

日本製薬工業協会 第139回医薬品評価委員会総会 講演2

SARS-CoV-2肺炎に対する バリシチニブの申請から承認まで

日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

薬事部 開発薬事（バイオ医薬品領域）

塚田 篤

Lilly

本日の内容

- バリシチニブのSARS-CoV-2肺炎に関する承認内容
- 本剤の開発・申請の経緯
- 承認審査対応の概要
- 申請から承認における対応のポイント

バリシチニブについて

- 販売名：オルミエント錠4mg、同錠2mg（一般名：バリシチニブ）
- 作用機序：ヤヌスキナーゼ（JAK）1及びJAK2に選択性を有するJAK阻害剤
- 現在70以上の国や地域で承認されている。
- 日本では以下の効能又は効果で承認されている。

時期	効能又は効果
2017年7月	「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）」の効能又は効果で承認取得（2017年9月：発売開始）
2020年12月	「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の効能又は効果で追加効能承認取得 ^{注)}
2021年4月	「SARS-CoV-2による肺炎（ただし酸素吸入を要する患者に限る）」の効能及び効果で追加効能承認取得

注) 最適使用推進ガイドライン対象

承認内容（効能又は効果）

4. 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^注

注）最適使用推進ガイドライン対象

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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。

引用：オルミエント[®]錠4mg、2mg 添付文書

➡ NIAID Ordinal ScaleのOS-5~7相当のCOVID-19入院患者が投与対象

承認内容（用法及び用量）

6. 用法及び用量（抜粋）

〈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4mg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. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

7.1 プロベネシドとの併用時には本剤を2mg1日1回に減量するなど用量に注意すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.7 SARS-CoV-2による肺炎に対するレムデシビル以外の薬剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.8 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。重度の腎機能障害（ $15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/分} / 1.73 \text{ m}^2$ ）がある患者に対して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、下表を参考に投与することができる。

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m ²)	投与量
正常又は軽度	$eGFR \geq 60$	4mgを1日1回投与
中等度	$30 \leq eGFR < 60$	2mgを1日1回投与
重度	$15 \leq eGFR < 30$	2mgを48時間ごとに1回投与（投与回数は最大7回）
	$eGFR < 15$	投与しない

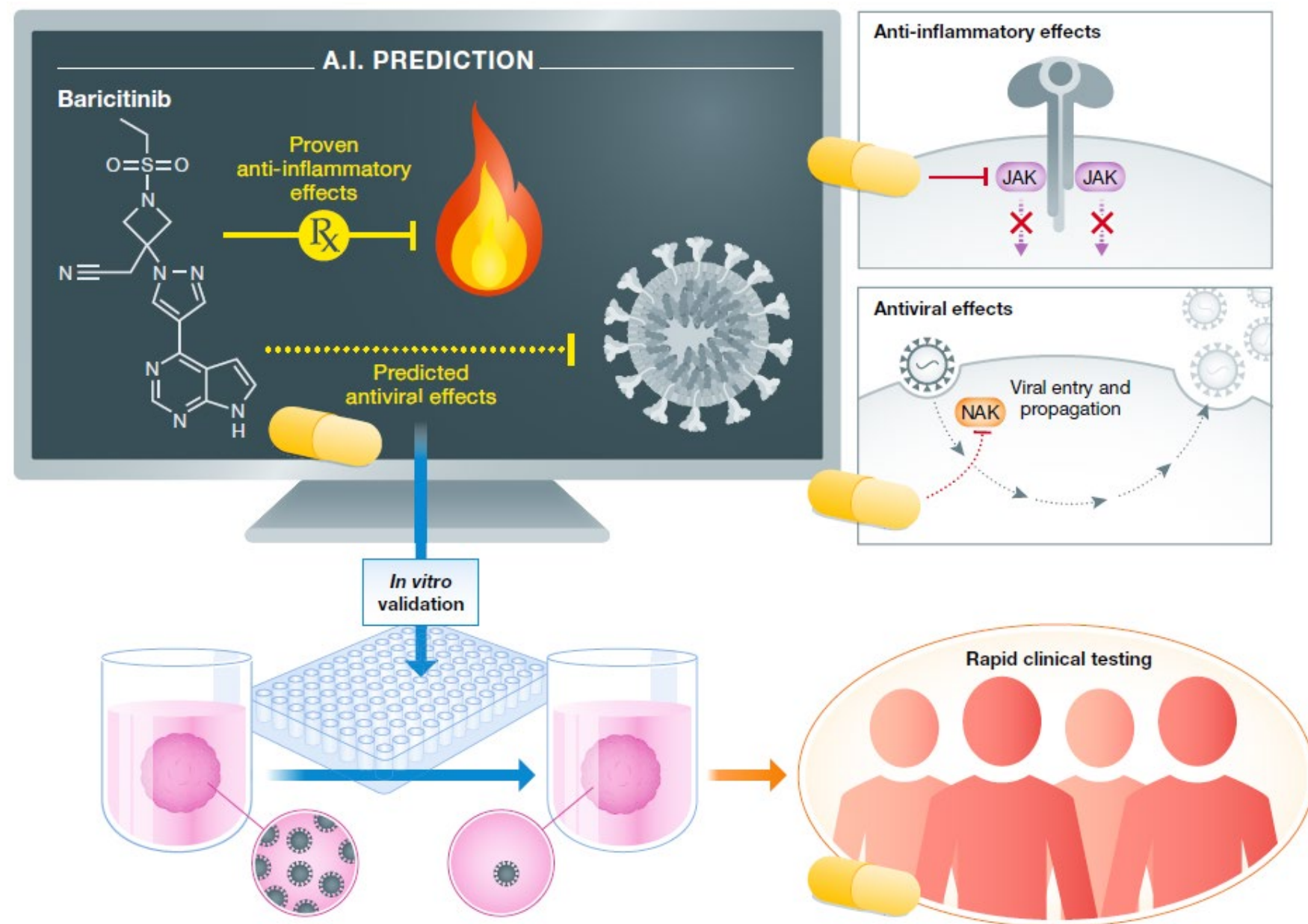
COVID-19治療薬探索から臨床試験へ

◆ 2020年2月、人工知能プラットフォームBenevolent AI社が、「COVID-19の治療薬となる可能性がある薬剤としてバリシチニブを特定した」とLancet誌*に発表

◆ 本報告を受け、*in vitro*での薬理作用を確認

◆ 2020年5月、医師主導国際共同第Ⅲ相臨床試験（ACTT-2）開始

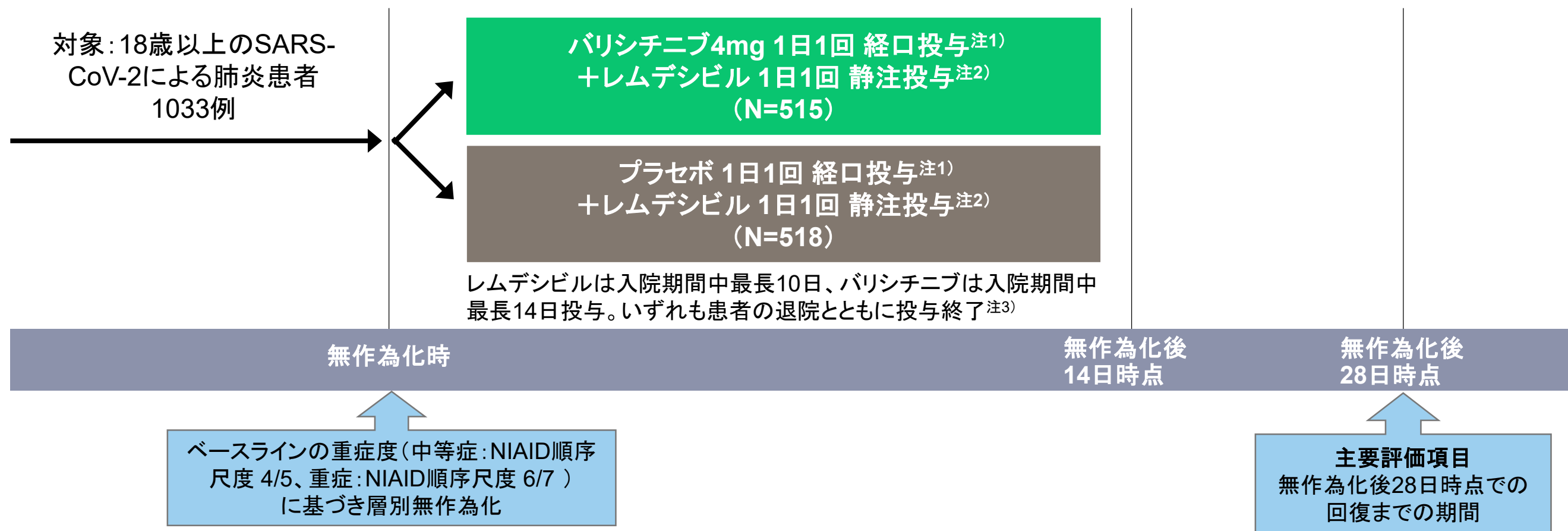
*Richardson P, et al. Lancet. 2020;395(10223):e30-e31



ACTT-2試験方法の概要

目的：SARS-CoV-2感染症成人入院患者を対象に、バリシチニブ+レムデシビル群とプラセボ+レムデシビル群を比較し、有効性及び安全性を評価する。

主要評価項目：無作為化後28日時点での回復までの期間

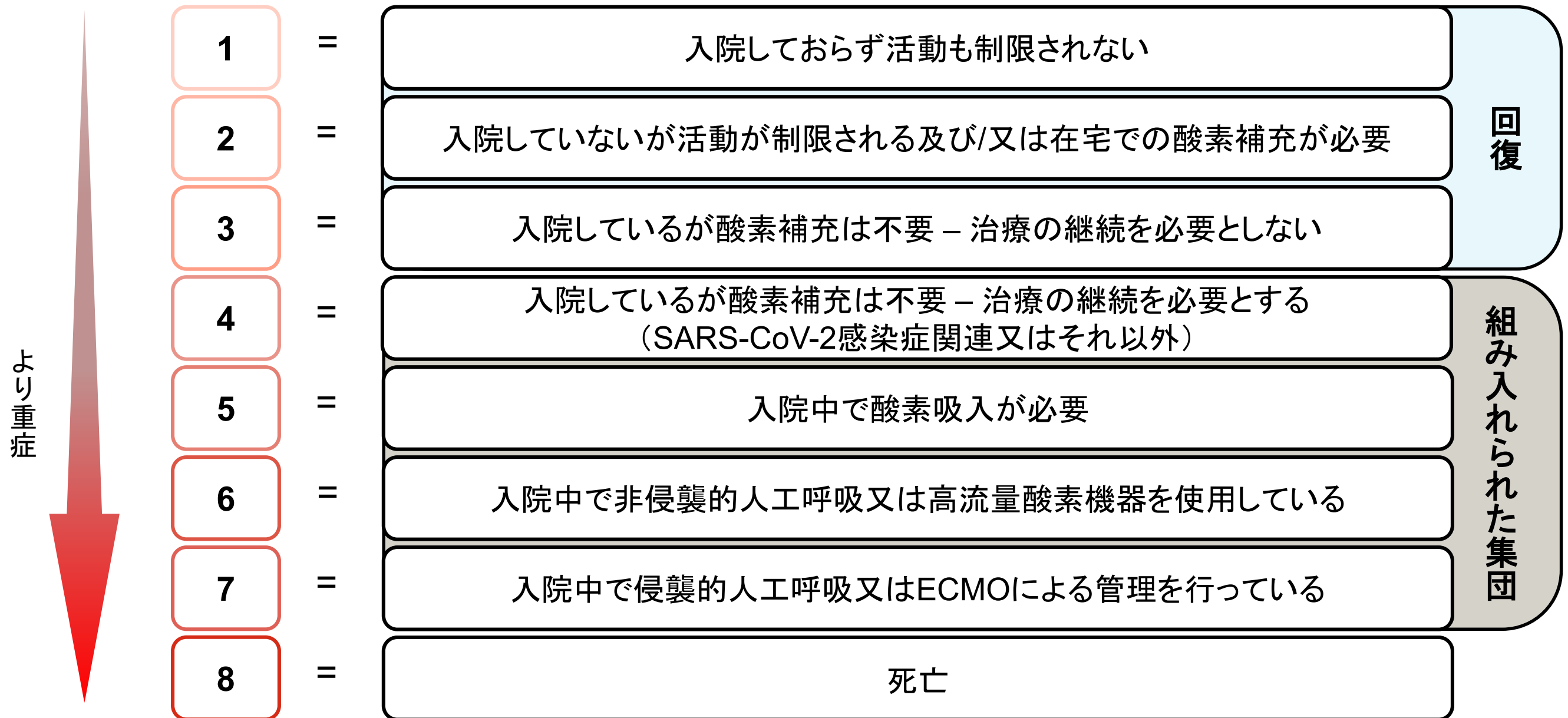


注1) 経口投与又は懸濁して経鼻胃管チューブにより投与。

注2) 無作為化時に200mg、その後は100mgを1日1回静脈内投与した。

注3) 患者の入院期間中、毎日評価を実施した。患者が退院した場合、無作為化後14日時点、21日時点及び28日時点に規定来院を設定した。

8段階のNIAID順序尺度（NIAID-OS）の定義



ACTT-2試験結果

ACTT-2試験成績に基づき、米国では2020年11月に緊急使用許可（EUA）を取得

Table. ACTT-2 Primary and Subgroup Efficacy Analyses

Kalil, A.C. et al. N Engl J Med 384(9):795-807, 2021

	Disease Severity at Baseline									
	Overall		OS 4		OS 5		OS 6		OS 7	
	BARI + RDV (n=515)	PBO + RDV (n=518)	BARI + RDV (n=70)	PBO + RDV (n=72)	BARI + RDV (n=288)	PBO + RDV (n=276)	BARI + RDV (n=103)	PBO + RDV (n=113)	BARI + RDV (n=54)	PBO + RDV (n=57)
Recovery at Day 29										
No. of recoveries	433	406	67	69	262	243	82	73	22	21
Median time to recovery (95% CI) - days	7 (6-8)	8 (7-9)	5 (4-6)	4 (4-6)	5 (5-6)	6 (5-6)	10 (9-13)	18 (13-21)	NE (25-NE)	NE (26-NE)
Rate ratio (95% CI)^a	1.16 (1.01-1.32) p=0.03		0.88 (0.63-1.23)		1.17 (0.98-1.39)		1.51 (1.10-2.08)		1.08 (0.59-1.97)	

Abbreviations: ACTT-2 = Adaptive COVID Treatment Trial 2; OS=Ordinal Scale; NE = Not possible to estimate; BARI + RDV = Baricitinib + Remdesivir; PBO + RDV = Placebo + Remdesivir
Overall population = ITT population.

^a Recovery rate ratios were calculated from the stratified Cox model; p values for these ratios were calculated with the stratified log-rank test (overall model stratified according to actual randomized disease severity). Rate ratios for recovery greater than 1 indicate a benefit with baricitinib plus RDV.

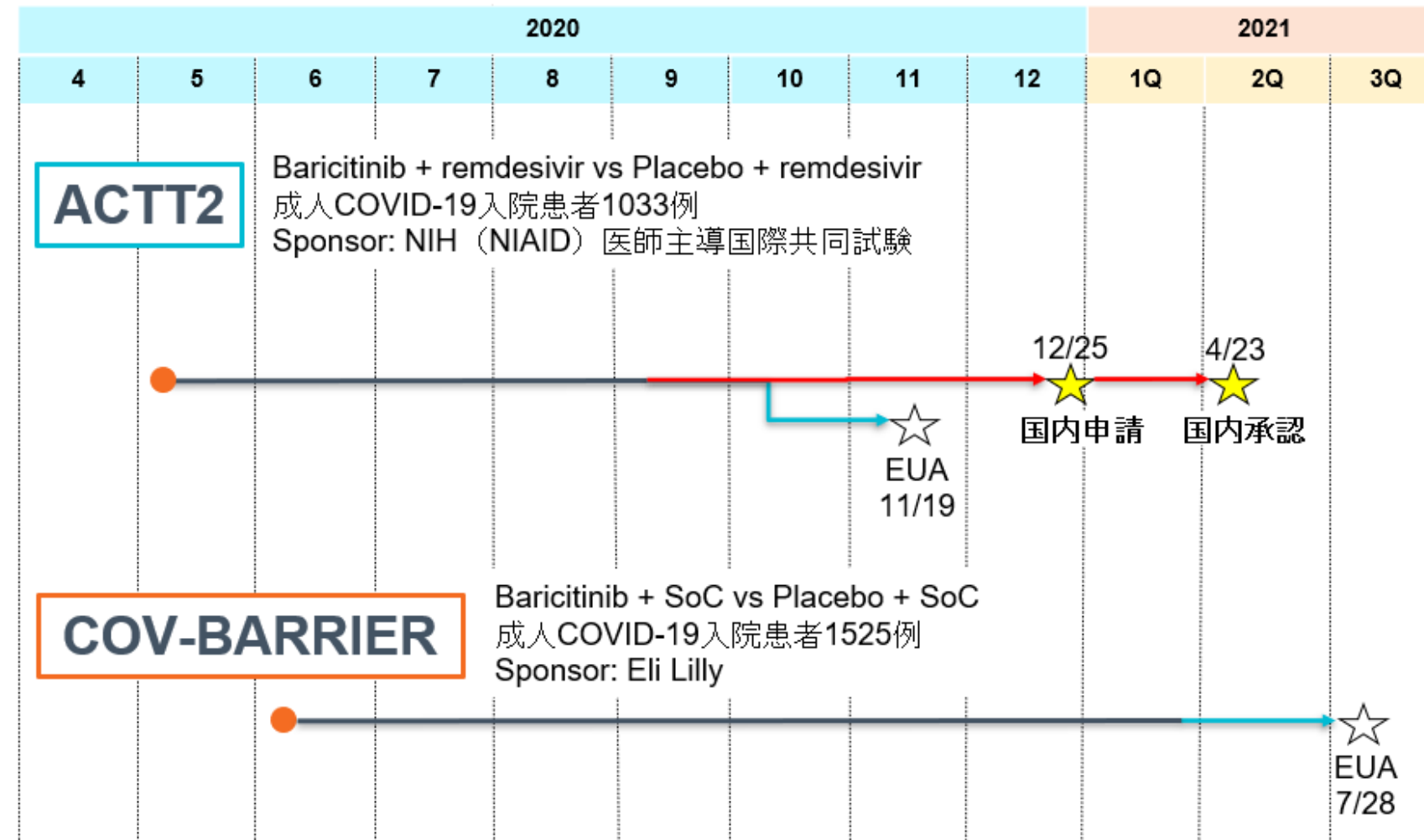
日本における申請計画

【検討時の課題】

- 米国では申請にCOV-BARRIER試験成績が必要とされた。
→日本ではより早期の承認申請を模索

【日本の申請計画】

- ACTT-2結果に基づき先駆けて申請することをGlobalから合意取得
 - 米国EUAに基づく申請
- 本申請計画について当局と相談しながら申請準備を進行した。



承認申請の概要

[申請時の効能又は効果]

SARS-CoV-2による感染症

[申請時の用法・用量]

〈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。

[提出試験データ]

- 品質：錠剤懸濁時の安定性試験
- 非臨床：幼若動物毒性試験
- 臨床：医師主導国際共同治験ACTT-2試験

申請から承認まで

- 審査期間：119日
- 短期間審査のための特徴的対応
 - 申請関連資料の事前提出、フレキシブルな面談体制による密なコミュニケーション
 - 当局及び申請者各担当者の専任体制
 - 申請電子データの提出不要（通知に基づく対応）

スケジュール	2020/11	2020/12	2021/01	2021/02	2021/03	2021/04
Globalとの交渉、CTD作成	■					
資料事前提出		■				
2020/12/25 承認申請		★				
照会事項対応			■			
2021/4/21 医薬品第二部会						▲
2021/4/23 承認						★

承認内容

4. 効能又は効果（抜粋）

SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

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。

6. 用法及び用量（抜粋）

〈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4mg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。

引用：オルミエント®錠4mg、2mg 添付文書

承認後の主な対応

- 審査報告書やRMP資材の承認日同日公開を行った。
- RMP資材（適正使用ガイド）
 - 経口投与が困難な場合の投与に関する情報提供（懸濁投与）
 - 静脈血栓塞栓症に関する記載の充実
- 他国の承認/EUAへの貢献（世界の患者さんへの貢献）
 - 日本の承認状況や関連資料の提供を行い、外国の承認や緊急使用許可の取得に貢献

本申請において短期間審査に寄与したと思われる主な対応

- 「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日付薬生薬審発0512第4号及び薬生機審発0512第1号) に基づき、
最優先で審査又は調査に取り組んでいただいた。
 - 申請関連資料の申請前事前提示
 - 社内承認完了資料を申請前から提示することにより、申請後の審査がスムーズに開始された。
→今後も優先的審査における対応として有用である可能性
 - フレキシブルな面談体制による密なコミュニケーション
 - 試験データに基づく議論等を含め申請前から事前面談等を活用した密なコミュニケーションにより、スピーディな社内検討や判断が可能となった。また、本申請への取組みに対する意気込みを当局-申請者間で共有することができた。

OUR PURPOSE (使命) :

世界中の人々のより豊かな人生のため、
革新的医薬品に思いやりを込めて

患者さん志向による研究開発を進め
日本の患者さんのより豊かな人生に貢献してまいります

Lilly