

バリシチニブ Web 資料

表 1：臨床試験における有効性評価項目の定義

項目	定義
EASI スコア *a	<p>身体の4部位(頭頸部、体幹、上肢、下肢)ごとに、皮疹の4要素(紅斑、浸潤/丘疹、搔 破痕、苔癬化)の重症度(なし=0、軽度=1、中等度=2、重度=3)を合計し、湿疹面積スコア(0%=0、1~9%=1、10~29%=2、30~49%=3、50~69%=4、70~89%=5、90~100%=6)を乗じたものに、身体部位係数(頭頸部=0.1、体幹=0.3、上肢=0.2、下肢=0.4)を乗じ、合計したスコア</p> <p>0: 症状なし、0.1~1.0: ほぼ寛解、1.1~7.0: 軽症、7.1~21.0: 中等症、21.1~50.0: 重症 50.1~72.0: 最重症</p>
IGA スコア	<p>医師による皮疹に関する5段階の全般的評価スコア</p> <p>0=病変なし(AD による炎症の徴候なし。炎症後色素沈着過剰症、低色素沈着の可能性あり。)</p> <p>1=病変はほとんどなし(知覚できる紅斑や硬化/丘疹形成がほとんどなく、苔癬化も最小。浸出液/痂皮形成なし)</p> <p>2=軽度(軽度だがはっきりとした、ピンク色の紅斑、硬化/丘疹形成、苔癬化が認められる。浸出液/痂皮形成なし)</p> <p>3=中度(明確に知覚できる、暗赤色の紅斑、硬化/丘疹形成、苔癬化が認められる。浸出液/痂皮形成の可能性あり)</p> <p>4=重度(著しい、深紅/鮮赤色の紅斑、硬化/丘疹形成、苔癬化が認められる。病変は広範囲。浸出液/痂皮形成の可能性あり)</p>
EASI-75 達成率	EASI スコアがベースラインから75%以上減少した対象者の割合
IGA(0/1)達成率	IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 点以上減少した対象者の割合

*a：身体各部位・皮疹の種類別の重症度、湿疹面積を入力すると合計。スコアを自動計算できるツールが作成されている。

Web 資料表 2 : BREEZE-AD4 試験 : 16 週時における IGA(0/1)達成率及び EASI-75 達成率

	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
IGA(0/1)達成率	12.9 (12/93)	15.1 (28/185)	21.7 (20/92)	9.7 (9/93)
プラセボ群との差 [95%CI]	3.2[-6.2, 12.7]	5.5 [-3.4, 12.9]	12.1 [1.5, 22.5]	
EASI-75 達成率	22.6 (21/93)	27.6 (51/185)	31.5 (29/92)	17.2 (16/93)
プラセボ群との差 [95%CI]・調整 P 群 値	5.4 [-6.2, 16.8] —	10.4 [-0.4, 19.7] 0.078	14.3[1.9, 26.2] 0.032	

95%CI : 95%信頼区間、IGA(0/1)達成率、EASI-75 達成率については、表1参照

Web 資料表 3 : BREEZE-AD7 試験 16 週時における GA(0/1)達成率及び EASI-75 達成率

	2 mg 群	4 mg 群	プラセボ群
IGA(0/1)達成率	23.9 (26/109)	30.6 (34/111)	14.7 (16/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値	9.2 [-1.4, 19.5] 0.083	16.0 [4.9, 26.6] 0.005	
EASI-75 達成率	43.1 (47/109)	47.7 (53/111)	22.9 (25/109)
プラセボ群との差 [95%CI] 調整 p 値	20.2 [7.7, 31.8] —	24.8 [12.2, 36.3] 0.005	

95%CI : 95%信頼区間、IGA(0/1)達成率、EASI-75 達成率については、表1参照

Web 資料表 4 :

バリシチニブ試験における有害事象：AD と RA の比較

有害事象	有害事象(年率%*)		オッズ比	p値
	AD患者	RA患者		
全有害事象(AE)	67.6	32.9	4.26	<0.0001
重篤なAE	6.0	8.2	0.69	<0.0001
中止に至ったAE	4.1	5.0	0.79	0.033
副作用	26.5	19.1	1.52	<0.0001
死亡	0.04	0.43	0.10	0.004
感染症	51.0	23.8	3.34	<0.0001
重篤な感染症	2.2	2.6	0.84	0.26
MACE	0.1	0.5	0.17	0.005
静脈血栓塞栓症	0.1	0.5	0.26	0.015
好中球減少	0.3	0.4	0.83	0.66
リンパ球減少	0.5	1.4	0.38	0.001
血小板数増加	1.1	1.3	0.88	0.54
横紋筋融解症/ミオパチー	1.1	1.7	0.66	0.045
CPK 上昇	3.9	1.1	3.69	<0.0001
ALT 上昇	1.6	1.6	1.04	0.84
AST 上昇	1.8	1.5	1.91	0.12

AD:アトピー皮膚炎、RA:関節リウマチ、MACE (Major adverse cardiovascular events:主要心血管イベント)：一般的には、非致命的脳卒中、非致命的心筋梗塞、心血管死を合計した複合イベントを指す。

*：AD 患者は国内外 6 試験合計で 2364 人年観察、RA 患者は 10 試験合計で 10127 人年観察。年あたりの%を比較した結果を示す。

平均年齢は AD 患者が 32.4~36.0 歳、RA 患者は 49.9~55.7 歳であることに注意が必要。

Web 資料 バリシチニブに関する FDA の 黒枠警告要請

心血管イベントと悪性腫瘍の増加の害について

FDA はトファシチニブを承認した際に、製造業者に MTX (メトトレキサート) を服用中の患者を対象とし大規模無作為化市販後安全性試験を実施し、心血管疾患、悪性腫瘍および感染症のリスクを評価するよう要請していた。この試験はトファシチニブ (N=1455) と TNF 阻害剤 (N=1456) による治療を比較する試験であった。主要複合エンドポイントは、MACE (心血管死、心筋梗塞、および脳卒中と定義) ならびに悪性腫瘍 (NMSC を除く) とした。その結果、MACE については、TNF 阻害薬に対する推定ハザード比 (HR) は 1.33 [95%信頼区間 (CI) [0.91~1.94]] であった。悪性腫瘍 (NMSC を除く) については HR 1.48 (95%CI [1.04~2.09]) であり、MACE (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)、悪性腫瘍、および血栓の用量依存的な上昇、及び NMSC を除く悪性腫瘍に関して用量依存的でないリスク上昇のエビデンスが示された。FDA は同様の調査は実施していないが、トファシチニブと同様の JAK 阻害作用をもつバリシチニブ、ウパダシニブについても同様のリスクを有する可能性があるとして添付文書に警告。