

2022 年度 薬物治療塾 Dコース前期 第 2, 3 回目勉強会要旨

開催日時：2022 年 6 月 26 日(日)、2022 年 7 月 24 日 (日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象：サイバインコ®錠50mg/100mgアブロシチニブ

主な検討資料：医薬品インタビューフォーム 2022 年4月改訂 (第5版)、 審査報告書 令和3年 8月26 日 (審査報告(1) 令和3年8月13日、審査報告(2) 令和3年8月26 日)、 申請資料概要

論文名：Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2021;384:1101-12.

検討理由：

- ・ 近年、アトピー性皮膚炎の新薬が複数承認されており、他剤との使い分けについて理解する
- ・ アトピー性皮膚炎治療薬の臨床評価方法について理解する
- ・ 既存のJAK阻害薬で認められる副作用と比較して本薬で注意すべき副作用はないか確認する

PK特徴づけシート

薬物名 (一般名)： アブロシチニブ

製品名 (医薬品名)： サイバインコ®錠

参照資料： 参照資料： ①IF 2022年4月改訂 (第5版) ②審査報告書：令和3年8月26日 (審査報告(1)令和3年8月13日、審査報告(2)令和3年8月26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<アブロシチニブ>

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|--------|-----|--|
| F | 0.6 | ①p.40 4.吸収 (外国人データ) 健康成人 6 例に本剤 200mg を単回経口投与及び 80µg ^{注1)} を単回静脈内投与したときのアブロシチニブ の絶対的バイオアベイラビリティは約 60% (90%信頼区間:46%~78%)であった。 |
| Ae (%) | (1) | ① p.42 7. 排泄 (外国人データ) 健康成人6 例に ¹⁴ C-アブロシチニブ80µg を単回経口投与したとき、投与放射能の約85%が尿中、約10%が糞中に排泄された。 <u>未変化体の尿中排泄率は1%未満であった。</u> ③2.7.2臨床薬理試験 3.全試験を通しての結果の比較と解析p.36 3.1.4. 排泄 (中略) B7451008 試験ではアブロシチニブの CL _r は約 0.65 L/h(11 mL/min)と算出された。 (注) B7451008 試験：絶対的バイオアベイラビリティおよび ADME を評価する試験 Ae(%)=11/1073*100=1 |

| | | |
|---------------|------|---|
| CLtot(mL/min) | 1073 | ①p.40 (4)クリアランス (外国人データ) 健康成人5例にアブロシチニブ80 μ g ^{注1)} を単回静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は1073mL/minであった。 |
| Vss (L) | 100 | ①p.40 (5)分布容積 (外国人データ) 健康成人5例にアブロシチニブ80 μ g ^{注1)} を単回静脈内投与したときの定常状態時の分布容積(Vss)は約100Lであった。 |
| fuP | 0.36 | ②p.12 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 本薬、M1、M2 及び M4 のマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける、平衡透析法による血漿タンパク結合率(検討濃度 2 μ mol/L)及び血液/血漿中濃度比(検討濃度 1 μ mol/L)は、それぞれ表10 のとおりであった。 血漿タンパク結合率 本薬：64% (ヒト) |
| B/P | 1.07 | ②p.12 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 本薬、M1、M2 及び M4 のマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける、平衡透析法による血漿タンパク結合率(検討濃度 2 μ mol/L)及び血液/血漿中濃度比(検討濃度 1 μ mol/L)は、それぞれ表10 のとおりであった。 本薬：1.07 (ヒト) |

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として () 内に算出した数値を記載することとした。

注1)静注投与での投与量は80 μ gと臨床用量と異なることに注意

<アブロシチニブ>

【特徴付け】

| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|-----------------------------------|---------|----------|
| Ae | 1% (参考値) | <30% | 肝代謝型 |
| Vd' | 100/1.07=93.45 | >50L | 細胞内分布型 |
| EH' | (1073/1.07) * (1-0.01) /1600=0.62 | 0.3~0.7 | 中間型 |
| ER' | (1073/1.07) *0.01/1200=0.0083 | <0.3 | 消失能依存型 |
| fuP | 0.36 | >0.2 | 蛋白結合非依存型 |

*：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1) fuBの変化率とfuPの変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率fuBの特徴づけはfuPの値に基づいて行う。

注2) 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】

※蛋白結合非依存型の薬剤のため、fuBの寄与は小さい

| パラメータ | 総濃度 | パラメータ | 非結合形濃度 |
|--------------|--|----------------|------------------------------|
| | 決定因子 | | 決定因子 |
| Vd | $(fuB/fuT)VT$ | Vd f | VT/fuT |
| CLtot | CLH | CLtot f | CLHf |
| CLpo | $fuB \cdot CLintH/Fa$ | CLpo f | $CLintH/Fa$ |
| AUCiv | D/CLH | AUCiv f | $D/CLHf$ |
| AUCpo | $Fa \cdot D/(fuB \cdot CLintH)$ | AUCpo f | $Fa \cdot D/CLintH$ |
| CBssave (po) | $(Fa \cdot D/\tau) / (fuB \cdot CLintH)$ | CBssave f (po) | $(Fa \cdot D/\tau) / CLintH$ |
| t1/2 | $0.693 \cdot fuB \cdot VT/CLH \cdot fuT$ | | |

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・非結合形濃度 | | | |
|---------|------------------------|---------|--------------|--------------|
| | 変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載) | | | |
| | fuB↑ | ClintH↓ | fuB↑<ClintH↓ | fuB↑>ClintH↓ |
| Vd | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| CLtot | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| CLpo | ↔ | ↓ | ↓ | ↓ |
| AUCiv | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| AUCpo | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| CBssave | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ |
| t1/2 | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |

*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

<活性代謝物について>

① p.42 (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人データ) 健康成人 6 例に ^{14}C -アブロシチニブ80 μ g を単回経口投与したとき、血漿中では未変化体が最も多く(26%)、他 M1(3-ヒドロキシプロピル体、11%)、M2(2-ヒドロキシプロピル体、12%)及び M4(ピロリジノンピリミジン体、14%)が同定された。M1 及び M2 は未変化体と同等の薬理活性を有する。

(考察) M1、M2のPKパラメータについても情報収集したが、M1、M2の静注データはなく、入手できたパラメータはfuPとB/Pのみであった。

<M1、M2>

【特徴付け】

| パラメータ | 値 | 情報源 |
|---------------|--------------------|---|
| F | 不明 | 情報なし |
| Ae (%) | 不明 | 情報なし |
| CLtot(mL/min) | 不明 | 情報なし |
| Vd (L) | 不明 | 情報なし |
| fuP | M1 0.63 M2 0.71 | ②p.12 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 本薬、M1、M2 及びM4 のマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける、平衡透析法による血漿タンパク結合率（検討濃度2 μ mol/L）及び血液／血漿中濃度比（検討濃度1 μ mol/L）は、それぞれ表10のとおりであった。 血漿タンパク結合率 M1：37%、M2：29%（ヒト） |
| B/P | M1 1.13 M2 1.27 | ②12p 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 本薬、M1、M2 及び M4 のマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける、平衡透析法による血漿タンパク結合率(検討濃度 2 μ mol/L)及び血液/血漿中濃度比(検討濃度 1 μ mol/L)は、それぞれ表 10 のとおりであった。 M1：1.13、M2：1.27（ヒト） |

【特徴付け】

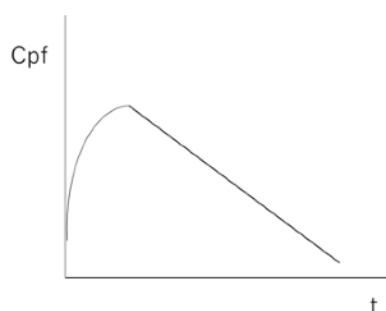
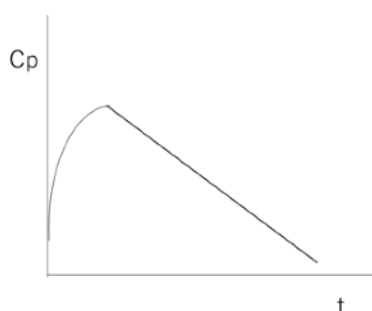
| パラメータ* | 計算値** | 基準 | 分類 |
|--------|-----------------|------|----------|
| Ae | 特徴付け不可 | | 特徴付け不可 |
| Vd | 特徴付け不可 | | 特徴付け不可 |
| EH | 特徴付け不可 | | 特徴付け不可 |
| ER | 特徴付け不可 | | 特徴付け不可 |
| fuP | M1：0.63 M2：0.71 | >0.2 | 蛋白結合非依存型 |

【薬物動態のグラフ】

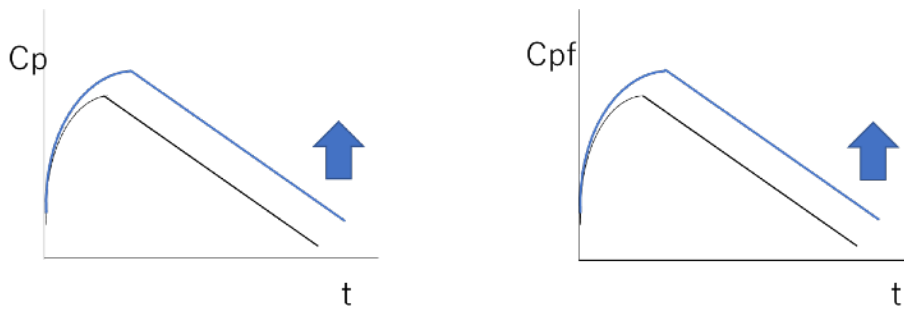
<アプロシチニブ>

*蓄積性はほとんどないと評価し（後述）、単回投与を記載

①fuBの上昇



②Clin t Hの低下



【蓄積率】

<アプロシチニブ>

②p.32

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第I相試験 (B7451001 試験)

日本人及び外国人健康成人を対象に本剤又はプラセボを単回又は反復経口投与したときの薬物動態が検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 32 のとおりであった。

表 32 単回又は反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

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

平均値 ± 標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 経口投与、b) 単回投与は AUC_{inf}、反復投与は AUC₀₋₂₄、c) 5 例、d) 9 例、e) 6 例

投与間隔τ = 24hr

kel = CL/Vd or t_{1/2}の値を使用して算出

τ = n · t_{1/2}より t_{1/2} = 3.59h (100mg単回)、τ = 24h

n = 6.7

蓄積係数 = 1 / {1 - (1/2)ⁿ} = 1.01

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③臨床薬理試験p.37

3.2. 薬物動態学的特性

3.2.1. 単回および反復投与時の薬物動態(抜粋)

B7451001 試験の用量範囲では、アプロシチニブの累積係数は、30~200 mg QD 投与時に 1.3~1.5、100 mg および 200 mg BID 投与時には 1.3~2.3 であり・・・

→アプロシチニブの累積係数は1.3~1.5と実データでは若干蓄積が認められるものの、おおよそ予測値と類似しており、ほぼ一致と評価

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間= (4~5) × t1/2= 約14~18hr

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③9.臨床概要 2.7.6個々の試験のまとめ B7451001 試験p.65

「定常状態への到達は全体的にQD投与で第4日、BID 投与で第6日であった」と記載あるが、反復投与での血中濃度推移のグラフは記載なし

⇒予測値では24時間以内には定常状態に達するが実データは1日1回投与で4日目と記載あり、詳細は不明

【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>

② p.32 6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.1 : B7451020試験)

肝機能障害を有する外国人被験者16例(軽度〔Child-Pugh 分類A〕8例及び中等度〔Child-Pugh 分類B〕8例)及び正常な肝機能を有する外国人被験者8例を対象に、本剤200mgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。

表 33 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する肝機能の影響

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

平均値±標準偏差、

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

(参考) 活性成分の算出について (申請資料概要 2.7.2臨床薬理試験p.35参照)

(中略) これら3種類の血中代謝物のうち、M1 およびM2 はアプロシチニブと同じJAK 阻害能を有しており、アプロシチニブ、M1 およびM2 のIFNα に対するIC_{50,u} はそれぞれ59.0、165 および50.6 nM であった。アプロシチニブの薬理作用は体循環中の非結合型未変化体ならびにM1 およびM2 の非結合型濃度に起因することから、非結合型のアプロシチニブ、M1 およびM2 の曝露量 (それぞれモル単位として相対力価で調整) の合計をアプロシチニブの活性成分と称する。アプロシチニブの活性成分の曝露量は以下の式を用いて算出する。ここで、AUC_{u,AM} は活性成分の非結合型総曝露量、AUC_{u,P}、AUC_{u,M1} およびAUC_{u,M2} はそれぞれ未変化体、M1 およびM2 の非結合型曝露量、IC_{50,u,P}/IC_{50,u,M1} およびIC_{50,u,P}/IC_{50,u,M2} は代謝物M1およびM2 に対する未変化体の相対力価である。

$$AUC_{u,AM} = AUC_{u,P} + AUC_{u,M1} \times \left(\frac{IC_{50,u,P}}{IC_{50,u,M1}} \right) + AUC_{u,M2} \times \left(\frac{IC_{50,u,P}}{IC_{50,u,M2}} \right)$$

<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>
 <アブロシチニブ>

| 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 | |
| AUCpo | $Fa \cdot D / (fu_B \cdot CL_{intH})$ | 7.69/6.63 = 1.16 | 9.41/6.63 = 1.42 | - | ↑ |
| t1/2 | $0.693 \cdot fu_B \cdot V_T / CL_H \cdot fu_T$ | 5.09/4.66 = 1.09 | 7.25/4.66 = 1.56 | - | ↑ |

< M1 >

| 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 | |
| AUCpo | | 0.397/1.16 = 0.34 | 0.619/1.16 = 0.53 | - | ↓ |

< M2 >

| 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 | |
| AUCpo | | 1.2/1.59 = 0.75 | 1.38/1.59 = 0.87 | - | ↓ |

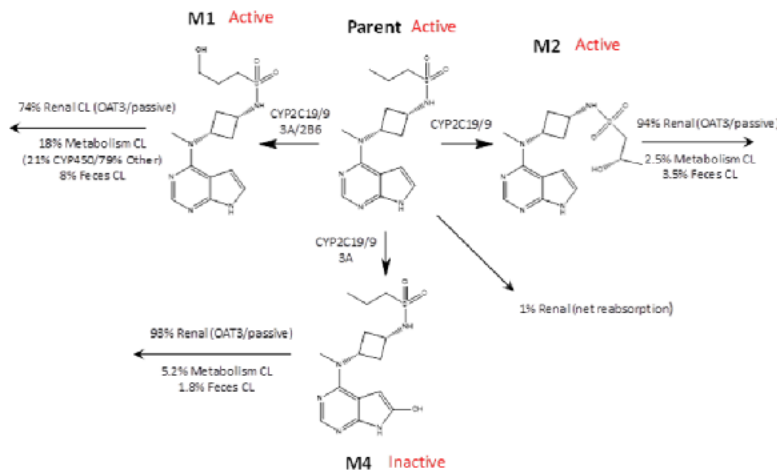
③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する
 <肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化 (↓、↑、⇔で評価) >
 アブロシチニブ

| 項目 | 軽度低下 | 中等度低下 | 重度低下 |
|--------------------|------|-------|------|
| CL _{intH} | ↓ | ↓↓ | — |

<活性代謝物について>

③2.7.2臨床薬理試験p.18 2.1. ヒト生体試料を用いたIn vitro 試験 2.1.3. 代謝

Figure 1. Main Metabolic Pathway of Abrocitinib and Clearance Mechanisms of 3 Circulating Metabolites M1, M2, and M4



アプロシチニブ $\xrightarrow{CL_{FM1}}$ M1 $\xrightarrow{CL_{EM1}}$

$A_{M1} = CL_{FM1} \cdot AUC_{\text{アプロシチニブ}}$: 生成

$A_{M1} = CL_{EM1} \cdot AUC_{M1}$: 消失

$CL_{FM1} \cdot AUC_{\text{アプロシチニブ}} = CL_{EM1} \cdot AUC_{M1}$

$AUC_{M1} = (CL_{FM1}/CL_{EM1}) \cdot AUC_{\text{アプロシチニブ}}$

$AUC_{M1}/AUC_{\text{アプロシチニブ}} = CL_{FM1}/CL_{EM1}$

アプロシチニブ $\xrightarrow{CL_{FM2}}$ M2 $\xrightarrow{CL_{EM2}}$

$A_{M2} = CL_{FM2} \cdot AUC_{\text{アプロシチニブ}}$: 生成

$A_{M2} = CL_{EM2} \cdot AUC_{M2}$: 消失

$CL_{FM2} \cdot AUC_{\text{アプロシチニブ}} = CL_{EM2} \cdot AUC_{M2}$

$AUC_{M2} = (CL_{FM2}/CL_{EM2}) \cdot AUC_{\text{アプロシチニブ}}$

$AUC_{M2}/AUC_{\text{アプロシチニブ}} = CL_{FM2}/CL_{EM2}$

| | 正常 | 軽度肝障害 | 中等度肝障害 |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| $AUC_{M1}/AUC_{\text{アプロシチニブ}}$ | 1.16/6.63 =0.175 | 0.397/7.69 =0.052 | 0.619/9.41 =0.066 |
| $AUC_{M2}/AUC_{\text{アプロシチニブ}}$ | 1.59/6.63 =0.240 | 1.20/7.69 =0.156 | 1.38/9.41 =0.147 |

(コメント) 肝機能低下時には、相対的にM1及びM2の生成過程がM1及びM2の消失過程よりも、より抑制されていることが推定される。

(参考) ②p.37 6.R.3 肝機能及び腎機能障害患者における本剤の用量調節について

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

肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (6.2.2.1 参照) の結果、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者において、アプロシチニブの代謝物の生成量が減少したものの、活性成分のAUC_{inf} はほぼ同等であったことから、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要と考える。

なお、重度の肝機能障害患者については、当該患者における本剤の投与経験はなく、また本剤の免疫抑制作用に加えて肝疾患により感染症の発現リスクがさらに高まる可能性があることも考慮し、当該患者に対する本剤の投与は禁忌と設定する。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

2. 禁忌

2.4 重度の肝機能障害(Child Pugh分類C)のある患者[9.3.1、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child Pugh分類C)のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4、16.6.2参照]

➤ 肝機能変化時の用量調節の記載なし

<考察>

・肝機能障害時に本薬の血漿中総濃度のAUCは中等度で約1.4倍増加したが、活性代謝物のAUCはM1は0.34～0.53倍まで、M2は0.75～0.87倍に減少した。本薬も活性代謝物もタンパク結合非依存型であることから、非結合形AUCの変化率も上記と同様と推定される。

・肝機能障害の影響の結果、本薬の曝露量は増加するが、代謝物M1,M2の生成量は減少したと考えられる。非結合形の本薬、M1及びM2の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計である「活性成分」のAUCでは変化しないことが示唆された。

⇒上記より、軽度、中等度では用量調節は不要と考える。重度肝障害時には審査報告書p.37の申請者の意見より禁忌とするのは妥当。

<腎機能低下患者における薬物動態>

②p.33 6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.2 : B7451021 試験)

腎機能障害を有する外国人被験者15例（中等度（eGFR：30～59mL/min/1.73 m²）7例及び重度（eGFR：30 mL/min/1.73 m² 未満）8例）及び正常な腎機能（eGFR：90mL/min/1.73 m² 以上）を有する外国人被験者8例を対象に、本剤200 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討された。

表 34 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する腎機能の影響

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

平均値±標準偏差、

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

<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>

<アブロシチニブ>

| 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 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| AUC _{po} | Fa · D/fuB · CL _{intH} | — | 9.39/5.66 =1.66 | 6.92/5.66 =1.22 | ↑ |
| t _{1/2} | 0.693 · fuB · VT/CL _H · fuT | — | 4.74/4.86 =0.98 | 4.45/4.86 =0.92 | ⇔、↓ |

< M1 >

| 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 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| AUC _{p0} | | — | 1.44/0.934 =1.54 | 2.70/0.934 =2.89 | ↑ |

< M2 >

| 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 | 中等度/正常 | 重度/正常 | |
| AUC _{p0} | | — | 4.20/1.54 =2.72 | 8.67/1.54 =5.63 | ↑ |

< 活性代謝物について >

(上記、肝機能障害時と同様にAUC変化率で検討)

| | 正常 | 中等度腎障害 | 重度腎障害 |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| AUC _{M1} /AUCアプロシチニ ブ | 0.934/5.66 =0.165 | 1.44/9.39 =0.153 | 2.70/6.92 =0.390 |
| AUC _{M2} /AUCアプロシチニ ブ | 1.54/5.66 =0.272 | 4.20/9.39 =0.447 | 8.67/6.92 =1.253 |

(コメント) 腎機能低下時には、相対的にM1及びM2の消失過程がM1及びM2の生成過程よりも、より抑制されていることが推定される。

< 添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載 >

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度の腎機能障害($30 \leq eGFR$ [推算糸球体ろ過量:mL/分/1.73m²] <60)及び重度の腎機能障害($eGFR < 30$)を有する患者には、50mgを1日1回経口投与すること。中等度の腎機能障害を有する患者においては、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与することができる。[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度の腎機能障害($30 \leq eGFR$ [mL/分/1.73m²] <60)を有する患者

減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、活性成分の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1参照]

9.2.2 重度の腎機能障害($eGFR < 30$)を有する患者

本剤投与の適否を慎重に検討した上で減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、活性成分の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1参照]

< 考察 >

- ・本薬の血漿中濃度は腎機能障害中程度でAUCが約1.6倍増加し、代謝物M1のAUCは中程度で約1.5倍、重度で約2.9倍増加、M2は中程度で約2.7倍、重度で約5.6倍増加した。
- ・腎機能障害の影響の結果、本薬の曝露量の増加と共に、代謝物M1,M2の消失過程が抑制され、M1,M2の曝露量が増加したと考えられる。
- ・非結合形の本薬、M1及びM2の曝露量(それぞれモル単位として相対力価で調整)の合計である「活性成分」のAUCでは中等度で約2倍、重度では約3倍上昇する可能性が示唆された。
- ・活性成分のAUCが増大することが示唆されており、効果及び副作用に影響を与えることが推測されるため、腎機能による減量が必要と考えられる。

【薬力学に関する検討】

- 審査報告書には薬力学に関する検討の記載なし

③2.7.2 臨床薬理試験p.53

3.6. 曝露－反応解析

有効性の主要評価項目（IGA およびEASI スコア）と曝露量の関係、安全性（血小板数減少）およびQTc 間隔への影響とアプロシチニブの濃度との関係について、曝露－反応解析を実施した。

3.6.1.1. IGAに関する解析

（抜粋）

IGA について経時的な混合効果ロジスティック回帰モデルを当てはめた。IGA 改善達成率は、薬物効果（Emax モデル）とプラセボ効果を含めたモデルで表した。治療効果の発現については指数関数を用いて説明した。達成率のロジットには、切片、プラセボ効果と薬物効果、ならびに被験者間変動を説明するランダム効果を含んだ。モデル解析の結果、薬物効果のEC₅₀ の推定値は403 ng/mLであった。 PPK 最終モデルより、典型的な被験者に 100 mg QD および200 mg QD を12 週間投与後のC_{avg} はそれぞれ104 ng/mL および246 ng/mL と推定され、概して曝露－反応曲線の線形（または比例）範囲内であった。

3.6.1.2. EASI に関する解析

（抜粋）

アプロシチニブのC_{avg} とEASI スコアとの曝露－反応関係を明らかにするため、ゼロ過剰なベータ回帰モデルを構築した。このモデルでは、EASI スコアの経時的変化を特徴付けるため、効果改善の過程に促進効果を含む間接反応モデルを用いた。促進効果には、薬物効果（C_{avg} のEmaxモデル）および全被験者で同じと仮定したプラセボ効果の両方を含めた。モデル解析の結果、薬物効果のEC₅₀ は312 ng/mL と推定された。 PPK 最終モデルより、典型的な被験者に 100 mg および200 mg QD を12 週間投与後のC_{avg} はそれぞれ104 ng/mL および246 ng/mL と推定され、概して曝露－反応曲線の線形（または比例）範囲内であった。

<考察> 上記記載より、承認用量での定常状態時の平均血中濃度は曝露-反応曲線の線形の範囲であったことから、用量に比例して効果が増大すると推測される。

文献評価シート

薬物名（一般名）： アブロシチニブ

製品名（医薬品名）：サイバインコ®錠

論文名： **Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis**

N Engl J Med 2021;384:1101-12.

(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>【主目的】 中等度～重度のアトピー性皮膚炎患者を対象に、外用剤併用での12週時のアブロシチニブの有効性をプラセボ比較により評価すること。</p> <p>【重要な副次的目的】 2週間後の痒みの軽減について、アブロシチニブの有効性をプラセボ・デュピルマブと比較評価すること。</p> <p>【目的の理由】 アブロシチニブは、生物学的製剤よりも免疫原性反応を刺激し難い。他のJAK阻害剤との直接比較データが不足するが、12週間のアブロシチニブ単剤による効果は認められている。(第2相試験および第3相プラセボ比較試験(2件))</p> | <p>■Y ■N □NA</p> | <p>P. 1102 METHODS手前の10行</p> |
| <p>Introductionの限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本文だけでは、主目的、副次的な目的が定められた理由が明確ではないとの意見あり。 ・デュピルマブに単独療法と外用薬併用療法での試験が実施されたので、本薬でも外用薬併用での試験が実施されたのではないか？ ・本薬と他のJAK阻害剤との違いについて述べても良かったのではないか。（試験が同時期で記載できなかった可能性はある） ・複数ある副次評価項目のうち、2週時の痒み軽減を重要な副次的目的と記載した意図が不明。2週目の検討理由について詳細な記載があっても良かったのではないか。短期的な効果を期待している？ ・既に複数の第III相プラセボ比較試験を実施していることから、本試験ではデュピルマブ群を参照データとして加えたかったのではないか？どちらにしても本試験の主目的はプラセボ群との比較である。 ・JAK阻害剤は関節リウマチでは様々な有害事象が認められており、安全面について述べる必要があるのではないか。 | | |
| 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>アブロシチニブ200mg：100mg：デュピルマブ：プラセボ（2:2:2:1） 多施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照。 18か国（オーストラリア、北米、南米、欧州、アジア）</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P. 1102 METHODS Trial Design and Oversight</p> |

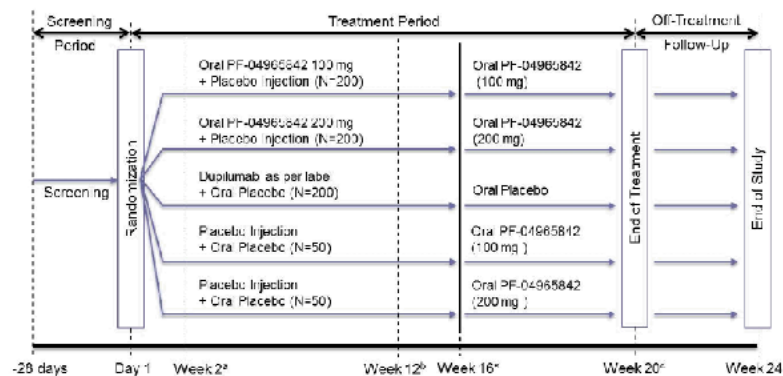
| | | |
|---|------------------|--|
| <p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p><組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・1年以上のアトピー性皮膚炎の既往 (中等度～重度) ・IGAスコア (0～5) : 3以上・・・くすんだ赤色、明らかに識別可能な紅斑、明らかに認識できる隆起、ただし広範囲ではない ・EASIスコア (0～72) : 16以上 ・体表面積で$\geq 10\%$占める ・PP-NRSスコア: 4以上 ・スクリーニング前の6か月間に、局所的な治療を最低4週間使用して効果不十分だった、または全身治療を必要とした患者 (全て) <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・JAK阻害剤の全身治療 or デュピクルマブの使用歴あり ・血小板減少症、凝固障害、または血小板機能障害の既往あり <p>※結膜炎、または同様の眼の状態の患者は除外されない</p> <p>完全な組み入れ、除外基準のリストはSupplementary Appendix、プロトコル参照</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P.1103 Patients部分すべて 詳細は Supplementary Appendix Section S2. Inclusion and Exclusion Criteria に記載あり 組み入れ基準は一般化された評価 指標のスコアIGA・EASI・PP- NRSにより判定されている。 ・医師による全般重症度評価 (IGAスコア) は医師である評 価者の主観が、PP-NRSスコア は患者の主観が入るのではな いかとの意見もあり 完全な基準のリストはProtocol に記載と明記。 Protocol Page10 : Inclusion Criteria Protocol Page11 : Exclusion Criteria</p> |
| <p>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。</p> <p>【用法用量】</p> <p>アプロシチニブ200mg, 100mg or プラセボ(po) 1日1回 デュピルマブ300mg or プラセボ(sc) (初回は600mg) 隔週</p> <p>【試験期間】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング期間 (28日間) : アトピー性皮膚炎のための全身、局所治療の中止 ・治療期間: 本試験の評価は16週 (実際には20週まで投与期間あり) <p>保湿剤は1日2回使用 (ランダム化1週間前～試験終了) 併用局所治療薬: 低または中等度の強度の局所ステロイド剤、局所カルシニューリン阻害剤、局所ホスホジエステラーゼ4阻害剤は1剤以上使用可有効性・安全性の評価時期 1週目は電話で、2, 4, 8, 12, 16, 18, 20週目は来院により評価</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P.1102 右 上から5行目の Patients entered a 28-dayから真 ん 中 付 近 の t r i a l (ClinicalTrials.gov number, NCT03422822).まで。 P.1103 左 Randomization Supplementary Appendix Section S3.にも記載あり 各 評 価 項 目 の 定 義 は Supplementary Appendix Section S4.に記載 試験期間が比較的短期なので 生活状況が結果に影響する可 能性も考えられる</p> |
| <p>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</p> <p><主要エンドポイント></p> <p>12週目での以下のスコアの改善達成 IGA response : 0 or 1点と定義され、ベースラインから2点以上の改善 EASI-75 response : ベースラインから$\geq 75\%$の改善 上記2つのエンドポイントについて、アプロシチニブの2用量がプラセボより有意であること。</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P.1103右 End Points</p> |

| | | |
|---|------------------|---|
| <p><3つの重要な副次エンドポイント> 痒みの軽減 PP-NRS：ベースラインから≥ 4点以上の改善（2週目） IGA response（16週目） EASI-75 response（16週目） ※PP-NRS週間スコアは平均値ではなく連日のスコアが使用された</p> <p><追加の副次エンドポイント> EASI：50%、90%、100%の改善 痒みの時間の反応 体表面の変化した割合 POEMスコア など</p> | | |
| <p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <p>IGAスコア：5ポイント（0：クリア～4：重度） EASI：0～72（高スコアほど重度） 体表面積の改善 PP-NRS：0～10（高スコアほど痒みが強い） ※PP-NRSはRegeneron Pharmaceuticals・サノフィの許可を得て、開発されたシステムを使用</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P.1103 Patients</p> <p>IGA, EASI, PP-NRS</p> <p>スコア化されているが評価は主観的などところもあり。しかし、臨床試験で汎用されている評価法</p> |
| <p>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。</p> | <p>□Y □N ■NA</p> | |
| <p>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。</p> <p>サンプルサイズ：700名 12週時IGA response 差を20%と設定、プラセボ群12%と仮定：検出力96% 12週時EASI-75 response 差を30%と設定、プラセボ群23%と仮定：検出力99% α：0.05</p> <p>Protocol p.101 9.1. Sample Size Determinationにも詳細記載あり</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P.1104 左上 Statistical Analysis</p> |
| <p>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。</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>Page 1104 STATISTICAL ANALYSIS</p> <p>差についての根拠は本文に記されていない。</p> |
| <p>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。</p> | <p>□Y □N ■NA</p> | |
| <p>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。</p> <p>患者、治験責任医師、および治験依頼者の代表者はブラインド</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P.1102 左下のTrial Design and Oversight</p> <p>p.1103 左下から7行目</p> |

| | | |
|--|------------------|---|
| <p>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。</p> <p><主要>Cochran-Mantel-Haenszel Statistic <重要な副次：3項目>Cochran-Mantel-Haenszel Statistic</p> <p>Supplementary Appendix Page19 Section S5. 主要複合エンドポイントの多重性比較： ボンフェローニの多重性比較検定（3群以上の群相互の母平均の有意差を調べる検定/母集団の正規性・等分散性が未知でも使用できる/5群以上では検出率が落ちる）</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>Page1104 STATISTICAL ANALYSISに記載あり</p> |
| <p>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。</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>P.1102 右中ごろの The trial sponsor (Pfizer) designed ~</p> <p>資金提供者の役割、各著者の役割と資金提供者との関係については明記されている。</p> |
| <p>Methodの限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 複数の評価項目の検定を確保するための目標症例数となっているので、項目毎ではかなり検出力が高くなっている。統計的有意差の有無だけでなく、得られた結果の差（絶対値）と事前に設定した差を確認する必要がある。 ・ アトピー性皮膚炎は環境、食生活、風土などの影響を受けやすい可能性あり。当試験は様々な国で実施されており、地域差の影響が結果に反映されている可能性も考慮すべきか。 ・ IGA、EASI は臨床試験では確立された評価指標であるものの、IGAスコアは医師の主観的評価となる。EASIスコアも医療現場で周知されているか疑問であり、試験結果を実際の医療へ外挿するのが難しいのではないかと意見もあり。 ・ 診療ガイドラインでは患者のQOL改善がメインの治療目標であり、主要エンドポイントは患者による評価指標の方がよいのではないかと意見もあり。（IGA、EASIスコアともに医師による評価指標） | | |

<参考>申請資料概要 2.3.1. B7451029 試験から抜粋

Figure 6. Design Schematic for Study B7451029



* At Week 2 and Week 16, key secondary endpoints were measured.

^b At Week 12, no primary endpoints were measured.

^c At Week 20, eligible subjects entered the B7451015 long term extension study, ineligible subjects instead entered the 4-week off-treatment follow-up period in B7451029.

Note: Standardized background topical therapy was used per protocol guidelines throughout the study.

Note: Only data through Week 16 are included in this section of the efficacy summary.

Source: B/451029 試験総括報告書 Figure 1.

| 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 | ■Y □N □NA | Page1105 RESULTSの PATIENTSに記載あり。 CONSORT準拠のフローチャートはAppendix Page24に掲載され、解析に用いた人数を明記している。 |
| 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。 | ■Y □N □NA | Appendix Page24掲載のフローチャートに明記されている。 各群で8-10%の脱落例あり |
| 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。 登録期間：2018/10/29-2019/08/05 | ■Y □N □NA | Page1105 RESULTSの PATIENTSに記載あり。 |
| 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。 | □Y □N ■NA | 終了の日付は記載なし。 中止は該当なし。 試験期間から試験終了時期は想定可能との意見あり 投与期間は16～20週 |
| 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。 | ■Y □N □NA | Page 1106 Table.1に記載 人種についても明記されている。ただし、Placeboは女性の割合が他に比べて若干低い。 (結果に影響を与える程ではない?) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性は除外されている |
| 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。 有効性：modified intention-to treat-population（ランダム化後1回以上試験薬を投与された集団=FAS） 安全性：Table 3.のN数からFASと想定される | ■Y □N □NA | p.1104 右上～5行目 The primary analysis of efficacy was Appendix Page24掲載のフローチャートに「SAF」「FAS」「PPAS」の記載あり 有効性の主要な解析はmITTと記載あるが、Table 2の各項目の母数は欠測のためかmITTの数と異なる |

| | | |
|--|------------------|--|
| <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ーリスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。</p> <p>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>主要評価項目（Co-primary endpoints）</p> <p>12週時IGA response（vs プラセボ）</p> <p>200mg群: 34.8 (26.1 to 43.5)</p> <p>100mg群: 23.1 (14.7 to 31.4)</p> <p>12週時EASI-75 response（vs プラセボ）</p> <p>200mg群: 43.2 (33.7 to 52.7)</p> <p>100mg群: 31.9 (22.2 to 41.6)</p> <p>重要な副次評価項目</p> <p>【vs プラセボ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痒みの軽減 PP-NRS（2週目）：34.9（26.0 to 43.7） ・IGA response（16週目）：35.0（26.3 to 43.7） ・EASI-75 response（16週目）：40.4（30.4 to 50.4） <p>【vs デュピルマブ】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痒みの軽減 PP-NRS（2週目）：22.1（13.5 to 30.7） ・IGA response（16週目）：9.4（0.4 to 18.5）※P値記載なし ・EASI-75 response（16週目）：5.5（-3.1 to 14.1）※P値記載なし | <p>■Y □N □NA</p> | <p>Page1107 Table2に明記されている。</p> |
| <p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p> | <p>■Y □N □NA</p> | <p>Page1107 Table2、Page1109 Figure2に明記されている。</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>■Y □N □NA</p> | <p>Page1108 左側下段から記載されるSAFTYに記載あり。</p> |
| <p>Resultの限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・地域性（気候・食事など）、人種差が影響している可能性があり、バイアスが否定できない。 ・痒みは本薬群で早期より改善傾向認められる（Figure 1,2より） ・試験の観察期間が短い。実際には長期的に服用する薬剤のため、長期的な効果については評価できない。 ・短期間に癌発症例が報告されていることについて留意する必要あるか？ ・多重性の調整手順に従い、複数ある副次評価項目の結果の解釈には注意が必要 ・プラセボ比較では統計的有意差得られているものの、結果の数値からの比較では100mg群はデュピルマブ群と大差なし。重要な副次評価項目の1つである2週時の痒み改善は100mg群とデュピルマブ群の比較で有意差なし。 ・有害事象は用量依存性あり（吐き気、にきび、帯状疱疹、血小板減少など）。200mg群はデュピルマブ群より有害事象が高い傾向。 ・各評価項目の欠測データの対応方法が記載なく、有効性の解析集団はmITTと記載ありながら、Table 2.の各評価項目の母数は欠測データを除外して評価している。結果に影響しないのか？ | | |

| Discussion | | |
|--|--|--|
| 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 | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | Page1110 Discussion 本文中では明確に記されていないが、Appendixのデータを基に結論づけている。 臨床的意義については述べていない。 |
| 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。 本試験は既に外用薬で治療されたアトピー性皮膚炎患者が対象と記載はあり | <input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | Page1111右最後の段落 |
| 25. 試験の限界について記載があるか。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | Page1111左下から4行目～ This trial has several limitations |
| 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。 | <input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA | 結果を要約するような形で結論を述べており、記載された内容に間違いはない。 |
| Discussionの限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・そもそもの目的であるプラセボ比較についてより、デュプリマブとの比較に重点が置かれた内容になっている ・安全性について、デュピルマブより帯状疱疹の報告が多いことや重篤感染症の発現があったことなどについて述べるも、長期的かつ大規模の試験が必要としている点には注意を要する。 ・100mg群と200mg群のどちらが臨床で使用する場合に適切なのか記載がない。 ・本試験は外用薬併用試験であることから、保湿剤を含めた外用薬のコンプライアンスが良好であることが原則の結果である。 | | |

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

薬物名（一般名）：アブロシチニブ
製品名（医薬品名）：サイバインコ錠
参考資料

審査報告書：令和3年8月26日（審査報告(1)令和3年8月13日、審査報告(2)令和3年8月26日）、
添付文書：2021年10月改訂（第2版）、医薬品リスク管理計画書：令和4年1月25日

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

7.R.1 開発計画について p.52～

| |
|--|
| 申請者 ・本邦と海外でADの診断基準に本質的な違いはない ・ADの治療体系についても国内外で同様である ・日本人と外国人で本剤の薬物動態に明らかな違いは認められていないと考えられた 本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人AD患者の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。 |
| 機構 機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した第III相試験（B7451013試験、B7451029試験、B7451036試験）の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の12歳以上の小児及び成人のAD患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。 |
| 添付文書における記載（該当箇所があれば抽出） 該当なし |
| 意見 国際共同試験の実施については概ね妥当と考えるが、食生活や生活環境の違いによる影響や施設間、諸国間で評価指標の評価に一貫性が保たれているのか疑問点もある |

7.R.2 有効性について p.54～

| |
|---|
| 申請者(p.54～) <単独投与> ・TCS若しくはTCI等の外用剤治療で効果不十分、安全性上の理由等から外用剤治療が推奨されない、又は全身療法を要するAD患者を対象に、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討したB7451012試験及びB7451013試験において、co-primary endpointである投与12週時のIGA(0/1)達成率及びEASI-75達成率について、プラセボ群と100mg群及び200mg群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤100mg及び200mgの優越性が検証された ・青少年集団についても全体集団と同様の傾向が認められた。 ・その他の有効性の副次評価項目（EASI-90達成率、そう痒NRS \geq 4改善達成率等）についても同様の傾向が認められた ・B7451013試験の日本人部分集団の成績は表61のとおりであった。全体集団と同様に、本剤群で概ねプラセボを上回る改善傾向が示された。B7451013試験における日本人青少年集団については、検討例数が非常に限られており、評価は困難であるが、明らかに有効性を否定する結果は得られていない |
|---|

<TCS 併用>

・TCS 若しくはTCI 等の外用剤治療で効果不十分、又は全身療法を要するAD 患者を対象に、TCS 併用下での本剤の有効性及び安全性を検討したB7451029 試験（成人患者）及びB7451036 試験（青少年患者）では、co-primary endpoint である投与12 週時のIGA (0/1)達成率及びEASI-75 達成率について、プラセボ群と100 mg 群及び200 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤100mg 及び200 mg の優越性が検証された

・またいずれの評価項目についても、投与期間を通じて100 mg 群と比較し200 mg 群の有効性が概して高い傾向が認められた。

・日本人部分集団の成績について、B7451029 試験では、co-primary endpoint について全体集団と同様の傾向が認められた（表52）。B7451036 試験における日本人部分集団では、co-primary endpoint について投与12 週後におけるIGA(0/1)達成率が本剤群と比較してプラセボ群で高い傾向が認められたが、EASI 75 達成率は全体集団と同様の傾向が認められた（表56）。

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

機構（p.58～）

・第III相単剤投与試験（B7451012 試験及びB7451013 試験）及び第III相TCS 併用試験（B7451029 試験及びB7451036 試験）において、co-primary endpoint である投与12 週後におけるIGA (0/1)達成率及びEASI-75 達成率について、本剤100 mg 及び200 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

・またその他の有効性評価項目についても本剤群でプラセボを上回る成績が得られており、また投与期間を通じて

有効性が維持される傾向が示されたことから、ADに対する本剤の有効性は示されていると考える。

・B7451013 試験及びB7451036 試験の評価項目の一部で、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められたものの、日本人部分集団の被験者数が限られていたこと等が原因とする申請者の考えについて一定の理解は可能であり、日本人部分集団においてもEASI-75 達成率等の複数の評価項目及び評価時点で、本剤群でプラセボを上回る傾向が認められていることを踏まえると、日本人AD 患者に対する本剤の有効性を否定する結果ではないと考える。また、B7451029 試験では、全体集団と日本人部分集団で同様の傾向が認められていることを踏まえると、日本人AD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

・なお、第IIb 相試験（B7451006 試験）、第III相単剤投与試験（B7451012 試験及びB7451013 試験）及び第III相TCS 併用試験（B7451029 試験及びB7451036 試験）において、を中止していないものの、各評価時点において値が観察できなかった被験者はFAS から除外されていた。（中略）しかしながら、当該FAS 除外例をFAS にノンレスポンドーとして含めた結果を確認したところ、除外の有無で結果に大きな差異は認められなかったことから、申請者の提示する結果に基づき有効性を評価することは可能と判断した。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験

意見

・日本人患者集団の症例数は限られており、日本人のみの結果からは判断困難。各試験の全体集団の結果を外挿するしかないと考えられる

・機構の判断はおおよそ妥当

・機構はFAS除外例をノンレスポンドーとして解析した結果に大きな差が認められなかったことを根拠に有効性を評価することは可能としたことについては妥当と言えるが、データを許容することと有効性を評価することを同様に処理して良いのか疑問を感じる。

2. 安全性

7.R.3.1 安全性の概要 p.59～

| |
|---|
| 申請者 |
| 機構p.59 ・主要併合データにおいて、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象及び副作用の発現率が高く、また、100 mg群と比較して200 mg群で高い傾向が示唆された。 ・全曝露併合データにおいて、副作用の発現率は100 mg群と比較して200 mg群で高い傾向が示唆された。 ・日本人部分集団では、全体集団と比較して有害事象の発現率がわずかに高い傾向が認められたことを除き、全体集団の安全性プロファイルと比較して明らかな違いは認められなかった。 ・全曝露併合データを用いた患者背景及び併用薬別の部分集団解析の結果、年齢以外の因子については部分集団間で明らかな差は認められなかった。65歳以上の高齢被験者における重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率は、他の年齢集団（18歳未満又は18歳以上65歳未満の被験者）と比較して高い傾向が認められた。 |
| 添付文書における記載（該当箇所があれば抽出） 該当なし |
| 意見 ・副作用は用量依存的事象であること、高齢者で副作用発現率が高い傾向にあることに注意必要 |

7.R.3.2 本剤投与に関連する可能性のある有害事象 p.61～

| |
|--|
| 申請者p.61 主要併合データ(プラセボ対照試験)及び全曝露併合データにおける本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況は表71及び表72のとおりであった。 ・帯状疱疹、単純ヘルペス、ざ瘡関連事象、脂質異常症、貧血、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、CK上昇、肝障害の発現率は、プラセボ群と比較して高く、用量依存性が認められた。 ・悪性腫瘍及びリンパ腫、消化管穿孔、間質性肺疾患、MACE 及びその他の心血管系イベント、VTE、汎血球減少については、発現率は低いものの、本剤投与群のみに発現が認められた。 ・これらの事象は既承認のJAK阻害薬投与時に報告されている事象であり、患者背景等が試験間で異なるため比較に限界はあるものの、ADに対して適応を有する既承認JAK阻害薬であるバリシチニブでの発現状況と比較して、明らかに異なる傾向は認められなかった(令和2年11月25日付け審査報告書「オルミエント錠 2 mg 他」)。 ・本剤に特徴的な事象として、胃腸障害(悪心、嘔吐、上腹部痛)、浮動性めまい、頭痛の発現率がプラセボ群と比較して高く、用量依存性が認められた。 ・全体集団と比較し日本人部分集団では、帯状疱疹、単純ヘルペス、皮膚感染症及びざ瘡関連事象の発現率が高い傾向が認められたが、その他の事象については全体集団と明らかな違いは認められなかった。 以上より、本剤の安全性プロファイルは、本剤に特徴的な事象である悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいを除き、既承認のJAK阻害薬における安全性プロファイルと明らかな違いは認められていないことから、本剤に関する十分な知識とADに対する薬物治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認JAK阻害薬と同様の注意喚起及び安全対策を講じることで、本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。 |
|--|

機構p.54

- ・本剤に関する十分な知識とADに対する薬物治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認JAK阻害薬と同様の注意喚起及び安全対策を講じる必要がある。
- ・本剤に特徴的な事象(悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまい)やAD患者にJAK阻害薬を投与する際に懸念される皮膚感染症については、以下で重点的に検討を行う。
- ・トファシチニブのMACE及び悪性腫瘍の発現リスクに関するDrug Safety CommunicationがFDAより発出されたことも考慮し、MACE、VTE及び悪性腫瘍についても重点的に検討した。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

8. 重要な基本的注意

11.1 重大な副作用

15.1 臨床使用に基づく情報

意見

- ・安全性プロファイルは、本剤に特徴的な事象である悪心、嘔吐等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいを除き、既承認のJAK阻害薬における安全性プロファイルと明らかな違いは認められないとしていること、また、トファシチニブのMACE及び悪性腫瘍の発現リスクに関するDrug Safety CommunicationがFDAより発出されたことも考慮し、MACE、VTE及び悪性腫瘍についても重点的に検討したとする機構の意見にそう形で「8. 重要な基本的注意」に記載がされている。
- ・「本剤に関する十分な知識とADに対する薬物治療の知識・経験をもつ医師」の具体的な基準について記載されていないが、「最適使用推進ガイドライン（令和3年11月）」に医師要件の基準が記載されている。また、ガイドラインには「本剤の投与対象はIGAスコアやEASIスコア等の基準で一定以上の疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者となることから、アトピー性皮膚炎に関する適正な自覚的、他覚的重症度評価ができることが重要」と記載あり。ガイドラインの医師要件と共に臨床試験の知識・経験も必要ではないか？

①皮膚感染症 p.65

申請者

各併合集団における皮膚感染症及び帯状疱疹の発現状況は表73のとおりであり、皮膚細菌感染症及び皮膚真菌感染症の発現に投与群間で明らかな違いは認められなかったが、単純ヘルペスウイルス感染症及び帯状疱疹の発現率は、プラセボ群と比較し本剤群で高く、用量依存性が認められた。

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

機構

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

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

8. 重要な基本的注意 8.2、8.4

意見

妥当と考える。

トファシチニブ（関節リウマチ適応）ではアジア人における帯状疱疹の発現率はアジア人以外の人種と比較して高かったことが知られている（ゼルヤンツ錠RMP参照）。本薬の日本人、アジア人集団での発現率は記載されておらず、より注意が必要ではないか？

②胃腸障害(悪心、嘔吐、上腹部痛)、頭痛、浮動性めまい p.66～

申請者p.66

各併合データにおける悪心、嘔吐、上腹部痛等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいの発現状況は表 71及び表72のとおりであり、全曝露併合データにおける各事象の概略は表74のとおりであった。

- ・いずれの事象もプラセボ群と比較して本剤群で発現率が高く、用量依存性が認められた。
- ・これらの事象の多くは非重篤な事象であり、胃腸障害7 例及び浮動性めまい1 例を除き、重篤な事象は認められなかった。いずれの事象においても投与中止に至った事象の発現率は低く、必要に応じて適切な治療介入を行うことで、多くの患者で本剤投与の継続が可能であった。
- ・非臨床試験において中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化(活動性の変化、痙攣等)及び関連する病理組織学的変化も認められなかったことも考慮すると、これらの事象は、本剤の中枢神経系への直接の影響により生じている可能性は低いと考える。

機構p.67

本剤投与時には、悪心等の胃腸障害、頭痛、浮動性めまいの発現に注意するよう添付文書等で注意喚起を行うことが適切である。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

11.2 その他の副作用

※副作用名のみ記載あり、注意喚起のための記載はなし

意見

添付文書に注意喚起の記載はないが、用量依存的な発現状況と、非重篤であっても治療介入が必要な事象の報告があるのであれば、QOLに影響を及ぼすことや高額な医療費に対して、心因的な要因で治療効果発現前に治療中断に至ることの経済的損失を考えると、その旨の記載があっても良いように思える。

③VTE p.67～

申請者

- ・全曝露併合データにおける200 mg 群6例(PE、DVT 各3 例)にのみ発現が認められ、うち2 例(PE、DVT 各1 例)は治験薬との因果関係は否定されなかった。日本人部分集団での発現は認められなかった。
- ・全曝露併合データの本剤投与例における VTE 発現率は、バリシチニブと同程度であった。
- ・外部コホート研究との比較において、全身曝露併合データの本剤投与例における DVT 発現率は、外部コホート研究のAD 患者における発現率と同程度であったが、PE発現率は外部コホート研究のAD患者における発現率を上回る傾向が認められた。

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

機構

VTE 発現リスクについて、既承認の JAK 阻害薬と同様に添付文書等で注意喚起を行う必要があると考える。

また、使用実態下における VTE の発現状況について、公表文献等も含め製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適宜提供する必要がある。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されている。

11.1 重大な副作用 11.1.2 静脈血栓塞栓症

意見

- ・特定の背景をもつ患者の項に、リスクを有する患者としているが、それで良いのか疑問。
- ・既存のJAK阻害薬においても既知の副作用であり、本薬でも同様に注意、継続して情報収集が必要

④MACE p.68～

申請者

- ・各併合集団におけるMACE の発現状況は投与群間で明確な発現率の差異は認められず、全曝露併合データの本剤投与例において MACE が認められた 4 例（心筋梗塞 2例、突然死、心不全、各1例）はいずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団での発現は認められなかった。
 - ・全曝露併合データの本剤投与例における MACE の発現率（0.2/100 人・年）について、試験間の比較に限界はあるものの、バリシチニブの実薬投与併合データにおけるMACEの発現率及びコホート研究で報告された12 歳以上の中等症から重症のAD患者におけるMACEの発現率を上回る傾向は認められていない。
 - ・既承認のJAK阻害薬では、総コレステロール、LDL及び HDLコレステロール等の脂質パラメータ上昇が報告されており、本剤の臨床試験においても用量依存的な脂質異常症の発現が認められている（表71及び表72）。
- 本剤投与による脂質パラメータ上昇と心血管イベントの増加との関連は明らかではないものの、高脂血症は一般的に MACE のリスク因子と考えられていることから、既承認のJAK阻害薬と同様に、高脂血症の発現リスクとともに、定期的な脂質検査を実施し、脂質パラメータの上昇をモニタリングするよう添付文書にて注意喚起を行う。

機構

既承認のJAK阻害薬と同様に、添付文書等において脂質異常症の発現リスク及び本剤投与中の定期的な脂質検査値のモニタリング等の対応について注意喚起を行うとともに、使用実態下における MACEの発現状況について、公表文献等も含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適宜提供する必要がある。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

8. 重要な基本的注意 8.9

総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.2

※心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験結果が記載されている

意見

- ・因果関係が否定され、脂質数値異常による2次的な発症リスクとして、脂質数値異常のみに言及している。2019年ガイドラインの脳血管疾患に関する包括的リスク管理の観点からは、これで良いのかもしれないが、補足説明があっても良いのでは。
- ・脂質検査値異常はJAK阻害薬の既知の副作用であり、患者への情報提供と共に添付文書に記載の対応が必要だがMACE発現リスクについては他のJAK阻害薬を含めた情報収集が必要。心血管系のリスクある患者や長期投与が必要となる場合など注意必要か。

⑤悪性腫瘍 p.69～

申請者

- ・各併合集団における悪性腫瘍（NMSCを除く）及びNMSCの発現状況は投与群間で明確な発現率の差異は認められず、日本人部分集団では発現が認められなかった。
- ・全曝露併合データの本剤投与例において、悪性腫瘍（NMSCを除く）3例（前立腺癌2例、胃腺癌1例）及びNMSC 7例（基底細胞癌 2例、口唇扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、皮膚T細胞性リンパ腫第1期、光線角化症、各1例）が認められたが、前立腺癌 1例を除き、治験薬との因果関係は否定された。
- ・全曝露併合データの本剤投与例における悪性腫瘍（NMSC を除く）及び NMSCの発現率（それぞれ0.1/100人・年、0.3/100人・年）について、試験間の比較に限界はあるものの、バリシチニブの実薬投与併合データにおける悪性腫瘍（NMSC を除く）及び NMSC の発現率（令和2年11月25日付け「オルミエント錠」審査報告書参照）と同程度であった。
- ・外部コホートの比較において、本剤投与群で悪性腫瘍発現リスクが上回る傾向は示唆されなかった。しかしながら、本剤の直接的な影響は明確ではないものの、本剤の免疫調整作用が悪性腫瘍に対する免疫監視機構の低下に影響を及ぼすと考えられることから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定するとともに、既承認のJAK 阻害薬と同様に、添付文書等で注意喚起を行う。

機構

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

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

警告

8. 重要な基本的注意**8.7** 15.1 臨床使用に基づく情報15.1.1

意見

- ・長期的な免疫抑制状態によるリスクとなる可能性があるということが添付文書には述べられておらず、補足説明があってもよいのではないか。
- ・既存のJAK阻害薬を含め免疫抑制剤において同様の注意喚起事項であり、投与開始時に患者へ情報提供が必要

7.R.3.3 青少年における安全性 p.70～

申請者

- ・青少年AD 患者における本剤の安全性の概要及び本剤投与に関連する可能性のある有害事象の発現状況は全体集団と青少年集団において安全性プロファイルの明らかな違いは認められなかった。
- ・青少年の全体集団と日本人部分集団での比較において、青少年日本人部分集団の被験者数が少ないことから比較には限界があるが、ざ瘡関連事象、胃腸障害、悪心の発現率が日本人青少年集団で高い傾向が認められたことを除き、明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。
- ・得られた非臨床試験成績（5.2 項）及び臨床試験成績を踏まえると、ヒトの二次性徴期に生じる著しい骨成長に対して、本剤が影響を及ぼす可能性は低いと考え、青少年AD 患者に対する本剤投与にあたり、成長への影響に対して追加の安全対策を講じる必要はないと考える。

機構

- ・現時点で得られている臨床試験成績からは、青少年患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

| |
|--|
| <p>・臨床試験における青少年患者の骨成長への影響の検討は限られているものの、5.R.4のとおり、ヒトと骨生理及び骨成長が類似したカニクイザルを用いた本薬反復投与時に骨毒性が認められていないことも考慮すると、本剤がヒトの二次性徴期に生じる著しい骨成長に対して影響を及ぼす可能性は低いと判断する。</p> <p>ただし、臨床試験において日本人青少年患者における安全性の検討は非常に限られていることから、骨成長への影響も含む青少年患者への本剤投与時の安全性については、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜情報提供することが重要である。</p> |
| <p>添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）</p> <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1.3 国際共同第III相試験外用剤併用投与試験（青少年）</p> <p>※臨床試験の結果のみで注意事項の記載なし</p> |
| <p>意見</p> <p>・添付文書上では記載がない。長期的な安全性については未知の部分も多く、簡潔な内容で良いので、一文程度の注意書きがあっても良いのではないか。</p> <p>・機構も「青少年患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない」と見解しているが、市販後では骨成長への影響を含め、青少年への安全性には注意する必要がある。</p> |

3. その他

7.R.5 効能・効果について p.76

| |
|---|
| <p>申請者</p> |
| <p>機構</p> <p>・AD に対して使用される既承認のJAK阻害薬と同様に、「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定することが適切と考える。</p> <p>・ADに対して使用される既承認のJAK阻害薬及び生物製剤と同様に、添付文書において、以下の注意喚起を行う必要があると考える。● TCS、TCI等の抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間行っても十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に投与する ● 原則として本剤投与時にはADの病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用する ● 本剤投与時も保湿外用薬を継続使用する。</p> |
| <p>添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）</p> <p>4.効能又は効果 5.効能又は効果に関連する注意</p> |
| <p>意見</p> <p>・機構の意見は妥当</p> <p>・申請時の効能・効果は「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（そう痒の改善を含む）」となっている（審査報告（1） p.1参照）。（そう痒の改善を含む）が削除された経緯が不明。臨床試験の副次評価項目であることや100mg群とデュピルマブ群との比較で効果不十分だったためか？機構の見解は妥当</p> <p>・既承認のJAK阻害薬にあわせた記述。結局、他のJAK阻害薬との違いについては不明。</p> |

7.R.6 用法・用量についてp.76

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

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

機構

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

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

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出

6.用法及び用量

意見

・機構の意見は妥当
・安全面を考慮し、基本用量は100mg/日と設定した機構の見解は妥当
・200mgへ増量した際の副作用発現に注意必要（治療効果の程度より副作用が上回る懸念を考慮する）
・用法・用量の記載に該当しないかもしれないが、本薬にて治療寛解した後、継続するのか、減量または中止するのか特に記載がない。「最適使用推進ガイドライン（令和3年11月）」p.18 【投与の継続にあたって】には記載あり。

7.R.6.2腎機能障害を有する患者における本剤の用法用量についてp.78～

申請者p.78

・腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.2 参照）の結果から、中等度の腎機能障害（eGFR：30～60 mL/min/1.73 m²）では約2.1倍、重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73 m²未満）では約2.9倍の曝露量（AUC）増加が推測されるため、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（末期腎不全患者を含む）については、通常用量の半量に相当する50 mg又は100 mgを1日1回投与することが適切と考えられた。
・AD 患者を対象とした臨床試験においては、中等度の腎機能障害を有する被験者では、軽度腎機能障害（eGFR：60～90 mL/min/1.73 m²）を有する被験者及び腎機能が正常（eGFR：90 mL/min/1.73 m²以上）な被験者と比較して、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率が高かった

機構p.78

・軽度の腎機能障害を有する患者における用量調節を不要とし、中等度の腎機能障害を有する患者における用法・用量を50 mg 1日1回投与とし、患者の状態に応じて100 mg 1日1回投与と設定することは可能と考える。
・重度（末期腎不全を含む）の腎機能障害を有する患者においては、第Ⅲ相試験で検討された用量における曝露量を大きく上回らないと想定される50 mgを1日1回投与とすることは可能と考える。
ただし、重度の腎機能障害患者を有するAD 患者に対する本剤の投与経験はないことから、これらの患者に対する本剤投与の適否を慎重に判断するとともに、本剤投与中は患者状態を十分観察し、副作用の発現に注意する必要がある、増量は避けるべきと考える。
・腎機能障害を有する患者における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適宜提供する必要がある

| |
|--|
| 添付文書における記載（該当箇所があれば抽出） |
| 7.用法及び用量に関連する注意 7.1 中等度の～ |
| 9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1、9.2.2 |
| 意見 |
| <ul style="list-style-type: none"> 腎機能低下時の用量調整については、基準と用量が明確に記載されている。 今後更なる情報収集が必要 重度腎機能障害患者に使用すべきか疑問との意見あり |

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p.75 |
| <ul style="list-style-type: none"> 既承認の全身性治療薬と同様に、抗炎症外用薬による適切な治療を行っても十分な効果が得られないAD患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。 |
| 機構p.75 |
| <ul style="list-style-type: none"> 現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイル、並びADに対する治療体系を踏まえると、本剤はADに対して使用される既承認のJAK阻害薬等の全身性治療薬と同様の位置付けの薬剤となることが想定される。 <p><併用薬について></p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬と併用することが適切と考える。 本剤は免疫抑制作用を有することから、本剤とADに対する生物製剤、他の経口JAK阻害薬、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用は避ける等、既承認のJAK阻害薬と同様の注意喚起を行うことが必要 |
| 添付文書における記載（該当箇所があれば抽出） |
| <併用薬について> |
| 5.効能又は効果に関連する注意 5.2、5.3 |
| 7.用法及び用量に関連する注意 7.4 |
| 意見 |
| <ul style="list-style-type: none"> 機構の見解は概ね妥当 最適使用推進ガイドラインも掲載していること、重篤な感染症が発症した時の対応に警告として「緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し」と記載されていることは妥当である。 本薬と他の経口JAK阻害薬、デュピルマブとの違いについては記載なく不明 |

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 |
| <p>静脈血栓塞栓症、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）、帯状疱疹、消化管穿孔、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、血小板数減少、肝機能障害</p> |
| 評価（企業とPMDAでのやりとりから適切に評価されているかなどを検討） |
| 妥当。既存のJAK阻害薬のリスク項目とおおよそ同じ |

2. 重要な潜在的リスク

| |
|--|
| 項目(悪性腫瘍、横紋筋融解症、ミオパチー、心血管系事象) |
| 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) 妥当と考える。 以下、追加しても良いのではとの意見あり MAO-A に対する阻害作用 (p.10参照) → 血圧、心拍数の上昇、セロトニン症候群 (精神症状、錐体外路症状、自立神経症状等) |

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) ・ 長期安全性、日本人青少年患者を挙げても良いのではないかとの意見あり ・ 腎機能障害患者 (特に重篤な腎機能障害) の安全性及び有効性、めまい・消化管障害についても重要な不足情報として挙げても良いのではないかとの意見あり |

③ コスト面の評価 (既存薬との治療費の比較)

| |
|------------------|
| サイバインコ (1日1回) |
| 50mg1錠2678.40円 |
| 100mg1錠5221.40円 |
| 200mg1錠7832.30円 |
| 100mg |
| 1か月146,199.2円 |
| 200mg (状態により増量可) |
| 1か月219,304.4円 |

| |
|-----------------|
| オルミエント (1日1回) |
| 4mg 1錠 5274.90円 |
| 2mg 1錠 2705.90円 |
| 4mg |
| 1か月 147,560円 |
| 2mg (状態により減量) |
| 1か月 75,880円 |

| |
|----------------------|
| デュピルマブ (ペンタイプ) |
| (初回600mg、2週に1回300mg) |
| 初回 2本 133,124円 |
| 2回目以降 1本 66,562円 |
| 1か月目 |
| 199,686円 |
| 2か月目以降1か月 |
| 133,124円 |

<総合評価>

【有効性に関する評価】

第Ⅲ相単剤投与試験2試験（12歳以上、外用剤治療で効果不十分、外用剤治療が推奨されない、又は全身療法を要するAD患者）及び第Ⅲ相ステロイド外用剤（TCS）併用試験2試験（成人及び青少年、外用剤治療で効果不十分、又は全身療法を要するAD患者）をもとに評価された。全て本邦を含めた国際共同試験であった。IGAスコア及びEASIスコアを評価指標とし、主要評価項目である投与12週後におけるIGA（0/1）達成率及びEASI-75達成率について、本剤100 mg及び200 mgのプラセボに対する優越性が検証された。被験者数が限られていること等より評価に限界があるものの、日本人AD患者（青少年含め）に対する本剤の有効性は期待できると判断された。

<国際共同試験について>

- ・地域性（気候・食事など）、違いが結果に影響している可能性が懸念される。

<B7451029 試験（TCS併用試験、成人）について>

・主要評価項目であるプラセボ比較では統計的有意差が得られているものの、結果の数値からの比較では100mgはデュピルマブと大差なし。重要な副次評価項目の1つである2週時の痒み改善は100mgとデュピルマブの比較で有意差なし。（注：そう痒の改善は承認時、効能・効果から削除されている）

<その他、注意点>

- ・本薬はADに対して使用される既承認のJAK阻害薬等の全身性治療薬と同様の位置付けの薬剤となる。
- ・保湿外用薬と抗炎症外用薬の併用がADの標準療法とされていること、TCS併用下での有効性が本剤単剤投与よりも一貫して高い傾向が認められていること（審査報告p.75参照）から、保湿外用薬の継続使用の下、原則として抗炎症外用薬との併用が基本となる。
- ・本剤は免疫抑制作用を有することから、本剤とADに対する生物製剤、他の経口JAK阻害薬、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用は避ける
- ・ランダム化比較試験による評価期間は12週と短く、長期的に服用する薬剤のため、長期的な効果については十分評価できていない。

【安全性に関する評価】

- ・リスクに関しては既存のJAK阻害剤と同様の項目（静脈血栓塞栓症、重篤な感染症、単純ヘルペス、帯状疱疹、B型肝炎ウイルスの再活性化、骨髄抑制、間質性肺炎、肝機能障害、脂質検査値異常など）で注意が必要。
- ・青少年の安全性については未知のところが多く、今後の情報集積が望まれる。青少年の投与については注意が必要。
- ・本剤に特徴的な事象として、胃腸障害（悪心、嘔吐、上腹部痛）、浮動性めまい、頭痛あり。用量依存性。コンプライアンス等にも影響するため、投与開始時、増量時、注意必要。
- ・有害事象は用量依存的に増加する傾向、腎機能低下者、高齢者で増加する傾向となる。
- ・長期的な使用に関しての情報が不足しているため注意が必要。
- ・外的な要因による影響が多い疾患であり、その要因や使用期間等に注意が必要と考える。
- ・有効性を含め、本薬と他の経口JAK阻害薬との違いについては不明である（作用機序の違いが治療効果や副作用軽減等に影響しているかまでは不明）

【用法・用量について】

- ・本薬は肝代謝型、タンパク結合非依存型の薬剤。活性代謝物M1及びM2は主薬と同等の薬理活性を有する。M1、M2は主要消失経路不明、タンパク結合非依存型。
- ・軽度・中等度肝障害時には、本薬の曝露量は増加するが、代謝物M1,M2の生成量は減少したと考えられる。非結合形の本薬、M1及びM2の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計である「活性成

分」のAUCでは変化しないことが示唆され、軽度、中等度では用量調節は不要と考える。なお、重度の肝機能障害患者については投与禁忌である。

- ・ 腎機能障害時には、本薬の曝露量の増加と共に、代謝物M1,M2の消失過程が抑制され、M1,M2の曝露量が増加したと考えられる。非結合形の本薬、M1 及びM2 の曝露量（それぞれモル単位として相対力価で調整）の合計である「活性成分」のAUCでは中等度で約2倍、重度では約3倍上昇する可能性が示唆された。
- ・ 中等度の腎機能障害($30 \leq eGFR < 60$)及び重度の腎機能障害($eGFR < 30$)患者は、50mgを1日1回。中等度の腎機能障害患者では100mgまで増量可だが、副作用に注意必要。
- ・ オルミエント錠は重篤な腎機能障害者に対して禁忌である。情報が不足しているが、サイバインコがオルミエントの代替薬として選択肢となる可能性あり。
- ・ CYP2C19の強い阻害薬と併用時には本剤の用量を半量に減量する。