

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31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

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31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 (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 (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2歳以上の小児における既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下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
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

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、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。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人：通常、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。

小児：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。

〈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。

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。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人：通常、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。

小児：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。

〈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。

（下線部追加、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。

審査報告(1)

令和5年12月5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31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
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
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、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。
〈アトピー性皮膚炎〉
成人：通常、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。
小児：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。

〈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。

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。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人：通常、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。

小児：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。

〈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。

(下線部追加、取消線部削除)

[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	29
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。

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 は小児で最も一般的な皮膚疾患の一つであり、小児患者のうち 45%が生後 6 カ月以内に、60%が生後 1 年以内に、85%が 5 歳までに発症するとされ、本邦における小児 AD の有病率は 7.4～15.0%と報告されている（Ann Dermatol 2010; 22: 125-37、Br J Dermatol 2005; 152: 110-4 等）。

本邦において、小児 AD の基本的な治療方針は成人 AD と同様であり、保湿外用薬の継続的な使用の下、ステロイド外用薬（TCS）、外用カルシニューリン阻害薬（TCI）であるタクロリムス軟膏¹⁾、外用 JAK 阻害薬であるデルゴシチニブ軟膏等の抗炎症外用薬による管理が基本とされている（国内 AD 診療ガイドライン）。近年では抗炎症外用薬として外用ホスホジエステラーゼ（PDE）-4 阻害薬であるジファミラスト軟膏が承認され、またこれらの外用療法で効果不十分な小児 AD 患者に対する治療選択肢として、12 歳以上の小児 AD 患者に対して経口 JAK 阻害薬であるウパダシチニブ水和物及びアプロシチニブが、さらに 2023 年 9 月に生後 6 カ月以上の小児 AD 患者に対してヒト抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブ（遺伝子組換え）が承認されている。また、その他にヒト化抗ヒト IL-31 受容体 A モノクローナル抗体であるネモリズマブ（遺伝子組換え）が「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で成人及び 13 歳以上の小児に対して承認されている。これら AD に対する治療薬が様々開発されているものの、TCS 等による既存の外用療法で効果不十分な小児 AD 患者は多く存在し、全身療法が使用可能となる年齢下限もあることから、当該小児 AD 患者に対する新たな治療選択肢として本剤の開発が行われた。

本邦において、本剤の小児 AD に対する臨床開発は 2019 年 5 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、2 歳以上の小児 AD 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。

¹⁾ 本邦において、タクロリムス軟膏 0.03% 製剤及びタクロリムス軟膏 0.1% 製剤が AD に係る効能・効果で承認されており、それぞれ小児及び成人に対する用法・用量が設定されている。なお、添付文書の使用上の注意において、タクロリムス軟膏 0.03% 製剤は 2 歳未満の幼児等、タクロリムス軟膏 0.1% 製剤では小児等は使用しないこととされている。

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（JAIP 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²⁾）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³⁾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。

²⁾ 1 mL 中に本薬 2 mg を含有する内用懸濁液剤であり、小児 AD 患者を対象とした JAIP 試験で使用されたが、申請製剤には含まれていない（7.R.5.2 項参照）。

³⁾ 試験液（日局溶出試験第 1 液、薄めた McIlvaine 緩衝液〔pH 〇〇〕、日局溶出試験第 2 液、水）を用いたパドル法（50 回転/分、〇〇 〇〇、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 _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	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 _{max}	AUC _{0-∞}	AUC _{last}
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) ^{b)} (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) ^{b)} (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⁴⁾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_{max} は 32.5% 低下し、t_{max} (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 _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	最小二乗幾何平均の比 [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{0-∞}	AUC _{last}
内用懸濁液 (4 mg) ^{b)} (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) ^{b)} (食後)	18	33.2±7.72	288±63.0	278±58.9 ^{c)}	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)

小児 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (JAIP 試験) (7.1.1 項参照) から得られた血漿中本薬濃度データ (393 例、2,035 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.5.0) が実施された。本薬の PK のモデルとして、成人 AD 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_{nr}/F 及び eGFR を組み込んだ CL_r/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⁵⁾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 (V₁/F 及び V₂/F) にアロメトリック指数 1 のアロメトリックスケール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⁶⁾、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 0.5、1、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 10 歳未満の AD 患者に本薬 2 mg を、10 歳以上 18 歳未満の AD 患

⁴⁾ 約 900~1,000 kcal で、そのうち 50% が脂肪である食事。

⁵⁾ J Pharm Sci 2013; 102: 2941-52

⁶⁾ 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 (V₁/F) に対するベースライン時の年齢、性別、人種及び民族が検討された。

者に本薬 4 mg をそれぞれ QD 投与したときの推定曝露量は、成人 AD 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小児 AD 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 _{τ,ss} (ng·hr/mL)			C _{max,ss} (ng/mL)		
		低用量 (0.5 mg)	中用量 (1 mg)	高用量 (2 mg)	低用量 (0.5 mg)	中用量 (1 mg)	高用量 (2 mg)
2 歳以上 6 歳未満	外国人	94.9 (119)	200 (63)	298 (51)	19.5 (30)	35.1 (21)	64.8 (22)
	日本人	89.6	—	—	15.15	—	—
6 歳以上 10 歳未満	外国人	76.9 (63)	161 (69)	286 (80)	11.7 (30)	23.2 (24)	44.9 (36)
	日本人	40.0	116 (19)	210, 191	10.31	22.0 (18)	65.81, 49.84
年齢	対象	低用量 (1 mg)	中用量 (2 mg)	高用量 (4 mg)	低用量 (1 mg)	中用量 (2 mg)	高用量 (4 mg)
10 歳以上 18 歳未満	外国人	111 (66)	232 (67)	386 (59)	13.1 (34)	28.3 (35)	50.5 (28)
	日本人	89.3 (32)	139 (15)	353 (99)	13.9 (26)	22.6 (23)	54.0 (43)

幾何平均値 (CV%)、2 例までは個別値記載、—: 該当なし

小児 AD 患者を対象とした解析データに基づく個別パラメータ推定値から算出

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_{τ,ss} は正常な腎機能を有する患者の 1.66 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_{τ,ss} 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 ²)	PK パラメータの平均値比 [90% CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
		AUC _{τ,ss}	C _{max,ss}
軽度	60 ≤ eGFR < 90	1.66 [1.36, 1.88]	1.11 [1.09, 1.12]
中等度	30 ≤ eGFR < 60	2.30 [2.00, 2.50]	1.25 [1.21, 1.26]

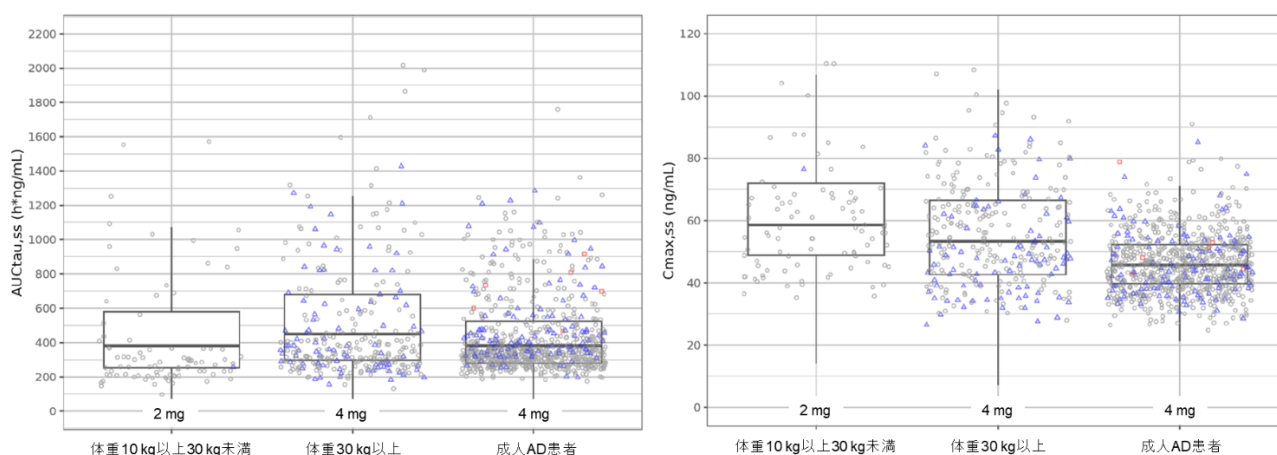


図 1 小児及び成人 AD 患者における本薬の曝露量の個別推定値 (灰色: 腎機能正常患者、青色: 軽度の腎機能障害患者、赤色: 中等度の腎機能障害患者)

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小児 AD 患者に対する本剤の申請用法・用量について、以下のように説明している。

小児 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（JAIP 試験）（7.1.1 項参照）では、10 歳未満／以上の年齢区分別に本薬低用量、中用量及び高用量の用法・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⁹⁾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、小児 AD 患者に本薬 2 又は 4 mg、及び成人 AD 患者に本薬 4 mg を QD 投与したときの体重別の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は図 2 のとおりであり、体重別の小児 AD 患者における曝露量が成人 AD 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、成人 AD 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。

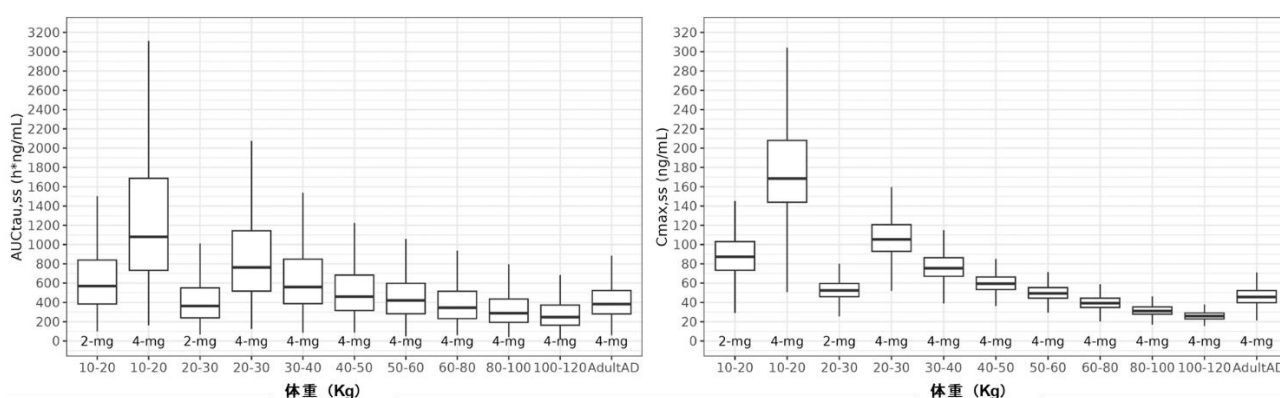


図 2 小児 AD 患者と成人 AD 患者における体重別の推定 $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比較

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	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	
小児 ^{a)}	年齢区分別	2 歳以上 6 歳未満	2 mg QD	298 (51)	64.8 (22)
		6 歳以上 10 歳未満	2 mg QD	279 (77)	45.7 (35)
		10 歳以上 18 歳未満	4 mg QD	383 (61)	50.7 (28)
	体重区分別	30 kg 未満	2 mg QD	298 (59)	57.1 (22)
		30 kg 以上	4 mg QD	383 (62)	50.3 (28)
成人 ^{b)}		4 mg QD	380 (41)	45.0 (20)	

幾何平均値 (CV%)

a) 小児 AD 患者を対象とした解析データに基づく個別パラメータ推定値から算出

b) 成人 AD 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（JAHG 試験、JABL 試験及び JAHM 試験）を併合した解析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、小児 AD 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ことが適切と考えられた。

機構は、以下のように考える。

小児 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（JAIP 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）は成人集団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、小児 AD 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未満の小児AD患者にそれぞれ本薬2 mg及び4 mgを投与する場合、成人AD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、本剤の小児AD患者に対する用法・用量の適切性については、JAIP試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて7.R.5.1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評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 ^{a)} (すべて経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	I4V-MC-JAIP試験 (BREEZE-AD-PEDS) (TCS併用)	国際共同	TCS等で効果不十分な中等症から重症の小児AD患者	①121 ②120 ③120 ④122	①～③年齢別の以下の用量で本薬をQD投与 ①本薬低用量群： 2歳以上10歳未満：0.5 mg 10歳以上18歳未満：1 mg ②本薬中用量群： 2歳以上10歳未満：1 mg 10歳以上18歳未満：2 mg ③本薬高用量群： 2歳以上10歳未満：2 mg 10歳以上18歳未満：4 mg ④プラセボ群：プラセボをQD投与	有効性・安全性 【投与16週時におけるIGA(0/1)達成率】

a) 二重盲検期(投与16週まで)の用法・用量を記載。長期継続投与期(投与16週以降)の用法・用量は7.1.1項参照

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(TCS併用試験、CTD 5.3.5.1.1 : I4V-MC-JAIP試験〔2019年5月～継続中(2020年12月データカットオフ)〕)

TCS⁷⁾等で効果不十分な中等症から重症の小児AD患者(表7)(目標例数440例〔各群110例⁸⁾〕を対象に、TCS等の併用下での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、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ポーランド、アルゼンチン等の17の国又は地域で実施された。

⁷⁾ WHOの効力分類(WHO Model Prescribing Information: Drugs used in Skin Diseases. World Health Organization; 1997. p117-8)に基づきTCSクラスを分類。国内AD診療ガイドラインに基づく分類では以下の薬剤が含まれる。

low potency : ウィークからミディアム/moderate potency : ミディアムからストロング/high potency : ミディアムからベリーストロング/ultra high potency : ストロンゲスト

⁸⁾ 主要評価項目とされた投与16週時におけるIGA(0/1)達成率の期待値をプラセボ群で10%、本薬高用量群で30%、本薬中用量群で25%と仮定したとき、有意水準両側5%の下、どちらか一方の本薬投与群において統計学的な有意差が認められることに関する検出力を95%超とするために必要な被験者数として1群110例(4群440例)と設定された。

表 7 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 2歳以上18歳未満で、体重が各年齢における体重分布の5パーセンタイル値以上 スクリーニングの1年以上前（2歳以上6歳未満の場合は6カ月以上前）に米国皮膚科学会の統一基準（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51）に基づきADと診断されている スクリーニング時及びベースライン時のEASIスコア16以上 スクリーニング時及びベースライン時のIGAスコア3以上 スクリーニング時及びベースライン時のAD病変がBSAの10%以上 以下のいずれかを満たすことが文書により確認できる患者 <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前6カ月以内にTCSで効果不十分（moderate potency以上のTCSを少なくとも4週間又は添付文書により推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても疾患活動性が低い状態〔例：IGAスコア2以下〕を達成できていない）、かつスクリーニング前にTCIで効果不十分（TCIを少なくとも4週間又は添付文書により推奨されている最長投与期間のいずれか短い方の期間使用しても疾患活動性が低い状態〔例：IGAスコア2以下〕を達成できていない）又はTCI不耐性（TCI治療によるベネフィットを上回るTCIの使用による臨床的に重要な副作用の既往がある）であった スクリーニング前6カ月以内に全身療法（シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、全身性コルチコステロイド、ミコフェノール酸 モフェチル等）により治癒しなかった ベースライン前に14日間以上保湿剤を連日使用しており、試験期間中も連日使用することに同意する <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 治験の評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚合併症を現在有する又は過去に有していた ベースライン前にモノクローナル抗体製剤を使用し、5半減期以上の期間が経っていない ベースライン前4週以内に経口JAK阻害剤の治療歴がある スクリーニング前2週以内又はベースライン前6週以内に筋肉内注射、静脈内注射又は関節内注射によるコルチコステロイド投与を受けた 	
--	--

本試験は、主に二重盲検期（投与16週まで）及び長期継続投与期（投与16週から投与268週）より構成された。また、二重盲検期の被験者組入れ前に、少数の被験者でPKを確認する2週間のPK導入期が設定された。PK導入期の用法・用量は、非盲検下で本薬高用量（表8）をQDで経口投与することとされ、PK導入期を完了した被験者は長期継続投与期へ移行し、同一用法・用量で投与を継続することとされた。

二重盲検期の用法・用量は、本薬低用量、中用量若しくは高用量（表8）又はプラセボをQDで経口投与することとされた。

長期継続投与期の用法・用量は、二重盲検期における症状変化等によって異なり、二重盲検期に救済治療⁹⁾を受けず、投与16週時にIGAスコアが2以下となった被験者は、盲検下で二重盲検期と同一の用法・用量を継続することとされた。一方、二重盲検期に救済治療を受けた若しくは投与16週時にIGAスコアが2以下とならなかった被験者、又は二重盲検期と同一の用法・用量が継続され投与16週以降にIGAスコアが3又は4に悪化した被験者は、非盲検下で本薬高用量をQDで経口投与することとされた。

表 8 本薬投与群の用量

年齢（投与剤形）	本薬低用量群	本薬中用量群	本薬高用量群
2歳以上10歳未満 （内用懸濁液）	0.5 mg	1 mg	2 mg
10歳以上18歳未満 （錠剤）	1 mg	2 mg	4 mg

⁹⁾ 治験責任（分担）医師の判断により、保湿剤及びlow又はmoderate potencyのTCSを併用しても病勢が継続又は悪化する場合には、high又はultra high potencyのTCSを使用することが許容された。また、high又はultra high potencyのTCSを使用しても十分に反応しない場合は治験薬投与を中止し、全身治療薬（既存の全身治療薬又は生物製剤）を投与することが可能とされた。

ベースラインの 14 日以上前から試験期間中を通して、保湿外用薬を連日併用することとされた。また、スクリーニング¹⁰⁾時より規定された TCS 等の外用薬による治療¹¹⁾を開始し、病勢が収束した時点で漸減、中止することとされた。

無作為化¹²⁾された 483 例（本薬低用量群 121 例、本薬中用量群 120 例、本薬高用量群 120 例、プラセボ群 122 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。無作為化されたが、治験薬投与前に試験を中止した 1 例を除く 482 例（本薬低用量群 120 例、本薬中用量群 120 例、本薬高用量群 120 例、プラセボ群 122 例）が安全性解析対象集団とされた。

ITT 集団のうち、試験中止例は本薬低用量群 8.3%（10/121 例）、本薬中用量群 4.2%（5/120 例）、本薬高用量群 5.0%（6/120 例）、プラセボ群 9.8%（12/122 例）に認められ、主な試験中止理由は同意撤回（本薬低用量群 5.8%〔7/121 例〕、本薬中用量群 3.3%〔4/120 例〕、本薬高用量群 3.3%〔4/120 例〕、プラセボ群 3.3%〔4/122 例〕）、有効性の欠如（本薬低用量群 0.8%〔1/121 例〕、本薬中用量群 0.8%〔1/120 例〕、プラセボ群 4.9%〔6/122 例〕）、有害事象（本薬低用量群 1.7%〔2/121 例〕、本薬高用量群 0.8%〔1/120 例〕、プラセボ群 1.6%〔2/122 例〕）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 38 例（本薬低用量群 10 例、本薬中用量群 10 例、本薬高用量群 9 例、プラセボ群 9 例）であり、日本人部分集団に試験中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 16 週時における IGA (0/1)達成率（定義は 10 項参照）は表 9 のとおりであり、プラセボ群と本薬高用量群との対比較で統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬高用量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。

表 9 有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、NRI）

		本薬低用量群	本薬中用量群	本薬高用量群	プラセボ群
全体集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	18.2 (22/121)	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)
	プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値 ^{a),b)}	1.8 [-7.8, 11.4] —	9.4 [-0.9, 19.6] 0.1181	25.3 [13.9, 35.8] <0.0001	
日本人部分集団	投与 16 週時における IGA (0/1)達成率	10.0 (1/10)	30.0 (3/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
	プラセボ群との差 [95%CI]	10.0 [-21.0, 40.4]	30.0 [-5.6, 60.3]	11.1 [-20.2, 43.5]	

%（例数）

- a) 地域（欧州/日本/その他）、ベースライン時の疾患の重症度（IGA3/4）、年齢（10 歳未満/以上）及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチが用いられた（詳細は 10 項参照）

二重盲検期における有害事象は、本薬低用量群 50.0%（60/120 例）、本薬中用量群 52.5%（63/120 例）、本薬高用量群 50.8%（61/120 例）、プラセボ群 50.0%（61/122 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、本薬低用量群 1.7%（2/120 例〔気管支痙攣、アトピー性皮膚炎各 1 例〕）、本薬中用量群 0.8%（1/120 例〔中枢神経系に起因する回転性めまい 1 例〕）、本薬高用量群 0.8%（1/120 例

¹⁰⁾ スクリーニング来院がベースライン来院の 8～35 日前に設定された。

¹¹⁾ スクリーニング来院時に、本邦からの被験者にはプレドニゾロンクリーム 0.5%（日本の分類ではウィーククラス、WHO 分類では low potency）及びヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏 0.1%（日本の分類ではミディアムクラス、WHO 分類では moderate potency）が治験依頼者から提供され、ベースライン時まで治験責任（分担）医師の指示に従い使用することとされた（外国の被験者に対しても同程度の効力の TCS が提供された）。ベースライン以降は moderate potency の TCS を塗布することとされた。皮膚の薄い部位（顔、頸部、間擦部、陰部等）及び皮膚萎縮のある部位には low potency の TCS、TCI 又は外用 PDE-4 阻害剤の使用が許容された。

¹²⁾ ベースライン時の疾患の重症度（IGA 3/4）及び地域（欧州/日本/その他）により層別化された。

〔角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス 1 例〕）、プラセボ群 4.1%（5/122 例〔アトピー性皮膚炎 2 例、COVID-19、膿痂疹、自殺企図／アトピー性皮膚炎各 1 例〕）に認められ、本薬高用量群 1 例（角膜膿瘍／眼部単純ヘルペス）、プラセボ群 1 例（自殺企図）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、本薬低用量群 0.8%（1/120 例）、本薬高用量群 0.8%（1/120 例）、プラセボ群 1.6%（2/122 例）に認められた。

副作用は、本薬低用量群 10.0%（12/120 例）、本薬中用量群 9.2%（11/120 例）、本薬高用量群 18.3%（22/120 例）、プラセボ群 11.5%（14/122 例）に認められた。

表 10 いずれかの群で 2%以上に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	本薬低用量群 (120 例)	本薬中用量群 (120 例)	本薬高用量群 (120 例)	プラセボ群 (122 例)
頭痛	7 (5.8)	11 (9.2)	6 (5.0)	10 (8.2)
腹痛	3 (2.5)	5 (4.2)	6 (5.0)	3 (2.5)
ざ瘡	3 (2.5)	4 (3.3)	6 (5.0)	5 (4.1)
上咽頭炎	4 (3.3)	5 (4.2)	5 (4.2)	6 (4.9)
上気道感染	3 (2.5)	4 (3.3)	5 (4.2)	1 (0.8)
下痢	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (4.2)	2 (1.6)
上腹部痛	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (0.8)
COVID-19	5 (4.2)	5 (4.2)	3 (2.5)	4 (3.3)
胃腸炎	0	2 (1.7)	3 (2.5)	0
気管支炎	6 (5.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)
食欲減退	0	0	3 (2.5)	0
咳嗽	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)
発熱	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
鼻炎	3 (2.5)	0	2 (1.7)	2 (1.6)
伝染性軟属腫	0	0	2 (1.7)	3 (2.5)
咽頭炎	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
喘息	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (3.3)
嘔吐	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
インフルエンザ	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)
関節痛	4 (3.3)	2 (1.7)	0	0
膿痂疹	1 (0.8)	2 (1.7)	0	4 (3.3)
月経困難症 ^{a)}	0	2 (3.2)	0	2 (3.1)
リンパ節症	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	3 (2.5)	0	0	2 (1.6)
尿路感染	2 (1.7)	0	0	6 (4.9)
アトピー性皮膚炎	2 (1.7)	0	0	4 (3.3)

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低用量群 62 例、本薬中用量群 63 例、本薬高用量群 53 例、プラセボ群 64 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、本薬低用量群 70.0%（7/10 例）、本薬中用量群 40.0%（4/10 例）、本薬高用量群 66.7%（6/9 例）、プラセボ群 55.6%（5/9 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、関節痛（本薬低用量群 2 例）、腹痛（本薬低用量群 2 例）、膿痂疹（プラセボ群 2 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本薬低用量群 10.0%（1/10 例）、本薬高用量群 11.1%（1/9 例）、プラセボ群 11.1%（1/9 例）に認められた。

データカットオフ時点¹³⁾までの本薬投与例における有害事象は、77.5%（362/467 例）に認められ、主な有害事象は表 11 のとおりであった。

¹³⁾ データカットオフ時点は最後の被験者が投与 52 週に達した時点とされた。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、6.6% (31/467 例 [アトピー性皮膚炎 3 例、喘息 2 例、間質性肺疾患、アデノイド肥大、虫垂炎、扁桃肥大/処置後出血、気管支痙攣、単純ヘルペス、紅皮症型アトピー性皮膚炎、てんかん、皮膚真菌感染、大腸菌性尿路感染、関節炎、ヘルペス性状湿疹、COVID-19、中枢神経系に起因する回転性めまい、脱水、アナフィラキシー反応、膿疱疹性湿疹、眼部単純ヘルペス/単純ヘルペス、線維性骨皮質欠損、半月板損傷、回虫症/消化管内細菌過剰増殖、細菌性消化管感染、食物アレルギー、角膜膿瘍/眼部単純ヘルペス、手首関節骨折/偽関節、リンパ節炎]) に認められ、間質性肺疾患、単純ヘルペス、膿疱疹性湿疹、眼部単純ヘルペス、角膜膿瘍/眼部単純ヘルペス各 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。

投与中止に至った有害事象は、2.8% (13/467 例) に認められた。

副作用は、25.5% (119/467 例) に認められた。

表 11 5 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本薬投与例 (467 例)	事象名	本薬投与例 (467 例)
COVID-19	88 (18.8)	好中球減少症	9 (1.9)
上咽頭炎	66 (14.1)	ウイルス性胃腸炎	8 (1.7)
ざ瘡	51 (10.9)	喉頭炎	8 (1.7)
頭痛	46 (9.9)	副鼻腔炎	8 (1.7)
上気道感染	43 (9.2)	リンパ節症	8 (1.7)
発熱	34 (7.3)	食物アレルギー	8 (1.7)
腹痛	26 (5.6)	帯状疱疹	7 (1.5)
インフルエンザ	23 (4.9)	外耳炎	7 (1.5)
咽頭炎	22 (4.7)	中耳炎	7 (1.5)
気管支炎	20 (4.3)	尿路感染	7 (1.5)
喘息	19 (4.1)	アトピー性皮膚炎	7 (1.5)
血中 CPK 増加	18 (3.9)	鼻漏	7 (1.5)
咳嗽	16 (3.4)	アレルギー性結膜炎	7 (1.5)
下痢	16 (3.4)	月経困難症 ^{a)}	6 (2.5)
嘔吐	16 (3.4)	無症候性 COVID-19	6 (1.3)
胃腸炎	15 (3.2)	せつ	6 (1.3)
単純ヘルペス	15 (3.2)	肺炎	6 (1.3)
膿疱疹	15 (3.2)	リンパ球減少症	6 (1.3)
鼻炎	14 (3.0)	気管支痙攣	6 (1.3)
毛包炎	12 (2.6)	アレルギー性鼻炎	6 (1.3)
上腹部痛	12 (2.6)	体温上昇	6 (1.3)
関節炎	12 (2.6)	皮膚乳頭腫	6 (1.3)
口腔ヘルペス	11 (2.4)	急性中耳炎	5 (1.1)
皮膚感染	11 (2.4)	膿皮症	5 (1.1)
扁桃炎	10 (2.1)	異汗性湿疹	5 (1.1)
麦粒腫	9 (1.9)	カタル	5 (1.1)
湿疹	9 (1.9)	鼻出血	5 (1.1)
蕁麻疹	9 (1.9)	嚔下痛	5 (1.1)
口腔咽頭痛	9 (1.9)	SARS-CoV-2 検査陽性	5 (1.1)
悪心	9 (1.9)	疲労	5 (1.1)
浮動性めまい	9 (1.9)	四肢痛	5 (1.1)
靱帯捻挫	9 (1.9)		

例数 (%)

a) 女性特異的な事象であるため、女性被験者である本薬投与例 236 例を分母に算出

日本人部分集団のデータカットオフ時点¹³⁾までの本薬投与例における有害事象は、88.6% (31/35 例) に認められ、主な有害事象は表 12 のとおりであった。

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、8.6%（3/35 例〔扁桃肥大／処置後出血、アナフィラキシー反応、手首関節骨折／偽関節各 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。

副作用は、25.7%（9/35 例）に認められた。

表 12 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	本薬投与例 (35 例)	事象名	本薬投与例 (35 例)
COVID-19	12 (34.3)	帯状疱疹	2 (5.7)
ざ瘡	8 (22.9)	外耳炎	2 (5.7)
発熱	5 (14.3)	膿疱性皮疹	2 (5.7)
上気道感染	4 (11.3)	扁桃炎	2 (5.7)
上咽頭炎	3 (8.6)	蕁麻疹	2 (5.7)
腹痛	3 (8.6)	関節痛	2 (5.7)
気管支炎	2 (5.7)	四肢痛	2 (5.7)
胃腸炎	2 (5.7)		

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、日本人小児 AD 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（JAIP 試験）成績から評価することは可能と判断している。

- AD の診断は、本邦では国内 AD 診療ガイドラインに基づき行われており、小児 AD 患者における皮疹の好発部位は年齢により異なるとされているものの、乳幼児から成人まで 1 つの疾患概念として述べられており、年齢によらず小児と成人で同様の診断基準が用いられている。海外でも、国内 AD 診療ガイドラインと本質的な違いが無い、Hanifin & Rajka の診断基準（Acta Derm-Venereol Suppl 1980; 92: 44-7）、米国皮膚科学会の診断基準（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 338-51）等の複数の診断基準が使用されている。
- 小児 AD の治療体系も国内外において本質的な違いはなく、成人 AD 患者に対する薬物療法と同様に、保湿外用薬の継続的な使用の下で TCS、TCI 等の抗炎症外用薬を使用することが基本とされている（国内 AD 診療ガイドライン、J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 657-82 等）。これら外用薬等で効果不十分な 12 歳以上の小児 AD 患者に対する全身治療薬として、本邦では生物製剤や JAK 阻害剤が承認されており、海外でも同様の全身治療薬が小児 AD 患者に使用されている。
- 本薬の PK について、成人 AD 患者等を対象とした臨床試験の成績より、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（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」等参照）。

また、申請者は、JAIP 試験における「対象患者」、「有効性の評価項目及び評価時期」、「用法・用量」及び「併用薬」について、以下のように説明している。

● 対象患者

国内外における小児 AD の治療体系及び成人 AD 患者を対象とした臨床試験の投与対象を踏まえ、JAIP 試験では、全身療法が必要な小児 AD 患者として、TCS に対して効果不十分であって、TCI に対して効果不十分又は不耐性であり、一定の疾患活動性（EASI スコア 16 以上、IGA スコア 3 以上、AD 病

変が BSA の 10%以上) を有する患者を対象とすることとした。また、2 歳未満の小児 AD では本剤の投与対象となるような中等症から重症の患者は少ないと想定されたことから、JAIP 試験では 2 歳以上の小児 AD 患者を対象とし、AD の病態生理、診断基準、臨床症状等が小児と成人で概ね同じであることを踏まえ、2 歳以上 18 歳未満の AD 患者を JAIP 試験の 1 試験に組み入れて評価することとした。

- 有効性の評価項目及び評価時期

国内外の AD の薬剤開発における皮膚病変の評価指標として、EASI 及び IGA が一般的に用いられている。国内外において、JAIP 試験の対象となる小児 AD 患者は限られていること、成人 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験である JAHG 試験において、IGA (0/1)達成率と EASI-75 達成率の間に高い相関がみられたことを考慮し、JAIP 試験の主要評価項目は IGA (0/1)達成率とし、主要な副次評価項目としてより客観的な指標である EASI-75 達成率を設定することとした。また、AD の重要な自覚症状の 1 つであるかゆみの点数評価スケールである Itch NRS、並びに皮疹の範囲、皮疹の強さ、かゆみ及び不眠の自覚症状を総合的に評価する指標である SCORAD 等も主要な副次評価項目として併せて評価することとした。

主要評価項目の評価時期は、成人 AD 患者を対象とした JAHG 試験成績等を踏まえて投与 16 週時とすることとした。

- 用法・用量

JAIP 試験の計画時に成績が得られていた、成人 AD 患者を対象として TCS 等の併用下で実施された JAHG 試験において、主要評価項目である投与 16 週時における EASI-50 達成率について本剤 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められていた。このことを踏まえ、生理学的薬物速度論モデル解析の手法を用いて、各年齢の小児 AD 患者において、成人 AD 患者に本剤 4 mg を QD 投与した場合と同程度の曝露量が得られると推定された用量を本薬高用量群に設定することとした。また、臨床反応が想定される用量を検討できるように、本薬高用量群の 1/2 及び 1/4 の用量をそれぞれ本薬中用量群及び本薬低用量群として設定することとした。

- 併用薬

AD の治療では、皮膚バリア機能の障害と免疫活性の異常を改善するため、保湿外用薬、TCS 等が国内外において広く使用されていることから、JAIP 試験では、ベースラインの 14 日以上前から試験期間を通して、保湿外用薬を連日併用することとした。また、ベースラインの 8~35 日前から治験実施計画書で規定された TCS 等の抗炎症外用薬による治療¹⁾を開始し、病勢が収束した時点で漸減、中止することとした。

機構は、以上の説明を了承し、提出された臨床データパッケージより本剤の小児 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、小児 AD 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。TCS 等の外用薬で効果不十分な小児 AD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (JAIP 試験) において、主要評価項目である投与 16 週時の IGA (0/1)達成率は表 9 のとおりであり、プラセボ群と本薬高用量群

との対比較で統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬高用量の優越性が検証された(7.1.1項参照)。また、JAIP 試験の二重盲検期における主な有効性評価項目の成績は表 13 のとおりであり、いずれの評価項目においても、本薬高用量群の成績はプラセボ群を上回る傾向が認められた。

JAIP 試験における日本人部分集団の主要評価項目の成績は表 9、主な有効性評価項目の成績は表 13 のとおりであった。日本人部分集団では、主要評価項目である投与 16 週時における IGA (0/1)達成率は本薬高用量群でプラセボ群より高かったものの、主要な副次評価項目である投与 16 週時の EASI-75 達成率では、本薬高用量群とプラセボ群において差は認められなかった。当該結果となった要因として、日本人被験者が少数であり、個々の被験者の結果が部分集団解析の結果に及ぼした影響が大きかったことに加えて、本薬高用量群の投与 16 週までに TCS を使用しなかった日数がプラセボ群より長く、TCS の使用量が少ない傾向が全体集団と比較して日本人部分集団で顕著であったこと(表 14)等が影響した可能性が考えられる。

表 13 主な有効性評価項目の成績 (JAIP 試験、ITT 集団、NRI)

投与群		全体集団				日本人部分集団			
		本薬群			プラセボ群	本薬群			プラセボ群
		低用量	中用量	高用量		低用量	中用量	高用量	
本薬群の 用法・用量	2~9 歳	0.5 mg QD	1 mg QD	2 mg QD	—	0.5 mg QD	1 mg QD	2 mg QD	—
	10~17 歳	1 mg QD	2 mg QD	4 mg QD		1 mg QD	2 mg QD	4 mg QD	
IGA (0/1) 達成率	4 週	9.1 (11/121)	14.2 (17/120)	22.5 (27/120)	5.7 (7/122)	10.0 (1/10)	40.0 (4/10)	0 (0/9)	0 (0/9)
	12 週	16.5 (20/121)	24.2 (29/120)	32.5 (39/120)	18.9 (23/122)	0 (0/10)	10.0 (1/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
	16 週*	18.2 (22/121)	25.8 (31/120)	41.7 (50/120)	16.4 (20/122)	10.0 (1/10)	30.0 (3/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
EASI-50 達成率	4 週	47.9 (58/121)	60.0 (72/120)	66.7 (80/120)	40.2 (49/122)	60.0 (6/10)	80.0 (8/10)	77.8 (7/9)	55.6 (5/9)
	12 週	57.0 (69/121)	66.7 (80/120)	73.3 (88/120)	55.7 (68/122)	60.0 (6/10)	80.0 (8/10)	77.8 (7/9)	66.7 (6/9)
	16 週	59.5 (72/121)	60.8 (73/120)	71.7 (86/120)	55.7 (68/122)	50.0 (5/10)	70.0 (7/10)	88.9 (8/9)	55.6 (5/9)
EASI-75 達成率	4 週	15.7 (19/121)	27.5 (33/120)	35.0 (42/120)	17.2 (21/122)	30.0 (3/10)	60.0 (6/10)	66.7 (6/9)	33.3 (3/9)
	12 週	28.9 (35/121)	37.5 (45/120)	50.0 (60/120)	31.1 (38/122)	30.0 (3/10)	50.0 (5/10)	66.7 (6/9)	55.6 (5/9)
	16 週	32.2 (39/121)	40.0 (48/120)	52.5 (63/120)	32.0 (39/122)	30.0 (3/10)	40.0 (4/10)	44.4 (4/9)	44.4 (4/9)
EASI-90 達成率	4 週	5.0 (6/121)	7.5 (9/120)	18.3 (22/120)	4.1 (5/122)	0 (0/10)	10.0 (1/10)	22.2 (2/9)	11.1 (1/9)
	12 週	9.1 (11/121)	16.7 (20/120)	23.3 (28/120)	10.7 (13/122)	0 (0/10)	20.0 (2/10)	0 (0/9)	11.1 (1/9)
	16 週	11.6 (14/121)	21.7 (26/120)	30.0 (36/120)	12.3 (15/122)	0 (0/10)	20.0 (2/10)	11.1 (1/9)	33.3 (3/9)
Itch NRS ≥4 改善達成率	4 週	9.5 (6/63)	21.0 (13/62)	32.3 (20/62)	7.3 (4/55)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)	0 (0/2)	0 (0/6)
	12 週	19.0 (12/63)	17.7 (11/62)	37.1 (23/62)	12.7 (7/55)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)	0 (0/2)	0 (0/6)
	16 週	17.5 (11/63)	25.8 (16/62)	35.5 (22/62)	16.4 (9/55)	0 (0/7)	50.0 (3/6)	0 (0/2)	0 (0/6)
SCORAD-75 達成率	4 週	4.1 (5/121)	4.2 (5/120)	9.2 (11/120)	2.5 (3/122)	10.0 (1/10)	10.0 (1/10)	0 (0/9)	0 (0/9)
	12 週	5.0 (6/121)	9.2 (11/120)	19.2 (23/120)	5.7 (7/122)	10.0 (1/10)	10.0 (1/10)	11.1 (1/9)	0 (0/9)
	16 週	7.4 (9/121)	15.8 (19/120)	20.0 (24/120)	9.8 (12/122)	10.0 (1/10)	10.0 (1/10)	0 (0/9)	11.1 (1/9)

達成率：% (例数)、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点の成績
救済治療を開始、又は試験若しくは治験薬投与を中止した被験者は、以降は無効とされた

表 14 投与 16 週までの TCS の使用状況 (JAIP 試験、ITT 集団)

	全体集団				日本人部分集団			
	本薬低用量群 (121 例)	本薬中用量群 (120 例)	本薬高用量群 (120 例)	プラセボ群 (122 例)	本薬低用量群 (10 例)	本薬中用量群 (10 例)	本薬高用量群 (9 例)	プラセボ群 (9 例)
TCS 使用量 (g)	216.2±23.8	221.4±23.4	189.6±23.6	266.3±23.6	280.8±77.8	371.4±75.0	108.5±82.5	355.7±82.5
TCS を使用しなかった 日数	32.2±4.1	30.9±4.1	39.9±4.1	27.7±4.1	44.7±16.3	33.9±15.7	53.0±17.3	18.8±17.3

最小二乗平均±標準誤差

また、EASI スコアのベースラインから投与 16 週までの変化率の推移は図 3 のとおりであり、日本人部分集団での推移は全体集団と概ね類似していたことを踏まえると、全体集団と同様に日本人部分集団においても本薬高用量の有効性は期待できると考える。

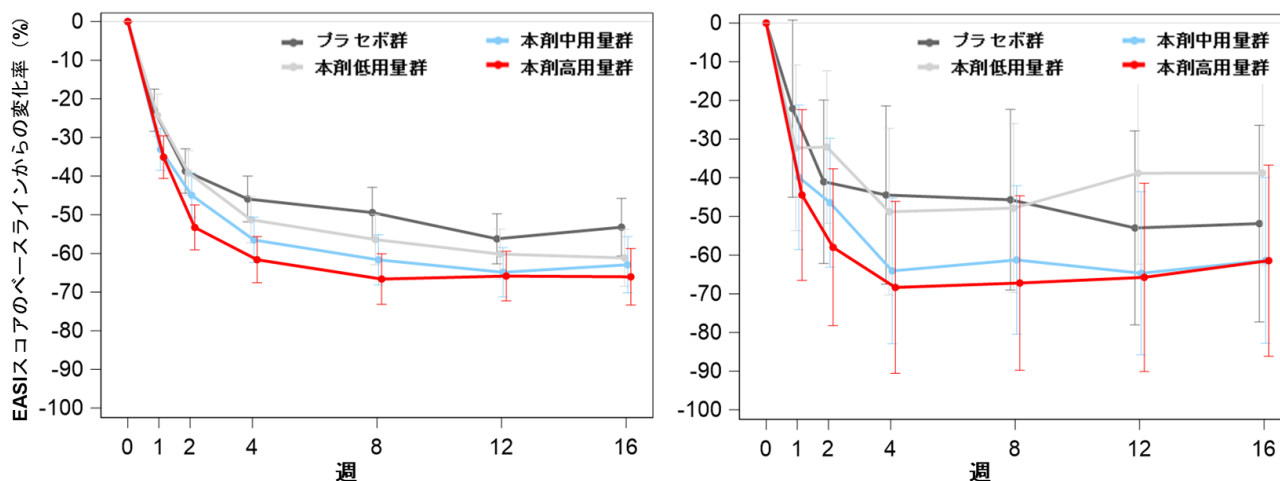


図 3 EASI スコアのベースラインからの変化率 (最小二乗平均値±95%CI) の推移 (JAIP 試験、ITT 集団、MMRM)
左：全体集団、右：日本人部分集団

長期投与時の有効性について、JAIP 試験において、二重盲検期に救済治療を必要とせず投与 16 週時に IGA が 2 以下となった集団 (レスポンドー集団) における成績は表 15 のとおりであり当該集団における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率は、投与 52 週時までのすべての時点において、他の投与群と比べて本薬高用量群で高く、一定程度効果が維持されていた。また、日本人部分集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた。

表 15 投与 52 週までの主な有効性評価項目の成績 (JAIP 試験、レスポナー集団、NRI)

投与群		全体集団				日本人部分集団			
		本薬群			プラセボ群	本薬群			プラセボ群
		低用量	中用量	高用量		低用量	中用量	高用量	
本薬群の 用法：用量	2～9 歳	0.5 mg QD	1 mg QD	2 mg QD	—	0.5 mg QD	1 mg QD	2 mg QD	—
	10～17 歳	1 mg QD	2 mg QD	4 mg QD		1 mg QD	2 mg QD	4 mg QD	
IGA (0/1) 達成率	16 週*	33.8 (22/65)	48.4 (31/64)	63.0 (51/81)	35.1 (20/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
	24 週	44.6 (29/65)	46.9 (30/64)	56.8 (46/81)	49.1 (28/57)	0 (0/6)	60.0 (3/5)	60.0 (3/5)	0 (0/5)
	40 週	36.9 (24/65)	31.3 (20/64)	50.6 (41/81)	38.6 (22/57)	0 (0/6)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
	52 週	38.5 (25/65)	35.9 (23/64)	46.9 (38/81)	40.4 (23/57)	0 (0/6)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)	0 (0/5)
EASI-75 達成率	16 週	56.9 (37/65)	73.4 (47/64)	76.5 (62/81)	56.1 (32/57)	50.0 (3/6)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)
	24 週	52.3 (34/65)	62.5 (40/64)	65.4 (53/81)	57.9 (33/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)
	40 週	47.7 (31/65)	53.1 (34/64)	58.0 (47/81)	49.1 (28/57)	33.3 (2/6)	60.0 (3/5)	40.0 (2/5)	20.0 (1/5)
	52 週	49.2 (32/65)	50.0 (32/64)	56.8 (46/81)	54.4 (31/57)	16.7 (1/6)	60.0 (3/5)	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)

% (例数)、※：主要評価項目、網掛け部：主要評価時点

試験若しくは治験薬投与を中止、又は症状悪化に伴い非盲検の本薬高用量投与へ移行した被験者は、以降は無効とされた

機構は、以下のように考える。

TCS 等で効果不十分な中等症から重症の小児 AD 患者を対象に、TCS 等の併用下での本薬の有効性及び安全性を検討した JAIP 試験において、主要評価項目である投与 16 週時の IGA (0/1) 達成率について、プラセボに対する本薬高用量の優越性が検証され、EASI-75 達成率等のその他の有効性評価項目についても本薬高用量群の成績はプラセボ群を上回る傾向が認められ、投与継続時にも一定の有効性が確認されていることから、小児 AD に対する本剤の有効性は示されたと判断した。また、日本人部分集団での投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率及び EASI-75 達成率について、全体集団と異なる傾向が認められたが、日本人被験者数が限られていたことや、群間で TCS の使用状況が異なることが影響した可能性があるとの申請者の考察は理解でき、EASI スコアのベースラインからの変化率等では全体集団と日本人部分集団で同様の成績が得られていることを踏まえると、日本人小児 AD 患者においても本剤の有効性は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、小児 AD 患者における本剤の安全性について、表 16 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 16 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
PC BARI AD Peds	小児 AD 患者	JAIP 試験（2022 年 4 月 24 日）の投与 16 週までの二重盲検期を対象	25.0
All BARI AD Peds		JAIP 試験（20██年██月██日）の本薬を 1 回以上投与された被験者が対象	25.1
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 AA	AA 患者	JAHO 試験（20██年██月██日）及び JAIR 試験（20██年██月██日）	24.0
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 pJIA	pJIA 患者	JAHV 試験（2022 年 1 月 26 日）及び JAHX 試験（20██年██月██日）	24.1

各併合集団における本薬の安全性の概要は表 17、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 18 及び表 19 のとおりであった。注目すべき有害事象のうち感染症、皮膚細菌感染症、好中球数減少、血小板数増加等について、他疾患の患者集団と比較して小児 AD 患者集団である All BARI AD Peds で発現率が高かったが、PC BARI AD Peds ではこれらの事象について本薬群とプラセボ群との間で発現率に大きな差は認められなかった。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、小児 AD 患者及び pJIA 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、トリグリセリド増加の発現率は、PC BARI AD Peds では本薬群とプラセボ群の間に差がなかったことから、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、小児 AD 患者での本薬の安全性プロファイルは、既承認効能・効果である成人 AD 患者、AA 患者及び RA 患者並びに本審査と同時期に審査中である pJIA 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、日本人小児 AD 患者における本薬の安全性の概要は表 17、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 17 本薬の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

対象疾患	小児 AD				成人 AD	AA	RA	pJIA	
併合データ	PC BARI AD Peds				All BARI AD Peds	ALL BARI AD	ALL BARI AA	ALL BARI RA	ALL BARI pJIA
投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	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	120	120	120	122	467	2,157	1,244	3,770	220
総観察期間 ^{a)} (人・年)	37.6	37.4	37.5	37.4	759.9	2,443.0	1,715.6	10,301	329.1
全有害事象	60 (50.0) 228.2	63 (52.5) 250.0	61 (50.8) 253.4	61 (50.0) 235.3	362 (77.5) 125.3	1,599 (74.1) 67.6	872 (70.1) 118.5	3,332 (88.4) 32.9 ^{b)}	195 (88.6) 241.8
重篤な有害事象	2 (1.7) 5.3	1 (0.8) 2.7	1 (0.8) 2.7	5 (4.1) 13.5	31 (6.6) 4.2	141 (6.5) 6.0	54 (4.3) 3.2	849 (22.5) 8.2	22 (10.0) 7.1
死亡	0	0	0	0	0	1 (0.05) 0.04	0	44 (1.2) 0.4 ^{b)}	0
投与中止に至った 有害事象	1 (0.8) 2.7	0	1 (0.8) 2.7	2 (1.6) 5.4	13 (2.8) 1.7	96 (4.5) 4.1	33 (2.7) 1.9	518 (13.7) 5.0	9 (4.1) 2.8
副作用	12 (10.0) 34.1	11 (9.2) 31.7	22 (18.3) 66.6	14 (11.5) 40.1	119 (25.5) 19.3	626 (29.0) 26.5	314 (25.2) 23.0	1,935 (51.3) 19.1 ^{b)}	75 (34.1) 30.9
日本人部分集団									
例数	10	10	9	9	35	341	53	514	25
総観察期間 ^{a)} (人・年)	3.1	3.1	2.8	2.7	67.2	452.6	85.5	1,269.5	38.3
全有害事象	7 (70.0) 411.1	4 (40.0) 161.1	6 (66.7) 468.3	5 (55.6) 282.3	31 (88.6) 150.5	257 (75.4) 58.3	46 (86.8) 195.3	501 (97.5) 40.4 ^{c)}	23 (92.0) 306.4
重篤な有害事象	0	0	0	0	3 (8.6) 4.7	18 (5.3) 4.1	1 (1.9) 1.2	102 (19.8) 8.0	3 (12.0) 8.5
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った 有害事象	0	0	0	0	0	19 (5.6) 4.3	3 (5.7) 3.5	96 (18.7) 7.6	1 (4.0) 2.6
副作用	1 (10.0) 35.8	0	1 (11.1) 39.7	1 (11.1) 39.6	9 (25.7) 15.1	98 (28.7) 22.2	23 (43.4) 39.5	411 (80.0) 33.1 ^{c)}	5 (20.0) 14.2

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：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 18 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 併合データ	小児 AD				成人 AD	AA	RA	pJIA	
	PC BARI AD Peds				All BARI AD Peds	ALL BARI AD	ALL BARI AA	ALL BARI RA	ALL BARI pJIA
投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	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	120	120	120	122	467	2,157	1,244	3,770	220
総観察期間 ^{a)} (人・年)	37.6	37.4	37.5	37.4	759.9	2,443.0	1,715.6	10,301	329.1
感染症	36 (30.0) 112.5	32 (26.7) 98.1	31 (25.8) 97.4	35 (28.7) 111.4	284 (60.8) 64.4	1,206 (55.9) 51.0	509 (40.9) 43.3	2,409 (63.9) 23.8 ^{b)}	138 (62.7) 75.8
重篤な感染症	0	0	1 (0.8) 2.7	2 (1.6) 5.4	11 (2.4) 1.5	51 (2.4) 2.2	14 (1.1) 0.8	259 (6.9) 2.6 ^{b)}	5 (2.3) 1.5
治験薬の投与中止に至った感染症	1 (0.8) 2.7	0	0	1 (0.8) 2.7	5 (1.1) 0.7	20 (0.9) 0.8	2 (0.2) 0.1	160 (4.2) 1.6	0
治験薬の投与中断に至った感染症	7 (5.8) 19.1	3 (2.5) 8.1	3 (2.5) 8.1	8 (6.6) 22.0	62 (13.3) 8.9	151 (7.0) 6.4	69 (5.5) 4.1	721 (19.8) 7.2 ^{c)}	35 (15.9) 11.6
日和見感染	0	0	0	0	1 (0.2) 0.1	7 (0.3) 0.3	1 (0.1) 0.1	52 (1.4) 0.5	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	15 (0.4) 0.1	0
ウイルスの再活性化	12 (10.0) 34.1	11 (9.2) 31.7	22 (18.3) 66.6	14 (11.5) 40.1	26 (5.6) 3.5	269 (12.5) 11.4	36 (2.9) 2.1	463 (12.3) 4.6 ^{b)}	9 (4.1) 2.8
帯状疱疹	1 (0.8) 2.7	0	0	1 (0.8) 2.7	7 (1.5) 0.9	61 (2.8) 2.6	30 (2.4) 1.8	319 (8.5) 3.1 ^{b)}	4 (1.8) 1.2
単純ヘルペス	2 (1.7) 5.4	2 (1.7) 5.4	3 (2.5) 8.1	4 (3.3) 10.9	28 (6.0) 3.9	222 (10.3) 9.4	35 (2.8) 2.1	141 (3.7) 1.4 ^{b)}	4 (1.8) 1.2
皮膚細菌感染症	6 (5.0) 16.5	4 (3.3) 10.8	3 (2.5) 8.1	7 (5.7) 19.3	52 (11.1) 7.3	64 (3.1) 2.7 ^{d)}	30 (2.4) 1.8	- ^{e)}	- ^{e)}
皮膚真菌感染症	0	0	0	1 (0.8) 2.7	6 (1.3) 0.8	41 (1.9) 1.7	0	155 (4.1) 1.5 ^{b)}	4 (1.8) 1.2
主要な心血管イベント (MACE)	0	0	0	0	0	2 (0.1) 0.1	1 (0.1) 0.1	51/3,251 (1.6) 0.5 ^{f)}	0
その他の心血管イベント	0	0	0	0	0	3 (0.1) 0.1	4 (0.3) 0.2	65/3,251 (2.0) 0.7 ^{f)}	0
静脈血栓塞栓関連事象 (VTE)	0	0	0	0	0	3 (0.1) 0.1	0	49 (1.3) 0.5	1 (0.5) 0.3
動脈血栓塞栓関連事象 (ATE)	0	0	0	0	0	0	0	49 (1.3) 0.5 ^{b)}	0
横紋筋融解症/ミオパチー	0	0	0	0	0	27 (1.3) 1.1	0	174 (4.6) 1.7 ^{b)}	0
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	0	0	0	0	0	6 (0.3) 0.3	2 (0.2) 0.1	37 (1.0) 0.4	0
非黒色腫皮膚癌 (NMSC) 以外の悪性腫瘍	0	0	0	0	0	3 (0.1) 0.1	3 (0.2) 0.2	85 (2.3) 0.8 ^{b)}	0
リンパ腫	0	0	0	0	0	2 (0.1) 0.1	1 (0.1) 0.1	8 (0.2) 0.1 ^{b)}	0
消化管穿孔	0	0	0	0	0	2 (0.1) 0.1	0	4 (0.1) 0.04	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.2) 0.1	0	0	15 (0.4) 0.1 ^{b)}	0
うつ病又は自殺/自殺念慮	1 (0.8) 2.7	0	1 (0.8) 2.7	1 (0.8) 2.7	6 (1.3) 0.8	32 (1.5) 1.4	16 (1.3) 0.9	134 (3.6) 1.3 ^{b)}	3 (1.4) 0.9
アレルギー反応/過敏症	4 (3.3) 10.8	6 (5.0) 16.4	4 (3.3) 10.9	9 (7.4) 25.0	58 (12.4) 8.3	235 (10.9) 9.9	110 (8.8) 6.8	359 (9.5) 3.5 ^{b)}	25 (11.4) 8.3
光線過敏性	0	0	0	0	1 (0.2) 0.1	14 (0.6) 0.6	4 (0.3) 0.2	6 (0.2) 0.1 ^{b)}	1 (0.5) 0.3

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集計していなかった 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) 皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集をしていない JAHG 試験を除外した例数：2,082 例、総観察期間：2,343.7 人・年が用いられた

e) All BARI RA 及び All BARI pJIA では皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集をしていない

f) 第 II 相試験及び第 III 相試験の総観察期間：9,504.5 人・年が用いられた

表 19 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	小児 AD				成人 AD	AA	RA	pJIA	
併合データ	PC BARI AD Peds				All BARI AD Peds	ALL BARI AD	ALL BARI AA	ALL BARI RA	ALL BARI pJIA
投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	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	120	120	120	122	467	2,157	1,244	3,770	220
総曝露期間 (人・年)	37.3	37.3	37.4	36.9	750.7	2,364.4	1,668.4	10,127	325.7
好中球数減少	0/118	1/119 (0.8) 2.7	2/120 (1.7) 5.3	2/120 (1.7) 5.4	14/460 (3.0) 1.9	7/2,133 (0.3) 0.3	19/1,233 (1.5) 1.1	36/3,620 (1.0) 0.4	4/218 (1.8) 1.2
リンパ球数減少	0/119	0/119	1/120 (0.8) 2.7	1/122 (0.8) 2.7	2/464 (0.4) 0.3	13/2,131 (0.6) 0.5	3/1,233 (0.2) 0.2	144/3,736 (3.9) 1.4	2/219 (0.9) 0.6
ヘモグロビン減少	0/120	0/119	0/120	0/122	0/466	0/2,134	2/1,236 (0.2) 0.1	31/3,741 (0.8) 0.3	0/219
血小板数増加	1/120 (0.8) 2.7	2/119 (1.7) 5.4	2/120 (1.7) 5.3	1/122 (0.8) 2.7	18/465 (3.9) 2.4	26/2,121 (1.2) 1.1	7/1,235 (0.6) 0.4	127/3,716 (3.4) 1.3	10/208 (4.8) 3.1
総コレステロール 増加	2/98 (2.0) 5.4	9/97 (9.3) 24.1	10/98 (10.2) 26.8	2/102 (2.0) 5.4	65/405 (16.0) 8.7	224/1,821 (12.3) 9.5	254/1,066 (23.8) 15.2	1,317/3,183 (41.4) 13.0	28/187 (15.0) 8.6
LDL 増加	2/100 (2.0) 5.4	5/102 (4.9) 13.4	8/104 (7.7) 21.4	2/105 (1.9) 5.4	37/419 (8.8) 4.9	173/1,874 (9.2) 7.3	168/1,099 (15.3) 10.1	922/2,696 (34.2) 9.1	18/193 (9.3) 5.5
HDL 増加	9/37 (24.3) 24.1	7/20 (35.0) 18.8	12/33 (36.4) 32.1	8/33 (24.2) 21.7	74/113 (65.5) 9.9	424/1,305 (32.5) 17.9	307/677 (45.3) 18.4	1,111/1,876 (59.2) 11.0	58/79 (73.4) 17.8
トリグリセリド増 加	11/88 (12.5) 29.5	10/95 (10.5) 26.8	9/86 (10.5) 24.1	19/87 (21.8) 51.5	88/357 (24.6) 11.7	23/1,961 (1.2) 1.0	11/1,184 (0.9) 0.7	72/3,589 (2.0) 0.7	43/181 (23.8) 13.2
CPK 増加	1/120 (0.8) 2.7	1/118 (0.8) 2.7	0/120	1/121 (0.8) 2.7	20/462 (4.3) 2.7	93/2,111 (4.4) 3.9	72/1,208 (6.0) 4.3	111/3,560 (3.1) 1.1	9/219 (4.1) 2.8
ALT 増加	0	0	0	2 (1.6) 5.4	2/466 (0.4) 0.3	39/2,136 (1.8) 1.6	40/1,237 (3.2) 2.4	161/3,741 (4.3) 1.6	9/219 (4.1) 2.8
AST 増加	0	0	0	1 (0.8) 2.7	6/466 (1.3) 0.8	41/2,136 (1.9) 1.7	32/1,237 (2.6) 1.9	93/3,741 (2.5) 0.9	3/218 (1.4) 0.9
総ビリルビン増加	1 (0.8) 2.7	0	0	1 (0.8) 2.7	7/466 (1.5) 0.9	10/2,136 (0.5) 0.4	8/1,237 (0.6) 0.5	3/3,741 (0.1) 0.03	0/219
ALP 増加	1 (0.8) 2.7	4 (3.4) 10.7	3 (2.5) 8.0	4 (3.3) 10.8	28/466 (6.0) 3.7	8/2,136 (0.4) 0.3	13/1,237 (1.1) 0.8	225/3,741 (6.0) 2.2	9/218 (4.1) 2.8
血清クレアチニン 増加	0/120	0/119	0/120	0/122	0/466	1/2,134 (0.05) 0.04	0/1,236	4/3,545 (0.1) 0.04	1/219 (0.5) 0.3

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値であった被験者は除外された

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、日本人部分集団）

対象疾患 併合データ	小児 AD				成人 AD	AA	RA	pJIA	
	PC BARI AD Peds				All BARI AD Peds	ALL BARI AD	ALL BARI AA	ALL BARI RA	ALL BARI pJIA
投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	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	10	10	9	9	35	341	53	514	25
総観察期間 ^{a)} (人・年)	3.1	3.1	2.8	2.7	67.2	452.6	85.5	1,269.5	38.3
感染症	2 (20.0) 76.5	3 (30.0) 106.4	4 (44.4) 204.9	3 (33.3) 146.1	24 (68.6) 62.9	198 (58.1) 44.9	28 (52.8) 57.3	396 (77.0) 31.9 ^{b)}	16 (64.0) 75.8
治験薬の投与中断に至った感染症	0	0	0	2 (22.2) 86.0	5 (14.3) 7.9	25 (7.3) 5.7	5 (9.4) 6.3	168 (32.7) 13.5 ^{b)}	1 (4.0) 2.6
日和見感染	0	0	0	0	1 (2.9) 1.5	1 (0.3) 0.2	0	24 (4.7) 1.9	0
ウイルスの再活性化	2 (20.0) 76.5	3 (30.0) 106.4	4 (44.4) 204.9	3 (33.3) 146.1	4 (11.4) 6.4	42 (12.3) 9.5	6 (11.3) 7.8	116 (22.6) 9.4 ^{b)}	1 (4.0) 2.6
帯状疱疹	0	0	0	0	2 (5.7) 3.1	12 (3.5) 2.7	2 (3.8) 2.4	80 (15.6) 6.5 ^{b)}	0
単純ヘルペス	0	1 (10.0) 34.2	0	1 (11.1) 39.6	2 (5.7) 3.1	32 (9.4) 7.3	5 (9.4) 6.4	37 (7.2) 3.0 ^{b)}	0
皮膚細菌感染症	0	0	0	2 (22.2) 81.0	2 (5.7) 3.1	13/329 (4.0) 3.0 ^{c)}	2 (3.8) 2.4	— ^{d)}	— ^{d)}
皮膚真菌感染症	0	0	0	0	1 (2.9) 1.5	10 (2.9) 2.3	0	33 (6.4) 2.7 ^{b)}	0
アレルギー反応/過敏症	1 (10.0) 35.7	0	1 (11.1) 39.7	0	5 (14.3) 8.2	48 (14.1) 10.9	13 (24.5) 19.2	84 (16.3) 6.8 ^{b)}	6 (24.0) 18.5

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

c) 皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集をしていない JAHG 試験を除外した例数：329 例、総曝露期間：437.5 人・年が用いられた

d) All BARI RA 及び All BARI pJIA では皮膚細菌感染症に関する詳細な情報収集をしていない

小児 AD 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、結核、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)、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、間質性肺炎患、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 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、日本人部分集団）

対象疾患 併合データ	小児 AD				成人 AD	AA	RA	pJIA	
	PC BARI AD Peds				All BARI AD Peds	ALL BARI AD	ALL BARI AA	ALL BARI RA	ALL BARI pJIA
投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	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	10	10	9	9	35	341	53	514	25
総曝露期間 (人・年)	3.09	3.12	2.79	2.74	67.0	441.1	84.0	1,240.0	38.0
好中球数減少	0/10	0/10	0/9	1/9 (11.1) 36.5	0/34	1/340 (0.3) 0.2	1/53 (1.9) 1.2	4 (0.8) 0.3	0/25
リンパ球数減少	0/10	0/10	0/9	1/9 (11.1) 36.5	0/34	2/340 (0.6) 0.5	1/53 (1.9) 1.2	49 (9.5) 4.0	1/25 2.6
血小板数増加	0/10	0/10	0/9	0/9	1/35 (2.9) 1.5	7/339 (2.1) 1.6	0/53	14/513 (2.7) 1.1	0/23
総コレステロール増加	1/10 (10.0) 32.4	0/7	0/7	1/9 (11.1) 36.5	5/29 (17.2) 7.5	43/311 (13.8) 9.7	18/49 (36.7) 21.4	232/446 (52.0) 18.7	6/24 (25.0) 15.8
LDL 増加	0/10	1/8 (12.5) 32.1	1/9 (11.1) 35.8	1/9 (11.1) 36.5	4/32 (12.5) 6.0	29/322 (9.0) 6.6	10/51 (19.6) 11.9	133/321 (41.4) 10.7	2/24 (8.3) 5.3
HDL 増加	0/2	0/0	3/3 (100.0) 107.5	0/1	5/5 (100) 7.5	73/186 (39.2) 16.5	15/24 (62.5) 17.9	145/189 (76.7) 11.7	7/7 (100) 18.4
トリグリセリド増加	1/9 (11.1) 32.4	2/10 (20.0) 64.1	0/8	3/9 (33.3) 109.5	7/32 (21.9) 10.4	9/335 (2.7) 2.0	0/52	5/493 (1.0) 0.4	9/25 (36.0) 23.7
CPK 増加	0/10	0/9	0/9	0/9	1/34 (2.9) 1.5	13/340 (3.8) 2.9	1/53 (1.9) 1.2	19/514 (3.7) 1.5	0/25
ALP 増加	0	1 (10.0) 32.1	1 (11.1) 35.8	1 (11.1) 36.5	3/35 (8.6) 4.5	0/340	0/53	18/514 (3.5) 1.5	0/24

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値であった被験者は除外された

小児 AD 患者集団において、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、総ビリルビン増加、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挙げられていた（令和3年4月23日付け審査報告書「オルミエント錠2mg他」参照）。

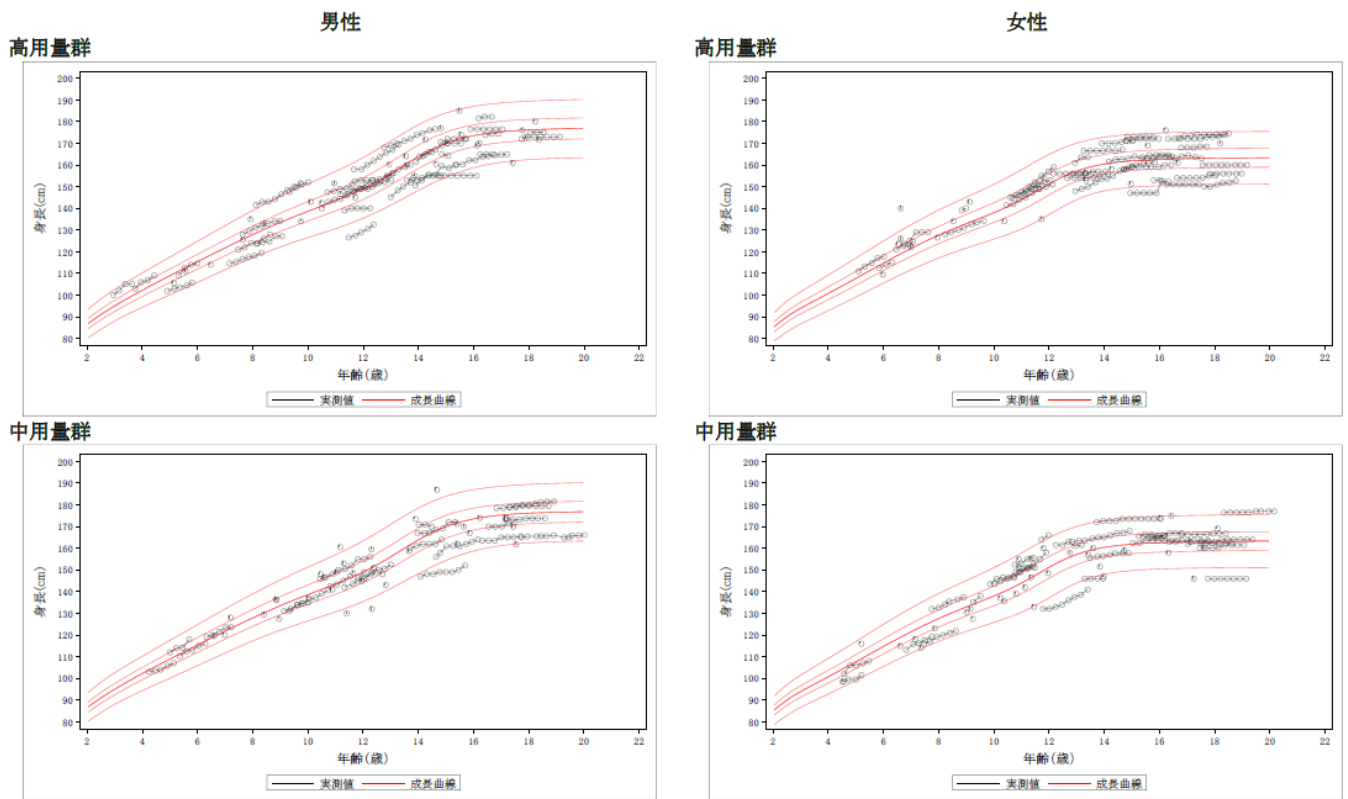
日本人小児AD患者における検討例数は限られているものの、提出された臨床試験成績を踏まえると、リンパ球系への影響を含め、成人AD患者を含む既承認効能・効果の患者における本剤の安全性プロファイルと比較して、小児AD患者における本薬投与時の安全性プロファイルに現時点で明らかに異なる傾向は示されていないことから、既承認効能・効果の患者に対して実施されている安全対策を、小児AD患者に対しても、引き続き実施することが適切である。なお、本薬の毒性試験において懸念が認められていた小児に対する本薬長期投与時の骨への影響については、7.R.3.2項で検討する。

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、小児AD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。

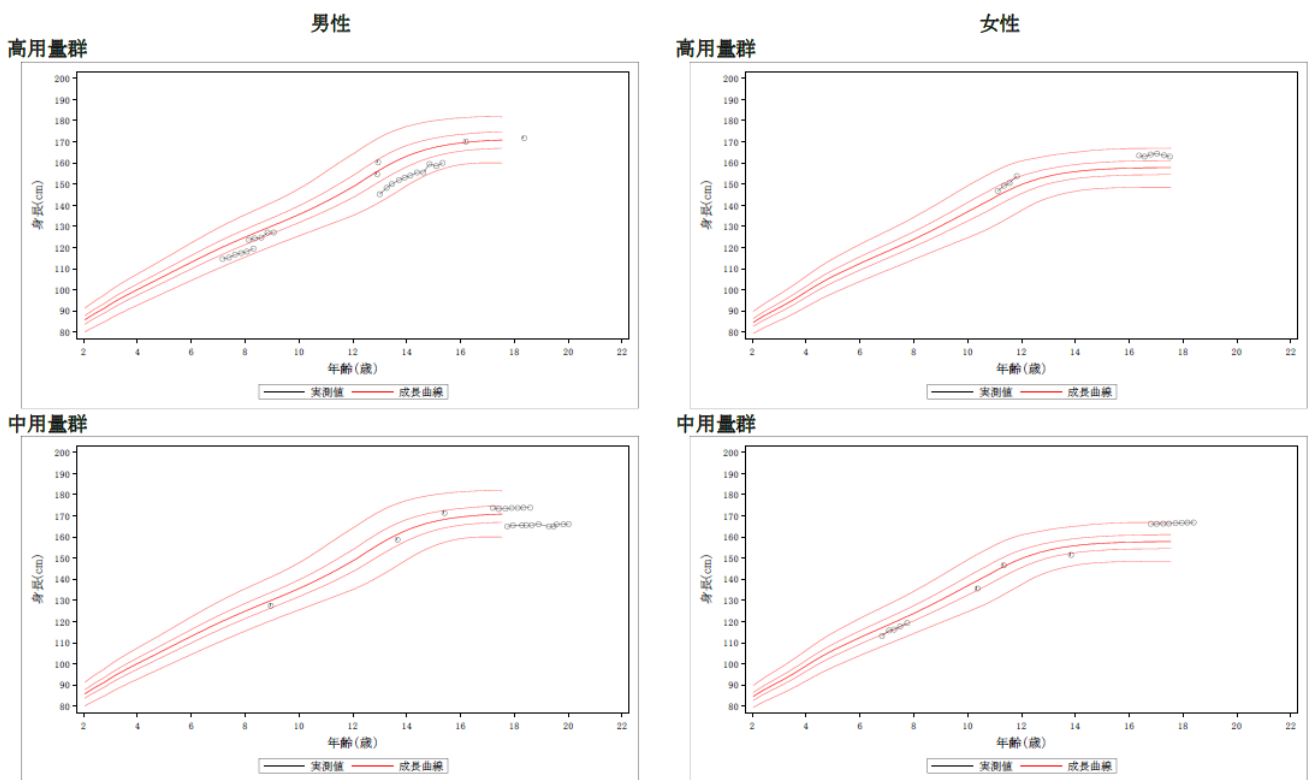
本薬の幼若ラットを用いた毒性試験において、成熟動物では認められなかった骨への影響が認められた（令和3年4月23日付け審査報告書「オルミエント錠2mg他」参照）。毒性試験結果から本薬のヒトの骨成長に対する影響を評価することには限界があることから、本薬の成長及び骨格の発達に対する影響について、JAIP試験で得られたデータを用いて評価が行われた。

JAIP試験の治験薬の初回投与後から最終来院時又は本薬の用量変更時のいずれか早い時点までのデータを用いて、投与量別に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4及び図5のとおりであった。JAIP試験において、本薬投与中の被験者の身長は、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

図4 被験者身長 of 標準的な成長曲線（CDC）との比較（JAIP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5 被験者身長 of 標準的な成長曲線（JAHA and JSPE）との比較（JAIP試験、日本人部分集団）

また、JAIP 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、アルカリホスファターゼ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、性腺ホルモン測定、並びに 3 歳未満の被験者に対する頭部の前後径周囲測定が行われたが、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、JAIP 試験において、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られる。なお、JAIP 試験では最長 5 年間の長期継続投与期が設定されており、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。

現時点で得られている臨床試験成績からは、本薬投与による小児 AD 患者での成長への懸念は示唆されていない。ただし、日本人小児 AD 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、現在継続中の JAIP 試験¹⁴⁾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

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び最新の小児 AD に対する治療体系等を踏まえると、本剤は、2 歳以上の小児 AD 患者に対しても、成人 AD 患者に対する使用時と同様に、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疾患活動性を有する患者に対する治療選択肢になり得ると考えられ、小児 AD に対する適応を有する全身治療薬であるデュピルマブ（遺伝子組換え）、経口 JAK 阻害薬（ウパダシチニブ水和物及びアプロシチニブ）等と同様の臨床的位置付けの薬剤となることが想定される。

また、最新の国内 AD 診療ガイドラインにおける推奨、本薬の臨床試験における併用薬の規定及び臨床試験成績を踏まえると、本剤は、保湿外用薬の継続使用の下、AD の病変部位の状態に応じて TCS、TCI 等の抗炎症外用薬と併用することが適切と考える。なお、小児 AD 患者を対象とした臨床試験においても、成人 AD 患者を対象とした臨床試験と同様に、生物製剤、シクロスポリン等の経口免疫抑制薬、経口ステロイド薬、経口 JAK 阻害薬及び光線療法との併用は禁止されており、本薬との併用に係る成績は得られていないことから、成人 AD での注意喚起と同様に、本剤とシクロスポリン、他の経口 JAK 阻害薬、生物製剤等の強力な免疫抑制剤との併用を避ける旨の注意喚起を行うことが適切である。

加えて、本剤の投与対象患者の適切な選択及び適正使用が遵守されるよう、臨床試験の選択基準等を本剤の投与対象選択時の参考資料として提供するとともに、成人 AD と同様に、本剤についての十分な知識と小児 AD の治療の知識・経験をもつ医師の下で使用する旨を注意喚起し、本剤投与により想定されるベネフィットとリスクを慎重に考慮した上で、個々の患者に対する本剤投与の適否を慎重に判断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。

¹⁴⁾ 本申請承認後は製造販売後臨床試験に切り替えられる予定

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 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、JAIP 試験では年齢区分別の用法・用量を設定し、本薬高用量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 未満の小児 AD 患者には本薬 2 mg QD 投与、体重 30 kg 以上には本薬 4 mg QD 投与した際の曝露量は、成人 AD 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た。

JAIP 試験の有効性は、体重区分別（表 22）と年齢区分別（表 23）で同様であったが、2 歳以上 10 歳未満かつ体重 30 kg 以上の被験者が一定数認められ、当該集団では年齢区分別の投与量（2 mg QD）が体重区分別の投与量（4 mg QD）よりも少なくなる点、有効性評価項目において用量依存的な改善効果が示唆されている（表 13）点を踏まえ、より高い有効性が得られる可能性が考えられる体重区分別の用法・用量が適切と考えている。

表 22 体重区分別の有効性評価項目の成績（JAIP 試験、ITT 集団、NRI）

体重 30 kg 未満	本薬投与量／投与群	本薬 0.5 mg 投与例	本薬 1 mg 投与例	本薬 2 mg 投与例	プラセボ群
	2 歳以上 10 歳未満の被験者数	24 例	24 例	23 例	23 例
10 歳以上 18 歳未満の被験者数	—	—	2 例	1 例	—
合計被験者数	24 例	24 例	25 例	24 例	30 例
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	20.8 (5/24)	20.8 (5/24)	24.0 (6/25)	33.3 (8/24)	13.3 (4/30)
投与 16 週時における EASI-75 達成率	29.2 (7/24)	29.2 (7/24)	36.0 (9/25)	41.7 (10/24)	36.7 (11/30)
体重 30 kg 以上	本薬投与量／投与群	本薬 1 mg 投与例	本薬 2 mg 投与例	本薬 4 mg 投与例	プラセボ群
	2 歳以上 10 歳未満の被験者数	11 例	9 例	—	—
10 歳以上 18 歳未満の被験者数	85 例	85 例	87 例	—	
合計被験者数	96 例	94 例	87 例	92 例	
投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	19.8 (19/96)	19.8 (19/96)	27.7 (26/94)	42.5 (37/87)	17.4 (16/92)
投与 16 週時における EASI-75 達成率	34.4 (33/96)	34.4 (33/96)	40.4 (38/94)	57.5 (50/87)	30.4 (28/92)

% (例数)

年齢 2 歳以上 10 歳未満かつ体重 30 kg 以上であった本薬 0.5 mg 投与例 9 例、年齢 10 歳以上 18 歳未満かつ体重 30 kg 未満であった本薬 4 mg 投与例 1 例、及び年齢 10 歳以上 18 歳未満でベースライン時に体重が測定されなかった本薬 1 mg 投与例 1 例については記載を省略した

表 23 年齢区分別の有効性評価項目の成績（JAIP 試験、ITT 集団、NRI）

10 歳 未満	本薬投与量／投与群	本薬 0.5 mg 投与例 (33 例)	本薬 1 mg 投与例 (34 例)	本薬 2 mg 投与例 (32 例)	プラセボ群 (34 例)
	投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	18.2 (6/33)	18.2 (6/33)	26.5 (9/34)	37.5 (12/32)
投与 16 週時における EASI-75 達成率	30.3 (10/33)	30.3 (10/33)	38.2 (13/34)	40.6 (13/32)	32.4 (11/34)
10 歳 以上	本薬投与量／投与群	本薬 1 mg 投与例 (88 例)	本薬 2 mg 投与例 (86 例)	本薬 4 mg 投与例 (88 例)	プラセボ群 (88 例)
	投与 16 週時における IGA (0/1) 達成率	18.2 (16/88)	18.2 (16/88)	25.6 (22/86)	43.2 (38/88)
投与 16 週時における EASI-75 達成率	33.0 (29/88)	33.0 (29/88)	40.7 (35/86)	56.8 (50/88)	31.8 (28/88)

% (例数)

また、6.R 項に記載のとおり、JAIP 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 未満の小児 AD 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_{max} ）は、成人 AD 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、有害事象の発現状況は他の体重範囲の被験者集団における有害事象の発現状況と大きく異なるものではなく（表 24）、体重 10 kg

以上 20 kg 未満及び体重 30 kg 以上 40 kg 未満の被験者における有効性も高用量群の数値が高かったこと（表 25）から、当該体重範囲の小児 AD 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（JAIP 試験、安全性解析対象集団）

	本薬 0.5 mg 投与例	本薬 1 mg 投与例	本薬 2 mg 投与例	本薬 4 mg 投与例	プラセボ群
有害事象					
10 kg 以上 20 kg 未満	8/10 (80.0)	5/10 (50.0)	4/10 (40.0)	—	9/15 (60.0)
20 kg 以上 30 kg 未満	9/14 (64.3)	10/15 (66.7)	8/14 (57.1)	1/1 (100)	9/15 (60.0)
30 kg 以上 40 kg 未満	3/8 (37.5)	8/18 (44.4)	15/25 (60.0)	2/8 (25.0)	6/16 (37.5)
40 kg 以上	0/1 (0)	36/78 (46.2)	33/69 (47.8)	42/79 (53.2)	37/76 (48.7)
重篤な有害事象					
10 kg 以上 20 kg 未満	1/10 (10.0)	0/10 (0)	0/10 (0)	—	1/15 (6.7)
20 kg 以上 30 kg 未満	1/14 (7.1)	0/15 (0)	0/14 (0)	1/1 (100)	0/15 (0)
30 kg 以上 40 kg 未満	0/8 (0)	0/18 (0)	0/25 (0)	0/8 (0)	0/16 (0)
40 kg 以上	0/1 (0)	0/78 (0)	1/69 (1.4)	0/79 (0)	4/76 (5.3)

例数（%）、—：該当被験者なし

表 25 体重別の有効性評価項目の成績（JAIP 試験、ITT 集団、NRI）

	本薬 0.5 mg 投与例	本薬 1 mg 投与例	本薬 2 mg 投与例	本薬 4 mg 投与例	プラセボ群
IGA (0/1)達成率					
10 kg 以上 20 kg 未満	1/10 (10.0)	3/10 (30.0)	5/10 (50.0)	—	3/15 (20.0)
20 kg 以上 30 kg 未満	4/14 (28.6)	3/15 (20.0)	3/14 (21.4)	1/1 (100)	1/15 (6.7)
30 kg 以上 40 kg 未満	1/8 (12.5)	3/18 (16.7)	4/25 (16.0)	3/8 (37.5)	3/16 (18.8)
40 kg 以上	0/1 (0)	16/78 (20.5)	22/69 (31.9)	34/79 (43.0)	13/76 (17.1)
EASI-75 達成率					
10 kg 以上 20 kg 未満	2/10 (20.0)	4/10 (40.0)	5/10 (50.0)	—	5/15 (33.3)
20 kg 以上 30 kg 未満	5/14 (35.7)	5/15 (33.3)	5/14 (35.7)	0/1 (0)	6/15 (40.0)
30 kg 以上 40 kg 未満	3/8 (37.5)	6/18 (33.3)	4/25 (16.0)	4/8 (50.0)	5/16 (31.3)
40 kg 以上	0/1 (0)	27/78 (34.6)	34/69 (49.3)	46/79 (58.2)	23/76 (30.3)

例数（%）、—：該当被験者なし

以上より、体重が 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児 AD 患者に対する本薬の通常用量は、それぞれ 2 mg 及び 4 mg の 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。さらに、成人 AD 患者等での検討、本剤の有害事象の発現リスク等を踏まえて成人 AD 等の既承認効能・効果では、添付文書の用法・用量に関連する注意として、本剤の通常用量での投与において治療効果が認められた際には、半量への減量を検討する旨が注意喚起されていることから、小児 AD 患者においても、同様に注意喚起することが適切と考えられる。

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、本剤の通常用法・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、治療効果が認められた患者、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。

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.5.2 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歳以上の小児AD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。

申請者は、申請用法・用量に含まれる約6歳未満の低年齢の小児AD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12歳未満の小児AD患者に対する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。

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小児AD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.6 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項における検討のとおり、小児AD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、小児AD患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、日本人小児AD患者における本剤の検討例数は限られていることから、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施し、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、成人AD患者等に対する安全対策と同様に、本剤についての十分な知識と小児ADの治療の知識・経験をもつ医師の下で使用されること、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、本剤の適正使用が推進されるよう医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行う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小児 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。本品目は既存治療で効果不十分な小児 AD 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。また、製造販売後の調査等において、日本人小児 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。

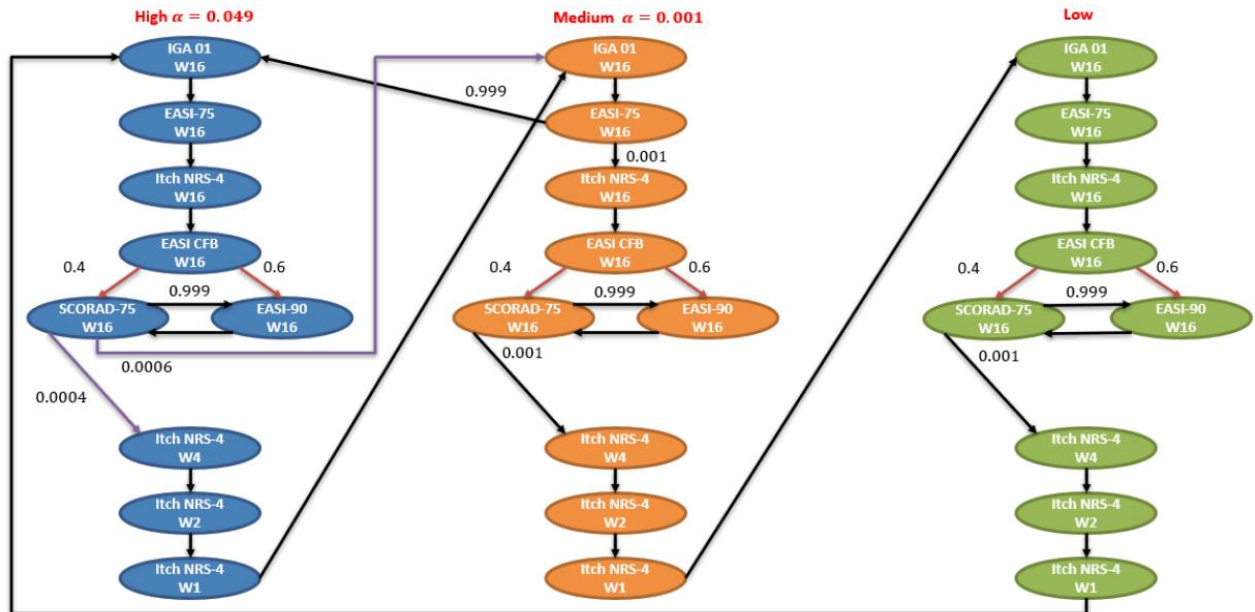
10. その他

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
IGA スコア	<p>皮疹に関する医師の全般評価で、以下の基準に基づく 5 段階の評価スコア</p> <p>0=なし (AD の炎症徴候がない [紅斑なし、硬化/丘疹なし、苔癬化なし、浸出液/痂皮なし]。炎症後色素沈着過剰症、及び/又は低色素沈着の可能性あり)</p> <p>1=ほとんどない (知覚できる紅斑や硬化/丘疹形成がほとんどなく、及び/又は苔癬化も最小である。浸出液/痂皮形成なし)</p> <p>2=軽度 (はっきりとした紅斑 [ピンク]、軽度だがはっきりとした硬化/丘疹形成、及び/又は軽度だがはっきりとした苔癬化が認められる。浸出液/痂皮形成なし)</p> <p>3=中度 (明確に知覚できる紅斑 [暗赤色]、硬化/丘疹形成、及び/又は苔癬化が認められる。浸出液/痂皮形成の可能性あり)</p> <p>4=重度 (著しい紅斑 [深紅又は鮮赤色]、著しい硬化/丘疹形成、及び/又は著しい苔癬化が認められる。疾病は広範囲に広がっている。浸出液/痂皮形成の可能性あり)</p>
EASI スコア	<p>4 つの身体部位 (頭部/頸部、体幹、上肢、下肢) ごとに、4 つの皮疹の要素 (紅斑、浸潤/丘疹、掻破痕、苔癬化) の重症度 (なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3) を合計し、湿疹面積に基づく部位スコア (0%=0、1~9%=1、10~29%=2、30~49%=3、50~69%=4、70~89%=5、90~100%=6) を乗じたものに、各身体部位の係数 (8 歳未満の小児の場合: 頭部/頸部=0.2、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.3、8 歳以上の小児の場合: 頭部/頸部=0.1、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.4) を乗じ、合計したスコア。最小値 0、最大値 72</p>
Itch NRS スコア	<p>かゆみを評価する 0~10 の 11 段階からなる患者選択式の水平尺度であり、0 は「かゆみなし」、10 が「想像しうるなかで最悪のかゆみ」を示す。24 時間以内で最も程度の悪かったかゆみを最もよく表している数字を選ぶことにより得られるスコア</p>
SCORAD スコア	<p>皮疹の範囲 (A)、皮疹の強さ (B)、自覚症状 (C) に関する医師の評価に基づくスコアで、以下の式に基づき計算されたもの。SCORAD=A/5+7B/2+C、最小値 0、最大値 103</p> <p>A: 各身体部位 (頭部/頸部、上肢、下肢、体幹前部、背部、陰部) の体表面積に占める割合に基づく数値 (身体の前面: 頭部/頸部=4.5%、上肢=左右各 4.5%、下肢=左右各 9%、体幹=18%、陰部=1%、身体の背面: 頭部/頸部=4.5%、上肢=左右各 4.5%、下肢=左右各 9%、体幹=18%) を上限とした、体表面積に占める皮疹の割合 (%) の和</p> <p>B: 6 つの AD の臨床徴候 (紅斑、浮腫/丘疹、滲出液/痂皮、掻破痕、苔癬化、皮膚の乾燥) ごとの重症度 (なし=0、軽症=1、中等症=2、重症=3) の和</p> <p>C: 自覚症状 (かゆみ、不眠) の 3 日間の平均値を 0 (かゆみなし又は睡眠障害なし) ~10 (想像しうるなかで最悪のかゆみ又は睡眠障害) でそれぞれ評価したスコア</p>
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 ポイント以上減少した被験者の割合
EASI-50/75/90 達成率	EASI スコアがベースラインから 50/75/90%以上減少した被験者の割合
Itch NRS ≥4 改善達成率	ベースライン時の Itch NRS スコアが 4 点以上の 10 歳以上 18 歳未満の被験者のうち、ベースラインから 4 ポイント以上減少した被験者の割合
SCORAD-75 達成率	SCORAD スコアがベースラインから 75%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。

<I4V-MC-JAIP 試験>



Abbreviations: CFB = change from baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index, EASI-75/-90 = at least 75%/90% improvement from baseline in Eczema Area and Severity Index, IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numeric rating scale, SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD-75 = at least 75% improvement from baseline in SCORing Atopic Dermatitis, W = week.

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、症例ごとの検討に基づき、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、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、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 γ 応答測定、インターフェロン γ 応答測定陽性、結核菌群検査、結核筋群検査陽性、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)
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、

項目	定義
ウイルスの再活性化 (続き)	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膀胱炎、バルボウイルス B19 感染再燃、ヒトポリオマウイルス感染、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、ポリオマウイルス関連腎症、ポリオマウイルス血症、ポリオマウイルス検査、ポリオ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、単純ヘルペス肺炎、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、帯状疱疹性髄膜脳炎、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脊髄炎、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)
皮膚細菌感染症	皮膚細菌感染 (抗生物質による治療を要した皮膚感染)
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)
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、SIQIII 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、バリエント症候群、パジェット・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・トゥルナー症候群、ミラー・ギュブレ症

項目	定義
<p>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)</p>	<p>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、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、冠動脈ステール症候群、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、冠動脈解離、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、血栓性、血栓性静脈炎、血栓性脳梗塞、血栓性脳卒中、血栓性微小血管炎、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、構造障害、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、鎖骨下動脈ステール症候群、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、自殺経遂、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、周術期心筋梗塞、収縮機能障害、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 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、心電図の電気的無活動領域、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、束枝プロ</p>

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)	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、大動脈塞栓症、大動脈バイパス、大動脈血栓症、大動脈塞栓症、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状、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、腸間膜静脈塞栓症、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、腸間膜動脈塞栓症、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、肺微小塞栓症、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、腹腔動脈血栓症、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、膝梗塞及び臍帯血栓症
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
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
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (PT)
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)

項目	定義
光線過敏性	日光蕁麻疹、ハートナツプ病、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31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 有効性について

専門協議において、専門委員から以下の意見も出されたものの、審査報告(1)に記載した、JAIP試験の結果より日本人小児AD患者に対する本剤の有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

- JAIP試験における日本人部分集団の被験者数は少なく、日本人小児AD患者における有効性評価には限界がある。日本人部分集団の有効性評価に本薬高用量群のTCS使用量が少ない傾向が影響した可能性についても、外用療法併用の要否は患者の状態に応じて判断されるものであり、あくまで可能性の一つに過ぎない点には留意する必要がある。

1.2 臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け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。

- 小児ADでは自然経過で寛解する例も多くみられる点等を踏まえると、TCS等の抗炎症外用薬で症状を十分にコントロール可能な患者に対して、TCS等の外用が不十分であったり、悪化因子への曝露による症状悪化等の場合に、本剤が安易に使用されることがないようにすべきと考えられる。また、本剤はTCS等の外用療法や悪化因子の除去に関する指導を適切に行える医師により、本剤のリスク・ベネフィットを十分に勘案した上で投与されるべきと考えられる。

機構は、以下のように考える。

JAIP試験ではTCS等の外用療法で効果不十分な小児AD患者を対象に、本剤の有効性が確認され、安全性も許容可能であったことから、臨床現場においても本剤はTCS等の抗炎症外用薬で効果不十分な

小児 AD 患者に対して投与されるべき医薬品である。したがって、既承認の成人 AD と同様に小児 AD に対しても、本剤についての十分な知識と AD 治療の知識・経験をもつ医師が使用するよう注意喚起するとともに、当該医師により臨床試験の選択基準等の参考情報に基づき本剤の投与対象患者が適切に選択され、適正使用が遵守されることが重要である。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の7.R.5.1項に記載した本剤の体重区分別の用法・用量の設定に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、審査報告(1)の7.R.5.2項で記載した内用懸濁液の開発に関して、以下の意見が出された。

- ・ 内用懸濁液が[REDACTED]現時点においては、小児に対しては本剤を確実に服用可能と判断される患者にのみ投与する旨を注意喚起すべきと考えられる。また、申請者には内用懸濁液の開発を早急かつ着実に進めることが望まれる。

機構は、以下のように考える。

専門協議での議論及び錠剤の服用が可能となる年齢には個人差があると考えられることを踏まえ、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】

小児：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。

1.4 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。

- ・ 帯状疱疹が ALL BARIAD Ped の全体集団で 1.5% (7/467 例)、日本人部分集団で 5.7% (2/35 例) で認められており、小児では通常ほとんど発症しない事象であることを考慮すると、注意を促すべき事象と考えられる。
- ・ 2歳以降に接種が必要な生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の生ワクチン接種を行わない旨の注意喚起に関して、生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生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、帯状疱疹に係る安全対策について、既に医薬品リスク管理計画の重要な特定されたリスクに

設定され、添付文書等においても注意喚起されていることを踏まえ、小児 AD 患者に対する本剤投与にあたっては当該注意喚起を徹底するとともに、製造販売後の調査等において日本人小児 AD 患者における帯状疱疹の発現状況等を確認することが重要と考える。

また、小児では成人と比べてワクチン接種の機会が多いことを踏まえ、本剤投与時の生ワクチン接種に関連する情報提供を申請者に指示し、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.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、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26に示す安全性検討事項を設定すること、表27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 26 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"> ・帯状疱疹 ・重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシステリス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む) ・消化管穿孔 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・間質性肺炎 ・好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ・肝機能障害 ・静脈血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症、ミオパチー ・悪性腫瘍 ・心血管系事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性(関節リウマチ) 		

(変更なし)

表 27 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"> ・特定使用成績調査(関節リウマチ) ・特定使用成績調査(アトピー性皮膚炎(成人)) ・一般使用成績調査(SARS-CoV-2による肺炎) ・特定使用成績調査(円形脱毛症) ・特定使用成績調査(アトピー性皮膚炎(小児)) ・製造販売後データベース調査(重篤な感染症)(関節リウマチ) ・製造販売後データベース調査(悪性腫瘍)(関節リウマチ) ・市販直後調査(アトピー性皮膚炎(小児)) 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査(関節リウマチ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供(アトピー性皮膚炎(小児)) ・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) ・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) ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

(下線部:今回追加)

申請者は、表28のとおり、既存治療で効果不十分な小児 AD 患者を対象とした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 28 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	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な小児 AD 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	78 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・患者背景 ・既往歴・合併症 ・AD 治療歴 ・本剤の投与状況 ・併用薬／療法 ・有害事象 ・臨床検査 ・有効性指標（EASI スコア、BSA に占める AD 病変の割合、患者報告アウトカム、医師による改善の総合評価等）

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

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）を以下のとおり訂正し、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前					訂正後				
20	表 18	対象疾患	小児 AD				対象疾患	小児 AD			
		併合データ	PC BARI AD Peds				併合データ	PC BARI AD Peds			
		投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	プラセボ 群	投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	プラセボ 群
		ウイルスの 再活性化	12 (10.0) 34.1	11 (9.2) 31.7	22 (18.3) 66.6	14 (11.5) 40.1	ウイルスの 再活性化	3 (2.5) 8.1	1 (0.8) 2.7	2 (1.7) 5.4	3 (2.5) 8.1
22	表 20	対象疾患	小児 AD				対象疾患	小児 AD			
		併合データ	PC BARI AD Peds				併合データ	PC BARI AD Peds			
		投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	プラセボ 群	投与群	本薬 低用量群	本薬 中用量群	本薬 高用量群	プラセボ 群
		ウイルスの 再活性化	2 (20.0) 76.5	3 (30.0) 106.4	4 (44.4) 204.9	3 (33.3) 146.1	ウイルスの 再活性化	0	1 (10.0) 34.2	0	1 (11.1) 39.6

3. 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。本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・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
 - 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

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、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。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人：通常、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。

小児：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。

〈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。

②③ 〈関節リウマチ、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。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人：通常、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。

小児：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。

〈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。

（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 _{last}	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 _{0-∞}	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 _{τ, ss}	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
BSA	Body surface area	体表面積
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _{nr} /F	Apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL _r /F	Apparent renal clearance	見かけの腎クリアランス
C _{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C _{max, ss}	Maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state	定常状態における C _{max}
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
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
ITT	Intent-to-treat	—
JAx _x 試験	—	I4V-MC-JAx _x 試験
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effect model of repeated measure	繰返し測定法に関する混合効果モデル

略語	英語	日本語
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
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
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
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
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TCI	Topical calcineurin inhibitors	外用カルシニューリン阻害薬
TCS	Topical corticosteroids	ステロイド外用薬
t _{max}	Time of maximum observed drug concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
VTE	Venous thromboembolic event	静脈血栓塞栓事象
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内 AD 診療ガイドライン	—	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編
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