オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価.....1
2.5.1　製品開発の根拠.....2
2.5.1.1　アトピー性皮膚炎.....2
2.5.1.1.1　アトピー性皮膚炎の有病割合.....3
2.5.1.1.2　アトピー性皮膚炎の診断.....3
2.5.1.1.3　中等症から重症のアトピー性皮膚炎による影響.....3
2.5.1.1.4　アトピー性皮膚炎の治療.....5
2.5.1.1.5　アトピー性皮膚炎のアンメットメディカルニーズ.....6
2.5.1.2　バリシチニブをアトピー性皮膚炎に対して開発する科学的背景.....6
2.5.1.3　臨床開発の経緯.....7
2.5.1.3.1　アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験計画.....7
2.5.1.3.1.1　第 II 相試験.....12
2.5.1.3.1.2　第 III 相試験.....12
2.5.1.3.1.2.1　試験デザイン.....12
2.5.1.3.1.2.2　単剤療法と外用ステロイドとの併用療法.....12
2.5.1.3.1.2.3　評価指標.....12
2.5.1.3.1.2.4　試験期間.....13
2.5.1.3.1.3　本申請時点で実施中のアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験.....13
2.5.1.3.2　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守.....14
2.5.1.3.3　日本でのアトピー性皮膚炎を対象とした臨床開発の経緯.....14
2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言.....14
2.5.1.5　本申請の臨床データパッケージ.....17
2.5.1.6　今回申請する効能又は効果、並びに用法及び用量.....18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....20
2.5.2.1　製剤開発.....20
2.5.2.2　生物製剤学試験.....20
2.5.2.3　分析法.....20
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....21
2.5.3.1　背景.....21
2.5.3.2　薬物動態.....21
2.5.3.3　曝露量－反応関係.....22
2.5.3.4　薬力学.....24
2.5.4　有効性の概括評価.....26
2.5.4.1　緒言.....26
2.5.4.2　試験デザイン.....26
2.5.4.2.1　対象被験者の選択.....26
2.5.4.2.2　用法及び用量.....27
2.5.4.2.3　有効性評価項目.....27
2.5.4.2.4　有効性評価項目の解析.....27
2.5.4.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....29
2.5.4.3.1　試験対象集団.....29
2.5.4.3.2　全試験の結果の比較検討.....29
2.5.4.3.2.1　IGA.....29
2.5.4.3.2.2　EASI.....31
2.5.4.3.2.3　Itch NRS.....32
2.5.4.3.2.4　ADSS item 2.....32
2.5.4.3.2.5　Skin Pain NRS.....33
2.5.4.3.2.6　DLQI.....33
2.5.4.3.2.7　POEM.....34

2.5.4.3.3 部分集団解析....34
2.5.4.4 効果の持続....37
2.5.4.5 有効性の結論....38
2.5.5 安全性の概括評価....39
2.5.5.1 安全性の評価方法....39
2.5.5.2 被験者の内訳....41
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....41
2.5.5.4 曝露状況の要約....41
2.5.5.5 有害事象の要約....42
2.5.5.5.1 比較的よく見られる有害事象....43
2.5.5.6 死亡及び重篤な有害事象....44
2.5.5.7 治験薬の投与中止に至った有害事象....45
2.5.5.8 治験薬の投与中断に至った有害事象....46
2.5.5.9 注目すべき有害事象....46
2.5.5.9.1 潜在的な日和見感染を含む感染症....49
2.5.5.9.2 静脈血栓塞栓関連事象（VTE）....50
2.5.5.9.3 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）....51
2.5.5.9.4 脂質レベルへの影響....51
2.5.5.9.5 主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント....51
2.5.5.9.6 血液学的変化....51
2.5.5.9.7 悪性腫瘍....52
2.5.5.9.8 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加....52
2.5.5.9.9 肝機能異常....53
2.5.5.9.10 腎機能への影響....54
2.5.5.9.11 消化管穿孔....54
2.5.5.9.12 うつ病と自殺／自殺念慮....54
2.5.5.9.13 アレルギー反応／過敏症....54
2.5.5.9.14 光線過敏性....55
2.5.5.10 臨床検査....55
2.5.5.11 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....55
2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下における安全性....56
2.5.5.12.1 部分集団での検討....56
2.5.5.12.1.1 内因性要因....56
2.5.5.12.1.2 外因性要因....56
2.5.5.12.2 その他の特別な部分集団....56
2.5.5.12.3 併合解析（JAHN update）の結果....57
2.5.5.12.4 日本人集団と全体集団の安全性比較の要約....57
2.5.5.12.5 バリシチニブ 2 及び 4 mg の安全性の比較....58
2.5.5.12.6 関節リウマチ（RA）との安全性の比較....58
2.5.5.13 安全性の結論....58
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....60
2.5.6.1 治療の背景....60
2.5.6.1.1 疾患又は症状....60
2.5.6.1.2 現行の治療....60
2.5.6.2 ベネフィット....61
2.5.6.3 リスク....63
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価....64
2.5.7 参考文献....66

2.5　臨床に関する概括評価

略号一覧

略　　号	用語の説明
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADSS	Atopic Dermatitis Sleep Scale
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATE	arterial thromboembolic event：動脈血栓塞栓関連事象
AUC	area under the plasma concentration versus time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state：定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CL/F	apparent total body clearance：見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma drug concentration 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
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CV	coefficient of variation：変動係数
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-50	EASI スコアでベースラインからの 50%以上の改善
EASI-75	EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善
EASI-90	EASI スコアでベースラインからの 90%以上の改善
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポ蛋白
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator's Global Assessment：治験担当医師による総合評価
IGA (0,1)	IGA スコアが 0 又は 1
IL	interleukin：インターロイキン
IR	incidence rate per 100 patient-years：100 人年あたりの発現率
Itch NRS	Itch Numeric Rating Scale：かゆみの点数評価スケール
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
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポ蛋白
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管系イベント
MMRM	mixed-effect model of repeated measures：繰り返し測定法に関する混合効果モデル
NCEP	National Cholesterol Education Program：全米コレステロール教育プログラム
NMSC	non-melanoma skin cancers：非黒色腫皮膚癌
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
PT	preferred term：基本語
QD	once daily：1 日 1 回

略　　号	用語の説明
QOL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
Skin Pain NRS	Skin Pain Numeric Rating Scale：皮膚疼痛の点数評価スケール
SOC	system organ class：器官別大分類
STAT	signal transducers and activators of transcription
TCNI	topical calcineurin inhibitor：外用カルシニューリン阻害剤
TCS	topical corticosteroids：ステロイド外用剤
t_{max}	time of maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
V/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓関連事象
WPAI-AD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Atopic Dermatitis：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎

2.5.1　製品開発の根拠

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤である。日本では、2017 年 7 月 3 日に、既存治療で効果不十分な関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）に対する治療薬として承認されている［既提出申請資料（RA）］。

今回、以下に示すバリシチニブのアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を対象とした日本を含む国際共同試験を実施し、バリシチニブの AD に対する有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

- 第 II 相プラセボ対照試験
  - I4V-MC-JAHG（JAHG）試験（評価資料）
- 第 III 相プラセボ対照試験
  - I4V-MC-JAHL（JAHL）試験（評価資料）
  - I4V-MC-JAHM（JAHM）試験（評価資料）
  - I4V-MC-JAIY（JAIY）試験（評価資料）
  - I4V-MC-JAIN（JAIN）試験（参考資料）
- 長期継続投与試験
  - I4V-MC-JAHN（JAHN）試験（評価資料）

2.5.1.1　アトピー性皮膚炎

AD は、増悪と軽快を繰り返すかゆみのある湿疹を主病変とする、一般的な慢性炎症性皮膚疾患であり、皮膚バリアの障害、免疫調節不全及び遺伝的素因によって引きおこされる。患者の多くは、AD や気管支喘息などの家族歴・既往歴又は免疫グロブリン E 抗体を産生しやすい素因というアトピー素因を有することが多い（Kato et al. 2018）。

さらに、中等症から重症の AD 患者では、皮膚に関連した症状及びかゆみに加えて、アレルギー疾患、精神面への影響、その他の全身性の慢性疾患を併発することもあり、患者のクオリテ

ィ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）にも影響する（Brunner et al. 2017a; Silverberg and Simpson 2013; Yu and Silverberg 2015; Silverberg et al. 2018）。

2.5.1.1.1　アトピー性皮膚炎の有病割合

AD は幼少期から発症することも少なくないが、成人でも広く認められる（Thomsen 2014）。小児期に発症した AD のほとんどが自然に改善するものの、成人になっても継続する場合や、成人で新たに発症する場合もある。

実際に、AD の有病割合は増加しており、成人の有病割合は 2%～10%である（Bieber 2010; Williams et al. 2008）。欧州でも成人 AD の有病割合は 2%～7%と報告されている。このうち、中等症から重症の AD 患者は約 30%であり、4 人に 1 人が成人になってから発症している（Bieber and Straeter 2015; Diepgen et al. 2016; Sacotte and Silverberg 2018）。

日本では、30 歳以上の AD の有病割合は約 2.9%であり（Muto et al. 2003）、皮膚科で 2 番目に多く認められる疾患である（Furue et al. 2011）。東京及び大阪の 2 つの大学に勤める約 3000 人を対象とした調査では、成人での AD の有病割合は 6.3%で、成人 AD 患者の 78.9%が軽症、17.3%が中等症、2.7%が重症、1.1%が最重症であった（Saeki 2017）。

2.5.1.1.2　アトピー性皮膚炎の診断

AD の診断は、異なる基準を用いて評価された臨床的な徴候及び症状に基づいて行われる。この際、年齢に応じた皮膚病変の特徴、かゆみ、及び慢性・反復性の経過が考慮される。

日本でも、除外すべき診断として挙げられる疾患を鑑別したうえで、以下の 3 基本項目を満たす場合に、症状の軽重を問わずに AD と診断する（Kato et al. 2018）。

- 掻痒
- 特徴的皮疹と分布
  - 皮疹は湿疹病変
  - 分布の左右対称性、参考となる年齢による特徴
- 慢性・反復性の経過

なお、ここで評価する AD の特徴は相互に関連しており、いわゆる「かゆみー引っ掻き」のサイクルを引きおこすものでもある（Hong et al. 2011）。

2.5.1.1.3　中等症から重症のアトピー性皮膚炎による影響

中等症から重症の AD 患者の大きな負担となるのは、皮膚の炎症、かゆみ、かゆみによる睡眠障害、皮膚疼痛、及びそれらに伴う QOL の低下といった症状及び徴候である。

皮膚病変

皮膚病変としては、紅斑、出血、痂皮又は表皮剥離を伴った丘疹又はプラークといった急性病変がある。また、皮疹の肥厚（苔癬化）、角化性プラーク、皮膚の変色（色素沈着減少又は過剰）といった慢性病変もある。軽症 AD 患者では、乾燥及び軽度の紅斑、鱗屑等を主体とする。中等症 AD 患者ではこれらに加えて丘疹及び掻破痕等も主体となり、重症 AD 患者では高度の腫脹、

苔癬化を伴う紅斑、小水疱等も主体となる（Kato et al. 2018）。多くの AD 患者にとって、皮膚病変の外見や広がりは精神的な苦痛を引きおこす。また、手、足、顔などの部位によっては、身体機能にも重大な影響を及ぼす可能性がある（Boguniewicz et al. 2017）。

かゆみ

かゆみも AD の中心的かつ障害となる症状であり、しばしば、制御できない掻破を引きおこす。その結果、皮膚の炎症が悪化し、皮膚病変の悪化、微生物の定着、二次感染などが生じる。かゆみは AD 病変にも、AD 病変ではない皮膚にもおこりうる（Thyssen et al. 2019）。再燃は、治療の強化又は追加の受診が必要となるような、かゆみ及び皮膚病変の急性の悪化と定義される（Langan et al. 2006）。AD の再燃は予測することが困難であり、生じた場合には QOL に大きく影響する。再燃は患者の生活の中で何度もおこり、症状が発生するタイミング、程度及び継続期間がわからないことから、不安、いらだちにつながることもある。

睡眠障害

睡眠は、基本的な生理的状態であり、疲労の回復に欠かせないものである。しかし、かゆみ及び疼痛によって睡眠が影響を受けることがある（Jeon et al. 2017）。このため、かゆみ及び皮膚疼痛が生じることがある中等症から重症の成人 AD 患者でも、睡眠障害はよく認められ、実際に33%～87%の患者に睡眠障害が報告されている（Jeon et al. 2017）。AD 患者では、睡眠障害として、睡眠不足、入眠障害、夜間覚醒、早朝起床などが報告されている（Yu et al. 2016）。結果として、AD 患者は、集中、記憶といった日常生活での活動が眠気によってより難しくなりやすい。また、眠気によって、心の健康、社会的機能、活力といった QOL にも悪影響が生じる（Terreehorst et al. 2002）。さらに、睡眠障害を有する AD 患者では、自動車事故や職場での受傷のリスクも大幅に上昇する（Yu et al. 2016）。

皮膚疼痛

皮膚疼痛は、当初あまり注目されていなかったが、近年の疫学調査により AD 患者で発現割合が高く、QOL にも影響を及ぼすことが明らかになっている（Vakharia et al. 2017; Thyssen et al. 2019）。皮膚疼痛は、AD 患者の約 43%に報告され、しばしば、焼けるような痛み、刺すような痛みと表現される。また、重度又は極めて重度の皮膚疼痛は AD 患者の 14%に報告されている（Thyssen et al. 2019）。表皮剥離（びらん）が認められる患者の方が皮膚疼痛の報告は多いものの、表皮剥離が認められない患者であっても、半数以上が皮膚疼痛を報告している（Vakharia et al. 2017）。AD 患者での皮膚疼痛は、よりまわりの目が気になる、治療が難しくなるといったこととの関連が認められており、さらに、入浴、衣服の選択、社会との関わりや余暇活動、運動、労働や勉強、他人との関係構築、正常な性生活といった日常生活で必要な活動への悪影響とも関連している（Vakharia et al. 2017）。皮膚疼痛の悪化は、疾患の負担の増加、かゆみの悪化、QOL の低下、睡眠障害の悪化、心の健康への影響、AD の重症度の悪化と関連している（Vakharia et al. 2017）。

抑うつ

抑うつ、不安及び自殺念慮の発現と、中等症から重症の AD との間には関連が認められている（Rønnstad et al. 2018; Thyssen et al. 2018）。中等症から重症の AD を有する成人を対象とした臨床試験では、中等症から重症の AD 患者の 22%が臨床的に意味のある不安又は抑うつを有していた。さらに、臨床試験に参加した重症 AD 患者全員で、不安及び抑うつのスコアがボーダーライン又は異常であった（Simpson et al. 2016a; Silverberg et al. 2019）。このような QOL への悪影響により、AD は最も負担が大きい皮膚疾患と世界的に認識されている（Hay et al. 2014）。

2.5.1.1.4　アトピー性皮膚炎の治療

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 によると、AD の治療の最終目標は、「症状がないか、あっても軽微で、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない状態に到達し、それを維持することである。また、このレベルに到達しない場合でも、症状が軽微ないし軽度で、日常生活に支障をきたすような急な悪化がおこらない状態を維持すること」である。この最終目標を達成すべく、病態に基づいて、薬物療法、保湿剤などを用いた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、が行われている（Kato et al. 2018）。

これらの治療のうち、薬物療法の基本は抗炎症外用薬である。抗炎症外用薬であるステロイド外用剤（topical corticosteroids：TCS）は、保湿剤と共に、効力が低度から中等度の TCS を使用することで、一般的に軽症の AD 患者であれば管理できる。また、外用カルシニューリン阻害剤（topical calcineurin inhibitor：TCNI）は、TCS に対する代替又は補助的な治療と考えられ、特に、TCS による治療が推奨されない又はできない場合や、顔や皺襞などのデリケートな部位で TCS を頻回に投与できない場合に有用である。

しかし、TCS は皮膚の萎縮や、副腎の機能抑制などのリスクもあることから、TCS を長期に継続使用することは推奨されない。また、中等症から重症の AD 患者では、これらの治療だけでは皮膚の炎症をコントロールし、負担の大きい症状を軽減することができず、追加の治療が必要となる（Eichenfield et al. 2014）。これらの追加の治療法には、光線療法、より高い効力の TCS が含まれる。さらに、局所の治療だけではコントロールできない場合には、全身治療を行う必要がある。

現在、中等症から重症の AD に対する全身治療としては、最重症例のみを対象とした経口剤であるシクロスポリンと、中等症から重症例を対象とした注射剤であるデュピルマブが使用されている。

シクロスポリンは、患者の皮膚の炎症及びかゆみを治療するために有効であると考えられている （Wollenberg et al. 2018）。しかし、シクロスポリンは、不可逆的な腎毒性、高血圧及び造血系の障害に至る可能性があり、長期間使用することはできない。日本では、既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上に及ぶ AD 患者に対して、シクロスポリンの経口投与が承認されている。その使用期間は短期間（8～12 週間）に限られており（Novartis 2018）、長期間の投与が必要な場合には 2 週間以上の間隔をあけた間歇投与をする必要がある（Kato et al. 2018）。

デュピルマブは、中等症から重症の AD 患者で有効性が確認された全身性の注射剤であり、日本では 2018 年 1 月に承認された（Sanofi 2019）。しかし、デュピルマブには、以下のような課題も知られている。

- 疾患をコントロールできない患者が存在することが報告されている（Simpson et al. 2016b）
- 注射部位反応が 13%の患者に報告されている（Simpson et al. 2016b）
- 結膜炎が、16 週間の初期治療で 7%、長期治療で 34%の患者に報告されている（Simpson et al. 2016b; Ariëns et al. 2019）
- 注射に不安を覚える患者も存在する（Aldredge et al. 2016）

これらの他に、海外のガイドラインではいくつかの経口剤の使用が推奨されており、日本のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 でもステロイド経口剤が言及されている（Kato et al. 2018; Wollenberg et al. 2018）。しかし、シクロスポリンと比較すると、これらの経口剤の有用性は低く、安全性は同様で、忍容性に課題があるものもある。ステロイド経口剤は、AD の急性増悪や重症・最重症の寛解導入に用いられることがあり、経験的に有効とされているが、ステロイド経口剤で長期間コントロールすることは副作用の点で一般的に推奨されないことから、投与する場合でも短期間に留めるべきとされている（Kato et al. 2018）。

2.5.1.1.5　アトピー性皮膚炎のアンメットメディカルニーズ

第 2.5.1.1.3 項に示すとおり、中等症から重症の AD 患者は、時として耐えがたい日常生活を妨げるような重い症状を有し、患者の QOL に対する影響が大きい。

しかし、第 2.5.1.1.4 項に示すとおり、中等症から重症の AD 患者に対する治療選択肢は限られている。保湿剤と TCS 又は TCNI で効果が得られない場合に使用できる全身治療薬は、シクロスポリンとデュピルマブであり、限られた場合にステロイド経口剤が使用できるのみである。

このように、日常生活や QOL への影響が大きい症状を有する中等症から重症の AD 患者に対する治療選択肢が限られている状況を考慮すると、皮膚の炎症、かゆみ、睡眠障害、皮膚疼痛などの様々な症状を数日から数週間で速やかに改善し、かつ、長期的なベネフィットリスクバランスも良好に維持できるような新規の経口治療薬が必要と考える。

2.5.1.2　バリシチニブをアトピー性皮膚炎に対して開発する科学的背景

バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 を強力かつ選択的に阻害する経口投与可能な JAK 阻害剤であり、チロシンキナーゼ 2 及び JAK3 への活性は低い（Fridman et al. 2010）。JAK-signal transducers and activators of transcription（STAT）経路は、胸腺間質リンホポエチン、インターロイキン（interleukin：IL）-13、IL-4、IL-5、IL-22 及び IL-31 等の AD の発症機序に関わる多数のサイトカインの主要なシグナル伝達経路の一つである（Brunner et al. 2017b）。JAK-STAT 経路を介するサイトカインシグナルは、以下に示すような AD に影響する多くの免疫反応の調整に関与する（Bao et al. 2013; Boguniewicz and Leung 2011; Lee et al. 2016; Mitamura et al. 2018; Nomura and Kabashima 2016; Thyssen and Kezic 2014）。

- T-helper 2 細胞反応の活性化などの免疫反応
- 好酸球の活性化

- 表皮性ケモカイン
- 炎症性サイトカイン
- 掻痒のメディエーター
- 角化細胞 STAT3 リン酸化レベル上昇
- フィラグリンレベルの低下などバリア機能の障害

AD の発症に多くのサイトカインが関与することを考慮すると、バリシチニブによる JAK1 及び JAK2 の阻害により AD の症状が改善されることが期待される。

2.5.1.3　臨床開発の経緯

2.5.1.3.1　アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験計画

バリシチニブの AD に関する臨床開発プログラムでは、全身療法の適応となる中等症から重症の AD 患者での、バリシチニブの有効性及び安全性を評価した。この臨床開発プログラムでは、バリシチニブによる単剤療法及びバリシチニブと TCS との併用療法を評価した。

バリシチニブの AD に関する臨床開発プログラムでは、本申請で提出する以下の 6 試験でバリシチニブの有効性及び安全性、並びに一部の試験で薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価している（表 2.5.1-1）。

- JAHG 試験（評価資料）：16 週間のバリシチニブと TCS との併用療法を評価した第 II 相試験
- JAHL 試験及び JAHM 試験（評価資料）：16 週間のバリシチニブの単剤療法を評価した第 III 相試験
- JAIY 試験（評価資料）：16 週間のバリシチニブと TCS との併用療法を評価した第 III 相試験
- JAHN 試験（評価資料）：TCS の使用を許容した、進行中の最長 200 週間[1]の長期継続投与試験（実施中）。本試験には、無作為化によるバリシチニブの用量漸増、中止及び減量サブスタディが含まれる。さらに、非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺も含まれる。
- JAIN 試験（参考資料）： 最長 200 週間のバリシチニブと TCS との併用療法を評価した第 III 相試験（実施中）

[1] 申請時に提出した治験実施計画書では 104 週であったが、追加の長期安全性情報を収集すること、及び薬剤の承認まで治療継続の機会を提供することを目的として、52 週時データの追加提出時に提出した治験実施計画書では 200 週に改訂された。

表 2.5.1-1　アトピー性皮膚炎効能追加申請に係わる臨床データパッケージ

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
報告書格納場所	第 5.3.5.1.1 項	第 5.3.5.1.2 項	第 5.3.5.1.3 項	第 5.3.5.1.4 項	第 5.3.5.1.6 項	第 5.3.5.1.5.1 項（申請時）、 第 5.3.5.1.5.2 項（52 週時）
資料区分	評価資料				参考資料	評価資料
主な評価項目	有効性 安全性 薬物動態	有効性 安全性 薬物動態	有効性 安全性 薬物動態	有効性 安全性	有効性 安全性	有効性 安全性
開発の相	II	III				
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照					多施設共同、二重盲検（無作為化による用量漸増、無作為化による中止及び減量サブスタディ、並びに非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺を含む）
対象	18 歳以上の、外用治療で効果不十分である中等症から重症の AD 患者	18 歳以上の、外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症の AD 患者		18 歳以上の、外用治療で効果不十分である中等症から重症の AD 患者	18 歳以上の、外用治療に対して効果不十分、かつシクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格である中等症から重症の AD 患者	• JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験[a]（先行試験）から移行する被験者 • 先行試験での投与を受けておらず、外用治療に不耐又は効果不十分であり、非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺に参加する被験者[b] 加えて、無作為化によるバリシチニブの中止及び減量サブスタディに参加する被験者は、その適格性基準を満たす必要がある[c]

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
用法・用量	投与期間 16 週間 経口 プラセボ QD バリシチニブ 2 mg QD バリシチニブ 4 mg QD	投与期間 16 週間 経口 プラセボ QD バリシチニブ 1 mg QD バリシチニブ 2 mg QD バリシチニブ 4 mg QD		投与期間 16 週間 経口 プラセボ QD バリシチニブ 2 mg QD バリシチニブ 4 mg QD	投与期間最長 200 週間 経口 プラセボ QD バリシチニブ 1 mg QD バリシチニブ 2 mg QD バリシチニブ 4 mg QD	投与期間最長 200 週間 [e] 経口 主試験： プラセボ QD バリシチニブ 1 mg QD バリシチニブ 2 mg QD バリシチニブ 4 mg QD 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺： バリシチニブ 2 mg QD
併用療法の有無	TCS 併用あり	併用なし（単剤療法）[d]		TCS 併用あり		

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
被験者数	計 124 例（日本人 20 例） • プラセボ（N=49、日本人 N=8） • バリシチニブ 2 mg（N=37、日本人 N=6） • バリシチニブ 4 mg（N=38、日本人 N=6）	計 624 例（日本人 111 例） • プラセボ（N=249、日本人 N=45） • バリシチニブ 1 mg（N=127、日本人 N=23） • バリシチニブ 2 mg（N=123、日本人 N=21） • バリシチニブ 4 mg（N=125、日本人 N=22）	計 615 例（日本人 112 例） • プラセボ（N=244、日本人 N=45） • バリシチニブ 1 mg（N=125、日本人 N=22） • バリシチニブ 2 mg（N=123、日本人 N=22） • バリシチニブ 4 mg（N=123、日本人 N=23）	計 329 例（日本人 63 例） • プラセボ（N=109、日本人 N=21） • バリシチニブ 2 mg（N=109、日本人 N=20） • バリシチニブ 4 mg（N=111、日本人 N=22）	計 463 例（日本人 79 例） • プラセボ（N=93、日本人 N=15） • バリシチニブ 1 mg（N=93、日本人 N=16） • バリシチニブ 2 mg（N=185、日本人 N=32） • バリシチニブ 4 mg（N=92、日本人 N=16）	主試験： 申請時 計 1081 例（日本人 191 例） • プラセボ（N=52、日本人 N=6） • バリシチニブ 1 mg（N=45、日本人 N=3） • バリシチニブ 2 mg（N=405、日本人 N=64） • バリシチニブ 4 mg（N=579、日本人 N=118） 52 週時 計 1373 例（日本人 244 例） • プラセボ（N=86、日本人 N=11） • バリシチニブ 1 mg（N=45、日本人 N=3） • バリシチニブ 2 mg（N=512、日本人 N=89） • バリシチニブ 4 mg（N=730、日本人 N=141） 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺： 申請時 バリシチニブ 2 mg（N=211、日本人 N=0）[b] 52 週時 バリシチニブ 2 mg（N=247、日本人 N=0）[b]
試験実施状況	完了				実施中	

略号：AD = アトピー性皮膚炎、IGA = 治験担当医師による総合評価、QD = 1 日 1 回、TCS = ステロイド外用剤
a JAIY 試験を先行試験とする被験者の JAHN 試験データの盲検解除は行われておらず、本申請には含まれていない。
b 本補遺に日本人は参加していない。
c 52 週時の IGA スコアが 0、1 又は 2、過去 14 日以内に効力が高度の TCS 使用歴がない、治験薬の投与を中断中でない、及び試験参加時にバリシチニブ 2 又は 4 mg に割り付けられた被験者。
d 治験担当医師による AD 症状の管理は保湿剤を用いて行うこととしたが、許容できない AD 症状又は AD 症状の悪化が認められた被験者に対しては、時期を問わず、レスキュー治療の実施を可能とした。
e JAHN 試験の投与期間は、申請時に提出した治験実施計画書では 104 週であったが、追加の長期安全性情報を収集すること、及び薬剤の承認まで治療継続の機会を提供することを目的として、52 週時データの追加提出時に提出した治験実施計画書では 200 週に改訂された。

2.5.1.3.1.1　第 II 相試験

第 II 相試験である JAHG 試験は、外用治療で効果不十分である中等症から重症の AD 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験では、TCS 併用下でのバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回（once daily：QD）と 4 mg QD の 16 週間投与の有効性を評価した。

主要評価項目とした 16 週時に Eczema Area and Severity Index （EASI）スコアでベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）を達成した被験者の割合及び複数の副次評価項目で、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。また、バリシチニブ 2 mg 群では、16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合で、有意ではなかったものの、数値的な改善が認められ、副次評価項目では有意な改善も認められた（第 2.7.3.2.1 項）。

これらの結果を踏まえて、第 III 相試験でのバリシチニブの用量［1 mg QD（JAIY 試験を除く）、2 mg QD、4 mg QD］を設定した（第 2.7.2.3.4.2 項、第 2.7.3.1.2.2 項）。

2.5.1.3.1.2　第 III 相試験

2.5.1.3.1.2.1　試験デザイン

第 III 相試験である JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験及び JAIN 試験は、中等症から重症の AD 患者でのバリシチニブの有効性を検証するため、いずれも多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験とした。また、バリシチニブは長期間使用される可能性があることから、長期間の有効性の維持を評価するため、長期継続投与試験である JAHN 試験は、多施設共同、二重盲検試験とした。

2.5.1.3.1.2.2　単剤療法と外用ステロイドとの併用療法

想定される臨床での使用を反映するため、バリシチニブの単剤療法に加えて、バリシチニブと TCS との併用療法も第 III 相試験で評価した。バリシチニブの単剤療法は、同一のデザインの試験 2 試験（JAHL 試験、JAHM 試験）で評価した。バリシチニブと TCS との併用療法は、別の 2 試験（JAIY 試験、JAIN 試験）で評価した（第 2.7.3.1.2.3 項）。

2.5.1.3.1.2.3　評価指標

バリシチニブの臨床試験では、複数の評価指標を用いて、AD の 5 つの特徴に対する効果を評した。以下は、臨床試験で用いた評価指標である。

AD の特徴	**評価指標**
皮膚の炎症	治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA） EASI
かゆみ	かゆみの点数評価スケール（Itch Numeric Rating Scale：Itch NRS） SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）かゆみスコア
かゆみによる睡眠障害	Atopic Dermatitis Sleep Scale（ADSS） SCORAD 睡眠障害スコア
皮膚疼痛	皮膚疼痛の点数評価スケール（Skin Pain Numeric Rating Scale：Skin Pain NRS）
QOL の低下	皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI） Hospital Anxiety Depression Scale（HADS） Patient Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS） Patient-Oriented Eczema Measure（POEM）
皮膚の炎症、かゆみ、睡眠障害の複合評価項目	SCORAD

JAHL 試験、JAHM 試験、及び JAIY 試験全体では、16 週時に IGA スコアが 0 又は 1（IGA (0,1)）、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合を主要評価項目とした。さらに、日本では、より客観的な評価が可能と考えられる 16 週時に EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合も加えて、主要評価項目（co-primary endpoint）とした。IGA (0,1)は皮膚症状が「ない」又は「ほとんどない」に該当し、中等症から重症の AD 患者で著しい臨床的改善が認められたこととなる。EASI-75 を達成した被験者は、臨床的に意義のある改善が認められたこととなる（Schram et al. 2012）。これらの 2 つの評価指標は、AD 患者を対象とした臨床試験で使用される、バリデートされた、臨床的な意味のある評価指標である。

なお、試験全体では、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合のみを主要評価項目とし、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は主な副次評価項目とした。

JAIN 試験では、試験全体で、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を主要評価項目、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合を主な副次評価項目とした。

その他の評価指標のほとんどは、AD 患者を対象とした臨床試験で広く使用される、標準化され、バリデートされた評価指標であり、信頼性があり、正確で、かつ各症状と相関があると一般的に認められているものである。さらに、EASI-75 のようなカテゴリカルな評価指標は、文献を通じて形成された臨床的な合意や臨床的に重要な最小変化量に基づき、臨床的に意味のある変化と考えられるものである。かゆみ及び皮膚疼痛による睡眠障害を評価できるバリデートされた指標は存在しなかったため、申請者は ADSS 及び Skin Pain NRS を開発し、バリデートした。

2.5.1.3.1.2.4　試験期間

JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験では、バリシチニブの最大効果が得られ、かつ AD 患者を対象とした類薬での臨床試験での設定も考慮し、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間を設定した（Simpson et al. 2016b; de Bruin-Weller et al. 2018）。さらに、長期継続投与試験である JAHN 試験では、先行試験から 68 週間の長期の有効性及び 68 週以降のデータを含む長期安全性を検討した。JAIN 試験では、二重盲検プラセボ対照投与期間のうち、利用可能である 24 週までの有効性及び安全性の結果を提示した。

2.5.1.3.1.3　本申請時点で実施中のアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験

本申請には含めていないが、申請時点で AD 患者を対象とした以下の 3 試験を実施中であった。

- I4V-MC-JAIN（JAIN）試験：外用治療で効果不十分、シクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格の中等症から重症の AD 患者を対象にバリシチニブを TCS と併用投与した、日本を含む国際共同第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
- I4V-MC-JAIW（JAIW）試験：外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症の AD 患者を対象にバリシチニブを単剤投与した、海外第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

- I4V-MC-JAIX（JAIX）試験：外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症の AD 患者を対象とした、海外多施設共同、非盲検、長期継続投与試験（JAIW 試験で 16 週間以上の投与を完了し、かつ、nonresponder と判定された被験者又はレスキュー治療を必要とした被験者が対象）

なお、申請後の長期データ追加提出時に、JAIN 試験を参考資料として臨床データパッケージに含めた。また、長期投与データのアップデートのため、申請後に追加で提出した併合解析（JAHN update）に、JAIN 試験、JAIW 試験及び JAIX 試験を含めた（第 2.7.4.1.1.2 項）。

2.5.1.3.2　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

AD 患者を対象にバリシチニブの有効性及び安全性を評価したすべての試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）及び実施地域での関連する規制を遵守して実施した。

2.5.1.3.3　日本でのアトピー性皮膚炎を対象とした臨床開発の経緯

AD 患者を対象とした第 II 相試験である JAHG 試験、第 III 相試験である JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験、並びに長期継続投与試験である JAHN 試験に日本から参加し、日本人 AD 患者でのバリシチニブの有効性及び安全性を評価した。参考資料である JAIN 試験にも、日本人 AD 患者が参加した。

日本からの参加の検討にあたって、AD 患者でのバリシチニブの外因性及び内因性の民族的要因は以下のとおりであった。

AD は皮膚病変の特徴、かゆみ及び慢性・反復性の経過に基づいて診断され、これは日本及び海外で同様である。また、AD の治療も、基本は保湿剤と TCS による治療であり、効果が不十分な場合にはシクロスポリンやデュピルマブによる全身治療に移行するという点も、日本と海外で同様である。これらの状況により、AD に関する外因性民族的要因という観点で、日本と海外で大きな違いはないと考えた。また、既提出申請資料（RA）第 2.5.3.1.2 項に示したとおり、健康成人及び RA 患者を対象に実施した臨床試験の結果より、日本人と外国人の間で PK はおおむね同様であった。したがって、内因性民族的要因という観点でも、日本と海外で違いはないと考えた。

以上より、日本が参加する国際共同試験の成績から、日本人 AD 患者での有効性及び安全性を評価することは妥当と考え、各試験に参加した。

2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言

バリシチニブの成人 AD 患者を対象とした臨床開発の実施に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）と以下の相談を実施した。

- 医薬品[redacted]相談（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- 医薬品[redacted]相談（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

これらの相談では、主に臨床データパッケージ及び第 III 相試験の試験デザインを相談した。以下に、主な PMDA からの助言を示す。

[redacted]に関する助言

PMDA は、[redacted]必要があると助言した。

この助言を踏まえて、申請者は[redacted]を実施し、[redacted]こととした。申請者は、[redacted]を提示した。

PMDA は、[redacted]可能性はあると述べた。なお、[redacted]が必要となる可能性があることも助言した。

[redacted]に関する助言

[redacted]

申請者は、[redacted]を提案し、PMDA と合意した。

また、PMDA は、[redacted]が望ましいと助言した。

[redacted]

申請者は、[redacted]計画とした。PMDA は、[redacted]必要があると助言した。

[redacted]

申請者は、[redacted]を提案した。

PMDA は、[redacted]が適切と助言した。さらに、[redacted]必要があることも助言した。

[redacted]に関して、PMDA は、[redacted]必要があると助言した。その上で、[redacted]は受け入れ可能とした。

2.5.1.5　本申請の臨床データパッケージ

申請時

本承認申請では、表 2.5.1-1 に示す臨床試験を評価資料とする臨床データパッケージを構築し、既存治療に対して効果不十分又は不耐の AD 患者を対象とした、日本を含む国際共同第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 3 試験及び長期継続投与試験 1 試験の成績を提出する。

これらのうち、長期継続投与試験を除く 4 試験は完了している。

一方、長期継続投与試験である JAHN 試験は実施中である。本申請では、JAHL 試験及び JAHM 試験から JAHN 試験に移行した被験者の以下のデータを含める。

- 有効性
  - 16 週時（先行試験での投与開始後 32 週時）までのすべての有効性データ
  - 36 週時（先行試験での投与開始後 52 週時）までの利用可能な有効性データ
- 安全性
  - 52 週時（先行試験での投与開始後 68 週時）までの利用可能な安全性データ

JAHL 試験及び JAHM 試験から JAHN 試験に移行した被験者のうち、36 週時（先行試験での投与開始後 52 週時）以降は被験者数が少なく適切な有効性の解析が行えないため、盲検性を維持したままとする。また、JAIY 試験を先行試験とする被験者の中に、データカットオフ時点で 16 週時（先行試験での投与開始後 32 週時）に到達していない被験者がいたことから、盲検性を維持したままとし、本承認申請のデータには含めない。

臨床データパッケージに含まれる臨床薬理試験はないものの、JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験では PK を評価していることから、これらの試験のデータを用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PopPK）解析及び曝露量-反応解析の結果を提出する。

審査期間中に提出する資料

上記の申請時に提出する資料に加えて、審査期間中に、単剤試験である JAHL 試験及び JAHM 試験から JAHN 試験に移行したすべての被験者が 52 週を完了した時点のデータ［以降、JAHN 試験（52 週時）］を追加提出した。JAHN 試験（52 週時）の成績には、以下のデータを含めた。

- JAHL 試験及び JAHM 試験から移行した被験者の 52 週時（先行試験での投与開始後 68 週時）までの有効性及び安全性データ
- JAIY 試験から移行した被験者の 16 週時（先行試験での投与開始後 32 週時）までの有効性及び 16 週時以降も含む利用可能な安全性データ
- 52 週時（先行試験での投与開始後 68 週時）以降の利用可能な用量漸減時の有効性及び安全性データ

また、申請時に臨床データパッケージとして含めていなかった JAIN 試験は、申請後に追加提出を求められたため、臨床データパッケージに含めた。ただし、対象集団は既存の外用治療に対して効果不十分、かつシクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン

治療不適格な患者であり、今回申請する中等症から重症の AD 患者の一部分の集団であることから、PMDA の指示に従い、参考資料とした。

なお、上述以外に審査期間中に提出した長期投与データを、第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項に提示した。

臨床データパッケージの妥当性

本申請で評価資料として提出する 5 試験の対象集団は、TCS で効果不十分又は不耐である中等症から重症の AD 患者であり、第 2.5.1.6 項の効能又は効果を代表する集団である。これらの患者を対象とする第 III 相試験では、バリシチニブ単剤療法及びバリシチニブと TCS の併用療法の有効性が示された（第 2.5.4.5 項）。また、日本人集団でも、一部で全体集団とは異なる点も認められたものの、バリシチニブの効果を期待できる成績が得られた（第 2.5.4.3.3 項）。

安全性の観点では、本申請で評価資料として提出する 5 試験を含む AD 患者を対象とした臨床試験[2]で、いずれかの用量でバリシチニブが投与された被験者数は 2531 例であった。以下は、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を投与された被験者数である。

バリシチニブ用量	投与期間	全体集団	日本人集団
2 mg	52 週間以上	498 例	80 例
	68 週間以上	202 例	31 例
4 mg	52 週間以上	486 例	124 例
	68 週間以上	253 例	72 例

これらの被験者でバリシチニブの安全性を評価した結果、AD 患者に対する大きな安全性の懸念は新たに特定されず、日本人に特異的な安全性の懸念もなかった（第 2.5.5.13 項）。

さらに、審査期間中に追加提出した JAHN 試験の結果を含めると、今回申請する臨床推奨用量であるバリシチニブ 4 mg を 52 週以上投与された日本人被験者数は 100 例を上回った（第 2.7.4.5.3.3 項）。

申請後に臨床データパッケージに含めた JAIN 試験の対象患者は、既存の外用治療に対して効果不十分、かつシクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格な患者である。JAIN 試験では、バリシチニブと TCS の併用療法の有効性が示され、新たな安全性の懸念は特定されず、この結果は日本人集団でも同様であった（第 2.7.6.7 項）。しかし、JAIN 試験の対象患者は今回申請する中等症から重症の AD 患者の一部分の集団であるため、PMDA の指示に従い、参考資料とした。

以上より、本申請で提出する評価資料 5 試験及び参考資料 1 試験の結果をもとに、バリシチニブの日本での有効性及び安全性を評価することが可能と考えた。

2.5.1.6　今回申請する効能又は効果、並びに用法及び用量

今回申請する効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである（下線部変更）。

[2] 臨床データパッケージに含まれる評価資料 5 試験（JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験、及び JAHN 試験）、参考資料 1 試験（JAIN 試験）のほか、臨床データパッケージには含まれないが、申請後に追加提出した併合解析に含まれる 2 試験（JAIW 試験、JAIX 試験、第 2.5.1.3.1.3 項参照）を含む。

効能又は効果

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）

アトピー性皮膚炎

用法及び用量

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

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

バリシチニブの生物薬剤学に関する評価は、RA を対象とした既提出申請資料（RA）第 2.5.2 項から変更はない。

2.5.2.1　製剤開発

既提出申請資料（RA）第 2.5.2 項から承認された市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）に変更はない。

2.5.2.2　生物製剤学試験

本申請のための新たな生物製剤学試験は実施していない。

2.5.2.3　分析法

血漿中バリシチニブ濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法で測定した（第 2.7.1.1.3 項）。AD 患者の試料測定に用いた分析法は、既提出申請資料（RA）第 2.7.1.1.3 項に記載された方法と同じである。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　背景

本申請では、評価資料の日本を含む国際共同第 II 相試験である JAHG 試験、日本を含む国際共同第 III 相試験である JAHL 試験及び JAHM 試験で、PK を評価した。JAHG 試験、JAHL 試験及び JAHM 試験の併合データを用いて PopPK 解析を行った。さらに JAHL 試験及び JAHM 試験の併合データを用いて、曝露量－反応関係を評価した。

なお、バリシチニブの臨床薬理に関する評価は、RA を対象とした既提出申請資料（RA）第 2.5.3 項から変更はなく、本申請のための新たな臨床薬理試験は実施していない。

2.5.3.2　薬物動態

中等症から重症の AD 患者にバリシチニブ 1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回経口投与したときのバリシチニブの PK は、健康被験者及び RA 患者で構築したモデルと同一の 0 次吸収過程及び 1 次消失を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いて解析した。構築した PopPK 解析最終モデルから AD 患者個体別に post hoc 推定した PK パラメータを以下に示す。

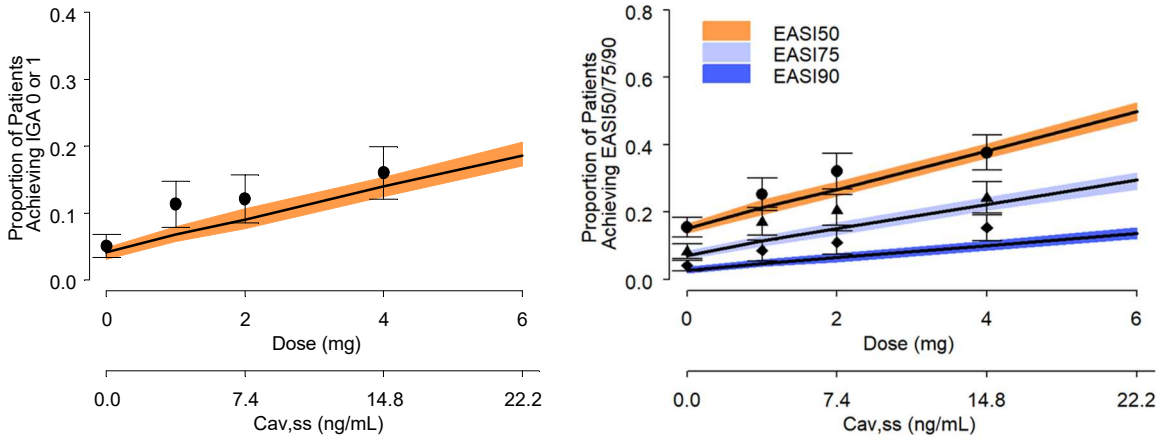
- AD 患者のモデルより推定された平均値［変動係数（coefficient of variation：CV）］を以下に示す。また、最高血漿中濃度到達時間（time of maximum plasma drug concentration：t_{max}）の中央値は 0.5 時間であった。
  - 見かけのクリアランス（apparent total body clearance：CL/F）：11.2 L/h（33.0%）
  - 見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V/F）：126 L（17.0%）
  - 消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）：12.9 時間（36.0%）
- AD 患者の CL/F 推定値（平均値）は、RA 患者（9.42 L/h）より約 19%高かった。バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であり、AD 患者で CL/F が高かった理由として、RA 患者より AD 患者の腎機能が相対的に良好であることが挙げられる。
- バリシチニブを同用量投与したときの AD 患者の定常状態における最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state：$C_{max,ss}$）及び定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state：$AUC_{\tau,ss}$）は、RA 患者の約 0.86 倍であった。そのため、AD 患者にバリシチニブ 2 又は 4 mg を投与したときの曝露量は、RA 患者にそれぞれ 1.7 又は 3.4 mg を投与したときの曝露量と同程度であった。
- RA 患者と同様に、腎機能は AD 患者のバリシチニブの最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration：C_{max}）に影響しなかったが、血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve：AUC）に統計学的に有意な影響を及ぼした。腎機能が正常な患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害を有する患者の $AUC_{\tau,ss}$ の平均比は、それぞれ 1.61 及び 1.29 であった。
- AD 患者の年齢、性別、体重、人種及び民族は、バリシチニブの PK に影響を及ぼさなかった。さらに、日本人／外国人はバリシチニブの PK に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。
- PK パラメータの推定値は、日本人 AD 患者と外国人 AD 患者で同程度であった。

2.5.3.3　曝露量－反応関係

第 III 相試験の JAHL 試験及び JAHM 試験の有効性に関する曝露量－反応関係の解析には、有効性の評価項目として、日本での主要評価項目（co-primary endpoint）である 16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合、及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を用いた。さらに、主な副次評価項目である 16 週時に EASI スコアでベースラインからの 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合、及び 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合、並びにその他の副次評価項目である 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合も用いた。

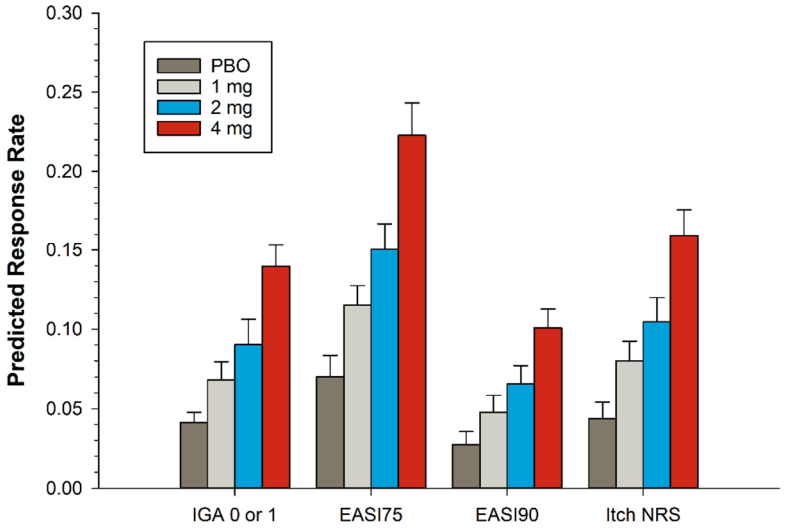
IGA (0,1)及び EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合について、モデルから推定された投与 16 週時の曝露量－反応関係を図 2.5.3-1 に示す。IGA (0,1)及び EASI-75/90 を達成した被験者の割合、並びに Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合について、モデルから推定された投与 16 週時の用量/曝露量－反応関係を図 2.5.3-2、モデルから推定された 16 週までの経時推移を図 2.5.3-3 に示す。なお、本項には Primary Censoring Rule（第 2.7.2.3.3 項）の結果を示す。

- 16 週時の主な有効性の評価項目を達成した被験者の割合は、バリシチニブを 1～4 mg QD の用量範囲で投与したとき、曝露量の増加に伴い上昇する傾向であった。
- バリシチニブの 3 用量（1、2 及び 4 mg QD）は、主な有効性の評価項目のいずれでも、曝露量－反応曲線の上昇部分に位置し、4 mg で最も有効性が高かった。
- 主な有効性の評価項目のモデルより、バリシチニブ 1、2 及び 4 mg を 16 週まで QD 投与したときの経時推移を推定した結果、バリシチニブ 4 mg を QD 投与したとき、効果の発現が最も早く、最も高い有効性が示され、これは臨床試験で認められた有効性の結果（第 2.7.3.3.2 項）と一致していた。



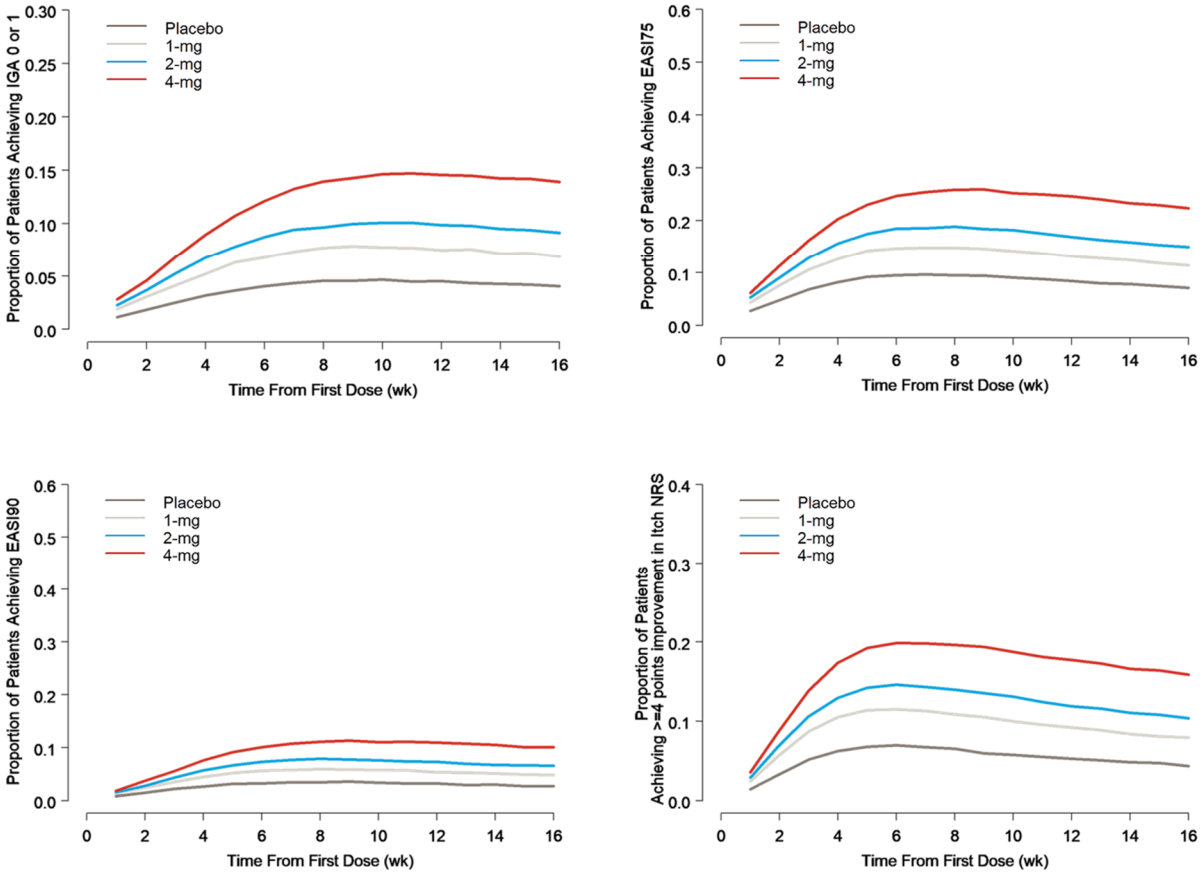
Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; PopPK = population pharmacokinetics.
Notes: Solid lines and bands are model-predicted response rate with corresponding 90% prediction intervals. $C_{av,ss}$ are the mean values calculated by PopPK model for patients in Studies JAHL and JAHM. For IGA, circles represent observed proportion of patients achieving IGA 0 or 1 with 90% confidence interval for data combined from Studies JAHL and JAHM. For EASI, circles, triangles and diamonds are observed proportion of patients achieving EASI50, EASI75 and EASI90, respectively, with 90% confidence intervals, for data combined from Studies JAHL and JAHM.

図 2.5.3-1　16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合（左）及び EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合（右）の用量/曝露量－反応曲線（推定値及び実測値）



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
Note: Data is based on primary censoring rule; error bars represent upper limit of the 90% confidence interval.

図 2.5.3-2　16 週時に IGA (0,1)及び EASI-75/90 を達成した被験者の割合、並びに Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（推定値）



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale; wk = week.

図 2.5.3-3　IGA (0,1)（左上）、EASI-75（右上）及び EASI-90（左下）を達成した被験者の割合、並びに Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（右下）の経時推移（推定値）

2.5.3.4　薬力学

血液試料を用いた薬力学試験の結果は、既提出申請資料（RA）第 2.5.3 項に示した。これらの試験により、バリシチニブが JAK1 及び JAK2 活性を阻害することにより、サイトカイン刺激による JAK1 及び JAK2 のリン酸化を介したシグナル伝達、さらに STAT の活性化を阻害することが示された。STAT3 はリン酸化されると、細胞質から核内に移行し、角化細胞を含む多くの細胞で転写を促進させる。

2 試験でバリシチニブの薬力学を評価し、AD におけるバリシチニブの作用機序を検討した。

- 皮膚生検：STAT3 リン酸化レベルの上昇は、AD の炎症の増加と関連している（Lee et al. 2012; Lee et al. 2016; Mitamura et al. 2018）。AD 患者を対象とした第 II 相試験である JAHG 試験のベースライン時及びバリシチニブ投与 4 週時に生検により得た皮膚病変部を用いて、STAT3 リン酸化レベルに対するバリシチニブの作用を評価した。その結果、バリシチニブ投与 4 週時に、STAT3 リン酸化レベルの低下が見られた。EASI-50 を達成した被験者では、EASI-50 を達成しなかった被験者に比較して、STAT3 リン酸化レベルの低下がより大

きく、AD 患者におけるバリシチニブの臨床効果と STAT3 リン酸化レベルの低下の関連性が確認された。

- 皮膚モデル：ヒト 3 次元皮膚モデルにサイトカイン混合物（IL-4、IL-13 及び IL-31）を曝露することにより、ヒト AD 皮膚様モデルを作成し、バリシチニブの作用を評価した。
  - 作成したヒト AD 皮膚様モデルでみられた病理学的な変化は、臨床的にみられる AD の病理学的所見と一貫したものであった。
  - バリシチニブは表皮角化細胞の STAT3 リン酸化レベルを低下させた。
  - バリシチニブは皮膚バリア機能及び AD の発症において役割を担うタンパク質であるフィラグリン（Thyssen et al. 2014）の発現を増加させた。サイトカイン混合物の添加によりフィラグリン発現は低下したが、バリシチニブはその低下を抑制した。

これらの結果より、バリシチニブは JAK/STAT シグナル伝達の阻害により、サイトカインにより誘発される AD の皮膚病理学的変化を軽減する可能性が示された。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　緒言

本申請には、以下に示す無作為化二重盲検試験 6 試験でバリシチニブの投与を受けた AD 患者の有効性データを含めた。

- 第 II 相プラセボ対照 TCS 併用試験　1 試験　JAHG 試験：16 週間、完了
- 第 III 相プラセボ対照単剤試験　2 試験　JAHL 試験及び JAHM 試験：16 週間、同一デザイン、いずれも完了
- 第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験　1 試験　JAIY 試験：16 週間、完了
- 第 III 相長期継続投与試験　1 試験　JAHN 試験：最長 200 週間[1]、実施中
  - 本試験では先行試験である JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験を完了した被験者を組み入れた。本試験では、TCS の併用を可とした。
  - 本申請のためのデータカットオフ時点で、JAHL 試験及び JAHM 試験から移行し、本試験で最長 36 週間（先行試験の治験薬投与開始日から 52 週間）の治験薬投与を完了した被験者のデータが利用可能であった。単剤試験である JAHL 試験及び JAHM 試験から移行したすべての被験者が 52 週を完了した時点のデータ［JAIY 試験から移行したすべての被験者のデータ（16 週まで）や、52 週以降の用量漸減投与のデータ（一部）も含む。以降、「JAHN 試験（52 週時）」という］を、長期投与データとして追加提出した。
- （参考資料）第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験 1 試験　JAIN 試験：最長 200 週間、実施中
  - データカットオフ時点で、最長 24 週間の治験薬投与を完了した被験者のデータが利用可能であった。

2.5.4.2　試験デザイン

試験デザインの概要は表 2.7.3.1-1 参照。

2.5.4.2.1　対象被験者の選択

バリシチニブの第 III 相試験の対象被験者は、18 歳以上の中等症から重症の AD を有し、既存の外用治療に対して効果不十分の患者（単剤試験である JAHL 試験及び JAHM 試験では、既存の外用治療に対して不耐の患者も含む）とした。

スクリーニングの 12 ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の AD 診療ガイドライン（Guidelines of care for the management of atopic dermatitis）の第 1 章「Diagnosis and assessment of atopic dermatitis」の定義により AD と診断されていて、スクリーニング前 6 ヵ月以内に既存の外用治療に対して効果不十分、又は不耐（JAHL 試験及び JAHM 試験のみ）であったという主治医又は治験担当医師による記録がある患者を選択した。

---

[1] 申請時に提出した治験実施計画書では 104 週であったが、追加の長期安全性情報を収集すること、及び薬剤の承認まで治療継続の機会を提供することを目的として、52 週時データの追加提出時に提出した治験実施計画書では 200 週に改訂された。

疾患重症度は、スクリーニング及び無作為割付時に EASI スコアが 16 以上、IGA スコアが 3 以上、及び体表面積に占める AD 病変の割合が 10%以上とした（第 2.7.3.1.2.1 項）。

2.5.4.2.2　用法及び用量

バリシチニブの第 III 相試験のうち、JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）では、バリシチニブの 3 用量［1、2 及び 4 mg QD］を、JAIY 試験（TCS 併用試験）では、バリシチニブの 2 用量（2 及び 4 mg QD）を検討した。JAIN 試験（TCS 併用試験）では、バリシチニブの 3 用量［1、2 及び 4 mg QD］を検討した。これらの用量は、主に第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］の成績に基づき設定した（第 2.7.3.1.2.2 項）。

バリシチニブは投与後早期に効果発現がみられ、最大の臨床効果に達することが考えられたことから、第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］では、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与を選択した。JAIN 試験では、短期及び長期投与時の有効性と安全性を、プラセボ投与と本剤及び TCS 併用投与とで比較して評価するため、52 週間の二重盲検プラセボ対照投与を選択した（第 2.7.3.1.2.5 項）。

2.5.4.2.3　有効性評価項目

バリシチニブの第 III 相試験では、中等症から重症の AD 患者の治療でバリシチニブ 4 又は 2 mg QD がプラセボよりも優れているという仮説を検証することを主要目的として、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合を主要評価項目とした。

日本では、IGA (0,1)に加え、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合も主要評価項目に設定し、co-primary endpoint として評価することとした。

また、ヘルスアウトカムと QOL は、Itch NRS、ADSS、Skin Pain NRS、DLQI、POEM 等を用いて評価した（第 2.7.3.1.3 項）。

JAIN 試験では、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を主要評価項目、16 週時の IGA (0,1)かつベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合を主な副次評価項目とした。ヘルスアウトカムと QOL の評価項目は他の第 III 相試験と同様とした（第 2.7.3.1.3 項）。

2.5.4.2.4　有効性評価項目の解析

カテゴリー変数の解析方法

カテゴリー変数の治療比較に関する主要な解析では、以下を共変量としたロジスティック回帰分析を用いた（第 2.7.3.1.4.1 項）。

- 地域
- ベースラインの疾患重症度（IGA）
- ベースライン値（評価項目が IGA でない場合）
- 投与群

連続変数の解析方法

連続変数の治療比較に関する主要な解析では、制限付き最尤法による繰り返し測定法に関する混合効果モデル（mixed-effect model of repeated measures：MMRM）を用いた。本モデルには、離散型の固定効果として以下を含めた（第 2.7.3.1.4.1 項）。

- 投与群
- 地域
- ベースラインの疾患重症度（IGA）
- 来院
- 投与群－来院の交互作用

また、連続型の固定効果として以下を含めた。

- ベースライン値
- ベースラインのスコアー来院の交互作用

多重性の調整

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）並びに JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の主要評価項目及び主な副次評価項目では、グラフィカルアプローチ（Bretz et al 2011）を用いて多重性を調整した解析を行った。その他の有効性評価項目では、多重性を調整しなかった。

グラフィカルアプローチでは、各試験で両側有意水準 5%として全体的な第 1 種の過誤確率をコントロールした。グラフィカルアプローチでは、各仮説検定に対して調整した有意水準を算出した。

JAHN 試験（長期継続投与試験）は、長期投与時の有効性及び安全性に関する記述的な解析結果を示す目的であったことから、多重性の調整を行わなかった（第 2.7.3.1.4.3 項）。

中止例及びレスキュー治療例の取り扱い

各試験では、Censoring Rule 適用後に欠測値を補完した。第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）並びに JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］では、事前に規定した Censoring Rule を用いて有効性の解析を行った。これらの Censoring rule を用いることで、JAHL 試験及び JAHM 試験では単剤療法の estimand に加えて、TCS レスキュー治療の estimand を、JAIY 試験では TCS 併用の estimand に加えて、TCS 併用+レスキュー治療の estimand を評価した（第 2.7.3.1.4.5 項）。なお、Censoring Rule 適用後に、第 2.7.3.1.4.5 項に示す方法により、欠測値を補完した。

JAHN 試験（長期継続投与試験）では、治験薬の投与中止時点、もしくはプラセボ群又はバリシチニブ 1 mg 群の responder 及び partial responder（JAHN 試験移行時に IGA スコアが 0、1 又は 2、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない被験者、以下 responder/partial responder）がレスキュー治療としてバリシチニブ 2 又は 4 mg の投与を受けた時点でデータを打切りとして扱った。

2.5.4.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.3.1　試験対象集団

被験者の内訳

被験者の内訳は、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 3 試験間で同様であった。90%超の被験者が各試験を完了した（第 2.7.3.3.1.1 項　表 2.7.3.3-1）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性は JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 3 試験で同様であり、各試験の投与群間でも概ね均衡していた。各試験の年齢の平均値は約 35 歳であった。JAHL 試験及び JAHM 試験では、男性及び白人が多く、地域別では欧州での組入れが多かった。JAIY 試験は、JAHL 試験及び JAHM 試験と比較し、白人の割合が低く、欧州での組入れが少なかった。また、アジア人の割合が高く、その他の地域での組入れが多かった（第 2.7.3.3.1.3 項　表 2.7.3.3-2）。

ベースラインの疾患特性は JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 3 試験で、ほぼ同様であり、各試験の投与群間でも概ね均衡していた。平均 EASI スコアは 29～35、体表面積に占める AD 病変の平均割合は 47%～55%、平均 SCORAD スコアは 66～69 であり、3 試験のベースラインの疾患特性の平均値はいずれも中等症から重症の AD 患者集団を代表するものであった。各試験の層別因子であるベースラインの IGA スコアでは、50%～58%の被験者が中等症、残りの被験者が重症であった。ベースラインの AD に関連するその他の評価項目では、重症の被験者がやや多かった（第 2.7.3.3.1.4 項　表 2.7.3.3-3）。

アトピー性皮膚炎の治療歴

すべての被験者に TCS 使用歴又は全身治療歴があり、その内訳は以下のとおりであった（第 2.7.3.3.1.5 項　表 2.7.3.3-4）。

- TCS の使用歴：89%～94%の被験者
- TCNI の使用歴：50%～63%の被験者
- ステロイド、免疫抑制剤及び生物製剤を含む全身治療歴：52%～71%の被験者

2.5.4.3.2　全試験の結果の比較検討

2.5.4.3.2.1　IGA

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

また、いずれの試験のバリシチニブ 2 mg 群でもバリシチニブ 4 mg 群と同様に、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、JAHL 試験のバリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1 項　表 2.7.3.3-8）。

IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合では、JAHM 試験で 2 週時、JAHL 試験で 4 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、以降の投与期間中もこの改善は維持された。

バリシチニブ 2 mg 群でも、JAHL 試験で 4 週時、JAHM 試験で 2 週時の早期にプラセボ群に対する有意な改善が認められ、JAHM 試験の 4 週時を除いて、以降の投与期間中もこの改善が維持された。なお、バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善がみられた評価時点は、JAHL 試験で 8 及び 16 週時、JAHM 試験で 12 週時であった（第 2.7.3.3.2.1.1 項　図 2.7.3.3-2）。

Secondary Censoring Rule を用いた解析結果

intent to treat（ITT） population を対象に、Secondary Censoring Rule を用いて解析を行った。その結果、いずれの試験でも、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点でプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高く［図 2.7.3.3-21、JAHL 試験の治験総括報告書（clinical study report：CSR）（第 5.3.5.1.2 項）Table 102、 JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 102］、Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

バリシチニブ 2 mg 群で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して数値的に高かったが、統計学的有意差は認められなかった（第 2.7.3.3.2.1.1 項　表 2.7.3.3-9）。

IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合では、4 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、以降の投与期間中もこの改善が維持された。バリシチニブ 4 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は投与開始後 4 週間で最も大きく増加し、以降も徐々に増加した。

バリシチニブ 2 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群と同様に投与開始後 4 週間で最も大きく増加した（第 2.7.3.3.2.1.1 項　図 2.7.3.3-3）。

Secondary Censoring Rule を用いた解析結果

IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高かった［第 2.7.3.3.2.4.1 項　図 2.7.3.3-22、JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 117］。Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。

2.5.4.3.2.2　EASI

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

また、いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、バリシチニブ 2 mg 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、いずれの試験でも、バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.1.2 項　表 2.7.3.3-10）。

EASI-75 を達成した被験者の割合では、いずれの試験でも 1 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は 4 週時までにほぼ最大に達した。

バリシチニブ 2 mg 群でも、2 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、JAHM 試験では 4 週時までに最大に達し、JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群では投与期間中、徐々に増加した。

バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善がみられた評価時点は、JAHL 試験で 4、8 及び 16 週時、JAHM 試験で 4～16 週時であった（第 2.7.3.3.2.1.2 項　図 2.7.3.3-4）。

<u>Secondary Censoring Rule を用いた解析結果</u>

ITT population を対象に、Secondary Censoring Rule を用いて解析を行った結果、EASI-75 を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点でプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高く［第 2.7.3.3.2.4.2 項　図 2.7.3.3-23、JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 109、JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 109］、Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.1.2 項　表 2.7.3.3-11）。

EASI-75 を達成した被験者の割合では、2 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は 4 週時までにほぼ最大に達した。

バリシチニブ 2 mg 群でも、2 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、投与開始後 4 週時までに最も大きく増加し、以降の投与期間中も徐々に増加した（第 2.7.3.3.2.1.2 項　図 2.7.3.3-5）。

<u>Secondary Censoring Rule を用いた解析結果</u>

EASI-75 を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高かった［第 2.7.3.3.2.4.2 項　図 2.7.3.3-24、JAIY 試験 CSR（第

5.3.5.1.4 項）Table 125］。Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。

2.5.4.3.2.3　Itch NRS

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

JAHM 試験では、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、バリシチニブ 2 mg 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められたが、JAHL 試験では統計学的有意差は認められなかった。

バリシチニブ 1 mg 群では、いずれの試験でもプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった（第 2.7.3.3.2.2.1 項　表 2.7.3.3-14）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.2.1 項　表 2.7.3.3-15）。

2.5.4.3.2.4　ADSS item 2

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。

バリシチニブ 1 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、いずれの試験でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.2.3 項　表 2.7.3.3-18）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチの結果、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

バリシチニブ 2 mg 群の 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、バ

リシチニブ 4 mg 群と同様に、多重性を調整しない解析結果でプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.2.3 項　表 2.7.3.3-19）。

2.5.4.3.2.5　Skin Pain NRS

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

バリシチニブ 1 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、JAHL 試験でプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.2.4 項　表 2.7.3.3-20）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチの結果、両側有意水準 5%で検定した場合、16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

バリシチニブ 2 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.2.4 項　表 2.7.3.3-21）。

2.5.4.3.2.6　DLQI

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は、1 週時から、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。また、16 週時、バリシチニブ 2 mg 群よりもバリシチニブ 4 mg 群の方が大きかった。

いずれの試験でも、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は、16 週時、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で有意な改善が認められた。

JAHL 試験において、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は、16 週時、プラセボ群と比較してバリシチニブ 1 mg 群で有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.3.4.1 項、第 2.7.3.6 項 表 2.7.3.6-11）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

JAHL 試験及び JAHM 試験と同様に、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量で 1 週時から、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。また、16 週時、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

また、バリシチニブ 2 mg 群でも、16 週時の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量について、プラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.3.4.1 項、第 2.7.3.6 項　表 2.7.3.6-12）。

2.5.4.3.2.7　POEM

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

バリシチニブ 1 mg 群では、いずれの試験でも、POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合で、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、JAHM 試験ではこの改善は 16 週時まで維持されなかった（第 2.7.3.3.2.3.4.2 項、第 2.7.3.6 項　表 2.7.3.6-13）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.3.4.2 項、第 2.7.3.6 項　表 2.7.3.6-14）。

2.5.4.3.3　部分集団解析

第 III 相試験である JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の違いによる有効性への影響を検討するため、主な評価項目である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合、EASI-75 を達成した被験者の割合及び Itch NRS が 4 ポイント以上改善した被験者の割合に関して事前に規定した部分集団解析を行った。

各評価項目で得られた点推定値は、大部分の部分集団で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で一貫して良好な結果であり、これは全体集団の結果と同様であった。したがって、いずれの部分集団でも、バリシチニブ 4 mg 群で治療効果の欠如又は治療効果不十分、すなわち質的交互作用を示唆するエビデンスは認められなかった（第 2.7.3.3.3 項）。

<u>性別で層別した部分集団</u>

JAHL/M 試験併合データの EASI-75 及び JAIY 試験の IGA (0,1)及び EASI-75 で統計学的に有意な交互作用がみられた。総じて、男性の部分集団の反応割合は女性の部分集団よりも低かった（第 2.7.3.3.3 項）。

しかし、男性と女性の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間で一貫した傾向は認められなかった。また、男性、女性ともに、プラセボ群と比較したバリシチニブ各群の反応割合は総じて高かった。

したがって、これらの交互作用はばらつきによるものと思われ、臨床的に意味があるものとは考えられなかった。

<u>ベースライン時の IGA スコア（疾患重症度）で層別した部分集団</u>

JAHL/M 試験併合データ及び JAIY 試験の EASI-75 で統計学的に有意な交互作用がみられた。16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、ベースライン時の IGA スコア 3（中等症）の被験

者よりもIGAスコア4（重症）の被験者の方が総じて低かった（第2.7.3.3.3項）。

JAHL/M試験併合データでは、ベースライン時のIGAスコア3及び4の部分集団のいずれにおいても、バリシチニブ2及び4 mgの有効性は認められたが、バリシチニブ1 mg群のEASI-75を達成した被験者の割合について、ベースライン時のIGAスコア3の部分集団の結果が、IGAスコア4の部分集団の結果より顕著に高かったことにより、有意な交互作用を示したと思われた。

JAIY試験では、ベースライン時のIGAスコア4の部分集団におけるEASI-75を達成した割合について、バリシチニブ4 mg群よりも2 mg群の方がより高いことで交互作用が認められたと考えられた。しかし、4 mg群でEASI-75を達成した被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。

また、ベースライン時のIGAスコア3と4の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間で一貫した傾向は認められなかった。

総じて、IGAスコア3（中等症）及びIGAスコア4（重症）の部分集団ともに、プラセボ群と比較したバリシチニブ4及び2 mg群の反応割合は総じて高く、中等症及び重症の被験者において臨床的に意義のある改善が認められた。

欧州地域で層別した部分集団

JAHL/M試験併合データのEASI-75及びJAIY試験のEASI-75及びItch NRSがベースラインから4ポイント以上改善した被験者の割合で統計学的に有意な交互作用がみられた（第2.7.3.3.3項）。

欧州地域の部分集団は欧州以外の地域、特にアジア地域の部分集団と比較し、総じてより高い反応割合を示した。しかし、欧州と欧州以外の地域の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間及びJAHL/M試験併合データとJAIY試験間で一貫した傾向は認められなかった。

欧州では、プラセボ群でのEASI-75を達成した被験者の割合が欧州以外の地域よりも低く、その結果、欧州でのバリシチニブ4及び2mg群のプラセボ群に対する相対リスクは明確に高くなった。

JAIY試験の欧州以外の地域の部分集団で、Itch NRSがベースラインから4ポイント以上改善した被験者の割合は、4 mg群よりも2 mg群の方が高かった。欧州地域の部分集団では、EASI-75及びItch NRSがベースラインから4ポイント以上改善した被験者の割合ともにプラセボ群よりもバリシチニブ4及び2 mg群の方が高かった。

したがって、これらの有意な交互作用は臨床的に意味があるものとは考えられなかった。

日本地域で層別した部分集団

JAIY試験のEASI-75を達成した被験者の割合で、日本と日本以外の地域の部分集団の間に、統計学的に有意な交互作用が認められた［p = 0.037（第5.3.5.3.1.1項　Table SCE APP.2.7.3.6.14）］。日本の部分集団の反応割合は、日本以外の地域の部分集団、特に欧州地域の部分集団と比較して、総じて低かったが、バリシチニブ4及び2 mg群でEASI-75を達成した被験者の割合は、日本地域の部分集団及び日本以外の地域の部分集団のいずれでも、プラセボ群と比較して数値的に高かった（第2.7.3.3.3項）。

日本人集団と全体集団の結果の比較

単剤試験

JAHL 試験及び JAHM 試験の日本人集団では、EASI スコアのベースラインからの変化率や POEM スコアのベースラインからの変化量で全体集団と同様の傾向が認められたものの、16 週時の IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合又は EASI-75 を達成した被験者の割合を含むその他の評価項目では、日本人集団の反応割合は低く、全体集団と同様の傾向は認められなかった。この原因としては、第 2.7.3.3.4.3.1 項で述べたとおり、ベースライン時の疾患重症度の不均衡及びレスキュー治療を受けた被験者の割合が全体集団と日本人集団で相違していることが影響していると思われる。

2 値データの解析では、同程度の改善を示したとしても重症度が高い集団は、重症度が低い集団よりも IGA (0,1)や EASI-75 といった評価指標を達成しづらくなる。また、2 値データの Primary Censoring Rule では、レスキュー治療を受けた被験者を non-responder と扱うが、日本人集団のレスキュー割合は全体集団より高く、例数は限られていた。このような状況では、日本人集団の評価においては、IGA (0,1)や EASI-75 といった 2 値データの解析結果に加えて、MMRM を用いた解析結果に注目して評価することも重要であると考える。この考えに基づき、全体集団と日本人集団の結果を比較したところ、EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移は全体集団と日本人集団とで類似していた。

TCS 併用試験

JAIY 試験の日本人集団では、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合又は EASI-75 を達成した被験者の割合のいずれにおいても、プラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群とでほぼ変わらなかった。この原因としては、第 2.7.3.3.4.3.2 項で述べたとおり、疾患重症度の投与群間の不均衡、投与群間における TCS 使用量の差異、並びにレスキュー治療及び投与中止例などが影響している可能性が考えられた。また、限られた例数である日本人被験者の評価においては、IGA (0,1)や EASI-75 といった 2 値データの解析結果よりも、MMRM を用いた解析結果に注目して評価することも重要であると考える。この考えに基づき、全体集団と日本人集団の結果を比較したところ、日本人集団での 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率はバリシチニブ 4 mg 群よりも 2 mg 群の方が高くなったものの、EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移は全体集団と日本人集団とで類似していた。

一方、JAIN 試験では、全体集団と同様に日本人集団でも、バリシチニブ 4 mg 群は、主要評価項目である 16 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合で改善を示した。

JAIY 試験及び JAIN 試験における個別症例を比較・考察した結果[1]、JAIY 試験で日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられなかったのは、レスキュー治療の状況や投与中止例等の複数の要因が偶発的に重なったことによるものと考えられた。また、JAIY 試験において EASI スコアのベースラインからの変化率等の経時推移といった MMRM 解析による結果に注目して評価することは妥当と考えられた。

[1] JAIY 試験及び JAIN 試験の患者日誌（電子）の質問で、転記による翻訳エラーが生じた。転記による翻訳エラーの影響を受けたのは「background TCS を使用しなかった平均日数」のデータである。このデータを本項で用いることは適切でないと考え、考察には含めていない。

結論

JAIY 試験で、16 週時に IGA (0,1)又は EASI-75 を達成した被験者の割合が、日本人集団のプラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群とでほぼ変わらなかったのは、複数の要因が偶発的に重なったためであると思われる。

JAIY 試験の EASI スコアのベースラインからの変化率や POEM スコアのベースラインからの変化量の経時推移といった MMRM 解析による結果や TCS 使用量の結果、及び JAIN 試験で全体集団、日本人集団ともにバリシチニブ 4 mg 群で 16 週時の EASI-75 において改善を示したことを考慮すると、全体集団の結果と同様に、日本人集団でもバリシチニブ 4 mg の有効性は期待できると考える（詳細は第 2.7.3.3.4 項参照）。

2.5.4.4　効果の持続

Responder/partial responder での有効性の持続

JAHN 試験で responder 又は partial responder と判定された被験者、すなわち、JAHN 試験移行時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、かつ、先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）でレスキュー治療を受けていない被験者（responder/partial responder）を対象に、バリシチニブの有効性の持続期間を検討した結果、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、IGA (0,1)、EASI-75 及び DLQI (0,1)のいずれの評価項目でも、52 週間（68 週間）の総投与期間中、臨床的に意義のある有効性が維持されたことが示された（第 2.7.3.5.1 項　表 2.7.3.5-1、表 2.7.3.5-2、表 2.7.3.5-3、表 2.7.3.5-4、第 2.7.3.6 項　図 2.7.3.6-14、図 2.7.3.6-15、図 2.7.3.6-16、図 2.7.3.6-17）。

なお、TCS 併用試験である JAIY 試験からの移行例の 16 週間（32 週間）の結果においても、JAHL 試験及び JAHM 試験からの移行例の結果と概ね同様の傾向がみられた（第 2.7.6.6.4.6 項）。

治療効果の持続

先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）でバリシチニブ 4 mg QD に無作為割付され、JAHN 試験移行後も投与を継続した被験者を対象に、バリシチニブの有効性の持続期間を検討した結果、IGA (0,1)、EASI-75 及び Itch NRS について、バリシチニブ 4 mg 群での治療効果は投与開始後 4 週時までに最大又はほぼ最大に達し、一部の評価項目では、12 週時まで徐々に効果が増加した。また、IGA (0,1)及び EASI-75 では 68 週時まで、Itch NRS では 32 週まで（Itch NRS のデータを収集する患者日誌は 32 週時までの記録とした）これらの治療効果が持続した。

なお、先行試験の JAIY 試験から JAHN 試験に移行した被験者のデータでは、JAHL 試験及び JAHM 試験から JAHN 試験に移行した被験者のデータと同様に、32 週まで治療効果が持続した（第 2.7.3.5.2 項　図 2.7.3.5-1）。

用量漸減投与及び投与中止のサブスタディの結果

JAHN 試験のサブスタディでは、バリシチニブの用量を維持したときの再燃、バリシチニブの用量を漸減して投与したときの治療効果、及びバリシチニブの投与中止後の再燃のリスクを検討した。

52 週時のデータカットオフ時点で 359 例がサブスタディへ移行し、332 例が再度無作為化されてから 4 週間以上投与を受けた。用量を維持した被験者では再燃率は低かった。

バリシチニブ 4 mg から 2 mg に用量を漸減した被験者では、AD の主要な評価尺度のうち、EASI-75 などの 2 値データ解析の結果では、ある程度治療効果の減弱がみられたものの、総じて用量漸減後も治療効果が継続して得られたことが示された。

バリシチニブ投与からプラセボ投与へ切り替えた被験者では、切り替え後 4 週以内に治療効果の減弱が認められ、16 週まで引き続き効果の減弱がみられた。サブスタディ中に再燃し、バリシチニブ再投与を受けた被験者の大部分では、再投与後に再び治療効果が認められた（第 2.7.3.5.3 項）。

また、効果の持続に関する結果は、JAHN 試験 4-month safety update（第 2.7.3.5.4 項）でも同様であった。

2.5.4.5　有効性の結論

第 III 相試験の結果、中等症から重症の AD 患者で、皮膚の炎症、かゆみ、かゆみによる睡眠障害及び皮膚疼痛の改善に基づくバリシチニブの治療効果が示された。さらに、患者報告アウトカムでも、バリシチニブの迅速かつ持続的な治療効果が認められたことにより、バリシチニブ投与は AD 患者の QOL に臨床的意義のある良好な改善をもたらすことが示された。

これらの結果は、中等症から重症の AD 患者に対する治療でバリシチニブの治療ベネフィット及び臨床的有用性を支持するものであった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価方法

AD に対するバリシチニブの安全性について、日本を含む国際共同第 II 相試験 1 試験（JAHG 試験）、日本を含む国際共同第 III 相試験 3 試験（JAHL 試験、JAHM 試験、及び JAIY 試験）、及び日本を含む国際共同長期継続投与試験 1 試験（JAHN 試験）を評価資料とした。JAHN 試験については、申請後に、単剤試験である JAHL 試験及び JAHM 試験から移行したすべての被験者が 52 週を完了した時点のデータ（以降、「JAHN 試験（52 週時）」という）を長期投与データとして提出した（第 2.7.6.6 項）。

本項では、中等症から重症の AD 患者を対象に以下の 5 つの併合解析（表 2.5.5-1、第 2.7.4.1.1.2 項）の結果のほか、AD 患者に対して一般的に使用される治療薬である TCS と併用した際のバリシチニブの安全性を評価した JAIY 試験の結果を用いて、バリシチニブの安全性を総合的に評価した。

その他の個別試験の結果は、第 2.7.6 項に記載した。

- 評価には BARI 4-mg AD PC、BARI 2-mg AD PC に基づく 16 週間のプラセボ対照期間のデータを主に用い、バリシチニブの各用量とプラセボの安全性を比較した。BARI 2-mg versus 4-mg AD PC を用い、バリシチニブ 2 及び 4 mg の安全性を比較した。これらの 3 つの併合解析を総称し、「16 week placebo-controlled period」と定義した。
- 長期安全性の評価は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD を用いた。
- 単剤試験と TCS 併用試験の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差が認められなかったため、各併合解析には単剤試験及び TCS 併用試験の両者を含めた。これにより、各併合解析に含まれる例数を増やし、AD 患者で発現割合の低い事象を検出できる可能性を高めた（第 2.7.4.5.2 項）。
- 本項では、申請時に用いた併合解析（JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験及び JAHN 試験から構成）の結果を中心に示し、追加提出した JAHN 試験（52 週時）の結果を用いてアップデートした併合解析［以下、併合解析（JAHN update）］の結果は第 2.5.5.12.3 項に示した。

表 2.5.5-1　併合解析の内訳

Label	16-Week Placebo-Controlled Period			Extended Period	
Analysis Set Name	BARI 2-mg AD PC	BARI 4-mg AD PC	BARI 2-mg versus 4-mg AD PC	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD	All BARI AD
申請時					
Studies included	JAHG, JAHL, JAHM, JAIY			JAHG, JAHL/JAHN, JAHM/JAHN, JAIY	
Treatment period	16 weeks			Starting from randomization in Study JAHG, JAHL, JAHM, and JAIY; continuing up to Week 52 in Study JAHN for up to 68 weeks total treatment	
Treatment groups	PBO and BARI 2-mg	PBO and BARI 4-mg	BARI 2-mg and 4-mg	BARI 2-mg and BARI 4-mg Data censored at dose change in Study JAHN	BARI 1-mg, 2-mg, and 4-mg No censoring of data at dose change
併合解析（JAHN update）					
Studies included	NA			JAHG, JAHL/JAHN, JAHM/JAHN, JAIN, JAIY/JAHN	JAHG, JAHL/JAHN, JAHM/JAHN, JAIN, JAIW/JAIX, JAIY/JAHN
Treatment period	NA			Starting from randomization in Study JAHG, JAHL, JAHM, JAIN, and JAIY; continuing in LTE Study JAHN (for JAHL, JAHM and JAIY)	Includes all patients who were exposed to any BARI dose at any time during the studies, either from randomization or from switch or rescue from PBO
Treatment groups	NA			BARI 2-mg and BARI 4-mg Data censored at dose or treatment change (rescue, dose switch, or re-randomization to a different BARI dose or PBO) in Study JAHN and Study JAIN	All doses • 1-mg, 2-mg, 4-mg, No censoring of data at dose change

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; PBO = placebo; PC = placebo controlled.

AD 患者を対象とした臨床試験では、バリシチニブ及びプラセボへの割付比が試験により異なる。そこで、投与群間の直接比較をする目的で、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での有害事象に関する解析では、「各試験に含まれている被験者数で調整した発現割合（Study-size adjusted percentage：調整済み発現割合）」及び「各試験に含まれている被験者数で調整した 100 人年あたりの発現率（Study-size adjusted incidence rate per 100 patient-years：調整済み IR）」を示した。調整済みの数値を用いている場合は、本文中及び表中でその旨を明記した。

2.5.5.2　被験者の内訳

併合解析

16 week placebo-controlled period では、16 週間のプラセボ対照期間で、各バリシチニブ群の92%～95%、プラセボ群の 90%が二重盲検投与期間を完了した。試験を中止した主な理由は、プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群では効果不十分及び同意撤回、バリシチニブ 4 mg 群では有害事象であった（表 2.7.4.1-4）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、治験薬の投与を中止した被験者の調整済み発現割合はバリシチニブ 2 mg 群で 34.4%、バリシチニブ 4 mg 群で 33.7%であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で効果不十分であった（表 2.7.4.1-5）。

JAIY 試験

JAIY 試験に無作為に割り付けられた 329 例全例が治験薬の投与を受けた。試験を中止した被験者の割合は 3.6%（バリシチニブ 4 mg 群）～8.3%（バリシチニブ 2 mg 群）の範囲であった（図 2.7.6.5-3）。

2.5.5.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

併合解析

いずれの併合解析データセットでも、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、無作為割付された投与群間で均衡していた（表 2.7.4.1-8、表 2.7.4.1-9）。AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の被験者は、中等症から重症の AD 患者の母集団を反映していた。

JAIY 試験

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた（表 2.7.6.5-1）。また、前治療薬の使用状況は、JAIY 試験で対象としている既存の外用治療に対して効果不十分の AD 患者集団を反映していた（表 2.7.6.5-2）。

2.5.5.4　曝露状況の要約

併合解析

本申請では、AD 患者に対するバリシチニブの推奨用量での安全性を評価するのに十分な曝露が得られており、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）ガイドラインの要件に合致していた。

本申請に含まれる 5 つの臨床試験で、合計 1646 例の AD 患者がバリシチニブを投与された。これは総曝露量 1148.1 人年に相当し（表 2.7.4.1-6）、このうち 543 例が 52 週以上バリシチニブを投与された。バリシチニブ 4 mg を 52 週以上投与されたのは 230 例、2 mg を 52 週以上投与されたのは 160 例であった（表 2.7.4.1-7）。

JAIY 試験

治験薬の曝露状況は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で同様であった（表 2.7.6.5-10）。

2.5.5.5　有害事象の要約

併合解析

併合解析での有害事象の要約を表 2.5.5-2 に示す。各項目の詳細は、第 2.5.5.5.1 項以降に示す。

All BARI AD の有害事象の発現状況は、RA 患者を対象とした臨床試験の成績で認められた有害事象の発現状況と大きな差はなかった。

表 2.5.5-2　有害事象の要約（Safety、全体）
（16 week placebo-controlled period、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
Treatment Period	Weeks 0 to 16			Weeks 0 to 68		Weeks 0 to 68
Category	PBO (N=650) n (adj %) [adj IR]	BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses[a] (N=1646) n (%) [IR]
Deaths	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
SAE	19 (2.9) [10.1]	7 (1.6) [5.3]	8 (1.8) [5.7]	7 (1.6) [2.7]	25 (6.8) [8.5]	79 (4.8) [6.7]
TEAE	338 (51.5) [273.0]	222 (56.9) [306.7]	231 (57.7) [305.2]	245 (63.8) [237.4]	280 (72.1) [217.4]	1067 (64.8) [196.9]
Mild	189 (28.7) [121.9]	131 (34.0) [148.1]	138 (35.5) [151.4]	128 (33.1) [75.2]	140 (36.0) [64.7]	551 (33.5) [63.6]
Moderate	130 (19.9) [76.7]	76 (19.3) [71.7]	82 (19.7) [70.1]	99 (26.2) [53.5]	117 (30.0) [47.9]	429 (26.1) [44.8]
Severe	19 (2.9) [10.0]	15 (3.5) [11.8]	11 (2.5) [8.4]	18 (4.4) [7.5]	23 (6.1) [7.8]	87 (5.3) [7.5]
Permanent DC from study drug due to AE	12 (1.8) [5.9]	7 (1.8) [5.6]	14 (2.9) [9.0]	9 (2.4) [3.8]	21 (5.0) [7.0]	62 (3.8) [5.2]
DC from study due to AE	7 (1.0) [3.3]	7 (1.7) [5.2]	11 (2.3) [6.8]	9 (2.3) [3.7]	17 (4.0) [5.6]	50 (3.0) [4.2]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a　Includes baricitinib 1-mg, 2-mg, and 4-mg from the AD clinical programme.

JAIY 試験

JAIY 試験での有害事象の要約を表 2.5.5-3 に示す。各項目の詳細は、第 2.5.5.5.1 項以降に示す。

JAIY 試験の有害事象の発現状況は、併合解析で認められた有害事象の発現状況と大きな差はなかった。

表 2.5.5-3　有害事象の要約（Safety、全体）（16 週間のプラセボ対照期間）（JAIY 試験）

Treatment-Emergent Adverse Event	PBO + TCS (N=108) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=109) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=111) n (%)
Patients with at least 1 TEAE	41 (38.0)	61 (56.0)	64 (57.7)
TEAEs by severity			
Mild	20 (18.5)	34 (31.2)	33 (29.7)
Moderate	18 (16.7)	21 (19.3)	25 (22.5)
Severe	3 (2.8)	6 (5.5)	6 (5.4)
Deaths	0	0	0
SAEs	4 (3.7)	2 (1.8)	4 (3.6)
AEs leading to temporary interruption of study treatment	5 (4.6)	4 (3.7)	5 (4.5)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	1 (0.9)	0	5 (4.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.5.5.1　比較的よく見られる有害事象

併合解析

16 week placebo-controlled period で認められた比較的よく見られる有害事象（表 2.7.4.2-8）のうち、頭痛は、プラセボ群（3.3%）と比較してバリシチニブ 2 mg 群（7.4%）及びバリシチニブ 4 mg 群（7.5%）で調整済み発現割合が高かった。頭痛は、RA 患者を対象とした臨床試験の成績及び市販後の情報からは注意喚起の対象として特定されていなかったため、新たに注意が必要な事象と考える。

その他の比較的よく見られる有害事象は、以下の理由から、現状の注意喚起内容を変更する必要がないと考える。

- RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定又は検討されていること［例：血中クレアチンホスホキナーゼ（creatine phosphokinase：CPK）増加、上気道感染、単純ヘルペス］
- プラセボ群とバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の調整済み発現割合又は調整済み IR に大きな差がないこと（例：下痢、尿路感染、毛包炎、上腹部痛）
- 原疾患の悪化と考えられること（例：アトピー性皮膚炎）
- 他の有害事象の症状の一部であること（例：発熱、咳嗽）

事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の事象の調整済み発現割合はいずれのバリシチニブ群でも低かった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD で認められた比較的よく見られる有害事象の発現傾向は、16 week placebo-controlled period で認められたものと同様であった（表 2.7.4.2-9）。16 week placebo-controlled period では発現割合が低かったが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD で新たに特定された比較的よく見られる有害事象［例：ざ瘡、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）増加］は、RA 患者を対象とした臨床試験でのプロファイルと一致していた。

JAIY 試験

有害事象の発現割合は、プラセボ群 38.0%（41/108 例）、バリシチニブ 2 mg 群 56.0%（61/109 例）、バリシチニブ 4 mg 群 57.7%（64/111 例）であった。重症度は、大部分が軽度又は中等度であった（表 2.5.5-3）。バリシチニブ 4 mg 群で発現割合が高かった事象は、上咽頭炎（15.3%）、毛包炎（5.4%）、口腔ヘルペス、ざ瘡、及び背部痛（各 3.6%）であり、このうちプラセボ群より 3%以上高かった事象は上咽頭炎、毛包炎、口腔ヘルペスであった。バリシチニブ 2 mg 群で発現割合が高かった事象は、上咽頭炎（11.0%）、上気道感染（7.3%）、毛包炎、及び口腔ヘルペス（各 3.7%）であり、このうちプラセボ群より 3%以上高かった事象は毛包炎、上気道感染、及び口腔ヘルペスであった。

2.5.5.6　死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象の結果から、現状の注意喚起内容を変更する必要がある事象は特定されなかった。

併合解析

死亡

死亡は All BARI AD で 1 例に報告された（第 2.7.4.2.1.4 項）。被験者は 5[redacted]歳[redacted]性で、自宅で死亡しているところを発見され、剖検により死因は胃腸出血であると考えられた。本被験者に胃腸出血の既知のリスク因子はなかった。治験担当医師により、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象

16 week placebo-controlled period では、重篤な有害事象の調整済み発現割合は、プラセボ群（2.9%）、バリシチニブ 2 mg 群（1.6%）、及びバリシチニブ 4 mg 群（1.8%）で大きな差はなかった（表 2.5.5-2、表 2.7.4.2-12）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、重篤な有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群（2.7）と比較してバリシチニブ 4 mg 群（8.5）で高かった（表 2.5.5-2、表 2.7.4.2-14）。バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の差は、16 week placebo-controlled period での群間差と比較して大きかった。これは、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのバリシチニブ 2 mg 群で、新たに重篤な有害事象が認められなかったため、調整済み IR が 16 week placebo-controlled period の 5.3 より低いことに関連すると考えられた。このように長期投与期間に新たに重篤な有害事象が認められないのは、通常考えにくいことである。そこで、バリシチニブ 2 mg 群の長期投与時に予想される重篤な有害事象の IR の参考として、JAHN 試験の Open-label addendum に含まれた 211 例（すべてバリシチニブ 2 mg 群）のデータを評価した。Open-label addendum での重篤な有害事象の IR は 10.6 であり、16 week placebo-controlled period でのプラセボ群（10.1）と大きな差はなく、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのバリシチニブ 2 mg 群（2.7）及びバリシチニブ 4 mg 群（8.5）と比較して高かった。これらのことから、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのバリシチニブ 2 mg 群の調整済み IR（2.7）は、バリシチニブ 2 mg 群の長期投与時に予想される IR より低かったと考えられる。

重篤な有害事象は、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のいずれでも、「皮膚および皮下組織障害」［器官別大分類（system organ class：SOC）］及び「感染症および寄生虫症」（SOC）に該当する事象が多かった。

All BARI AD では、2 例以上に発現した事象は、アトピー性皮膚炎（IR=1.6）、ヘルペス性状湿疹（IR=1.5）、肺塞栓症、血栓性静脈炎、細菌重複感染、蜂巣炎、肺炎、白内障、及び喘息（各 IR=0.2）であった（表 2.7.4.2-14）。その他の重篤な有害事象は 1 例にのみ発現した。

JAIY 試験

死亡

JAIY 試験では死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.7%（4/108 例）、バリシチニブ 2 mg 群 1.8%（2/109 例）、バリシチニブ 4 mg 群 3.6%（4/111 例）であり、プラセボ群とバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった（表 2.5.5-3）。また、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった（表 2.7.6.5-12）。

2.5.5.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

併合解析

16 week placebo-controlled period では、治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み発現割合はプラセボ群 1.8%、バリシチニブ 2 mg 群 1.8%、及びバリシチニブ 4 mg 群 2.9%と低く、プラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群、及びバリシチニブ 4 mg 群（以下、3 投与群間）で大きな差はなかった（表 2.5.5-2、表 2.7.4.2-17）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の種類は、比較的よく見られる有害事象及び 16 week placebo-controlled period で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象と同様であった。調整済み IR はバリシチニブ 2 mg 群（3.8）と比較してバリシチニブ 4 mg 群（7.0）で高かった（表 2.5.5-2、表 2.7.4.2-18）。この差には、試験デザイン（バリシチニブ 2 mg 群でバリシチニブ 4 mg への増量をした被験者の有害事象データを打ち切りとする取り扱い）が影響していると考えられる。JAHN 試験では、先行試験の 16 週間のプラセボ対照期間で効果が認められなかったバリシチニブ 2 mg 群の被験者の一部は、より上の用量（バリシチニブ 4 mg 群）への再割付が認められた（図 2.7.6.6-1）。バリシチニブ 4 mg 群へ割り付けられた被験者は、その時点で有害事象データを打ち切りとし、その時点までの曝露量及び「投与中止しなかった」というデータが解析に用いられた。一方、先行試験の 16 週間のプラセボ対照期間で効果が認められなかったバリシチニブ 4 mg 群の被験者は、JAHN 試験で全例バリシチニブ 4 mg の投与を継続した。この結果、バリシチニブ 2 mg 群の数値が低くなったと考えられる。

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のいずれでも、ほとんどの事象は 1 例のみで発現していることから、治験薬の投与中止に至った有害事象について、特定の発現傾向は認められなかった。「皮膚および皮下組織障害」（SOC）に該当する事象が多かったが、これは原疾患の悪化に起因するものと考えられる。

JAIY 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.9%（1/108 例）、バリシチニブ 2 mg 群 0%（0/109 例）、バリシチニブ 4 mg 群 4.5%（5/111 例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で数値的に高かった（表 2.5.5-3）。バリシチニブを投与された被験者で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は中毒性皮疹のみ（バリシチニブ 4 mg 群 2 例）であった。

2.5.5.8　治験薬の投与中断に至った有害事象

併合解析

16 week placebo-controlled period では、治験薬の投与中断に至った被験者の割合はプラセボ群 3.8%、バリシチニブ 2 mg 群 3.6%、及びバリシチニブ 4 mg 群 5.0%と総じて低く、3 投与群間で大きな差はなかった。治験薬の投与中断に至った被験者の 71%超は、治験薬の投与を再開した（表 2.7.4.2-19）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、治験薬の投与中断に至った被験者の割合はバリシチニブ 2 mg 群（6.1%）と比較してバリシチニブ 4 mg 群（10.1%）で高かった。投与中断の理由は有害事象が最も多かった（表 2.7.4.2-19）。

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のいずれでも、治験薬の投与中断に至った有害事象の多くは、帯状疱疹、単純ヘルペス、及びヘルペス性状湿疹などの「感染症および寄生虫症」（SOC）に該当する事象であった。ほとんどの治験薬の投与中断に至った有害事象は各投与群でそれぞれ 1 例のみで発現しており、特定の発現傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-20、表 2.7.4.2-21）。

JAIY 試験

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.6%（5/108 例）、バリシチニブ 2 mg 群 3.7%（4/109 例）、バリシチニブ 4 mg 群 4.5%（5/111 例）であり、プラセボ群とバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった（表 2.7.6.5-11）。バリシチニブを投与された被験者で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は単純ヘルペス（バリシチニブ 2 mg 群 1 例、バリシチニブ 4 mg 群 2 例）であった。

2.5.5.9　注目すべき有害事象

文献で知られている情報、バリシチニブの作用機序、AD 患者を対象としたバリシチニブの第 II 相試験の結果、及び RA 患者を対象とした臨床試験でのバリシチニブの安全性プロファイルに基づき、注目すべき有害事象を事前に設定し、本項で評価した。

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景並びに医薬品リスク管理計画書及び添付文書の状況を表 2.7.4.7-1 に、定義及び評価方法を表 2.7.4.7-2 に、注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-15 及び表 2.7.4.5-18 に示す。

併合解析での注目すべき有害事象の概要を表 2.5.5-4 に示す。

JAIY 試験での結果を第 2.7.6.5.5.3 項に示す。概して、JAIY 試験で認められた注目すべき有害事象の発現割合は低く、以下に示す併合解析の結果を超える知見は認められなかった。

表 2.5.5-4　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	16-Week Placebo-Controlled Period						Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	PBO (N=650)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
Any TE infection	187 (28.8) 115.6	28.6 115.4	135 (34.4) 142.8	34.3 143.7	135 (34.0) 137.4	34.0 138.3	173 (44.1) 118.8	45.6 118.0	189 (47.6) 104.2	49.9 103.4	757 (46.0) 99.9
Serious infections	4 (0.6) 2.1	0.7 2.2	2 (0.5) 1.7	0.4 1.1	1 (0.3) 0.8	0.3 1.0	2 (0.5) 0.9	0.4 0.7	7 (1.8) 2.3	2.1 2.4	29 (1.8) 2.4
Herpes zoster	3 (0.5) 1.5	0.5 1.6	4 (1.0) 3.4	1.0 3.2	0	0	8 (2.0) 3.5	2.1 3.5	4 (1.0) 1.3	1.2 1.4	27 (1.6) 2.3
Herpes simplex	17 (2.6) 8.9	2.6 9.0	16 (4.1) 13.7	4.2 14.3	22 (5.5) 18.3	5.6 18.6	22 (5.6) 10.0	5.9 10.0	38 (9.6) 13.7	10.3 13.7	135 (8.2) 12.1
Opportunistic infections	1 (0.2) 0.5	0.2 0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	2 (0.3) 1.0	0.3 1.1	2 (0.5) 1.7	0.5 1.5	1 (0.3) 0.8	0.3 1.0	2 (0.5) 0.9	0.5 0.8	3 (0.8) 1.0	0.9 1.0	10 (0.6) 0.8
Infections led to study treatment interruption	4 (0.6) 2.1	0.6 2.0	8 (2.0) 6.7	2.0 6.8	8 (2.0) 6.5	2.1 7.0	13 (3.3) 5.8	3.5 5.8	15 (3.8) 5.1	4.2 5.2	64 (3.9) 5.5
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	1 (0.3) 0.81	0.2 0.58	0	0	2 (0.5) 0.67	0.5 0.65	2 (0.1) 0.17
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	1 (0.3) 0.81	0.2 0.58	1 (0.3) 0.43	0.3 0.47	2 (0.5) 0.67	0.5 0.65	3 (0.2) 0.25
Arterial thrombotic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.08
Malignancies other than NMSC	2 (0.3) 1.03	0.3 1.00	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.08
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.2) 0.34

	16-Week Placebo-Controlled Period						Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	PBO (N=650)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
Hepatic disorders based on SMQ	9 (1.4) NA	1.3 NA	2 (0.5) NA	0.5 NA	11 (2.8) NA	2.9 NA	4 (1.0) 1.8	1.1 1.7	20 (5.0) 7.0	5.6 7.1	44 (2.7) 3.8
Narrow search and anaphylactic reaction	41 (6.3) NA	6.3 NA	24 (6.1) NA	6.3 NA	22 (5.5) NA	5.3 NA	32 (8.2) 14.8	8.7 14.8	40 (10.1) 14.2	10.6 14.1	147 (8.9) 13.1
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) 0.3	0.3 0.3	3 (0.2) 0.3
Depression and suicide/ self-injury	7 (1.1) NA	1.0 NA	3 (0.8) NA	0.7 NA	7 (1.8) NA	1.8 NA	3 (0.8) 1.3	0.7 1.2	9 (2.3) 3.1	2.4 3.0	19 (1.2) 1.6
Hyperlipidemia	8 (1.2) NA	1.3 NA	7 (1.8) NA	1.8 NA	6 (1.5) NA	1.7 NA	7 (1.8) 3.1	1.8 3.1	17 (4.3) 5.8	4.9 5.9	36 (2.2) 3.1
Muscle symptoms	2 (0.3) NA	0.3 NA	0	0	3 (0.8) NA	0.9 NA	0	0	5 (1.3) 1.69	1.5 1.72	16 (1.0) 1.35
Photosensitivity reactions	2 (0.3) NA	0.4 NA	0	0	2 (0.5) NA	0.5 NA	0	0	3 (0.8) 1.0	0.8 1.0	6 (0.4) 0.5

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; MACE = major adverse cardiovascular events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancers; PBO = placebo; SMQ = standardized MedDRA queries; TE = treatment-emergent.
MedDRA Version 22.0

2.5.5.9.1　潜在的な日和見感染を含む感染症

感染症（全体）

感染症の調整済み発現割合又は調整済み IR は、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のいずれでも投与群間で数値的な差が認められたが、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、臨床的に意味のある差はなかった（第 2.7.4.2.1.8.1.1 項）。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での感染症の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群で 118.0 及びバリシチニブ 4 mg 群で 103.4 であり、16 week placebo-controlled period での調整済み IR（143.7 及び 138.3）と比較して低かった。

重篤な感染症、治験薬の投与中止に至った感染症、及び治験薬の投与中断に至った感染症の調整済み発現割合又は調整済み IR について、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、投与群間で大きな差はなかった。

16 week placebo-controlled period で、眼トキソプラズマ症がプラセボ群で 1 例発現したが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD を含めバリシチニブ 2 及び 4 mg 群では発現せず、結核及び肝炎ウイルスの再活性化はいずれの投与群でも発現しなかった。

16 week placebo-controlled period での抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差がなかったが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群（9.4）と比較して、バリシチニブ 4 mg 群（4.7）で低かった。

帯状疱疹（症候群別）

帯状疱疹（症候群別）は、16 week placebo-controlled period ではバリシチニブ 4 mg 群で発現しなかった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の調整済み IR はバリシチニブ 2 mg 群（3.5）とバリシチニブ 4 mg 群（1.4）で大きな差はなく、All BARI AD での IR は 2.3 と、RA 患者を対象とした臨床試験より低かった（第 2.7.4.2.1.8.1.4 項）。これは、AD 患者が RA 患者より若く、メトトレキサートのような免疫調節薬との併用の可能性が低いことに起因すると考えられた。AD 患者を対象とした臨床試験では重篤な帯状疱疹（症候群別）、播種性帯状疱疹及び多神経分節性帯状疱疹は発現せず、RA 患者の集団と比較して帯状疱疹の発現リスクが低いことが示唆された。

単純ヘルペス（症候群別）

単純ヘルペス（症候群別）の調整済み発現割合又は調整済み IR は、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD ではバリシチニブ 4 mg 群で高かった（第 2.7.4.2.1.8.1.5 項）。

16 week placebo-controlled period で認められた単純ヘルペス（症候群別）はほとんどが軽度又は中等度であり、治験薬の投与中断に至った事象は少なく、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では、重篤な単純ヘルペス（症候群別）は発現しなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、ほとんどの単純ヘルペス（症候群別）が軽度又は中等度であるものの、高度の事象がバリシチニブ 4 mg 群で 3 例発現した。治験薬の投与中止に至った事象はバリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみであり、治験薬の投与中断に至った事象の調整済み発現割合は投与群間で大きな差はなかった。重篤な単純ヘルペス（症候群別）はバリシチニブ 4 mg 群の 3 例に発現した。

All BARI AD では、単純ヘルペス（症候群別）の発現割合は 8.2%、IR は 12.1 であり、RA 患者を対象とした臨床試験の発現割合及び IR と比較して高かった。これは、単純ヘルペスが、RA 患者と比較して AD 患者でよく認められることに起因すると考えられる（Eichenfield et al. 2019）。重篤な単純ヘルペス（症候群別）は 0.6%、投与中止に至った単純ヘルペス（症候群別）は 0.1%に発現した。

ヘルペス性状湿疹（カポジ水痘様発疹含む）が、16 week placebo-controlled period ではプラセボ群 4 例、バリシチニブ 2 mg 群 1 例、及びバリシチニブ 4 mg 群 5 例で認められたが、いずれも日和見感染ではなかった。ヘルペス性状湿疹（カポジ水痘様発疹含む）が、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD ではバリシチニブ 2 mg 群 1 例、バリシチニブ 4 mg 群 9 例、All BARI AD では 26 例で発現した。ヘルペス性状湿疹は、All BARI AD のバリシチニブ 4 mg 群の 72%（10/14 例）の被験者で、体表面積の 2%未満、57%（8/14 例）では体表面積の 1%未満に影響した。このように、皮膚感染症が影響する範囲は限られているため、ヘルペス性状湿疹は軽度であり、事前に規定した日和見感染の基準には合致せず、合併症ではない単純ヘルペスの発現に関連する可能性があると考えられた。

単純ヘルペス及び帯状疱疹は、RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、感染症全般に関して現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.2　静脈血栓塞栓関連事象（VTE）

16 week placebo-controlled period では静脈血栓塞栓関連事象（venous thromboembolic event：VTE）である肺塞栓症がバリシチニブ 4 mg 群の 1 例に発現した（第 2.7.4.2.1.8.5 項）。被験者は、事象発現時に経口避妊薬（ドロスピレノンエチニルエストラジオール合剤）を服用しており、喫煙歴があった。事象発現後、治験薬の投与は中止され、事象は消失した。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、16 week placebo-controlled period の 1 例に加えて新たにバリシチニブ 4 mg 群の 1 例で肺塞栓症が、バリシチニブ 2 mg 群で末梢静脈血栓症（膝下の深部静脈血栓症）が発現した。いずれもバリシチニブの投与を中止し、抗凝固剤による治療を受け、軽快していた。VTE の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg で 0.49、バリシチニブ 4 mg 群で 0.68 であった。VTE を発現した 3 例では、事象発現前のいずれの時点でも、血小板数が 400 x 10^9 cells/L 未満であった。

AD 患者での VTE の IR は、文献では明らかになっていない。このため、AD 患者での VTE の IR を理解する目的で、米国の診療報酬請求データベースを用いた観察研究を実施した。AD 患者全体及び中等症から重症の AD 患者を対象とした解析に加え、AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の患者集団を反映するため、中等症から重症の AD 患者について、バリシチニブの臨床試験で除外基準とされた診断や処方箋に基づき被験者を除外した追加の解析も実施した（第 2.7.4.2.1.8.5.3 項）。この観察研究では、これらの患者集団の IR は 0.2～0.3 の範囲であった。All BARI AD での VTE の IR は 0.25（95%信頼区間：0.1, 0.7）であり、観察研究で見られた IR と大きな差はなかった。この比較に限界はあるものの、AD 患者の VTE の発現リスクは低く、この集団にバリシチニブを投与してもリスクは低いままであると考えられる。

VTE は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.3　動脈血栓塞栓関連事象（ATE）

バリシチニブを投与した AD 患者で、動脈血栓塞栓関連事象（arterial thromboembolic event：ATE）と特定された事象はなかった（第 2.7.4.2.1.8.6 項）。

ATE に関して現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.4　脂質レベルへの影響

総コレステロール、低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein ：LDL）及び高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein ：HDL）について、12 週時までに増加が認められた。HDL は 12 週時以降安定して推移し、総コレステロールと LDL は 52 週時まで増加が維持された。52 週時以降は被験者数が少なく、変化は一定ではなかった。トリグリセリドはベースラインから変化が見られなかった（第 2.7.4.2.1.8.3 項）。

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で、総コレステロール、HDL、LDL 及びトリグリセリドの全米コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program：NCEP）基準の区分の上昇が認められた被験者の割合は、投与群間で差が認められない項目もあったが、概して 16 week placebo-controlled period ではプラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高く、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD ではバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。

主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）は発現していないため（第 2.5.5.9.5 項）、脂質レベルの変化と MACE の発現との間に関連性は認められなかった。

脂質レベルへの影響は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.5　主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント

外部判定委員会で判定された MACE はなかった（第 2.7.4.2.1.8.4 項）。

All BARI AD の 1 例に、その他の心血管系イベントが発現し（IR=0.1）、外部判定委員会の基準に基づき、重篤な不整脈と判定されたが、ICH の重篤性基準には該当しなかった。

AD 患者の集団は RA 患者の集団と比較して若く、合併症が少ないため、MACE 及びその他の心血管イベントに関して現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.6　血液学的変化

好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数について、ベースラインからわずかな変化が認められたが、ベースラインからの変化量の平均値に総じて臨床的な意味はなかった。

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で、好中球数減少及びヘモグロビン減少（貧血）のグレードが悪化した被験者の割合について各データセット内の投与群間で差が認められたが、リンパ球数減少及び血小板数減少については、各データセット内の投与群間で大きな差はなかった。好中球数減少及びリンパ球数減少について、試験期間中のいずれかの時点でグレードが 3 以上に悪化した被験者が数例のみ認められたが、4 以上に悪化した被験者は、いずれの検査項目でも認められなかった。

16 week placebo-controlled period では、血小板数の増加（≤400 x 10^9 cells/L から>400 x 10^9 cells/L）がプラセボ群 3.5%、バリシチニブ 2 mg 群 9.3%、及びバリシチニブ 4 mg 群 12.8%に認められた。血小板数が≤400 x 10^9 cells/L から>400 x 10^9 cells/L に増加した被験者の割合にバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたが、≤600 x 10^9 cells/L から>600 x 10^9 cells/L に増加した被験者の割合にバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差は認められなかった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、血小板数の増加（≤400 x 10^9 cells/L から>400 x 10^9 cells/L）がバリシチニブ 2 mg 群の 11.0%及びバリシチニブ 4 mg 群の 19.2%に認められた。血小板数が≤400 x 10^9 cells/L から>400 x 10^9 cells/L に増加した被験者の割合にバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたが、≤600 x 10^9 cells/L から>600 x 10^9 cells/L に増加した被験者の割合はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差は認められなかった。

好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、及び血小板数増加は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されている。AD を対象とした臨床試験で認められた結果は、RA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと一致しており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.7　悪性腫瘍

16 week placebo-controlled period では、プラセボ群で非黒色腫皮膚癌（non-melanoma skin cancers：NMSC）以外の悪性腫瘍が 2 例発現したが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では NMSC を含めた悪性腫瘍は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.8.8 項）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、いずれのバリシチニブ群でも NMSC を含めた悪性腫瘍は発現しなかった。

All BARI AD で未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型が 1 例（IR=0.08）のみ、NMSC が 4 例（IR=0.34）に発現した。

NMSC を発現した被験者 4 例中 3 例は、悪性腫瘍の発現リスクとされる日光への曝露が報告されていた。NMSC はバリシチニブ投与開始早期に発現したが、通常、悪性腫瘍は発現に時間がかかることから、バリシチニブとの関連性はないと考えられ、悪性腫瘍発現のリスクを高めるというエビデンスは得られなかった。

このことから、注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.8　クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加

CPK 増加は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で 4 週時に見られ、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD を含めベースラインより高い値で推移した（第 2.7.4.2.1.8.7 項）。ベースラインからの変化量の平均値について、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のいずれでもバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かったが、ほとんどは一過性であり、治験薬の投与中止に至るものではなかった。

CPK 増加のグレードが悪化した被験者の割合は、16 week placebo-controlled period ではプラセボ群 10.1%、バリシチニブ 2 mg 群 20.1%、バリシチニブ 4 mg 群 24.2%、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD ではバリシチニブ 2 mg 群 24.0%、バリシチニブ 4 mg 群 32.8%であり、いずれのデータセットでもバリシチニブ 4 mg 群で高かった。CPK が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5

倍超（グレード 3 又は 4）に増加した被験者の割合は、16 week placebo-controlled period のプラセボ群で 1.9%、バリシチニブ 2 mg 群で 2.6%、バリシチニブ 4 mg 群で 3.8%、All BARI AD で 3.8%であった。1 例が、治験薬の投与中止に至った。CPK が ULN の 5 倍超に増加した被験者の 77%が、CPK 測定前に激しい運動をしていたことが報告されている。CPK が ULN の 5 倍超に増加した被験者のうち、筋肉症状は 3 例に認められたが横紋筋融解症は発現しなかった。CPK 増加のほとんどは一過性であり、CPK 値はベースライン値又はそれに近い値に回復した。

筋肉症状に関連する有害事象は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD ではバリシチニブ 2 mg 群で発現せず（調整済み IR=0）、バリシチニブ 4 mg 群で 5 例（調整済み IR=1.72）に発現した。これらの事象は、上述の CPK が ULN の 5 倍超（グレード 3 又は 4）に増加した 3 例を除き CPK 増加と関連しておらず、横紋筋融解症は発現しなかった。

CPK 増加は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.9　肝機能異常

臨床検査値の ALT 及び AST は、バリシチニブ群でわずかな増加が認められたが、いずれも無症候性で一過性であった（第 2.7.4.2.1.8.9 項）。

16 week placebo-controlled period では、ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の各 1 例で ALT が ULN の 5 倍以上となったが、ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上又は 5 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなく、ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

All BARI AD では、ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は少なく、バリシチニブ以外の原因によるものと考えられた。

All BARI AD で ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者 10 例のうち、4 例は過度な運動後に事象が発現し、1 例は胆嚢ポリープを有していた。2 例は治験薬の投与を中止したが、他の被験者はバリシチニブを継続中又は投与中断後に事象が軽快した。

すべての被験者で、Hy's Law の基準（ALT が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）に合致する臨床検査値の異常値は認められなかった。

肝障害に関連する有害事象について、16 week placebo-controlled period での調整済み発現割合はプラセボ群 1.3%、バリシチニブ 2 mg 群 0.5%、バリシチニブ 4 mg 群 2.9%と大きな差はなかったが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での調整済み IR はバリシチニブ 2 mg 群（1.7）と比較してバリシチニブ 4 mg 群（7.1）で高かった。

バリシチニブが、重篤な肝障害に関連する有害事象や投与中断又は投与中止に至った肝障害に関連する有害事象の発現のリスクを高めるというエビデンスは得られなかった。薬剤性肝障害は報告されず、ほとんどの有害事象は肝機能検査の異常値であった。

肝機能異常は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.10　腎機能への影響

AD 患者を対象とした臨床試験では、クレアチニンは 12 週時まで増加し、その後 68 週時まで安定して推移した（第 2.7.4.2.1.8.10 項）。クレアチニン増加の変化量の平均値は RA 患者を対象とした臨床試験と同様であったが、プラトーに達した時期は RA 患者と比較して遅かった。シスタチン C はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれでも 4 週時に減少した。

腎不全、腎損傷、又は腎機能障害に関連する有害事象が All BARI AD で 5 件認められた。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、3 件は治験薬との因果関係が否定された。腎不全 1 件が、バリシチニブ 2 mg を有効性の欠如のため投与中止した 7 日後に認められたが、事象は消失した。

バリシチニブにより、腎不全、腎機能障害、又は腎損傷といった腎機能に関連した重篤な有害事象の発現リスクが増加するというエビデンスは得られなかった。

腎機能への影響は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.11　消化管穿孔

AD 患者を対象とした臨床試験で、消化管穿孔は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.8.11 項）。

消化管穿孔は RA 患者を対象とした臨床試験の成績から注意喚起の対象として特定されており、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.12　うつ病と自殺／自殺念慮

AD 患者を対象とした臨床試験では、コロンビア自殺評価スケールで評価した結果、治験薬投与後にバリシチニブ群で自殺行為を報告した被験者は認められず、バリシチニブが自殺行為又は自殺念慮のリスクを増加させるとは考えられなかった（第 2.7.4.2.1.8.12 項）。自殺企図の発現割合について、プラセボ群とバリシチニブ群との間に大きな差はなかった。

これらのことから、うつ病と自殺／自殺念慮に関して注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.13　アレルギー反応／過敏症

16 week placebo-controlled period では、過敏症に関する有害事象（狭域検索）の調整済み発現割合について、プラセボ群（6.3%）、バリシチニブ 2 mg 群（6.3%）、及びバリシチニブ 4 mg 群（5.3%）の間に大きな差はなかった（第 2.7.4.2.1.8.13 項）。いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた過敏症に関する有害事象（狭域検索）はアトピー性皮膚炎及び湿疹であり、いずれも原疾患の悪化として報告された。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でも、アレルギー反応／過敏症の調整済み IR についてバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。

All BARI AD でアナフィラキシー反応［基本語（preferred term : PT）］が 1 例に報告されたが、非重篤であり、治験薬の投与を中断することなく当該事象は消失したため、アナフィラキシーとは考えられなかった。なお、治験担当医師により、治験薬との因果関係は否定された。また、血管浮腫が 6 例に発現したが、そのうち 5 例はバリシチニブを継続しても事象は再発せず、バリシチニブとの関連性はないと考えられた。6 例中 1 例は、顔面腫脹を伴っていた。

これらのことから、アレルギー反応／過敏症に関して注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9.14　光線過敏性

16 week placebo-controlled period のバリシチニブ 4 mg 群で 2 例、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のバリシチニブ 4 mg 群で 3 例、光線過敏性に関連する有害事象が発現したが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった（第 2.7.4.2.1.8.14 項）。

バリシチニブと光線過敏症の因果関係を示唆するデータは得られておらず、光線過敏性に関して注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.10　臨床検査

本項では、第 2.5.5.9 項で言及した臨床検査値以外の結論を記載する。

バリシチニブは、生化学的検査（第 2.7.4.3.1.1 項）、血液学的検査（第 2.7.4.3.1.2 項）、免疫グロブリン検査（第 2.7.4.3.1.3 項）、尿検査（第 2.7.4.3.1.4 項）の異常値と関連がないと考えられた。臨床検査値の変化量の平均値は概して小さく、一過性で、他の医学症状で説明でき、臨床的に意味があるとは考えられなかった。

臨床検査値の異常値（高値／低値）を示した被験者の割合について、16 week placebo-controlled period ではいくつかの項目でプラセボ群、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間に差が認められたものの、異常値は概して一過性で、他の臨床的に重要な所見との関連はなく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD の結果は 16 week placebo-controlled period と同様であった。

これらのことから、臨床検査値に関して、注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.11　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

AD 患者を対象とした臨床試験では、収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数について臨床的に意味のある変化は認められなかった（第 2.7.4.4 項）。

体重増加（PT）の調整済み発現割合（16 week placebo-controlled period）及び調整済み IR（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD）は、各データセット内の投与群間で大きな差はなかった。一方、治験薬投与後に認められた体重増加（ベースラインから 7%以上の増加と定義）の調整済み発現割合は、16 week placebo-controlled period でプラセボ群 1.6%、バリシチニブ 2 mg 群 3.3%、及びバリシチニブ 4 mg 群 6.0%、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でバリシチニブ 2 mg 群 8.1%、バリシチニブ 4 mg 群 13.7%であり、16 week placebo-controlled period ではプラセボ群と比較して、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でバリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった（表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.4-2）。ベースラインから体重が 7%以上増加した被験者の調整済み発現割合はバリシチニブ 4 mg 群で高く、臨床的に意味があると考えられることから、新たに注意が必要と考えられる。

その他のバイタルサイン及び身体的所見に関して注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.12　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.12.1　部分集団での検討

2.5.5.12.1.1　内因性要因

腎機能

RA 患者を対象とした臨床試験で、PK シミュレーションに基づき、腎機能が低下した被験者のバリシチニブの曝露量が増加した。AD 患者を対象とした臨床試験の PK でも、RA 患者を対象とした臨床試験と同様に、腎機能低下がバリシチニブの曝露に影響することが確認された。また、AD 患者を対象とした臨床試験では、バリシチニブ 4 mg 群に無作為割付された糸球体濾過量が 30～60 mL/min/1.73 m^2（中等度の腎機能障害）である被験者は、糸球体濾過量≥60 mL/min/1.73 m^2（正常又は軽度の腎機能障害）の被験者の 4 mg に相当する曝露量を超えないようにするため、2 mg を投与することとしていたが、これに該当した被験者は、バリシチニブ群では 2 例のみと少なかった。

以上のことから、現状の注意喚起内容を変更する根拠となる新たな安全性の知見は得られなかった（第 2.7.4.5.1.1 項）。

年齢

AD 患者を対象とした臨床試験で 75 歳以上の被験者が少なかったことから、75 歳未満の被験者の安全性プロファイルと異なるかどうかを結論付けることができなかった。このため、現状の注意喚起内容を変更する根拠となる新たな安全性の知見は得られなかった（第 2.7.4.5.1.2 項）。

その他の内因性要因

Body mass index、民族、人種及び性別の各部分集団間の違いについて、比較的よく見られる有害事象を用いて評価した。概して、比較的よく見られる有害事象の発現状況に各部分集団間で大きな差はなかった。複数の有害事象の発現状況に数値的な差が認められたが、総じて臨床的に意味のある差ではなく、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える（第 2.7.4.5.1.3 項）。

2.5.5.12.1.2　外因性要因

TCS は AD 患者に対して一般的に使用される治療薬であるため、バリシチニブとの併用で使用される可能性が高い。AD 患者にバリシチニブを投与した際の安全性プロファイルを、TCS 併用時とバリシチニブ単剤投与時とで比較するため、TCS 併用の有無別の有害事象の発現状況を評価した（第 2.7.4.5.2.1 項）。

いくつかの事象の発現割合について、単剤投与と TCS 併用間で数値的な差が認められたが、程度は僅少であり、TCS 併用時に一貫して高いという一定の傾向は認められなかった。単剤投与と TCS 併用の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.5.5.12.2　その他の特別な部分集団

薬物相互作用（第 2.7.4.5.4 項）、妊娠及び授乳時の使用（第 2.7.4.5.5 項）、過量投与（第 2.7.4.5.6 項）、薬物乱用（第 2.7.4.5.7 項）、離脱症状及び反跳現象（第 2.7.4.5.8 項）、自転車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害（第 2.7.4.5.9 項）に関して、AD 患者を対象と

した臨床試験で新たな安全性の知見は認められず、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.12.3　併合解析（JAHN update）の結果

併合解析（JAHN update）には、申請時に提出した 5 試験の結果に加え、JAHN 試験（52 週時）、JAIN 試験、JAIW 試験及び JAIX 試験が含まれた（併合解析の詳細は第 2.7.4.1.1.2 項を参照）。

AD 患者 2531 例がいずれかの用量でバリシチニブを投与された。これは総曝露量 2247.4 人年に相当し、このうち、1106 例（うち、2 mg が 498 例、4 mg が 486 例）がバリシチニブを 52 週以上、644 例（うち、2 mg が 202 例、4 mg が 253 例）がバリシチニブを 68 週以上投与された。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、治験薬の投与を中止した被験者の調整済み割合はバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でいずれも約 30%であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で有効性の欠如であった。

併合解析（JAHN update）の Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD で認められた比較的よく見られる有害事象の発現傾向は、申請時と大きな違いはなかった。

申請後に新たに認められた死亡はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、重篤な有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群（3.5）と比較してバリシチニブ 4 mg 群（9.1）で高かった。この差は、バリシチニブ 2 mg 群の調整済み IR が、バリシチニブ 2 mg 群の長期投与時に予想される IR（第 2.5.5.6 項参照）より低かったことに起因すると考えられる。また、認められた重篤な有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」（SOC）及び「感染症および寄生虫症」（SOC）に該当する事象が多く、この傾向は申請時と同様であった。

申請時の Ext BARI 2-mg and 4-mg AD から新たに認められた VTE、ATE、悪性腫瘍、消化管穿孔はなかった（表 2.7.4.5-23）。申請時の All BARI AD から新たに認められた VTE はなかったが、ATE 1 例、消化管穿孔 1 例、悪性腫瘍（NMSC 以外）4 例、NMSC 2 例が新たに認められた（第 2.7.4.2.1.9.1 項）。

単純ヘルペスや帯状疱疹を含む感染症の発現状況は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD ともに申請時と同様であった。

以上のことから、併合解析（JAHN update）の結果は、申請時に提出した併合解析に基づく安全性の結果と大きな差はないと考えられた（第 2.7.4.2.1.9 項）。

2.5.5.12.4　日本人集団と全体集団の安全性比較の要約

本申請に含まれる AD を対象とした評価資料の 5 試験で、合計 263 例の日本人 AD 患者がいずれかの用量でバリシチニブを投与された。これは 213.1 人年に相当し、このうち 121 例が少なくとも 52 週バリシチニブを投与された。4 mg を 52 週以上投与されたのは 61 例、2 mg を 52 週以上投与されたのは 29 例であった。

併合解析及び JAIY 試験で、被験者特性について全体集団と日本人集団との間にいくつかの項目で不均衡が認められたものの、安全性の評価に影響するものではなかった。

すべての試験で日本人集団に死亡は認められなかった。併合解析では、日本人集団での 1 件以上の有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は全体集団と大きな差はなかった（第 2.7.4.5.3.2 項）。TCS 併用試験である JAIY 試験でも大きな差はなかった（第 2.7.4.5.3.1 項）。

注目すべき有害事象のうち、代表的な事象である感染症の発現状況は併合解析及び JAIY 試験で全体集団と日本人集団で大きな差はなく、VTE、ATE、悪性腫瘍、MACE、消化管穿孔は認められなかった。

以上より、全体集団と日本人集団とで、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。また、この結論は、併合解析（JAHN update）を用いた場合でも、変わらなかった（第 2.7.4.5.3.3 項）。

2.5.5.12.5　バリシチニブ 2 及び 4 mg の安全性の比較

バリシチニブ 4 mg 群では、いくつかの事象又は安全性の評価項目でバリシチニブ 2 mg と比較して調整済み発現割合又は調整済み IR に差が認められたものの、有害事象の重症度や注目すべき有害事象の発現状況に大きな差はなかった。全体として、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の安全性プロファイルに大きな差はなく、確認された差は、添付文書を含む医薬品リスク管理計画を通じて管理可能であると考える。この傾向は、日本人集団においても同様であった。

2.5.5.12.6　関節リウマチ（RA）との安全性の比較

AD 患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象の調整済み発現割合又は調整済み IR は、RA 患者を対象とした臨床試験で得られた結果と比較して、全体的に低く、発現した有害事象の傾向は RA 患者を対象とした臨床試験で認められた傾向とおおむね一致していた［既提出申請資料（RA）］。AD 患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、新たに注意が必要な事象として頭痛及び体重増加が特定されたが、臨床的に問題となる事象ではなく、適切に注意喚起をすることで管理可能と考える。

このように、AD 患者を対象とした臨床試験では、RA 患者を対象とした臨床試験で確認された安全性プロファイルを超える安全性の知見は認められなかった。

2.5.5.13　安全性の結論

AD 患者に対する安全性プロファイルは、RA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルとおおむね同様であった。総じて、認められた有害事象は一過性であり、回復例が多かった。プラセボ対照期間では、バリシチニブ群での重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み発現割合は低かった。VTE、MACE、悪性腫瘍、帯状疱疹など注目すべき有害事象の調整済み発現割合は概して低く、長期安全性についても、プラセボ対照期間と比較して新たな安全性の懸念は特定されなかった。TCS 併用試験である JAIY 試験でも、同様の結果であった。また、併合解析（JAHN update）でも同様の結果であった。

全体集団と日本人集団とで、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。また、RA 患者を対象とした臨床試験で確認された安全性プロファイルを超える安全性の知見は認められなかった。

以上より、AD 患者を対象とした臨床試験で、大きな安全性の懸念は新たに特定されず、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の安全性プロファイルは許容可能なものであった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

AD は、増悪と軽快を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患である。中等症から重症の AD 患者は、皮膚病変、継続する激しいかゆみ、かゆみによる睡眠障害、皮膚疼痛などの徴候や症状による負担を抱えている。これらの症状により QOL が著しく低下することで、中等症から重症の AD 患者の日常生活にも大きな障害が生じている（Langenbruch et al. 2014）。また、中等症から重症の AD 患者は、しばしば皮膚感染を伴う急性の AD の再燃を経験することがあり、外用又は全身療法を受けるために医療機関を緊急に受診することもある（Kwa and Silverberg 2018）。さらに、AD は、抑うつ、不安及び自殺とも関連している（Rønnstad et al. 2018; Thyssen et al. 2018）。

AD は、比較的広く認められる皮膚疾患である。日本を含む成人の AD の有病割合は 2%～10%である（Bieber 2010; Williams et al. 2008; Diepgen et al. 2016; Muto et al. 2003; Saeki 2017）。欧州では成人 AD 患者の約 30%、日本でも 20%を超える患者が中等症から重症の AD 患者である（Bieber and Straeter 2015; Saeki 2017）。また、4 人に 1 人が成人になってから AD を発症している（Sacotte and Silverberg 2018）。

2.5.6.1.2　現行の治療

中等症から重症の AD 患者に対する現行の治療には、アンメットメディカルニーズがある。

AD 治療の薬物療法の基本である TCS に代表される外用治療は、治療を行っている間は症状が軽減され、軽症の AD 患者では症状を管理することも可能である。しかし、皮膚の萎縮や、副腎の機能抑制などのリスクもあることから、TCS を長期に使用することは推奨されない。また、中等症から重症の AD 患者では、TCNI との併用の有無によらず、TCS での治療だけでは皮膚の炎症をコントロールすることができず、全身治療が必要となる（Eichenfield et al. 2014）。

現在、外用治療に不耐又は効果不十分であり全身治療を必要とする中等症から重症の AD には、最重症例のみを対象とした経口剤であるシクロスポリンと、中等症から重症例を対象とした注射剤であるデュピルマブが使用されている。

シクロスポリンは AD に対して有効ではあるものの、厳格な臨床検査値などの評価が継続的に必要であり、感染症、高血圧、不可逆的な腎毒性のリスクの上昇といった、特に長期間の使用を制限せざるをえない重度の毒性や副作用が知られている（Schmitt et al. 2007; Wollenberg et al. 2018; Yu et al. 2018）。有害事象の発現は、シクロスポリンの用量が高く、投与期間が長い場合に上昇する。このため、シクロスポリンは、重症例に対して、急性の症状悪化時に短期間投与することのみが推奨されており、日本では 1 回の治療期間は 12 週間以内が目安とされている（Novartis 2018）。また、シクロスポリンの投与を中止すると、すぐに再発することも少なくない。

デュピルマブは、中等症から重症の AD 患者を適応とするモノクローナル抗体の注射剤であり、日本では 2018 年 1 月に承認された。しかし、デュピルマブでも疾患をコントロールできない患者が報告されている。また、投与された患者の 3 人に 1 人程度に結膜炎が報告され、投与部位反応が認められた報告もある。さらに、注射に不安を覚える患者も存在する（Simpson et al. 2016b; Levine et al. 2018; Ariëns et al. 2019; Deleuran et al. 2019）。

これらの他の経口剤としてステロイド内服薬もあるが、AD 患者での長期の使用につながるような、有効性や長期投与時の安全性データはほとんどなく、日本のアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 でも推奨されていない（Kato et al. 2018）。

AD は、比較的広く認められる慢性疾患であり、皮膚病変、激しいかゆみ、睡眠障害及び皮膚疼痛、及びこれらの症状によって引きおこされる QOL の低下を伴う。制御できないかゆみを含む多くの重い徴候や症状を伴う再燃がおこることも考慮すると、AD 患者の負担となるこれらの症状に対する臨床的に意味のある改善を早期に得られ、かつ、長期的なベネフィットリスクバランスも良好に維持できるような新規の経口 AD 治療薬へのニーズは高い。

2.5.6.2　ベネフィット

バリシチニブ 4 mg の主要なベネフィットは、TCS の併用の有無にかかわらず、AD の様々な徴候や症状に対して一貫して、臨床的に意味のある改善が、早期にかつ継続して認められることである（第 2.5.4.3.2 項）。これらの改善が、以下の徴候や症状に対して認められたことは、患者にとって重要である。

AD の徴候及び症状	評価した指標
皮膚の炎症	IGA (0,1)及び EASI-75
かゆみ	Itch NRS
かゆみによる睡眠障害	ADSS Item 2
皮膚疼痛	Skin Pain NRS

また、プラセボ対照第 III 相試験である JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験（いずれも評価資料）の 3 試験では、以下の点で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群が上回った。

- 早期に皮膚病変が改善した被験者の割合
- Itch NRS 及び Skin Pain NRS が、臨床的に意味がある 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- かゆみによる覚醒がなかった日（夜間）を経験した被験者の割合

中等症から重症の AD による QOL への影響は大きく、これまでにも報告されているように、労働や社会との関わりといった日常生活にも影響し、不安及び抑うつなどの症状を引きおこすこともある。バリシチニブによって、皮膚の炎症、かゆみ、かゆみによる睡眠障害及び皮膚疼痛があわせて改善することで、QOL にも臨床的に意味のある改善が認められることが、DLQI を用いた評価で示された。さらに、バリシチニブによって、不安及び抑うつ（HADS による評価）、並びに労働生産性スコア［仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Atopic Dermatitis：WPAI-AD）による評価］の臨床的に意味のある改善も認められた。これらのデータも、皮膚病変の改善に加えて、バリシチニブ 4 mg のベネフィットを支持するものである。

効果の早期発現も AD 患者にとって重要である。バリシチニブでは、すべての第 III 相試験で、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg の投与によって、ほとんどの評価指標で、4 週時までに最大又は最大に近い効果が得られている。特に、バリシチニブ 4 mg では、かゆみ、睡眠障害、皮膚疼痛では投与 2 日目（初回投与翌日）、皮膚の炎症を含む多重性を調整した評価項目及び QOL では 1

～4 週時までに、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。さらに、バリシチニブによるベネフィットは早期に認められただけでなく、52 週時（先行試験から通算して 68 週時）まで維持された。なお、TCS 併用試験からの移行例では、16 週時（先行試験から通算して 32 週時）まで維持された。

ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

バリシチニブの有効性は、適切に計画された臨床開発プログラムに従って確認された。

臨床開発プログラムには、3 つの第 III 相二重盲検試験が含まれた。これらの試験に組み入れられたのは、全身治療が必要な中等症から重症の AD 患者であり、今回申請する効能及び効果を有する患者を代表する集団であった。さらに、第 III 相試験で用いられた評価指標は、確立され、妥当性が確認された評価項目であった。

これらの試験の結果、いずれの試験でも、90%を上回る患者が試験を完了した。また、バリシチニブによるプラセボと比較して臨床的に意味のある改善は、いずれの試験でも一貫して、複数の評価指標で確認された。バリシチニブ 4 mg は、JAHL 試験及び JAHM 試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目で有効性を示した。JAIY 試験でも、バリシチニブ 4 mg は、主要評価項目及び多くの副次評価項目で有効性を示した。バリシチニブ 2 mg も、複数の評価項目で有効性を示した。また、感度分析及び部分集団解析結果でも、おおむね全体集団と同様の結果が得られた。

ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性

バリシチニブの第 III 相試験での対照群はプラセボ群のみであり、実薬群は含まれなかった。

バリシチニブ 4 mg では、早期の効果の発現及び維持が、複数の評価指標に対して一貫して、いずれの第 III 相試験でも認められた。一方、バリシチニブ 2 mg では、かゆみに対する効果で一貫性が認められず、JAHL 試験でプラセボ群との差が認められなかった。バリシチニブ 2 mg でも複数の評価項目で、プラセボと比較して臨床的に意味のある有効性は認められているものの、各第 III 相試験に組み入れられた被験者数の限界により、このような結果に至った可能性がある。

日本でのベネフィット

JAHL 試験及び JAHM 試験の日本人集団では、全体集団と同様に、主要評価項目を含む複数の評価指標でバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群よりも高い有効性が認められた。一方、JAIY 試験では、日本人集団の結果は全体集団と異なり、主要評価項目を達成した被験者の割合がプラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群とでほぼ変わらなかったものの、EASI スコアのベースラインからの変化率を含むいくつかの評価指標では、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群で全体集団と類似した経時推移が認められた。なお、JAIY 試験と同様に TCS 併用試験である JAIN 試験（参考資料）では、全体集団と同様に日本人集団でも、バリシチニブ 4 mg 群は、主要評価項目である 16 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合で改善を示した。

AD に対するバリシチニブの臨床開発プログラムに、日本から組み入れられた被験者数は限られていたものの、以上の結果も踏まえると、全体集団で認められたバリシチニブのベネフィットは、日本人でも期待できると考える。

2.5.6.3　リスク

AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験では、16 週のプラセボ対照期間のデータを含む、申請時は最大投与開始後 68 週時まで、長期投与データの追加提出時（第 2.5.5.12.3 項）は 68 週時以降のデータも含めた利用可能な安全性データを評価した。

その結果、AD 患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象の調整済み発現割合又は調整済み IR は全体的に低く、さらに、重篤な有害事象［All BARI AD、発現割合 4.8%、IR=6.7、併合解析（JAHN update）の All BARI AD では発現割合 5.5%、IR=6.1］及び治験薬の投与中止に至った有害事象［All BARI AD、発現割合 3.8%、IR=5.2、併合解析（JAHN update）の All BARI AD では発現割合 4.1%、IR=4.6］も低かった。AD 患者を対象とした臨床試験では、RA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルを超える安全性の知見は認められなかった。AD を対象とした臨床試験では、新たに注意が必要な事象として頭痛（第 2.5.5.5.1 項）及び体重増加（第 2.5.5.11 項）が特定されたが、バリシチニブのベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすものではなかった。この他に AD 患者で認められた事象は、RA 患者と同様又はそれよりも低い発現割合であった。また、全体として、バリシチニブ 4 mg 群とバリシチニブ 2 mg 群の安全性プロファイルに大きな差はなかった（第 2.5.5.12.5 項）。

バリシチニブの AD に対する臨床開発プログラムでは、バリシチニブの作用機序及び RA と関連するリスクとして、第 2.5.5.9 項に示す注目すべき有害事象も検討した。これらの事象を臨床的観点から検討した結果、AD 患者に対する安全性プロファイルは、RA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルとおおむね一致していた。AD 患者でのベネフィット・リスクへの影響が最も大きい主要なリスクとして特定されたのは、RA での安全性評価でも特定された、感染症、特に、重篤な感染症及び日和見感染であった。なお、感染症は、既に添付文書にて注意喚起を行っている。

感染症は最も多く発現した事象であり、適切に治療されない場合には重篤な転帰に至ることがあるため主要なリスクとした。しかし、AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験で発現した感染症のうち、重篤なものの発現割合は 1.8%［All BARI AD、併合解析（JAHN update）の All BARI AD では 1.9%］と低かった。また、プラセボ対照期間で評価した、バリシチニブ投与時の重篤な感染症の調整済み発現割合（16 week placebo-controlled period、バリシチニブ 2 mg 0.4%、4 mg 0.3%）は、プラセボ群（0.7%）と同様であった。バリシチニブを投与された患者での日和見感染の報告はなかった。また、プラセボ群と比較して、バリシチニブを投与された患者で、治験薬の投与中止に至る非重篤な感染症の発現が増えることもなかった。AD 患者での帯状疱疹の発現割合は RA 患者よりも低かったものの、AD 患者の感染症のプロファイルは、RA 患者で確立されたプロファイルとおおむね整合していた。

申請時の結果は、長期投与データの追加提出時にアップデートした併合解析（JAHN update）の結果でも同様であった（第 2.5.5.12.3 項）。

リスクに関連するエビデンスの強さ

バリシチニブの臨床試験の安全性データベースには、RA 患者の大規模な安全性データに加えて、AD 患者の申請時 1646 例（総曝露量として 1148.1 人年）、長期投与データ追加提出時 2531 例（総曝露量として 2247.4 人年）のデータが含まれている。

AD 患者でのバリシチニブの安全性の評価では、単剤療法又は TCS との併用療法で、いずれかの用量でバリシチニブが投与された 1646 例（長期投与データ提出時は 2531 例）のデータを評価し、そのうち、543 例（長期投与データ提出時は 1106 例）は 1 年以上投与された被験者であった。また、第 III 相試験では、バリシチニブは 3 用量投与されており、有害事象の適切な評価や用量依存性を検討することができた。臨床試験では、外部判定委員会で評価した MACE 及び VTE の可能性のある事象や悪性腫瘍、さらに脂質レベル、血液学的検査、肝機能検査などは厳密にモニタリングした。収集された注目すべき有害事象のデータは、総合的に分析、評価された。

リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性

バリシチニブの臨床開発プログラムでは、1646 例（長期投与データ追加提出時 2531 例）にバリシチニブが投与され、さらに、既に承認されている RA 患者と同じ用量が含まれている。したがって、効能及び効果の追加を目的とした安全性の評価という観点では、AD に対する臨床開発プログラムで得られたバリシチニブへの曝露は十分であり評価可能と考える。一方、一般的に稀な有害事象を検出するにはより多くの曝露が必要とされる。この点は、4 年間の長期投与試験である JAHN 試験をはじめとする現在進行中の試験などで、さらに評価を継続する予定である。

日本でのリスク

AD に対するバリシチニブの臨床開発プログラムに、日本から組み入れられた被験者は限られていたもの、全体集団と日本人集団とで、バリシチニブの安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。

日本でのリスク管理

AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床開発プログラムで実施した安全性の解析では、新たに注意が必要な事象として頭痛及び体重増加が特定されたが、バリシチニブのベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすものではなかった。それ以外に、既に承認されている RA 患者で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。したがって、現行の医薬品リスク管理計画を遂行することで、リスクは十分管理できると考える。

一方、AD 患者でも感染症、特に重篤な感染症が主要なリスクである。したがって、治験に組み入れられた日本人集団のデータは限られていたことも考慮すると、主要なリスクに対して追加の安全性監視計画を検討することは意義があると考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

AD は、比較的広く認められる、増悪と軽快を繰り返す慢性の炎症性皮膚疾患であり、皮膚病変、継続する激しいかゆみ、かゆみによる睡眠障害、皮膚疼痛などの徴候や症状により、患者の QOL も著しく低下する。さらに、皮膚感染や、抑うつ、不安、自殺などを引きおこすこともある。

このように、AD 患者の負担は大きいものの、特に外用治療で効果不十分で全身治療を要する中等症から重症の AD 患者に対して使用される薬剤は、主にシクロスポリン及びデュピルマブに

限られている。また、これらの薬剤にも、十分な効果が得られなかったり、安全性の観点から治療を継続できなかったりと課題は残っている。

バリシチニブは、AD に対する経口剤としては初めての JAK 阻害剤である。全身治療を要する中等症から重症の AD 患者を対象とした第 III 相試験では、AD の徴候や症状を評価する複数の評価指標で、早期にかつ継続して、臨床的に意味のある改善が認められた。AD の徴候や症状を改善することで、QOL の改善や、不安や抑うつの軽減も期待できる。これらのベネフィットが、バリシチニブの投与後、早期に認められることは臨床的にも有用である。また、これらのベネフィットは、バリシチニブの投与後、52 週時（先行試験から通算して 68 週時）まで認められており、慢性の疾患である AD の治療に適していると考えられる。さらに、感度分析及び部分集団解析でも、おおむね全体集団と同様の結果が得られている。

AD 患者では、バリシチニブの良好な忍容性が 68 週時以降のデータを含めて認められた。また、AD 患者を対象とした臨床試験では、RA 患者を対象とした臨床試験で確認された安全性プロファイルを超える安全性の知見は認められなかった。AD 患者でも、主要なリスクとして感染症、特に、重篤な感染症及び日和見感染が特定されたが、管理可能なものであり、既に添付文書でも注意喚起されている。その他にも、RA 患者で特定されている主要なリスクのいくつかが、AD 患者でも認められたが、既に添付文書で注意喚起されている。

以上より、バリシチニブは、全身治療を要する中等症から重症の AD 患者に対して、良好なベネフィットリスクバランスを有していると考える。さらに、経口の全身治療薬としては新規の作用機序を有し、効果の発現も早いことから、早期の徴候及び症状の改善や経口投与を望む患者も含めて、長期使用可能な新規の治療選択肢になりうると考える。

中等症から重症の AD 患者を対象とした臨床試験で得られた成績からは、バリシチニブ 4 mg は、臨床的意義のあるベネフィットをもたらす可能性が最も高かった。また、バリシチニブ 2 mg は、効果発現の速さ、試験間での一貫した効果、治療効果の大きさの点で 4 mg より劣るものの、複数の評価項目でプラセボと比較して臨床的に意義のある改善が認められている。バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg の安全性プロファイルは許容可能であった（第 2.7.3.4 項）。これらの点を考慮し、中等症から重症の AD 患者に対するバリシチニブの推奨用量は 4 mg が適切であり、ベネフィットとリスクを個別に評価した上で、患者の状態に応じて、2 mg に減量できる可能性があると考え、第 2.5.1.6 項に示す効能又は効果、並びに用法及び用量を設定した。

2.5.7　参考文献

参考文献	文献添付の有無
Aldredge LM, Young MS. Providing guidance for patients with moderate-to-severe psoriasis who are candidates for biologic therapy: role of the nurse practitioner and physician assistant. J Dermatol Nurses Assoc. 2016;8(1):14-26.	有
Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, Kamsteeg M, Giovannone B, Drylewicz J, van Amerongen CCA, Delemarre EM, Knol EF, van Wijk F, Nierkens S, Thijs JL, Schuttelaar MLA, de Bruin-Weller MS. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: first clinical and biomarker results from the BioDay registry [published online ahead of print 08 October 2019]. Allergy. 2019. doi: 10.1111/all.14080.	有
Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. JAKSTAT. 2013;2(3):e24137.	有
Bieber T. Atopic Dermatitis. Ann Dermatol. 2010;22(2):125-137.	有
Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. Allergy. 2015;70(1):6-11.	有
Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Paller AS, Pariser D, Silverberg JI, Lebwohl M. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1519-1531.	有
Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011;242(1):233-246.	有
Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J. 2011;53(6):894-913.	有
Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017b;139(4 Suppl):S65-S76.	有
Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, Luger TA, Deleuran M, Werfel T, Eyerich K, Stingl G; Councilors of the International Eczema Council. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. J Invest Dermatol. 2017a;137:18-25.	有
de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018;178(5):1083-1101.	有
Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, Bissonnette R, Reich K, Soong W, Hussain I, Foley P, Hide M, Bouaziz JD, Gelfand JM, Sher L, Schuttelaar MLA, Wang C, Chen Z, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Davis JD, Rajadhyaksha M, Staudinger H, Graham NMH, Pirozzi G, Ardeleanu M. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study [published online ahead of print 30 July 2019]. J Am Acad Dermatol. 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.074.	有
Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, Elsner P, Goncalo M, Svensson Å, Naldi L. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. Br J Dermatol. 2016;174(2):319-329.	有
Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M, Deleuran M, Silverberg JI, Ferrandiz C, Fölster-Holst R, Chen Z, Graham NMH, Pirozzi G, Akinlade B, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. Am J Clin Dermatol. 2019;20(3):443-456.	有

参考文献	文献添付の有無
Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-132.	有
Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, Covington MB, Thomas B, Collier P, Favata MF, Wen X, Shi J, McGee R, Haley PJ, Shepard S, Rodgers JD, Yeleswaram S, Hollis G, Newton RC, Metcalf B, Friedman SM, Vaddi K. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. J Immunol. 2010;184(9):5298-5307.	有
Furue M, Chiba T, Takeuchi S. Current status of atopic dermatitis in Japan. Asia Pac Allergy. 2011;1(2):64-72.	有
Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014;134(6):1527-1534.	有
Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, Steinhoff M. Management of itch in atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg. 2011;30(2):71-86.	有
Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, Liao W. Frequency and management of sleep disturbance in adults with atopic dermatitis: a systematic review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(3):349-364.	有
[Kato] 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲, 海老原全, 片山一朗, 佐伯秀久, 下条直樹, 田中暁生, 中原剛士, 長尾みづほ, 秀道広, 藤田雄治, 藤澤隆夫, 二村昌樹, 益田浩司, 室田浩之, 山本貴和子. 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.	有
Kwa L, Silverberg JI. Financial burden of emergency department visits for atopic dermatitis in the United States. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):443-447.	有
Langan SM, Thomas KS, Williams HC. What is meant by a "flare" in atopic dermatitis? A systematic review and proposal. Arch Dermatol. 2006;142(9):1190-1196.	有
Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(6):719-726.	有
Lee CH, Hong CH, Yu WT, Chuang HY, Huang SK, Chen GS, Yoshioka T, Sakata M, Liao WT, Ko YC, Yu HS. Mechanistic correlations between two itch biomarkers, cytokine interleukin-31 and neuropeptide β-endorphin, via STAT3/calcium axis in atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2012;167(4):794-803.	有
Lee H, Ryu WI, Kim HJ, Bae HC, Ryu HJ, Shin JJ, Song KH, Kim TW, Son SW. TSLP down-regulates S100A7 and ß-defensin 2 via the JAK2/STAT3-dependent mechanism. J Invest Dermatol. 2016;136(12):2427-2435.	有
Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing blepharoconjunctivitis occurring during dupilumab treatment and a proposed algorithm for its management. JAMA Dermatol. 2018;154(12):1485-1486.	有
Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Yoshihara T, Masuoka M, Tsuji G, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Conway SJ, Furue M, Izuhara K. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. Allergy. 2018;73(9):1881-1891.	有
Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, Yoshinaga H, Suto H, Okumura K, Ogawa H. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. Br J Dermatol. 2003;148(1):117-121.	有
Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(6):1548-1555.	有
[Novartis]ノバルティスファーマ株式会社. ネオーラル®内用液 10%, ネオーラル®10mg カプセル, ネオーラル®25mg カプセル, ネオーラル®50mg カプセル添付文書（第 22 版）. 2018 Jul.	有

参考文献	文献添付の有無
Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):448-456.	有
Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2018;36(5):595-605.	有
Saeki H. Management of atopic dermatitis in Japan. J Nippon Med Sch. 2017;84(1):2-11.	有
[Sanofi]サノフィ株式会社. デュピクセント®皮下注 300mg シリンジ添付文書（第 3 版）. 2019 May.	有
Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(5):606-619.	有
Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012;67(1):99-106.	有
Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC, Simpson EL. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. Br J Dermatol. 2019;181(3):554-565.	有
Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Simpson EL, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-347.	有
Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24:476-486.	有
Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016a;74(3):491-498.	有
Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016b;375(24):2335-2348.	有
Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, Post MW, Gerth van Wijk R. The unfavorable effects of concomitant asthma and sleeplessness due to the atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) on quality of life in subjects allergic to house-dust mites. Allergy. 2002;57(10):919-925.	有
Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. ISRN Allergy. 2014:354250.	有
Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, Wu JJ, Egeberg A. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. Allergy. 2018;73(1):214-220.	有
Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):792-799.	有
Thyssen JP, Halling-Sønderby AS, Wu JJ, Egeberg A. Pain severity and use of analgesic medication in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study [published online ahead of print 25 September 2019]. Br J Dermatol. 2019. doi: 10.1111/bjd.18557.	有
Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Burden of skin pain in atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(6):548-552.	有
Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? J Allergy Clin Immunol. 2008;121(4):947-954.	有

参考文献	文献添付の有無
Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850-878.	有
Yu SH, Attarian H, Zee P, Silverberg JI. Burden of sleep and fatigue in US adults with atopic dermatitis. Dermatitis. 2016;27(2):50-58.	有
Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2018;78(4):733-740.	有
Yu SH, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and depression in US adults. J Invest Dermatol. 2015;135:3183-3186.	有