

2017 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 2, 3 回 勉強会要旨

開始日時 : 2018 年 6 月 24 日(日)、7 月 22 日 13:10~16:20

場所 : 武蔵野赤十字病院(6/24)、タワーホール船堀(7/22)

対象 : バリシチニブ (オルミエント)

主な検討資料: 医薬品インタビューフォーム(2017 年 9 月(第 3 版)、審査報告書(平成 29 年 6 月 7 日)、申請資料概要

論文名 : Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2017;376:652-62.

PK 特徴づけシート

医薬品名: オルミエント錠 2mg、4mg(バリシチニブ)

参照資料: ①医薬品インタビューフォーム 2017 年 9 月(第 3 版)、②審査結果報告書 平成 29 年 6 月 7 日、

③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.79	①p94 健康被験者を対象とした 1 試験(JAGM 試験)で、バリシチニブ 4 mg(市販予定錠剤)を単回経口投与及び ^[13C4D315N] -バリシチニブ 4 μg(注射用液剤)を単回静脈内投与(1.5 時間の持続投与)したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。 バリシチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 78.9%(90%信頼区間:76.9%~81.0%)であった。 (審査報告書 p24、申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p29)
Ae(%)	74%	③ 申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p32(JAGM 試験), p88(JADE 試験) ^[13C4D315N] -バリシチニブ 4 μg 単回静脈内投与時 CL(L/h)=14.6 反復経口投与での定常状態におけるバリシチニブの腎クリアランス CLR (L/h)=10.8(5mgQD 10day) Ae=CLR/CLtot=10.8/14.6=0.7397 * 静脈内投与での尿中排泄率のデータなし baricitinib を反復経口投与、投与 24 時間に投与量の 62.0%~80.6%の baricitinib(未変化体)が尿中に排泄 (2.7.6 個々の試験のまとめ_p81)
CLtot(mL/min)	243	③申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p32 表 2.7.6.2.2-2. ^[13C4D315N] -バリシチニブ 4 μg 単回静脈内投与 CL(L/h)=14.6
Vd(L)	75.7	①p95 日本人健康被験者にバリシチニブ 4 μg を静脈内投与したときの定常状態における分布容積(Vss)の幾何平均値(変動係数%)は 75.7 L(21%)であり、バリシチニブが組織内に分布することが示された ③申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p32 表 2.7.6.2.2-2.

fuP	0.5	①p95 In vitro 試験の結果、バリシチニブのタンパク結合は低～中程度であり、血漿中及び血清中のタンパク結合率は1～10μMで、それぞれ49～50%及び53～57%であった。 ③申請資料概要 2.7.2_p15 $fuB = \{(1-Hct)/(B/P)\} \cdot fuP$
B/P	-	データなし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	74%	70%<	腎排泄型
Vd'	< 75.7/0.5=151		特定できない
EH'	< 243*(1-0.74)/0.5/1600=0.079	0.3 以下	消失能依存型
ER'	< 243*0.74/0.5/1200=0.300	0.3 以下	消失能依存型
fuB	0.5	0.2 以上	蛋白結合非依存性

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	遊離形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	特定できない	Vdf	特定できない
CLtot	$fuB \cdot CL_{intR}$ # $fuB \cdot (CL_{intR} + CL_{intH})$	CLtotf	CL_{intR} # $CL_{intR} + CL_{intH}$
CLpo	$fuB \cdot CL_{intR} / Fa$ # $fuB \cdot (CL_{intR} + CL_{intH}) / Fa$	CLpof	CL_{intR} / Fa # $(CL_{intR} + CL_{intH}) / Fa$
AUCpo	$Fa \cdot D / (fuB \cdot CL_{intR})$ # $Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CL_{intR} + CL_{intH})\}$	AUCpof	$Fa \cdot D / CL_{intR}$ # $Fa \cdot D / (CL_{intR} + CL_{intH})$
Cpssave	$(Fa \cdot D \cdot \tau) / (fuB \cdot CL_{intR})$ # $(Fa \cdot D \cdot \tau) / \{fuB \cdot (CL_{intR} + CL_{intH})\}$	Cpssavef	$(Fa \cdot D / \tau) / CL_{intR}$ # $(Fa \cdot D / \tau) / (CL_{intR} + CL_{intH})$
t1/2	特定できない		

#臓器機能障害時

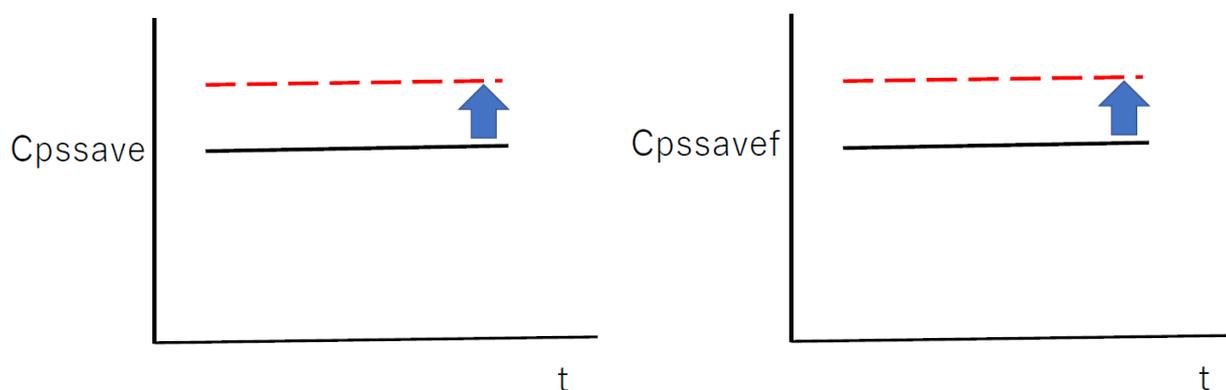
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度・遊離形濃度
	変動因子の影響 * (変化を↓、↑、↔で記載)
	ClintX ↓
CLtot	↓
CLpo	↓
AUC	↑
AUCpo	↑
Cpssave	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

① CLintR の低下

毎日繰り返し経口投与される薬剤のため、定常状態時の平均血中濃度の変化を記載



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24$

$kel = CL/Vd$ or $T1/2$ の値を使用して算出

③申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p32 table

$T1/2 =$ (経口 8.60h)

ただし、経口投与の場合は 36 時間後までの血中濃度を測定しているのに対して静注投与のデータは 12-24 までしか測定していないことから精度に問題がある旨が記載されている。

$\tau = n \cdot T1/2$ より $n =$ (経口 2.79)

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} \approx 1$ (経口 1.17)

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.3 : JADM 試験 [2010 年 11 月~2011 年 4 月])

日本人健康成人に対して、本剤 (リン酸塩) 2、5、10 又は 14 mg を単回経口投与、及び本剤 10 又は 14 mg を 10 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 14 及び表 15 とおりであった。また、反復投与時の累積係数は 1.11~1.16 であった。

表 14 日本人健康成人における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
2 mg (6 例)	157±18.0	29.2±7.9	1.0 [0.5, 2.0]	5.3±1.0	12.9±1.4	97.6±18.1
5 mg (6 例)	505±106	86.2±32.0	1.0 [0.5, 1.0]	6.9±0.9	10.3±2.3	103±31.5
10 mg (6 例)	687±139	130±48.7	1.3 [0.5, 2.0]	6.7±2.0	15.1±3.0	147±57.1
14 mg (7 例)	1,159±192	155±31.1	1.0 [0.5, 2.1]	8.6±1.6	12.4±2.0	152±30.3

平均値±標準偏差, t_{max}: 中央値 [範囲]

表 15 日本人健康成人における本剤 10 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
10 mg (5 例)	743±133	123±33.7	1.0 [0.5, 2.0]	8.6±0.7	13.8±2.5	173±37.3
14 mg (6 例)	1,151±189	163±14.0	1.0 [1.0, 1.0]	9.6±2.3	12.5±2.3	171±38.3

平均値±標準偏差, t_{max}: 中央値 [範囲]

⇒ 実データとほぼ相違はなく、蓄積はしないと考える。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × T_{1/2}= (経口 34.4-43)時間

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

8. 肝機能障害患者(外国人での成績)(添付文書)

正常な肝機能を有する被験者 8 例及び Child-Pugh 分類 B の中等度肝機能障害を有する被験者 8 例にバリシチニブ 4mg を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブの AUC_{0-∞} は 2% 低下し、C_{max} は 8% 増加した。

4) 肝機能障害患者(外国人データ)(IF)

正常な肝機能を有する被験者 8 例及び Child-Pugh 分類 B の中等度肝機能障害を有する被験者 8 例にバリシチニブ 4 mg を単回投与したとき、バリシチニブの AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比べて、中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ約 20% 及び 8% 高かったが、いずれのパラメータについてもグループ間で顕著な差は認められなかった。

表 肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者の薬物動態パラメータ

(バリシチニブ 4 mg 単回投与時)²²⁾

	最小二乗幾何平均値		最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 中等度肝機能障害/ 正常被験者
	肝機能正常被験者 (n=8)	中等度肝機能障害被験者 (n=8)	
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	295	350	1.19 (0.945, 1.49)
C _{max} (ng/mL)	35.3	38.2	1.08 (0.877, 1.33)
腎機能で補正した AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	324	318	0.981 (0.831, 1.16)

表 2.7.6.2.9-2. Baricitinib 4 mg を単回経口投与したときの血漿及び尿中薬物動態パラメータ (JAGC 試験)

Parameter	Geometric mean (%CV)	
	Normal hepatic function (N=8)	Moderate hepatic impairment (N=8)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	295 (25)	350 (28)
AUC(0-t _{last}) (ng·h/mL)	289 (25)	343 (27)
C _{max} (ng/mL)	35.3 (25)	38.2 (23)
t _{max} ^a (h)	0.75 (0.50-3.00)	1.25 (0.50-3.00)
t _{1/2} ^b (h)	9.02 (7.23-10.4)	8.26 (6.03-10.3)
CL/F (L/h)	13.6 (25)	11.4 (28)
V _Z /F (L)	177 (33)	136 (20)
Ae (mg)	2.17 (12)	2.07 (31)
CL _r (L/h)	8.25 (20)	6.71 (35)

Abbreviations: Ae = amount of drug excreted; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total plasma clearance; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_Z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

^a Median (range).

^b Geometric mean (range).

(JAGC CSR Table JAGC.7.1.)

臨床概要 2_p194 (審査報告書 p27 とパラメータ値が異なるが今回はこの資料を採用)

	CL _r	CL/F	CL _{tot} =(CL/F)*0.79	CLH
正常 (L/hr)	8.25	13.6	10.7	2.45
肝機能低下 (L/hr)	6.71	11.4	9.0	2.29

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので 検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される 変化 ↓、↑、⇔
		軽度/正 常	中等度/正常	重度/正 常	
Vd or Vd/F			136/177=0.99		⇔
CL _{tot} or CL _{tot} /F	fuB*(CL _{intR} +CL _{intH})/Fa		11.4/13.6=0.83		↓
CLH or CLH/F	fuB*CL _{intH} /Fa		2.29/2.45=0.93		⇔
AUC _{po}	Fa*D/{fuB*(CL _{intR} +CL _{intH})}		350/295		↑
T1/2			8.26/9.02		⇔

③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
CL _{intH}		⇔	
GL _{intR}		↓	

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし

肝機能障害を有する患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者への投与経験はない。(「重要な基本的注意」の項参照)]

<考察>

中等度肝機能障害時においては、総濃度の AUC_{po} と同様に遊離形濃度の AUC_{po} は約 1.2 倍上昇すると考えられる。1.2 倍上昇の要因としては CL_{intH} より CL_{intR} の低下が考えられるが、CL_{intR} 低下の原因について審査報告書には特に考察されていなかった。

重度肝機能障害時のデータはないことから、副作用に注意して慎重に投与する必要があるとする添付文書の記載は妥当と考える。

<腎機能低下患者における薬物動態>

7. 腎機能障害患者(外国人での成績)(添付文書)

正常な腎機能を有する被験者(10 例)、軽度(10 例)及び中等度(10 例)の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ 10mg^{注)}を、重度の腎機能障害を有する被験者(8 例)にバリシチニブ 5mg^{注)}を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い AUC_{0-∞}は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した AUC_{0-∞}は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 41%、122%、305%増加し、C_{max} はそれぞれ 16%、46%、40%増加した⁹⁾。

3) 腎機能障害患者(外国人データ)(IF)

正常な腎機能を有する被験者(10 例)、軽度(10 例)及び中等度(10 例)の腎機能障害を有する被験者に バリシチニブ 10 mg 注)を、重度の腎機能障害を有する被験者(8 例)にバリシチニブ 5 mg 注)を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い AUC_{0-∞}は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した AUC_{0-∞}は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 41%、122%、305%増加し、C_{max} はそれぞれ 16%、46%、40%増加した。

表 バリシチニブの血漿中薬物動態パラメータ及び健康コホートに対する幾何平均値の比¹⁾

	腎機能 (MDRD-eGFR 分類)	投与量 (mg)	n	平均値±標準偏差 (幾何平均値)	投与量で標準化した幾何 平均値の比 (90%信頼区間) ^{a,b}
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	正常	10	10	579 ± 121 (568)	
	軽度	10	10	828 ± 208 (802)	1.41 (1.15, 1.74)
	中等度	10	10	1330 ± 472 (1260)	2.22 (1.81, 2.73)
	重度	5	8	1170 ± 241 (1150)	4.05 (3.25, 5.03)
C _{max} (ng/mL)	正常	10	10	85.8 ± 20.2 (82.8)	
	軽度	10	10	102 ± 39.4 (95.8)	1.16 (0.92, 1.45)
	中等度	10	10	123 ± 21.6 (121)	1.46 (1.17, 1.83)
	重度	5	8	60.9 ± 18.8 (58.3)	1.40 (1.11, 1.78)

a 統計学的比較の前に投与量で標準化

b 正常以外の群/正常

軽度: MDRD-eGFR: 60~<90 mL/min/1.73 m²、中等度: MDRD-eGFR: 30~<60 mL/min/1.73 m²、

重度: MDRD-eGFR: 15~<30 mL/min/1.73 m²

申請報告書 臨床概要 p182

表 2.7.6.2.8-3. Baricitinib の血漿中薬物動態パラメータ及び健康コホートに対する幾何平均値の比 (JADL 試験)

Cohort	C _{max} (nM)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (nM·h)	AUC _{0-∞} (nM·h)	Cl/F (L/h)	V _z /F (L)
Mean ± SD and Geometric Mean							
Healthy Cohort INCB028050 10 mg (n=10)	231 ± 54.4 222	1.0 (1.0-3.0)	8.4 ± 2.4 8.1	1540 ± 324 1510	1560 ± 327 1530	18.0 ± 3.69 17.6	215 ± 64.4 207
Mild Cohort INCB028050 10 mg (n=10)	275 ± 106 258	1.5 (1.0-4.0)	10 ± 3.5 9.5	2200 ± 556 2140	2230 ± 561 2160	12.8 ± 3.45 12.5	197 ± 124 171
Moderate Cohort INCB028050 10 mg (n=10)	330 ± 58.2 326	1.3 (1.0-1.5)	12 ± 3.7 11	3510 ± 1180 3340	3590 ± 1270 3400	8.35 ± 2.79 7.93	129 ± 24.3 127
Severe Cohort INCB028050 5 mg (n=8)	164 ± 50.5 157	1.5 (1.0-2.0)	19 ± 4.6 18	2930 ± 531 2880	3150 ± 649 3090	4.43 ± 0.88 4.35	116 ± 26.6 113

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがある もので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される 変化
		軽度/正常 (10mg 投与)	中等度/正常 (10mg 投与)	重度/正常 (5mg 投与)	
Vd or Vd/F		197/215=0.9	129/215=0.6	116/215=0.5	↓
CL _{tot} or CL _{tot} /F	fuB*(CL _{intR} +CL _{intH})/Fa	12.8/18.0=0.7	8.35/18.0=0.46	4.43/18.0=0.25	↓
CLR or CLR/F	CL _{intR} /Fa	-	-	-	

AUC _{po}	$Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CL_{intR} + CL_{intH})\}$	1.41	2.22	4.05	↑
T _{1/2}		10/8.4=1.19	12/8.4=1.43	19/8.4=2.26	↑

本剤は binding insensitive であることから、 $fuB' / fuB = \text{一定}$ 、 $Fa' / Fa = \text{一定}$ 、 CL_{intR} は GFR に比例すると仮定して CL_{intH} の変動を予測する。

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、 ↔)
	軽度低下 (60-90mL/min)	中等度低下 (30-60mL/min)	重度低下 (15-30mL/min)	
GFR 低下率(平均値) GFR、CL _{cr} =100ml/min を正常と仮定	0.75	0.45	0.23	
予測 CL _{intR} 低下率 CL _{intR} ∝ CL _{cr} と仮定	0.75	0.45	0.23	↓
腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	1.41	2.22	4.05	
推定 CL _{intH} (*) 正常 CL _{intH} =0.26	0.15	0.12	0.08	↓

* $AUC_{po}' / AUC_{po} = (CL_{intR} + CL_{intH}) / (CL_{intR}' + CL_{intH}')$

$CL_{tot} = CL_{intR} + CL_{intH}$

$1 = 0.74 + 0.26$

例) $AUC_{po}(\text{軽度}) / AUC(\text{正常}) = 1.41 = 1 / (0.74 \cdot 0.75 + X)$ $X = 0.15$

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

2.中等度の腎機能障害のある患者には、2mg を 1 日 1 回経口投与する。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

腎機能障害の程度: 正常又は軽度

推算糸球体ろ過量 (eGFR: mL/分/1.73m²): eGFR ≥ 60, 投与量: 4mg を 1 日 1 回投与

腎機能障害の程度: 中等度

推算糸球体ろ過量 (eGFR: mL/分/1.73m²): 30 ≤ eGFR < 60, 投与量: 2mg を 1 日 1 回投与

腎機能障害の程度: 重度

推算糸球体ろ過量 (eGFR: mL/分/1.73m²): eGFR < 30, 投与量: 投与しない

<考察>

重度腎機能障害の場合は3~4 倍くらい血中濃度が上昇する可能性がある。

腎機能障害時に軽度、中等度、重度と GFR に比例して 1.41, 2.22, 4.05 倍と AUC の上昇が認められたが、その要因として CL_{intR} の低下とともに CL_{intH} も 30~60%まで低下していることが予測される。

添付文書の用量調節は妥当と考える。

一方、(審査報告書 p.78)には「細胞を用いた腎トランスポーターに関する *in vitro* 試験を踏まえると、本剤が有機カチオントランスポーター(OCT)2 を介した Cr の取り込み及び Multidrug and toxin extrusion protein(MATE)1、MATE2-K を介した Cr の流出をそれぞれ阻害し、Cr の尿細管分泌が競合的に阻害された可能性が考えられる。以上より、本剤投与による血清 Cr 値上昇は臨床的に問題となるのではなく、血清 Cr 値の増加が認められた患者に対して用量調節等の注意喚起を行う必要はないと考える。」と記載がある。

以上より、実臨床においては、薬剤が原因でクレアチニン値が上昇する可能性があり、実際に腎機能が低下したわけではない可能性があることに注意が必要である。

文献評価シート

論文名 : Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P653 左 3 段落 The RA-BEAM trial was…
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> 既存薬である conventional synthetic DMARDs (メトトレキサートなど)、biologic DMARDs (抗 TNF 抗体) についての記載はあるが、現治療の問題点については触れられておらず、バリシチニブの開発の経緯は不明。 アダリムマブと非劣性試験を行っている理由、投与経路が異なる点 (アダリムマブは皮下注、バリシチニブは経口投与) について明確に記載されていない。 本試験の対象について「メトトレキサートに効果不十分」、「中等度～重度」との記載はあり、メトトレキサートが無効の場合に使用する薬剤としての有効性安全性の検討と考えられる。 本試験の投与量について 1 日 1 回 4mg とあるが、それに至った経緯について述べられていない。 		
Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>(例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p> <p>RA-BEAM was a randomized double-blind, placebo-and active-controlled, parallel-group trial</p> <p>割り付け比 同 5 行目 プラセボ群 : バリシチニブ群 : アダリムマブ群 = 3:3:2</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P653 右 STUDY DESIGN AND OVERSIGHT の 1 行目 アダリムマブ群との割り付けを 2 : 3 で行っていることの意味が不明との意見あり
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p> <p>組み入れ基準 : Patients were 18 years of age or older and had active rheumatoid arthritis (<u>≥6 tender joints of 68 examined, ≥6 swollen joints of 66 examined, and a high-sensitivity serum C-reactive protein level of ≥6 mg per liter</u>). Patients had had an inadequate response to methotrexate, having received 12 weeks or more of therapy before trial entry, including 8 weeks or more at stable doses of 15 to 25 mg per week, unless lower doses were clinically indicated. At baseline, patients were required to have either three or more joint erosions (diagnosed on the basis of centrally evaluated radiographs of hands, wrists, and feet) or one or more joint erosions plus seropositivity for rheumatoid factor or anti-citrullinated peptide antibodies.</p> <p>除外基準 : The criteria for exclusion included previous biologic DMARD therapy, selected laboratory abnormalities, and recent clinically serious infection.</p> <p>Protocol 8.1.2 除外基準 [7]</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P653 左 PATIENTS <ul style="list-style-type: none"> 除外基準について、本文中には活動性の結核や肝炎、重篤な心不全等、TNF 阻害薬で禁忌となっている項目や、腎機能障害患者の詳細な記載等はなく、記載が不十分との意見あり (Protocol には記載あり : p33~8.1.2 コルチコステロイドや NSAIDs、MTX と他剤の併用などによる制限も記載されている) 中等度～重度の記載が具体的になく、定義が不明である。 本文中に ACR/EULAR 2010 の基準による旨の記載がない。 (Protocol P32 8.1.1 Inclusion Criteria [2]に記載あり : diagnosis of adult-onset RA as defined by the ACR/EULAR 2010 Criteria) 論文では hsCRP のみ記載さ

コルチコステロイドはプレドニゾン 10mg/日と同用量まで
 [8]
 NSAIDs は用量が安定していること
 [9][10][11]
 MTX、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン以外の cDMARDs の使用は×で、これら3種の併用も×

れているが、Protocol P32 8.1 の Entry Criteria では CRP or hsCRP、P37 8.2 の Enrollment Criteria では hsCRP と記載されている。「結果」に 2949 例が登録されたのに対し、無作為化されたのは 1307 例であった理由として、hsCRP<6mg/L の記載があるので、登録基準と組み入れ基準も分けて記載した方がよいのでは。(以下 15 も参照)

・MTX15-25mg で抵抗性の患者が組み入れられているが、国内最大量は 16mg である点に注意

4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。

Y N NA

P653 右 STUDY DRSIGN AND OVERSIGHT の 9 行目～

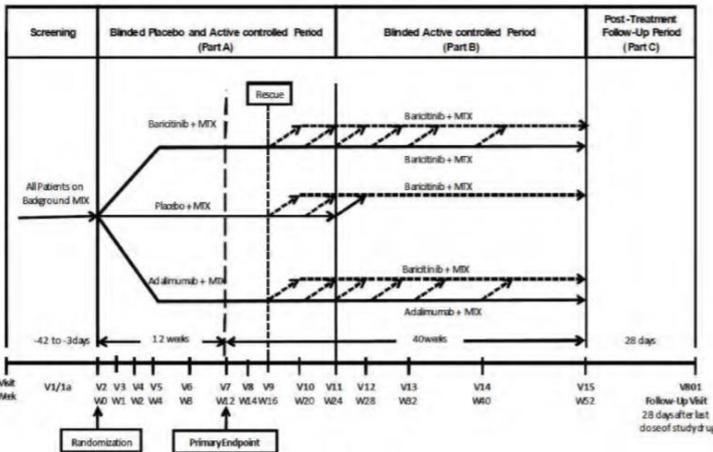
用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか

・左記の Protocol P29 の図が論文、または Supplementary Appendix に掲載されているとより分かりやすい (レスキュー投与について)

測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か
 データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か

・レスキューは、open-label のバリシチニブ 4mg を投与

・メトトレキサート等の併用について、P653 右 1 段落目の最後の 4 行 (Concomitant stable doses...) にあるが、この background therapy の内容により結果が変動する可能性はある (stable dose とあるので、問題はないと考えられる)



16 週で 14 週から 16 週の TJT と SJT の減少が 20%未満であればバリシチニブをオープンラベルで 4mg 使用

5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか

Y N NA

P654 Efficacy、Safety

評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。

主要評価項目は ACR 基準であり、また、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の記載 (「主要評価項目は ACR20%改善、副次評価項目を ACR50%改善、ACR70%改善とすることが推奨される」) にも合致している

For the primary end point, baricitinib was compared with placebo on the basis of the proportion of patients at week 12 with a 20% response according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR20 response).

6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。

Y N NA

・評価項目の ACR は定義されており問題ないとする

・組み入れ基準の中度～重度として、下記の記載はあるが、
 ≥6 tender joints (圧痛関節数) of 68 examined
 ≥6 swollen joints (腫脹関節数) of 66 examined

		CRP \geq 6mg/L 中等度～重度の閾値として一般的なのか不明(実臨床で用いる重症度分類と異なる)
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α 、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。 We estimated that an unbalanced randomization of approximately 1280 patients (480 assigned to placebo, 480 to baricitinib, and 320 to adalimumab) would provide sufficient power for comparisons of the ACR20 response rates at week 12 between baricitinib and placebo (estimated power for test of superiority, >95%) and with adalimumab (estimated power for test of noninferiority, 93%), assuming rates of 35% with placebo and 60% with both baricitinib and adalimumab. 主要評価項目の ACR20 レスポンス率について ●プラセボ群に対する優越性：検出力>95% ●アダリムマブ群に対する非劣性：検出力>93% ●各群のレスポンス率 プラセボ群：35%、 バリシチニブ群とアダリムマブ群：各 60%を想定	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P654 STATICAL ANALYSIS 1 行目～ Protocol P66 12.2 が詳細
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 統計上判定される有意な差が臨床上の意味のある差と一致するようにプロトコルが組み立てられていることが望ましい。 previous head to-head trials involving rheumatoid arthritis ^{19,20} and of a Bayesian meta-analysis of multinational, placebo-controlled trials involving similar populations, which determined that a 12% margin would be consistent with the natural variability in reported ACR20 response rates. アダリムマブ群に対する非劣性のマージン：12%	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P655 左 9 行目～ 非劣性マージンは左記 19,29 の引用。群間差の根拠については不明。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P653 右 double-blind ・本文中にブラインドの具体的な方法の記載はない
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 主要評価項目は logistic regression（調製因子：region, baseline joint-erosion status, randomized treatment group） 主要評価項目と主要な副次評価項目は多重性の問題に対処するため（タイプ I エラーのコントロール）、逐次検定手順が定められている。 ⇒FigS2（sequentially rejective weighted Bonferroni multiple-testing procedure）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P 655 左 The modified...
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P661 最後

Method の限界点

- ・組み入れ基準、除外基準は特に問題ないと考えるが、本文中には詳細の記載がない。
- ・組み入れ基準の重症度の基準が臨床上の指標と異なっており、臨床上で中等度～重度と判断する患者が組み入れられているかは不明。
- ・併用薬の種類、投与量によっては結果（有効性、安全性）に影響を与える可能性があるが、併用薬の stable dose となっているため問題ないと考える（期間が 12 週となっているのは、倫理的な問題も考えられる。）
- ・ACR20 のレスポンス率をプラセボ 35%、アダリムマブ群、バリシチニブ群を 60% と設定した理由についての記載がない（アダリムマブの非劣性マージンは bDMARD の試験（MTX vs tocilizumab、Abatacept vs Adalimumab）から引用している）。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Appendix P7 FigS1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15% 未満、短期治療は 10% 未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Appendix P7 FigS1 ・ Patients の 4 行目～ 2949 例が登録されたのに対し、無作為化されたのは 1307 例であった理由として、①hsCRP \geq 6mg/L を満たさなかった、または②joint erosions が認められない旨記載あり。 ・ 52 週の評価で、投与中止例がプラセボ群で n=54+28、バリシチニブ群で n=60 と多く、アダリムマブ群で n=38 + n=6 と多い（1 割以上）。 ・ 主要評価時点（12 週時）の中止例数は不明であり、投与中止はノンレスポンスと判定するが、結果への影響が不明。 ・ レスキューの割合がプラセボ群で多いが、主要評価項目には影響を与えない。16 週以降の結果では、プラセボ群が少しよい結果になりそう。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 The trial commenced in November 2012 and was completed in September 2015 and enrolled patients from November 2012 through September 2014.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P653 右 最後から 7 行目～ 試験開始：2012 年 11 月 組み入れ：2012 年 11 月～2014 年 9 月
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	試験終了：2015 年 9 月
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1 ・ Appendix p28、TableS2 にベースラインでの csDMARDs の使用状況、Appendix p30 の TableS3 に併用薬の使用状況の記載あり ⇒各群で概ね均等 ・ MTX の国内の最大量は 16mg であり、高用量の MTX をベースで使用している点に注意。
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P655 左 2 段落目

<p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>The modified intention-to-treat efficacy-analysis set included all the patients who had undergone randomization and been treated with at least one dose of the study drug.</p> <p>Patients who received rescue treatment or who discontinued the study treatment were thereafter considered not to have had a response (nonresponder imputation) for all categorical efficacy outcomes.</p> <p>有効性：mITT 集団（無作為化され、治験薬を 1 回以上投与した患者）</p>		<ul style="list-style-type: none"> Appendix FigS1 の無作為化された各群の例数（合計 1305 例になる）は治験薬を 1 回以上投与した患者（1307 例中 2 例は投与していない旨注釈にあり）なので、これが mITT 集団である。 主要評価時点での n 数は FigS1 に記載されていないが、今回は欠損値を補完する手法（主要評価などのカテゴリカルデータは non-responder imputation、連続値については modified LOCF 法）を用いているので、mITT の n 数が評価例数となる。 安全性解析対象については明確に記載されていないが、Table2（0~24week）の例数が mITT と同じである
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>95%信頼区間の記載はなし</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p> <p>有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>P658 右 SAFETY Table2</p> <ul style="list-style-type: none"> バリシチニブ群で LDL-C の上昇、血小板値の上昇が認められている点に注意 心血管イベント、呼吸器疾患、HBV、結核の既往等、リスクの高い患者は除外されている
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> Background Therapy については、TableS2、TableS3 で各群のバラつきがほとんどみられず、結果には影響ないと考えらえる。 MTX の dose は 15mg/w と高用量であり、国内外挿入の際は有効性の評価が異なる可能性もある（日本人は 20%程度組み込まれている）。 主要評価時点 12 週での中止の例数が不明であり、投与中止の例数が結果に影響を与えている可能性がある。 レスキューは主要評価には影響しないが、16 週以降ではプラセボ群が少しよい結果となっている可能性がある。 有害作用には大きな差はみられていないが、有害事象の起きやすい既往のある患者は除外されている点は注意する。 		

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p> <p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<p>臨床的重要性や事前に設定された差についての言及はないが、ACR20 などの結果（Fig1）などから、プラセボ群に比べて差は明らかであり、ACR の評価項目も明確なので、中等度～重度のリウマチ患者で得られる効果はある程度明確化されたと考えられる。</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<p><input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> 具体的な記載はないが、MTX 効果不十分な中等度～高度の患者に対しては適応。 アダリムマブとの使い分けは

<p>These include limitations associated with the parenteral delivery of biologic drugs, the fact that not all patients have a response to conventional synthetic DMARDs or biologic DMARDs (whether administered alone or in combination), and the frequent need for polypharmacy.</p>		<p>不明であり、MTX で効果不十分な場合の第2選択としてよいかは本試験では不明。</p> <p>・ MTX の投与は継続した上での試験であることは言及されている。bDMARD が非経口投与であり、csDMARD の上乗せ効果が示された点から多剤併用になることは必須、との言及あり。</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <p>This study has several limitations. Although the design allowed for the use of placebo for 24 weeks, a rescue option was mandated at 16 weeks for patients who did not show a response to treatment to address ethical concerns about continuing placebo in patients with active disease.</p> <p>The study enrolled patients who had had an inadequate response to methotrexate. Among these patients, only 15 to 18% in each treatment group were receiving other conventional synthetic DMARDs. Thus, the study has a limited capacity to assess the effectiveness of baricitinib when used in combination with conventional synthetic DMARDs other than methotrexate.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レスキューのオプションが許可されていること ・ MTX 効果不十分な患者は他の csDMARDs が使用されているものの 15～18%のみであり、MTX 以外の csDMARDs との併用における効果が明らかとされないデザインとなっている 	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P661 左上</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p> <p>Our study showed that for the outcome measure used as the primary end point, the combination of baricitinib plus methotrexate was superior to adalimumab plus methotrexate, the latter being a current standard-of-care treatment in this patient population.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P661 右 上から 7 行目～最後</p>
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アダリムマブよりも効果がある方向に記載しているが、効果のみでなく患者背景や副作用の観点から biologic DMARDs の使い分けについては具体的に Discussion する内容は記載がなく、位置づけは不明瞭である。 ・ MTX15mg を投与している患者に対する上乗せ効果を見た試験であることに注意が必要。国内では 16mg が最大であるため、国内の対象患者と背景が異なる可能性はある。 ・ バリシチニブ群で LDL、HDL コレステロール、血小板の上昇等が見られている点は注意が必要。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名： バリシチニブ(オルミエント®錠)

参考資料：

審査報告書(オルミエント錠2mg、同錠4mg、平成 29 年 5 月 19 日)

添付文書(オルミエント錠2mg、同錠4mg、2017 年 9 月改訂(第 2 版))

オルミエント錠 4 mg、オルミエント錠 2 mg に係る医薬品リスク管理計画書(平成 30 年 4 月)

<承認審査の評価>

① 審査の概要

1. 有効性

ACR20%改善効果

申請者

4 mg 群のプラセボに対する有効性が検証され、多くの副次評価項目についても、4 mg 群又は 2 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた(7.2 の項参照)。(P56)

JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験の主要評価項目である ACR20%改善率について、全体集団及び日本人集団の結果は、表 52 のとおりであり、いずれの試験においても両集団の結果は類似していた。以上より、国際共同第Ⅲ相試験の成績に基づき、日本人 RA 患者における有効性を評価することは可能と考える。(P56)

機構

本剤 4mg について、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験より投与 12 週時の ACR20%改善率のプラセボに対する本剤 4mg の優越性が検証されたこと、及び JADZ 試験より投与 24 週時の ACR20%改善率において MTX 単独投与に対する本剤 4 mg 単独投与の非劣性が検証されたこと、並びにいずれの試験においても本剤 4 mg の他の有効性評価項目の結果は、対照群と比較して改善傾向が認められたことから、本剤 4mg の RA 患者の臨床症状に対する有効性は示されていると判断した。本剤 2 mg についても RA の臨床症状に対する一定の有効性は期待できると判断した。(P56)

6.2.6.1 有効性に関する曝露量－反応関係(p.30)

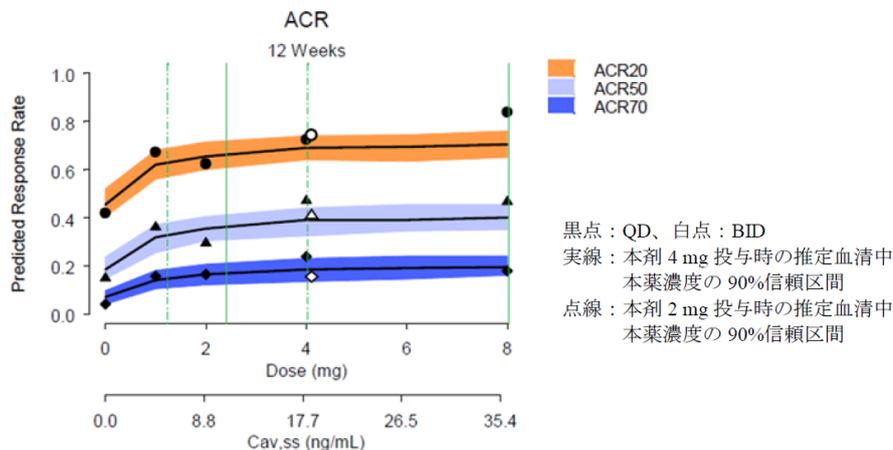


図 2 投与 12 週時における ACR 改善率の用量／曝露量－反応曲線

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

<効能・効果に関連する使用上の注意> 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

意見

機構の言う通りで妥当。JADZ試験で本剤単独使用における効果も期待できる結果だが、メトトレキサートが1stであるためガイドライン上での当薬の単剤での推奨は低く、添付文書上の記載も併用を強く推奨している。ADRでも他薬剤とリスクは同程度とされ、単独開始でも問題はなさそうとされるが、致死的なADRの報告もあり、初回からの使用はしにくいという機構の判断は妥当だと考える。

2mg投与に関する妥当性はどうか？

表27でプラセボと比較して、2mgのみ有意差がついていない。

p.39表29の結果より、2mg、4mgで十分な効果が出ている。

表30の結果では2、4mgで統計的有意差は出ていなかった。(n=20)日本人への投与に関して、必ずしも有効性があるとは限らないのでは。

海外においては、TNF阻害薬後という条件が付いている。2mgの投与である点も異なる。

関節の構造的損傷の抑制効果

申請者

JADV試験における4mg群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、JADZ試験では本剤4mg/MTX併用群とMTX 単独群との対比較で統計学的に有意な差が認められ、本剤4mg単独群とMTX単独群との対比較では統計学的に有意な差は認められなかったもののmTSS 変化量の抑制傾向が認められた。探索的な評価であるものの、JADX試験ではプラセボと比較して2mg群及び4mg群において、mTSS変化量の抑制傾向が認められた。(P57)

機構

mTSSのベースラインからの変化量について、JADZ試験ではMTX単独群に対して本剤4 mg/MTX併用群において、JADV試験及びJADX試験ではプラセボ群に対して4mg群において、それぞれより低い傾向が認められたことから、本剤4 mgの関節の構造的損傷の抑制効果は一定程度期待できる。一方、JADX試験では2 mg群のmTSSのベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して低い傾向が認められているものの、関節の構造的損傷の進行が認められなかった患者の割合はプラセボ群と大きな差はなかった(表53)。以上より、2mgの関節の構造的損傷の抑制効果は、4mgと比較して低い可能性がある。

表 53 投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量及び構造的損傷の進行がなかった患者数

	JADZ 試験			JADV 試験			JADX 試験		
	4 mg 単独群	4 mg /MTX 併用群	MTX 単独群	4 mg 群	アダリム マブ群	プラセボ群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
全体集団 (mITT 集団)	152 例	198 例	191 例	470 例	312 例	452 例	208 例	198 例	190 例
mTSS のベースラインからの変化量 ^{a)}	0.43±1.18	0.32±1.14	0.64±1.81	0.35±1.59	0.29±1.47	0.84±2.32	0.43±1.19	0.27±0.97	0.80±2.86
プラセボ群又はMTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-0.22 [-0.52, 0.08]	-0.32 [-0.60, -0.04]	-	-0.49 [-0.73, -0.25]	-	-	-0.38 [-0.74, -0.01]	-0.55 [-0.92, -0.19]	-
≤0	115 (75.7)	160 (80.8)	130 (68.1)	382 (81.3)	258 (82.7)	318 (70.4)	149 (71.6)	159 (80.3)	141 (74.2)
≤SDC	134 (88.2)	177 (89.4)	165 (86.4)	430 (91.5)	291 (93.3)	367 (81.2)	180 (86.5)	184 (92.9)	158 (83.2)
日本人部分集団	27 例	37 例	34 例	91 例	61 例	90 例	5 例	7 例	8 例
mTSS のベースラインからの変化量 ^{a)}	0.91±1.78	0.24±0.96	0.85±1.38	0.35±1.40	0.11±0.60	1.30±2.80	0.00±0.35	0.79±1.65	0.11±0.66
プラセボ群又はMTX 単独群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.02 [-0.70, 0.74]	-0.62 [-1.27, 0.03]	-	-0.95 [-1.52, -0.38]	-1.27 [-1.91, -0.63]	-	0.06 [-1.69, 1.80]	0.75 [-0.53, 2.03]	-
≤0	17 (63.0)	30 (81.1)	18 (52.9)	75 (82.4)	54 (88.5)	54 (60.0)	4 (80.0)	4 (57.1)	6 (75.0)
≤SDC	21 (77.8)	34 (91.9)	26 (76.5)	84 (92.3)	58 (95.1)	66 (73.3)	5 (100)	6 (85.7)	7 (87.5)

平均値±標準偏差、又は、例数 (%)

本剤の有効性について、2mg1日1回投与では、4mg1日1回投与と比較して低い傾向が認められていることから、用法・用量については、各用量のベネフィットとリスクを踏まえ、慎重に選択することが重要と考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

本剤 4mg 日 1 回投与で治療効果が認められた際には、本剤 2mg1 日 1 回投与への減量を検討すること

中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する

意見

別のところでは日本人と海外のデータとが類似傾向にあり、評価は妥当であると論じていた。こちらではその言及は無く、日本人のデータのみでは JADV 試験での 4mg 以外ではプラセボとの有意差は認められず、低い傾向にあるという文言のみとなっている。日本人の母数は低い為有意差が出にくいことは考慮されるため、有意差がなくても低い傾向がある、という文言は致し方ないが、抑制効果が一定程度期待できると断言できない。

(この結果の臨床的価値については調査中)

腎障害患者に対する減量は妥当か。

有効性があつた場合4mg→2mgへ減量することということに関して、2mgで優位な差が出ていないこともあるので、減量しても良いものか疑問が残る。1, 2, 4, 8mg投与で一定クール後の増量は試験としてあつたが、減量に関しては記載なし。

2. 安全性

重篤な感染症p.60

申請者

本剤投与によりJAK-STATシグナル経路が阻害され、免疫応答能が影響を受ける可能性があり、臨床試験では他の抗リウマチ薬と同程度の重篤な感染症の発現が認められていることを踏まえ、本剤投与時には感染症の発現や増悪に注意する旨の注意喚起や、感染症のリスク因子を有する患者に対する注意喚起を行うこと等を予定している。

機構

本剤投与による重篤な感染症のリスクは JAK 阻害作用を有する類薬及び RA に使用される生物製剤と同程度と考えられ、これらの薬剤と同様、本剤投与時の重篤な感染症発現に関して厳重な安全対策を実施する必要があると考える。また、臨床試験における検討例数は限られており、現時点では長期投与に伴うリスク上昇の有無や類薬との感染症の発現リスクの差異も不明であることから、製造販売後調査等において、長期投与時を含めた本剤の重篤な感染症の発現状況について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

意見

試験の結果からも機構の説明は妥当。警告に記載があり注意喚起は十分。

結核

申請者

結核の発症と本剤投与との関連を明確に結論付けることは困難であるが、免疫応答に影響を与えるという本剤の作用機序と類薬の注意喚起を踏まえると、本剤の使用に際しては結核感染の有無を確認すること、活動性結核の患者には投与しないこと等を添付文書において注意喚起する予定である。

機構

4 mg 群で結核の発現が認められており、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において本剤投与後に活動性結核が認められた例も報告されていること、また、本剤の作用機序より結核感染防御に関連する主要なサイトカインを広範に抑制し、結核が発病する可能性も否定できないことを考慮すると、JAK 阻害作用を有する類薬及び RA に使用される生物製剤と同様に、本剤についても結核の発現に対して厳重な注意が必要である。すな

わち、投与開始前の結核のスクリーニングの実施、結核等の感染症に対する診療経験を有する医師との連携等、類薬と同様の安全対策が遵守されるよう、十分に注意喚起する必要がある。また、長期投与時を含めた本剤投与時の結核の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(脊椎、リンパ節等)を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

意見

妥当。警告に記載あり問題なし。

日本人では発現が多いため、注意して使用する必要がある。

その他の議題

意見

帯状疱疹・ウイルスの再活性化;免疫抑制に関連して、他の関節リウマチの治療薬と同様だが、少し頻度が高いかもしれない。使用上の注意での記載ではなく、重要な副作用としての記載が良いのではないか。

脂質異常;脂質異常症の発現例がある。4mg群でMACEの発生が認められる。2mgではないことから用量依存性の副作用の可能性もあり、リスクベネフィットを考慮して、用量を判断する必要があると考える。

血小板減少;用量依存性が認められる。

3. その他(特になし)

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者

臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえると、現時点では、1剤以上の抗リウマチ薬等で効果不十分な場合に使用する薬剤と考える。

本剤単独投与、MTX以外のDMARDとの併用投与は可能と考えるが、基本的には、MTXによる治療を適切に行っても効果不十分な患者を投与対象とすべきと考える。(P93)

機構

専門協議における議論も踏まえ、効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

[効能又は効果] 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

<効能又は効果に関連する使用上の注意> 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

(P93)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【効能・効果】既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

<効能・効果に関連する使用上の注意>過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

意見

- ・判断は妥当である。添付文書上での記載も妥当。
- ・MTXの投与量の上限、投与期間等、効果不十分を判断する時期・投与量を規定するべきであろう。
- ・位置づけとしては、MTXの忍容性がない場合の第2選択とするのか、ほかの生物学的製剤のあとに使用するかについて議論した。DVTが増える可能性があるため、他のバイオ製剤よりは劣るかもしれない。
- ・リウマチの活動性が高く、若い人に対する使用が良いのではないか。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(・帯状疱疹・重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、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)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)
問題なし。

2. 重要な潜在的リスク

項目(・横紋筋融解症、ミオパチー・悪性腫瘍・心血管系事象・静脈血栓塞栓症)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)
問題なし。

3. 重要な不足情報

項目(なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)
高齢者、腎機能障害、肝機能障害も不足情報として加えてもよいか。

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較):1日換算したときの薬価(2018年度)

製剤名	標準治療量	1日薬価
・(後発)メトトレキサート錠 2mg	(6mg/7日)	42.21 円/日
・(後発)ブシラミン錠 100mg	(300mg/日)	98.4 円/日
・(後発)サラゾスルファピリジン錠 500mg	(1000mg/日)	136.80 円/日
・アラバ錠 20mg	(20mg/日)	295.7 円/日
・(後発)タクロリムス Cp3mg	(3mg/日)	916.8 円/日
・オレンシア 125mg オートインジェクター1mL	(125mg/週)	4,033.29 円/日
・ヒュミラ皮下注 40mg	(40mg/14日)	4,456 円/日
・オルミエント錠 4mg	(4mg/日)	5,223 円/日
・ゼルヤンツ錠 5mg	(10mg/日)	5,223 円/日

生物学的製剤と比較してもやや高い薬価。内服できるのは利点。

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。
概ね適切と考えられる。

(オルミエント錠 4mg、2mg) パンフレット評価

引用：873999

参考資料；医薬品インタビューフォーム（オルミエント錠 4mg、2mg；2017年9月第3版）

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
1	警告と禁忌の表示で、特に問題なし。
2	EULAR レコメンデーション[2016年改訂版]で推奨されたとの記載。 本剤の有用性を訴え、処方してもらうようにするには、効果的であると考えられる。 日本リウマチ学会のガイドラインには載っているのか？日本リウマチ学会での評価はどうか？日本リウマチ学会では、「全例市販後調査のためのバリシチニブ使用ガイドライン」を作成しており、「2017年7月に本邦でRAの適応が承認された。欧州においても2017年2月に承認されている。一方、米国では静脈血栓症の発症数にプラセボとの不均衡がみられたことから、追加データが必要とされ、承認には至っていない。」との記載あり。 欧州のみでなく、日本、米国の状況も併せて記載したほうがいいのではないかと考えられる。 参考 URL： http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_barishichinibu.html

3	<p>関節リウマチ患者さんの望みの記載。 本剤のことではないが、抗リウマチ薬を処方したくなるように3ページ目に治験の結果の前に、この情報を記載しているように思われる。</p>
4	<p>製品特性：オルミエントの特徴関節の記載 IFと比較し、問題ないものと思われる。 ただ、メーカーは記載しないであろうが、MTX不十分は、15mg/dayで使用しての不十分であり、国内での不十分例とは患者層が若干違うこともあるので、国内では、第三相試験以上に、オルミエントが使用される可能性を含んでいる。(MTXの用量が第三相と比較して少なく不十分と判定されるケースが多くなる。)</p>
5	<p>作用部位・作用機序 IF(p. 73)と同様の記載で問題ないものと思われる。</p>
6	<p>第III相無作為化二重盲検プラセボ/実薬対照試験(国際共同試験、RA-BEAM [JADV] 試験) IF(p. 36)と同様の記載で問題ないものと思われる。 ・MTX+プラセボ群が見えにくい。他もプラセボ群ではなく、プラセボ+MTX群と記載した方が良いかもしれない。 気になったことは、IF(P. 38)では、評価項目が次のようになっており、パンフレットとは若干の相違がある。また、患者報告アウトカムとして一部(朝の…、最も…)まとめられて記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> あり・ 投与12週時のACR20改善率 なし・ 投与12週時までのACR改善率の推移 あり・ ACR20、50、70 改善率 なし・ ACR20、50、70 改善率の推移 あり・ ACR コアセットの推移 あり・ mTSS(骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアを含む) あり・ HAQ-DI なし・ DAS28-hsCRP なし・ SDAI 寛解率 なし・ CDAI 寛解率 なし・ 朝の関節のこわばりの持続時間 なし・ 朝の関節のこわばりの重症度(NRS) なし・ 最もひどい疲労(NRS) なし・ 最も強い疼痛(NRS) 等
7	<p>解析計画 IFP, 37-38 と同様の記載。 論文にあってパンフレットにないもの Positive for anti-cyclic citrullinated peptide - no. (%) † Positive for rheumatoid factor - no. (%) ‡ Had ≥3 erosions - no./total no. (%) パンフレットにあって論文にないもの、但しnejmoa1608345_appendixにのP. 30には記載があるが、パンフレットのほうが詳しく記載されている。</p>

	<p>MTX投与量 コルチコステロイド関係 一番最後に記載されているcsDMARDの使用数</p> <p>インタビューフォームにはMTXの投与量に関しての記載はなかった。審査結果報告書は P. 44から該当しているが、MTXの投与量などに関してここまでの詳しい患者背景の記載はなかった。</p> <p>なぜ、パンフレットの記載が一番詳しくなっているのか、また、記載が統一されていないのはなぜだろうか？</p>
8	<p>主要評価項目としての記載は問題ないと思われるが、論文では P. 657 の Figure 1. Primary and Secondary Efficacy End Points. として記載があり、プライマリーとセカンダリーエンドポイントが、推移と併せて記載され、効果の推移がわかりやすいと感じた。</p> <p>パンフレット P. 6 でも、評価項目から「ACR 改善率の推移」の記載を外して記載しているので、その関係でも推移は記載されていないものと思われる。IF とは同様の記載。また IF (P. 40) には記載があるが、パンフレットでは、日本人のみのデータの記載は外してある。また、日本人データでは、12 週時 ACR70 改善率で、アダリムマブのほうが、バリシチニブよりも棒グラフで改善率が上になっている。</p>
9	IF と同様。
10	IF と同様。
11	IF と同様。
12	IF と同様。
13	IF と同様であるが、パンフレットにはグラフ表示が記載されており、プラセボとの違いを強調するためのものかもしれない。
14-17	<p>論文、審査結果報告書にはここまで詳しく記載されていない内容。IF には同様の記載があり、患者さんと医師の評価を詳しく書くことで、処方してもらうようにするには、効果的であると思われる。</p> <p>パンフレットの評価項目では ACR コアセットとして主観的指標を記載しており、パンフレット P. 6 に記載の主な副次評価項目の患者報告アウトカムの内容としてかなり詳しく掲載されている。パンフレットの記載が一番詳しくなっている。</p>
18	有害事象の概要では、IF、審査報告書よりも詳しく記載されており、論文と同様の記載がされている（臨床検査値を除く）。また、臨床検査値は次ページ P. 19 に記載あり。
19	この項目は IF p. 109 と p. 117 に記載あり。また、審査報告書 P. 84 にも同様の記載があり、ここでは eGFR を 60 mL/min/1.73 m ² で集団に分けて記載されており、eGFR<60 mL/min/1.73 m ² 集団では有害事象の発現率が高い傾向で示されている。本剤は腎排泄型であるため、パンフレットにも同様の記載があったほうが良いと考えられる。