧血、好中球減少、リンパ球減少、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇、血清クレアチニン上昇：326 例、血小板数増加：325 例、CPK 上昇：323 例、e) 貧血、好中球減少、リンパ球減少、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇、血清クレアチニン上昇：240 例、CPK 上昇：239 例、血小板数増加：236 例、f) ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇、血清クレアチニン上昇：243 例、貧血：241 例、好中球減少、リンパ球減少、CPK 上昇：240 例、血小板数増加：239 例、g) ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇：2,136 例、貧血、血清クレアチニン上昇：2,134 例、好中球減少：2,133 例、リンパ球減少：2,131 例、血小板数増加：2,121 例、CPK 上昇：2,111 例、h) 貧血、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇：3,741 例、リンパ球減少：3,736 例、血小板数増加：3,716 例、好中球減少：3,620 例、CPK 上昇：3,560 例、血清クレアチニン上昇：3,545 例、MACE：3,251 例、i) フォロアップ期間を含む曝露期間（10,301 人・年）より算出、j) 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データ（曝露期間：9,504.5 人・年）より算出 【事象の定義】 以下に示す事象以外の事象については、申請者の作成した MedDRA 検索条件式及び／又はメディカルレビューに基づく事象と定義された。 感染症：感染症および寄生虫症（SOC）、重篤な感染症：感染症のうち重篤な事象、間質性肺疾患：間質性肺疾患（PT）、貧血：ヘモグロビン値 4.9 mmol/L 未満、好中球減少：好中球数 $1.0 \times 10^9/L$ 未満、リンパ球減少：リンパ球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満、血小板数増加：血小板数が 60 万/mm³ 以下から 60 万/mm³ 超へ増加、汎血球減少：汎血球減少症（PT）、CPK 上昇：$>5 \times ULN$、ALP 上昇：$\geq 1.5 \times ULN$、ALT 上昇：$\geq 3 \times ULN$、AST 上昇：$\geq 3 \times ULN$、総ビリルビン上昇：$\geq 2 \times ULN$、血清クレアチニン上昇：$>3 \times ULN$、うつ病又は自殺／自傷行為：うつ病および自殺／自傷（SMQ）

表 27 の脚注及び各事象の定義について

【脚注の定義】 (a)～c)までは評価例数を示す) a) 好中球減少、リンパ球減少、血小板数増加、CPK 上昇: 43 例、b) 貧血、好中球減少、リンパ球減少、CPK 上昇、ALP 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇、血清クレアチニン上昇: 340 例、血小板数増加: 339 例、c) 血小板数増加: 513 例、MACE、血清クレアチニン上昇: 371 例、d) フォローアップ期間を含む曝露期間 (1,269.5 人・年) より算出、e) 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データ (1,097.3 人・年) より算出
【事象の定義】 表 26 の定義を参照

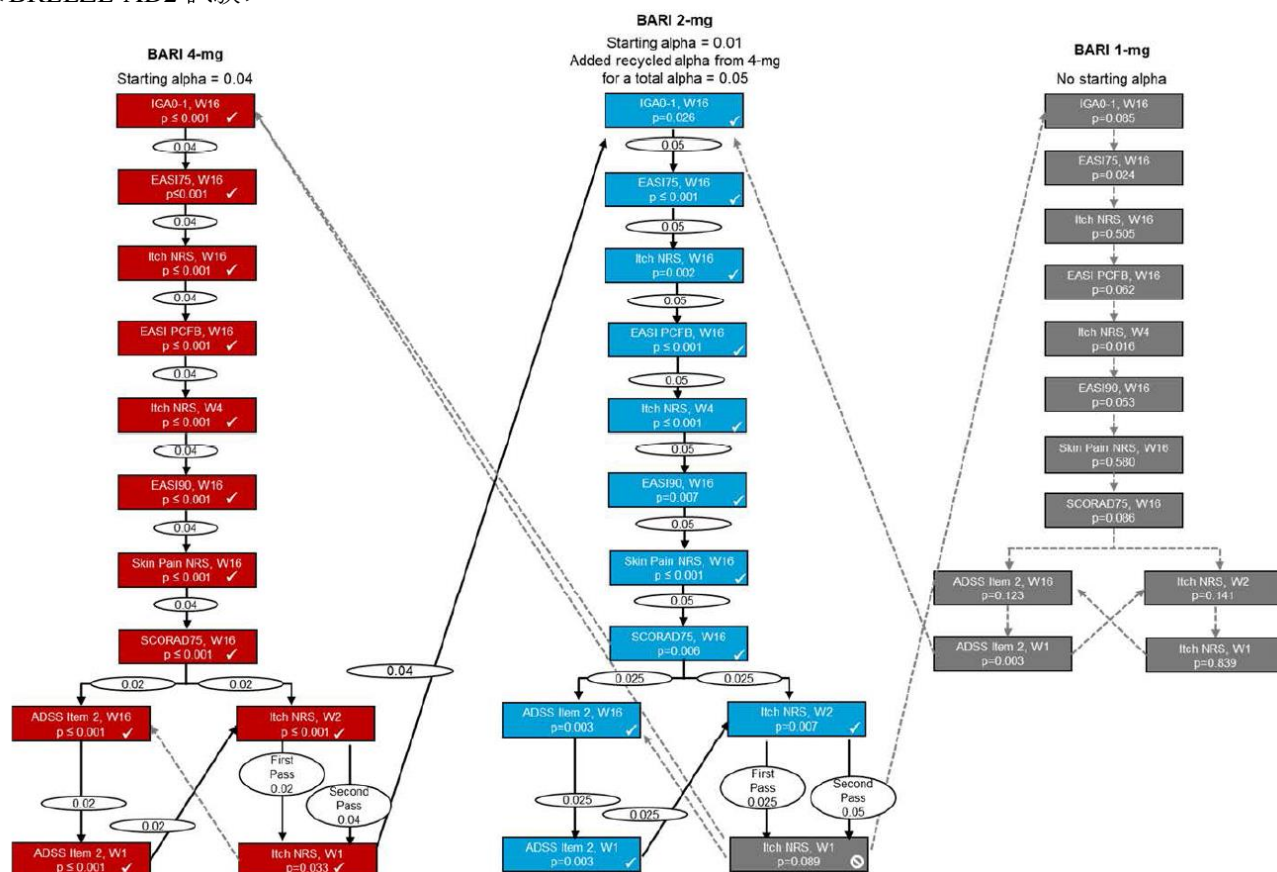
臨床試験における主要評価項目及び副次評価項目の解析に際して、グラフィカルアプローチを用いた多重性を調整した解析が行われた。グラフィカルアプローチの詳細は下図のとおりであった。

<BREEZE-AD1 試験>



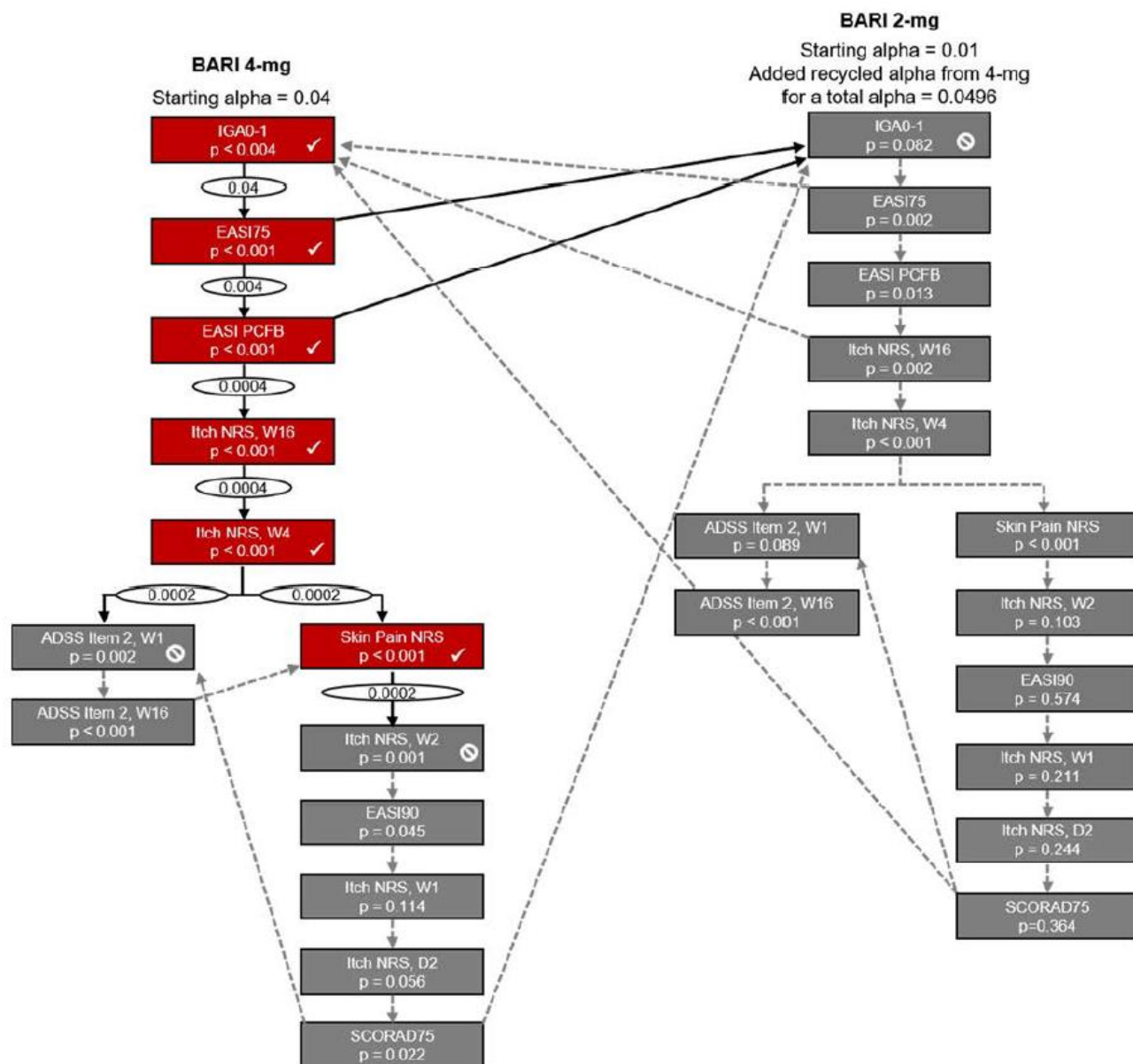
黒矢印及び楕円は配分する有意水準を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいてエンドポイントが統計学的に有意であったことを示す。ストップシンボルはエンドポイントが統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。破線矢印は有意水準が配分されなかったことを示す。

<BREEZE-AD2 試験>



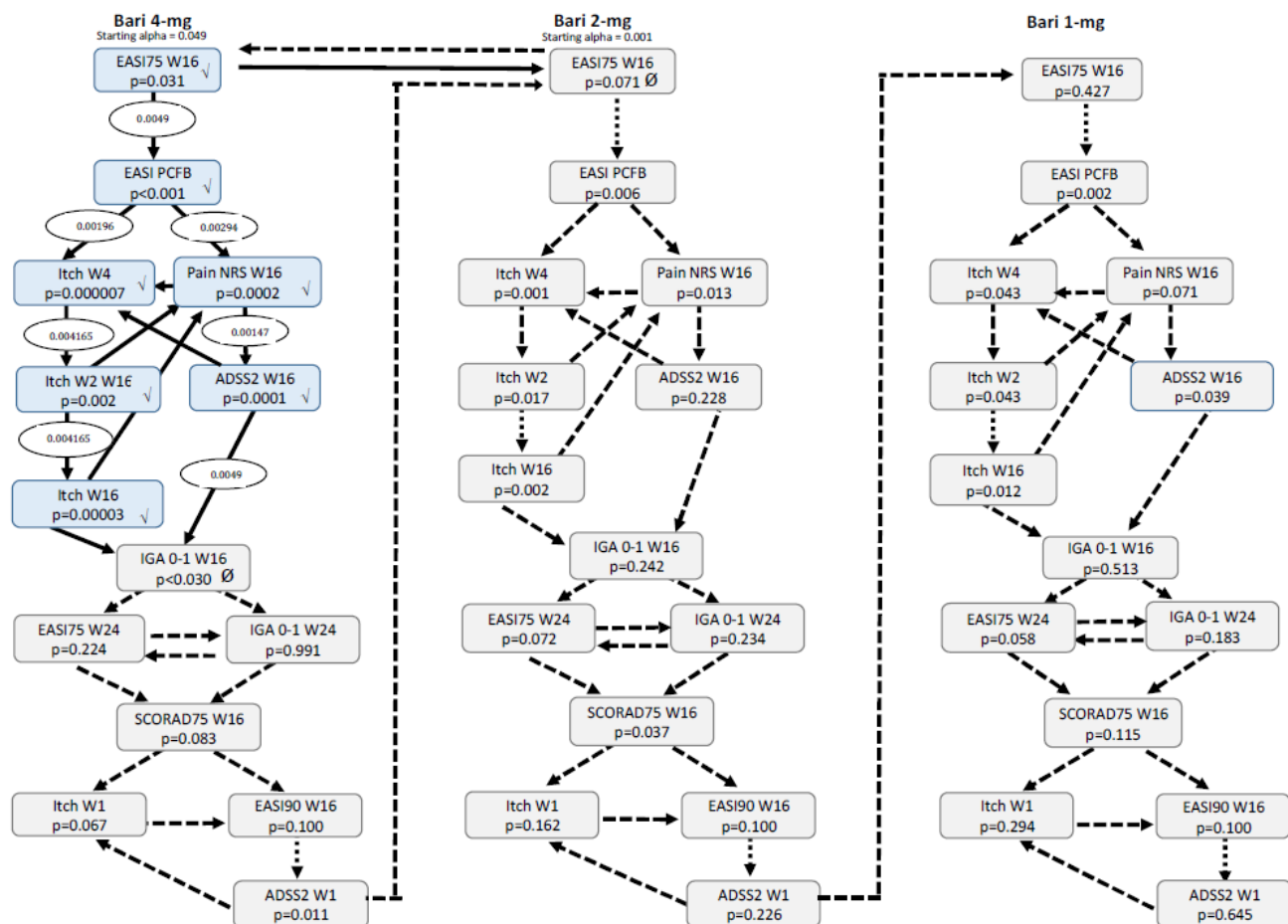
黒矢印及び楕円は配分する有意水準を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいてエンドポイントが統計学的に有意であったことを示す。ストップシンボルはエンドポイントが統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。破線矢印は有意水準が配分されなかったことを示す。

<BREEZE-AD7 試験>



黒矢印及び楕円は配分する有意水準を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいてエンドポイントが統計学的に有意であったことを示す。ストップシンボルはエンドポイントが統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。破線矢印は有意水準が配分されなかったことを示す。

<BREEZE-AD4 試験>



黒矢印及び楕円は配分する有意水準を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいてエンドポイントが統計学的に有意であったことを示す。ストップシンボルはエンドポイントが統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。破線矢印は有意水準が配分されなかったことを示す。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 25 日

申請品目

[販 売 名] オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名] バリシチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 1 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- BREEZE-AD7 試験において、全体集団と日本人部分集団で 4 mg 群の成績に異なる傾向が認められた点には留意が必要なものの、提出された臨床試験成績から、本剤 4 mg の有効性は示されており、本剤 2 mg の有効性も期待できると考える。
- 本剤による治療反応が得られる時期の目安について、臨床試験成績に基づき添付文書に記載することが適切である。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、製造販売後の調査等において、使用実態下における長期投与時及び減量時(減量後の増量も含む)も含めた本剤の有効性に係る情報を可能な限り収集し、得られた情報を臨床現場に適切に情報提供することが必要と考える。また、機構は、本剤が漫然と使用されることのないよう、添付文書において、臨床試験成績¹⁸⁾を踏まえた本剤による治療反応が得られる時期の目安(投与開始から 8 週後)を記載し、また、目安の期間に治療反応が得られない場合は投与中止を考慮する旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。以上の点について、機構は申請者に適切に対応するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。

¹⁸⁾ BREEZE-AD7 試験について、投与 16 週時における IGA(0/1)達成に対する投与 8 週時における IGA(0/1/2)達成の陰性的中率は 0.94、投与 16 週時における EASI-75 達成に対する投与 8 週時における EASI-50 達成の陰性的中率は 0.93、投与 16 週時におけるそう痒 NRS $\geq$ 4 点改善に対する投与 8 週時におけるそう痒 NRS $\geq$ 3 点改善の陰性的中率は 0.96 であった。

1.2 安全性、製造販売後の安全対策及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 外用 JAK 阻害薬との併用について、外用剤による全身曝露は極めて限定的であり、本剤の全身性の副作用が増強される可能性は低い。他方、本剤が皮膚感染症を誘発するリスクがあるため、皮膚局所における併用時の安全性については留意が必要である。

機構は、本剤の臨床試験における併用薬・併用療法に係る情報について資材等を活用して臨床現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後の調査等において収集された併用薬・併用療法に係る情報を精査し、適切な情報提供の実施及び追加の安全対策の必要性の検討を行うよう、申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 30 に示す安全性検討事項を設定すること、表 31 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	重要な不足情報
・ 带状疱疹 ・ 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 ・ 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 ・ 静脈血栓塞栓症	・ 横紋筋融解症、ミオパチー ・ 悪性腫瘍 ・ 心血管系事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性（関節リウマチ）		

（変更なし）

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査（アトピー性皮膚炎） ・ 特定使用成績調査（関節リウマチ） ・ 特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎） ・ 製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（関節リウマチ） ・ 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ） ・ 製造販売後臨床試験（JADY 試験）（関節リウマチ） ・ 製造販売後臨床試験（JAHN 試験）（アトピー性皮膚炎）^{a)} ・ 製造販売後臨床試験（JAIN 試験）（アトピー性皮膚炎）^{a)}	・ 特定使用成績調査（関節リウマチ）	・ 医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド） ・ 患者向け資材の作成と配布（オルミエントを服用されている方へ） ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・ 市販直後調査による情報提供（アトピー性皮膚炎）

a) AD に係る承認取得後に、BREEZE-AD3（JAHN）試験及び BREEZE-AD4（JAIN）試験を製造販売後臨床試験に切り替えて実施（下線部：今回追加）

申請者は以下のとおり説明した。

表 32 のとおり、既存治療で効果不十分な AD 患者を対象に、観察期間 68 週間、目標例数 500 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 32 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な AD 患者
観察期間	68 週間
予定症例数	500 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：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） ・患者背景 ・既往歴・合併症 ・AD 治療歴 ・本剤の投与状況 ・併用薬／療法 ・有害事象 ・臨床検査 ・有効性指標（EASI、BSA、PRO、医師による改善の総合評価等）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 7 年 7 月 2 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

中等症から重症のアトピー性皮膚炎

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法・用量]

通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

（変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{τ,ss}	AUC during one dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の AUC
BMI	Body mass index	—
BSA	Body surface area	体表面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{nr} /F	Apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL _r /F	Apparent renal clearance	見かけの腎クリアランス
C _{max,ss}	C _{max} during a dosing interval at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CV	Coefficient of variation	変動係数
EASI	Eczema area and severity index	—
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HLT	High-level term	高位語
IGA	Investigator's global assessment	治験担当医師による総合評価
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent to treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect model of repeated measure	繰り返し測定法に関する混合効果モデル
NMSC	Non-melanoma skin cancers	非黒色腫皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRS	Numerical rating scale	点数評価スケール
OC	Observed cases	実観測値による解析
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用剤
TCI	Topical calcineurin inhibitor	外用カルシニューリン阻害剤
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
V ₁ /F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
本薬	—	バリシチニブ