

## 審議結果報告書

令和6年2月6日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] オルミエント錠 1mg、同錠 2mg、同錠 4mg  
[一般名] バリシチニブ  
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月24日

### [審議結果]

令和6年2月5日に開催された医薬品第二部会において、オルミエント錠 2mg 及び同錠 4mg の一部変更承認申請並びにオルミエント錠 1mg の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

オルミエント錠 1mg 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、製剤は劇薬に該当するとされ、オルミエント錠 1mg、同錠 2mg 及び同錠 4mg の再審査期間は4年とされた。

### [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。

審査報告書の修正表

[販売名] ①オルミエント錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg

[一般名] バリシチニブ

[申請者] 日本イーライリリー株式会社

[申請年月日] 令和5年3月24日

令和6年1月17日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
12	21	<u>なお、本申請では JAHV 試験から移行した被験者の成績のみが提出された。</u>	—
24	21～22	本申請において提出された JAHV 試験及び JAHX 試験成績には JIA のうち sJIA 患者の試験成績は含まれていない。	本剤の JAHV 試験及び JAHX 試験では JIA のうち sJIA の患者は除外されている。

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和6年1月17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] ①オルミエント錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg  
[一般名] バリシチニブ  
[申請者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月24日  
[剤形・含量] ① 1錠中にバリシチニブ 1 mg を含有する錠剤  
②③1錠中にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を含有する錠剤  
[申請区分] ① 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)  
②③医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下での本剤の安全性等について、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] ① 既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)  
アトピー性皮膚炎  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
SARS-CoV-2 による肺炎 (ただし、酸素吸入を要する患者に限る)  
円形脱毛症 (ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る)
- ②③既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

アトピー性皮膚炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

① 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

②③ 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

（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。

## 審査報告(1)

令和5年12月12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] ①オルミエント錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg  
[一般名] バリシチニブ  
[申請者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月24日  
[剤形・含量] ① 1錠中にバリシチニブ 1 mg を含有する錠剤  
②③1錠中にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を含有する錠剤

- [申請時の効能・効果] ① 既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）  
アトピー性皮膚炎  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）  
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

- ②③既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）  
アトピー性皮膚炎  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）  
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）  
(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] ① 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉  
通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。  
〈SARS-CoV-2 による肺炎〉  
通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。  
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉  
通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして、以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

②③ 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして、以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

(下線部追加)

[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 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
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 .....	3
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 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
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 .....	4
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 .....	8
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 .....	28
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	28
10. その他 .....	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「オルミエント錠 1mg」他（本剤）の有効成分であるバリシチニブ（本薬）は、米国 Incyte 社が創製したヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。本邦において、本剤の 2mg 錠及び 4mg 錠は、2017 年 7 月に関節リウマチ（RA）、2020 年 12 月にアトピー性皮膚炎（AD）、2021 年 4 月に SARS-CoV-2 による肺炎、2022 年 6 月に円形脱毛症（AA）に係る効能・効果に対して、成人患者における用法・用量がそれぞれ承認されている。

若年性特発性関節炎（JIA）は、発症年齢が 16 歳未満で原因不明の関節炎が 6 週間以上持続する自己免疫性疾患であり、国際リウマチ学会（ILAR）分類基準により、全身型（sJIA）、リウマトイド因子（RF）陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎、持続型又は進展型少関節炎、付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎及び未分類関節炎の 7 病型に分類される（J Rheumatol 2004; 31: 390-2）。本申請は、JIA のうち全身型を除く 6 病型を包括した多関節に活動性を有する関節型 JIA（pJIA）に関するものである。

JIA の病態は十分には解明されていないが、RA と同様の複数の免疫学的異常が認められ、腫瘍壊死因子（TNF） $\alpha$ 、インターロイキン（IL）-6 等の炎症性サイトカインが関与すると考えられており（Lancet 2007; 369: 767-78）、pJIA に対する薬物治療では、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が第一選択薬として用いられる（Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 465-82、国内 JIA 診療の手引き等）。NSAIDs で関節炎の改善が認められない患者又は頸椎や股関節病変がある例、骨破壊や骨髄浮腫が認められる例等の関節破壊のリスクが高いと予想される患者ではメトトレキサート（MTX）が用いられる（Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 465-82、国内 JIA 診療の手引き等）。また、MTX でも効果不十分な場合の治療薬として、種々の機序で炎症性サイトカインによるシグナル伝達に抑制的に作用する生物製剤の使用が推奨されており（Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 465-82、国内 JIA 診療の手引き等）、本邦では pJIA を効能・効果とする生物製剤としてアダリムマブ（遺伝子組換え）、エタネルセプト（遺伝子組換え）、アバタセプト（遺伝子組換え）及びトシリズマブ（遺伝子組換え）が承認されている。

本薬は、主に JAK1 及び JAK2 を阻害する薬剤であり、炎症性サイトカインにより活性化される JAK/STAT シグナル伝達経路を阻害することで、pJIA に対する治療効果を示すことが期待できることから、申請者により本剤の開発が進められた。

本邦において、本剤の pJIA に対する臨床開発は 2018 年 12 月より開始され、今般、国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、2mg 錠及び 4mg 錠の製造販売承認事項一部変更承認申請並びに 1mg 錠の製造販売承認申請が行われた。なお、海外において、本剤は 2023 年 11 月現在、pJIA に対して欧州を含む 31 の国と地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、オルミエント錠 1mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、「品質に関する資料」が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 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

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

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時及び SARS-CoV-2 による肺炎に係る製造販売承認事項一部変更承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 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

評価資料として、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響を検討した試験（CTD 5.3.1.2.1）の成績が提出された。

国際共同第Ⅲ相試験（JAHV 試験及び JAHX 試験）では、4 種類の製剤（4 mg 錠、2 mg 錠、1 mg 錠及び内用懸濁液<sup>1)</sup>）が用いられ、4 mg 錠と内用懸濁液は JAGU 試験（6.1.1.1 項参照）により生物学的同等性が確認され、2 mg 錠と 1 mg 錠は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）に基づき実施された *in vitro* 溶出試験<sup>2)</sup>により製剤間の溶出挙動の同等性が確認された。

血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー—タンデム型質量分析法（LC-MS/MS）により測定された（定量下限：0.20 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用量を記載する。

##### 6.1.1 生物学的同等性及び食事の影響

##### 6.1.1.1 内用懸濁液と 4 mg 錠の生物学的同等性及び内用懸濁液に対する食事の影響（CTD 5.3.1.2.1：I4V-MC-JAGU 試験〔2017 年 6 月～2017 年 11 月〕）

本試験は 2 つのパートにより構成され、パート A において内用懸濁液と 4 mg 錠との生物学的同等性、パート B において内用懸濁液投与時の食事の影響が評価された。

パート A において、外国人健康成人（24 例）を対象とした 3 期クロスオーバー試験により、4 mg 錠 1 錠若しくは内用懸濁液（本薬として 4 mg）を 240 mL の水とともに、又は内用懸濁液（本薬として 4 mg）を水なしで、それぞれ空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータは表 1 のとおりであり、4 mg 錠に対する内用懸濁液投与時の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $AUC_{last}$  の最小二乗幾何平均の比の 95%CI は、事前に規定し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。

<sup>1)</sup> 1 mL 中に本薬 2 mg を含有する内用懸濁液剤であり、pJIA 患者を対象とした JAHV 試験及び JAHX 試験で使用されたが、申請製剤に含まれていない（7.R.6.2 項参照）。

<sup>2)</sup> 試験液（日局溶出試験第 1 液、薄めた McIlvaine 緩衝液〔pH $\blacksquare$ 〕、日局溶出試験第 2 液、水）を用いたパドル法（50 回転/分、 $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ 。各試験条件で 2 mg 錠及び 1 mg 錠が 12 錠ずつ用いられた）で検討された。



表1 4 mg 錠及び内用懸濁液の単回投与時の PK パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	4 mg 錠に対する内用懸濁液投与時の 最小二乗幾何平均の比 [95%CI]		
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	AUC <sub>last</sub>
4 mg 錠 (水あり)	24	49.2±12.8	324±52.7	320±52.3	0.88 [0.50, 3.00]			
内用懸濁液 (4 mg) <sup>b)</sup> (水あり)	24	51.0±12.2	323±53.7	319±53.2	0.75 [0.50, 2.00]	1.04 [0.944, 1.14]	0.999 [0.966, 1.03]	0.998 [0.965, 1.03]
内用懸濁液 (4 mg) <sup>b)</sup> (水なし)	24	50.7±10.0	324±59.8	320±58.8	1.50 [0.50, 4.00]	1.04 [0.946, 1.15]	0.999 [0.966, 1.03]	0.996 [0.963, 1.03]

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 本薬としての用量

パート B において、外国人健康成人 (18 例) を対象とした 2 期クロスオーバー試験により、内用懸濁液 (本薬として 4 mg) を水なしで空腹時又は高脂肪高カロリー食<sup>3)</sup>の食後に単回経口投与したときの PK パラメータは表 2 のとおりであった。空腹時と比較して食後投与時の C<sub>max</sub> は 32.5% 低下し、t<sub>max</sub> (中央値) は 2 時間延長したが、AUC に食事の影響は認められず、内用懸濁液に対する食事の影響は、4 mg 錠の検討結果 (平成 29 年 5 月 19 日付け審査報告書「オルミエント錠 2 mg 他」参照) と同様であった。

表2 内用懸濁液単回投与時の PK パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	最小二乗幾何平均の比 [90%CI]		
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	AUC <sub>last</sub>
内用懸濁液 (4 mg) <sup>b)</sup> (空腹時)	17	49.0±10.5	291±66.9	287±65.8	1.50 [0.50, 3.00]			
内用懸濁液 (4 mg) <sup>b)</sup> (食後)	18	33.2±7.72	288±63.0	278±58.9 <sup>c)</sup>	4.00 [0.50, 6.00]	0.675 [0.617, 0.740]	0.978 [0.941, 1.02]	0.973 [0.936, 1.01]

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 本薬としての用量、c) 17 例

## 6.2 臨床薬理試験

参考資料として、母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載する。

### 6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

pJIA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (JAHV 試験) (7.1.1 項参照) から得られた血漿中本薬濃度のデータ (217 例、1,261 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.4.2) が実施された。本薬の PK モデルとして、RA 患者のデータを用いて構築されたラグタイムを含む 0 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う、CL<sub>nr</sub>/F 及び eGFR を組み込んだ CL<sub>r</sub>/F の和で CL/F を表した 2-コンパートメントモデルを用いることとされた。一般的に 2 歳以上の小児では体重がクリアランスの変化を説明できる共変量として受け入れられている<sup>4)</sup>ことを踏まえ、小児患者集団における PK に及ぼす体重の影響を考慮するため、CL/F 及びコンパートメント間クリアランスに対しアロメトリック指数 0.75、中心及び末梢コンパートメントの分布容積 (V<sub>1</sub>/F 及び V<sub>2</sub>/F) にアロメトリック指数 1 のアロメトリックスケーリングを適用したモデルが基本モデルとされた。また、共変量探索の結果<sup>5)</sup>、新たな共変量は組み込まれず、基本モデルが最終モデルとされた。

最終モデルにより推定された、本薬 2 又は 4 mg を QD 投与したときの年齢区別の推定曝露量は表 3 のとおりであった。2 歳以上 9 歳未満の pJIA 患者に本薬 2 mg を、9 歳以上 18 歳未満の pJIA 患者に本薬

<sup>3)</sup> 約 900~1,000 kcal でそのうち 50% が脂肪である食事。

<sup>4)</sup> J Pharm Sci 2013; 102: 2941-52

<sup>5)</sup> 共変量として、CL/F 及び見かけの中心コンパートメントの分布容積 (V<sub>1</sub>/F) に対するベースライン時の年齢、性別、JIA の病型、人種、民族及び日本人/外国人が検討された。

4 mg をそれぞれ QD 投与したときの推定曝露量は、RA 患者に本薬 4 mg を QD 投与したときの曝露量と概ね同程度であり、また日本人と外国人の pJIA 患者の推定曝露量に顕著な差は認められなかった。

表 3 母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した本薬の年齢区分別の曝露量

年齢	対象	AUC <sub>τ,ss</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)
		本薬 2 mg	
2 歳以上 6 歳未満	外国人	358 (48)	83.9 (41)
	日本人	806	107
6 歳以上 9 歳未満	外国人 <sup>a)</sup>	261 (17)	60.3 (16)
	日本人	248 (38)	53.5 (30)
年齢	対象	本薬 4 mg	
9 歳以上 12 歳未満	外国人 <sup>a)</sup>	492 (51)	75.8 (32)
	日本人	565 (132)	110 (13)
12 歳以上 18 歳未満	外国人	397 (46)	58.0 (29)
	日本人	295 (15)	54.3 (21)

幾何平均値 (CV%)、1 例は個別値記載

pJIA 患者を対象とした JAHV 試験の解析データに基づく個別パラメータ推定値から算出

a) 誤った用量を服用した 2 例の被験者のデータを除外

また、最終モデルにより推定された、本薬の PK に対する腎機能障害の影響は表 4 のとおりであった。軽度の腎機能障害を有する患者における AUC<sub>τ,ss</sub> は正常な腎機能を有する患者の 1.56 倍となったものの、曝露量の個別推定値の分布は正常な腎機能を有する患者の分布と同様であった (図 1) ことから、本薬の用量調節は不要と判断した。一方、中等度の腎機能障害を有する患者では、AUC<sub>τ,ss</sub> が 2 倍程度上昇していることを考慮し、正常な腎機能を有する患者での推奨用量の半量に減量することが適切であると申請者は説明している。

表 4 本薬の PK に対する腎機能障害の影響

腎機能障害の程度	eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	PK パラメータの平均値比 [90% CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
		AUC <sub>τ,ss</sub>	C <sub>max,ss</sub>
軽度	60 ≤ eGFR < 90	1.56 [1.31, 1.77]	1.10 [1.07, 1.10]
中等度	30 ≤ eGFR < 60	2.06 [1.79, 2.26]	1.19 [1.18, 1.20]

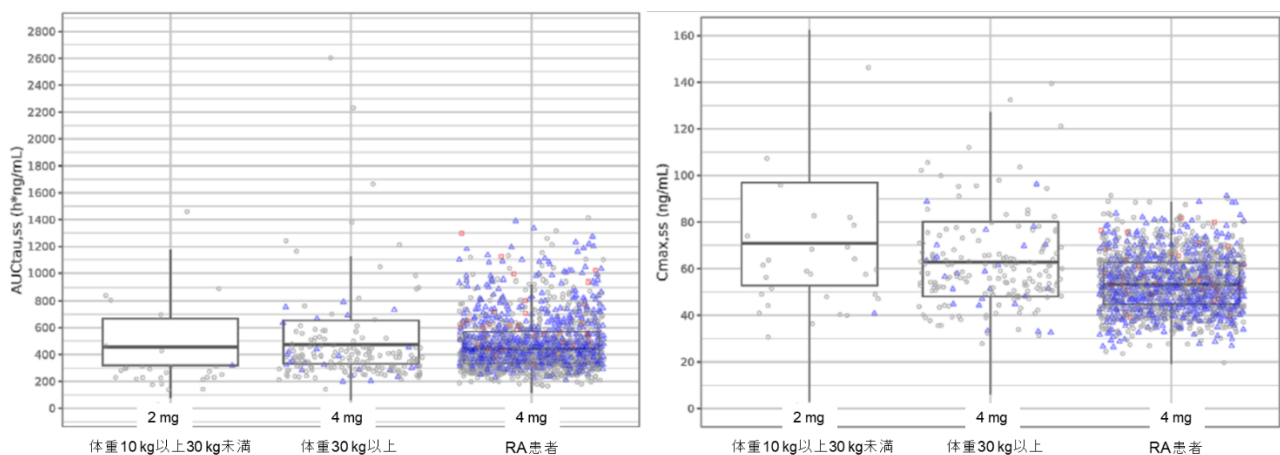


図 1 pJIA 患者及び RA 患者における本薬の曝露量の個別推定値  
(灰色：腎機能正常患者、青色：軽度の腎機能障害患者、赤色：中等度の腎機能障害患者)

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は、母集団薬物動態解析に基づく pJIA 患者に対する本剤の申請用法・用量について、以下のよう

pJIA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（JAHV 試験）（7.1.1 項参照）では、9 歳未満／以上の年齢区分別に本薬の用法・用量を設定していたが、一般的に 2 歳以上の小児では体重がクリアランスの変化を説明できる共変量として受け入れられている<sup>4)</sup>ことを踏まえ、体重区分別の用法・用量を検討した。

母集団薬物動態解析（6.2.1 項参照）の最終モデルにより推定された、pJIA 患者に本薬 2 又は 4 mg、及び RA 患者に本薬 4 mg を QD 投与したときの体重別の AUC<sub>τ,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> は図 2 のとおりであり、体重別の pJIA 患者における曝露量が RA 患者の曝露量の範囲に近似する用量調節のための体重区分のカットオフ値を検討したところ、体重 30 kg が妥当と想定された。また、最終モデルにより推定された年齢区分別及び体重区分別の推定曝露量は表 5 のとおりであり、体重 30 kg をカットオフ値とする体重区分別の用量を設定することで、年齢区分別の用量で投与したときよりも、RA 患者に本薬 4 mg を QD 投与したときの曝露量に類似すると想定された。

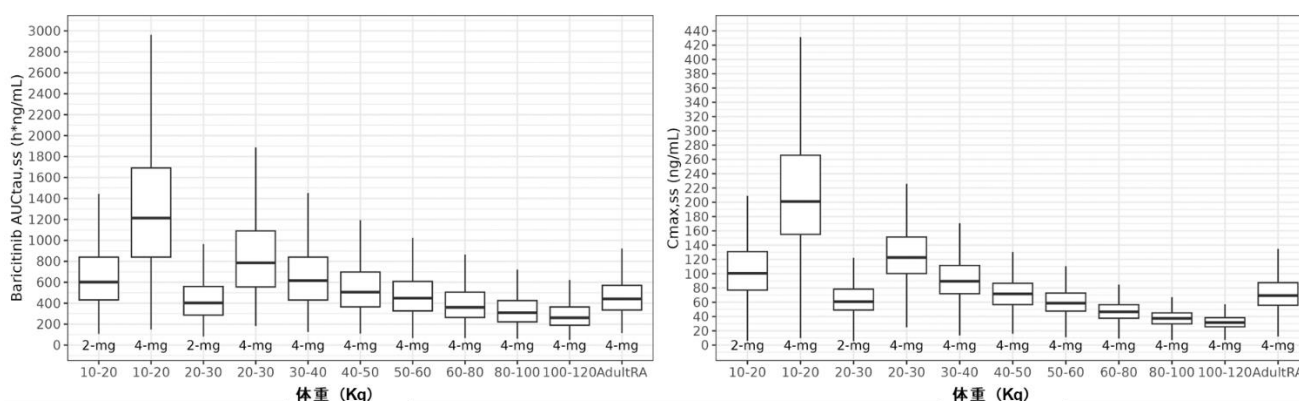


図 2 pJIA 患者と RA 患者における体重別の推定 AUC<sub>τ,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> の比較

表 5 母集団薬物動態モデルを用いて事後的に推定した本薬の年齢区分別及び体重区分別の曝露量

対象	区分	用法・用量	AUC <sub>τ,ss</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	
pJIA	年齢区分別	2 歳以上 6 歳未満	2 mg QD	410 (57)	87.4 (38)
		6 歳以上 9 歳未満	2 mg QD	254 (27) <sup>a)</sup>	56.8 (22) <sup>a)</sup>
		9 歳以上 12 歳未満	4 mg QD	500 (57) <sup>a)</sup>	79.0 (33) <sup>a)</sup>
		12 歳以上 18 歳未満	4 mg QD	386 (45)	57.7 (28)
	体重区分別	30 kg 未満	2 mg QD	317 (61) <sup>b)</sup>	58.4 (36) <sup>b)</sup>
		30 kg 以上	4 mg QD	390 (45) <sup>b)</sup>	58.3 (28) <sup>b)</sup>
RA <sup>c)</sup>		4 mg QD	451 (37)	52.0 (23)	

幾何平均値 (CV%)

a) 誤った用量を服用した 2 例の患者は除外した

b) 実際に投与された用量と体重区分別の用量が異なる被験者については、体重区分別の用量で投与された場合の曝露量に補正して算出

c) RA 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（JADA 試験、JADC 試験、JADN 試験、JADV 試験、JADW 試験、JADX 試験及び JADZ 試験）を併合したデータに基づく個別パラメータ推定値から算出

以上より、pJIA 患者における推奨用法・用量は、体重 30 kg 未満の患者には本剤 2 mg を、体重 30 kg 以上の患者には本剤 4 mg をそれぞれ QD 投与すると設定することが適切と考えられた。

機構は、以下のように考える。

pJIA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（JAHV 試験）から得られた血漿中本薬濃度データを用いて構築された、体重の影響を組み込んだ母集団薬物動態モデルでは年齢は共変量として選択されず、体重区分のカットオフ値を 30 kg とした場合の推定曝露量（表 5）は RA 患者での推定曝露量と概ね同程度の値であることを踏まえると、pJIA 患者に対する用法・用量を、体重 30 kg 未満の患者には本薬 2 mg を、

体重 30 kg 以上の患者には本薬 4 mg をそれぞれ QD 投与すると設定するとの説明を否定するものではない。ただし、図 2 に示すように、体重 10 kg 以上 20 kg 未満及び体重 30 kg 以上 40 kg 未満の pJIA 患者にそれぞれ本薬 2 mg 及び 4 mg を投与する場合、RA 患者に本薬 4 mg を投与したときに比べて曝露量が高くなる傾向が示唆されていることから、本剤の pJIA 患者に対する用法・用量の適切性については、JAHV 試験及び JAHX 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて 7.R.6.1 項で改めて議論したい。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略（すべて経口投与）	主な評価項目【主要評価項目】
III	I4V-MC-JAHV 試験 (JUVE-BASIS)	国際共同	pJIA 患者	① 82 ② 81	①本薬群 <sup>a)</sup> : 年齢別の以下の用量で本薬を QD 投与 2 歳以上 9 歳未満: 2 mg 9 歳以上 18 歳未満: 4 mg ②プラセボ群 <sup>a)</sup> : プラセボを QD 投与	有効性・安全性 【二重盲検期における再燃までの期間】
	I4V-MC-JAHX 試験 (JUVE-X)	国際共同	JAHV 試験又は JAHU 試験 <sup>b)</sup> に参加した患者	199 <sup>c)</sup>	年齢別の以下の用量で本薬を QD 投与 2 歳以上 9 歳未満: 2 mg 9 歳以上 18 歳未満: 4 mg	安全性・有効性

a) 二重盲検期の用法・用量を記載。安全性/PK 評価期及び非盲検導入期の用法・用量は 7.1.1 項参照

b) JAHU 試験: sJIA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験

c) JAHV 試験から移行した被験者の例数

### 7.1 第 III 相試験

#### 7.1.1 pJIA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.1: I4V-MC-JAHV 試験 [2018 年 12 月～2022 年 1 月])

1 種類以上の cDMARD 又は生物製剤による治療で効果不十分又は不耐性の pJIA 患者 (表 7) (目標例数 128 例 [各群 64 例]<sup>9)</sup>) を対象に、プラセボに対する本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止デザインにて第 III 相試験が日本、ドイツ、メキシコ等の 20 の国又は地域で実施された。

表 7 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2 歳以上 18 歳未満</li> <li>16 歳未満で発症し、ILAR が定義する JIA の以下の①～④の病型と診断され、それぞれの基準を満たす <ol style="list-style-type: none"> <li>RF 陽性又は陰性多関節炎: スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 5 関節以上に関節炎が進展している</li> <li>進展型少関節炎: スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 5 関節以上に関節炎が進展している</li> <li>付着部炎関連関節炎: 以下の a) 又は b) を満たす <ol style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 3 関節以上に関節炎が進展している</li> <li>少なくとも 1 関節以上の仙腸関節に病変があり、かつ 21-circle numeric rating scale の評価による医師の総合評価が 3 以上</li> </ol> </li> <li>乾癬性関節炎: スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 3 関節以上に関節炎が進展している</li> </ol> </li> <li>1 種類以上の cDMARD 又は生物製剤による 12 週間以上の治療に対して効果不十分又は不耐性</li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>sJIA 又は持続型少関節炎を有する</li> </ol>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

本試験は、安全性/PK 評価期 (2 週間)、非盲検導入期 (12 週間) 及び二重盲検期 (最大 32 週間) から構成された (図 3)。安全性/PK 評価期では、年齢グループ (12 歳以上 18 歳未満、9 歳以上 12 歳

<sup>9)</sup> 二重盲検期に移行する被験者の目標例数として、二重盲検期における本薬群の期待再燃割合を 35%、プラセボ群の期待再燃割合を 60% と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 80% を確保するために必要な被験者数として、10% の脱落を考慮して 128 例 (各群 64 例) と設定された。

未満、6歳以上9歳未満、2歳以上6歳未満)毎に段階的に少数の被験者を組み入れ、本薬が投与された<sup>7)</sup>。安全性/PK評価期に組み入れられ、2週間の投与が完了した被験者は、引き続き非盲検導入期に移行し本薬投与が継続された。非盲検導入期では本薬を12週間投与し、非盲検導入期終了時にACRPed30を達成した被験者は二重盲検期に移行し、本薬群又はプラセボ群に無作為割付けされた。非盲検導入期終了時にACRPed30を達成しなかった被験者、及び二重盲検期を完了又は二重盲検期に再燃した被験者は、その時点で非盲検長期継続投与試験(JAHX試験)へ移行することが可能とされた。

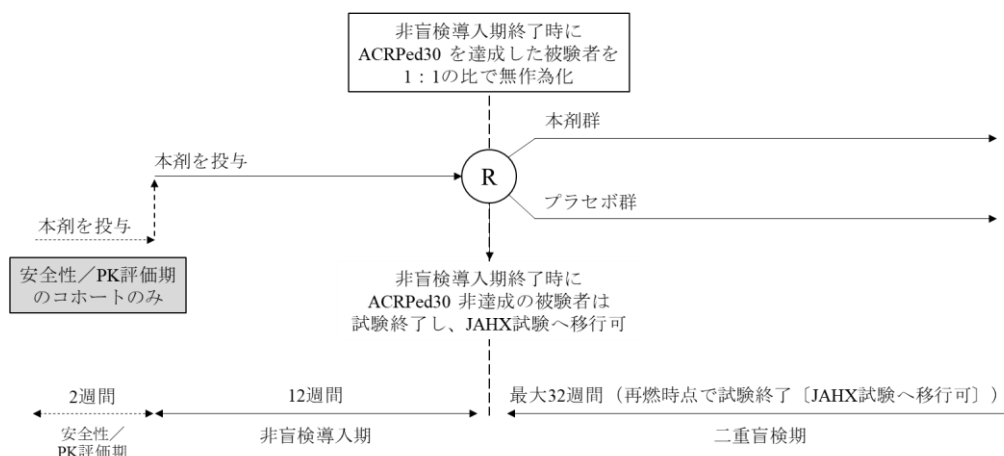


図3 JAHV試験のデザイン

安全性/PK評価期及び非盲検導入期の用法・用量は、本薬を表8の投与量及び剤形でQDで経口投与することとされ、二重盲検期の用法・用量は、本薬を表8の投与量及び剤形でQDで経口投与又はプラセボをQDで経口投与することとされた。スクリーニング時以前から安定した用量で用いられているMTX、cDMARD、経口コルチコステロイド、NSAIDs及び鎮痛剤の併用は可能とされた<sup>8)</sup>。なお、MTXを含めcDMARDの2剤を超える併用は禁止された。

表8 本薬群の投与量及び使用剤形

年齢	投与量	使用剤形
2歳以上6歳未満	2 mg	内用懸濁液
6歳以上9歳未満		内用懸濁液又は錠剤
9歳以上12歳未満	4 mg	
12歳以上18歳未満		

<sup>7)</sup> 12歳以上18歳未満の年齢グループから組入れを開始し、各年齢グループでの安全性/PK評価が完了した後、1つの年齢グループを組み入れることとされた。各年齢グループのPK及び安全性プロファイルが確認された時点で、当該年齢グループの被験者を非盲検導入期に組み入れることが可能とされた。安全性/PK評価において、各年齢グループの曝露量がRA患者に本剤4mgをQD投与したときの曝露量と同程度ではなく、当該年齢グループに対して本薬の用量調整が必要な場合、当該年齢グループの被験者は本試験を中止し、JAHX試験に移行することが可能とされたが、いずれの年齢グループにおいても用量調整は不要と判断された。

<sup>8)</sup> プレドニゾン換算で10mg/日又は0.2mg/kg/日以下の経口コルチコステロイドは、スクリーニングの2週間前かつベースラインの6週間前から試験期間を通して同じ用法・用量で使用するには併用可能とされた。筋肉注射、関節内注射を含む全身性のコルチコステロイドは禁止されたが、局所、鼻腔内、点眼及び吸入のコルチコステロイドは使用可能とされた。MTXは20mg/m<sup>2</sup>/週以下でスクリーニングの8週間前から試験期間を通して同じ用法・用量で使用する場合は併用可能とされた。その際、各国又は地域の標準的な治療法に従い、葉酸を併用することとされた。MTX以外のcDMARDはスクリーニングの4週間前から試験期間を通して同じ用法・用量で使用するには併用可能とされた。NSAIDs等の鎮痛薬はベースラインの1週間以上前から同じ用法・用量で使用している場合は併用可能とされ、減量又は中止は許容されたが、試験期間中の増量又は新たなNSAIDs等の鎮痛薬の追加は禁止された。プロベネシド等の有機アニオントランスポーター3阻害薬が投与されている被験者は本薬の用量を半量にすることとされた。

安全性/PK 評価期及び非盲検導入期に 220 例<sup>9)</sup>が組み入れられ、163 例が二重盲検期に移行した。無作為化された 163 例（本薬群 82 例、プラセボ群 81 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。本試験に組み入れられた 220 例全例に治療薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性/PK 評価期における投与中止例は 3.4%（1/29 例）に認められ、投与中止理由はプロトコル逸脱であった。非盲検導入期における投与中止例は 25.6%（56/219 例）に認められ、主な投与中止理由是非盲検導入期終了時の無作為割付け基準に非該当 17.4%（38/219 例）、同意撤回 1.8%（4/219 例）であった。二重盲検期における投与中止例は、本薬群 31.7%（26/82 例）、プラセボ群 61.7%（50/81 例）に認められ、主な投与中止理由は二重盲検期の投与継続基準に非該当（本薬群 19.5%〔16/82 例〕、プラセボ群 50.6%〔41/81 例〕）、有害事象（本薬群 2.4%〔2/82 例〕、プラセボ群 2.5%〔2/81 例〕）、同意撤回（本薬群 2.4%〔2/82 例〕、プラセボ群 1.2%〔1/81 例〕）であった。

非盲検導入期に日本人被験者 25 例が組み入れられ、非盲検導入期における投与中止例は 44.0%（11/25 例）に認められ、主な投与中止理由是非盲検導入期終了時の無作為割付け基準に非該当 28.0%（7/25 例）、プロトコル逸脱 8.0%（2/25 例）、同意撤回 4.0%（1/25 例）であった。二重盲検期に移行した日本人被験者は 14 例（本薬群 9 例、プラセボ群 5 例）であり、二重盲検期における投与中止例は本薬群 44.4%（4/9 例）、プラセボ群 100%（5/5 例）に認められ、投与中止理由は二重盲検期の投与継続基準に非該当（本薬群 44.4%〔4/9 例〕、プラセボ群 100%〔5/5 例〕）であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検期における再燃までの期間（定義は 10 項参照）の Kaplan-Meier 曲線及び群間比較の結果は図 4 及び表 9 のとおりであり、プラセボ群と本薬群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬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 9 のとおりであった。

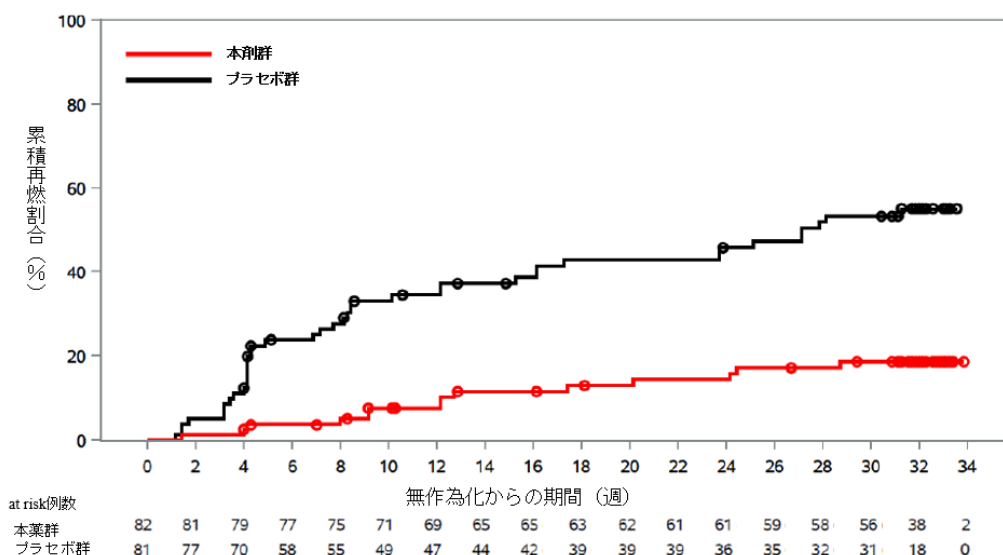


図 4 二重盲検期における再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

<sup>9)</sup> 安全性/PK 評価期に組み入れられた 29 例及び非盲検導入期に直接組み入れられた 191 例。

表9 有効性の主要評価項目の成績 (ITT 集団)

全体集団	再燃例の割合	本薬群	プラセボ群
	ハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup> p 値 <sup>b)</sup>	14/82 (17.1)	0.241 [0.128, 0.453] <0.001
日本人部分集団	再燃例の割合	4/9 (44.4)	5/5 (100)
	ハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.169 [0.027, 1.041]	

a) 投与群、生物製剤による前治療の有無及び治療薬投与前 ESR 分類 (上昇あり [ >20 mm/時間 ] / 上昇なし) を共変量、JIA 患者の病型 (多関節炎及び進展型少関節炎 / 付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準両側 5%、JIA 患者の病型 (多関節炎及び進展型少関節炎 / 付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎) を層別因子とした層別ログランク検定

安全性 / PK 評価期及び非盲検導入期における有害事象は、57.3% (126/220 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2.7% (6/220 例 [関節痛、関節破壊、関節滲出液、若年性特発性関節炎、筋骨格系胸痛、食欲減退各 1 例]) に認められ、関節痛については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、0.9% (2/220 例) に認められた。

副作用は、15.0% (33/220 例) に認められた。

表 10 2 例以上認められた有害事象 (安全性 / PK 評価期及び非盲検導入期、安全性解析対象集団)

事象名	本薬群 (220 例)	事象名	本薬群 (220 例)
上咽頭炎	19 (8.6)	無力症	3 (1.4)
頭痛	14 (6.4)	月経遅延 <sup>a)</sup>	2 (1.3)
関節痛	12 (5.5)	胃腸炎	2 (0.9)
上気道感染	11 (5.0)	感染	2 (0.9)
悪心	11 (5.0)	咽頭扁桃炎	2 (0.9)
嘔吐	10 (4.5)	扁桃炎	2 (0.9)
上腹部痛	6 (2.7)	ウイルス性咽頭炎	2 (0.9)
貧血	6 (2.7)	口内炎	2 (0.9)
腹痛	5 (2.3)	ALT 増加	2 (0.9)
下痢	5 (2.3)	血中 CPK 増加	2 (0.9)
C-反応性蛋白増加	5 (2.3)	低比重リポ蛋白増加	2 (0.9)
血中尿酸増加	4 (1.8)	好中球数増加	2 (0.9)
咳嗽	4 (1.8)	血小板数増加	2 (0.9)
好中球減少症	4 (1.8)	トランスアミナーゼ上昇	2 (0.9)
発熱	4 (1.8)	白血球数増加	2 (0.9)
食欲減退	4 (1.8)	背部痛	2 (0.9)
月経困難症 <sup>a)</sup>	3 (2.0)	側弯症	2 (0.9)
爪囲炎	3 (1.4)	片頭痛	2 (0.9)
尿路感染	3 (1.4)	鼻漏	2 (0.9)
嚔下痛	3 (1.4)	湿疹	2 (0.9)
血中尿素増加	3 (1.4)	血小板増加症	2 (0.9)
体重増加	3 (1.4)	挫傷	2 (0.9)
四肢痛	3 (1.4)	四肢損傷	2 (0.9)
口腔咽頭痛	3 (1.4)	疲労	2 (0.9)
ざ瘡	3 (1.4)	脂肪肝	2 (0.9)
転倒	3 (1.4)	回転性めまい	2 (0.9)

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である 152 例を分母として算出

日本人部分集団の安全性 / PK 評価期及び非盲検導入期における有害事象は、56.0% (14/25 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は上咽頭炎 3 例、上気道感染、挫傷、上腹部痛、口内炎、ざ瘡各 2 例であった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、4.0%（1/25例〔筋骨格系胸痛〕）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、4.0%（1/25例）に認められた。

二重盲検期における有害事象は、本薬群 65.9%（54/82例）、プラセボ群 46.9%（38/81例）に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬群 4.9%（4/82例〔COVID-19、胃腸炎、頭痛、肺塞栓症各 1 例〕）、プラセボ群 3.7%（3/81例〔気管支痙攣、若年性特発性関節炎、自殺企図各 1 例〕）に認められ、本薬群で認められた肺塞栓症及びプラセボ群に認められた若年性特発性関節炎については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 1.2%（1/82例）、プラセボ群 2.5%（2/81例）に認められた。

副作用は、本薬群 19.5%（16/82例）、プラセボ群 13.6%（11/81例）に認められた。

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

事象名	本薬群 (82 例)	プラセボ群 (81 例)	事象名	本薬群 (82 例)	プラセボ群 (81 例)
頭痛	9 (11.0)	3 (3.7)	気管支炎	2 (2.4)	0
上気道感染	9 (11.0)	1 (1.2)	気道感染	2 (2.4)	0
上咽頭炎	6 (7.3)	3 (3.7)	歯感染	2 (2.4)	0
関節痛	6 (7.3)	3 (3.7)	血中 ALP 増加	2 (2.4)	0
口腔咽頭痛	5 (6.1)	1 (1.2)	血中尿酸増加	2 (2.4)	0
咳嗽	4 (4.9)	4 (4.9)	好酸球数増加	2 (2.4)	0
上腹部痛	4 (4.9)	0	トランスアミナーゼ上昇	2 (2.4)	0
発熱	3 (3.7)	3 (3.7)	発疹	2 (2.4)	0
腹痛	3 (3.7)	2 (2.5)	関節腫脹	1 (1.2)	2 (2.5)
血中尿素増加	3 (3.7)	1 (1.2)	咽頭炎	1 (1.2)	2 (2.5)
悪心	3 (3.7)	0	鼻炎	1 (1.2)	2 (2.5)
月経困難症 <sup>a)</sup>	2 (3.6)	1 (1.7)	鼻漏	1 (1.2)	2 (2.5)
中耳炎	2 (2.4)	1 (1.2)	膿痂疹	0	2 (2.5)
尿路感染	2 (2.4)	1 (1.2)	若年性特発性関節炎	0	2 (2.5)
低比重リボ蛋白増加	2 (2.4)	1 (1.2)	節足動物咬傷	0	2 (2.5)
下痢	2 (2.4)	1 (1.2)			

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である本薬群 56 例、プラセボ群 59 例を分母として算出

日本人部分集団の二重盲検期における有害事象は、本薬群 66.7%（6/9例）、プラセボ群 20.0%（1/5例）に認められ、2 例以上に認められた事象は本薬群で気管支炎及び関節痛各 2 例であった。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

### 7.1.2 長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 : I4V-MC-JAHX 試験〔2019 年 4 月～継続中（2020 年 12 月データカットオフ）〕）

JAHV 試験又は JAHU 試験<sup>10)</sup>に参加した患者（表 12）（目標例数 410 例）を対象に、本薬の長期投与時における安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が日本、ドイツ、メキシコ等の 20 の国又は地域で実施された。

<sup>10)</sup> sJIA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験



表 12 主な選択・除外基準

&lt;主な選択基準&gt;

1. JAHV 試験又は JAHU 試験を完了した又は早期中止した患者

&lt;主な除外基準&gt;

1. JAHV 試験又は JAHU 試験で本薬の投与を永続的に中止した患者
2. JAHV 試験又は JAHU 試験の最終来院時点で本薬の投与を一時的に中断しており、かつ本試験への参加が患者本人に許容できないリスクをもたらすと治験担当医師により判断された患者

本試験は、最長 264 週間の非盲検投与期及び 28 日間の追跡調査期から構成された。

用法・用量について、JAHV 試験から本試験に移行した被験者の本薬の投与量及び剤形は表 8 のとおりとされた。

必要に応じて、MTX 又は cDMARD、鎮痛剤、NSAIDs 及び経口コルチコステロイドの併用、用量調節が可能とされた。生物製剤及び本薬を除く JAK 阻害薬の併用は禁止された。

199 例が JAHV 試験から本試験に移行し、199 例全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析集団とされた。治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の初回来院日に追跡不能のため治験を中止しなかった 199 例全例が安全性解析対象集団とされた。

投与中止例は、13.1% (26/199 例) に認められ、主な投与中止理由は、効果不十分 4.5% (9/199 例)、同意撤回 4.5% (9/199 例)、有害事象 2.5% (5/199 例) であった。

ITT 集団及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 23 例であった。投与中止例は 17.4% (4/23 例、効果不十分 3 例、有害事象 1 例) に認められた。

有害事象は、76.9% (153/199 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、7.0% (14/199 例、関節痛／関節滲出液、関節炎、関節破壊、四肢痛／肝細胞融解、便秘、齲歯／ストレス／睫毛乱生、血便排泄、イレウス、バルトリン腺膿瘍、軟部組織膿瘍、虫垂炎、転位骨折、処置による疼痛／背部痛、類乾癬各 1 例) に認められ、バルトリン腺膿瘍及び軟部組織膿瘍については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2.5% (5/199 例) に認められた。

副作用は、21.6% (43/199 例) に認められた。

表 13 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本薬群 (199 例)	事象名	本薬群 (199 例)
COVID-19	41 (20.6)	腹痛	5 (2.5)
上咽頭炎	20 (10.1)	嘔吐	5 (2.5)
頭痛	17 (8.5)	ワクチン接種合併症	5 (2.5)
上気道感染	15 (7.5)	ざ瘡	5 (2.5)
若年性特発性関節炎	14 (7.0)	咳嗽	5 (2.5)
発熱	12 (6.0)	月経困難症 <sup>a)</sup>	3 (2.2)
関節痛	10 (5.0)	気管支炎	4 (2.0)
悪心	9 (4.5)	帯状疱疹	4 (2.0)
口腔咽頭痛	9 (4.5)	扁桃炎	4 (2.0)
四肢痛	7 (3.5)	尿路感染	4 (2.0)
背部痛	6 (3.0)	嚔下痛	4 (2.0)
咽頭炎	5 (2.5)	挫傷	4 (2.0)
鼻炎	5 (2.5)	ビタミン D 欠乏	4 (2.0)
関節炎	5 (2.5)		

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である 137 例を分母として算出

日本人部分集団での有害事象は、87.0%（20/23例）に認められ、主な有害事象は表14のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は13.0%（3/23例〔イレウス、血便排泄、齲歯／ストレス／睫毛乱生各1例〕）に認められ、いずれも因果関係は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、4.3%（1/23例）に認められた。

副作用は、17.4%（4/23例）に認められた。

表14 2例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本薬群 (23例)	事象名	本薬群 (23例)
上咽頭炎	5 (21.7)	口内炎	2 (8.7)
若年性特発性関節炎	5 (21.7)	ざ瘡	2 (8.7)
上気道感染	4 (17.4)	湿疹	2 (8.7)
悪心	3 (13.0)	そう痒症	2 (8.7)
四肢痛	3 (13.0)	挫傷	2 (8.7)
COVID-19	2 (8.7)	靭帯捻挫	2 (8.7)
麦粒腫	2 (8.7)	発熱	2 (8.7)
中耳炎	2 (8.7)		

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。

以下の点を踏まえ、日本人 pJIA 患者における本剤の有効性及び安全性について、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験である JAHV 試験成績から評価することは可能と判断している。

- JIA は、「16 歳未満に発症し、少なくとも 6 週間以上持続する原因不明の慢性関節炎」と定義される自己免疫性疾患であり、7 病型に分類する ILAR の分類基準（J Rheumatol 2004; 31: 390-2）が、国内外で広く用いられている（国内 JIA 診療の手引き等）。また、症状や検査所見が JIA に特徴的であること、他の疾患と鑑別されることにより、総合的な診断が国内外でなされている（Lancet 2007; 369: 767-78、国内 JIA 診療の手引き等）。
- pJIA の治療体系について、国内外のガイドライン等における治療アルゴリズムでは、NSAIDs、MTX、コルチコステロイド等による一次治療で効果不十分な場合に生物製剤を用いることが推奨されており（Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 465-82、国内 JIA 診療の手引き等）、JIA に対する本邦で既承認の生物製剤が海外でも使用されている。
- 健康被験者、RA 患者等を対象とした臨床試験の成績より、本薬の PK に関して、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は認められていない（平成 29 年 5 月 19 日付け審査報告書「オルミエント錠 2 mg 他」等参照）。

また、申請者は、JAHV 試験における「対象患者」、「試験デザイン及び有効性の評価項目」及び「用法・用量」について、以下のように説明している。

#### ● 対象患者

国内外における pJIA の治療体系を踏まえ、本剤は既存治療で効果不十分な pJIA 患者に使用されるこ

とが想定されたため、1種類以上の cDMARD 又は生物製剤による治療に対して効果不十分又は不耐性の患者を対象とし、ILAR 分類基準や海外規制当局が公表している JIA の治療薬の開発に関するガイドライン（EMA ガイドライン）等に基づき、活動性の関節炎を有する<sup>11)</sup>患者を組み入れることとした。

また、既存治療に対する反応性、並びに臨床試験を前提とした適切な診断及び有効性評価の困難さを考慮し、JIA の 7 病型のうち、RF 陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎、進展型少関節炎、付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎の患者を組み入れることとした。対象年齢は、EMA ガイドラインにおける推奨及び JAHV 試験における前治療等の基準を満たす 2 歳未満の患者が非常に限られると考えられたこと、また近年実施された 2 歳以上 18 歳未満の pJIA を対象とした臨床試験において有効性及び安全性に影響を与える因子として年齢が同定されていない（Ann Rheum Dis 2023; 82: 154-60、Lancet 2021; 398: 1984-96 等）ことを踏まえ、2 歳以上 18 歳未満の範囲とした。

#### ● 試験デザイン及び有効性の評価項目

pJIA 患者を対象とした生物製剤の検証的試験（Lancet 2008; 372: 383-91、Ann Rheum Dis 2015; 74: 1110-7 等）で用いられていた無作為化治療中止デザインを採用した。無作為化治療中止デザインでは、導入期の実薬投与に対する治療反応性が良い患者に偏った評価となり、さらに非盲検導入期の持越し効果を受ける可能性があるため、並行群間比較試験のような典型的な有効性を確認するデザインではないものの、既に本剤は RA に対する治療効果を有することが確認されており、小児対象の臨床試験としての倫理的側面及び実施可能性を考慮し、当該試験デザインを採用することとした。主要評価項目は、無作為化治療中止デザインの臨床試験において広く用いられている二重盲検期における再燃までの期間とした。

#### ● 用法・用量

実施済みの RA 患者対象の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤 4 mg を QD で投与したときに良好なベネフィット・リスクバランスが示されていたことを踏まえ、各年齢の pJIA 患者に、RA 患者で本剤 4 mg を QD で投与した場合と同程度の曝露量が得られることが、生理学的薬物速度論モデル解析の手法から推定された用量を設定することとした。

機構は、以上の説明を了承し、以降では提出された臨床データパッケージに基づき本剤の pJIA 患者に対する有効性及び安全性を評価した。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、pJIA 患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

1 種類以上の cDMARD 又は生物製剤による治療で効果不十分又は不耐性の pJIA 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した JAHV 試験において、主要評価項目である二重盲検期における再燃までの期間について、プラセボ群と本薬群との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薬の優越性が検証された（図 4、表 9）。また、全体集団及び日本人部分集団における主要評価項目

<sup>11)</sup> 活動性の関節炎の基準は、病型毎に以下のとおりとされた。

- ・ RF 陽性又は陰性多関節炎：スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 5 関節以上に関節炎が進展している
- ・ 進展型少関節炎：スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 5 関節以上に関節炎が進展している
- ・ 付着部炎関連関節炎：以下の A) 又は B) を満たす
  - A) スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 3 関節以上に関節炎が進展している
  - B) 少なくとも 1 関節以上の仙腸関節に病変があり、かつ 21-circle numeric rating scale の評価による医師の総合評価が 3 以上
- ・ 乾癬性関節炎：スクリーニング時及びベースライン時に少なくとも 3 関節以上に関節炎が進展している

及びその他の有効性評価項目の成績は表 15 のとおりであり、両集団ともにいずれの評価項目においても、本薬群の有効性がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 15 JAHV 試験における有効性評価項目の成績

		全体集団			日本人部分集団		
		非盲検導入期	二重盲検期		非盲検導入期	二重盲検期	
		本薬投与例 (219 例)	本薬群 (82 例)	プラセボ群 (81 例)	本薬投与例 (25 例)	本薬群 (9 例)	プラセボ群 (5 例)
二重盲検期に再燃が認められた被験者の割合 (LOCF)			17.1 (14)	50.6 (41)		44.4 (4)	100 (5)
ACRPed30 達成率 (NRI)	12 週	76.3 (167)			64.0 (16)		
	44 週		67.1 (55)	38.3 (31)		55.6 (5)	0
ACRPed50 達成率 (NRI)	12 週	63.5 (139)			52.0 (13)		
	44 週		63.4 (52)	37.0 (30)		55.6 (5)	0
ACRPed70 達成率 (NRI)	12 週	46.1 (101)			32.0 (8)		
	44 週		53.7 (44)	35.8 (29)		33.3 (3)	0
ACRPed90 達成率 (NRI)	12 週	20.1 (44)			8.0 (2)		
	44 週		42.7 (35)	23.5 (19)		22.2 (2)	0
ACRPed100 達成率 (NRI)	12 週	10.5 (23)			4.0 (1)		
	44 週		29.3 (24)	16.0 (13)		11.1 (1)	0
非活動性の基準 <sup>a)</sup> を達成した被験者の割合 (NRI)	12 週	7.3 (16)			0		
	44 週		23.2 (19)	13.6 (11)		22.2 (2)	0
低疾患活動性の基準 <sup>a)</sup> を達成した被験者の割合 (NRI)	12 週	28.8 (63)			24.0 (6)		
	44 週		43.9 (36)	27.2 (22)		33.3 (3)	0

% (例数)

a) 定義は 10 項参照

JAHV 試験の二重盲検期における患者背景別の再燃が認められた被験者の割合及び投与 44 週時の ACRPed30 達成率は表 16 のとおりであり、各部分集団の例数が少ないため、結果解釈には注意が必要ではあるものの、概ねいずれの部分集団においても、本薬群でプラセボ群よりも再燃が認められた被験者の割合は低く、ACRPed30 達成率は高い結果が得られた。乾癬性関節炎の被験者集団における再燃が認められた被験者の割合及び ACRPed30 達成率は、本薬群とプラセボ群で同程度の結果となったものの、ACRPed90 達成率及び ACRPed100 達成率はいずれも本薬群 50.0% (2/4 例) 及びプラセボ群 33.3% (1/3 例) であり、個々の被験者の達成の有無が、被験者数の少ない部分集団の結果に大きく影響したことが要因と考えられる。

表 16 患者背景別の再燃割合及 ACRPed30 達成率 (JAHV 試験、二重盲検期)

患者背景		二重盲検期に再燃が認められた 被験者の割合 (LOCF)		投与 44 週時の ACRPed30 達成率 (NRI)		
		本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	
性別	男性	19.2 (5/26)	54.5 (12/22)	17/26 (65.4)	8/22 (36.4)	
	女性	16.1 (9/56)	49.2 (29/59)	38/56 (67.9)	23/59 (39.0)	
年齢	9 歳未満	25.0 (2/8)	66.7 (4/6)	5/8 (62.5)	2/6 (33.3)	
	9 歳以上	16.2 (12/74)	49.3 (37/75)	50/74 (67.6)	29/75 (38.7)	
体重	30 kg 未満	25.0 (3/12)	44.4 (4/9)	58.3 (7/12)	44.4 (4/9)	
	30 kg 以上	15.7 (11/70)	51.4 (37/72)	68.6 (48/70)	37.5 (27/72)	
地域	アジア	23.5 (8/34)	68.2 (15/22)	19/34 (55.9)	7/22 (31.8)	
	欧州	17.2 (5/29)	53.2 (25/47)	21/29 (72.4)	16/47 (34.0)	
	南米	0 (0/10)	0 (0/8)	8/10 (80.0)	6/8 (75.0)	
	その他	11.1 (1/9)	25.0 (1/4)	7/9 (77.8)	2/4 (50.0)	
JIA の病型	多関節炎	17.5 (10/57)	51.0 (26/51)	68.4 (39/57)	33.3 (17/51)	
	進展型少関節炎	20.0 (1/5)	71.4 (5/7)	60.0 (3/5)	42.9 (3/7)	
	付着部炎関連関節炎	18.8 (3/16)	50.0 (10/20)	62.5 (10/16)	40.0 (8/20)	
	乾癬性関節炎	0 (0/4)	0 (0/3)	75.0 (3/4)	100.0 (3/3)	
前治療歴	コルチコステロイド	あり	18.4 (7/38)	54.0 (27/50)	63.2 (24/38)	32.0 (16/50)
		なし	15.9 (7/44)	45.2 (14/31)	70.5 (31/44)	48.4 (15/31)
	MTX	あり	18.6 (8/43)	49.1 (27/55)	65.1 (28/43)	38.2 (21/55)
		なし	15.4 (6/39)	53.8 (14/26)	69.2 (27/39)	38.5 (10/26)
	cDMARD	あり	20.0 (10/50)	50.0 (28/56)	62.0 (31/50)	37.5 (21/56)
		なし	12.5 (4/32)	52.0 (13/25)	75.0 (24/32)	40.0 (10/25)
生物製剤	あり	27.3 (9/33)	64.3 (27/42)	45.5 (15/33)	26.2 (11/42)	
	なし	10.2 (5/49)	35.9 (14/39)	81.6 (40/49)	51.3 (20/39)	
併用薬	コルチコステロイド	あり	8.6 (3/35)	31.8 (7/22)	71.4 (25/35)	54.5 (12/22)
		なし	23.4 (11/47)	57.6 (34/59)	63.8 (30/47)	32.2 (19/59)
	MTX	あり	14.5 (8/55)	40.5 (17/42)	69.1 (38/55)	42.9 (18/42)
		なし	22.2 (6/27)	61.5 (24/39)	63.0 (17/27)	33.3 (13/39)
	cDMARD <sup>a)</sup>	あり	16.1 (10/62)	44.0 (22/50)	67.7 (42/62)	40.0 (20/50)
		なし	20.0 (4/20)	61.3 (19/31)	65.0 (13/20)	35.5 (11/31)
鎮痛剤又は NSAIDs	あり	10.4 (5/48)	48.9 (23/47)	77.1 (37/48)	42.6 (20/47)	
	なし	26.5 (9/34)	52.9 (18/34)	52.9 (18/34)	32.4 (11/34)	
ベースライン時の活動性関節数	10 未満	13.9 (5/36)	49.0 (25/51)	66.7 (24/36)	39.2 (20/51)	
	10 以上	19.6 (9/46)	53.3 (16/30)	67.4 (31/46)	36.7 (11/30)	
ベースライン時の可動域制限を有する関節数	7 未満	15.0 (6/40)	39.1 (18/46)	62.5 (25/40)	52.2 (24/46)	
	7 以上	19.0 (8/42)	65.7 (23/35)	71.4 (30/42)	20.0 (7/35)	

% (例数)

a) MTX を含め 2 剤までは cDMARD の併用が可能と規定されており、MTX のみの併用例も含まれる

また、本薬長期投与時の有効性について、JAHV 試験を終了した被験者を組入れ可能としていた JAHX 試験における ACRPed30/50/70/90/100 達成率は表 17 のとおりであり、JAHX 試験開始時の前治療薬、評価項目の達成状況等が異なり、一様に評価するのは困難であるものの、いずれの集団においても本薬長期投与時に一定程度、有効性が維持する傾向が認められた。

表 17 本薬長期投与時の ACRPed30/50/70/90/100 達成率 (JAHX 試験、ITT 集団、OC)

	投与 0 週時	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時	投与 60 週時
JAHV 試験の二重盲検期の本薬群から移行した集団							
ACRPed30 達成率	89.2 (66/74)	94.7 (71/75)	93.3 (70/75)	94.4 (67/71)	96.4 (53/55)	90.9 (40/44)	97.2 (35/36)
ACRPed50 達成率	79.7 (59/74)	86.7 (65/75)	88.0 (66/75)	90.1 (64/71)	87.3 (48/55)	88.6 (39/44)	88.9 (32/36)
ACRPed70 達成率	66.2 (49/74)	74.7 (56/75)	80.0 (60/75)	80.3 (57/71)	76.4 (42/55)	81.8 (36/44)	86.1 (31/36)
ACRPed90 達成率	48.6 (36/74)	54.7 (41/75)	52.0 (39/75)	57.7 (41/71)	60.0 (33/55)	59.1 (26/44)	63.9 (23/36)
ACRPed100 達成率	33.8 (25/74)	34.7 (26/75)	36.0 (27/75)	49.3 (35/71)	49.1 (27/55)	47.7 (21/44)	50.0 (18/36)
JAHV 試験の二重盲検期のプラセボ群から移行した集団							
ACRPed30 達成率	54.2 (39/72)	78.4 (58/74)	88.0 (66/75)	86.1 (62/72)	95.1 (58/61)	95.8 (46/48)	90.9 (30/33)
ACRPed50 達成率	47.2 (34/72)	73.0 (54/74)	78.7 (59/75)	83.3 (60/72)	86.9 (53/61)	91.7 (44/48)	90.9 (30/33)
ACRPed70 達成率	41.7 (30/72)	54.1 (40/74)	64.0 (48/75)	73.6 (53/72)	80.3 (49/61)	70.8 (34/48)	81.8 (27/33)
ACRPed90 達成率	23.6 (17/72)	31.1 (23/74)	44.0 (33/75)	50.0 (36/72)	50.8 (31/61)	56.3 (27/48)	66.7 (22/33)
ACRPed100 達成率	18.1 (13/72)	24.3 (18/74)	37.3 (28/75)	44.4 (32/72)	47.5 (29/61)	39.6 (19/48)	54.5 (18/33)
JAHV 試験の非盲検導入期から移行した集団							
ACRPed30 達成率	15.8 (6/38)	48.8 (20/41)	73.7 (28/38)	77.1 (27/35)	67.6 (23/34)	76.5 (26/34)	81.5 (22/27)
ACRPed50 達成率	13.2 (5/38)	29.3 (12/41)	44.7 (17/38)	57.1 (20/35)	58.8 (20/34)	55.9 (19/34)	74.1 (20/27)
ACRPed70 達成率	10.5 (4/38)	17.1 (7/41)	28.9 (11/38)	40.0 (14/35)	44.1 (15/34)	38.2 (13/34)	59.3 (16/27)
ACRPed90 達成率	2.6 (1/38)	7.3 (3/41)	15.8 (6/38)	11.4 (4/35)	23.5 (8/34)	26.5 (9/34)	29.6 (8/27)
ACRPed100 達成率	2.6 (1/38)	4.9 (2/41)	10.5 (4/38)	11.4 (4/35)	14.7 (5/34)	20.6 (7/34)	18.5 (5/27)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

1 種類以上の cDMARD 又は生物製剤による治療で効果不十分又は不耐性の pJIA 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した JAHV 試験において、主要評価項目とされた二重盲検期における再燃までの期間にてプラセボに対する本薬の優越性が検証され、その他の評価項目においても、本薬群でプラセボ群を上回る有効性が示されていること、JAHX 試験において本薬長期投与時の有効性が一定程度維持されていることから、本剤の pJIA に対する有効性は示されていると判断した。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められており、日本人 pJIA 患者に対する本剤の有効性も期待できると判断した。

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

#### 7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、pJIA における本剤の安全性について、表 18 に示す国内外の臨床試験併合集団の成績に基づき、以下のように説明している。

表 18 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	対象試験 (データカットオフ日)	MedDRA Version
DB pJIA safety	pJIA 患者	JAHV 試験 (2022 年 1 月 26 日) の二重盲検期	24.1
All BARI pJIA		JAHV 試験 (2022 年 1 月 26 日) 及び JAHX 試験 (2022 年 月 日)	
All BARI RA	RA 患者	JADA, JADB, JADC, JADN, JAGS, JADV, JADW, JADX, JADZ 及び JADY 試験 (2018 年 月 日)	20.0
All BARI AA	AA 患者	JAHO 試験 (2022 年 月 日) 及び JAIR 試験 (2022 年 月 日)	24.0
All BARI AD	成人 AD 患者	JAHG, BREEZE-AD1, BREEZE-AD2, BREEZE-AD3 及び BREEZE-AD7 試験 (2020 年 月 日) 並びに BREEZE-AD4 試験 (2020 年 月 日)	23.0
All BARI AD Peds	小児 AD 患者	JAIP 試験 (2022 年 月 日)	25.1

各併合集団における本薬の安全性の概要は表 19、並びに本薬投与における注目すべき有害事象及び臨床検査値異常の発現状況は表 20 及び表 21 のとおりであった。pJIA 患者集団である All BARI pJIA にお

ける全有害事象及び副作用について、既承認効能・効果である RA、AA 及び成人 AD の患者集団と比較して、総観察期間で調整した発現率は数値的に高かったものの、発現割合は同程度であり、pJIA 患者における総観察期間が短いことが影響していると考えられる。また、注目すべき有害事象のうち、感染症及び治験薬の投与中断に至った感染症の発現率が All BARI pJIA で高値であった要因も同様と考えられる。脂質レベルへの影響評価では、全米コレステロール教育プログラム (NCEP) 基準に基づき、小児対象試験と成人対象試験で異なる評価基準を用いており、特にトリグリセリド増加の基準値 (10 項参照) は小児と成人で大きく異なることから、pJIA 患者及び小児 AD 患者において他疾患の成人患者と比較して発現率が高かった。しかしながら、総コレステロール増加、LDL 増加、HDL 増加及びトリグリセリド増加のいずれについても、DB pJIA safety における発現割合は本薬群とプラセボ群の間で差がない又はプラセボ群でより高値であったことから、脂質レベルへの影響は小児と成人で同様と考えられる。以上より、pJIA 患者での本薬の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果である RA 患者、AA 患者及び成人 AD 患者並びに本審査と同時期に審査中である小児 AD 患者における安全性プロファイルと比較して、明らかな違いは認められず、新たな安全性上の懸念は示されていないと考えている。

また、日本人 pJIA 患者における本薬の安全性の概要は表 19、並びに本薬投与における注目すべき有害事象及び臨床検査値異常の発現状況は表 22 及び表 23 のとおりであり、全体集団における安全性プロファイルと比較して、明らかな違いは認められていない。

表 19 本薬の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象疾患	pJIA		RA	AA	成人 AD	小児 AD	
	DB pJIA safety		ALL BARI pJIA	ALL BARI RA	ALL BARI AA	ALL BARI AD	ALL BARI AD Peds
併合データ	本薬群	プラセボ群	全本薬投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本薬投与例
全体集団							
例数	82	81	220	3,770	1,244	2,157	467
総観察期間 <sup>a)</sup> (人・年)	42.0	29.7	329.1	10,301	1,715.6	2,443.0	759.9
全有害事象	54 (65.9) 254.7	38 (46.9) 214.6	195 (88.6) 241.8	3,332 (88.4) 32.9 <sup>b)</sup>	872 (70.1) 118.5	1,599 (74.1) 67.6	362 (77.5) 125.3
重篤な有害事象	4 (4.9) 9.7	3 (3.7) 10.2	22 (10.0) 7.1	849 (22.5) 8.2	54 (4.3) 3.2	141 (6.5) 6.0	31 (6.6) 4.2
死亡	0	0	0	44 (1.2) 0.4 <sup>b)</sup>	0	1 (0.05) 0.04	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.2) 2.4	2 (2.5) 6.8	9 (4.1) 2.8	518 (13.7) 5.0	33 (2.7) 1.9	96 (4.5) 4.1	13 (2.8) 1.7
副作用	16 (19.5) 45.7	11 (13.6) 41.4	75 (34.1) 30.9	1,935 (51.3) 19.1 <sup>b)</sup>	314 (25.2) 23.0	626 (29.0) 26.5	119 (25.5) 19.3
日本人部分集団							
例数	9	5	25	514	53	341	35
総観察期間 <sup>a)</sup> (人・年)	4.2	0.6	38.3	1,269.5	85.5	452.6	67.2
全有害事象	6 (66.7) 353.5	1 (20.0) 185.4	23 (92.0) 306.4	501 (97.5) 40.4 <sup>c)</sup>	46 (86.8) 195.3	257 (75.4) 58.3	31 (88.6) 150.5
重篤な有害事象	0	0	3 (12.0) 8.5	102 (19.8) 8.0	1 (1.9) 1.2	18 (5.3) 4.1	3 (8.6) 4.7
死亡	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (4.0) 2.6	96 (18.7) 7.6	3 (5.7) 3.5	19 (5.6) 4.3	0
副作用	0	0	5 (20.0) 14.2	411 (80.0) 33.1 <sup>c)</sup>	23 (43.4) 39.5	98 (28.7) 22.2	9 (25.7) 15.1

上段：例数 (%)、下段：総観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、総観察期間は曝露期間及びフォローアップ期間の合計であり、各事象発現までの期間が含まれ、発現以降の期間は含まれない

a) 曝露期間及びフォローアップ期間の合計

b) 総曝露期間：10,127 人・年が用いられた

c) 総曝露期間：1,240.0 人・年が用いられた

表 20 本薬投与における注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象疾患	pJIA		RA	AA	成人 AD	小児 AD	
併合データ	DB pJIA safety		ALL BARI pJIA	ALL BARI RA	ALL BARI AA	ALL BARI AD	All BARI AD Peds
投与群	本薬群	プラセボ群	全本薬投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本薬投与例
例数	82	81	220	3,770	1,244	2,157	467
総観察期間 <sup>a)</sup> (人・年)	42.0	29.7	329.1	10,301	1,715.6	2,443.0	759.9
感染症	31 (37.8) 102.1	15 (18.5) 59.0	138 (62.7) 75.8	2,409 (63.9) 23.8 <sup>b)</sup>	509 (40.9) 43.3	1,206 (55.9) 51.0	284 (60.8) 64.4
重篤な感染症	2 (2.4) 4.9	0	5 (2.3) 1.5	259 (6.9) 2.6 <sup>b)</sup>	14 (1.1) 0.8	51 (2.4) 2.2	11 (2.4) 1.5
治験薬の投与中止に至った感染症	0	0	0	160 (4.2) 1.6	2 (0.2) 0.1	20 (0.9) 0.8	5 (1.1) 0.7
治験薬の投与中断に至った感染症	4 (4.9) 9.9	4 (4.9) 14.0	35 (15.9) 11.6	721/3,647 (19.8) 7.2 <sup>c)</sup>	69 (5.5) 4.1	151 (7.0) 6.4	62 (13.3) 8.9
日和見感染	0	1 (1.2) 3.4	0	52 (1.4) 0.5	1 (0.1) 0.1	7 (0.3) 0.3	1 (0.2) 0.1
結核	0	0	0	15 (0.4) 0.1	0	0	0
ウイルスの再活性化	0	1 (1.2) 3.4	9 (4.1) 2.8	463 (12.3) 4.6 <sup>b)</sup>	36 (2.9) 2.1	269 (12.5) 11.4	26 (5.6) 3.5
帯状疱疹	0	0	4 (1.8) 1.2	319 (8.5) 3.1 <sup>b)</sup>	30 (2.4) 1.8	61 (2.8) 2.6	7 (1.5) 0.9
単純ヘルペス	1 (1.2) 2.4	2 (2.5) 6.8	4 (1.8) 1.2	141 (3.7) 1.4 <sup>b)</sup>	35 (2.8) 2.1	222 (10.3) 9.4	28 (6.0) 3.9
皮膚真菌感染症	0	1 (1.2) 3.4	4 (1.8) 1.2	155 (4.1) 1.5 <sup>b)</sup>	0	41 (1.9) 1.7	6 (1.3) 0.8
主要な心血管イベント (MACE)	0	0	0	51/3,251 (1.6) 0.5 <sup>d)</sup>	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.1	0
その他の心血管イベント	0	0	0	65/3,251 (2.0) 0.7 <sup>d)</sup>	4 (0.3) 0.2	3 (0.1) 0.1	0
静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)	1 (1.2) 2.4	0	1 (0.5) 0.3	49 (1.3) 0.5	0	3 (0.1) 0.1	0
動脈血栓塞栓関連事象 (ATE)	0	0	0	49 (1.3) 0.5 <sup>b)</sup>	0	0	0
横紋筋融解症/ミオパチー	0	0	0	174 (4.6) 1.7 <sup>b)</sup>	0	27 (1.3) 1.1	0
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	0	0	0	37 (1.0) 0.4	2 (0.2) 0.1	6 (0.3) 0.3	0
非黒色腫皮膚癌 (NMSC) 以外の悪性腫瘍	0	0	0	85 (2.3) 0.8 <sup>b)</sup>	3 (0.2) 0.2	3 (0.1) 0.1	0
リンパ腫	0	0	0	8 (0.2) 0.1 <sup>b)</sup>	1 (0.1) 0.1	2 (0.1) 0.1	0
消化管穿孔	0	0	0	4 (0.1) 0.04	0	2 (0.1) 0.1	0
うつ病又は自殺/自殺念慮	1 (1.2) 2.4	2 (2.5) 6.8	3 (1.4) 0.9	134 (3.6) 1.3 <sup>b)</sup>	16 (1.3) 0.9	32 (1.5) 1.4	6 (1.3) 0.8
アレルギー反応/過敏症	5 (6.1) 12.3	4 (4.9) 13.9	25 (11.4) 8.3	359 (9.5) 3.5 <sup>b)</sup>	110 (8.8) 6.8	235 (10.9) 9.9	58 (12.4) 8.3
光線過敏性	1 (1.2) 2.4	0	1 (0.5) 0.3	6 (0.2) 0.1 <sup>b)</sup>	4 (0.3) 0.2	14 (0.6) 0.6	1 (0.2) 0.1

上段：例数（%）、下段：総観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、総観察期間は曝露期間及びフォローアップ期間の合計であり、各事象発現までの期間が含まれ、発現以降の期間は含まれない

a) 曝露期間及びフォローアップ期間の合計

b) 総曝露期間：10,127 人・年が用いられた

c) 治験薬の投与中断に至った有害事象を収集していなかった JADC 試験を除外した例数：3,647 例、総曝露期間：10,080 人・年が用いられた

d) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の総曝露期間：9,504.5 人・年が用いられた



表 21 本薬投与における注目すべき臨床検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団）

対象疾患	pJIA		RA	AA	成人 AD	小児 AD	
併合データ	DB pJIA safety		ALL BARI pJIA	ALL BARI RA	ALL BARI AA	ALL BARI AD	All BARI AD Peds
投与群	本薬群	プラセボ群	全本薬投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本薬投与例
例数	82	81	220	3,770	1,244	2,157	467
総曝露期間 (人・年)	41.4	29.4	325.7	10,127	1,668.4	2,364.4	750.7
好中球数減少	1/42 (2.4) 2.4	0/28	4/218 (1.8) 1.2	36/3,620 (1.0) 0.4	19/1,233 (1.5) 1.1	7/2,133 (0.3) 0.3	14/460 (3.0) 1.9
リンパ球数減少	0/56	0/60	2/219 (0.9) 0.6	144/3,736 (3.9) 1.4	3/1,233 (0.2) 0.2	13/2,131 (0.6) 0.5	2/464 (0.4) 0.3
ヘモグロビン減少	0/39	0/36	0/219	31/3,741 (0.8) 0.3	2/1,236 (0.2) 0.1	0/2,134	0/466
血小板数増加	1/35 (2.9) 2.4	1/15 (6.7) 3.4	10/208 (4.8) 3.1	127/3,716 (3.4) 1.3	7/1,235 (0.6) 0.4	26/2,121 (1.2) 1.1	18/465 (3.9) 2.4
総コレステロール増加	6/41 (14.6) 14.5	3/26 (11.5) 10.2	28/187 (15.0) 8.6	1,317/3,183 (41.4) 13.0	254/1,066 (23.8) 15.2	224/1,821 (12.3) 9.5	65/405 (16.0) 8.7
LDL 増加	5/43 (11.6) 12.1	3/32 (9.4) 10.2	18/193 (9.3) 5.5	922/2,696 (34.2) 9.1	168/1,099 (15.3) 10.1	173/1,874 (9.2) 7.3	37/419 (8.8) 4.9
HDL 増加	12/17 (70.6) 29.0	6/8 (75.0) 20.4	58/79 (73.4) 17.8	1,111/1,876 (59.2) 11.0	307/677 (45.3) 18.4	424/1,305 (32.5) 17.9	74/113 (65.5) 9.9
トリグリセリド増加	5/36 (13.9) 12.1	9/39 (23.1) 30.6	43/181 (23.8) 13.2	72/3,589 (2.0) 0.7	11/1,184 (0.9) 0.7	23/1,961 (1.2) 1.0	88/357 (24.6) 11.7
CPK 増加	1/55 (1.8) 2.4	2/28 (7.1) 6.8	9/219 (4.1) 2.8	111/3,560 (3.1) 1.1	72/1,208 (6.0) 4.3	93/2,111 (4.4) 3.9	20/462 (4.3) 2.7
ALT 増加	1/42 (2.4) 2.4	0/32	9/219 (4.1) 2.8	161/3,741 (4.3) 1.6	40/1,237 (3.2) 2.4	39/2,136 (1.8) 1.6	2/466 (0.4) 0.3
AST 増加	0/44	0/26	3/218 (1.4) 0.9	93/3,741 (2.5) 0.9	32/1,237 (2.6) 1.9	41/2,136 (1.9) 1.7	6/466 (1.3) 0.8
総ビリルビン増加	0/50	0/30	0/219	3/3,741 (0.1) 0.03	8/1,237 (0.6) 0.5	10/2,136 (0.5) 0.4	7/466 (1.5) 0.9
ALP 増加	3/38 (7.9) 7.2	0/25	9/218 (4.1) 2.8	225/3,741 (6.0) 2.2	13/1,237 (1.1) 0.8	8/2,136 (0.4) 0.3	28/466 (6.0) 3.7
血清クレアチニン増加	0/49	0/28	1/219 (0.5) 0.3	4/3,545 (0.1) 0.04	0/1,236	1/2,134 (0.05) 0.04	0/466

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  
ベースライン値が異常であった被験者は除外された

表 22 本薬投与における注目すべき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）

対象疾患	pJIA		RA	AA	成人 AD	小児 AD	
併合データ	DB pJIA safety		ALL BARI pJIA	ALL BARI RA	ALL BARI AA	ALL BARI AD	All BARI AD Peds
投与群	本薬群	プラセボ群	全本薬投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本薬投与例
例数	9	5	25	514	53	341	35
総観察期間 <sup>a)</sup> (人・年)	4.2	0.6	38.3	1,269.5	85.5	452.6	67.2
感染症	2 (22.2) 56.9	0	16 (64.0) 75.8	396 (77.0) 31.9 <sup>b)</sup>	28 (52.8) 57.3	198 (58.1) 44.9	24 (68.6) 62.9
治験薬の投与中断に至った感染症	0	0	1 (4.0) 2.6	168 (32.7) 13.5 <sup>b)</sup>	5 (9.4) 6.3	25 (7.3) 5.7	5 (14.3) 7.9
ウイルスの再活性化	0	0	1 (4.0) 2.6	116 (22.6) 9.4 <sup>b)</sup>	6 (11.3) 7.8	42 (12.3) 9.5	4 (11.4) 6.4
アレルギー反応/過敏症	1 (11.1) 25.5	0	6 (24.0) 18.5	84 (16.3) 6.8 <sup>b)</sup>	13 (24.5) 19.2	48 (14.1) 10.9	5 (14.3) 8.2

上段：例数（%）、下段：総観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、総観察期間は曝露期間及びフォローアップ期間の合計であり、各事象発現までの期間が含まれ、発現以降の期間は含まれない

a) 曝露期間及びフォローアップ期間の合計

b) 総曝露期間：1,240.0 人・年が用いられた

pJIA 患者集団において、重篤な感染症、治験薬の投与中止に至った感染症、日和見感染、結核、帯状疱疹、単純ヘルペス、皮膚真菌感染症、主要な心血管系イベント（MACE）、その他の心血管系イベント、静脈血栓塞栓関連事象（VTE）、動脈血栓塞栓関連事象（ATE）、横紋筋融解症/ミオパチー、非黒色腫皮膚癌（NMSC）、非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍、リンパ腫、消化管穿孔、うつ病又は自殺/自殺念慮、光線過敏性の発現は認められなかった

表 23 本薬投与における注目すべき臨床検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

対象疾患	pJIA		RA	AA	成人 AD	小児 AD	
併合データ	DB pJIA safety		ALL BARI pJIA	ALL BARI RA	ALL BARI AA	ALL BARI AD	All BARI AD Peds
投与群	本薬群	プラセボ群	全本薬投与例	全本薬投与例	全本薬投与例	全本薬投与例	全本薬投与例
例数	9	5	25	514	53	341	35
総曝露期間（人・年）	4.16	0.61	38.0	1,240.0	84.0	441.1	67.0
リンパ球数減少	0/7	0/3	1/25 (4.0) 2.6	49 (9.5) 4.0	1/53 (1.9) 1.2	2/340 (0.6) 0.5	0/34
総コレステロール増加	1/5 (20.0) 24.0	0/1	6/24 (25.0) 15.8	232/446 (52.0) 18.7	18/49 (36.7) 21.4	43/311 (13.8) 9.7	5/29 (17.2) 7.5
LDL 増加	0/5	0/1	2/24 (8.3) 5.3	133/321 (41.4) 10.7	10/51 (19.6) 11.9	29/322 (9.0) 6.6	4/32 (12.5) 6.0
HDL 増加	0/0	1/1 (100) 163.9	7/7 (100) 18.4	145/189 (76.7) 11.7	15/24 (62.5) 17.9	73/186 (39.2) 16.5	5/5 (100) 7.5
トリグリセリド増加	1/5 (20.0) 24.0	0/2	9/25 (36.0) 23.7	5/493 (1.0) 0.4	0/52	9/335 (2.7) 2.0	7/32 (21.9) 10.4
ALT 増加	0/7	0/0	1/25 (4.0) 2.6	39/514 (7.6) 3.1	1/53 (1.9) 1.2	6/340 (1.8) 1.4	0/35

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  
ベースライン値が異常であった被験者は除外された

pJIA 患者集団において、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数増加、CPK 増加、AST 増加、総ビリルビン増加、ALP 増加、血清クレアチニン増加の発現は認められなかった

機構は、以下のように考える。

本剤の既承認効能・効果に係る審査では、本薬を小児に長期投与する際の安全性上の懸念として、リンパ球系への影響に加え、本薬の毒性試験において懸念が認められていた骨への影響があげられていた（令和 3 年 4 月 23 日付け審査報告書「オルミエント錠 2 mg 他」参照）。

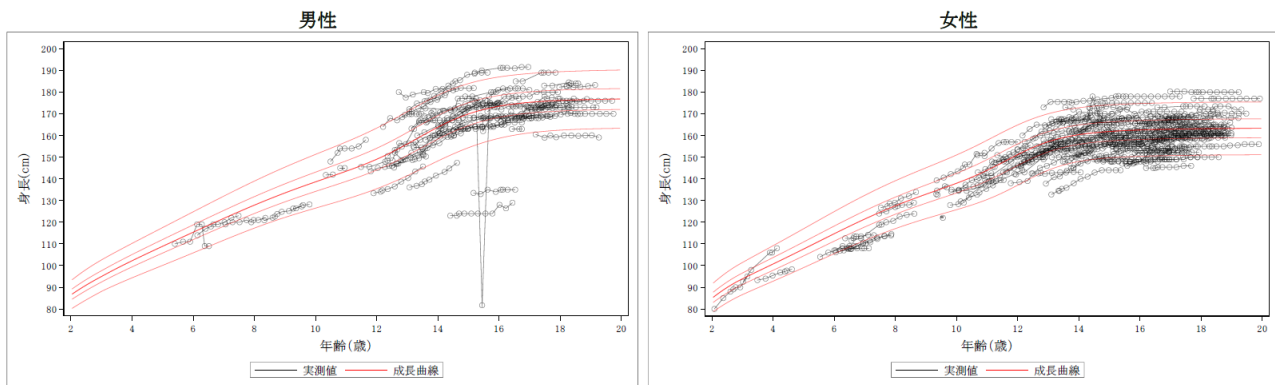
日本人 pJIA 患者における検討例数は限られているものの、提出された臨床試験成績を踏まえると、リンパ球系への影響を含め、RA 患者を含む既承認効能・効果の患者における本剤の安全性プロファイルと比較して、pJIA 患者における本薬投与時の安全性プロファイルに現時点で明らかに異なる傾向は示されていないことから、既承認効能・効果の患者に対して実施されている安全対策を、pJIA 患者に対しても、引き続き実施することが適切である。なお、本薬の毒性試験において懸念が認められていた小児に対する本薬長期投与時の骨への影響については、7.R.3.2 項で検討する。

### 7.R.3.2 成長及び骨格の発達への影響に対する懸念について

申請者は、pJIA 患者における成長及び骨格の発達への影響について、以下のように説明している。

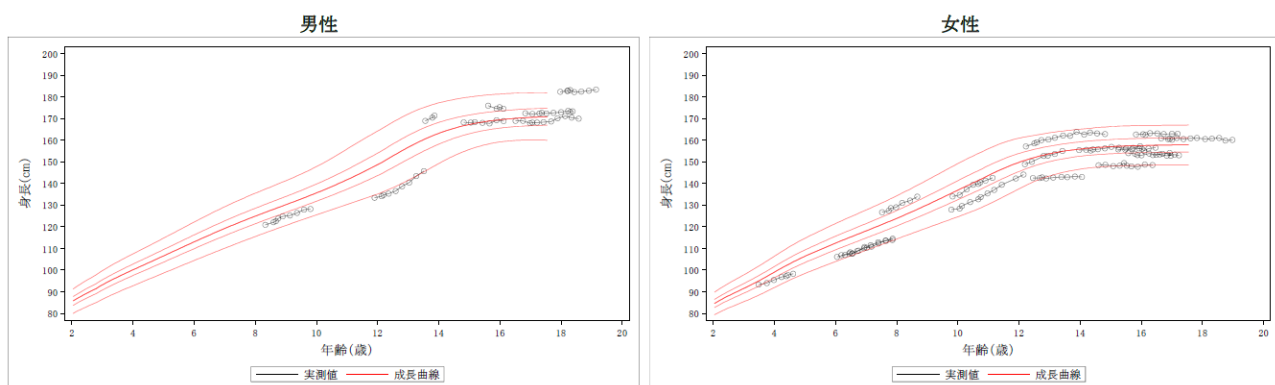
本薬の幼若ラットを用いた毒性試験において、成熟動物では認められなかった骨への影響が認められた（令和 3 年 4 月 23 日付け審査報告書「オルミエント錠 2 mg 他」参照）。毒性試験結果から本薬のヒトの骨成長への影響を評価することには限界があることから、本薬の成長及び骨格の発達に対する影響について、pJIA 患者を対象とした JAHV 試験及び JAHX 試験で得られたデータを用いて評価が行われた。

JAHV 試験及び JAHX 試験における本薬投与時のデータを用いて、全体集団又は日本人部分集団の成長曲線を、米国疾病管理予防センター（CDC）又は日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会（JAHA and JSPE）の標準的な成長曲線と、それぞれ比較した結果は図 5 及び図 6 のとおりであった。JIA 患者は概して身長が低く、発症後の 3 年間は成長速度が顕著に低下することが報告されており（Semin Arthritis Rheum 2018; 48: 53-60）、数例の男性被験者において成長障害に伴うと考えられる重度の低身長が認められたものの、大部分の被験者における身長は、標準的な成長曲線の範囲内で経時的に増加する傾向が認められ、本薬投与による身長への明らかな影響は示唆されなかった。



成長曲線（赤線）：下から順に標準集団の3、25、50、75及び97パーセンタイル値。なお、1例（男性）は誤って体重値が収集されたため極端な身長の変動が見られた

図5 被験者身長の標準的な成長曲線（CDC）との比較（JAHV試験及びJAHX試験、全体集団）



成長曲線（赤線）：下から順に標準集団の3、25、50、75及び97パーセンタイル値

図6 被験者身長の標準的な成長曲線（JAHA and JSPE）との比較（JAHV試験及びJAHX試験、日本人部分集団）

また、JAHV試験及びJAHX試験の本薬投与期間中に、7例の被験者でベースライン値から7%以上の体重減少が認められた。いずれの被験者も低体重を理由とする本薬の投与中断は行われず、4例ではデータカットオフ時点までに体重減少の範囲がベースライン値の7%未満に回復したが、3例はデータカットオフ時点で未回復であった。体重減少が認められた7例のうち3例では、体重減少との関連が示唆される事象（消化管運動機能改善薬の併用、消化器症状〔悪心〕、抑うつ気分）が認められたものの、これらの事象はインフルエンザワクチン等の本薬以外の薬剤との関連が示唆されており、他の4例では体重減少と関連する可能性のある有害事象や患者背景は認められなかった。また、既承認効能・効果においては体重増加が本剤の副作用として特定されていることも踏まえると、本薬投与と体重減少との明確な関連はないものと考えられた。

また、JAHV試験及びJAHX試験では成長に関するその他の評価として、左手X線検査、膝X線検査、骨形成状態の指標（血清中カルシウム、無機リン及び骨型アルカリホスファターゼ）による評価、IGF-1及びIGF-BP-3による成長関連障害評価、並びに性腺ホルモン測定が行われたが、いずれにおいても本薬投与による成長への影響は認められなかった。

以上より、pJIA患者を対象としたJAHV試験及びJAHX試験の一部の被験者において、低身長及び体重減少が認められたものの、pJIAの症状、併用薬等によるものと考えられ、現時点で本薬の成長及び骨格の発達への影響は認められていないと考えている。なお、JAHX試験では最長5年間にわたって、身体的な成長のモニタリング、成長と発達に関する臨床検査評価及び画像検査により、引き続き、成長と

発達への影響を評価することを予定している。

機構は、以下のように考える。

pJIA 患者を対象とした JAHV 試験及び JAHX 試験の大部分の被験者において、成長への懸念は認められなかったが、一部の被験者において低身長及び体重減少が認められた。これらの事象について、pJIA の症状、併用薬等によるものとする申請者の考えは一定程度理解可能であるものの、日本人 pJIA 患者における成長への影響に関して検討した症例数及び期間は限られていることから、本剤投与時の成長への影響については、現在実施中の JAHX 試験の結果を含めて情報収集し、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、JIA の分類基準及び治療体系を踏まえ、本剤の投与対象となる JIA 患者の病型、前治療薬及び併用薬について、以下のように説明している。

- 本剤の投与対象となる JIA 患者の病型について

JAHV 試験は、EMA ガイドラインに基づき、ILAR 分類基準の 7 病型のうち RF 陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎、進展型少関節炎、付着部炎関連関節炎及び乾癬性関節炎の患者を対象に実施し、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、安全性も許容可能と考えられたことから、これらの患者は本剤の投与対象になると考えている。持続型少関節炎及び未分類関節炎の患者は、以下の理由から JAHV 試験には組み入れなかったが、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有している状態である場合には、JAHV 試験に組み入れられた pJIA 患者と同様の有効性が期待でき、本剤の投与対象になると考えられる。一方、sJIA については、cDMARD による基礎治療への反応性が pJIA とは異なることから、EMA ガイドラインにおいても pJIA とは別に試験を実施することが推奨されており、本剤の JAHV 試験及び JAHX 試験では JIA のうち sJIA の患者は除外されている。したがって、現在実施中の sJIA を対象とした JAHU 試験の成績を踏まえて、本剤の sJIA 患者に対する適応の可否を判断すべきと考えている。

- 持続型少関節炎については、活動性の関節炎を有する JIA に該当するものの、NSAIDs やグルココルチコイド関節内投与に対する治療反応性が良好な場合が多く、活動性が高い場合でも MTX が有効であるとの報告もある (Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 465-82、Arthritis Rheum 2014; 66(Supplement 11): S59 等) ため、更なる治療強化を必要とする患者が少ないことが想定され、JAHV 試験への組入れが困難と考えられた。
- 未分類関節炎の患者には、ILAR 分類基準の未分類関節炎以外の病型の複数に重複して該当する又はいずれにも該当しない様々な病態の患者が含まれることから、厳密な病型分類や病型毎の有効性評価が困難と考えられた。

- 本剤の投与対象となる JIA 患者の前治療薬及び併用薬について

本剤は、1 種類以上の cDMARD 又は生物製剤による 12 週間以上の治療に対して効果不十分又は不耐性の pJIA 患者を対象に実施された JAHV 試験において、良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことから、既承認の生物製剤と同様に、MTX 等の cDMARD で効果不十分な pJIA 患者に対する治療

選択肢の一つになると考えられる。

また、JAHV 試験においては、スクリーニング時以前から一定用量で用いられていた MTX、cDMARD (MTX を含め同時併用は 2 剤まで)、経口コルチコステロイド、NSAIDs 及び鎮痛剤との併用が可能とされ、前治療薬及び併用薬の有無によらず、一貫して本薬群でプラセボ群に比べて再燃が認められた被験者の割合が低く (表 16)、安全性は許容可能であったことから、臨床現場においてもこれらの薬剤との併用は可能と考えられる。一方で、生物製剤又は他の JAK 阻害剤と本剤を併用した場合には免疫抑制作用が増強し、感染症等のリスクが増大することが予想されることから、既承認効能・効果における注意喚起と同様に、添付文書の用法・用量に関連する注意として、これらの薬剤と併用しない旨を引き続き注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績並びに JIA の分類基準及び治療体系を踏まえると、pJIA に係る効能・効果で承認されている生物製剤と同様に、本剤は MTX 等の cDMARD で効果不十分な pJIA 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。しかしながら、pJIA 患者を対象に実施した JAHV 試験及び JAHX 試験において、持続型少関節炎患者及び未分類関節炎患者に本薬を投与した際の安全性情報等は得られていないことから、製造販売後の調査等においてこれらの病型の患者に対する本剤の安全性等についても情報収集し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。また、pJIA の適応を有する既承認の生物製剤と同様に、添付文書の警告の項において、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案する旨の注意喚起を追記するとともに、本剤の既承認効能・効果における注意喚起と同様の、本剤と生物製剤又は他の JAK 阻害剤と併用しない旨の注意喚起について、引き続き周知徹底することが重要と考える。さらに、本剤は経口剤ゆえに、注射剤の生物製剤と異なり、安易な使用がなされないよう、重篤な感染症等に対応できる医療機関において、本剤の知識と pJIA 治療の知識・経験を有する医師の下で個々の pJIA 患者に対するリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要である。

なお、sJIA に係る申請者の説明は理解できることから、pJIA に係る効能・効果で承認されている生物製剤とは異なるものの、sJIA には投与しない旨を注意喚起することが適切と考える (7.R.5 項参照)。

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.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

7.R.2～7.R.4 項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」と設定することは適切と判断した。

また、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、過去に少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、疾患に起因した明らかな症状が残る場合に投与すること、並びに JIA のうち sJIA に対する有効性及び安全性は確立していないため、投与しない旨を注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 7.R.6 用法・用量について

### 7.R.6.1 体重区分別の用法・用量の設定について

申請者は、申請用法・用量として体重区分別の用法・用量を設定していることについて、以下のように説明している。

7.R.2 項及び 7.R.3 項のとおり、pJIA 患者を対象とした JAHV 試験では年齢区分別の用法・用量を設定し、本薬のプラセボに対する優越性が検証され、安全性も忍容可能であった。しかしながら、6.R 項に記載したとおり、事後的な解析結果から、体重 30 kg 未満の pJIA 患者には本薬 2 mg QD 投与、体重 30 kg 以上の pJIA 患者には本薬 4 mg QD 投与した際の曝露量は、既承認であり臨床使用実績が蓄積されている RA 患者に本薬 4 mg QD 投与したときの曝露量により類似すると考えられることから、体重区分別の用法・用量を設定することがより適切と考えた。なお、JAHV 試験においては、9 歳未満の被験者は全例が 30 kg 未満、9 歳以上の被験者の 93.2% (191/205 例) が 30 kg 以上であり、申請用法・用量での投与を受けていた。9 歳以上の被験者のうち 30 kg 未満で申請用量を超える本薬 4 mg QD 投与を受けた 14 例における有害事象の発現割合 85.7% (12/14 例) は、9 歳未満かつ体重 30 kg 未満で本薬 2 mg QD 投与を受けた部分集団における有害事象の発現割合 86.7% (13/15 例) と同様であり、安全性上の懸念は認められなかった。

また、6.R 項に記載のとおり、JAHV 試験において、体重 10 kg 以上 20 kg 未満及び体重 30 kg 以上 40 kg 未満の pJIA 患者にそれぞれ本薬 2 mg 及び 4 mg を QD 投与したときの本薬の推定曝露量 (AUC 及び C<sub>max</sub>) は、RA 患者に本薬 4 mg を投与したときと比べて高くなる傾向が認められている (図 2)。当該体重範囲の被験者数が少なく、明確な結論を導くことは困難であるものの、表 24 に示すように、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の本薬群において他の体重範囲の被験者と比較して有害事象の発現割合が高かったが重篤な有害事象は認められなかった。また、体重 30 kg 以上 40 kg 未満の本薬群での有害事象の発現状況は、他の体重範囲の被験者集団及びプラセボ群における有害事象の発現状況と異ならなかったことから、当該体重範囲の pJIA 患者に申請用法・用量を設定することは可能と考えている。

表 24 体重別の有害事象の発現状況

	本薬群	プラセボ群
有害事象		
10 kg 以上 20 kg 未満	5/6 (83.3)	4/6 (66.7)
20 kg 以上 30 kg 未満	3/6 (50.0)	1/3 (33.3)
30 kg 以上 40 kg 未満	6/10 (60.0)	7/11 (63.6)
40 kg 以上	40/60 (66.7)	26/61 (42.6)
重篤な有害事象		
10 kg 以上 20 kg 未満	0	0
20 kg 以上 30 kg 未満	0	0
30 kg 以上 40 kg 未満	1/10 (10.0)	0
40 kg 以上	3/60 (5.0)	3/61 (4.9)

例数 (%)

以上より、体重が 30 kg 未満及び 30 kg 以上の pJIA 患者に対する本薬の通常用量は、それぞれ 2 mg 及び 4 mg を QD 投与とすることが適切と考えている。

また、本薬は、中等度の腎機能障害のある患者及びプロベネシド等の有機アニオントランスポーター 3 を強力に阻害する薬剤を併用する患者において曝露量が高くなることが知られていることから、既承認効能・効果と同様に、これらの患者においては本薬の投与量を半量にすることが適切と考えられる。なお、既承認効能・効果では本剤投与で治療効果が認められた際に本剤投与量の半量への減量を検討する旨の注意喚起がなされているものの、pJIA 患者においては、当該減量を行った臨床試験成績が得られ

ていないこと等を踏まえ、当該注意喚起を行う必要はないと考えている。

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明に加えて、提出された資料、7.R.2 項及び7.R.3 項における検討を踏まえ、本剤の通常用量は申請のとおり、体重 30 kg 以上の患者には本薬 4 mg を QD で経口投与、体重 30 kg 未満の患者には本薬 2 mg を QD で経口投与とした上で、全身曝露が高くなる可能性が考えられる患者等に対して、既承認の効能・効果と同様に、患者の状態に応じて、半量への減量の選択肢を設けることは可能と判断した。なお、本剤投与時に治療効果が認められた患者に対する、本剤投与量の半量への減量を検討する旨の注意喚起については、本剤投与による有害事象の発現リスクは pJIA においても既承認効能・効果と同様であることから、当該注意喚起は既承認効能・効果と同様に設定することが適切と考える。pJIA 患者で治療効果が認められた際の本剤及び併用される cDMARD の継続、減量又は中止の要否、それらを判断するタイミング等については、個々の患者のリスク・ベネフィットバランスを考慮し、慎重に判断されることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.6.2 内用懸濁液の開発について

申請者は、内用懸濁液の開発について、以下のように説明している。

本申請用法・用量に含まれる 2 歳以上の pJIA 患者には、錠剤の嚥下が困難な年齢層の患者も含まれることから、錠剤に加えて内用懸濁液の開発を行い、臨床試験で使用した。 [REDACTED]

申請者は、申請用法・用量に含まれる約 6 歳未満の低年齢の pJIA 患者では錠剤の投与が難しい場合も想定されるものの、本申請時点において pJIA 患者に対する経口の全身治療薬は承認されていなかったことから、錠剤の投与が可能な患者に対して治療選択肢として本剤を提供することには意義があると考え、本申請を行った。 [REDACTED]

機構は、以下のように考える。

本申請用法・用量には、錠剤の嚥下が困難で、内用懸濁液でなければ服用できない患者が一定数含まれることを踏まえると、承認の範囲に含まれる pJIA 患者において本薬が使用できない状況は早急に改善すべきであり、申請者は、内用懸濁液の開発を早急かつ着実に進める必要がある。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後の検討事項及び安全対策について、以下のように説明している。

日本人 pJIA 患者における検討例数は限られていることから、本剤を使用したすべての pJIA 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を確認することを目的とした製造販売後の調査

を実施することを計画している。

また、pJIA 患者に本剤を使用する場合には、既承認の RA 患者等への使用時と同様、本剤についての十分な知識と pJIA の治療の知識・経験をもつ医師が使用するとともに、重篤な感染症等の有害事象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等の注意喚起を行うことを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、pJIA 患者を対象とした臨床試験成績からは、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されておらず、pJIA 患者における本剤の安全性は許容可能と考える。しかしながら、日本人 pJIA 患者における本剤の検討例数は限られていることから、本剤を使用する全例を対象とした使用成績調査を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本剤の使用に際しては、本剤の知識と pJIA 治療の知識・経験を有する医師の下で個々の pJIA 患者に対するリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要であり、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて適切に情報提供を行うことが重要と判断した。

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、専門協議において議論したい。

## 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 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎における治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、製造販売後の調査等において、日本人 pJIA 患者における使用実態下での安全性等について、さらに検討が必要と考える。

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



## 10. その他

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

項目	定義														
ACRPed コアセット	JIA の臨床評価に関する評価指標であり、以下の 6 つの評価項目からなる。														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>活動性を有する関節数</td> <td>73 関節のうち、腫脹した関節、又は腫脹が見られず、動作時の痛み又は関節圧痛を伴い、他動運動が制限される関節の数</td> </tr> <tr> <td>可動域制限のある関節数</td> <td>69 関節のうち、可動域制限のある関節数</td> </tr> <tr> <td>医師による疾患活動性の総合評価</td> <td>医師が患者の徴候及び症状について、0.5 点間隔で 0「活動性なし」～10「活動性が最も高い」の 21 段階で評価したスコア</td> </tr> <tr> <td>保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価 (Parent's Global Assessment of Well-Being)</td> <td>患者の健康状態について、保護者又は未成年後見人が 0「非常に良い」から 10「非常に悪い」までを VAS で評価したもの</td> </tr> <tr> <td>CHAQ を評価指標とする身体機能評価</td> <td>身体機能、着衣及び身繕い (4 項目)、起き上がり (2 項目)、食事 (3 項目)、歩行 (2 項目)、衛生 (5 項目)、身長 (4 項目)、把持 (5 項目) 並びに活動性 (5 項目) の 8 領域の計 30 項目 (補助装置/補助具の質問を含まない) で構成され、各項目を 0～3 点で評価した平均値 0=困難を感じない、1=いくらか困難を感じる、2=非常に困難である、3=できない</td> </tr> <tr> <td>ESR</td> <td>急性期反応指標として ESR (赤血球沈降速度) を用いた</td> </tr> </tbody> </table>	評価項目	定義	活動性を有する関節数	73 関節のうち、腫脹した関節、又は腫脹が見られず、動作時の痛み又は関節圧痛を伴い、他動運動が制限される関節の数	可動域制限のある関節数	69 関節のうち、可動域制限のある関節数	医師による疾患活動性の総合評価	医師が患者の徴候及び症状について、0.5 点間隔で 0「活動性なし」～10「活動性が最も高い」の 21 段階で評価したスコア	保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価 (Parent's Global Assessment of Well-Being)	患者の健康状態について、保護者又は未成年後見人が 0「非常に良い」から 10「非常に悪い」までを VAS で評価したもの	CHAQ を評価指標とする身体機能評価	身体機能、着衣及び身繕い (4 項目)、起き上がり (2 項目)、食事 (3 項目)、歩行 (2 項目)、衛生 (5 項目)、身長 (4 項目)、把持 (5 項目) 並びに活動性 (5 項目) の 8 領域の計 30 項目 (補助装置/補助具の質問を含まない) で構成され、各項目を 0～3 点で評価した平均値 0=困難を感じない、1=いくらか困難を感じる、2=非常に困難である、3=できない	ESR	急性期反応指標として ESR (赤血球沈降速度) を用いた
	評価項目	定義													
	活動性を有する関節数	73 関節のうち、腫脹した関節、又は腫脹が見られず、動作時の痛み又は関節圧痛を伴い、他動運動が制限される関節の数													
	可動域制限のある関節数	69 関節のうち、可動域制限のある関節数													
	医師による疾患活動性の総合評価	医師が患者の徴候及び症状について、0.5 点間隔で 0「活動性なし」～10「活動性が最も高い」の 21 段階で評価したスコア													
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価 (Parent's Global Assessment of Well-Being)	患者の健康状態について、保護者又は未成年後見人が 0「非常に良い」から 10「非常に悪い」までを VAS で評価したもの														
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	身体機能、着衣及び身繕い (4 項目)、起き上がり (2 項目)、食事 (3 項目)、歩行 (2 項目)、衛生 (5 項目)、身長 (4 項目)、把持 (5 項目) 並びに活動性 (5 項目) の 8 領域の計 30 項目 (補助装置/補助具の質問を含まない) で構成され、各項目を 0～3 点で評価した平均値 0=困難を感じない、1=いくらか困難を感じる、2=非常に困難である、3=できない														
ESR	急性期反応指標として ESR (赤血球沈降速度) を用いた														
再燃	投与 12 週時点の状況を基準に、JIA に関する ACRPed コアセットを構成する 6 つの評価項目のうち 3 つ以上が 30%以上悪化し、かつ 30%以上改善した評価項目が 1 つ以下となった状態。ただし、悪化した評価項目の判定時には、以下の条件を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> <li>活動性を有する関節数及び可動域制限のある関節数については、それぞれ 2 関節以上の活動性を有する関節における悪化、又は 2 つ以上の関節における可動域制限が認められる</li> <li>医師による疾患活動性の総合評価及び保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価については、それぞれ少なくとも 20 mm 以上の VAS の悪化が認められる</li> <li>ESR については、ULN (&gt; 20 mm/h) 超である</li> </ul>														
ACRPed30/50/70/90/100 達成率	ACRPed コアセットを構成する 6 つの評価項目のうち 3 つ以上が 30/50/70/90%以上又は 100%改善し、かつ残りの項目のうち 30%以上悪化した評価項目が 1 つ以下を達成した被験者の割合														
非活動性の基準	以下の①～⑥の基準をすべて満たす場合、達成とされた (Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 929-36)。 ① JADAS-27 に基づく活動性関節炎を有する関節がない ② 治験担当医師が JIA に起因すると判断した発熱、発疹、漿膜炎、脾腫大、肝腫大及び全身のリンパ節腫脹がない ③ 治験担当医師により活動性ぶどう膜炎と判定されていない ④ ESR 又は hsCRP が正常 (治験実施施設における基準範囲内又は高値の場合は JIA に起因しない) ⑤ 医師による疾患活動性の評価にて疾患活動性がなしを示す 0 点 ⑥ 朝のこわばりの持続時間が 15 分以下														
低疾患活動性の基準	以下の①～③の基準をすべて満たす場合、達成とされた (Arthritis Rheum 2012; 64: 2366-74)。 ① 医師による疾患活動性の総合評価が 3.5 点以下 ② 保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価が 2.5 点以下 ③ 腫脹関節数が 1 以下														

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症および寄生虫症 (SOC) のうち重篤な有害事象
日和見感染	臨床試験において日和見感染と定義すべき病原体等に関する報告 (Ann Rheum Dis 2015; 74: 2107-16) を参考に定義したリストに基づき、スクリーニングされた後、症例毎の検討に基づき、日和見感染と判定された事象
結核	副腎結核、骨結核、脈絡膜結核結節、先天性結核症、結核性結膜炎、皮膚結核、播種性 BCG 感染、播種性結核、耳結核、精巣上体結核、肺外結核、女性生殖器結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腸結核、関節結核、尋常性狼瘡、リンパ節結核、男性生殖器結核、結核性髄膜炎、食道結核、口腔結核、結核性心膜炎、結核性腹膜炎、結核性前立腺炎、肺結核腫、肺結核、腎結核、結核性卵管炎、珪肺結核、脾臓結核、甲状腺結核、中枢神経系結核腫、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核性膿瘍、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性胸膜炎、結核性腱鞘炎、インターフェロン $\gamma$ 応答測定、インターフェロン $\gamma$ 応答測定陽性、結核菌群検査、結核菌群検査陽性、結核疹、ツベルクリン反応、ツベルクリン反応偽陰性及びツベルクリン反応陽性 (PT)

項目	定義
ウイルスの再活性化	A型肝炎、BKウイルス感染、BKポリオーマウイルス検査陽性、B型肝炎、B型肝炎 DNA 増加、B型肝炎 DNA 測定、B型肝炎 DNA 測定陽性、B型肝炎 e 抗原、B型肝炎 e 抗原陽性、B型肝炎ウイルス検査、B型肝炎ウイルス検査陽性、B型肝炎コア抗原、B型肝炎コア抗原陽性、B型肝炎抗原、B型肝炎抗原陽性、B型肝炎再活性化、B型肝炎表面抗原、B型肝炎表面抗原陽性、CSF 中 JC ウイルス検査陽性、C型肝炎、C型肝炎 RNA、C型肝炎 RNA 増加、C型肝炎 RNA 変動、C型肝炎 RNA 陽性、C型肝炎ウイルスコア抗原、C型肝炎ウイルス検査、C型肝炎ウイルス検査陽性、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、JC ウイルスによる顆粒細胞障害、JC ウイルス感染、JC ポリオーマウイルス検査、JC ポリオーマウイルス検査陽性、WU ポリオーマウイルス感染、アデノウイルス再活性化、ウイルス性肝炎、エプスタイン・バーウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害、エプスタイン・バーウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍、エルスバーク症候群、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス肝炎、サイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス検査、サイトメガロウイルス検査陽性、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、サイトメガロウイルス性十二指腸炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、サイトメガロウイルス性消化管感染、サイトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性心筋炎、サイトメガロウイルス性心膜炎、サイトメガロウイルス性腎炎、サイトメガロウイルス性脊髄髄膜神経根炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性単核症、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス性尿路感染、サイトメガロウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性膝炎、パルボウイルス B19 感染再燃、ヒトポリオーマウイルス感染、ヘルペスウイルス感染、ヘルペスウイルス検査異常、ヘルペスウイルス肺炎、ヘルペス眼感染、ヘルペス性胃炎、ヘルペス性状湿疹、ヘルペス性食道炎、ヘルペス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜脊髄炎、ヘルペス性髄膜脳炎、ヘルペス性大腸炎、ヘルペス性敗血症、ポリオーマウイルス関連腎症、ポリオーマウイルス血症、ポリオーマウイルス検査、ポリオーマウイルス検査陽性、リンパ増殖性障害、リンパ増殖性障害、寛解期、移植後リンパ増殖性障害、陰部帯状疱疹、壊死性ヘルペス性網膜炎、眼帯状疱疹、眼部単純ヘルペス、口腔帯状疱疹、口腔内毛様白斑症、抗 JC ウイルス抗体指数、耳帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、進行性多巣性白質脳症、水痘ウイルス検査、水痘ウイルス検査陽性、水痘後脳炎、水痘髄膜炎、水痘性角膜炎、水痘帯状疱疹ウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス血症、水痘帯状疱疹性敗血症、水痘脳炎、帯状疱疹、帯状疱疹再燃、帯状疱疹性咽頭炎、帯状疱疹性壊死性網膜炎、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、単純ヘルペス、単純ヘルペスウイルス血症、単純ヘルペスウイルス性尿道炎、単純ヘルペス肝炎、単純ヘルペス気管支炎、単純ヘルペス検査陽性、単純ヘルペス再燃、単純ヘルペス髄膜炎、単純ヘルペス性胃炎、単純ヘルペス性壊死性網膜炎、単純ヘルペス性食道炎、単純ヘルペス性髄膜脊髄炎、単純ヘルペス性髄膜脳炎、単純ヘルペス性大腸炎、単純ヘルペス性敗血症、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス脳炎、投薬中断後肝炎、内臓単純ヘルペス、播種性サイトメガロウイルス感染、播種性水痘、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染、播種性帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、無症候性ウイルス性肝炎及び輸血後肝炎 (PT)
帯状疱疹	播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染、水痘後脳炎、陰部帯状疱疹、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、帯状疱疹性壊死性網膜炎、耳帯状疱疹、帯状疱疹性咽頭炎、壊死性ヘルペス性網膜炎、眼帯状疱疹、水痘、水痘性角膜炎、ワクチン接種後の水痘、水痘帯状疱疹性胃炎、水痘帯状疱疹性食道炎、水痘帯状疱疹性肺炎、水痘帯状疱疹ウイルス感染、ヘルペス眼感染、水痘ウイルス検査及び水痘ウイルス検査陽性 (PT)
単純ヘルペス	ヘルペス性大腸炎、ヘルペス性状湿疹、ヘルペス性胃炎、ヘルペス性食道炎、ヘルペス性敗血症、単純ヘルペス性大腸炎、単純ヘルペス脳炎、単純ヘルペス性胃炎、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス性髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜脊髄炎、単純ヘルペス性髄膜脳炎、単純ヘルペス性壊死性網膜炎、単純ヘルペス性食道炎、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス性敗血症、内臓単純ヘルペス、ヘルペス性髄膜炎、ヘルペス性髄膜脊髄炎、ヘルペス性髄膜脳炎、ヘルペス性髄膜脊髄炎、ヘルペスウイルス肺炎、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス性咽頭炎、単純ヘルペス性外耳炎、単純ヘルペス性咽頭炎、眼部単純ヘルペス、ヘルペス性直腸炎、カボジ水痘様発疹、単純ヘルペス検査陽性、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、鼻ヘルペス、口腔ヘルペス及び陰部ヘルペス (PT)
皮膚真菌感染症	真菌感染 NEC 及び白癬感染 (HLT)
好中球数減少	ベースライン後の好中球数 (billions/L) の最低値が CTCAE grade 3 以上
リンパ球数減少	ベースライン後のリンパ球数 (billions/L) の最低値が CTCAE grade 3 以上
ヘモグロビン減少	ベースライン後のヘモグロビン (mmol/L) の最低値が CTCAE grade 3 以上
血小板数増加	血小板数 (billions/L) が 600 以下から 600 以上への変化
総コレステロール増加	ベースライン後の総コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High (RA、成人 AD 及び AA 患者：6.21 mmol/L 以上、小児 AD 及び pJIA 患者：5.17 mmol/L 以上)
LDL 増加	RA、成人 AD 及び AA 患者：ベースライン後の LDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High 又は very High (4.14 mmol/L 以上) 小児 AD 及び pJIA 患者：ベースライン後の LDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High (3.36 mmol/L 以上)
HDL 増加	RA、成人 AD 及び AA 患者：ベースライン後の HDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の High (1.55 mmol/L 以上) 小児 AD 及び pJIA 患者：ベースライン後の HDL コレステロール値の最高値が NCEP 基準の Acceptable (1.16 mmol/L 超)

項目	定義
トリグリセリド増加	RA、成人 AD 及び AA 患者:ベースライン後のトリグリセリド値の最高値が NCEP 基準の very High (5.65 mmol/L 以上) 小児 AD 及び pJIA 患者:ベースライン後のトリグリセリド値の最高値が NCEP 基準の High (9 歳以下:1.13 mmol/L 以上、10 歳以上:1.47 mmol/L 以上)
主要な心血管イベント (MACE) その他の心血管イベント、静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)、動脈血栓塞栓関連事象 (ATE)	以下の PT のうち、外部の臨床事象判定委員会により盲検下でそれぞれ MACE、その他の心血管イベント、VTE 及び ATE と判定された事象 CADASIL、CARASIL 症候群、QT 延長症候群、SI QIII TIII パターン、S 状静脈洞血栓症、うっ血性肝障害、うっ血性心不全、くも膜下血腫、くも膜下出血、てんかんにおける原因不明の突然死、もやもや病、アダムス・ストークス症候群、アテレクトミー、アテローム塞栓症、アテローム動脈硬化性プラーク破裂、ウェーバー症候群、ウェレンス症候群、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、カテーテル血栓溶解療法、クロード症候群、コーニス症候群、シャルコ・ブシャール微小動脈瘤、シャント血栓症、シャント閉塞、ショック、ステント留置、ストーマ部血栓、ストレス心筋症、スネドン症候群、トルサード ド ポアント、トロポニン I 異常、トロポニン I 増加、トロポニン T 増加、トロポニン異常、トロポニン増加、ドップラー超音波異常、ハイデルベルク分類、パッドキアリ症候群、バリント症候群、バジェット・シュレッター症候群、フォヴィル症候群、フレデリック症候群、ブルガダ症候群、プリンツメタル狭心症、ヘパリン起因性血小板減少症、ベツォルト・ヤーリッシュ反射、ベネディクト症候群、ペースメーカー原性不整脈、ペースメーカー症候群、ホーマンズ徴候陽性、ホリデーハート症候群、マイ・トウルナー症候群、ミラルル・ギュブレ症候群、ラウン・ギャノン・レバイン症候群、ラクナ梗塞、ラクナ脳卒中、ラ音、リバウンド頻脈、ルネーグル病、ルリッシュ症候群、レイモン・セスタン症候群、悪性中大脳動脈症候群、安楽死、異所性脳出血、移植血管狭窄、移植血管閉塞、移植片血栓症、移動性ペースメーカー、胃虚血、胃梗塞、医療機器関連血栓症、医療機器内血栓、一過性黒内障、一過性視力低下、一過性失明、一過性脳虚血発作、一回拍出量減少、一時的機械的循環補助、陰茎海綿体血栓症、陰茎静脈血栓症、陰茎動脈閉塞、右脚ブロック、右室拡張、右室拡張期虚脱、右室機能不全、右室造影異常、右室不全、右半球症候群、運動試験異常、運動負荷心電図異常、延髄外側症候群、横静脈洞血栓症、下気道うっ血、下垂体梗塞、下垂体出血、下垂体卒中、下大静脈症候群、下大静脈閉塞、仮死、可逆性脳血管収縮症候群、回復性虚血性神経脱落症候群、海綿静脈洞血栓症、外科的血管シャント、外科的心室再建、外来心電図異常、拡張機能障害、冠血管グラフト狭窄、冠血管グラフト閉塞、冠血管造影異常、冠状静脈洞拡大、冠動脈スチール症候群、冠動脈ステント挿入、冠動脈ノーリフロー現象、冠動脈バイパス、冠動脈バイパス狭窄、冠動脈バイパス血栓症、冠動脈圧迫、冠動脈狭窄、冠動脈形成、冠動脈血行再建、冠動脈血栓症、冠動脈再狭窄、冠動脈再閉塞、冠動脈塞栓症、冠動脈疾患、冠動脈手術、冠動脈出血、冠動脈内膜剥離術、冠動脈不全、冠動脈閉塞、冠動脈攣縮、完全房室ブロック、感電死、肝頸静脈逆流、肝血管血栓症、肝梗塞、肝静脈拡張、肝静脈血栓症、肝静脈塞栓症、肝静脈閉塞、肝動脈血栓症、肝動脈塞栓症、肝動脈閉塞、眼血管血栓症、眼静脈血栓症、眼動脈血栓症、眼動脈梗塞、眼動脈閉塞、奇異性塞栓症、期外収縮、気管支動脈塞栓術、気絶心筋、起坐呼吸、起立性頻脈症候群、脚ブロック、急性右室不全、急性冠動脈症候群、急性左室不全、急性心イベント、急性心筋梗塞、急性心不全、急性大動脈症候群、急性肺水腫、急性肺性心、虚血、虚血性心筋症、虚血性脱髄、虚血性脳梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、狭心症相当症状、胸痛、胸部不快感、筋梗塞、駆出率減少、偶発的死亡、経心筋血行再建、経皮的冠インターベンション、頸静脈圧異常、頸静脈圧上昇、頸静脈拡張、頸静脈血栓症、頸静脈塞栓症、頸静脈閉塞、頸動脈ステント除去、頸動脈ステント挿入、頸動脈バイパス、頸動脈延長拡張症、頸動脈解離、頸動脈狭窄、頸動脈形成、頸動脈血管造影異常、頸動脈血行再建、頸動脈血栓症、頸動脈塞栓、頸動脈内膜剥離術、頸動脈不全、頸動脈閉塞、頸動脈瘤、頸動脈瘤破裂、結節性調律、結節性不整脈、血管グラフト、血管グラフト血栓症、血管ステント狭窄、血管ステント血栓症、血管ステント挿入、血管ステント閉塞、血管デバイス閉塞、血管偽動脈瘤血栓症、血管形成、血管形成後再狭窄、血管手術、血管性脳症、血管造影異常、血管造瘻術、血管閉塞、血行再建術、血小板減少症を伴う血栓症、血栓後症候群、血栓塞栓除去、血栓除去、血栓症、血栓性静脈炎、血栓性脳梗塞、血栓性脳卒中、血栓性微小血管症、血栓性閉塞性血管炎、血栓溶解、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、呼吸困難、交互脈、梗塞、梗塞後狭心症、構語障害、甲状腺梗塞、硬膜下出血、硬膜外血腫、硬膜外血腫除去、硬膜外出血、高拍出性心不全、黒内障、骨盤静脈血栓症、左脚ブロック、左室拡大、左室拡張、左室拡張期虚脱、左室機能不全、左室造影異常、左室不全、鎖骨下静脈血栓症、鎖骨下静脈閉塞、鎖骨下動脈スチール症候群、鎖骨下動脈血栓症、鎖骨下動脈塞栓症、鎖骨下動脈閉塞、再灌流性不整脈、再狭窄、塞栓症、塞栓性小脳梗塞、塞栓性脳梗塞、塞栓性脳卒中、塞栓性肺炎、三束ブロック、四肢静脈血栓症、死戦期あがき、死戦調律、死亡、視覚性失認、視覚正中線偏位症候群、視床梗塞、視床出血、視床卒中、視神経梗塞、自殺既遂、失語症、失認症、腫瘍随伴性血栓症、腫瘍性血栓症、腫瘍性塞栓症、収縮機能障害、周術期心筋梗塞、出血性梗塞、出血性小脳梗塞、出血性卒中、出血性脳梗塞、出血性脳動脈奇形、術後血栓症、術後深部静脈血栓症、術中大脳動脈閉塞、循環虚脱、処置後心筋梗塞、処置後脳卒中、処置後肺塞栓症、徐脈、徐脈性不整脈、小指球ハンマー症候群、小脳虚血、小脳血腫、小脳梗塞、小脳塞栓症、小脳出血、小脳卒中、小脳動脈血栓症、小脳動脈閉塞、小脳微小出血、上室性期外収縮、上室性頻脈、上室性頻脈性不整脈、上室性不整脈、上大静脈症候群、上大静脈閉塞、上腸間膜動脈症候群、上矢状洞血栓症、心カテーテル検査異常、心マッサージ、心拡大、心肝症候群、心機能障害、心胸郭比増加、心筋壊死、心筋壊死マーカー上昇、心筋虚血、心筋虚血の心電図所見、心筋血流スキャン異常、心筋血流欠損、心筋梗塞、心筋梗塞の心電図所見、心筋再灌流障害、心筋収縮性低下、心筋収縮調整療法、心筋損傷、心筋低灌流、心筋低酸素症、心筋抑制、心血管症状、心原性ショック、心細動、心指数減少、心室拡張、心室機能不全、心室血栓症、心室固有調律、心室細動、心室性期外収縮、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、心室性不整脈、心室性副収縮、心室粗動、心室早期興奮、心室造影異常、心室同期不全、心室内伝導障害、心室不全、心室補助人工心臓挿入、心室無収縮、心疾患による浮腫、心障害、心腎症候群、心粗動、心臓アブレーション、心臓ペースメーカー挿入、心臓移植、心臓移植不全、心臓再同調療法、心臓死、心臓手術、心臓除細動、心臓性肝硬変、心臓性喘息、心臓内血栓、心臓内腫瘍、心臓負荷試験異常、心臓副伝導路、心停止、心停止後症候群、心電図 PR 延長、心電図 PR 短縮、心電図 PR 部分下降、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 延長、心電図 RR 間隔延長、心電図 ST-T 部分異常、心電図 ST-T 部分下降、心電図 ST-T 部分上昇、心電図 ST 部分異常、心電図 ST 部分下降、心電図 ST 部分上昇、心電図 T 波逆転、心電図

項目	定義
主要な心血管イベント (MACE) その他の心血管イベント、静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)、動脈血栓塞栓関連事象 (ATE) (続き)	T波交互脈、心電図U波異常、心電図U波逆転、心電図U波著明、心電図U波陽性、心電図の電氣的無活動領域、心電図テレメトリー異常、心電図δ波異常、心電図異常、心電図異常Q波、心電図異常T波、心電図再分極異常、心電図変化、心突然死、心内圧上昇、心内膜下虚血、心嚢液貯留、心嚢内血栓、心肺バイパス、心肺移植、心肺移植不全、心肺運動試験異常、心肺機能窮迫、心肺停止、心肺不全、心拍出量低下、心拍数異常、心拍数減少、心拍数増加、心拍数不整、心不全、心房血栓症、心房細動、心房性ナトリウム利尿ペプチド異常、心房性ナトリウム利尿ペプチド減少、心房性ナトリウム利尿ペプチド増加、心房静止、心房粗動、心房内伝導時間遅延、心房頻脈、心房副収縮、心房補充調律、深大腿動脈形成、深部静脈血栓症、神経系損傷、進行性脳卒中、人工血管移植、人工血管閉塞、人工心臓植込み、人工心臓弁血栓症、腎血管血栓症、腎梗塞、腎塞栓、腎静脈血栓症、腎静脈塞栓症、腎静脈閉塞、腎臓限局型血栓性微小血管症、腎動脈形成、腎動脈血行再建、腎動脈血栓症、腎動脈閉塞、髄膜出血、精索静脈血栓症、精巣梗塞、静脈ステント挿入、静脈圧上昇、静脈形成、静脈血栓症、静脈再疎通、静脈塞栓症、静脈造影異常、静脈閉塞、静脈閉塞性肝疾患、静脈閉塞性疾患、脊髄くも膜下出血、脊髄虚血、脊髄血管障害、脊髄血腫、脊髄梗塞、脊髄硬膜下血腫、脊髄硬膜下出血、脊髄硬膜外血腫、脊髄硬膜外出血、脊髄出血、脊髄卒中、脊髄動脈血栓症、脊髄動脈塞栓症、接合部異所性頻脈、先天性QT延長症候群、先天性上室頻拍、先天性心ブロック、前屈呼吸困難、蘇生法、早期再分極症候群、促進型心室固有調律、側方突進、束枝ブロック、卒中の出血性変化、体重増加、対麻痺、胎盤梗塞、代謝性脳卒中、大静脈フィルター除去、大静脈フィルター挿入、大静脈血栓症、大静脈塞栓症、大腿動脈塞栓症、大動脈バイパス、大動脈血栓症、大動脈塞栓、大動脈手術、大動脈造影異常、大動脈弁置換、大動脈瘤血栓症、大脳基底核血腫、大脳基底核梗塞、大脳基底核出血、大脳基底核卒中、大脳静脈血栓症、大脳静脈洞血栓症、大脳動脈ステント挿入、大脳動脈狭窄、大脳動脈血栓症、大脳動脈再狭窄、大脳動脈塞栓症、大脳動脈閉塞、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、単麻痺、断頭、遅発性虚血性神経脱落症、中心静脈圧上昇、中枢神経系出血、中枢性徐脈、腸間膜血管閉塞、腸間膜血行不全、腸間膜血栓症、腸間膜静脈血栓症、腸間膜静脈閉塞、腸間膜静脈閉塞、腸間膜動脈ステント挿入、腸間膜動脈血栓症、腸間膜動脈塞栓、腸間膜動脈閉塞、腸梗塞、腸骨静脈閉塞、腸骨動脈塞栓症、腸骨動脈閉塞、超音波血管造影異常、椎骨動脈狭窄、椎骨動脈血栓症、椎骨動脈穿孔、椎骨動脈閉塞、椎骨脳底動脈解離、椎骨脳底動脈伸展拡張症、椎骨脳底動脈卒中、椎骨脳底動脈不全、低酸素性虚血性脳症、低心拍出量症候群、溺死、伝導障害、糖尿病性心血管系合併症、頭蓋内血腫、頭蓋内腫瘍出血、頭蓋内出血、頭蓋内動脈解離、動的心筋形成術、動脈グラフト、動脈ステント挿入、動脈バイパス手術、動脈形成、動脈血行再建、動脈血栓症、動脈再疎通術、動脈塞栓症、動脈治療手技、動脈切開、動脈切除、動脈造影異常、動脈置換、動脈内膜剥離術、動脈閉塞性疾患、動脈瘤血栓症、動悸、洞結節機能不全、洞性徐脈、洞性頻脈、洞性不整脈、洞停止、洞房ブロック、特発性頭蓋内圧亢進症、突然死、内頸動脈偽閉塞、内耳梗塞、内臓静脈血栓症、内包梗塞、内包性前兆症候群、二束ブロック、乳頭筋梗塞、捻髪音、脳ガス塞栓症、脳ステント挿入、脳幹血腫、脳幹血栓症、脳幹梗塞、脳幹塞栓症、脳幹出血、脳幹卒中、脳幹微小出血、脳幹部虚血、脳虚血、脳血管狭窄、脳血管形成、脳血管手術、脳血管収縮、脳血管障害、脳血管造影異常、脳血管発作、脳血管不全、脳血管閉塞、脳血行再建、脳血腫、脳血栓症、脳梗塞、脳再灌流障害、脳死、脳室穿破、脳室内出血、脳実質外出血、脳実質外動脈解離、脳実質外動脈血栓症、脳実質外動脈塞栓症、脳実質外動脈閉塞、脳出血、脳循環不全、脳性ナトリウム利尿ペプチド異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体異常、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体増加、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、脳脊髄血栓性タンポナーデ、脳卒中後痙攣発作、脳卒中切除、脳損傷、脳低灌流、脳低酸素症、脳底動脈狭窄、脳底動脈血栓症、脳底動脈閉塞、脳動脈炎、脳内血腫除去術、脳嚢胞出血、脳微小塞栓症、脳微小出血、破裂性脳動脈瘤、敗血症性脳梗塞、敗血症性脳塞栓症、敗血症性肺塞栓症、肺うっ血、肺血管形成、肺血栓症、肺梗塞、肺塞栓症、肺腫瘍血栓性微小血管症、肺水腫、肺性心、肺静脈血栓症、肺静脈閉塞、肺静脈閉塞性疾患、肺動脈血栓症、肺動脈治療手技、肺動脈内膜剥離術、肺動脈閉塞、肺微小塞栓、発作性頻脈、発作性不整脈、発作性房室ブロック、発作性夜間呼吸困難、被殻出血、微小血管性冠動脈疾患、微小塞栓症、微小脳梗塞、膝窩動脈捕捉症候群、頻脈、頻脈性不整脈、不安定狭心症、不整脈、不整脈ストーム、不整脈原性右室異形成症、不全対麻痺、不全単麻痺、不全片麻痺、不全麻痺、浮腫、負荷心エコー図異常、副収縮、副腎血栓症、腹腔動脈血栓、腹腔動脈閉塞、腹水、分娩後血栓症、閉塞性ショック、変時性応答不全、片側運動失調、片側感覚消失、片側感覚鈍麻、片側身体失認、片側知覚過敏、片側知覚不全、片頭痛性梗塞、片麻痺、母体死亡、放射線関連心不全、房室ブロック、房室解離、房室興奮の異常、房室伝導時間短縮、麻痺、末梢血管塞栓症、末梢血管造影異常、末梢血行再建、末梢腫脹、末梢性浮腫、末梢静脈血栓症、末梢静脈血栓進展、末梢静脈閉塞、末梢動脈ステント挿入、末梢動脈バイパス、末梢動脈形成、末梢動脈血栓症、末梢動脈再閉塞、末梢動脈内膜剥離術、末梢動脈閉塞、末梢動脈閉塞性疾患、慢性右室不全、慢性左室不全、慢性心不全、慢性心房腸異常調律症候群、慢性肺性心、脈拍欠損、脈絡膜梗塞、無菌性海綿静脈洞血栓症、無症候性心筋梗塞、無脈性電気活動、網膜血管血栓症、網膜梗塞、網膜静脈血栓症、網膜静脈閉塞、網膜動脈血栓症、網膜動脈塞栓症、網膜動脈閉塞、門脈シャント、門脈海綿状変化、門脈血栓症、門脈閉塞、門脈脾静脈腸間膜静脈血栓症、夜間呼吸困難、卵巣静脈血栓症、離脱性不整脈、両側性脚ブロック、両麻痺、腕頭静脈血栓症、腕頭静脈閉塞、腕頭動脈閉塞、縊死、腋窩静脈血栓症、脾静脈血栓症、脾静脈閉塞、脾臓血栓症、脾臓梗塞、脾臓塞栓症、脾動脈血栓症、脾梗塞及び脾帯血栓症
CPK 増加	ベースライン後の最高値が CTCAE grade 3 以上
横紋筋融解症/ミオパチー	横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	皮膚有棘細胞癌、ボーエン病、基底細胞癌、基底扁平上皮癌、皮膚基底有棘細胞癌、扁平上皮癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、皮膚癌、皮膚上皮内癌、ケラトアカントーマ、外陰部扁平上皮過形成及び再発皮膚有棘細胞癌 (PT)
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)以外の悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ) により特定され、上記の非黒色腫皮膚癌 (NMSC) に含まれない事象
リンパ腫	lymphoma を含む PT のうち、医学的レビューを行い、リンパ腫に関連するとされた事象

項目	定義
ALT 増加	ベースライン後の最高値が ULN 3 以上
AST 増加	ベースライン後の最高値が ULN 3 以上
総ビリルビン増加	ベースライン後の最高値が ULN 2 以上
ALP 増加	ベースライン後の最高値が ULN 1.5 以上
血清クレアチニン増加	ベースライン後の最高値が CTCAE grade 3 以上
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ) のうち、社内の medical safety team により消化管穿孔に該当するとされた事象
うつ病又は自殺／自殺念慮	うつ病および自殺／自傷 (SMQ)
アレルギー反応／過敏症	アナフィラキシー反応、過敏症及び血管浮腫 (SMQ)
光線過敏性	日光蕁麻疹、ハートナップ病、光線痒疹、若年性春期丘疹、光線性皮膚症、光線過敏性反応、多形日光疹、光線性爪甲剥離症、日光網膜症、日光皮膚炎、サンバーン、光線角化症、日光黒子、スティーヴンス・ジョンソン症候群、電気性結膜炎、網膜光毒性及び光線角膜炎 (PT) に対して、医学的レビューを行い、光線過敏性反応に関連するとされた事象

以上

## 審査報告 (2)

令和6年1月16日

### 申請品目

[販売名] ①オルミエント錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg  
[一般名] バリシチニブ  
[申請者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和5年3月24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、臨床的位置付け及び効能・効果について

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

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、添付文書の警告の項において、本剤の治療を行う前に少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案する旨を、また効能・効果に関連する注意の項において、JIAのうちsJIAに対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため投与しない旨を、それぞれ注意喚起することが適切と判断した。以上の点について、申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

#### 1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の7.R.6.1項に記載した本剤の体重区分別の用法・用量の設定及び関連する注意喚起の設定に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本剤投与時に治療効果が認められた患者に対して本剤投与量の半減を検討する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、本剤のアトピー性皮膚炎に係る適応に小児の用法・用量を追加する承認申請の審査における専門協議での議論を踏まえ、内用懸濁液が[ ]現時点においては、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意において、小児等に係る注意として本剤を適切に経口投与できると判断される場合に投与する旨を注意喚起することとし、【用法・用量】を記載整備の上、以下のとおり設定することが適切と判断した。

## 【用法・用量】

通常、2歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして以下の投与量を1日1回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて1 mg に減量すること。

(取消線部削除)

以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。また、内用懸濁液の開発に関しても、製造販売承認取得者の責任において、遅滞なく着実に進めるよう伝達した。

### 1.3 安全性、製造販売後の検討事項及び安全対策並びに医薬品リスク管理計画（案）について

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

- ・ 2歳以降に接種が必要な生ワクチン及び不活化ワクチンがあることから、現在の添付文書における本剤投与中に生ワクチンの接種を行わない旨の注意喚起に関連して、ワクチン接種可能となるまでの本剤の投与中止からの期間及びワクチン接種から本剤投与可能となるまでの期間を資材等において情報提供することは重要と考えられる。

機構は、小児では成人と比べてワクチン接種の機会が多いことから、申請者にワクチンの投与に関する情報提供について対応するよう指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

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について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、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25に示す安全性検討事項を設定すること、表26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25 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
<ul style="list-style-type: none"><li>・ 帯状疱疹</li><li>・ 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）</li><li>・ 消化管穿孔</li><li>・ B型肝炎ウイルスの再活性化</li><li>・ 間質性肺炎</li><li>・ 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少</li><li>・ 肝機能障害</li><li>・ 静脈血栓塞栓症</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 横紋筋融解症、ミオパチー</li><li>・ 悪性腫瘍</li><li>・ 心血管系事象</li></ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>・ 使用実態下における有効性（関節リウマチ）</li></ul>		

(変更なし)

表 26 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>・ 特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎）</li> <li>・ 一般使用成績調査（SARS-CoV-2 による肺炎）</li> <li>・ 特定使用成績調査（円形脱毛症）</li> <li>・ 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）</li> <li>・ 製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（関節リウマチ）</li> <li>・ 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ）</li> <li>・ 市販直後調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定使用成績調査（関節リウマチ）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）</li> <li>・ 医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2 による肺炎、円形脱毛症、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）</li> <li>・ 患者向け資材の作成と配布（オルミエントを服用されている方へ）（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）</li> <li>・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

（下線部：今回追加）

申請者は、表 27 のとおり、既存治療で効果不十分な pJIA 患者を対象として、本剤投与症例全例を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 27 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安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な pJIA 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	30 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性検討事項：重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）を含む重篤な有害事象</li> <li>・ 患者背景（性別、年齢、原疾患診断日／疾患分類、家族歴）</li> <li>・ 既往歴・合併症</li> <li>・ 前治療歴</li> <li>・ 本剤の投与状況</li> <li>・ 併用薬／療法</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 臨床検査</li> <li>・ （18 歳未満の場合）成長に関する指標（身長・体重）</li> <li>・ 有効性指標</li> </ul>

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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年、オルミエント錠 1 mg 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、製剤は劇薬に該当すると判断する。

〔効能・効果〕① 既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

アトピー性皮膚炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎



SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）  
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

②③既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

アトピー性皮膚炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）

（申請時より変更なし）

[用法・用量] ① 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして、以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

②③ 〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症〉

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

〈SARS-CoV-2 による肺炎〉

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、総投与期間は 14 日間までとする。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、2 歳以上の患者には体重に応じバリシチニブとして、以下の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

- ・ 30 kg 以上：通常、4 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。
- ・ 30 kg 未満：通常、2 mg とし、患者の状態に応じて 1 mg に減量すること。

（申請時より取消線部削除）

[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
AA	Alopecia areata	円形脱毛症
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATE	Arterial thromboembolic event	動脈血栓塞栓関連事象
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve from zero to the last observed concentration	時間 0 から最終測定時点までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity	時間 0 から無限大時間までの AUC
AUC <sub>τ, ss</sub>	Area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state	定常状態での投与間隔における AUC
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	—
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
cDMARD	Conventional DMARD	従来型 DMARD
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL <sub>nr</sub> /F	Apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL <sub>r</sub> /F	Apparent renal clearance	見かけの腎クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C <sub>max, ss</sub>	Maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における C <sub>max</sub>
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EMA ガイドライン	—	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2)
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理の基準
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HLT	High level term	高位語
IGF-1	Insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子 1
IGF-BP-3	Insulin-like growth factor binding protein 3	インスリン様成長因子結合タンパク質-3
IL	Interleukin	インターロイキン
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会

略語	英語	日本語
ITT	Intent-to-treat	—
JAxx 試験	—	I4V-MC-JAxx 試験
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値の代入
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NCEP	National Cholesterol Education Program	全米コレステロール教育プログラム
NEC	Not elsewhere classified	他に分類されない
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Nonresponder imputation	ノンレスポonder補完法
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed cases	—
pJIA	Polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QD	Quaque die	1日1回
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	Rheumatoid factor	リウマトイド因子
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducers and activators of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
t <sub>max</sub>	Time of maximum observed drug concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
V <sub>1</sub>	Volume of distribution for central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VTE	Venous thromboembolic event	静脈血栓塞栓事象
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内 JIA 診療の手引き等	—	若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015 / 若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017、一般社団法人日本リウマチ学会、小児リウマチ調査検討小委員会編集
本剤	—	オルミエント錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg
本薬	—	バリシチニブ