

審議結果報告書

令和 3 年 9 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 サイバインコ錠50mg、同錠100mg、同錠200mg
〔一 般 名〕 アブロシチニブ
〔申 請 者 名〕 ファイザー株式会社
〔申請年月日〕 令和 2 年12月 9 日

〔審 議 結 果〕

令和 3 年 9 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

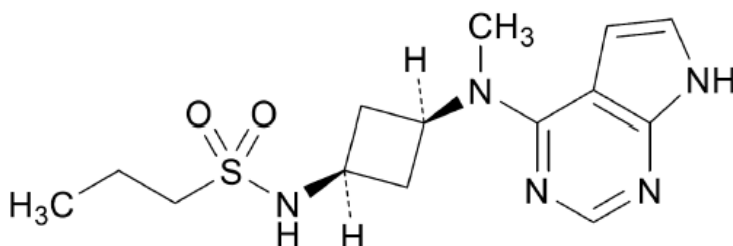
令和3年8月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] サイバインコ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] アプロシチニブ
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年12月9日
[剤形・含量] 1錠中にアプロシチニブ 50 mg、100 mg 及び 200 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{14}H_{21}N_5O_2S$

分子量： 323.41

化学名：

（日 本 名） *N*-{*cis*-3-[メチル(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロブチル}プロパン-1-スルホンアミド

（英 名） *N*-{*cis*-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]cyclobutyl}propane-1-sulfonamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、本剤の臨床使用にあたっては、アトピー

性皮膚炎に使用される既存の経口ヤヌスキナーゼ阻害薬と同様の十分な安全対策を講じる必要があり、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

[用法及び用量]

通常、成人及び12歳以上の小児には、アブロシチニブとして100 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200 mgを1日1回投与することができる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和3年8月13日

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

申請品目

〔販 売 名〕 サイバインコ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg

〔一 般 名〕 アプロシチニブ

〔申 請 者〕 ファイザー株式会社

〔申請年月日〕 令和2年12月9日

〔剤形・含量〕 1錠中にアプロシチニブ 50 mg、100 mg 及び 200 mg を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（そう痒の改善を含む）

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人及び12歳以上の小児には、アプロシチニブとして100 mg 又は200 mg を1日1回経口投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	30
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	39
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	79
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	80
10. その他	80

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

サイバインコ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるアブロシチニブ（以下、「本薬」）は、米国ファイザー社が創製した、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。

アトピー性皮膚炎（AD）は、増悪と軽快を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。AD の治療は、個々の患者の症状や背景等により、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、悪化因子の検索と対策が基本とされる（AD 診療ガイドライン 2018）。AD の薬物治療は、保湿外用薬の継続的な使用の下、ステロイド外用薬（TCS）、タクロリムス（TCI）等の抗炎症外用薬による管理が基本とされ、これらの外用療法で効果が不十分な場合、経口シクロスポリンの間歇投与、急性増悪期や重症・最重症の寛解導入として経口ステロイド薬の使用も考慮される。近年では、抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体であるデュピルマブ（遺伝子組換え）や JAK 阻害薬であるバリシチニブが既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の効能・効果で承認され、全身療法としての新たな治療選択肢となっている。

AD の病態生理には IL-4、IL-13、IL-22、IL-31 及び胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）等の複数のサイトカインが関与しており、本剤は、これらのサイトカインのシグナル伝達に関与する JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害することから、AD への治療効果を期待して開発が進められた。

本剤の臨床開発は 20 年 月 から開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。海外においては、20 年 月 現在、米国及び欧州で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～微紫紅色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析（示差走査熱量分析、熱重量分析）、解離定数、分配係数、結晶形（粉末 X 線回折）について検討されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析及び粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は 及び を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
有機不純物（類縁物質、残留溶媒）	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法

重要工程として、■を行う工程が設定されている。また、重要中間体として、■及び■が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、強熱残分、■及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	30℃	75%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ 高密度ポリエチレンドラム	12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 50 mg、100 mg 又は 200 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ピンク（■）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は原料供給、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造され、原料供給から打錠までは連続生産技術により連続的に、その後のフィルムコーティング工程ではバッチ式で製造される。なお、■、■及び■工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定
- ・ NIR と SS の混成法によるリアルタイムモニタリング

表 3 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外可視吸収スペクトル）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	50 mg	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	12 カ月
	100 mg					
	200 mg					
加速試験	50 mg	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	100 mg					
	200 mg					

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニリデンからなるフィルム／アルミ箔）に包装し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、5.R.5 を踏まえ、変異原性不純物 PF-07216658 は、TTC を PDE 値として再設定した上で、製造工程中の除去能力に基づき管理されている。

2.R.1 製剤の製造管理について

申請者は、連続的な工程を含めた製剤の均質な製造についての管理戦略は、以下の要素から構成されていると説明している。

- ① 〇〇の〇〇が製剤品質に与える影響の評価による、製剤組成が製造中の変動に脆弱ではないこと及び目標とする製剤品質が得られる変動範囲の確認
- ② 原料ごとの〇〇供給装置の〇〇モニタリングによる、連続混合機への〇〇速度及び〇〇割合の制御（リアルタイム）
- ③ 連続混合機内の混合末の〇〇制御に基づく混合均一性の確保（リアルタイム）
- ④ 〇〇モデル（②の〇〇速度及び③の〇〇設定値に基づく〇〇濃度推定）による、混合機から排出される混合末中の〇〇濃度の管理（リアルタイム）
- ⑤ 〇〇の混合末の NIR-SS 混成法による、原薬含量値のリアルタイムモニタリング及び不適合となる錠剤の除外（NIR が使用不可能な場合には、製造時間全体に亘り定期的にサンプリングした素錠のオフライン検査で含量及び製剤均一性を確認する）
- ⑥ 製造時間全体にわたり定期的にサンプリングした素錠の〇〇及び〇〇が設定範囲内であることの確認（オフライン）
- ⑦ フィルムコーティング後の製剤についての出荷判定試験（オフライン）

機構は、申請者の提案する管理戦略の方針は受入れ可能と考えるが、当該方針においては以下の内容についても申請書に規定するよう求め、申請者は対応した。

- ・ 〇〇は混合機内の〇〇と〇〇で管理されるが、当該パラメータは製造機器の特性に依存すると考えることから、〇〇の情報を明記すること
- ・ 〇〇モデル及び SS による混合末の〇〇又は〇〇含量の推定方法は、使用する〇〇モデルによって異なることから、当該モデルについても記載すること

2.R.2 NIR-SS 混成法の使用について

製剤製造の均一性を管理するための〇〇の〇〇含量モニタリングには、NIR の 〇〇モデルをそのまま使用するのではなく、供給装置の〇〇や混合機の〇〇等の工程パラメータを入力変数として〇〇モデルに基づく含量推定を行う SS を混成させた、NIR-SS 混成法が使用されている。

申請者は、NIR-SS 混成法を用いる点について、以下のように説明している。

NIR に SS を混成する理由として、NIR の 〇〇モデルは、原料ロット等がモデルの頑健性に影響を及ぼし、結果として推定値に偏りが生じる可能性があるが、SS は入力変数による〇〇モデルであるため、NIR において推定値に偏りを生じさせる因子の影響は受けず、混成の結果、より頑健な測定結果が得られると考えられる。

また、製剤の NIR-SS における SS の混成方法として、NIR 〇〇モデルにおける 1 錠分の〇〇値を NIR 〇〇モデルの〇〇と SS の〇〇の差で補正する方法が設定されている。当該 NIR-SS 混成法のキャリブレーション、テスト及びバリデーションに用いた〇〇範囲は原薬の規格よりも狭い範囲ではあるが、以下の理由から原薬の〇〇の影響を受けず工程管理に利用可能と考える。

- ・ NIR 〇〇モデルは NIR-SS 混成法の要素の 1 つであるが、NIR 〇〇モデルの確立に用いた〇〇範囲は原薬の〇〇規格幅に非常に近いものである。

- ・ 原薬の[]の違いに基づく NIR の散乱効果は確認されておらず、NIR [] モデルで使用するスペクトルデータの前処理によって、散乱の影響は最小化されと考えられる。
- ・ 検討した[]範囲を通して Hotelling T^2 法による異常度は同等であることから、[]範囲と Hotelling T^2 の間に相関はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、JAK ファミリーに対する阻害作用、STAT のリン酸化等に対する検討、ラットアジュバント誘発関節炎モデルに対する作用を検討した試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、各種酵素及び受容体等に対する阻害作用等を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した試験の成績が提出された。

なお、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 JAK ファミリー及び各種キナーゼに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1～3)

ヒト遺伝子組換え JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を用いたアッセイにおいて、本薬及び主要な代謝物 (4.3 参照) である M1、M2 及び M4 の JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC_{50} は、表 5 のとおりであった。

表 5 JAK ファミリーに対する本薬、M1、M2 及び M4 の阻害活性 (IC_{50} : nmol/L)

	本薬	代謝物		
		M1	M2	M4
JAK1 ^{a)}	29.2	43.4	17.9	>10,000
JAK2 ^{a)}	803	1,140	886	>10,000
JAK3 ^{a)}	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
TYK2 ^{a)}	1,250	3,190	1,210	>10,000

a) 1 mmol/L ATP 存在下

また、JAK3 を含む 40 種類の各種キナーゼに対して、 K_m 値付近の ATP 濃度 (5～400 μ mol/L) 条件下で本薬 (1,000 nmol/L) により 50%以上の阻害作用が認められたものは、JAK3 (60.6%阻害) のみであった。

3.1.2 ヒト全血及び各種細胞を用いた STAT のリン酸化等に対する検討 (CTD 4.2.1.1-5～4.2.1.1-7、4.2.1.1-9、4.2.1.1-12、4.2.1.1-13)

ヒト全血中のリンパ球及び各種細胞における STAT のリン酸化に対する本薬、M1 及び M2 の IC_{50} は表 6 のとおりであった。

表6 本薬、M1 及び M2 のサイトカイン誘発性 STAT リン酸化に対する阻害活性

関与する JAK	STAT リン酸化	刺激	IC ₅₀ (nmol/L)			細胞種
			本薬	M1	M2	
JAK1/JAK2	STAT1	IFN γ (500 ng/mL)	1,690	-	-	ヒト CD14 ⁺ 単球
		IFN γ (100 ng/mL)	-	1,950	2,160	
		IFN γ (500 ng/mL)	161	-	-	
	STAT3	IL-31 (1 μ g/mL)	40.0	79.6	56.0	ヒトリンパ球
	STAT5	TSLP (50 ng/mL)	1,021	785	271	THP-1 細胞株 ^{a)}
JAK1/JAK2/TYK2	STAT1	IL-6 (100 ng/mL)	354	-	-	ヒト CD3 ⁺ T 細胞
		IL-6 (50 ng/mL)	-	171	136	
		IL-6 (100 ng/mL)	167	-	-	
	STAT3	IL-6 (50 ng/mL)	-	2,770	2,260	ヒト CD14 ⁺ 単球
		IL-6 (100 ng/mL)	83.7	-	-	ヒト CD3 ⁺ T 細胞
		IL-27 (1,200 ng/mL)	234	382	234	ヒト巨核球前駆細胞
		IL-27 (1,200 ng/mL)	234	382	234	ヒトリンパ球
	STAT6	IL-4 (4 ng/mL)	77.0	-	-	ヒトケラチノサイト
		IL-4 (2 ng/mL)	-	433	134	
		IL-4 (0.3 ng/mL)	185~503	-	-	ヒト CD20 ⁺ B 細胞、ヒト CD3 ⁺ T 細胞、ヒト CD14 ⁺ 単球
		IL-13 (40 ng/mL)	81.9	-	-	
		IL-13 (20 ng/mL)	-	236	84.1	ヒトケラチノサイト
		IL-13 (1ng/mL)	285, 351	-	-	
JAK1/JAK3	STAT3	IL-21 (50 ng/mL)	525	844	487	ヒトリンパ球
	STAT5	IL-15 (30 ng/mL)	537	558	353	
JAK1/TYK2	STAT3	IL-22 (100 ng/mL)	420	703	198	ヒトケラチノサイト
		IL-10 (30 ng/mL)	576	675	233	
		IFN α (6,000 U/mL)	183	-	-	
		IFN α (5,000 U/mL)	-	296	90.5	
JAK2/TYK2	STAT3	IL-23 (100 ng/mL)	>16,300	26,200	6,210	ヒトリンパ球
	STAT4	IL-12 (30 ng/mL)	9,730	-	-	
		IL-12 (5 ng/mL)	-	33,400	5,170	
JAK2/JAK2	STAT5	EPO (2 U/mL)	7,780	9,750	9,470	ヒト CD34 ⁺ 前駆細胞
		TPO (100 ng/mL)	1,060	-	-	ヒト巨核球前駆細胞

^{a)} IFN γ (20 ng/mL) 刺激で前処理

3.1.3 ヒト巨核球前駆細胞を用いた分化増殖に対する作用 (CTD4.2.1.1-9)

IL-6 を介したヒト CD34 陽性前駆細胞から巨核球前駆細胞への分化増殖に対する本薬の IC₅₀ は 5,670 nmol/L であった。

3.1.4 ラットアジュバント誘発関節炎モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-14)

雌性ラットを完全フロイントアジュバントで免疫し、プレチスモグラフィーで後肢の関節炎発症を確認した後、本薬 0 (溶媒)、5、15 又は 50 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、5 mg/kg 以上の用量で後肢の膨脹が用量依存的に抑制された。また、本薬最終投与後 15 分時点でのラット全血に対する IL-6、IFN γ 、IFN α (それぞれ 100 ng/mL) 刺激による STAT1 リン酸化、IL-21、IL-10 (それぞれ 100 ng/mL) 刺激による STAT3 リン酸化及び GM-CSF (60 ng/mL) 刺激による STAT5 リン酸化の阻害が用量依存的に認められた。

さらに、最小有効量を明らかにするため、0.5、1、5 又は 15 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、1 mg/kg 以上の用量で後肢の膨脹が用量依存的に抑制され、本薬最終投与後 15 分時点での全血に対する各サイトカイン依存性 STAT リン酸化の阻害が用量依存的に認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種酵素及び受容体等に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

61 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素において、本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) により 50% 以上の阻害作用が認められたものは MAO-A 及び VEGFR2 のみであり、その IC_{50} はそれぞれ 6.0 $\mu\text{mol/L}$ 、1.2 $\mu\text{mol/L}$ (臨床曝露量 [非結合型 C_{max} (569 ng/mL)¹⁾] の 3.4 倍、0.7 倍) であった。

また、生理的な ATP 濃度 (1,000 $\mu\text{mol/L}$) 条件下での検討においては、本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$ (臨床曝露量 [非結合型 C_{max} (569 ng/mL)]¹⁾ の 17 倍) 以下) による VEGFR2 への阻害作用は認められなかった。

3.2.2 モノアミン酸化酵素 A (MAO-A) 及びモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) に対する阻害作用及び可逆性の検討 (CTD 4.2.1.2-3、4.2.1.2-4)

MAO-A 及び MAO-B のうち、本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) により 50%以上の阻害作用が認められたものは MAO-A のみであり、その IC_{50} は 7.67 $\mu\text{mol/L}$ (臨床曝露量 [非結合型 C_{max} (569 ng/mL)]¹⁾ の 4.4 倍) であった。

また、 IC_{80} 濃度での本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) による MAO-A 阻害作用は 24 時間の透析で回復し、可逆性が認められた。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3)

本薬、M1、M2 及び M4 の安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

¹⁾ 日本人 AD 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における推定 C_{max} (1,581 ng/mL [6.3 参照]) に非結合型分率 (fu) の 0.36 (4.2.2 参照) を掛けて算出した非結合型 C_{max}

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	曝露量比 ^{a)}	添付資料 CTD
中枢神経系	Wistar Han ラット (雄各群 6 例)	体温、機能観察総合評価 (FOB)、自発運動量 (無麻酔下)	本薬 75、200、600 mg/kg	経口	200 mg/kg 以上で平均体温の低下： -0.6°C 75 mg/kg 以上で自発運動量の低下： 水平行動 -40~-49% 垂直行動 -46~-59%	LOEL 75 mg/kg : 7 倍	4.2.1.3.4
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流 (パッチクランプ 法)	本薬 10、30、100、 300 µmol/L	in vitro	10~300 µmol/L で 11~77.9%阻害 IC ₅₀ : 94.7 µmol/L	IC ₅₀ : 54 倍	4.2.1.3.3
			M1、M2 30、300 µmol/L M4 30、100、300 µmol/L		いずれも IC ₅₀ : 300 µmol/L 超	IC ₅₀ : 170 倍 超	4.2.3.7.5. 4-6
	カニクイザル (雄 8 例)	心電図、血圧、 心拍数、身体活動 (テレメトリー法、 無麻酔下)	本薬 15、40、80、 150 mg/kg	経口	15~150 mg/kg 投与時の投与後 0.5 ~3.5 時間に用量依存的な心拍数の 増加 : 9~30 bpm、 15 及び 150 mg/kg 投与時の投与後 5 ~7.75 時間に心拍数の増加 : 6 及び 15 bpm、 15~150 mg/kg 投与時の投与後 0.5 ~3.5 時間に RR 及び PR 間隔の短 縮 : -20~-82 msec 及び -3~-8 msec 15~150 mg/kg 投与時の QT 間隔の 短縮 : 投与後 0.5~3.5 時間で -8~ -26 msec 及び 5~7.75 時間で -15 msec 150 mg/kg : 拡張期血圧の上昇 (投 与後 0.5~3.5 時間に平均 +4 mmHg)	LOEL 15 mg/kg : 0.7 倍	4.2.1.3.6
呼吸系	Wistar Han ラット (雄各群 6 例)	呼吸数、1 回喚起 量、分時換気量 (無麻酔下)	本薬 75、200、600 mg/kg	経口	影響なし	600 mg/kg : 24 倍	4.2.1.3.4

^{a)} 日本人 AD 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における推定 C_{max} (1,581 ng/mL) (6.3 参照) に非結合型分率 (fu) の 0.36 (4.2.2 参照) を掛けたときの非結合型 C_{max} (569 ng/mL) を基に算出

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 AD に対する本薬の薬理作用について

機構は、提出された資料より本薬の JAK/STAT シグナル伝達経路の阻害作用は示されており、JAK/STAT シグナル経路が病態形成に関与すると考えられる AD に対する本薬の効果は、薬理学的観点から期待できると判断した。なお、3.1.1 及び 3.1.2 の成績からは、本薬及び代謝物が JAK1 以外の JAK ファミリーに対して一定程度阻害する可能性があることを踏まえると、他の JAK 阻害薬と同様に本薬投与においても免疫系及び造血系への影響について注意する必要があると考える (安全性については、7.R.3 参照)。

3.R.2 VEGFR2 及び MAO-A に対する阻害作用について

薬理試験において認められた本薬の VEGFR2 及び MAO-A に対する阻害作用について、申請者は以下のように説明している。

生理的な ATP 濃度での生化学アッセイにおいて、本薬の VEGFR2 に対する阻害作用は認められず、安全性薬理試験、毒性試験及び臨床試験から VEGFR2 阻害に関連すると考えられる骨、腎臓、卵巣及び子宮への影響は認められなかった。また、安全性薬理試験で一部認められた血圧上昇は、臨床使用時におけるヒトでの曝露量を踏まえると、VEGFR2 を介したものではないと考えられること等から、本薬の

VEGFR2 阻害による安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

また、MAO-A 阻害により、ノルアドレナリンやセロトニンの代謝が抑制され、血圧及び心拍数の上昇及びセロトニン症候群（精神症状、錐体外路症状、自立神経症状等）が引き起こされることが知られている。安全性薬理試験において、心拍数及び血圧上昇等が認められているものの、本薬への脳への移行は限定的であり、MAO-A に対する阻害は可逆的であること、MAO-A と一部重複した作用を示す MAO-B に対する阻害は示さないこと、また臨床試験において心拍数及び血圧上昇並びにセロトニン症候群を示唆する影響は認められていないこと等から、本薬の MAO-A 阻害による安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、本薬の副次的な薬理作用による影響について、以下のように考える。

本薬の VEGFR2 阻害作用に係る申請者の説明は了承した。MAO-A 阻害作用については、安全性薬理試験において心拍数の増加等が臨床曝露量未満で認められていること等を踏まえると、臨床使用における本薬投与時のこれらの発現リスクについては、臨床試験成績を踏まえて慎重に検討する必要があると考える（7.R.3 参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、マウス、ラット、サル、ミニブタにおける経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中のアプロシチニブ及び代謝物濃度は LC-MS/MS（定量下限：マウス 5 ng/mL、ラット 1 又は 5 ng/mL、サル及びミニブタ 1 ng/mL）により、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された。なお、特に記載のない限り、投与量はアプロシチニブとしての用量を示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.1～2 及び 4.2.3.1.2）

ラット、サル及びミニブタに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。本薬経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、ラットで 95.6%、サルで 9.6～10%であった。

表 8 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路・条件		投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)
ラット	絶食	経口	3	雄 2	0.849	1.79	0.50	—	—	1.1
	非絶食	静脈内	1	雄 2	—	0.628	—	26.6	1.04	0.82
サル	非絶食	静脈内	1	雄 1	—	0.570	—	29.2	0.650	0.457
				雌 1	—	0.515	—	32.4	0.984	0.580
	非絶食	経口	3	雄 1	0.137	0.161	0.500	—	16.9	0.540
				雌 1	0.0947	0.158	0.500	—	22.9	1.11
ミニブタ	非絶食	静脈内	0.5	雄 3	—	1.12±0.216	—	7.37±1.79	0.793±0.0440	1.65±0.314

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値又は中央値 [範囲]、—：該当なし又は算出なし

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.2.2.3、4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.5）

ラット及びサルに本薬を反復経口投与したときの本薬及び代謝物の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。本薬の薬物動態について、いずれの動物種においても曝露量は概ね用量に比例して増加し、

明らかな性差及び蓄積性は認められなかった。

表 9 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	測定対象	例数	測定 時点	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24 h} (µg・h/mL)		t _{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	本薬	雌雄 各 4	1 日目	25	4.05±0.806	5.17±0.887	19.6±5.19	36.3±7.25	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				75	9.77±3.16	11.6±3.35	124±21.3	135±32.6	2.0 [1.0, 7.0]	1.0 [1.0, 7.0]
				200	14.0±1.34	21.2±7.93	236±18.9	305±57.4	7.0 [1.0, 7.0]	2.0 [1.0, 3.0]
			29 日目	25	5.25±1.14	6.28±0.784	28.4±6.13	40.6±15.2	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				75	11.5±3.37	11.3±2.36	124±23.8	135±33.6	1.0 [1.0, 3.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				200	23.6±3.73	23.1±2.31	326±27.3	295±40.7	2.0 [1.0, 7.0]	1.0 [1.0, 3.0]
	本薬	雌雄 各 5	5 日目	雄 45 雌 70	4.64±0.648	14.4±3.93	48.5±3.50	164±20.9	0.50 [0.25, 2.0]	1.0 [0.50, 1.0]
	M1※				8.89±2.76	BLQ	22.7±6.67	BLQ	0.25 [0.25, 0.5]	—
	M2				0.122±0.0394	0.0502±0.0119	1.37±0.228	0.662±0.0795	2.0 [0.25, 2.0]	1.0 [0.50, 1.0]
	M4				0.917±0.145	1.69±0.411	9.72±0.401	20.5±1.98	0.50 [0.50, 2.0]	1.0 [1.0, 1.0]
サル	本薬	雌雄 各 3	8 日目	40	2.72±1.60	0.888±0.262	16.0±8.23	4.33±1.14	3.0 [1.0, 3.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				80	6.75±3.10	2.92±1.03	57.5±40.7	23.9±0.913	1.0 [1.0, 3.0]	3.0 [3.0, 3.0]
				150	14.8±12.9	17.0±7.42	179±152	213±88.0	3.0 [3.0, 7.0]	3.0 [3.0, 7.0]
			29 日目	40	2.90±1.37	1.96±0.987	18.7±0.823	8.90±5.04	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				80	5.44±4.90	2.12±1.11	74.9±69.3	18.8±5.88	3.0 [3.0, 7.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				150	16.6±1.22	11.5±6.95	187±62.6	154±102	7.0 [3.0, 7.0]	7.0 [3.0, 7.0]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、BLQ：定量下限未満、—：未算出、※C_{max} は ng/mL、AUC は ng・h/mL

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.6.21)

本薬の膜透過性について、BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて評価され、Ko143 により BCRP を阻害したときの頂端膜側から基底膜側の吸収方向の透過係数 (P_{app A→B}) は、 5.0×10^{-6} cm/s (検討濃度 0.5 µmol/L) であった。低膜透過性対照化合物 (10 µmol/L アテノロール) 及び高膜透過性対照化合物 (10 µmol/L プロプラノロール) の P_{app A→B} はそれぞれ 0.05×10^{-6} 及び 13.5×10^{-6} cm/s であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.10)

雄 Long Evans ラットに、本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 672 時間後までの放射能の組織分布²⁾ が、定量的全身オートラジオグラフィー法により検討された。

放射能は本薬 ¹⁴C 標識体投与後速やかに全身組織に分布し、大部分の組織で投与 0.25 時間後に組織内放射能濃度が最高となった。ブドウ膜、肝臓、腎臓、副腎及び唾液腺において血中よりも高い放射能濃度を示した一方、眼水晶体、脳室周囲以外の中樞神経系組織、骨、腹部脂肪、鼻甲介及び精巣への分布は低かった。投与 168 時間後には、動脈壁、椎間靭帯、ブドウ膜、眼球、肝臓、鼻甲介及び甲状腺以外の組織で組織内放射能は検出限界未満であり、これらの組織においても投与 672 時間後には検出限界未満又は最高濃度の約 1~4%まで低下した。

本薬はブドウ膜や有色皮膚等のメラニン含有組織への親和性を示したが、ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験において、眼毒性が認められなかったことから、メラニン含有組織への本薬の蓄積による安全性上の懸念は低い旨、申請者は説明している。

²⁾ 副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髓、脳、小脳、大脳、脳脈絡叢、脳髄質、脳嗅葉、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、眼水晶体、眼ぶどう膜、眼硝子体液、眼、腹部脂肪、褐色脂肪、ハーダー腺、椎間板靭帯、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、鼻甲介、膵臓、脳下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、非有色皮膚、有色皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿について検討された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性（CTD 4.2.2.3.1～9）

本薬、M1、M2 及び M4 のマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける、平衡透析法による血漿タンパク結合率（検討濃度 2 $\mu\text{mol/L}$ ）及び血液／血漿中濃度比（検討濃度 1 $\mu\text{mol/L}$ ）は、それぞれ表 10 のとおりであった。

表 10 本薬及び代謝物の血漿タンパク結合率及び血液／血漿中濃度比

血漿タンパク結合率						血液／血漿中濃度比					
	マウス	ラット	ウサギ	サル	ヒト		マウス	ラット	ウサギ	サル	ヒト
本薬	45%	62%	81%	63%	64%	本薬	1.00	0.92	0.59	1.01	1.07
M1	37%	45%	63%	36%	37%	M1	1.03	0.95	0.80	1.03	1.13
M2	40%	45%	54%	34%	29%	M2	1.05	1.00	0.90	1.12	1.27
M4	5%	24%	41%	6%	17%	M4	0.92	0.83	0.73	0.89	0.87

4.2.3 胎盤通過性

本薬及び代謝物の胎盤通過性は検討されていないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において発生毒性、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験において出生後生存率及び出生時体重の低下が認められている（5.5 参照）ことから、本薬又は代謝物が胎盤を通過する可能性が示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験（CTD 4.2.2.4.4～7）

本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）をラット、サル又はヒトの肝ミクロソーム若しくは肝細胞とインキュベートしたときのアブロシチニブの主な代謝経路は酸化であり、図 1 に示す水酸化、N-脱メチル化又はグルタチオン抱合を受けた様々な代謝物が検出された。ヒト肝細胞及び P450 分子種選択的阻害薬³⁾を用いた検討の結果、本薬の代謝には、CYP2C19、2C9、3A4 及び 2B6（代謝寄与率 f_m はそれぞれ 0.53、0.30、0.11 及び 0.07）が関与していることが示唆された。ヒト特有の代謝物は認められなかった。

³⁾ CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する選択的阻害薬として、それぞれ Furafylline、2-phenyl-2-(1-piperdiny)propane、Gemfibrozil glucuronide、Tienilic acid、エソメプラゾール、キニジン及び Troleandomycin が用いられた。

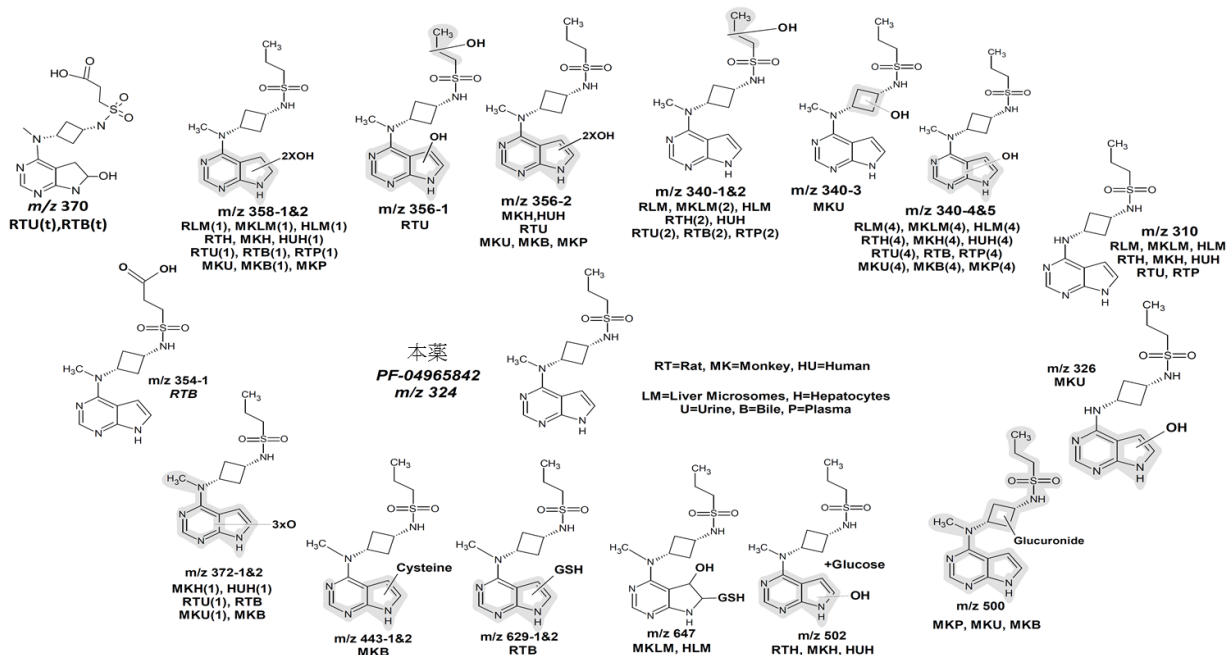


図1 ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞とのインキュベート時に検出された本薬の代謝物

M1、M2 及び M4 (10 µmol/L) をヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞とインキュベートしたとき、M1 は M6、M7、M8 及びグルクロン酸抱合体に、M2 は 2 種類の酸化物 (m/z 340-5、356-1a) に、M4 は 1 種類の酸化物 (m/z 372-1) にそれぞれ代謝された。ヒト組換え P450、又はヒト肝細胞及び P450 分子種選択的阻害薬を用いた検討により、M1 から M8 へは CYP2D6、CYP1A1 及び CYP1B1、M1 から M7 へは CYP2C9 が主に寄与していることが示唆された。

4.3.2 in vivo 試験 (CTD 4.2.2.4.1 及び 4.2.2.4.4)

マウス、ラット及びサルに本薬を単回又は反復経口投与したときの各試料中の代謝物は、表 11 のとおりであった。海外マスバランス試験 (6.1.1 参照) の結果、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

表 11 各種動物における代謝物プロファイル

動物種	用法・用量	血漿中	胆汁中	尿中	添付資料 CTD
マウス	300 mg/kg/日 反復経口	未変化体、M1、M2/M3、M4、 M5、m/z 326、342、356-2、 358-1、358-2、358-3、372-1			4.2.2.4.1
	75 mg/kg/日 反復経口			未変化体、M2/M3、M4、m/z 326、 342、358-1、358-3、372-1	
	150 mg/kg/日 反復経口	未変化体、M2/M3、M4、m/z 326、342、358-1、358-3、372- 1		未変化体、M2/M3、M4、m/z 326、 342、358-1、358-3、372-1	
	450 mg/kg/日 反復経口			未変化体、M2/M3、M4、m/z 326、 342、358-1、358-3、372-1	
ラット	120 mg/kg 単回経口	未変化体、M2/M3、M4、M5、 m/z 340-5、358-1	未変化体、M2/M3、M4、M5、M6、 M7、M8、m/z 340-5、356-2、358-1、 358-2、372-1、372-2、629-1、629-2、 647	未変化体、M1、M2/M3、M4、M5、 M6、M7、M8、m/z 340-3、356-2、 358-1、358-2、372-1、372-2	4.2.2.4.4
サル	100 mg/kg/日 反復経口	未変化体、M4、M5、m/z 340-3、356-2、358-1、358-2、 372-1、500	未変化体、M4、M7、m/z 500、356-2、 358-1、358-2、372-1、372-2、443-1、 443-2、629-2	未変化体、M4、M5、m/z 326、500、 340-3、356-2、358-1、358-2、372-1、 372-2	

以上の代謝試験成績の検討から、本薬の代謝経路は図 2 のとおり推定されている。

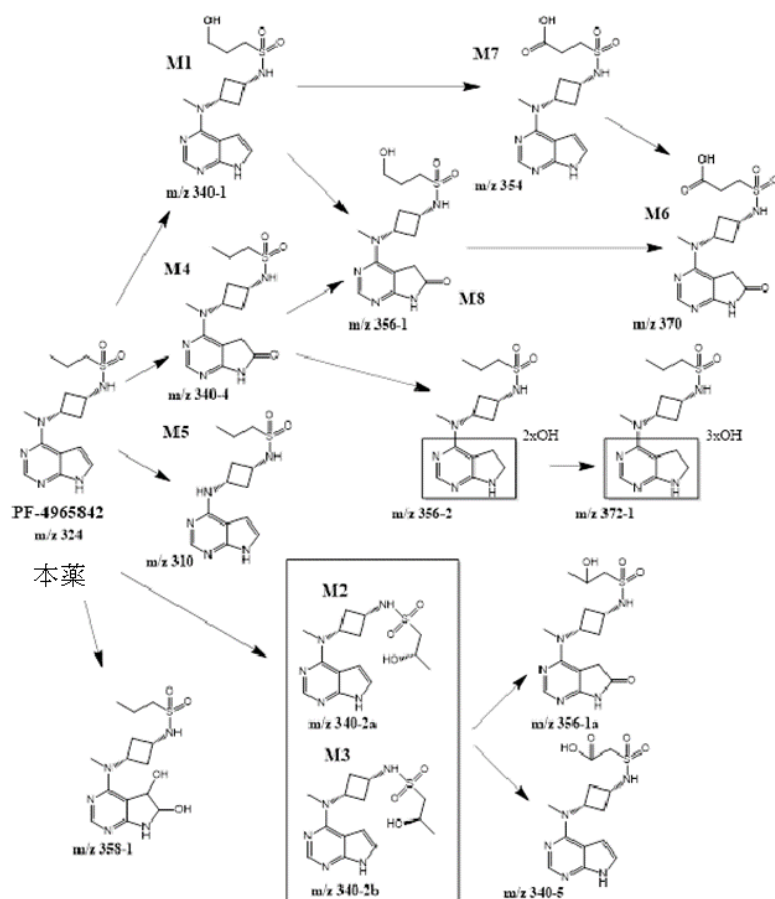


図2 本薬のヒトにおける推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿中排泄及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2.1 及び 4.2.2.4.1）

雌雄 rasH2 (wt/wt) マウスに本薬 150 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間経口投与したとき、尿中及び尿沈渣中では主に M4 が認められ、未変化体はわずかであった。

無処置ラット又は胆管カニューレを挿入したラットに本薬 1 又は 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、未変化体として投与 24 時間後までに尿中に 6.8%、胆汁中に 0.12%が排泄された。

4.4.2 乳汁中排泄（CTD 4.2.2.5.1）

授乳中の雌ラットに本薬 10 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の血漿中及び乳汁中濃度は表 12 のとおりであり、本薬の乳汁中への移行が認められた。

表 12 授乳中の雌ラットに本薬 10 mg/kg 単回投与後の血漿中及び乳汁中濃度 (ng/mL)

測定対象	投与後時間 (h)			
	1	3	8	24
血漿	1,710±200	556±165	26.7±12.0	BLQ
乳汁	8,050±1,650	3,000±426	153±49.6	0.278±0.555

平均値±標準偏差、雌 4/時点、BLQ：定量下限未満

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用（CTD 4.2.2.6.1～19）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）に対

する本薬、M1、M2 及び M4 の阻害作用が検討された⁴⁾。本薬、M1、M2 及び M4 は、いずれの分子種に対しても可逆的阻害作用を示さなかったが (IC₅₀ は 99.5 µmol/L 超)、本剤 200 mg を 1 日 1 回反復投与時⁵⁾、本薬は CYP2C19、2D6 及び 3A4/5 に対して、また、M4 は CYP2D6 に対して、時間依存的阻害作用を示す可能性が示唆された。

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (1~100 µmol/L) による CYP1A2、2B6、3A4、2C8、2C9 及び 2C19 並びに M1、M2 及び M4 (0.3~300 µmol/L) による CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導作用が検討され、本薬により CYP3A4、2B6、2C8 及び 2C19、M1 及び M2 により CYP2B6 及び 1A2 並びに M4 により CYP1A2 の mRNA 発現量の増加が認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬、M1、M2 及び M4 の UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 (UGT2B15 は M1、M2 及び M4 のみ)) に対する阻害作用が検討され⁶⁾、いずれの分子種に対しても、本薬、M1、M2 及び M4 の IC₅₀ は 100 µmol/L 超であった。

ヒト肝サイトゾルを用いて、本薬の SULT 分子種 (SULT1E1、1A1 及び 2A1) に対する阻害作用が検討され⁷⁾、いずれの分子種に対しても IC₅₀ は 100 µmol/L 超であった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.20~23)

ヒト P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK 細胞又は OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討⁸⁾の結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示唆された。

ヒト OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞を用いた検討⁹⁾の結果、M1、M2 及び M4 は OAT3 の基質である可能性が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.24~28)

ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞、ヒト BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2K を発現させた HEK293 細胞及びヒト BSEP を発現させた Hi5 細胞を用いた本薬、M1、M2 及び M4 による薬物トランスポーターの阻害作用に対する検討¹⁰⁾の結果は表 13 のとおりであった。

4) 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : パクリタキセル、アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-メフェニトイン、CYP2D6 : デキストロメトルフアン、CYP3A4/5 : テストステロン、ミダゾラム、ニフェジピン

5) 本剤 200 mg 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における本薬、M1、M2 及び M4 の非結合型 C_{max} (1.3、0.36、0.35、0.95 µmol/L) に基づく。

6) 各 UGT 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。UGT1A1 : β-エストラジオール、UGT1A4 : トリフルオロペラジン、UGT1A6 : 5-ヒドロキシトリプトファン、UGT1A9 : プロパノール、UGT2B7 : ジドブジン、UGT2B15 : オキサゼパム

7) SULT 分子種の基質としてエチルエストラジオールが用いられた。

8) P-gp 及び BCRP に対する阻害薬として PSC833 及び Ko143 が用いられた。

9) 各トランスポーターに対する阻害薬として用いられた化合物は次のとおりである。OCT2 : キニジン、OAT1 及び OAT3 : プロベネシド、MATE1 及び MATE2K : シメチジン

10) 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp : ジゴキシン、BCRP : ロスバスタチン、BSEP : [³H]タウロコル酸、OATP1B1 : ロスバスタチン、OATP1B3 : ロスバスタチン、OCT1 : [¹⁴C]メトホルミン、OAT1 : パラアミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン-3-硫酸、OCT2 : メトホルミン、MATE1 : メトホルミン、MATE2K : メトホルミン

表 13 アプロシチニブ及び代謝物の薬物トランスポーター阻害作用

トランス ポーター	検討対象	検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$) (最大阻害率)	トランス ポーター	検討対象	検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$) (最大阻害率)
P-gp	本薬	0.6~400	100.3 (86%)	OCT2	本薬	0.073~300	>300 (30%)
	M1	0.018~300	>300 (1%)		M1	0.14~300	>300 (0%)
	M2	0.018~300	>300 (0%)		M2	0.14~300	>300 (0%)
	M4	0.018~300	>300 (0%)		M4	0.14~300	>300 (0%)
BCRP	本薬	0.095~300	9.8 (97%)	OAT1	本薬	0.073~300	>300 (25%)
	M1	0.018~300	44.9 (85%)		M1	0.14~300	>300 (0%)
	M2	0.018~300	79.0 (87%)		M2	0.14~300	>300 (31%)
	M4	0.018~300	61.6 (87%)		M4	0.14~300	>300 (0%)
OATP1B1	本薬	0.1~300	>300 (52%)	OAT3	本薬	0.073~300	26.0 (86%)
	M1	0.018~300	208.9 (61%)		M1	0.14~300	56.2 (83%)
	M2	0.018~300	>300 (42%)		M2	0.14~300	44.6 (87%)
	M4	0.018~300	>300 (0%)		M4	0.14~300	61.3 (76%)
OATP1B3	本薬	0.1~300	>300 (0%)	MATE1	本薬	0.073~300	5.5 (93%)
	M1	0.018~300	279.5 (50%)		M1	0.14~300	55.1 (79%)
	M2	0.018~300	>300 (27%)		M2	0.14~300	54.4 (71%)
	M4	0.018~300	>300 (0%)		M4	0.14~300	111.3 (61%)
OCT1	本薬	0.095~300	44.2 (92%)	MATE2K	本薬	0.07~300	10.7 (88%)
	M1	0.018~300	223.2 (65%)		M1	0.14~300	121.2 (79%)
	M2	0.018~300	149.4 (72%)		M2	0.14~300	121.4 (66%)
	M4	0.018~300	130.4 (74%)		M4	0.14~300	50.8 (83%)
BSEP	本薬	0.82~200	>200 (42%)				

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本薬又は代謝物は、CYP 分子種の阻害又は誘導作用、薬物トランスポーターの阻害作用等が示唆されていることから、本剤の臨床使用において問題となる薬物相互作用が惹起される可能性については、臨床試験成績も踏まえ検討する必要がある（6.R.4 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、及びその他の毒性試験（光毒性試験、免疫毒性試験、毒性発現の機序・代謝物・不純物に関する試験）の成績が提出された。特に記載のない限り、マウス、ラット及びウサギへの投与では、溶媒として 0.5% (w/v) メチルセルロース及び 0.1% (v/v) ポリソルベート 80 含有脱イオン水、カニクイザルへの投与では、被験物質として本薬と HPMCAS-MG を一定の比率で混合した本薬 SDD 製剤、溶媒として 45 又は 67.5 mg/mL HPMCAS-HF 含有 0.5%メチルセルロース溶液及び 0.5% HPMCAS-HF 含有 20 mmol/L トリス緩衝液を精製水又は逆浸透水で調製した溶液（pH7.4）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の経口経路におけるラット及びサルを用いた単回投与試験により概略の致死量及び急性毒性が評価され（表 14）、ラットにおける概略の致死量は 1,000 mg/kg と判断された。ラット及びカニクイザルへの投与において急性症状は認められなかった。

表 14 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	経口	0、250、500、1,000	1,000：死亡（3/3 例）、活動性低下、色素涙	1,000	4.2.3.1.1
雌雄 カニクイザル	経口又は静 脈内投与	経口投与 1 及び 2 ^{a)} 群：150 3 群：50、150 5 群：3 静脈内投与 4 群：1	2 群：嘔吐／吐物（投与後 7～10 時間）	経口投与 > 150 静脈内投与 > 1	4.2.3.1.2

3 群：被験物質：本薬ナノ懸濁液、溶媒：1.25% HPC-SL/0.05% ジオキチルスルホコハク酸ナトリウム含有脱イオン水

4 群：被験物質：本薬、溶媒：10% SBECD 含有注射用滅菌水

5 群：被験物質：本薬、溶媒：0.5% (w/v) メチルセルロース及び 0.1% (v/v) ポリソルベート 80 含有脱イオン水

a) 75 mg/kg を 4 時間間隔で 2 回投与

5.2 反復投与毒性試験

本薬の経口経路におけるラットを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 15）。本薬の主な全身毒性又は異常所見として、白血球・リンパ球系パラメータ低値、リンパ系組織の細胞密度低下、赤血球パラメータの低値、血中肝・胆道系機能マーカーの上昇、脾臓髄外造血亢進、尿中結晶、ALP 活性上昇を伴う骨形成異常、褐色脂肪細胞内小空胞増加、前立腺にウイルス日和見感染による炎症・上皮細胞封入体、細菌感染による皮膚潰瘍・びらんが認められた。褐色脂肪細胞内の小空胞増加について壊死・炎症等の所見が認められていないことから、有害性は低いと判断されている。

ラットへの 6 カ月間反復投与における無毒性量は、雄：45 mg/kg/日、雌：70 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における本薬非結合型（以下、本薬フリー体）の AUC_{0-24h} は 37,200 ng・h/mL（雄）及び 53,200 ng・h/mL（雌）であり、ヒトにおける臨床曝露量（非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL]）¹¹⁾ の約 12 倍（雄）及び約 18 倍（雌）であった。

¹¹⁾ 日本人 AD 患者に本薬 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における推定 AUC_{tau} ：（8,275 ng・h/mL [6.3 参照]）に非結合型分率（fu）の 0.36（4.2.2 参照）を掛けて算出した非結合型 AUC_{tau}

表 15 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	1 カ月 (1 回/日)	0、25、75、200	≥25：白血球数・リンパ球数・好酸球数低値、胸腺・脾臓重量低値、胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節リンパ濾胞細胞密度低下（雌雄）、網状赤血球数・単球数低値、皮膚潰瘍／痂皮／外皮形成・びらん（雄）、平均赤血球分布幅高値、血中 AST・ALP・総ビリルビン高値（雌） ≥75：鼠経大腿骨周囲リンパ節リンパ濾胞細胞密度低下、膝関節成長板海綿骨境界部骨形成不全（雌雄）、血小板数低値、血中 AST・総タンパク・グロブリン高値（雄）、血中 ALT 高値、胸腺小型化、褐色脂肪組織細胞質内小空胞増加（雌） 200：血中コレステロール・HDL 高値、肝重量高値、GALT リンパ濾胞細胞密度低下、肝臓門脈周囲肝細胞肥大、皮膚表皮過角化（雌雄）、血中 ALT・A/G 比高値（雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・好中球数低値、MCH・MCHC・網状赤血球数高値、血中総タンパク・グロブリン高値、皮膚潰瘍／痂皮／外皮形成・びらん、脾臓髓外造血亢進（雌）	25	4.2.3.2.2
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	6 カ月 (1 回/日) + 回復 12 週	0、30、45、70	≥30：痂皮形成、血小板数¹⁾・白血球数・リンパ球数・好酸球数低値、脾臓・胸腺重量低値、脾臓小型化²⁾、胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節・鼠経部リンパ節リンパ濾胞細胞密度低下、脾臓髓外造血亢進、肝臓単核球細胞浸潤減少（雌雄）、網状赤血球数¹⁾・好中球数・単球数低値、血中 AST 高値、GALT リンパ濾胞細胞密度低下（雄）平均赤血球分布幅高値、血中アルブミン¹⁾・A/G 比¹⁾ 低値、血中 ALP 高値（雌） ≥45：赤血球数低値、尿中異常結晶（雌雄）、ヘモグロビン低値、平均赤血球分布幅・血中 ALT 高値（雄）、ヘマトクリット・血中カルシウム低値、皮膚痂皮・びらん・潰瘍形成、GALT リンパ濾胞細胞数密度低下（雌） 70：ヘマトクリット低値、前立腺炎症・上皮細胞封入体（雄） 回復性あり	雄：45 雌：70	4.2.3.2.3

1) 低値傾向含む。軽微な変動かつ関連する変化が認められないことから毒性学的意義は低いと判断

2) 45 mg/kg 雄除く

本薬の経口経路におけるカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 16）。

本薬の主な異常所見として、血中白血球・リンパ球系パラメータ低値、リンパ系及び骨髓組織の免疫系又は造血系細胞密度低下、血中肝機能マーカーの上昇、免疫抑制作用に伴うサイトメガロウイルス感染関連病変、赤血球パラメータ低値、抗体産生能低下が認められた。血中及びリンパ系組織における免疫系細胞数低下並びに免疫抑制に関連する異常所見は、本薬の JAK 阻害に関連する所見とされ、毒性とは判断されていない。血中 IP-10 高値について、本薬投与の影響ではあるが、関連する炎症性病変が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

カニクイザルへの 9 カ月間反復投与における無毒性量は、雄雌とも 75 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の 39 週時における本薬フリー体の AUC_{0-24h} は 20,400 ng・h/mL（雌雄平均）であり、ヒトにおける臨床曝露量（非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL]）¹¹⁾の約 6.8 倍であった。

表 16 カニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	強制経口	1 カ月 (1 回/日)	0、40、 80、150	≥ 40 : 体重低値、血中 ALT・AST 高値、肝臓重量高値、骨髄赤血球系・顆粒球系・巨核球系細胞密度低下、脾臓リンパ濾胞細胞密度低下 (雄)、網状赤血球数低値、血中インターフェロン誘導タンパク-10 高値 (雌) ≥ 80 : ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、胸腺リンパ濾胞細胞密度低下 (雌雄)、赤血球数・網状赤血球数低値 (雄)、リンパ球数低値、骨髄赤血球系・顆粒球系・巨核球系細胞密度低下、胸腺重量低値、脾臓リンパ濾胞細胞密度低下 (雌) 150 : リンパ球数・単球数低値、血中 IP-10 高値、サイトメガロウイルス感染 (雄) <u>免疫フェノタイピング</u> ≥ 40 : T 細胞数¹⁾・NK 細胞数低値 (雌雄) ≥ 80 : ヘルパー T 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数¹⁾・形質細胞数低値 (雌) 150 : 細胞傷害性 T 細胞数・形質細胞数低値 (雄)	80	4.2.3.2.5
雌雄 カニクイザル	強制経口	9 カ月 (1 回/日) +回復 12 週	0、15、 35、75	≥ 15 : リンパ球数低値、脾臓¹⁾・胸腺¹⁾ 重量低値、胸腺・脾臓リンパ濾胞細胞密度低下 (雌) ≥ 35 : リンパ球数¹⁾ 低値、胸腺リンパ濾胞細胞密度低下 (雄) 75 : 血清 IgA 低値 (雌雄)、赤血球数・ヘモグロビン¹⁾ 低値、血中無機リン²⁾ 低値、胸腺重量¹⁾ 低値、脾臓リンパ濾胞細胞密度低下 (雄) <u>免疫フェノタイピング</u> ≥ 15 : NK 細胞数¹⁾ 低値 (雌雄) TDAR 評価 ≥ 15 : 抗 KLH IgM・IgG 抗体価¹⁾ 低下 (雌) ≥ 35 : 抗 KLH IgM・IgG 抗体価¹⁾ 低下 (雄) 回復性あり	75	4.2.3.2.6

1) 低値/低下傾向含む

2) 関連する変化認められないことから毒性学的意義は低いと判断

5.3 遺伝毒性試験

本薬の *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験・汎セントロメア DNA プローブを用いた FISH 試験、及びラットを用いた骨髄小核試験が実施され (表 17)、*in vitro* 小核試験の代謝活性化非存在下で小核誘発性の陽性が認められたが、ラットを用いた骨髄小核試験の投与可能最大量¹²⁾で小核誘発性は認められず、本薬の遺伝毒性は陰性と判断されている。

¹²⁾ 600 mg/kg 経口投与時の曝露量 ($C_{\max}$: 13,500 ng/mL) は、本薬を日本人 AD 患者に臨床推奨用量 (200 mg/日) を反復経口投与したときの本薬フリー体の曝露量 ($C_{\max}$: 569 ng/mL) の約 24 倍に相当。

表 17 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> ： WP2uvrA pKM101	S9－/＋	0 ¹⁾ 、100、250、500、1,000、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
	TK6 細胞 小核試験	TK6 ヒトリンパ芽 球細胞	S9－ (27 時間)	0 ¹⁾ 、10.4、12.2、14.4、16.9、19.9、23.4、 27.5、32.0、37.4、43.6、50.9、59.3、69.2、80.8、 94.2、110 µg/mL	陽性	4.2.3.3.1.2
			S9－ (4 時間)	0 ¹⁾ 、59.3、69.2、80.8、94.2、110、128、150、175、 204、238、277、323 µg/mL	陰性	
			S9＋ (4 時間)			
	TK6 細胞汎セン トロメア DNA プ ローブ FISH 試験	TK6 ヒトリンパ芽 球細胞	S9－ (27 時間)	0 ¹⁾ 、121、166 µmol/L	異数性 誘発性	4.2.3.3.1.3
in vivo	ラット 小核試験	雌 雄 ラ ッ ト (Wistar) 骨髓		0、100、300、600 mg/kg/日（経口、2 日間反復）	陰性	4.2.3.3.2.1

1) 溶媒：DMSO

5.4 がん原性試験

本薬の Tg rasH2 ヘミ接合体 (tg/wt) マウス（以下、Tg rasH2）を用いた経口経路における 6 カ月間がん原性試験が実施された（表 18）。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の上昇は認められなかった。溶媒群に認められない又は発生頻度の高い傾向が認められた血管肉腫及び肺の細気管支肺胞腺腫／がんについて、試験施設における使用動物の背景値情報の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。また、本薬投与に関連する非腫瘍性病変として、胸腺上皮細胞過形成、閉塞性腎症とそれに関連する異常所見が認められた。腎臓の所見については尿中に排泄される代謝物 M4 の結晶性異物形成が関与しており、高尿濃縮によるマウス特有の変化と判断されている。

以上より、本薬の非発がん量は 60/75 mg/kg/日（雄/雌）と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における本薬フリー体の AUC_{0-24h} は 743 ng・h/mL（雄）及び 1,760 ng・h/mL（雌）であり、ヒトにおける臨床曝露量（非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL]）¹⁾の約 0.2 倍（雄）及び約 0.6 倍（雌）であった。

表 18 Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
					溶媒	本薬					
					雄：0 雌：0	雄：10 雌：10	雄：20 雌：25	雄：60 雌：75			
					匹	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25			雌雄 各 25
雌雄 マウス (Tg rasH2)	強制経口	26週間	腫瘍性病変						雄：60 雌：75	4.2.3.4.2.4	
			悪性リンパ腫	雄	0	0	0	0			
				雌	1	0	1	0			
			全身の器官・組織 ¹⁾ ／血管肉腫	雄	1	2	0	0			
				雌	1	0	3	0			
			肺／細気管支肺胞腺腫／がん	雄	1	4	2	3			
				雌	2	2	1	3			
			血液リンパ細網系腫瘍	雄	0	0	0	0			
				雌	2	0	2	0			
			増殖性病変								
			胸腺／胸腺上皮細胞過形成	雄	0	0	2	0			
				雌	0	1	10	7			
			その他所見								
			生存率 (%)	雄	100	92	96	92			
				雌	96	100	100	71			
			20/25：胸腺リンパ濾胞細胞数減少（雌雄） 60/75：消瘦、立毛、腎臓嚢胞・形態異常・小型化・変色、閉塞性腎症、腎盂拡張（雌雄）、腎臓表面粗造（雄）、腎臓大型化・異常内容物（雌）								

1) 全身の器官・組織に発生した血管肉腫の個体数を合算

本薬のラットを用いた経口経路における 2 年間がん原性試験が実施された（表 19）。本薬投与に関連する主な腫瘍性病変として、胸腺上皮由来細胞の胸腺腫の発生頻度の上昇が 10 mg/kg 以上の群の雌で認められた。良性胸腺腫の発生頻度の上昇は、非遺伝毒性の機序によるものと考えられ、Wistar 系ラットの雌では、加齢による胸腺退縮が雄と比較して遅延することから（Toxicol Pathol 2019; 47: 129-137）、免疫抑制状態により自然発生性の胸腺腫の発症が促進されやすい旨、申請者は説明している。また、増殖性病変として胸腺上皮細胞の過形成が 30 mg/kg 群の雌に認められた。その他、本薬投与群で発生頻度の上昇傾向を認めた脾臓の腺腫、皮膚の脂肪腫及び乳腺がんについては、いずれも使用動物の背景値から本薬投与との関連性は低いと判断されている。本薬投与に関連した非増殖性病変として、脾臓髄外造血亢進、切歯の不正咬合及び歯の白色化が認められた。切歯の異常所見は、歯組織に異常所見が認められないこと及びヒト永久歯の形成時期を考慮すると、本剤の投与対象年齢の患者において有害性は低いと判断されている。

以上より、本薬の非発がん量は 3 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 178 日時における本薬フリー体の AUC_{0-24h} は 1,200 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量（非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL]）¹¹⁾の約 0.4 倍であった。

表 19 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬				
				匹	0	3	10	30		
				雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60			
雌雄 ラット (Wistar)	強制 経口	104 週間	腫瘍性病変					3	4.2.3.4.1.1	
			胸腺／胸腺腫（胸腺上皮細胞由来）	雄	1	2	7			5
				雌	2	10	20*			15*
			悪性リンパ腫 ¹⁾	雄	1	0	0			0
				雌	0	0	1			0
			血液リンパ細胞系腫瘍 ¹⁾	雄	0	0	0			2
				雌	1	0	0			0
			脾臓／脾島腺腫	雄	1	2	4			2
				雌	2	0	3			0
			皮膚／脂肪腫	雄	0	0	2			0
				雌	0	1	0			1
			乳腺／腺がん	雄	0	0	0			0
				雌	6	8	10			11
			増殖性病変							
			胸腺／ 胸腺上皮細胞過形成	雄	5	2	5			5
				雌	3	6	4			17*
			その他所見							
			生存率（%）	雄	75	65	62			47*
				雌	42	53	67			52
			30：切歯不正咬合、歯白色化（雌雄）、体重低値、脾臓髓外造血亢進（雄）、胸腺大型化・腫瘍形成（雌）							

*本薬投与の影響と判断

1) 全身の器官・組織に発生した悪性リンパ腫又は血液リンパ細網系腫瘍の個体数を合算

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の雌雄ラットを用いた経口経路における受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された（表 20）。本薬投与により受胎能及び初期胚発生への影響が認められた。雌雄の生殖能に対する無毒性量は 70 mg/kg/日と判断され、反復投与毒性試験¹³において当該用量を反復投与した際の投与 26 週目における本薬フリー体の AUC_{0-24h}（雄：54,000 ng・h/mL、雌：53,200 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量（非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL]）¹¹⁾の約 18 倍（雄雌）であった。雌の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断され、当該用量を投与した際の本薬フリー体の AUC_{0-24h}（4,180 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量（非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL]）¹¹⁾の約 1.4 倍であった。

¹³ ラット 6 カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3、5.2 参照）

表 20 授受胎能・初期胚発生試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar)	強制経口	雄: 交配 28 日前～剖検前日 雌: 交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/日)	0、30、45、70	<u>親動物</u> 70: 受胎率・妊娠率・平均黄体数・平均胚着床数低値 <u>初期胚発生</u> ≥30: 一腹あたり生存胚数低値 ≥45: 平均着床後胚損失率・平均早期胚吸収率高値	親動物 (一般毒性): 70 親動物 (生殖能): 70 受胎能・初期胚発生: 30 未満	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (Wistar)	強制経口	雌: 交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/日)	0、3、10、70	<u>親動物</u> 70: 受胎率・妊娠率・平均着床数低値 <u>初期胚発生</u> 70: 全胚死亡、平均着床後胚損失率・早期胚吸収率高値	親動物 (一般毒性): 70 親動物 (生殖能): 10 初期胚発生: 10	4.2.3.5.1.2

本薬のラット及び NZW ウサギを用いた経口経路における胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 21)。胚・胎児発生への影響としてラットでは、1 例に外表奇形、ラット及びウサギでは骨格変異及び着床後胚発生への影響がみられ、ラットでは胎児致死が認められた。ウサギへの本薬投与で認められた前肢指骨未骨化の発生頻度の上昇について、当該所見はその後正常な発育を示すと報告されていること (Dev Reprod Toxicol 2007; 80: 473-496)、その他骨格形成異常が認められていないことから、ヒトへの有害性は低いと判断されている。胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット 10 mg/kg/日、ウサギ 75 mg/kg/日) 時の本薬フリー体の AUC_{0-24h} は 4,900 ng・h/mL (ラット妊娠 17 日時) 及び 8,170 ng・h/mL (ウサギ妊娠 19 日時) であり、ヒトにおける臨床曝露量 (非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL])¹¹⁾ の約 1.6 倍 (ラット) 及び約 2.7 倍 (ウサギ) であった。

表 21 胚・胎児発生試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	強制経口	妊娠 6 日～ 妊娠 17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0、75、200、400	母動物 ≥75：体重・摂餌量低値 ≥200：全例死亡（剖検前）、自発運動減少、眼瞼下垂、臍周囲赤色物質、肢端及び耳介蒼白、被毛粗剛、脱水、削瘦、円背位、冷触感、糞量減少、過呼吸、臍出血 200：全身蒼白、腹部赤色物質 400：運動失調、流涙、腹部被毛尿着色、色素涙、低姿勢、緩徐呼吸、尾部赤色物質、立毛、暗色濃縮尿、腹部赤色物質 75：子宮重量低値 胚・胎児発生 75：後期胚吸収・着床後胚損失・一腹あたり後期吸収胚／胚死亡数高値、胎児死亡（全胎児死亡含む）、胎児重量低値、同腹胎児数低値、外表奇形（1 例：全身浮腫、臍ヘルニア、前肢内転） 200：早期胚吸収又は胎児死亡数高値 400：全胎児死亡	—	4.2.3.5.2.1
				0、10、30、60	母動物 なし 胚・胎児発生 ≥10：中足骨の未骨化 ¹⁾ 発生頻度高値 ≥30：第 13 肋骨短縮 ¹⁾ 発生頻度高値 60：平均胎児死亡数・一腹あたり後期胚吸収／胚死亡数・肋骨肥厚 ¹⁾ 発生頻度・腹側突起の減少を伴う頸椎弓 ¹⁾ 発生頻度高値	母動物（一般毒性／生殖能）：60 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 7 日～ 妊娠 19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、30、75、150、300	母動物 ≥30：被毛粗剛、糞量・摂餌量減少 ≥75：軟・水様便、削瘦 ≥150：無糞便、体重低値 300：死亡（全例）、便量減少、削瘦、自発運動減少、正向反射障害、眼瞼下垂、運動失調、後肢開脚、流涎、呼吸困難 30：体重増加量低値 150：流産、体重増加量低値 胚・胎児発生 30：後期吸収胚数・着床後胚損失・一腹あたり後期吸収胚／胚死亡数・吸収胚を有する母動物数高値 150：早期及び後期吸収胚数・着床後胚死亡率・一腹あたり後期吸収胚又は胚死亡数・吸収胚を有する母動物数高値、胎児体重減少、眼瞼開裂（1 例） 300：早期胚吸収	—	4.2.3.5.2.3
				0、10、30、75	母動物 なし 胚・胎児発生 75：胎児又は一腹当たり前肢指骨未骨化発現頻度上昇	母動物（一般毒性／生殖能）：75 胚・胎児発生：75	4.2.3.5.2.4

1) 変異

本薬のラットを用いた経口経路における出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 22）。主な母動物の生殖能に対する影響として分娩遅延及び難産、F₁ 出生児に対する影響として出生児死亡を伴う哺乳中生存率の低下及び離乳後の体重低下が認められた。60 mg/kg 投与群では、出生児生存率の著しい低下により、離乳後パラメータの評価は実施されなかった。本薬投与により認められたラットにおける分娩遅延及び難産について、JAK 阻害剤の生殖発生毒性試験で同様の所見が一貫して認められないこと、及び JAK をノックアウトしたマウスでは分娩への影響は認められないこと（Genome Biology 2004; 5: 253）から、JAK 阻害が関連する可能性は低く、その機序は不明である旨、申請者は説明している。母動物及び出生児に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断され、当該用量を母動物に反復投与した際の本薬フリー体の AUC_{0-24h} は 4,900 ng・h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量（非結合型 AUC_{tau} [2,980 ng・h/mL]）¹⁾ の約 1.6 倍であった。

表 22 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	強制経口	母動物：妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)	0、10、30、60	母動物 ≥ 30：難産 60：分娩遅延 F ₁ 出生児 30 ¹⁾ ：体重低値 (離乳前・離乳後) 60：出生後生存率・生存数低値 (全同腹児死亡：13/20 例)、身体蒼白・冷感、胃内乳汁未確認	母動物 (一般毒性)：10 母動物 (生殖能)：10 F ₁ 出生児 (一般毒性)：10	4.2.3.5.3.1

1) 60 mg/kg：生存出生児数減少により未評価

5.6 幼若動物を用いた試験

本薬の幼若ラットを用いた経口経路における反復投与毒性試験が実施された (表 23)。幼若動物へ本薬を投与した場合の特有な毒性所見として、骨成長又は骨形成に対する異常がみられ、回復期間終了後も同様な変化が認められた。白血球・リンパ球系パラメータ及びリンパ組織における異常値/所見は、本薬の JAK 阻害作用に関連する変化と判断されている。

表 23 幼若動物を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (Wistar)	強制経口	生後 10 日～63 日 (1 回/日) + 回復 2 カ月間	0、5、25、75	<u>死亡例 (25：雌雄各 1 例、75：雄 3 例、雌 2 例)</u> 前肢又は後肢回転異常・使用障害、後肢回転異常・腫脹、橈骨・尺骨骨短縮、大腿骨・脛骨暗赤色化、大腿四頭筋結節・石灰化・肉芽腫性炎、肢端関節炎症、脛骨骨折、肝臓と腎臓癒着、腎臓炎症、骨組織壊死 <u>生存例</u> ≥ 5：脾臓・胸腺重量低値、大腿・脛骨幹端海綿骨減少 (雌雄)、血中白血球数・リンパ球数低値、大腿骨頭小型化・形態異常 (雌) ≥ 25：前肢又は後肢回転異常、脛骨屈曲¹⁾ (雌雄)、体重・体重増加量・摂餌量低値、前肢又は後肢使用障害、血中白血球数・リンパ球数低値、大腿骨長・幅短縮、大腿骨頭小型化・形態異常 (雄)、後肢端回転異常、腸間膜リンパ節洞赤血球数増加 (雌) 75：後肢慢性骨折、胸腺皮質リンパ濾胞細胞数減少 (雌雄)、大腿骨頭奇形、後肢端回転異常、大腿四頭筋結節・石灰化、腸間膜リンパ節洞赤血球数増加 (雄)、体重・体重増加量低値、前肢又は後肢使用障害、大腿骨長・幅短縮、後肢骨変性 (雌) <u>回復期間</u> ≥ 5：大腿骨頭小型化 (雄) ≥ 25：後肢回転異常、大腿骨頭軟化 (雌雄)、大腿骨頭小型化・形態異常、後肢端回転異常 (雌) 75：大腿骨長短縮 (雌雄)、後肢端回転異常、大腿骨形態異常 (雄) 投与期間中に認められた上記骨影響を除きその他所見は回復性あり	5 未満	4.2.3.5.4.2

1) 75 mg/kg 雄除く

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

本薬は UVB 及び可視光領域で光吸収性を示し (217 nm 及び 288 nm に吸収極大を認める)、有色ラットのぶどう膜に分布することから (4.2.1 参照)、本薬の有色ラットを用いた光毒性試験が実施され、眼及び皮膚に対して、本薬投与による異常所見は認められず、光毒性は陰性と判断されている (表 24)。

表 24 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌有色ラット (Long-Evans)	0、50、150、300 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復強制経口投与し、投与後 150 分後に、UV-A (10.3 J/cm ²) 及び UV-B (145 mJ/cm ²) を 42 分間照射	なし	4.2.3.7.7.1

5.7.2 免疫毒性試験

In vitro におけるヒト細胞の免疫機能の対する影響評価として、本薬とトファシチニブの比較試験が実施された (表 25)。本薬とトファシチニブはいずれもウイルス抗原特異的 T 細胞活性化後の PBMC からの IFN- γ 産生を阻害した。また、ヒト PBMC 又は皮膚線維芽細胞を用いた I 又は II 型 IFN 応答の評価系においても阻害作用が認められ、本薬はヒト細胞の免疫機能に対して予期しない作用は示さないと判断されている。

ラット及びサルへの本薬の反復投与で認められた免疫・リンパ造血系への影響 (表 15 及び表 16) は、JAK シグナル伝達阻害による薬理作用に関連し、休薬により回復性が認められた。免疫系への影響に注目した無毒性量は、サルの 9 カ月間反復投与毒性試験では 75 mg/kg/日、ラットの 6 カ月間反復投与毒性試験では 45 mg/kg/日 (雄) 及び 70 mg/kg/日 (雌) と判断された。

表 25 本薬のヒト免疫機能への影響評価に関する試験の概略

試験系	試験方法	試験成績 (IC ₅₀)	添付資料 CTD
ヒト NK 細胞の K562 赤白血病細胞殺活性への影響	NK 細胞含むヒト PBMC に、0.0073～30 $\mu\text{mol/L}$ で、本薬又はトファシチニブを添加。CFSE でラベルした K562 細胞を加え、NK 細胞の殺活性を評価。	本薬：11.69 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：15.78 $\mu\text{mol/L}$ 本薬は臨床暴露濃度範囲で、NK 細胞の殺活性に影響せず。	4.2.3.7.2.1
活性化 T 細胞の脱顆粒・IFN- γ 細胞内蓄積への影響	T 細胞含むヒト PBMC に、0.001～30 $\mu\text{mol/L}$ で、本薬又はトファシチニブを添加。CD3/CD28 共刺激シグナルで活性化した CD8+T 細胞の顆粒及び IFN γ 細胞内蓄積を評価。	活性化 T 細胞の脱顆粒 本薬：>30 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：21.12 $\mu\text{mol/L}$ IFN- γ 細胞内蓄積 本薬：>30 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：26.26 $\mu\text{mol/L}$ 本薬は、細胞溶解性 T 細胞機能に影響せず。	
CMV 又は VZV 抗原特異的 T 細胞活性化後の IFN- γ 産生能への影響	T 細胞含むヒト PBMC に、0.0003～1 $\mu\text{mol/L}$ で、本薬又はトファシチニブを添加。CMV 又は VZV 抗原で活性化した T 細胞の顆粒及び PBMC からの IFN- γ 産生を評価。	CMV 抗原刺激 本薬：0.164 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：0.022 $\mu\text{mol/L}$ VZV 抗原刺激 本薬：0.214 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：0.01 $\mu\text{mol/L}$ 本薬はウイルス抗原刺激による活性化 T 細胞の IFN- γ 産生を阻害	
PBMC の IFN- α 又は IFN- γ 刺激後の IP-10 分泌への影響	PBMC に、0.00152～30 $\mu\text{mol/L}$ で本薬又はトファシチニブを添加。IFN- α 又は IFN- γ 刺激後の IP-10 分泌を評価。	IFN- α 刺激 本薬：0.292 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：0.064 $\mu\text{mol/L}$ IFN- γ 刺激 本薬：1.06 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：0.41 $\mu\text{mol/L}$ アブロスチニブは、IFN- α 又は IFN- γ 刺激後の IP-10 分泌を抑制	
HDF 細胞の IFN- β 刺激後の HSV-1 複製への影響評価	HDF 細胞に、0.0098～10 $\mu\text{mol/L}$ で、本薬又はトファシチニブを添加。IFN- β 刺激後、HSV-1 を感染。HSV-1 の複製能を指標に、IFN- β 活性への影響を検討。	本薬：0.380 $\mu\text{mol/L}$ トファシチニブ：0.121 $\mu\text{mol/L}$ 本薬は HSV-1 の複製能を指標とした IFN- β 活性を抑制	

CFSE：カルボキシフルオロセインスクシンイミジルエステル、HDF：ヒト皮膚線維芽細胞、CMV：サイトメガロウイルス、VZV：水痘・帯状疱疹ウイルス、HSV：単純ヘルペスウイルス

5.7.3 代謝物の毒性評価

ヒトに本薬を反復投与した場合、投与薬物に関連する総ての物質の曝露量の10%を超えた代謝物としてM2及びM4が同定された（6.1.1 参照）。M2及びM4の非臨床安全性の特徴づけは、本薬とM2及びM4の曝露量比（AUC）が0.5を超えたラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験、*in vivo* 小核試験、がん原性試験及び胚・胎児発生試験において実施された。代謝物M1、M2及びM4によるNav1.5 ナトリウムチャンネル、Cav1.2 カルシウム及びhERG カリウムイオンチャンネルに対する阻害作用が検討され、M1、M2及びM4の各イオンチャンネルへの阻害活性は認められなかった（表26）。

表26 代謝物のイオンチャンネルへの影響評価に関する試験の概略

試験系	試験方法	試験成績（IC ₅₀ ）	添付資料 CTD
Nav1.5 チャンネルに対する 阻害作用試験	M1、M2 及び M4 の Nav1.5 ナトリウムチャンネル電流 阻害活性について、ヒト Nav1.5 ナトリウムチャンネル 遺伝子を発現させた CHO 細胞に、各代謝物を 0.001 ～100 µmol/L 濃度で添加して評価	M1、M2 及び M4 : 100 µmol/L 超。 阻害活性は認められなかった。	4.2.3.7.5.1 ～3
Cav1.2 チャンネルに対する 阻害作用試験	M1、M2 及び M4 の Cav1.2 カルシウムチャンネル電流 阻害活性について、ヒト Cav1.2 カルシウムチャンネル 遺伝子を発現させた CHO 細胞に、各代謝物を 0.001 ～100 µmol/L 濃度で添加して評価	M1、M2 及び M4 : 100 µmol/L 超。 阻害活性は認められなかった。	
hERG チャンネルに対する阻 害作用試験	M1、M2 及び M4 の hERG カリウムチャンネル電流阻 害活性について、hERG 遺伝子を発現させた HEK293 細胞に、M1 及び M2 は 30 及び 300 µmol/L、M4 は 30、100 及び 300 µmol/L 濃度で添加して評価	M1、M2 及び M4 : 300 µmol/L 超。 阻害活性は認められなかった。	4.2.3.7.5.4 ～6

5.7.4 不純物の毒性評価

原薬の申請製造方法で認められた不純物 PF-01323624、PF-03817968-09、PF-06238566、PF-07094402、PF-07097547-24、PF-07297478 及び PF-07103166（CTD 4.2.3.7.6.1～3、5、6、7、9）について Ames 試験が実施され、変異原性は認められなかった。PF-07085579、PF-07275639 及び PF-07216658 について Ames 試験が実施され、変異原性を有すると判断された（表27）。さらに、PF-07216658 について、トランスジェニックマウスを用いた *in vivo* 遺伝子突然変異試験が実施され、遺伝突然変異能を有すると判断された（表27）。PF-07085579 及び PF-07275639 はクラス2の不純物に該当し、原薬中の残留量は毒性学的懸念の閾値（TTC）未満で個別管理することから、安全性上の懸念は低いと判断されている。PF-07216658 については、*in vivo* 遺伝子突然変異試験成績から、本検討における最小用量の100 mg/kgを最小遺伝毒性量として、50%ベンチマーク反応値を用いて用量反応関係が評価され、得られたベンチマーク用量の信頼区間の下限值（BMDL）16.3 mg/kg/日に基づき、PF-07216658 特有の許容1日曝露量（PDE）が1.36 µg/kg/日と設定されている。

表 27 不純物の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	不純物名、濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP 2uvrA	S9－/＋	PF-07085579 0 ^{a)} 、1.7、5.4、17、52、164、512、1,600、 5,000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.4
		ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP 2uvrA	S9－/＋	PF-07275639 0 ^{a)} 、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.8
		ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP 2uvrA	S9－/＋	PF-07216658 0 ^{a)} 、15、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate	陽性	4.2.3.7.6.10
		ネズミチフス菌：TA1535	S9＋	PF-07216658 0 ^{a)} 、250、750、1,500、3,000、5,000 µg/plate	陽性	
		ネズミチフス菌：TA1535	S9＋	PF-07216658 0 ^{a)} 、262、790、1,570、3,140、5240 µg/plate	陽性	
in vivo	Tg マウス遺伝子 突然変異試験	雄 Big blue [®] Tg マウス 肝臓・十二指腸		PF-07216658 0、100、300、600 mg/kg/日 (経口、28 日間)	肝臓：陽性 十二指腸 ：陽性	4.2.3.7.6.12

a) DMSO

Tg：Transgenic

不純物 PF-07103164、PF-07216658 及び PF-07103166 の安全性を評価する目的として、当該 3 種類の不純物を混合した原薬を用いたラットの経口経路による 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 28）。3 種類の不純物を混合した原薬と原薬のみ投与した場合は、異常所見の発生状況は類似し、無毒性量にも違いは認められなかった。

表 28 不純物含有の原薬を用いた反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与期 間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	強制 経口	13 週間 (1 回/日)	原薬：30 不純物含有原 薬 ^{a)} ：30 溶媒：0	【原薬】 30：血中白血球数・リンパ球数・ペルオキシターゼ陰性大型細胞・好酸球数低値、脾臓・胸腺重量低値、脾臓・胸腺・腸間膜リンパ節リンパ球密度減少（雌雄）、血中好中球数低値、前立腺単核球浸潤頻度・程度低下（雄） 【不純物含有原薬】 30：血中白血球数・リンパ球数・ペルオキシターゼ陰性大型細胞・好酸球数低値、脾臓・胸腺重量低値、脾臓・胸腺・腸間膜リンパ節リンパ球密度減少（雌雄）、血中好中球数低値、胸腺小型化、前立腺単核球浸潤頻度・程度低下（雄）	不純物含有 原薬：30 原薬：30	4.2.3.7.6.13

a) 原薬中の不純物比率、PF-07103164：0.44%、PF-07216658：0.44%、PF-07103166：0.43%

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性

5.R.1.1 免疫系への影響について

機構は、本薬の JAK 阻害に関連した免疫系の抑制作用を示唆する所見として、カニクイザルでウイルス感染の感受性の増強や、ラットでウイルス日和見感染を示唆する所見等が認められていることから、感染性疾患の発現リスク及び感染性疾患を有するヒトに対する本薬の安全性については、臨床試験の成績を踏まえた議論が必要と考える（7.R.3 参照）。

5.R.1.2 赤血球系パラメータへの影響について

機構は、本薬の赤血球系パラメータへの影響について、既承認の他の JAK 阻害薬（トファシチニブ、

バリシチニブ、ウパダシチニブ、フィルゴチニブ等）でも同様な変化が認められており（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書、令和元年 11 月 14 日付けリンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg 審査報告書、令和 2 年 8 月 26 日付けジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg 審査報告書）、JAK 阻害に関連した異常所見と考えられることから、ヒトにおける安全性については、臨床試験の成績を踏まえた議論が必要と考える（7.R.3 参照）。

5.R.1.3 肝機能への影響について

機構は、本薬の毒性試験の成績から、肝細胞壊死等の重篤な肝傷害を示唆する組織所見は認められていないものの、ラット及びカニクイザルに共通して血中肝機能マーカーの異常が認められることから、ヒトにおける安全性については、臨床試験の成績を踏まえた議論が必要と考える（7.R.3 参照）。

5.R.2 がん原性について

機構は、以下の点を踏まえると、本薬の長期投与による免疫抑制が、ヒト悪性腫瘍の発生リスク上昇に関与する可能性は否定できないと考える。当該悪性腫瘍の発生リスクについては、7.R.3 における臨床での患者へのリスク・ベネフィットの議論を踏まえた慎重な対応が必要と考える。

- 本薬のラットがん原性試験において、臨床曝露量未満で自然発生性腫瘍の発生促進傾向が認められている。また、本薬投与で認められる NK 細胞減少等の免疫抑制は、一般的に悪性腫瘍の発生リスクを高めるとされており、免疫抑制剤を投与された患者ではリンパ増殖性疾患に対する感受性が高くなることが報告されている（Int J Toxicol 2010; 29: 435-66）。
- JAK 阻害作用を有するトファシチニブ及びペフィシチニブにおいても、ラットがん原性試験で免疫抑制に伴う自然発生腫瘍発生促進が認められ、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されている（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書、平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書）。

5.R.3 胚・胎児・分娩・出生児への影響について

機構は、以下のように考える。

ラット及びウサギ胚・胎児試験予備試験においてのみ、本薬投与により外表奇形が小数例に観察され、本薬投与との関連性が疑われるものの、本試験の成績から本薬の明確な催奇形性リスクは示されていない。しかしながら、他の JAK 阻害剤では骨格又は内臓に明らかな奇形（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書、令和元年 11 月 14 日付けリンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、令和 2 年 8 月 26 日付けジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg 審査報告書）が認められていることから、JAK 阻害剤のクラスエフェクトとして、本薬も潜在的な催奇形性リスクを有すると捉えるべきと考える。また、本薬は胎児発達及び分娩に影響し、胎児死亡及び分娩障害を引き起こす可能性が示されていることも踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌と設定することが妥当と判断する。

なお、申請者は、本薬を妊娠初期の女性へ投与した場合のリスクは否定できないことから、添付文書において具体的な毒性所見や影響について情報提供を行う旨説明している。

5.R.4 骨への影響について

機構は、非臨床の骨毒性評価の結果から、本薬の幼若ラットへの反復投与で認められた JAK 阻害に関連すると考えられる骨毒性は、カニクイザルにおける骨端未閉鎖の若齢期への反復投与時には認められていないことから種差がある可能性が高く、ヒトと骨生理及び骨成長に類似したカニクイザルでの評価から、本薬がヒト二次性徴期における骨成長及び易骨折性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。ヒト二次性徴期における骨成長及び易骨折性への影響については、臨床試験における身長標準偏差スコア及び骨折等の有害事象発現に関する評価も踏まえて、7.R.3.3 項で議論する。

5.R.5 変異原性不純物の安全性評価について

機構は、変異原物質の PDE 値は、当該物質のがん原性試験の成績に基づき設定する必要があると考える。したがって、原薬中に含まれる変異原性不純物 PF-07216658 については、*in vivo* 遺伝子突然変異試験成績からベンチマーク反応値を用いて用量反応関係性を評価した上で、BMDL を基に PDE を設定することは適切ではないと判断し、原薬中の残留量を TTC に基づいて管理するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

参考資料として、生物薬剤学試験として、絶対的バイオアベイラビリティ試験、相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験が提出された。

本薬の臨床開発では、主に 3 種類の製剤（製剤 1 [経口液剤／懸濁剤]、製剤 2 [フィルムコーティング錠：10、50 及び 100 mg]、製剤 3 [フィルムコーティング錠：100 mg]）が用いられた¹⁴⁾。製剤 3 と市販用製剤 200 mg 錠間の生物学的同等性は B7451032 試験において確認され、市販用製剤の 50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠間の生物学的同等性は *in vitro* 溶出試験において確認されている。

ヒトの血漿中又は尿中の本薬、M1、M2 及び M4 濃度は、LC-MS/MS により測定された（定量下限：血漿中 [本薬、M1 及び M4：1 ng/mL、M2：5 ng/mL]、尿中 [本薬：10 ng/mL]）。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.1.1：B7451008 試験〔2017 年 7 月～2017 年 9 月〕）

外国人健康被験者（6 例）を対象として、本薬非標識体 200 mg を空腹時単回経口投与後に本薬 ¹⁴C 標識体 80 µg を経口投与（パート A）又は静脈内投与（パート B）することで、吸収率及び絶対的バイオアベイラビリティが検討された。

パート A 及びパート B における尿中放射能回収率は、それぞれ 85.0±6.0%（経口投与 240 時間後）及び 93.8±0.7%（静脈内投与 144 時間後）であり、経口投与後の吸収率は 91%と推定された。また、本薬非標識体 200 mg 経口投与時及び本薬 ¹⁴C 標識体 80 µg 静脈内投与時の用量補正した AUC_{inf} は、それぞ

¹⁴⁾ 各製剤を用いた臨床試験は次のとおり。製剤 1：第 I 相試験（B7451001、B7451004 及び B7451008 試験）、製剤 2：第 I 相試験（B7451004 試験）及び第 II 相試験（B7451005 及び B7451006 試験）、製剤 3：第 I 相試験（B7451017、B7451019、B7451026、B7451028、B7451032、B7451043、B7451020、B7451021、B7451027、B7451016、B7451022、B7451033 及び B7451034 試験）及び第 III 相試験（B7451012、B7451013、B7451014、B7451015、B7451029 及び B7451036 試験）

れ 9.78 ± 3.76 及び 15.7 ± 2.17 (ng・hr/mL/mg) であり、絶対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間] は 60% [46%, 78%] と推定された。本薬の代謝物は、全被験者からプールした血漿中、蓄尿検体中及び蓄便検体中に M1、M2、M3、M4、M6、M7、m/z 340-5、372-1、358-1、356-1a、356-2 が認められ、血漿中及び蓄尿検体中では M5、M8 (356-1) も認められた。

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.2.1 : B7451004 試験 [2014 年 6 月～2014 年 8 月])

外国人健康被験者 (12 例) を対象に、無作為化非盲検 3 処置 3 期クロスオーバーデザインにより、製剤 1 又は製剤 2 を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び製剤 2 のバイオアベイラビリティに対する食事の影響が検討され、結果は表 29 のとおりであった。

表 29 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg・h/mL)	AUC _{inf} (µg・h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
製剤 1・400 mg (空腹時)	11	2.34±0.995	11.0±4.08	11.1±4.04	0.517 [0.500, 4.02]			
製剤 2・100 mg 錠×4 (空腹時)	12	1.88±0.906	10.9±4.24	11.0±4.16	2.00 [0.533, 6.00]			
製剤 2・100 mg 錠×4 (食後)	12	1.62±0.326	11.1±3.85	11.1±3.85	4.00 [2.00, 8.00]	0.795 [0.629, 1.00]	0.965 [0.895, 1.04]	0.965 [0.903, 1.03]
						0.956 [0.762, 1.20]	1.02 [0.948, 1.10]	1.01 [0.944, 1.07]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 製剤 1 空腹時に対する製剤 2 空腹時の比／製剤 2 空腹時に対する製剤 2 食後の比

6.1.3 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.2 : B7451032 試験 [2019 年 7 月～2019 年 12 月])

本試験は、パート A 及び B で構成された。

パート A では、外国人健康被験者を対象に、無作為化非盲検 4 処置 4 期クロスオーバーデザインにより、空腹時投与下における製剤 3 (100 mg 錠×2) に対する市販用製剤及び遅溶出性製剤 (200 mg 錠×1) の相対的バイオアベイラビリティ並びに市販用製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響¹⁵⁾ が検討され、結果は表 30 のとおりであった。

表 30 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg・h/mL)	AUC _{inf} (µg・h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
製剤 3・100 mg 錠×2 (空腹時)	16	1.02±0.478	4.47±2.44	4.49±2.45	1.00 [0.500, 6.00]			
市販用製剤・200 mg 錠×1 (空腹時)	15	1.01±0.850	4.02±2.35	4.06±2.34	1.00 [0.500, 6.02]			
遅溶出性製剤・200 mg 錠×1 (空腹時)	15	1.18±0.519	4.70±2.58	4.71±2.58	1.00 [0.500, 6.05]	0.900 [0.690, 1.17]	0.950 [0.865, 1.04]	0.956 [0.875, 1.04]
市販用製剤・200 mg 錠×1 (食後)	15	1.10±0.402	4.95±2.55	4.96±2.55	3.00 [1.00, 6.02]	1.20 [0.983, 1.48]	1.14 [1.05, 1.22]	1.13 [1.05, 1.22]
						1.29 [1.05, 1.58]	1.27 [1.18, 1.37]	1.26 [1.17, 1.36]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 市販用製剤空腹時及び遅溶出性製剤空腹時は、製剤 3 空腹時に対する比、市販用製剤食後は、市販用製剤空腹時に対する比

パート B では、外国人健康被験者を対象に、無作為化非盲検 2 処置 4 期クロスオーバーデザインにより、空腹時投与下における製剤 3 (100 mg 錠×2) に対する市販用製剤 (200 mg 錠×1) の生物学的同等性が検討され、結果は表 31 のとおりであった。製剤 3 投与時に対する市販用製剤投与時の C_{max}、AUC_{last}、

¹⁵⁾ 食事の影響は、高脂肪食 (約 800～1,000kcal かつ総エネルギーに対する脂質の占める割合約 50%) を用いて検討された。

AUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比の90%信頼区間は、事前に設定された生物学的同等性の判定基準(0.80～1.25)の範囲内であった。

表 31 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
製剤 3・100 mg×2 (空腹時)	57	1.05±0.472	4.12±2.06	4.27±2.03	1.00 [0.500, 4.02]			
市販用製剤・200 mg×1 (空腹時)	60	1.09±0.557	4.24±2.30	4.27±2.30	1.00 [0.500, 4.00]			
						1.01 [0.901, 1.14]	1.01 [0.961, 1.06]	0.999 [0.955, 1.05]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 製剤 3 空腹時に対する比

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康被験者、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験及び薬物動態相互作用試験の成績、母集団薬物動態解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.1、4.2、4.3 及び 4.5 項に記載した。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : B7451001 試験 [2013 年 5 月～2014 年 6 月])

日本人及び外国人健康成人を対象に本剤又はプラセボを単回又は反復経口投与したときの薬物動態が検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 32 のとおりであった。検討した範囲において、C_{max} は用量比例性を示し、AUC_{inf} は 400 及び 800 mg の用量において用量比を上回る増加が認められた。

表 32 単回又は反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

被験者	用法 ^{a)}	用量	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ^{b)} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
外国人	単回	3 mg	6	0.0175±0.0040	0.0547±0.0241 ^{c)}	2.09±0.87 ^{c)}	0.634 [0.517, 1.27]	72.2±52.9 ^{c)}	177±48 ^{c)}
		10 mg	6	0.0479±0.0115	0.154±0.074 ^{c)}	1.94±0.54 ^{c)}	0.750 [0.500, 1.00]	74.6±26.4 ^{c)}	192±31 ^{c)}
		30 mg	6	0.154±0.057	0.419±0.152	2.53±1.32	0.792 [0.500, 1.08]	82.3±37.4	300±205
		100 mg	7	0.503±0.198	1.56±0.63 ^{c)}	3.59±2.08 ^{c)}	0.550 [0.500, 1.03]	72.5±26.2 ^{c)}	376±277 ^{c)}
		200 mg	6	1.12±0.34	2.99±0.92	3.89±2.20	0.767 [0.500, 1.17]	71.5±18.5	375±194
		400 mg	6	2.46±1.05	10.5±2.7	3.55±1.11	1.50 [0.517, 4.03]	40.6±11.2	207±96
		800 mg	6	3.91±0.94 ^{c)}	28.8±9.2 ^{c)}	5.27±2.92 ^{c)}	4.03 [2.00, 4.30] ^{c)}	30.4±10.6 ^{c)}	246±212 ^{c)}
日本人		800 mg	10	3.98±1.59	23.4±8.5 ^{d)}	4.67±1.57 ^{d)}	2.02 [1.00, 4.00]	39.6±18.1 ^{d)}	273±156 ^{d)}
外国人	1 日 1 回	30 mg	6	0.175±0.074 ^{c)}	0.526±0.172 ^{c)}	2.76±1.11 ^{c)}	0.550 [0.500, 1.03] ^{c)}	63.5±25.8 ^{c)}	240±117 ^{c)}
		100 mg	5	0.726±0.219	2.14±0.97	2.99±0.76	0.550 [0.500, 2.02]	54.4±21.8	227±89
		200 mg	6	1.23±0.30	4.49±1.64	3.06±0.24	1.05 [1.02, 1.05]	48.9±15.2	213±55
		400 mg	8	3.38±0.60 ^{c)}	18.7±4.4 ^{c)}	4.85±1.86 ^{c)}	0.767 [0.500, 2.05] ^{c)}	22.5±5.2 ^{c)}	152±50 ^{c)}
	1 日 2 回	100 mg	6	0.813±0.279	3.23±0.97	5.03±2.34	0.759 [0.500, 1.02]	33.5±10.6	252±189
	1 日 2 回	200 mg	5	2.70±0.21	14.1±3.6	5.17±1.60	1.02 [0.500, 1.07]	15.0±4.1	112±48
日本人	1 日 2 回	200 mg	9	2.37±0.69 ^{c)}	9.06±2.60 ^{c)}	3.64±0.83 ^{c)}	0.500 [0.500, 1.00] ^{c)}	23.7±6.8 ^{c)}	123±38 ^{c)}

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 経口投与、b) 単回投与は AUC_{inf}、反復投与は AUC_{last}、c) 5 例、d) 9 例、e) 6 例

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.1 : B7451020 試験 [2018 年 10 月～2019 年 4 月])

肝機能障害を有する外国人被験者 16 例 (軽度 [Child-Pugh 分類 A] 8 例及び中等度 [Child-Pugh 分類

B) 8 例) 及び正常な肝機能を有する外国人被験者 8 例を対象に、本剤 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬、M1 及び M2 の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであり、肝機能障害の重症度が高いほど、本薬の AUC_{inf} が増加し、代謝物の生成量が減少したが、活性成分の AUC_{inf} に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

表 33 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する肝機能の影響

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC _{inf} (µg·h/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (肝機能障害/肝機能正常)	
						C _{max}	AUC _{inf}
本薬	正常	8	1.44±0.48	6.63±3.84	4.66±2.72	—	—
	軽度	8	1.36±0.50	7.69±1.88	5.09±2.23	0.94 [0.63, 1.42]	1.33 [0.86, 2.06]
	中等度	8	1.59±0.61	9.41±3.44	7.25±2.92	1.06 [0.70, 1.58]	1.54 [1.00, 2.38]
M1	正常	8	0.263±0.107	1.16±0.30	5.17±2.76	—	—
	軽度	8	0.0635±0.0360	0.397±0.219	4.99±2.16	0.23 [0.15, 0.36]	0.32 [0.22, 0.46]
	中等度	8	0.0780±0.0442	0.619±0.362	6.78±2.37	0.29 [0.18, 0.44]	0.49 [0.34, 0.71]
M2	正常	8	0.268±0.081	1.59±0.503 ^{d)}	4.24±2.63 ^{d)}	—	—
	軽度	8	0.145±0.040	1.20±0.271	5.31±2.39	0.55 [0.40, 0.76]	0.78 [0.59, 1.03]
	中等度	8	0.127±0.042	1.38±0.471	6.36±1.93	0.47 [0.34, 0.64]	0.86 [0.65, 1.14]
活性成分 ^{c)}	正常	8	2.43±0.47	12.7±4.3 ^{d)}	—	—	—
	軽度	8	1.91±0.63	11.8±2.5	—	0.76 [0.57, 1.00]	0.96 [0.73, 1.26]
	中等度	8	2.13±0.68	14.3±3.7	—	0.84 [0.64, 1.11]	1.15 [0.87, 1.51]

平均値±標準偏差、

a) 活性成分の単位は µmol/L、b) 活性成分の単位は µmol·h/L、c) 非結合型の本薬、M1 及び M2 の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計、d) 7 例

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.2 : B7451021 試験 [2018 年 10 月～2019 年 11 月])

腎機能障害を有する外国人被験者 15 例 (中等度 [eGFR : 30～59 mL/min/1.73 m²] 7 例及び重度 [eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 未満] 8 例) 及び正常な腎機能 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上) を有する外国人被験者 8 例を対象に、本剤 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬、M1 及び M2 の薬物動態パラメータは表 34 のとおりであり、腎機能障害の重症度が高いほど、代謝物及び活性成分の AUC_{inf} が増加し、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者では用量調節の必要性が示唆された (6.R.3 参照)。

表 34 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する腎機能の影響

測定対象	腎機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC _{inf} (µg·h/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
						C _{max}	AUC _{inf}
本薬	正常	8	1.31±0.62	5.66±3.57	4.86±2.28	—	—
	中等度	7	1.69±0.51	9.39±3.94	4.74±1.64	1.38 [0.94, 2.05]	1.83 [1.17, 2.86]
	重度	8	1.37±0.65	6.92±4.07 ^{d)}	4.45±3.96 ^{d)}	0.99 [0.57, 1.71]	1.21 [0.68, 2.15]
M1	正常	8	0.214±0.091	0.934±0.321	4.68±2.33	—	—
	中等度	7	0.226±0.147	1.44±0.53	5.92±2.38	1.00 [0.60, 1.66]	1.54 [1.05, 2.26]
	重度	8	0.393±0.228	2.70±1.01	6.39±2.90	1.68 [0.97, 2.90]	2.87 [1.97, 4.19]
M2	正常	8	0.253±0.080	1.54±0.46	4.87±2.99	—	—
	中等度	7	0.338±0.072	4.20±1.40	6.73±1.19	1.37 [1.07, 1.77]	2.70 [1.97, 3.70]
	重度	8	0.443±0.112	8.67±2.30	13.0±5.13	1.78 [1.36, 2.33]	5.71 [4.47, 7.30]
活性成分 ^{c)}	正常	8	2.22±0.75	10.7±4.4	—	—	—
	中等度	7	2.86±0.58	21.6±6.2	—	1.34 [1.02, 1.75]	2.10 [1.55, 2.86]
	重度	8	2.87±0.81	29.7±7.7 ^{d)}	—	1.29 [0.93, 1.81]	2.91 [2.17, 3.89]

平均値±標準偏差、

a) 活性成分の単位は µmol/L、b) 活性成分の単位は µmol·h/L、c) 非結合型の本薬、M1 及び M2 の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計、d) 7 例

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討¹⁶⁾

本剤と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として 8 試験が実施された。本薬又は併用薬の薬物動態パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比は表 35 及び表 36 のとおりであり、活性成分の AUC_{inf}は CYP2C19/CYP2C9 の阻害薬との併用時に増加し、誘導薬との併用時に減少したが、OAT3 阻害薬との併用時に臨床的に意味のある増加は認められなかった。また、経口避妊薬並びに CYP3A4/5、BCRP、OAT3 及び MATE1/2K 基質の薬物動態に対する本剤の影響は認められなかったが、本剤は P-gp 基質の曝露量を増加させることが示唆された。

表 35 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量（全て経口投与）		例数	測定対象	最小二乗幾何平均値比 [90%CI]（併用／非併用）	
併用薬	本剤			C _{max}	AUC _{inf}
フルボキサミン 50 mg 1 日 1 回	100 mg 単回	12	本薬	1.84 [1.33, 2.55]	2.75 [2.39, 3.17]
			M1	0.42 [0.32, 0.54]	0.79 [0.73, 0.86]
			M2	0.71 [0.59, 0.87]	1.13 [1.06, 1.20]
			活性成分 ^{a)}	1.33 [1.00, 1.78]	1.91 [1.74, 2.10]
フルコナゾール 200 mg 1 日 1 回	100 mg 単回	12	本薬	1.92 [1.54, 2.39]	4.83 [3.84, 6.07]
			M1	0.095 [0.078, 0.12]	0.26 [0.23, 0.29]
			M2	0.24 [0.20, 0.28]	0.61 [0.38, 1.00]
			活性成分 ^{a)}	1.23 [1.08, 1.42]	2.55 [2.42, 2.69]
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回	200 mg 単回	12	本薬	0.21 [0.14, 0.30]	0.12 [0.093, 0.17]
			M1	1.68 [1.16, 2.45]	0.95 [0.80, 1.12]
			M2	1.45 [1.03, 2.05]	0.73 [0.68, 0.78]
			活性成分 ^{a)}	0.69 [0.50, 0.94]	0.44 [0.41, 0.47]
プロベネシド 1000 mg 1 日 2 回	200 mg 単回	12	本薬	1.21 [0.93, 1.59]	1.28 [1.15, 1.42]
			M1	1.37 [1.16, 1.61]	1.77 [1.64, 1.91]
			M2	1.35 [1.15, 1.57]	2.25 [2.08, 2.43]
			活性成分 ^{a)}	1.30 [1.04, 1.63]	1.66 [1.52, 1.80]

a) 非結合型の本薬、M1 及び M2 の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計

表 36 併用薬の薬物動態パラメータに対する本剤の影響

用法・用量（全て経口投与）		例数	最小二乗幾何平均値比 [90%CI]（併用／非併用）	
本剤	併用薬（単回投与）		C _{max}	AUC ^{a)}
200 mg 1 日 1 回	エチニルエストラジオール 30 µg	15	1.07 [0.99, 1.16]	1.19 [1.12, 1.26]
200 mg 1 日 1 回	レボノルゲストレル 150 µg	15	0.86 [0.76, 0.98]	0.98 [0.87, 1.10]
200 mg 1 日 1 回（Day 2）	ミダゾラム 2 mg	25	0.86 [0.77, 0.96]	0.84 [0.79, 0.90]
200 mg 1 日 1 回（Day 7）	ミダゾラム 2 mg	25	0.94 [0.84, 1.04]	0.92 [0.86, 0.99]
200 mg 単回	ダビガトラン 75 mg	20	1.40 [0.92, 2.13]	1.53 [1.09, 2.15]
200 mg 1 日 1 回	ロスバスタチン 10 mg	12	0.99 [0.86, 1.14]	1.02 [0.93, 1.12]
200 mg 1 日 1 回	メトホルミン 500 mg	12	0.88 [0.81, 0.96]	0.94 [0.88, 1.01]

a) エチニルエストラジオール、ミダゾラム、ダビガトラン及びロスバスタチンは AUC_{inf}、レボノルゲストレル及びメトホルミンは AUC_{last}

6.2.4 QT/QTc 試験（CTD 5.3.4.1.1 : B7451027 試験〔2018 年 7 月～2018 年 10 月〕）

外国人健康被験者（36 例）を対象に、3 処置 3 期クロスオーバーデザインにより、プラセボ又は本剤 600 mg を単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響が、モキシフロキサシン（400 mg 単回経口投与）を陽性対照として検討された。

事前に規定された線形混合効果モデルを用いて、血漿中アプロシチニブ濃度と Fridericia 式による補正

¹⁶⁾ CTD 5.3.3.4.1 : B7451016 試験〔2018 年 9 月～2019 年 1 月〕、CTD 5.3.3.4.2 : B7451017 試験〔2018 年 9 月～12 月〕、CTD 5.3.3.4.3 : B7451019 試験〔2018 年 9 月～12 月〕、CTD 5.3.3.4.4 : B7451022 試験〔2018 年 7 月～10 月〕、CTD 5.3.3.4.5 : B7451026 試験〔2018 年 11 月～2019 年 2 月〕、CTD 5.3.3.4.6 : B7451033 試験〔2019 年 1 月～4 月〕、CTD 5.3.3.4.7 : B7451034 試験〔2019 年 1 月～3 月〕、CTD 5.3.3.4.8 : B7451043 試験〔2019 年 5 月～7 月〕

QT 間隔のベースラインからの変化量の関係が検討された。臨床用量投与時の最大曝露量の条件下 (Worst case scenario) である、中等症から重症の AD 患者にフルコナゾール併用下で本剤 200 mg を 1 日 1 回投与したときに想定される本薬曝露量 (C_{max} : 2,757¹⁷⁾又は 2,156¹⁸⁾ ng/mL) において、QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の予測値の 90%信頼区間の上限 (それぞれ 9.52 及び 7.49 ms) は 10 msec を下回ると推定されたことから、本剤の QT 間隔延長リスクは低いと判断されている。

なお、モキシフロキサシン群とプラセボ群との差 [90%CI] は、最大で 14.83 [12.58, 17.08] msec (投与 2 時間後) であった。

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

健康成人又は乾癬若しくは AD 患者を対象とした国内外の臨床試験 11 試験¹⁹⁾から得られた血漿中アプロシチニブ濃度のデータ (995 例 [7,795 測定点]) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.4.3) が実施された。

本薬の薬物動態は、0 次及び 1 次の並列した吸収過程、時間依存的 F、並びに時間及び用量の増加に伴って低下する CL を含む 2 コンパートメントモデルにより記述され、CL 及び F に対する併用薬 (リファンピシン、フルコナゾール、フルボキサミン) の影響並びに吸収過程に対する食事及び剤形の影響を考慮したモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果²⁰⁾、F に対して人種、疾患状態、肝機能障害の有無、年齢、投与量及び性別が、CL、Q、 V_c 及び V_p に対して体重がそれぞれ共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルから推定された、日本人及び日本人以外の AD 患者に本剤 200 mg 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータは表 37 のとおりであった。また、組み込まれた共変量のうち、本薬の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を与える共変量は、併用薬 (リファンピシン、フルコナゾール、フルボキサミン) の有無及び肝機能障害の有無であった。

表 37 最終モデルにより推定した本剤 200 mg 1 日 1 回反復投与時の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

人種	体重 (kg)	C_{max} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
日本人	67.8	1.581	8.275
日本人以外のアジア人	66	1.602	8.371
その他	71.6	1.538	8.071
西洋人 (白人、黒人、不詳)	76	1.153	5.795

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態における民族的要因の影響について、以下のように説明している。

B7451001 試験 (6.2.1.1 参照) の結果、本剤 200 mg 1 日 2 回 10 日間反復投与時の日本人健康被験者に

¹⁷⁾ 臨床薬理試験及び予備的な母集団薬物動態解析から推定された値

¹⁸⁾ 第Ⅲ相試験成績を含む母集団薬物動態最終モデルに基づき再推定された値

¹⁹⁾ 健康被験者を対象とした B7451001、B7451004、B7451017、B7451019、B7451020、B7451027 及び B7451043 試験、中等症から重症の乾癬患者を対象とした B7451005 試験、並びに中等症から重症の AD 患者を対象とした B7451006、B7451012 及び B7451013 試験

²⁰⁾ 共変量として、CL に対する性別、年齢 (連続変数、青少年/成人)、人種、疾患状態 (健康被験者/AD/乾癬)、肝機能 (正常/軽度障害/中等度障害) 及び併用薬、 V_c に対する性別、年齢 (連続変数及び青少年/成人)、人種及び疾患状態 (健康被験者/AD/乾癬)、吸収に関するパラメータ (k_a 、 k_0 、 Tk_0 、 Ak_1 、 $ALAG1$) に対する食事条件 (空腹時/食後)、剤形 (懸濁液/錠剤) 及び投与量、バイオアベイラビリティに対する食事条件 (空腹時/高脂肪食/非制限)、剤形 (懸濁液/錠剤)、併用薬及び投与量の影響が評価され、加えて、診断プロットの視覚的評価が行われた。

における C_{max} は外国人と類似し、 AUC_{tau} は外国人より約 36%低かったものの、被験者数は限られており、個体間変動も大きかった。一方、母集団薬物動態解析（6.3 参照）の結果、日本人 AD 患者におけるアブロシチニブの C_{max} 及び AUC_{tau} の推定値は外国人よりそれぞれ約 37%及び 43%高かったものの、推定された日本人と外国人におけるアブロシチニブの C_{max} 及び AUC_{tau} の分布は重なっていた（図 3）。

以上より、本剤の薬物動態について、日本人と外国人の間で顕著な差は認められていないと判断した。

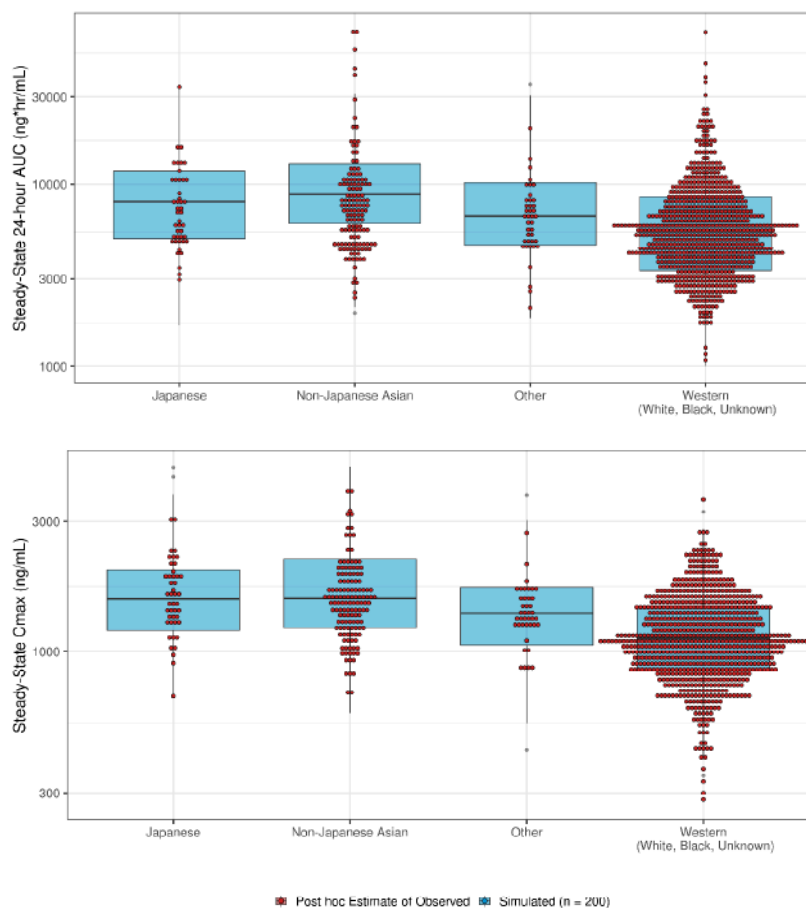


図 3 母集団薬物動態解析により推定された定常状態における人種別の C_{max} 及び AUC

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 本剤の薬物動態に対する CYP2C19 及び CYP2C9 の遺伝子多型の影響について

申請者は、本剤の薬物動態における CYP2C19 及び CYP2C9 の遺伝子多型の影響について、以下のよう

に説明している。
第 I 相試験²¹⁾で得られた成績を用いて、アブロシチニブ及び活性成分の AUC 又は C_{max} に対する CYP2C19 及び CYP2C9 の遺伝子型の影響を線形モデルにより解析した。その結果は表 38 のとおりであり、アブロシチニブ及び活性成分の曝露量について、表現型に起因する臨床的に意義のある差は認められていないと判断した。

²¹⁾ B7451001、B7451004、B7451008、B7451017、B7451019、B7451020、B7451021、B7451027、B7451028、B7451032 及び B7451043 試験

表 38 本剤の薬物動態パラメータに対する CYP2C19 及び CYP2C9 の遺伝子型の影響

Overall Phenotype	Phenotype Combinations (CYP2C19 ^{a)} / CYP2C9 ^{b)}	例数 (%)	アプロシチニブ		活性成分
			AUC	C _{max}	AUC
Wild type	EM/EM	76 (26)	—	—	—
Elevated	RM/EM 又は UM/EM	63 (22)	0.810 [0.689, 0.953]	0.809 [0.703, 0.931]	0.990 [0.801, 1.224]
Mixed	RM/IM	13 (4)	1.150 [0.871, 1.519]	0.983 [0.764, 1.265]	1.264 [0.939, 1.703]
Reduced	その他	121 (41)	1.333 [1.159, 1.534]	1.071 [0.946, 1.213]	1.114 [0.956, 1.296]

Wild type に対する比 [90%信頼区間]

a) UM : *17/*17, RM : *1/*17, EM : *1/*1, IM : *1 又は *17/* (2,3,4), PM : * (2,3,4) /* (2,3,4)

b) EM : *1/*1, IM : *1/*(2/3), PM : *(2/3)/*(2/3)

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.3 肝機能及び腎機能障害患者における本剤の用量調節について

申請者は、肝機能及び腎機能障害患者における本剤の用量調節の必要性について、以下のように説明している。

肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.1 参照）の結果、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者において、アプロシチニブの代謝物の生成量が減少したものの、活性成分の AUC_{inf} はほぼ同等であったことから、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要と考える。なお、重度の肝機能障害患者については、当該患者における本剤の投与経験はなく、また本剤の免疫抑制作用に加えて肝疾患により感染症の発現リスクがさらに高まる可能性があることも考慮し、当該患者に対する本剤の投与は禁忌と設定する。

腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験成績（6.2.2.2 参照）及び当該試験における活性成分の AUC_{inf} と eGFR の相関関係に関する検討結果（図 4）に基づく、腎機能正常被験者に対する腎機能障害を有する被験者の活性成分の曝露量比は表 39 のとおりであった。本剤は腎機能障害の程度により曝露量が増大するものの、軽度の腎機能障害患者に対しては臨床的に意義のある増加が認められないと想定され、用量調節は不要と考える。一方、中等度の腎機能障害患者に対しては、曝露量の増大の程度を考慮し、本剤の用量を半量に減量することが適切である。また、末期腎不全患者（eGFR < 15 mL/min/1.73 m²）を含む重度の腎機能障害患者についても、本剤の用量を半量に減量することで投与は許容されると考える。

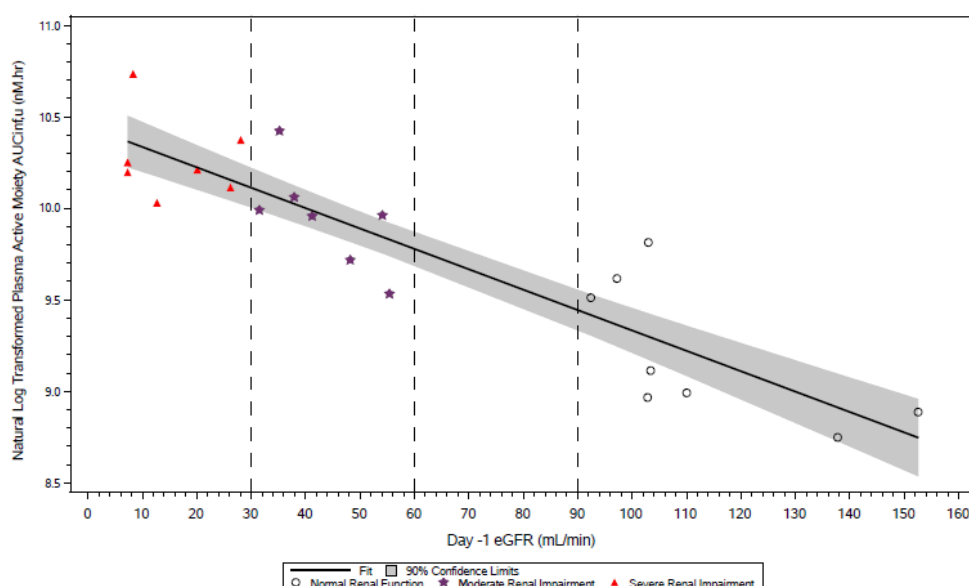


図4 B7451021 試験における活性成分の AUC_{inf} と eGFR の相関関係

表 39 腎機能障害患者に本剤単回投与したときの腎機能正常被験者に対する活性成分の AUC の比

腎機能障害の程度	例数	eGFR (mL/min) ^{a)}	活性成分の AUC の比 (腎機能障害／腎機能正常)
正常	8	112.39 [92.4, 152.6] ^{b)}	—
軽度	—	75	1.44
		60	1.70
中程度	7	43.36 [31.5, 55.4] ^{b)}	2.10
重度	8	15.61 [7.3, 28.1] ^{b)}	2.91
末期腎不全	—	15	2.79
		5	3.12
		1	3.26

a) 平均値 [範囲]、b) B7451021 試験の被験者背景データ

機構は、以上の申請者の説明のうち、腎機能障害を有する患者における点を除き、申請者の説明を了承した。腎機能障害を有する患者における本剤の用量調節の必要性については、7.R.6.2 項に記載する。

6.R.4 薬物相互作用について

申請者は、非臨床薬物動態試験成績（4.3 及び 4.5 参照）及び薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験の結果（6.2.3 参照）を踏まえ、本剤の臨床使用における薬物相互作用の可能性について、以下のように説明している。

CYP2C19 の強い阻害薬であるフルコナゾール又はフルボキサミンと本剤を併用投与したときの本薬活性成分の AUC は、非併用時と比較してそれぞれ 2.55 倍又は 1.91 倍となることから（6.2.3 参照）、CYP2C19 の強い阻害薬と併用時には本剤の用量を半量に減量するよう注意喚起することが適切と考える。また、CYP2C19 又は 2C9 の強い誘導薬であるリファンピシンとの併用時には、本剤の曝露量が低下し、本剤の効果が減弱する可能性があることから、併用は可能な限り避けることとし、本剤投与時には CYP2C19 又は 2C9 の誘導作用のない又は弱い他の併用薬に変更することを考慮するよう注意喚起する予定である。また、本薬は、P-gp の阻害を介してダビガトランの血中濃度を上昇させる可能性があることから、添付文書等で注意喚起を行う予定である。

機構は、以上の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 40 に示す 6 試験の成績が提出された。

表 40 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	B7451006 (単独)	IIb	外用剤治療で効果不十分、又は安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない 中等症から重症の成人 AD 患者	① 49 ② 51 ③ 56 ④ 55 ⑤ 56	① 本剤 10 mg 1 日 1 回 ② 本剤 30 mg 1 日 1 回 ③ 本剤 100 mg 1 日 1 回 ④ 本剤 200 mg 1 日 1 回 ⑤ プラセボ 1 日 1 回	有効性 安全性
海外	B7451012 (単独)	III	外用剤治療で効果不十分、安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない、 又は全身療法の治療歴がある 中等症から重症の AD 患者 (12 歳以上)	① 156 ② 154 ③ 77	① 本剤 100 mg 1 日 1 回 ② 本剤 200 mg 1 日 1 回 ③ プラセボ 1 日 1 回	有効性 安全性
国際共同	B7451013 (単独)	III	外用剤治療で効果不十分、安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない、 又は全身療法の治療歴がある 中等症から重症の AD 患者 (12 歳以上)	① 158 ② 155 ③ 78	① 本剤 100 mg 1 日 1 回 ② 本剤 200 mg 1 日 1 回 ③ プラセボ 1 日 1 回	有効性 安全性
国際共同	B7451029 (TCS 併用)	III	外用剤治療で効果不十分、 又は全身療法の治療歴がある 中等症から重症の成人 AD 患者	① 238 ② 226 ③ 242 ④ 131	① 本剤 100 mg 1 日 1 回 ② 本剤 200 mg 1 日 1 回 ③ デュピクセント ④ プラセボ	有効性 安全性
国際共同	B7451036 (TCS 併用)	III	外用剤治療で効果不十分、 又は全身療法の治療歴がある 中等症から重症の青少年 AD 患者 (12 歳以上 18 歳未満)	① 95 ② 94 ③ 96	① 本剤 100 mg 1 日 1 回 ② 本剤 200 mg 1 日 1 回 ③ プラセボ 1 日 1 回	有効性 安全性
国際共同	B7451015 (長期継続)	III	先行する第 III 相試験 (B7451012 試験、B7451013 試験、B7451029 試験) の全投与期間 又は B7451014 試験の救済治療期を完了した患者、若しくは B7451014 試験の非盲検導入期の全期間を完了した患者 ^{a)}	① 725 ② 865	① 本剤 100 mg 1 日 1 回 ② 本剤 200 mg 1 日 1 回	有効性 安全性

a) 申請時に提出された中間報告書（データカットオフ：2020 年 4 月）には、先行する第 III 相試験が継続中であったため、投与群情報が盲検解除された被験者データのみが含まれた。

7.1 第 II b 相試験

7.1.1 海外臨床試験（単独投与試験、CTD 5.3.5.1.1 : B7451006 試験〔2016 年 4 月～2017 年 4 月〕）

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分又は安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない AD 患者（目標例数 250 例〔各群 50 例〕）を対象に、本剤の用量反応関係の評価及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ、オーストラリア等の 5 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 41 のとおりであった。

表 41 主な選択基準

1.	1 年以上前に AD と臨床的に診断され、スクリーニング時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD であると確認されている
2.	治験薬初回投与前 12 カ月以内に外用剤を 4 週間以上使用しても効果不十分、又は外用剤治療が重要な副作用や安全性上の理由等により推奨されない
3.	EASI スコア 12 以上
4.	病変が体表面積の 10%以上
5.	IGA スコア 3 以上
6.	18 歳以上 75 歳以下

用法・用量は、本剤 10 mg、30 mg、100 mg、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与することと設定され、ベースラインの 7 日以上前から試験期間を通じて保湿外用薬を使用することとされた。経口抗ヒスタミン薬を除き、AD に対する治療薬の併用は試験期間を通じて禁止された。

無作為化され、1 回以上治験薬が投与された 267 例（10 mg 群 49 例、30 mg 群 51 例、100 mg 群 56 例、200mg 群 55 例、プラセボ群 56 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のため、1 施設の全被験者（30mg 群 1 例、100mg 群 1 例、200mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）を除いた 263 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、10 mg 群 44.9%（22/49 例）、30 mg 群 47.1%（24/51 例）、100 mg 群 33.9%（19/56 例）、200 mg 群 30.9%（17/55 例）、プラセボ群 50.0%（28/56 例）に認められ、主な中止理由は、治験薬と関連のない有害事象（10 mg 群 12.2%〔6/49 例〕、30 mg 群 11.8%〔6/51 例〕、100 mg 群 16.1%〔9/56 例〕、200mg 群 12.7%〔7/55 例〕、プラセボ群 8.9%〔5/56 例〕）、同意の撤回（10 mg 群 8.2%〔4/49 例〕、30 mg 群 7.8%〔4/51 例〕、100 mg 群 5.4%〔3/56 例〕、200mg 群 7.3%〔4/55 例〕、プラセボ群 10.7%〔6/56 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の IGA (0/1)達成率は表 42 のとおりであった。

表 42 投与 12 週後の IGA (0/1)達成率 (FAS、NRI)

	10 mg 群	30 mg 群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
IGA (0/1)達成率 [% (例数)]	10.9 (5/46)	8.9 (4/45)	29.6 (16/54)	43.8 (21/48)	5.8 (3/52)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	1.8 [-0.7, 4.4]	6.0 [-1.8, 13.8]	21.5 [5.5, 37.6]	38.2 [19.7, 56.6]	

試験を中止していないものの、投与 12 週時の IGA が観察できなかった被験者が FAS から除外されている。

a) 3 パラメータ Emax モデルに基づく推定値

有害事象は、10 mg 群 69.4%（34/49 例）、30 mg 群 66.7%（34/51 例）、100 mg 群 76.8%（43/56 例）、200 mg 群 74.5%（41/55 例）、プラセボ群 57.1%（32/56 例）に認められ、主な事象は表 43 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、10 mg 群 4.1%（2/49 例〔喘息／状態悪化、悪性黒色腫各 1 例〕）、100 mg 群 5.4%（3/56 例〔アトピー性皮膚炎／状態悪化、ヘルペス性状湿疹、喘息各 1 例〕）、200 mg 群 3.6%（2/55 例〔肺炎、肺塞栓症各 1 例〕）、プラセボ群 3.6%（2/56 例〔皮膚炎／状態悪化、アトピー性皮膚炎各 1 例〕）に認められ、100 mg 群 1 例（ヘルペス性状湿疹）及び 200 mg 群 1 例（肺炎）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、10 mg 群 16.3%（8/49 例）、30 mg 群 13.7%（7/51 例）、100 mg 群 21.4%（12/56 例）、200 mg 群 14.5%（8/55 例）、プラセボ群 16.1%（9/56 例）に認められた。

副作用は、10 mg 群 16.3%（8/49 例）、30 mg 群 25.5%（13/51 例）、100 mg 群 26.8%（15/56 例）、200 mg 群 30.9%（17/55 例）、プラセボ群 19.6%（11/56 例）に認められた。

表 43 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	10 mg 群 (49 例)	30 mg 群 (51 例)	100 mg 群 (56 例)	200 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (56 例)
アトピー性皮膚炎	8 (16.3)	9 (17.6)	7 (12.5)	7 (12.7)	7 (12.5)
ウイルス性上気道感染	5 (10.2)	6 (11.8)	10 (17.9)	7 (12.7)	5 (8.9)
上気道感染	3 (6.1)	5 (9.8)	3 (5.4)	5 (9.1)	5 (8.9)
悪心	3 (6.1)	3 (5.9)	1 (1.8)	8 (14.5)	1 (1.8)
下痢	3 (6.1)	1 (2.0)	1 (1.8)	5 (9.1)	1 (1.8)
頭痛	2 (4.1)	5 (9.8)	5 (8.9)	4 (7.3)	2 (3.6)
浮動性めまい	0	1 (2.0)	0	3 (5.5)	0
接触皮膚炎	0	0	3 (5.4)	0	0

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外臨床試験（単剤投与試験、CTD 5.3.5.1.2 : B7451012 試験〔2017 年 12 月～2019 年 3 月〕）

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない、又は全身治療が必要な AD 患者（目標例数 375 例〔100 mg 群 150 例、200 mg 群 150 例、プラセボ群 75 例〕²²⁾）を対象に、プラセボに対する本剤単剤投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ、ドイツ等の 8 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 44 のとおりであった。

表 44 主な選択基準

1.	1 年以上前に AD と臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD であると確認される
2.	スクリーニング時 6 カ月以内に、外用剤を 4 週間以上使用しても効果不十分、外用剤治療が重要な副作用や安全性上の理由等により推奨されない、又は疾患コントロールのために全身療法の治療歴が確認できる
3.	EASI スコア 16 以上
4.	病変が体表面積の 10%以上
5.	IGA スコア 3 以上
6.	そう痒 NRS スコア 4 以上
7.	12 歳以上かつ体重 40kg 以上

用法・用量は、本剤 100 mg、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与することと設定された。

保湿外用薬と経口抗ヒスタミン薬の使用は、試験期間を通じて許容され、その他の AD に対する治療薬の併用は試験期間を通じて禁止された。本試験の 12 週間の投与期間を完了した患者は、長期継続試験である B7451015 試験に移行可能とされた。

無作為化²³⁾され、1 回以上治験薬が投与された 387 例（100 mg 群 156 例、200 mg 群 154 例、プラセボ群 77 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、100 mg 群 13.5%（21/156 例）、200 mg 群 11.0%（17/154 例）、プラセボ群 20.8%（16/77 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（100 mg 群 5.8%〔9/156 例〕、200 mg 群 5.8%〔9/154 例〕、プラセボ群 9.1%〔7/77 例〕）、被験者の同意撤回（100 mg 群 3.2%〔5/156 例〕、200 mg 群 1.9%〔3/154 例〕、プラセボ群 5.2%〔4/77 例〕）等であった。

有効性について、投与 12 週時における IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされ、表 45 のとおり、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 100 mg 群及び 200 mg 群の優越性が検証された。

²²⁾ 100 mg 群及び 200 mg 群を共に 150 例、プラセボ群を 75 例としたとき、投与 12 週時における IGA (0/1)達成率について、100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ 26%、26%、6%と仮定し、有意水準両側 5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 95%であった。また投与 12 週時における EASI-75 達成率について、100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ 45%、45%、15%と仮定し、有意水準両側 5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 99%であった。

²³⁾ ベースライン時の疾患の重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び年齢（18 歳未満又は 18 歳以上）が層別因子とされた。

表 45 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
投与 12 週時における IGA (0/1)達成率	23.7 (37/156)	43.8 (67/153)	7.9 (6/76)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	15.8 [6.8, 24.8]	36.0 [26.2, 45.7]	
調整 p 値 ^{a), b)}	0.0037	<0.0001	
投与 12 週時における EASI-75 達成率	39.7 (62/156)	62.7 (96/153)	11.8 (9/76)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	27.9 [17.4, 38.3]	51.0 [40.5, 61.5]	
調整 p 値 ^{a), b)}	<0.0001	<0.0001	

% (例数)、試験を中止していないものの、投与 12 週時の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている

a) ベースライン時の AD の重症度および年齢を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた (詳細は 10 項参照)

有害事象は、100 mg 群 69.2% (108/156 例)、200 mg 群 77.9% (120/154 例)、プラセボ群 57.1% (44/77 例) に認められ、主な事象は表 46 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、100 mg 群 3.2% (5/156 例 [網膜剥離、急性膀胱炎、虫垂炎、浮動性めまい、痙攣発作各 1 例])、200 mg 群 3.2% (5/154 例 [喘息 2 例、炎症性腸疾患、扁桃周囲炎、脱水各 1 例])、プラセボ群 3.9% (3/77 例 [虫垂炎、状態悪化/半月板変性、アトピー性皮膚炎各 1 例]) に認められ、100 mg 群 1 例 (急性膀胱炎)、200 mg 群 1 例 (炎症性腸疾患) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg 群 5.8% (9/156 例)、200 mg 群 5.8% (9/154 例)、プラセボ群 9.1% (7/77 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 25.6% (40/156 例)、200 mg 群 38.3% (59/154 例)、プラセボ群 14.3% (11/77 例) に認められた。

表 46 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (156 例)	200 mg 群 (154 例)	プラセボ群 (77 例)
上咽頭炎	23 (14.7)	18 (11.7)	8 (10.4)
アトピー性皮膚炎	22 (14.1)	8 (5.2)	13 (16.9)
悪心	14 (9.0)	31 (20.1)	2 (2.6)
頭痛	12 (7.7)	15 (9.7)	2 (2.6)
上気道感染	11 (7.1)	11 (7.1)	5 (6.5)
疲労	6 (3.8)	2 (1.3)	0
浮動性めまい	5 (3.2)	6 (3.9)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	5 (3.2)	6 (3.9)	0
胃腸炎	5 (3.2)	3 (1.9)	0
嘔吐	4 (2.6)	6 (3.9)	1 (1.3)
結膜炎	4 (2.6)	4 (2.6)	0
感染性湿疹	4 (2.6)	0	2 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9)	5 (3.2)	0
下痢	3 (1.9)	4 (2.6)	2 (2.6)
ざ瘡	1 (0.6)	4 (2.6)	0
気道感染	0	4 (2.6)	0

例数 (%)

7.2.2 国際共同試験 (単剤投与試験、CTD 5.3.5.1.3 : B7451013 試験 [2018 年 6 月～2019 年 8 月])

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない、又は全身治療が必要な AD 患者 (目標例数 375 例 [100 mg 群 150 例、200 mg 群 150 例、プラセボ群 75

例〕²⁴⁾を対象に、プラセボに対する本剤単独投与の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ポーランド等の13の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表47のとおりであった。

表47 主な選択基準

1.	1年以上前にADと臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン時にHanifinとRajkaの診断基準に基づきADであると確認される
2.	スクリーニング時6カ月以内に、外用剤を4週間以上使用しても効果不十分、外用剤治療が重要な副作用や安全性上の理由等により推奨されない、又は疾患コントロールのために全身療法の治療歴が確認できる
3.	EASIスコア16以上
4.	病変が体表面積の10%以上
5.	IGAスコア3以上
6.	そう痒NRSスコア4以上
7.	12歳以上かつ体重40kg以上

用法・用量は、本剤100mg、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与することと設定された。

経口抗ヒスタミン薬を除き、ADに対する治療薬の併用は試験期間を通じて禁止された。保湿外用薬の使用は、試験期間を通じて許容された。本試験の12週間の投与期間を完了した患者は、長期継続試験であるB7451015試験に移行可能とされた。

無作為化²³⁾され、1回以上治験薬が投与された391例(100mg群158例、200mg群155例、プラセボ群78例)がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

中止例は、100mg群13.3%(21/158例)、200mg群9.0%(14/155例)、プラセボ群33.3%(26/78例)に認められ、主な中止理由は、被験者の同意撤回(100mg群3.8%〔6/158例〕、200mg群0.6%〔1/155例〕、プラセボ群11.5%〔9/78例〕)、有害事象(100mg群3.2%〔5/158例〕、200mg群3.2%〔5/155例〕、プラセボ群10.3%〔8/78例〕)等であった。

FASのうち、日本人部分集団は44例(100mg群15例、200mg群22例、プラセボ群7例)であった。日本人部分集団における中止例は、100mg群13.3%(2/15例)、200mg群13.6%(3/22例)、プラセボ群57.1%(4/7例)に認められ、中止理由は、有効性の欠如(100mg群13.3%〔2/15例〕、200mg群9.1%〔2/22例〕、プラセボ群57.1%〔4/7例〕)及び有害事象(200mg群4.5%〔1/22例〕)であった。

有効性について、投与12週時におけるIGA(0/1)達成率及びEASI-75達成率がco-primary endpointとされ、表48のとおり、プラセボ群と100mg群及び200mg群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する100mg群及び200mg群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表48のとおりであった。

²⁴⁾ 100mg群及び200mg群を共に150例、プラセボ群を75例としたとき、投与12週時におけるIGA(0/1)達成率について、100mg群、200mg群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ26%、26%、6%と仮定し、有意水準両側5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は95%であった。また投与12週時におけるEASI-75達成率について、100mg群、200mg群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ45%、45%、15%と仮定し、有意水準両側5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は99%であった。

表 48 有効性の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
全体集団	投与 12 週時における IGA (0/1) 達成率	28.4 (44/155)	38.1 (59/155)	9.1 (7/77)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	19.3 [9.6, 29.0]	28.7 [18.6, 38.8]	
	調整 p 値 ^{a), b)}	0.0008	<0.0001	
	投与 12 週時における EASI-75 達成率	44.5 (69/155)	61.0 (94/154)	10.4 (8/77)
日本人 部分集団	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	33.9 [23.3, 44.4]	50.5 [40.0, 60.9]	
	調整 p 値 ^{a), b)}	<0.0001	<0.0001	
	投与 12 週時における IGA (0/1) 達成率	13.3 (2/15)	9.1 (2/22)	14.3 (1/7)
	プラセボ群との差 [95%CI]	-1.0 [-32.1, 30.2]	-5.2 [-33.8, 23.4]	
	投与 12 週時における EASI-75 達成率	26.7 (4/15)	45.5 (10/22)	0 (0/7)
	プラセボ群との差 [95%CI]	26.7 [-2.0, 55.3]	45.5 [18.0, 72.9]	

% (例数) 試験を中止していないものの、投与 12 週時の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている

a) ベースライン時の AD の重症度及び年齢を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた (詳細は 10 項参照)

有害事象は、100 mg 群 62.7% (99/158 例)、200 mg 群 65.8% (102/155 例)、プラセボ群 53.8% (42/78 例) に認められ、主な事象は表 49 のとおりであった。

死亡は 100 mg 群 0.6% (1/158 例、突然死) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、100 mg 群 3.2% (5/158 例 [突然死、ヘルパンギーナ、細菌性骨髄炎/ブドウ球菌性菌血症、肺炎、アトピー性皮膚炎各 1 例])、200 mg 群 1.3% (2/155 例 [アナフィラキシーショック、大腿骨頸部骨折各 1 例])、プラセボ群 1.3% (1/78 例 [ヘルペス性状湿疹/ブドウ球菌感染]) に認められ、100 mg 群 2 例 (ヘルパンギーナ、肺炎)、プラセボ群 1 例 (ヘルペス性状湿疹/ブドウ球菌感染) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg 群 3.8% (6/158 例)、200 mg 群 3.2% (5/155 例)、プラセボ群 12.8% (10/78 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 22.2% (35/158 例)、200 mg 群 36.1% (56/155 例)、プラセボ群 21.8% (17/78 例) に認められた。

表 49 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (158 例)	200 mg 群 (155 例)	プラセボ群 (78 例)
上咽頭炎	20 (12.7)	12 (7.7)	5 (6.4)
上気道感染	14 (8.9)	5 (3.2)	3 (3.8)
悪心	12 (7.6)	22 (14.2)	2 (2.6)
アトピー性皮膚炎	9 (5.7)	6 (3.9)	12 (15.4)
頭痛	9 (5.7)	12 (7.7)	2 (2.6)
咳嗽	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (2.6)
発熱	4 (2.5)	1 (0.6)	0
単純ヘルペス	3 (1.9)	6 (3.9)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9)	5 (3.2)	2 (2.6)
副鼻腔炎	3 (1.9)	0	2 (2.6)
ざ瘡	2 (1.3)	9 (5.8)	0
嘔吐	2 (1.3)	8 (5.2)	1 (1.3)
上腹部痛	2 (1.3)	6 (3.9)	0
下痢	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (3.8)
口腔ヘルペス	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (2.6)
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (2.6)
毛包炎	0	5 (3.2)	2 (2.6)
血小板減少症	0	5 (3.2)	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100 mg 群 60.0% (9/15 例)、200 mg 群 50.0% (11/22 例)、プラセボ群 14.3% (1/7 例) に認められ、主な事象は表 50 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、200 mg 群 4.5% (1/52 例、動悸／悪心／悪寒／頭痛) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。副作用は、100 mg 群 6.7% (1/15 例)、200 mg 群 13.6% (3/22 例) に認められた。

表 50 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (15 例)	200 mg 群 (22 例)	プラセボ群 (7 例)
上咽頭炎	3 (20.0)	1 (4.5)	0
単純ヘルペス	2 (13.3)	2 (9.1)	0
発熱	2 (13.3)	0	0
悪心	1 (6.7)	2 (9.1)	0
ざ瘡	0	3 (13.6)	0
頭痛	0	2 (9.1)	0

例数 (%)

7.2.3 国際共同試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1.4 : B7451029 試験〔2018 年 8 月～2020 年 3 月〕）

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、又は全身治療が必要な AD 患者（目標例数 700 例〔100 mg 群、200 mg 群、及びデュピルマブ群各 200 例、プラセボ群 100 例〕²⁵⁾）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ポーランド等の 18 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 51 のとおりであった。

表 51 主な選択基準

1.	1 年以上前に AD と臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD であると確認される
2.	スクリーニング時 6 カ月以内に、外用剤を 4 週間以上使用しても効果不十分、又は疾患コントロールのために全身療法の治療歴が確認できる
3.	EASI スコア 16 以上
4.	病変が体表面積の 10%以上
5.	IGA スコア 3 以上
6.	そう痒 NRS スコア 4 以上
7.	ベースライン時の 7 日前から保湿外用薬のみを少なくとも 1 日 2 回使用し、ベースライン時に効果不十分である
8.	18 歳以上

本試験の投与期間は 20 週間とされ、投与 16 週までの用法・用量は、本剤 100 mg、200 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与、又はデュピルマブ 300 mg²⁶⁾を 2 週間に 1 回皮下投与することと設定された。投与 16 週以降は二重盲検下で、プラセボ群は本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与に再割付けされ、本剤群は同一の用法・用量を継続投与、デュピルマブ群はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、20 週間の投与期間を完了した患者は、長期継続試験である B7451015 試験に移行可能とされた。ベースライン時の 7 日以上前から試験期間を通じて保湿外用薬を少なくとも 1 日 2 回使用することとされ、ベースライン時より TCS 治療を開始し、その後、病勢が収束した場合には中止することとさ

²⁵⁾ 100 mg 群及び 200 mg 群を共に 200 例、プラセボ群を 100 例としたとき、投与 12 週時における IGA (0/1)達成率について、100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ 32%、32%、12%と仮定し、有意水準両側 5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 96%であった。また投与 12 週時における EASI-75 達成率について、100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ 53%、53%、23%と仮定し、有意水準両側 5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 99%であった。

²⁶⁾ 初回は負荷用量 600mg を皮下注射

れた²⁷⁾。経口抗ヒスタミン薬の併用は試験期間を通じて許容された。

無作為化²⁸⁾され、治験薬が1回以上投与された837例(100mg群238例、200mg群226例、デュピクセント群242例、プラセボ群131例)がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

投与16週までの中止例は、100mg群8.8%(21/238例)、200mg群8.0%(18/226例)、デュピクセント群7.9%(19/242例)プラセボ群10.7%(14/131例)に認められ、主な中止理由は、有害事象(100mg群2.1%[5/238例]、200mg群3.5%[8/226例]、デュピクセント群2.5%[6/242例]、プラセボ群3.8%[5/131例])、被験者の同意撤回(100mg群3.8%[9/238例]、200mg群1.3%[3/226例]、デュピクセント群2.5%[6/242例]、プラセボ群3.8%[5/131例])等であった。

FASのうち、日本人部分集団は76例(100mg群19例、200mg群25例、デュピクセント群21例、プラセボ群11例)であった。投与16週までの中止例は、200mg群16.0%(4/25例)、デュピクセント群9.5%(2/21例)に認められ、主な中止理由は、有害事象(200mg群12.0%[3/25例]、デュピクセント群4.8%[1/21例])等であった。

有効性について、投与12週時におけるIGA(0/1)達成率及びEASI-75達成率がco-primary endpointとされ、表52のとおり、プラセボ群と100mg群及び200mg群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する100mg群及び200mg群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表52のとおりであった。

表52 有効性の主要評価項目の成績(FAS, NRI)

		100 mg 群	200 mg 群	デュピクセント群	プラセボ群
全体集団	投与12週時におけるIGA(0/1)達成率	36.6(86/235)	48.4(106/219)	36.5(88/241)	14.0(18/129)
	プラセボ群との差[95%CI] ^{a)}	23.1[14.7, 31.4]	34.8[26.1, 43.5]	22.5[14.2, 30.9]	
	調整p値 ^{a), b)}	<0.0001	<0.0001		
	投与12週時におけるEASI-75達成率	58.7(138/235)	70.3(154/219)	58.1(140/241)	27.1(35/129)
日本人部分集団	投与12週時におけるIGA(0/1)達成率	42.1(8/19)	48.0(12/25)	47.6(10/21)	18.2(2/11)
	プラセボ群との差[95%CI]	23.9[-7.9, 55.7]	29.8[-0.2, 59.9]	29.4[-1.8, 60.7]	
	投与12週時におけるEASI-75達成率	63.2(12/19)	68.0(17/25)	66.7(14/21)	27.3(3/11)
	プラセボ群との差[95%CI]	35.9[1.8, 70.0]	40.7[8.7, 72.8]	39.4[6.2, 72.5]	

% (例数)、試験を中止していないものの、投与12週時の値が観察できなかった被験者がFASから除外されている

a) ベースラインのADの重症度で調整したCochran-Mantel-Haenszel法を用いた

b) 有意水準両側5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた(詳細は10項参照)

有害事象は、100mg群50.8%(121/238例)、200mg群61.9%(140/226例)、デュピクセント群50.0%(121/242例)、プラセボ群53.4%(70/131例)に認められ、主な事象は表53のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、100mg群2.5%(6/238例[汎血球減少、薬剤性肝障害、感染性下痢、肺炎/口腔ヘルペス/間質性肺疾患、足関節部骨折、筋損傷/腱損傷各1例])、200mg群0.9%(2/226例[椎間板突出、子宮出血各1例])、デュピクセント群0.8%(2/242例[半月板損傷、浸潤性乳管癌各1例])、プラ

²⁷⁾ 皮膚炎部位に対してmedium potencyのTCS(トリアムシノロンアセトニド0.1%クリーム又はフルオシノロンアセトニド0.025%軟膏等、[日本の分類ではストロングクラス程度に相当])を1日1回使用し、病変がコントロールされたら(「消失」又は「ほぼ消失」)、さらに7日間1日1回塗布してから中止することとされた。病変が再燃した場合には、medium potencyのTCSの塗布を再開することとされた。皮膚の薄い病変部位(顔面、頸部、間擦部及び陰部、皮膚萎縮部等)、又はmedium potencyのTCSの投与継続は妥当ではないと考えられる部位には、low potencyのTCS(ヒドロコルチゾン1%クリーム等)又はTCIを塗布することとされた。

²⁸⁾ ブロックサイズを14とした置換ブロック法を用いて、治験実施医療機関ごとに実施された。

セボ群 3.8% (5/131 例 [アナフィラキシー反応、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、乳房腫瘍／腹痛／発熱／寝汗／悪寒、呼吸困難、アトピー性皮膚炎各 1 例]) に認められ、100 mg 群 3 例 (汎血球減少、薬剤性肝障害、肺炎／口腔ヘルペス／間質性肺疾患)、プラセボ群 2 例 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アトピー性皮膚炎) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、100 mg 群 2.5% (6/238 例)、200 mg 群 4.4% (10/226 例)、デュピクセント群 3.3% (8/242 例)、プラセボ群 3.8% (5/131 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 21.8% (52/238 例)、200 mg 群 30.5% (69/226 例)、デュピクセント群 18.6% (45/242 例)、プラセボ群 18.3% (24/131 例) に認められた。

表 53 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (238 例)	200 mg 群 (226 例)	デュピクセント群 (242 例)	プラセボ群 (131 例)
上咽頭炎	22 (9.2)	15 (6.6)	23 (9.5)	9 (6.9)
上気道感染	12 (5.0)	9 (4.0)	9 (3.7)	6 (4.6)
悪心	10 (4.2)	25 (11.1)	7 (2.9)	2 (1.5)
頭痛	10 (4.2)	15 (6.6)	13 (5.4)	6 (4.6)
ざ瘡	7 (2.9)	15 (6.6)	3 (1.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.9)	6 (2.7)	2 (0.8)	3 (2.3)
アトピー性皮膚炎	7 (2.9)	3 (1.3)	2 (0.8)	5 (3.8)
単純ヘルペス	5 (2.1)	8 (3.5)	2 (0.8)	1 (0.8)
膿痂疹	5 (2.1)	0	0	0
尿路感染	4 (1.7)	7 (3.1)	4 (1.7)	2 (1.5)
浮動性めまい	4 (1.7)	7 (3.1)	0	2 (1.5)
下痢	4 (1.7)	4 (1.8)	3 (1.2)	4 (3.1)
毛包炎	4 (1.7)	4 (1.8)	2 (0.8)	4 (3.1)
口腔ヘルペス	4 (1.7)	2 (0.9)	5 (2.1)	1 (0.8)
結膜炎	2 (0.8)	3 (1.3)	15 (6.2)	3 (2.3)
背部痛	0	1 (0.4)	7 (2.9)	5 (3.8)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100 mg 群 63.2% (12/19 例)、200 mg 群 84.0% (21/25 例)、デュピクセント群 57.1% (12/21 例)、プラセボ群 45.4% (5/11 例) に認められ、主な事象は表 54 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、200 mg 群 12.0% (3/25 例 [ALT 増加／AST 増加、悪心、統合失調症各 1 例])、デュピクセント群 4.8% (1/21 例 [肝機能異常]) に認められ、200 mg 群 1 例 (悪心) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、100 mg 群 15.8% (3/19 例)、200 mg 群 36.0% (9/25 例)、デュピクセント群 28.6% (6/21 例) に認められた。

表 54 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (19 例)	200 mg 群 (25 例)	デュピクセント群 (21 例)	プラセボ群 (11 例)
上咽頭炎	2 (10.5)	4 (16.0)	6 (28.6)	1 (9.1)
毛包炎	2 (10.5)	1 (4.0)	0	0
ざ瘡	1 (5.3)	6 (24.0)	2 (9.5)	0
悪心	1 (5.3)	5 (20.0)	0	0
単純ヘルペス	1 (5.3)	3 (12.0)	0	0
頭痛	0	3 (12.0)	0	1 (9.1)
帯状疱疹	0	2 (8.0)	0	0
筋骨格痛	0	0	0	2 (18.2)

例数 (%)

7.2.4 国際共同試験（TCS 併用試験、CTD 5.3.5.1.5 : B7451036 試験〔2019 年 2 月～2020 年 4 月〕）

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、又は全身治療が必要な AD 患者（目標例数 225 例〔100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群各 75 例〕²⁹⁾）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ポーランド等の 13 の国又は地域で実施された。本試験の主な選択基準は表 55 のとおりであった。

表 55 主な選択基準

1.	AD と臨床的に診断され、スクリーニング及びベースライン時に Hanifin と Rajka の診断基準に基づき AD であると確認される
2.	以下のいずれかの記録が確認された a : スクリーニング時 6 ヶ月以内に、外用剤を 4 週間以上使用しても効果不十分、b : スクリーニング時 6 ヶ月以内に AD に対する全身療法の治療歴がある、c : AD に対する全身療法の候補患者である
3.	EASI スコア 16 以上
4.	病変が体表面積の 10%以上
5.	IGA スコア 3 以上
6.	そう痒 NRS スコア 4 以上
7.	ベースライン時の 7 日前から保湿外用薬のみを少なくとも 1 日 2 回使用し、ベースライン時に効果不十分である
8.	25 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満

用法・用量は、本剤 100 mg、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から試験期間を通じて保湿外用薬を少なくとも 1 日 2 回使用することとされ、ベースライン時より TCS 治療を開始し、その後、病勢が収束した場合には中止することとされた³⁰⁾。経口抗ヒスタミン薬の併用は試験期間を通じて許容された。本試験の 12 週間の投与期間を完了した患者は、長期継続試験である B7451015 試験に移行可能とされた。

無作為化³¹⁾され、治験薬が 1 回以上投与された 285 例（100 mg 群 95 例、200 mg 群 94 例、プラセボ群 96 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、100 mg 群 3.2% (3/95 例)、200 mg 群 3.2% (3/94 例)、プラセボ群 6.3% (6/96 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象（100 mg 群 1.1% [1/95 例]、200 mg 群 2.1% [2/94 例]、プラセボ群 2.1% [2/96 例]）等であった。

²⁹⁾ 100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群を共に 75 例としたとき、投与 12 週時における IGA (0/1)達成率について、100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ 32%、32%、12%と仮定し、有意水準両側 5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 80%であった。また投与 12 週時における EASI-75 達成率について、100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群の期待達成率をそれぞれ 53%、53%、23%と仮定し、有意水準両側 5%の下で各本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 96%であった。

³⁰⁾ 皮膚炎部位に対して medium potency の TCS（トリムシロンアセトニド 0.1%クリーム又はフルオシノロンアセトニド 0.025%軟膏等、〔日本の分類ではストロングクラス程度に相当〕）を 1 日 1 回使用し、病変がコントロールされたら（「消失」又は「ほぼ消失」）、さらに 7 日間 1 日 1 回塗布してから中止することとされた。病変が再燃した場合には、medium potency の TCS の塗布を再開することとされた。皮膚の薄い病変部位（顔面、頸部、間擦部及び陰部、皮膚萎縮部等）、又は medium potency の TCS の投与継続は妥当ではないと考えられる部位には、low potency の TCS（ヒドロコルチゾン 1%クリーム等）又は TCI を塗布することとされた。

³¹⁾ ベースライン時の疾患の重症度（IGA スコア 3 又は 4）が層別因子とされた。

FASのうち、日本人部分集団は26例（100 mg 群9例、200mg 群9例、プラセボ群8例）であった。中止例は、プラセボ群12.5%（1/8例）に認められ、中止理由は有害事象であった。

有効性について、投与12週時におけるIGA(0/1)達成率及びEASI-75達成率がco-primary endpointとされ、表56のとおり、プラセボ群と100 mg 群及び200 mg 群との各対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する100 mg 群及び200 mg 群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表56のとおりであった。

表 56 有効性の主要評価項目の成績（FAS、NRI）

		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
全体集団	投与12週時におけるIGA(0/1)達成率	41.6 (37/89)	46.2 (43/93)	24.5 (23/94)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	16.7	20.6	
	調整 p 値 ^{a), b)}	[3.5, 29.9] 0.0147	[7.3, 33.9] 0.0030	
	投与12週時におけるEASI-75達成率	68.5 (61/89)	72.0 (67/93)	41.5 (39/94)
日本人部分集団	投与12週時におけるIGA(0/1)達成率	55.6 (5/9)	33.3 (3/9)	62.5 (5/8)
	プラセボ群との差 [95%CI]	-6.9	-29.2	
	調整 p 値 ^{a), b)}	[-53.6, 39.7] 0.0002	[-74.7, 16.4] <0.0001	
	投与12週時におけるEASI-75達成率	77.8 (7/9)	100.0 (9/9)	75.0 (6/8)
	プラセボ群との差 [95%CI]	2.8	25.0	
		[-37.7, 43.3]	[-5.0, 55.0]	

%（例数）、試験を中止していないものの、投与12週時の値が観察できなかった被験者がFASから除外されている。

a) ベースライン時のADの重症度を層別因子として調整したCochran-Mantel-Haenszel法

b) 有意水準両側5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた（詳細は10項参照）。

有害事象は、100 mg 群56.8%（54/95例）、200 mg 群62.8%（59/94例）、プラセボ群52.1%（50/96例）に認められ、主な事象は表57のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、200 mg 群1.1%（1/94例〔不安1例〕）、プラセボ群2.1%（2/96例〔血管浮腫、アトピー性皮膚炎各1例〕）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、100 mg 群1.1%（1/95例）、200 mg 群2.1%（2/94例）、プラセボ群2.1%（2/96例）に認められた。

副作用は、100 mg 群21.1%（20/95例）200 mg 群33.0%（31/94例）、プラセボ群16.7%（16/96例）に認められた。

表 57 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100mg 群 (95 例)	200 mg 群 (94 例)	プラセボ群 (96 例)
上気道感染	9 (9.5)	10 (10.6)	10 (10.4)
上咽頭炎	8 (8.4)	8 (8.5)	9 (9.4)
悪心	7 (7.4)	17 (18.1)	1 (1.0)
毛包炎	7 (7.4)	2 (2.1)	1 (1.0)
頭痛	5 (5.3)	8 (8.5)	7 (7.3)
咽頭炎	5 (5.3)	3 (3.2)	3 (3.1)
嘔吐	4 (4.2)	5 (5.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.2)	4 (4.3)	0
インフルエンザ	4 (4.2)	2 (2.1)	1 (1.0)
咳嗽	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (2.1)
ざ瘡	3 (3.2)	5 (5.3)	1 (1.0)
発熱	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (4.2)
胃腸炎	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.0)
アトピー性皮膚炎	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (3.1)
下痢	2 (2.1)	1 (1.1)	0
疲労	2 (2.1)	0	1 (1.0)
麦粒腫	2 (2.1)	0	0
挫傷	2 (2.1)	0	0
腹痛	1 (1.1)	3 (3.2)	1 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	2 (2.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.1)	2 (2.1)	0
喘息	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
鼻漏	1 (1.1)	0	3 (3.1)
血中尿酸増加	1 (1.1)	0	2 (2.1)
尿蛋白	1 (1.1)	0	2 (2.1)
浮動性めまい	0	6 (6.4)	1 (1.0)
上腹部痛	0	4 (4.3)	0
副鼻腔炎	0	3 (3.2)	0
傾眠	0	2 (2.1)	2 (2.1)
ヘモグロビン減少	0	2 (2.1)	0
好酸球増加症	0	0	2 (2.1)
口唇腫脹	0	0	2 (2.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (2.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100 mg 群 77.8% (7/9 例)、200 mg 群 66.7% (6/9 例)、プラセボ群 50.0% (4/8 例) に認められ、主な事象は表 58 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象はプラセボ群 12.5% (1/8 例 [創部膿瘍]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、100 mg 群 33.3% (3/9 例)、200 mg 群 44.4% (4/9 例)、プラセボ群 12.5% (1/8 例) に認められた。

表 58 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (9 例)	200 mg 群 (9 例)	プラセボ群 (8 例)
悪心	3 (33.3)	4 (44.4)	0
ざ瘡	2 (22.2)	1 (11.1)	0

例数 (%)

7.2.5 長期継続投与試験³²⁾ (CTD 5.3.5.2.1 : B7451015 試験 [2018 年 3 月～継続中 (2020 年 4 月データカットオフ)])

先行する第Ⅲ相試験 (B7451012 試験、B7451013 試験又は B7451029 試験) の全投与期間又は B7451014 試験³³⁾の救済治療期を完了した患者、若しくは B7451014 試験の非盲検導入期の全期間を完了し、12 週時の改善基準³⁴⁾を満たさなかった患者 (目標例数 3,000 例以上) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、長期継続試験が、日本、米国、ポーランド等の 28 の国又は地域で実施されている。

本試験は二重盲検期³⁵⁾ (92 週) 及び非盲検期 (92 週以降) から構成された。二重盲検期の用法・用量は、先行試験で本剤群に割り付けられていた患者は、盲検性を維持したまま本試験でも同一の用法・用量を継続投与することと設定され、先行試験で実薬対照群又はプラセボ群に割り付けられていた患者は、二重盲検下で本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。B7451014 試験の非盲検導入期から直接移行し、200 mg 群に割り付けられていた患者は、引き続き本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。投与期間を通じて、医師の判断により、保湿外用薬や AD に対する外用剤治療の併用は可能とされた。

先行試験から移行し、治験薬に割り付けられた 1,591 例のうち、治験薬を投与されなかった 1 例を除く 1590 例 (100 mg 群 725 例、200 mg 群 865 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。中止例は、100 mg 群 20.3% (147/725 例)、200 mg 群 21.6% (187/865 例) に認められ、主な中止理由は、被験者の同意撤回 (100 mg 群 6.8% [49/725 例]、200 mg 群 6.1% [53/865 例])、有害事象 (100 mg 群 5.2% [38/725 例]、200 mg 群 8.0% [69/865 例]) 等であった。

日本人は B7451013 試験及び B7451029 試験を完了した 90 例 (100 mg 群 42 例、200 mg 群 48 例) が B7451015 試験に移行した。中止例は、100 mg 群 2.4% (1/42 例)、200 mg 群 2.1% (1/48 例) に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

有害事象は、100 mg 群 57.4% (416/725 例)、200 mg 群 65.7% (568/865 例) に認められ、主な事象は表 59 のとおりであった。死亡は 200 mg 群 0.1% (1/865 例 [COVID-19]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、100 mg 群 3.9% (28/725 例 [アトピー性皮膚炎、ヘルペス性状湿疹各 3 例、アナフィラキシー反応、椎間板突出各 2 例等])、200 mg 群 5.1% (44/865 例 [アトピー性皮膚炎 4 例、帯状疱疹各 3 例、心筋梗塞、単純ヘルペス、自殺念慮、喘息、肺塞栓症各 2 例等]) に認められ、100 mg 群 7 例 (ヘルペス性状湿疹 2 例、うつ病/アトピー性皮膚炎/皮膚感染、細菌性肺炎、出血性十二指腸潰瘍、骨髓炎、ヘルペス性状湿疹/膿痂疹、各 1 例)、200 mg 群 20 例 (アトピー性皮膚炎、帯状疱疹 3 例、肺塞栓症、筋炎/骨髓炎/筋膿瘍/細菌性関節炎/ブドウ球菌性敗血症、単純ヘルペス、前立腺癌、皮膚炎、肺画像検査異常、眼部単純ヘルペス、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、慢性肝炎、角膜膿瘍、薬剤性肝障害、蜂巣炎、皮

³²⁾ 先行する第Ⅲ相試験が継続中であったため、申請時に提出された中間報告書 (データカットオフ: 2020 年 4 月) には投与群情報が盲検解除された被験者成績のみが含まれた。

³³⁾ 救済薬を要する再燃までの期間を比較検討することを目的とした、12 週間の非盲検導入期及び最長 52 週間の二重盲検期からなる、12 歳以上の中等症から重症の AD 患者を対象とした第Ⅲ相無作為化治療中止二重盲検比較試験 (申請時実施中)。なお、再燃の定義に合致した患者は、救済治療として本剤 200 mg 及び外用剤の併用を 12 週間投与する非盲検救済投与期間に移行することとされた。

³⁴⁾ 無作為化時点より 50%以上 EASI スコアが悪化し、かつ IGA スコアが 2 以上となった場合

³⁵⁾ B7451014 試験の非盲検導入期からの移行例は本試験で 200 mg を継続投与するため非盲検である。

膚カンジダ、細菌性角膜炎、各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、100 mg 群 5.8% (42/725 例)、200 mg 群 7.5% (65/865 例) に認められた。副作用は、100 mg 群 20.8% (151/725 例)、200 mg 群 28.2% (244/865 例) に認められた。

表 59 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	100mg 群 (725 例)	200 mg 群 (865 例)
アトピー性皮膚炎	85 (11.7)	96 (11.1)
上咽頭炎	76 (10.5)	83 (9.6)
上気道感染	41 (5.7)	72 (8.3)
口腔ヘルペス	18 (2.5)	25 (2.9)
喘息	18 (2.5)	11 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (2.3)	23 (2.7)
尿路感染	16 (2.2)	24 (2.8)
悪心	13 (1.8)	30 (3.5)
頭痛	12 (1.7)	27 (3.1)
単純ヘルペス	12 (1.7)	25 (2.9)
ざ瘡	10 (1.4)	31 (3.6)
帯状疱疹	10 (1.4)	23 (2.7)
インフルエンザ	10 (1.4)	21 (2.4)
毛包炎	9 (1.2)	20 (2.3)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100 mg 群 69.0% (29/42 例)、200 mg 群 60.4% (29/48 例) に認められ、主な事象は表 60 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 100 mg 群 2.4% (1/42 例 [肛門膿瘍]) に認められたが、治験薬との因果関係が否定された。

中止に至った有害事象は 100 mg 群 2.4% (1/42 例)、200 mg 群 2.1% (1/48 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 11.9% (5/42 例)、200 mg 群 10.4% (5/48 例) に認められた。

表 60 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (日本人部分集団、安全性解析対象集団)

事象名	100mg 群 (42 例)	200 mg 群 (48 例)
上咽頭炎	6 (14.3)	9 (18.8)
ざ瘡	2 (4.8)	3 (6.3)
口腔ヘルペス	2 (4.8)	3 (6.3)
アトピー性皮膚炎	2 (4.8)	2 (4.2)
単純ヘルペス	2 (4.8)	2 (4.2)
肝機能検査値上昇	2 (4.8)	1 (2.1)
急性副鼻腔炎	2 (4.8)	0
頭痛	2 (4.8)	0
腱鞘炎	2 (4.8)	0
胃腸炎	0	2 (4.2)
外耳炎	0	2 (4.2)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

AD の診断は、本邦では日本皮膚科学会の診断基準が使用されており、国際的には Hanifin and Rajka の診断基準が最も使用されているが、両診断基準の間に大きな違いは認められず、本邦と海外で AD の診断基準に本質的な違いはない (AD 診療ガイドライン 2018、Acta Derm-Venereol Suppl 1980; 92: 44-7)。ま

た国内外の診療ガイドラインにおいて、薬物療法の基本は保湿外用薬の継続的な使用の下での TCS を主とした抗炎症外用薬の使用であり、これらの外用療法で効果不十分な場合に全身療法を考慮するとされており（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-351、AD 診療ガイドライン 2018）、AD の治療体系についても国内外で同様である。さらに、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（B7451001 試験）の成績（6.2.1.1 参照）並びに B7451001 試験及び AD 患者対象の第Ⅱ相試験（B7451006 試験）データを含む母集団薬物動態解析の結果に基づき、日本人と外国人で本剤の薬物動態に明らかな違いは認められていないと考えられたこと等を踏まえ、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 AD 患者の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

日本人が参加した国際共同試験を含む第Ⅲ相試験で検討する「対象患者」、「有効性評価項目」、「用法・用量」及び「併用薬」については、以下のように設定することとした。

● 対象患者

上述した AD の治療体系を踏まえ、第Ⅲ相試験（B7451012 試験、B7451013 試験、B7451029 試験、B7451036 試験）では、全身療法が必要な AD 患者として、4 週間以上の TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、又は疾患コントロールのために全身療法の治療歴があり、一定の疾患活動性（病変が体表面積の 10%以上、EASI スコア 16 以上、IGA スコア 3 以上、及びそう痒 NRS スコア 4 以上）を有する AD 患者を対象とすることとし、加えて、B7451012 試験及び B7451013 試験では安全性上の理由等から外用療法が推奨されない患者も対象とした。

また、現在の AD の診療ガイドラインでは、12 歳以上の小児における AD の診断、評価、治療体系は成人と区別されていない（Allergy 2006; 61: 969-87、AD 診療ガイドライン 2018）ことを踏まえ、第Ⅲ相試験では 12 歳以上の小児も対象に含めることとした。12 歳以上の小児患者も対象とした第Ⅲ相単剤投与試験（B7451012 及び B7451013 試験）では、試験計画時に 18 歳未満の被験者への本剤の投与経験がなく、当該集団における本剤の安全性に対する体重の影響が不明確であったことから、12 歳以上 18 歳未満の小児及び成人ともに体重 40 kg 以上³⁶⁾であることを要件としたが、12 歳以上 18 歳未満の青少年患者を対象とした第Ⅲ相 TCS 併用試験（B7451036 試験）では、先に実施した臨床試験成績を用いた薬物動態シミュレーション³⁷⁾等から体重 25 kg 以上を選択基準として設定した。

● 有効性評価項目

AD 治療の目標は、AD の徴候及び症状の軽減であることから、第Ⅲ相試験では、皮膚病変の評価指標として AD の薬剤開発で国内外において一般的に用いられている IGA 及び EASI の 2 つを主要評価項目に設定した。主要評価項目の評価時期は、第Ⅱ相試験（B7451006 試験）において本剤投与 12 週時に本剤の有効性が示されたことから、第Ⅱ相試験と同様に投与 12 週時と設定した。

また、AD の重要な自覚症状であるそう痒に対する評価指標として、そう痒 NRS ≥ 4 改善達成率を副次評価項目に設定した。

³⁶⁾ 第Ⅱ相試験（B7451006 試験）において、体重は PK に対し有意な影響を及ぼす因子ではないと判断されたことから、成人被験者と同一体重範囲の小児被験者（12 歳以上）を組み入れ、成人と同一用量を投与することとした。また、第Ⅱ相臨床試験に参加した被験者の最低体重は 44.5 kg であったため、第Ⅲ相試験に参加する被験者の体重の最低値を 40 kg に設定した。

³⁷⁾ 第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び青少年患者も含む第Ⅲ相試験（B7451012 試験）の PK データを用いたシミュレーションの結果、成人患者と青少年患者における曝露量に明らかな違いは認められなかった。有効性や安全性に係る JAK 阻害薬の薬理効果に重要と考えられるパラメータ（AUC）について、体重 70 kg の被験者と比較して、体重 25 kg の被験者では 52%高くなると推測されたものの、臨床的に意味のある違いはないと考えられた。

- 用法・用量

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、又は安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない成人 AD 患者を対象に、本剤単独投与下（10 mg、30 mg、100 mg 又は 200 mg）での用量反応関係を検討した国際共同第Ⅱ相試験（7.1.1 参照）の結果から、目標とする有効性の閾値 [IGA (0/1)達成率の群間差（本剤群－プラセボ群）：30%] を達成する確率（80%）の高い用量として 200 mg 1 日 1 回投与を、また臨床的に意義のある有効性が期待できる用量として 100 mg 1 日 1 回投与を選択し、第Ⅲ相試験の検討用量として設定することとした。

- 併用薬

AD の治療は、保湿外用薬の継続使用が基本とされていることから、単剤投与試験である B7451012 試験及び B7451013 試験では、保湿外用薬の使用は試験期間を通じて許容することとした。TCS 併用試験である B7451029 試験及び B7451036 試験では、ベースライン時の 7 日以上前から試験期間を通じて保湿外用薬を少なくとも 1 日 2 回使用することとし、TCS 治療はベースライン時より開始し、病勢が収束した場合には中止することとした。なお、すべての試験において、経口抗ヒスタミン薬の併用は試験期間を通じて許容することとした。

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した第Ⅲ相試験（B7451013 試験、B7451029 試験、B7451036 試験）の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の 12 歳以上の小児及び成人の AD 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない、又は全身療法を要する AD 患者を対象に、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討した B7451012 試験及び B7451013 試験において、co-primary endpoint である投与 12 週時の IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率について、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 100 mg 及び 200 mg の優越性が検証された（表 45 及び表 48）。主要評価項目である IGA (0/1)達成率及び EASI-75 達成率の推移は表 61 のとおりであり、100 mg 群及び 200 mg 群はいずれも投与期間を通じて一貫してプラセボを上回る傾向が認められ、青少年集団についても全体集団と同様の傾向が認められた。その他の有効性の副次評価項目（EASI-90 達成率、そう痒 NRS $\geq$ 4 改善達成率等）についても同様の傾向が認められ、その傾向は投与期間を通じて維持された。

B7451013 試験の日本人部分集団の成績は表 61 のとおりであった。日本人部分集団では投与 4 及び 12 週時における IGA (0/1)達成率が本剤群と比較してプラセボ群で高い傾向が認められた点（日本人被験者の検討例数、特にプラセボ群の例数が限られていることによるものと考えられる）を除き、全体集団と同様に、本剤群で概ねプラセボを上回る改善傾向が示された。B7451013 試験における日本人青少年集団については、2 例（プラセボ 0 例）と検討例数が非常に限られており、評価は困難であるが、明らかに

有効性を否定する結果は得られていない³⁸⁾。

表 61 第Ⅲ相単剤投与試験（B7451012 試験及び B7451013 試験）における主要評価項目の成績（FAS、NRI^{a)}）

評価項目	週数	B7451012 試験（全体集団）			B7451013 試験（全体集団）			B7451013 試験（日本人部分集団）		
		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
IGA(0/1) 達成率	2 週	3.9 (6/155)	9.7 (15/154)	0 (0/77)	5.1 (8/157)	14.5 (22/152)	0 (0/76)	0 (0/15)	9.1 (2/22)	0 (0/7)
	4 週	10.5 (16/152)	27.0 (41/152)	5.3 (4/76)	14.2 (22/155)	33.3 (51/153)	1.3 (1/77)	0 (0/14)	13.6 (3/22)	14.3 (1/7)
	8 週	20.3 (31/153)	35.7 (55/154)	6.7 (5/75)	22.3 (35/157)	37.7 (58/154)	10.3 (8/78)	13.3 (2/15)	18.2 (4/22)	14.3 (1/7)
	12 週 (※)	23.7 (37/156)	43.8 (67/153)	7.9 (6/76)	28.4 (44/155)	38.1 (59/155)	9.1 (7/77)	13.3 (2/15)	9.1 (2/22)	14.3 (1/7)
	24 週 ^{b)}	30.3 (50/165)	45.2 (61/135)	—	35.8 (62/173)	52.4 (66/126)	—	42.9 (6/14)	47.1 (8/17)	—
	48 週 ^{b)}	26.7 (44/165)	38.6 (54/140)	—	27.6 (43/156)	39.3 (48/122)	—	42.9 (6/14)	58.8 (10/17)	—
EASI-75 達成率	2 週	10.3 (16/155)	24.0 (37/154)	3.9 (3/77)	10.2 (16/157)	24.3 (37/152)	1.3 (1/76)	13.3 (2/15)	13.6 (3/22)	0 (0/7)
	4 週	27.6 (42/152)	47.4 (72/152)	14.5 (11/76)	26.5 (41/155)	51.0 (78/153)	6.5 (5/77)	21.4 (3/14)	27.3 (6/22)	0 (0/7)
	8 週	38.3 (59/154)	57.8 (89/154)	13.3 (10/75)	43.3 (68/157)	60.4 (93/154)	12.8 (10/78)	26.7 (4/15)	45.5 (10/22)	0 (0/7)
	12 週 (※)	39.7 (62/156)	62.7 (96/153)	11.8 (9/76)	44.5 (69/155)	61.0 (94/154)	10.4 (8/77)	26.7 (4/15)	45.5 (10/22)	0 (0/7)
	24 週 ^{b)}	53.9 (89/165)	72.8 (99/136)	—	62.6 (109/174)	73.6 (92/125)	—	57.1 (8/14)	76.5 (13/17)	—
	48 週 ^{b)}	44.0 (73/166)	57.9 (81/140)	—	50.3 (79/157)	63.4 (78/123)	—	57.1 (8/14)	82.4 (14/17)	—
評価項目	週数	B7451012 試験（青少年集団）			B7451013 試験（青少年集団）			B7451013 試験（青少年日本人部分集団）		
		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
IGA(0/1) 達成率	2 週	2.9 (1/34)	6.1 (2/33)	0 (0/17)	0 (0/17)	13.3 (2/15)	0 (0/8)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	4 週	11.8 (4/34)	18.2 (6/33)	6.3 (1/16)	13.3 (2/15)	20.0 (3/15)	0 (0/8)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	8 週	24.2 (8/33)	27.3 (9/33)	6.7 (1/15)	5.9 (1/17)	33.3 (5/15)	12.5 (1/8)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	12 週	26.5 (9/34)	27.3 (9/33)	12.5 (2/16)	12.5 (2/16)	40.0 (6/15)	0 (0/7)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	24 週 ^{b)}	26.5 (9/34)	40.6 (13/32)	—	47.6 (10/21)	57.1 (8/14)	—	0 (0/1)	100.0 (1/1)	—
	48 週 ^{b)}	14.3 (5/35)	30.3 (10/33)	—	30.0 (6/20)	28.6 (4/14)	—	0 (0/1)	0 (0/1)	—
EASI-75 達成率	2 週	11.8 (4/34)	24.2 (8/33)	0 (0/17)	5.9 (1/17)	6.7 (1/15)	0 (0/8)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	4 週	35.3 (12/34)	39.4 (13/33)	6.3 (1/16)	26.7 (4/15)	46.7 (7/15)	0 (0/8)	100.0 (1/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	8 週	50.0 (17/34)	54.5 (18/33)	6.7 (1/15)	35.3 (6/17)	60.0 (9/15)	12.5 (1/8)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	12 週	44.1 (15/34)	54.5 (18/33)	12.5 (2/16)	43.8 (7/16)	60.0 (9/15)	0 (0/7)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/0)
	24 週 ^{b)}	58.8 (20/34)	72.7 (24/33)	—	66.7 (14/21)	78.6 (11/14)	—	0 (0/1)	100.0 (1/1)	—
	48 週 ^{b)}	31.4 (11/35)	51.5 (17/33)	—	42.9 (9/21)	64.3 (9/14)	—	0 (0/1)	100.0 (1/1)	—

% (例数)、※：B7451012 及び B7451013 試験の主要評価項目、—：データなし

a) 試験を中止していないものの、評価時点の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている。

b) 先行試験から B7451015 試験に移行した被験者の成績（全体集団：2020 年 4 月 22 日データカットオフ、日本人集団：2020 年 12 月 18 日データカットオフ）。なお、B7451015 試験では外用薬の使用が可能であった。

TCS 若しくは TCI 等の外用剤治療で効果不十分、又は全身療法を要する AD 患者を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討した B7451029 試験（成人患者）及び B7451036 試験（青少年患者）

³⁸⁾ 症例 █████ (本剤 200 mg 群) は、12 週時の IGA(0/1) 及び EASI 75 は非達成だったが、12 週時の IGA スコア及び EASI スコアの減少傾向が示されている。症例 █████ (本剤 100 mg 群) は、8 週時まで EASI の改善が認められたものの 12 週時の IGA スコア及び EASI スコアはベースライン時からの悪化が認められ、8 週から 12 週の間に感冒を発現したことにより AD の経過に影響を及ぼした可能性があると考えられている。

では、co-primary endpoint である投与 12 週時の IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率について、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 100mg 及び 200 mg の優越性が検証された（表 52 及び表 56）。各試験の主な有効性評価項目の推移は表 62 及び表 63 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が示され、その有効性は投与期間を通じて概ね維持された。またいずれの評価項目についても、投与期間を通じて 100 mg 群と比較し 200 mg 群の有効性が概して高い傾向が認められた。

表 62 成人 AD 対象の TCS 併用試験（B7451029 試験）における主な有効性評価項目の成績（FAS、NRI^{a)}）

評価項目	週数	全体集団				日本人部分集団			
		100 mg 群	200 mg 群	デュピクセント群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	デュピクセント群	プラセボ群
IGA(0/1) 達成率	2 週	15.2 (35/230)	18.4 (41/223)	4.7 (11/236)	6.3 (8/128)	15.8 (3/19)	32.0 (8/25)	4.8 (1/21)	9.1 (1/11)
	4 週	25.2 (59/234)	31.4 (70/223)	18.9 (45/238)	6.2 (8/129)	31.6 (6/19)	28.0 (7/25)	28.6 (6/21)	9.1 (1/11)
	8 週	35.8 (83/232)	50.7 (114/225)	28.5 (68/239)	10.1 (13/129)	31.6 (6/19)	44.0 (11/25)	38.1 (8/21)	18.2 (2/11)
	12 週(※)	36.6 (86/235)	48.4 (106/219)	36.5 (88/241)	14.0 (18/129)	42.1 (8/19)	48.0 (12/25)	47.6 (10/21)	18.2 (2/11)
	16 週	34.8 (80/230)	47.5 (105/221)	38.8 (90/232)	12.9 (16/124)	47.4 (9/19)	41.7 (10/24)	47.6 (10/21)	9.1 (1/11)
	24 週 ^{b)}	44.8 (90/201)	51.0 (102/200)	—	—	36.8 (7/19)	43.5 (10/23)	—	—
	36 週 ^{b)}	43.5 (77/177)	47.1 (89/189)	—	—	52.6 (10/19)	47.8 (11/23)	—	—
	48 週 ^{b)}	38.8 (26/67)	41.1 (29/70)	—	—	31.6 (6/19)	43.5 (10/23)	—	—
EASI-75 達成率	2 週	25.4 (58/228)	30.0 (67/223)	14.0 (33/235)	10.9 (14/128)	33.3 (6/18)	48.0 (12/25)	9.5 (2/21)	18.2 (2/11)
	4 週	44.6 (104/233)	57.4 (128/223)	38.2 (91/238)	15.6 (20/128)	57.9 (11/19)	76.0 (19/25)	38.1 (8/21)	9.1 (1/11)
	8 週	55.6 (129/232)	67.9 (152/224)	52.7 (126/239)	18.6 (24/129)	63.2 (12/19)	72.0 (18/25)	61.9 (13/21)	18.2 (2/11)
	12 週(※)	58.7 (138/235)	70.3 (154/219)	58.1 (140/241)	27.1 (35/129)	63.2 (12/19)	68.0 (17/25)	66.7 (14/21)	27.3 (3/11)
	16 週	60.3 (138/229)	71.0 (157/221)	65.5 (152/232)	30.6 (38/124)	47.4 (9/19)	62.5 (15/24)	57.1 (12/21)	18.2 (2/11)
	24 週 ^{b)}	75.1 (151/201)	82.6 (166/201)	—	—	73.7 (14/19)	87.0 (20/23)	—	—
	36 週 ^{b)}	71.8 (127/177)	73.0 (138/189)	—	—	68.4 (13/19)	87.0 (20/23)	—	—
	48 週 ^{b)}	61.2 (41/67)	66.2 (47/71)	—	—	52.6 (10/19)	82.6 (19/23)	—	—
EASI-90 達成率	2 週	8.3 (19/228)	11.2 (25/223)	2.6 (6/235)	2.3 (3/128)	11.1 (2/18)	16.0 (4/25)	0 (0/21)	0 (0/11)
	4 週	20.2 (47/233)	32.3 (72/223)	12.2 (29/238)	6.3 (8/128)	21.1 (4/19)	40.0 (10/25)	0 (0/21)	9.1 (1/11)
	8 週	30.6 (71/232)	47.3 (106/224)	24.3 (58/239)	7.8 (10/129)	21.1 (4/19)	52.0 (13/25)	28.6 (6/21)	9.1 (1/11)
	12 週	36.6 (86/235)	46.1 (101/219)	34.9 (84/241)	10.1 (13/129)	42.1 (8/19)	48.0 (12/25)	47.6 (10/21)	9.1 (1/11)
	16 週	38.0 (87/229)	48.9 (108/221)	38.8 (90/232)	11.3 (14/124)	42.1 (8/19)	45.8 (11/24)	42.9 (9/21)	9.1 (1/11)
	24 週 ^{b)}	45.3 (91/201)	54.2 (109/201)	—	—	31.6 (6/19)	78.3 (18/23)	—	—
	36 週 ^{b)}	46.9 (83/177)	53.4 (101/189)	—	—	47.4 (9/19)	69.6 (16/23)	—	—
	48 週 ^{b)}	40.3 (27/67)	49.3 (35/71)	—	—	36.8 (7/19)	52.2 (12/23)	—	—
EASI-100 達成率	2 週	1.3 (3/228)	4.5 (10/223)	0.4 (1/235)	0 (0/128)	5.6 (1/18)	4.0 (1/25)	0 (0/21)	0 (0/11)
	4 週	2.6 (6/233)	7.2 (16/223)	2.5 (6/238)	0 (0/128)	0 (0/19)	4.0 (1/25)	0 (0/21)	0 (0/11)
	8 週	6.0 (14/232)	11.6 (26/224)	2.1 (5/239)	0 (0/129)	0 (0/19)	8.0 (2/25)	0 (0/21)	0 (0/11)
	12 週	8.1 (19/235)	12.3 (27/219)	6.6 (16/241)	1.6 (2/129)	0 (0/19)	8.0 (2/25)	4.8 (1/21)	9.1 (1/11)
	16 週	12.7 (29/229)	13.6 (30/221)	5.2 (12/232)	4.0 (5/124)	5.3 (1/19)	4.2 (1/24)	9.5 (2/21)	9.1 (1/11)
	24 週 ^{b)}	13.9 (28/201)	14.9 (30/201)	—	—	0 (0/19)	13.0 (3/23)	—	—
	36 週 ^{b)}	11.3 (20/177)	18.5 (35/189)	—	—	5.3 (1/19)	13.0 (3/23)	—	—
	48 週 ^{b)}	9.0 (6/67)	15.5 (11/71)	—	—	0 (0/19)	8.7 (2/23)	—	—
そう痒 NRS $\geq$ 4 改善 達成率 ^{c)}	2 週	30.4 (63/207)	49.0 (102/208)	26.5 (56/211)	11.1 (13/117)	42.1 (8/19)	50.0 (12/24)	38.1 (8/21)	10.0 (1/10)
	4 週	44.6 (100/224)	59.3 (127/214)	45.3 (105/232)	20.2 (25/124)	52.6 (10/19)	60.0 (15/25)	47.6 (10/21)	36.4 (4/11)
	8 週	47.5 (105/221)	64.0 (137/214)	50.7 (116/229)	27.0 (33/122)	57.9 (11/19)	64.0 (16/25)	66.7 (14/21)	36.4 (4/11)
	12 週	47.5 (105/221)	63.1 (137/217)	54.5 (122/224)	28.9 (35/121)	52.6 (10/19)	60.0 (15/25)	61.9 (13/21)	27.3 (3/11)
	16 週	47.0 (79/168)	62.8 (108/172)	57.1 (108/189)	28.7 (27/94)	61.1 (11/18)	54.5 (12/22)	70.0 (14/20)	36.4 (4/11)
	24 週 ^{b)}	61.0 (122/200)	70.8 (143/202)	—	—	57.9 (11/19)	73.9 (17/23)	—	—
	36 週 ^{b)}	54.5 (97/178)	65.8 (125/190)	—	—	57.9 (11/19)	73.9 (17/23)	—	—
	48 週 ^{b)}	40.9 (27/66)	59.7 (43/72)	—	—	47.4 (9/19)	69.6 (16/23)	—	—

%（例数）、※：B7451029 試験の主要評価項目、—：データなし

a) 試験を中止していないものの、評価時点の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている。

b) 先行試験から B7451015 試験に移行した被験者の成績（全体集団：2020 年 4 月 22 日データカットオフ、日本人集団：2020 年 12 月 18 日データカットオフ）。B7451015 試験では外用薬の使用が可能であった。

c) そう痒 NRS スコアのベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

表 63 青少年 AD 患者対象の TCS 併用投与試験 (B7451036 試験) における主な有効性評価項目の成績 (FAS, NRI^{a)})

評価項目	週数	青少年全体集団			青少年日本人部分集団		
		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
IGA(0/1) 達成率	2 週	6.5 (6/92)	12.8 (12/94)	1.1 (1/91)	22.2 (2/9)	22.2 (2/9)	0 (0/8)
	4 週	19.6 (18/92)	38.3 (36/94)	3.1 (3/96)	33.3 (3/9)	33.3 (3/9)	12.5 (1/8)
	8 週	30.8 (28/91)	48.9 (45/92)	16.0 (15/94)	22.2 (2/9)	33.3 (3/9)	25.0 (2/8)
	12 週(※)	41.6 (37/89)	46.2 (43/93)	24.5 (23/94)	55.6 (5/9)	33.3 (3/9)	62.5 (5/8)
	24 週 ^{b)}	50.8 (61/120)	52.7 (59/112)	—	77.8 (7/9)	50.0 (5/10)	—
	36 週 ^{b)}	50.0 (58/116)	59.1 (68/115)	—	44.4 (4/9)	50.0 (5/10)	—
EASI-75 達成率	2 週	19.6 (18/92)	25.5 (24/94)	4.4 (4/91)	55.6 (5/9)	22.2 (2/9)	12.5 (1/8)
	4 週	41.3 (38/92)	63.8 (60/94)	14.6 (14/96)	66.7 (6/9)	55.6 (5/9)	12.5 (1/8)
	8 週	60.4 (55/91)	68.5 (63/92)	33.3 (31/93)	55.6 (5/9)	88.9 (8/9)	50.0 (4/8)
	12 週(※)	68.5 (61/89)	72.0 (67/93)	41.5 (39/94)	77.8 (7/9)	100.0 (9/9)	75.0 (6/8)
	24 週 ^{b)}	75.8 (91/120)	78.6 (88/112)	—	88.9 (8/9)	70.0 (7/10)	—
	36 週 ^{b)}	69.0 (80/116)	76.7 (89/116)	—	66.7 (6/9)	70.0 (7/10)	—
EASI-90 達成率	2 週	8.7 (8/92)	10.6 (10/94)	0 (0/91)	44.4 (4/9)	22.2 (2/9)	0 (0/8)
	4 週	17.4 (16/92)	30.9 (29/94)	2.1 (2/96)	33.3 (3/9)	33.3 (3/9)	0 (0/8)
	8 週	29.7 (27/91)	40.2 (37/92)	14.0 (13/93)	44.4 (4/9)	44.4 (4/9)	12.5 (1/8)
	12 週	41.6 (37/89)	49.5 (46/93)	18.1 (17/94)	66.7 (6/9)	44.4 (4/9)	25.0 (2/8)
	24 週 ^{b)}	52.5 (63/120)	59.8 (67/112)	—	66.7 (6/9)	50.0 (5/10)	—
	36 週 ^{b)}	53.4 (62/116)	62.1 (72/116)	—	55.6 (5/9)	70.0 (7/10)	—
EASI-100 達成率	2 週	1.1 (1/92)	0 (0/94)	0 (0/91)	11.1 (1/9)	0 (0/9)	0 (0/8)
	4 週	2.2 (2/92)	5.3 (5/94)	0 (0/96)	11.1 (1/9)	11.1 (1/9)	0 (0/8)
	8 週	3.3 (3/91)	9.8 (9/92)	0 (0/93)	0 (0/9)	11.1 (1/9)	0 (0/8)
	12 週	2.2 (2/89)	8.6 (8/93)	2.1 (2/94)	0 (0/9)	11.1 (1/9)	0 (0/8)
	24 週 ^{b)}	10.0 (12/120)	17.9 (20/112)	—	11.1 (1/9)	10.0 (1/10)	—
	36 週 ^{b)}	7.8 (9/116)	19.0 (22/116)	—	0 (0/9)	10.0 (1/10)	—
そう痒 NRS ≥ 4 改善 達成率 ^{c)}	2 週	27.2 (25/92)	38.6 (34/88)	12.6 (12/95)	44.4 (4/9)	33.3 (3/9)	12.5 (1/8)
	4 週	31.5 (28/89)	50.0 (42/84)	20.7 (19/92)	55.6 (5/9)	55.6 (5/9)	25.0 (2/8)
	8 週	41.4 (36/87)	56.5 (48/85)	31.5 (29/92)	62.5 (5/8)	55.6 (5/9)	50.0 (4/8)
	12 週	52.6 (40/76)	55.4 (41/74)	29.8 (25/84)	75.0 (6/8)	44.4 (4/9)	50.0 (4/8)
	24 週 ^{b)}	55.5 (66/119)	56.4 (62/110)	—	66.7 (6/9)	40.0 (4/10)	—
	36 週 ^{b)}	53.9 (62/115)	61.1 (69/113)	—	77.8 (7/9)	50.0 (5/10)	—
	48 週 ^{b)}	56.7 (55/97)	55.2 (48/87)	—	77.8 (7/9)	22.2 (2/9)	—

% (例数)、※：B7451036 試験の主要評価項目、—：データなし

a) 試験を中止していないものの、評価時点の値が観察できなかった被験者が FAS から除外されている。

b) 先行試験から B7451015 試験に移行した被験者の成績 (全体集団：2020 年 12 月 4 日データカットオフ、日本人集団：2020 年 12 月 18 日データカットオフ)。B7451015 試験では外用薬の使用が可能であった。

c) そう痒 NRS スコアのベースライン時から 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

日本人部分集団の成績について、B7451029 試験では、co-primary endpoint について全体集団と同様の傾向が認められ (表 52)、その他の主な有効性評価項目の推移 (表 62) においても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向と投与期間を通じた有効性が示唆された。

B7451036 試験における日本人部分集団では、co-primary endpoint について投与 12 週後における IGA (0/1) 達成率が本剤群と比較してプラセボ群で高い傾向が認められたが、EASI 75 達成率は全体集団と同様の傾向が認められた (表 56)。また、その他の主な有効性評価項目の推移においても、本剤群で概ねプラセボ群を上回る改善傾向と投与期間を通じた有効性が示された (表 63)。投与 12 週時の IGA (0/1) 達成率については、日本人部分集団の被験者数が限られていることに加え、ベースライン時の中等症患者 (IGA スコア 3) の割合が全体集団に比べて日本人部分集団で高く (表 64)、部分集団解析において、重症患者 (IGA スコア 4) と比較して中等症患者 (IGA スコア 3) でプラセボ群を含む各群の IGA (0/1)

達成率が高い傾向が認められたことから³⁹⁾、プラセボ群で高い IGA (0/1) 達成率が得られた可能性が考えられる。

表 64 B7451036 試験における被験者の背景

	全体集団			日本人部分集団		
	100 mg 群 (95 例)	200 mg 群 (94 例)	プラセボ群 (96 例)	100 mg 群 (9 例)	200 mg 群 (9 例)	プラセボ群 (8 例)
ベースライン時の疾患活動性						
IGA スコア 3 の割合	60.0 (57/95)	64.9 (61/94)	59.4 (57/96)	66.7 (6/9)	88.9 (8/9)	87.5 (7/8)
IGA スコア 4 の割合	40.0 (38/95)	35.1 (33/94)	40.6 (39/96)	33.3 (3/9)	11.1 (1/9)	12.5 (1/8)

% (例数)

以上より、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性は、青少年集団も含め示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相単剤投与試験（B7451012 試験及び B7451013 試験）及び第Ⅲ相 TCS 併用試験（B7451029 試験及び B7451036 試験）において、co-primary endpoint である投与 12 週後における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率について、本剤 100 mg 及び 200 mg のプラセボに対する優越性が検証された。またその他の有効性評価項目についても本剤群でプラセボを上回る成績が得られており、また投与期間を通じて有効性が維持される傾向が示されたことから、AD に対する本剤の有効性は示されていると考える。B7451013 試験及び B7451036 試験の評価項目の一部で、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められたものの、日本人部分集団の被験者数が限られていたこと等が原因とする申請者の考えについて一定の理解は可能であり、日本人部分集団においても EASI-75 達成率等の複数の評価項目及び評価時点で、本剤群でプラセボを上回る傾向が認められていることを踏まえると、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性を否定する結果ではないと考える。また、B7451029 試験では、全体集団と日本人部分集団で同様の傾向が認められていることを踏まえると、日本人 AD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

なお、第Ⅱb 相試験（B7451006 試験）、第Ⅲ相単剤投与試験（B7451012 試験及び B7451013 試験）及び第Ⅲ相 TCS 併用試験（B7451029 試験及び B7451036 試験）において、試験を中止していないものの、各評価時点において値が観察できなかった被験者は FAS から除外されていた。また第Ⅱb 相試験（B7451006 試験）では、治験実施計画書からの重大な逸脱のため、1 施設の全被験者が FAS から除外されていた。これらの除外規定が治験実施計画書又は統計解析計画書に明記されていなかったことは、適切ではなかったと考える。しかしながら、当該 FAS 除外例を FAS にノンレスポnderとして含めた結果を確認したところ、除外の有無で結果に大きな差異は認められなかったことから、申請者の提示する結果に基づき有効性を評価することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、AD 患者における本剤の安全性について、表 65 に示す国内外の臨床試験併合集団の成績に

³⁹⁾ 中等症患者（IGA スコア 3）におけるプラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群の投与 12 週時の IGA (0/1) 達成率はそれぞれ 32.7%（18/55 例）、48.1%（26/54 例）及び 50.8%（31/61 例）、重症患者（IGA スコア 4）におけるプラセボ群、100 mg 群及び 200 mg 群の投与 12 週時の IGA (0/1) 達成率はそれぞれ 12.8%（5/39 例）、31.4%（11/35 例）及び 37.5%（12/32 例）であった。

に基づき、以下のように説明している。

表 65 安全性の検討に用いられた併合集団の定義

併合集団の名称	対象試験（データカットオフ日）
主要併合データ （プラセボ対照試験）	B7451006 試験、B7451012 試験、B7451013 試験、B7451029 試験及び B7451036 試験
全曝露併合データ	B7451006 試験、B7451012 試験、B7451013 試験、B7451029 試験、B7451036 試験、B7451014 試験（非盲検期）及び B7451015 試験（2020 年 7 月 24 日データカットオフ）
青少年主要併合データ （プラセボ対照試験）	B7451012 試験及び B7451013 試験及び B7451036 試験の青少年被験者データ
青少年全曝露併合データ	B7451012 試験、B7451013 試験、B7451036 試験、B7451014 試験（非盲検期）及び B7451015 試験の青少年被験者データ（2020 年 7 月 24 日及び 2020 年 12 月 4 日データカットオフ）

7.R.3.1 安全性の概要

AD 患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要は表 66 のとおりであった。主要併合データにおいて、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象及び副作用の発現率が高く、また、100 mg 群と比較して 200 mg 群で高い傾向が示唆された。全曝露併合データにおいて、有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現について、用量間で明らかな差は認められなかったものの、副作用の発現率は 100 mg 群と比較して 200 mg 群で高い傾向が示唆された。

日本人部分集団では、全体集団と比較して有害事象の発現率がわずかに高い傾向が認められたことを除き、全体集団の安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められなかった。

表 66 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	AD 患者					
	主要併合データ（プラセボ対照試験）			全曝露併合データ		
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 投与例	200 mg 投与例	本剤投与例 ^{a)}
全体集団						
例数	703	684	438	1,023	2,105	3,128
総曝露期間	170.8	168.5	100.3	849.9	1,238.9	2,088.8
全有害事象	425 (60.5) 248.9	462 (67.5) 274.1	238 (54.3) 237.3	747 (73.0) 87.9	1,547 (73.5) 124.9	2,294 (73.3) 109.8
重篤な有害事象	19 (2.7) 11.1	12 (1.8) 7.1	13 (3.0) 13.0	57 (5.6) 6.7	88 (4.2) 7.1	145 (4.6) 6.9
中止に至った有害事象	34 (4.8) 19.9	34 (5.0) 20.2	33 (7.5) 32.9	93 (9.1) 10.9	177 (8.4) 14.3	270 (8.6) 12.9
副作用	162 (23.0) 94.9	232 (33.9) 137.7	79 (18.0) 78.8	307 (30.0) 36.1	924 (43.9) 74.6	1,231 (39.4) 58.9
死亡	1 (0.1) 0.6	0	0	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.2	3 (0.1) 0.1
日本人部分集団						
例数	43	56	26	62	73	135
総曝露期間	11.1	13.8	6.2	55.4	63.5	119.0
全有害事象	28 (65.1) 252.4	38 (67.9) 274.7	10 (38.5) 161.9	54 (87.1) 97.4	62 (84.9) 97.6	116 (85.9) 97.5
重篤な有害事象	0	0	0	2 (3.2) 3.6	0	2 (1.5) 1.7
中止に至った有害事象	0	4 (7.1) 28.9	1 (3.8) 16.2	2 (3.2) 3.6	5 (6.8) 7.9	7 (5.2) 5.9
副作用	7 (16.3) 63.1	16 (28.6) 115.7	1 (3.8) 16.2	13 (21.0) 23.5	26 (35.6) 40.9	39 (28.9) 32.8
死亡	0	0	0	0	0	0

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

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 有害事象の概略の総曝露期間は投与期間の総和として算出。

全曝露併合データにおける、主な有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現状況は、それぞれ表 67、表 68 及び表 69 のとおりであった。死亡は、100 mg 投与例 1 例（突然死）、200 mg 投与

例 3 例（COVID-19 感染、胃腺癌⁴⁰⁾、心不全、各 1 例）に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

表 67 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（全曝露併合データ）

	全体集団		日本人部分集団	
	100 mg 群 (1,023 例)	200 mg 群 (2,105 例)	100 mg 群 (62 例)	200 mg 群 (73 例)
上咽頭炎	161 (15.7)	223 (10.6)	16 (25.8)	16 (21.9)
アトピー性皮膚炎	150 (14.7)	189 (9.0)	7 (11.3)	8 (11.0)
上気道感染	90 (8.8)	173 (8.2)	0	0
頭痛	62 (6.1)	197 (9.4)	2 (3.2)	6 (8.2)
悪心	61 (6.0)	333 (15.8)	5 (8.1)	13 (17.8)
ざ瘡	41 (4.0)	146 (6.9)	10 (16.1)	18 (24.7)
単純ヘルペス	25 (2.4)	64 (3.0)	4 (6.5)	5 (6.8)
毛包炎	27 (2.6)	59 (2.8)	4 (6.5)	5 (6.8)
インフルエンザ	27 (2.6)	52 (2.5)	3 (4.8)	4 (5.5)
带状疱疹	16 (1.6)	52 (2.5)	2 (3.2)	4 (5.5)
胃腸炎	18 (1.8)	37 (1.8)	1 (1.6)	4 (5.5)

例数 (%)

表 68 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（全曝露併合データ）

事象名	100 mg 投与例 (1,023 例)	200 mg 投与例 (2,105 例)
アトピー性皮膚炎	7 (0.7)	7 (0.3)
ヘルペス性状湿疹	4 (0.4)	1 (<0.1)
喘息	3 (0.3)	5 (0.2)
肺炎	2 (0.2)	2 (0.1)
椎間板突出	2 (0.2)	2 (0.1)
薬物性肝障害	2 (0.2)	1 (<0.1)
アナフィラキシー反応	2 (0.2)	0
足関節部骨折	2 (0.2)	0
単純ヘルペス	1 (0.1)	2 (0.1)
带状疱疹	0	6 (0.3)
蜂巣炎	0	3 (0.1)
肺塞栓症	0	3 (0.1)
小球性貧血	0	2 (0.1)
血小板減少症	0	2 (0.1)
心筋梗塞	0	2 (0.1)
胸痛	0	2 (0.1)
筋炎	0	2 (0.1)
卵巣新生物	0	2 (0.1)
自殺念慮	0	2 (0.1)

例数 (%)

⁴⁰⁾ 治験中止から 8 カ月後に報告された胃腺癌については、有害事象の収集の定義に合致しないため、発現率の集計には含まれていない。

表 69 いずれかの群で 3 例以上に認められた中止に至った有害事象（全曝露併合データ）

事象名	100 mg 投与例（1,023 例）	200 mg 投与例（2,105 例）
アトピー性皮膚炎	25 (2.4)	36 (1.7)
湿疹	4 (0.4)	2 (0.1)
ヘルペス性状湿疹	4 (0.4)	1 (<0.1)
悪心	3 (0.3)	14 (0.7)
妊娠	3 (0.3)	2 (0.1)
上腹部痛	3 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	0	6 (0.3)
带状疱疹	1 (0.1)	5 (0.2)
疲労	1 (0.1)	4 (0.2)
眼部単純ヘルペス	1 (0.1)	4 (0.2)
ALT 増加	0	4 (0.2)
AST 増加	0	4 (0.2)
血小板減少症	0	4 (0.2)
浮動性めまい	2 (0.2)	3 (0.1)
単純ヘルペス	2 (0.2)	3 (0.1)

例数（％）

また、全曝露併合データを用いた患者背景及び併用薬別の部分集団解析⁴¹⁾の結果、年齢以外の因子については部分集団間で明らかな差は認められなかった。65 歳以上の高齢被験者における有害事象及び副作用の発現率は、他の年齢集団（18 歳未満又は 18 歳以上 65 歳未満の被験者）と同様であったものの、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は、他の年齢集団（18 歳未満又は 18 歳以上 65 歳未満の被験者）と比較して高い傾向が認められた（表 70）。

表 70 年齢別の本剤の安全性の概要（全曝露併合データ）

	18 歳未満			18 歳以上 65 歳未満			65 歳以上		
	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}
例数	201	434	635	771	1,577	2,348	51	94	145
総曝露期間	156.3	269.6	425.9	651.3	916.7	1,568.0	42.3	52.6	94.9
全有害事象	144 (71.6) 92.1	331 (76.3) 122.8	475 (74.8) 111.5	572 (74.2) 87.8	1,150 (72.9) 125.4	1,722 (73.3) 109.8	31 (60.8) 73.2	66 (70.2) 125.5	97 (66.9) 102.2
重篤な有害事象	8 (4.0) 5.1	17 (3.9) 6.3	25 (3.9) 5.9	42 (5.4) 6.4	59 (3.7) 6.4	101 (4.3) 6.4	7 (13.7) 16.5	12 (12.8) 22.8	19 (13.1) 20.0
中止に至った有害事象	13 (6.5) 8.3	24 (5.5) 8.9	37 (5.8) 8.7	71 (9.2) 10.9	134 (8.5) 14.6	205 (8.7) 13.1	9 (17.6) 21.3	19 (20.2) 36.1	28 (19.3) 29.5
副作用	62 (30.8) 39.7	199 (45.9) 73.8	261 (41.1) 61.3	237 (30.7) 36.4	684 (43.4) 74.6	921 (39.2) 58.7	8 (15.7) 18.9	41 (43.6) 78.0	49 (33.8) 51.6
死亡	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	1 (2.0) 2.4	1 (1.1) 1.9	2 (1.4) 2.1

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

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 有害事象の概略の総曝露期間は投与期間の総和として算出。

7.R.3.2 本剤投与に関連する可能性のある有害事象

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用及び既承認の JAK 阻害薬で報告されている安全性プロファイル等を踏まえ、本剤投与に関連する可能性のある有害事象について、重点的に検討を行った。

申請者は、以下のように説明している。

主要併合データ（プラセボ対照試験）及び全曝露併合データにおける本剤投与に関連する可能性のあ

⁴¹⁾ 内因性要因（年齢〔12～18 歳未満、18～65 歳未満、65 歳以上〕、性別、人種〔白人、黒人、アジア人、その他〕、ベースライン時の疾患重症度〔IGA スコア 3：中等症、IGA スコア 4：重症〕、EASI〔25 未満、25 以上〕、BMI〔25 kg/m² 未満、25～30 kg/m² 未満、30 kg/m² 以上〕、体重〔100 kg 以下、100 kg 超〕、合併症の有無及び合併症別〔喘息、アレルギー性鼻炎、食事アレルギー〕）及び外因性要因（外用剤の使用歴、全身治療薬の使用歴、生物学的製剤の使用歴及び地理的地域〔米国、カナダ、オーストラリア、西欧、東欧／ロシア、アジア〕）について検討された。

る有害事象の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであった。

帯状疱疹、単純ヘルペス、ざ瘡関連事象、脂質異常症、貧血、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、CK 上昇、肝障害の発現率は、プラセボ群と比較して高く、用量依存性が認められた。また、悪性腫瘍及びリンパ腫、消化管穿孔、間質性肺疾患、MACE 及びその他の心血管系イベント、VTE、汎血球減少については、発現率は低いものの、本剤投与群のみに発現が認められた。これらの事象は既承認の JAK 阻害薬投与時に報告されている事象であり、患者背景等が試験間で異なるため比較に限界はあるものの、AD に対して適応を有する既承認 JAK 阻害薬であるバリシチニブでの発現状況と比較して、明らかに異なる傾向は認められなかった（令和 2 年 11 月 25 日付け審査報告書「オルミエント錠 2 mg 他」）。

また、本剤に特徴的な事象として、胃腸障害（悪心、嘔吐、上腹部痛）、浮動性めまい、頭痛の発現率がプラセボ群と比較して高く、用量依存性が認められた。

全体集団と比較し日本人部分集団では、帯状疱疹、単純ヘルペス、皮膚感染症及びざ瘡関連事象の発現率が高い傾向が認められたが、その他の事象については全体集団と明らかな違いは認められなかった。

以上より、本剤の安全性プロファイルは、本剤に特徴的な事象である悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいを除き、既承認の JAK 阻害薬における安全性プロファイルと明らかな違いは認められていないことから、本剤に関する十分な知識と AD に対する薬物治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認 JAK 阻害薬と同様の注意喚起及び安全対策を講じることで、本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

表 71 本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

	主要併合データ（プラセボ対照試験）			全曝露併合データ		
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}
例数（総曝露期間）	703 (170.8)	684 (168.5)	438 (100.3)	1,023 (849.9)	2,105 (1,238.9)	3,128 (2,088.8)
注目すべき有害事象						
感染症	245 (34.9) 168.8	238 (34.8) 165.0	120 (27.4) 131.6	488 (47.7) 92.1	908 (43.1) 120.1	1,396 (44.6) 108.6
重篤な感染症	6 (0.9) 3.3	2 (0.3) 1.1	2 (0.5) 1.8	19 (1.9) 2.2	27 (1.3) 2.1	46 (1.5) 2.1
带状疱疹	4 (0.6) 2.2	8 (1.2) 4.5	0	18 (1.8) 2.1	54 (2.6) 4.3	72 (2.3) 3.4
単純ヘルペス ^{b)}	20 (2.8) 11.2	29 (4.2) 16.5	6 (1.4) 5.5	60 (5.9) 7.1	134 (6.4) 11.1	194 (6.2) 9.5
皮膚感染症 ^{c)}	37 (5.3) 21.0	35 (5.1) 20.1	16 (3.7) 14.8	96 (9.4) 11.8	199 (9.5) 16.8	295 (9.4) 14.8
ざ瘡関連事象	13 (1.8) 7.2	36 (5.3) 20.8	1 (0.2) 0.9	42 (4.1) 4.9	158 (7.5) 13.1	200 (6.4) 9.7
NMSC	0	1 (0.1) 0.6	0	3 (0.3) 0.3	4 (0.2) 0.3	7 (0.2) 0.3
悪性腫瘍（NMSC を除く）	0	0	0	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.2	3 (0.1) 0.1
リンパ腫	0	0	0	1 (0.1) 0.1	0	1 (<0.1) <0.1
胃腸障害	95 (13.5) 58.4	157 (23.0) 107.7	34 (7.8) 32.5	164 (16.0) 21.5	568 (27.0) 59.0	732 (23.4) 42.4
悪心	44 (6.3) 25.6	103 (15.1) 66.0	8 (1.8) 7.4	61 (6.0) 7.3	333 (15.8) 30.7	394 (12.6) 20.5
嘔吐	13 (1.8) 7.2	24 (3.5) 13.7	2 (0.5) 1.8	25 (2.4) 2.9	79 (3.8) 6.3	104 (3.3) 4.9
上腹部痛	4 (0.6) 2.2	15 (2.2) 8.5	0	11 (1.1) 1.3	59 (2.8) 4.7	70 (2.2) 3.3
消化管穿孔	1 (0.1) 0.6	0	0	2 (0.2) 0.2	1 (<0.1) 0.1	3 (0.1) 0.1
頭痛	40 (5.7) 23.1	54 (7.9) 32.2	19 (4.3) 17.7	62 (6.1) 7.5	197 (9.4) 16.7	259 (8.3) 12.9
浮動性めまい	11 (1.6) 6.1	23 (3.4) 13.2	4 (0.9) 3.7	18 (1.8) 2.1	64 (3.0) 5.1	82 (2.6) 3.9
間質性肺疾患	1 (0.1) 0.6	0	0	1 (0.1) 0.1	0	1 (<0.1) <0.1
脂質異常症	3 (0.4) 1.7	9 (1.3) 5.1	1 (0.2) 0.9	14 (1.4) 1.6	47 (2.2) 3.7	61 (2.0) 2.9
MACE	1 (0.1) 0.6	0	0	1 (0.1) 0.1	3 (0.1) 0.2	4 (0.1) 0.2
その他の 心血管系イベント	1 (0.1) 0.6	0	0	2 (0.2) 0.2	0	2 (0.1) 0.1
VTE	0	0	0	0	6 (0.3) 0.5	6 (0.2) 0.3
貧血	2 (0.3) 1.1	9 (1.3) 5.1	0	7 (0.7) 0.8	60 (2.9) 4.8	67 (2.1) 3.1
好中球減少	1 (0.1) 0.6	4 (0.6) 2.2	0	1 (0.1) 0.1	15 (0.7) 1.2	16 (0.5) 0.7
リンパ球減少	1 (0.1) 0.6	4 (0.6) 2.2	0	5 (0.5) 0.6	27 (1.3) 2.1	32 (1.0) 1.5
血小板減少	1 (0.1) 0.6	13 (1.9) 7.4	0	2 (0.2) 0.2	51 (2.4) 4.1	53 (1.7) 2.5
汎血球減少	1 (0.1) 0.6	0	0	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.2	3 (0.1) 0.1
CK 上昇	15 (2.1) 8.4	20 (2.9) 11.4	4 (0.9) 3.6	45 (4.4) 5.3	93 (4.4) 7.5	138 (4.4) 6.6
横紋筋融解症／ミオパチー	0	0	0	0	1 (<0.1) <0.1	1 (<0.1) <0.1
肝障害	7 (1.0) 3.9	7 (1.0) 3.9	3 (0.7) 2.7	24 (2.3) 2.8	57 (2.7) 4.5	81 (2.6) 3.8
腎障害	1 (0.1) 0.6	0	0	3 (0.3) 0.1	5 (0.2) 0.4	8 (0.3) 0.4
うつ病又は 自殺／自傷行為	2 (0.3) 1.1	4 (0.6) 2.2	1 (0.2) 0.9	13 (1.3) 1.5	28 (1.3) 2.2	41 (1.3) 1.9

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

併合解析において、日和見感染、活動性結核、潜在性結核、PCP 肺炎、ウイルス再活性化、B 型肝炎、C 型肝炎の発現は認められなかった。

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 口腔ヘルペス、カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペスを含む、c) 皮膚細菌感染症、皮膚真菌感染症、皮膚ウイルス感染症、d) 注目すべき有害事象の総曝露期間は、最初のイベント発現までの期間（イベントが発現しなかった症例はリスク期間）の総和として算出。

表 72 本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

	主要併合データ（プラセボ対照試験）			全曝露併合データ		
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}
例数（総曝露期間）	43 (11.1)	56 (13.8)	26 (6.2)	62 (55.4)	73 (63.5)	135 (119.0)
注目すべき有害事象						
感染症	19 (44.2) 205.9	16 (28.6) 134.0	6 (23.1) 106.3	41 (66.1) 128.8	35 (47.9) 89.2	76 (56.3) 106.9
重篤な感染症	0	0	0	2 (3.2) 3.6	0	2 (1.5) 1.7
帯状疱疹	0 0	2 (3.6) 13.9	0	2 (3.2) 3.6	4 (5.5) 6.4	6 (4.4) 5.1
単純ヘルペス ^{b)}	3 (7.0) 26.4	5 (8.9) 36.0	0	8 (12.9) 16.1	6 (8.2) 9.9	14 (10.4) 12.7
皮膚感染症 ^{c)}	6 (14.0) 55.2	8 (14.3) 59.6	2 (7.7) 31.8	12 (19.4) 24.2	11 (15.1) 19.8	23 (17.0) 21.9
さ瘡関連事象	3 (7.0) 26.7	10 (17.9) 78.4	0	10 (16.1) 19.3	18 (24.7) 33.6	28 (20.7) 26.6
NMSC	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍（NMSC を除く）	0	0	0	0	0	0
リンパ腫	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	8 (18.6) 81.9	13 (23.2) 108.9	0	10 (16.1) 20.4	16 (21.9) 29.4	26 (19.3) 25.2
悪心	5 (11.6) 48.2	11 (19.6) 91.4	0	5 (8.1) 9.4	13 (17.8) 23.0	18 (13.3) 16.4
嘔吐	1 (2.3) 8.8	0	0	1 (1.6) 1.8	0	1 (0.7) 0.8
上腹部痛	1 (2.3) 8.8	0	0	1 (1.6) 1.8	0	1 (0.7) 0.8
消化管穿孔	1 (2.3) 8.8	0	0	1 (1.6) 1.8	0	1 (0.7) 0.8
頭痛	0	6 (10.7) 45.0	1 (3.8) 15.5	2 (3.2) 3.7	6 (8.2) 9.7	8 (5.9) 6.9
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	1 (1.8) 6.9	0	2 (3.2) 3.6	2 (2.7) 3.1	4 (3.0) 3.3
MACE	0	0	0	0	0	0
その他の心血管系イベント	0	0	0	0	0	0
VTE	0	0	0	0	0	0
貧血	0	1 (1.8) 6.9	0	0	1 (1.4) 1.6	1 (0.7) 0.8
好中球減少	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少	0	0	0	0	0	0
血小板減少	0	0	0	0	0	0
汎血球減少	0	0	0	0	0	0
CK 上昇	0	1 (1.8) 6.9	0	0	3 (4.1) 4.7	3 (2.2) 2.5
横紋筋融解症／ミオパチー	0	0 0	0	0	0	0
肝障害	0	1 (1.8) 6.9	0	0	2 (2.7) 3.1	2 (1.5) 1.7
腎障害	0	0	0	0	0	0
うつ病又は自殺／自傷行為	0	0	0	0	0	0

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

併合解析において、日和見感染、活動性結核、潜在性結核、PCP 肺炎、ウイルス再活性化、B 型肝炎、C 型肝炎の発現は認められなかった。

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 口腔ヘルペス、カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペスを含む、c) 皮膚細菌感染症、皮膚真菌感染症、皮膚ウイルス感染症、d) 注目すべき有害事象の総曝露期間は、最初のイベント発現までの期間（イベントが発現しなかった症例はリスク期間）の総和として算出。

機構は、以下のように考える。

提出された本剤の臨床試験における安全性プロファイルは、本剤に特徴的な事象である悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいを除き、既承認の JAK 阻害薬における安全性プロファイルと明らかな違いは認められないことから、本剤に関する十分な知識と AD に対する薬物治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認 JAK 阻害薬と同様の注意喚起及び安全対策を講じる必要がある。

本剤に特徴的な事象（悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまい）や AD 患者に JAK 阻害薬を投与する際に懸念される皮膚感染症については、以下で重点的に検討を行う。

また、本剤は新有効成分含有医薬品としての承認申請であることに加え、審査中に、1 つ以上の心血管リスク因子を有する 50 歳以上の RA 患者を対象とした既承認 JAK 阻害薬であるトファシチニブの海外非盲検無作為化市販後安全性試験（A3921133 試験）に基づき、トファシチニブの MACE 及び悪性腫瘍の発現リスクに関する Drug Safety Communication が FDA より発出された⁴²⁾ことも考慮し、MACE、VTE 及び悪性腫瘍についても重点的に検討した。

① 皮膚感染症

申請者は皮膚感染症の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における皮膚感染症及び带状疱疹の発現状況は表 73 のとおりであり、皮膚細菌感染症及び皮膚真菌感染症の発現に投与群間で明らかな違いは認められなかったが、単純ヘルペスウイルス感染症及び带状疱疹の発現率は、プラセボ群と比較し本剤群で高く、用量依存性が認められた。重篤な単純ヘルペスウイルス感染症は 100 mg 群 0.5% (5/1,023 例)、200 mg 群 0.1% (3/2,105 例) に認められ、このうち 100 mg 群 4 例（ヘルペス性状湿疹 4 例）、200 mg 群 2 例（ヘルペス性状湿疹 1 例、単純ヘルペス 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な带状疱疹は 200 mg 群 6 例（带状疱疹 3 例、眼带状疱疹、初発の汎化を伴う左背部の肋間带状疱疹、腹腔内带状疱疹各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上の臨床試験成績、並びに AD 患者では皮膚バリア機能及び皮膚免疫活性が低下していること等も踏まえ、ヘルペスウイルス感染症（带状疱疹、単純ヘルペス等）の発現に注意するよう添付文書等において注意喚起を行う予定である。

表 73 皮膚感染症及び带状疱疹の発現状況（安全性解析対象集団）

	主要併合データ（プラセボ対照試験）			全曝露併合データ		
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}
例数	703	684	438	1,023	2,105	3,128
総曝露期間（人・年）	170.8	168.5	100.3	849.9	1,238.9	2,088.8
皮膚感染症 ^{b)}	37 (5.3) 21.0	35 (5.1) 20.1	16 (3.7) 14.8	96 (9.4) 11.8	199 (9.5) 16.8	295 (9.4) 14.8
皮膚細菌感染症 （伝染性膿痂疹、蜂巣炎等）	17 (2.4) 9.5	9 (1.3) 5.1	11 (2.5) 10.1	37 (3.6) 4.3	69 (3.3) 5.5	106 (3.4) 5.0
皮膚真菌感染症（白癬等）	5 (0.7) 2.8	0	2 (0.5) 1.8	18 (1.8) 2.1	23 (1.1) 1.8	41 (1.3) 1.9
皮膚ウイルス感染症 （単純ヘルペスウイルス感染症 ^{c)} ）	18 (2.6) 10.1	26 (3.8) 14.8	3 (0.7) 2.7	49 (4.8) 5.8	124 (5.9) 10.2	173 (5.5) 8.4
带状疱疹	4 (0.6) 2.2	8 (1.2) 4.5	0	18 (1.8) 2.1	54 (2.6) 4.3	72 (2.3) 3.4

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

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 皮膚細菌感染症、皮膚真菌感染症、皮膚ウイルス感染症、c) カポジ水痘様発疹を含む、d) 注目すべき有害事象の総曝露期間は、最初のイベント発現までの期間（イベントが発現しなかった症例はリスク期間）の総和として算出。

機構は、以下のように考える。

AD では、皮膚バリア機能の低下、皮膚免疫活性の低下により、細菌、真菌、ウイルス感染症を合併し

⁴²⁾ <https://www.fda.gov/media/145590/download>：トファシチニブの海外非盲検無作為化市販後安全性試験（A3921133 試験：1 つ以上の心血管リスク因子を有する 50 歳以上の RA 患者対象）において、心血管系事象（MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚を除く）の発現に関して TNF 阻害剤に対するトファシチニブの非劣性（トファシチニブ群の発現リスクは TNF 阻害薬の発現リスクと比べて劣っていない事）が示されなかったことが報告された。

やすいとされており（AD 診療ガイドライン 2018）、本剤の臨床試験においても皮膚ウイルス感染症の用量依存的な発現が認められていること、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚感染症も一定数認められていること等から、AD 患者に免疫抑制作用を有する本剤を投与する際には、ヘルペスウイルス感染症に係る注意喚起に加えて、皮膚感染症の発現に注意するよう添付文書等で注意喚起することが適切である。

② 胃腸障害（悪心、嘔吐、上腹部痛）、頭痛、浮動性めまい

申請者は胃腸障害、頭痛、浮動性めまいの発現状況について、以下のように説明している。

各併合データにおける悪心、嘔吐、上腹部痛等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいの発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであり、全曝露併合データにおける各事象の概略は表 74 のとおりであった。いずれの事象もプラセボ群と比較して本剤群で発現率が高く、用量依存性が認められた。本剤投与群で認められたこれらの事象の多くは非重篤な事象であり、胃腸障害 7 例及び浮動性めまい 1 例を除き、重篤な事象は認められなかった。いずれの事象においても投与中止に至った事象の発現率は低く、必要に応じて適切な治療介入を行うことで、多くの患者で本剤投与の継続が可能であった。

また、投与時期別の発現状況及び事象発現から消失までの時間は表 75 のとおりであり、事象の多くは本剤投与開始後 1 週間以内に発現し、悪心は約 2 週間、上腹部痛は約 11 日、浮動性めまいは約 11.5 日、頭痛は約 4 日、嘔吐は 1 日程度で消失した。非臨床試験において中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化（活動性の変化、痙攣等）及び関連する病理組織学的変化も認められなかったことも考慮すると、これらの事象は、本剤の中枢神経系への直接の影響により生じている可能性は低いと考える。

表 74 胃腸障害、頭痛及び浮動性めまいの発現状況（全曝露併合データ）

事象名		100 mg 投与例 (1,023 例)	200 mg 投与例 (2,105 例)	本剤投与例 ^{a)} (3,128 例)
胃腸障害	有害事象	164 (16.0)	568 (27.0)	732 (23.4)
	治療介入が必要な事象 ^{b)}	62 (37.8)	166 (29.2)	228 (31.1)
	重篤な有害事象	4 (0.4)	3 (0.1)	7 (0.2)
	中止に至った有害事象	11 (1.1)	20 (1.0)	31 (1.0)
	副作用	77 (7.5)	416 (19.8)	493 (15.8)
悪心	有害事象	61 (6.0)	333 (15.8)	394 (12.6)
	治療介入が必要な事象 ^{b)}	9 (14.8)	52 (15.6)	61 (15.5)
	重篤な有害事象	0	0	0
	中止に至った有害事象	3 (0.3)	14 (0.7)	17 (0.5)
	副作用	43 (4.2)	302 (14.3)	345 (11.0)
嘔吐	有害事象	25 (2.4)	79 (3.8)	104 (3.3)
	治療介入が必要な事象 ^{b)}	4 (16.0)	13 (16.5)	17 (16.3)
	重篤な有害事象	0	0	0
	中止に至った有害事象	0	2 (0.1)	2 (0.1)
	副作用	7 (0.7)	48 (2.3)	55 (1.8)
上腹部痛	有害事象	11 (1.1)	59 (2.8)	70 (2.2)
	治療介入が必要な事象 ^{b)}	4 (36.4)	11 (18.6)	15 (21.4)
	重篤な有害事象	0	0	0
	中止に至った有害事象	3 (0.3)	0	3 (0.1)
	副作用	5 (0.5)	38 (1.8)	43 (1.4)
頭痛	有害事象	62 (6.1)	197 (9.4)	259 (8.3)
	治療介入が必要な事象 ^{b)}	32 (51.6)	102 (51.8)	134 (51.7)
	重篤な有害事象	0	0	0
	中止に至った有害事象	1 (0.1)	11 (0.5)	12 (0.4)
	副作用	23 (2.2)	115 (5.5)	138 (4.4)
浮動性めまい	有害事象	18 (1.8)	64 (3.0)	82 (2.6)
	治療介入が必要な事象 ^{b)}	0	4 (6.3)	4 (4.9)
	重篤な有害事象	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
	中止に至った有害事象	2 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.2)
	副作用	12 (1.2)	50 (2.4)	62 (2.0)

例数（%）、a) 本剤を1回以上投与した患者、b) 各有害事象の発現例数を母数として算出

表 75 投与時期別の発現状況及び事象消失までの時間（全曝露併合データ）

事象名	発現 例数	0～1 週	1～2 週	2～3 週	3～4 週	4～5 週	5～8 週	8～12 週	12 週～	事象消失までの 時間 [日]
悪心	394 例	250 (63.5)	41 (10.4)	15 (3.8)	9 (2.3)	12 (3.0)	23 (5.8)	44 (11.2)		15.0 [12.0, 22.0]
嘔吐	104 例	20 (19.2)	8 (7.7)	12 (11.5)	15 (14.4)	3 (2.9)	10 (9.6)	13 (12.5)	23 (22.1)	1.0 [NE, NE]
上腹部痛	70 例	37 (52.9)	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.6)	20 (28.6)		11.0 [6.0, 16.0]
頭痛	259 例	114 (44.0)	34 (13.1)	14 (5.4)	16 (6.2)	12 (4.6)	25 (9.7)	44 (17.0)		4.0 [3.0, 6.0]
浮動性めまい	82 例	40 (48.8)	9 (11.0)	4 (4.9)	3 (3.7)	4 (4.9)	11 (13.4)	11 (13.4)		11.5 [8.0, 21.0]

例数（%）、事象消失までの時間：中央値 [95%CI]、NE：算出不可

機構は、以下のように考える。

悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、悪心及び浮動性めまいの発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高く、用量依存性が認められ、治療介入が必要な事象も認められているものの、認められた事象の多くは非重篤な事象であり、多くの患者で投与継続は可能であった。本剤投与時には、悪心等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいの発現に注意するよう添付文書等で注意喚起を行うことが適切である。

③ VTE

申請者は、DVT 及び PE を含む VTE の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における VTE の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであり、全曝露併合データにおける 200 mg 群 6 例（PE、DVT 各 3 例）にのみ発現が認められ、うち 2 例（PE、DVT 各 1 例）は治験薬との

因果関係は否定されなかった。日本人部分集団での発現は認められなかった。

本剤及びバリシチニブの臨床試験、並びに外部コホート研究における VTE 関連事象の発現状況は表 76 のとおりであり、全曝露併合データの本剤投与例における VTE 発現率は、バリシチニブと同程度であった。外部コホート研究との比較において、全身曝露併合データの本剤投与例における DVT 発現率は、外部コホート研究の AD 患者における発現率と同程度であったが、PE 発現率は外部コホート研究の AD 患者における発現率を上回る傾向が認められた。

以上を踏まえ、既承認の JAK 阻害薬と同様に、添付文書において VTE リスクに関する注意喚起を行う予定である。

表 76 本剤及びバリシチニブの臨床試験並びに外部コホート研究における VTE 関連事象の発現状況

	全曝露併合データ		バリシチニブ実薬投与併合データ ^{a)}		KPNC コホート研究（12 歳以上） ^{b)}	THIN データベースを用いたコホート研究（成人） ^{c)}	デンマークで実施されたコホート研究（12 歳以上） ^{d)}
	200 mg 群	本剤投与例	本剤投与例	本剤投与例			
対象患者	AD 患者		AD 患者	RA 患者	AD 患者		
例数	2,105	3,128	2,157	3,770	8,197 例	—	—
総曝露期間（人・年）	1,238.9	2,088.8	2,364.4	10,127	—	—	—
VTE	6 (0.29) 0.47	6 (0.19) 0.28	3 (0.1) 0.1	49 (1.3) 0.5	70 (0.85) 0.20 [0.15, 0.25]	—	—
DVT	3 (0.14) 0.23	3 (0.10) 0.14	—	—	57 (0.7) 0.16 [0.12, 0.21]	0.11 [中等症] / 0.16 [重症]	— 0.06 [0.05, 0.08]
PE	3 (0.14) 0.23	3 (0.10) 0.14	—	—	25 (0.30) 0.07 [0.05, 0.10]	0.06 [中等症] / 0.09 [重症]	— 0.06 [0.05, 0.08]

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

a) 令和 2 年 11 月 25 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書、b) カリフォルニア北部に居住の 320 万人を対象とした閉鎖型の料金前払い統合医療提供システム (KPNC) のデータベースを利用し、2000 年～2018 年に中等症から重症の AD と診断された 12 歳以上の KPNC 健康保険加入者を対象としたコホート研究 (B7451044 試験)、c) 英国の The Health Improvement Network (THIN) データベースを使用し、約 110 万例の AD 患者と 470 万例の非 AD 患者を含む後ろ向きコホート研究 (B7451045 試験)、d) デンマークの国全体 (2000 年 1 月～2018 年 12 月) のデータを利用し、AD 患者の静脈血栓塞栓事象発現率を評価するためにデザインされた集団コホート研究で、AD 患者 17341 例 (12 歳以上) を特定し、年齢及び性別で一般集団の対照群と 1:10 でマッチさせた。

機構は、以下のように考える。

VTE は、臨床試験において 200 mg 群のみに発現が認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった事象も認められている。また外部コホート研究と比較して本剤投与例における PE 発現率は高い傾向が認められていることから、VTE 発現リスクについて、既承認の JAK 阻害薬と同様に添付文書等で注意喚起を行う必要があると考える。また、使用実態下における VTE の発現状況について、公表文献等も含め製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適宜提供する必要がある。

④ MACE

申請者は MACE の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における MACE の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであった。投与群間で明確な発現率の差異は認められず、全曝露併合データの本剤投与例において MACE が認められた 4 例 (心筋梗塞 2 例、突然死、心不全、各 1 例) はいずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団での発現は認められなかった。全曝露併合データの本剤投与例における MACE の発現率 (0.2/100 人・年) について、試験間の比較に限界はあるものの、バリシチニブの実薬投与併合データにおける MACE の発現率 (AD 患者：0.1/100 人・年 [国内外 6 試験併合]、RA 患者：0.5/100 人・年 [国内外 10 試験併合]) [令和 2

年 11 月 25 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書参照) 及び KPNC データベースを使用したコホート研究で報告された 12 歳以上の中等症から重症の AD 患者における MACE の発現率 (0.26/100 人・年 [95% CI : 0.21, 0.32]) を上回る傾向は認められていない。

既承認の JAK 阻害薬では、総コレステロール、LDL 及び HDL コレステロール等の脂質パラメータ上昇が報告されており、本剤の臨床試験においても用量依存的な脂質異常症の発現が認められている (表 71 及び表 72)。本剤投与による脂質パラメータ上昇と心血管イベントの増加との関連は明らかではないものの、高脂血症は一般的に MACE のリスク因子と考えられていることから、既承認の JAK 阻害薬と同様に、高脂血症の発現リスクとともに、定期的な脂質検査を実施し、脂質パラメータの上昇をモニタリングするよう添付文書にて注意喚起を行う。

機構は以下のように考える。

本剤の臨床試験において少数例に MACE の発現が認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定され、また既承認の JAK 阻害薬や外部コホートとの比較において、本剤投与による発現率は比較対照を大きく上回る傾向は認められていない。しかしながら、本剤投与により用量依存的な脂質異常症の発現が認められており、本剤投与による脂質検査値異常が MACE の発現リスクを上昇させる可能性も否定できないことから、既承認の JAK 阻害薬と同様に、添付文書等において脂質異常症の発現リスク及び本剤投与中の定期的な脂質検査値のモニタリング等の対応について注意喚起を行うとともに、使用実態下における MACE の発現状況について、公表文献等も含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適宜提供する必要がある。

⑤ 悪性腫瘍

申請者は悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

各併合集団における悪性腫瘍 (NMSC を除く) 及び NMSC の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであり、投与群間で明確な発現率の差異は認められず、日本人部分集団では発現が認められなかった。全曝露併合データの本剤投与例において、悪性腫瘍 (NMSC を除く) 3 例 (前立腺癌 2 例、胃腺癌 1 例) 及び NMSC 7 例 (基底細胞癌 2 例、口唇扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、皮膚 T 細胞性リンパ腫第 1 期、光線角化症、各 1 例) が認められたが、前立腺癌 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。本剤投与例で NMSC を認めた 7 例について、いずれも紫外線治療歴はなかった。

全曝露併合データの本剤投与例における悪性腫瘍 (NMSC を除く) 及び NMSC の発現率 (それぞれ 0.1/100 人・年、0.3/100 人・年) について、試験間の比較に限界はあるものの、パシチニブの実薬投与併合データにおける悪性腫瘍 (NMSC を除く) 及び NMSC の発現率 (AD 患者 : 0.1/100 人・年、0.3/100 人・年 [AD 国内外 6 試験併合]) (令和 2 年 11 月 25 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書参照) と同程度であった。また、外部コホートの比較において、KPNC コホート研究で報告された中等症から重症の成人 AD 患者における悪性腫瘍 (NMSC 及び子宮頸部上皮内癌を除く) 及び NMSC の発現率は 0.51/100 人年 [95%CI : 0.44, 0.6] 及び 0.48/100 人年 [95%CI : 0.41, 0.56]、THIN データベースを使用したコホート研究で報告された NMSC の発現率は、中等症の AD 患者で 0.25/100 人年 [95%CI : 0.25, 0.26]、重症の AD 患者で 0.88/100 人年 [95%CI : 0.86, 0.90] であり、全曝露併合データの本剤投与例の発現率と比較して、本剤投与群で悪性腫瘍発現リスクが上回る傾向は示唆されなかった。

しかしながら、本剤の直接的な影響は明確ではないものの、本剤の免疫調整作用が悪性腫瘍に対する

免疫監視機構の低下に影響を及ぼすと考えられることから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定するとともに、既承認の JAK 阻害薬と同様に、添付文書等で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績には症例数、投与期間等に限りがあり、悪性腫瘍の発現リスクについて結論付けることは困難である。本剤の薬理作用等を踏まえると、本剤による長期間の免疫抑制状態が発がんリスクを上昇させる可能性は否定できず、本剤でも既承認の JAK 阻害薬と同程度の悪性腫瘍の発現が認められていることから、既承認の JAK 阻害薬と同様に、添付文書の警告等において、悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起する必要がある。また、使用実態下における悪性腫瘍の発現状況について、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適宜提供する必要がある。

7.R.3.3 青少年における安全性

申請者は青少年 AD 患者における本剤の安全性について、表 65 に定義した青少年主要併合データ（プラセボ対照試験）及び青少年全曝露併合データに基づき、以下のように説明している。

青少年 AD 患者における本剤の安全性の概要及び本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況は表 77 及び表 78 のとおりであり、全体集団（表 71 及び表 72）と青少年集団において安全性プロファイルの明らかな違いは認められなかった。また、青少年の全体集団と日本人部分集団での比較において、青少年日本人部分集団の被験者数が少ないことから比較には限界があるが、ざ瘡関連事象、胃腸障害、悪心の発現率が日本人青少年集団で高い傾向が認められたことを除き、明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。

表 77 本剤の安全性の概要及び本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、青少年集団）

	青少年主要併合データ（プラセボ対照試験）			青少年全曝露併合データ ^{e)}		
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}
例数	146	142	120	201	434	635
総曝露期間	33.8	32.6	27.3	156.3	269.6	425.9
有害事象の概略						
全有害事象	88 (60.3) 260.5	96 (67.6) 294.6	63 (52.5) 230.7	144 (71.6) 92.1	331 (76.3) 122.8	475 (74.8) 111.5
重篤な有害事象	1 (0.7) 3.0	4 (2.8) 12.3	2 (1.7) 7.3	8 (4.0) 5.1	17 (3.9) 6.3	25 (3.9) 5.9
中止に至った有害事象	2 (1.4) 5.9	3 (2.1) 9.2	4 (3.3) 14.6	13 (6.5) 8.3	24 (5.5) 8.9	37 (5.8) 8.7
副作用	30 (20.5) 88.8	50 (35.2) 153.5	21 (17.5) 76.9	62 (30.8) 39.7	199 (45.9) 73.8	261 (41.1) 61.3
死亡	0	0	0	0	0	0
注目すべき有害事象						
感染症	56 (38.4) 209.2	55 (38.7) 214.9	37 (30.8) 157.2	103 (51.2) 110.2	198 (45.6) 128.2	301 (47.4) 121.4
重篤な感染症	0	1 (0.7) 3.0	0	3 (1.5) 1.9	4 (0.9) 1.4	7 (1.1) 1.6
带状疱疹	1 (0.7) 2.9	1 (0.7) 3.0	0	3 (1.5) 1.9	5 (1.2) 1.8	8 (1.3) 1.8
単純ヘルペス ^{b)}	1 (0.7) 2.9	7 (4.9) 21.1	0	4 (2.0) 2.5	25 (5.8) 9.6	29 (4.6) 6.9
皮膚感染症 ^{c)}	4 (2.7) 11.6	5 (3.5) 15.0	0	11 (5.5) 7.1	31 (7.1) 12.3	42 (6.6) 10.3
ざ瘡関連事象	3 (2.1) 8.7	7 (4.9) 21.4	1 (0.8) 3.5	16 (8.0) 10.5	35 (8.1) 13.2	51 (8.0) 12.2
胃腸障害	25 (17.1) 81.5	36 (25.4) 134.9	9 (7.5) 33.2	36 (17.9) 25.7	130 (30.0) 64.1	166 (26.1) 48.4
悪心	11 (7.5) 33.9	26 (18.3) 91.5	2 (1.7) 7.1	16 (8.0) 10.6	79 (18.2) 34.3	95 (15.0) 24.9
嘔吐	5 (3.4) 14.6	9 (6.3) 27.9	0	7 (3.5) 4.5	32 (7.4) 12.3	39 (6.1) 9.4
脂質異常症	2 (1.4) 5.8	3 (2.1) 9.0	0	4 (2.0) 2.5	9 (2.1) 3.3	13 (2.0) 3.0
VTE	0	0	0	0	1 (0.2) 0.4	1 (0.2) 0.2
貧血	1 (0.7) 2.9	4 (2.8) 11.9	0	2 (1.0) 1.3	11 (2.5) 4.1	13 (2.0) 3.0
好中球減少	0	1 (0.7) 3.0	0	0	2 (0.5) 0.7	2 (0.3) 0.5
リンパ球減少	0	0	0	1 (0.5) 0.6	0	1 (0.2) 0.2
血小板減少	0	2 (1.4) 5.9	0	0	6 (1.4) 2.2	6 (0.9) 1.4
CK 上昇	4 (2.7) 11.7	5 (3.5) 15.0	0	8 (4.0) 5.2	17 (3.9) 6.4	25 (3.9) 6.0
肝障害	1 (0.7) 2.9	1 (0.7) 3.0	0	1 (0.5) 0.6	6 (1.4) 2.2	7 (1.1) 1.6
腎障害	1 (0.7) 2.9	0	0	1 (0.5) 0.6	0	1 (0.2) 0.2
うつ病又は自殺／自傷行為	0	1 (0.7) 3.0	0	3 (1.5) 1.9	12 (2.8) 4.4	15 (2.4) 3.5

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

併合解析において、日和見感染症、活動性結核、潜在性結核、PCP 肺炎、ウイルス再活性化、B 型肝炎、C 型肝炎、悪性腫瘍、NMSC、悪性腫瘍（NMSC を除く）、リンパ腫、消化管穿孔、間質性肺疾患、MACE、その他の心血管系イベント、汎血球減少、横紋筋融解症／ミオパチーの発現は認められなかった。

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 口腔ヘルペス、カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペスを含む、c) 皮膚細菌感染症、皮膚真菌感染症、皮膚ウイルス感染症、d) 注目すべき有害事象の総曝露期間は、最初のイベント発現までの期間（イベントが発現しなかった症例はリスク期間）の総和として算出。有害事象の概略の総曝露期間は投与期間の総和として算出。e) 2020 年 7 月 24 日データカットオフ

表 78 本剤の安全性の概要及び本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人青少年集団）

	青少年主要併合データ（プラセボ対照試験）			青少年全曝露併合データ ^{e)}		
	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	本剤投与例 ^{a)}
例数	10	10	8	12	13	25
総曝露期間	2.3	2.3	1.9	13.8	12.6	26.4
有害事象の概略						
全有害事象	8 (80.0) 342.6	7 (70.0) 301.1	4 (50.0) 215.8	12 (100.0) 86.9	12 (92.3) 95.6	24 (96.0) 91.0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	1 (12.5) 54.0	0	0	0
副作用	3 (30.0) 128.5	4 (40.0) 172.1	1 (12.5) 54.0	5 (41.7) 36.2	7 (53.8) 55.7	12 (48.0) 45.5
死亡	0	0	0	0	0	0
注目すべき有害事象						
感染症	6 (60.0) 365.3	1 (10.0) 44.0	3 (37.5) 196.4	11 (91.7) 264.7	8 (61.5) 121.9	19 (76.0) 177.3
重篤な感染症	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス ^{b)}	0	0	0	0	0	0
皮膚感染症 ^{c)}	0	0	0	0	0	0
ご瘡関連事象	2 (20.0) 90.9	2 (20.0) 94.4	0	5 (41.7) 47.3	6 (46.2) 83.5	11 (44.0) 62.0
胃腸障害	5 (50.0) 383.7	4 (40.0) 272.1	0	5 (41.7) 65.7	5 (38.5) 61.2	10 (40.0) 63.4
悪心	3 (30.0) 174.2	4 (40.0) 272.1	0	3 (25.0) 26.8	5 (38.5) 61.2	8 (32.0) 41.3
嘔吐	1 (10.0) 43.5	0	0	1 (8.3) 8.0	0	1 (4.0) 4.0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0
VTE	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0
好中球減少	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少	0	0	0	0	0	0
血小板減少	0	0	0	0	0	0
CK 上昇	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	0	0
腎障害	0	0	0	0	0	0
うつ病又は自殺／自傷行為	0	0	0	0	0	0

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

青少年全曝露併合データ（2020 年 7 月 24 日データカットオフ、青少年全体集団）において、日和見感染症、活動性結核、潜在性結核、PCP 肺炎、ウイルス再活性化、B 型肝炎、C 型肝炎、悪性腫瘍、NMSC、悪性腫瘍（NMSC を除く）、リンパ腫、消化管穿孔、間質性肺疾患、MACE、その他の心血管系イベント、汎血球減少、横紋筋融解症／ミオパチーの発現は認められなかった。

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 口腔ヘルペス、カポジ水痘様発疹、ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペスを含む、c) 皮膚細菌感染症、皮膚真菌感染症、皮膚ウイルス感染症、d) 注目すべき有害事象の総曝露期間は、最初のイベント発現までの期間（イベントが発現しなかった症例はリスク期間）の総和として算出。有害事象の概略の総曝露期間は投与期間の総和として算出。e) 2020 年 12 月 4 日データカットオフ

また、以下の点を踏まえて、長期継続投与試験（B7451015 試験）に移行した青少年被験者を対象として、本剤投与時の身長 Standard Deviation Score（SDS）への影響を検討した。SDS は身長測定値が得られた各時点において、年齢及び性別で米国人集団に標準化した。

- ・JAK-STAT シグナル伝達系を変異させた Jak-1 欠損マウス及び Stat 変異マウスでは、骨成長に異常が認められることが報告されている（JAK-STAT 2013; 2: e23930）。
- ・本剤の非臨床試験では急速な成長期にあるラットの 1 カ月以下の短期毒性試験において病理組織学的検査で骨形成不全が認められた（5.2 項参照）。

組み入れ時又は本剤投与開始時の年齢が 15 歳未満又は 15 歳以上 18 歳未満の青少年被験者における身長 SDS の経時的推移は表 79 のとおりであり、いずれの部分集団においても被験者の成長推移に意味のある変化はないことが示唆された。また、青少年全体集団及び日本人部分集団における個々の被験者

の身長（過去のデータ含む）と、性別での標準的な成長曲線を比較した結果は図5及び図6のとおりであり、いずれの集団の被験者も概して標準的な成長曲線に沿った身長の変化を示していると考えられた。

表 79 青少年における身長 SDS の経時的推移 (B7451015 試験)

B7451015 試験の組み入れ時の年齢						
	15 歳未満			15 歳以上 18 歳未満		
	100 mg	200 mg	本剤投与例	100 mg	200 mg	本剤投与例
6 カ月	0.0 ± 0.4 (47) (-0.7, 1.5)	-0.0 ± 0.5 (67) (-3.0, 1.3)	-0.0 ± 0.5 (114) (-3.0, 1.5)	0.0 ± 0.4 (80) (-3.2, 1.1)	0.0 ± 0.2 (101) (-0.6, 0.9)	0.0 ± 0.3 (181) (-3.2, 1.1)
12 カ月	-0.1 ± 0.4 (16) (-0.9, 0.5)	0.0 ± 0.5 (30) (-0.9, 1.1)	-0.0 ± 0.5 (46) (-0.9, 1.1)	0.1 ± 0.3 (22) (-0.5, 1.2)	-0.1 ± 0.3 (47) (-0.6, 0.8)	0.0 ± 0.3 (69) (-0.6, 1.2)
18 カ月	-0.2 ± 0.4 (2) (-0.5, 0.1)	-0.0 ± 0.6 (5) (-0.8, 0.7)	-0.1 ± 0.5 (7) (-0.8, 0.7)	0.4 ± 0.4 (6) (-0.1, 1.2)	-0.1 ± 0.3 (9) (-0.5, 0.4)	0.1 ± 0.4 (15) (-0.5, 1.2)
	本剤投与開始時の年齢			15 歳以上 18 歳未満		
	100 mg	200 mg	本剤投与例	100 mg	200 mg	本剤投与例
6 カ月	-0.0 ± 0.4 (55) (-0.7, 1.5)	-0.0 ± 0.5 (80) (-3.0, 1.3)	-0.0 ± 0.4 (135) (-3.0, 1.5)	0.0 ± 0.4 (80) (-3.2, 1.1)	0.0 ± 0.2 (99) (-0.6, 0.9)	0.0 ± 0.3 (179) (-3.2, 1.1)
12 カ月	-0.1 ± 0.4 (17) (-0.9, 0.5)	-0.0 ± 0.5 (34) (-0.9, 1.1)	-0.0 ± 0.4 (51) (-0.9, 1.1)	0.1 ± 0.3 (21) (-0.5, 1.2)	-0.0 ± 0.3 (46) (-0.6, 0.8)	0.0 ± 0.3 (67) (-0.6, 1.2)
18 カ月	-0.2 ± 0.4 (2) (-0.5, 0.1)	-0.1 ± 0.5 (7) (-0.8, 0.7)	-0.1 ± 0.5 (9) (-0.8, 0.7)	0.4 ± 0.4 (6) (-0.1, 1.2)	-0.1 ± 0.3 (8) (-0.4, 0.4)	0.2 ± 0.4 (14) (-0.4, 1.2)

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：範囲（最小値、最大値）

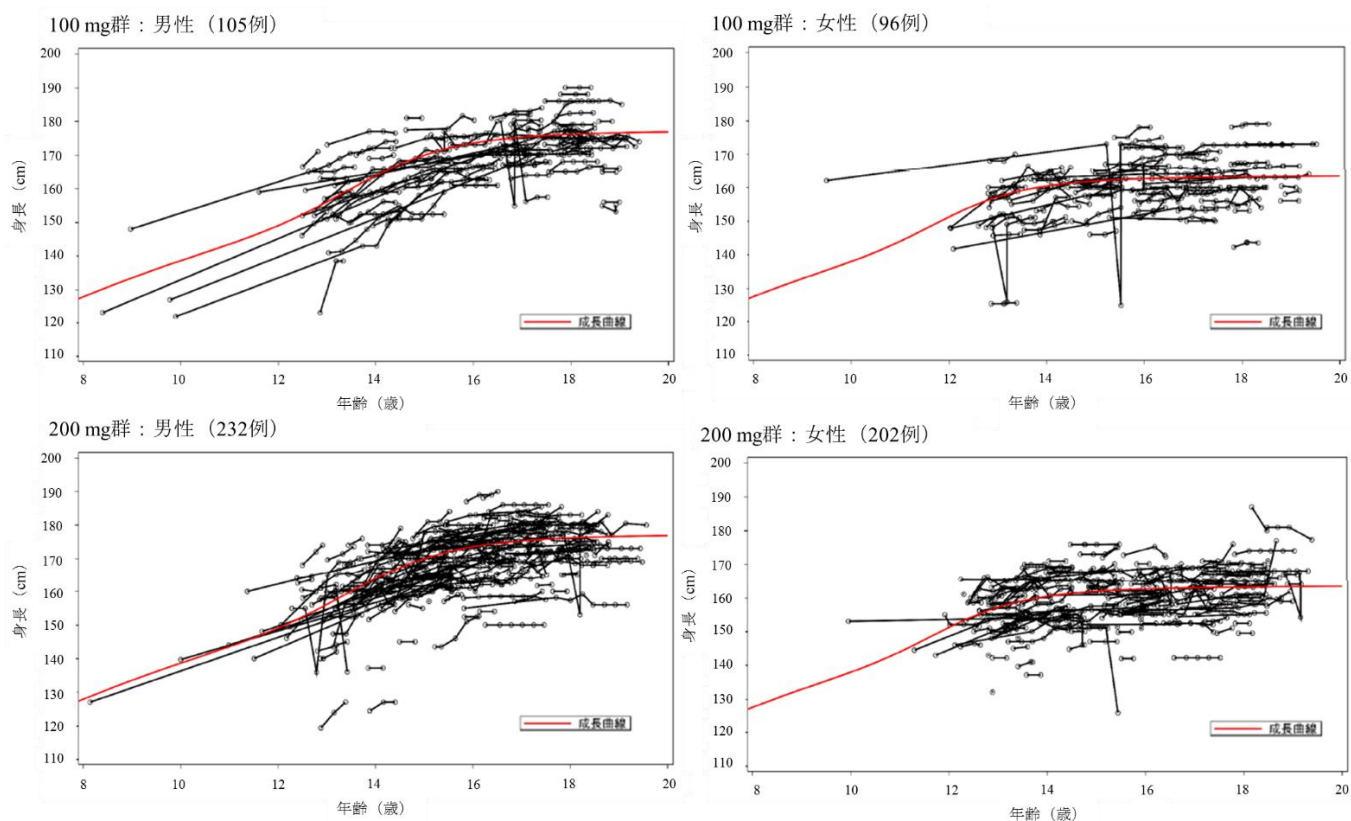


図 5 青少年身長の標準的な成長曲線（米国 Centers for Disease Control and Prevention）との比較 (B7451015 試験)

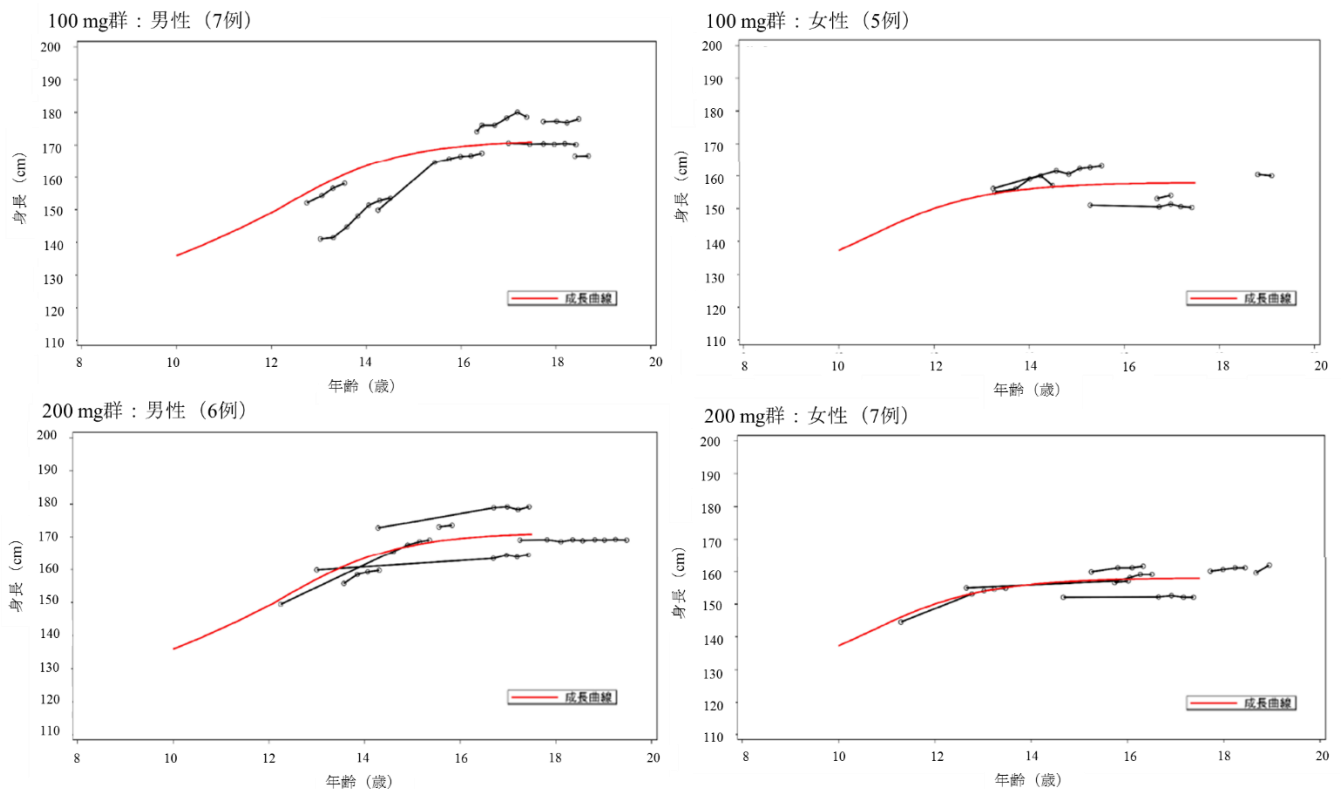


図 6 青少年身長の標準的な成長曲線（日本小児内分泌学会）との比較（B7451015 試験、日本人部分集団）

青少年における骨折の発現は、全曝露併合データにおいて本剤 100 mg 群 1 例（0.5%、0.63/100 人年）、200 mg 群 3 例（0.7%、1.08/100 人年）に認められたが、青少年（12 歳以上）の情報が豊富なデンマークのデータベース（12 歳以上 18 歳未満の AD 患者 3,909 例）における骨折の発現率〔2.72/100 人年〕と比較して低く、個々の事象はスポーツ等に起因するものでいずれも治験薬との関連は否定され、治験薬を中止することなく回復している。また、成長関連の有害事象は認められていない。

また、本剤投与例において用量依存的な CK 上昇が認められ、青少年において因果関係が否定できない重篤な筋炎が 2 例認められたが、1 例（200 mg 群、1 歳）は細菌感染による関節炎、骨髄炎、筋膿瘍及び敗血症に伴う筋炎を呈した症例であり、もう 1 例（200 mg 群、1 歳）は CK の上昇及び筋肉痛が認められたものの MRI では筋損傷の徴候や筋炎の徴候は認められなかった。当該 2 例の事象は第二次性徴期における筋肉の成長に対する本剤の影響を示唆するものではなく、またラット（最長 6 カ月）及びサル（最長 9 カ月）の反復投与毒性試験における病理組織学的検査で本剤投与による筋肉に関連した変化は認められていないことから、青少年への本剤投与が筋炎の発現及び筋肉の成長に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、得られた非臨床試験成績（5.2 項）及び臨床試験成績を踏まえると、ヒトの二次性徴期に生じる著しい骨成長に対して、本剤が影響を及ぼす可能性は低いと考え、青少年 AD 患者に対する本剤投与にあたり、成長への影響に対して追加の安全対策を講じる必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験成績からは、青少年患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。臨床試験における青少年患者の骨成長への影響の検討は限られているものの、5.R.4 のとおり、ヒトと骨

生理及び骨成長が類似したカニクイザルを用いた本薬反復投与時に骨毒性が認められていないことも考慮すると、本剤がヒトの二次性徴期に生じる著しい骨成長に対して影響を及ぼす可能性は低いと判断する。ただし、臨床試験において日本人青少年患者における安全性の検討は非常に限られていることから、骨成長への影響も含む青少年患者への本剤投与時の安全性については、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜情報提供することが重要である。

以上の 7.R.3 に記載した機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

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

AD の治療は、薬物療法、皮膚の生理学的異常に対する保湿外用薬等のスキンケア、悪化因子の検索と対策の 3 点が基本であり、確実な診断と重症度の評価の後、皮疹の状態や患者背景等を勘案して適切に組み合わせた治療を行う。薬物療法は、皮疹の重症度に見合った TCS、TCI 等の抗炎症外用薬を必要な量を必要な期間、的確に使用することが重要であり、これらの外用療法で効果が不十分な場合、全身治療薬として経口シクロスポリン、急性増悪や重症・最重症の寛解導入として経口ステロイド等が考慮される（AD 診療ガイドライン 2018）。また近年では、デュピルマブ及びバリシチニブが、外用療法で効果不十分な場合の全身療法としての新たな治療選択肢となっている。本剤についても、第Ⅲ相単剤投与試験（B7451012 試験及び B7451013 試験）及び第Ⅲ相 TCS 併用試験（B7451029 試験及び B7451036 試験）から得られた有効性及び安全性に関する成績を踏まえると、本剤は既承認の全身性治療薬と同様に、抗炎症外用薬による適切な治療を行っても十分な効果が得られない AD 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本剤投与時には、皮膚バリア機能低下を補完する重要な役割を担っている保湿外用薬の継続使用が必要である旨の注意喚起を行う。また、抗炎症外用薬の併用の有無によらず本剤の使用は可能とは考えられるものの、皮疹の状態や患者背景等を踏まえて、医師が適切な治療を組み合わせることが重要と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイル、並びに AD に対する治療体系を踏まえると、本剤は AD に対して使用される既承認の JAK 阻害薬等の全身性治療薬と同様の位置付けの薬剤となることが想定される。

併用薬について、臨床試験では、抗炎症外用薬の併用有無にかかわらず本剤の有効性が示され、重大な安全性の懸念は認められていないものの、本邦においては保湿外用薬と抗炎症外用薬の併用が AD の標準療法とされていること、試験間の比較には限界はあるが、TCS 併用下での有効性が本剤単独投与よりも一貫して高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤は、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬と併用することが適切と考える。また、本剤は免疫抑制作用を有することから、本剤と AD に対する生物製剤、他の経口 JAK 阻害薬、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用は避ける等、既承認の JAK 阻害薬と同様の注意喚起を行うことが必要である。

以上の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3及び7.R.4の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、ADに対して使用される既承認のJAK阻害薬と同様に、「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定することが適切と考える。

また、ADに対して使用される既承認のJAK阻害薬及び生物製剤と同様に、添付文書において、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

- TCS、TCI等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間行っても十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に投与する
- 原則として本剤投与時にはADの病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用する
- 本剤投与時も保湿外用薬を継続使用する。

さらに、臨床試験の選択基準等を本剤の投与対象選択時の参考情報として情報提供するとともに、本剤の投与対象となる患者の適切な選択並びに適正使用が遵守されるよう、ADの診断及び治療に精通した医師が使用する旨を注意喚起することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明している。

本剤の用法・用量については、以下の点を踏まえ、「通常、成人及び12歳以上の小児には、アブロシチニブとして100 mg又は200 mgを1日1回経口投与する。」と設定し、ADの徴候及び症状を評価した上で、個々の患者の治療目標と副作用の発現リスクに基づき、100 mg又は200 mgを選択可能（増減量含む）とした。なお、青少年患者を対象とした臨床試験では体重25 kg以上を選択基準として設定していたが、本邦における12歳児の体重（男子：中央値44 kg、3パーセンタイル30 kg、女子：中央値43 kg、3パーセンタイル31 kg）⁴³⁾を踏まえ、申請用法・用量において体重制限の設定は不要と判断した。

- 第Ⅲ相単剤投与試験（B7451012試験及びB7451013試験）及び第Ⅲ相TCS併用試験（B7451029試験及びB7451036試験）において、本剤100 mg及び200 mgのいずれの用量についてもプラセボに対する優越性が検証され（表45、表48、表52及び表56）、その他の有効性評価項目でも投与期間を通してプラセボを上回る改善効果が認められ（表61～表63）、さらに、複数の有効性評価項目で100 mgと比較して200 mg群の有効性が高い傾向が認められた（表61～表63）。
- TCS非併用下における本剤200 mg投与からの無作為化中止試験であるB7451014試験において、再燃（無作為化時点より50%以上EASIスコアが悪化し、IGAスコアが2以上）までの期間は図7のとおりであった（中央値：200 mg群及び100 mg群いずれも算出できず、プラセボ群28.0日）。40週を超えても再燃を認めなかった被験者の割合は、200 mg継続被験者が81.1%、100 mg減量被験者が57.4%であった一方、プラセボ投与被験者は19.1%であった。

また、再燃後に外用剤併用下で本剤200 mg投与した場合のEASI-75再達成割合は、図8のとおりであり、本剤100 mg投与中の治療反応消失例に対してEASI-75達成率の改善が認められた。

⁴³⁾ 令和2年度学校保健統計調査 学校保健統計調査による身体発育値及び発育曲線

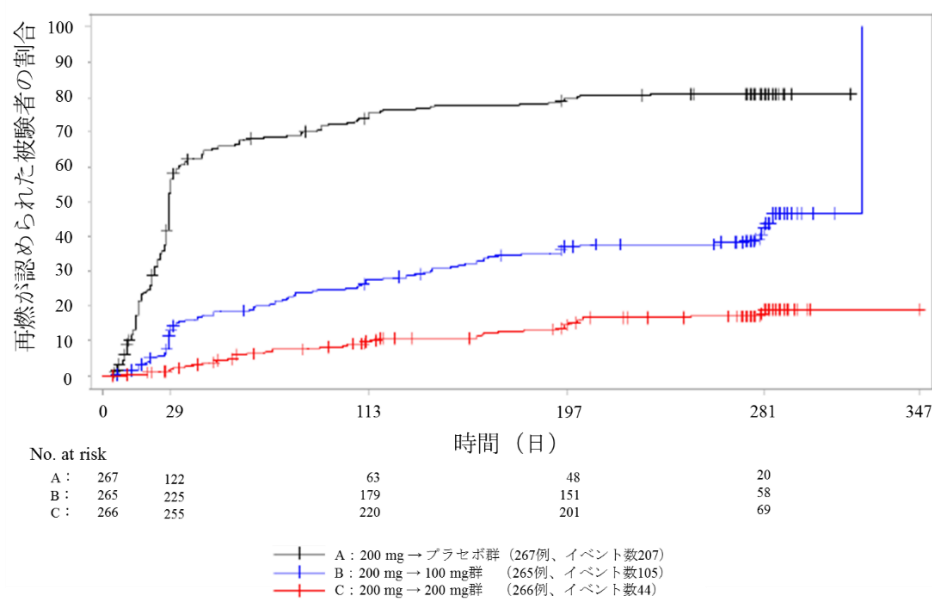


図7 再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線

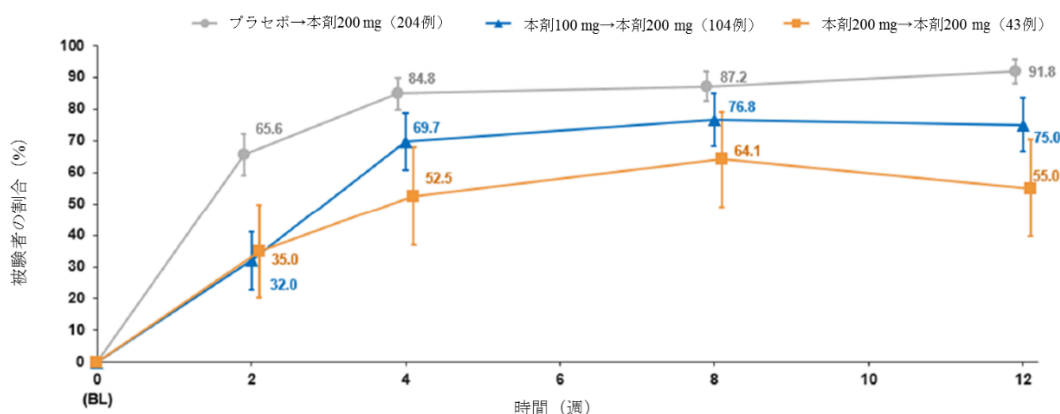


図8 EASI-75 を再達成した被験者の割合

- 安全性について、帯状疱疹、血小板数減少及びリンパ球数減少等の一部の事象の発現率は 100 mg と比較し 200 mg で高い傾向を認め、特に 65 歳以上の被験者においてそのリスクが増加する傾向が認められている。本剤の安全性リスクについては用量間差が認められるものの、100 mg 及び 200 mg のいずれも忍容性は許容可能であった (7.R.3 参照)。

機構は、以上の申請者の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、以下のように考える。

有効性の観点からは、複数の有効性評価項目において、200 mg 群の有効性が 100 mg 群をわずかに上回る傾向が認められ、200 mg の投与がより有用な患者も存在するとの申請者の説明は理解する。しかしながら、100 mg 群で十分な有効性が期待できる被験者も一定数存在すると考えられ、また、安全性について、帯状疱疹、単純ヘルペス、脂質異常症、貧血、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少等の有害事象の発現は用量依存的に増加する傾向が認められている。

以上より、本剤の基本用法・用量は 100 mg の 1 日 1 回投与とした上で、患者の症状や状態に応じて 200 mg の 1 日 1 回投与の選択肢を設定することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6.2 腎機能障害を有する患者における本剤の用法用量について

申請者は、腎機能障害を有する患者における本剤の用法・用量について、腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.2 参照）の成績及び AD 患者を対象とした臨床試験における安全性の成績に基づき、以下のように説明している。

腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.2 参照）の結果から、中等度の腎機能障害（eGFR：30～60 mL/min/1.73 m²）では約 2.1 倍、重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73 m²未満）では約 2.9 倍の曝露量（AUC）増加が推測されるため、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（末期腎不全患者を含む）については、通常量の半量に相当する 50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回投与することが適切と考えられた。

AD 患者を対象とした臨床試験においては、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者も組み入れられており、全曝露併合データにおける腎機能障害別の有害事象の発現状況は表 80 のとおりであった。被験者数の限られた中等度の腎機能障害（eGFR：30～60 mL/min/1.73 m²）患者の成績ではあるが、中等度の腎機能障害を有する被験者では、軽度腎機能障害（eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²）を有する被験者及び腎機能が正常（eGFR：90 mL/min/1.73 m²以上）な被験者と比較して、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率が高かった。なお、軽度腎機能障害（eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²）を有する被験者における有害事象の発現率は、腎機能が正常（eGFR：90 mL/min/1.73 m²以上）な被験者と同程度であった。

以上の検討及び 6.R.3 における検討を踏まえ、軽度腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要であるが、中等度及び重度（末期腎不全を含む）の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量は通常量の半量に相当する 50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回投与と設定することが適切と考える。

表 80 腎機能障害の重症度別の安全性の概要（全曝露併合データ）

	腎機能正常 (eGFR：90 mL/min/1.73 m ² 以上)			軽度腎機能障害 (eGFR：60～90 mL/min/1.73 m ²)			中等度腎機能障害 (eGFR：30～60 mL/min/1.73 m ²)		
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	本剤 投与例 ^{a)}	100 mg 投与例	200 mg 投与例	本剤 投与例 ^{a)}	100 mg 投与例	200 mg 投与例	本剤 投与例 ^{a)}
例数	706	1,491	2,197	303	574	877	14	34	48
総曝露期間(人・年)	588.2	896.9	1,485.0	249.5	315.4	564.9	12.2	23.5	35.7
全有害事象	520 (73.7) 88.4	1,102 (73.9) 122.9	1,622 (73.8) 109.2	217 (71.6) 87.0	417 (72.6) 132.2	634 (72.3) 112.2	10 (71.4) 81.9	22 (64.7) 93.8	32 (66.7) 89.7
重篤な有害事象	38 (5.4) 6.5	67 (4.5) 7.5	105 (4.8) 7.1	17 (5.6) 6.8	15 (2.6) 4.8	32 (3.6) 5.7	2 (14.3) 16.4	6 (17.6) 25.6	8 (16.7) 22.4
中止に至った有害事象	63 (8.9) 10.7	125 (8.4) 13.9	188 (8.9) 12.7	27 (8.9) 10.8	45 (7.8) 14.3	72 (8.2) 12.7	3 (21.4) 24.6	7 (20.6) 29.8	10 (20.8) 28.0
副作用	211 (29.9) 35.9	643 (43.1) 71.7	854 (38.9) 57.5	93 (30.7) 37.3	259 (45.1) 82.1	352 (40.1) 62.3	3 (21.4) 24.6	17 (50.0) 72.5	20 (41.7) 56.1
死亡	0	1 (0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	1 (0.3) 0.4	1 (0.2) 0.3	2 (0.2) 0.4	0	0	0

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

eGFR が欠測であった 200 mg 群 6 例は集計対象外とした。

a) 本剤を 1 回以上投与した患者、b) 有害事象の概略の総曝露期間は投与期間の総和として算出。

機構は、以下のように考える。

軽度の腎機能障害を有する患者における用量調節を不要とし、中等度の腎機能障害を有する患者にお

ける用法・用量を 50 mg 1 日 1 回投与とし、患者の状態に応じて 100 mg 1 日 1 回投与と設定することは可能と考える。重度（末期腎不全を含む）の腎機能障害を有する患者においては、以下の点を踏まえ、第Ⅲ相試験で検討された用量における曝露量を大きく上回らないと想定される 50 mg を 1 日 1 回投与とすることは可能と考える。ただし、重度の腎機能障害患者を有する AD 患者に対する本剤の投与経験はないことから、これらの患者に対する本剤投与の適否を慎重に判断するとともに、本剤投与中は患者状態を十分観察し、副作用の発現に注意する必要がある、増量は避けるべきと考える。

- ・腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.R.3 参照）の結果、腎機能が正常な被験者と比較して活性成分の曝露量（AUC）が 3 倍程度上昇する可能性が示唆されている。
- ・AD 患者対象の臨床試験において、有害事象の一部に用量依存的な発現リスク上昇の傾向が認められている（表 71）。
- ・部分集団解析の結果、曝露量の増加が想定される中等度の腎機能障害を有する患者において、重篤な有害事象の発現が高い傾向が認められている（表 80）。

さらに、AD 患者を対象とした臨床試験では、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者における本剤の投与経験は限られていることから、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適宜提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点では AD に対して既承認の JAK 阻害薬における安全性プロファイルと比較して、本剤に特有の重大な安全性上の懸念は示唆されていないことから、本剤についての十分な知識と AD 治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること、重篤な感染症等の発現時には必要に応じて他科、他施設と連携して対応すること等、既承認の JAK 阻害薬と同様の安全対策を講じること本剤の安全性リスクは管理可能と考える。

ただし、本剤長期投与時の日本人 AD 患者の検討例数は限られていることから、製造販売後の調査等において、長期投与時も含む使用実態下での本剤投与時の安全性（VTE、悪性腫瘍、重篤な感染症及び MACE 等）を確認することが適切である。また、臨床試験では日本人青少年患者における検討がさらに限られていることを踏まえ、青少年集団に対する本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報を一定程度収集できるよう計画することが適切と考える。以上の収集された情報は、適宜医療現場に適切に情報提供することが必要である。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査

を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.1.5、CTD 5.3.5.2.1、安全性併合解析 [第2相以降, 日本人集団, 48週（カットオフ 2020年12月18日）]）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な AD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は既存治療で効果不十分な AD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、感染症、带状疱疹、悪性腫瘍、VTE 等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、AD に対して使用される他の JAK 阻害薬と同様の安全対策を講じる必要がある。また、製造販売後の調査等において、日本人 AD 患者における使用実態下での安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

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

10. その他

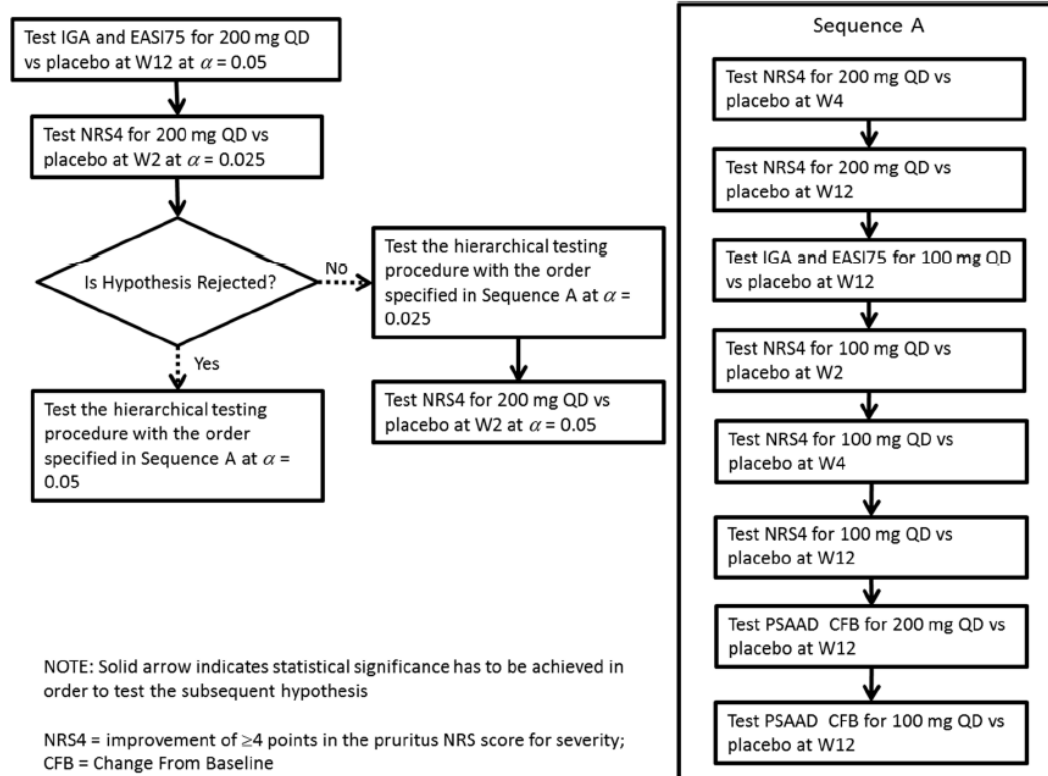
本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
EASI スコア	4つの身体部位（頭頸部、体幹、上肢、下肢）ごとに、4つの皮疹の要素（発赤、肥厚化、引っ掻き、苔癬化）の重症度（なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3）を合計し、湿疹面積に基づく部位スコア（0%=0、1~9%=1、10~29%=2、30~49%=3、50~69%=4、70~89%=5、90~100%=6）を乗じたものに、各身体部位の係数（頭頸部=0.1、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.4）乗じ、合計したスコア。最小値 0、最大値 72
IGA スコア	皮疹に関する医師の全般的評価で、以下を基準とした 5 段階の評価スコア 0=病変なし（AD による炎症の徴候なし。炎症後色素沈着過剰症、低色素沈着の可能性あり。） 1=病変はほとんどなし（知覚できる紅斑や硬化/丘疹形成がほとんどなく、苔癬化も最小。 浸出液/痂皮形成なし。） 2=軽度（軽度だがはっきりとした、ピンク色の紅斑、硬化/丘疹形成、苔癬化が認められる。 浸出液/痂皮形成なし。） 3=中度（明確に知覚できる、暗赤色の紅斑、硬化/丘疹形成、苔癬化が認められる。 浸出液/痂皮形成の可能性あり。） 4=重度（著しい、深紅/鮮赤色の紅斑、硬化/丘疹形成、苔癬化が認められる。 病変は広範囲。浸出液/痂皮形成の可能性あり。）

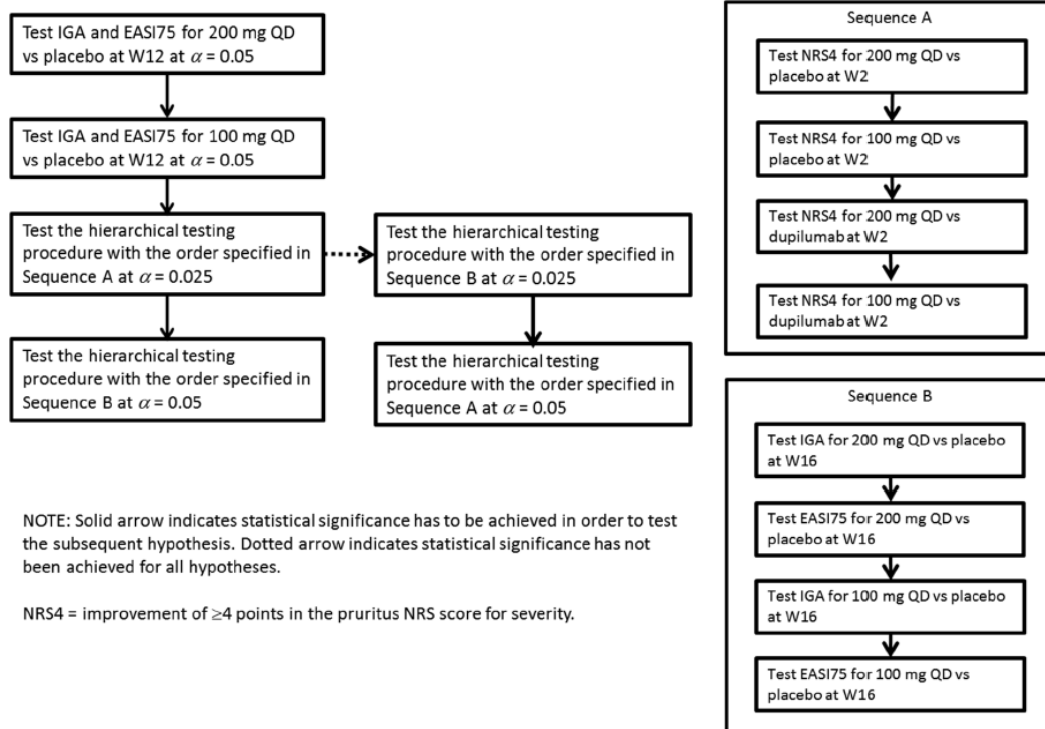
項目	定義
そう痒 NRS スコア	そう痒を評価する 0～10 の計 11 ポイントからなる水平スケールで、0 が「かゆみなし」、10 が「想像しうるなかで最悪のかゆみ」を表し、24 時間以内で最も程度が悪かったかゆみについて、その状態を最もよく表す数値を被験者が選択し、得られるスコア
EASI 75 達成率 EASI 90 達成率 EASI 100 達成率	EASI スコアがベースラインから 75%又は 90%以上減少若しくは 100%減少した被験者の割合
IGA (0/1)達成率	IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 点以上減少した被験者の割合

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

< B7451012 試験、B7451013 試験及び B7451036 試験 >



< B7451029 試験 >



以上

審査報告（2）

令和3年8月26日

申請品目

〔販 売 名〕	サイバインコ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg
〔一 般 名〕	アプロシチニブ
〔申 請 者〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	令和2年12月9日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置づけ、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性、製造販売後における検討事項及び安全対策について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持され、慢性疾患であるADにおける本剤長期投与時の安全性等については、製造販売後の調査等において情報収集を行うことが適切との意見が出された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策」の項における検討及び専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表81に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表82に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 81 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 静脈血栓塞栓症 ・ 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・ 帯状疱疹 ・ 消化管穿孔 ・ B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 間質性肺炎 ・ 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、血小板数減少 ・ 肝機能障害	・ 悪性腫瘍 ・ 横紋筋融解症、ミオパチー ・ 心血管系事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 82 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（長期） ・ 製造販売後臨床試験^{a)}	該当なし	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) AD 患者を対象とした B7451015 試験（実施中）を、本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

申請者は、以下のとおり説明した。

表 83 のとおり、12 歳以上の小児及び成人 AD 患者を対象に、観察期間を最低 2 年間（投与期間が 2 年を超える場合は調査期間終了まで最長 3 年間追跡）、目標例数を 1,200 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する。

表 83 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	AD 患者
観察期間	2 年間（投与期間が 2 年を超える場合は、調査期間終了まで最長 3 年間追跡）
予定症例数	1,200 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・ 安全性検討事項：表 81 に記載された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク ・ 患者背景（年齢、体重、AD の重症度、罹病期間、既往歴・合併症、腎機能障害の程度等） ・ 本剤の投与状況 ・ AD に対する前治療歴 ・ 併用薬剤、併用療法 ・ 臨床検査 ・ 有害事象 ・ 有効性評価

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎—(そう痒の改善を含む)—

(申請時より取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人及び12歳以上の小児には、アブロシチニブとして100 mg ~~又は200 mg~~を1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて200 mgを1日1回投与することができる。

(申請時より取消線部削除、下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
AD 診療ガイド ライン 2018	—	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編
A/G	Albumin/globulin	アルブミン／グロブリン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time zero to time t	投与開始時から t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from time zero to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from zero to the time of last measurement	最終定量可能時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	—
BSEP	Bile salt export pump	—
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidense interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EASI	Eczema Area and Severity Index	—
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	Fluorescent in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
HPC	hydroxypropyl cellulose	ヒドロキシプロピルセルロース
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMCAS-HF	Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-high fine;	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート grade HF
HPMCAS-MG	Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-high fine	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート grade MG
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	イムノグロブリン
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般重症度評価

略語	英語	日本語
IL	Interleukin	インターロイキン
IP-10	Interferon inducible protein 10	インターフェロン誘導タンパク質 10
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
Km	Michaelis Menton constant	ミカエリス・メンテン定数
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	スカシ貝ヘモシアミン
KPNC	Kaiser Permanente Northern California	ー
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク
LOEL	Lowest observed effect level	最小影響量
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion	ー
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
m/z	Mass to charge ratio	ー
NIR	Near infrared spectrometry	近赤外吸収スペクトル測定法
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポnder補完
NRS	Numerical rating scale	点数評価スケール
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells;	末梢血単核球
PCP	Pneumocystis pneumonie	ニューモシスチス肺炎
PE	Pulmonary embolism	肺塞栓症
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たんぱく質
PLS	Partial least squares regression	部分的最小二乗回帰
PTP	Press through packaging	ー
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RH	Relative humidity	相対湿度
SBECD	Sulfobutylether-β-cyclodextrin	スルボブチルエーテル-β シクロデキストリン
SD	Sprague Dawley	Sprague Dawley
SDD	Spray dried dispersion	スプレードライ分散
SDS	Standard deviation score	標準偏差スコア
SS	Softsensor	ソフトセンサー
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
TCI	Topical calcinerrin 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
TDAR	T cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体産生
THIN	The Health Improvement Network	ー
t _{max}	Time to first occurrence of C _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子

略語	英語	日本語
TYK2	Tyrosine-kinase 2	チロシンキナーゼ 2
$t_{1/2}$	Terminal plasma half-life	終末相半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultra violet	紫外線
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
VTE	Venous thromboembolic event	静脈血栓塞栓症
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
ウパダシチニブ	Upadacitinib hydrate	ウパダシチニブ水和物 [販売名：リンヴォック錠 7.5 mg 他]
トファシチニブ	Tofacitinib citrate	トファシチニブクエン酸塩 [販売名：ゼルヤンツ錠 5 mg]
フィルゴチニブ	Filgotinib maleate	フィルゴチニブマレイン酸塩 [販売名：ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg]
ペフィシチニブ	Peficitinib hydrobromide	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 [販売名：スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg]
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	サイバインコ錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg
本薬	abrocitinib	アブロシチニブ