

審議結果報告書

令和3年4月21日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] オルミエント錠2 mg、同錠4 mg
[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2年12月25日

[審議結果]

令和3年4月21日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更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。

本品目の再審査期間は残余期間（令和7年7月2日まで）とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年4月12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] オルミエント錠 2 mg、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2年12月25日
[剤形・含量] 1錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて」(令和2年4月13日付け事務連絡) 及び「新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて」(令和2年5月12日付け薬生薬審発 0512 第4号及び薬生機審発 0512 第1号) に基づき、申請資料等について事前の相談を受け付け、優先的に審査を行った。
[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、酸素吸入を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対するレムデシビル併用下における本品目の有効性は示され、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、使用実態下における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]

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）

（下線部追加、令和2年12月25日付けで二重下線部追加）

[用法及び用量]

<関節リウマチ、アトピー性皮膚炎>

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

<SARS-CoV-2による肺炎>

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和3年3月9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] オルミエント錠 2 mg、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2年12月25日
[剤形・含量] 1錠中にバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
SARS-CoV-2による感染症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<関節リウマチ>

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

<SARS-CoV-2 による感染症>

通常、成人及び 9 歳以上の小児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。

通常、2 歳以上 9 歳未満の小児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 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、総投与期間は 14 日間又は退院日までのどちらか早い日までとする。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
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..7

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.....	31
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	32

[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 2mg 及び同錠 4mg (以下、「本剤」)の有効成分であるバリシチニブ (以下、「本薬」)は、米国 Incyte 社が創製した、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤であり、本邦では、2017年7月に「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)」の効能・効果で承認され、2020年12月にアトピー性皮膚炎に係る効能・効果が追加承認されている。

新型コロナウイルス感染症は SARS-CoV-2 による感染症であり、本邦においては、2020年1月15日に SARS-CoV-2 に感染した1例目の患者が確認され、2020年2月1日、新型コロナウイルス感染症¹⁾が感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) に基づく指定感染症²⁾及び検疫法に基づく検疫感染症³⁾に指定された。2021年2月16日現在、本邦における感染者は415,565例、死亡は7,013例と報告されている⁴⁾。SARS-CoV-2 による感染症では、発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸困難、味覚障害、嗅覚障害等の症状が多くの人に認められ、約20%は肺炎症状が増悪し、一部の患者では複数のサイトカインの発現亢進を特徴とする高度の炎症状態により呼吸不全を引き起こすこと、IL-6の上昇等が SARS-CoV-2 による感染症患者における死亡の予後因子であったことが報告されている (JAMA 2020; 324: 782-93、Intensive care Med 2020; 46: 846-8、Lancet 2020; 395: 1054-62)。

本剤は、IL-6等の炎症性サイトカインのシグナル伝達に關与する JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害する薬剤であること等から、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療効果を期待して、米国 NIAID (米国国立アレルギー・感染症研究所) による医師主導治験 (ACTT-2 試験: 18歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたレムデシビル併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) が国際共同治験として2020年5月より開始され、本邦からも当該試験に参加した。今般、当該試験成績がまとめられ、日本イーライリリー株式会社より、SARS-CoV-2 による感染症に係る効能・効果を追加する本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本剤は、2021年2月時点において SARS-CoV-2 による感染症に係る効能・効果で海外において承認されていないが、2020年11月19日に、米国において Emergency Use Authorization を得ている。

現在、申請者は18歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同試験 (KHAA 試験⁵⁾) を実施中である。また、申請者は18歳未満の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした本剤の臨床試験の実施を計画している。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「品質に関する資料」として、本剤を水に懸濁した際の安定性等を評価した試験成績が提出されており、7.R.5 項に記載した。

¹⁾ 病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス (令和2年1月に、中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。) であるものに限る。

²⁾ 既に知られている感染性の疾病 (一類感染症、二類感染症、三類感染症及び新型インフルエンザ等感染症を除く。) であって、感染症法上の規定の全部又は一部を準用しなければ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあるものとして政令で定めるもの (感染症法第6条)。

³⁾ 国内に常在しない感染症のうちその病原体が国内に侵入することを防止するためその病原体の有無に関する検査が必要なものとして政令で定めるもの (検疫法第2条第3号)

⁴⁾ 厚生労働省: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16856.html (最終確認日: 2021年2月16日)

⁵⁾ KHAA 試験ではレムデシビルを併用することは規定されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の NAKs 阻害活性について

申請者は、JAK-STAT 経路の阻害による抗炎症作用以外の本薬の薬理作用として、SARS-CoV-2 のエンドサイトーシスを促進する NAK ファミリー (NAKs) の阻害活性に関する以下の報告がなされていると説明している。

- 本薬の NAKs (AAK1、BIKE、GAK 及び STK16) に対する親和性がキナーゼアッセイにより検討され、AAK1、BIKE、GAK 及び STK16 に対する本薬の K_d 値はそれぞれ 8.2、20、120 及び 1,100 nmol/L であった (EMBO Mol Med 2020; 12: e12697)。
- ヒト初代肝細胞を用いた 3 次元器官培養法により SARS-CoV-2 を IFN- α 2 と培養したとき、SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 及び SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドタンパクの発現上昇が認められ、本薬 (100 nmol/L) の添加によりそれらの発現が抑制された (Sci Adv 2021; 7: eabe4724)。

これらの報告を踏まえ、申請者は、NAKs 阻害を介した SARS-CoV-2 による感染症に対する本薬の効果について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 は NAKs に依存した ACE2 受容体介在性エンドサイトーシスによって宿主細胞内に取り込まれて増殖すると考えられている (Eur J Pharmacol 2021; 891: 173748、Lancet 2020; 395: e30-1、Int Immunopharmacol 2020; 86: 106749 等)。本薬の JAK1 及び JAK2 に対する IC_{50} (5.9 及び 5.7 nmol/L、オルミエント審査報告書 [初回申請時]) が、AAK1 等に対する K_d と同程度であったことも踏まえると、本薬の NAKs 阻害活性により宿主細胞間でのウイルス伝搬が阻害され、ウイルス増殖が抑制される可能性はあると考える。しかしながら、ACTT-2 試験成績から、本薬による JAK-STAT 経路の阻害作用と NAKs 阻害作用を区別して評価することは困難であり、また、抗ウイルス薬であるレムデシビルを併用していることから、本薬のウイルス増殖抑制効果を正確に評価することは困難であると考えられる。

機構は、JAK-STAT 経路の阻害作用に加えて、NAKs の阻害作用により SARS-CoV-2 による感染症に対する本薬の治療効果が期待できる可能性はあると考えるものの、現時点では本薬による NAKs の阻害作用については *in vitro* における検討に留まっていること等から、SARS-CoV-2 による感染症に対する本薬の各阻害作用の寄与の程度等の作用機序に関する詳細は明らかにはなっていないと考える。

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

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」として、幼若ラットを用いた毒性試験の成績が提出された。

5.1 幼若動物を用いた試験

本薬の幼若ラットを用いた経口経路による反復投与毒性試験が実施された（表 1）。本薬の主な毒性又は異常所見として、免疫系への抑制作用、赤血球パラメータの低値、及び腎臓尿管／腎盂の拡張が認められた。また、成熟ラットへの反復投与時では認められない新たな毒性所見として骨組織への影響が認められた。免疫系細胞に対する異常値／所見は、本薬の JAK 阻害作用に関連した変化と判断された。25 mg/kg 群の雄 1 例は右後肢に骨折が疑われたため生後 20 日齢に安楽殺され、細菌感染に伴う好中球性炎症に起因した二次的な大腿骨骨折が認められた。生後 10 日間から 90 日目まで反復投与した場合の無毒性量（雌雄：1 mg/kg/日）における AUC₀₋₂₄（生後 90 日目）は、286 ng・h/mL（雄）及び 267 ng・h/mL（雌）であり、本剤を小児へ投与した場合の本薬の推定血中曝露量（幾何平均値：AUC_{tau} 380.2 ng・h/mL⁶⁾）と比較して雌雄とも約 0.8 倍であった。

表 1 幼若動物反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (SD)	強制経口	生後 10 日から 90 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、5、25	<p>死亡例 25：雄 1 例、右後肢腫脹、右脛骨遠位端骨折、右脛骨骨折部位関節肥大・細菌性好中球炎症、左大腿骨遠位端骨再生・細菌性好中球炎症、尺骨及び橈骨屈曲</p> <p>全身毒性評価（生存例） ≥1：体重・体重増加量・摂餌量低値^{b)}、血中白血球・リンパ球・Tリンパ球低値、脾臓相対重量低値、盲腸炎症／過形成（雌雄）、血中好塩基球・ヘルパーT細胞・組織傷害性T細胞数低値、脾臓リンパ球・ヘルパーT細胞・B細胞数低値（雌） ≥5：血中B細胞数低値、脾臓Tリンパ球・組織傷害性T細胞数低値、抗KLH-IgG抗体産生反応低下、胸腺・副腎相対重量低値、骨髓造血細胞数減少、脾臓リンパ節リンパ濾胞細胞数減少、腎臓尿管拡張（雌雄）、血中好塩基球・ヘルパーT細胞・組織傷害性T細胞数低値、脾臓リンパ球・ヘルパーT細胞・B細胞、NK細胞数低値、胸腺リンパ濾胞細胞数減少、大腸拡張（雄）、血中NK細胞数低値、血中ヘルパーT細胞／組織傷害性T細胞比率高値、抗KLH-IgM抗体産生反応低下、脾臓小型化、腎臓腎盂拡張（雌） 25：ヘモグロビン低値、血中尿素高値、脾臓ヘルパーT細胞／組織傷害性T細胞比率高値、胸腺リンパ球・Tリンパ球・ヘルパーT細胞・組織傷害性T細胞・CD3+CD4+CD8a+細胞・CD3-CD4+CD8a+細胞数低値、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節リンパ濾胞細胞数減少（雌雄）、血中グルコース・無機リン高値、血中NK細胞数低値、血中ヘルパーT細胞／組織傷害性T細胞比率高値、抗KLH-IgM抗体産生反応低下、脾臓小型化、腎臓腎盂拡張（雄）、血中好酸球数・赤血球数・ヘマトクリット低値、脾臓B細胞・NK細胞数低値、胸腺リンパ濾胞細胞数減少、大腸拡張（雌）</p> <p>骨組織への影響評価（生存例） 30日齢 ≥5：上腕骨・脛骨骨増生（雌） 25：大腿骨骨消失（雌雄）、上腕骨・脛骨骨増生、脛骨湾曲（雄）、脛骨皮質骨不整・厚増加（雌） 42日齢 25：大腿骨骨消失、上腕骨・脛骨骨増生（雌雄）、脛骨湾曲（雄） 65日齢 ≥5：上腕骨・脛骨骨増加（雌雄）、脛骨湾曲（雌） 25：寛骨臼形態異常、大腿骨骨消失、脛骨皮質骨厚増加（雌雄）、脛骨湾曲・皮質骨不整（雄）</p>	1	4.2.3.5.4.2

⁶⁾ 成人 AD 患者を対象とした第 III 相臨床試験における本剤 4mg/1 日 1 回投与時の AUC は 380.2 ng・h/mL。小児の投与量は、成人に 4 mg を 1 日 1 回投与した際の AUC と同等の AUC となるように設定されており、AD 患者と SARS-CoV-2 による感染症患者の曝露量に差はないと仮定。

表1 幼若動物反復経口投与毒性試験成績の概略（つづき）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (SD)	強制経口	生後 10 から 90 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、5、25	91 日齢 ≥1: 脛骨繊維性骨増生 (雌雄)、大腿骨幹皮質骨面積・骨塩量・骨密度低値、椎体総面積低値 (雄)、脛骨骨増加 (雌) ≥5: 大腿骨長・椎体骨梁骨骨塩量低値、大腿骨・上腕骨近位端軟骨減少、上腕骨骨梁骨増加 (雌雄)、大腿骨幅・幹端総面積・骨梁骨面積低値、大腿骨幹総面積・皮質骨厚低値、大腿骨幹骨膜・骨内膜周囲長・断面二次モーメント低値、脛骨長・幅低値、椎体総面積・骨塩量低値、大腿骨近位端関節変性病変 (雄)、上腕骨骨増加 (雌) 25: 大腿骨幹端皮質/皮質下骨骨密度低値、寛骨臼形態異常、大腿骨骨消失、脛骨皮質骨厚増加、大腿骨近位端変性/萎縮、上腕骨線維性骨増加 (雌雄)、大腿骨幹端総骨塩量及び骨密度・骨梁骨塩量及び骨密度低値、上腕骨・脛骨骨増加、上腕骨異常形態、脛骨湾曲 (雄)、大腿骨幅低値、大腿骨幹総面積・皮質骨面積・骨塩量・骨密度・皮質骨厚低値、大腿骨幹骨内膜・周囲長・断面二次モーメント低値、脛骨長・幅低値、椎体骨塩量低値、脛骨皮質骨不整、脛骨皮質骨増加、大腿骨近位端関節変性病変、脛骨皮質骨増加 (雌)	1	4.2.3.5.4.2

a) 0.5% MC 溶液

b) 1 mg/kg 群について一過性的変化、関連する異常又は毒性所見が認められていないこと等から毒性学的意義は低いと判断

5.R. 機構における審査の概略

5.R.1 免疫系への影響について

機構は、幼若ラットに対する本薬の反復投与時に認められた JAK 阻害作用に関連したリンパ球系への影響について、成熟動物へ長期投与した場合と同様なプロファイルを示していると考えます。SARS-CoV-2 による感染症患者への本剤の投与は短期間（最長 14 日間）であること、及び投与終了後に回復性が認められることから、当該感染症患者における本薬の免疫抑制に関連する影響は限定的であり、小児患者においても安全性上の懸念は低いと考えます。一方、本薬を小児へ長期投与する場合には、リンパ球系への影響に対する忍容性について、小児を対象とした長期臨床試験における免疫抑制への影響を踏まえた検討が必要と考えます。

5.R.2 腎臓への影響について

申請者は、幼若ラットへの反復投与において認められた本薬投与による腎臓尿細管及び腎盂の拡張について、尿細管上皮細胞に異常所見及び腎機能異常を示唆する臨床検査値の変動は認められていないこと並びに回復性を有することから、有害性は低いと説明し、機構は申請者の説明を了承した。

5.R.3 骨への影響について

申請者は、本薬の反復投与時に成熟動物では認められず、幼若ラットで認められた骨組織への影響について、以下の点から SARS-CoV-2 に感染した小児患者において安全性上の懸念は低いと説明している。

- 本薬投与に関連した骨に対する毒性変化が認められた投与量は 25 mg/kg と考えられ、その時の曝露量 (AUC₀₋₂₄ (生後 10 日目): 25,400 ng・h/mL (雄) 及び 22,200 ng・h/mL (雌)、AUC₀₋₂₄ (生後 90 日目): 8,420 ng・h/mL (雄) 及び 9,850 ng・h/mL (雌)) と小児へ本剤を投与した場合の推定曝露量 (AUC₀₋₂₄ 380.2 ng・h/mL⁶⁾) の比は 24~62 倍である。
- ヒトの骨と生理学的及び解剖学的に類似するとされる (Endocrinology 1998; 139: 663-70、Vet Pathol 2015; 52: 842-50) 成長板未閉鎖の若齢のイヌへ本薬を最長 9 カ月間反復投与した結果、大腿骨頭に異常所見は認められず、骨成長の著しい骨組織に対して本薬は影響を与えないと考える。

- 幼若動物における本薬の著しい骨への影響は 80 日間の反復投与で認められるが、SARS-CoV-2 に感染症患者に対する投与は短期間（最長 14 日間）であること、及び骨のリモデリング期間（10～60 日間。Bone 2000; 26: 103-9）を考慮すると、小児の骨成長に悪影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

JAK1、JAK2 及び JAK3 に対して阻害作用を有するペフィシチニブのラット反復投与毒性試験で大腿骨骨幹端部に壊死性変化等が認められ（スマイラフ審査報告書）、さらに、本邦で既承認の経口経路における JAK 阻害剤に共通して、胎児に骨格異常が認められている（ゼルヤンツ審査報告書、オルミエント審査報告書〔初回申請時〕、スマイラフ審査報告書、リンヴォック審査報告書、ジセレカ審査報告書）。これらを踏まえると、全身性の JAK-STAT シグナル伝達経路の阻害は、げっ歯類の骨の発生及び成長に影響する可能性が考えられる。一方、本薬のラットで認められた骨組織への影響は、ヒトの骨と生理学的及び解剖学的に類似する成長板未閉鎖の若齢のイヌでは骨組織に影響が認められないことを考慮すると、ヒトへの外挿性は低い可能性も考えられる。また、SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の投与期間は短期間であることも考慮すると、SARS-CoV-2 による感染症の小児患者において、本剤投与時の骨への影響は限定的であり安全性上の懸念は低いと考えられる。ただし、本薬を長期投与した場合の当該所見のヒトへの外挿性について、現時点で一定の結論が得られておらず、骨成長が著しい小児に対して本薬を含む JAK-STAT シグナル伝達阻害作用を有する薬剤を、全身性に長期投与する場合には、安全面からの配慮が必要と考える。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「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。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤とレムデシビルとの薬物動態学的相互作用について

ACTT-2 試験では、SARS-CoV-2 による感染症患者に対して、本薬とレムデシビルを併用する用法・用量が設定されていた。申請者は、本薬とレムデシビルとの薬物動態学的相互作用の可能性について、以下のように説明している。

<レムデシビルが本薬の薬物動態に及ぼす影響>

in vitro 試験の結果、本薬は CYP3A4、OAT3、P-gp、BCRP 及び MATE2-K の基質であることが示され、マスバランス試験、薬物相互作用試験成績等を踏まえると、本薬と強い OAT3 阻害作用を有する薬剤（プロベネシド等）の併用時には、本薬の曝露量が増加し、臨床的に意味のある影響を及ぼすと判断され、

これらの薬剤との併用時には本薬の用量を半量に減量することが推奨されている（オルミエント審査報告書〔初回申請時〕）。

レムデシビルの入手可能な製品情報（ベクルリ一点滴静注液 日本及び米国添付文書）に基づくと、レムデシビルの OAT3 に対する阻害作用は報告されていないことから、レムデシビルが本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

<本薬がレムデシビルの薬物動態に及ぼす影響>

レムデシビルの入手可能な製品情報（ベクルリ一点滴静注液 日本及び米国添付文書）に基づくと、レムデシビルは CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4、OATP1B1 及び P-gp の基質であり、レムデシビルの代謝物である GS-704277 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示されている。

in vitro 試験の結果及び臨床用量における本薬の曝露量から、本薬は CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質となる薬剤の薬物動態に著しい影響を及ぼす可能性は低いと考えられ（オルミエント審査報告書〔初回申請時〕）、本薬がレムデシビル又はその代謝物の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す臨床試験成績が提出された。

表 2 提出された評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	被験者数 (無作為化)	用法・用量の概略 (経口又は経管投与*)	主な 評価項目
Ⅲ	ACTT-2 試験 (I4V-MC-K001 試験)	国際 共同	SARS-CoV-2による感染症患 者	① 515 例 ② 518 例	レムデシビル併用下において、 ① 本剤群：本剤 4 mg を 1 日 1 回、 最長 14 日間投与 ② プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、 最長 14 日間投与	有効性 安全性

*：本剤又はプラセボを経口投与できない場合には、懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与することとされた。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同試験（CTD 5.3.5.1.1：ACTT-2（I4V-MC-K001）試験〔2020年5月～2020年7月〕）

18歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者〔目標例数 1,032 例⁷⁾（各群 516 例）〕を対象に、レムデシビル併用下における本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、シンガポール、韓国、メキシコ、スペイン、英国、デンマークの 8 カ国 78 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 3 のとおりであった。

⁷⁾ 主要評価項目におけるプラセボ群に対する本剤群のハザード比を 1.25 と仮定したとき、有意水準 0.05（両側）、検出力 0.85 の仮説検定のために必要なイベント数は 723 件であり、当該イベント数を得るための必要被験者数は 1,032 例とされた。

表3 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. SARS-CoV-2 による感染症が示唆される症状で入院中 2. 以下のいずれかに該当しており、PCR 等により SARS-CoV-2 感染が確認されている <ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為化前 72 時間未満に採取された検体において PCR 陽性 ・ 無作為化前 72 時間以前に採取された検体において PCR 陽性で、追加の検体採取が困難であることが記録されている、かつ SARS-CoV-2 による感染によると思われる症状が進行している 3. 少なくとも以下のいずれか 1 つが認められる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 肺炎画像所見（胸部 X 線、CT スキャン等） ・ SpO₂ が 94%（室内気）以下 ・ 酸素吸入を要する ・ 人工呼吸器管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）を要する
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超 2. 推定糸球体ろ過速度（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m² 未満又は血液透析若しくは血液ろ過を受けている患者 3. 好中球数 1,000/mm³ 未満 4. リンパ球数 200/mm³ 未満 5. 妊婦又は授乳婦 6. 本試験以外に SARS-CoV-2 による感染症に対する Emergency Use Authorization 等でレムデシビルの 3 回以上（負荷投与を含む）の投与歴がある患者 7. 現在罹患中の SARS-CoV-2 による感染症に対する回復期血漿投与又は静脈内免疫グロブリン投与を受けたことがある患者 8. スクリーニング前の 1 週間に低分子チロシンキナーゼ阻害薬（パリチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ等）の投与を受けた患者 9. スクリーニング前の 4 週間にサイトカインを標的とするモノクローナル抗体（TNF 阻害剤、IL-1 阻害薬、IL-6 阻害薬〔トシリズマブ又はサルリマブ〕等）、又は T 細胞標的療法（アバタセプト等）の投与を受けた患者 10. スクリーニング前の 3 か月間に B 細胞標的療法（リツキシマブや B 細胞を含む多細胞標的療法等）の投与を受けた患者 11. スクリーニング前の 4 週間に 14 日以上連続で、20 mg/日（プレドニゾン換算）以上の副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者

用法・用量は、レムデシビル併用下において、本剤 4 mg⁸⁾又はプラセボを 1 日 1 回、最長 14 日間経口投与することとされた^{9),10)}。レムデシビルは、1 日目に 200 mg を、2～10 日目に 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与することとされた¹¹⁾。なお、本剤、プラセボ又はレムデシビルのいずれについても、退院した場合は投与を中止することとされた。

施設及び疾患の重症度（中等症：NIAID-OS〔定義は表 4 参照〕4 又は 5、重症：NIAID-OS 6 又は 7）を層別因子として無作為化された 1,033 例（本剤群 515 例、プラセボ群 518 例〔日本人患者：プラセボ群 1 例〕）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与されなかった 17 例を除く 1,016 例（本剤群 507 例、プラセボ群 509 例〔日本人患者：プラセボ群 1 例〕）が安全性解析対象集団とされた。

中止例は本剤群 16.3%（84/515 例）、プラセボ群 21.2%（110/518 例）であり、主な理由は、死亡（本剤群 4.5%〔23/515 例〕、プラセボ群 6.9%〔36/518 例〕）、追跡不能（本剤群 7.8%〔40/515 例〕、プラセボ群 7.9%〔41/518 例〕）、被験者による自発的な中止（本剤群 1.6%〔8/515 例〕、プラセボ群 3.1%〔16/518 例〕）等であった。

有効性について、本試験の主要評価項目は、無作為化後 28 日時点までの回復¹²⁾までの期間と設定された。早期有効中止を目的とした 1 回の中間解析が計画され、中間解析及び最終解析は、それぞれ 239 件及び 723 件の回復例が確認された時点で実施されることとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられ、中間解析及び最終解析における有意

⁸⁾ 本剤 2 mg 錠を 2 錠投与することとされた。30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m² の患者に対する本剤の 1 回投与量は 2 mg とされた。

⁹⁾ 本剤又はプラセボを錠剤での経口投与ができない場合には、懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与することとされた。

¹⁰⁾ 投与期間中に総白血球数 1000/mm³ 未満、好中球数 500/mm³ 未満、ALT/AST が基準範囲上限の 5 倍超又は eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満となった場合、治験薬と関連すると考えられる感染症が発現した場合は、治験薬の投与を中断することとされた。

¹¹⁾ 試験組入れ前に負荷用量（200 mg）のレムデシビルが投与されていた患者では、100 mg 1 日 1 回から開始することとされ、投与回数は、組入れ前と試験期間中の投与を合わせて最大 10 回とされた（ただし、組入れ前のレムデシビルの投与は最大 2 回）。

¹²⁾ NIAID-OS が 1～3 になった場合に回復と判断することとされた。なお、患者が回復せずに死亡した場合は評価期間の最大値である無作為化後 28 日時点で打ち切りとされた。

水準（両側）は、それぞれ 0.0007 及び 0.05 とされた。

回復例 286 件が観察された時点で中間解析が実施され、早期有効中止とは判断されなかった。回復例 817 件が観察された時点で最終解析が実施され、無作為化後 28 日時点までの回復までの期間の結果は表 5 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比 [95%CI] : 1.15 [1.00~1.31]、層別 log-rank 検定、p [両側] =0.047、有意水準 [両側] 0.05）。

表 4 NIAID-OS

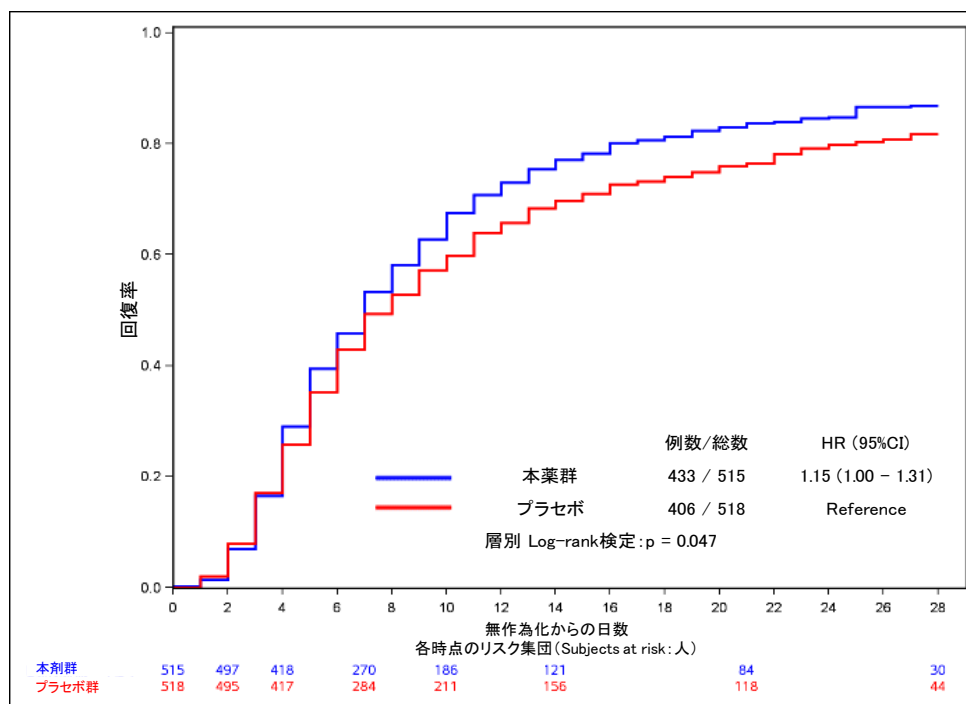
スコア	尺度
1	入院しておらず、活動も制限されない
2	入院していないが、活動が制限される、及び/又は在宅での酸素吸入が必要
3	入院中であるが、酸素吸入は不要- 治療の継続を必要としない
4	入院中であるが、酸素吸入は不要- 治療の継続を必要とする (COVID-19 感染症関連又はそれ以外)
5	入院中であり、酸素吸入が必要
6	入院中であり、非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用している
7	入院中であり、ECMOを含む侵襲的人工呼吸管理を行っている
8	死亡

表 5 無作為化後 28 日時点での回復までの期間の最終解析結果 (ITT 集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	515例	518例
回復した患者数 (%)	433例 (84.1%)	406例 (78.4%)
回復までの期間の中央値 [95%CI] (日)	7.0 [6.0, 8.0]	8.0 [7.0, 9.0]
ハザード比 [95%CI] *1	1.15 [1.00, 1.31]	
p値 (両側) *2	0.047	

*1: 重症度 (中等症、重症) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

*2: 重症度 (中等症、重症) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.05



安全性について、有害事象¹³⁾は本剤群 41.4% (210/507 例)、プラセボ群 47.5% (242/509 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (507 例)	プラセボ群 (509 例)
有害事象	210 (41.4)	242 (47.5)
糸球体濾過率減少	49 (9.7)	42 (8.3)
ヘモグロビン減少	30 (5.9)	30 (5.9)
高血糖	25 (4.9)	40 (7.9)
貧血	25 (4.9)	33 (6.5)
呼吸不全	24 (4.7)	39 (7.7)
リンパ球数減少	24 (4.7)	35 (6.9)
血中ブドウ糖増加	22 (4.3)	27 (5.3)
急性腎障害	20 (3.9)	36 (7.1)
急性呼吸不全	16 (3.2)	15 (2.9)
呼吸窮迫	13 (2.6)	15 (2.9)
肺炎	12 (2.4)	21 (4.1)
深部静脈血栓症	12 (2.4)	10 (2.0)
リンパ球減少症	11 (2.2)	24 (4.7)
高血圧	11 (2.2)	6 (1.2)
AST 増加	9 (1.8)	18 (3.5)
低血圧	9 (1.8)	18 (3.5)
ALT 増加	6 (1.2)	12 (2.4)
敗血症	4 (0.8)	11 (2.2)

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本剤群 3.7% (19 例/507 例 [呼吸不全 5 例、急性呼吸不全 3 例、敗血症性ショック 2 例、低酸素症、誤嚥性肺炎、呼吸停止、呼吸窮迫、心停止、心肺停止、無脈性電気活動、洞性頻脈及び胃腸出血各 1 例])、プラセボ群 6.1% (31/509 例 [呼吸不全 7 例、急性呼吸不全 5 例、急性呼吸窮迫症候群 4 例、多臓器機能不全症候群 3 例、心停止 2 例、低酸素症、呼吸停止、呼吸窮迫、肺塞栓症、心肺停止、左室不全、敗血症性ショック、硬膜下血腫、脳症及びショック各 1 例]) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 15.2% (77/507 例)、プラセボ群 20.2% (103/509 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。本剤群 6 例 (肺塞栓症 4 例、急性腎障害及び椎間板炎各 1 例)、プラセボ群 5 例 (肺膿瘍、肝炎、末梢性浮腫、過敏症及び ALT 増加各 1 例) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹³⁾ ACTT-2 試験の対象患者を考慮すると、被験者は多くの症状、バイタルサイン及び臨床検査値異常を示すと考えられたことから、次に示す特定の事象を除いて、Grade 3 又は 4 の事象のみを有害事象として収集した。特定の事象：①治験薬との関連があると判断された Grade 2 以上の薬剤関連過敏症反応、②試験期間中に報告された VTE 関連事象

表7 いずれかの群で5例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (507例)	プラセボ群 (509例)
重篤な有害事象	77 (15.2)	103 (20.2)
呼吸不全	24 (4.7)	37 (7.3)
急性呼吸不全	16 (3.2)	9 (1.8)
急性腎障害	5 (1.0)	11 (2.2)
低血圧	5 (1.0)	5 (1.0)
肺塞栓症	5 (1.0)	1 (0.2)
急性呼吸窮迫症候群	4 (0.8)	9 (1.8)
敗血症性ショック	4 (0.8)	8 (1.6)
呼吸窮迫	4 (0.8)	6 (1.2)
肺炎	2 (0.4)	8 (1.6)
多臓器機能不全症候群	1 (0.2)	6 (1.2)
腎不全	0	5 (1.0)

例数 (%)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 34 例 (6.7%)、プラセボ群 59 例 (11.6%) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。本剤群 7 例 (ALT 増加、AST 増加及び肺塞栓症各 2 例、トランスアミナーゼ上昇、急性腎障害及び深部静脈血栓症各 1 例〔重複あり〕)、プラセボ群 15 例 (深部静脈血栓症 5 例、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、急性腎障害、腋窩静脈血栓症、末梢性虚血、血栓症、好中球減少症、嘔吐、肝炎、過敏症及び発疹各 1 例〔重複あり〕) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤群 5.1% (26/507 例)、プラセボ群 6.1% (31/509 例) に認められた。

表8 いずれかの群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (507例)	プラセボ群 (509例)
治験薬の投与中止に至った有害事象	34 (6.7)	59 (11.6)
急性腎障害	7 (1.4)	18 (3.5)
深部静脈血栓症	6 (1.2)	6 (1.2)
AST増加	3 (0.6)	2 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	3 (0.6)
呼吸不全	2 (0.4)	3 (0.6)
ALT増加	2 (0.4)	2 (0.4)
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)
肺塞栓症	2 (0.4)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	3 (0.6)
肺炎	1 (0.2)	2 (0.4)
腎不全	0	3 (0.6)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

SARS-CoV-2 による感染症患者を対象とした ACTT-1 試験において、抗ウイルス作用を有するレムデシビルの投与により、回復までの期間の短縮等の効果が確認されたこと (N Engl J Med 2020; 383: 1813-26) から、レムデシビルに抗炎症作用を有する本剤を上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、ACTT-2 試験が国際共同治験として実施された。本一変申請において、ACTT-2 試験が評価資料として提出されたが、当該試験に組み入れられた日本人患者はプラセボ群の 1 例¹⁴⁾のみであった。

¹⁴⁾ 61歳男性、ベースライン時の疾患重症度は重症 (NIAID-OS 6)、無作為化 14 日後に NIAID-OS 2 に回復。

申請者は、ACTT-2 試験成績に基づき日本人を含む SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価可能と考えた理由について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2 による感染症について、国・地域により 10 万人あたりの感染者数及び死亡者数には差が認められるものの (World Health Organization; WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard¹⁵⁾)、SARS-CoV-2 による感染症患者において認められる諸症状、重症化のリスク因子等に国・地域による明らかな違いは認められていない (診療の手引き検討委員会; 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第 4.2 版、National Institutes of Health; Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines)。また、ACTT-2 試験に参加した国・地域において、SARS-CoV-2 による感染症患者に対して重症度に応じ酸素吸入、人工呼吸、ECMO による管理が行われ、薬物治療としてレムデシビルや副腎皮質ステロイド剤¹⁶⁾等の投与が行われており、加えて血栓症対策や合併症管理が実施されていることから、国・地域により SARS-CoV-2 による感染症の治療方針に著しい違いはないと考えられる。

以上に加え、本剤の PK、並びに他疾患における有効性及び安全性に関する以下の点も考慮すると、ACTT-2 試験の成績に基づき、日本人も含め SARS-CoV-2 による感染症患者における本剤の有効性及び安全性について評価することは可能と考える。

- 健康被験者、RA 患者、AD 患者等において本剤投与時の PK が検討され、本剤の PK に影響を及ぼす可能性のある内因性要因として特定されているのは腎機能のみであり、日本人と外国人との間で RA 及び AD に対する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 (オルミエント審査報告書 [初回申請時]、オルミエント審査報告書 [効能追加時] 参照)。
- 本剤は RA 及び AD に対して承認されており、いずれの疾患についても主な臨床試験は日本を含む国際共同治験として実施され、日本人集団と全体集団における有効性及び安全性に明らかな違いがないことが確認されている (オルミエント審査報告書 [初回申請時]、オルミエント審査報告書 [効能追加時] 参照)。

なお、ACTT-2 試験の患者組入れ期間中 (2020 年 5 月～6 月) における国内の新規診断患者数 (平均約 55 人/日)¹⁷⁾は減少傾向を示し、重症患者数も少なかったこと等により、日本人患者の組入れが極めて限定的になったものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

ACTT-2 試験に組み入れられた日本人症例はプラセボ群に割り付けられた 1 例のみであり、SARS-CoV-2 による感染症の日本人患者に本剤を投与した際の臨床試験成績は得られていない。しかしながら、SARS-CoV-2 による感染症の症状や、患者に対する治療法、重症化リスク因子等に国内外での大きな違いはなく、SARS-CoV-2 による感染症が蔓延し、ACTT-2 試験の対象となった患者に対する治療法が限られている現状等を踏まえ、対象疾患が異なるものの、RA 及び AD 等に対する本剤の有効性及び安全性の国内外差に関する知見や既承認の薬剤としての本邦における一定の使用実態があること、ACTT-2 試

¹⁵⁾ 10 万にあたりの感染者数は米国 8,250.54 人、英国 5,948.33 人、スペイン 6,505.12 人、日本 328.74 人、韓国 163.59 人、シンガポール 1,022.16 人、10 万にあたりの死亡者数は米国 145.15 人、英国 172.59 人、スペイン 137.35 人、日本 5.5 人、韓国 2.98 人、シンガポール 0.5 人 (<https://covid19.who.int>。令和 2 年 1 月 3 日以降の情報、令和 3 年 2 月 16 日時点)

¹⁶⁾ SARS-CoV-2 による感染症に対するデキサメタゾンの効果に関する RECOVERY 試験の結果は、ACTT-2 試験実施中の 2020 年 6 月 16 日に University of Oxford によるプレスリリースにより公表された。

¹⁷⁾ 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症について国内の発生状況など 2021 (https://www.mhlw.go.jp/content/pcr_positive_daily.csv 2021 年 2 月 10 日確認時点)。患者の組み入れ期間中 (2020 年 5 月～6 月) の新規診断患者数は、当該期間の平均値を示した。

験の用法・用量は既承認の用法・用量と同様であること等も参考に、ACTT-2 試験成績に基づき日本人を含む SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の臨床的有用性について一定の評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性評価項目について

ACTT-2 試験では、主要評価項目として無作為化後 28 日時点までの回復までの期間が設定され¹⁸⁾、副次評価項目として無作為化後 14 日時点での NIAID-OS に基づく臨床状態が設定されていた。申請者は、主要評価項目及び副次評価項目は FDA ガイダンス¹⁹⁾に示されている等、臨床的に重要な評価項目であることを説明している。

機構は以下のように考える。

ACTT-2 試験の主要評価項目を臨床状態の改善の評価指標の一つである無作為化後 28 日時点までの回復までの期間と設定したことは受入れ可能である。ただし、臨床状態の改善だけでなく、臨床状態の悪化への影響も重要であること等から、有効性評価に際しては、NIAID-OS に基づく臨床状態の結果及び死亡への影響等も含めて総合的に評価する必要がある。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、ACTT-2 試験に基づき、本剤の有効性について、以下のように説明している。

ACTT-2 試験において、主要評価項目とされた無作為化後 28 日時点までの回復までの期間について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された (7.1.1 参照)。なお、ITT 集団のうち、44 例で重症度 (中等症又は重症) の誤分類が発生し、中等症であった 42 例が重症、重症であった 2 例が中等症として層別割付されたが、感度解析として実施された、本来の重症度に基づいた層別 log-rank 検定の p 値 (両側) は 0.035、層別 Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比 [95%CI] は 1.16 [1.01, 1.32] であり、主解析の結果と同様であったことが確認されている。

ACTT-2 試験では、SARS-CoV-2 による感染症以外の治療を目的とした副腎皮質ステロイド剤は使用可能とされ、SARS-CoV-2 による感染症に対する標準治療として各国のガイドライン等で定められていた場合には生物製剤及び SARS-CoV-2 による感染症の治療を目的とした治験薬 (市販薬剤の適応外使用を含む) の使用も可能であった。これら本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤 (Medication of interest) を使用した患者²⁰⁾ について、当該薬剤を使用した時点で打ち切りとした感度解析を行った結果は、主解析の結果と同様であった (表 9、層別 Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比 [95%CI] : 1.15 [0.99~1.33] (全体集団)、1.08 [0.91, 1.29] (中等症集団)、1.34 [1.00, 1.80] (重症集団))。

¹⁸⁾ ACTT-2 試験を含む ACTT 試験では共通の主要評価項目が設定されている。レムデシビルの有効性及び安全性をプラセボと比較する ACTT-1 試験において、開始時点における主要評価項目は無作為化後 14 日時点の NIAID-OS に基づく臨床状態とされていたが、SARS-CoV-2 による感染症に関する知見の蓄積により、想定よりも経過が長期となることが明らかとなったことを踏まえ、当該項目を副次評価項目とし、主要評価項目は無作為化後 28 日時点の回復までの期間に変更された。

¹⁹⁾ COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guideline for Industry (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, May 2020)

²⁰⁾ 有効性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤 (Medications of interest) として、副腎皮質ステロイド剤、SARS-CoV-2 による感染症の潜在的な治療薬 (ヒドロキシクロロキン等)、抗炎症作用を有する薬剤 (免疫グロブリン等) 及び抗ウイルス薬 (プロテアーゼ阻害剤) が集計され、本剤群ではそれぞれ 106 例、15 例、8 例及び 2 例、プラセボ群ではそれぞれ 118 例、15 例、5 例及び 7 例で使用されていた。

表9 無作為化後28日時点での回復までの期間の併用薬に関する感度解析結果 (ITT 集団)

	全体集団		中等症		重症	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	515例	518例	339例	327例	176例	191例
Medication of interestを使用した患者数 ^{*1}	118例	136例	65例	65例	53例	71例
回復した患者数 (%)	358例 (69.5%)	322例 (62.2%)	260例 (76.7%)	243例 (74.3%)	98例 (55.7%)	79例 (41.4%)
回復までの期間の中央値 [95%CI] (日)	6.0 [6.0, 7.0]	7.0 [6.0, 8.0]	5.0 [5.0, 6.0]	5.0 [5.0, 6.0]	10.0 [9.0, 14.0]	15.0 [11.0, 20.0]
ハザード比 [95%CI] ^{*2}	1.15 [0.99, 1.33]		1.08 [0.91, 1.29]		1.34 [1.00, 1.80]	

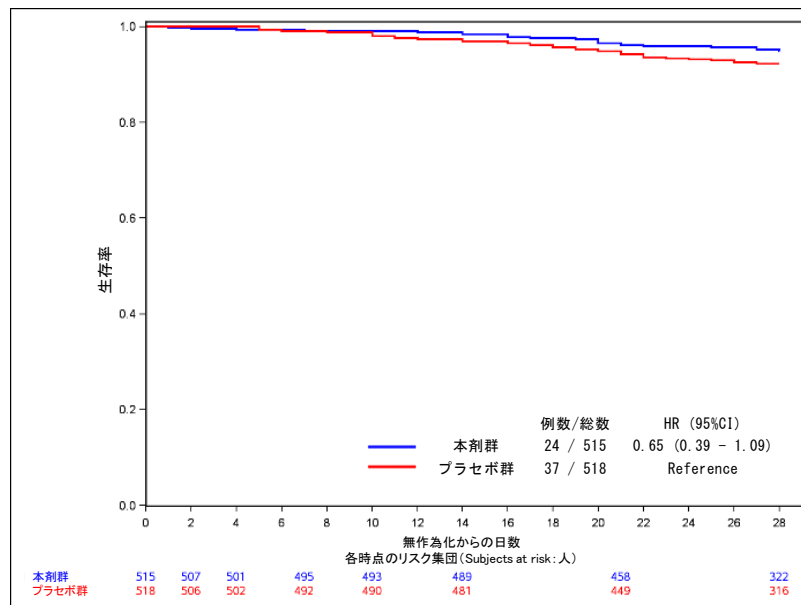
*1: 該当する薬剤を使用した時点で打ち切りとされた、*2: 重症度 (中等症、重症) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

また、主要評価項目の結果に加えて、無作為化後14日時点及び28日時点での全死亡率、無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態、並びに死亡までの期間についても、プラセボ群と比較して本剤群で良好な傾向が認められていることから (表10及び図2参照)、本剤の有効性は示されたと考える。

表10 全死亡率及び無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態 (ITT 集団)

		本剤群 515例	プラセボ群 518例
全死亡率	14日時点	1.6% (8例)	2.9% (15例)
	28日時点	4.7% (24例)	7.1% (37例)
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく臨床状態の比例オッズ比* [95%CI]		1.26 [1.01, 1.57]	

*: 重症度 (中等症、重症) を共変量とした比例オッズモデル



しかしながら、本来の重症度に基づいて層別したNIAID-OS別の結果は表11並びに、図3、図4及び図5のとおりであり、ベースラインにおけるNIAID-OSが4の患者集団ではレムデシビルに対する本剤の上乗せ効果は確認されなかったことから、当該患者集団に対する本剤の投与は推奨されないと考える。

表 11 ベースラインにおける NIAID-OS 別^{*1}の無作為化後 28 日時点での回復までの期間、全死亡率及び無作為化後 14 日時点での NIAID-OS に基づく臨床状態 (ITT 集団)

		ベースラインにおける NIAID-OS 4		ベースラインにおける NIAID-OS 5	
		本剤群 70例	プラセボ群 72例	本剤群 288例	プラセボ群 276例
無作為化後28日 時点での回復ま での期間	回復した患者数	67例	69例	262例	243例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	5.0 [4.0, 6.0]	4.0 [4.0, 6.0]	5.0 [5.0, 6.0]	6.0 [5.0, 6.0]
	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	0.88 [0.62, 1.23]		1.17 [0.98, 1.39]	
全死亡率	14日時点	0	0	1.0% (3例)	1.4% (4例)
	28日時点	0	0	1.7% (5例)	4.3% (12例)
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく 臨床状態の比例オッズ比 ^{*3} [95%CI]		0.58 [0.31, 1.10]		1.19 [0.88, 1.62]	
		ベースラインにおける NIAID-OS 6		ベースラインにおける NIAID-OS 7	
		本剤群 103例	プラセボ群 113例	本剤群 54例	プラセボ群 57例
無作為化後28日 時点での回復ま での期間	回復した患者数	82例	73例	22例	21例
	回復までの期間の中央値 [95%CI]	10.0 [9.0, 13.0]	18.0 [13.0, 21.0]	NE [25.0, NE]	NE [26.0, NE]
	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	1.51 [1.10, 2.08]		1.08 [0.59, 1.97]	
全死亡率	14日時点	1.0% (1例)	4.4% (5例)	7.4% (4例)	10.5% (6例)
	28日時点	6.8% (7例)	11.5% (13例)	22.2% (12例)	21.1% (12例)
無作為化後14日時点でのNIAID-OSに基づく 臨床状態の比例オッズ比 ^{*3} [95%CI]		2.25 [1.39, 3.64]		1.67 [0.82, 3.42]	

NE：評価不能、*1：ベースラインにおける実際のNIAID-OSに基づく結果、*2：重症度（中等症、重症）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、重症度別及びNIAID-OS別の結果はCox比例ハザードモデル、*3：重症度（中等症、重症）を共変量とした比例オッズモデル

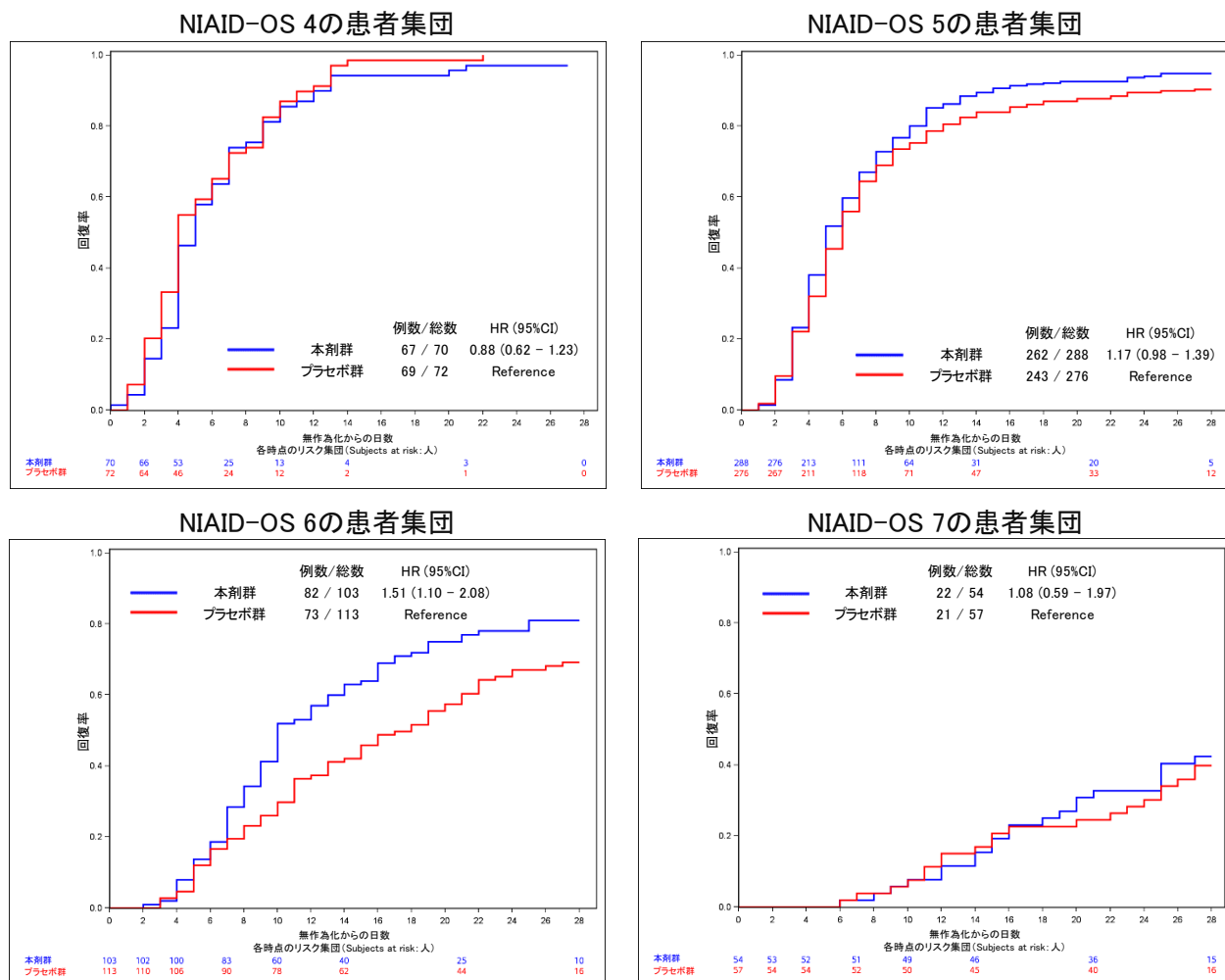


図 3 ベースラインにおける NIAID-OS 別の無作為化 28 日後時点での回復までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

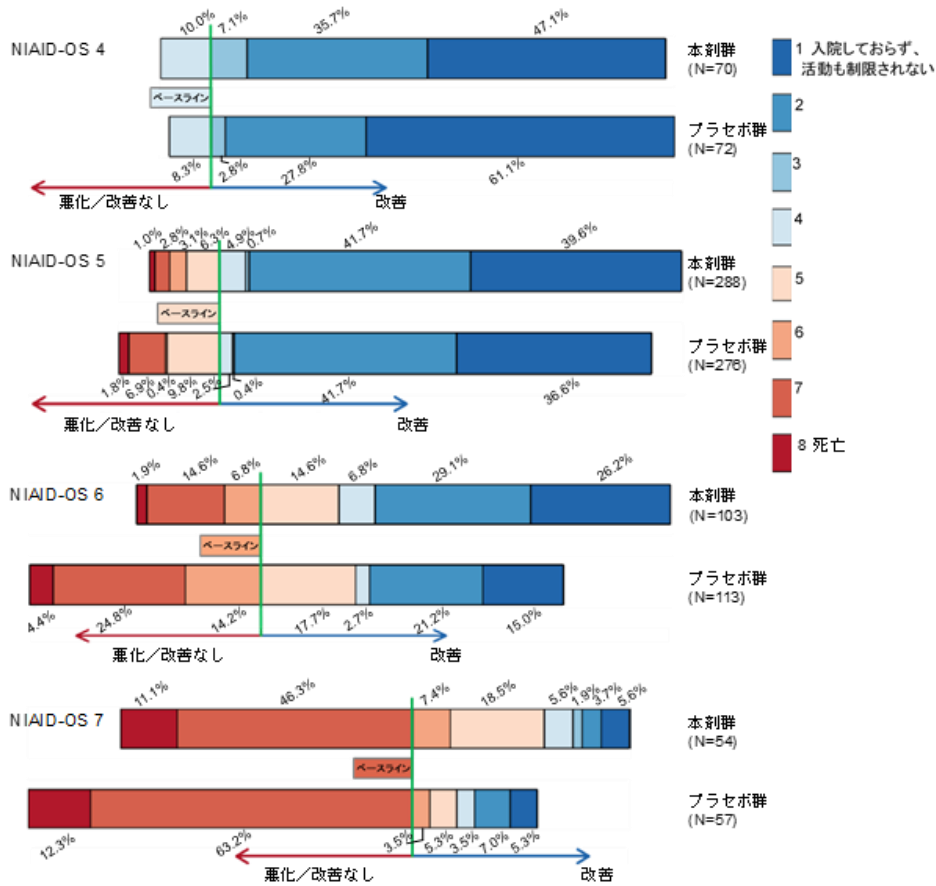


図4 ベースラインにおけるNIAID-OS別の無作為化後14日時点での臨床状態 (ITT集団)

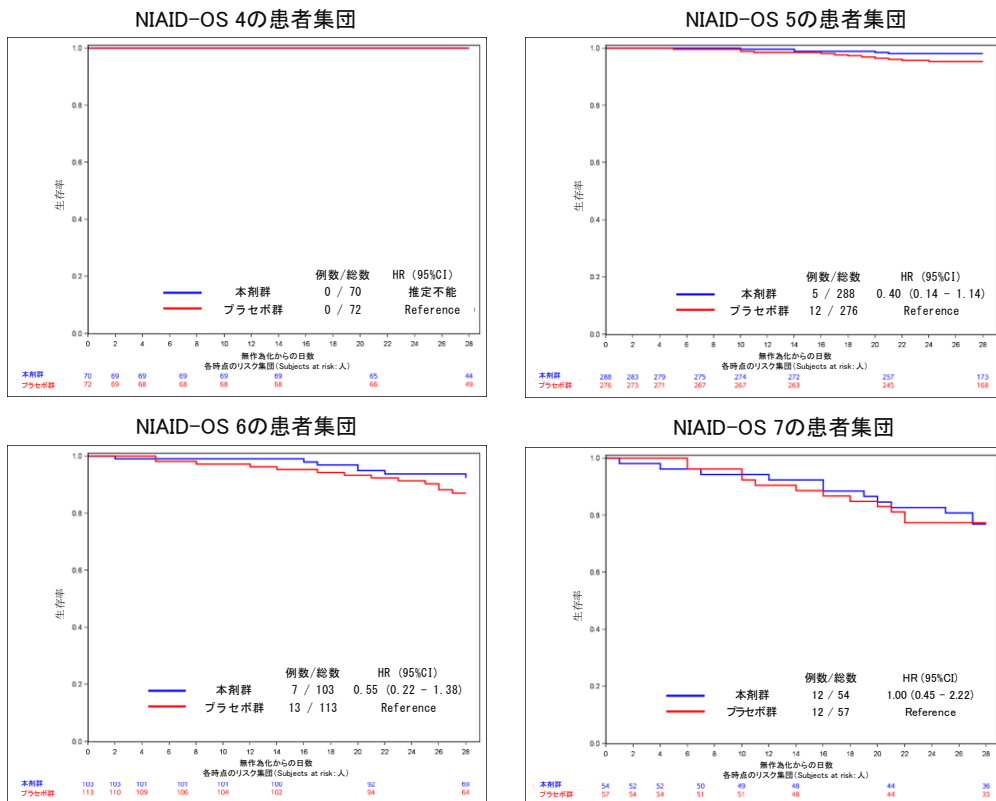
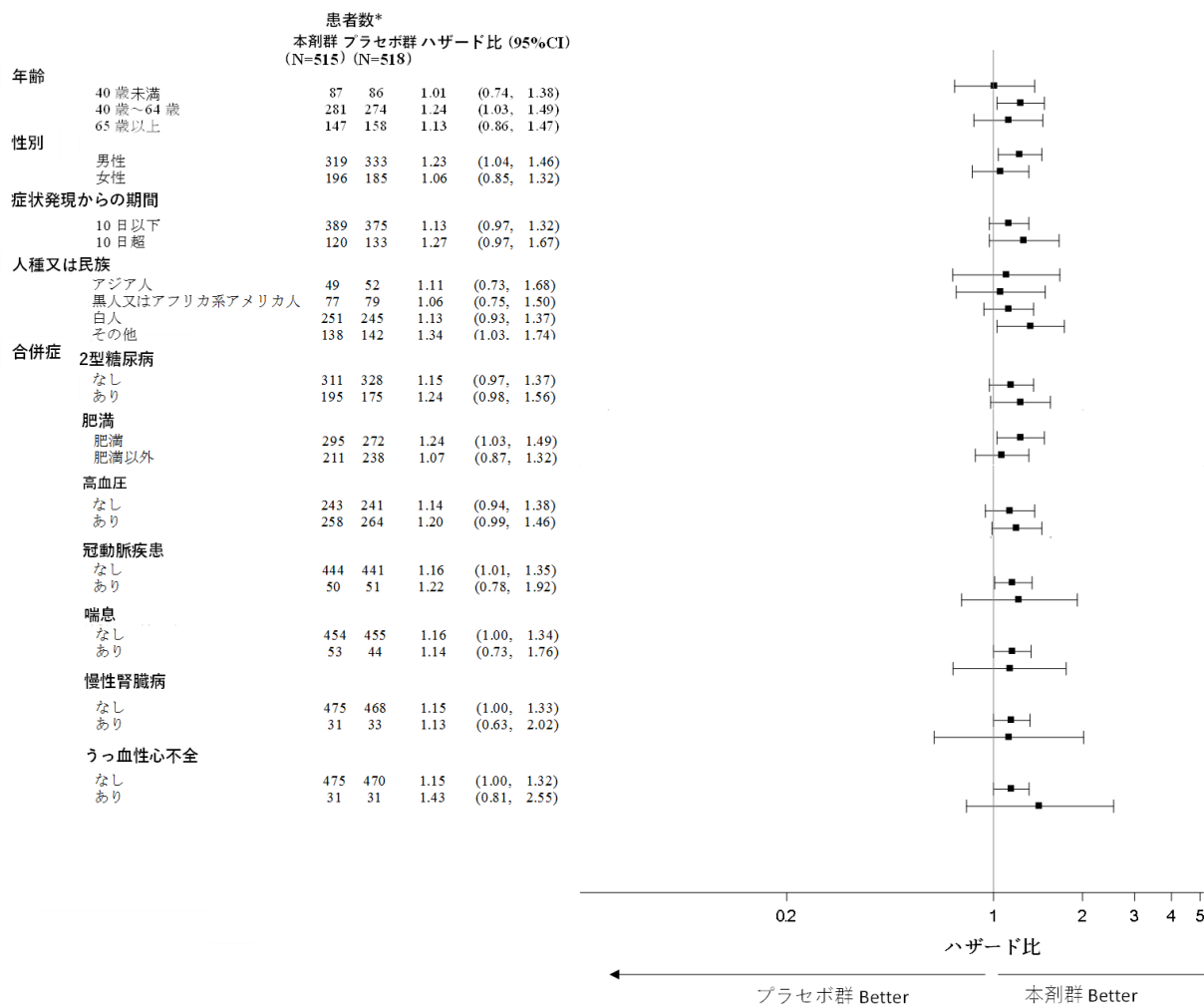


図5 ベースラインにおけるNIAID-OS別の無作為化28日後時点での死亡までの期間のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)

その他、ACTT-2試験におけるベースラインにおけるNIAID-OS以外の患者背景別の主要評価項目の検討結果は、図6のとおりであった。



*: ベースラインにおける各背景因子の情報が欠測であった患者は除外

図6 背景因子別の部分集団解析結果

機構は以下のように考える。

ACTT-2 試験において生じた層別割付の誤分類について、ITT の原則に基づき、主解析の変更ではなく、本来の重症度分類に従った感度解析による確認を行ったことは理解できる。また、当該感度解析結果において、主解析と同様の結果が認められており、主要評価項目についてプラセボ群と本剤群の間に統計的に有意な差が認められたと判断できる。当該主要評価項目の結果に加え、全死亡率や臨床症状の改善度などにおいても、本剤で有効な傾向が認められていることを踏まえると、本剤の有効性が示されたと判断することは可能と考える。しかしながら、NIAID-OS 4 の患者集団に関して、部分集団解析の結果であり、評価には限界があるものの、主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で良好な傾向は示されなかったことを踏まえると ACTT-2 試験成績から、当該患者集団に対する本剤の有効性が期待できるとは判断し難く、当該患者集団への投与は推奨しないとする申請者の判断は理解可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、ACTT-2 試験に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

ACTT-2 試験では、DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Event, version 2.1 に基づく Grade 3 又は 4 の事象及び以下の事象が有害事象として収集された。ACTT-2 試験における安全性の概要は表 12 のとおりであった。

- 治験薬との関連があると判断された Grade 2 以上の薬剤関連過敏症反応
- 試験期間中に報告された VTE 関連事象

表 12 ACTT-2 試験の安全性の概要

	本剤群 507例	プラセボ群 509例
全有害事象	210 (41.4)	242 (47.5)
死亡に至った有害事象	19 (3.7)	31 (6.1)
重篤な有害事象	77 (15.2)	103 (20.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	34 (6.7)	59 (11.6)
副作用	26 (5.1)	31 (6.1)

例数 (%)

重篤な有害事象について、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 0.5% 以上高い有害事象は急性呼吸不全²¹⁾及び肺塞栓症であった (表 7 参照)。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 5% 以上高い有害事象、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 0.5% 以上高い死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

既承認の効能・効果の承認審査において本剤投与時の重要な特定されたリスクとされた事象²²⁾ (帯状疱疹、重篤な感染症、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、肝機能障害及び VTE) の発現状況は表 13 のとおりであった。

²¹⁾ 重篤な呼吸不全の発現割合は本剤群と比較してプラセボ群で 0.5% 以上高かった。

²²⁾ 各事象の定義は次のとおり。帯状疱疹：帯状疱疹 (PT) 及び水痘帯状疱疹 (LLT)、重篤な感染症：感染症及び寄生虫症 (SOC) かつ重篤性を満たした事象、消化管穿孔：消化管の穿孔 (SMQ (狭域))、B 型肝炎ウイルスの再活性化：PT の無症候性ウイルス性肝炎、慢性 B 型肝炎、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、B 型肝炎、B 型肝炎抗原、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎コア抗原、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 DNA 測定、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 e 抗原、B 型肝炎 e 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、B 型肝炎ウイルス検査、B 型肝炎ウイルス検査陽性、A 型肝炎、輸血後肝炎、ウイルス性肝炎及び投薬中断後肝炎、間質性肺炎：間質性肺疾患 (PT)、好中球数減少：好中球数減少 (PT)、リンパ球数減少：リンパ球数減少 (PT)、ヘモグロビン値減少：ヘモグロビン減少 (PT)、肝機能障害：肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 (SMQ) 並びに急性肝不全 (PT)、慢性肝不全 (PT)、肝不全 (PT) 及び亜急性肝不全 (PT)、静脈血栓塞栓症：NIH の医学専門家のレビューにより判定。

表 13 ACTT-2 試験における本剤の重要な特定されたリスクとされた事象の発現状況^{*1}

		本剤群 (507 例)	プラセボ群 (509 例)
重篤な感染症 ^{*2}	全有害事象	11 (2.2%)	19 (3.7%)
	死亡に至った有害事象	2 (0.4%)	1 (0.2%)
	重篤な有害事象	11 (2.2%)	19 (3.7%)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (0.6%)	5 (1.0%)
好中球数減少	全有害事象	1 (0.2%)	0
	死亡に至った有害事象	0	0
	重篤な有害事象	0	0
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
リンパ球数減少	全有害事象	24 (4.7%)	35 (6.9%)
	死亡に至った有害事象	0	0
	重篤な有害事象	1 (0.2%)	0
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
ヘモグロビン値減少	全有害事象	30 (5.9%)	30 (5.9%)
	死亡に至った有害事象	0	0
	重篤な有害事象	0	1 (0.2%)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
肝機能障害	全有害事象	22 (4.3%)	37 (7.3%)
	死亡に至った有害事象	0	0
	重篤な有害事象	0	4 (0.8%)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (1.2%)	7 (1.4%)
VTE	全有害事象	21 (4.1%)	16 (3.1%)
	死亡に至った有害事象	0	1 (0.2%)
	重篤な有害事象	7 (1.4%)	4 (0.8%)
	治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (2.0%)	9 (1.8%)

例数 (%)

*1: 带状疱疹、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び間質性肺炎に関連する有害事象の発現は認められなかった。

*2: 感染症は本剤群 40 例 (7.9%)、プラセボ群 60 例 (11.8%) で認められ、5 例以上に認められた事象は、本剤群で肺炎 12 例、敗血症性ショック 7 例、尿路感染 6 例、プラセボ群で肺炎 21 例、敗血症 11 例、敗血症性ショック 10 例、細菌性肺炎 9 例、菌血症 5 例であった。

なお、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験では、リンパ球数が 200~500/mm³ 及びヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者は除外した一方、ACTT-2 試験では当該患者も投与対象とした。

ACTT-2 試験において、リンパ球数が 200~500/mm³ の患者は、本剤群 39 例、プラセボ群 33 例、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者は、本剤群 6 例、プラセボ群 8 例組み入れられた。ベースラインにおけるリンパ球数別の有害事象発現状況は表 14 のとおりであり、リンパ球数が 200~500/mm³ の患者集団において、本剤投与時に特段の問題となる傾向は認められなかった。また、ベースラインにおいてヘモグロビン値が 8 g/dL 未満であった本剤群の 6 例中 3 例で有害事象の発現（糸球体濾過率減少、貧血及び血中クレアチニン増加各 1 例）が認められたが、いずれも非重篤な事象であった。

表 14 ベースライン時のリンパ球数別の有害事象発現状況*

	リンパ球数 200~500/mm ³		リンパ球数が 500/mm ³ 以上	
	本剤群 (39 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤群 (460 例)	プラセボ群 (473 例)
全有害事象	21 (53.8)	25 (75.8)	186 (40.4)	214 (45.2)
死亡に至った有害事象	3 (7.7)	5 (15.2)	15 (3.3)	25 (5.3)
重篤な有害事象	9 (23.1)	12 (36.4)	67 (14.6)	90 (19.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (12.8)	7 (21.2)	28 (6.1)	50 (10.6)
感染症に関連する有害事象	7 (17.9)	7 (21.2)	33 (7.2)	50 (10.6)
感染症に関連する重篤な有害事象	3 (7.7)	3 (9.1)	8 (1.7)	15 (3.2)

例数 (%)、*: ベースライン時のリンパ球数値が欠損していた患者が本剤群で 8 例、プラセボ群で 1 例、ベースライン時のリンパ球数が 200/mm³ 未満の患者がプラセボ群で 2 例認められた。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2 感染拡大状況で実施された ACTT-2 試験においては、主に Grade 3 以上の事象が収集されており、重症度の低い事象の評価には限界があることに留意する必要があるが、得られた臨床試験成績からは新たに注意を必要とする事象は認められていないと考える。なお、ACTT-2 試験の重篤な有害事象において、プラセボ群と比較して本剤群で肺塞栓症の発現割合が高く、肺塞栓症を含む VTE は SARS-CoV-2 による感染症患者において注意を要する合併症の 1 つであること（一般社団法人日本血栓止血学会；新型コロナウイルス感染による血栓症発症リスク増大の警鐘²³⁾）を踏まえ、7.R.3.2 において VTE について検討する。

7.R.3.2 VTE について

申請者は、以下のように説明している。

既承認効能・効果に対する臨床試験成績等に基づき、本剤は VTE の発現リスクを有すると考えられることから、ACTT-2 試験では活動性の出血事象又はヘパリン誘発性血栓症の既往などの禁忌がない限り、すべての患者に VTE の予防を行うことを推奨した。なお、実施する VTE の予防については、試験実施地域における標準的な方法に従うものとし、具体的な方法は規定しなかった。

ACTT-2 試験における VTE 関連事象²²⁾の発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15 VTE 関連事象の発現状況

	本剤群 (507 例)	プラセボ群 (509 例)
全有害事象	21 (4.1%)	16 (3.1%)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.2%)
重篤な有害事象	7 (1.4%)	4 (0.8%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (2.0%)	9 (1.8%)
深部静脈血栓症	12 (2.4%)	10 (2.0%)
肺塞栓症	5 (1.0%)	2 (0.4%)
血栓症	2 (0.4%)	2 (0.4%)
脳血管発作	1 (0.2%)	1 (0.2%)
静脈塞栓症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
末梢動脈閉塞	1 (0.2%)	0
腋窩静脈血栓症	0	1 (0.2%)
腕頭静脈血栓症	0	1 (0.2%)

例数 (%)

VTE 関連で認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺塞栓症 (5 例)、深部静脈血栓症及び脳血管発作 (各 1 例)、プラセボ群で深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血管発作及び静脈血栓症 (各 1 例) であり、うち、本剤群の肺塞栓症の 4 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

VTE 関連で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で深部静脈血栓症 (6 例)、肺塞栓症 (2 例)、静脈塞栓症及び脳血管発作 (各 1 例)、プラセボ群で深部静脈血栓症 (6 例)、静脈塞栓症、腋窩静脈血栓症及び血栓症 (各 1 例) であり、うち、本剤群の肺塞栓症の 2 例、深部静脈血栓症の 1 例、またプラセボ群の深部静脈血栓症の 5 例、腋窩静脈血栓症及び血栓症の各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、血栓症のリスク因子有無別の VTE 関連事象の発現状況は表 16 のとおりであった。

²³⁾ 一般社団法人血栓止血学会：http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2020/05/20200513_2.pdf

表 16 血栓症リスク因子別の VTE 関連事象の発現状況

	リスク因子あり		リスク因子なし*	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
いずれかのリスク因子	21/428 (4.9)	16/416 (3.8)	0/79	0/93
肥満	11/293 (3.8)	10/271 (3.7)	10/214 (4.7)	6/238 (2.5)
年齢 (65 歳以上)	10/144 (6.9)	5/155 (3.2)	11/363 (3.0)	11/354 (3.1)
喫煙	2/18 (11.1)	3/29 (10.3)	19/489 (3.9)	13/480 (2.7)
長期の不動	0/11	0/13	21/496 (4.2)	16/496 (3.2)
VTE の既往歴	0/11	0/11	21/496 (4.2)	16/498 (3.2)
VTE の合併症	1/11 (9.1)	0/18	20/496 (4.0)	16/491 (3.3)
がんの合併症	1/19 (5.3)	0/17	20/488 (4.1)	16/492 (3.3)
冠動脈疾患	3/49 (6.1)	2/51 (3.9)	18/458 (3.9)	14/458 (3.1)
うっ血性心不全	5/31 (16.1)	1/30 (3.3)	16/476 (3.4)	15/479 (3.1)
慢性呼吸器疾患	4/39 (10.3)	1/30 (3.3)	17/468 (3.6)	15/479 (3.1)
II 型糖尿病	10/193 (5.2)	7/174 (4.0)	11/314 (3.5)	9/335 (2.7)
免疫不全	0/17	0/13	21/490 (4.3)	16/496 (3.2)

例数 (%)、*：年齢以外のリスク因子は、既往歴が YES を因子あり、その他を因子なしと取り扱った。

ACTT-2 試験では、実施された VTE 予防法の内容は収集されておらず、その詳細は不明であるが、VTE の予防目的に使用されたと考えられる ATC 分類で抗血栓薬 (B01A 抗血栓薬) に該当する併用薬剤を集計した結果、ACTT-2 試験では、ベースライン時又は試験期間中の予防目的を含む抗血栓薬の投与は本剤群の 495/507 例 (97.6%)、プラセボ群の 498/509 例 (97.8%) で実施されており²⁴⁾、主にヘパリン (低分子ヘパリンを含む) が使用されていた (表 17 参照)。なお、集計上の区別が困難であったため、集計した薬剤には予防目的及び治療目的のものが含まれる。

表 17 ベースライン時に投与されていた又は試験期間中に投与された抗血栓薬^{*1}

	本剤群 (507 例)	プラセボ群 (509 例)
抗血栓薬を投与された患者	495 (97.6)	498 (97.8)
組入れ前から抗血栓薬が投与されていた患者	398 (78.5)	413 (81.1)
エノキサパリン	314 (61.9)	325 (63.9)
アセチルサリチル酸	79 (15.6)	82 (16.1)
ヘパリン ^{*2}	32 (6.3)	48 (9.4)
Nadroparin	22 (4.3)	21 (4.1)
アピキサパン	12 (2.4)	14 (2.8)
クロピドグレル	11 (2.2)	12 (2.4)
組入れ後に有害事象の治療以外の目的で抗血栓薬が投与された患者	97 (19.1)	84 (16.5)
エノキサパリン	92 (18.1)	72 (14.1)
ヘパリン ^{*2}	9 (1.8)	20 (3.9)

例数 (%)、*1：個別薬剤はいずれかの群において 2% 以上の患者で使用された薬剤、*2：未分化ヘパリン及び低分子ヘパリン (薬剤名が記載されていない場合)

ACTT-2 試験では VTE の予防を推奨して実施し、本剤の安全性が確認されており、SARS-CoV-2 による感染症に対する本剤の投与に際しては、VTE 予防に用いる薬剤に対する禁忌に該当しない場合には、原則として VTE の予防を行う必要があると考えることから、その旨を、添付文書を用いて注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

VTE の予防を推奨して実施し、結果として大多数の患者において抗血栓薬が投与されていた ACTT-2 試験において、血栓症のリスク因子有無別の結果を含め、一貫してプラセボ群と比較して本剤群で VTE

²⁴⁾ 抗凝固薬が投与されたのは、本剤群で 492/507 例 (97.0%) プラセボ群で 496/509 例 (97.4%) であった。

関連事象の発現割合が高い傾向が認められ、かつ、本剤との因果関係が否定されていない重篤な VTE 関連事象の発現も認められていること、SARS-CoV-2 による感染症自体に VTE の発現リスクがあること（一般社団法人日本血栓止血学会；新型コロナウイルス感染による血栓症発症リスク増大の警鐘²²⁾）を踏まえると、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤投与時には VTE の発現に注意が必要である。したがって、添付文書において、SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の投与に際し、可能な限り VTE の予防を行うよう注意喚起するとともに、ACTT-2 試験における抗血栓薬の投与状況及び VTE 関連事象の発現状況について、適切に情報提供する必要がある。また、日本人の SARS-CoV-2 による感染症患者に本剤を投与した際の臨床試験成績は得られていないことも踏まえると、製造販売後も引き続き VTE の発現状況、VTE の予防を目的として使用された薬剤と VTE 発現との関係等について検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置づけ及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について、以下のように説明している。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第4.2版（2021年2月19日）では、薬物治療について、本邦で承認された薬剤として、レムデシビル及びデキサメタゾン（副腎皮質ステロイド剤）の記載はあるものの、治療選択肢は限られている。

SARS-CoV-2による感染症患者を対象としたACTT-2試験において、レムデシビルに本剤を上乗せ投与したときの有効性が確認され、忍容性は許容可能であったことから、本剤はSARS-CoV-2による感染症に対する新たな治療選択肢になると考える。ただし、ACTT-2試験では、ベースラインにおいてNIAID-OS 4（入院中であるが、酸素吸入は不要－治療の継続を必要とする（COVID-19感染症関連又はそれ以外））の患者でレムデシビルに対する本剤の上乗せ効果が確認できなかったこと（7.R.2参照）を踏まえると、当該患者に対する本剤の投与は推奨されないと考える。

効能・効果について、申請時には「SARS-CoV-2 による感染症」と設定していたが、上記の検討を踏まえ、投与対象を明確化するため、「酸素補充等を要する SARS-CoV-2 による感染症」と設定する。また、効能・効果に関連する注意において「酸素補充を要する、又は侵襲的人工呼吸管理もしくは体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する入院患者を対象に投与を行うこと」と注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の検討、並びに ACTT-2 試験では肺炎を有する患者が対象であったことを踏まえ、本剤は、NIAID-OS 5～7 に相当する酸素吸入を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する治療選択肢の一つとなり得る。したがって、本剤の効能・効果は「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）」と設定することが適切である。

また、SARS-CoV-2 による感染症の治療薬として本剤と同様に抗炎症作用を有するデキサメタゾンがあるが、本剤とデキサメタゾンの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、デキサメタゾンと比較した本剤との臨床的位置づけは明らかではない。副腎皮質ステロイド剤と比較した本剤の有効性及び安全性について、製造販売後の情報収集等により新たな知見が得られた場合には、医療現場への情報提供等、適切に対応する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 成人に対する用法・用量について

申請者は、成人に対する用法・用量について、以下のように説明している。

RA患者を対象とした臨床試験（JADN試験）において、本剤1～8 mg 1日1回の投与により用量依存的に血中IL-6濃度の低下が確認されたこと（EMBO Mol Med 2020; 12: e12697）、RAに対して4 mgを1日1回経口投与する用法・用量が承認されていたこと、SARS-CoV-2による感染症により入院した患者に対する本剤の投与に関する情報²⁵⁾を踏まえ、ACTT-2試験における本剤の用法・用量は、4 mgを1日1回経口投与、総投与期間は最長14日間と設定した。なお、退院した場合は投与を中止することとした。

ACTT-2試験においてレムデシビルとの併用により本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、成人に対する申請用法・用量をレムデシビルとの併用においてパキシチニブとして4 mgを1日1回経口投与とし、総投与期間は14日間又は退院日までのどちらか早い日までと設定した。

また申請者は、本邦において SARS-CoV-2 による感染症の治療薬とされているデキサメタゾンを含む副腎皮質ステロイド剤との併用について、以下のように説明している。

ACTT-2 試験では SARS-CoV-2 による感染症の治療を目的とした副腎皮質ステロイド剤の使用は禁止していたことから、当該薬剤と併用した有効性及び安全性について、十分な情報は得られていないものの、ACTT-2 試験において SARS-CoV-2 による感染症以外の治療を目的とした副腎皮質ステロイド剤は使用可能としており、本剤群 105 例、プラセボ群 118 例で副腎皮質ステロイド剤が併用されていた²⁶⁾。当該副腎皮質ステロイド剤併用有無別の安全性の概要は表 18 のとおりであり、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても副腎皮質ステロイド剤併用なしの患者集団と比較して、併用ありの患者集団で有害事象の発現割合が高く、副腎皮質ステロイド剤併用ありの患者集団において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が 5%以上高かった有害事象として糸球体濾過率減少が認められたが、当該事象は非重篤な事象であった。なお、現在、SARS-CoV-2 による感染症患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する KHAA 試験を実施中であり、当該試験では SARS-CoV-2 による感染症の治療を目的としたデキサメタゾン等の副腎皮質ステロイド剤の併用を許容していることから、当該試験において、副腎皮質ステロイド剤と併用した際の安全性等に関する情報が入手可能と考えられる。

²⁵⁾ 標準治療（リトナビルとロピナビルとの配合剤及びヒドロキシクロロキン）をコントロールとし、2020年3月16日から30日までに SARS-CoV-2 による感染症により入院した12例にリトナビルとロピナビルとの配合剤に加えて本剤4 mgを1日1回14日間投与したときの安全性等を検討した報告（J Infect 2020; 81: 318-56）

²⁶⁾ デキサメタゾンを併用した患者は本剤群41例、プラセボ群56例であった。

表 18 副腎皮質ステロイド剤の併用有無別の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	副腎皮質ステロイドの併用あり		副腎皮質ステロイドの併用なし	
	本剤群 (105例)	プラセボ群 (118例)	本剤群 (402例)	プラセボ群 (391例)
全有害事象	75 (71.4)	89 (75.4)	135 (33.6)	153 (39.1)
死亡に至った有害事象	11 (10.5)	20 (16.9)	8 (2.0)	11 (2.8)
重篤な有害事象	42 (40.0)	57 (48.3)	35 (8.7)	46 (11.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	14 (13.3)	27 (22.9)	20 (5.0)	32 (8.2)
主な有害事象*				
呼吸不全	17 (16.2)	23 (19.5)	7 (1.7)	16 (4.1)
リンパ球数減少	17 (16.2)	22 (18.6)	7 (1.7)	13 (3.3)
糸球体濾過率減少	16 (15.2)	10 (8.5)	33 (8.2)	32 (8.2)
貧血	14 (13.3)	18 (15.3)	11 (2.7)	15 (3.8)
高血糖	13 (12.4)	17 (14.4)	12 (3.0)	23 (5.9)
ヘモグロビン減少	13 (12.4)	14 (11.9)	17 (4.2)	16 (4.1)
血中ブドウ糖増加	12 (11.4)	14 (11.9)	10 (2.5)	13 (3.3)
リンパ球減少症	9 (8.6)	12 (10.2)	2 (0.5)	12 (3.1)
急性呼吸不全	9 (8.6)	9 (7.6)	7 (1.7)	6 (1.5)
呼吸窮迫	9 (8.6)	8 (6.8)	4 (1.0)	7 (1.8)
急性腎障害	7 (6.7)	18 (15.3)	13 (3.2)	18 (4.6)
深部静脈血栓症	7 (6.7)	5 (4.2)	5 (1.2)	5 (1.3)
肺炎	6 (5.7)	15 (12.7)	6 (1.5)	6 (1.5)
敗血症性ショック	6 (5.7)	8 (6.8)	1 (0.2)	2 (0.5)
低血圧	2 (1.9)	11 (9.3)	7 (1.7)	7 (1.8)
敗血症	2 (1.9)	6 (5.1)	2 (0.5)	5 (1.3)
多臓器機能不全症候群	1 (1.0)	6 (5.1)	1 (0.2)	1 (0.3)
腎不全	0	6 (5.1)	0	0

例数 (%)、*：いずれかの群で発現割合が5%以上の事象

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の有効性及び安全性がレムデシビル併用下において確認されていることから、成人に対する本剤の通常用法・用量をレムデシビルとの併用において 4 mg を 1 日 1 回経口投与とし、総投与期間を最長 14 日間と設定することは適切である。したがって、成人の用法・用量については、以下のように記載整備し、設定することが適切である。また、デキサメタゾンを含む副腎皮質ステロイド剤との併用について、ACTT-2 試験では SARS-CoV-2 による感染症の治療を目的とした副腎皮質ステロイド剤の使用は禁止されていたこと、併用薬の使用量、使用期間等の情報が収集されていないこと等から、ACTT-2 試験において得られた副腎皮質ステロイド剤併用時の安全性情報に基づき、SARS-CoV-2 による感染症の治療を目的とした副腎皮質ステロイド剤併用時の安全性を評価することには限界があり、デキサメタゾンを含む副腎皮質ステロイド剤併用時の本剤の有効性及び安全性については明らかではない。したがって、ACTT-2 試験において、本剤と SARS-CoV-2 による感染症の治療を目的とした副腎皮質ステロイド剤との併用による有効性及び安全性は明らかにされていない旨を医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後には、現在実施中の KHAA 試験等より、当該薬剤と併用した際の本剤の有効性及び安全性について情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場への情報提供等、適切に対応する必要がある。

<用法・用量>

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。

7.R.5.2 腎機能障害を有する患者に対する用量調節について

申請者は、腎機能障害を有する患者において本剤の投与量を調節する必要性について、以下のように説明している。

腎機能障害の重症化に伴い、本剤投与時の曝露量（AUC）が増加する傾向が認められており（オルミエント錠審査報告書〔初回承認時〕参照）、中等度の腎機能障害（eGFR：30～60 mL/min/1.73m²）を有する RA 患者に対する 1 回投与量は 2 mg とされていることを踏まえ、ACTT-2 試験においても中等度の腎機能障害（eGFR：30～60 mL/min/1.73m²）を有する患者に対する 1 回投与量は 2 mg とした。

ACTT-2 試験におけるベースライン時の eGFR 別の無作為化後 28 日時点の回復までの期間及び安全性の概要は表 19 及び表 20 のとおりであった。

表 19 ベースライン時の eGFR 別*の無作為化後 28 日時点の回復までの期間（ITT 集団）

	30 ≤ eGFR < 60		60 ≤ eGFR < 90		90 ≤ eGFR	
	本剤群 (57例)	プラセボ群 (58例)	本剤群 (149例)	プラセボ群 (147例)	本剤群 (298例)	プラセボ群 (303例)
回復した患者数 (%)	37例 (64.9)	37例 (63.8)	126例 (84.6)	110例 (74.8)	268例 (89.9)	259例 (85.5)
回復までの期間の中央値 [95%CI]	12.0 [8.0, 25.0]	15.0 [7.0, 25.0]	8.0 [6.0, 9.0]	10.0 [8.0, 13.0]	6.0 [6.0, 7.0]	7.0 [6.0, 8.0]

*：ベースライン時の eGFR 値が欠損していた患者が本剤群で 11 例、プラセボ群で 9 例、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者がプラセボ群で 1 例認められた。

表 20 ベースライン時の eGFR 別*の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	30 ≤ eGFR < 60		60 ≤ eGFR < 90		90 ≤ eGFR	
	本剤群 (56例)	プラセボ群 (58例)	本剤群 (149例)	プラセボ群 (147例)	本剤群 (298例)	プラセボ群 (303例)
全有害事象	34 (60.7)	37 (63.8)	65 (43.6)	76 (51.7)	109 (36.6)	128 (42.2)
死亡に至った有害事象	5 (8.9)	12 (20.7)	7 (4.7)	10 (6.8)	6 (2.0)	9 (3.0)
重篤な有害事象	18 (32.1)	22 (37.9)	26 (17.4)	36 (24.5)	32 (10.7)	45 (14.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (17.9)	12 (20.7)	13 (8.7)	26 (17.7)	10 (3.4)	21 (6.9)

例数 (%)、*：ベースライン時の eGFR 値が欠損していた患者が本剤群で 4 例、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者がプラセボ群で 1 例認められた。

重度の腎機能障害（eGFR：15～30 mL/min/1.73m²）を有する患者への投与は、既承認の効能又は効果では禁忌であり、ACTT-2 試験においても当該患者は除外したものの、SARS-CoV-2 による感染症の疾患の重篤性、本剤の投与が短期間（最長 14 日間）であること等を考慮すると、本剤のベネフィットがリスクを上回る可能性があると考えられ、下記の検討を踏まえると、当該患者集団に対する適切な用法・用量は 2 mg の 48 時間ごと投与であると考えられる。

- 腎機能障害患者を対象とした臨床試験（JADL 試験）において、重度の腎機能障害（eGFR：15～30 mL/min/1.73m²）を有する被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して本薬の曝露量（AUC_{0-∞}）に約 4 倍の増加が認められたが、C_{max} への影響は小さい（1.4 倍）ことが示された（オルミエント錠審査報告書〔初回申請時〕参照）。
- 腎機能障害患者を対象とした臨床試験（JADL 試験）を含む 5 つの第 I 相試験及び第 II 相試験のデータを用いた PPK 解析の結果、腎機能が正常な被験者に 4 mg を 1 日 1 回、重度の腎機能障害を有する被験者に 2 mg を 48 時間ごとに投与したときに予測される血中濃度推移は図 7 のとおりであった。

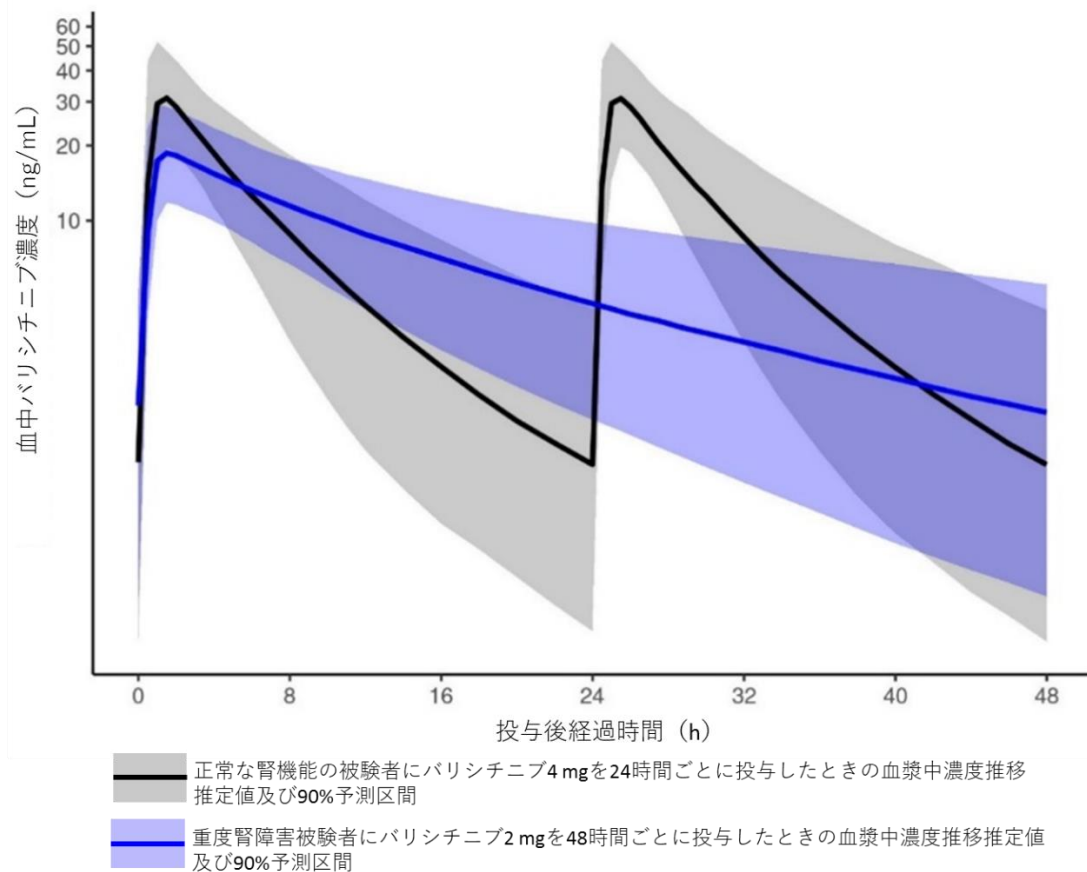


図7 腎機能別の本剤投与後の予測平均血中濃度推移 (90%予測区間)

機構は、以下のように考える。

中等度の腎機能障害 (eGFR : 30~60 mL/min/1.73m²) を有する患者について、1回投与量を2 mg とすることは適切と考える。一方、重度の腎機能障害 (eGFR : 15~30 mL/min/1.73m²) を有する患者への投与は、既承認の効能・効果の対象である RA 及び AD 患者では禁忌とされ、SARS-CoV-2 による感染症患者も含め、当該患者への投与経験は限られている。しかしながら、本剤の投与対象となる SARS-CoV-2 による感染症患者における重篤性及び SARS-CoV-2 感染症に対する本剤の投与期間 (最長 14 日間) に加え、本剤の薬物動態に関する申請者の考察等を踏まえると、当該患者に対する本剤の投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には許容でき、用法・用量の目安として 2 mg を 48 時間ごと投与と設定することは可能と判断した。ただし、投与に際しては、患者の状態を十分に観察するなど慎重に行う必要がある。また、製造販売後には、重度の腎障害患者に本剤を投与した際の安全性等に関する情報を積極的に収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.5.3 錠剤での経口投与ができない患者に対する投与について

申請者は、錠剤での経口投与ができない SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

本剤を懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与する場合を想定し、懸濁時の安定性、並びに G 及び NG/OG 管を用いた通過性及び適合性の検討²⁷⁾を行い、主に以下の結果を得ている。

²⁷⁾ 世界各国で承認されている製剤は 1 mg 錠 (本邦未承認)、2 mg 錠、4 mg 錠である。懸濁時の安定性及び G 及び NG/OG 管を用いた検討については、最小含量の 1 mg 錠と 4 mg 錠と比較して原薬量に対する賦形剤の割合が高い 2 mg 錠が用いられた。

- 本剤 1 mg 錠×1 錠又は本剤 2 mg 錠×3 錠を 10 mL の水に懸濁し、懸濁直後と成り行き温度で 4 時間保存した後の本剤の回収率（容器を 10 mL の水で洗浄した液を含む）は、本剤 1 mg 錠×1 錠でいずれも 99.7%、本剤 2 mg 錠×3 錠でいずれも 97.4%であった。また、2 mg 錠×1 錠を粉碎後、水 10 mL に懸濁させ、成り行き温度で保存したとき、48 時間まで含量規格の判定基準を満たした。
- 本剤のシリコン製、ポリウレタン製又は PVC 製の管との適合性（吸着性）に問題は認められず、ポリウレタン製の管径 10 Fr の NG/OG 管並びにポリウレタン製及びシリコン製の管径 12 Fr の G 管を用いた検討において本剤 2 mg 錠×3 錠の通過性が、PVC 製の管径 16 Fr の NG/OG 管を用いた検討において本剤 2 mg×2 錠の通過性が確認された。なお、シリコン製又はポリウレタン製の管径 8 Fr の NG/OG 管を用いた検討において、本剤 2 mg×2 錠で閉塞が認められた。

本剤を懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与したときの PK は検討していないものの、本剤の絶対的バイオアベイラビリティは 78.9%であったこと（オルミエント審査報告書〔初回申請時〕参照）、溶出試験において pH 1.2 の溶媒で 5 分後にほぼ溶出し、pH 4.5 及び 6.8 の溶媒では 15 分後に 85%以上溶出していたことを考慮すると、本剤を懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与した場合であっても、本剤の吸収挙動に大きな変化はないと考えられる。

ACTT-2 試験では錠剤での経口投与ができない患者に対して、本剤又はプラセボを懸濁し、経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与することが可能と設定し、治験実施施設には、懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介した投与を行うための調製時の注意（生殖発生毒性等を踏まえた粉碎時の意図しない曝露に関すること）及び調製方法を示した資料を提供した。本剤又はプラセボの投与形態又は投与経路に関する情報は収集していないものの、少なくとも NIAID-OS 7 に相当する侵襲的人工呼吸又は ECMO の使用が必要な患者において、経口投与は困難であり、本剤又はプラセボは懸濁して経鼻胃管チューブを介して投与されたと想定される。治験薬投与の失敗をプロトコル逸脱として集計しており、投与チューブが理由となったプロトコル逸脱の報告は腹臥位時の経鼻胃管チューブを避けるための投与時間の変更 1 件のみであった。したがって、錠剤での経口投与ができない患者において、本剤を懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与することによる問題、並びに有効性及び安全性への影響は少ないと考えられ、製造販売後においても ACTT-2 試験と同じ対応とすることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2 による感染拡大下、治療薬の迅速な開発が求められる中で実施された ACTT-2 試験において、得られている製剤特性等の情報に基づき、錠剤での経口投与ができない患者に対して代替方法により投与可能な計画としたことには、一定の理解ができる。ただし、本剤の経口投与時と懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与したときの PK を比較した結果は得られていないこと等を踏まえると、ACTT-2 試験において、経鼻胃管チューブを介して投与することによる問題の有無、並びに投与形態又は投与経路の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響の検討ができるよう、少なくとも投与形態及び投与経路に関する情報を取得しておくことが望ましかったと考える。しかしながら、ACTT-2 試験における本剤の投与対象を踏まえると錠剤での経口投与が困難な患者が少なからず含まれていたと考えられること、ACTT-2 試験における投与方法の設定、並びに得られた有効性及び安全性の結果を勘案すると（7.R.4 参照）、製造販売後においても、錠剤での経口投与ができない場合の代替投与方法として、懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与することは許容可能と判断した。また、ACTT-2 試

験と同様に、懸濁液を調製する医療従事者が粉碎時に意図しない本剤の曝露を避けるための注意喚起を含め、懸濁して経口投与又は経鼻胃管チューブを介して投与するために必要な情報については資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。加えて、製造販売後には投与形態及び投与経路が本剤の安全性等に及ぼす影響に関する検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.5.4 小児患者に対する投与について

小児のSARS-CoV-2による感染症患者に本剤を投与した際の臨床成績は得られていないが、申請者は、当該小児患者に対する本剤の投与及び用法・用量について、以下のように説明している。

以下の点から、本剤の投与対象に小児患者を含めることは可能と考え²⁸⁾、小児に対する用法・用量として、米国におけるEmergency Use Authorizationの内容にあわせて、9歳以上の小児では4 mgを1日1回経口投与、2歳以上9歳未満の小児では2 mgを1日1回経口投与と設定した。ただし、小児のSARS-CoV-2による感染症患者に特異的な症状として小児多臓器炎症症候群及びMIS-Cが報告されているが、そのメカニズムや病態には不明な点が多く、当該症状は本剤の治療対象にはならないと考える。なお、現在、SARS-CoV-2による感染症の小児患者を対象とした臨床試験の実施を計画している。

- 成人に比較して小児ではSARS-CoV-2による感染症の発症率及び重症化率は低い傾向があり、また、小児では消化器症状の出現が多いとの報告もあるが、成人同様に重症呼吸器症状を呈するSARS-CoV-2による感染症患児において急性呼吸窮迫症候群を呈していたことが報告されており（Nature 2021; 590: 140-5、Pediatrics 2020; 146: e2020009399、Asian Pac J Allergy Immunol 2020; 38: 170-7）、小児と成人でSARS-CoV-2による感染に伴う重症呼吸器症状の病態生理に大きな違いはないと考えられる。
- 成人と小児で比較可能な本剤投与時の治療反応性及びサイトカインプロファイルの変化に関する試験成績は得られていないが、小児I型インターフェロン関連自己炎症性疾患を対象とした臨床試験において、本剤の投与後に臨床症状の改善及び炎症性サイトカイン（IL-6等）の血中濃度の低下が認められている（J Clin Invest 2018; 128: 3041-52）。
- 小児を対象とした本剤の臨床試験²⁹⁾において、成人と比較して、小児で新たに注意を要する事象は認められていない。
- 6歳以上18歳未満のJIA患者を対象としたJAHV試験³⁰⁾において、
投与したときの血漿中本薬濃度推移は、
であった（図8）。

²⁸⁾ 申請者は、
との意見が得られたことを合わせて説明している。

²⁹⁾ 小児を対象とした本剤の臨床試験成績として、20年 月 日時点で得られている小児JIA患者を対象としたJAHV試験、小児AD患者を対象としたJAIP試験及びI型インターフェロン関連自己炎症性疾患患者を対象としたJAGA試験の安全性データが提示された。

³⁰⁾ JAHV試験は、
において、
に
経口投与することとされた。20年 月 日時点で小児JIA患者 例（
）が組み入れられ、薬物動態データが得られた。

³¹⁾
（オルミエント審査報告書〔初回承認時〕参照）
。



図8 [redacted] を経口投与したときの血漿中本薬濃度推移

- [redacted] 歳以上 18 歳未満の AD 患者を対象とした JAIP 試験³²⁾において、[redacted] [redacted] 投与したときの血漿中本薬濃度推移は、[redacted] [redacted] であった (図 9)。

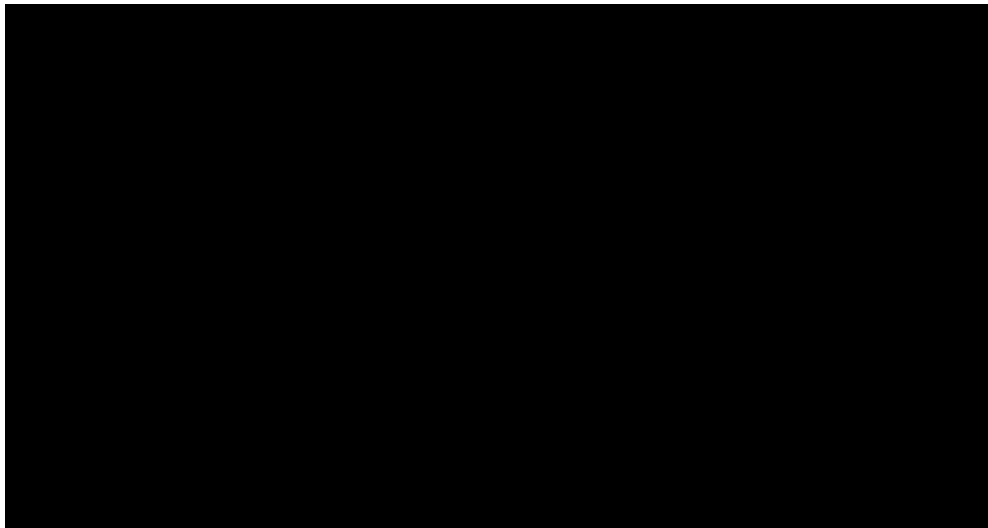


図9 [redacted] を経口投与したときの血漿中本薬濃度推移

- I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患患者を対象とした JAGA 試験³⁴⁾において得られた PK データ ([redacted]) を用いた [redacted] 解析において、[redacted] [redacted] であり、[redacted] [redacted] を投与したときの PK パラメータの推定値は表 21 のとおりであった。

³²⁾ JAIP 試験は、[redacted] で構成され、[redacted] [redacted] において、[redacted] [redacted] 経口投与することとされた。20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で小児 AD 患者 [redacted] 例 ([redacted] [redacted]) が組み入れられ、薬物動態データが得られた。

³³⁾ [redacted] (オルミエント審査報告書 [効能追加時] 参照) [redacted] [redacted]

³⁴⁾ JAGA 試験では、被験者の [redacted] で投与された。

表 21 I型インターフェロン関連自己炎症性疾患患者に本剤を投与した時の薬物動態パラメータ

対象集団	用法・用量	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{0-24,ss} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)	t _{1/2} (h)
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

幾何平均値 (CV%)

機構は、申請者の説明について一定の理解はするものの、以下の点等を踏まえると、現時点において SARS-CoV-2 による感染症の日本人小児患者に対する本剤の臨床的有用性を評価すること及び小児患者に対する用法・用量を設定することは困難であり、今後実施予定の小児患者を対象とする臨床試験成績を踏まえ改めて検討することが適切と考える。

- SARS-CoV-2 による感染症の小児患者に本剤を投与した臨床試験成績は得られていない。
- 小児において本剤とレムデシビルを併用した際の安全性情報は得られていない。
- SARS-CoV-2 による感染症以外においても、本剤の小児に対する有効性及び安全性は確認されておらず、これまでに得られている他疾患での臨床試験成績に基づき、SARS-CoV-2 による感染症の小児患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することには限界がある。
- SARS-CoV-2 による感染症の日本人患者に対しては成人においても本剤を投与した臨床試験成績は得られていない (7.R.1 参照)。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における安全性等を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査 (目標例数：■例、観察期間：1カ月) の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

SARS-CoV-2による肺炎の日本人患者に本剤を投与した際の臨床成績は得られていないことから、申請者が計画しているように、製造販売後には使用成績調査により使用実態下における本剤の安全性等を確認することが必要である。また、7.R.5における検討を踏まえ、腎機能障害患者に対する投与時及び錠剤のまま経口投与できない患者に対する代替投与方法での投与時の安全性等についても製造販売後にさらに情報収集する必要がある。

安全対策について、SARS-CoV-2による肺炎患者に対する本剤の投与に際しては、可能な限りVTE予防を行うよう周知する必要がある。また、本剤の適正使用が推進されるよう、本剤の安全性情報及び代替投与方法を行う場合に必要の情報を含めた医療関係者向け資料を作成し情報提供を行う必要がある。

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

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

8.1 適合性調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、酸素吸入を要するSARS-CoV-2による肺炎患者に対するレムデシビル併用下における本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、酸素吸入を要する状態のSARS-CoV-2による肺炎患者に対する治療選択肢を提供するものであり、一定の臨床的意義はあると考える。製造販売後の調査等において、日本人のSARS-CoV-2による肺炎患者における使用実態下での安全性等について、検討する必要があると考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年4月12日

申請品目

[販売名] オルミエント錠 2 mg、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2年12月25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 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性及び安全性に関する機構の判断は支持された。

1.2 臨床的位置づけ及び効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果に関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 本剤の投与対象が入院管理下の患者であることを明確にした方がよい。

機構は、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]

SARS-CoV-2による肺炎(ただし、酸素吸入を要する患者に限る)

<効能又は効果に関連する注意>

酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺(ECMO)導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、小児に対する投与について、専門委員より以下の意見が出された。

- 米国 Emergency Use Authorization の対象患者等を踏まえると、SARS-CoV-2 による肺炎の小児患者に対して本剤が治療選択肢となる可能性はあると考える。
- SARS-CoV-2 による肺炎の小児患者を本剤の投与対象に含めるにはデータが不足しており、計画中の小児患者を対象とした臨床試験結果を踏まえて、小児患者に対する投与について判断することが適切と考える。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、用法及び用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、7.R.5.4 のとおり、SARS-CoV-2 による肺炎の小児患者に対する本剤の臨床的有用性等は、当該患者を対象とした臨床試験成績を踏まえて判断することが適切と考える。

[用法及び用量]

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。

1.4 製造販売後の検討事項及び安全対策について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持され、加えて、以下の意見が出された。

- 日本人患者に本剤を投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後の調査等では、安全性に加えて有効性についても検討することが望ましい。

機構は、SARS-CoV-2 による肺炎患者に対する本剤の投与に際して、可能な限り VTE 予防を行うよう周知するとともに、本剤の適正使用が推進されるよう、本剤の安全性情報及び代替投与方法を行う場合に必要の情報を含めた資料を作成し情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

機構は、以上の議論を踏まえ、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 22 に示す安全性検討事項を設定すること、表 23 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 22 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、ニューモシスティス肺炎、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 23 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"> ・ <u>市販直後調査（SARS-CoV-2による肺炎）</u> ・ 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） ・ <u>一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎）</u> ・ 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） ・ 製造販売後臨床試験（JADY 試験）（関節リウマチ） ・ 製造販売後臨床試験（JAHN 試験）（アトピー性皮膚炎） ・ 製造販売後臨床試験（JAIN 試験）（アトピー性皮膚炎） 	<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"> ・ 医療従事者向け資料の作成と配布（適正使用ガイド） ・ 患者向け資料の作成と配布（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） ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎） ・ <u>市販直後調査による情報提供（SARS-CoV-2による肺炎）</u>

(下線部：今回追加)

申請者は以下のとおり説明した。

表 24 のとおり、SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象に、観察期間を最長 4 週間、予定症例数を安全性解析対象として 250 例とする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。

表 24 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価
調査方法	連続登録方式
対象患者	酸素吸入を要する SARS-CoV-2 による肺炎患者
観察期間	最長 4 週間（投与開始 4 週後までに退院した場合は退院まで）
予定症例数	250 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性検討事項：VTE ・ 患者背景 ・ 既往歴・合併症 ・ 本剤の投与状況（投与経路、投与形態等） ・ 併用薬／療法 ・ 有害事象及び臨床検査結果 ・ 有効性指標（回復までの期間、NIAID-OS）

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. 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

2.1 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、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1.1において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

自ら治験を実施する者

- ・総括報告書の作成に関し、主要評価項目に係る判定方法の変更及びその結果を適切に記載していなかった

2.2 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。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和7年7月2日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

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 による感染症肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

（申請時より下線部追加、取消線部削除、令和2年12月25日付けで二重下線部追加）

[用法・用量]

＜関節リウマチ、アトピー性皮膚炎＞

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

＜SARS-CoV-2 による感染症肺炎＞

通常、成人及び9歳以上の小児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4mgを1日1回経口投与する。

~~通常、2歳以上9歳未満の小児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2mgを1日1回経口投与する。なお、総投与期間は14日間又は退院日までのどちらか早い日までとする。~~

(申請時より下線部追加、取消線部削除、令和2年12月25日付けで二重下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAK1	AP2-associated protein kinase	AP2 関連プロテインキナーゼ 1
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
ACTT-2	I4V-MC-K001	—
AD	Atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BIKE	BMP2-inducible kinase	—
C _{max}	Maximum observed plasma drug concentration	最高血漿中濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GAK	Cyclin G-associated kinase	サイクリン G 関連キナーゼ
G 管	—	胃瘻
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent to treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
KHAA	I4V-MC-KHAA	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children	—
NAK	Nunb-associated kinase	—
NG/OG 管	—	経鼻/経口胃管
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Disease	国立アレルギー・感染症研究所
NIAID-OS	National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PVC	—	ポリ塩化ビニル
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
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
STK16	Serine/threonine kinase 16	セリン/トレオニンキナーゼ 16
SpO ₂	Saturation pulse oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

略語	英語	日本語
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
オルミエント審査報告書（初回申請時）	—	平成 29 年 5 月 19 日付け「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書
オルミエント審査報告書（効能追加時）	—	令和 2 年 11 月 25 日付「オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」審査報告書
ジセレカ審査報告書	—	令和 2 年 8 月 26 日付け「ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg」審査報告書
スマイラフ審査報告書	—	平成 31 年 5 月 31 日付け「スマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg」審査報告書
ゼルヤンツ審査報告書	—	平成 25 年 2 月 28 日付け「ゼルヤンツ錠 5 mg」審査報告書
リンヴォック審査報告書	—	令和元年 11 月 14 日付け「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書
ペフィシチニブ	Peficitinib hydrobromide	ペフィシチニブ臭化水素酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg
本薬	—	バリシチニブ