TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 9
略号および用語の定義一覧 15
1. 背景および概観 17
1.1. 臨床的有効性の背景および概要 17
1.1.1. 疾患背景 17
1.2. 臨床開発プログラム 18
1.2.1. 組み入れ基準 19
1.2.2. 投与期間 20
1.2.3. 盲検化 20
1.2.4. 無作為割り付け 21
1.2.5. 有効性の評価 22
1.3. 統計的手法：後期第 2 相および第 3 相試験 24
1.3.1. 試験別の解析対象集団 24
1.3.2. 解析方法 25
1.3.2.1. 統計的仮説および決定則 25
1.3.2.2. 2 つの主要評価項目の解析 27
1.3.2.3. 重要な副次評価項目の解析 27
1.3.2.4. その他の評価項目の解析 28
1.3.2.5. 欠測データの取り扱い 28
1.3.2.6. 感度分析 30
1.3.3. 併合データの解析法 30
1.3.3.1. 併合データ 30
1.3.3.2. その他のデータ 31
1.3.3.3. 統計解析方法 32
2. 個々の試験結果の要約 33
2.1. B7451006 試験：後期第 2 相 Proof of Concept 試験 34
2.2. B7451012 試験および B7451013 試験：主要な第 3 相単剤投与試験 36
2.2.1. B7451012 試験：第 3 相単剤投与試験 37
2.2.2. B7451013 試験：第 3 相単剤投与試験 39
2.3. B7451029 および B7451036 試験：第 3 相併用投与試験 42

2.3.1. B7451029 試験：成人を対象とした第 3 相併用投与試験（デュピルマブ対照）.....42
2.3.2. B7451036 試験：青少年を対象とした第 3 相併用投与試験.....46
2.4. B7451014 試験:第 3 相用法検討試験（非盲検導入期のみ）.....50
2.5. B7451015 試験：第 3 相長期継続投与試験.....51
2.6. NMA（他の全身治療薬との比較）.....53
2.6.1. 方法.....53
2.6.2. 結果.....54
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....57
3.1. 試験対象集団.....58
3.1.1. 被験者の居住地域.....58
3.1.2. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性.....60
3.1.2.1. 人口統計学的特性.....60
3.1.2.2. ベースライン時の疾患特性.....64
3.1.3. 薬剤使用歴.....70
3.1.4. 被験者の内訳.....73
3.1.4.1. 単剤投与試験.....73
3.1.4.2. 併用投与試験（単剤投与併合集団との比較）.....76
3.1.5. 投与期間.....79
3.1.5.1. 単剤投与試験の投与期間.....79
3.1.5.2. 併用投与試験（単剤投与併合集団との比較）.....82
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討.....85
3.2.1. 主要評価項目.....85
3.2.1.1. 第 12 週時の IGA 改善達成.....85
3.2.1.2. 第 12 週時の EASI-75 達成.....92
3.2.2. 重要な副次評価項目.....99
3.2.2.1. 第 2，4 および 12 週時の PP-NRS4 達成.....100
3.2.2.2. 第 12 週時の PSAAD スコア.....116
3.2.3. その他の有効性評価項目：個々の試験および併合データ.....121
3.2.3.1. 治療効果および発現時期.....121
3.2.3.2. 有効性のその他の副次評価項目.....139
3.2.3.3. PRO の評価項目.....139

3.2.4. 有効性解析の限界 139
3.3. 部分集団における結果の比較 142
3.3.1. 部分集団での IGA 改善達成 142
3.3.1.1. 単剤投与併合集団 142
3.3.1.2. 併用投与試験 144
3.3.2. 部分集団での EASI-75 達成 146
3.3.2.1. 単剤投与併合集団 146
3.3.2.2. 併用投与試験 148
3.3.3. 部分集団での PP-NRS4 達成 150
3.3.3.1. 単剤投与併合集団 150
3.3.3.2. 併用投与試験 152
3.3.4. ベースライン時の AD の重症度および範囲別の有効性 153
3.3.4.1. ベースライン時の AD の重症度 154
3.3.4.2. ベースライン時の皮膚病変の範囲 154
3.3.5. AD に対する全身治療歴 155
3.3.6. 青少年の部分集団 155
3.3.6.1. データの範囲およびベースライン特性 156
3.3.6.2. IGA 改善達成 158
3.3.6.3. EASI-75 達成 162
3.3.6.4. PP-NRS4 達成 166
3.3.7. 日本人集団の有効性の総括 170
3.4. 探索的検討 170
3.4.1. 外因性要因が有効性に及ぼす影響 171
3.4.1.1. 全身性治療薬への効果不十分歴 171
3.4.1.2. デュピルマブからアブロシチニブへの切り替え 175
3.4.1.3. そう痒改善効果に対する併用薬の影響 183
3.4.1.4. 季節が有効性に及ぼす影響 195
3.4.2. そう痒改善効果と皮膚病変改善の識別 201
3.4.3. 第 12 週時の非奏効例での遅発効果 202
3.4.3.1. 第 12 週時に IGA 改善を達成しなかった被験者 202
3.4.3.2. 第 12 週時に EASI-75 を達成しなかった被験者 203
3.4.3.3. 第 12 週時に PP-NRS4 を達成しなかった被験者 204

3.4.4. その他の副次評価項目 205
3.4.4.1. %BSA 206
3.4.4.2. SCORAD 209
3.4.5. PRO の評価項目 212
3.4.5.1. DLQI/CDLQI 212
3.4.5.2. HADS 217
3.4.5.3. POEM 222
3.4.5.4. PtGA 223
3.4.5.5. 夜間のかゆみの評価尺度 225
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 226
4.1. 薬物動態と薬力学の関係 226
4.2. 用量依存的な有効性のエビデンス 226
4.2.1. 用量依存的な有効性を裏付けるレスポンダー解析 227
4.2.2. 有効性の曝露－反応解析 230
4.2.3. 推奨される用法・用量 231
4.2.4. 用量設定の根拠 231
5. 効果の持続，耐薬性 232
5.1. アブロシチニブ最終投与後の効果 233
5.1.1. 第 12 週時最終投与後の第 16 週時の治療反応の持続（B7451006 試験） 233
5.1.2. 第 12 週時最終投与後の第 16 週時の疾患活動性の悪化（B7451006 試験） 234
5.2. 長期的な有効性 236
5.2.1. 長期投与併合データ 237
5.2.2. 第 48 週時の被験者の内訳 238
5.2.3. 全体集団 239
5.2.4. 第 48 週時の部分集団解析 242
5.2.4.1. 先行試験のデザイン別の部分集団 243
5.2.4.2. 第 12 週時に改善達成を示した被験者 244
5.2.4.3. 第 12 週時に改善達成を示さなかった被験者 245
5.2.4.4. 長期単剤投与の効果を評価するための部分集団解析 246
5.2.4.5. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性別の部分集団 248
5.2.4.6. 日本人集団の第 48 週時の長期投与の有効性 248
5.2.5. PRO 259

6. 参考文献 260

7. 付録 263

LIST OF TABLES

Table 1. Primary Endpoint in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies 23

Table 2. Type-1 Error Controlled Key Secondary Endpoints in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies 24

Table 3. Abrocitinib Study B7451006 Subject Disposition 35

Table 4. PF-04965842 Protocol B7451012 Disposition Events Summary 37

Table 5. PF-04965842 Protocol B7451013 Disposition Events Summary 40

Table 6. PF-04965842 Protocol B7451029 Disposition Events Summary 44

Table 7. PF-04965842 Protocol B7451036 Disposition Events Summary; Supplemental Lack of Efficacy Analysis - Safety Analysis Set 48

Table 8. Probability of Each Treatment Achieving Each EASI Threshold as Estimated From The Bayesian Network Meta-Analysis Model 55

Table 9. Differences in Treatment-Emergent Adverse Events Between Abrocitinib and Other Treatments in Both Monotherapy and Combination Therapy 56

Table 10. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Regional Location of Subjects Enrolled in Monotherapy Studies 59

Table 11. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Regional Location of Subjects Enrolled in Combination Therapy and Monotherapy Pool Studies 59

Table 12. Regional Location of Subjects Enrolled in Combination Therapy Study B7451036 60

Table 13. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics of Monotherapy Subjects 61

Table 14. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects 62

Table 15. PF-04965842 Protocol B7451036 Demographic Characteristics - Safety Analysis Set 64

Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Monotherapy Subjects 65

Table 17. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects 67

Table 18. PF-04965842 Protocol B7451036 Disease Characteristics at Baseline - Safety Analysis Set 69

Table 19. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Prior Treatment for Atopic Dermatitis of Monotherapy Subjects 71

Table 20. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Prior Treatment for Atopic Dermatitis of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects 72

Table 21. PF-04965842 Protocol B7451036 Prior Medications Classification for Primary Diagnosis - Safety Analysis Set 73

Table 22. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Monotherapy Subjects 74

Table 23. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects 77

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Duration of Exposure to Study Treatment of Monotherapy Subjects 80

Table 25. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Duration of Oral Exposure to Study Treatment of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects 82

Table 26. PF-04965842 Protocol B7451036 Duration of Treatment (Actual Dosing Day) - Safety Analysis Set 83

Table 27. PF-04965842 Protocol B7451036 Study Treatment Exposure - Safety Analysis Set 84

Table 28. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH) 87

Table 29. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH) 90

Table 30. PF-04965842 Protocol B7451036 Proportion of Subjects Achieving Investigator's Global Assessment (IGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI) 91

Table 31. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH) 94

Table 32. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH) 97

Table 33. PF-04965842 Protocol B7451036 Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI) 98

Table 34. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH) 101

Table 35. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH) 104

Table 36. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)..... 109

Table 37. PF-04965842 Protocol B7451036 Proportion of Subjects with >=4 Points at Baseline and Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus at Weeks 2, 4, 8 and 12 - CMH (FAS, NRI) 113

Table 38. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Least Squares Mean Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) for Monotherapy Subjects at Week 12 (FAS, MMRM) 117

Table 39. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Least Squares Mean Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 12 (FAS, MMRM) 119

Table 40. PF-04965842 Protocol B7451036 Least Squares Mean of Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) at Week 12 - MMRM (FAS, OD)..... 120

Table 41. 主要評価項目および重要な副次評価項目の解析に関連する限界 140

Table 42. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Monotherapy Subjects by Age Categories (Adolescents vs Adults)..... 157

Table 43. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs Adults) (FAS)..... 159

Table 44. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS)..... 163

Table 45. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS) 167

Table 46. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS) 177

Table 47. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI)-75 Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS) 179

Table 48. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in PP-NRS Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS) 181

Table 49. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Long-term Therapy Subjects 238

Table 50. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Duration of Exposure to Study Treatment of Long-term Therapy Subjects - Japanese 249

Table 51. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Long-term Therapy Subjects - Japanese 249

Table 52. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Number of Corticosteroid Free Days for Long-term Therapy Subjects up to Week 48 (FAS, ANOVA) - Japanese 251

Table 53. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline up to Week 48 (FAS) - Japanese 253

Table 54. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline up to Week 48 (FAS) - Japanese 255

Table 55. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) up to Week 48 (FAS) - Japanese 257

Table 56. Abrocitinib Phase 2b/3 Clinical Studies in Atopic Dermatitis 263

Table 57. Efficacy Endpoints Evaluated in Supportive Analyses 267

Table 58. Patient-Reported Outcome Measures Evaluated in Supportive Analyses 270

Table 59. Efficacy Results of Pivotal Phase 3 Monotherapy Studies at Week 12 272

Table 60. Patient Reported Outcome Results of Pivotal Phase 3 Monotherapy Studies at Week 12 274

Table 61. Efficacy Results of the Pivotal Phase 3 Combination Therapy Study B7451029 276

Table 62. Additional Secondary Endpoint Results of the Pivotal Phase 3 Combination Therapy Study B74510129 at Week 12 278

LIST OF FIGURES

Figure 1. Skin Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis (AD). 18
Figure 2. The Abrocitinib Phase 3 Clinical Development Program 19
Figure 3. Schematic for Multiple Testing Procedure 26
Figure 4. Design Schematic of Study B7451006 35
Figure 5. Design Schematic for Study B7451012 and B7451013 37
Figure 6. Design Schematic for Study B7451029 43
Figure 7. Design Schematic of Study B7451036 47
Figure 8. Design Schematic for Study B7451014 50
Figure 9. Design Schematic for Study B7451015 52
Figure 10. IGA, EASI-75, and PP-NRS4 Responses of Monotherapy Subjects up to Week 12 (FAS) 122
Figure 11. IGA, EASI-75, and PP-NRS4 Responses of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects up to Week 12 (FAS) 123
Figure 12. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥50%, ≥75%, and ≥90% Improvement From Baseline up to Week 12 (FAS) 125
Figure 13. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥50%, ≥75%, and ≥90% Improvement From Baseline up to Week 12 (FAS) 126
Figure 14. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI) Score of Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM) 127
Figure 15. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI) Score of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM) 128
Figure 16. Proportion of Monotherapy Subjects at Baseline of ≥2 Achieving Score <2 in Peak Pruritus Numeric Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS) 130
Figure 17. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Baseline of ≥2 Achieving Score <2 in Peak Pruritus Numeric Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS) 131
Figure 18. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Baseline of ≥4 Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) from Day 2 to Day 15 (FAS) 133

Figure 19. Kaplan-Meier Plot for Time to First Achieve ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects (FAS) 134

Figure 20. Kaplan-Meier Plot for Time to First Achieve ≥3 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects (FAS) 136

Figure 21. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Day 2 to 15 (FAS, MMRM) 137

Figure 22. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Day 2 to 15, Week 4, 8, and 12 (FAS, MMRM) 138

Figure 23. Least Squares Mean Change From Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, MMRM) 139

Figure 24. Subgroup Analyses for Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS) 143

Figure 25. Subgroup Analyses for Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving an IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029 145

Figure 26. Forest Plot of Difference from Placebo in Proportion of Participants Achieving IGA Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement from Baseline at Week 12 by Subgroups (FAS, NRI) B7451036 146

Figure 27. Subgroup Analyses for Proportion of Monotherapy Subjects with Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS) 147

Figure 28. Subgroup Analyses for Proportion of Combination Therapy Subjects with Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029 149

Figure 29. Forest Plot of Difference from Placebo in Proportion of Participants Achieving EASI Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 by Subgroups (FAS, NRI) B7451036 150

Figure 30. Subgroup Analyses for Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 (Placebo-Corrected) (FAS) 151

Figure 31. Subgroup Analyses for Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029 153

Figure 32. Proportions of Monotherapy Subjects Achieving an IGA Response at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS) (Phase 3 Studies) 172
Figure 33. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving an IGA Response at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS) 173
Figure 34. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS) (Phase 3 Studies) 174
Figure 35. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving EASI Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029 175
Figure 36. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS) 184
Figure 37. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Emollients Use (Placebo-Corrected) (FAS) 185
Figure 38. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS) 186
Figure 39. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Emollient Use (Placebo-Corrected) (FAS) 187
Figure 40. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS) 188
Figure 41. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS) 189
Figure 42. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Medium- Versus Low-Potency Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS) 190
Figure 43. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Topical Calcineurin Inhibitors (Placebo-Corrected) (FAS) 191

Figure 44. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS) 192

Figure 45. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS) 193

Figure 46. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Medium- Versus Low-Potency Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS) 194

Figure 47. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Topical Calcineurin Inhibitors (Placebo-Corrected) (FAS) 195

Figure 48. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving an IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 12 by Season of Primary Endpoint Assessment (Placebo-Corrected) (FAS) 197

Figure 49. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement From Baseline at Week 12 by Season of Primary Endpoint Assessment (Placebo-Corrected) (FAS) 199

Figure 50. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Season of Secondary Endpoint Assessment (Placebo-Corrected) (FAS) 201

Figure 51. Proportion of Long-term Therapy Subjects Who Were Non-responders for IGA at Week 12 Achieving an IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Week 12 Through Week 48 (FAS) 203

Figure 52. Proportion of Long-term Therapy Subjects Who Were Non-responders for Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 Achieving EASI-75 Response From Week 12 through Week 48 (FAS) 204

Figure 53. Proportion of Long-term Therapy Subjects Who Were Non-responders for PP-NRS4 at Week 12 Achieving PP-NRS4 From Week 12 through Week 48 (FAS) 205

Figure 54. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving a Percent Body Surface Area (BSA) Affected by Atopic Dermatitis <5% at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS) 206

Figure 55. Plot of Proportion of Subjects Achieving Percentage Body Surface Area (%BSA) < 5% - CMH (FAS,NRI) B7451036 207

Figure 56. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Percent Body Surface Area (BSA) Affected by Atopic Dermatitis for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, MMRM) 208

Figure 57. Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in Percentage Body Surface Area (%BSA) - MMRM (FAS, OD) B7451036 209

Figure 58. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM) 210

Figure 59. Plot of Least Squares Mean of Percent Change from Baseline in Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Total Score - MMRM (FAS, OD) B7451036 211

Figure 60. Least Squares Mean Change From Baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI (CDLQI) for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM) 214

Figure 61. Least Squares Mean Change From Baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2 and 12 (FAS, MMRM) 215

Figure 62. Proportion of Monotherapy Subjects with DLQI Score at Baseline of ≥4 Achieving an Improvement of ≥4 Points or CDLQI Score at Baseline of ≥2.5 Points Achieving an Improvement of ≥2.5 Points at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS) 216

Figure 63. Proportion of Adult Monotherapy Subjects With HADS Anxiety or Depression Sub-Scale at Baseline of ≥8 Achieving <8 Points at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS) 219

Figure 64. Least Squares Mean Change from Baseline in Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Sub-scale Score for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM) 221

Figure 65. Least Squares Mean Change From Baseline in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM) 223

Figure 66. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Patient Global Assessment (PtGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS) 224

Figure 67. Kaplan-Meier Plot for Time to First Achieve ≥4 Points Improvement From Baseline in Night-Time Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus for B7451029 and B7451013 Subjects (FAS) 226

Figure 68. Difference (Abrocitinib 200 mg QD versus 100 mg QD) for Selected Efficacy Endpoints for Monotherapy Subjects at Week 12 (FAS) 228

Figure 69. Difference (Abrocitinib 200 mg QD versus 100 mg QD) for Selected Efficacy Endpoints for Combination Therapy (Study B7451029) Subjects at Week 12 (FAS) 229

Figure 70. Difference (Abrocitinib 200 mg QD versus 100 mg QD) for Selected Efficacy Endpoints for Combination Therapy (Study B7451036) Subjects at Week 12 (FAS) 230

Figure 71. Proportion of B7451006 Responders at Week 12 Maintaining IGA or EASI-75 or PP-NRS4 Response at Week 16 (FAS) 233

Figure 72. Proportion of Subjects Achieving Various EASI Scores Relative to Baseline at Week 16 by Percent Improvement from Baseline in EASI Score at Week 12 (FAS, OD) 235

Figure 73. Proportion of Subjects Achieving Various PP-NRS Scores Relative to Baseline at Week 16 by Improvement from Baseline in PP-NRS Score at Week 12 (FAS, OD) 236

Figure 74. Proportion of Long-Term Therapy Pool Subjects Achieving IGA Response, EASI-75 or PP-NRS4 Over Time Up to Week 48 (FAS) 241

Figure 75. Proportion of Long-Term Therapy Pool Subjects Achieving EASI-50, EASI-75, or EASI-90 Over Time Up to Week 48 (FAS) 242

Figure 76. Response Rates at Week 12 and Week 48 of Cumulative Abrocitinib Treatment for Subjects Who Entered Study B7451015 From Either a Monotherapy or Combination Therapy Parent Study, With Long-Term Monotherapy 243

Figure 77. Proportion of Week 12 Responders to Abrocitinib in Pivotal Phase 3 Studies Who Maintained Response at Week 48 245

Figure 78. Response Rates at Week 12 and Week 48 in the Overall Population Managed Long-Term Without Restriction on Concomitant Topical Therapy Versus Subjects Who Received Abrocitinib in Monotherapy Parent Studies and Long-Term Monotherapy 247

Figure 79. Proportion of Week 12 Responders to Abrocitinib in Monotherapy Parent Studies Who Maintained Response at Week 48 on Long-Term Management Either With Monotherapy or Without Restriction on Concomitant Use of Topical Therapy 247

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BSA	body surface area：体表面積
%BSA	percentage body surface area：AD に罹患した面積の体表面積に対する割合
C_{avg}	average concentration：平均血漿中濃度
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index：小児皮膚疾患の QOL 評価尺度
CI	confidence interval：信頼区間
CIR	clinically important response：臨床的に重要な反応
C_{max}	maximum observed concentration：最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel：コクラン・マンテル・ヘンツェル
CrI	credible interval：信用区間
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-50	Eczema Area and Severity Index ≥50% improvement from baseline：Eczema Area and Severity Index スコアのベースライン時からの 50%以上の改善
EASI-75	Eczema Area and Severity Index ≥75% improvement from baseline：Eczema Area and Severity Index スコアのベースライン時からの 75%以上の改善
EASI-90	Eczema Area and Severity Index ≥90% improvement from baseline：Eczema Area and Severity Index スコアのベースライン時からの 90%以上の改善
E_{max}	maximal effect：最大効果
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FWER	family-wise error rate
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale：病院における不安と抑うつに関する質問票
IGA	Investigator's Global Assessment：医師による全般重症度評価
IGA 改善	IGA スコアの評価（5 段階評価）結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上 IGA スコアが改善
ITT	intent-to-treat
IUDR	imputation using dropout reason
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LOCF	last observation carried forward
LSM	least squares mean：最小二乗平均
MAR	missing at random
MCAR	missing completely at random
MI	multiple imputation
MMRM	mixed-effect model with repeated measures：反復測定混合効果モデル
MNAR	missing not at random
NMA	network meta-analysis：ネットワーク・メタアナリシス
NRI	non-responder imputation
OC	observed case
OR	odds ratio：オッズ比
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PPAS	per-protocol analysis set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PP-NRS	Peak Pruritus Numerical Rating Scale
PP-NRS3	≥3 points improvement from baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale：Peak Pruritus Numerical Rating Scale スコアのベースライン時から 3 ポイント以上の改善
PP-NRS4	≥4 points improvement from baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale：Peak Pruritus Numerical Rating Scale スコアのベースライン時から 4 ポイント以上の改善

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PRO	patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
PSAAD	Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis：アトピー性皮膚炎のかゆみおよび症状の評価
PtGA	Patient Global Assessment：患者自身による疾患重症度の全般的評価
Q1	first quartile：第 1 四分位数
Q2W	once every other week：2 週間ごとに 1 回
Q3	third quartile：第 3 四分位数
QD	once daily：1 日 1 回
QOL	quality of life：生活の質
RCT	randomized controlled trial：ランダム化比較試験
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	standard deviation：標準偏差
SLR	systematic literature review：系統的文献レビュー
STAT	signal transducer and activator of transcription：シグナル伝達兼転写活性化因子
TEAE	Treatment-emergent adverse event
vs	versus

1. 背景および概観

1.1. 臨床的有効性の背景および概要

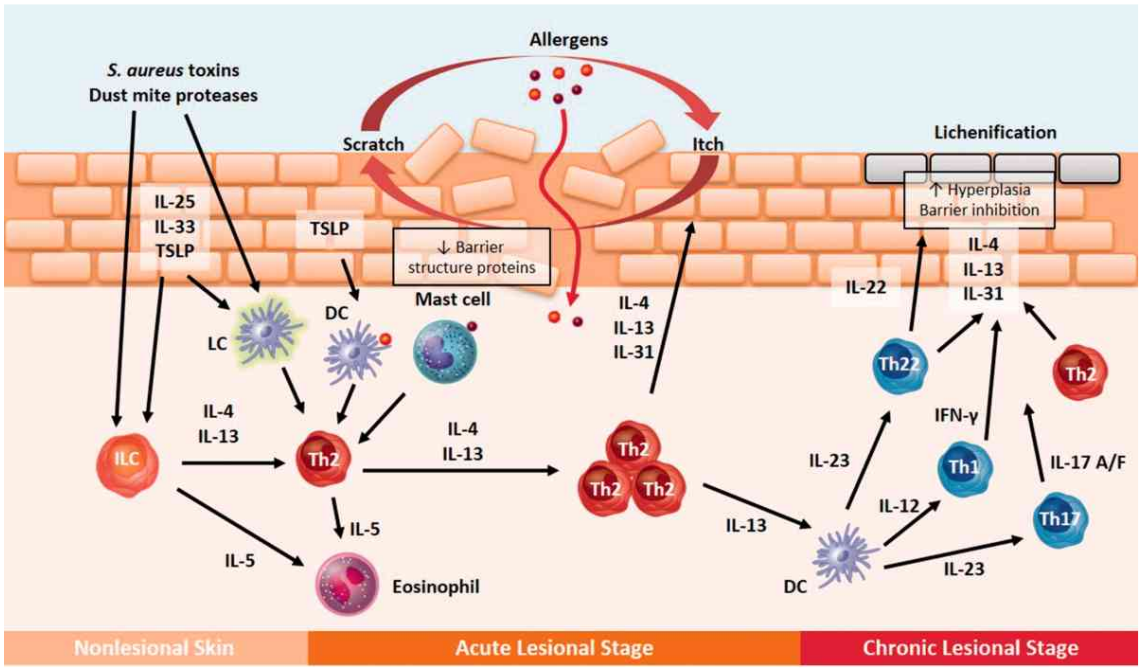
1.1.1. 疾患背景

AD は慢性・再発性の炎症性皮膚疾患であり，皮膚の乾燥およびそう痒を特徴とする。急性病変は紅斑および小水疱を有する漿液性丘疹を特徴とし，亜急性病変では皮膚の発赤，乾燥および鱗屑が認められる。慢性病変は境界が不明瞭であり，斑状鱗屑ならびに掻破痕および苔癬化を伴う局面が生じる [29]。身体のどの部位でも病変が生じる可能性があるが，その分布および形態は年齢により異なると考えられている [1,13,29]。青少年および成人では，しばしば屈側部，手首，足首および眼瞼に苔癬化や掻破痕を伴う局面が認められ，頭頸部型では上部体幹，肩および頭皮に病変が認められる。成人は慢性の手湿疹のみを有するか，痒疹様の病変を呈する場合がある [29]。

AD の病態生理は複雑であり，皮膚のバリア機能の障害 [30] や皮膚の炎症が関与する（Figure 1）。炎症メディエーターが皮膚の炎症を引き起こし，それが一因となって皮膚のバリア機能が低下する。これらのサイトカインの多くは JAK/STAT 経路を介してシグナルが伝達され，これらのシグナル伝達には JAK1 のホモ二量体およびヘテロ二量体が介在している。

そう痒を含め AD の状態を適切に管理するためには，皮膚の保湿，皮膚のバリア機能の回復および皮膚の炎症の抑制が重要である。公表された多くの治療ガイドラインでは，AD の管理のための段階的な方法が推奨されている。しかしながら，保湿剤（エモリエント）やステロイド外用剤を含む従来の治療法では，中等症から重症の AD に対する有効性は限られている [23,32]。

Figure 1. Skin Barrier Dysfunction and Immune Response in Atopic Dermatitis (AD).



DC: dendritic cell; IFN-γ: interferon gamma; ILC: innate lymphoid cell; IL: interleukin; IL-17 A/F: IL-17 A/F homodimer or heterodimer; LC: Langerhans cell; Th1: T helper type 1 cell; Th17: T helper type 17 cell; Th2: T helper type 2 cell; Th22: T helper type 22 cell; TSLP: thymic stromal lymphopoietin.
Source: Cork et al. 2019[7]

1.2. 臨床開発プログラム

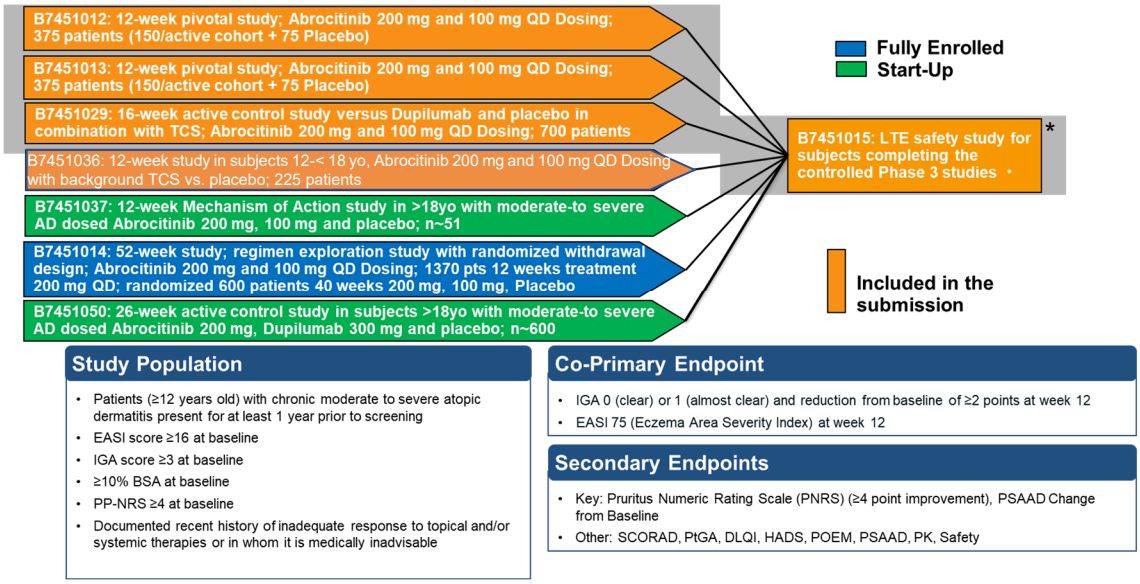
アブロシチニブの臨床開発プログラムは，中等症から重症の成人および青少年 AD 患者を対象に，外用剤との併用投与時および単剤投与時の両方で有効性および安全性を評価することを目的に計画した。ファイザー社はこれまでに 20 試験を超えるアブロシチニブの治験を実施している。本申請資料には，健康成人被験者ならびに成人および青少年の AD 患者を対象とした試験のデータを含めた。後期第 2 相 proof of concept 試験（B7451006 試験）で認められたアブロシチニブの AD に対する治療効果は，中等症から重症の成人および青少年 AD 患者を対象とした同一デザインの第 3 相プラセボ対照単剤投与試験 2 試験（B7451012 試験および B7451013 試験）の結果で確認した（Figure 2）。外用剤と併用投与時のアブロシチニブの有効性は，B7451029 試験（成人のみを対象とし，デュピルマブおよびプラセボを対照薬として使用した試験）および B7451036 試験（青少年を対象としたプラセボ対照試験）の結果で確認した。

長期継続投与試験（B7451015 試験；実施中）は，先行試験の投与期間をすべて完了した被験者の他に，第 3 相無作為化治療中止試験（B7451014 試験；実施中）のレスキュー治療期を完了した被験者，および同試験の非盲検導入期の全期間を完了した被験者のうち治験実施計画書に規定された第 12 週時の改善基準に合致しなかった被験者も組み入れ対象とした（Figure 2）。

また，成人乾癬患者対象の第 2 相試験（B7451005 試験）は開発製品の優先順位の変更による事業上の理由で早期に中止されたが，本試験でもアブロシチニブ経口投与時の安全性を評価していることから，安全性評価を補足するデータとして本申請資料に含めた。

第 3 相試験（B7451014 試験；実施中）および第 2 相試験（B7451005 試験）は参考資料，その他の AD 患者対象試験はいずれも評価資料とした（M2.5.1 Figure 2）。本邦での承認申請に用いた AD 患者対象試験の詳細は Appendix 1 に示した。生物薬剤学的試験，臨床薬理試験ならびに有効性および安全性試験を含む臨床プログラム全体の詳細は M5.2 に示した。

Figure 2. The Abrocitinib Phase 3 Clinical Development Program



* For submission, included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, and B7451029.

1.2.1. 組み入れ基準

個々の試験の詳細な組み入れ基準は各総括報告書に示した。

選択基準は第 3 相プログラム全体で概して同様であった。AD の診断を受け，疾患重症度が 4 種類の評価により中等症から重症と判断され（%BSA が 10%以上，EASI スコアが 16 ポイント以上，IGA スコアが 3 ポイント以上，および PP-NRS が 4 ポイント以上），外用剤または全身治療薬では十分な効果が得られなかったか，もしくは外用剤または全身治療薬の治療を推奨されない患者集団が対象となるよう選択基準を設定した。アブロシチニブによる治療の対象となる患者集団を代表するよう被験者集団を選択した。

第 3 相単剤投与試験（B7451012 および B7451013 試験）では選択基準として体重を 40 kg 以上に設定し，成人対象の B7451029 試験は体重制限を設けなかった。青少年対象の B7451036 試験では当初体重を 40 kg 以上と設定していたが，治験期間中に得られた情報を用いて薬物動態のシミュレーションを実施し，その結果，青少年における曝露量は成人と同程度であり，また，100 mg QD および 200 mg QD の両用量について，体重が 70 kg から 25 kg に変わった場合に推定

される AUC および C_{max} の増加分はそれぞれ約 52%と 85%であり，臨床的に意義のある変化ではないと考えられたため，選択基準の体重を 25 kg 以上に変更した。

さらに，他の JAK 阻害薬の炎症性疾患および自己免疫疾患における既知の影響に基づき，アブロシチニブの投与により JAK 阻害の既知または潜在的なリスクが増大する可能性がある患者（播種性または再発性の帯状疱疹，悪性腫瘍および免疫増殖性疾患，血小板減少症ならびにその他の血液疾患の既往を有する患者等）およびアブロシチニブの影響または薬物動態が不明の集団（12 歳未満など）での曝露を最小限に抑えるため，安全性に関する一連の除外基準を設定した（B7451012 試験治験実施計画書 4.2 項）。

1.2.2. 投与期間

単剤投与試験（B7451006，B7451012 および B7451013 試験）および併用投与試験（B7451036 試験）の投与期間は 12 週間であった。12 週間の投与期間は，選択した主要評価項目および重要な副次評価項目に対するアブロシチニブ 200 mg の効果を評価するのに十分な期間であると判断した。100 mg に関しては，被験者で効果が認められるまでにより長い投与期間を要する可能性が考えられたが，被験者は B7451015 長期継続投与試験で同一用量の投与を継続する計画であり，遅れて認められるこの用量のアブロシチニブの効果は B7451015 試験で評価可能であると考えたため，投与期間を 12 週間と設定した。このアプローチの限界として，B7451015 試験はプラセボ対照試験ではないこと，またこの試験では治験責任医師の判断で外用剤の使用が可能であるため，外用剤の使用の有無は被験者間で統一されていないことが挙げられる。アブロシチニブ 100 mg の 12 週以降の効果については，B7451015 試験での評価には限界があるものの，B7451029 試験では 16 週まではプラセボ対照での評価が可能である。

B7451029 試験の投与期間は 20 週間であった（Figure 6）。第 12 週時に 2 つの主要評価項目の評価でアブロシチニブとプラセボを比較し，その後デュピルマブの効果が十分に発揮された第 16 週時にアブロシチニブとデュピルマブを比較した。また，第 12 週までに外用剤併用下でアブロシチニブ投与により改善達成を示さない被験者を対象に，第 16 週までの効果発現の有無を評価した。16 週間投与後，デュピルマブ群の被験者には，長期継続投与試験（B7451015 試験；全被験者にアブロシチニブを投与）への組み入れ前に，盲検下で 4 週間の休薬期間を設けた。

B7451014 試験は無作為化治療中止デザインを用いており，アブロシチニブを投与したときの効果の持続についてアブロシチニブ両用量とプラセボを比較することを目的としている。アブロシチニブの効果が認められた被験者を確保するため，本試験では 12 週間の非盲検導入期間を設け，全被験者にアブロシチニブ 200 mg QD を投与した。その後，AD の再燃抑制およびレスキュー療法の効果を評価するために，被験者をアブロシチニブの各用量またはプラセボに無作為割り付けし 40 週間の盲検投与期間を設けた（Figure 8）。

1.2.3. 盲検化

盲検化したアブロシチニブおよび対応するプラセボの経口錠剤を提供した。アブロシチニブ 100 mg 錠およびプラセボは別々のボトルに入れ，実施国の規制要件に従ってラベルを貼付して供給した。ボトルの内容物であるアブロシチニブ 100 mg 錠とそれに対応するプラセボは盲検化された状態で治験実施施設に提供した。

なお，B7451014 試験の非盲検導入投与期間および B7451015 試験の一部の被験者（B7451014 試験の非盲検導入期間から直接 B7451015 試験に参加したドイツの被験者）では，非盲検下でアブロシチニブを提供した。

長期継続投与試験（B7451015 試験）以外の試験はいずれも無作為化，二重盲検試験であった（Figure 9）。B7451015 試験では，被験者は先行試験で割り付けられたアブロシチニブの用量と同一用量で（B7451014 試験の非盲検導入期間から直接参加する場合は 200 mg QD の用量で）投与を継続した。先行試験でプラセボ群または実薬対照群に割り付けられた被験者は，B7451015 試験参加時にアブロシチニブ 100 mg QD 群または 200 mg QD 群に無作為に割り付けた。被験者の割り付け情報は，先行試験終了後に治験関係者および治験実施医療機関に通知された。B7451014 試験の非盲検導入期間から参加した被験者を除き，B7451015 試験治療期 1（92 週間）完了時まで投与群に対する被験者の盲検性が維持された。治療期 1 完了後は，適格被験者は非盲検治療期 2（期間不定）に移行し，実施国で承認された市販製剤が使用可能になるか，治験依頼者が実施国での治験を終了するか，あるいは被験者が治験を中止するまで，非盲検下でアブロシチニブ（治療期間 1 と同一用量）の投与を継続することが可能であった。

B7451029 試験では実薬対照群を設けたため，無作為化，二重盲検，ダブルダミー試験として実施した。盲検化した実薬対照薬（デュピルマブ）は，皮下注射用の 300 mg/2 mL プレフィルドシリンジとして提供した。デュピルマブに対応するプラセボも，皮下注射用のプレフィルドシリンジとして提供した。デュピルマブおよび対応するプラセボプレフィルドシリンジには実施国の規制要件に従ってラベルを貼付し，プレフィルドシリンジの内容物は盲検化された状態で治験実施施設に提供した。しかし，デュピルマブの粘度は対応するプラセボよりも高く，投与中にスタッフが非盲検化されることを防ぐため，治験薬の投与，被験者が自己投与するための指導および注射用の治験薬に関連する業務（未使用のシリンジの回収など）は，専任の治験実施医療機関スタッフ（「非盲検下の投与担当者／指導者」と呼ぶ）が担当した。これらの非盲検下の投与担当者／指導者は上記以外の治験業務には関与せず，他の治験スタッフと治験薬について話し合うことを禁止した。この対応により，治験実施医療機関スタッフが業務上非盲検化されるリスクを低減した。また，B7451029 試験ではデュピルマブの投与歴は除外基準であるため，組み入れた被験者はデュピルマブの投与歴がなく，被験者が非盲検化されるリスクは低いと考えられた。なお，本邦においては，被験者は自己投与せず，全て治験実施医療機関で非盲検下の投与担当者／指導者が投与を行った。

1.2.4. 無作為割り付け

B7451015 試験および B7451029 試験以外のすべての試験では，ベースライン時の疾患重症度［中等症（IGA スコア = 3）または重症（IGA スコア = 4）の AD］および該当する場合は年齢（18 歳未満または 18 歳以上）を層別因子とし，中央で無作為化を行った。

B7451029 試験では，無作為割り付けは，ブロックサイズを 14 とした置換ブロック法を用いて，中央ではなく治験実施医療機関ごとに実施した。ベースライン時の疾患重症度または年齢による層別化は行わなかった。

B7451015 試験では，先行試験でプラセボ群または実薬対照群に割り付けられた被験者をアブロシチニブ 100 mg QD 群または 200 mg QD 群のいずれかに無作為に割り付けた。先行試験でアブロシチニブ群に割り付けられた被験者は，同一用量のアブロシチニブで投与を継続した。

B7451014 試験の非盲検導入期間から直接 B7451015 試験に移行した被験者も同一用量で投与を継続した。

1.2.5. 有効性の評価

AD の臨床評価は，経験および資格を有する皮膚科医，医師または医療専門家が行った。例外的な状況を除き，各被験者の AD の評価は，試験期間を通じて同一の臨床評価者が実施した。すべての臨床評価者は，最初の評価を実施するまでにトレーニングを受講し，その旨を文書に記録した。

主要評価項目

B7451014 試験を除くアブロシチニブの第 3 相試験では，下表に示す 2 つの主要評価項目を設定した。これらは，妥当性が確認された 2 つの有効性評価尺度を用いて評価した。

有効性評価尺度	2 つの主要評価項目
IGA	第 12 週時の IGA スコアの評価（5 段階評価）結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上 IGA スコアが改善した被験者の割合
EASI	第 12 週時の EASI スコアのベースライン時からの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合

Note: In Study B7451014, loss of response after achieving response in the 12-week run-in was the primary endpoint. Response in the first 12 weeks of open-label therapy was defined as presented for the co-primary endpoints.

これらの評価尺度はほぼ世界的に使用され，受け入れられており，規制当局からも推奨されているため，本国際共同臨床開発プログラムでは両方の評価尺度を使用した。有効性の基準を満たす患者の割合を算出することにより，患者と臨床医は一定の投与期間後の治療効果を適切に予測することが可能となるため，2 つの主要評価項目は特定の評価時点でのレスポンダー解析により評価した。

なお，本プログラムで使用した IGA および EASI の評価尺度では，頭皮，手掌および足底を評価・スコア化から除外した。AD に罹患した体表面積を EASI および SCORAD の評価尺度でそれぞれ評価し，その結果をこれらの評価尺度間で比較する感度分析を実施したところ，差は非常に小さかった。

後期第 2 相および第 3 相試験の有効性の主要評価項目を試験別に Table 1 に示した。

Table 1. Primary Endpoint in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

	Study Number (B745XXXX)					
Primary Endpoint	**1006 Ph2b Mono**	**1012 Ph3 Mono**	**1013 Ph3 Mono**	**1029 Ph3 Combi**	**1036 Ph3 Combi**	**1014 Ph 3 Regimen**
IGA clear or almost clear and ≥2-point reduction from baseline at Week 12[a]	X	X	X	X	X	
EASI-75 at Week 12 [a]		X	X	X	X	
Loss of response during blinded treatment period [b]						X

Combi=Combination therapy study; Mono=Monotherapy study; Ph2b=Phase 2b; Ph3=Phase 3; Regimen= randomized withdrawal study

a. IGA response and EASI-75 response were co-primary endpoints in all Phase 3 studies

b. Loss of response - loss of at least 50% of EASI response at Week 12 and IGA score of 2 or more.

Note: The primary endpoint in Study B7451015 was based on safety assessments; therefore it is not included in this table.

重要な副次評価項目

後期第 2 相および第 3 相試験での重要な副次評価項目の詳細を Table 2 に示した。これらの評価項目は，主要評価項目では捉えきれない臨床的に重要な情報を得るために選択した。B7451014 試験を除く第 3 相試験では，重要な副次評価項目として，PP-NRS4 達成および PSAAD を一部の試験で設定した。

PP-NRS4 達成はそう痒の重症度を測定する有効性の重要な副次評価項目である。PP-NRS スコアの減少は，臨床的に意味のある AD の改善に相当する。そう痒は最も多く認められる AD の症状であり，QOL に影響を及ぼすため，患者，家族および介護者にとって大きな問題である [17]。そう痒の重症度を速やかに低下させる治療法は，臨床上および QOL の面で明らかな利益をもたらすことが期待される。アブロシチニブの治験では，1 日 1 回 2 週間，その後は各来院時に PP-NRS を評価し，結果を電子日誌に入力した。妥当性が確認されたそう痒の治療成功の定義（ベースライン時からの 4 ポイント以上の改善 [25]）を PP-NRS を用いて事前に規定することにより，第 3 相試験の結果から，被験者と臨床医の双方がそう痒の軽減というアブロシチニブの臨床的価値に関する有用な情報を得ることが可能となる。各試験では，本評価項目について 1 つ以上の評価時点で多重性調整を実施して評価した。

PSAAD は，一部の試験で有効性の重要な副次評価項目として使用した。PSAAD は種々の重要な AD 関連症状（そう痒，疼痛，乾燥，発赤など）を評価するために開発され [14]，直近（過去 24 時間）の記憶に注目し，症状の頻度よりも重症度を重視している。本邦を含む特定の実施国で，被験者はスクリーニング期間中および投与第 1 日から治験終了時来院まで， 1 日 1 回の治験薬投与前に電子日誌に PSAAD の評価結果を入力した。

Table 2. Type-1 Error Controlled Key Secondary Endpoints in Phase 2b and Phase 3 Abrocitinib Clinical Studies

Key Secondary Endpoint	Study Number (B745XXXX)					
	1006 Ph2b Mono	1012 Ph3 Mono	1013 Ph3 Mono	1029 Ph3 Combi	1036 Ph3 Combi	1014 Ph 3 Regimen
PP-NRS4 at Weeks 2, 4, and 12		X	X		X	
PP-NRS4 at Week 2				X		
PSAAD change from BL at Week 12[a]		X	X		X	
Loss of response based on IGA score 2 or more						X
IGA clear or almost clear and ≥2-point reduction from BL at Week 16				X		
EASI-75 at Week 16				X		
Percent Change from BL in EASI total Score at Week 12	X					

BL=Baseline; Combi=Combination therapy study; Mono=Monotherapy study; Ph2b=Phase 2b; Ph3=Phase 3; Regimen= randomized withdrawal study

a. This is a Patient-reported Outcome assessment that was used to evaluate efficacy

Note: Study B7451015 did not have key secondary efficacy endpoints and is therefore not included in this table.

その他の有効性評価項目

臨床的に意味のある差を示すために必要な評価項目に加えて，改善の基準がより厳しい評価項目（EASI-90 や IGA の「消失」など）およびベースライン時からの変化率も評価項目として選択した。これらの評価項目からは，治療効果に関する補助的なデータやエビデンスを得ることが可能となる。各試験のその他の副次評価項目は M2.7.6 に示し，総括報告書に詳述した。有効性の副次評価項目および PRO の評価に用いた尺度については Appendix 2 に詳述した。

1.3. 統計的手法：後期第 2 相および第 3 相試験

1.3.1. 試験別の解析対象集団

FAS：無作為割り付けされ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。被験者が無作為割り付けされたが割り付けと異なる治験薬の投与を受けた場合は，すべての有効性解析でその被験者が割り付けられた群に含めた。一般に FAS を対象にベースライン時からの変化率を解析する場合は，ベースライン後に測定値が 1 回以上記録された被験者を対象とした。また，ベースラインからの変化率について，ある基準に基づいて定義される評価項目の解析では，ベースライン値がその基準に合致している必要があった。

すべての解析は FAS を対象に実施した。すべての被験者は初回投与を医療機関で受けるため，本試験の FAS はいわゆる ITT 解析対象集団（無作為割り付けされ，治験薬を交付された全被験者）と同一になると期待された。なお，ITT 解析対象集団と被験者数が異なる場合には，各試験の総括報告書に要約した。

PPAS：FAS のうち，選択・除外基準からの逸脱，治験薬投与の遵守状況が規定の 80%未満，併用禁止薬の使用といった重大な治験実施計画書違反，または有効性解析に影響を及ぼすと考えられるその他の治験実施計画書逸脱のない被験者と定義した。治験の盲検解除前に，PPAS から除外する被験者を判定し，記録した。個々の試験では主要評価項目のみ PPAS を対象に解析した。B7451006 試験では PPAS を定義しなかった。PPAS の定義は，各試験の統計解析計画書（各試験総括報告書 16.1.9 項）に示した。

1.3.2. 解析方法

すべての主要解析は FAS を対象に実施した。2 値変数の有効性評価項目に対する主要解析では，層別因子｛年齢層（18 歳未満，18 歳以上；単剤投与試験のみ該当）およびベースライン時の疾患重症度［中等症（IGA = 3），重症（IGA = 4）］｝を用いた CMH カイ二乗検定を用いた。被験者の治験中止による欠測データは「ノンレスポンダー」とした。本解析では，服薬遵守と治療反応の両方を考慮した複合ストラテジーに基づく治療効果を推定した。

すべての連続変数の評価項目に対する解析では，すべての観測データに基づき MMRM を用いた。モデルには因子（固定効果）として投与群，割り付け時の層別因子｛年齢層（18 歳未満，18 歳以上；単剤投与試験のみ該当）およびベースライン時の疾患重症度［中等症（IGA = 3），重症（IGA = 4）］｝，評価時点，投与群と評価時点の交互作用およびベースライン値を含めた。欠測データに対して明示的な補完は行わず，欠測メカニズムに MAR を仮定して，MMRM により妥当な統計的推測を実施した。本解析では，すべての被験者が割付け治療を維持した場合に認められる仮想ストラテジーに基づく治療効果を推定した。

各評価時点での LSM およびアブロシチニブ群とプラセボ群の LSM の差をモデルから算出した。p 値，標準誤差および 95%信頼区間もモデルから算出した。

治療効果の一貫性を評価するため，部分集団解析も実施した。ベースライン時の人口統計学的特性，ベースライン時の疾患重症度およびその他の因子に基づく部分集団を含めた（3.3 項参照）。

1.3.2.1. 統計的仮説および決定則

後期第 2 相用量設定試験（B7451006 試験）では，3 つのパラメータから成る E_{max} モデルを当てはめ，主要評価項目（第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合）の用量反応関係を評価した。帰無仮説は「アブロシチニブのいずれの用量もプラセボと差はない」，対立仮説は「アブロシチニブの 1 つ以上の用量はプラセボよりも優れている」であった。モデルのパラメータの推定値および IGA 改善を達成した被験者の割合とその 95%信頼区間が報告された。ある用量のアブロシチニブ群とプラセボ群の IGA 改善を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間が 0 を含まない場合に，その用量はプラセボよりも優れていると判断した。

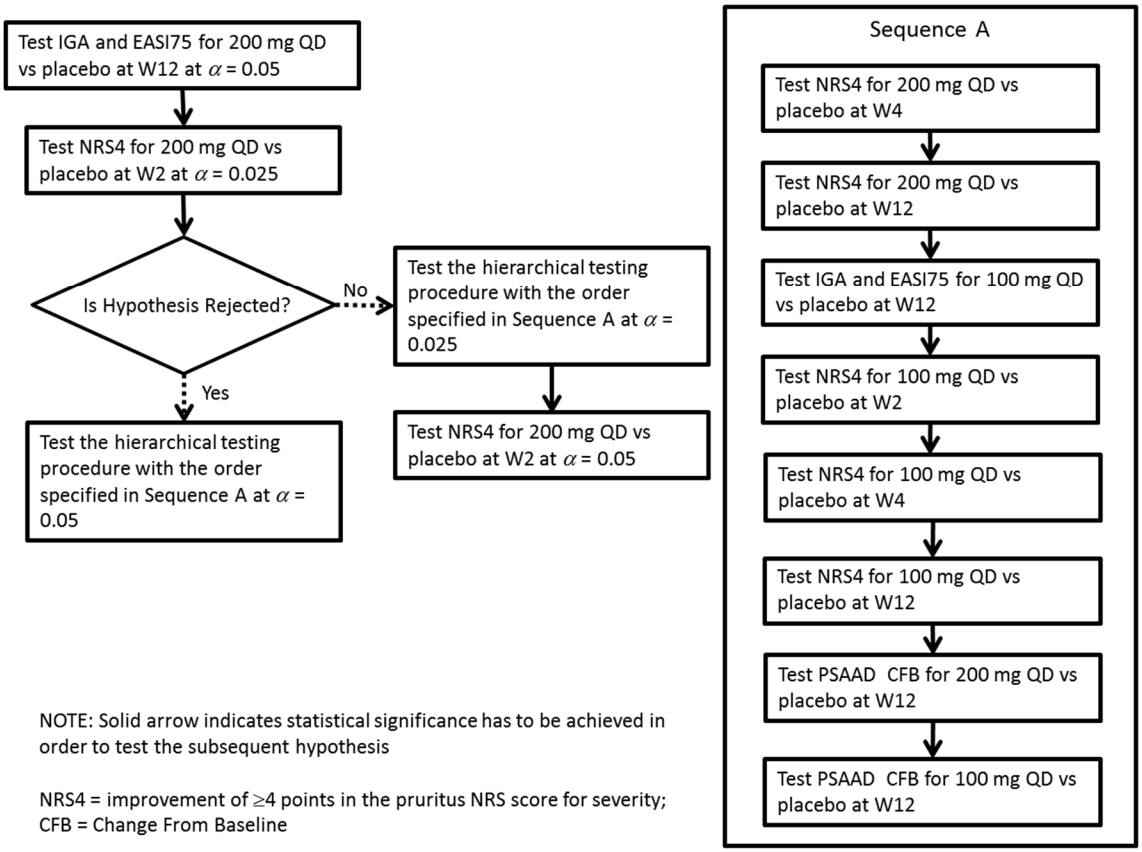
多重性調整は，E_{max} モデルが適合しなかった場合に限り，主要評価項目のみに対して実施することとした。試験全体の Type I FWER を 5%（片側）に制御するため，ホックバーグ法 [16] を用いることとした。

完了した各第 3 相試験（B7451012，B7451013，B7451029 および B7451036 試験）では，2 つの主要評価項目の両方で「アブロシチニブ 200 mg QD とプラセボの差はない」という帰無仮説が

5%（両側）の有意水準で棄却された場合に，アブロシチニブ 200 mg QD はプラセボよりも優れていると判断した。また，2 つの主要評価項目の両方で「アブロシチニブ 100 mg QD とプラセボの差はない」という帰無仮説が以下に定める有意水準で棄却された場合も同様に，アブロシチニブ 100 mg QD はプラセボよりも優れていると判断した。

B7451012，B7451013 および B7451036 試験では，2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目に対するアブロシチニブの各用量群（200 mg QD および 100 mg QD）とプラセボ群の比較において，強い意味で FWER を 5%に制御するためにボンフェローニ型の階層手順に基づく多重性調整を行った（Figure 3）。

Figure 3. Schematic for Multiple Testing Procedure



B7451029 試験でも，2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目の比較に対する FWER を 5%に制御するため，類似のボンフェローニ型の階層手順に基づく多重性調整を行った。

B7451029 試験ではさらに，第 2 週（第 15 日）にアブロシチニブ群とプラセボ群およびデュピルマブ群との比較で統計的な有意差が認められた場合，第 2 週からより早期の評価時点の PP-NRS4 達成の評価項目の比較を多重性調整の仮説構造に追加し，ステップダウン法により仮説検定を行った。4 つの互いに独立した順序に従って，PP-NRS4 を達成した被験者の割合に投与群間で差がないという仮説を検定した。ある順序に従った一連の仮説検定を実施できないのは，

第 15 日の仮説が棄却されなかった場合に限られた。詳細は B7451029 試験統計解析計画書に示した。

B7451014 試験の主要評価項目は改善の消失（再燃までの時間）である。本試験の統計解析の目的は，非盲検下でアブロシチニブ 200 mg QD 投与第 12 週の改善達成後に，被験者を無作為に割り付けた各群で改善の消失（EASI スコアの 50%低下かつ IGA スコアが 2 以上と定義）を評価することである。重要な副次評価項目は，IGA スコアが 2 以上という基準のみに基づく改善の消失である。主要評価項目および重要な副次評価項目の比較に対する FWER を 5%に制御するため，ゲートキーピング法を用いた。なお，申請時点で B7451014 試験は実施中のため，主要評価項目のデータは本申請資料に含めていない。

本臨床的有効性の概要を通して，「統計的に有意」とは，主要評価項目および重要な副次評価項目に対して仮説検定を実施した結果，p 値が基準を満たしたことを意味する。事前に規定した多重性調整を実施していないその他の比較では，記述目的で，名目上の有意水準（0.05）を下回った p 値を報告する場合がある。

1.3.2.2. 2 つの主要評価項目の解析

B7451014 試験以外の第 3 相試験では，2 つの主要評価項目として以下を設定した。

- 第 12 週時の IGA スコアの評価（5 段階評価）結果が「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上 IGA スコアが改善した被験者の割合

- 第 12 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合

以下の 2 つの方法によりこれらの評価項目を解析した。

（1）アブロシチニブ群とプラセボ群の比較（仮説検定および p 値）では，割り付け時の層別因子で調整した CMH 法を用いた。CMH 法の p 値を算出し，アブロシチニブの各用量のプラセボに対する優越性を検証した。

（2）アブロシチニブ群とプラセボ群の改善達成を示した被験者の割合は，割合の差および正規近似に基づく 95%信頼区間を用いて比較した。改善達成を示した被験者の割合の差は，割り付け時の層別因子による層ごとに推定した値を CMH 法による重みで重み付けした平均値として算出した。

アブロシチニブ 200 mg QD 群とアブロシチニブ 100 mg QD 群の間でも改善達成を示した被験者の割合を比較し，割合の差とその両側 95%信頼区間を算出した。ただし，仮説検定は行わなかった。

1.3.2.3. 重要な副次評価項目の解析

第 3 相試験である B7451012，B7451013，および B7451036 試験では，重要な副次評価項目として以下を設けた。

- 第 2 週，第 4 週および第 12 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合。そう痒は AD の重要な症状であり，PP-NRS4 は臨床的に意味のある改善と判断される。

- 第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量

改善達成に基づく評価項目である PP-NRS4 達成は，2 つの主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の解析では， MMRM を当てはめ，投与群（アブロシチニブ 200 mg QD 群，アブロシチニブ 100 mg QD 群およびプラセボ群），評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値および割り付け時の層別因子を固定効果としてモデルに含めた。評価時点はカテゴリ共変量としてモデルに含めた。モデル誤差に対しては無構造の共分散行列を仮定した。

アブロシチニブ 200 mg QD 群とアブロシチニブ 100 mg QD 群の比較では，LSM の差とその両側 95%信頼区間を算出し，仮説検定は行わなかった。

B7451029 試験では，重要な副次評価項目として以下を設けた。

- 第 2 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合

- 第 16 週時の IGA スコアが「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上 IGA スコアが改善した被験者の割合

- 第 16 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合

改善達成に基づく評価項目である第 2 週時の PP-NRS4 達成，第 16 週時の IGA 改善達成および第 16 週時の EASI-75 達成は，2 つの主要評価項目の場合と同じ方法を用いて解析した。

1.3.2.4. その他の評価項目の解析

全般的に，2 値変数の評価項目（レスポンダー解析など）は，上述の 2 つの主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。

複数の評価時点で経時的に評価する連続変数の評価項目（ベースライン時からの変化量など）は，上述の第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量と同じ方法を用いて解析した。

1.3.2.5. 欠測データの取り扱い

各評価時点で実施する 2 値変数の評価項目の解析では，治験中止例は，中止理由にかかわらず，中止後の全評価時点で「ノンレスポンダー」として解析に含めた。本解析では，服薬遵守および治療反応の両方を考慮した複合ストラテジーに基づく治療効果を推定した。

後期第 2 相試験で経時的に評価した連続変数の有効性の評価項目（PRO 以外）の解析では，明示的な補完は行わず，欠測メカニズムに MAR を仮定して OC 法によりベースライン後の欠測データを取り扱った。さらに LOCF 法も用いた。有効性の評価項目は被験者がレスキュー薬を使用した後は欠測データとみなし，LOCF 法を用いてその欠測データを補完した。

第 3 相試験で経時的に評価した連続変数の評価項目（PRO 以外）の解析では，ベースライン後の欠測データに対して明示的な補完は行わなかった。経時的に評価した連続変数の評価項目の解析では，欠測メカニズムに MAR を仮定し，完全尤度に基づき MMRM を当てはめた。本解析では，すべての被験者が割付け治療を維持した場合に認められる仮想ストラテジーに基づく治療効果を推定した。

連続変数の評価項目である PRO の解析では，これらの質問票の開発者が提案した規則に従って欠測データを取り扱った。これらの規則の適用後でも欠測の場合は，当該データは欠測として取り扱った。その後，PRO 以外の評価項目の場合と同様の方法を用いてデータを解析した。

B7451012 試験および B7451013 試験の PP-NRS の欠測データ

第 3 相単剤投与試験の B7451012 試験では，PP-NRS は重要な副次評価項目であり，第 1 日から第 14 日まで毎日，その後は第 2 週（第 15 日），第 4 週，第 8 週および第 12 週の来院時に，被験者が PP-NRS を携帯型端末に入力して記録した。試験実施の過程で治験実施医療機関をモニタリング訪問した結果，第 2 週以降の来院で多くの被験者から PP-NRS が収集されなかったことが判明した。

B7451012 試験で PP-NRS の欠測データが生じた主な原因は，PP-NRS の記録に用いる携帯型端末の操作法について，十分詳細な手順を治験実施医療機関に提供できていなかったためと考えられた。具体的には，携帯型端末および付随する電子タブレット上で，特定のコマンドシーケンスに従いデータ伝送および 2 つの機器を同期した場合にしか，第 2 週以降の来院で携帯型端末に PP-NRS 評価は表示されなかったと考えられた。データ伝送についての一般的手順書は治験実施医療機関に提供したものの，機器の設計および供給を行った業者が提供した手順書には，携帯型端末とタブレットの相互依存性およびコマンドシーケンスについての説明がなかった。大部分の治験実施医療機関は，タブレットから必要なデータ伝送を来院当日に行った。しかし，第 2 週以降の来院で治験実施医療機関スタッフがこのデータ伝送を行わなかった場合は，被験者の携帯型端末に PP-NRS 評価は表示されず，評価を記録することはできなかった。PP-NRS の欠測データが生じた他の原因としては，予定来院日に個々の被験者が携帯型端末を治験実施医療機関に持参することを忘れたこと，来院時にインターネット接続がなかったため携帯型端末とタブレットを同期化することができなかったこと，当初は来院時の限られた時間枠（24 時間）しか PP-NRS データ入力が出来なかったこと，第 12 週に個々の被験者の携帯型端末の動作が PP-NRS の記録前に停止したこと等が挙げられる。結果として，第 2 週以降の来院で被験者の 30%～40%で PP-NRS のデータが欠測した。

上記の原因を考慮すると，PP-NRS の欠測データはランダムに生じたものであり，割り付け治療，そう痒の評価結果またはその他の有効性評価項目に関連する系統的バイアスによるものではないと仮定することが合理的である。そのため，統計解析および統計的推測を目的として，欠測メカニズムに MAR を仮定することは合理的と考えられた。したがって， PP-NRS4 を達成した被験者の割合の主要解析は，「ノンレスポンダー」の定義と多重補完法を組み合わせて実施した。すなわち，被験者の治験中止によるすべての欠測データは「ノンレスポンダー」とみなしたが，断続的な来院によるその他の欠測データは，欠測メカニズムに MAR を仮定して多重補完した。さらに，すべての欠測データを「ノンレスポンダー」として補完した感度分析も実施した。

B7451012 試験と同一デザインを用いた第 3 相単剤投与試験である B7451013 試験では，被験者は B7451012 試験と同一のスケジュールで PP-NRS を報告する予定であった。しかし，この試験の携帯型端末およびタブレットのプログラミング基盤は B7451012 試験のものと異なり，自動データ伝送が組み込まれていたため，機器が同期化されない事態を回避することができた。さらに，B7451012 試験を開始後に B7451013 試験を開始したため，B7451013 試験では治験実施医療機関により詳細な手順を示したり，PP-NRS のデータ入力の時間枠を延長するなど，追加の対処策を講じることが出来た。これらの対処策はおおむね成功し，結果として第 2 週以降の来院時に PP-NRS の欠測データが生じた被験者の割合は著しく低下した（12%～24%）。B7451013 試験でも，PP-NRS4 達成に関して上述と同一の主要解析および感度分析を実施した。

1.3.2.6. 感度分析

後期第 2 相試験では，観測値に対して一般化線形混合モデルを当てはめ，主要評価項目に対する感度分析を行った。また被験者の治験中止後の欠測データは「ノンレスポンス」として補完し，各来院時の解析にロジスティック回帰モデルを用いた。本試験では PPAS を定義しなかった。

主要解析の結果の頑健性を評価するため，個々の第 3 相試験内で 2 つの主要評価項目のそれぞれについて追加の感度分析を行った。これらの解析には下記を含めた。

- PPAS を用いた解析
- 欠測データに対して多重補完法を用いた tipping point analysis。欠測メカニズムに MAR または MNAR を仮定して解析した。本解析では，治療方針ストラテジーに基づく治療効果を推定した。

被験者の内訳に関する代替解析

- 有害事象としての AD のために治験を中止した被験者に対して，治験中止理由を有効性の欠如とみなした感度分析を行い，その場合に主要解析から得られた結論が依然として有効か否かを評価した。
- IUDR 法を用いて，有効性の欠如または有害事象としての AD のために治験を中止した被験者は「ノンレスポンダー」として補完し，その他のすべての欠測データは欠測メカニズムに MAR を仮定し多重補完して解析した。

これらの解析結果の詳細は M2.7.6 および各試験の総括報告書に示した。

1.3.3. 併合データの解析法

1.3.3.1. 併合データ

アブロシチニブの有効性は，個々の無作為化比較試験で，十分な検出力を有した仮説検定に基づくアブロシチニブのプラセボに対する優越性により検証する。しかしながら，アブロシチニブの各用量をプラセボと比較したときおよび用量間で比較したときの有効性を頑健に推定するため，また関連する内因性および外因性要因により定義される部分集団間で治療効果が異なるか否かを検討するために，試験データを併合して解析を実施した。効果を示した被験者の割合

の点推定値および信頼区間を算出し，各用量のアブロシチニブ群とプラセボ群の差およびアブロシチニブの 2 用量間の差を示した。仮説検定は行わなかった。関連する部分集団の一覧を 3.3 項に示した。統計解析の方法の詳細については，1.3 項に記載した。

短期単剤投与併合データ

プラセボと比較した単剤投与時のアブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の治療効果，治療効果が発現するまでの期間，部分集団での治療効果をより正確に推定するため，後期第 2 相試験（B7451006 試験）ならびに第 3 相 B7451012 試験および B7451013 試験の有効性データを併合した。B7451006 試験の組み入れ基準は，第 3 相 B7451012 試験および B7451013 試験と同様であるため，単剤投与併合集団の主要解析には，これらすべての短期単剤投与試験 3 試験を含めた。また，第 3 相 B7451012 試験および B7451013 試験のみを併合した部分的な併合集団（第 3 相短期単剤投与併合データ）を用いて，主要評価項目の感度分析も実施した。

短期併用投与試験

成人を対象に外用剤併用時のアブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD のプラセボと比較した治療効果を評価するため，第 3 相 B7451029 試験の有効性データを用いた。単剤投与併合データの 12 週時の有効性データと比較するため，B7451029 試験は 20 週間の試験であるが 12 週までのアブロシチニブ群およびプラセボ群の有効性データを使用した。

長期投与併合データ

48 週間まで投与したときの両用量のアブロシチニブの有効性を評価するため，B7451012，B7451013 または B7451029 試験に参加後に第 3 相長期継続投与試験（B7451015 試験）に移行した被験者のデータを併合した。なお，B7451029 試験でデュピルマブ群に割り付けられた被験者は本併合データに含めなかった。B7451015 試験では，当初先行試験でプラセボ群に割り付けられその後アブロシチニブ 100 mg QD 群または 200 mg QD 群に割り付けられた被験者以外は，先行試験と同一用量でアブロシチニブ投与を継続した。この方法により，外用剤の併用の有無に関らず，2 用量のアブロシチニブを適切に評価および比較することが可能となる。異質性を軽減させた部分集団を用いて実施した感度分析については，5.2.4 項に記載した。

1.3.3.2. その他のデータ

B7451014 試験：申請時点で本試験は実施中であり，試験の無作為化，二重盲検治験中止期間の盲検性が維持されている。本試験の最初の 12 週間の非盲検導入期間ではアブロシチニブ 200 mg QD を投与しており，この期間の有効性データを用いて短期投与時の有効性の補助的評価を行った（2.4 項参照）。本試験の非盲検導入期間はプラセボ対照ではないため，本データは単剤投与併合データには含めなかった。また，本試験の被験者は長期投与併合データの有効性評価の基準を満たしておらず，これらの被験者を長期投与併合データに含めると有効性シグナルに交絡が生じると考えられたため，このデータは長期投与併合データには含めなかった。

B7451029 試験：B7451029 試験には実薬対照群（デュピルマブ群）が設けられている。アブロシチニブとデュピルマブの比較のために必要なデータは，B7451029 試験の中間データ（16 週）に基づく総括報告書に示した。B7451029 試験でデュピルマブの効果が認められ，その後 B7451015 試験でアブロシチニブ投与を開始した被験者の有効性の結果（アブロシチニブ 12 週間投与時の

効果の持続）は本臨床的有効性の概要に示した。また，B7451029 試験でデュピルマブの効果が認められず，その後 B7451015 試験でアブロシチニブ投与を開始した被験者の有効性の結果（アブロシチニブ 12 週間投与後の治療効果）も本臨床的有効性の概要に示した。

B7451036 試験：青少年を対象に外用剤併用時のアブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の治療効果をプラセボと比較評価するため，本試験の有効性データを本臨床的有効性に示した。本試験は併用投与試験であるが，成人を対象とした併用投与試験 B7451029 試験とは対象年齢が異なるため，これら 2 試験のデータは併合しなかった。また，青少年に対する長期的な有効性は，長期投与併合データの成人および青少年の部分集団解析の結果から評価可能と考え，本試験のデータは長期投与併合データには含めなかった。

1.3.3.3. 統計解析方法

併合データの解析はすべて FAS を対象に実施した。各併合データの FAS は個々の試験の FAS を組み合わせて構築した。補助的解析で評価した評価項目の詳細を 1.2.5 項に記した。

短期単剤投与併合データを用いたすべての解析では，併合した各試験のベースライン来院をベースラインとした。

長期投与併合データを用いたすべての解析では，被験者がいずれかの用量のアブロシチニブ投与を最初に受けた日をベースラインとした。

各来院時の 2 値変数のデータに対する解析では，各投与群で改善達成を示した被験者の割合を報告した。試験，年齢層（18 歳未満，18 歳以上）およびベースライン時の疾患重症度［中等症（IGA スコア＝3），重症（IGA スコア＝4）］の 3 つの層別因子により調整した。2 つの投与群の改善達成を示した被験者の割合は，CMH 法により重み付けした割合の差および正規近似に基づく 95%信頼区間を用いて比較した。また，一部の 2 値変数の評価項目に対して媒介分析を実施し，アブロシチニブによる直接効果と媒介変数を介した間接効果の推定を行った [21]。

連続変数のデータに対する解析では，MMRM を当てはめ，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，試験，年齢層（18 歳未満，18 歳以上）およびベースライン時の疾患重症度［中等症（IGA スコア＝3），重症（IGA スコア＝4）］を固定効果としてモデルに含めた。評価時点はカテゴリ共変量としてモデルに含めた。LSM の差およびその 95%信頼区間を算出した。

短期単剤投与併合データおよび短期併用投与試験におけるすべての 2 値変数の評価項目に対する解析では，治験中止例を，中止理由にかかわらず，中止後の全評価時点で「ノンレスポンダー」として解析に含めた。断続的な欠測データ（被験者の治験中止によるもの以外）は，欠測メカニズムに MCAR を仮定し，解析では欠測データのままとして扱った。本解析では，服薬遵守および治療反応の両方を考慮した複合ストラテジーに基づく治療効果を推定した。

長期投与併合データにおけるすべての 2 値変数の評価項目に対する解析では，中止後の欠測データに対する補完は実施せず，測定されたデータのみを解析に含めた。カットオフ日まで治療を継続した被験者の断続的な欠測データは，解析では欠測データのままとして扱った。

経時的に評価した連続変数の評価項目（PRO 以外）に対する解析では，ベースライン後の欠測データに対して明示的な補完は行わなかった。経時的に評価した連続変数の評価項目に対する

解析では，欠測メカニズムに MAR を仮定し，完全尤度に基づき MMRM を当てはめて解析した。本解析では，すべての被験者が割付け治療を維持した場合に認められる仮想ストラテジーに基づく治療効果を推定した。連続変数の評価項目である PRO の解析では，これらの質問票の開発者が提案した規則に従って欠測データを補完した。これらの規則では欠測データの補完が不十分な場合は，PRO 以外の評価項目の場合と同様に欠測データを取り扱った。

併合データの解析では統計学的な仮説検定は行わなかった。投与群間の差の 95%信頼区間を記述的に提示し，多重性調整は行わなかった。投与群間の差に基づく有効性の検証および結論は個々の試験から得られており，個々の試験では 2 つの主要評価項目および重要な副次評価項目について，多重性を調整して仮説検定を行った。

日本人集団に対する解析

本臨床開発プログラムでは日本の施設で登録された被験者を日本人と定義した。日本人が参加した第 3 相検証試験（B7451013，B7451029，B7451036 試験）および長期投与併合データにおいて，主要評価項目および重要な副次評価項目を含むいくつかの評価項目について部分集団解析を実施した。なお，日本人集団の被験者数は限られているため，特に記載がない限り，無調整の解析を実施した。2 値変数の評価項目に対する解析では，CMH 法ではなく通常のカイ 2 乗検定を用い，信頼区間の算出には Z スコアに基づく正規近似法を用いた。連続変数の評価項目に対する解析では，投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用，ベースライン値を固定効果とした MMRM を用い，割り付け時の層別因子や試験（該当する場合）による調整は実施しなかった。イベント発生までの期間型の評価項目の解析では，通常のログランク検定を用いた。また，日本人集団を対象に実施した解析で算出した p 値はすべて名目上の値である。

なお，本臨床的有効性の概要では，個々の試験のデータを示した図表では被験薬を「PF-04965842」と表記したが，それ以外は一般名である「アブロシチニブ」と表記した。

2. 個々の試験結果の要約

本臨床的有効性の概要に示した個々の試験のデータから，成人および青少年（12 歳から 18 歳未満）の中等症から重症の AD 患者にアブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD を単剤または外用剤と併用投与したとき，AD の徴候および症状が軽減されることが示された。B7451006，B7451012，B7451013，B7451029 および B7451036 試験でアブロシチニブを単剤投与または外用剤と併用投与したときの主な結果を以下に示した。

- 第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合および EASI-75 を達成した被験者の割合は，外用剤併用の有無を問わず，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。
- 単剤投与試験では第 2，4 および 12 週時に，併用投与試験（B7451029 試験）では第 2 週時に，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも統計的に有意かつ臨床的に意味があるそう痒の改善が認められた。

- アブロシチニブの有効性は速やかに発現し，第 2 週時までに皮膚病変およびそう痒がプラセボ群と比べて改善した。さらに，単剤投与または併用投与にかかわらず，アブロシチニブ群では第 2～6 日までにプラセボ群よりもそう痒の軽減が認められた。

- B7451029 試験では，第 16 週までの複数の評価項目に対する治療効果（改善達成を示した被験者の割合のプラセボ群との差）は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でデュピルマブ群よりも高かった。各評価時点でのアブロシチニブ 100 mg QD 群とデュピルマブ群の治療効果は同様と考えられた。さらに，そう痒の軽減効果はアブロシチニブ 200 mg QD 群でデュピルマブ群より速やかに発現した。

本項では，個々の試験の被験者の内訳および特性を示し，B7451014 試験を除く個々の試験の有効性の主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。また，すべての評価項目の結果は各試験の総括報告書で詳述した。

なお，日本人を組み入れた B7451013，B7451029，B7451036 および B7451015 試験のうち，B7451013，B7451029 および B7451036 試験の日本人集団の被験者の内訳および特性は本項に示し，有効性の結果は 3 項に示した。日本人集団の長期投与の被験者の内訳および有効性の結果は 5.2.4.6 項に，日本人集団の有効性の総括は 3.3.7 項に示した。

また，治験の結果に加えて，中等症から重症の AD に対する既承認または開発中の全身治療薬とアブロシチニブの有効性および安全性を比較した NMA の結果を，補足的なデータとして 2.6 項に示した。

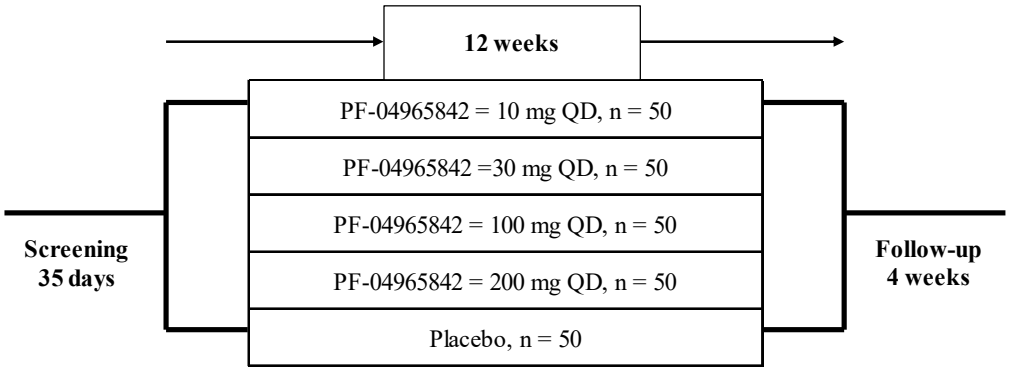
2.1. B7451006 試験：後期第 2 相 Proof of Concept 試験

中等症から重症の AD 患者を対象に PF-04965842 の有効性および安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同，用量設定，後期第 2 相試験（B7451006 試験総括報告書）

結論

- 主要評価項目（第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合）および重要な副次評価項目（第 12 週時の EASI スコアのベースライン時からの変化率）は，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群で，プラセボ群と比較して統計的に有意で臨床的に意味のある有効性が認められた。

Figure 4. Design Schematic of Study B7451006



Source: B7451006 試験総括報告書 Figure 1.

被験者の内訳および特性

被験者の内訳の要約を Table 3 に示した。有害事象による中止には，AD の悪化による中止も含まれる。臨床効果不十分による投与中止例の割合は，プラセボ群およびアブロシチニブ低用量群（10 mg QD および 30 mg QD）で高かった。試験完了例の割合は，高用量群であるアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群で高かった。

Table 3. Abrocitinib Study B7451006 Subject Disposition

Number (%) of subjects	Placebo	PF-04965842				Total
		10 mg	30 mg	100 mg	200 mg	
Screened: 419						
Assigned to study treatment: 269						
Treated	56	49	51	56	55	267[a]
Completed	28 (50.0)	27 (55.1)	27 (52.9)	37 (66.1)	38 (69.1)	157 (58.8)
Discontinued	28 (50.0)	22 (44.9)	24 (47.1)	19 (33.9)	17 (30.9)	110 (41.2)
Discontinuations from study						
Relation to study drug not defined	19 (33.9)	14 (28.6)	16 (31.4)	7 (12.5)	9 (16.4)	65 (24.3)
Did not meet entrance criteria	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (0.4)
Insufficient clinical response	6 (10.7)	5 (10.2)	6 (11.8)	1 (1.8)	0	18 (6.7)
Lost to follow-up	2 (3.6)	0	1 (2.0)	0	0	3 (1.1)
No longer meets eligibility criteria	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (0.7)
No longer willing to participate in study	6 (10.7)	4 (8.2)	4 (7.8)	3 (5.4)	4 (7.3)	21 (7.9)
Protocol violation	5 (8.9)	5 (10.2)	1 (2.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	14 (5.2)
Other	0	0	3 (5.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	6 (2.2)
Related to study drug	4 (7.1)	2 (4.1)	2 (3.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	12 (4.5)
Adverse event	4 (7.1)	2 (4.1)	2 (3.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	12 (4.5)
Not related to study drug	5 (8.9)	6 (12.2)	6 (11.8)	9 (16.1)	7 (12.7)	33 (12.4)
Adverse event	5 (8.9)	6 (12.2)	6 (11.8)	9 (16.1)	7 (12.7)	33 (12.4)

Source: B7451006 試験総括報告書 Table 4.

a. Two subjects were randomized but not treated.

被験者の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，投与群間でおおむね同様であった。全被験者が AD の診断を受けており，診断後の罹病期間の平均値は投与群間で同様であった（範囲 22.2～30.7 年）。選択基準で規定した EASI スコアは 12 ポイント以上（第 3 相試験では EASI スコアは 16 ポイント以上）であったが，ベースライン時の EASI スコアの平均値は 25.4 ポイント（標準偏差 12.5，範囲 4.5～72.0）であった（B7451006 試験総括報告書 Table 14.1.2.2，Table 14.1.2.4）。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は B7451006 試験総括報告書に示した。

2.2. B7451012 試験および B7451013 試験：主要な第 3 相単剤投与試験

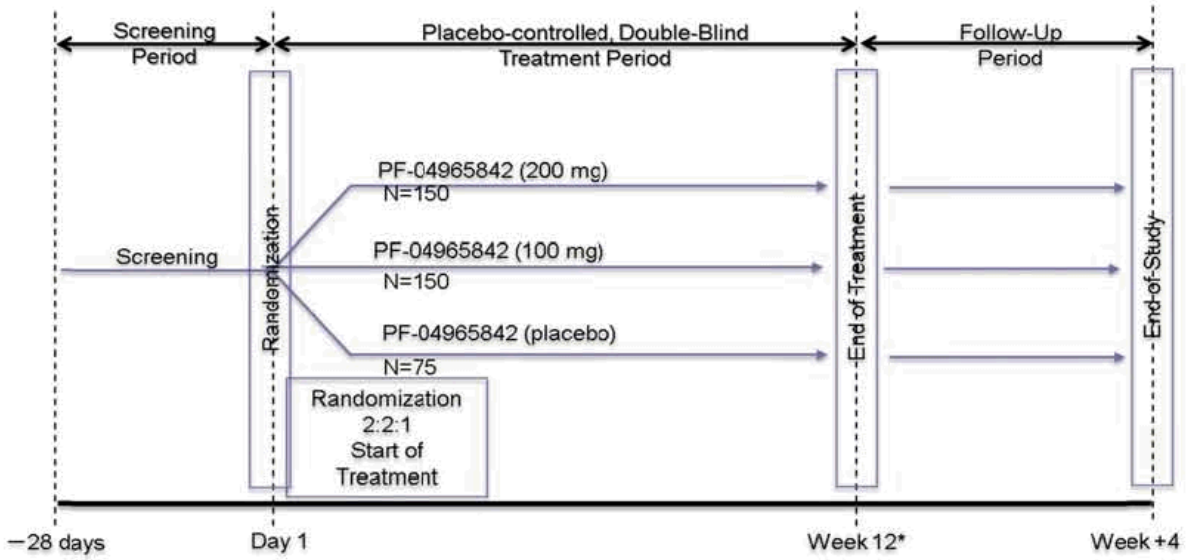
中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象に PF-04965842 の単剤投与の有効性および安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同，第 3 相試験（B7451012 試験総括報告書，B7451013 試験総括報告書）

結論

- アブロシチニブ両用量群（100 mg QD および 200 mg QD）で，2 つの主要評価項目［第 12 週時の IGA スコアが「消失」（スコア 0）または「ほぼ消失」（スコア 1）と判定され，かつベースライン時から 2 段階以上の改善達成，および第 12 週時の EASI-75 達成］に対する治験の目的を達成した。
- アブロシチニブ両用量群（100 mg QD および 200 mg QD）で，2 つの重要な副次評価項目［第 2，4 および 12 週時の PP-NRS4 達成，および第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量］に対する治験の目的を達成した。
- その他の有効性の副次評価項目でも，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群と比較して改善が認められた。

B7451012 試験および B7451013 試験は，アブロシチニブを短期間（12 週間）単剤投与したときの有効性を評価する同一試験デザインの第 3 相試験であった（Figure 5）。

Figure 5. Design Schematic for Study B7451012 and B7451013



* At Week 12, eligible subjects may enter a long-term extension study; all other subjects enter the 4 week follow-up period.

Source: B7451012 および B7451013 試験総括報告書 16.1.1 項 Figure 1.

統計解析方法は 1.3.2 項に概要を示し，各試験総括報告書 16.1.9 項に詳述した。

単剤投与試験の地域別の被験者の内訳は 3.1.1 項に詳述した。

2.2.1. B7451012 試験：第 3 相単剤投与試験

被験者の内訳および特性

被験者の内訳の要約を Table 4 に示した。

Table 4. PF-04965842 Protocol B7451012 Disposition Events Summary

Number (%) of Subjects	Placebo (N=77) n (%)	PF-04965842 100mg QD (N=156) n (%)	PF-04965842 200mg QD (N=154) n (%)
Discontinued	16 (20.8)	21 (13.5)	17 (11.0)
Adverse Event	7 (9.1)	9 (5.8)	9 (5.8)
Lack of Efficacy	2 (2.6)	1 (0.6)	0

Table 4. PF-04965842 Protocol B7451012 Disposition Events Summary

Number (%) of Subjects	Placebo (N=77) n (%)	PF-04965842 100mg QD (N=156) n (%)	PF-04965842 200mg QD (N=154) n (%)
Lost to Follow-Up	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)
Protocol Deviation	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Withdrawal By Subject	4 (5.2)	5 (3.2)	3 (1.9)
Medication Error Without Associated Adverse Event	1 (1.3)	0	0
Withdrawal By Parent/Guardian	0	0	1 (0.6)
Other	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Completed	61 (79.2)	135 (86.5)	137 (89.0)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01MAY2019 (05:56) Source Data: Table 16.2.1.2.2 Output File: ./nda1_cdisc/B7451012/adds_s001 Date of Generation: 03MAY2019 (07:46)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

治験薬への曝露期間はすべての投与群で同様であり，被験者の過半数が 12 週間の投与期を完了した（B7451012 試験総括報告書 Table 16）。

ベースライン時の人口統計学的特性は，投与群間で同様であった。無作為割り付けされた全被験者の年齢の中央値は 29.0 歳であり，青少年（12 歳から 18 歳未満）の割合は約 22%であった。被験者の過半数（56.8%）は男性であった（B7451012 試験総括報告書 Table 14.1.2）。被験者の大部分は白人であり（72.1%），15.0%がアジア系，8.3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった（B7451012 試験総括報告書 Table 14.1.2）。

ベースライン時の疾患特性は，投与群間で同様であった。罹病期間の中央値は約 20 年（範囲 1～69 年）であった。全被験者の IGA は中等症（59.2%）または重症（40.8%），EASI スコアの中央値（Q1，Q3）は 25.6（19.6，39.8），%BSA の中央値（Q1，Q3）は 45.0%（30.0, 68.0），PP-NRS の中央値（Q1，Q3）は 7.0（6.0, 8.0）であり，無作為割り付けされた被験者は中等症から重症の AD 患者集団を代表していた（B7451012 試験総括報告書 Table 11）。

薬剤使用歴は投与群間で同様であった。約半数の被験者は過去に外用剤のみ使用しており（大部分はステロイド外用剤の使用），約半数の被験者は過去に全身治療薬を使用していた（大部分は生物学的製剤以外の治療薬）。過去にシクロスポリン（約 13%，52 例）またはデュピルマブ（約 8%，30 例）を使用していた被験者の割合は低かった（B7451012 試験総括報告書 Table 9）。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は B7451012 試験総括報告書に示した。

2.2.2. B7451013 試験：第 3 相単剤投与試験

被験者の内訳および特性

被験者の内訳の要約を Table 5 に示した。

Table 5. PF-04965842 Protocol B7451013 Disposition Events Summary

Number (%) of Subjects	Placebo (N=78) n (%)	PF-04965842 100mg QD (N=158) n (%)	PF-04965842 200mg QD (N=155) n (%)
Discontinued	26 (33.3)	21 (13.3)	14 (9.0)
Adverse Event	8 (10.3)	5 (3.2)	5 (3.2)
Death	0	1 (0.6)	0
Lack of Efficacy	7 (9.0)	5 (3.2)	4 (2.6)
Lost to Follow-Up	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
Protocol Deviation	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
Withdrawal By Subject	9 (11.5)	6 (3.8)	1 (0.6)
Other	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Completed	52 (66.7)	137 (86.7)	141 (91.0)

Completed means completed 12 weeks treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12SEP2019 (22:25) Source Data: adds Output
File: ./nda1_cdisc/B7451013/adds_s001 Date of Generation: 18OCT2019 (00:14)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

治験薬への曝露期間の中央値はすべての投与群で同様であり，被験者の大部分は 10 週間以上の投与を完了した（B7451013 試験総括報告書 Table 16）。プラセボ群の曝露期間の平均値は，いずれのアブロシチニブ群よりも短かった。

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。無作為割り付けされたすべての被験者の年齢の中央値は 31.0 歳であり，スクリーニング時点で 12 歳から 18 歳未満の青少年の割合は約 10%であった。被験者の過半数（58.6%）は男性であった。被験者の過半数は白人であり（59.3%），33.0%がアジア系，5.4%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった（B7451013 試験総括報告書 Table 10）。

ベースライン時の疾患特性は投与群間で同様であった。罹病期間の中央値（Q1，Q3）は，19.6 年（9.2，29.2）であった。全被験者の IGA は中等症（67.8%）または重症（32.2%），EASI スコアの中央値（Q1，Q3）は 25.2（19.7，34.6），%BSA の中央値（Q1，Q3）は 44.0%（32.0，66.0），PP-NRS の中央値（Q1，Q3）は 7.0（6.0，8.0）であり，無作為割り付けされた被験者は中等症から重症の AD 患者集団を代表していた（B7451013 試験総括報告書 Table 11）。

薬剤使用歴は投与群間で同様であった。過去に全身治療薬を使用した被験者の割合は高く（41.4%），その大部分は生物学的製剤以外の全身治療薬であった。過去にシクロスポリンを使

用した被験者の割合は，各投与群で同程度であった（全体で 12.5%）。過去にデュピルマブを使用した被験者の割合は低く（3.6%），投与群間で同様であった。被験者の多く（57.8%）は過去に外用剤のみ使用していた（B7451013 試験総括報告書 Table 14.1.4.3）。

＜日本人集団＞

B7451013 試験には日本人がアブロシチニブ 100 mg QD 群，アブロシチニブ 200 mg QD 群およびプラセボ群にそれぞれ 15 例，22 例および 7 例（計 44 例）含まれ，そのうち治験を中止した被験者はそれぞれ 2 例（13.3%），3 例（13.6%）および 4 例（57.1%）であった。中止理由は，アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例（有害事象による中止）を除き，いずれも有効性の欠如であった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.1.1.1.j および Table 14.1.1.2.j）。

日本人被験者数は限られていたものの，ベースラインの被験者の特性のうち年齢，ベースライン時の疾患特性のうち，IGA，EASI，%BSA，PP-NRS および POEM は投与群間で概して同様であった。

人口統計学的特性では，無作為に割り付けた日本人被験者の年齢の中央値は 36.0 歳（アブロシチニブ 100 mg QD 群 33.0 歳，200 mg QD 群 34.0 歳，プラセボ群 43.0 歳）であり，スクリーニング時点で 12 歳から 18 歳未満の青少年は 2 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 1 例，200 mg QD 群 1 例）であった。被験者の大多数である 72.7%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 53.3%，200 mg QD 群 81.8%，プラセボ群 85.7%）は男性であった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.1.2.j）。

ベースライン時の疾患特性では，罹病期間の中央値（Q1，Q3）は，15.0 年（5.1，30.5）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 6.2 年（2.8，28.9），200 mg QD 群 20.0 年（6.4，30.9），プラセボ群 9.3 年（5.6，42.9）］であった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.1.3.1.j）。IGA は中等症 77.3%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 73.3%，200 mg QD 群 81.8%，プラセボ群 71.4%））または重症 22.7%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 26.7%，200 mg QD 群 18.2%，プラセボ群 28.6%），EASI の中央値（Q1，Q3）は 26.9（19.8，36.6）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 28.2（19.6，39.8），200 mg QD 群 26.9（21.9，36.7），プラセボ群 19.5（18.0，36.4）］，%BSA の中央値（Q1，Q3）は 50.5%（38.5，72.5）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 60.0%（46.0，75.0），200 mg QD 群 49.5%（38.0，71.0），プラセボ群 45.0%（34.0，83.0）］），PP-NRS の中央値（Q1，Q3）は 6.0（5.0，8.0）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 7.0（6.0，8.0），200 mg QD 群 5.5（5.0，7.0），プラセボ群 6.0（6.0，8.0）］であった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.1.3.3.j）。

過去に全身治療薬を使用した被験者は 12 例（27.3%）で，投与群別ではアブロシチニブ 100 mg QD 群 5 例（33.3%），200 mg QD 群 3 例（13.6%），プラセボ群 4 例（57.1%）であった。デュピルマブを使用した 100 mg QD 群の 1 例を除き，いずれも生物学的製剤以外の全身治療薬を使用していた。過去にシクロスポリンを使用した被験者はプラセボ群の 1 例であった。被験者の大部分である 32 例（72.7%）は過去に外用剤のみ使用していた［アブロシチニブ 100 mg QD 群 10 例（66.7%），200 mg QD 群 19 例（86.4%），プラセボ群 3 例（42.9%）（B7451013 試験 日本人集団 Table 14.1.4.3.j）］。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は B7451013 試験総括報告書に示した。日本人集団の有効性の結果は 3 項に示した。

2.3. B7451029 および B7451036 試験：第 3 相併用投与試験

2.3.1. B7451029 試験：成人を対象とした第 3 相併用投与試験（デュピルマブ対照）

中等症から重症の成人 AD 患者を対象に，外用剤併用時の PF-04965842 およびデュピルマブの有効性および安全性をプラセボと比較して評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，並行群間比較，第 3 相試験（B7451029 試験総括報告書）

結論

- アブロシチニブを外用剤と併用投与したとき，アブロシチニブ両用量群（100 mg QD および 200 mg QD）とも第 12 週時および第 16 週時の IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。

- 第 2 週時に，アブロシチニブ 200 mg QD 群ではプラセボ群およびデュピルマブ群と比較して，統計的に有意なそう痒の改善が認められた（PP-NRS4 を達成した被験者の割合が統計的に有意に高かった）。第 2 週時に，アブロシチニブ 100 mg QD 群でもプラセボ群よりも統計的に有意なそう痒の改善が認められたが，デュピルマブ群とは有意差が認められなかった。

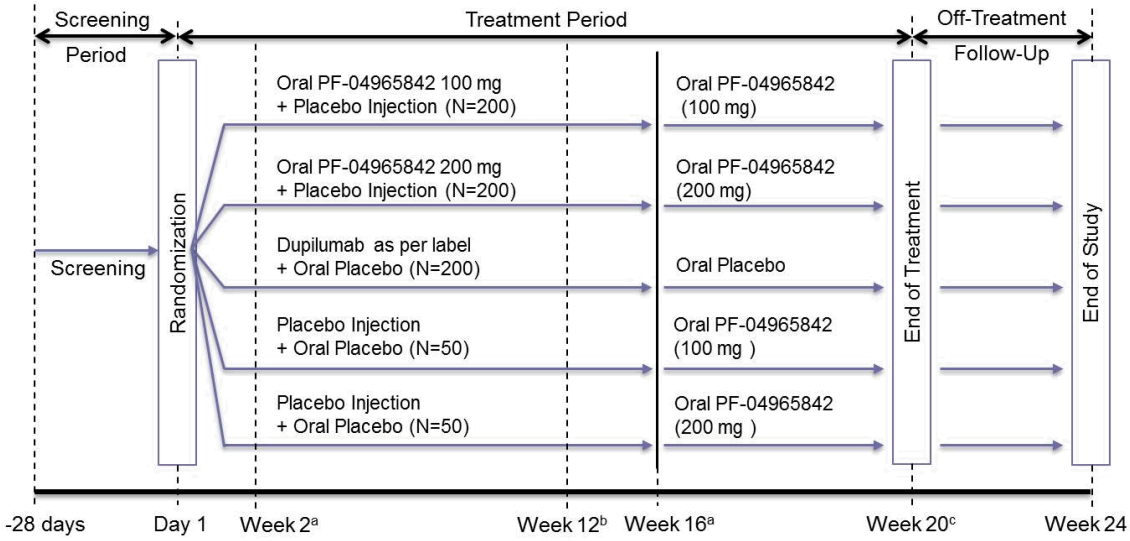
- アブロシチニブ 200 mg QD 群ではデュピルマブ群より早期にそう痒の改善がみられた。第 2 日から第 16 週まで 200 mg QD 群では PP-NRS4 を達成した被験者の割合がデュピルマブ群より高かった。アブロシチニブ 100 mg QD 群の PP-NRS4 を達成した被験者の割合は治験期間を通じてデュピルマブ群と同様であった。

- 複数の評価項目（IGA 改善および EASI-75 など）において，アブロシチニブ 200 mg QD 群は 16 週間を通してデュピルマブ群より良好な有効性を示した。アブロシチニブ 100 mg QD 群は治験期間を通してデュピルマブ群と同様の有効性を示した。

- 有効性の複数の副次評価項目（IGA の「消失」への改善，EASI-90 および PP-NRS4 を達成した被験者の割合，%BSA のベースライン時からの変化量，SCORAD など）の結果から，アブロシチニブ両用量群の有効性はプラセボ群よりも高いことが示された。アブロシチニブ 200 mg QD 群の治療効果は，一貫して 100 mg QD 群よりも高かった。

- アブロシチニブ両用量群では PRO 評価項目がプラセボ群よりも改善し，不安，抑うつ，不眠，皮膚科学関連 QOL および全般的 QOL に対してもアブロシチニブの治療効果が認められた。

Figure 6. Design Schematic for Study B7451029



[a] At Week 2 and Week 16, key secondary endpoints were measured.
[b] At Week 12, co-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: B7451029 試験総括報告書 Figure 1.

統計解析方法は 1.3.2 項に概要を示し，B7451029 試験総括報告書 16.1.9 項に詳述した。

被験者の内訳および特性

被験者の内訳の要約を Table 6 に示した。16 週間の投与を完了した被験者は，各群で 89%を上回った。有効性の欠如により中止した被験者はアブロシチニブ 100 mg QD 群およびデュピルマブ群で各 1 例（0.4%）のみであった。

Table 6. PF-04965842 Protocol B7451029 Disposition Events Summary

Number (%) of Subjects	Placebo (N=131) n (%)	PF-04965842 100mg QD (N=238) n (%)	PF-04965842 200mg QD (N=226) n (%)	Dupilumab 300mg Q2W (N=242) n (%)
Discontinued	14 (10.7)	21 (8.8)	18 (8.0)	19 (7.9)
Adverse Event	5 (3.8)	5 (2.1)	8 (3.5)	6 (2.5)
Lack of Efficacy	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Lost to Follow-Up	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
Pregnancy	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Protocol Deviation	2 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.4)
Withdrawal By Subject	5 (3.8)	9 (3.8)	3 (1.3)	6 (2.5)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Other	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.8)
Ongoing	117 (89.3)	217 (91.2)	208 (92.0)	223 (92.1)

Disposition status was ongoing for subjects who did not discontinue from the study before Week 16.
Three subjects (13089008, 13469002, 12479010) had an AE that started before Week 16 and discontinued due to that AE after Week 16. Those subjects were considered as ongoing in this table.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 01FEB2020 (21:17) Source Data: adds Output
File: ./nda1_cdisc/B7451029_CSR/adds_s001 Date of Generation: 07FEB2020 (07:56)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

治験薬への曝露期間の中央値はすべての投与群で同様であり，被験者の大部分は 14 週間以上の投与を完了した（B7451029 試験総括報告書 Table 18）。

ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。無作為割り付けされた全被験者の年齢の中央値は 34.0 歳であった。男性の割合は 48.9%であった。被験者の大部分は白人（72.4%）とアジア系（21.3%）であった（B7451029 試験総括報告書 Table 10）。

ベースライン時の疾患特性は投与群間で同様であった。罹病期間の中央値（Q1，Q3）は，21.8 年（9.5, 32.5）であった。全被験者の IGA は中等症（64.6%）または重症（35.4%），EASI スコアの中央値（Q1，Q3）は 27.2（20.2，38.8），%BSA の中央値（Q1，Q3）は 45.6%（29.8, 65.9），PP-NRS の中央値（Q1，Q3）は 7.0（6.0，8.0）であり，無作為割り付けされた被験者は中等症から重症の AD 患者集団を代表していた（B7451029 試験総括報告書 Table 11）。

薬剤使用歴は投与群間で同様であった。過去に全身治療薬を使用した被験者の割合は全体で43.2%であり，その大部分は生物学的製剤以外の全身治療薬を使用した。なお，本試験ではデュピルマブの投与歴は除外基準であるため，過去にデュピルマブを投与された被験者はいなかった。被験者の多く（56.5%）は過去に外用剤のみ使用していた（B7451029 試験総括報告書 Table 9）。

＜日本人集団＞

B7451029 試験には日本人が計 76 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群 19 例，200 mg QD 群 25 例，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 21 例およびプラセボ群 11 例）含まれた。第 16 週時点で中止例は，200 mg QD 群に 4 例，デュピルマブ 300 mg Q2W 群に 2 例であった。主な中止理由は有害事象であった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.1.1.1.j および Table 14.1.1.2.j）。

日本人被験者数は限られていたものの，ベースライン時の人口学的特性のうち年齢，ベースライン時の疾患特性のうち EASI，%BSA，PP-NRS および POEM は投与群間で概して同様であった。

人口統計学的特性では，年齢の中央値は 39.0 歳（アブロシチニブ 100 mg QD 群 38.0 歳，200 mg QD 群 36.0 歳，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 44.0 歳およびプラセボ群 32.0 歳）で，被験者の過半数の 60.5%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 63.2%，200 mg QD 群 56.0%，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 57.1%およびプラセボ群 72.7%）は男性であった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.1.2.j）。

ベースライン時の疾患特性では，罹病期間の中央値（Q1，Q3）は，24.0 年（7.7, 36.4）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 21.2 年（6.5, 34.6），200 mg QD 群 31.3 年（11.1, 35.4），デュピルマブ 300 mg Q2W 群 27.5 年（9.5, 43.3），プラセボ群 13.8 年（6.6, 29.3）］であった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.1.3.1.j）。IGA は中等症（56.6%）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 63.2%，200 mg QD 群 60.0%，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 47.6%およびプラセボ群 54.5%］または重症（43.4%）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 36.8%，200 mg QD 群 40.0%，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 52.4%およびプラセボ群 45.5%］），EASI の中央値は 28.3（アブロシチニブ 100 mg QD 群 27.1，200 mg QD 群 29.6，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 28.4 およびプラセボ群 31.1)，%BSA の中央値は 55.0%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 52.9%，200 mg QD 群 60.1%，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 52.1%およびプラセボ群 53.1%）であった。PP-NRS の中央値（Q1，Q3）は 7.0（6.0, 9.0）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 7.0（6.0, 8.0），200 mg QD 群 7.0（7.0, 9.0），デュピルマブ 300 mg Q2W 群 8.0（6.0, 9.0）およびプラセボ群 6.0（6.0, 9.0）］であった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.1.3.3.j）。

DLQI の中央値は 12.0（とても大きな影響）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 8.0（中等度の影響），200 mg QD 群 13.0（とても大きな影響），デュピルマブ 300 mg Q2W 群 11.0（とても大きな影響）およびプラセボ群 10.0（中等度の影響）］で，POEM の中央値は 19.0（重度）で各投与群も重度であった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 19.0（重度），200 mg QD 群 22.0（重度），デュピルマブ 300 mg Q2W 群 17.0（重度）およびプラセボ群 19.0（重度）］（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.1.3.3.j）。

過去に全身治療薬を使用した被験者は 52.6%［アブロシチニブ 100 mg QD 群 57.9%，200 mg QD 群 48.0%，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 61.9%およびプラセボ群 36.4%］で，外用剤のみ使用した被験者は 47.4%［アブロシチニブ 100 mg QD 群 42.1%，200 mg QD 群 52.0%，デュピルマブ 300 mg Q2W 群 38.1%およびプラセボ群 63.6%］であった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.1.4.3.j）。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は B7451029 試験総括報告書に示した。日本人集団の有効性の結果は 3 項に示した。

2.3.2. B7451036 試験：青少年を対象とした第 3 相併用投与試験

中等症から重症の 12 歳以上 18 歳未満の青少年 AD 患者を対象に，外用剤併用時の PF-04965842 の有効性および安全性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 3 相試験（B7451036 試験総括報告書）

結論

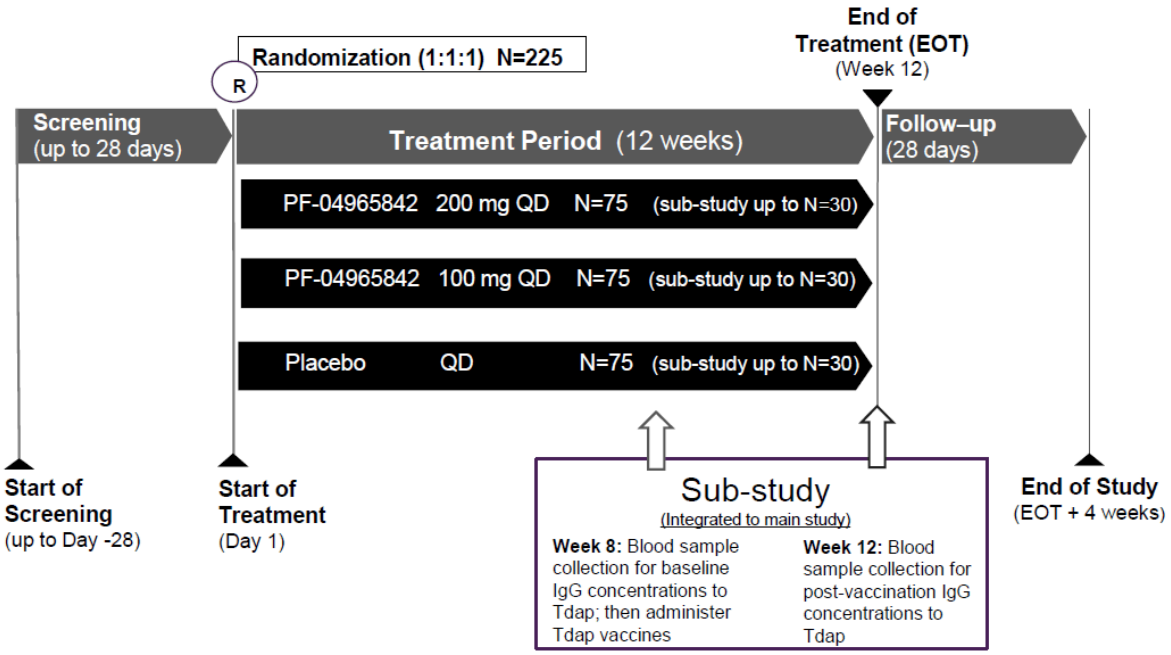
- アブロシチニブを外用剤と併用投与したとき，アブロシチニブ両用量群（100 mg QD および 200 mg QD）とも第 12 週時の IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。アブロシチニブ 200 mg QD 群の IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合は，数値的に 100 mg QD 群よりも高かった。

- アブロシチニブ 200 mg QD 群の第 2，4 および 12 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合はプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった。100 mg QD 群の第 2 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合はプラセボ群に比べて統計的に有意に高かったが，第 4 週時の PP-NRS4 でプラセボ群に比べて統計的に有意な改善を示すことができなかったため，本評価項目よりも下位にある重要な副次評価項目の検定に進むことができなかった。

- その他の有効性の副次評価項目でも，アブロシチニブ両用量群，特にアブロシチニブ 200 mg QD 群では，プラセボ群と比較しておおむね改善が認められた。

- アブロシチニブ両用量群では，PRO 評価項目のほとんどでプラセボ群と比較して大きな改善が認められた。

Figure 7. Design Schematic of Study B7451036



Note: The samples size for the immunogenicity sub-study was up to approximately 30 participants in each arm.
Source: B7451036 試験総括報告書 Figure 1.

統計解析方法は 1.3.2 項に概要を示し，B7451036 試験総括報告書に詳述した。

被験者の内訳および特性

被験者の内訳の要約を Table 7 に示した。

Table 7. PF-04965842 Protocol B7451036 Disposition Events Summary; Supplemental Lack of Efficacy Analysis - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Placebo (N=96) n (%)	PF-04965842 100mg QD (N=95) n (%)	PF-04965842 200mg QD (N=94) n (%)
Discontinued	6 (6.3)	3 (3.2)	3 (3.2)
Adverse Event	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (2.1)
Lost to Follow-Up	2 (2.1)	1 (1.1)	0
Protocol Deviation	0	0	1 (1.1)
Withdrawal By Parent/Guardian	1 (1.0)	1 (1.1)	0
Other	1 (1.0)	0	0
Completed	90 (93.8)	92 (96.8)	91 (96.8)

Completed means completed 12 weeks treatment.
If a subject was discontinued due to an adverse event, but had an adverse event with coded preferred term ='Dermatitis atopic' as the only adverse event which required a study drug or subject action of discontinuation/withdrawal, that subject was counted under 'Lack of Efficacy'.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:13) Source Data: adds Output
File: ./nda1_cdisc/B7451036/adds_s001_1 Date of Generation: 20MAY2020 (22:55)
Table 14.1.1.3.1 is for Pfizer internal use.

治験薬への曝露期間の中央値はすべての投与群で同様であり，被験者の大部分は 10 週間以上の投与を完了した（B7451036 試験総括報告書 Table 16）。

ベースライン時の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。無作為割り付けされた全被験者の年齢の中央値は 15.0 歳であった。男性の割合は 50.9%であった。被験者の大部分は白人（56.1%）とアジア系（33.0%）であった（B7451036 試験総括報告書 Table 10）。

ベースライン時の疾患特性は投与群間で同様であった。罹病期間の中央値（Q1，Q3）は，11.6 年（4.9，14.2）であった。全被験者の IGA は中等症（61.4%）または重症（38.6%），EASI スコアの中央値（Q1，Q3）は 25.6（20.0，37.7），%BSA の中央値（Q1，Q3）は 45.5%（31.3，66.0），PP-NRS の中央値（Q1，Q3）は 7.0（6.0，8.0）であり，無作為割り付けされた被験者は中等症から重症の AD 患者集団を代表していた（B7451036 試験総括報告書 Table 11）。

薬剤使用歴は投与群間で同様であった。過去に全身治療薬を使用した被験者の割合は 25.6%で，その大部分は生物学的製剤以外の全身治療薬を使用した。過去にデュピルマブを投与された被験者の割合は各投与群で 1 例であった。被験者の多く（73.3%）は過去に外用剤のみ使用していた（B7451036 試験総括報告書 Table 9）。

＜日本人集団＞

B7451036 試験には日本人がアブロシチニブ 100 mg QD 群，アブロシチニブ 200 mg QD 群およびプラセボ群にそれぞれ 9 例，10 例および 8 例（計 27 例）含まれ，そのうち 200 mg QD 群の 1 例は治験薬の投与を受けずに治験を中止した。治験薬投与開始後，プラセボ群の 1 例が有害事象により中止した（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.1.1.1.j および Table 14.1.1.2.1.j）。

日本人被験者数は限られていたものの，ベースラインの被験者特性のうち年齢，ならびにベースライン時の疾患特性のうち，罹病期間，EASI，%BSA および PP-NRS は投与群間で概して同様であった。

人口統計学的特性では，無作為に割り付けた日本人被験者の年齢の中央値 15.0 歳（アブロシチニブ 100 mg QD 群 16.0 歳，200 mg QD 群 15.0 歳，プラセボ群 14.0 歳）であった。被験者の約半数の 53.8%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 66.7%，200 mg QD 群 44.4%，プラセボ群 50.0%）は男性であった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.1.2.j）。

ベースライン時の疾患特性では，罹病期間の中央値（Q1，Q3）は，11.8 年（7.3，13.4）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 10.4 年（7.3，12.7），200 mg QD 群 12.7 年（10.7，13.7），プラセボ群 10.5 年（6.2，14.0）］であった（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.1.3.1.j）。IGA は中等症 80.8%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 66.7%，200 mg QD 群 88.9%，プラセボ群 87.5%））または重症 19.2%（アブロシチニブ 100 mg QD 群 33.3%，200 mg QD 群 11.1%，プラセボ群 12.5%），EASI の中央値（Q1，Q3）は 22.5（19.6，26.6）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 23.0（20.5，41.3），200 mg QD 群 22.0（19.5，22.5），プラセボ群 24.9（19.1，28.1）］，%BSA の中央値（Q1，Q3）は 49.0%（36.1，56.0）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 56.0%（53.0，71.1），200 mg QD 群 45.3%（36.1，49.0），プラセボ群 45.5%（35.4，51.6）］），PP-NRS の中央値（Q1，Q3）は 7.0（6.0，8.0）［アブロシチニブ 100 mg QD 群 8.0（7.0，8.0），200 mg QD 群 6.0（6.0，7.0），プラセボ群 7.0（5.0，8.5）］であった（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.1.3.3.j）。

過去に全身治療薬を使用した被験者は 8 例（30.8%）で，投与群別ではアブロシチニブ 100 mg QD 群 2 例（22.2%），200 mg QD 群 4 例（44.4%），プラセボ群 2 例（25.0%）であった。デュピルマブを含め，生物学的製剤の全身治療薬を使用していた被験者はいなかった。被験者 18 例（69.2%）は過去に外用剤のみを使用していた［アブロシチニブ 100 mg QD 群 7 例（77.8%），200 mg QD 群 5 例（55.6%），プラセボ群 6 例（75.0%）（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.1.4.3.j）］。

有効性の結果

主な評価項目の結果は M2.7.6 に示した。すべての評価項目の詳細な結果は B7451036 試験総括報告書に示した。日本人集団の有効性の結果は 3 項に示した。

2.4. B7451014 試験:第 3 相用法検討試験（非盲検導入期のみ）

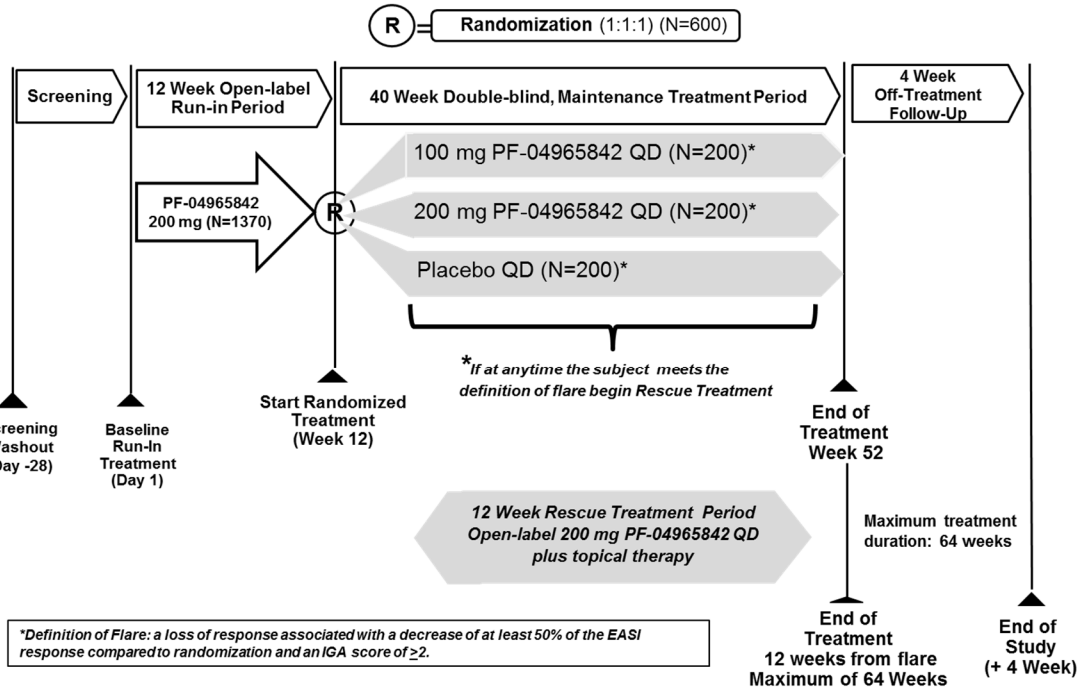
中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象に，疾患増悪時のレスキュー治療薬としての PF-04965842 の有効性および安全性を評価する，無作為化治療中止，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，第 3 相試験（B7451014 試験 Tables and Figures）

B7451014 試験は本申請時点で実施中であるため，本申請資料に示す有効性データは全被験者にアブロシチニブ 200 mg QD を単剤投与した 12 週間の非盲検導入期のデータのみである。B7451014 試験の非盲検導入期はプラセボ対照群を設定していないため，本申請では短期的な有効性の補足的データとしてのみ含める。試験全体の結果は別途総括報告書を作成する予定であり，本申請には含めない。

結論

- B7451014 試験の非盲検導入期のデータは，後期第 2 相および第 3 相の各単剤投与試験で示されたアブロシチニブ 200 mg QD の短期的な有効性データと一致していた。

Figure 8. Design Schematic for Study B7451014



At Week 12, subjects not meeting efficacy response criteria in B7451014 entered the B7451015 long-term extension study, if eligible, directly after completing the open-label run-in period of B7451014. Subjects who met efficacy response criteria at Week 12 were eligible to enter blinded, randomized treatment in B7451014. Such subjects would enter the B7451015 long-term study if they completed either the full treatment period in B7451014 or completed a full rescue treatment period.
Source: B7451014 試験実施計画書 Figure 1.

統計解析方法の詳細は 1.3.2 項および統計解析計画書に記載した。

被験者の内訳および人口統計学的特性

合計 1233 例の被験者が B7451014 試験非盲検導入期でアブロシチニブの投与を受けた。殆どの被験者（1113 例，90.3%）が 12 週間の導入期間を完了した。合計 798 例（64.7%）が IGA 改善および EASI-75 の達成の基準を満たし，盲検投与期間の投与群に無作為に割り付けられた（B7451014 試験 Table 14.1.1.1.3）。

B7451014 試験の被験者の年齢の中央値は 28.0 歳であり，被験者のうち 246 例（20.0%）は青少年であった。過半数が白人（75.5%）であり，アジア人（15.9%），黒人・アフリカ系アメリカ人（6.1%）およびヒスパニック・ラテンアメリカ系（20.0%）の被験者も十分数含まれていた（B7451014 試験 Table 14.1.2.1.2)。

B7451014 試験の被験者の 729 例（約 59%）は中等症の AD を有しており，EASI スコアの中央値（Q1，Q3）は 27.9（21.0, 37.8），PP-NRS スコアの中央値（Q1，Q3）は 8.0（6.0，9.0）であった（B7451014 試験 Table 14.1.3.3.1）。B7451014 試験のベースライン時の疾患特性は中等症から重症の AD 患者と一致していた。

B7451014 試験の被験者の 734 例（約 60%）には全身治療歴があり，治療薬の内訳はステロイド（42.7%），シクロスポリン（15.7%）およびデュピルマブ（5.3%）などであった（B7451014 試験 Table 14.1.4.2.2.3）。

有効性の結果

アブロシチニブ 200 mg QD を 12 週間投与後，被験者の 64.3%が IGA 改善を達成し，74.4%が EASI-75 を達成し，67.3%が PP-NRS4 を達成した［B7451014 試験 Table 14.2.2.2.1.4（IGA），Table 14.2.3.3.1.4（EASI），Table 14.2.4.2.1.1（PP-NRS）］。

2.5. B7451015 試験：第 3 相長期継続投与試験

中等症から重症の 12 歳以上の AD 患者を対象に，単剤療法時または外用剤併用時の PF-04965842 の有効性および安全性を評価する，多施設共同，長期投与，第 3 相試験（B7451015 試験総括報告書，データカットオフ日：2020 年 4 月 22 日）

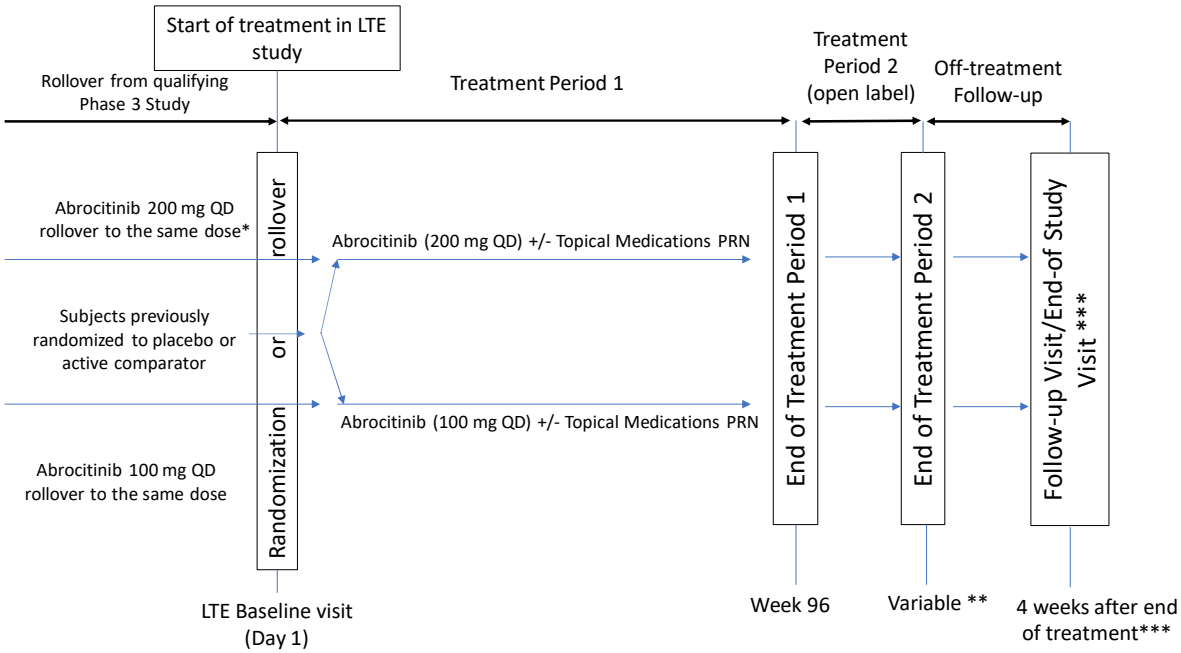
以下のいずれかの基準に該当する被験者を B7451015 試験（長期継続投与試験）に組み入れた。

- 先行試験で治験薬の投与を完了した被験者（Figure 2）。
- B7451014 試験の 12 週間の非盲検導入期を完了したが治験実施計画書に規定された第 12 週時の改善基準を達成しなかったか，あるいは B7451014 試験の治験薬投与またはレスキュー治療期を完了した被験者。

B7451015 試験では，被験者は先行試験で無作為に割り付けられたアブロシチニブ群と同じ用量を継続した。先行試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は，アブロシチニブ 100 mg QD 群または 200 mg QD 群に再度無作為に割り付けられた。被験者は各国で承認された市販製剤が使用可能になるまで，あるいは実施国で治験依頼者が治験を終了するまでアブロシチニブの投与

を受けることが可能である。治験期間中，薬用／非薬用の外用剤の使用が可能であった。AD の全身治療薬の使用は治験期間を通して禁止した。

Figure 9. Design Schematic for Study B7451015



LTE – long-term extension, PRN – as needed, QD – once daily.
* All subjects enrolling from B7451050 (Phase 3b dupilumab comparison study [not included in this submission]) were allocated to abrocitinib 200 mg QD regardless of previous treatment allocation.
** Subjects may remain in open-label treatment period 2 for variable amounts of time, dependent on the availability of commercial product in their country.
*** Following completion of early withdrawal from either treatment period 1 or treatment period 2, subjects entered a 4-week off-treatment follow-up period concluding with a Follow-up Visit or End-of-Study Visit as appropriate.
Source: B7451015 試験総括報告書 Figure 1.

当初の治験実施計画書では，被験者が減量基準を満たした場合，用量を減量することが可能であった。その後，治験実施計画書を改訂し，治験デザインを変更した。現行のデザインでは用量を減量するのではなく，モニタリング基準を導入し，被験者が現在の用量を継続するかまたは投与を一時中断するかを，治験責任医師が判断してよいこととした。治験責任医師の判断により大きな柔軟性を持たせたことで，被験者が治験期間中にアブロシチニブの用量を変更することがなくなり，よりシンプルなデータ解析が可能となった。すべての被験者を当初割り付けられた投与群に基づき ITT 集団に含めた。全体で，計 5 例が治験デザイン変更前にアブロシチニブ 200 mg QD から 100 mg QD へ減量したが，アブロシチニブ 100 mg QD からプラセボへ減量した被験者はいなかった。

統計解析方法の詳細は，本試験の統計解析計画書に記載した。

被験者の特性

長期投与併合集団の被験者数，内訳，人口統計学的特性，ベースライン時の特性，前治療および治験薬曝露のデータは 5.2 項に示した。

有効性の結果

2020 年 4 月 22 日時点の長期投与併合データを基に，アブロシチニブの長期的な有効性を 5.2 項で検討した。本申請資料には B7451015 試験の中間報告書を添付したが，本報告書では先行試験のデータを含めずに，B7451015 試験単独のデータに基づく結果を報告している。先行試験の試験期間や投与のタイミングが異なることから，アブロシチニブの長期的な有効性は，先行試験と B7451015 試験を併合したデータに基づき評価する必要がある（5.2 項参照）。

2.6. NMA（他の全身治療薬との比較）

中等症から重症の AD に対する既承認または開発中の全身治療薬とアブロシチニブの有効性および安全性を比較するため，NMA を実施した。

2.6.1. 方法

SLR

SLR により NMA に含める試験を特定した。コクラン共同計画のガイドラインおよび推奨に従い，包括的な SLR を実施した [19,15]。MEDLINE，EMBASE，Cochrane Central Register of Controlled Trials（コクラン比較臨床試験登録データベース）および Database of Abstracts of Reviews of Effects を対象に，2019 年 10 月 24 日時点の文献を検索した。検索対象は，「中等症から重症の AD」，「RCT」，「中等症から重症の AD に対して既承認または開発中の全身治療薬（アブロシチニブ，alitretinoin，アザチオプリン，バリシチニブ，シクロスポリン，デュピルマブ，インターフェロンガンマ，lebrikizumab，メトトレキサート，ミコフェノール酸モフェチル，nemolizumab，tralokinumab，ウパダシチニブ）」に限定した。また，AD 関連の学会抄録集のほか，NMA に含める論文の参考文献も検索対象とした。中等症から重症の AD を罹患する青少年（12 歳以上～18 歳未満）または成人患者（18 歳以上）を対象とし，上記に挙げた治療薬の 1 つを含み，かつ有効性または安全性（あるいは両方）の結果を報告している RCT をレビュー対象とした。

文献データベース検索により合計 972 の固有の文献が特定された。このうち，36 稿の公表文献（RCT 17 試験）が SLR の基準に該当し，NMA の対象となった。NMA は 2 つのネットワークを用いて実施した。1 つは，治療薬を相互に連結する共通の対照薬としてプラセボを使用する単剤投与のネットワークであり，もう 1 つは，治療薬を連結する共通の対照薬としてステロイド外用剤を使用する外用剤併用投与のネットワークであった。

NMA

RCT 17 試験（未公表のアブロシチニブの試験結果と合わせて）から得られた有効性および安全性データを要約し，英国国立医療技術評価機構（NICE）の Decision Support Unit および複数の文献 [27, 8, 11, 10, 9, 26] に示される方法を用いて固定効果モデルとランダム効果モデルの両方によるベイ

ジアン NMA モデルを用いて解析した。EASI 改善達成の複数レベル間の依存性を説明しまたそれを活用するために，多項モデルを用いて EASI を解析した（例えば，EASI-75 の達成を得るためには EASI-50 の達成が必要である）。他の反応アウトカムには標準ロジットモデルを使用した（これらの反応アウトカムについては，オッズ比を調べ相対的な治療効果を判定した）。解析は OpenBUGS 3.2 .3 を用いて実施し，10 万回の導入期と 10 万回の反復期でパラメータを推定した。

2.6.2. 結果

単剤投与と外用剤併用投与の EASI 改善達成に対する解析の結果を Table 8 に示した。デュピルマブおよびバリシチニブの単剤投与との比較では，アブロシチニブ 200 mg QD 単剤投与は，バリシチニブ 2 mg QD［プロビット差=0.95（95% CrI：0.57, 1.33）］，バリシチニブ 4 mg［プロビット差=0.78（0.40, 1.15）］，およびデュピルマブ 300 mg Q2W［プロビット差=0.32（0.01, 0.64）］と比較して，EASI を改善する確率が高いことが示唆された。アブロシチニブ 200 mg QD がこれらの薬剤よりも優れている確率は 97.5%超であった。外用剤併用投与においても同様の結果が認められた。アブロシチニブ 200 mg QD は，バリシチニブ 2 mg QD［プロビット差=0.83（0.50, 1.15）］，バリシチニブ 4 mg QD［プロビット差=0.68（0.35, 1.00）］およびデュピルマブ 300 mg Q2W［プロビット差=0.17（-0.02, 0.37）］と比較して，EASI を改善する確率が高いことが示唆された。アブロシチニブ 200 mg がこれらの薬剤よりも優れている確率は 96%以上であった。

IGA 改善達成に対する解析を実施した結果，単剤投与におけるアブロシチニブ 200 mg QD の有効性は，バリシチニブ 2 mg QD［OR=5.50（95% CrI：3.33, 9.16）］，バリシチニブ 4 mg QD［OR=3.71（2.31, 5.85）］およびデュピルマブ 300 mg Q2W［OR=1.25（0.92, 1.70）］よりも高いことが示唆された。アブロシチニブがこれらの薬剤よりも優れている確率は，それぞれ 99.9%超，99.9%超，および 92.5%であった。同様に，アブロシチニブ 200 mg QD と外用剤を併用した場合の有効性は，バリシチニブ 2 mg QD［OR=2.96（0.98, 8.18）］，バリシチニブ 4 mg QD［OR=2.31（0.80, 6.44）］およびデュピルマブ 300 mg［OR=1.44（0.72, 2.84）］よりも高かった。アブロシチニブがこれらの薬剤よりも優れている確率は，それぞれ 97.4%，94.8%および 89.5%であった。

TEAE に基づき安全性を比較した結果を Table 9 に示した。意味のある差はほとんど認められなかった。アブロシチニブ 200 mg QD の単剤投与は，デュピルマブ 300 mg Q2W よりも TEAE のリスクが低い確率が 7.3%であることが示唆された（バリシチニブの単剤投与では TEAE が報告されておらず，アブロシチニブとの比較はできなかった）。アブロシチニブ 200 mg QD の外用剤併用投与では，デュピルマブ 300 mg Q2W，バリシチニブ 2 mg QD，およびバリシチニブ 4 mg QD と比べて，TEAE のリスクが低い確率がそれぞれ 13.3%，53.3%，80.0%であることが示唆された。

Table 8. Probability of Each Treatment Achieving Each EASI Threshold as Estimated From The Bayesian Network Meta-Analysis Model

	Monotherapy		Combination therapy (with topicals)	
	Median	**95% CrI**	**Median**	**95% CrI**
		EASI-50 response		
Placebo	0.21	0.20, 0.21	0.47	0.43, 0.51
Baricitinib, 2 mg QD	0.39	0.29, 0.50	0.61	0.52, 0.70
Baricitinib, 4 mg QD	0.45	0.35, 0.56	0.67	0.58, 0.75
Dupilumab, 200 mg Q2W	0.48	0.32, 0.66	--	--
Dupilumab, 200 OR 300 mg Q2W	0.70	0.54, 0.84	--	--
Dupilumab, 300 mg Q2W	0.63	0.56, 0.70	0.82	0.79, 0.86
Lebrikizumab, 125 mg Q4W	--	--	0.76	0.60, 0.88
Nemolizumab, 30 mg Q4W	--	--	0.78	0.66, 0.87
Nemolizumab, 0.5 mg/kg Q4W	0.36	0.18, 0.57	--	--
Tralokinumab, 300 mg, Q2W	--	--	0.73	0.58, 0.84
Upadacitinib, 15 mg, QD	0.70	0.45, 0.89	--	--
Upadacitinib, 30 mg, QD	0.84	0.61, 0.95	--	--
Abrocitinib, 100 mg QD	0.57	0.47, 0.66	0.80	0.74, 0.85
Abrocitinib, 200 mg QD	0.75	0.66, 0.82	0.87	0.82, 0.90
		EASI-75 response		
Placebo	0.10	0.09, 0.11	0.27	0.23, 0.30
Baricitinib, 2 mg QD	0.23	0.15, 0.32	0.39	0.31, 0.49
Baricitinib, 4 mg QD	0.28	0.20, 0.38	0.45	0.36, 0.55
Dupilumab, 200 mg Q2W	0.31	0.17, 0.48	--	--
Dupilumab, 200 OR 300 mg Q2W	0.53	0.36, 0.70	--	--
Dupilumab, 300 mg Q2W	0.45	0.38, 0.53	0.65	0.60, 0.69
Lebrikizumab, 125 mg Q4W	--	--	0.57	0.38, 0.73
Nemolizumab, 30 mg Q4W	--	--	0.59	0.45, 0.72
Nemolizumab, 0.5 mg/kg Q4W	0.20	0.09, 0.39	--	--
Tralokinumab, 300 mg, Q2W	--	--	0.52	0.36, 0.68
Upadacitinib, 15 mg, QD	0.53	0.28, 0.78	--	--
Upadacitinib, 30 mg, QD	0.70	0.43, 0.89	--	--
Abrocitinib, 100 mg QD	0.39	0.29, 0.48	0.61	0.54, 0.68
Abrocitinib, 200 mg QD	0.58	0.48, 0.67	0.71	0.64, 0.77
		EASI-90 response		
Placebo	0.04	0.03, 0.05	0.11	0.09, 0.14
Baricitinib, 2 mg QD	0.11	0.07, 0.17	0.19	0.14, 0.27
Baricitinib, 4 mg QD	0.15	0.09, 0.22	0.24	0.17, 0.32
Dupilumab, 200 mg Q2W	0.16	0.08, 0.30	--	--
Dupilumab, 200 OR 300 mg Q2W	0.34	0.20, 0.52	--	--
Dupilumab, 300 mg Q2W	0.28	0.22, 0.35	0.42	0.37, 0.47

Lebrikizumab, 125 mg Q4W	--	--	0.34	0.18, 0.51
Nemolizumab, 30 mg Q4W	--	--	0.36	0.24, 0.50
Nemolizumab, 0.5 mg/kg Q4W	0.10	0.03, 0.22	--	--
Tralokinumab, 300 mg, Q2W	--	--	0.30	0.17, 0.45
Upadacitinib, 15 mg, QD	0.35	0.14, 0.62	--	--
Upadacitinib, 30 mg, QD	0.52	0.26, 0.78	--	--
Abrocitinib, 100 mg QD	0.22	0.15, 0.30	0.38	0.31, 0.45
Abrocitinib, 200 mg QD	0.39	0.3, 0.49	0.49	0.41, 0.56

Not all treatments have been assessed in both monotherapy and combination therapy and missing data is left as blank. Median values are to be interpreted as the propotion of patients who achieve the specific EASI threshold. For example, a placebo median value of 0.21 in monotherapy indicates 21% of placebo patients would meet the EASI-50 threshold.
Crl = credible interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; Q2W = biweekly; Q4W = monthly
Source: Overview of systematic literature review and network meta-analysis (EVA-26004-00)

Table 9. Differences in Treatment-Emergent Adverse Events Between Abrocitinib and Other Treatments in Both Monotherapy and Combination Therapy

	OR	95% Crl	Likelihood of lower TEAE risk*
Monotherapy			
Abrocitinib, 100 mg QD vs Placebo	1.56	0.72, 3.39	10.2%
Abrocitinib, 100 mg QD vs Dupilumab, 200 or 300 mg Q2W	1.38	0.34, 5.54	29.5%
Abrocitinib, 100 mg QD vs Dupilumab, 300 mg Q2W	1.53	0.52, 4.41	17.4%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Placebo	2.09	0.96, 4.54	3.0%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Dupilumab, 200 or 300 mg Q2W	1.85	0.46, 7.44	16.2%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Dupilumab, 300 mg Q2W	2.04	0.69, 5.94	7.3%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Abrocitinib, 100 mg QD	1.34	0.63, 2.85	17.8%
Combination therapy (with topicals)			
Abrocitinib, 100 mg QD vs Placebo	0.95	0.35, 2.66	56.0%
Abrocitinib, 100 mg QD vs Baricitinib, 2 mg QD	0.61	0.18, 2.45	81.6%
Abrocitinib, 100 mg QD vs Baricitinib, 4 mg QD	0.41	0.11, 1.50	93.7%
Abrocitinib, 100 mg QD vs Dupilumab, 300 mg Q2W	0.99	0.36, 2.64	51.7%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Placebo	1.50	0.55, 4.22	14.9%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Baricitinib, 2 mg QD	0.96	0.28, 3.88	53.3%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Baricitinib, 4 mg QD	0.64	0.17, 2.39	80.0%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Dupilumab, 300 mg Q2W	1.56	0.56, 4.18	13.3%
Abrocitinib, 200 mg QD vs Abrocitinib, 100 mg QD	1.58	0.55, 4.59	13.4%

*Percentage likelihood that abrocitinib has lower risk of a TEAE relative to the specified comparator (eg, in monotherapy, abrocitinib 100mg QD has a 10.2% chance of having a lower TEAE risk than placebo).
Crl = credible interval; OR = odds ratio; QD = once daily; Q2W = biweekly; Q4W = monthly; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Overview of systematic literature review and network meta-analysis (EVA-26004-00)

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

要約

成人および青少年（12 歳から 18 歳未満）の中等症から重症の AD 患者に対し，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD を単剤投与または外用剤と併用投与したとき，AD の徴候および症状に改善が認められた。

- 中等症から重症の AD 患者に対するアブロシチニブ単剤投与の有効性が同一デザインの第 3 相試験 2 試験（B7451012 試験および B7451013 試験）で示され，外用剤併用時のアブロシチニブの有効性が併用投与試験 2 試験（B7451029 試験および B7451036 試験）で示された。これらの結果から，アブロシチニブは成人および青少年 AD 患者において統計的に有意で臨床的に意味がある皮膚病変の消失およびかゆみの軽減をもたらすことが示された（2 項，3.2.1 項，3.2.2 項）。

- 個々の試験の主要評価項目および重要な副次評価項目で，アブロシチニブ両用量の一貫した治療効果（改善達成を示した被験者の割合におけるプラセボ群との差）が認められた（2 項，3.2.1 項，3.2.2 項）。

- 単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の主要評価項目および重要な副次評価項目において，アブロシチニブの治療効果は用量依存的に増加した（3.2.1 項，3.2.2 項）。

- アブロシチニブ両用量の効果は一貫して速やかに発現し，第 2 週までには，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の間で IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 を達成した被験者の割合に差が認められた。併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブ 200 mg QD 群では第 4 日までに，100 mg QD 群では第 9 日までに，プラセボ群と比較して統計的に有意なそう痒の改善効果が認められた（3.2.3.1.3.2 項）。

- アブロシチニブの単剤投与と比較して，アブロシチニブを外用剤と併用投与した B7451029 試験の IGA 改善達成割合（第 12 週）は 7%～10%，EASI-75 達成割合（第 12 週）は 8%～17%，PP-NRS4 達成割合（第 2 週）は 5%～7%高かった。青少年を対象にアブロシチニブを外用剤と併用投与した B7451036 試験では，IGA 改善達成割合（第 12 週）は 5%～15%，EASI-75 達成割合（第 12 週）は 10%～27%高く，PP-NRS4 達成割合（第 2 週）は単剤投与と同程度であった。併用投与試験の各用量のアブロシチニブの治療効果は，単剤投与試験の同用量のアブロシチニブとおおむね同程度であった（3.2.1 項，3.2.2 項）。

- 部分集団の解析でもアブロシチニブ両用量の一貫した治療効果が認められた。ベースライン時の AD の重症度または範囲，全身治療薬に対する曝露歴，または効果不十分歴にかかわらず，アブロシチニブ両用量で臨床的に意味のある治療効果が認められた（3.3 項，3.4.1.1 項）。

- 単剤投与試験の青少年の AD 患者においてアブロシチニブ両用量で臨床的に意味のある効果が認められ，治療効果は用量依存的であった（3.3.6 項）。

- B7451029 試験でデュピルマブ投与により改善達成しなかった被験者の多くが，アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD に切り替え後投与第 12 週時に改善達成を示した（3.4.1.2 項）。

- アブロシチニブ投与第 12 週時に IGA 改善または EASI-75 を達成しなかった被験者は，アブロシチニブの継続投与により改善達成を示した。アブロシチニブの累積投与第 24 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は約 25%以上，EASI-75 を達成した被験者の割合は 50%以上であった（3.4.3 項）。

- 単剤投与試験および併用投与試験で，アブロシチニブ両用量の投与により QOL の改善が一貫して認められた（3.2.3.3 項）。青少年対象併用投与試験（B7451036 試験）では，抑うつおよび不安に関連する症状の改善は認められなかった。

- 単剤投与試験および併用投与試験の様々な副次評価項目（%BSA，SCORAD のベースライン時からの変化量など）において，アブロシチニブ両用量はプラセボに比べて一貫して高い効果を示した（3.2.3.2 項）。

3.1. 試験対象集団

要約

各試験のベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性および薬剤使用歴はおおむね同様であった。後期第 2 相試験（B7451006 試験）および併用投与試験（B7451029 試験）では成人のみを，併用投与試験（B7451036 試験）では青少年のみを試験対象集団としたため，年齢分布が他の試験と異なっていた。また，B7451036 試験では身長，体重および白人の割合が他の試験と異なり，AD に対する薬剤治療歴も「外用剤のみ」の割合が他の試験よりも高かった。
B7451013，B7451029 および B7451036 試験には日本を含むアジアの治験実施施設も参加した。

試験対象集団は，中等症から重症の AD 患者を対象とした近年の他の治験の試験対象集団および一般的な中等症から重症の AD 患者集団と同様であった [3,13,25]。

3.1.1. 被験者の居住地域

本臨床開発プログラムには，全世界の様々な地域の被験者が参加しており，試験結果の外挿可能性が高いと考えられる。併用投与試験の地域別の被験者の分布は，単剤投与併合集団の分布と同様であった。被験者の大部分は米国／カナダ／オーストラリア，東欧／ロシアから参加しており，アジアや西欧諸国の被験者も十分数含まれていた。

単剤投与併合集団では，B7451013 試験にのみアジアの治験実施施設（中国，日本および韓国）が参加した（Table 10）。また，南米の被験者（チリおよびメキシコ）は併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）にのみ組み入れられた（Table 11，Table 12）。

日本の治験実施施設は，単剤投与試験の B7451013 試験，併用投与試験の B7451029 および B7451036 試験に参加した。

Table 10. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Regional Location of Subjects Enrolled in Monotherapy Studies

	B7451012 n (%)	B7451013 n (%)	B7451006 n (%)	Monotherapy Pool n (%)
N	387	391	164	942
US/Canada/Australia	229 (59.2)	113 (28.9)	146 (89.0)	488 (51.8)
Western Europe	78 (20.2)	62 (15.9)	10 (6.1)	150 (15.9)
Eastern Europe/Russia	80 (20.7)	113 (28.9)	8 (4.9)	201 (21.3)
Asia	0	103 (26.3)	0	103 (10.9)

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
N = number of subjects; n (%) = number of subjects in each region (percentage based on N)
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Date of ADAM Dataset Creation: 28OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adsl_s008 Date of Generation: 28OCT2019 (05:06)
Table MT.14.1.8 is for Pfizer internal use.

Table 11. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Regional Location of Subjects Enrolled in Combination Therapy and Monotherapy Pool Studies

	B7451029 n (%)	Monotherapy Pool n (%)
N	595	942
US/Canada/Australia	173 (29.1)	488 (51.8)
Western Europe	93 (15.6)	150 (15.9)
Eastern Europe/Russia	205 (34.5)	201 (21.3)
Asia	92 (15.5)	103 (10.9)
Latin America	32 (5.4)	0

Table 11. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Regional Location of Subjects Enrolled in Combination Therapy and Monotherapy Pool Studies

	B7451029 n (%)	Monotherapy Pool n (%)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.

N = number of subjects; n (%) = number of subjects in each region (percentage based on N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adsl_s008 Date of Generation: 06MAR2020 (04:47)

Table BT.14.1.8 is for Pfizer internal use.

Table 12. Regional Location of Subjects Enrolled in Combination Therapy Study B7451036

国と地域	割り付け例数 (%)
試験全体	287
米国	81 (28.2)
オーストラリア	9 (3.1)
スペイン	13 (4.5)
イタリア	2 (0.7)
ドイツ	6 (2.1)
ポーランド	43 (15.0)
ハンガリー	17 (5.9)
ラトビア	2 (0.7)
チェコ共和国	4 (1.4)
日本	27 (9.4)
中国	52 (18.1)
台湾	8 (2.8)
メキシコ	23 (8.0)

Source: B7451036 試験総括報告書 16.1.4.1 項

3.1.2. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性

3.1.2.1. 人口統計学的特性

各単剤投与試験の人口統計学的特性はすべて同様であった（Table 13）。成人を対象とした併用投与試験（B7451029 試験）の人口学的特性は，年齢を除き単剤投与併合集団と同様であった（Table 14）。単剤投与併合集団の 13.2%（124 例）は青少年であった。青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）の人口統計学的特性は，年齢，身長，体重および白人の割合を除き，単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）と同様であった（Table 15）。

アブロシチニブ臨床プログラムでは被験者の大部分が白人であり，アジア人は約 20%以上であった。黒人・アフリカ系アメリカ人は，単剤投与試験で約 9%，併用投与試験では B7451029 試験が約 4%，B7451036 試験は 6.0%であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2.1，Table BT.14.1.2.1，Table 15）。

ヒスパニック・ラテンアメリカ系の被験者の割合は，単剤投与併合集団（3.9%）と比べて併用投与試験の方が高かった（B7451029 試験 14.6%，B7451036 試験 26.7%）。

また，体重の選択基準は B7451012 試験，B7451013 試験および B7451036 試験は 40 kg 以上（ただし，B7451036 試験はその後 25 kg 以上に変更）であったが，B7451029 試験では体重制限はなかった。体重の平均値は青少年のみが対象であった B7451036 試験以外は概して試験間で同様であった。

Table 13. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics of Monotherapy Subjects

	B7451012 (N=387)	B7451013 (N=391)	B7451006 (N=164)	Monotherapy Pool (N=942)
Adolescent Age Distribution (Years), n (%)				
< 18	84 (21.7)	40 (10.2)	0	124 (13.2)
12 -< 15	39 (46.4)	10 (25.0)	0	49 (39.5)
15 -< 18	45 (53.6)	30 (75.0)	0	75 (60.5)
Age (Years), Median (Q1, Q3)	29.0 (19.0, 43.0)	31.0 (23.0, 45.0)	38.0 (27.0, 53.0)	31.0 (22.0, 46.0)
Female, n (%)	167 (43.2)	162 (41.4)	84 (51.2)	413 (43.8)
White, n (%)	279 (72.1)	232 (59.3)	114 (69.5)	625 (66.3)
Hispanic or Latino, n (%)	20 (5.2)	9 (2.3)	8 (4.9)	37 (3.9)
Height (cm), Median (Q1, Q3)	170.0 (162.6, 178.0)	170.0 (163.3, 176.4)	170.0 (162.6, 175.8)	170.0 (163.0, 177.0)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	74.3 (63.2, 88.5)	72.0 (61.0, 84.0)	77.1 (65.8, 91.0)	73.7 (62.3, 87.1)
BMI (kg/m^2), Median (Q1, Q3)	25.8 (22.3, 29.6)	24.5 (22.0, 28.1)	26.9 (23.2, 31.6)	25.3 (22.4, 29.3)

Table 13. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics of Monotherapy Subjects

	B7451012 (N=387)	B7451013 (N=391)	B7451006 (N=164)	Monotherapy Pool (N=942)

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
BMI: Body Mass Index (kg/m^2) = weight (kg) / (0.01 × [height (cm)])^2.
N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Date of ADAM Dataset Creation: 28OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adsl_s001_imm Date of Generation: 13JAN2020 (02:36)
Table MT.14.1.5 is for Pfizer internal use.

Table 14. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

	B7451029 (N=595)	Monotherapy Pool (N=942)
Age (Years), n (%)		
12 -<18	0	124 (13.2)
18 -< 65	556 (93.4)	764 (81.1)
≥65	39 (6.6)	54 (5.7)
Age (Years), Median (Q1, Q3)	35.0 (26.0, 47.0)	31.0 (22.0, 46.0)
Female, n (%)	294 (49.4)	413 (43.8)
White, n (%)	430 (72.3)	625 (66.3)
Hispanic or Latino, n (%)	87 (14.6)	37 (3.9)
Height (cm), Median (Q1, Q3)	169.7 (162.5, 176.0)	170.0 (163.0, 177.0)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	73.2 (63.2, 84.0)	73.7 (62.3, 87.1)
BMI (kg/m^2), Median (Q1, Q3)	25.3 (22.4, 29.1)	25.3 (22.4, 29.3)

Table 14. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Demographic Characteristics of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

	B7451029 (N=595)	Monotherapy Pool (N=942)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.

Data combined across all treatment groups.

BMI: Body Mass Index (kg/m^2) = weight (kg) / (0.01 × [height (cm)])^2; N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adsl_s001_imm Date of Generation: 06MAR2020 (04:42)

Table BT.14.1.5 is for Pfizer internal use.

Table 15. PF-04965842 Protocol B7451036 Demographic Characteristics - Safety Analysis Set

	Placebo (N=96)	PF-04965842 100mg QD (N=95)	PF-04965842 200mg QD (N=94)	Total (N=285)
Age (Years)<18, n (%)	95 (99.0)	95 (100.0)	94 (100.0)	284 (99.6)
Age (Years), Median (Q1, Q3)	14.0 (13.5, 16.5)	16.0 (14.0, 17.0)	15.0 (13.0, 16.0)	15.0 (13.0, 17.0)
Male, n (%)	44 (45.8)	45 (47.4)	56 (59.6)	145 (50.9)
Female, n (%)	52 (54.2)	50 (52.6)	38 (40.4)	140 (49.1)
White, n (%)	56 (58.3)	52 (54.7)	52 (55.3)	160 (56.1)
Black or African American, n (%)	3 (3.1)	9 (9.5)	5 (5.3)	17 (6.0)
Asian, n (%)	32 (33.3)	31 (32.6)	31 (33.0)	94 (33.0)
American Indian or Alaska Native, n (%)	1 (1.0)	3 (3.2)	4 (4.3)	8 (2.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	2 (0.7)
Multiracial, n (%)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	2 (0.7)
Hispanic or Latino, n (%)	25 (26.0)	26 (27.4)	25 (26.6)	76 (26.7)
Not Hispanic or Latino, n (%)	65 (67.7)	63 (66.3)	69 (73.4)	197 (69.1)
Height (cm), Median (Q1, Q3)	163.8 (157.5, 169.5)	163.0 (156.0, 170.0)	163.3 (157.0, 170.5)	163.5 (157.0, 170.0)
Weight (kg), Median (Q1, Q3)	55.3 (49.0, 64.5)	59.0 (49.5, 69.8)	57.5 (51.0, 67.5)	57.2 (49.6, 67.5)
BMI (kg/m^2), Median (Q1, Q3)	20.8 (19.0, 22.8)	21.5 (19.6, 25.8)	21.3 (19.3, 24.8)	21.3 (19.2, 24.6)

BMI: Body Mass Index (kg/m^2) = weight (kg) / $(0.01 \times [\text{height (cm)}])^2$;
N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:07) Source Data: adsl Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adsl_s001_imm Date of Generation: 03JUN2020 (05:07)
Table 14.1.2I is for Pfizer internal use.

3.1.2.2. ベースライン時の疾患特性

アブロシチニブ臨床開発プログラムのベースライン時の疾患特性の分布は，一般的な中等症から重症の AD 患者と同様であった。

単剤投与試験のベースライン時の疾患特性は同様であった（Table 16）。B7451013 試験のベースライン時 IGA スコアの「重症」の割合が他の試験よりも低かったが，第 3 相試験（B7451012 試験および B7451013 試験）のベースライン時の EASI スコアおよび%BSA の中央値は，後期第 2 相試験（B7451006 試験）よりも高かった。ベースライン時の PP-NRS スコアの範囲は単剤投与試験間で同様であった。

併用投与試験では，青少年を対象とした B7451036 試験の罹病期間は他の試験と比べて短かったが，併用投与試験と単剤投与併合集団のベースライン時の疾患特性は同様であり（Table 17, Table 18），中等症および重症の AD 被験者の割合，EASI，PP-NRS，および SCORAD の平均値も同様であった。

ベースライン時の PSAAD，DLQI（成人被験者用），CDLQI（青少年被験者用），POEM および HADS スコアの中央値は試験間で同様であり，試験開始前に AD は被験者の QOL に顕著な影響を与えていたことが示唆された。ベースライン時の CDLQI/DLQI スコアの中央値から，AD が被験者の QOL に「とても大きな影響」を及ぼしており [18]，ベースライン時の POEM スコアの中央値から AD の症状が「重症」[6] であることが示された。

すべての試験で PtGA スコアと IGA スコアの間に乖離が認められ，より多くの被験者が治験担当医師よりも AD を「重症」と評価していた。

Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Monotherapy Subjects

	B7451012 (N=387)	B7451013 (N=391)	B7451006 (N=164)	Monotherapy Pool (N=942)
Disease Duration (Years), Median (Q1, Q3)	19.8 (12.8, 32.4)	19.6 (9.2, 29.2)	23.8 (12.1, 37.7)	20.2 (11.2, 32.0)
Investigator's Global Assessment (IGA), %Moderate/Severe	59.2/40.8	67.8/32.2	59.1/40.9	62.7/37.3
Eczema Area and Severity Index (EASI), Median (Q1, Q3)	25.6 (19.6, 39.8)	25.2 (19.7, 34.6)	22.5 (15.8, 32.7)	24.9 (19.2, 36.2)
Percent Body Surface Area (BSA) Affected by Atopic Dermatitis, Median (Q1, Q3)	45.0 (30.0, 68.0)	44.0 (32.0, 66.0)	35.5 (21.1, 54.5)	43.0 (29.5, 65.0)
Peak Pruritus Numeric Rating Scale (PP-NRS) (Severity), Median (Q1, Q3)	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)	8.0 (6.0, 9.0)	7.0 (6.0, 8.0)
Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD), Median (Q1, Q3)	5.4 (3.6, 6.9)	5.3 (3.6, 6.8)	5.5 (4.1, 7.0)	5.3 (3.6, 6.9)

Table 16. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Monotherapy Subjects

	B7451012 (N=387)	B7451013 (N=391)	B7451006 (N=164)	Monotherapy Pool (N=942)
Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Median (Q1, Q3)	64.0 (55.0, 74.6)	63.4 (55.2, 71.8)	63.1 (54.4, 72.3)	63.5 (55.0, 72.8)
Dermatology Life Quality Index (DLQI), Median (Q1, Q3)	14.0 (9.5, 19.0)	14.0 (10.0, 19.0)	14.0 (8.0, 20.0)	14.0 (10.0, 19.0)
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), Median (Q1, Q3)	13.0 (8.0, 17.0)	12.0 (8.0, 16.0)	NA	13.0 (8.0, 17.0)
Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Median (Q1, Q3)	20.0 (16.0, 24.0)	20.0 (17.0, 25.0)	21.0 (17.0, 26.0)	21.0 (16.0, 25.0)
Hospital Anxiety Scale (HADS Anxiety), Median (Q1, Q3)	5.0 (3.0, 8.0)	5.0 (3.0, 9.0)	7.0 (4.0, 10.0)	5.0 (3.0, 9.0)
Hospital Anxiety Scale (HADS Depression), Median (Q1, Q3)	3.0 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 6.0)	4.0 (2.0, 7.0)	3.0 (1.0, 6.0)
Patient Global Assessment (PtGA), %Moderate/Severe	47.3/45.5	45.0/49.1	32.3/55.5	43.7/48.7

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
For PSAAD score, baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1. For B7451012 (DLQI, CDLQI, POEM, PtGA and HADS) and B7451013 (DLQI, CDLQI, POEM, PtGA, HADS and PP-NRS), baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1. For other variables, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
N = total sample size; NA = not applicable.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad adcc adda adea adga adli adnr adpm adpu adsl Date of ADAM Dataset Creation: 28OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adsl_s003_imm Date of Generation: 14JAN2020 (20:14)
Table MT.14.1.6 is for Pfizer internal use.

Table 17. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

	B7451029 (N=595)	Monotherapy Pool (N=942)
Disease Duration (Years), Median (Q1, Q3)	21.6 (9.0, 32.4)	20.2 (11.2, 32.0)
Investigator's Global Assessment (IGA), %Moderate/Severe	63.7/36.3	62.7/37.3
Eczema Area and Severity Index (EASI), Median (Q1, Q3)	27.2 (20.2, 39.3)	24.9 (19.2, 36.2)
Percent Body Surface Area (BSA) Affected by Atopic Dermatitis, Median (Q1, Q3)	45.9 (30.1, 67.1)	43.0 (29.5, 65.0)
Peak Pruritus Numeric Rating Scale (PP-NRS) (Severity), Median (Q1, Q3)	8.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)
Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD), Median (Q1, Q3)	5.4 (3.8, 6.9)	5.3 (3.6, 6.9)
Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Median (Q1, Q3)	67.2 (58.4, 77.1)	63.5 (55.0, 72.8)
Dermatology Life Quality Index (DLQI), Median (Q1, Q3)	15.0 (11.0, 21.0)	14.0 (10.0, 19.0)
Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Median (Q1, Q3)	22.0 (18.0, 26.0)	21.0 (16.0, 25.0)
Hospital Anxiety Scale (HADS Anxiety), Median (Q1, Q3)	5.0 (2.0, 8.0)	5.0 (3.0, 9.0)
Hospital Depression Scale (HADS Depression), Median (Q1, Q3)	3.0 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 6.0)
Patient Global Assessment (PtGA), %Moderate/Severe	46.6/49.2	43.7/48.7

Table 17. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

	B7451029 (N=595)	Monotherapy Pool (N=942)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.

Data combined across all treatment groups.

For PSAAD score, baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1. For B7451012 and B7451029 (DLQI, POEM, PtGA and HADS), B7451013 (DLQI, POEM, PtGA, HADS and PP-NRS), baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1. For other variables, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).

Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.

N = total sample size.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad adda adea adga adli adnr adpm adpu adhl adsl Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adsl_s003_imm Date of Generation: 09MAR2020 (06:57)

Table BT.14.1.6 is for Pfizer internal use.

Table 18. PF-04965842 Protocol B7451036 Disease Characteristics at Baseline - Safety Analysis Set

	Placebo (N=96)	PF-04965842 100mg QD (N=95)	PF-04965842 200mg QD (N=94)	Total (N=285)
Disease Duration (Years), Median (Q1, Q3)	11.7 (6.8, 14.1)	10.9 (4.4, 14.8)	11.7 (3.6, 14.1)	11.6 (4.9, 14.2)
Investigator's Global Assessment (IGA), %Moderate/Severe	59.4/40.6	60.0/40.0	64.9/35.1	61.4/38.6
Eczema Area and Severity Index (EASI), Median (Q1, Q3)	24.5 (19.5, 34.9)	26.5 (20.6, 38.6)	25.4 (19.8, 37.7)	25.6 (20.0, 37.7)
Body Surface Area (BSA) (%), Median (Q1, Q3)	38.2 (28.9, 61.0)	48.0 (36.0, 67.1)	47.0 (31.5, 69.5)	45.5 (31.3, 66.0)
Pruritus Numeric Rating Scale (NRS) (Severity), Median (Q1, Q3)	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (6.0, 8.0)
Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD), Median (Q1, Q3)	4.5 (2.8, 6.5)	5.0 (3.0, 6.2)	4.8 (2.7, 6.4)	4.8 (2.9, 6.4)
Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Median (Q1, Q3)	68.3 (57.9, 78.7)	67.2 (57.4, 77.4)	66.1 (56.4, 76.4)	66.9 (56.7, 77.7)
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), Median (Q1, Q3)	14.0 (9.0, 19.0)	14.0 (10.0, 19.0)	13.0 (8.0, 19.0)	14.0 (9.0, 19.0)
Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Median (Q1, Q3)	21.0 (16.0, 24.0)	21.0 (16.0, 24.0)	20.0 (15.0, 24.0)	21.0 (15.0, 24.0)
Patient Global Assessment (PtGA), %Moderate/Severe	43.8/50.0	43.2/54.7	51.1/40.4	46.0/48.4

For PSAAD score, baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1. For other endpoints, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
N = total sample size
Source Data: admh, adad, adda, adea, adnr, adpu, adcc, adpm and adga
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:07) Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/oth_bas_imm
Date of Generation: 28MAY2020 (00:57)
Table 14.1.3.3I is for Pfizer internal use.

3.1.3. 薬剤使用歴

AD に対する薬剤使用歴は，第 3 相単剤投与試験では第 1 日から過去 1 年以内，後期第 2 相 B7451006 試験では第 1 日から過去 3 年以内の情報を収集した。各単剤投与試験の AD に対する薬剤使用歴は同様であった（Table 19）。単剤併合集団と併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）を比較すると，成人対象の B7451029 試験の薬剤使用歴（第 1 日から過去 1 年以内の外用薬および全身治療薬について詳細な情報を収集）は単剤投与併合集団と類似していたが（Table 20），青少年を対象とした B7451036 試験では B7451029 試験および単剤投与併合集団と比べて「外用剤のみ」の割合が高く，「全身治療薬剤」の割合が低かった（Table 21）。

B7451036 試験を除き，過去に全身性治療薬を使用した被験者の割合は高く（各試験 4 割以上），また被験者の多くは過去に外用剤のみ使用していた（各試験約 5 割）。過去に全身性ステロイドおよびシクロスポリンを使用した被験者の割合は，成人対象併用投与試験 B7451029 試験および単剤投与併合集団で類似しており，B7451029 試験でそれぞれ 31.8%および 11.8%（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.1.3），単剤投与併合集団でそれぞれ 29.5%および 12.1%であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.3）。デュピルマブを使用した被験者の割合は，単剤投与併合集団で 4.8%であったが，B7451029 試験ではデュピルマブの投与歴がある場合は組み入れから除外されていたため，使用例はいなかった。青少年対象の併用投与試験 B7451036 試験では，過去にデュピルマブを使用していたのは 3 例（1.1%）のみであった（Table 21）。

Table 19. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Prior Treatment for Atopic Dermatitis of Monotherapy Subjects

Classification	B7451012 (N=387) n (%)	B7451013 (N=391) n (%)	B7451006 (N=164) n (%)	Monotherapy Pool (N=942) n (%)
No Prior Medication	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (1.2)	6 (0.6)
Topical Agents Only	186 (48.1)	226 (57.8)	88 (53.7)	500 (53.1)
Systemic Agents	191 (49.4)	162 (41.4)	73 (44.5)	426 (45.2)
Non-biologic	155 (40.1)	137 (35.0)	67 (40.9)	359 (38.1)
Biologic	36 (9.3)	25 (6.4)	6 (3.7)	67 (7.1)
Dupilumab	30 (7.8)	14 (3.6)	1 (0.6)	45 (4.8)
Other Biologic Agents	9 (2.3)	11 (2.8)	5 (3.0)	25 (2.7)

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Subjects were counted once in for each main category (i.e. no prior treatment or topical agents only or systemic agents) in an exclusive manner, with systemic agents taking precedence over topical agents only, which took precedence over no prior treatment. Within the Systemic category non-biologic and biologic were counted once in an exclusive manner with biologic taking precedence over non-biologic. Within the biologic category sub-category subjects were counted non-exclusively, and could be counted more than once.
'Non-biologic' included any systemic non-biologic immunomodulatory drugs used to treat AD.
'Other biologic' included any systemic biologic drug used to treat AD, excluding dupilumab.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adcm Date of ADAM Dataset Creation: 13FEB2020 Output File: ./ad_sce/MT_CM/adcm_imm Date of Generation: 13FEB2020 (01:55)
Table MT.14.1.7 is for Pfizer internal use.

Table 20. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Prior Treatment for Atopic Dermatitis of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

Classification	B7451029 (N=595) n (%)	Monotherapy Pool (N=942) n (%)
No Prior Medication	1 (0.2)	6 (0.6)
Topical Agents Only	344 (57.8)	500 (53.1)
Systemic Agents	250 (42.0)	426 (45.2)
Non-biologic	235 (39.5)	359 (38.1)
Biologic	15 (2.5)	67 (7.1)
Dupilumab	0	45 (4.8)
Other Biologic Agents	15 (2.5)	25 (2.7)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Subjects were counted once in for each main category (i.e. no prior treatment or topical agents only or systemic agents) in an exclusive manner, with systemic agents taking precedence over topical agents only, which took precedence over no prior treatment. Within the Systemic category non-biologic and biologic were counted once in an exclusive manner with biologic taking precedence over non-biologic. Within the biologic category sub-category subjects were counted non-exclusively, and could be counted more than once.
'Non-biologic' included any systemic non-biologic immunomodulatory drugs used to treat AD.
'Other biologic' included any systemic biologic drug used to treat AD, excluding dupilumab.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adcm Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adcm_imm Date of Generation: 06MAR2020 (01:59)
Table BT.14.1.7 is for Pfizer internal use.

Table 21. PF-04965842 Protocol B7451036 Prior Medications Classification for Primary Diagnosis - Safety Analysis Set

Classification	Placebo (N=96) n (%)	PF-04965842 100mg QD (N=95) n (%)	PF-04965842 200mg QD (N=94) n (%)	Total (N=285) n (%)
No Prior Medication	1 (1.0)	0	2 (2.1)	3 (1.1)
Topical agents only	71 (74.0)	68 (71.6)	70 (74.5)	209 (73.3)
Systemic agents	24 (25.0)	27 (28.4)	22 (23.4)	73 (25.6)
Non-biologic	23 (24.0)	26 (27.4)	20 (21.3)	69 (24.2)
Biologic (Excluding Dupilumab)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Dupilumab	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.1)

Subjects were counted once in for each main category (i.e. no prior treatment or topical agents only or systemic agents) in an exclusive manner, with systemic agents taking precedence over topical agents only, which took precedence over no prior treatment.
Within the systemic agents category, subjects were exclusively counted in either non-biologic subcategory or biologic subcategory with the latter taking precedence.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13MAY2020 (23:14) Source Data: adcm Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adcm_s002_non_imm Date of Generation: 18MAY2020 (23:26)
Table 14.1.4.3I is for Pfizer internal use.

3.1.4. 被験者の内訳

3.1.4.1. 単剤投与試験

第 3 相試験（B7451012 試験および B7451013 試験）の大部分の被験者が試験を完了した。後期第 2 相試験（B7451006 試験）ではすべての投与群で治験中止例の割合が比較的高かった（Table 22）。単剤投与試験では治験中止例の割合はプラセボ群で最も高く，主な中止理由は有害事象（M2.7.4 に詳述）および有効性の欠如であった。これらの結果から，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 md QD はプラセボよりも効果があり，忍容性も良好であることが示された。

アブロシチニブ群とプラセボ群で治験中止例の割合に差が認められたことから，主要解析の妥当性を評価するために，AD 関連の有害事象による治験中止を「有害事象」ではなく「有効性の欠如」として再集計し感度分析を実施した。その結果，「有効性の欠如」による治験中止例の割合はアブロシチニブ群よりもプラセボ群で高く，主要解析で得られた結論の妥当性が裏付けられた（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.2）。

Table 22. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Monotherapy Subjects

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)
Randomized	77	156	154	78	158	155	56	57	56	211	371	365
Treated	77	156	154	78	158	155	56	56	55	211	370	364
Full Analysis Set (FAS)	77	156	154	78	158	155	55	55	54	210	369	363
Per Protocol Analysis Set (PPAS)	57	132	132	52	128	130				109	260	262
Completed	61 (79.2)	135 (86.5)	137 (89.0)	52 (66.7)	137 (86.7)	141 (91.0)	28 (50.9)	37 (67.3)	38 (70.4)	141 (67.1)	309 (83.7)	316 (87.1)
Discontinued	16 (20.8)	21 (13.5)	17 (11.0)	26 (33.3)	21 (13.3)	14 (9.0)	27 (49.1)	18 (32.7)	16 (29.6)	69 (32.9)	60 (16.3)	47 (12.9)
Adverse Event	7 (9.1)	9 (5.8)	9 (5.8)	8 (10.3)	5 (3.2)	5 (3.2)	9 (16.4)	11 (20.0)	8 (14.8)	24 (11.4)	25 (6.8)	22 (6.1)
Death	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Lack of Efficacy	2 (2.6)	1 (0.6)	0	7 (9.0)	5 (3.2)	4 (2.6)	6 (10.9)	1 (1.8)	0	15 (7.1)	7 (1.9)	4 (1.1)
Lost to Follow-Up	1 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (3.6)	0	0	4 (1.9)	3 (0.8)	2 (0.6)
Protocol Deviation	1 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (9.1)	1 (1.8)	2 (3.7)	7 (3.3)	4 (1.1)	5 (1.4)

Table 22. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Monotherapy Subjects

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)	Placebo n (%)	Abrocitinib 100mg QD n (%)	Abrocitinib 200mg QD n (%)
Withdrawal By Subject or Parent/Guardian	4 (5.2)	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (11.5)	6 (3.8)	1 (0.6)	5 (9.1)	3 (5.5)	4 (7.4)	18 (8.6)	14 (3.8)	9 (2.5)
Medication Error Without Associated Adverse Event	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Other	0	2 (1.3)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (1.8)	1 (1.9)	0	5 (1.4)	4 (1.1)

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

Per Protocol Analysis Set (PPAS) was defined as a subset of FAS who had no major protocol violations.

B7451006 didn't have PPAS population.

Percentages in Completed and Discontinued categories were based on FAS population.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl adds Date of ADAM Dataset Creation: 31OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adsl_s002 Date of Generation: 31OCT2019 (01:24)

Table MT.14.1.1 is for Pfizer internal use.

3.1.4.2. 併用投与試験（単剤投与併合集団との比較）

併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）の大部分の被験者が 12 週間以上の治験薬の投与を完了し，治験中止例の割合は両試験とも各投与群で 8%未満であった（Table 23, Table 7）。治験中止例の割合は，両試験のすべての投与群で同様であり，単剤投与併合集団よりも低かった。

有害事象による治験中止例の割合（M2.7.4 に詳述）は，両試験のプラセボ群およびアブロシチニブ両用量群で 4%未満であり，単剤投与併合集団よりも低かった。第 12 週までに「有効性の欠如」により治験を中止した被験者は，B7451029 試験の 1 例（アブロシチニブ 100 mg QD 群）のみであった。これらの結果は，アブロシチニブ両用量の有効性および良好な忍容性を裏付けるものである。

AD 関連の有害事象による治験中止を「有害事象」ではなく「有効性の欠如」として再集計し感度分析を実施したところ，B7451029 試験では「有効性の欠如」による治験中止例の割合はアブロシチニブ群よりもプラセボ群で高く，主要解析で得られた結論の妥当性が裏付けられた（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.1.1.2）。B7451036 試験では AD 関連の有害事象による治験中止例は認められなかった。

Table 23. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	131	238	226	211	371	365
Treated	131	238	226	211	370	364
Full Analysis Set (FAS)	131	238	226	210	369	363
Per Protocol Analysis Set (PPAS)	93	174	161	109	260	262
Completed	121 (92.4)	225 (94.5)	214 (94.7)	141 (67.1)	309 (83.7)	316 (87.1)
Discontinued	10 (7.6)	13 (5.5)	12 (5.3)	69 (32.9)	60 (16.3)	47 (12.9)
Adverse Event	4 (3.1)	3 (1.3)	6 (2.7)	24 (11.4)	25 (6.8)	22 (6.1)
Death	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Lack of Efficacy	0	1 (0.4)	0	15 (7.1)	7 (1.9)	4 (1.1)
Lost to Follow-Up	0	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.9)	3 (0.8)	2 (0.6)
Pregnancy	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Protocol Deviation	2 (1.5)	0	1 (0.4)	7 (3.3)	4 (1.1)	5 (1.4)
Withdrawal By Subject or Parent/Guardian	4 (3.1)	6 (2.5)	2 (0.9)	18 (8.6)	14 (3.8)	9 (2.5)
Medication Error Without Associated Adverse Event	0	0	0	1 (0.5)	0	0
No Longer Meets Eligibility Criteria	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Table 23. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Other	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (1.4)	4 (1.1)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

Per Protocol Analysis Set (PPAS) was defined as a subset of FAS who had no major protocol violations. B7451006 didn't have PPAS population.

Completed for B7451029: any subjects who did not discontinue from the study before or on day 99.

Percentages in Completed and Discontinued categories were based on FAS population.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl adds Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adsl_s002 Date of Generation: 23MAR2020 (22:43)

Table BT.14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

3.1.5. 投与期間

3.1.5.1. 単剤投与試験の投与期間

各単剤投与試験の曝露期間にアブロシチニブ両用量群間で大きな差は認められなかった（Table 24）。

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Duration of Exposure to Study Treatment of Monotherapy Subjects

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Number of Subjects (N)	77	156	154	78	158	155	55	55	54	210	369	363
Category, n(%)												
< 1 Week	1 (1.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (2.6)	0	1 (0.6)	0	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (1.4)	5 (1.4)	4 (1.1)
≥ 1 Week to < 4 Weeks	7 (9.1)	6 (3.8)	5 (3.2)	10 (12.8)	8 (5.1)	5 (3.2)	8 (14.5)	5 (9.1)	2 (3.7)	25 (11.9)	19 (5.1)	12 (3.3)
≥ 4 Weeks to < 8 Weeks	6 (7.8)	6 (3.8)	7 (4.5)	11 (14.1)	8 (5.1)	4 (2.6)	11 (20.0)	3 (5.5)	1 (1.9)	28 (13.3)	17 (4.6)	12 (3.3)
≥ 8 Weeks to < 10 Weeks	1 (1.3)	5 (3.2)	2 (1.3)	2 (2.6)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.9)	5 (2.4)	10 (2.7)	5 (1.4)
≥ 10 Weeks	62 (80.5)	136 (87.2)	138 (89.6)	53 (67.9)	139 (88.0)	143 (92.3)	34 (61.8)	43 (78.2)	49 (90.7)	149 (71.0)	318 (86.2)	330 (90.9)
Mean (Days)	74.2	78.7	79.5	67.4	78.6	81.4	65.7	72.6	80.2	69.4	77.7	80.4
Median (Days)	85.0	85.0	85.0	84.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
Q1 (Days)	83.0	84.0	84.0	51.0	84.0	84.0	29.0	80.0	84.0	53.0	83.0	84.0
Q3 (Days)	85.0	86.0	86.0	85.0	85.0	86.0	86.0	85.0	85.0	85.0	86.0	86.0
Range (Days)	(6, 100)	(1, 96)	(1, 92)	(5, 92)	(7, 93)	(2, 93)	(10, 115)	(1, 90)	(3, 96)	(5, 115)	(1, 96)	(1, 96)

Table 24. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Duration of Exposure to Study Treatment of Monotherapy Subjects

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.

Duration of exposure to study treatment was defined as the total number of days from first to and including last day of each study treatment (Last Dosing Date - First Dosing Date + 1).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adex_s001 Date of Generation: 14JAN2020 (22:41)

Table MT.14.1.4 is for Pfizer internal use.

3.1.5.2. 併用投与試験（単剤投与併合集団との比較）

併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）の第 12 週までの曝露期間に投与群間で大きな差は認められなかった（Table 25，Table 26，Table 27）。単剤投与併合集団と比較して併用投与試験の曝露期間は長く，これは併用投与試験で治験中止率が低いことと一貫していた（3.1.4.2 項）。

Table 25. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Duration of Oral Exposure to Study Treatment of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Number of Subjects (N)	131	238	226	210	369	363
Category, n(%)						
< 1 Week	1 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.4)	5 (1.4)	4 (1.1)
≥ 1 Week to < 4 Weeks	4 (3.1)	4 (1.7)	3 (1.3)	25 (11.9)	19 (5.1)	12 (3.3)
≥ 4 Weeks to < 8 Weeks	4 (3.1)	4 (1.7)	4 (1.8)	28 (13.3)	17 (4.6)	12 (3.3)
≥ 8 Weeks to < 10 Weeks	0	3 (1.3)	3 (1.3)	5 (2.4)	10 (2.7)	5 (1.4)
≥ 10 Weeks	122 (93.1)	224 (94.1)	215 (95.1)	149 (71.0)	318 (86.2)	330 (90.9)
Mean (Days)	93.3	94.6	95.5	69.4	77.7	80.4
Median (Days)	99.0	99.0	99.0	85.0	85.0	85.0
Q1 (Days)	99.0	99.0	99.0	53.0	83.0	84.0
Q3 (Days)	99.0	99.0	99.0	85.0	86.0	86.0
Range (Days)	(1, 99)	(1, 99)	(6, 99)	(5, 115)	(1, 96)	(1, 96)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Duration of exposure to study treatment was defined as the total number of days from first to and including last day of each study treatment (Last Dosing Date - First Dosing Date + 1).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adex_s001 Date of Generation: 06MAR2020 (01:38)
Table BT.14.1.4 is for Pfizer internal use.

Table 26. PF-04965842 Protocol B7451036 Duration of Treatment (Actual Dosing Day) - Safety Analysis Set

	Placebo (N=96)	PF-04965842 100mg QD (N=95)	PF-04965842 200mg QD (N=94)
Duration of Treatment (Days) [1]			
n	96	95	94
Median (Min, Max)	84 (43, 105)	85 (28, 105)	84 (8, 113)
Mean (Std. Dev.)	82.2 (8.3)	82.4 (10.7)	81.3 (13.7)
Category			
< 1 Week	0	0	0
≥ 1 Week to < 4 Weeks	0	0	3 (3.2)
≥ 4 Weeks to < 8 Weeks	2 (2.1)	3 (3.2)	0
≥ 8 Weeks to < 10 Weeks	5 (5.2)	4 (4.2)	2 (2.1)
≥ 10 Weeks	89 (92.7)	88 (92.6)	89 (94.7)

[1] The total number of dosing days on which study drug was actually administered

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:01) Source Data: adex Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adex_s001 Date of Generation: 26MAY2020 (21:46)

Table 14.4.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 27. PF-04965842 Protocol B7451036 Study Treatment Exposure - Safety Analysis Set

	Placebo (N=96)	PF-04965842 100mg QD (N=95)	PF-04965842 200mg QD (N=94)
Exposure Time (Days) [1]			
n	96	95	94
Median (Min, Max)	85 (43, 113)	85 (28, 105)	85 (17, 113)
Mean (Std. Dev.)	85.5 (8.0)	85.5 (8.4)	84.0 (11.8)
Dose Compliance (%) [2]			
n	96	95	94
Median (Min, Max)	99 (59, 100)	100 (46, 102)	100 (21, 146)
Mean (Std. Dev.)	94.8 (8.6)	95.5 (8.8)	96.0 (11.3)
Number (%) of subjects with compliance < 80%	8(8.3)	5(5.3)	4(4.3)
Number (%) of subjects with compliance > 120%	0	0	1(1.1)

[1]The total number of days from first to and including last day of each study treatment (Last Dosing Date - First Dosing Date + 1)

[2]Compliance was calculated as a percent of the number of doses of study drug the subject took out of the expected total number of doses of study drug.

The expected number of doses was calculated as 2 x (number of days of participation in the study by the subject before discontinuation or completion until Week 12).

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:01) Source Data: adex Output

File: ./nda1_cdisc/B7451036/adex_s002 Date of Generation: 02JUN2020 (03:19)

Table 14.4.1.2 is for Pfizer internal use.

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本項では全試験の全体集団における有効性の結果を比較した。有効性の結論は，主として個々の主要な第 3 相試験の結果に基づくが（M2.7.6），単剤投与試験では，個々の試験の結果に併せて単剤投与併合集団の結果も示した。部分集団解析の結果は 3.3 項に示した。

3.2.1. 主要評価項目

要約

- 第 3 相試験の単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）において，アブロシチニブの両用量で各主要評価項目に対する治験の目的が達成された。
- 各主要評価項目に対するアブロシチニブ両用量の治療効果（効果を示した被験者の割合におけるプラセボ群との差）は，B7451036 試験の 200 mg QD 群を除き，すべての試験で同様であった。

第 3 相単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の有効性の主要評価項目の結果をそれぞれ Appendix 3 および Appendix 4 に要約した。併用投与試験（B7451036 試験）の結果は総括報告書に示した。

3.2.1.1. 第 12 週時の IGA 改善達成

結果	データ
単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で第12週時にIGA改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ100 mg QDおよび200 mg QDの両用量群でプラセボ群よりも高く，用量依存的な治療効果が認められた。プラセボ群との差は統計的に有意であり，臨床的に意味のある差であった。	Table 28 Table 29
青少年対象の併用投与試験（B7451036試験）においても第12週時にIGA改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，プラセボ群との差は統計的に有意であった。	Table 30

3.2.1.1.1. 単剤投与試験

いずれの単剤投与試験でも，第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群でプラセボ群よりも一貫して高かった（Table 28）。IGA 改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差は統計的に有意であり，臨床的に意味のある差であった。すべての単剤投与試験で用量依存的な治療効果が認められた。

単剤投与併合データの解析に加え，第 3 相試験 2 試験のデータのみを併合して（後期第 2 相 B7451006 試験のデータを除外して）解析を実施した場合も，同様の結果であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.1.3）。

B7451014 試験の非盲検導入期間（アブロシチニブ 200 mg QD を全例に投与）で第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合（64.3%）は単剤投与併合集団よりも高かったが，これは非盲検デザインを反映していると考えられる（B7451014 試験 Table 14.2.2.2.1.1）。

Table 28. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
N	76	156	153	77	155	155	52	54	48	205	365	356
n (%)	6 (7.9)	37 (23.7)	67 (43.8)	7 (9.1)	44 (28.4)	59 (38.1)	3 (5.8)	16 (29.6)	21 (43.8)	16 (7.8)	97 (26.6)	147 (41.3)
95% CI	(1.8, 14.0)	(17.0, 30.4)	(35.9, 51.7)	(2.7, 15.5)	(21.3, 35.5)	(30.4, 45.7)	(0.0, 12.1)	(17.5, 41.8)	(29.7, 57.8)	(4.1, 11.5)	(22.0, 31.1)	(36.2, 46.4)
Active - Placebo												
Estimate (%)		15.8	36.0		19.3	28.7		24.7	37.4		19.0	33.3
95% CI		(6.8, 24.8)	(26.2, 45.7)		(9.6, 29.0)	(18.6, 38.8)		(11.1, 38.4)	(22.3, 52.5)		(13.0, 25.0)	(26.9, 39.7)
p-value		0.0037	<.0001		0.0008	<.0001		0.0010	<.0001			
200mg - 100mg												
Estimate (%)			20.0			9.7			11.4			14.4
95% CI			(9.9, 30.1)			(-0.7, 20.0)			(-7.0, 29.9)			(7.6, 21.1)

Table 28. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.

Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).

Full analysis set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.

The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each stratification factors (study, baseline disease severity and age category) using the normal approximation of binomial proportions. p-value was calculated using the CMH method adjusted by study, baseline disease severity and age category.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adad_s101 Date of Generation: 31OCT2019 (04:43)

Table MT.14.2.1.1 is for Pfizer internal use.

3.2.1.1.1.1. 日本人集団

単剤投与試験のうち B7451013 試験には日本人 44 例が FAS に含まれた。B7451013 試験の日本人集団では，第 12 週時の IGA 改善を達成した被験者の割合（NRI による補完）はアブロシチニブ両用量群とプラセボ群で同様であった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 13.3%（15 例中 2 例），200 mg QD 群 9.1%（22 例中 2 例）およびプラセボ群 14.3%（7 例中 1 例）］。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の IGA 改善を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群が-1.0%（95%CI: -32.1, 30.2），200 mg QD 群-5.2%（95%CI: -33.8, 23.4）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，IGA 改善を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.2.1.1.1.1.j）。

3.2.1.1.2. 併用投与試験（単剤投与併合集団との比較）

単剤投与試験と同様に，いずれの併用投与試験（成人を対象とした B7451029 試験および青少年を対象とした B7451036 試験）でも，第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，統計的に有意な治療効果（IGA 改善を達成した被験者の割合におけるプラセボ群との差）が認められた（Table 29，Table 30）。B7451029 試験では臨床的に意味のある治療効果が認められた。

単剤投与併合集団との比較では，併用投与試験の各投与群で第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は，単剤投与併合集団の対応する投与群よりも高く（B7451029 試験では 7%～10%，B7451036 試験では 5%～15%高い），外用剤併用の効果を反映していた。

単剤投与併合集団と同様に，B7451029 試験の治療効果は用量依存的に増加した。

外用剤と併用投与したときのアブロシチニブ各用量の治療効果は，B7451036 試験の 200 mg QD 群を除き，同一用量のアブロシチニブを単剤投与したときと同様であった（B7451029 試験 vs 単剤投与併合集団 100 mg QD：22.9% vs 19.0%，200 mg QD：34.7% vs 33.3%；B7451036 試験 vs 単剤投与併合集団 100 mg QD：16.7% vs 19.0%，200 mg QD：20.6% vs 33.3%）。

Table 29. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH)

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
N	128	235	219	205	365	356
n (%)	18 (14.1)	86 (36.6)	106 (48.4)	16 (7.8)	97 (26.6)	147 (41.3)
95% CI	(8.0, 20.1)	(30.4, 42.8)	(41.8, 55.0)	(4.1, 11.5)	(22.0, 31.1)	(36.2, 46.4)
Active - Placebo						
Estimate (%)		22.9	34.7		19.0	33.3
95% CI		(14.5, 31.3)	(25.9, 43.4)		(13.0, 25.0)	(26.9, 39.7)
p-value		<.0001	<.0001			
200mg - 100mg						
Estimate (%)			12.1			14.4
95% CI			(3.2, 21.1)			(7.6, 21.1)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each stratification factors (study, baseline disease severity and age category) using the normal approximation of binomial proportions. p-value was calculated using the CMH method adjusted by study, baseline disease severity and age category.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adad_s101 Date of Generation: 06MAR2020 (00:52)
Table BT.14.2.1.1 is for Pfizer internal use.

Table 30. PF-04965842 Protocol B7451036 Proportion of Subjects Achieving Investigator's Global Assessment (IGA) Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
N	94	89	93
n (%)	23 (24.5)	37 (41.6)	43 (46.2)
95% CI	(15.8, 33.2)	(31.3, 51.8)	(36.1, 56.4)
Active - Placebo [1]			
Estimate (%)		16.7	20.6
95% CI		(3.5, 29.9)	(7.3, 33.9)
Two-sided P-value [2]		0.0147	0.0030
200 mg QD - 100 mg QD [1]			
Estimate (%)			3.9
95% CI			(-10.4, 18.2)

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects in the analysis set with NRI at the specified visit; n (%) = number of subjects with response (percentage based on N); NRI = non-responder imputation.
[1] The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated based on the weighted average of difference for each randomization stratum using the
normal approximation of binomial proportions. The confidence interval for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were no or if all were responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by randomization strata (baseline disease severity).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:16) Source Data: adad Output
File: ./nda1_cdisc/B7451036/adad_s102 Date of Generation: 18MAY2020 (22:18)
Table 14.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

3.2.1.1.2.1. 日本人集団

併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）には日本人が含まれた。

B7451029 試験では日本人 76 例が FAS に含まれた。第 12 週時の IGA 改善を達成した被験者の割合（NRI による補完）は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群より高かった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 42.1%（19 例中 8 例），200 mg QD 群 48.0%（25 例中 12 例）およびプラセ

ボ群 18.2%（11 例中 2 例）］。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の IGA 改善を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群が 23.9%（95%CI: -7.9, 55.7），200 mg QD 群が 29.8%（95%CI: -0.2, 59.9）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，IGA 改善を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.2.1.1.1.1.j）。

B7451036 試験では日本人 26 例が FAS に含まれた（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.1.1.1.j）。第 12 週時の IGA 改善を達成した被験者の割合（NRI による補完）は，100 mg QD 群ではプラセボ群と同様であり，200 mg QD 群ではプラセボ群よりも低かった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 55.6%（9 例中 5 例），200 mg QD 群 33.3%（9 例中 3 例）およびプラセボ群 62.5%（8 例中 5 例）］。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の IGA 改善を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群が-6.9%（95%CI: -53.6, 39.7），200 mg QD 群が -29.2%（95%CI: -74.7, 16.4）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，IGA 改善を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.2.1.1.1.1.j）。

3.2.1.2. 第 12 週時の EASI-75 達成

結果	データ
単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群でプラセボ群よりも高く，用量依存的な治療効果が認められた。プラセボ群との差は統計的に有意であり，臨床的に意味のある差であった。 青少年対象の併用投与試験（B7451036 試験）においても第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，プラセボ群との差は統計的に有意であった。治療効果は 100 mg QD 群よりも 200 mgQD 群の方が大きかった。	Table 31 Table 32 Table 33

3.2.1.2.1. 単剤投与試験

いずれの単剤投与試験でも，第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（Table 31）。EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差は統計的に有意であり，臨床的に意味のある差であった。すべての単剤投与試験で用量依存的な治療効果が認められた。

単剤投与併合データの解析に加え，第 3 相試験 2 試験のデータのみを併合して（後期第 2 相 B7451006 試験のデータを除外して）解析を実施した場合も，同様の結果であった（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.4.5）。

B7451014 試験の非盲検導入期間（全例にアブロシチニブ 200 mg QD 投与）で第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（74.4%）が単剤投与併合集団よりも高かったが，これは非盲検デザインを反映していると考えられる（B7451014 試験 Table 14.2.3.3.1.1）。

Table 31. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
N	76	156	153	77	155	154	52	54	48	205	365	355
n (%)	9 (11.8)	62 (39.7)	96 (62.7)	8 (10.4)	69 (44.5)	94 (61.0)	8 (15.4)	22 (40.7)	31 (64.6)	25 (12.2)	153 (41.9)	221 (62.3)
95% CI	(4.6, 19.1)	(32.1, 47.4)	(55.1, 70.4)	(3.6, 17.2)	(36.7, 52.3)	(53.3, 68.7)	(5.6, 25.2)	(27.6, 53.8)	(51.1, 78.1)	(7.7, 16.7)	(36.9, 47.0)	(57.2, 67.3)
Active - Placebo												
Estimate (%)		27.9	51.0		33.9	50.5		25.9	48.5		29.8	50.3
95% CI		(17.4, 38.3)	(40.5, 61.5)		(23.3, 44.4)	(40.0, 60.9)		(9.7, 42.2)	(31.9, 65.2)		(23.1, 36.6)	(43.5, 57.1)
p-value		<.0001	<.0001		<.0001	<.0001		0.0034	<.0001			
200mg - 100mg												
Estimate (%)			23.0			16.5			22.5			20.1
95% CI			(12.3, 33.7)			(5.6, 27.4)			(3.5, 41.5)			(13.1, 27.2)

Table 31. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.

Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).

Full analysis set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.

The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each stratification factors (study, baseline disease severity and age category) using the normal approximation of binomial proportions. p-value was calculated using the CMH method adjusted by study, baseline disease severity and age category.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adea_s101 Date of Generation: 30OCT2019 (23:16)

Table MT.14.2.4.1 is for Pfizer internal use.

3.2.1.2.1.1. 日本人集団

B7451013 試験の日本人集団では，第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（NRI による補完）はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，またアブロシチニブ 200 mg QD 群は 100 mg QD 群より高かった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 26.7%（15 例中 4 例），200 mg QD 群 45.5%（22 例中 10 例）およびプラセボ群 0%（7 例中 0 例）］。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の EASI-75 を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群が 26.7%（95%CI: -2.0, 55.3），200 mg QD 群が 45.5%（95%CI: 18.0, 72.9）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，EASI-75 を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.2.1.1.3.1.j）。

3.2.1.2.2. 併用投与試験（単剤投与併合集団との比較）

単剤投与試験と同様に，いずれの併用投与試験（成人を対象とした B7451029 試験および青少年を対象とした B7451036 試験）でも第 12 週時で EASI-75 を達成した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，統計的に有意な治療効果（EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）が認められた（Table 32，Table 33）。B7451029 試験では臨床的に意味のある治療効果が認められた。

単剤投与併合集団との比較では，併用投与試験の各投与群で第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は，単剤投与併合集団の対応する投与群よりも高く（B7451029 試験で 8%～17%，B7451036 試験で 10%～27%高い），外用剤併用の効果を反映していた。

単剤投与併合集団と同様に，B7451029 試験では治療効果が用量依存的に増加した。B7451036 試験の治療効果は 100 mg QD 群よりも 200 mgQD 群の方が大きかった。

外用剤と併用投与したときのアブロシチニブ各用量の治療効果（アブロシチニブ各用量群とプラセボ群との EASI-75 を達成した被験者の割合の差）は，B7451036 試験の 200 mg QD 群を除き，同一用量のアブロシチニブを単剤投与したときと同様であった（B7451029 試験 vs 単剤投与併合集団 100 mg QD：31.6% vs 29.8%，200 mg QD：43.0% vs 50.3%；B7451036 試験 vs 単剤投与併合集団 100 mg QD：26.5% vs 29.8%，200 mg QD：29.4% vs 50.3%）。

Table 32. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 (FAS, CMH)

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
N	128	235	219	205	365	355
n (%)	35 (27.3)	138 (58.7)	154 (70.3)	25 (12.2)	153 (41.9)	221 (62.3)
95% CI	(19.6, 35.1)	(52.4, 65.0)	(64.3, 76.4)	(7.7, 16.7)	(36.9, 47.0)	(57.2, 67.3)
Active - Placebo						
Estimate (%)		31.6	43.0		29.8	50.3
95% CI		(21.9, 41.4)	(33.4, 52.5)		(23.1, 36.6)	(43.5, 57.1)
p-value		<.0001	<.0001			
200mg - 100mg						
Estimate (%)			11.5			20.1
95% CI			(2.8, 20.2)			(13.1, 27.2)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each stratification factors (study, baseline disease severity and age category) using the normal approximation of binomial proportions. p-value was calculated using the CMH method adjusted by study, baseline disease severity and age category.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = total sample size; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adea_s101 Date of Generation: 09MAR2020 (00:28)
Table BT.14.2.4.1 is for Pfizer internal use.

Table 33. PF-04965842 Protocol B7451036 Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline at Week 12 - CMH (FAS, NRI)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
N	94	89	93
n (%)	39 (41.5)	61 (68.5)	67 (72.0)
95% CI	(31.5, 51.4)	(58.9, 78.2)	(62.9, 81.2)
Active - Placebo [1]			
Estimate (%)		26.5	29.4
95% CI		(13.1, 39.8)	(16.3, 42.5)
Two-sided P-value [2]		0.0002	<.0001
200 mg QD - 100 mg QD [1]			
Estimate (%)			3.1
95% CI			(-9.9, 16.2)

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects in the analysis set with NRI at the specified visit; n (%) = number of subjects with response (percentage based on N); NRI = non-responder imputation.
[1] The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated based on the weighted average of difference for each randomization stratum using the
normal approximation of binomial proportions. The confidence interval for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were no or if all were responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by randomization strata (baseline disease severity).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (23:29) Source Data: adea Output
File: ./nda1_cdisc/B7451036/adea_s104 Date of Generation: 18MAY2020 (23:09)
Table 14.2.1.1.3.1 is for Pfizer internal use.

3.2.1.2.2.1. 日本人集団

B7451029 試験の日本人集団では，第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（NRI による補完）はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，またアブロシチニブ 100 mg QD 群と 200 mg QD 群は同様であった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 63.2%（19 例中 12 例），200 mg QD 群 68.0%（25 例中 17 例），およびプラセボ群 27.3%（11 例中 3 例）］。なお，アブ

ロシチニブ両用量群とプラセボ群の EASI-75 を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群が 35.9%（95%CI: 1.8, 70.0），200 mg QD 群が 40.7%（95%CI: 8.7, 72.8）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，EASI-75 を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.2.1.1.3.1.j）。

B7451036 試験の日本人集団では，第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（NRI による補完）は，アブロシチニブ 100 mg QD 群はプラセボ群と同様であったが，アブロシチニブ 200 mg QD 群ではプラセボ群よりも高かった［アブロシチニブ 100 mg QD 群 77.8%（7 例中 9 例），200 mg QD 群 100.0%（9 例中 9 例），およびプラセボ群 75.0%（8 例中 6 例）］。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の EASI-75 を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群が 2.8%（95%CI: -37.7, 43.3），200 mg QD 群が 25.0%（95%CI: -5.0, 55.0）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，EASI-75 を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった。（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.2.1.1.3.1.j）。

3.2.2. 重要な副次評価項目

要約

- 第 3 相単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）および成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブの両用量群ですべての重要な副次評価項目に対する治験の目的を達成した。また併用投与試験（B7451036 試験）においてもアブロシチニブ両用量群で重要な副次評価項目のかゆみの評価において，200 mg QD 群では 2，4，12 週時，100 mg 群では 2 週時にプラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。

- 第 3 相単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）で，個々の重要な副次評価項目に対するアブロシチニブ両用量の治療効果は試験間で同様であった。アブロシチニブ 200 mg QD の治療効果は 100 mg QD より一貫して大きかった。

- 成人対象併用投与試験（B7451029 試験）の第 2 週時の PP-NRS4（重要な副次評価項目）に対するアブロシチニブ両用量の治療効果は単剤投与併合集団と同様であり，用量依存的であった。

- B7451029 試験では重要な副次評価項目（第 16 週時の IGA 改善達成および EASI-75 達成ならびに第 2 週時の PP-NRS4 達成）についてアブロシチニブとデュピルマブで比較した。これらの結果は M2.7.6 に示した。

第 3 相単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の重要な副次評価項目の結果はそれぞれ Appendix 3 および Appendix 4 に要約した。併用投与試験（B7451036 試験）の結果は総括報告書に示した。

3.2.2.1. 第 2，4 および 12 週時の PP-NRS4 達成

結果	データ
単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群でプラセボ群よりも統計的に有意に高く，用量依存的な治療効果が認められた。単剤投与試験で第 4 週時および第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合（その他の重要な副次評価項目）も，プラセボ群よりも統計的に有意に高かった。これらの評価項目では，プラセボ群との間に臨床的に意味のある差が認められた。 青少年対象の併用投与試験（B7451036 試験）でも第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。第 4 週時および第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合（その他の重要な副次評価項目）は，アブロシチニブ 200 mg QD 群ではプラセボ群よりも統計的に有意に高く，100 mg QD 群ではプラセボ群よりも数値的に高かった。	Table 34 Table 35 Table 36 Table 37

3.2.2.1.1. 単剤投与試験

いずれの単剤投与試験でも，第 2 週，第 4 週および第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群でプラセボ群よりも統計的に有意に高く，臨床的に意味のある差が認められた（Table 34，Table 35）。すべての単剤投与試験で用量依存的な治療効果が認められた。

B7451014 試験の非盲検導入期間（全例にアブロシチニブ 200 mg QD 投与）で，第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合（67.3%）が単剤投与併合集団よりも高かったが，これは非盲検デザインを反映していると考えられた（B7451014 試験 Table 14.2.4.2.1.1）。

Table 34. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Week 2												
N	74	147	147	76	156	153	40	43	37	201	354	346
Response (%)	2.7	20.4	45.6	3.9	23.1	35.3	15.0	41.9	70.3	5.8	24.9	44.2
95% CI	(0.0, 6.4)	(13.9, 26.9)	(37.5, 53.6)	(0.0, 8.3)	(16.5, 29.7)	(27.7, 42.9)	(3.9, 26.1)	(27.1, 56.6)	(55.5, 85.0)	(2.5, 9.2)	(20.4, 29.5)	(39.0, 49.5)
Active - Placebo												
Estimate (%)		18.0	42.5		19.2	31.2		27.4	55.1		21.1	40.7
95% CI		(10.2, 25.8)	(33.6, 51.4)		(11.0, 27.4)	(22.3, 40.2)		(8.9, 45.8)	(36.6, 73.6)		(15.4, 26.8)	(34.6, 46.7)
p-value		0.0004	<.0001		0.0002	<.0001		0.0068	<.0001			
200mg - 100mg												
Estimate (%)			24.9			12.1			27.7			19.4
95% CI			(14.8, 35.0)			(2.2, 22.1)			(6.7, 48.8)			(12.7, 26.1)

Table 34. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Week 4												
N	74	147	147	76	156	153	51	51	45	201	354	346
Response (%)	17.2	32.2	58.8	4.0	33.4	52.8	17.6	52.9	68.9	12.3	35.7	57.5
95% CI	(7.7, 26.7)	(23.3, 41.1)	(49.5, 68.2)	(0.0, 8.4)	(25.8, 41.0)	(44.7, 60.8)	(7.2, 28.1)	(39.2, 66.6)	(55.4, 82.4)	(7.5, 17.1)	(30.3, 41.1)	(51.9, 63.2)
Active - Placebo												
Estimate (%)		15.0	41.1		29.5	48.8		37.0	51.1		25.3	46.3
95% CI		(1.9, 28.0)	(27.8, 54.4)		(20.5, 38.4)	(39.5, 58.2)		(20.1, 53.9)	(34.1, 68.2)		(18.1, 32.5)	(39.0, 53.6)
p-value		0.0251	<.0001		<.0001	<.0001		0.0001	<.0001			
200mg - 100mg												
Estimate (%)			26.5			19.4			13.5			21.7
95% CI			(13.7, 39.2)			(8.4, 30.4)			(-5.7, 32.6)			(14.0, 29.4)

Table 34. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal. Any other intermittent missing value was handled by MI. For a visit, if there are ≤5 subjects in all treatment groups with intermittent missing data, no imputation was performed. For B7451006 individual study result, no MI was performed.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MI = multiple imputation; N = number of subjects with baseline ≥4.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_mif Date of ADAM Dataset Creation: 02FEB2020 Output File: ./ad_sce/MT/adnr_s101 Date of Generation: 02FEB2020 (21:03)

Table MT.14.2.6.1 is for Pfizer internal use.

Table 35. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Week 8												
N	74	147	147	76	156	153	51	51	44	201	354	346
Response (%)	14.4	34.3	59.9	12.0	40.4	54.4	17.6	52.9	72.7	14.3	39.7	59.2
95% CI	(5.1, 23.7)	(25.7, 42.9)	(51.4, 68.4)	(4.6, 19.4)	(32.6, 48.2)	(46.4, 62.4)	(7.2, 28.1)	(39.2, 66.6)	(59.6, 85.9)	(9.2, 19.5)	(34.3, 45.0)	(53.8, 64.6)
Active - Placebo												
Estimate (%)		20.0	45.3		28.5	42.4		36.5	55.0		26.8	46.1
95% CI		(7.4, 32.7)	(32.7, 57.8)		(17.8, 39.3)	(31.4, 53.4)		(19.4, 53.6)	(38.2, 71.8)		(19.3, 34.2)	(38.6, 53.5)
p-value		0.0019	<.0001		<.0001	<.0001		0.0001	<.0001			
200mg - 100mg												
Estimate (%)			25.5			14.0			18.2			19.5
95% CI			(13.5, 37.6)			(2.9, 25.1)			(-0.8, 37.2)			(12.0, 27.0)

Table 35. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Week 12												
N	74	147	147	76	156	153	51	50	44	201	354	346
Response (%)	15.3	37.7	57.2	11.5	45.2	55.3	25.5	50.0	63.6	16.5	42.9	57.3
95% CI	(6.6, 24.0)	(29.2, 46.3)	(48.8, 65.6)	(4.1, 19.0)	(37.1, 53.3)	(47.2, 63.5)	(13.5, 37.5)	(36.1, 63.9)	(49.4, 77.9)	(11.2, 21.8)	(37.4, 48.3)	(51.8, 62.7)
Active - Placebo												
Estimate (%)		22.5	41.7		33.7	43.9		24.7	38.2		27.6	42.0
95% CI		(10.3, 34.8)	(29.6, 53.9)		(22.8, 44.7)	(32.9, 55.0)		(6.2, 43.1)	(19.7, 56.7)		(20.1, 35.1)	(34.4, 49.5)
p-value		0.0003	<.0001		<.0001	<.0001		0.0119	0.0002			
200mg - 100mg												
Estimate (%)			19.3			10.2			13.2			14.4
95% CI			(7.3, 31.2)			(-1.1, 21.5)			(-6.6, 33.1)			(6.8, 22.0)

Table 35. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal. Any other intermittent missing value was handled by MI. For a visit, if there are ≤5 subjects in all treatment groups with intermittent missing data, no imputation was performed. For B7451006 individual study result, no MI was performed.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MI = multiple imputation; N = number of subjects with baseline ≥4.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_mif Date of ADAM Dataset Creation: 02FEB2020 Output File: ./ad_sce/MT/adnr_s101 Date of Generation: 02FEB2020 (21:03)

Table MT.14.2.6.1 is for Pfizer internal use.

3.2.2.1.1.1. 日本人集団

B7451013 試験の日本人集団では PP-NRS4 を達成した被験者の割合（MI-NRI による補完）は，第 2 週時のアブロシチニブ両用量群はプラセボ群と同様であったが，第 4 週時および第 12 週時のアブロシチニブ両用量群はプラセボ群よりも高かった。また，第 2 週時および第 12 週時のアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の PP-NRS4 を達成した被験者の割合は同様であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群，200 mg QD 群およびプラセボ群の順に，第 2 週時でそれぞれ 13.3%，9.1%および 14.3%，第 4 週時でそれぞれ 33.3%，18.2%および 0.0%，第 12 週時でそれぞれ 33.3%，27.3%および 0.0%）。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の PP-NRS4 を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群および 200 mg QD 群の順に，第 2 週時がそれぞれ-1.0%（95%CI：-32.1, 30.2），-5.2%（95%CI：-33.8, 23.4），第 4 週時がそれぞれ 33.3%（95%CI：3.5, 63.2），18.2%（95%CI：-5.9, 42.3），第 12 時がそれぞれ 33.3%（95%CI：3.5, 63.2），27.3%（95%CI：1.4, 53.1）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，各評価時点の PP-NRS4 を達成した被験者の割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451013 試験　日本人集団 Table 14.2.3.3.1.j）。

3.2.2.1.2. 併用投与試験（単剤投与併合集団との比較）

成人対象の B7451029 試験では第 2 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合を，青少年対象の B7451036 試験では第 2 週，第 4 週および第 12 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合を重要な副次評価項目とした（Table 2）。

いずれの併用投与試験でも第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合（重要な副次評価項目）はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，統計的に有意な治療効果（PP-NRS4 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）が認められた（Table 36，Table 37）。B7451029 試験の第 2 週時の治療効果は臨床的に意味のあるものであり，用量依存的であった。

B7451036 試験で第 4 週および第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合（重要な副次評価項目）は，アブロシチニブ 200 mg QD 群では両時点ともプラセボ群よりも統計的に有意に高かった。100 mg QD 群では第 4 週時の PP-NRS4 でプラセボ群に比べて統計的に有意な改善を示すことができなかったため，本仮説検定を含め，これより下位にある重要な副次評価項目の検定に進むことができなかった。

B7451029 試験の第 4，8 および 12 週の各時点での PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。

単剤投与併合集団との比較では，B7451029 試験の各投与群で第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は単剤投与併合集団の対応する投与群よりも 4.9%～8.0%高く，これは外用剤併用の効果を反映していたと考えられた。B7451036 試験では，第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，単剤投与併合集団と同程度であった。

B7451029 試験では，外用剤を併用したときの第 2，4，8 および 12 週の各時点の治療効果（アブロシチニブ各用量群とプラセボ群との PP-NRS4 を達成した被験者の割合の差）は，同一用量のアブロシチニブを単剤投与したときよりも数値上低かった。しかし，95%信頼区間が大きく重複していることから，各用量のアブロシチニブの治療効果は併用投与と単剤投与で同様であることが示唆された（Table 36）。

第 2 週時より前の PP-NRS4 を達成した被験者の割合をアブロシチニブ各用量群とプラセボ群で比較した結果は 3.2.3.1.3.2 項に示した。

B7451029 試験では第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合（重要な副次評価項目）をアブロシチニブ群とデュピルマブ群で比較した。この結果は M2.7.6 に示した。

Table 36. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Week 2						
N	130	236	226	201	354	346
Response (%)	13.8	31.8	49.1	5.8	24.9	44.2
95% CI	(7.9, 19.8)	(25.8, 37.7)	(42.6, 55.6)	(2.5, 9.2)	(20.4, 29.5)	(39.0, 49.5)
Active - Placebo						
Estimate (%)		17.9	34.9		21.1	40.7
95% CI		(9.5, 26.3)	(26.0, 43.7)		(15.4, 26.8)	(34.6, 46.7)
p-value		0.0002	<.0001			
200mg - 100mg						
Estimate (%)			17.2			19.4
95% CI			(8.4, 26.0)			(12.7, 26.1)
Week 4						
N	124	223	214	201	354	346
Response (%)	20.2	44.8	59.3	12.3	35.7	57.5
95% CI	(13.1, 27.2)	(38.3, 51.4)	(52.8, 65.9)	(7.5, 17.1)	(30.3, 41.1)	(51.9, 63.2)

Table 36. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Active - Placebo						
Estimate (%)		24.5	38.5		25.3	46.3
95% CI		(14.9, 34.1)	(28.8, 48.1)		(18.1, 32.5)	(39.0, 53.6)
p-value		<.0001	<.0001			
200mg - 100mg						
Estimate (%)			14.2			21.7
95% CI			(5.0, 23.4)			(14.0, 29.4)
Week 8						
N	122	220	213	201	354	346
Response (%)	27.0	47.7	64.3	14.3	39.7	59.2
95% CI	(19.2, 34.9)	(41.1, 54.3)	(57.9, 70.8)	(9.2, 19.5)	(34.3, 45.0)	(53.8, 64.6)
Active - Placebo						
Estimate (%)		20.6	36.5		26.8	46.1
95% CI		(10.4, 30.9)	(26.3, 46.7)		(19.3, 34.2)	(38.6, 53.5)
p-value		0.0002	<.0001			
200mg - 100mg						
Estimate (%)			16.3			19.5

Table 36. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
95% CI			(7.2, 25.5)			(12.0, 27.0)
Week 12						
N	120	220	214	201	354	346
Response (%)	29.2	47.7	64.0	16.5	42.9	57.3
95% CI	(21.0, 37.3)	(41.1, 54.3)	(57.6, 70.4)	(11.2, 21.8)	(37.4, 48.3)	(51.8, 62.7)
Active - Placebo						
Estimate (%)		18.4	34.4		27.6	42.0
95% CI		(8.0, 28.9)	(24.0, 44.8)		(20.1, 35.1)	(34.4, 49.5)
p-value		0.0010	<.0001			
200mg - 100mg						
Estimate (%)			16.1			14.4
95% CI			(6.9, 25.3)			(6.8, 22.0)

Table 36. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, CMH)

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013. Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal. Any other intermittent missing value was handled by MI. For a visit, if there are ≤5 subjects in all treatment groups with intermittent missing data, no imputation was performed. For B7451029 individual study result, no MI was performed.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; MI = multiple imputation; N = number of subjects with baseline ≥4.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_mif Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_s101 Date of Generation: 09MAR2020 (01:34)

Table BT.14.2.6.1 is for Pfizer internal use.

Table 37. PF-04965842 Protocol B7451036 Proportion of Subjects with >=4 Points at Baseline and Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus at Weeks 2, 4, 8 and 12 - CMH (FAS, NRI)

		Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
Week 2	N	95	92	88
	n (%)	12 (12.6)	25 (27.2)	34 (38.6)
	95% CI	(6.0, 19.3)	(18.1, 36.3)	(28.5, 48.8)
	Active - Placebo [1]			
	Estimate (%)		14.7	26.1
	95% CI		(3.5, 25.9)	(13.9, 38.3)
	Two-sided P-value [2]		0.0119	<.0001
	200 mg QD - 100 mg QD [1]			
	Estimate (%)			11.7
	95% CI			(-1.8, 25.2)
Week 4	N	92	89	84
	n (%)	19 (20.7)	28 (31.5)	42 (50.0)
	95% CI	(12.4, 28.9)	(21.8, 41.1)	(39.3, 60.7)
	Active - Placebo [1]			
	Estimate (%)		10.9	29.4
	95% CI		(-1.8, 23.6)	(16.0, 42.9)
	Two-sided P-value [2]		0.0971	<.0001
	200 mg QD - 100 mg QD [1]			
	Estimate (%)			18.4
	95% CI			(4.1, 32.7)
Week 8	N	92	87	85
	n (%)	29 (31.5)	36 (41.4)	48 (56.5)
	95% CI	(22.0, 41.0)	(31.0, 51.7)	(45.9, 67.0)
	Active - Placebo [1]			
	Estimate (%)		9.9	24.9
	95% CI		(-4.1, 23.9)	(10.8, 39.0)

Table 37. PF-04965842 Protocol B7451036 Proportion of Subjects with >=4 Points at Baseline and Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus at Weeks 2, 4, 8 and 12 - CMH (FAS, NRI)

		Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
	Two-sided P-value [2]		0.1723	0.0009
	200 mg QD - 100 mg QD [1]			
	Estimate (%)			15.1
	95% CI			(0.4, 29.9)
Week 12	N	84	76	74
	n (%)	25 (29.8)	40 (52.6)	41 (55.4)
	95% CI	(20.0, 39.5)	(41.4, 63.9)	(44.1, 66.7)
	Active - Placebo [1]			
	Estimate (%)		22.8	25.6
	95% CI		(8.0, 37.7)	(10.6, 40.6)
	Two-sided P-value [2]		0.0035	0.0013
	200 mg QD - 100 mg QD [1]			
	Estimate (%)			2.6
	95% CI			(-13.4, 18.7)

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects in the analysis set with NRI at the specified visit; n (%) = number of subjects with response (percentage based on N); NRI = non-responder imputation.
[1] The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated based on the weighted average of difference for each randomization stratum using the
normal approximation of binomial proportions. The confidence interval for the response rate was based on normal approximation (or the Clopper-Pearson exact method when there were no or if all were responders).
[2] P-value was calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method adjusted by randomization strata (baseline disease severity).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:17) Source Data: adnr2 Output
File: ./nda1_cdisc/B7451036/adnr_s201 Date of Generation: 18JUN2020 (22:02)
Table 14.2.3.2.1.1 is for Pfizer internal use.

3.2.2.1.2.1. 日本人集団

B7451029 試験の日本人集団では PP-NRS4 を達成した被験者の割合（NRI による補完）は，第 2 週，第 4 週，第 8 週および第 12 週時のアブロシチニブ両用量群で概して同様で，プラセボ群よりも高かった［アブロシチニブ 100 mg QD 群，200 mg QD 群，およびプラセボ群の順に，第 2 週時でそれぞれ 42.1%（19 例中 8 例），52.0%（25 例中 13 例）および 18.2%（11 例中 2 例），第 4 週時でそれぞれ 52.6%（19 例中 10 例），60.0%（25 例中 15 例）および 36.4%（11 例中 4 例），第 8 週時でそれぞれ 57.9%（19 例中 11 例），64.0%（25 例中 16 例）および 36.4%（11 例中 4 例），第 12 週時でそれぞれ 52.6%（19 例中 10 例），60.0%（25 例中 15 例）および 27.3%（11 例中 3 例）］。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の PP-NRS4 を達成した被験者の割合の差は，100 mg QD 群および 200 mg QD 群の順に，第 2 週時が 23.9%（95%CI：-7.9, 55.7）および 33.8%（95%CI：3.8, 63.9），第 4 週時が 16.3%（95%CI：-20.0, 52.5）および 23.6%（95%CI：-10.7, 57.9），第 8 週時が 21.5%（95%CI：-14.5, 57.6）および 27.6%（95%CI：-6.5, 61.7），第 12 週時が 25.4%（95%CI：-9.2, 60.0）および 32.7%（95%CI：0.1, 65.3）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，各評価時点の PP-NRS4 を達成した被験者割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.2.3.2.1.j および Table 14.2.3.3.1.j）。

B7451036 試験の日本人集団では PP-NRS4 を達成した被験者の割合（NRI による補完）は，第 4 週時まではアブロシチニブ両用量群がプラセボ群よりも高く，第 8 週時は全群で同程度，第 12 週時は 100 mg QD 群はプラセボ群より高く，200 mg QD 群はプラセボ群と同程度だった［アブロシチニブ 100 mg QD 群，200 mg QD 群，およびプラセボ群の順に，第 2 週時でそれぞれ 44.4%（9 例中 4 例），33.3%（9 例中 3 例）および 12.5%（8 例中 1 例），第 4 週時でそれぞれ 55.6%（9 例中 5 例），55.6%（9 例中 5 例）および 25.0%（8 例中 2 例），第 8 週時でそれぞれ 62.5%（8 例中 5 例），55.6%（9 例中 5 例）および 50.0%（8 例中 4 例），第 12 週時でそれぞれ 75.0%（8 例中 6 例），44.4%（9 例中 4 例）および 50.0%（8 例中 4 例）］。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の PP-NRS4 を達成した被験者割合の差は，100 mg QD 群および 200 mg QD 群の順に，第 2 週時が 31.9%（95%CI：-7.8, 71.7）および 20.8%（95%CI：-17.6, 59.2），第 4 週時が 30.6%（95%CI：-13.7, 74.8）および 30.6%（95%CI：-13.7, 74.8），第 8 週時が 12.5%（95%CI：-35.7, 60.7）および 5.6%（95%CI：-49.0, 53.9），第 12 週時が 25.0%（95%CI：-20.8, 70.8）および-5.6%（95%CI：-53.0, 41.9）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，各評価時点の PP-NRS4 を達成した被験者割合の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.2.3.2.1.1.j および Table 14.2.3.3.1.j）。

3.2.2.2. 第 12 週時の PSAAD スコア

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，アブロシチニブ両用量群ではプラセボ群と比較して，第12週時のPSAADスコアがベースライン時から大きく減少し，PSAAD評価に基づくADの重症度が大きく改善した。 第3相単剤投与試験（B7451012試験およびB7451013試験）では，第12週時のPSAADスコアのベースライン時からの変化は事前規定した重要な副次評価項目であり，プラセボに対する比較について多重性調整を実施した結果，第12週時のPSAADスコアにおけるアブロシチニブ両用量群とプラセボ群の差は統計的に有意であった。	Table 38 Table 39
併用投与試験（B7451029試験）でも，アブロシチニブ両用量群ではプラセボ群と比較して，第12週時のPSAADスコアがベースライン時から大きく減少した。ただし，本試験では，本比較に対して多重性調整を実施しなかった［PSAADスコアの変化量のLSM（95% CI）：プラセボ群 -1.6（-2.0, -1.3），アブロシチニブ100 mg QD群-2.7（-3.0, -2.5），アブロシチニブ200 mg QD群-3.6（-3.8, -3.3）］。 青少年対象の併用投与試験（B7451036試験）でも，アブロシチニブ両用量群で第12週時のPSAADスコアはベースライン時から減少したが，第4週時のPP-NRS4でプラセボ群に比べて統計的に有意な改善を示すことができなかったため，これより下位にある重要な副次評価項目の検定に進むことができなかった（Figure 3）。	Table 39 Table 40

Table 38. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Least Squares Mean Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) for Monotherapy Subjects at Week 12 (FAS, MMRM)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
N	68	137	138	77	156	155	26	21	24	171	314	317
LSM	-1.1	-2.2	-3.2	-0.8	-2.4	-3.0	-1.1	-2.7	-4.4	-0.9	-2.4	-3.2
95% CI	(-1.7,-0.6)	(-2.6,-1.9)	(-3.6,-2.8)	(-1.3,-0.3)	(-2.8,-2.1)	(-3.3,-2.7)	(-1.9,-0.3)	(-3.6,-1.8)	(-5.2,-3.6)	(-1.3,-0.6)	(-2.6,-2.1)	(-3.4,-3.0)
Active - Placebo												
LSM		-1.1	-2.1		-1.7	-2.2		-1.6	-3.3		-1.4	-2.3
95% CI		(-1.7,-0.4)	(-2.7,-1.4)		(-2.3,-1.1)	(-2.8,-1.6)		(-2.8,-0.4)	(-4.4,-2.1)		(-1.9,-1.0)	(-2.7,-1.9)
p-value		0.0010	<.0001		<.0001	<.0001		0.0101	<.0001			
200mg - 100mg												
LSM			-1.0			-0.6			-1.7			-0.8
95% CI			(-1.5,-0.5)			(-1.0,-0.1)			(-2.9,-0.5)			(-1.2,-0.5)

Table 38. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Least Squares Mean Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) for Monotherapy Subjects at Week 12 (FAS, MMRM)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

Baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1.

Weekly data were average values of daily observations over 7 days.

Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.

CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects included in the analysis model.

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpu Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adpu_s202 Date of Generation: 31OCT2019 (04:03)

Table MT.14.2.8.4.5 is for Pfizer internal use.

Table 39. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Least Squares Mean Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 12 (FAS, MMRM)

	B7451029			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
N	130	237	225	171	314	317
LSM	-1.6	-2.7	-3.6	-0.9	-2.4	-3.2
95% CI	(-2.0,-1.3)	(-3.0,-2.5)	(-3.8,-3.3)	(-1.3,-0.6)	(-2.6,-2.1)	(-3.4,-3.0)
Active - Placebo						
LSM		-1.1	-1.9		-1.4	-2.3
95% CI		(-1.5,-0.7)	(-2.4,-1.5)		(-1.9,-1.0)	(-2.7,-1.9)
p-value		<.0001	<.0001			
200mg - 100mg						
LSM			-0.8			-0.8
95% CI			(-1.2,-0.5)			(-1.2,-0.5)

Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1.
Weekly data were average values of daily observations over 7 days.
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects included in the analysis model.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpu Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adpu_s202 Date of Generation: 06MAR2020 (02:56)
Table BT.14.2.8.4.5 is for Pfizer internal use.

Table 40. PF-04965842 Protocol B7451036 Least Squares Mean of Change from Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) at Week 12 - MMRM (FAS, OD)

	Placebo	PF-04965842 100mg QD	PF-04965842 200mg QD
N	95	95	93
LSM	-2.0	-2.5	-2.7
95% CI	(-2.4, -1.6)	(-2.9, -2.1)	(-3.1, -2.3)
Active - Placebo			
LSM		-0.5	-0.7
95% CI		(-1.1, 0.0)	(-1.3, -0.1)
P-value		0.0664	0.0142
200 mg QD - 100 mg QD			
LSM			-0.2
95% CI			(-0.8, 0.4)

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1.
Weekly data were average values of daily observations over 7 days.
CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects included in the analysis model; OD = observed data.
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline disease severity, baseline value and an unstructured covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:23) Source Data: adpu Output
File: ./nda1_cdisc/B7451036/adpu_s103 Date of Generation: 18MAY2020 (22:59)
Table 14.2.4.3 is for Pfizer internal use.

3.2.2.2.1. 単剤投与試験：日本人集団

B7451013 試験の日本人集団では，第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の LSM の絶対値は，アブロシチニブ 200 mg QD 群でアブロシチニブ 100 mg QD 群およびプラセボ群と比較して大きく，より大きな改善が認められた（アブロシチニブ 100 mg QD 群-0.6，200 mg QD 群-1.7 およびプラセボ群-1.0）。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の LSM の差は 100 mg QD 群が 0.4（95%CI：-1.1, 1.9）および 200 mg QD 群が-0.7（95%CI：-2.1, 0.8）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，変化量の LSM の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451013 試験　日本人集団　Table 14.2.4.2.1.j および Figure 14.2.4.2.4.j）。

3.2.2.2.2. 併用投与試験：日本人集団

B7451029 試験の日本人集団では，第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の LSM の絶対値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群と比較して大きく，またアブロシチニブ 200 mg QD 群でアブロシチニブ 100 mg QD 群と比較して大きく，より大きな改善が認められた（アブロシチニブ 100 mg QD 群-2.6，200 mg QD 群-3.2 およびプラセボ群-2.3）。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の LSM の差は，100 mg QD 群が-0.3（95%CI：-1.7, 1.0）およ

び 200 mg QD 群が-1.0（95%CI：-2.3, 0.3）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，変化量の LSM の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451029 試験　日本人集団 Table 14.2.13.1.1 および Figure 14.2.13.1.2.j）。

B7451036 試験の日本人集団では，第 12 週時の PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の LSM の絶対値は，アブロシチニブ 100 mg QD 群でプラセボ群と比較して大きく，200 mg QD 群でプラセボ群と同様であった（100 mg QD 群-1.7，200 mg QD 群-1.5 およびプラセボ群-1.4）。なお，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群の LSM の差は，100 mg QD 群が-0.3（95%CI：-1.3, 0.7）および 200 mg QD 群が-0.1（95%CI：-1.1, 0.9）であった。各群の日本人被験者数が限られていたため，変化量の LSM の差の 95%信頼区間の幅は広かった（B7451036 試験　日本人集団 Table 14.2.4.1.1.j および Figure 14.2.4.1.2.j）。

3.2.3. その他の有効性評価項目：個々の試験および併合データ

本項では，すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で評価したその他の有効性評価項目の結果を示した。

3.2.3.1. 治療効果および発現時期

要約

すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，臨床的に意味があり，かつ主要評価項目および重要な副次評価項目よりも改善の基準が厳しい評価項目において，アブロシチニブ群の多くの被験者が改善を達成し，治療効果の発現も速やかであることが示された。

- 治療効果：

  すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の以下の評価項目において，アブロシチニブ両用量群の第 12 週時に治療効果が認められた： EASI-90 を達成した被験者の割合，PP-NRS スコア 0 または 1（全くまたはほとんどかゆみなし）を達成した被験者の割合，および PSAAD スコアのベースライン時からの変化量（3.2.3.1.2.1 項，3.2.3.1.3.1 項，3.2.3.1.4 項）。

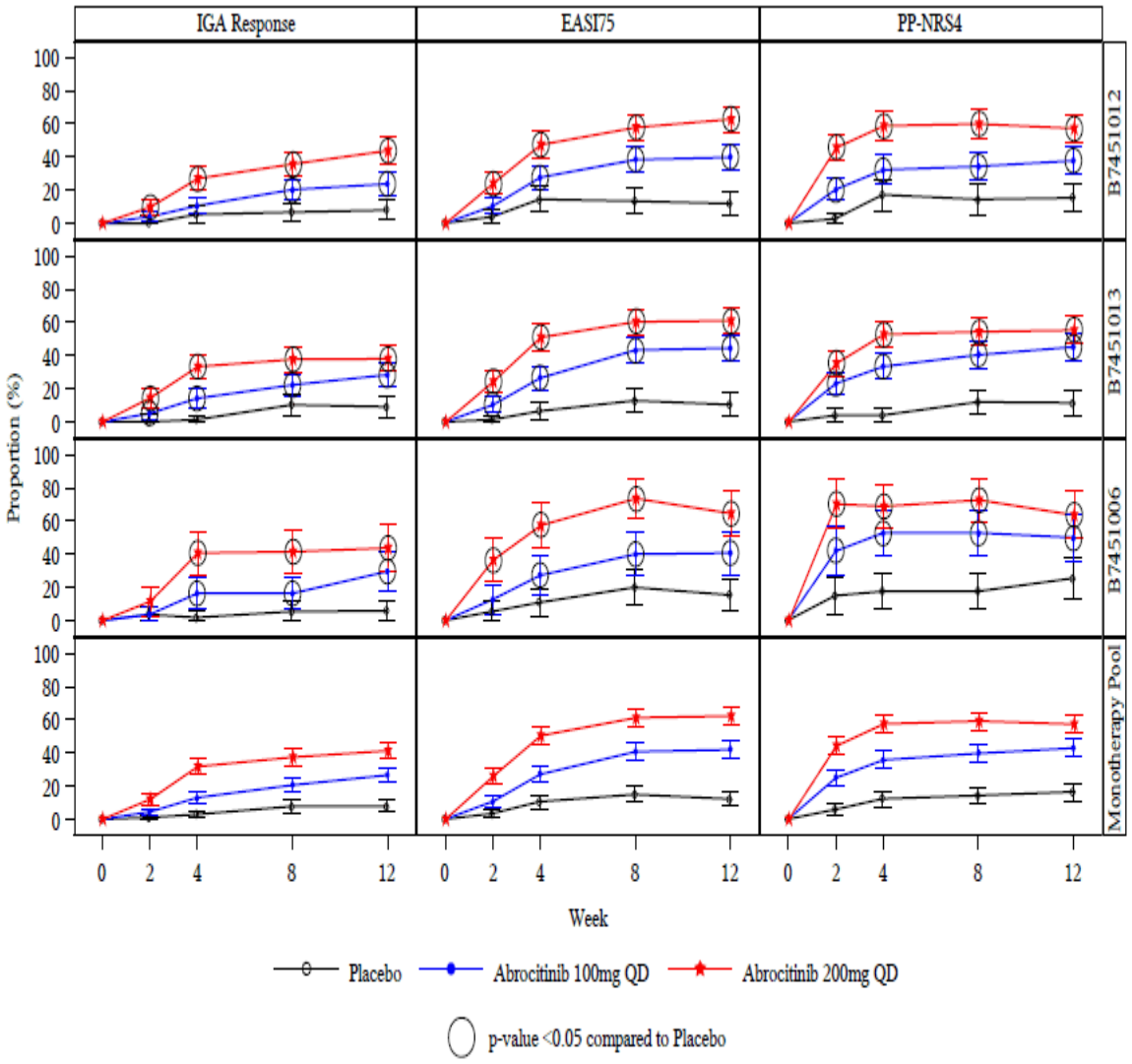
- 治療効果の発現時期：

  すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の以下の評価項目において，アブロシチニブ両用量群で規定された評価時点よりも早期に有効性が認められた：IGA 改善達成，EASI-75 達成，PP-NRS4 達成，PP-NRS3 達成および PSAAD スコアの変化量の LSM，ならびに PSAAD スコアのベースライン時からの変化量の LSM（単剤投与試験のみ）（3.2.3.1.1 項，3.2.3.1.2.1 項，3.2.3.1.3 項，3.2.3.1.4 項）。

本臨床的有効性の概要では，単剤投与試験に共通の一部の副次評価項目については，個々の単剤投与試験の結果は示さず，単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）の結果のみを示した。単剤投与併合集団では被験者数が多いため，改善した被験者の割合について個々の単剤投与試験よりも正確な推定が可能であると考えられる。各第 3 相単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の有効性の副次評価項目の結果はそれぞれ Appendix 3 および Appendix 4 に要約した。

単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）における IGA，EASI-75 および PP-NRS4 の経時的変化は，それぞれ Figure 10 および Figure 11 に示した。

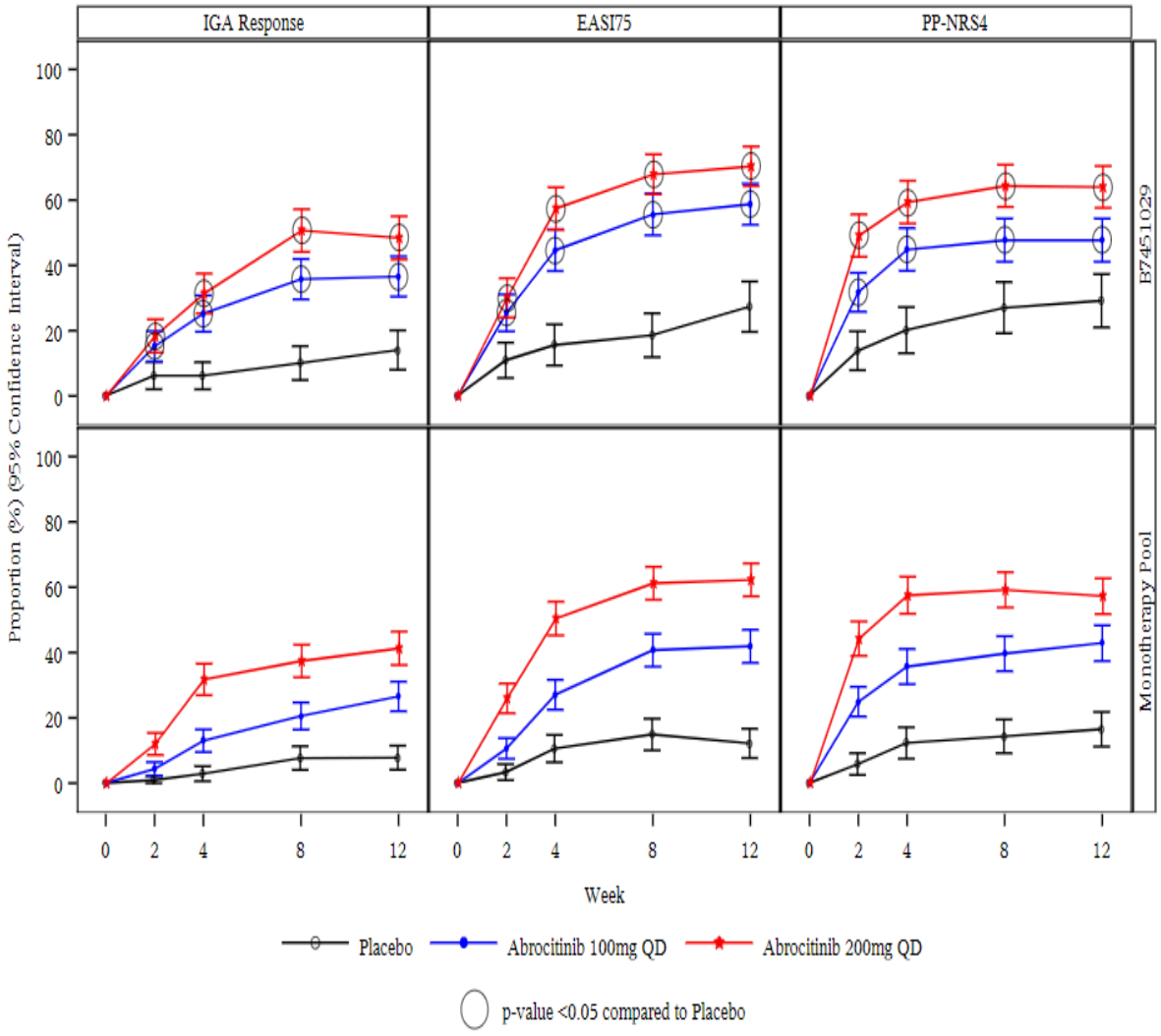
Figure 10. IGA, EASI-75, and PP-NRS4 Responses of Monotherapy Subjects up to Week 12 (FAS)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
IGA Response: IGA score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 points improvement from baseline.
EASI75: ≥75% Improvement from Baseline in EASI score.
PP-NRS4: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) ≥4 points improvement from baseline.
EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; PP-NRS = peak pruritus numeric rating scale.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad adea adnr_mif Date of ADAM Dataset Creation: 29OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/primary_f001 Date of Generation: 03NOV2019 (22:59)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.3.3.1.
Supportive data: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.3.2.3 (IGA by visit), Table MT.14.2.5.3.2 (EASI by visit), and Table MT.14.2.6.1 (PP-NRS by visit)

Figure 11. IGA, EASI-75, and PP-NRS4 Responses of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects up to Week 12 (FAS)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
IGA Response: IGA score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 points improvement from baseline.
EASI75: ≥75% Improvement from Baseline in EASI score.
PP-NRS4: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) ≥4 points improvement from baseline.
EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; PP-NRS = peak pruritus numeric rating scale.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad adea adnr_mif Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/primary_f001 Date of Generation: 23MAR2020 (02:10)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.3.3.1.
Supportive data: Table BT.14.2.3.2.3 (IGA by visit), Table BT.14.2.5.3.2 (EASI by visit), and Table BT.14.2.6.2 (PP-NRS by visit).

3.2.3.1.1. IGA

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，IGA 改善達成は早期から認められ，第 4 週までにはアブロシチニブ両用量群で，IGA 改善を達成した被験者の割合がプラセボ群を上回った。 IGA 改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，臨床的に意味がある治療効果が認められた。また，用量依存的な治療効果が認められた。	Figure 10 Figure 11

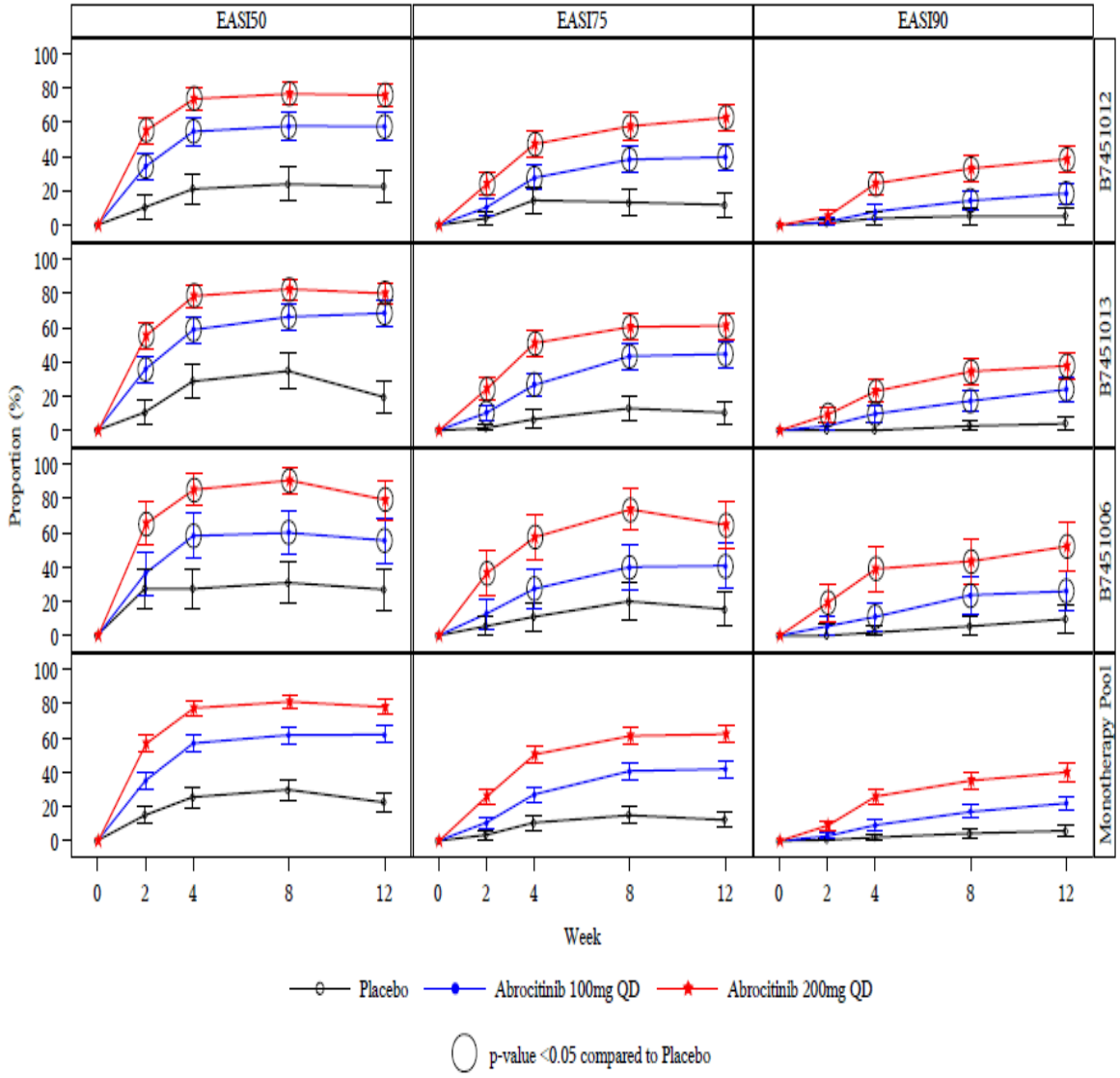
3.2.3.1.2. EASI

すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，EASI スコアに基づく大きな治療効果が早期から認められた。

3.2.3.1.2.1. EASI-50，EASI-75 および EASI-90 達成までの期間

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，第 2 週から第 12 週時点の EASI-50，EASI-75，EASI-90 および EASI-100 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の両用量群でプラセボ群よりも高く，用量依存的な治療効果が認められた。 • EASI-90 を達成した被験者の割合の 95% 信頼区間は，第 4 週時以降のすべての評価時点で，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群で重複しなかった。 • EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群より経時的に高く，臨床的に意味がある治療効果が認められた。	Figure 12 Figure 13 M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.5.3.4
• アブロシチニブ 200 mg QD を投与された被験者の 70%超が，第 4 週時までに EASI-50 を達成した。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.5.3.1 BT.14.2.5.3.1

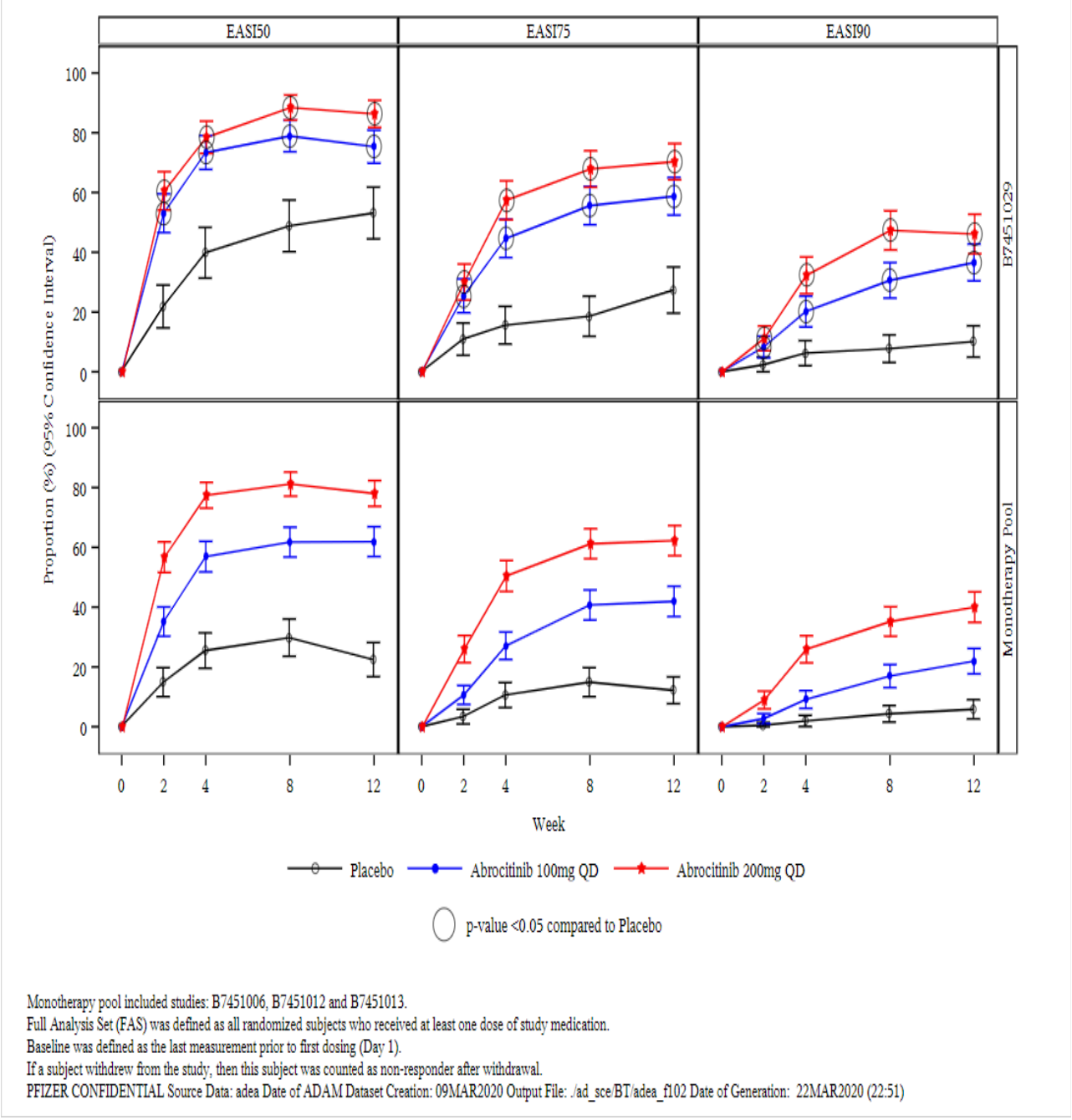
Figure 12. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥50%, ≥75%, and ≥90% Improvement From Baseline up to Week 12 (FAS)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 29OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adea_f102 Date of Generation: 03NOV2019 (22:15)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.5.3.5.

Figure 13. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥50%, ≥75%, and ≥90% Improvement From Baseline up to Week 12 (FAS)



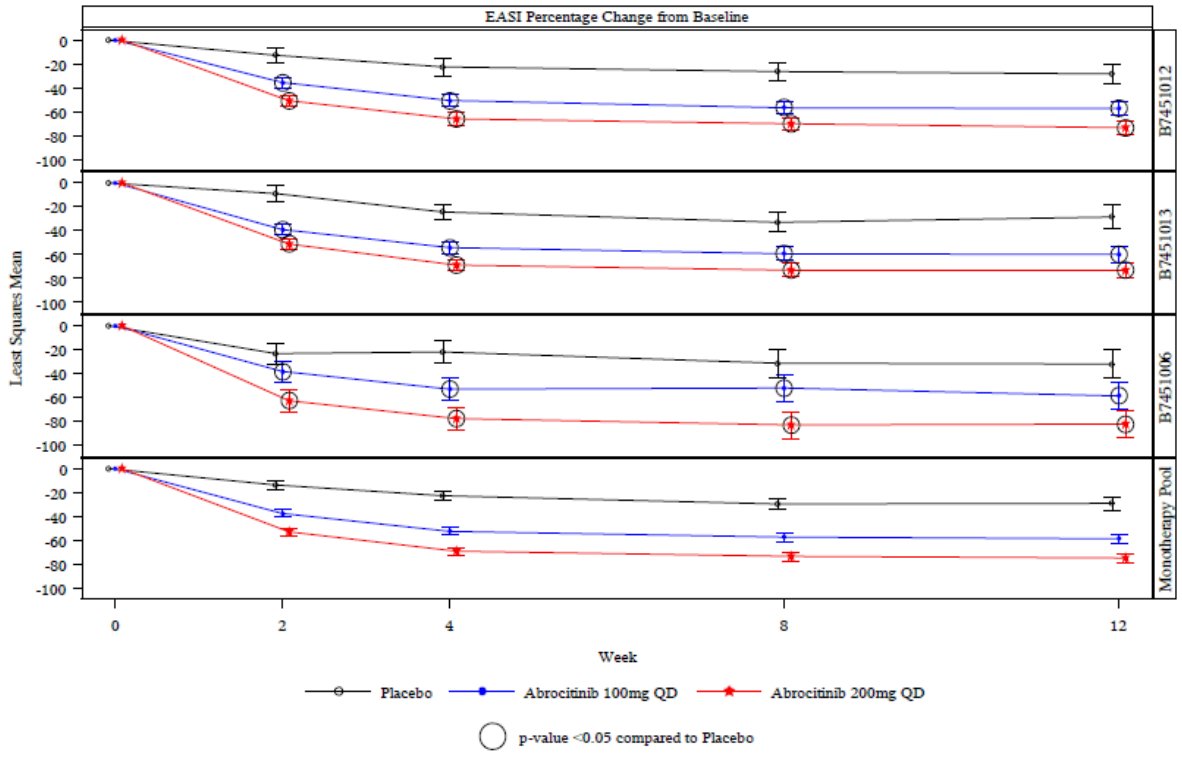
Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adea_f102 Date of Generation: 22MAR2020 (22:51)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.5.3.4.

3.2.3.1.2.2. EASI のベースライン時からの変化率

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，EASI スコアの経時的な減少（改善）率はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。 • 第 2 週の早期からアブロシチニブ両用量群でプラセボ群との差が認められた。 • 単剤投与併合集団では，治療効果の用量依存的な増加が認められた。一方，併用投与試験（B7451029 試験）では EASI スコアの減少率はアブロシチニブ両用量群で同様であった。	Figure 14 Figure 15

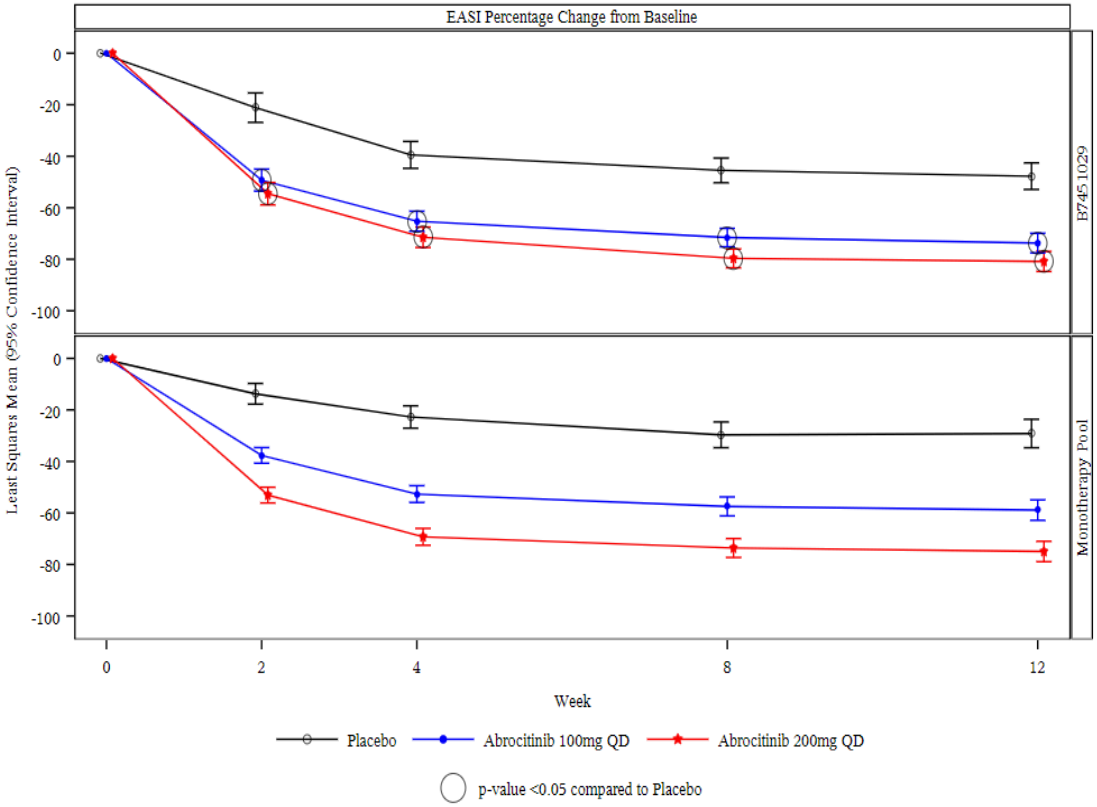
Figure 14. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI) Score of Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 29OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adea_f201 Date of Generation: 03NOV2019 (22:18)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.5.4.2

Figure 15. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI) Score of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adea_f201 Date of Generation: 22MAR2020 (22:52)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.5.4.2.

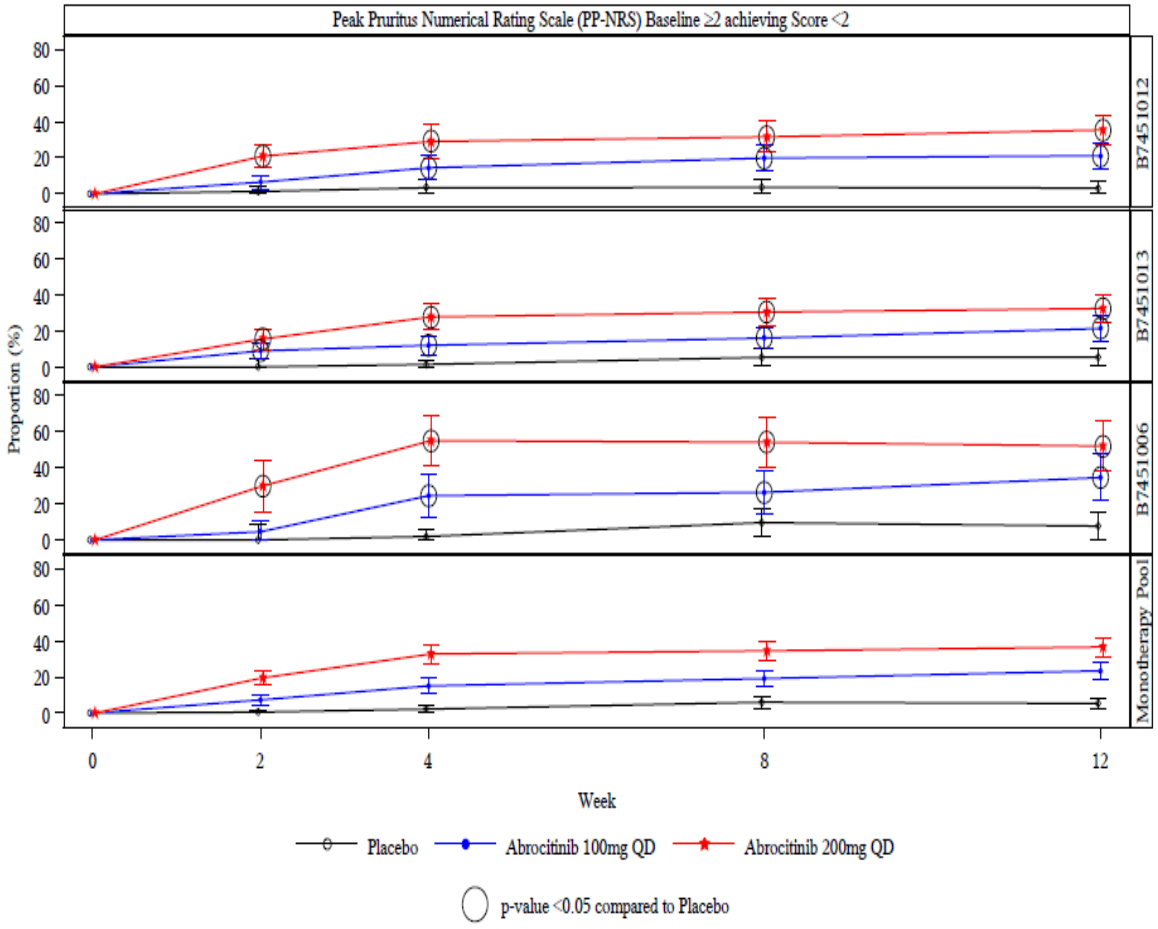
3.2.3.1.3. PP-NRS

すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，PP-NRS スコアに対する治療効果は早期に認められ，複数の評価項目でアブロシチニブの有効性が認められた。

3.2.3.1.3.1. PP-NRS スコア 0 または 1

結果	データ
アブロシチニブの臨床試験に組み入れられた被験者の PP-NRS のベースライン時の平均スコアは約 7 であった。 すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，アブロシチニブ両用量群で PP-NRS スコア 0 または 1（全くまたはほとんどかゆみなし）を達成した被験者の割合は，第 4 週以降のすべての評価時点でプラセボ群よりも高く，治療効果は用量依存的であった。	Table 16 Table 17 Figure 16 Figure 17
単剤投与併合集団で，第 12 週時にかゆみが「全くなし」または「ほとんどなし」と回答した被験者の割合は，プラセボ群で 5.3%，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 23.4%，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 36.6%であった。	Figure 16 M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.7.6.1
併用投与試験（B7451029 試験）で，第 12 週時にかゆみが「全くなし」または「ほとんどなし」と回答した被験者の割合は，プラセボ群で 7.5%，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 21.2%，アブロシチニブ 200 mg QD 群で 37.4%であった。	Figure 17 M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.6.1

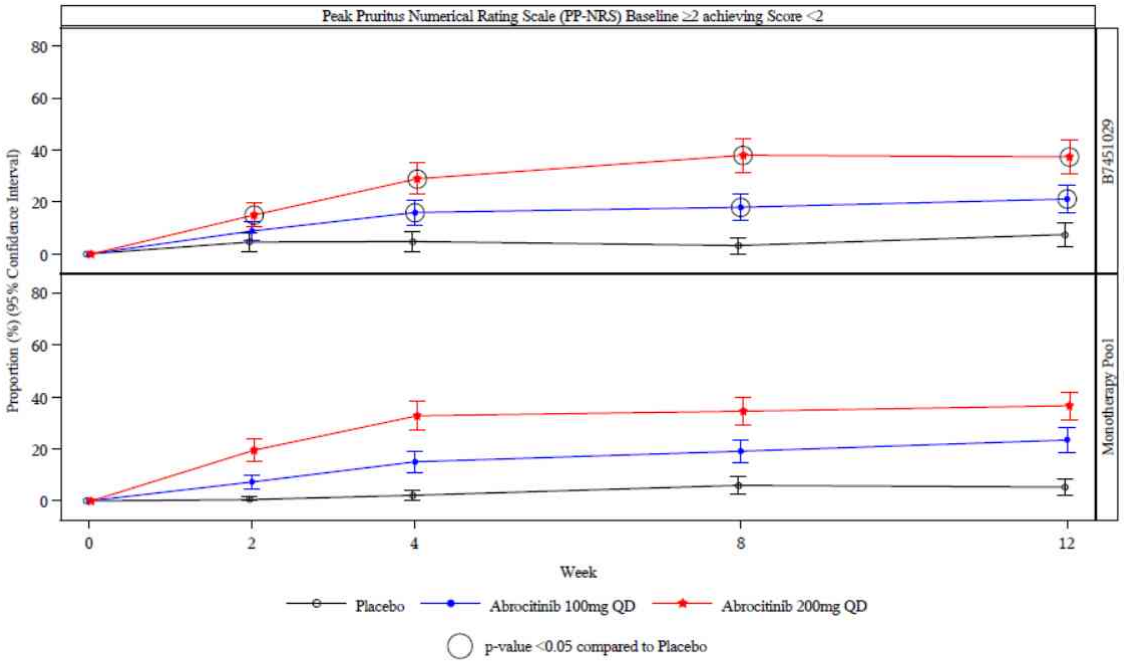
Figure 16. Proportion of Monotherapy Subjects at Baseline of ≥2 Achieving Score <2 in Peak Pruritus Numeric Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: /ad_sce/MT/adnr_f104 Date of Generation: 03NOV2019 (22:29)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.7.6.2.

Figure 17. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Baseline of ≥2 Achieving Score <2 in Peak Pruritus Numeric Rating Scale (PP-NRS) at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: /ad_sce/BT/adnr_f104 Date of Generation: 20MAR2020 (05:08)

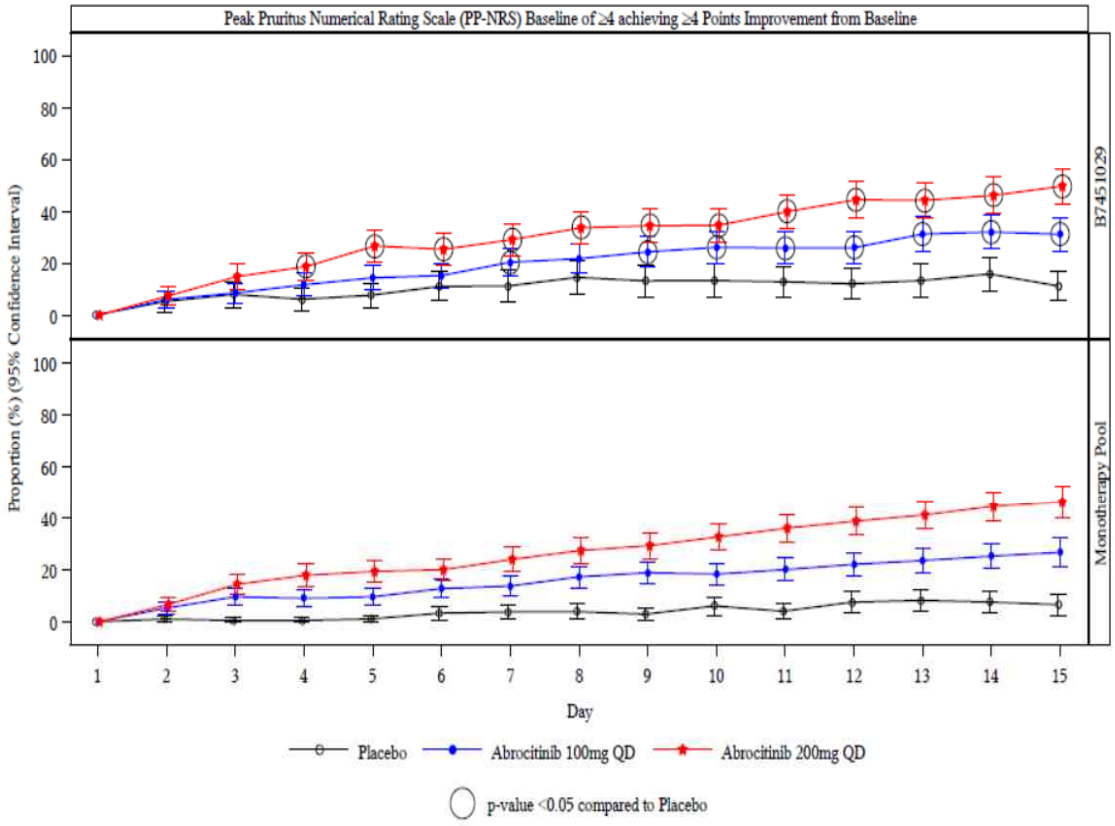
Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.6.2.

3.2.3.1.3.2. PP-NRS4 達成までの期間

結果	データ
すべての試験でそう痒に対する効果の発現時期は早かった。 • 単剤投与併合集団において，アブロシチニブ200 mg QD群では初回投与後2日（第3日）までに，100 mg QD群では第6日までに，PP-NRS4を達成した被験者の割合がプラセボ群を上回った。 • 併用投与試験（B7451029試験）では，多重性を調整した結果，PP-NRS4を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群では初回投与後3日に，100 mg QD群では第9日に初めてプラセボ群よりも統計的に有意に高くなった。	Figure 18 M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.7.7.9 Table BT.14.2.7.7.9
3.2.2.1項で示したように，両第3相単剤投与試験で第2週時にPP-NRS4を達成した被験者の割合（重要な副次評価項目）はアブロシチニブの両用量群でプラセボ	M5.3.5.3 Figure MT.14.2.3.3.1

結果	データ
群よりも統計的に有意に高く，それ以降のすべての評価時点でも治療効果は持続した。治療効果は用量依存的であった。	Figure BT.14.2.3.3.1 Figure MT.14.2.7.4.2 Figure BT. 14.2.7.4.2 Table 36
PP-NRS4達成のイベント発生までの期間の解析 イベント発生までの期間の解析の結果から，すべての試験で，PP-NRS4達成割合の推移を表す曲線はアブロシチニブ両用量群とプラセボの間で早期に分離することが示された。PP-NRSを毎日記録したのは最初の14日間のみであったため，PP-NRS4達成のイベントが第15日以降に発生した場合は，イベント発生までの期間の中央値を高い精度で確認することはできなかった。	Figure 19 M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.4.1
• 単剤投与併合集団では，PP-NRS4を達成した被験者の割合が50%に達した時点は，アブロシチニブ200 mg QD群では第15日，100 mg QD群では第57日であったのに対し，プラセボ群では第112日であった。 • 併用投与試験（B7451029試験）では，PP-NRS4を達成した被験者の割合が50%に達した時点は，アブロシチニブ200 mg QD群では第13日，100 mg QD群では第29日であったのに対し，プラセボ群では第91日であった。	Figure 19 M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.3.1

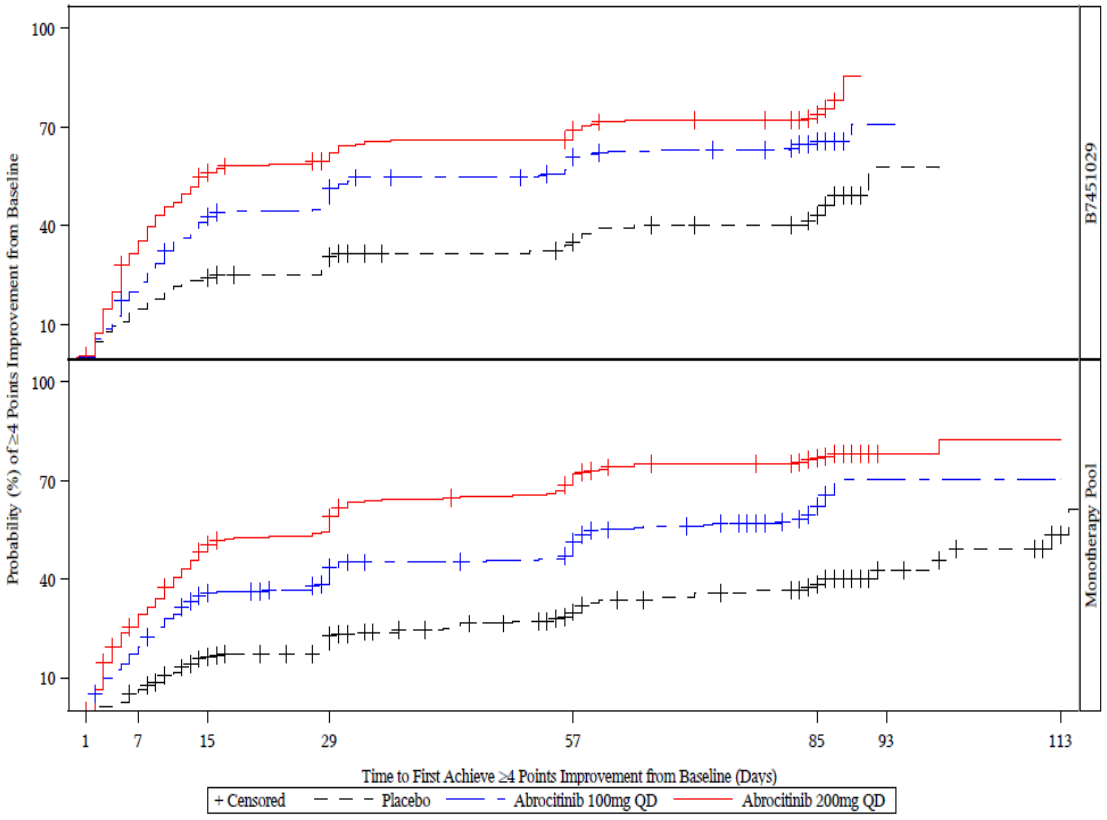
Figure 18. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Baseline of ≥4 Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) from Day 2 to Day 15 (FAS)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
Day 1 on the X axis represented baseline.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: /ad_sce/BT/adnr_f109 Date of Generation: 20MAR2020 (05:10)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.7.10.

Figure 19. Kaplan-Meier Plot for Time to First Achieve ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects (FAS)



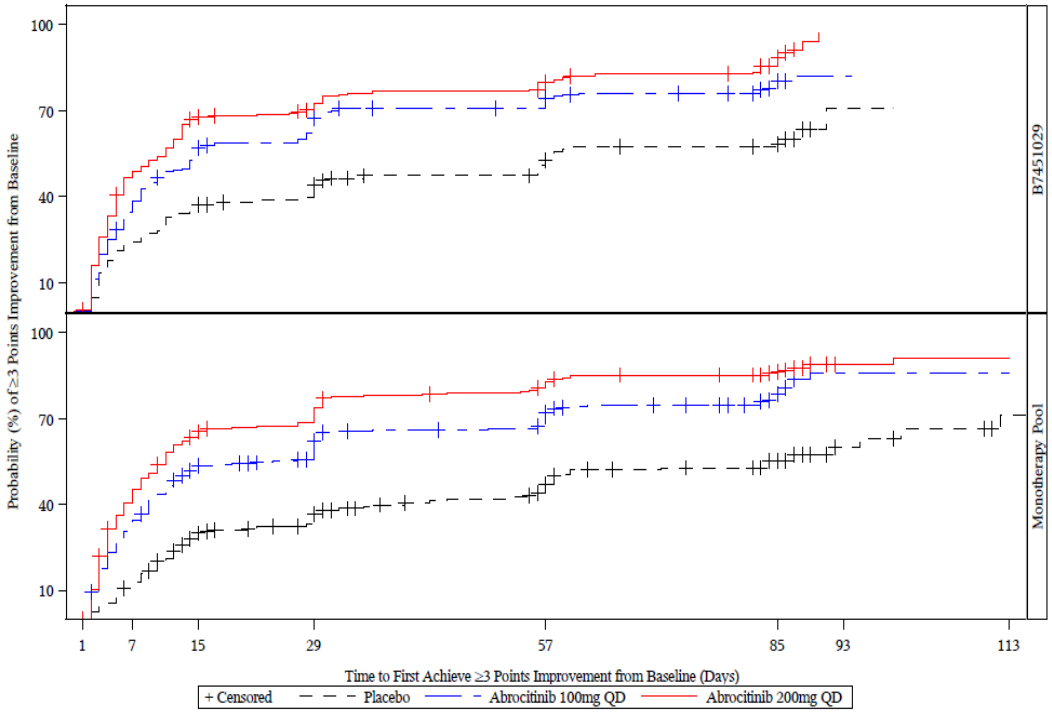
Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtte Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adtte_f001 Date of Generation: 09MAR2020 (07:41)

Source: Figure BT.14.2.7.4.1.

3.2.3.1.3.3. PP-NRS3 達成までの期間

結果	データ
PP-NRS3達成も，臨床的に意味のある有効性の評価項目と考えられる[33]。アブロシチニブ群とプラセボ群の間でPP-NRS3を達成した被験者の割合の推移を比較した結果からも，効果は速やかに発現することが裏付けられた。 • すべての単剤投与試験で，初回投与後2日（第3日）の早期から，PP-NRS3を達成した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも数値上高かった。 • 併用投与試験（B7541029試験）で，初回投与後1日（第2日）の早期から，PP-NRS3を達成した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも数値上高かった。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.7.7.8 M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.7.8
PP-NRS3達成のイベント発生までの期間の解析 イベント発生までの期間の解析の結果から，すべての試験で，PP-NRS3達成割合の推移を表す曲線はアブロシチニブ両用量群とプラセボの間で早期に分離することが示された。 • 単剤投与併合集団では，PP-NRS3を達成した被験者の割合が50%に達した時点は，アブロシチニブ200 mg QD群では第9日，アブロシチニブ100 mg QD群では第13日であったのに対し，プラセボ群では第59日であった。 • 併用投与試験（B7451029試験）では，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群は早期に分離し，PP-NRS3を達成した被験者の割合が50%に達した時点は，アブロシチニブ200 mg QD群では第8日，アブロシチニブ100 mg QD群では第14日であったのに対し，プラセボ群では第56日であった。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.7.7.8 Figure 20

Figure 20. Kaplan-Meier Plot for Time to First Achieve ≥3 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects (FAS)



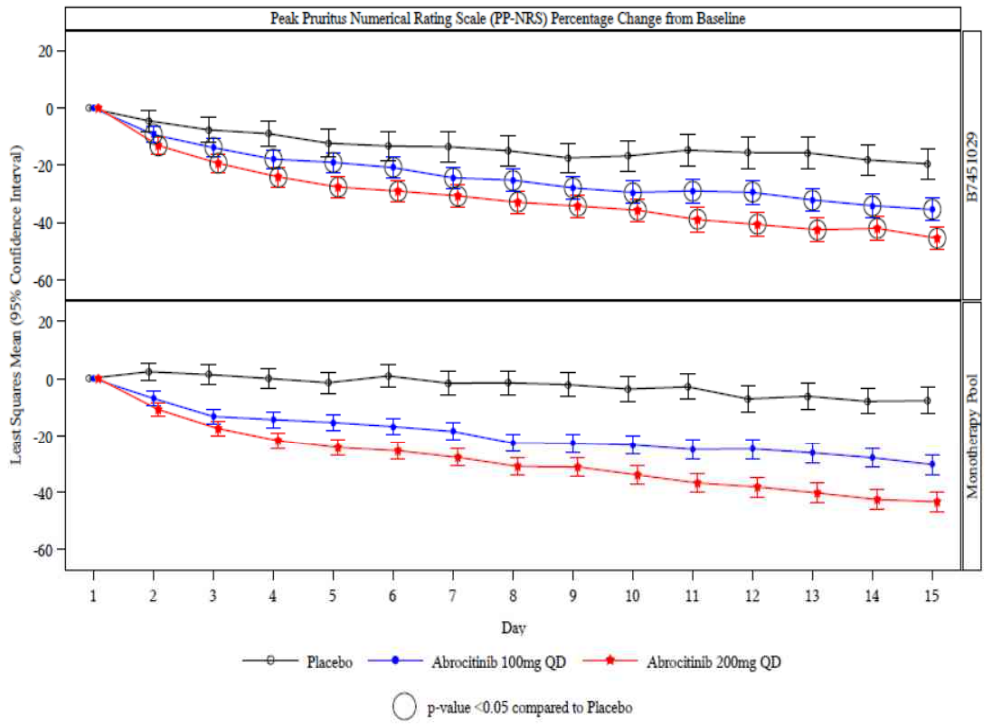
Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtte Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adtte_f201 Date of Generation: 06MAR2020 (05:48)

Source: Figure BT.14.2.7.9.3.

3.2.3.1.3.4. PP-NRS のベースライン時からの変化率

結果	データ
PP-NRS スコアのベースライン時からの変化（減少）率の解析の結果から，そう痒に対する効果は早期に発現することが裏付けられた。 • 第 3 相単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）では，PP-NRS スコアのベースラインからの変化率の LSM の絶対値は，初回投与後 1 日（第 2 日まで）にアブロシチニブの両用量でプラセボ群よりも大きく，それ以降の全評価時点でも治療効果は持続した。治療効果は用量依存的であった。 • B7451006 試験では，PP-NRS スコアのベースライン時からの変化（減少）率を表す曲線はアブロシチニブ 100 mg QD 群とプラセボ群の間で初回投与後 2 日（第 3 日）から分離した。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.7.5.3 Figure MT.14.2.7.5.2 Figure 21 Figure 22

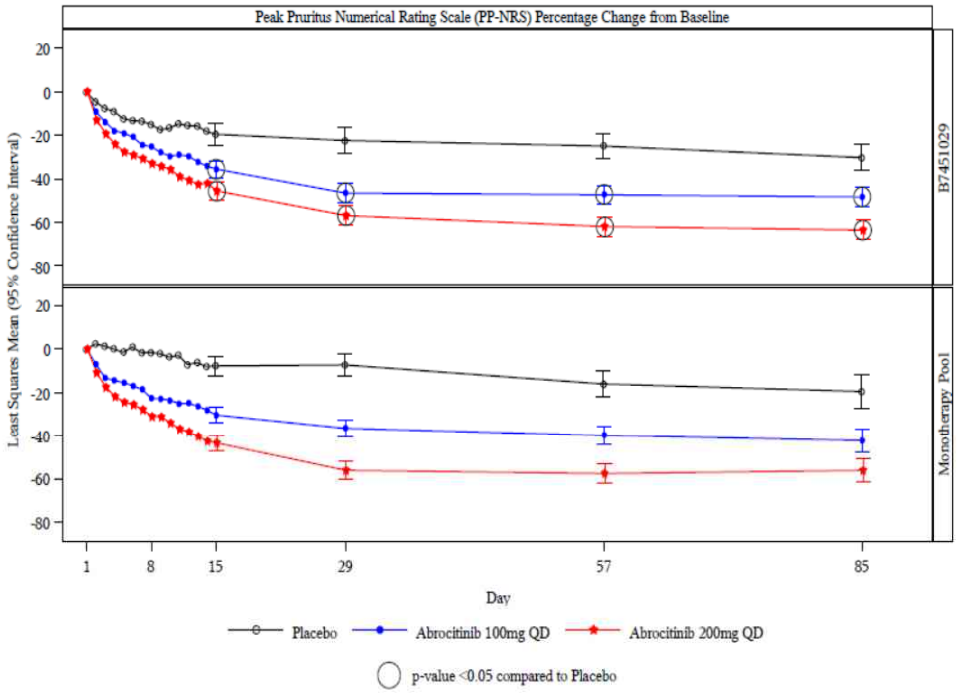
Figure 21. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Day 2 to 15 (FAS, MMRM)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
Day 1 on the X axis represented baseline.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f202 Date of Generation: 20MAR2020 (04:42)

Source: Figure BT.14.2.7.5.3.

Figure 22. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Day 2 to 15, Week 4, 8, and 12 (FAS, MMRM)



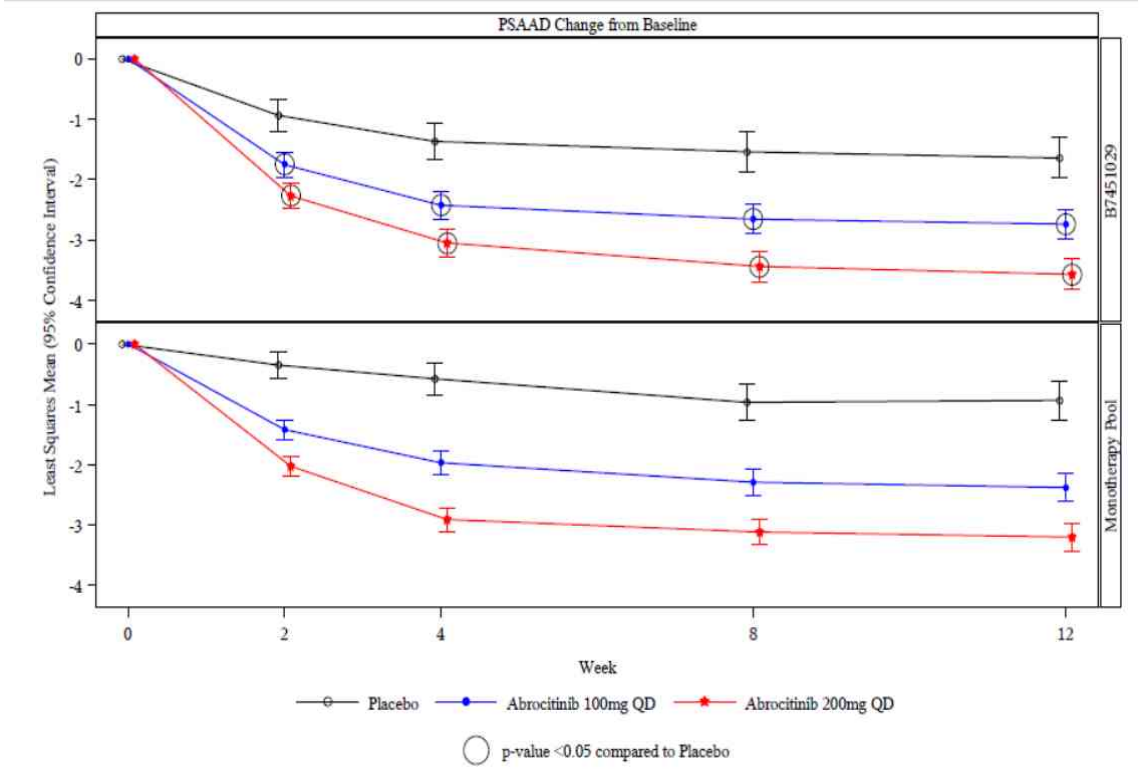
Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
Day 1 on the X axis represented baseline. Day 29 represented Week 4, Day 57 represented Week 8 and Day 85 represented Week 12.
For readability of the figure, for Day 2 to Day 14 the 95% confidence interval bars were not displayed and point estimates were not circled regardless of p-value.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f201 Date of Generation: 20MAR2020 (04:22)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.5.2.

3.2.3.1.4. PSAAD スコア

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，PSAADスコアはアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きく低下（改善）し，AD症状の重症度の改善が認められた。AD症状の改善は第2週時の早期に認められ，第12週まで持続した。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.4.4 Figure 23
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，PSAADスコアを1（臨床的に重要な最小差）以上改善した被験者の割合は，第2週時から第12週時までアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.8.4.2 BT.14.2.8.4.2

Figure 23. Least Squares Mean Change From Baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, MMRM)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the average of all values recorded between Day -6 and Day 1.
Weekly data were average values of daily observations over 7 days.
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpu Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: /ad_sce/BT/adpu_f201 Date of Generation: 26MAR2020 (04:59)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.4.4.

3.2.3.2. 有効性のその他の副次評価項目

個々の試験では事前に規定した有効性のその他の副次評価項目についてもデータを収集した。これらの評価項目の解析およびこれまでの規制当局との相談後に実施した事後解析の結果については，3.4.4 項に示した。

3.2.3.3. PRO の評価項目

個々の試験では事前に規定したその他の PRO の評価項目についてもデータを収集した。これらの評価項目の解析結果は 3.4.5 項に示した。

3.2.4. 有効性解析の限界

有効性解析の限界およびこれらの限界の影響についての評価を Table 41 に示した。

Table 41.　主要評価項目および重要な副次評価項目の解析に関連する限界

限界	影響の評価，軽減策およびコメント
1. 自殺念慮および自殺行動のリスクが高いと評価された被験者を試験から除外した結果，他のADの全身治療薬の治験よりも試験対象集団のADの重症度が低下し，結果の一般化可能性が損なわれた可能性がある。	治験依頼者は，HADSなどのPROの評価に本限界が及ぼす影響を認識していた。しかし，これらの基準で除外された被験者を評価したところ，治験依頼者は，本限界が2つの主要評価項目および重要な副次評価項目に及ぼした影響は小さいと結論付けた。さらに，単剤投与併合集団および2つの併用投与試験の両方で，中等症および重症のAD患者のいずれに対しても，プラセボに比べてアブロシチニブの高い有効性が認められた。 以上より，中等症から重症のAD患者に対する有効性の結論は適切に一般化することが可能であると考えた。
2. 本臨床開発プログラムでは，IGAおよびEASIの評価尺度では頭皮，手掌および足底を評価／スコアリングから除外した。	ADに罹患した体表面積について，EASIを用いた場合とSCORADを用いた場合で評価結果を比較する感度分析を実施したところ，差は非常に限定されていた。したがって，本限界の影響はごくわずかである。
3. B7451012試験では，30%～40%の被験者で第2週以降のPP-NRSデータが欠測していた。	B7451012試験でPP-NRSの欠測データが生じた主な原因は，PP-NRSの記録に用いる携帯型端末の操作法について，詳細な手順を治験実施医療機関に提供できていなかったためと考えられた。上記の原因を考慮すると，PP-NRSの欠測データはランダムに生じたものであり，割り付けた治療，そう痒の評価結果またはその他の有効性評価項目に関連する系統的バイアスによるものではないとみなすことが合理的である。したがって，PP-NRS4を達成した被験者の割合の主要解析は，「ノンレスポンダー」の定義と多重補完法を組み合わせ，欠測メカニズムにMARを仮定して実施した。他の補完法を用いた追加の感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた。すべての欠測データを理由を問わずノンレスポンダーとして補完する最も保守的な感度分析を実施しても，そう痒軽減の主要解析の結論は変わらず妥当であった（3.2.2.1項）。この結果から，PP-NRSスコアの欠測データは，B7451012試験のそう痒の改善に関する有効性の結論に実質的な影響を及ぼさないことが裏付けられた。また，B7451012試験の結果は，他の主要な有効性の試験の結果とも一致していた。 より詳細な情報およびこの欠測データに対処するための統計学的アプローチについては，1.3項に記載した。
4. 治験薬の割り付けについて個々の被験者，治験責任医師および治験依頼者の治験チームが盲検化されるように，第3相試験をデザインした。これらの試験では盲	重度の有害事象，重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象（ADの悪化以外）の発現頻度は投与群の間で同様であったことから，これらの事象の発現によって，治験責任医師が非盲検化され有効性評価にバイアスが生じたとは考えにくい。

Table 41.　主要評価項目および重要な副次評価項目の解析に関連する限界

限界	影響の評価，軽減策およびコメント
検性が厳密に維持されたものの，理論的には有害事象の発現により治験責任医師が非盲検化され，有効性評価項目の評価にバイアスが生じる可能性がある。	
5. すべての試験で有効性が最大限に達したか否かを評価するためには，12～16週間の投与期間は十分ではない可能性がある。	最長48週間まで累積投与したときのアブロシチニブ両用量の有効性を評価するため，最初にB7451012，B7451013またはB7451029試験に参加し，その後B7451015試験に移行した被験者のデータを併合した。B7451015試験では，先行試験でプラセボ群に割り付けられていた被験者はアブロシチニブ100 mg QD群または200 mg QD群のいずれかに再び無作為に割り付け，それ以外の被験者は先行試験で割り付けられたアブロシチニブと同一用量を継続した。したがって長期投与併合集団では，アブロシチニブ100 mg QDまたは200 mg QDの継続投与による長期的有効性を評価することが可能である。 長期投与併合集団の不均質性に対処するため，より厳密な定義により均質性を高めた様々な部分集団を対象に感度分析を行った。この感度分析では，特に，長期継続投与試験（B7451015試験）への移行前に被験者が参加した先行試験のデザイン（単剤投与または併用投与），第12週時の改善の有無，および長期継続投与の方法（主に単剤投与または併用投与）に関連したばらつきを抑えるために部分集団を定義した。 長期投与併合集団の全体集団の解析および部分集団解析のデータ全体から，アブロシチニブ100 mg QDおよび200 mg QDの長期的な有効性が示された。

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA = investigator's global assessment; MAR = missing at random; PP-NRS = Peak Pruritis Numerical Rating Scale; PP-NRS4 = ≥ 4 points improvement from baseline in PP-NRS; PRO =patient-reported outcomes; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis

3.3. 部分集団における結果の比較

本項では，単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）を対象に様々な背景因子別の部分集団解析の結果を示した［B7451036 試験の結果は，IGA 改善達成（3.3.1 項）および EASI-75 達成（3.3.2 項）および青少年の部分集団（3.3.6 項）の各項で示した］。B7451013 試験，B7451029 試験および B7451026 試験に含まれた日本人の有効性の総括を 3.3.7 項に示した。

要約

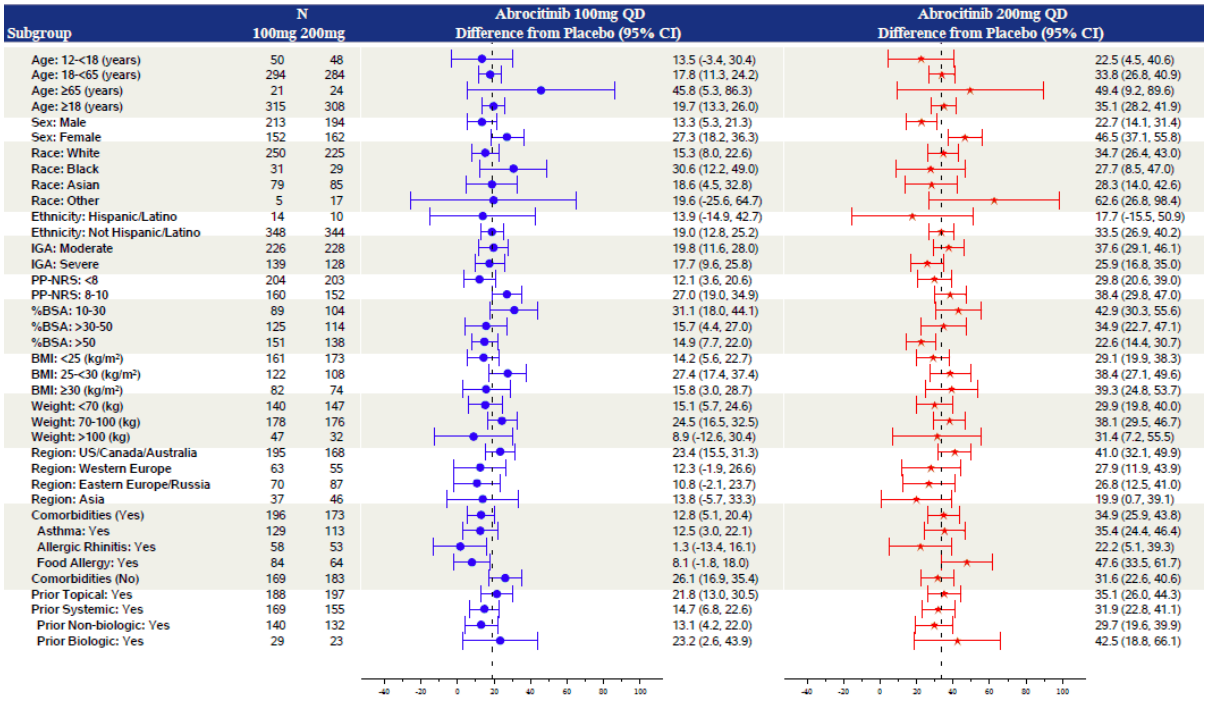
- アブロシチニブの投与は，単剤投与または併用投与を問わず，様々な部分集団で一貫して中等症から重症の AD の皮膚病変およびそう痒に対する改善効果を示した。
- 内因性要因（年齢，性別，人種，民族性，体重／肥満指数，IGA および EASI による AD の重症度，%BSA，合併症）および外因性要因（地理的地域および AD の治療歴）に基づく部分集団間において，アブロシチニブの各用量は IGA 改善達成，EASI-75 達成および PP-NRS4 達成に対して同様の効果を示した。
- 被験者のベースライン時の AD の重症度または範囲にかかわらず，アブロシチニブの両用量は有効であった。
- 青少年被験者においてもアブロシチニブの両用量で臨床的に意味のある有効性が示された。

3.3.1. 部分集団での IGA 改善達成

3.3.1.1. 単剤投与併合集団

結果	データ
すべての部分集団で，アブロシチニブ両用量群ともIGA改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差は0を上回った。各用量の治療効果はすべての部分集団で同様であった。すべての部分集団で，IGA改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群で100 mg QD群よりも高かった。	Figure 24
第3相試験（後期第2相B7451006試験を除く2試験）のデータを併合して，部分集団解析を実施した結果，結論は変わらなかった。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.2.3
ベースライン特性の影響を調整するため多変量解析を実施した。その結果，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群間およびアブロシチニブの用量群間のIGA改善を達成した被験者の割合の差は，主要解析の結果と一致しており，主要解析の結果は特定の部分集団の影響によるものではないことが裏付けられた。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.2.1

Figure 24. Subgroup Analyses for Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS)



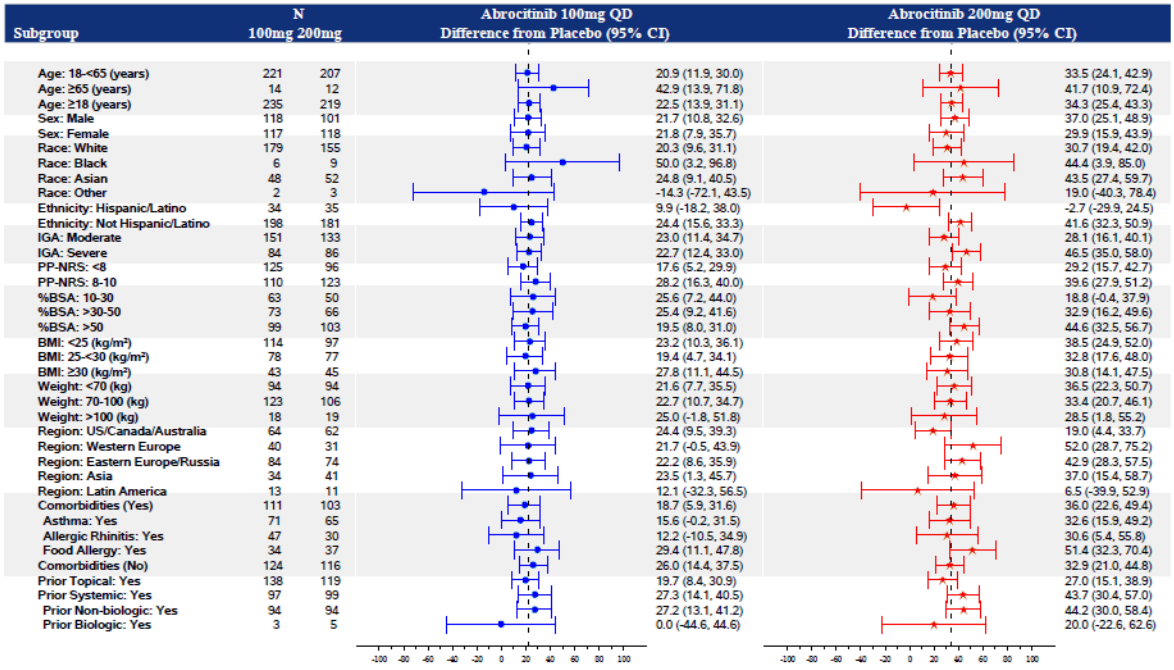
Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo. Vertical reference line represented the estimate of difference from placebo for the overall FAS population.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Age was assessed at screening. Comorbidities included asthma, allergic rhinitis and food allergy only.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 13FEB2020 Output File: ./ad_sce/MT_CM/adad_f103 Date of Generation: 13FEB2020 (03:52)

Difference from placebo represents the difference in responder proportion for each dose from placebo.
Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.3.1.14

3.3.1.2. 併用投与試験

結果	データ
B7451029試験の部分集団解析では，大部分の部分集団でアブロシチニブ両用量群の治療効果（IGA改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）は0を上回った。アブロシチニブ100 mg QD群の「人種：その他」（2例）および「生物学的製剤による治療歴：あり」（3例）ならびに200 mg QD群の「民族性：ヒスパニック・ラテンアメリカ系」（35例）の部分集団では治療効果が0を上回らなかったが，これらの部分集団では被験者数が少なかったこと，また単剤投与併合集団では0を上回ったことから，正確な推定値が得られなかったと考えられた。 • 大部分の部分集団で，アブロシチニブ200 mg QDの治療効果は100 mg QDよりも大きかった。 • 様々な部分集団で認められた治療効果は，全体集団で認められたものと同様であった。 • これらの結果は併用投与試験（B7451029試験）と単剤投与併合集団の間で一貫していた。	Figure 25
B7451029試験のベースライン特性の影響を調整するため多変量解析を実施した。その結果，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群間およびアブロシチニブの用量群間のIGA改善を達成した被験者の割合の差は，主要解析の結果と一致しており，主要解析の結果は特定の部分集団の影響によるものではないことが裏付けられた。	M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.2.1
B7451036試験の部分集団解析では，アブロシチニブ100 mg QD群の「組み入れ地域：米国／カナダ／オーストラリア」（28例）および「組み入れ地域：ラテンアメリカ」（7例）の部分集団で被験者数が少なく治療効果が0を上回らなかったものの，その他の様々な部分集団で認められた治療効果は全体集団と同様であった。	Figure 26

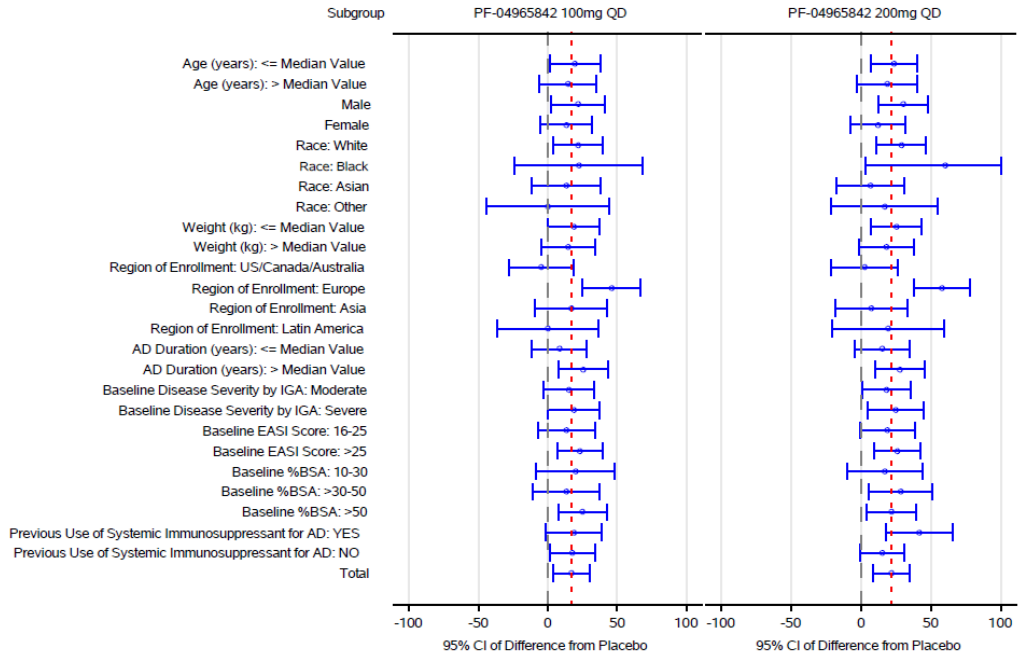
Figure 25. Subgroup Analyses for Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving an IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Comorbidities included asthma, allergic rhinitis and food allergy only.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo. Vertical reference line represented the from placebo for the overall FAS population.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal. Age was assessed at screening.
IGA=Investigator's Global Assessment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adad_f103 Date of Generation: 08MAR2020 (08:36)

Difference from placebo represents the difference in responder proportion for each dose from placebo.
Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.3.1.13.

Figure 26. Forest Plot of Difference from Placebo in Proportion of Participants Achieving IGA Response of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement from Baseline at Week 12 by Subgroups (FAS, NRI) B7451036



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
The estimate and confidence interval for difference were displayed in percent.
The vertical red dash line represented the total difference between treatment groups.
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
%BSA = percentage body surface area; AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; NRI = non-responder imputation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (11:16) Source Data: adad Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adad_f301 Date of Generation: 27MAY2020 (23:35)

Reference: B7451036 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.2.1

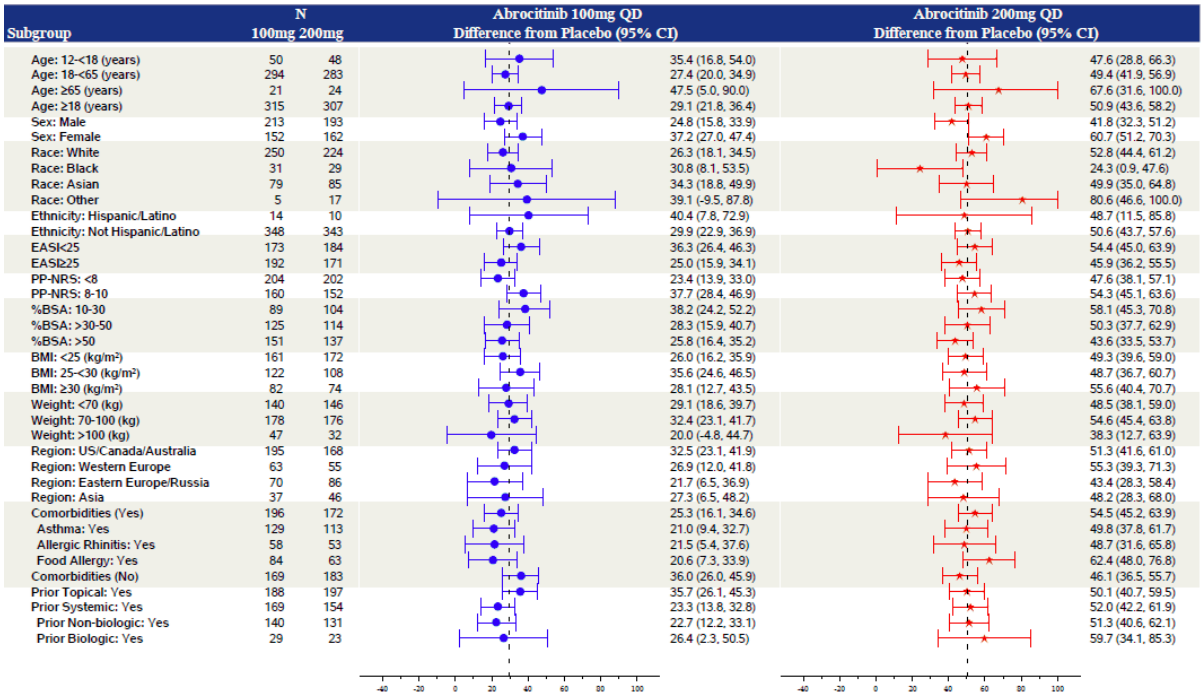
3.3.2. 部分集団での EASI-75 達成

3.3.2.1. 単剤投与併合集団

結果	データ
すべての部分集団で，アブロシチニブ両用量群ともEASI-75を達成した被験者の割合のプラセボ群との差は0を上回った。各用量の治療効果はすべての部分集団で同様であった。すべての部分集団で，EASI-75を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群で100 mg QD群よりも高かった。	Figure 27
第3相試験（後期第2相B7451006試験を除く2試験）のデータを併合して，部分集団解析および多変量回帰分析を実施した結果，結論は変わらなかった。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.4.5
ベースライン特性の影響を調整するため多変量解析を実施した。その結果，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群間およびアブロシチニブの用量群間の	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.4.3

結果	データ
EASI-75を達成した被験者の割合の差は，主要解析の結果と一致しており，主要解析の結果は特定の部分集団の影響によるものではないことが裏付けられた。	

Figure 27. Subgroup Analyses for Proportion of Monotherapy Subjects with Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS)



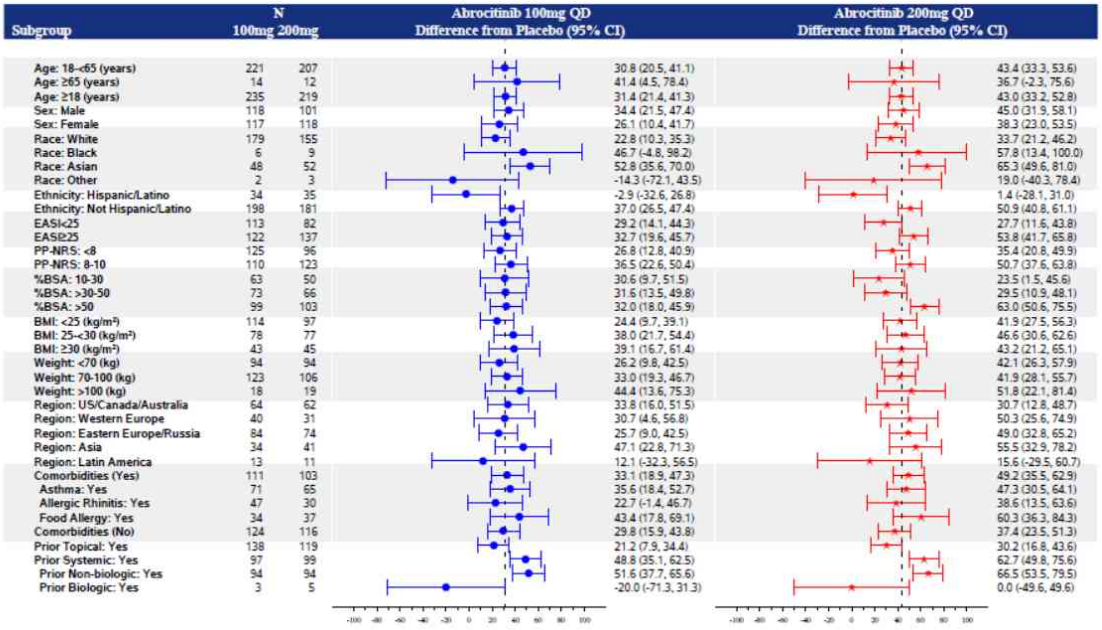
Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo. Vertical reference line represented the estimate of difference from placebo for the overall FAS population.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Age was assessed at screening. Comorbidities included asthma, allergic rhinitis and food allergy only.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 13FEB2020 Output File: ./ad_sce/MT_CM/adea_f103 Date of Generation: 13FEB2020 (04:05)

Difference from placebo represents the difference in responder proportion for each dose from placebo.
Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.5.1.14.

3.3.2.2. 併用投与試験

結果	データ
B7451029試験の部分集団解析では，大部分の部分集団でアブロシチニブ両用量群とも治療効果（EASI-75を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）が0を上回った。アブロシチニブ100 mg QD群の「人種：その他」（2例），「民族性：ヒスパニック・ラテンアメリカ系」（34例）および「生物学的製剤による治療歴：あり」（3例）ならびに200 mg QD群の「生物学的製剤による治療歴：あり」（5例）の部分集団では治療効果が0を上回らなかったが，これらの部分集団の被験者数が少なかったこと，また単剤投与併合集団では0を上回ったことから，正確な推定値が得られなかったと考えられた。 • 大部分の部分集団でアブロシチニブ200 mg QDの治療効果は100 mg QDよりも大きかった。 • 様々な部分集団で認められた治療効果は，全体集団で認められたものと同様であった。 • これらの結果は併用投与試験（B7451029試験）と単剤投与併合集団の間で一貫していた。	Figure 28
B7451029試験のベースライン特性の影響を調整するため多変量解析を実施した。その結果，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群間およびアブロシチニブの用量群間のEASI-75を達成した被験者の割合の差は，主要解析の結果と一致しており，主要解析の結果は特定の部分集団の影響によるものではないことが裏付けられた。	M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.6.4.3
B7451036試験の部分集団解析では，アブロシチニブ100 mg QD群の「人種：黒人」（9例），200 mg QD群の「組み入れ地域：ラテンアメリカ」（7例），および両用量群の「人種：その他」（それぞれ，3例，6例）の部分集団で被験者数が少なく治療効果が0を上回らなかったものの，その他の様々な部分集団で認められた治療効果は全体集団と同様であった。	Figure 29

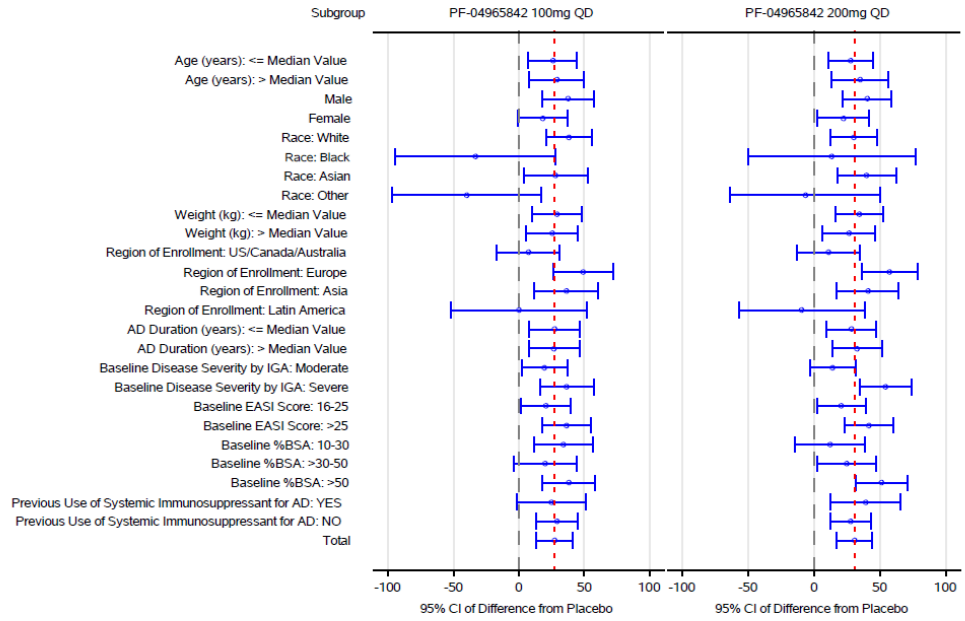
Figure 28. Subgroup Analyses for Proportion of Combination Therapy Subjects with Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement From Baseline at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo. Vertical reference line represented the estimate of difference from placebo for the overall FAS population.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Age was assessed at screening. Comorbidities included asthma, allergic rhinitis and food allergy only.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adea_f103 Date of Generation: 09MAR2020 (01:38)

Difference from placebo represents the difference in responder proportion for each dose from placebo.
Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.5.1.13.

Figure 29. Forest Plot of Difference from Placebo in Proportion of Participants Achieving EASI Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 by Subgroups (FAS, NRI) B7451036



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
%BSA = percentage body surface area; AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; NRI = non-responder imputation.
The estimate and confidence interval (CI) for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
The estimate and confidence interval for difference were displayed in percent.
The vertical red dash line represented the total difference between treatment groups.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (23:29) Source Data: adea Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adea_f301 Date of Generation: 27MAY2020 (23:45)

Reference: B7451036 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.4.1

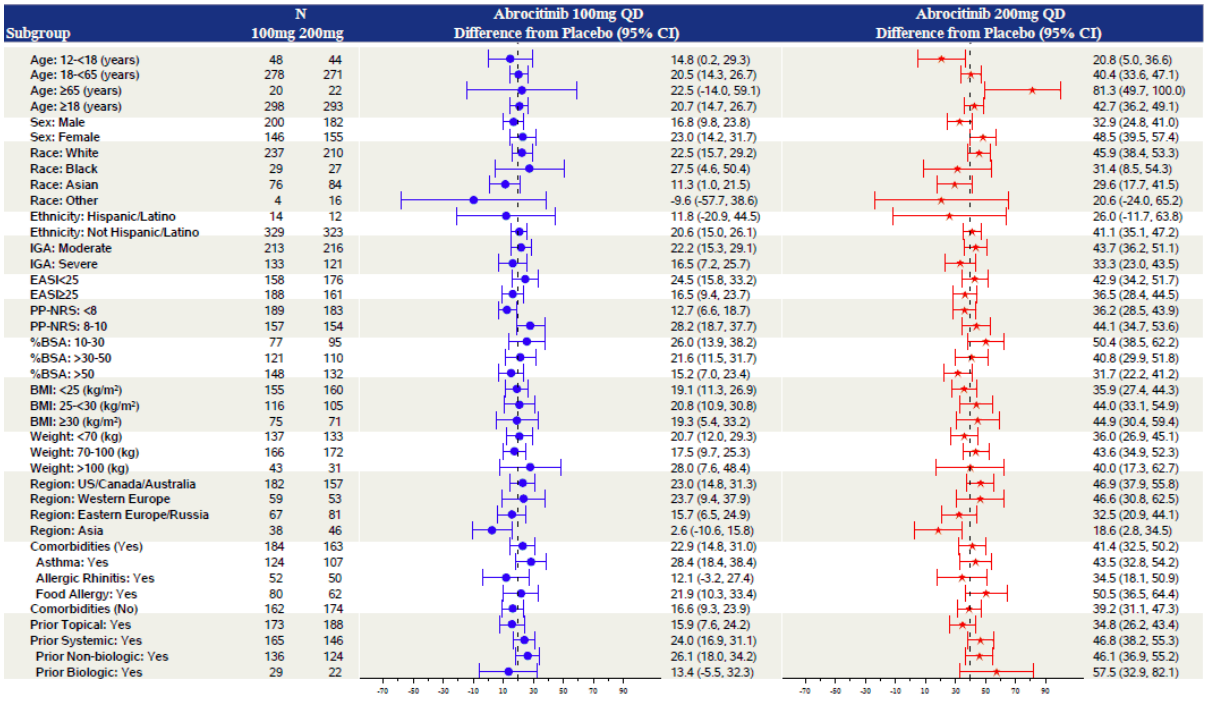
3.3.3. 部分集団での PP-NRS4 達成

3.3.3.1. 単剤投与併合集団

結果	データ
大部分の部分集団で，アブロシチニブ両用量群ともPP-NRS4を達成した被験者の割合のプラセボ群との差は0を上回った。アブロシチニブ100 mg QD群の「人種：その他」では0を上回らなかったが，本部分集団は4例のみであったこと，また単剤投与併合集団では0を上回ったことから，正確な推定値が得られなかったと考えられた。 すべての部分集団で，アブロシチニブ200 mg QD群のPP-NRS4を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ100 mg QD群よりも高かった。 様々な部分集団で認められた治療効果は，全試験集団のFASで観察されたものと同様であった。	Figure 30

結果	データ
ベースライン特性の影響を調整するため多変量解析を実施した。その結果，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群間およびアブロシチニブの用量群間でのPP-NRS4を達成した被験者の割合の差は，主要解析の結果と一致しており，主要解析の結果は特定の部分集団の影響によるものではないことが裏付けられた。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.6.3

Figure 30. Subgroup Analyses for Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 (Placebo-Corrected) (FAS)



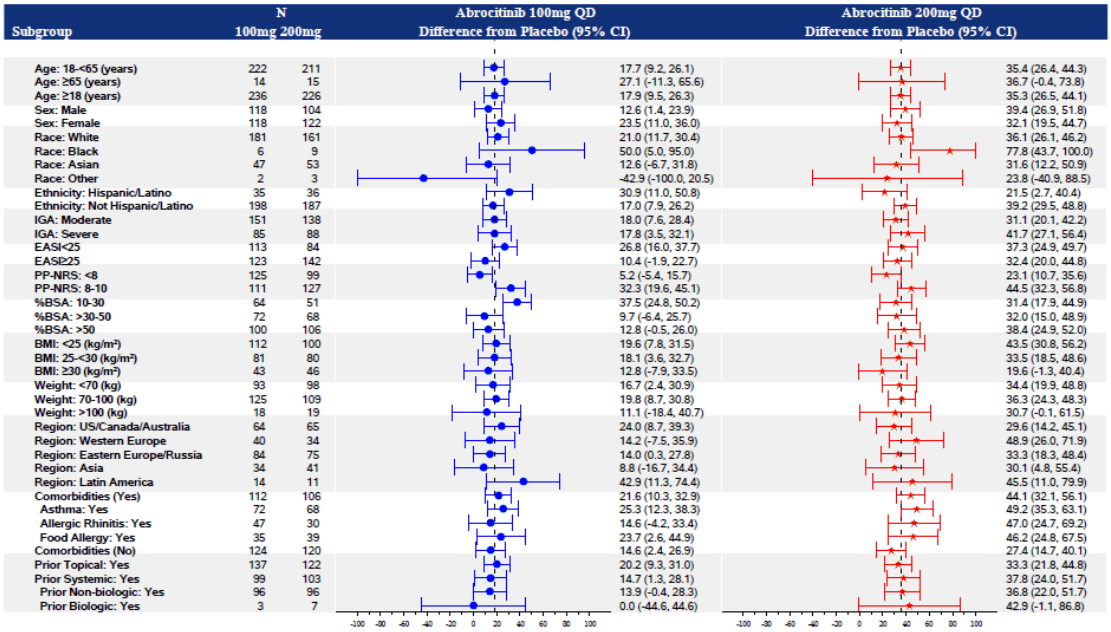
Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo. Vertical reference line represented the estimate of difference from placebo for the overall FAS population.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Age was assessed at screening. Comorbidities included asthma, allergic rhinitis and food allergy only.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnrcmh Date of ADAM Dataset Creation: 13FEB2020 Output File: ./ad_sce/MT_CM/adnr_f103 Date of Generation: 13FEB2020 (03:58)

Difference from placebo represents the difference in responder proportion for each dose from placebo.
Source: Figure MT.14.2.7.1.14.

3.3.3.2. 併用投与試験

結果	データ
B7451029試験の部分集団解析では，大部分の部分集団でアブロシチニブ両用量群の治療効果（PP-NRS4を達成した被験者の割合のプラセボとの差）の点推定値が0を上回った。アブロシチニブ100 mg QD群の「人種：その他」（2例）および「生物学的製剤による治療歴：あり」（3例）の部分集団では0を上回らなかったが，これらの部分集団の被験者数は少なかったこと，また単剤投与併合集団では0を上回っていたことから，正確な推定値が得られなかったと考えられた。 • 大部分の部分集団でアブロシチニブ200 mg QDの治療効果は100 mg QDよりも大きかった。 • 様々な部分集団で認められた治療効果は，全体集団で認められたものと同様であった。 • これらの結果は併用投与試験（B7451029試験）と単剤投与併合集団の間で同様であった。	Figure 31
ベースライン特性の影響を調整するため多変量解析を実施した。その結果，アブロシチニブ両用量群とプラセボ群間およびアブロシチニブの用量群間で，PP-NRS4 を達成した被験者の割合の差は，主要解析の結果と一致しており，主要解析の結果は特定の部分集団によるものではないことが裏付けられた。	M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.6.3

Figure 31. Subgroup Analyses for Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo. Vertical reference line represented the estimate of difference from placebo for the overall FAS population.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Age was assessed at screening. Comorbidities included asthma, allergic rhinitis and food allergy only.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103 Date of Generation: 09MAR2020 (02:05)

Difference from placebo represents the difference in responder proportion for each dose from placebo.
Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.1.13.

3.3.4. ベースライン時の AD の重症度および範囲別の有効性

ベースライン時の AD が重度または皮膚病変が広範囲に及ぶ被験者では，AD に対する有効な治療法の必要性がより高くなる。したがって，ベースライン時の AD の重症度および皮膚病変の範囲がアブロシチニブの有効性に及ぼす影響を評価するため，部分集団解析を実施した。

結果	データ
単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029試験）では，ベースライン時のADの重症度にかかわらず，第12週時にアブロシチニブ100 mg QD群または200 mg QD群で臨床的に意味のある治療効果（IGA改善またはEASI-75を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）が認められた。	M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.3.1.5 Table BT.14.2.5.1.5

単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029試験）では，ベースライン時の皮膚病変の範囲にかかわらず，第12週時にアブロシチニブ両用量群でIGA改善達成またはEASI-75達成に関して臨床的に意味のある治療効果が認められた。	M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.3.1.11 Table BT.14.2.3.5.11

3.3.4.1. ベースライン時の AD の重症度

ベースライン時の AD の重症度により重症（IGA スコアが 4）または中等症（IGA スコアが 3）のいずれかに被験者を分類し，ベースライン時の AD の重症度が有効性に及ぼす影響を評価した。その結果，アブロシチニブを単剤投与または外用剤と併用投与したいずれの場合でも，ベースライン時の被験者の AD の重症度にかかわらず，第 12 週時にアブロシチニブ両用量群で臨床的に意味のある治療効果が認められた。

IGA 改善達成

単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）で，ベースライン時の AD が重症の被験者では，第 12 週時の治療効果（IGA 改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 17.7%～22.7%，200 mg QD 群で 25.9%～46.5%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.3.1.5）。

一方，ベースライン時の AD が中等症の被験者では，第 12 週時の治療効果はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 19.8%～23.0%，200 mg QD 群で 28.1%～37.6%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.3.1.5）。

EASI-75 達成

単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）で，ベースライン時の AD が重症（EASI スコアが 25 以上）の被験者では，第 12 週時の治療効果（EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 25.0%～32.7%，200 mg QD 群で 45.9%～53.8%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.5.1.5）。

一方，ベースライン時の AD が中等症（EASI スコアが 25 未満）の被験者では，第 12 週時の治療効果はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 29.2%～36.3%，200 mg QD 群で 27.7%～54.4%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.5.1.5）。

3.3.4.2. ベースライン時の皮膚病変の範囲

ベースライン時の皮膚病変の範囲（%BSA）が 10%～30%，30%超～50%または 50%超のカテゴリのいずれかに被験者を分類し，ベースライン時の皮膚病変の範囲が有効性に及ぼす影響を評価した。その結果，アブロシチニブを単剤投与または外用剤と併用投与したいずれの場合でも，ベースライン時の皮膚病変の範囲にかかわらず，第 12 週時にアブロシチニブ両用量群で臨

床的に意味のある治療効果（IGA 改善または EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）が認められた。

IGA 改善達成

単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）で，ベースライン時の皮膚病変の範囲が広い（%BSA>50%）被験者では，第 12 週時の治療効果（IGA 改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 14.9%～19.5%，200 mg QD 群で 22.6%～44.6%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.3.1.11）。

一方，ベースライン時の皮膚病変の範囲が狭い（%BSA が 10%～30%）被験者では，第 12 週時の治療効果はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 25.6%～31.1%，200 mg QD 群で 18.8%～42.9%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.3.1.11）。

EASI-75 達成

単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）で，ベースライン時の皮膚病変の範囲が広い（%BSA>50%）被験者では，第 12 週時の治療効果（EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 25.8%～32.0%，200 mg QD 群で 43.6%～63.0%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.5.1.11）。

一方，ベースライン時の皮膚病変の範囲が狭い（%BSA が 10%～30%）被験者では，第 12 週時の治療効果はアブロシチニブ 100 mg QD 群で 30.6%～38.2%，200 mg QD 群で 23.5%～58.1%であった（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.5.1.11）。

3.3.5. AD に対する全身治療歴

シクロスポリンまたはデュピルマブを過去に使用したが効果が不十分であった被験者でも，第 12 週時に IGA 改善または EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。過去に使用した全身治療薬への効果不十分歴の有無で分類した部分集団の解析結果は 3.4.1.1 項に示した。

3.3.6. 青少年の部分集団

結果	データ
第3相単剤投与試験の結果から，成人および青少年の被験者におけるアブロシチニブ両用量の臨床的に意味のある効果が示された。治療効果は用量依存的であった。青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）でも両用量で統計的に有意な治療効果が認められた。	
• 単剤投与併合集団の青少年被験者で，アブロシチニブ両用量群で臨床的に意味のある治療効果（効果を示した被験者の割合のプラセボ群との差）が認められた。アブロシチニブ100 mg QD群および200 mg QD群の治療効果は，IGA改善達成（第12週）でそれぞれ13.5%，22.5%，EASI-75達成（第12	Table 43 Table 44 Table 45

結果	データ
週）でそれぞれ35.4%，47.6%，PP-NRS4達成（第2週）でそれぞれ14.8%および20.8%であった。	
• 青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）でも，アブロシチニブ両用量群のIGA改善達成（第12週），EASI-75達成（第12週）およびPP-NRS4達成（第2週）に対して統計的に有意な治療効果が認められた。アブロシチニブ100 mg QD群および200 mg QD群の治療効果は，IGA改善達成でそれぞれ16.7%，20.6%，EASI-75達成でそれぞれ26.5%，29.4%，PP-NRS4達成でそれぞれ22.8%，25.6%であった。	Table 30 Table 33 Table 37
B7451014試験の非盲検導入期間で全被験者にアブロシチニブ200 mg QDを単剤投与したところ，改善達成を示した被験者の割合は単剤投与試験の200mg QD群と同様であり，成人および青少年被験者の間でも同程度であった。	B7451014試験 Table 14.2.2.2.1.3 Table 14.2.3.3.1.3 Table 14.2.4.2.1.2
3.2.1.1.2項および3.2.1.2.2項に示したように，成人被験者のみを組み入れた併用投与試験（B7451029試験）と成人被験者が85%を上回った単剤投与併合集団の間では，アブロシチニブ両用量群の第12週時の治療効果（IGA改善またはEASI-75を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）は同様であった。また，青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）の結果は，成人を対象とした併用投与試験（B7451029試験）の結果と概して同様であった。 本項で示した青少年部分集団とB7451036試験の結果から，アブロシチニブは単剤または外用剤と併用投与しても，成人および青少年に臨床的に意味のある効果をもたらすことが裏付けられた。	

3.3.6.1. データの範囲およびベースライン特性

データの範囲

本申請資料の有効性評価に含めた様々な第 3 相試験のうち，青少年対象の B7451036 試験では青少年が 285 人（アブロシチニブの投与を受けた青少年被験者約 189 例を含む）組み入れられ，その他の試験では青少年が計 370 例（アブロシチニブ投与例は 345 例）組み入れられた。なお，370 例には，単剤投与併合集団の 124 例および B7451014 試験の非盲検導入期間の 246 例が含まれる。十分な数の青少年被験者が解析対象となったことから，本年齢群でもアブロシチニブの治療効果を適切な推定が可能であった。

ベースライン特性

単剤投与試験の青少年被験者では，ベースライン時の AD の重症度が成人被験者よりも高かった。成人被験者に比べて，青少年被験者は，ベースライン時に IGA スコアが重症に該当する被験者の割合が高く，EASI スコアおよび%BAS の中央値も高かった。（Table 42）。

青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）のベースライン時疾患特性（Table 18）は，成人対象の B7451029 試験および単剤投与併合集団の成人被験者と同様であった。

Table 42. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Baseline Disease Characteristics of Monotherapy Subjects by Age Categories (Adolescents vs Adults)

	B7451012 (N=387)	B7451013 (N=391)	B7451006 (N=164)	Monotherapy Pool (N=942)
Investigator's Global Assessment (IGA), %Moderate/Severe				
<18 (years)	44.0/56.0	65.0/35.0	NA	50.8/49.2
≥18 (years)	63.4/36.6	68.1/31.9	59.1/40.9	64.5/35.5
Eczema Area and Severity Index (EASI), Median (Q1, Q3)				
<18 (years)	35.1 (20.6, 47.7)	25.0 (17.6, 38.1)	NA	28.9 (19.7, 44.5)
≥18 (years)	24.4 (19.2, 36.8)	25.4 (19.8, 34.5)	22.5 (15.8, 32.7)	24.4 (19.1, 35.0)
Percent Body Surface Area (BSA) Affected by Atopic Dermatitis, Median (Q1, Q3)				
<18 (years)	58.0 (33.0, 78.0)	43.0 (29.8, 63.2)	NA	51.5 (32.0, 72.8)
≥18 (years)	43.0 (29.5, 65.0)	44.0 (32.0, 66.0)	35.5 (21.1, 54.5)	42.0 (29.0, 64.0)

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
N = total sample size; NA = not applicable.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad adea Date of ADAM Dataset Creation: 29OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adsl_s003_age Date of Generation: 14JAN2020 (20:16)
Table MT.14.1.10 is for Pfizer internal use.

3.3.6.2. IGA 改善達成

第 3 相単剤投与試験の青少年被験者では，第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった（Table 43）。アブロシチニブ両用量群で認められた治療効果（IGA 改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）は臨床的に意味のあるものであり，用量依存的であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 13.5%および 22.5%）。

青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）でも，第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった（Table 30）。アブロシチニブ両用量群の治療効果（IGA 改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）は，統計的に有意であった（100 mg QD 群 16.7%， 200 mg QD 群 20.6%）。本試験の治療効果は，成人を対象とした併用投与試験（B7451029 試験）と概して同様であった（100 mg QD 群 22.9%，200 mg QD 群 34.7%，Table 29）

すべての被験者にアブロシチニブ 200 mg QD が投与された B7451014 試験の非盲検導入期間では，第 12 週時での IGA 改善を達成した被験者の割合は青少年被験者と成人被験者の間で同様であった［IGA 改善を達成した被験者の割合（95%信頼区間）はそれぞれ 58.1%（51.8%～64.3%）および 65.9%（62.9%～69.0%）］（B7451014 試験 Table 14.2.2.2.1.3）。

Table 43. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Age: <18 (years)												
N	16	34	33	7	16	15	0	0	0	23	50	48
n (%)	2 (12.5)	9 (26.5)	9 (27.3)	0	2 (12.5)	6 (40.0)				2 (8.7)	11 (22.0)	15 (31.3)
95% CI	(0.0, 28.7)	(11.6, 41.3)	(12.1, 42.5)	(0.0, 41.0)	(0.0, 28.7)	(15.2, 64.8)				(0.0, 20.2)	(10.5, 33.5)	(18.1, 44.4)
Active - Placebo												
Estimate (%)		14.0	14.8		12.5	40.0					13.5	22.5
95% CI		(-8.0, 35.9)	(-7.4, 37.0)		(-11.7, 36.7)	(9.4, 70.6)					(-3.4, 30.4)	(4.5, 40.6)
200mg - 100mg												
Estimate (%)			0.8			27.5						9.2
95% CI			(-20.4, 22.0)			(-2.1, 57.1)						(-8.0, 26.5)

Table 43. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Age: ≥18 (years)												
N	60	122	120	70	139	140	52	54	48	182	315	308
n (%)	4 (6.7)	28 (23.0)	58 (48.3)	7 (10.0)	42 (30.2)	53 (37.9)	3 (5.8)	16 (29.6)	21 (43.8)	14 (7.7)	86 (27.3)	132 (42.9)
95% CI	(0.4, 13.0)	(15.5, 30.4)	(39.4, 57.3)	(3.0, 17.0)	(22.6, 37.8)	(29.8, 45.9)	(0.0, 12.1)	(17.5, 41.8)	(29.7, 57.8)	(3.8, 11.6)	(22.4, 32.2)	(37.3, 48.4)
Active - Placebo												
Estimate (%)		16.3	41.7		20.2	27.9		23.9	38.0		19.7	35.1
95% CI		(6.5, 26.1)	(30.7, 52.6)		(9.8, 30.6)	(17.2, 38.5)		(10.1, 37.6)	(22.6, 53.4)		(13.3, 26.0)	(28.2, 41.9)
200mg - 100mg												
Estimate (%)			25.4			7.6			14.1			15.6
95% CI			(13.7, 37.0)			(-3.4, 18.7)			(-4.5, 32.7)			(8.2, 23.0)

Table 43. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. B7451006 included adults only.

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). Age was assessed at screening.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.

For individual studies, the estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. For monotherapy pool, the estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects available in the analysis set at the specified subgroup; n (%) = number of subjects in response (percentage based on N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adad_s103_2 Date of Generation: 31OCT2019 (02:40)

Table MT.14.2.3.1.2 is for Pfizer internal use.

3.3.6.3. EASI-75 達成

第 3 相単剤投与試験の青少年被験者では，第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった（Table 44）。単剤投与併合集団では，EASI-75 を達成した青少年被験者の割合のアブロシチニブ両用量群とプラセボ群との差の 95%信頼区間に 0 が含まれなかったことから，治療が有効であることが示唆された。アブロシチニブ両用量群で認められた治療効果は臨床的に意味のあるものであり，用量依存的であった（単剤投与併合集団のアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 35.4%および 47.6%）。

青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）でも，第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった（Table 33）。アブロシチニブ両用量群の治療効果（EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）は統計的に有意であり，100 mg QD 群よりも 200 mgQD 群の方が大きかった。（アブロシチニブ 100 mg QD 群 26.5%，　200 mg QD 群 29.4%）。本試験の治療効果は，成人を対象とした併用投与試験（B7451029 試験）と概して同様であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群 31.6%，アブロシチニブ 200 mg QD 群 43.0，Table 32）。

B7451014 試験の非盲検導入期間の第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は，青少年被験者と成人被験者の間で同様であった［平均値（95%信頼区間）はそれぞれ 70.3%（64.5%～76.2%）および 75.5%（72.7%～78.2%）］（B7451014 試験 Table 14.2.3.3.1.3）。

Table 44. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Age: <18 (years)												
N	16	34	33	7	16	15	0	0	0	23	50	48
n (%)	2 (12.5)	15 (44.1)	18 (54.5)	0	7 (43.8)	9 (60.0)				2 (8.7)	22 (44.0)	27 (56.3)
95% CI	(0.0, 28.7)	(27.4, 60.8)	(37.6, 71.5)	(0.0, 41.0)	(19.4, 68.1)	(35.2, 84.8)				(0.0, 20.2)	(30.2, 57.8)	(42.2, 70.3)
Active - Placebo												
Estimate (%)		31.6	42.0		43.8	60.0					35.4	47.6
95% CI		(8.4, 54.9)	(18.6, 65.5)		(13.5, 74.0)	(29.4, 90.6)					(16.8, 54.0)	(28.8, 66.3)
200mg - 100mg												
Estimate (%)			10.4			16.3						12.3
95% CI			(-13.4, 34.2)			(-18.5, 51.0)						(-7.4, 31.9)

Table 44. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Age: ≥18 (years)												
N	60	122	120	70	139	139	52	54	48	182	315	307
n (%)	7 (11.7)	47 (38.5)	78 (65.0)	8 (11.4)	62 (44.6)	85 (61.2)	8 (15.4)	22 (40.7)	31 (64.6)	23 (12.6)	131 (41.6)	194 (63.2)
95% CI	(3.5, 19.8)	(29.9, 47.2)	(56.5, 73.5)	(4.0, 18.9)	(36.3, 52.9)	(53.0, 69.3)	(5.6, 25.2)	(27.6, 53.8)	(51.1, 78.1)	(7.8, 17.5)	(36.1, 47.0)	(57.8, 68.6)
Active - Placebo												
Estimate (%)		26.9	53.3		33.2	49.7		25.4	49.2		29.1	50.9
95% CI		(15.0, 38.7)	(41.6, 65.1)		(22.0, 44.3)	(38.7, 60.7)		(9.0, 41.7)	(32.5, 65.9)		(21.8, 36.4)	(43.6, 58.2)
200mg - 100mg												
Estimate (%)			26.5			16.5			23.8			21.6
95% CI			(14.3, 38.6)			(5.0, 28.1)			(5.0, 42.7)			(13.9, 29.3)

Table 44. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >=75% Improvement from Baseline at Week 12 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. B7451006 included adults only.

Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). Age was assessed at screening.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.

For individual studies, the estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. For monotherapy pool, the estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects available in the analysis set at the specified subgroup; n (%) = number of subjects in response (percentage based on N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adea_s103_2 Date of Generation: 31OCT2019 (02:52)

Table MT.14.2.5.1.2 is for Pfizer internal use.

3.3.6.4. PP-NRS4 達成

第 3 相単剤投与試験の青少年被験者では，第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった（Table 45）。単剤投与併合集団では，PP-NRS4 を達成した青少年被験者の割合のアブロシチニブ両用量群とプラセボ群との差の 95%信頼区間に 0 が含まれなかったことから，治療が有効であることが示唆された。アブロシチニブ両用量群の治療効果は臨床的に意味のあるものであり，用量依存的であった（単剤投与併合集団のアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 14.8%および 20.8%）。

青少年を対象とした併用投与試験（B7451036 試験）でも，第 2 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった（Table 37）。PP-NRS4 を達成した被験者の割合のアブロシチニブ両用量群とプラセボ群との差（治療効果）は統計的に有意であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群 14.7%，200 mg QD 群 26.1%）。これらの治療効果は，成人対象の併用投与試験（B7451029 試験）と概して同様であった（アブロシチニブ 100 mg QD 群 17.9%，200 mg QD 群 34.9%，Table 36）。

全被験者がアブロシチニブ 200 mg QD を単剤投与された B7451014 試験の非盲検導入期間では，第 2 週時 PP-NRS4 を達成した被験者の割合は青少年被験者と成人被験者の間で同様であった［平均値（95%信頼区間）はそれぞれ 41.3%（35.1%, 47.5%）および 48.1%（45.0%, 51.2%）］（B7451014 試験 Table 14.2.4.2.1.2）。

Table 45. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Age: <18 (years)												
N	16	31	29	8	17	15	0	0	0	24	48	44
n (%)	1 (6.3)	7 (22.6)	6 (20.7)	0	2 (11.8)	5 (33.3)				1 (4.2)	9 (18.8)	11 (25.0)
95% CI	(0.0, 18.1)	(7.9, 37.3)	(5.9, 35.4)	(0.0, 36.9)	(0.0, 27.1)	(9.5, 57.2)				(0.0, 12.2)	(7.7, 29.8)	(12.2, 37.8)
Active - Placebo												
Estimate (%)		16.3	14.4		11.8	33.3					14.8	20.8
95% CI		(-2.6, 35.2)	(-4.5, 33.4)		(-10.3, 33.8)	(4.7, 62.0)					(0.2, 29.3)	(5.0, 36.6)
200mg - 100mg												
Estimate (%)			-1.9			21.6						6.3
95% CI			(-22.7, 18.9)			(-6.8, 49.9)						(-10.5, 23.0)

Table 45. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Age: ≥18 (years)												
N	58	116	118	68	139	138	40	43	37	166	298	293
n (%)	1 (1.7)	23 (19.8)	61 (51.7)	3 (4.4)	34 (24.5)	49 (35.5)	6 (15.0)	18 (41.9)	26 (70.3)	10 (6.0)	75 (25.2)	136 (46.4)
95% CI	(0.0, 5.1)	(12.6, 27.1)	(42.7, 60.7)	(0.0, 9.3)	(17.3, 31.6)	(27.5, 43.5)	(3.9, 26.1)	(27.1, 56.6)	(55.5, 85.0)	(2.4, 9.6)	(20.2, 30.1)	(40.7, 52.1)
Active - Placebo												
Estimate (%)		18.1	50.0		20.0	31.1		26.9	55.3		20.7	42.7
95% CI		(10.1, 26.1)	(40.4, 59.6)		(11.4, 28.7)	(21.7, 40.5)		(8.4, 45.3)	(36.8, 73.7)		(14.7, 26.7)	(36.2, 49.1)
200mg - 100mg												
Estimate (%)			31.9			11.0			28.4			21.6
95% CI			(20.3, 43.4)			(0.3, 21.8)			(7.6, 49.3)			(14.3, 29.0)

Table 45. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Monotherapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Age Categories (Adolescents vs. Adults) (FAS)

	B7451012			B7451013			B7451006			Monotherapy Pool		
	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Placebo	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. B7451006 included adults only. Age was assessed at screening.

For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1. Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.

For individual studies, the estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. For monotherapy pool, the estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.

CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; N = number of subjects in the analysis set at the specified subgroup with baseline ≥ 4; n (%) = number of subjects in response (percentage based on N).

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adnr_s103_2 Date of Generation: 30OCT2019 (04:43)

Table MT.14.2.7.1.2 is for Pfizer internal use.

3.3.7. 日本人集団の有効性の総括

主要な第 3 相単剤投与試験である B7451013 試験（44 例）では，全体集団と同様に，日本人集団でも主要および重要な副次評価項目でアブロシチニブ両用量群がプラセボ群と比べておおむね高い有効性を示した。EASI-75 を達成した被験者の割合および PSAAD スコア（12 週時）では用量依存的な効果が認められた。

成人対象の併用投与試験である B7451029 試験（76 例）では，全体集団と同様に，日本人集団でも主要および重要な副次評価項目でアブロシチニブ両用量群がプラセボ群と比べておおむね高い有効性を示した。PSAAD スコア（12 週時）では用量依存性的な効果が認められた。

青少年対象の併用投与試験である B7451036 試験の日本人集団（26 例）では，IGA 改善達成を示した被験者の割合がアブロシチニブ 200 mg QD 群でプラセボ群よりもやや低かったものの（治療効果の 95%信頼区間に 0 を含む），その他の主要および重要な副次評価項目については，両用量群はプラセボ群に比べて概して同様かそれよりも良好な有効性を示した。

以上より，各試験の日本人被験者数は限られていたものの，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果から，全体集団の結果と同様，プラセボ群と比較して両用量群で概して良好な有効性が認められた。

なお，B7451013 試験および B7451029 試験で認められた第 12 週時の効果は第 48 週時も持続していた（5.2.4.6 項参照）。

3.4. 探索的検討

要約

- 追加の外因性要因（前治療薬で効果不十分，併用薬，および季節の変化）の解析の結果から，アブロシチニブの有効性に対して大きな影響を及ぼす因子は認められなかった（3.4.1.1 項，3.4.1.3 項，3.4.1.4 項）。
- B7451029 試験で 16 週間のデュピルマブ投与で改善達成しなかった被験者のうち，多くの被験者がアブロシチニブ投与へ切り替えから 12 週間後に改善達成を示した（アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の IGA 改善達成はそれぞれ約 34%および 47%，EASI-75 達成はそれぞれ約 68%および 80%，PP-NRS4 達成はそれぞれ約 38%および 81%であった）（3.4.1.2 項）。
- 媒介分析の結果から，PP-NRS4 達成に基づく治療効果の一部はアブロシチニブの直接的なそう痒改善効果によるものであり，AD 患部への抗炎症効果とは異なることが示された（3.4.2 項）。
- 12 週間のアブロシチニブ投与後に IGA 改善または EASI-75 を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの投与継続によりその後改善達成が認められた。アブロシチニブの累積投与第 24 週に IGA 改善を達成した被験者の割合は約 25%以上，EASI-75 を達成した被験者の割合は 50%以上であった（3.4.3 項）。

- アブロシチニブ投与により，その他の副次評価項目（%BSA，SCORAD 総スコア，SCORAD 不眠サブスケールスコアの低下など）で臨床的に意味のある改善が認められた（3.4.4 項）。
- アブロシチニブ投与により，QOL および心理社会的健康において改善が認められた（3.4.5 項）。

3.4.1. 外因性要因が有効性に及ぼす影響

アブロシチニブの有効性に対して追加で検討した外因性要因（前治療薬の効果不十分歴，併用薬，および季節の変化）による大きな影響は認められなかった。

3.4.1.1. 全身性治療薬への効果不十分歴

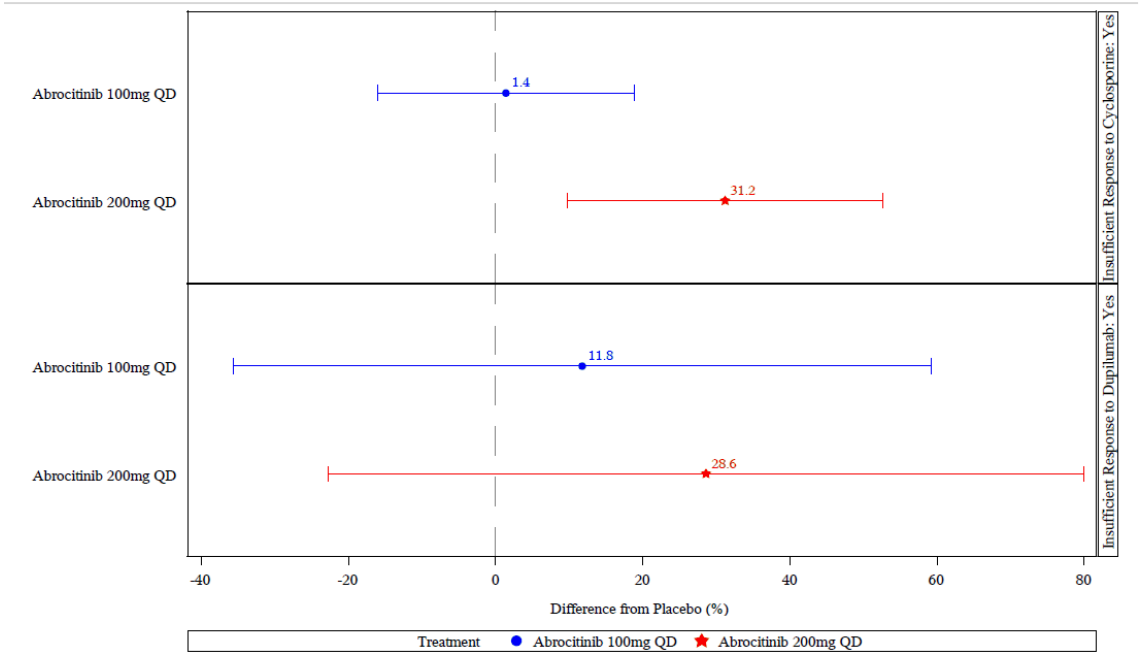
単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）で，過去にシクロスポリンまたはデュピルマブ（単剤治療のみ）使用時に十分改善しなかった被験者（効果不十分歴を有する被験者）における改善達成の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。全身治療薬への効果不十分歴は，治療の中止理由も記録した試験の症例報告書で確認した。

B7451006 試験では過去の全身治療薬の中止理由を収集しなかったことから，単剤投与試験の併合解析には第 3 相 B7451012 試験および B7451013 試験のデータのみを使用した。個々の試験ではこれらの部分集団の被験者数が比較的少ないことから，データを併合して解析することにより治療効果をより精確に推定することが可能である。

3.4.1.1.1. IGA 達成

結果	データ
シクロスポリンへの効果不十分歴は，アブロシチニブの単剤投与または外用剤との併用投与にかかわらず，アブロシチニブの有効性に大きな影響を及ぼさなかった。 • 単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029試験）では，シクロスポリンへの効果不十分歴の有無にかかわらず，第12週時にIGA改善を達成した被験者の割合はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高く，用量依存的な治療効果が認められた。	Figure 32 Figure 33
デュピルマブへの効果不十分歴は，アブロシチニブの単剤投与の有効性に大きな影響を及ぼさなかった。 • 単剤投与併合集団では，デュピルマブへの効果不十分歴の有無にかかわらず，第12週時にIGA改善を達成した被験者の割合はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった。 併用投与試験（B7451029試験）では，デュピルマブの前治療歴は除外基準の1つであったため，デュピルマブの効果不十分歴がアブロシチニブの有効性に及ぼす影響について評価することができなかった。	Figure 32

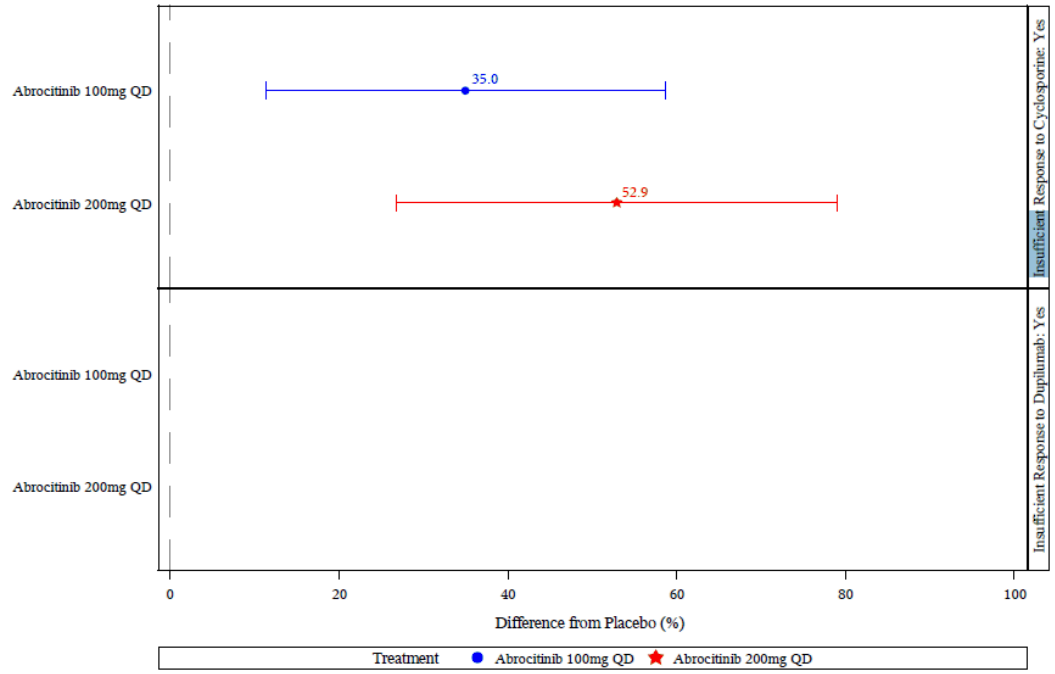
Figure 32. Proportions of Monotherapy Subjects Achieving an IGA Response at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS) (Phase 3 Studies)



Pooled analysis included B7451012 and B7451013. B7451006 did not collect reasons for stopping prior use of AD medication and so was not included in this analysis.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
IGA Response: IGA score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 points improvement from baseline.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = investigator's global assessment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 23NOV2019 Output File: ./ad_sce/MT_EU/adad_f103_14_p3 Date of Generation: 14JAN2020 (02:31)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.3.5.16
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.3.5.14):
Prior insufficient response to cyclosporine: placebo - 15, abrocitinib 100 mg QD - 36, abrocitinib 200 mg QD – 37.
Prior insufficient response to dupilumab: placebo - 4, abrocitinib 100 mg QD - 7, abrocitinib 200 mg QD – 6.

Figure 33. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving an IGA Response at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
IGA Response: IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement from Baseline.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; IGA = investigator's global assessment.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adad_f103_14_p3 Date of Generation: 09MAR2020 (07:49)

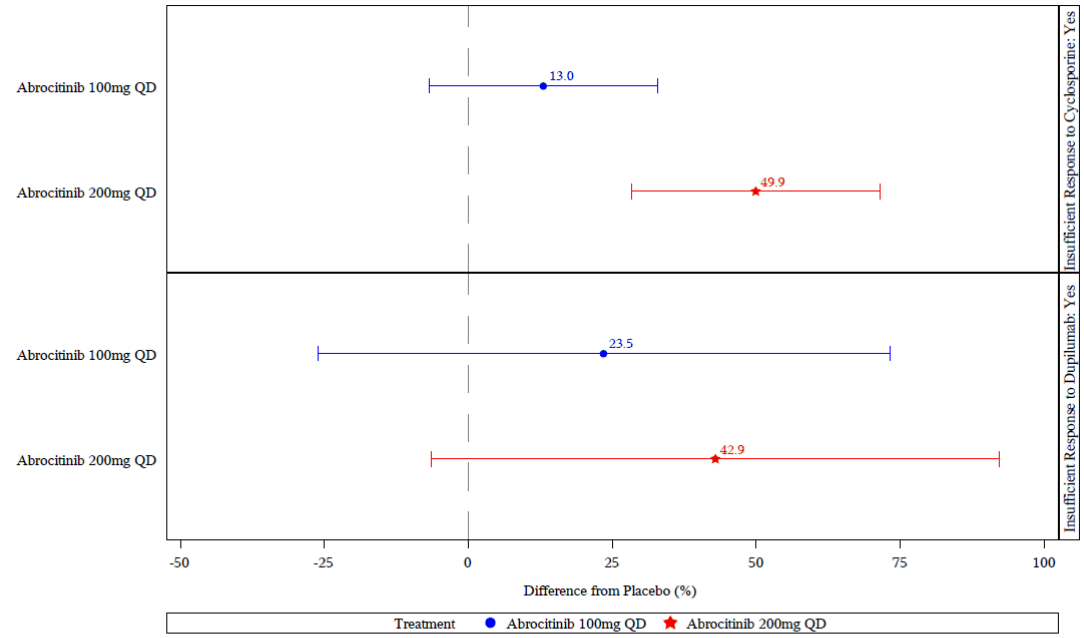
Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.3.5.14
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.3.5.13)
Prior insufficient response to cyclosporine: Subject N: placebo – 12, abrocitinib 100 mg QD – 20, abrocitinib 200 mg QD – 17.
Prior dupilumab use was not allowed in the combination therapy study.

3.4.1.1.2. EASI-75

結果	データ
シクロスポリンへの効果不十分歴は，アブロシチニブの単剤投与または外用剤との併用投与にかかわらず，アブロシチニブの有効性に大きな影響を及ぼさなかった。 • 単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029試験）で，シクロスポリンへの効果不十分歴の有無にかかわらず，第12週時にEASI-75を達成した被験者の割合はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高く，用量依存的な治療効果が認められた。	Figure 34 Figure 35

結果	データ
デュピルマブへの効果不十分歴は，アブロシチニブの単剤投与の有効性に大きな影響を及ぼさなかった。 • 単剤投与併合集団では，デュピルマブへの効果不十分歴の有無にかかわらず，第12週時にEASI-75を達成した被験者の割合はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった。 併用投与試験（B7451029試験）では，デュピルマブの前治療歴は除外基準の1つであったため，デュピルマブの効果不十分歴がアブロシチニブの有効性に及ぼす影響について評価することができなかった。	Figure 34

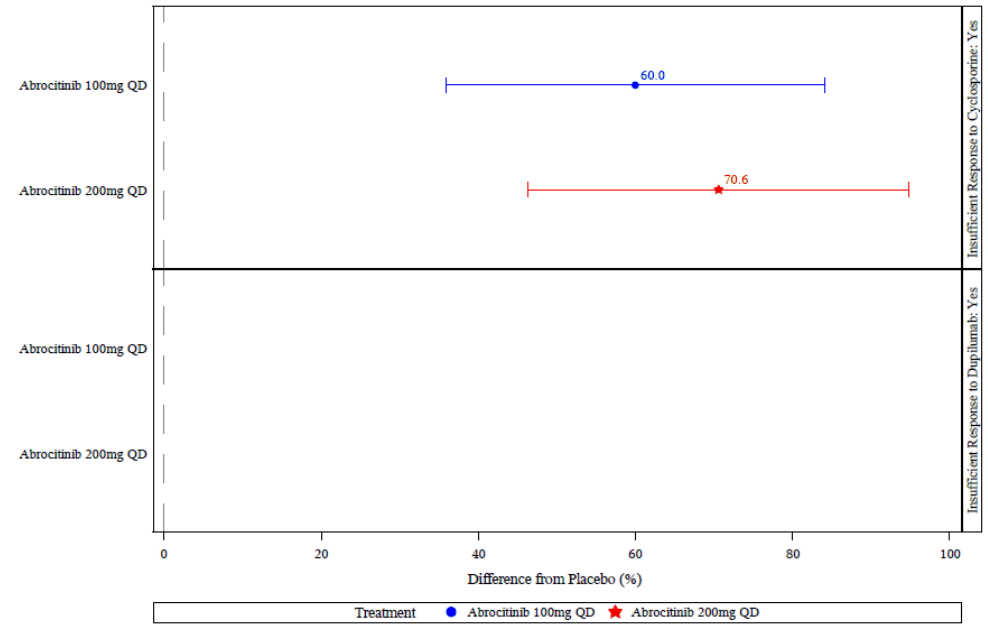
Figure 34. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS) (Phase 3 Studies)



Pooled analysis included B7451012 and B7451013. B7451006 did not collect reasons for stopping prior use of AD medication and so was not included in this analysis.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 02DEC2019 Output File: ./ad_sce/MT_EU/adea_f103_14_p3 Date of Generation: 14JAN2020 (23:27)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.5.5.16
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.5.5.14):
Prior insufficient response to cyclosporine: Subject N: placebo – 15, abrocitinib 100 mg QD – 36, abrocitinib 200 mg QD – 37
Prior insufficient response to dupilumab: Subject N: placebo – 4, abrocitinib 100 mg QD – 7, abrocitinib 200 mg QD – 6.

Figure 35. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving EASI Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 by Prior Insufficient Response to Cyclosporine or Dupilumab (Placebo-Corrected) (FAS) B7451029



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EASI=Eczema Area and Severity Index.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adea_f103_14_p3 Date of Generation: 09MAR2020 (07:48)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.5.5.14
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.5.5.13)
Prior insufficient response to cyclosporine: Subject N: placebo - 12, abrocitinib 100 mg QD – 20, abrocitinib 200 mg QD – 17.
Prior dupilumab use was not allowed in the combination therapy study.

3.4.1.2. デュピルマブからアブロシチニブへの切り替え

B7451029 試験では，16 週間のデュピルマブ投与を完了した被験者に対し，第 16 週から第 20 週までプラセボを投与した（Figure 6）。その後，長期継続投与試験（B7451015 試験）に移行した被験者に対し，外用剤併用の有無は問わず，アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD に無作為に割り付けた。第 20 週時のデュピルマブからアブロシチニブへの切り替えから 12 週間後に有効性を評価した。B7451015 試験でアブロシチニブの 12 週間の投与を完了したか，または第 12 週より前に試験を中止した被験者を評価可能例とした。薬剤切り替え後の有効性は，B7451029 試験の第 16 週時（デュピルマブ投与期間の終了時）の改善達成（IGA 改善，EASI-75 または PP-NRS4 の達成と定義）の有無別に解析した。

要約

- B7451029 試験でデュピルマブ投与後に改善達成した被験者では，アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD への切り替えから 12 週間後に，大部分の（75%超）被験者が IGA 改善，EASI-75 または PP-NRS4 達成を維持しており，アブロシチニブ両用量とも改善達成の維持に有効であった（3.4.1.2.1 項）。

- B7451029 試験でデュピルマブ投与後に改善達成しなかった被験者では，アブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD への切り替えから 12 週間後に，多くの被験者が改善達成を示した（3.4.1.2.2 項）。デュピルマブ投与第 16 週までのいずれの評価時点でも改善達成が認められなかった被験者を「一次ノンレスポンダー」，デュピルマブ投与第 16 週より前の評価時点で改善達成したが，第 16 週時には改善達成が認められなかった被験者を「二次ノンレスポンダー」と定義したとき，アブロシチニブ投与により改善達成を示した被験者の割合はデュピルマブに対する一次ノンレスポンダーと二次ノンレスポンダーの間で同程度と考えられた。

3.4.1.2.1. デュピルマブ投与で改善達成した被験者

結果	データ
B7451029試験でデュピルマブ投与第16週時に改善達成を示した被験者では，アブロシチニブへの切り替えから12週間後に，外用剤の併用の有無にかかわらず，大部分の（75%超）被験者で改善達成が維持されていた。アブロシチニブ100 mg QD群および200 mg QD群で改善達成を示した被験者の割合を，評価項目ごとに以下に示した。	
• IGA改善：それぞれ76.5%および86.2%	Table 46
• EASI-75：それぞれ90%および95.6%	Table 47
• PP-NRS4：それぞれ82.2%および92.1%	Table 48

Table 46，Table 47 および Table 48 では，第 3 相併用投与試験（B7451029 試験）の第 16 週時のデュピルマブ投与に対する改善達成の有無により規定した集団ごとに，アブロシチニブへの切り替えから 12 週間後に改善達成した被験者の割合を用量別（100 mg QD および 200 mg QD）に示した。

Table 46. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS)

		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	51	29
	n (%)	39 (76.5)	25 (86.2)
	95% CI	(64.8, 88.1)	(73.7, 98.8)
Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	70	36
	n (%)	24 (34.3)	17 (47.2)
	95% CI	(23.2, 45.4)	(30.9, 63.5)
Primary Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	57	30
	n (%)	19 (33.3)	14 (46.7)
	95% CI	(21.1, 45.6)	(28.8, 64.5)
Secondary Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	13	6
	n (%)	5 (38.5)	3 (50.0)
	95% CI	(12.0, 64.9)	(10.0, 90.0)

Table 46. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS)

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Included subjects who had received dupilumab in B7451029 and had either completed 12 weeks of treatment or had permanently discontinued before 12 weeks in B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from B7451029.
If a subject withdrew from the study B7451015, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Primary non-responder = subject who did not achieve response at any visit through Week 16 of dupilumab treatment.
Secondary non-responder = subject who was a responder at any time before Week 16 but became a non-responder at Week 16 of dupilumab treatment.
CI = confidence interval; IGA = investigator's global assessment; N = number of subjects who met criteria at Week 16 and were evaluable at Week 12 of B7451015;
n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
10 subjects met criteria at Week 16 in B7451029 and enrolled into B7451015 but were not included in this analysis because the subjects had not reached Week 12 of B7451015.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Output File: ./ad_sce/ST/adad_s001_imm Date of Generation: 02JUN2020 (05:34)
Table ST.14.2.5.2 is for Pfizer internal use.

Table 47. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI)-75 Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS)

		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	90	45
	n (%)	81 (90.0)	43 (95.6)
	95% CI	(83.8, 96.2)	(89.5, 100.0)
Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	31	20
	n (%)	21 (67.7)	16 (80.0)
	95% CI	(51.3, 84.2)	(62.5, 97.5)
Primary Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	22	15
	n (%)	12 (54.5)	11 (73.3)
	95% CI	(33.7, 75.4)	(51.0, 95.7)
Secondary Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	9	5
	n (%)	9 (100.0)	5 (100.0)
	95% CI	(66.4, 100.0)	(47.8, 100.0)

Table 47. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI)-75 Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS)

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Included subjects who had received dupilumab in B7451029 and had either completed 12 weeks of treatment or had permanently discontinued before 12 weeks in B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from B7451029.
If a subject withdrew from the study B7451015, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Primary non-responder = subject who did not achieve response at any visit through Week 16 of dupilumab treatment.
Secondary non-responder = subject who was a responder at any time before Week 16 but became a non-responder at Week 16 of dupilumab treatment.
CI = confidence interval; EASI-75 = eczema area and severity index (EASI) response ≥75% improvement from baseline;
N = number of subjects who met criteria at Week 16 and were evaluable at Week 12 of B7451015;
n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
10 subjects met criteria at Week 16 in B7451029 and enrolled into B7451015 but were not included in this analysis because the subjects had not reached Week 12 of B7451015.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Output File: ./ad_sce/ST/adea_s001_imm Date of Generation: 02JUN2020 (05:36)
Table ST.14.2.5.1 is for Pfizer internal use.

Table 48. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in PP-NRS Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS)

		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD
Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	73	38
	n (%)	60 (82.2)	35 (92.1)
	95% CI	(73.4, 91.0)	(83.5, 100.0)
Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	45	21
	n (%)	17 (37.8)	17 (81.0)
	95% CI	(23.6, 51.9)	(64.2, 97.7)
Primary Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	30	12
	n (%)	11 (36.7)	9 (75.0)
	95% CI	(19.4, 53.9)	(50.5, 99.5)
Secondary Non-Responders at Week 16 (Study B7451029)			
	N	15	9
	n (%)	6 (40.0)	8 (88.9)
	95% CI	(15.2, 64.8)	(68.4, 100.0)

Table 48. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in PP-NRS Response 12 Weeks after Switching to Abrocitinib among Those Randomized to Dupilumab in Study B7451029 (FAS)

	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD

Included subjects who had received dupilumab in B7451029 and had either completed 12 weeks of treatment or had permanently discontinued before 12 weeks in B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from B7451029.
If a subject withdrew from the study B7451015, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Primary non-responder = subject who did not achieve response at any visit through Week 16 of dupilumab treatment.
Secondary non-responder = subject who was a responder at any time before Week 16 but became a non-responder at Week 16 of dupilumab treatment.
CI = confidence interval; N = number of subjects who met criteria at Week 16 and were evaluable at Week 12 of B7451015 with baseline ≥4;
n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N); PP-NRS = peak pruritus numerical rating scale.
9 subjects met criteria at Week 16 in B7451029 with baseline ≥4 and enrolled into B7451015 but were not included in this analysis because the subjects had not reached
Week 12 of B7451015.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr Output File: ./ad_sce/ST/adnr_s001_imm Date of Generation: 02JUN2020 (05:37)
Table ST.14.2.5.3 is for Pfizer internal use.

3.4.1.2.2. デュピルマブ投与で改善達成しなかった被験者

結果	データ
B7451029試験でデュピルマブ投与第16週時に改善達成を示さなかった被験者では，アブロシチニブへの切り替えから12週間後に，外用剤の併用の有無にかかわらず，多くの被験者で改善達成が認められた。アブロシチニブ100 mg QD群および200 mg QD群で改善達成した被験者の割合を，評価項目ごとに以下に示した。	
• IGA改善：それぞれ34.3%および47.2%	Table 46
• EASI-75：それぞれ67.7%および80.0%	Table 47
• PP-NRS4：それぞれ37.8%および81.0%	Table 48

結果	データ
アブロシチニブへの切り替え後に改善達成した被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群で100 mg QD群よりも高かった。 デュピルマブ投与により改善達成しなかった被験者の大部分は，一次ノンレスポンダーであった。 アブロシチニブへの切り替え後に改善達成した被験者の割合は，デュピルマブに対する一次ノンレスポンダーと二次ノンレスポンダーの間で同程度と考えられた。ただし，デュピルマブに対する二次ノンレスポンダーの被験者数は比較的少なかったため，この部分集団の結果から結論を導き出すには限界があった。	Table 46 Table 47 Table 48
デュピルマブ投与では改善達成しなかったが，アブロシチニブ投与で改善達成した被験者の割合は，B7451029試験の第12週時にアブロシチニブ投与で改善達成した被験者の割合と同程度であった（アブロシチニブ100 mg QD群および200 mg QD群で改善達成した被験者の割合は，IGA改善はそれぞれ36.6%および48.4%，EASI-75はそれぞれ58.7%および70.3%，PP-NRS4はそれぞれ47.7%および64.0%）。	Table 29 Table 32 Table 36

3.4.1.3. そう痒改善効果に対する併用**薬の影響**

アブロシチニブのそう痒改善効果に対して併用薬による大きな影響は認められなかった。単剤投与試験の併合解析または併用投与試験（B7451029 試験）では，併用薬の使用にかかわらず，第 2 週時および第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，プラセボ群よりアブロシチニブ両用量群で高く，用量依存的な治療効果が認められた。

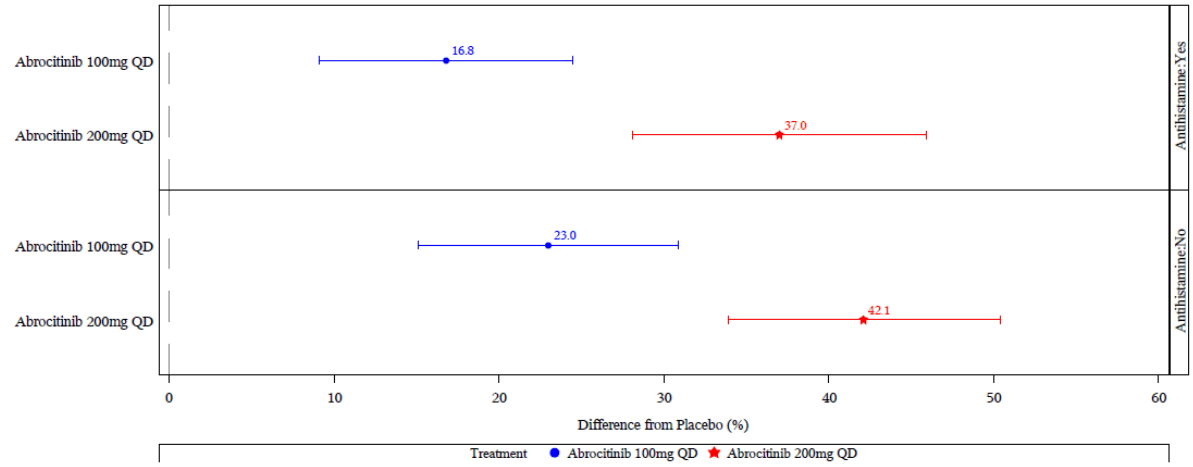
第 2 週時および第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合に併用薬が及ぼす影響を評価するため，以下の解析を実施した。

- 単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）での経口抗ヒスタミン薬の併用
- 単剤投与併合集団での保湿剤の併用
- 併用投与試験（B7451029 試験）で用いた外用剤併用の種別［medium- or low-potency（American Academy of Dermatology によるランク）のステロイド外用薬，カルシニューリン阻害外用薬］

3.4.1.3.1. 単剤投与併合集団

結果	データ
単剤投与試験，第2週時	
単剤投与併合集団の被験者の多くは，経口抗ヒスタミン薬を併用していた［第2週時に48%（873例中420例）］。また第2週時に被験者の27%（873例中233例）が保湿剤（エモリエント）を使用していた。 単剤投与試験の併合解析では，経口抗ヒスタミン薬または保湿剤の併用は第2週時のPP-NRS4を達成した被験者の割合に大きな影響を及ぼさなかった。	Figure 36 Figure 37

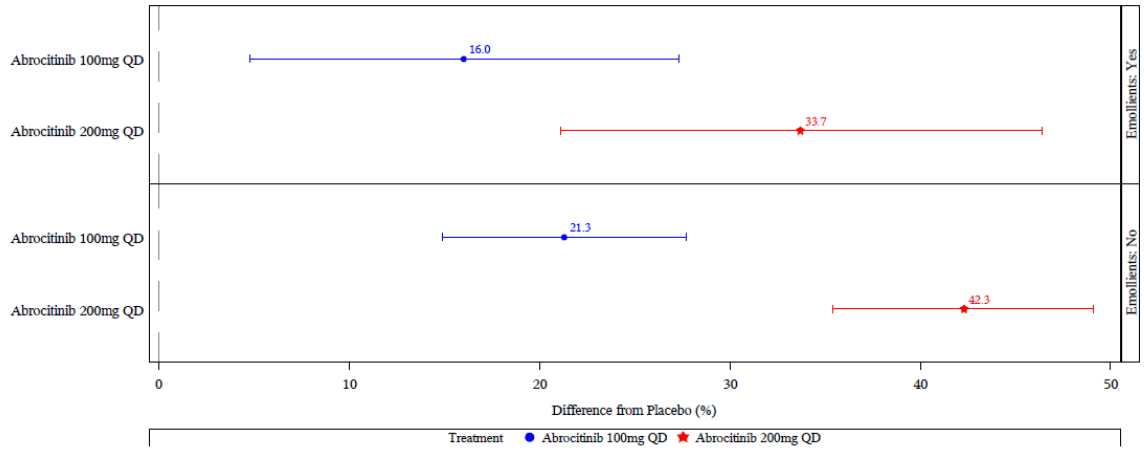
Figure 36. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adnr_f103_12 Date of Generation: 15JAN2020 (00:30)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.7.2.2
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.7.2.1):
Antihistamine Yes: Placebo – 96; Abrocitinib 100 mg QD - 169; Abrocitinib 200 mg QD – 155
Antihistamine No: Placebo – 94; Abrocitinib 100 mg QD - 177; Abrocitinib 200 mg QD – 182

Figure 37. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Emollients Use (Placebo-Corrected) (FAS)

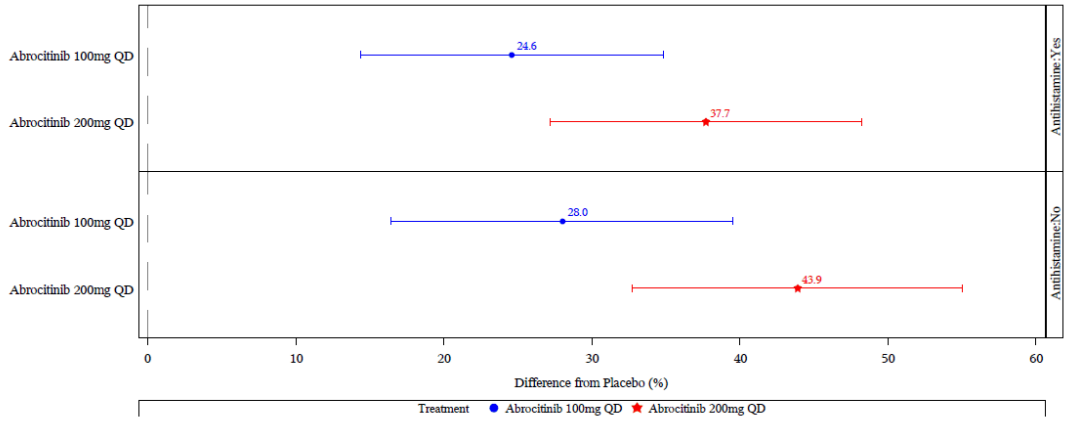


Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject used emollient during the study prior to the Week 2 assessment, the subject was counted in 'Emollients: Yes'.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 02DEC2019 Output File: ./ad_sce/MT_EU/adnr_f701 Date of Generation: 10FEB2020 (04:04)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.6.13
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.6.11).
Emollients Yes: placebo – 44, abrocitinib 100 mg QD – 96, abrocitinib 200 mg QD – 93
Emollients No: placebo – 146, abrocitinib 100 mg QD – 250, abrocitinib 200 mg QD - 244

結果	データ
単剤投与試験，第12週時	
単剤投与試験の併合解析で，経口抗ヒスタミン薬または保湿剤の併用は第 12 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合に大きな影響を及ぼさなかった。	Figure 38 Figure 39

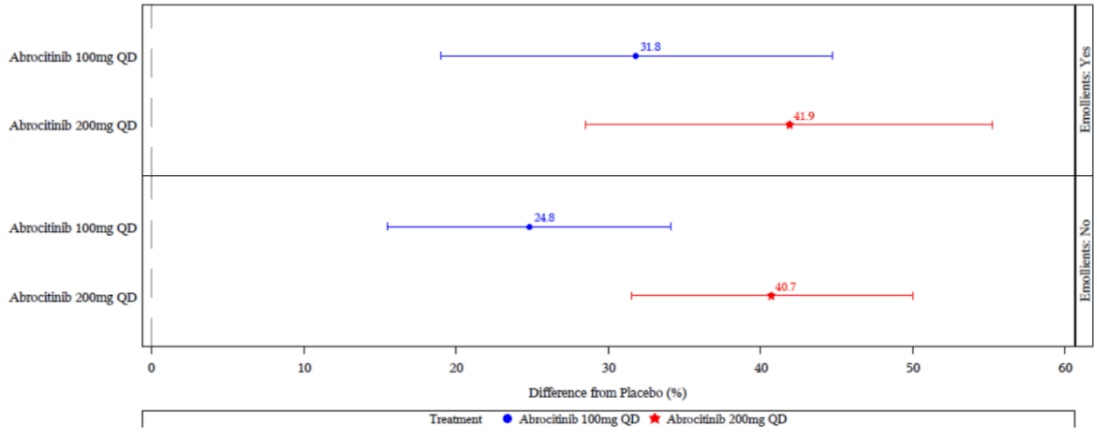
Figure 38. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adnr_f103_14 Date of Generation: 15JAN2020 (00:32)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.7.2.4
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.7.2.3):
Antihistamine Yes: placebo – 98; abrocitinib 100 mg QD – 154; abrocitinib 200 mg QD – 151
Antihistamine No: placebo – 85; abrocitinib 100 mg QD – 150; abrocitinib 200 mg QD - 151

Figure 39. Proportion of Monotherapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Emollient Use (Placebo-Corrected) (FAS)



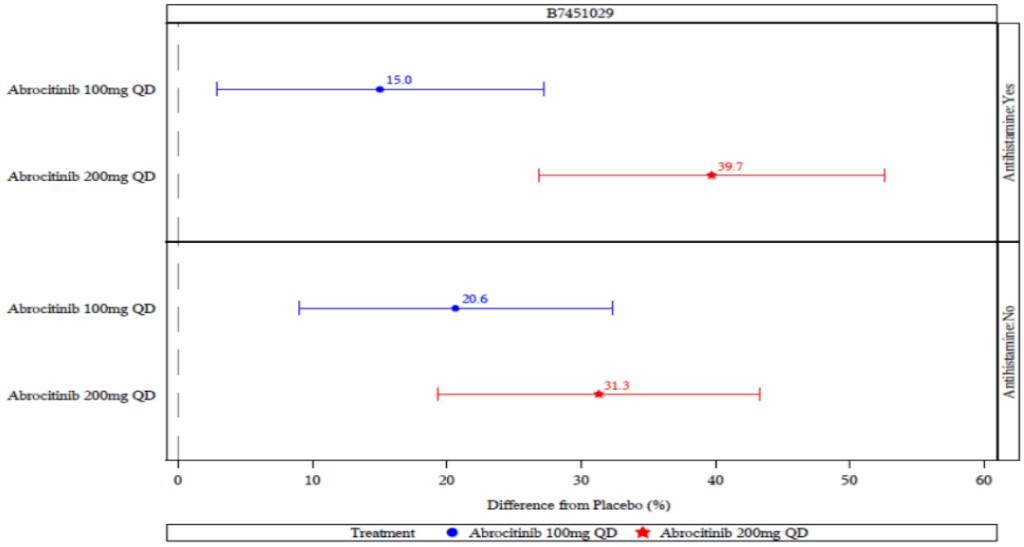
Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject used emollient during the study prior to the Week 12 assessment, the subject was counted in 'Emollients: Yes'.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 02DEC2019 Output File: ./ad_sce/MT_EU/adnr_f702 Date of Generation: 10FEB2020 (04:06)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.6.14
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.6.12)
Emollients Yes: placebo – 41; abrocitinib 100 mg QD – 91; abrocitinib 200 mg QD – 88
Emollients No: placebo – 142; abrocitinib 100 mg QD – 213; abrocitinib 200 mg QD - 214

3.4.1.3.2. 併用投与試験（B7451029 試験）

結果	データ
併用投与試験（B7451029試験），第2週時	
併用投与試験（B7451029 試験）の被験者の多くは，経口抗ヒスタミン薬を併用していた［第 2 週時に 48%（592 例中 284 例）］。単剤投与併合集団と同様に，併用投与試験（B7451029 試験）でも，経口抗ヒスタミン薬の併用は，第 2 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合に大きな影響を及ぼさなかった。 併用投与試験（B7451029 試験）では，ステロイド外用剤またはカルシニューリン阻害外用薬の併用も同様に，第 2 週時の PP-NRS4 を達成した被験者の割合に大きな影響を及ぼさなかった。	Figure 40 Figure 41 Figure 42 Figure 43 M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.1

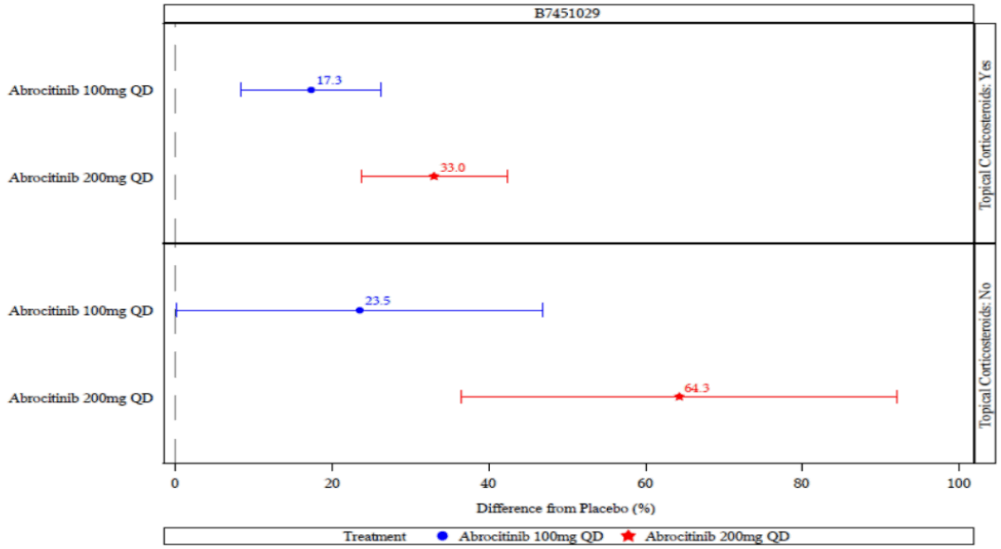
Figure 40. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_12 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.2
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.1).
Antihistamines Yes: placebo – 62, abrocitinib 100 mg QD – 115, abrocitinib 200 mg QD – 107
Antihistamines No: placebo – 68, abrocitinib 100 mg QD – 121, abrocitinib 200 mg QD - 119

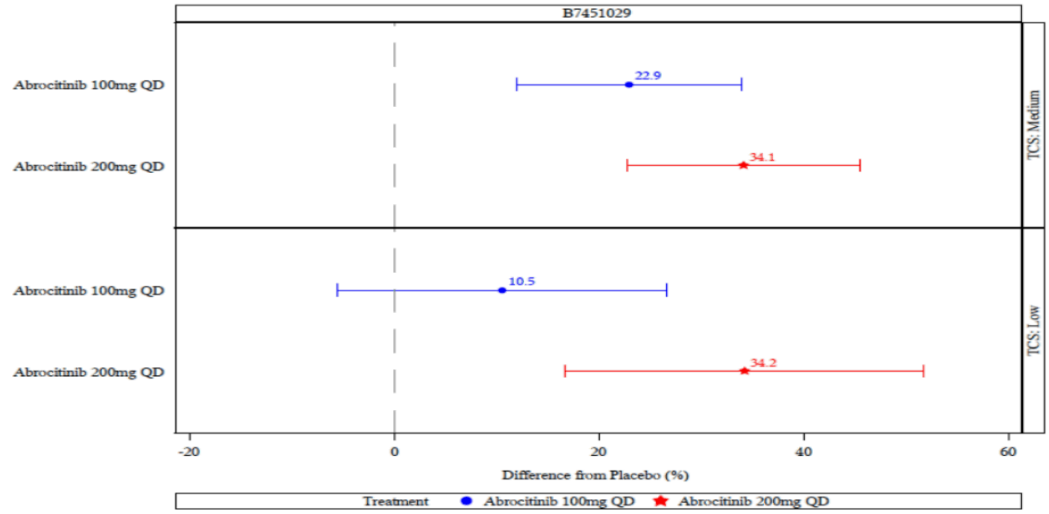
Figure 41. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_12 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: Figure M5.3.5.3 SCE BT.14.2.7.2.2
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.1).
Topical corticosteroids Yes: placebo – 119, abrocitinib 100 mg QD – 219, abrocitinib 200 mg QD – 212.
Topical corticosteroids No: placebo – 11, abrocitinib 100 mg QD – 17, abrocitinib 200 mg QD – 14.

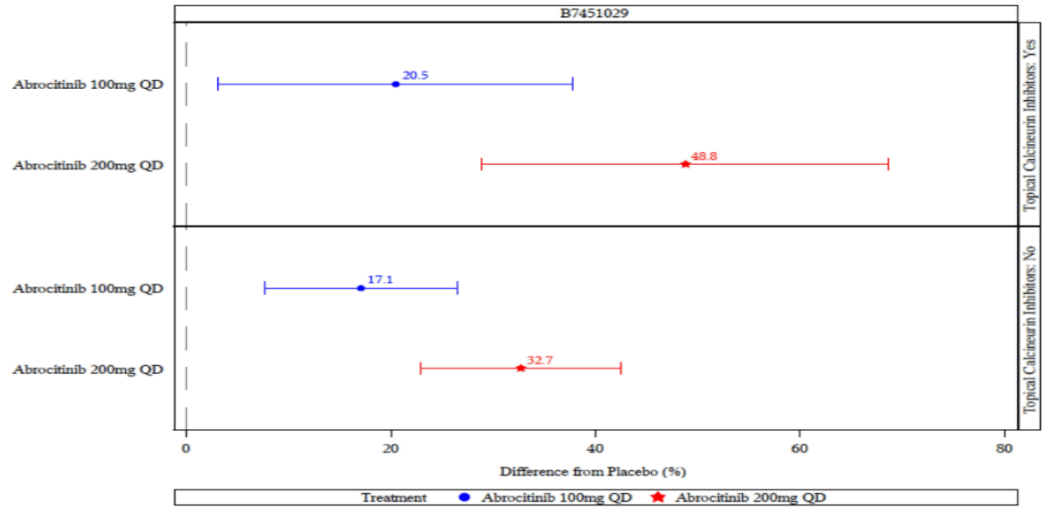
Figure 42. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Medium- Versus Low-Potency Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_12 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.2
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.1).
TCS medium: placebo – 81, abrocitinib 100 mg QD – 137, abrocitinib 200 mg QD – 130.
TCS low: placebo – 30, abrocitinib 100 mg QD – 63, abrocitinib 200 mg QD – 61.

Figure 43. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 2 by Concomitant Use of Topical Calcineurin Inhibitors (Placebo-Corrected) (FAS)

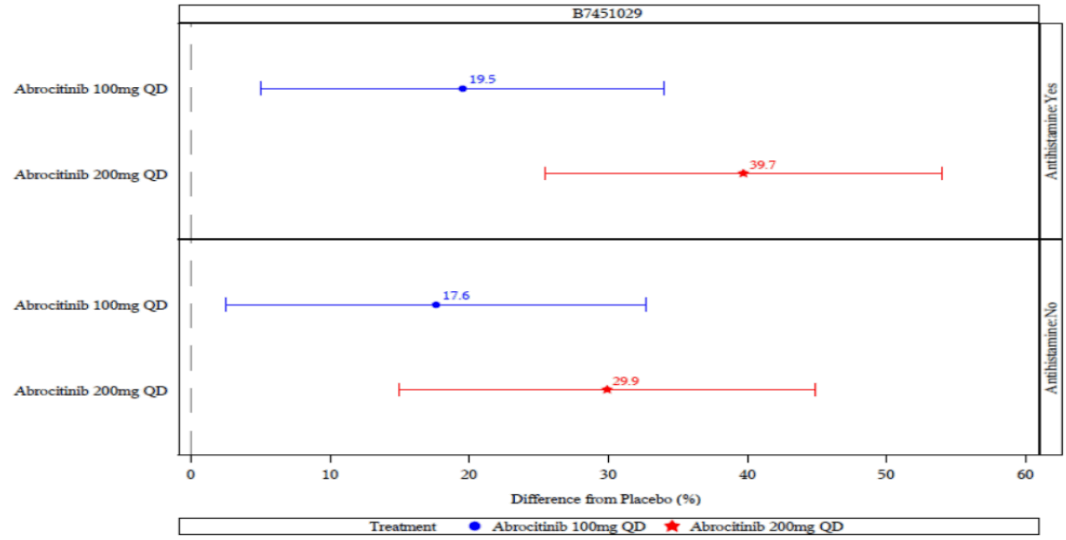


Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_12 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.2
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.1)
Topical calcineurin inhibitors Yes: placebo – 22; abrocitinib 100 mg QD – 32; abrocitinib 200 mg QD – 30.
Topical calcineurin inhibitors No: placebo – 108; abrocitinib 100 mg QD – 204; abrocitinib 200 mg QD – 196.

結果	**データ**
併用投与試験（B745129試験），第12週時	
単剤投与併合解析の結果と同様に，併用投与試験（B745129試験）でも，経口抗ヒスタミン薬，ステロイド外用剤，カルシニューリン阻害外用薬の併用は，第12週時のPP-NRS4を達成した被験者の割合に大きな影響を及ぼさなかった。	Figure 44 Figure 45 Figure 46 Figure 47 M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.3

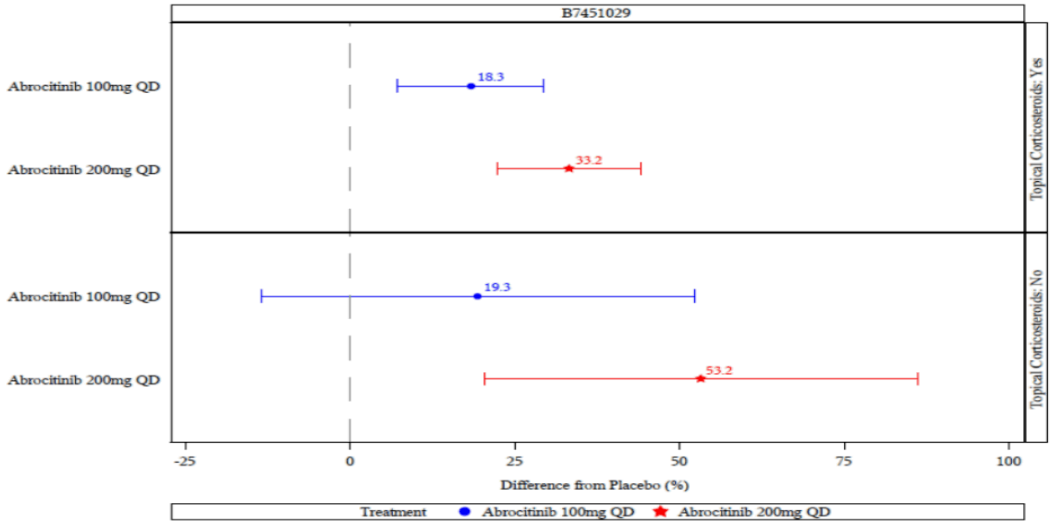
Figure 44. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Oral Antihistamines (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_14 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.4
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.3)
Antihistamine Yes: placebo – 61; abrocitinib 100 mg QD – 114; abrocitinib 200 mg QD – 108.
Antihistamine No: placebo – 59; abrocitinib 100 mg QD – 106; abrocitinib 200 mg QD – 106.

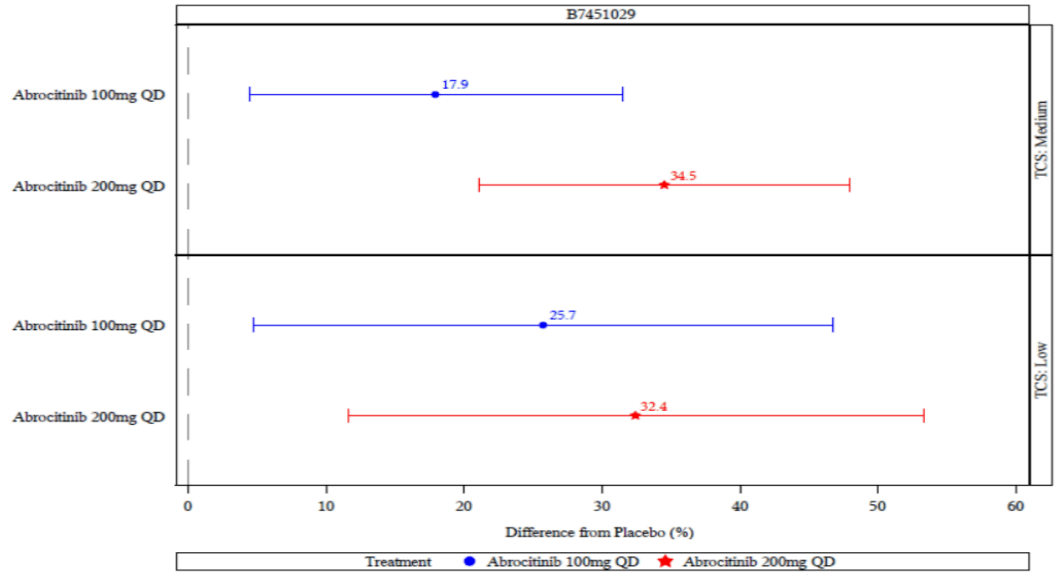
Figure 45. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_14 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.4
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.3)
Topical corticosteroid Yes: placebo – 109; abrocitinib 100 mg QD – 204; abrocitinib 200 mg QD – 200.
Topical corticosteroid No: placebo – 11; abrocitinib 100 mg QD – 16; abrocitinib 200 mg QD – 14.

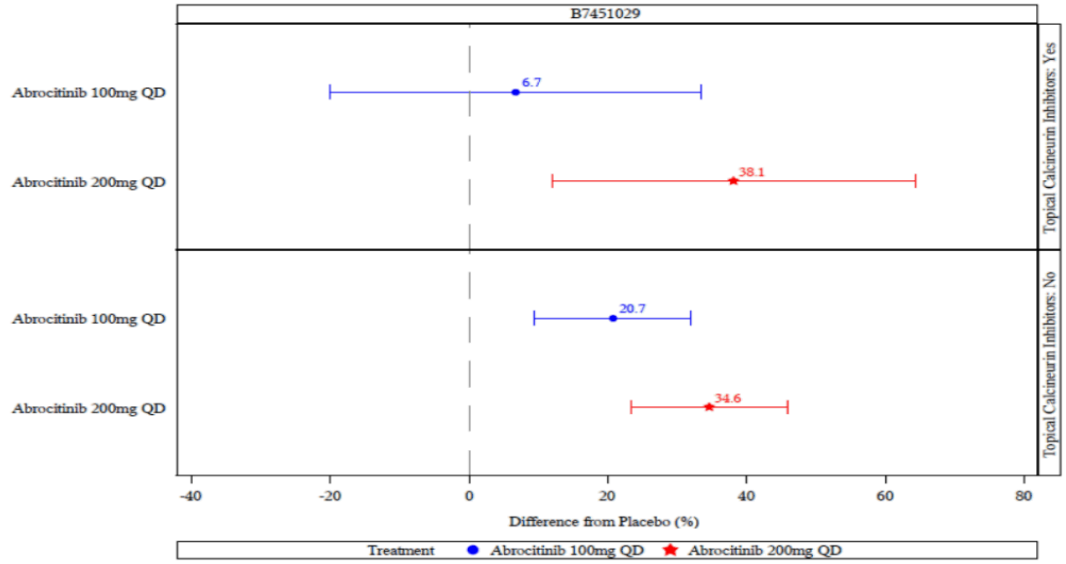
Figure 46. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Medium- Versus Low-Potency Topical Corticosteroids (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_14 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.4
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.3)
TCS medium: placebo – 74; abrocitinib 100 mg QD – 128; abrocitinib 200 mg QD – 123.
TCS low: placebo – 28; abrocitinib 100 mg QD – 59; abrocitinib 200 mg QD – 59.

Figure 47. Proportion of Combination Therapy Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Concomitant Use of Topical Calcineurin Inhibitors (Placebo-Corrected) (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
Subjects were counted once for highest known potency of corticosteroid used, in an exclusive manner.
TCS: Medium included medium potency corticosteroids and medium-low potency corticosteroids.
TCS = Topical Corticosteroids.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh1 Date of ADAM Dataset Creation: 29MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_14 Date of Generation: 30MAR2020 (01:50)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.4
Number of subjects at baseline (Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.3)
Topical calcineurin inhibitors Yes: placebo – 21; abrocitinib 100 mg QD – 30; abrocitinib 200 mg QD – 28.
Topical calcineurin inhibitors No: placebo – 99; abrocitinib 100 mg QD – 190; abrocitinib 200 mg QD – 186.

3.4.1.4. 季節が有効性に及ぼす影響

臨床データベースにすべての季節のデータが十分に含まれるように，第 3 相プログラムでは以下の策を講じた。

- 国際共同試験を実施し，北半球および南半球の両方の被験者を組み入れた。
- 第 2 相試験および第 3 相試験では，一年を通じた様々な暦月にわたって被験者を組み入れ，試験を実施した。

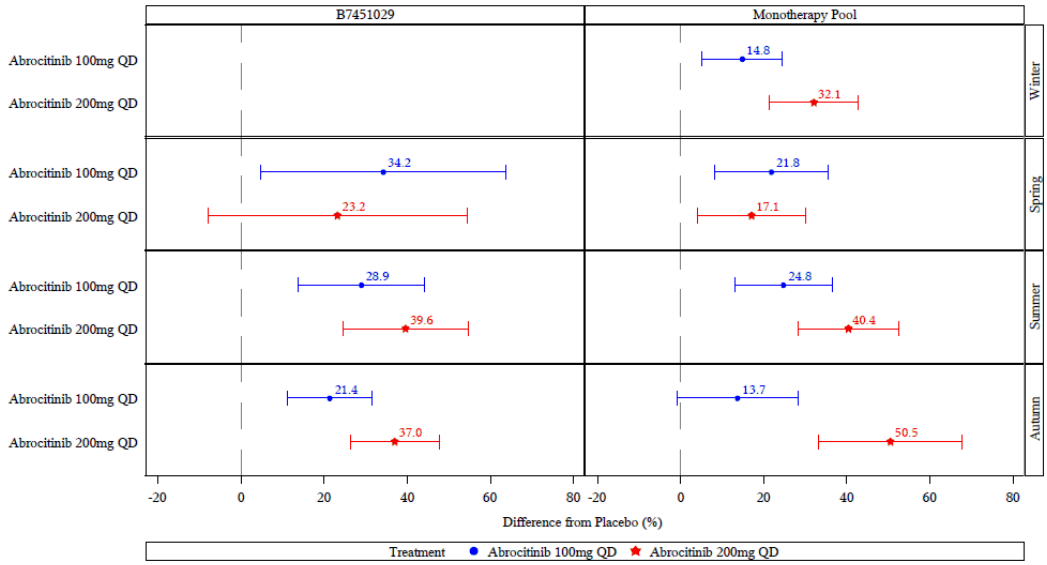
単剤投与併合集団の解析では，第 12 週時の主要評価の時期が，すべての季節におおよそ均等に分布していた（M5.3.5.3 SCE Table MT.14.1.11）。一方，併用投与試験（B7451029 試験）では，第 12 週時の主要評価の時期がほぼ春，夏，秋のみに分布していた（M5.3.5.3 SCE Table BT.14.1.10）。そのため，併用投与試験では冬に参加した場合の潜在的な影響が確認できなかった。

概して，単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブの有効性に対して季節による大きな影響は認められなかった。

3.4.1.4.1. 季節別の IGA 改善達成

結果	データ
単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブ両用量群の治療効果（IGA 改善を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）に対して季節による大きな影響は認められなかった。 • 第 12 週時の評価を実施した季節にかかわらず，IGA 改善を達成した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。 • アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の両用量群で，治療効果の 95%信頼区間は季節間で重複した。	Figure 48
評価時点の季節ではなく，治験薬の投与を受けている間に被験者が大半の時間を過ごした季節に従って季節を分類し，補足的な感度分析を実施した。その結果，本解析でも有効性の結果に対する季節の影響は限定的であることが示されたため，結論は変わらなかった。	M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.3.2.5

Figure 48. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving an IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 12 by Season of Primary Endpoint Assessment (Placebo-Corrected) (FAS)



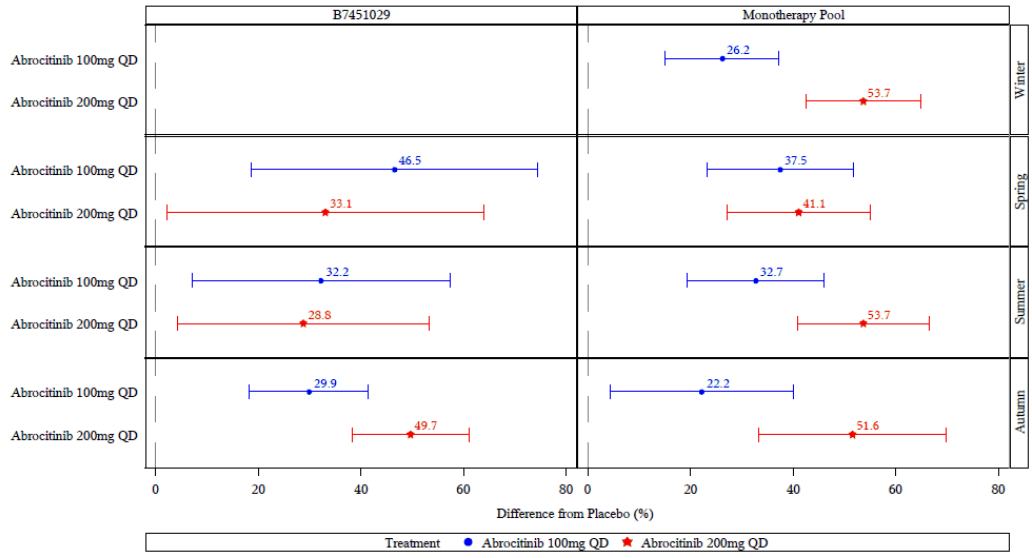
Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
For individual studies, the estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. For monotherapy pool, the estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
CT = Combination Therapy; IGA = investigator's global assessment; MT = Monotherapy.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adad_f104 Date of Generation: 09MAR2020 (07:53)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.3.2.2
Subject N/group generally <100 for monotherapy pooled data per group (range 119 for 100 mg abrocitinib QD in Winter to 33 for placebo in Autumn). Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.3.2.1.

3.4.1.4.2. 季節別の EASI-75 達成

結果	データ
単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブ両用量群の治療効果（EASI-75 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）に対して季節による大きな影響は認められなかった。 • 第 12 週時の評価を実施した季節にかかわらず，EASI-75 を達成した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。 • アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の両用量群で，治療効果の 95%信頼区間は季節間で重複していた。	Figure 49
評価時点の季節ではなく，治験薬の投与を受けている間に被験者が大半の時間を過ごした季節に従って季節を分類し，補足的な感度分析を実施した。その結果，本解析でも有効性の結果に対する季節の影響は限定的であることが示されたため，結論は変わらなかった。	M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.5.2.4

Figure 49. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement From Baseline at Week 12 by Season of Primary Endpoint Assessment (Placebo-Corrected) (FAS)



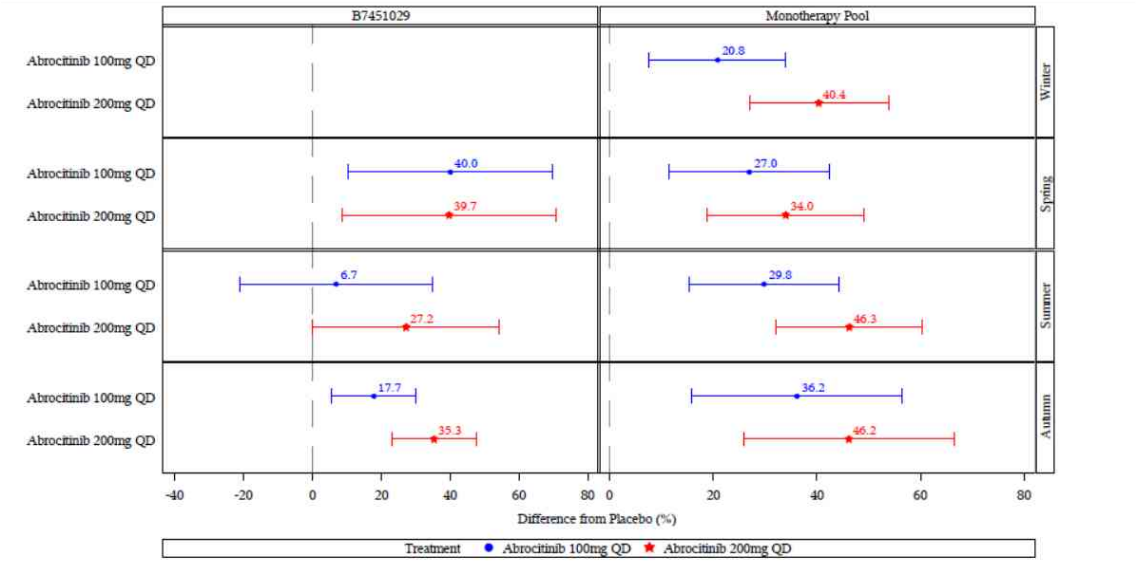
Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
For individual studies, the estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. For monotherapy pool, the estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adea_f104 Date of Generation: 09MAR2020 (01:40)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.5.2.2
Subject N/group generally <100 for monotherapy pooled data per group (range 119 in abrocitinib 100 mg QD in Winter to 33 in placebo in Autumn). Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.5.2.1.

3.4.1.4.3. 季節別の PP-NRS4 達成

結果	データ
単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）で，アブロシチニブ両用量群の治療効果（PP-NRS4 を達成した被験者の割合のプラセボ群との差）に対して季節による大きな影響は認められなかった。 • 第 12 週時の評価を実施した季節にかかわらず，PP-NRS4 を達成した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群より高かった。 • アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の両用量群で，治療効果の 95%信頼区間は季節間で重複していた。	Figure 50
評価時点の季節ではなく，治験薬の投与を受けている間に被験者が大半の時間を過ごした季節に従って季節を分類し，補足的な感度分析を実施した。併用投与試験（B7451029 試験）のアブロシチニブ 100 mg QD 群では冬の治療効果が他の季節よりも数値上高かった（2 例）が，被験者数が少ないため正確な推定値ではないと考える。 全般的に，単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029試験）で感度分析の結果は主解析と同じであったため，有効性の結果に対する季節の影響は限定的であることが示された。	M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.8 Table BT.14.2.7.2.7

Figure 50. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving ≥4 Points Improvement From Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) at Week 12 by Season of Secondary Endpoint Assessment (Placebo-Corrected) (FAS)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451006 and B7451029, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
For individual studies, the estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions. For monotherapy pool, the estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each study using the normal approximation of binomial proportions.
CT = Combination Therapy; MT = Monotherapy.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adnr_f103_16 Date of Generation: 20MAR2020 (03:53)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.7.2.6
Subject N/group generally <100 for monotherapy pooled data per group (range 103 in abrocitinib 100 mg QD in Winter to 27 in placebo in Autumn). Source: M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.7.2.5.

3.4.2. そう痒改善効果と皮膚病変改善の識別

結果	データ
媒介分析の結果から，PP-NRS4 を達成した被験者の割合に基づく治療効果のうち，単剤投与併合集団では約 30%～40%，併用投与試験（B7451029 試験）では約 35%～50%は，EASI-75 達成に起因しない，アブロシチニブの直接的なそう痒改善効果によるものであることが示された。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.6.8 Table BT.14.2.6.6
コンコーダンス分析の結果から，単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブ群で第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合に基づく治療効果のうち，EASI-75 達成に起因するものは部分的であることが裏付けられた。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.6.7 Table BT.14.2.6.5

3.4.3. 第 12 週時の非奏効例での遅発効果

要約

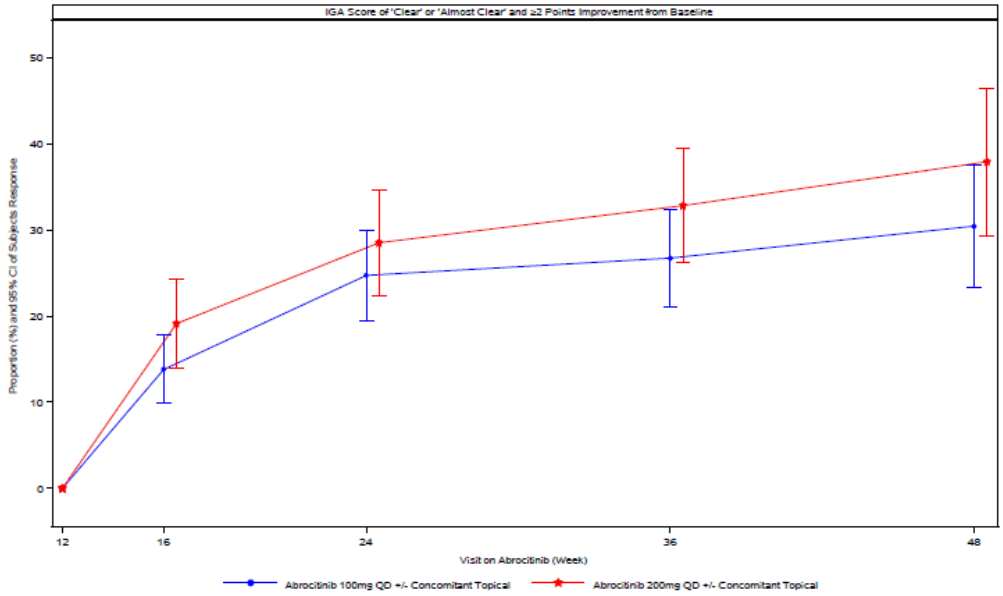
- 長期投与併合集団の解析結果から，アブロシチニブ投与第 12 週時に IGA 改善または EASI-75 を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの継続投与（外用剤併用の有無を問わない）により，アブロシチニブ累積投与第 24 週までに改善達成が認められた。

- アブロシチニブ投与第 12 週時に主要評価項目を達成しなかった被験者に対し，アブロシチニブ投与を中止すべきか否かを検討するための解析を実施した。その結果，第 12 週時に改善達成しなかった被験者でも，投与を継続することにより，遅れて改善達成が認められたことから，第 12 週時に改善達成しなかった被験者に対して第 12 週以降もアブロシチニブ投与を継続することは有効であることが示された。

3.4.3.1. 第 12 週時に IGA 改善を達成しなかった被験者

結果	データ
アブロシチニブ投与第12週時にIGA改善を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの投与継続により，アブロシチニブ累積投与第24週までに約25%以上の被験者がIGA改善を達成した。 • 100 mg QD群：第16週時に13.8%，第24週時に24.7% • 200 mg QD群：第16週時に19.1%，第24週時に28.5%	Figure 51 M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.1.3.1

Figure 51. Proportion of Long-term Therapy Subjects Who Were Non-responders for IGA at Week 12 Achieving an IGA Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Week 12 Through Week 48 (FAS)



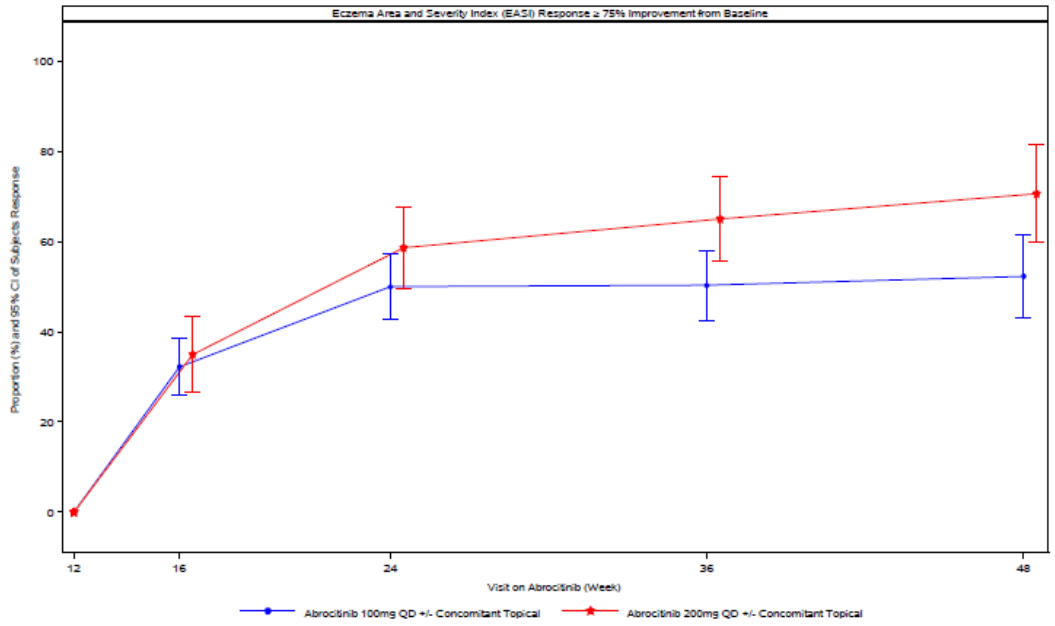
Included subjects who had received abrocitinib in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from the relevant qualifying parent study.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
IGA = investigator's global assessment.
Included subjects who were a non-responder at Week 12 visit on abrocitinib in parent study.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 24MAY2020 Output File: ./ad_sce/l/f/adad_f301 Date of Generation: 03JUN2020 (07:47)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.1.3.2
Number of evaluable subjects (Week 12 numbers were based on non-responders to abrocitinib at Week 12 in the parent studies B7451012, B7451013 and B7451029):
100 mg: Week 12, 379; Week 16, 290; Week 24, 263; Week 36, 232; Week 48, 161.
200 mg: Week 12, 295; Week 16, 225; Week 24, 207; Week 36, 192; Week 48, 124.

3.4.3.2. 第 12 週時に EASI-75 を達成しなかった被験者

結果	データ
アブロシチニブ投与第12週時にEASI-75を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの投与継続により，アブロシチニブの累積投与第24週までに50%以上の被験者がEASI-75を達成した。 • 100 mg QD群：第16週時に32.2%，第24週時に50.0% • 200 mg QD群：第16週時に34.9%，第24週時に58.6%	Figure 52 M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.2.3.1

Figure 52. Proportion of Long-term Therapy Subjects Who Were Non-responders for Eczema Area and Severity Index (EASI) Response ≥75% Improvement from Baseline at Week 12 Achieving EASI-75 Response From Week 12 through Week 48 (FAS)



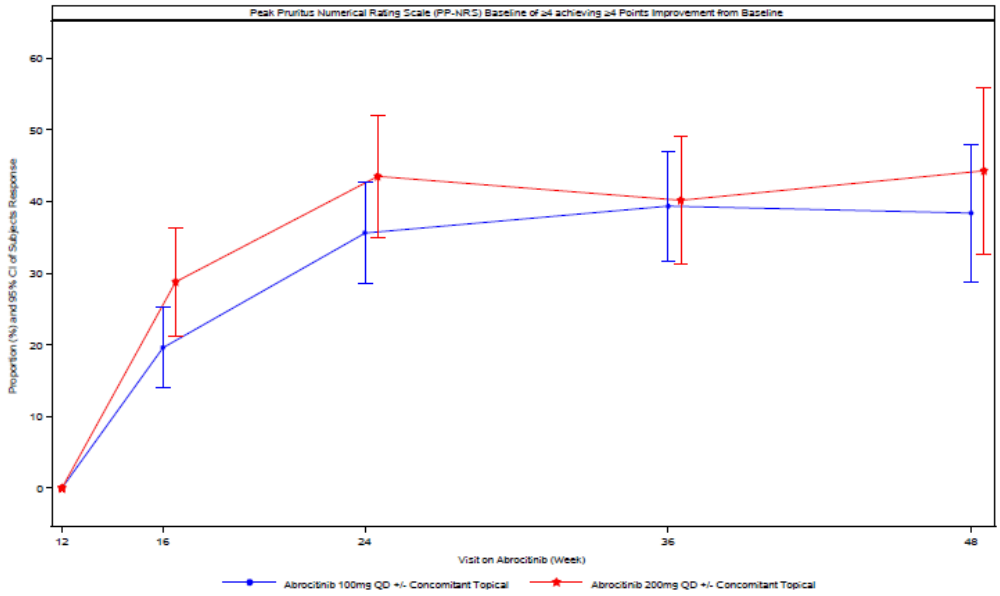
Included subjects who had received abrocitinib in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from the relevant qualifying parent study.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
Included subjects who were a non-responder at Week 12 visit on abrocitinib in parent study.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adqs Date of ADAM Dataset Creation: 24MAY2020 Output File: ./ad_sce/LT/adea_f301 Date of Generation: 03JUN2020 (07:48)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.2.3.2
Number of evaluable subjects (Week 12 numbers were based on non-responders to abrocitinib at Week 12 in the parent studies B7451012, B7451013 and B7451029):
100 mg: Week 12, 277; Week 16, 205; Week 24, 182; Week 36, 159; Week 48, 111
200 mg: Week 12, 182; Week 16, 126; Week 24, 116; Week 36, 100; Week 48, 68

3.4.3.3. 第 12 週時に PP-NRS4 を達成しなかった被験者

結果	データ
アブロシチニブ投与第12週時にPP-NRS4を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの投与継続により，アブロシチニブの累積投与第24週までに，35%以上の被験者がPP-NRS4を達成した。 • 100 mg QD群：第16週時に19.6%，第24週時に35.6% • 200 mg QD群：第16週時に28.8%，第24週時に43.5%	Figure 53 M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.3.7.1

Figure 53. Proportion of Long-term Therapy Subjects Who Were Non-responders for PP-NRS4 at Week 12 Achieving PP-NRS4 From Week 12 through Week 48 (FAS)



Included subjects who had received abrocitinib in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from the relevant qualifying parent study.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
Subjects with baseline ≥4 were included in the analysis set.
Included subjects who were a non-responder at Week 12 visit on abrocitinib in parent study.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr Date of ADAM Dataset Creation: 24MAY2020 Output File: ./ad_sco/LT/adnr_f301 Date of Generation: 03JUN2020 (07:48)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.3.7.2
Number of evaluable subjects (Week 12 numbers were based on non-responders to abrocitinib at Week 12 in the parent studies B7451012, B7451013 and B7451029):
100 mg: Week 12, 292; Week 16, 194; Week 24, 177; Week 36, 155; Week 48, 99
200 mg: Week 12, 208; Week 16, 139; Week 24, 131; Week 36, 117; Week 48, 70

3.4.4. その他の副次評価項目

すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）では，すべてのその他の副次評価項目において，改善を示した被験者の割合はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，ベースライン時からの平均変化量の絶対値はアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きかった。併用投与試験の結果は，単剤投与併合集団の結果と同様であった。

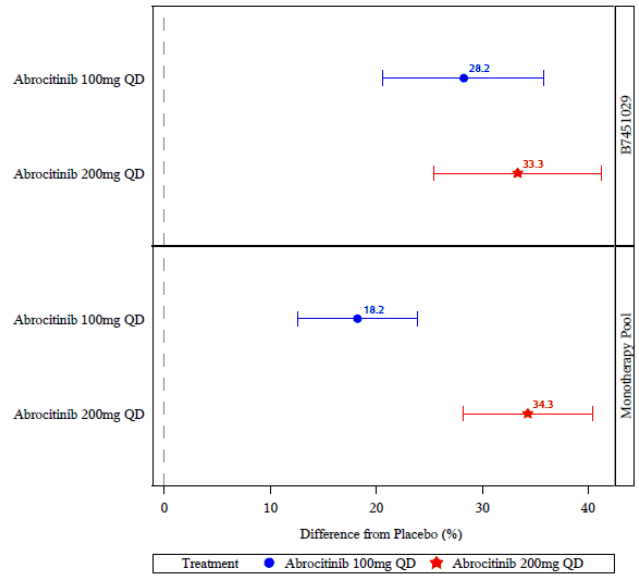
第 3 相単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の有効性のその他の副次評価項目の要約をそれぞれ Appendix 3 および Appendix 4 に示した。併用投与試験（B7451036 試験）の結果は総括報告書に示した。

3.4.4.1. %BSA

%BSA が 5%未満の被験者の割合

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，第12週時の%BSAが5%未満の被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高く，用量依存的な治療効果が認められた。 併用投与試験（B7451036試験）では，第12週時の%BSAが5%未満の被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群ともプラセボ群より高かった。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.1.2 Figure 54 Figure 55

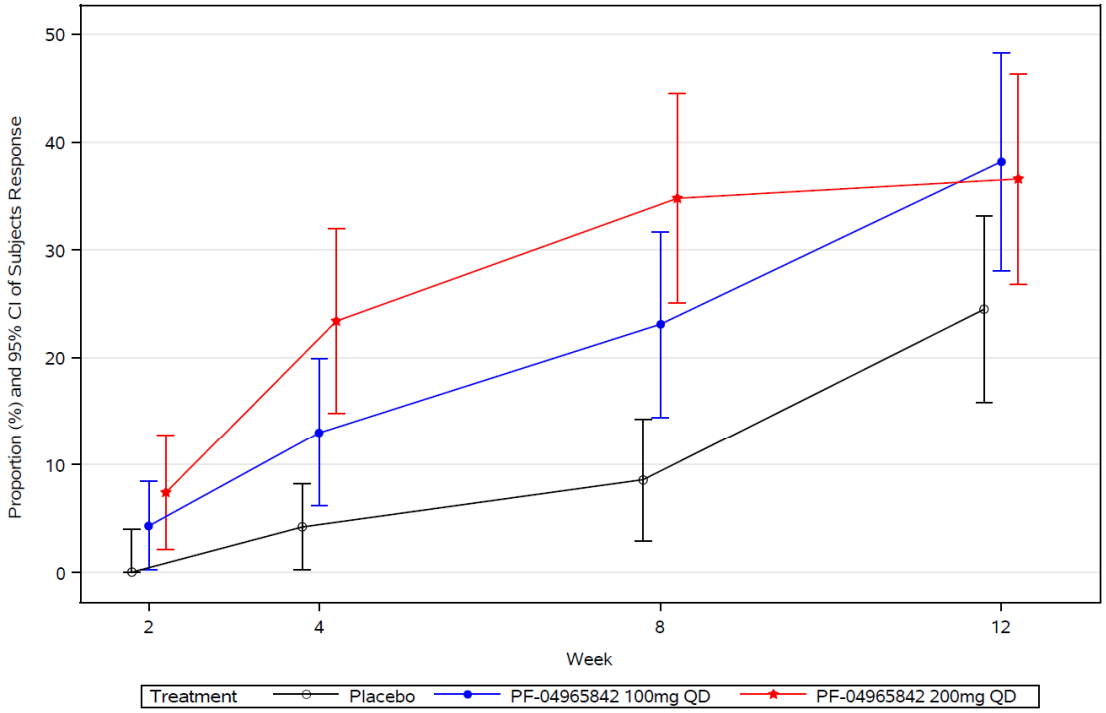
Figure 54. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving a Percent Body Surface Area (BSA) Affected by Atopic Dermatitis <5% at Week 12 (Placebo-Corrected) (FAS)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
The estimate and CI for difference were calculated based on the CMH-weighted average difference for each stratification factors (study, baseline disease severity and age category) using the normal approximation of binomial proportions.
Symbol (circle and star) represented the estimate of difference from placebo and bars represented 95% confidence interval of difference from placebo.
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adbs_f101 Date of Generation: 09MAR2020 (01:33)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.1.2

Figure 55. Plot of Proportion of Subjects Achieving Percentage Body Surface Area (%BSA) < 5% - CMH (FAS,NRI) B7451036



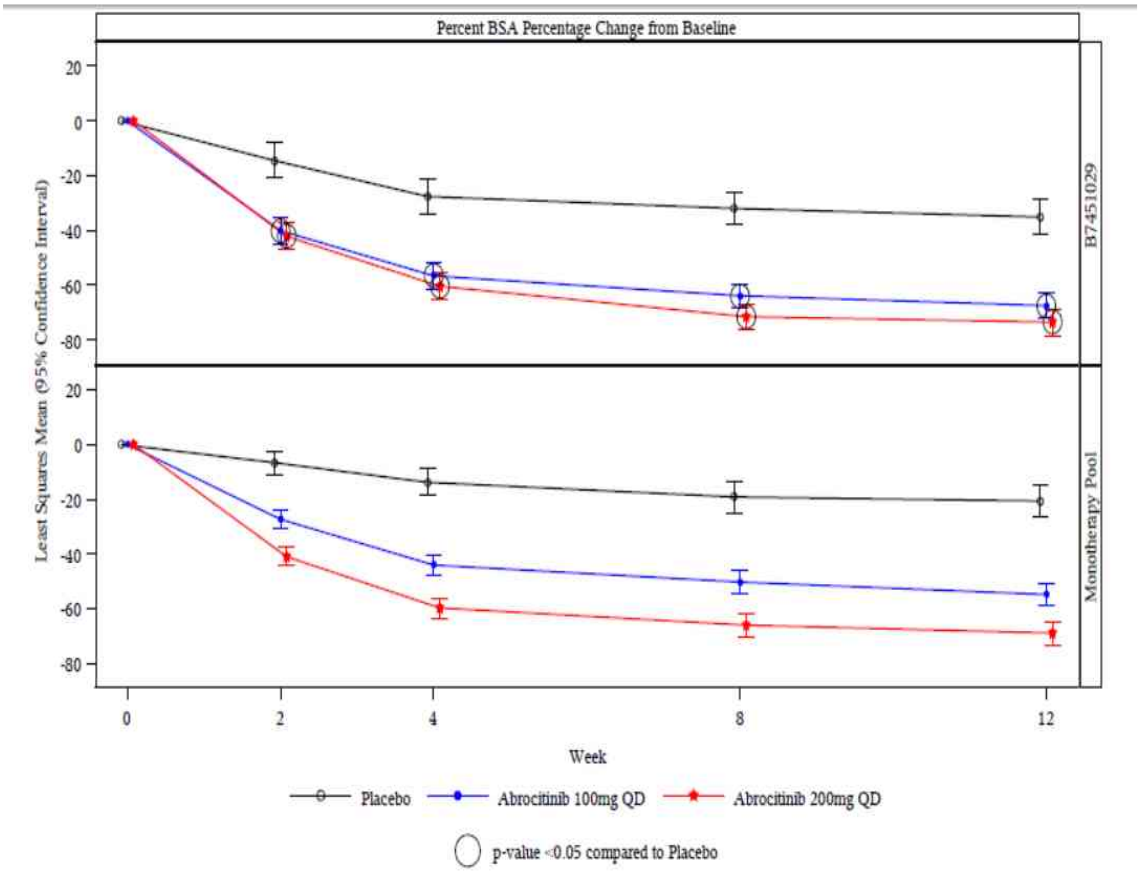
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
NRI = non-responder imputation.
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
Vertical line represented 95% confidence interval.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (23:29) Source Data: adea Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adbs_f201 Date of Generation: 01JUN2020 (03:27)

Reference: B7451036 試験総括報告書 Table 14.2.5.2.1

%BSA のベースライン時からの変化率

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験およびB745036試験）で，第2週から第12週時点までの%BSAのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きかった。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.2.2
すべての単剤投与試験で用量依存的な治療効果が認められたが，併用投与試験（B7451029試験およびB745036試験）ではアブロシチニブの両用量群で治療効果は類似していた。	Figure 56 Figure 57

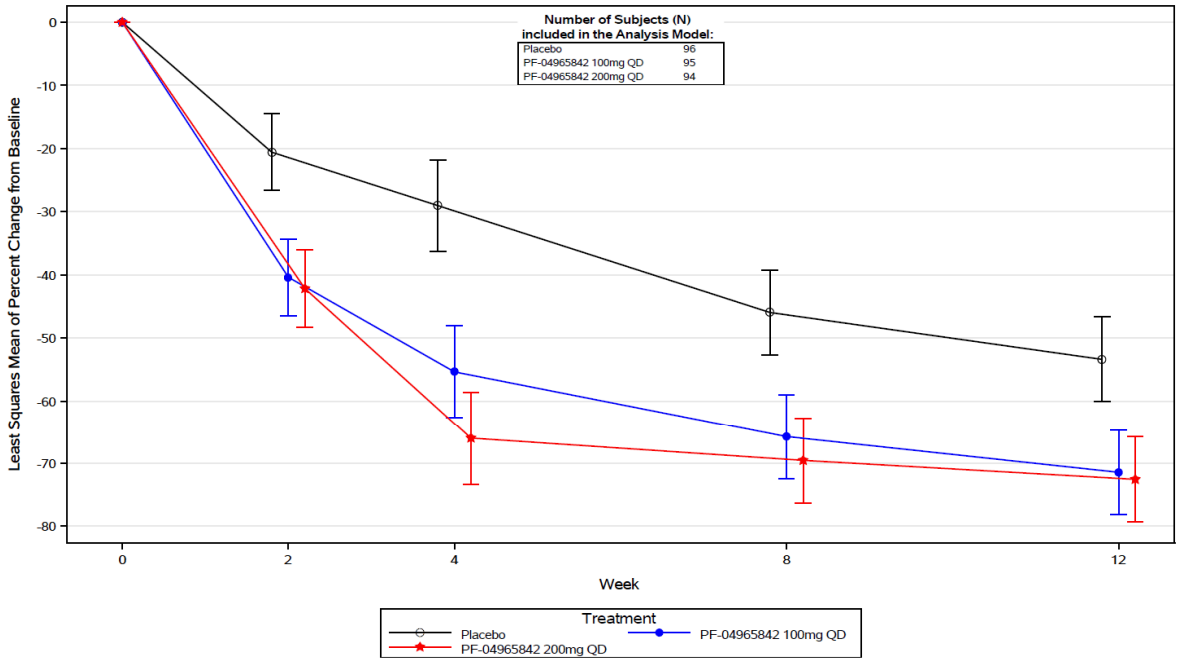
Figure 56. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Percent Body Surface Area (BSA) Affected by Atopic Dermatitis for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8 and 12 (FAS, MMRM)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 09MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adbs_f201 Date of Generation: 22MAR2020 (22:54)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.2.2

Figure 57. Plot of Least Squares Mean of Change from Baseline in Percentage Body Surface Area (%BSA) - MMRM (FAS, OD) B7451036



Subject handprints were used to determine the extent (%) of skin afflicted with atopic dermatitis. Body regions assessed did not include the scalp, palms and soles.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
OD = observed data
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline disease severity, baseline value and an unstructured covariance matrix.
Vertical line represented 95% confidence interval.
Source Data: adea Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adbs_f102
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (23:29) Date of Generation: 19MAY2020 (03:09)

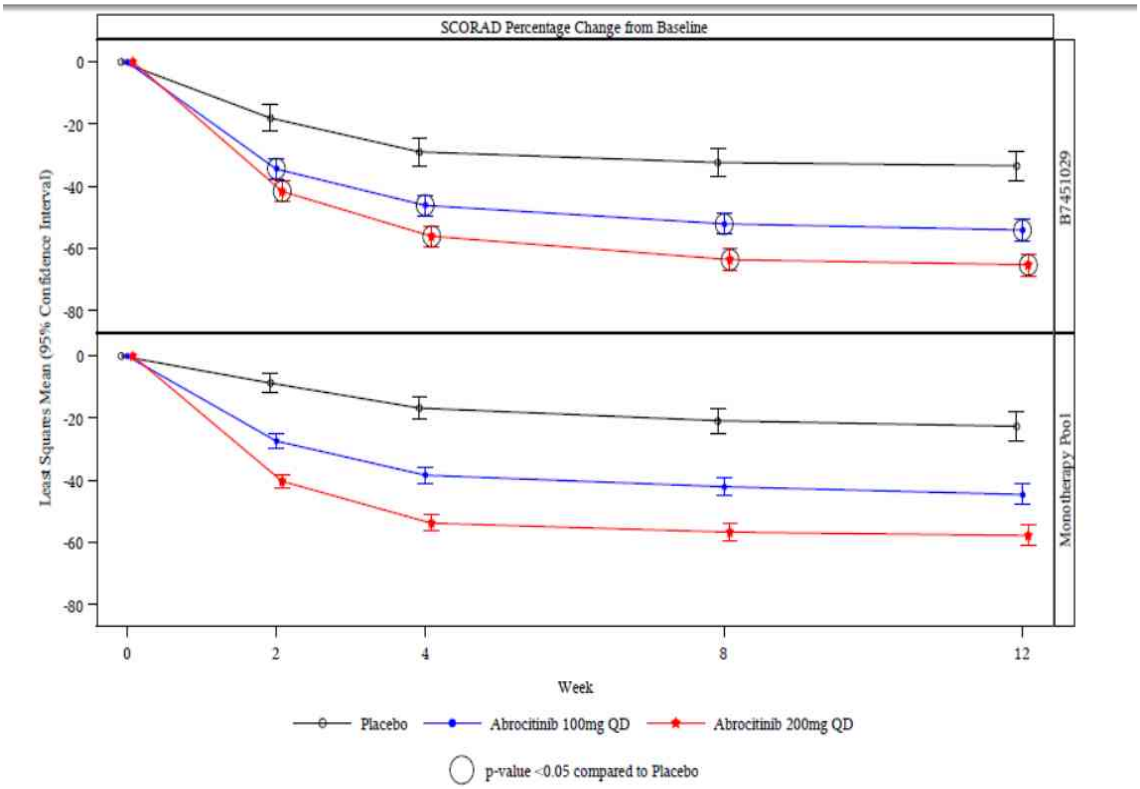
Reference: B7451036 試験総括報告書 Table 14.2.5.1.2.1

3.4.4.2. SCORAD

SCORAD 総スコア

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験およびB745036試験）で，第2週時から第12週時にわたり，SCORAD総スコアのベースライン時からの変化率のLSMの絶対値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きかった。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.3.2 Figure 58 Figure 59

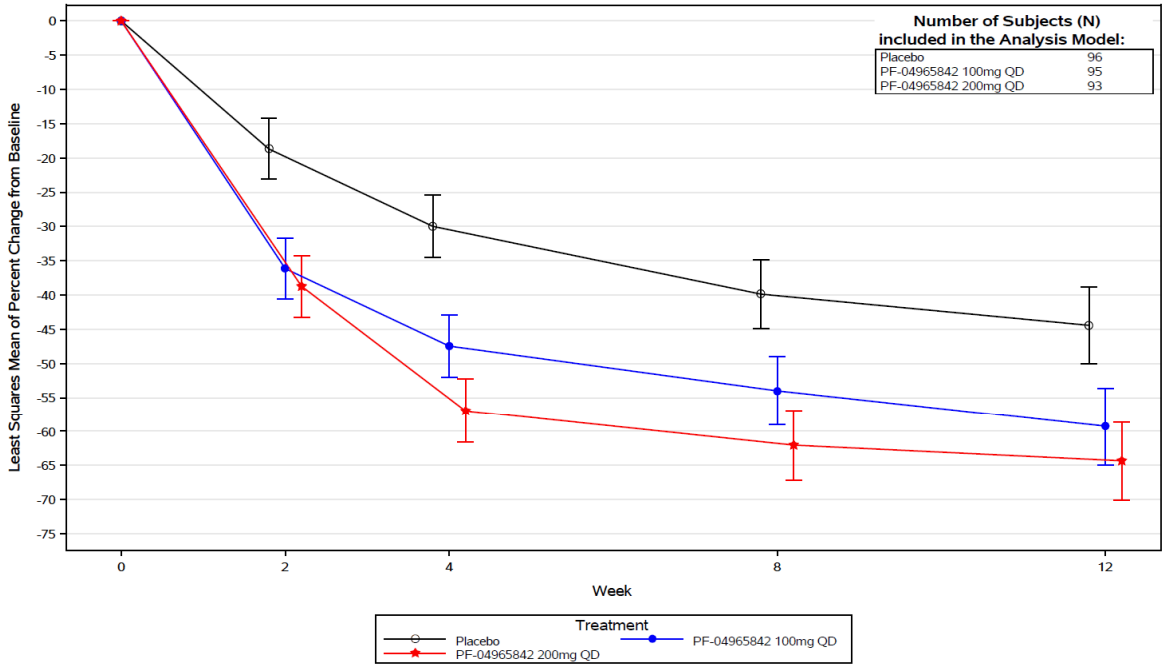
Figure 58. Least Squares Mean Percentage Change From Baseline in Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adda Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adda_f101 Date of Generation: 23MAR2020 (02:13)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.3.2

Figure 59. Plot of Least Squares Mean of Percent Change from Baseline in Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Total Score - MMRM (FAS, OD) B7451036



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
OD = observed data
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, visit, treatment by visit interaction, baseline disease severity, baseline value and an unstructured covariance matrix.
Vertical line represented 95% confidence interval.
Source Data: adda Output File: ./nda1_cdisc/B7451036/adda_f103
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 12MAY2020 (23:29) Date of Generation: 19MAY2020 (03:12)

Reference: B7451036 試験総括報告書 Table 14.2.6.1.2.1

SCORAD 不眠サブスケールスコア

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）に組み入れられた被験者のSCORAD不眠サブスケールスコアのベースライン時のスコアの平均値は約6であった。 すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，SCORAD不眠サブスケールスコアは，第2週時から第12週時までアブロシチニブ両用量群でプラセボ群に比べて低かった（改善した）。第12週時のLSMの絶対値はアブロシチニブ100 mg QD，200 mg QD，プラセボ群でそれぞれ2.5～2.6，1.5～1.8，3.8～4.0であった。全試験で用量依存的な治療効果が認められた。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.3.4 Figure BT.14.2.8.3.4 Table BT.14.2.8.3.3
青少年対象の併用投与試験（B7451036試験）でも，SCORAD不眠サブスケールスコアは，第2週時から第12週時までアブロシチニブ両用量群でプラセボ群に比べて減少（改善）した。	B7451036試験 総括報告書 Table 14.2.6.2.1

3.4.5. PRO の評価項目

アブロシチニブの投与により，QOL および心理社会的健康に改善が認められた。

- すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）で，いずれの PRO 評価項目でも，第 12 週時に改善達成した被験者の割合および第 12 週時のベースライン時からの平均変化量は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。青少年を対象とした併用投与試験（B7451036）試験では，抑うつおよび不安を評価する HADS 以外の PRO 評価項目で，第 12 週時にアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも改善が認められた。
- 第 3 相単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験）の PRO の結果の要約をそれぞれ Appendix 3 および Appendix 4 に示した。併用投与試験（B7451036 試験）の PRO の結果は総括報告書に詳述した。
- アブロシチニブの長期投与が PRO 評価項目に及ぼす影響については，5.2.5 項に記載した。

3.4.5.1. DLQI/CDLQI

いずれの試験でも，DLQI（成人被験者用）および CDLQI（青少年被験者用）で評価した皮膚科学関連 QOL は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高い改善を示した。

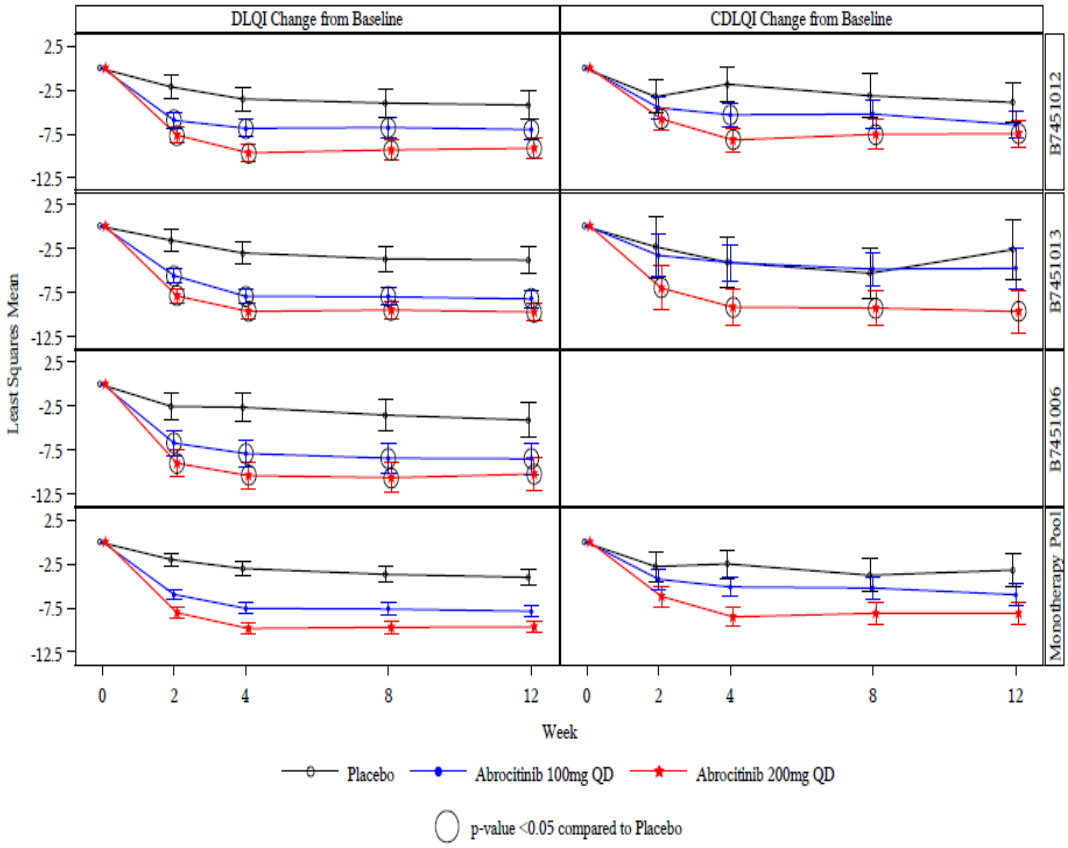
すべての単剤投与試験および併用投与試験で，DLQI/CDLQI 改善達成はアブロシチニブ両用量群で早期に認められ，第 2 週時までにプラセボ群との差が認められた。

すべての単剤投与試験および併用投与試験で，DLQI/CDLQI 改善達成した被験者の割合に関して，アブロシチニブ両用量の大きな治療効果が一貫して認められた。

LQI/CDLQI のベースラインからの変化量

結果	データ
ベースライン時のDLQIスコアの中央値は，単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で約14であった。ベースライン時のCDLQIスコアの中央値は単剤投与試験で約13，併用投与試験（B7451036試験）では約14であった。	M5.3.5.3 SCE Table BT.14.1.2.2 Table MT.14.1.2.2 Table 18
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，第2週時から第12週時にわたり，DLQIのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きかった（QOLの改善が認められた）。単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029試験）では，DLQIのベースライン時からの変化量は，アブロシチニブ200 mg QD群でアブロシチニブ100 mg QD群よりも大きかった。	Figure 60 Figure 61
CDLQIに関しては，個々の単剤投与試験では対象被験者が比較的少ないため，治療効果を高い精度で推定することが難しかった。しかし，すべての青少年被験者を考慮して単剤投与データの併合解析を補足的に実施したところ，CDLQIでもDLQIと同様の結果が示された。各評価時点のCDLQIのベースライン時からの変化量の絶対値はアブロシチニブ群でプラセボ群よりも大きかった。 青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）では，第2，4，8，12週時のCDLQIスコアのベースラインから変化量のLSMは，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群に比較して改善（減少）した。	Figure 60 B7451036試験 総括報告書 Table 14.2.7.1.1.1

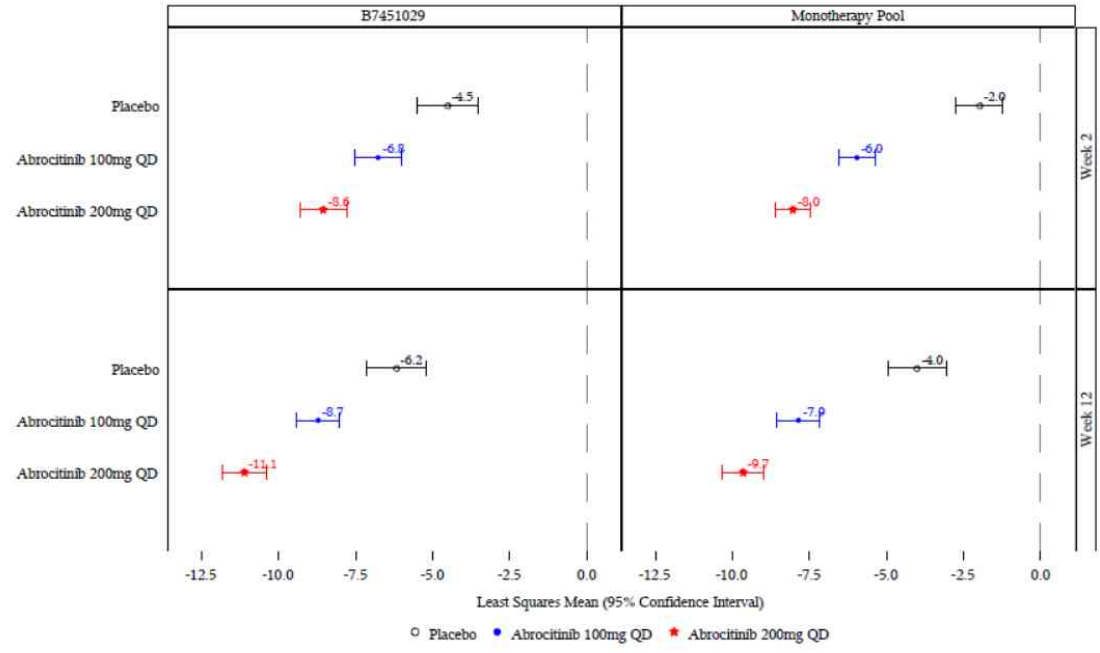
Figure 60. Least Squares Mean Change From Baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI (CDLQI) for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. B7451006 was not included in CDLQI analysis as only adults were enrolled in the study.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adli adcc Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adli_f201 Date of Generation: 03NOV2019 (22:22)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.6.3

Figure 61. Least Squares Mean Change From Baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI) for Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects at Week 2 and 12 (FAS, MMRM)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451013 and B7451029, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adli Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: /ad_sce/BT/adli_f211 Date of Generation: 19MAR2020 (22:20)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.6.2

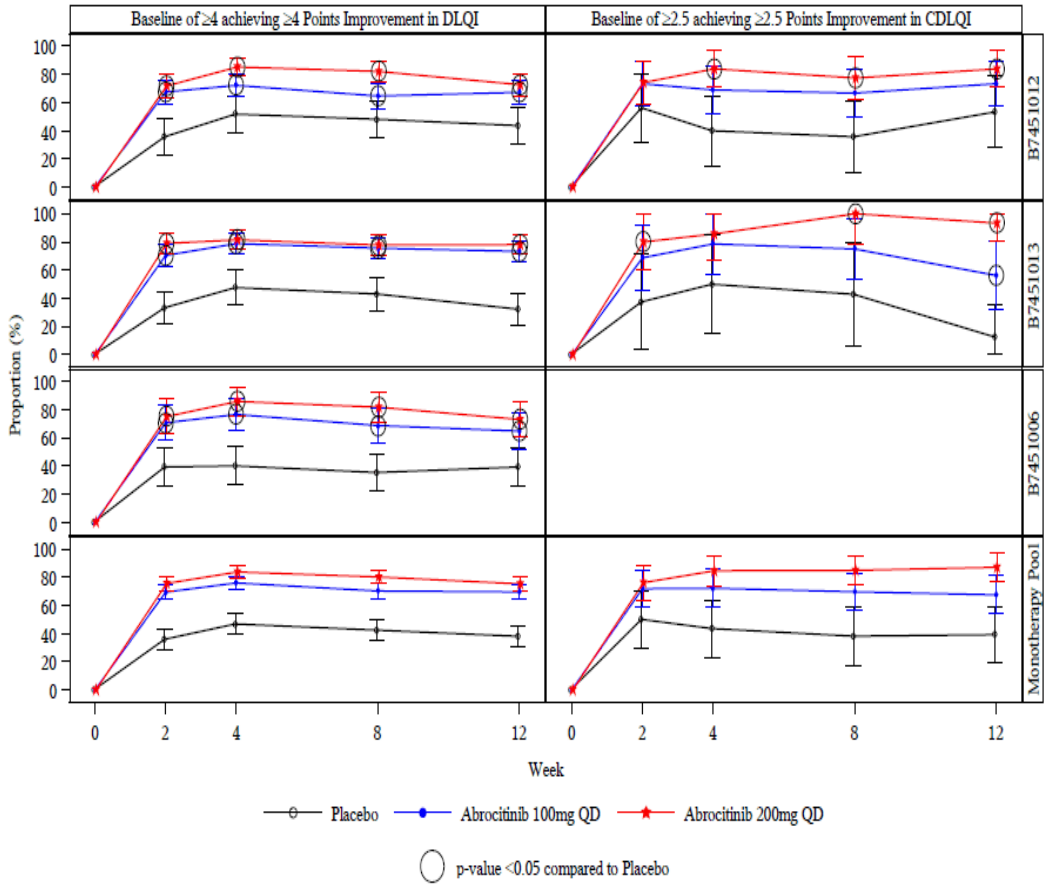
DLQI/CDLQI 改善達成

DLQI（成人被験者用）改善達成は，ベースライン時のスコアから 4 ポイント以上の低下の達成と定義した。CDLQI（青少年被験者用）改善達成は，ベースライン時のスコアから 2.5 ポイント以上の低下の達成と定義した。

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，第2週時および第12週時にDLQI改善達成の基準（ベースライン時からDLQIの4ポイント以上の改善）を満たした被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。	Figure 62 M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.7.2
すべての単剤投与試験で，DLQI/CDLQI改善達成した被験者の割合に関して，アブロシチニブ両用量群で同様の治療効果が認められた。	

結果	データ
成人対象の併用投与試験（B7451029試験）では，DLQI改善達成の基準を満たした被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群でアブロシチニブ100 mg QD群よりも高かった。	B7451036試験 総括報告書 Table 14.2.7.1.2
青少年対象の併用投与試験（B7451036試験）では，CDLQI改善達成の基準を満たした被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群とも第2週時までにプラセボ群を上回った。	

Figure 62. Proportion of Monotherapy Subjects with DLQI Score at Baseline of ≥4 Achieving an Improvement of ≥4 Points or CDLQI Score at Baseline of ≥2.5 Points Achieving an Improvement of ≥2.5 Points at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013. B7451006 was not included in CDLQI analysis as only adults were enrolled in the study.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adli adcc Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adli_f102 Date of Generation: 03NOV2019 (22:21)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.7.3

DLQI が 0 または 1 の被験者の割合

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，第2週時および第12週時にDLQIが0または1（ADはQOLに対して「影響なし」）と報告した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量与群でプラセボ群よりも高かった。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.7.6 Figure BT.14.2.8.7.4
個々の単剤投与試験では，青少年被験者数が比較的少ないために，治療効果を高い精度で推定することが難しかった。しかし，すべての青少年被験者に対する単剤投与データの併合解析を補足的に実施したところ，CDLQIでもDLQIと同様の結果が示された。各評価時点でCDLQIが2未満となった被験者の割合は，アブロシチニブ群でプラセボ群よりも高かった。	
単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029試験）の両方で，DLQIが0または1となった被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群でアブロシチニブ100 mg QD群よりも高かった。	

3.4.5.2. HADS

単剤投与併合集団では，各評価時点の抑うつおよび不安に関連する症状は，アブロシチニブ群でプラセボ群よりも改善した。

HADS は抑うつと不安のサブスケールから構成される。サブスケールごとに解析結果を示した。

HADS 不安または抑うつサブスケールスコアが 8 未満に改善した被験者の割合

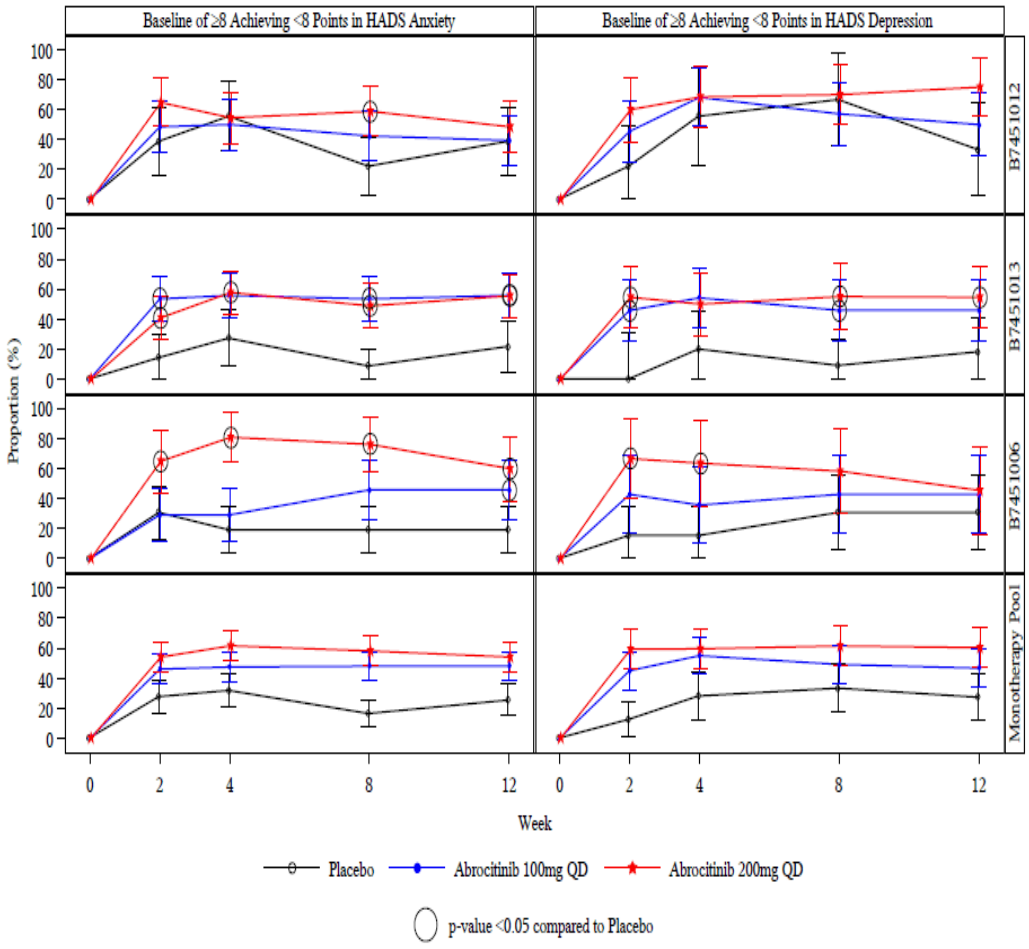
結果	データ
すべての単剤投与試験および成人対象併用投与試験（B7451029試験）で，ベースライン時の不安または抑うつが臨床的に意味のあるレベル（スコアが8以上）の被験者では，第12週時の不安および抑うつが正常レベル（スコアが8未満[34]）に達した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。	Figure 63 M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.9.3
単剤投与併合集団および成人対象併用投与試験（B7451029試験）の両方で，HADS改善達成した被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群でアブロシチニブ100 mg QD群よりも高かった。	

- 個々の試験ではベースライン時の HADS 不安または抑うつサブスケールスコアが 8 以上の成人被験者数が比較的少なく，プラセボ群との比較には限界があるものの，HADS 不安および抑うつサブスケールスコアに対する治療効果が認められた。

- B7451012 試験：
    - ベースライン時の不安サブスケールスコアが 8 以上：85 例
    - ベースライン時の抑うつサブスケールスコアが 8 以上：51 例
- B7451013 試験：
    - ベースライン時の不安サブスケールスコアが 8 以上：111 例
    - ベースライン時の抑うつサブスケールスコアが 8 以上：57 例
- B7451006 試験：
    - ベースライン時の不安サブスケールスコアが 8 以上：71 例
    - ベースライン時の抑うつサブスケールスコアが 8 以上：39 例
- B7451029 試験：
    - ベースライン時の不安サブスケールスコアが 8 以上：164 例
    - ベースライン時の抑うつサブスケールスコアが 8 以上：109 例

Source: M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.8.9.1, Table MT.14.2.8.9.2, Table BT.14.2.8.9.1, Table BT.14.2.8.9.2

Figure 63. Proportion of Adult Monotherapy Subjects With HADS Anxiety or Depression Sub-Scale at Baseline of ≥8 Achieving <8 Points at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS)



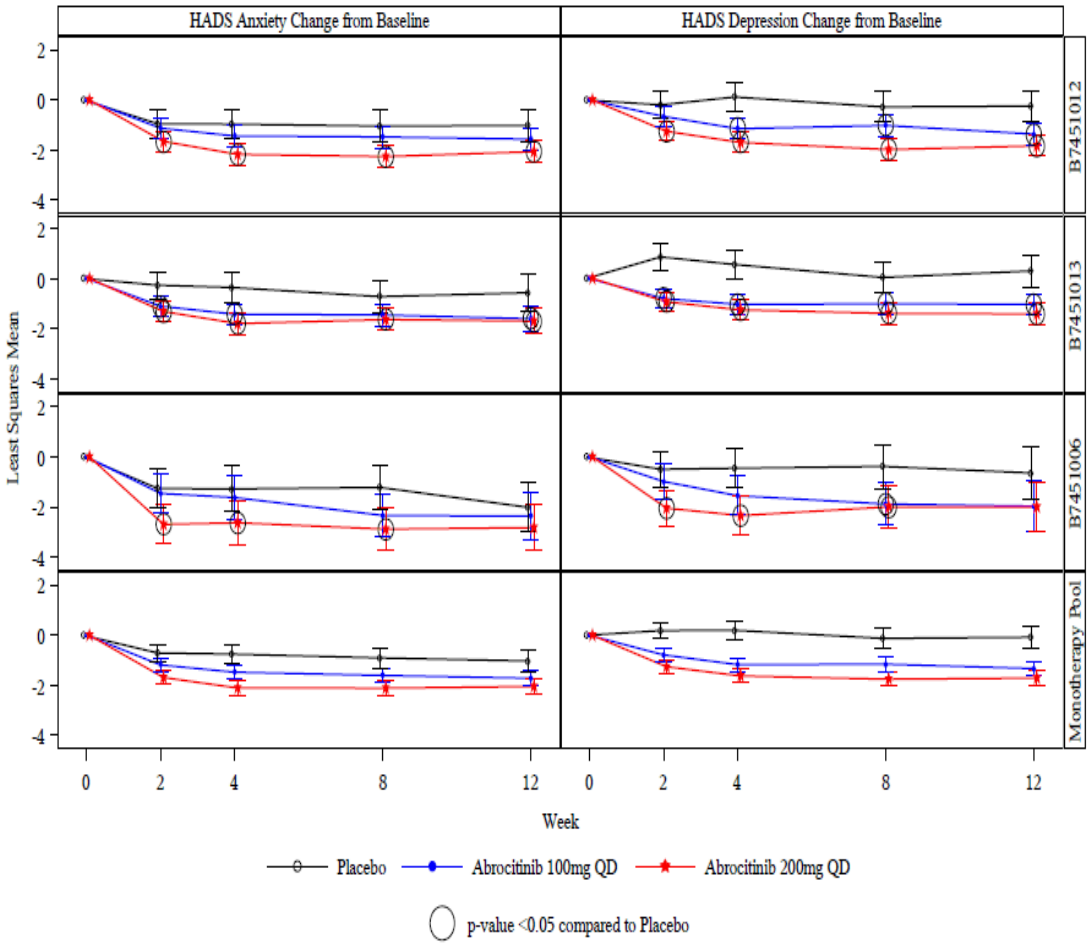
Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adhl Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adhl_f101 Date of Generation: 03NOV2019 (23:01)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.8.9.3

HADS 不安および抑うつサブスケールスコアのベースライン時からの変化量

結果	データ
すべての単剤投与試験および成人対象併用投与試験（B7451029試験）で，第12週時のHADS不安サブスケールスコアおよび抑うつサブスケールスコアのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きかった。 すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）で，HADS不安サブスケールスコアおよび抑うつサブスケールスコアのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は，アブロシチニブ200 mg QD群でアブロシチニブ100 mg QD群よりも大きかった。 青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）では，第2，4，8，12週時のHADS不安サブスケールスコアおよび抑うつサブスケールスコアのベースライン時からの変化量のLSMは，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群と比べて改善（減少）は認められなかった。	Figure 64 M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.8.8.3 B7451036試験総括報告書 Figure 14.2.7.2.1.2 Figure 14.2.7.2.2.2

Figure 64. Least Squares Mean Change from Baseline in Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Sub-scale Score for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adhl Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adhl_f201 Date of Generation: 03NOV2019 (23:02)

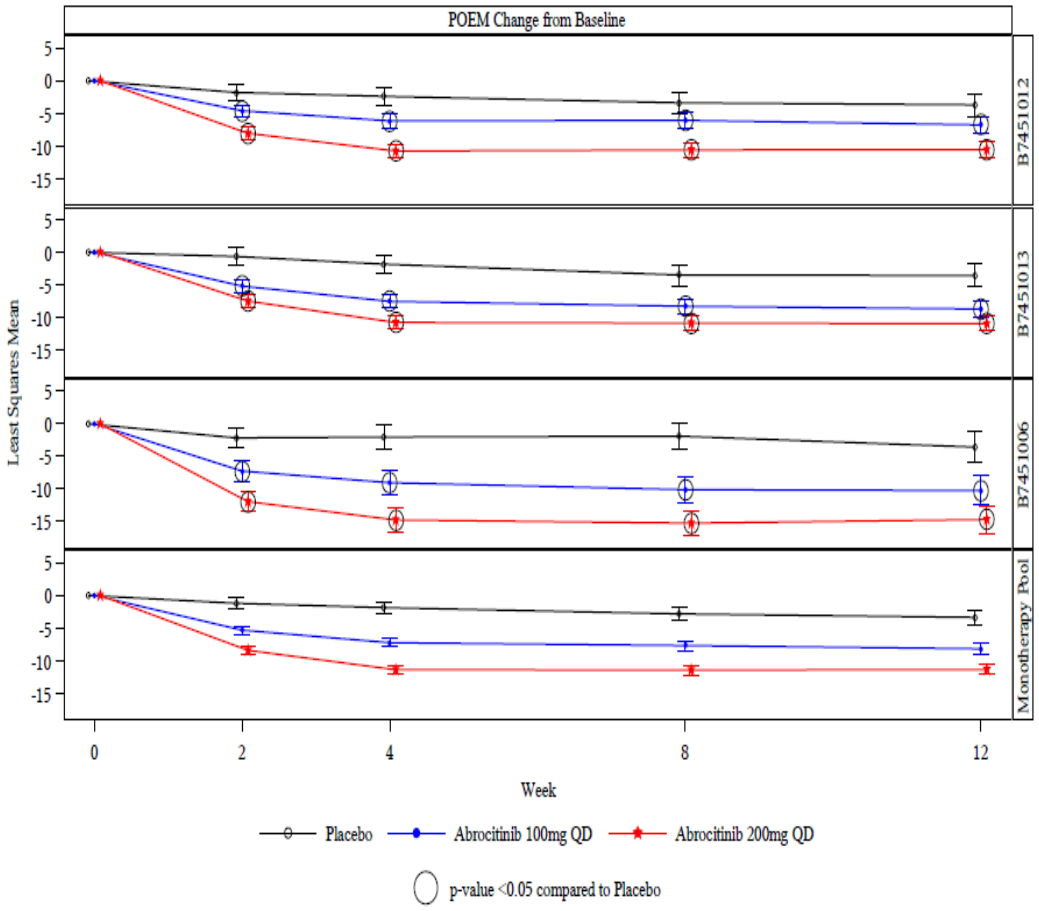
Source: M5.3.5.3 Figure MT.14.2.8.8.3

3.4.5.3. POEM

すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）で，患者自身による AD 症状の評価指標である POEM のスコアの改善がアブロシチニブ両用量群で認められた。

結果	データ
すべての単剤投与試験で，各評価時点のPOEMスコアのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きかった（改善した）。	Figure 65
単剤投与併合集団と同様に，併用投与試験（B7451029試験）でも，第12週時のPOEMスコアのベースライン時からの変化量のLSMの絶対値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも大きかった。 青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）でも，第2，4，8，12週時のPOEMスコアのベースライン時からの変化量のLSMは，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも改善した（ベースライン時より低下した）。	M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.9.1.2 B7451036試験総括報告書 Table 14.2.7.3.1.1

Figure 65. Least Squares Mean Change From Baseline in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) for Monotherapy Subjects at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS, MMRM)



Pooled analysis included B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012 and B7451013, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
Mixed Model Repeated Measure (MMRM) contained fixed factors of treatment, week, treatment by week interaction, study, baseline disease severity, age category and baseline value and unstructured covariance matrix or compound symmetry covariance matrix.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adpm Date of ADAM Dataset Creation: 30OCT2019 Output File: ./ad_sce/MT/adpm_f201 Date of Generation: 03NOV2019 (23:03)

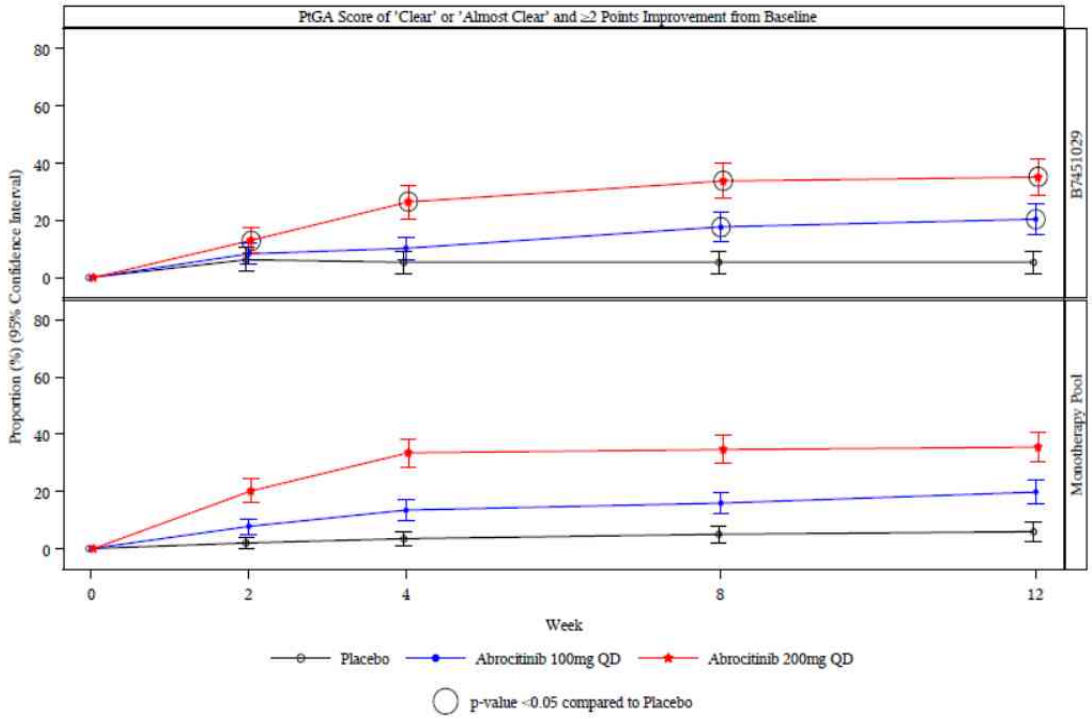
Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.9.1.2

3.4.5.4. PtGA

すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）の各評価時点で，PtGA スコアの改善がアブロシチニブ両用量群で認められた。

結果	データ
すべての単剤投与試験および併用投与試験（B7451029試験）では，第2週時から第12週時の各評価時点で，PtGA改善（PtGAスコアが「消失」（スコア0）または「ほぼ消失」（スコア1）と判定され，かつベースライン時から2ポイント以上の改善）を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。	M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.9.3.2 Figure 66
青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）では，ベースライン時のPtGAスコアが2ポイント以上の被験者のうち，PtGA改善を達成した被験者の割合は，第4週時から第12週時までアブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも高かった。	B7451036試験総括報告書 Table 14.2.7.5.3

Figure 66. Proportion of Combination Therapy and Monotherapy Pool Subjects Achieving Patient Global Assessment (PtGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 Points Improvement From Baseline at Week 2, 4, 8, and 12 (FAS)



Monotherapy pool included studies: B7451006, B7451012 and B7451013.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
For B7451012, B7451013 and B7451029, baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
For B7451006, baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
If a subject withdrew from the study, then this subject was counted as non-responder after withdrawal.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adga Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad_sce/BT/adga_f101 Date of Generation: 19MAR2020 (21:39)

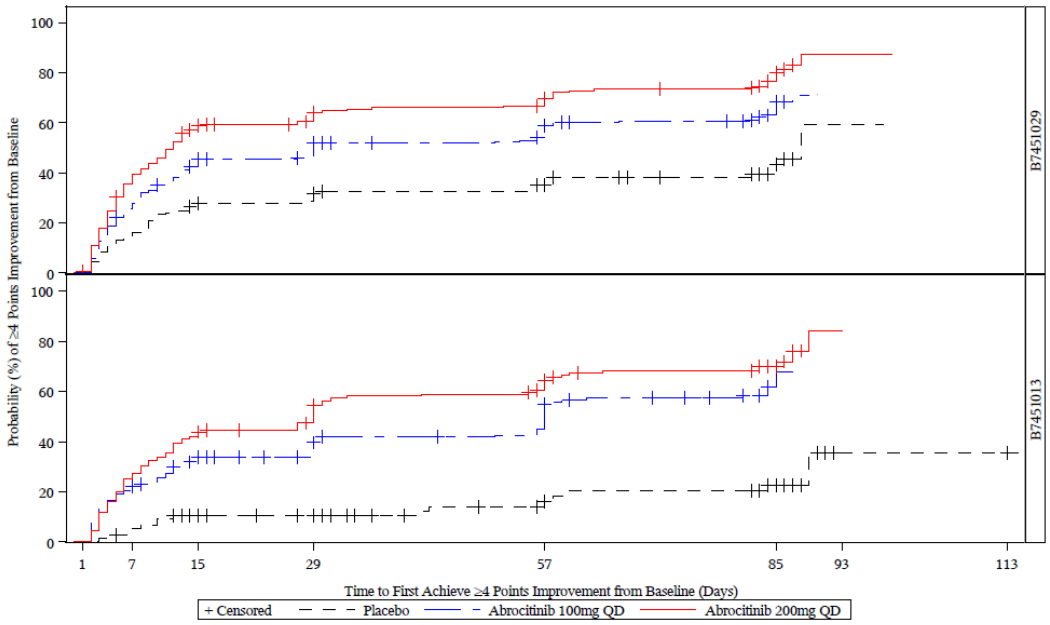
Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.9.3

3.4.5.5. 夜間のかゆみの評価尺度

単剤投与試験の B7451013 試験および併用投与試験 2 試験（B7451029 試験および B7451036 試験）で，夜間のかゆみの評価尺度を用いて評価した。

結果	データ
単剤投与試験（B7451013試験）および成人対象併用投与試験（B7451029試験）とも，夜間のかゆみ改善を達成した被験者の割合（夜間のかゆみ尺度でベースラインから4ポイント以上の改善を達成）は，第2週時からアブロシチニブ両用量群でプラセボに比べて高くなり，第12週まで持続した。 青少年対象の併用投与試験（B7451036試験）では，夜間のかゆみ尺度のベースラインスコアが4ポイント以上の被験者のうち，第2，4，8，12週時に夜間のかゆみ改善を達成した被験者の割合（ベースラインから4ポイント以上の改善を達成）は，アブロシチニブ200 mg QD群でプラセボに比べて高かった。	Figure 67 B7451036試験総括報告書 Table 14.2.10.1
単剤投与試験（B7451013試験）および併用投与試験（B7451029試験）とも，改善達成までの期間の中央値は，アブロシチニブ両用量群でプラセボ群よりも早かった。 • B7451013試験：プラセボ群で116日，アブロシチニブ100 mg QD群で57日，アブロシチニブ200 mg QD群で29日 • B7451029試験：プラセボ群で88日，アブロシチニブ100 mg QD群で29日，アブロシチニブ200 mg QD群で12日 青少年を対象とした併用投与試験（B7451036試験）では，改善達成までの期間の中央値は，アブロシチニブ200 mg QD群でプラセボ群よりも早かった。 • プラセボ群で87日，アブロシチニブ100 mg QD群で85日，アブロシチニブ 200 mg QD群で57日	M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.9.5.1 B7451036試験総括報告書 Table 14.2.10.2.1 Figure 14.2.10.2.2

Figure 67. Kaplan-Meier Plot for Time to First Achieve ≥4 Points Improvement From Baseline in Night-Time Numeric Rating Scale for Severity of Pruritus for B7451029 and B7451013 Subjects (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects received at least one dose of study medication.
For B7451029[Combination Therapy], baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1). For B7451013[Monotherapy], baseline was defined as the measurement collected on or prior to Day 1.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adtte Date of ADAM Dataset Creation: 06MAR2020 Output File: ./ad sce/BT/adtte f901 Date of Generation: 06MAR2020 (05:48)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.9.5.2

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 薬物動態と薬力学の関係

後期第 2 相試験（B7451006 試験），第 3 相試験（B7451012 試験および B7451013 試験），および B7451014 試験の非盲検導入期間のデータに基づき，アブロシチニブの有効性に関する母集団 PK/PD 解析を実施した。有効性の評価には，主要評価項目である IGA 改善および EASI-75 を達成した被験者の割合を用いた。

詳細については M2.7.2.3.6 に記載した。

4.2. 用量依存的な有効性のエビデンス

有効性の結果のレスポンダー解析および曝露－反応解析によって，用量依存的な治療効果の増加が裏付けられていることを確認した。

4.2.1. 用量依存的な有効性を裏付けるレスポンダー解析

単剤投与併合集団（Figure 68）および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）（Figure 69，Figure 70）のアブロシチニブ両用量群（100 mg QD および 200 mg QD）で，臨床的に意味のある治療効果（改善達成を示した被験者の割合の実薬群とプラセボ群の差）が認められた。第 12 週時の複数の有効性の評価項目で用量依存的な治療効果が認められた。

- 第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合の実薬群とプラセボ群との差は，単剤投与併合集団では 100 mg QD は 19.0%, 200 mg QD は 33.3%（Table 28）で，その用量群間での差は 14.4%（相対的改善率：75%），B7451029 試験（成人対象の併用投与試験）では 100 mg QD は 22.9%, 200 mg QD は 34.7%（Table 29）で，その用量群間での差は 12.1%（相対的改善率：52%），B7451036 試験（青少年対象の併用投与試験）では 100 mg QD は 16.7%, 200 mg QD は 20.6%（Table 30）で，その用量群間での差は 3.9%（相対的改善率：23%）であった。

- 第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合の実薬群とプラセボ群との差は，単剤投与併合集団では 100 mg QD は 29.8%, 200 mg QD は 50.3%）（Table 31）で，その用量群間での差は 20.1%（相対的改善率：69%），B7451029 試験では 100 mg QD:は 31.6%, 200 mg QD は 43.0%（Table 32）で，その用量群間での差は 11.5%（相対的改善率：36%），B7451036 試験では 100 mg QD は 26.5%, 200 mg QD は 29.4%（Table 33）で，その用量群間での差は 3.1%（相対的改善率：11%）であった。

- 第 12 週時に PP-NRS4 を達成した被験者の割合の実薬群とプラセボ群との差は，単剤投与併合集団では 100 mg QD は 27.6%, 200 mg QD は 42.0%（Table 35）で，その用量群間での差は 14.4%（相対的改善率：52%），B7451029 試験では 100 mg QD は 18.4%, 200 mg QD は 34.4%）（Table 36）で，その用量群間での差は 16.1%（相対的改善率：87%），B7451036 試験では 100 mg QD は 22.8%, 200 mg QD は 25.6%（Table 37）で，その用量群間での差は 2.6%（相対的改善率：12%）であった。

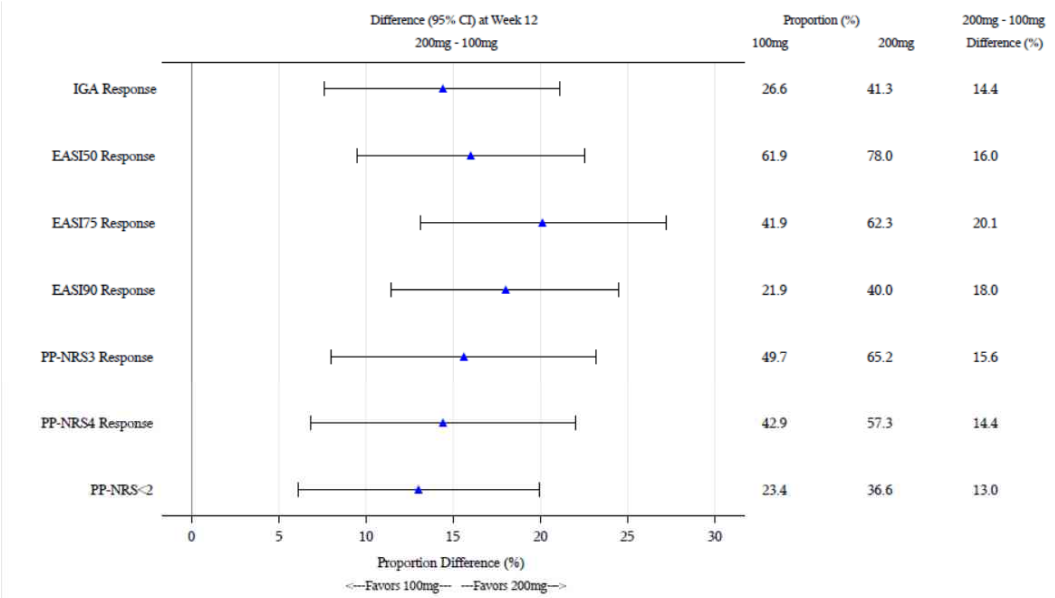
単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）で部分集団解析（年齢，性別，人種，民族性，体重／肥満指数，IGA および EASI による AD の重症度，%BSA，合併症，地理的地域ならびに AD の治療歴）を実施した結果，部分集団を通してアブロシチニブの両用量は一貫した治療効果を示した。さらに，単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験）のいずれも，ほとんどの部分集団（被験者数が少なかった部分集団を除く）で，IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 の達成に対するアブロシチニブ 200 mg QD の治療効果は 100 mg QD よりも高く，用量依存性が一貫して認められた（3.3 項）。 なお，B7451036 試験では PP-NRS4 を達成した被験者の割合では部分集団解析を実施していない。

単剤投与併合集団および併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）での治療効果ついて，評価項目別に 3.2.1.1 項，3.2.1.2 項および 3.2.2.1 項で考察した。

さらに，アブロシチニブ 200 mg QD のかゆみの軽減効果は 100 mg QD よりも早く発現し，長期的な有効性の用量依存性も示された。

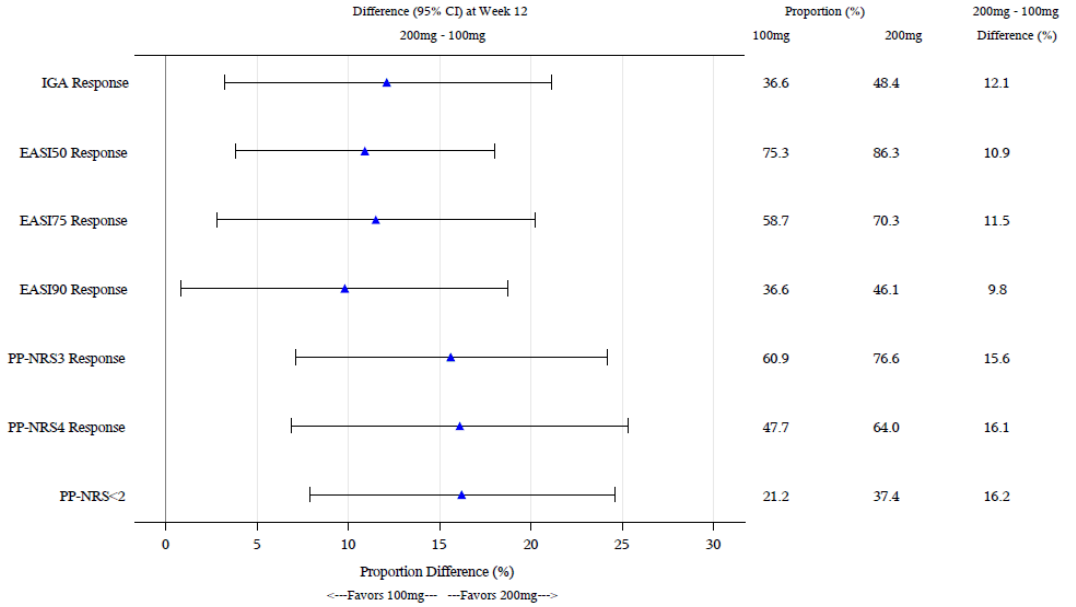
日本人集団では被験者数は限られていたものの，B7451013 試験，B7451029 試験および B7451036 試験の主要評価項目および重要な副次評価項目の結果から，アブロシチニブの両用量群はプラセボ群と比較して概して良好な有効性を示した（3.3.7 項）。

Figure 68. Difference (Abrocitinib 200 mg QD versus 100 mg QD) for Selected Efficacy Endpoints for Monotherapy Subjects at Week 12 (FAS)



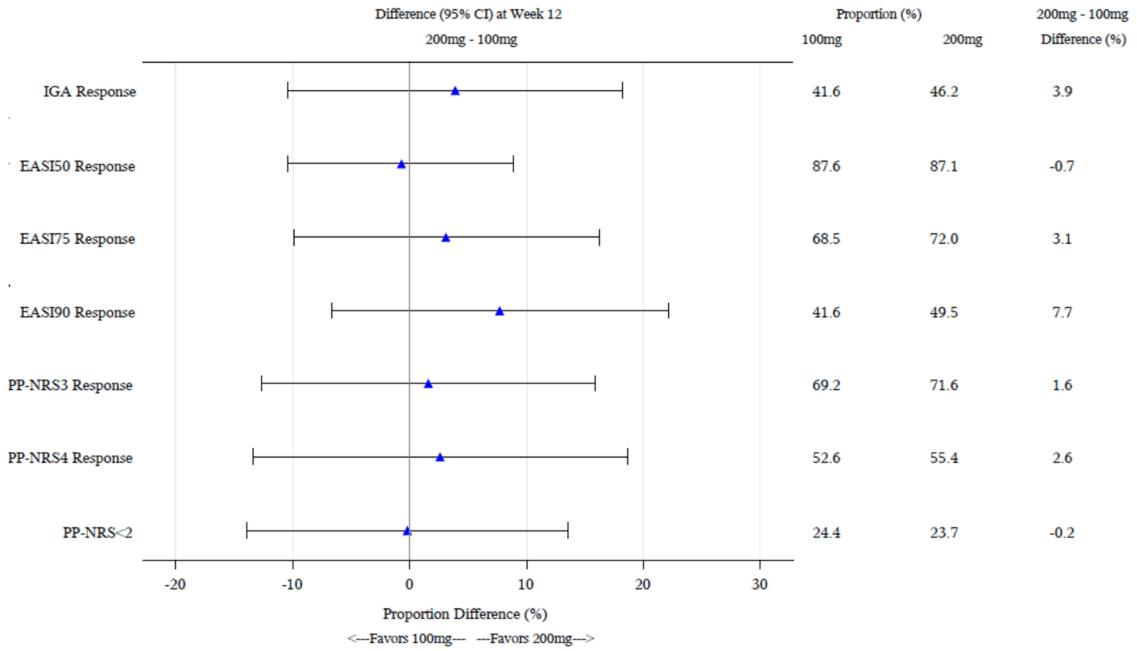
Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.3.3.2

Figure 69. Difference (Abrocitinib 200 mg QD versus 100 mg QD) for Selected Efficacy Endpoints for Combination Therapy (Study B7451029) Subjects at Week 12 (FAS)



Source: M5.3.5.3 SCE Figure BT.14.2.3.3.2

Figure 70. Difference (Abrocitinib 200 mg QD versus 100 mg QD) for Selected Efficacy Endpoints for Combination Therapy (Study B7451036) Subjects at Week 12 (FAS)



Source: B7451036 試験 Figure BT.14.2.3.3.2

4.2.2. 有効性の曝露－反応解析

単剤投与試験（B7451006 試験，B7451012 試験，B7451013 試験および B7451014 試験）におけるアブロシチニブの曝露量（C_{avg}）と有効性の関係を評価するため，経時的曝露－反応モデルを構築した。有効性の評価としては，第 12 週時に IGA 改善を達成した被験者の割合および第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合をモデルより予測した。これらの解析の詳細については，M2.7.2.3.6.1 に記載した。

アブロシチニブの C_{avg} と IGA 改善および各種 EASI スコアの改善を達成した被験者の割合の間に，曝露－反応関係が認められた。

- 12 週間投与後の EASI スコアのベースライン時からの変化率は，典型的な被験者（白人，男性，30 歳，体重 80 kg，ベースライン EASI スコア 26 の中等症の AD 被験者）でアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群でそれぞれ 62.2%および 73.3%と予測され，アブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の第 12 週時に EASI-75 改善を達成した被験者の割

合はそれぞれ 38.6%および 55.9%，同様に EASI-90 改善を達成した被験者の割合はそれぞれ 15.4%および 29.4%と推定された。

- 典型的な被験者（白人，男性，30 歳，体重 80 kg，ベースライン IGA スコア 3 の中等症の AD 被験者）でアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD 群の 12 週間投与後に IGA 改善を達成した割合は，それぞれ 31.4%および 46.8%と推定された。

- IGA 改善達成の最大の治療効果の 50%が得られるまでの期間は，アブロシチニブ両用量群で 12.6 日と推定された。EASI-75 達成の最大の治療効果の 50%が得られるまでの期間は，アブロシチニブ 100 mg QD 群で 15.5 日，200 mg QD 群で 11.5 日と推定された。

後期第 2 相および第 3 相試験の有効性評価項目に関する曝露－反応解析の結果の詳細については，M2.7.2.3.6.1 に記載した。

4.2.3. 推奨される用法・用量

12 歳以上の中等症から重症の AD 患者を治療するためのアブロシチニブの推奨用法・用量は，100 mg または 200 mg の 1 日 1 回経口投与であり，個々の患者の治療目標および副作用の潜在的リスクに基づいて判断する。アブロシチニブは，単剤または AD に対する外用剤と併用して使用することができる。

ベネフィット・リスクおよび医薬品製造販売承認申請する推奨用法・用量（案）については，M2.5.6.4，M2.5.6.5 に記載した。

薬物動態データに基づく内因性および外因性要因に対する用量調節については，M2.7.2.3.7 に記載した。低体重，青少年，女性またはアジア人のうちのいずれかの共変量を有する典型的な患者で有効性（IGA 改善を達成した被験者の割合）を予測した結果，部分集団間で大きな差は認められなかった。低体重，疾患活動性（疾患活動性の低い，高い患者としてそれぞれベースライン時の EASI スコアが 16 および 55）ならびに年齢および人種に基づく部分集団で EASI を評価するシミュレーションを実施した結果，部分集団間を通じて有効性に大きな差は認められなかった。

なお，審査の結果を踏まえ，承認申請した用法及び用量を以下のとおり修正した。

用法及び用量
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 を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 200 mg を 1 日 1 回投与することができる。

4.2.4. 用量設定の根拠

同一デザインを用いた第 3 相単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）および第 3 相併用投与試験（B7451029 試験および B7451036 試験）の有効性データから，中等症から重症の成人および青少年 AD 患者の治療にアブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD を用いる根拠が裏付けられている。第 3 相単剤投与試験（B7451012 試験および B7451013 試験）および併用投与試験（B7451029 試験）では，アブロシチニブの両用量群（100 mg QD および 200 mg QD）ですべての主要評価項目および重要な副次評価項目に対する治験の目的を達成した。また，併用投与試験（B7451036 試験）においてもアブロシチニブ 100 mg QD 群および 200 mg QD

群で主要評価項目および重要な副次評価項目のかゆみの評価（200 mg QD 群では第 2，4，12 週時，100 mg 群では第 2 週時の評価）に対する治験の目的を達成した。さらに，追加の解析結果から，アブロシチニブ投与による QOL の改善および長期的な有効性が示された。このように，アブロシチニブの両用量は皮膚病変の消失およびかゆみの軽減に関して統計的に有意で臨床的に意味のある改善を示した。日本人集団においても全体集団の結果と同様，アブロシチニブの両用量群はプラセボ群と比較して概して良好な有効性を示し，また長期的な有効性も認められた。

EASI および IGA を用いた有効性評価に関する曝露－反応解析の結果から，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の有効性がさらに裏付けられた（M2.7.2.3.6.1）。

アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の安全性プロファイルは良好であり，日本人集団は全体集団の結果と同様な結果であった。また，日本人集団に特有の新たな安全性上の懸念は特定されなかった（M2.7.4）。

5. 効果の持続，耐薬性

要約

アブロシチニブの最終投与後および長期的に投与を継続したときの，アブロシチニブの有効性の持続について評価した。

- IGA 改善，EASI-75 または PP-NRS4 を達成した被験者の大部分では，アブロシチニブの投与終了後 4 週間以内にこれらの改善が失われたことから，アブロシチニブの投与を受けた被験者の大部分で投与の継続が必要であることが示唆された（5.1.1 項）。
    - 第 12 週時に EASI-75 を達成した被験者のうち，第 16 週時にベースライン値と比較して EASI スコアの悪化の基準に合致した被験者はほとんど認められず，AD の再燃と関連する有害事象も認められなかった（5.1.2 項）。
- 以下の結果から，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の長期的な有効性が示された。
    - 長期投与併合集団の全体集団では，アブロシチニブ投与の第 48 週時に IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，第 12 週時と同様またはそれよりも高かった（5.2.3 項）。
    - アブロシチニブ両用量群で第 12 週時に改善が認められた被験者のうち，大部分の被験者ではアブロシチニブの累積投与第 48 週時にも改善達成が維持されており，効果が持続することが示された（5.2.4.2 項）。
    - アブロシチニブ投与第 12 週時に IGA 改善または EASI-75 を達成しなかった被験者では，アブロシチニブの投与継続により，アブロシチニブの累積投与第 24 週までに遅れて改善達成が認められた（3.4.3 項）。

5.1. アブロシチニブ最終投与後の効果

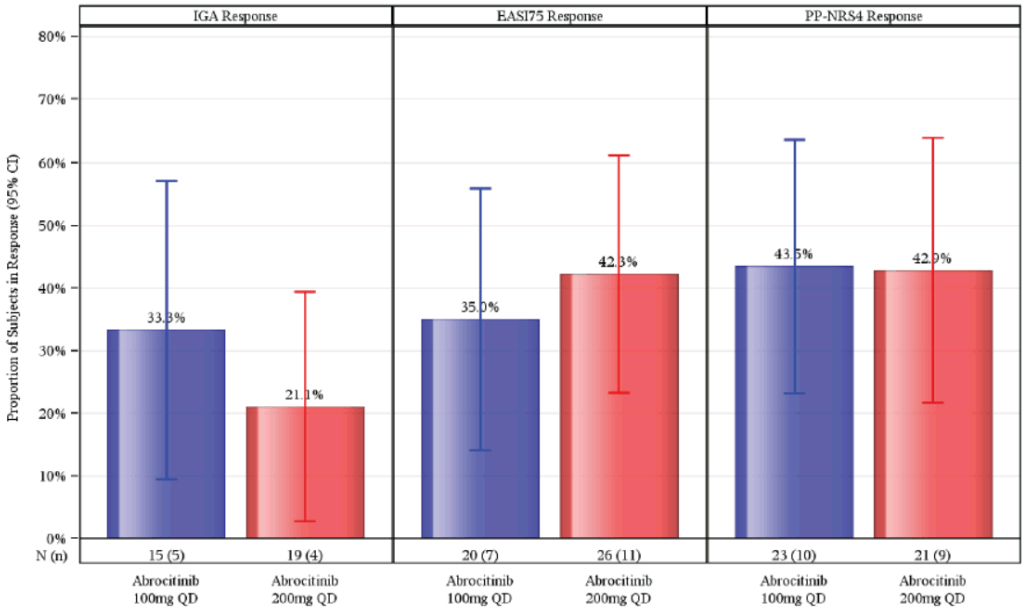
アブロシチニブは JAK 酵素の可逆的阻害により薬理作用を示すため，AD の徴候および症状に対する効果はアブロシチニブの投与中止後に消失すると予測される。

後期第 2 相 B7451006 試験では，治験薬を 12 週間投与し，4 週間後に（第 16 週）追跡調査を実施したため，アブロシチニブ投与終了後の効果の持続およびベースライン時と比べた疾患活動性の悪化の有無についてデータが得られた。

5.1.1. 第 12 週時最終投与後の第 16 週時の治療反応の持続（B7451006 試験）

結果	データ
アブロシチニブの最終投与から4週間後にIGA改善，EASI-75またはPP-NRS4達成を維持した被験者は半数未満であった。 改善達成を示した被験者の過半数でアブロシチニブ投与終了後4週間以内に改善が消失したことから，被験者の大部分ではアブロシチニブの継続投与が必要であることが示唆された。	Figure 71

Figure 71. Proportion of B7451006 Responders at Week 12 Maintaining IGA or EASI-75 or PP-NRS4 Response at Week 16 (FAS)



Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the last measurement prior to first dosing (Day 1).
IGA Response: IGA score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 points improvement from baseline.
EASI75 Response: ≥75% Improvement from Baseline in EASI score.
PP-NRS4 Response: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) ≥4 points improvement from baseline.
CI = confidence interval; EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; N = number of subjects achieving response at Week 12 with observed data at Week 16; n = number of subjects achieving response at Week 16; PP-NRS = peak pruritus numeric rating scale.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad adea admr_cmh Date of ADAM Dataset Creation: 23NOV2019 Output File: ./ad_sce/MT_EU/eff_f001 Date of Generation: 18DEC2019 (21:39)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.1.7

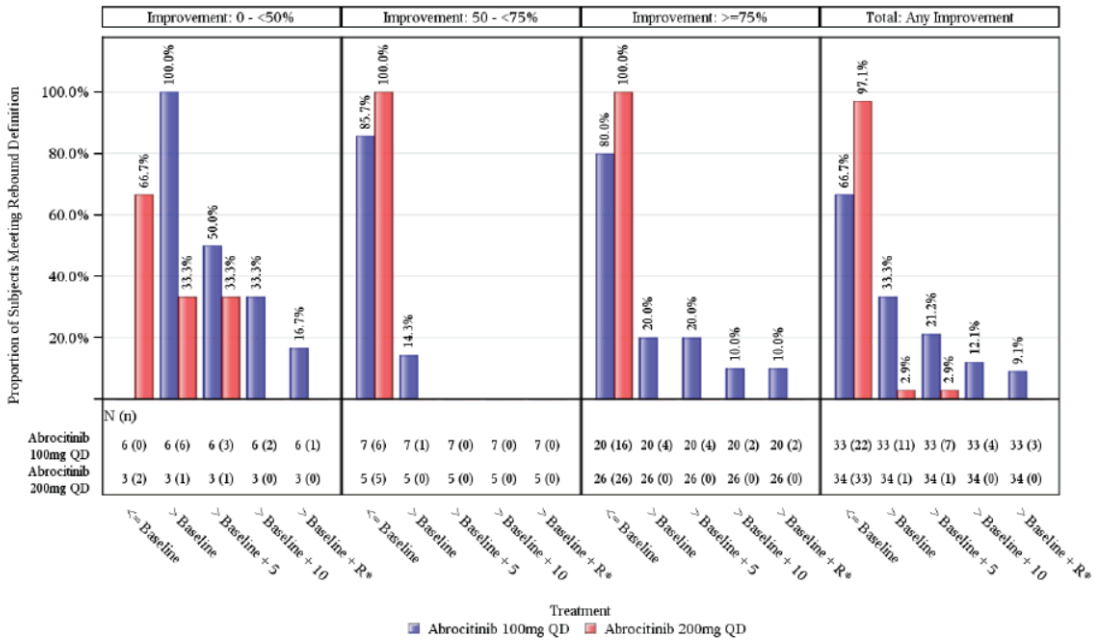
5.1.2. 第 12 週時最終投与後の第 16 週時の疾患活動性の悪化（B7451006 試験）

ベースライン時から被験者内標準偏差の 2 倍以上のスコアの増加を疾患活動性の悪化（上昇）と定義した場合，アブロシチニブ投与後に EASI または PP-NRS スコアが改善した被験者のうち，最終投与から 4 週間後に本基準に合致した被験者はほとんど認められなかった。

第 16 週時の EASI スコア

結果	データ
第12週時にEASI-75を達成した被験者のうち，第16週時のEASIスコアが悪化の基準（ベースライン時から被験者内標準偏差の2倍以上のスコアの増加と定義）に該当した被験者はほとんど認められなかった。EASIスコアの被験者内標準偏差は7であると推定されたため，EASIスコアの悪化の基準は「ベースライン時から14ポイント以上増加」と定義された。	Figure 72
• 第12週時にEASI-75を達成した被験者のうち，第16週時のEASIスコアが悪化の基準に該当した被験者は，アブロシチニブ100 mg QD群では10%のみであり，200 mg QD群では認められなかった。	
• 第12週時にEASI-75を達成した被験者のうち，第16週時のEASIスコアがベースライン時のスコア以下であった被験者の割合は，アブロシチニブ100 mg QD群および200 mg QD群でそれぞれ80%および100%であった。	
• 異なる疾患活動性の悪化の基準（例：EASIスコアが「ベースライン時から5ポイント増加」または「ベースライン時から10ポイント増加」）を用いて感度分析を実施しても，結論は大きく変わらなかった。第12週時の改善達成の程度（例：EASIスコアのベースライン時からの改善達成が0%～50%未満または50%～75%未満）別に解析した場合でも，結論は大きく変わらなかった。	
アブロシチニブ投与終了後にADの再燃と関連する有害事象は認められなかった。	M2.7.4.5.7

Figure 72. Proportion of Subjects Achieving Various EASI Scores Relative to Baseline at Week 16 by Percent Improvement from Baseline in EASI Score at Week 12 (FAS, OD)



Study Included: B7451006.
The intra-subject standard deviation in baseline EASI score was estimated to be 7.0 and so a rebound threshold R* was defined as 2 x 7.0 = 14.0.
N=number of subjects achieving a percent improvement in EASI in that category at Week 12 with observed data at Week 16; n=number of subjects meeting criterion.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 02DEC2019 Output File: ./ad_sce/MT_EU/adea_f501 Date of Generation: 19DEC2019 (22:03)

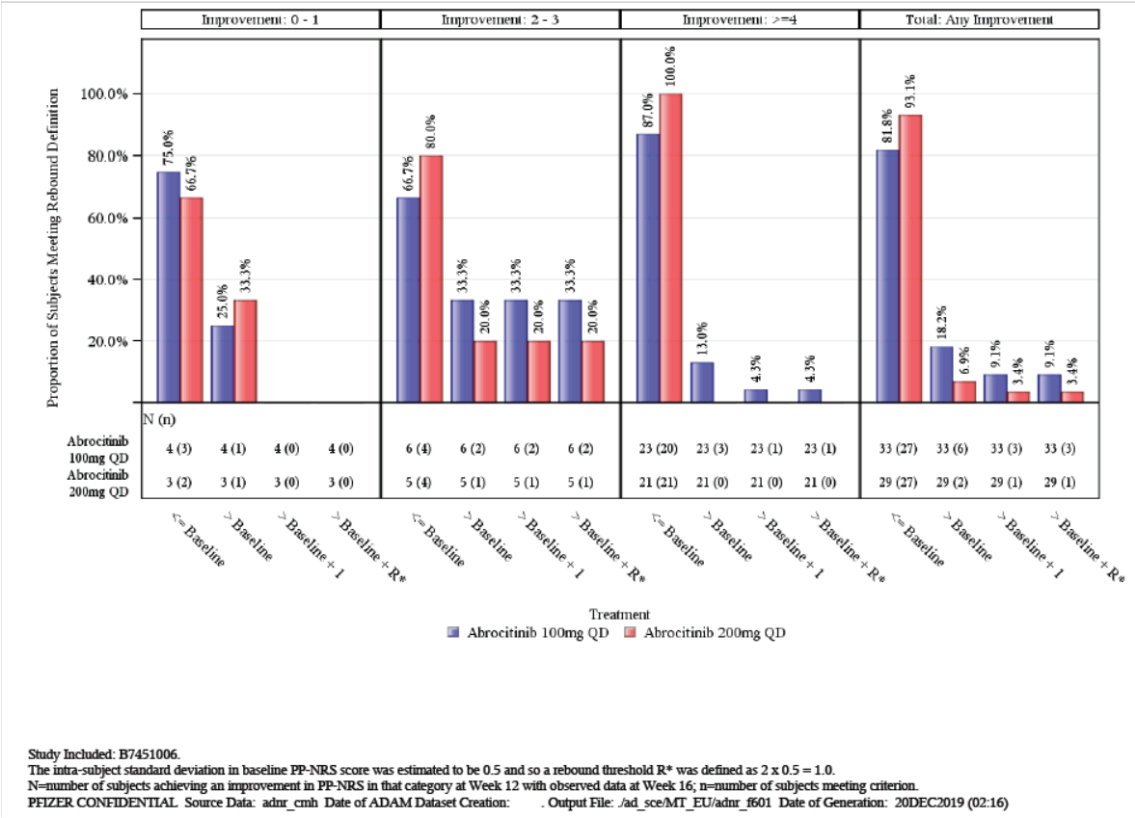
Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.4.13

第16週時のPP-NRSスコア

結果	データ
第12週時にPP-NRS4を達成した被験者のうち，第16週時のPP-NRSスコアが悪化の基準（ベースライン時から被験者内標準偏差の2倍以上のスコアの増加と定義）に該当した被験者はほとんど認められなかった。PP-NRSスコアの被験者内標準偏差は0.5であると推定されたため，PP-NRSスコアの悪化の基準は「ベースライン時から1ポイント以上増加」と定義された。	Figure 73
• 第12週時にPP-NRS4を達成した被験者のうち，第16週時のPP-NRSスコアが悪化の基準に該当した被験者の割合は，アブロシチニブ100 mg QD群では4.3%のみであり，200 mg QD群では認められなかった。	
第12週時にPP-NRS4を達成した被験者のうち，第16週時のPP-NRSスコアがベースライン時のスコア以下であった被験者の割合は，アブロシチニブ100 mg QD群および200 mg QD群でそれぞれ87%および100%であった。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.6.9

結果	データ
第12週時に被験者が達成した改善の程度（例：PP-NRSスコアの0～1または2～3ポイントの改善）別に感度分析を行った結果，結論は大きく変わらなかった。	M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.6.9

Figure 73. Proportion of Subjects Achieving Various PP-NRS Scores Relative to Baseline at Week 16 by Improvement from Baseline in PP-NRS Score at Week 12 (FAS, OD)



Source: M5.3.5.3 SCE Figure MT.14.2.6.10

5.2. 長期的な有効性

要約

長期投与併合集団の全体集団および部分集団に対する解析結果から，アブロシチニブの長期的な有効性を評価した。

以下の結果より，アブロシチニブ 100 mg QD および 200 mg QD の長期的な有効性が示された。

- 長期投与併合集団の全体集団では，アブロシチニブ投与第 48 週時に IGA 改善，EASI-75 および PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，アブロシチニブ両用量とも第 12 週時の割合と同

様またはそれよりも高かった。EASI および PP-NRS スコアのベースライン時からの平均変化率も，第 12 週時と第 48 週時で同様であった（5.2.3 項）。

- 部分集団を用いた以下の感度分析の結果は，上記の結果を裏付けるものであった。
  - B7451015 試験の先行試験でアブロシチニブを単剤投与または併用投与されたかにかかわらず，長期単剤投与第 48 週時に改善達成を示した被験者の割合は，第 12 週時の割合と少なくとも同程度であった（5.2.4.1 項）。
  - 第 12 週時に改善達成を示した被験者の大部分が，第 48 週時まで改善を維持した（5.2.4.2 項）。第 12 週時に改善達成を示さなかった被験者に第 12 週以降もアブロシチニブを継続投与したところ，遅れて改善が認められた（3.4.3 項参照）。
  - アブロシチニブは長期継続投与した場合（単剤投与または外用剤併用）でも，第 12 週および第 48 週時に改善達成を示した被験者の割合は同様であった。長期継続投与の方法にかかわらず，第 12 週時に改善達成した被験者の大部分で，第 48 週時まで効果が持続した（5.2.4.4 項）。
  - ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性に基づく個々の部分集団においても，第 48 週時に改善達成した被験者の割合は同様であった（5.2.4.5 項）。

5.2.1. 長期投与併合データ

長期投与併合集団を対象に，アブロシチニブを 48 週間累積投与したときの長期的な有効性を評価した（1.3.3.1 項）。

- 長期投与併合集団はアブロシチニブ投与例計 1116 例（うち 502 例は 48 週間以上投与）で構成された。長期投与の有効性解析には計 107 例の青少年被験者が含まれた（うち 73 例は 48 週間以上投与）（M5.3.5.3 SCE Table LT.14.1.1.2，Table LT.14.1.2.1.1，Table LT.14.1.4.1，Table LT.14.1.4.3）。
- 長期的な IGA 改善，EASI-75 または PP-NRS4 の解析は，最大で計 541 例が評価可能であり（48 週間投与完了または第 48 週より前に投与中止），そのうち最大 73 例が評価可能な青少年被験者であった。

アブロシチニブ 100 mg QD が継続投与された 595 例の曝露期間の中央値（Q1，Q3）は，315 日（241, 422）であった。このうち 265 例（44.5%）の曝露期間は 48 週間以上であった（M5.3.5.3 SCE Table LT.14.1.4.1）。

アブロシチニブ 200 mg QD の継続投与を受けた 521 例の曝露期間の中央値（Q1，Q3）は，315 日（247, 443）であった。このうち 237 例（45.5%）の曝露期間は 48 週間以上であった（M5.3.5.3 SCE Table LT.14.1.4.1）。

治験薬投与の遵守率の平均値（標準偏差）は，アブロシチニブ 100 mg QD 群では 96.5%（6.9），アブロシチニブ 200 mg QD では 95.8%（7.4）であった（M5.3.5.3 SCE Table LT.14.1.4.2）。

長期投与併合集団の被験者の人口統計学的特性，ベースライン時の疾患特性および前治療薬の使用歴は，先行試験と同様であった（M5.3.5.3 SCE Table LT.14.1.2.1.1，Table LT.14.1.2.2.1 および Table LT.14.1.3）。

5.2.2. 第 48 週時の被験者の内訳

治験薬の投与を中止した被験者の割合は，アブロシチニブ 100 mg QD 群と 200 mg QD 群で同程度であった（Table 49）。両群とも，投与中止の主な理由は有害事象，被験者または親・保護者の同意撤回および有効性の欠如であった。アブロシチニブ 200 mg QD 群の 1 例は「治験依頼者による治験中止」が中止理由として記録されたが，これはデータの誤入力によるものであった。

Table 49. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Long-term Therapy Subjects

	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical n (%)	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical n (%)
Randomized	595	521
Treated	595	521
Full Analysis Set (FAS)	595	521
Monotherapy Sub-Cohort	388	335
Discontinued	136 (22.9)	104 (20.0)
Adverse Event	37 (6.2)	45 (8.6)
Death	0	1 (0.2)
Lack of Efficacy	35 (5.9)	13 (2.5)
Lost to Follow-Up	15 (2.5)	7 (1.3)
Pregnancy	1 (0.2)	0
Protocol Deviation	1 (0.2)	5 (1.0)
Study Terminated By Sponsor	0	1 (0.2)
Withdrawal By Subject or Parent/Guardian	47 (7.9)	29 (5.6)
Other	0	3 (0.6)

Table 49. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Long-term Therapy Subjects

	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical n (%)	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical n (%)

Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
The monotherapy sub-cohort consisted of subjects from parent studies B7451012, B7451013 and B7451029 who used topical corticosteroids concomitantly <=10% of their time in B7451015.
Percentages in discontinued categories were based on FAS population.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl adds Date of ADAM Dataset Creation: 24MAY2020 Output File: ./ad_sce/LT/adsl_s002 Date of Generation: 24MAY2020 (21:57)
Table LT.14.1.1.1 is for Pfizer internal use.

5.2.3. 全体集団

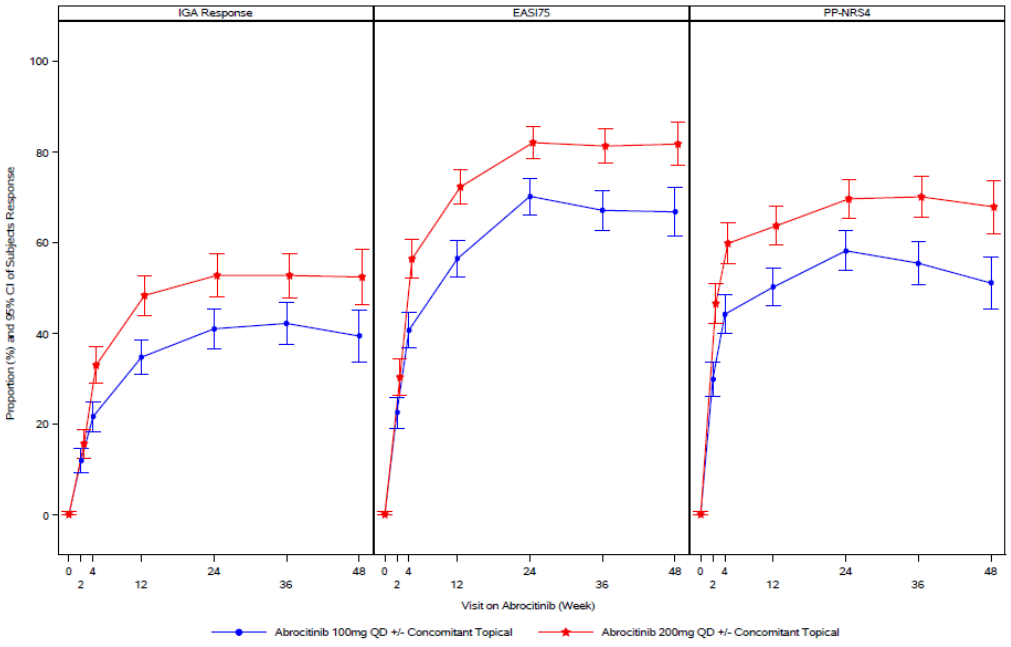
長期投与併合集団の有効性の評価では，治験を中止した被験者の欠測データに対する補完は実施せず，測定されたデータのみを解析に含めた。

結果	データ
全体集団では，アブロシチニブの累積投与第48週時に改善達成を示した被験者の割合は，両用量とも第12週時と同様またはそれ以上であり，長期的な有効性が示された。第48週時に改善達成を示した被験者の割合は，200 mg QD群で100 mg QD群よりも高く，用量依存的な改善が認められた。	
IGA改善を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：第12週時で34.7%（30.8, 38.6），第48週時で39.4%（33.7, 45.0） • 200 mg QD：第12週時で48.3%（44.0, 52.7），第48週時で52.4%（46.2, 58.6）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.1.1.1 Figure 74
EASI-75を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：第12週時で56.4%（52.4, 60.5），第48週時で66.8%（61.4, 72.2）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.2.1.1 Figure 75

結果	データ
• 200 mg QD：第12週時で72.3%（68.4, 76.2），第48週時で81.7%（77.0, 86.5）	
EASI-50を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：第12週時で77.4%（74.0, 80.8），第48週時で87.9%（84.1, 91.7） • 200 mg QD：第12週時で88.4%（85.6, 91.2），第48週時で95.2%（92.6, 97.9）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.2.7.1 Figure 75
EASI-90を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：第12週時で32.1%（28.3, 35.9），第48週時で39.4%（33.8, 45.1） • 200 mg QD：第12週時で46.4%（42.0, 50.7），第48週時で54.0%（47.8, 60.1）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.2.7.2 Figure 75
PP-NRS4を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：第12週時で50.2%（46.0, 54.4），第48週時で51.1%（45.2, 56.9） • 200 mg QD：第12週時で63.7%（59.4, 68.0），第48週時で67.9%（62.1, 73.7）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.3.1.1 Figure 74
全体集団では，EASIおよびPP-NRSスコアのベースライン時からの平均変化率は第12週時と第48週時で同様であり，長期的な有効性が示された。	
EASIスコアのベースライン時からの変化率のLSM（95% CI） • 100 mg QD：第12週時で-68.9（-71.3, -66.5），第48週時で-73.1（-76.2, -69.9） • 200 mg QD：第12週時で-79.5（-82.1, -76.9），第48週時で-81.4（-84.8, -78.1）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.2.4.1
• PP-NRSスコアのベースライン時からの変化率のLSM（95% CI） • 100 mg QD：第12週時で-45.4（-48.5, -42.2），第48週時で-43.4（-47.8, -38.9）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.3.2.1

結果	データ
• 200 mg QD：第12週時で-60.0（-63.4, -56.6），第48週時で-59.0（-63.7, -54.2）	

Figure 74. Proportion of Long-Term Therapy Pool Subjects Achieving IGA Response, EASI-75 or PP-NRS4 Over Time Up to Week 48 (FAS)

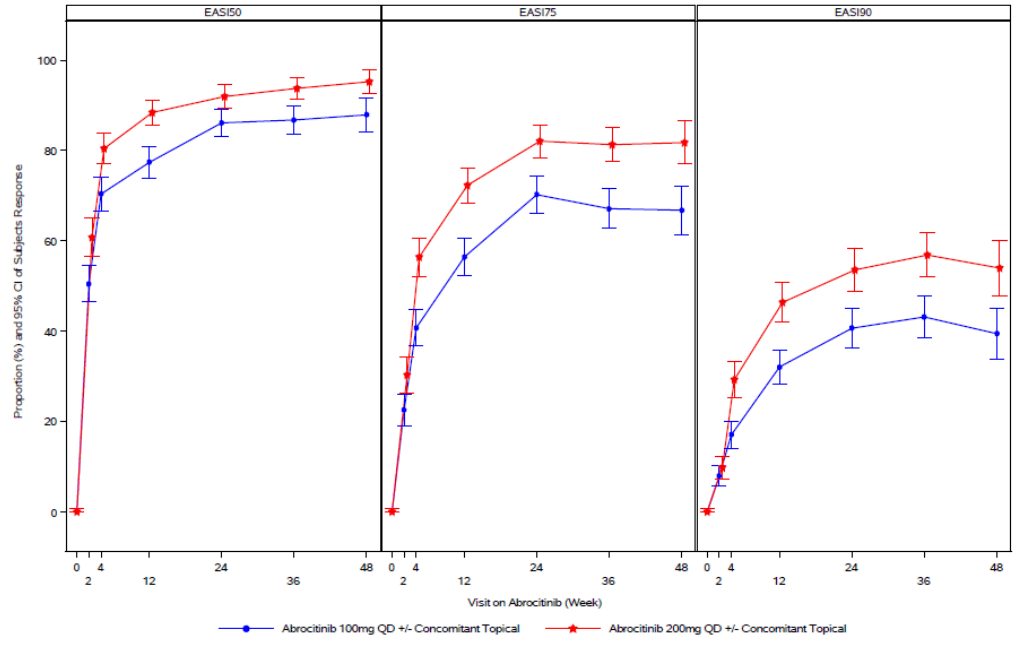


Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
EASI = eczema area and severity index; IGA = investigator's global assessment; PP-NRS = peak pruritus numeric rating scale.
IGA Response: IGA score of 'Clear' or 'Almost Clear' and ≥2 points improvement from baseline.
EASI75: ≥75% improvement from baseline in eczema area and severity index score.
PP-NRS4: peak pruritus numerical rating scale (PP-NRS) with baseline ≥4 and ≥4 points improvement from baseline.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad adea adnr Date of ADAM Dataset Creation: 24MAY2020 Output File: ./ad sce/LT/primary f101 Date of Generation: 02JUN2020 (05:01)

Timepoint	IGA response n/N		EASI-75 n/N		PP-NRS4 n/N	
	Abrocitinib 100 mg QD	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Abrocitinib 200 mg QD	Abrocitinib 100 mg QD	Abrocitinib 200 mg QD
Day 1	0/595	0/521	0/595	0/521	0/595	0/521
Week 2	69/579	80/513	130/578	155/512	171/573	235/505
Week 4	127/588	170/516	239/587	291/516	225/509	262/438
Week 12	202/582	246/509	329/583	368/509	271/540	309/485
Week 24	202/493	229/434	349/497	357/435	284/488	303/435
Week 36	183/434	211/400	294/438	326/401	239/431	279/398
Week 48	113/287	131/250	193/289	206/252	143/280	167/246

Abbreviations: n = number of subjects who met criteria; N = number of evaluable subjects at each time-point
Day 1 N is the number of treated subjects in each group in the long-term theapy pool.
Source: Table 49;M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.4.1; Table LT.14.2.1.1.1; Table LT.14.2.2.1.1; Table LT.14.2.3.1.1

Figure 75. Proportion of Long-Term Therapy Pool Subjects Achieving EASI-50, EASI-75, or EASI-90 Over Time Up to Week 48 (FAS)



Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
EASI50: ≥50% Improvement from Baseline in EASI score.
EASI75: ≥75% Improvement from Baseline in EASI score.
EASI90: ≥90% Improvement from Baseline in EASI score.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 24MAY2020 Output File: ./ad_sce/LT/adea_f102 Date of Generation: 25MAY2020 (02:15)

Source: M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.2.7.3

5.2.4. 第 48 週時の部分集団解析

長期投与併合集団の異質性に対処するため，より厳密な定義により同質性を高めた様々な部分集団を対象に感度分析を行った。

下記の感度分析を実施した。

1. 長期継続投与試験（B7451015 試験）の先行試験のデザイン（単剤投与または併用投与）別の部分集団解析

2. アブロシチニブ投与第 12 週時に改善達成を示した被験者を対象に長期的な効果の持続性を評価する解析。第 12 週時に改善しなかった被験者で遅れて認められた効果の解析結果は，3.4.3 項に示した。

3. 長期継続投与の方法（単剤投与または外用剤併用）別の部分集団解析。B7451015 試験で外用剤を併用した期間が投与期間の 10%以下であった場合は，長期単剤投与とみなした。

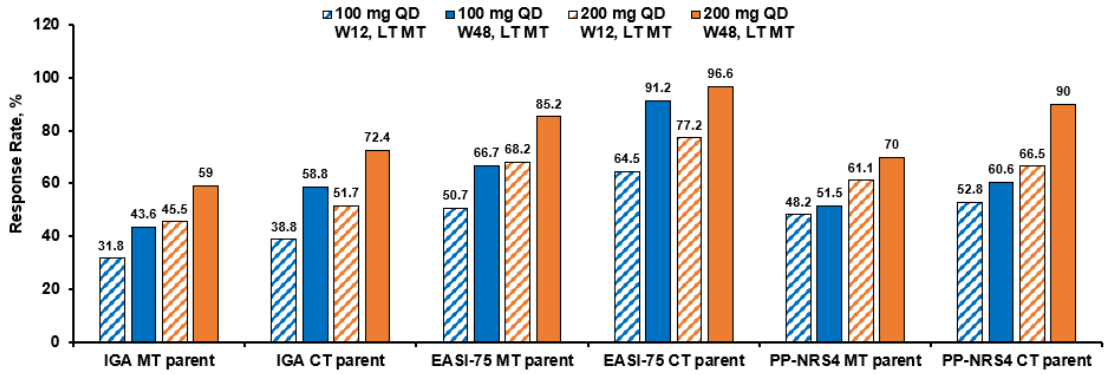
4. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性別の部分集団解析

これらの部分集団解析の結果は，長期投与併合集団の全体集団の結果を裏付けるものであった。

5.2.4.1. 先行試験のデザイン別の部分集団

結果	データ
B7451015試験の先行試験のデザイン（単剤投与または併用投与）にかかわらず，アブロシチニブ両用量とも，長期継続単剤投与の第48週時に改善達成を示した被験者の割合は第12週時と比べて少なくとも同程度であった。 これらのデータは全体集団の結果を裏付けるものであり，長期的な有効性が確認された。	Figure 76

Figure 76. Response Rates at Week 12 and Week 48 of Cumulative Abrocitinib Treatment for Subjects Who Entered Study B7451015 From Either a Monotherapy or Combination Therapy Parent Study, With Long-Term Monotherapy

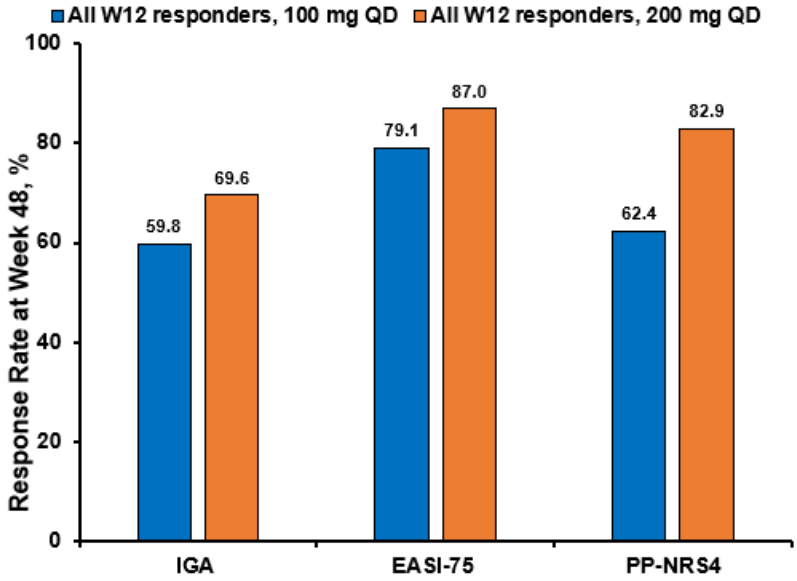


Abbreviations: EASI= Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator's Global Assessment; MT= monotherapy; CT=combination therapy; LT MT=long-term monotherapy; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; W12=Week 12; W48=Week 48
Sources: M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.1.7.1, LT.14.2.2.8.1, LT.14.2.3.6.1

5.2.4.2. 第 12 週時に改善達成を示した被験者

結果	データ
アブロシチニブ両用量で，第12週時に改善達成を示した被験者の大部分がアブロシチニブ累積投与第48週時にも改善を維持しており，効果の持続が示された。第48週時に改善達成を示した被験者の割合を以下に示した。	
IGA改善を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：59.8%（49.1, 70.4） • 200 mg QD：69.6%（61.1, 78.2）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.1.2
EASI-75を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：79.1%（72.2, 86.0） • 200 mg QD：87.0%（81.9, 92.1）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.2.2
PP-NRS4を達成した被験者の割合（95% CI）： • 100 mg QD：62.4%（52.9, 71.8） • 200 mg QD：82.9%（76.6, 89.1）	M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.3.3
第12週時から第48週時までの改善割合の減少は，どの改善基準の定義を用いるかにより異なった。IGAスコアが0または1として定義されるIGA改善は，EASI-75よりも改善定義（皮膚病変の消失）の基準が厳しく，第48週時にIGA改善を維持した被験者の割合はEASI-75よりも低かった。	Figure 77
第48週時に改善達成を維持した被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群で100 mg QD群よりも高く，長期的な有効性は用量依存的であることが示された。	Figure 77

Figure 77. Proportion of Week 12 Responders to Abrocitinib in Pivotal Phase 3 Studies Who Maintained Response at Week 48



Abbreviations: EASI= Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator's Global Assessment; MT= monotherapy; CT=combination therapy; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; W12=Week 12
Response rate at Week 48 was based on subjects with response at both Week 12 and Week 48.
Sources: M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.1.2, LT.14.2.2.2, LT.14.2.3.3

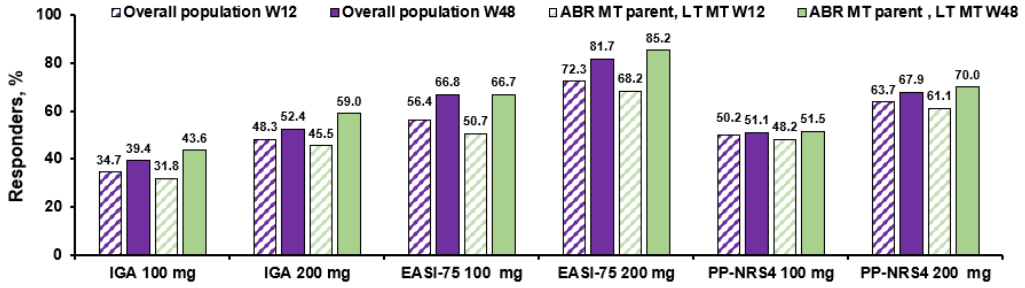
5.2.4.3. 第 12 週時に改善達成を示さなかった被験者

アブロシチニブ投与の第 12 週時に改善達成を示さなかった被験者では，第 12 週以後もアブロシチニブ投与を継続することにより，改善達成が遅れて認められた（3.4.3 項参照）。

5.2.4.4. 長期単剤投与の効果を評価するための部分集団解析

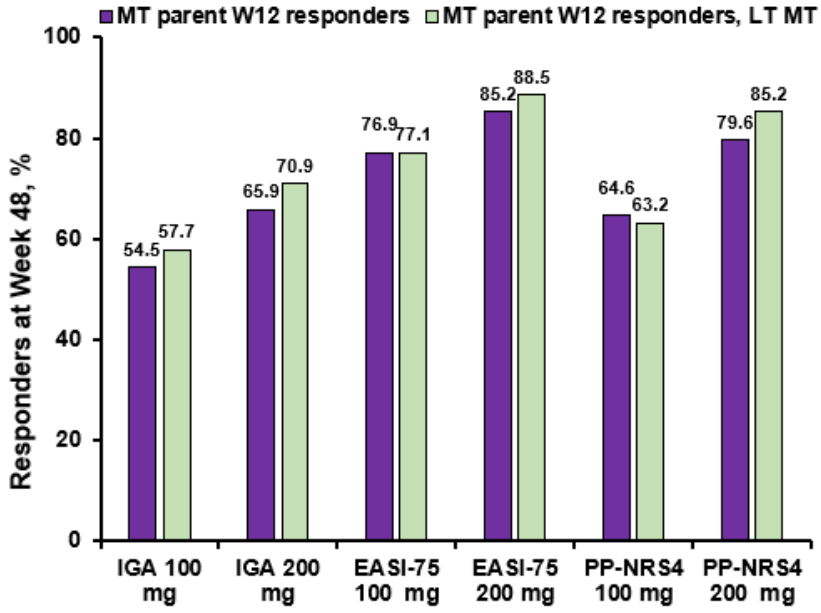
結果	データ
アブロシチニブは単剤でまたは外用剤との併用を制限せずに長期継続投与しても，IGA改善，EASI-75およびPP-NRS4を達成した被験者の割合は，第12週時と第48週時で同程度であった。 • 長期投与併合集団で，外用剤との併用を制限せずにアブロシチニブを長期継続投与した被験者と，先行試験でアブロシチニブ単剤投与を受けた後も継続して単剤で長期単剤投与を受けた被験者を比較した。 • 第12週時に改善達成した被験者の割合は，両方の部分集団で同様であった。 • アブロシチニブの長期継続投与の方法（単剤投与または外用剤との併用を制限せずに投与）にかかわらず，改善達成した被験者の割合は第12週時と第48週時で同様であった。	Figure 78
アブロシチニブは長期継続投与（単剤投与または外用剤併用）しても，第12週時にIGA改善，EASI-75およびPP-NRS4を達成した被験者の大部分が第48週時も改善を維持した。 • アブロシチニブを長期継続投与（単剤投与または外用剤併用）した場合でも，先行試験でアブロシチニブを単剤投与され第12週時に改善達成した被験者の大部分（IGA改善達成者の55%以上，EASI-75達成者の77%以上，PP-NRS4達成者の65%以上）が，第48週時も改善を維持した。この部分集団解析の結果から，アブロシチニブ投与の効果が持続することが裏付けられた。 • 第48週時に改善を維持した被験者の割合は，アブロシチニブ200 mg QD群で100 mg QD群よりも高かったことから，長期的な有効性は用量依存的であることが示された。	Figure 79

Figure 78. Response Rates at Week 12 and Week 48 in the Overall Population Managed Long-Term Without Restriction on Concomitant Topical Therapy Versus Subjects Who Received Abrocitinib in Monotherapy Parent Studies and Long-Term Monotherapy



Abbreviations: ABR=abrocitinib; EASI= Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator's Global Assessment; MT= monotherapy; CT=combination therapy; LT MT=long-term monotherapy; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; W12=Week 12; W48=Week 48
Source: M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.1.1.1, LT.14.2.1.7.1, LT.14.2.2.1.1, LT.14.2.2.8.1, LT.14.2.3.1.1, LT.14.2.3.6.1

Figure 79. Proportion of Week 12 Responders to Abrocitinib in Monotherapy Parent Studies Who Maintained Response at Week 48 on Long-Term Management Either With Monotherapy or Without Restriction on Concomitant Use of Topical Therapy



Abbreviations: EASI= Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator's Global Assessment; MT= monotherapy; CT=combination therapy; LT MT=long-term monotherapy; PP-NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; W12=Week 12
Source: M5.3.5.3 SCE Table LT.14.2.1.5, LT.14.2.1.7.1, LT.14.2.2.6, LT.14.2.2.8.1, LT.14.2.3.5, LT.14.2.3.6.1

5.2.4.5. 人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性別の部分集団

結果	データ
IGA改善，EASI-75およびPP-NRS4を達成した被験者の割合に対する長期投与の効果は，アブロシチニブの両用量とも，人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に基づく部分集団の間で同様であった。	M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.1.4.14 Figure LT.14.2.2.5.14 Figure LT.14.2.3.4.13
第48週時にPP-NRS4を達成した青少年被験者の割合は成人被験者よりもやや低かったが，これは第2週時の結果と一貫していた。青少年被験者の第48週時のPP-NRS4の結果は臨床的に意味のあるものであった。	Table 45 M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.3.4.13

5.2.4.6. 日本人集団の第 48 週時の長期投与の有効性

B7451013 試験（単剤投与試験）および B7451029 試験（併用投与試験）を完了した日本人被験者のうち，90 例が第 3 相長期継続投与試験（B7451015 試験；実施中）に移行しアブロシチニブを投与された。日本人におけるアブロシチニブの長期投与の有効性を評価するため，長期投与併合集団で部分集団解析を実施した（1.3.3.1 項）。なお，B7451029 試験でデュピルマブ群に割り付けられた 17 例は長期投与併合集団から除外した。先行試験でアブロシチニブ群に割り付けられた被験者は，B7451015 試験でも先行試験と同一用量でアブロシチニブ投与を継続した。先行試験完了時にプラセボ群に割り付けられていた被験者は，B7451015 試験でアブロシチニブ 100 mg QD または 200 mg QD に割り付けられた。

長期投与併合集団 73 例のうち，33 例が 100 mg QD，40 例が 200 mg QD を投与された（外用剤の併用の有無を問わず）（Table 50）。アブロシチニブ投与日数の中央値（Q1, Q3）は，100 mg QD が 316.0 日（258.0, 440.0），200 mg QD が 349.0 日（269.5, 431.0）であり，アブロシチニブを 48 週間以上投与された被験者は，100 mg QD が 15 例（45.5%），200 mg QD が 22 例（55.0%）であった（Table 50）。ステロイド剤（外用剤または全身性）を使用しなかった日数の LSM（95% CI）は，100 mgQD で 52.1 日（17.7, 86.5），200 mg QD で 79.8 日（48.5, 111.0）であった（Table 52）。有害事象による中止が各用量で 1 例ずつ認められた（Table 51）。

IGA 改善を達成した被験者の割合は，第 12 週時と比べて第 48 週時の方が両用量群とも高かった（第 12 週時 vs 第 48 週時，100 mg QD: 33.3% vs 42.1%，200 mg QD: 35.0% vs 50.0%）（Table 53）。EASI-75 を達成した被験者の割合も，第 12 週時と比べて第 48 週時の方が両用量群とも高かった（第 12 週時 vs 第 48 週時，100 mg QD: 51.5% vs 57.9%，200 mg QD: 67.5% vs 87.5%）（Table 54）。PP-NRS4 を達成した被験者の割合は，第 12 週時と第 48 週時で同様であった（第 12 週時 vs 第 48 週時，100 mg QD: 54.5% vs 47.4%，200 mg QD: 50.0% vs 54.2%）（Table 55）。いずれの評価項目でも，第 48 週時まで第 12 週時の効果が持続した。第 48 週時に用量依存的な改善が認められた。

Table 50. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Duration of Exposure to Study Treatment of Long-term Therapy Subjects - Japanese

	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Number of Subjects (N)	33	40
Category, n (%)		
<12 Weeks	0	0
≥12 Weeks to	2 (6.1)	3 (7.5)
≥24 Weeks to	6 (18.2)	3 (7.5)
≥36 Weeks to	10 (30.3)	12 (30.0)
≥48 Weeks	15 (45.5)	22 (55.0)
Mean Days (Range)	334.8 (132.0, 528.0)	349.4 (133.0, 547.0)
Median Days (Q1, Q3)	316.0 (258.0, 440.0)	349.0 (269.5, 431.0)

Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451015.
Duration of exposure to study treatment was defined as the total number of days from first to and including last day of each study treatment (Last Dosing Date - First Dosing Date + 1).
For subjects who received placebo in parent studies, duration of exposure referred to abrocitinib treatment duration.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Date of ADAM Dataset Creation: 03JUL2020 Output File: ./nda6/LT_j/adex_s001 Date of Generation: 03JUL2020 (09:47)
Table LT.14.1.4.1.j is for Pfizer internal use.

Table 51. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Long-term Therapy Subjects - Japanese

	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical n (%)	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical n (%)

Table 51. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Subject Disposition of Long-term Therapy Subjects - Japanese

	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical n (%)	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical n (%)
Randomized	33	40
Treated	33	40
Full Analysis Set (FAS)	33	40
Monotherapy Sub-Cohort	1	5
Discontinued	1 (3.0)	1 (2.5)
Adverse Event	1 (3.0)	1 (2.5)

Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
The monotherapy sub-cohort consisted of subjects from parent studies B7451012, B7451013 and B7451029 who used topical corticosteroids concomitantly <=10% of their time in B7451015.
Percentages in discontinued categories were based on FAS population.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl adds Date of ADAM Dataset Creation: 03JUL2020 Output File: ./nda6/LT_j/adsl_s002 Date of Generation: 03JUL2020 (09:54)
Table LT.14.1.1.1.j is for Pfizer internal use.

Table 52. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Number of Corticosteroid Free Days for Long-term Therapy Subjects up to Week 48 (FAS, ANOVA) - Japanese

		MT		CT		Long-term Pool	
		Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Number of Corticosteroid Free Days	N	14	17	19	23	33	40
	LSM	122.9	154.7	0.0	24.3	52.1	79.8
	95% CI	(65.1, 180.6)	(102.3, 207.2)	(-21.4, 21.4)	(4.9, 43.8)	(17.7, 86.5)	(48.5, 111.0)
	200mg - 100mg						
	LSM		31.8		24.3		27.6
	95% CI		(-46.2, 109.9)		(-4.6, 53.3)		(-18.8, 74.1)
Percentage of Corticosteroid Free Days (%)	N	14	17	19	23	33	40
	LSM	35.7	46.7	0.0	7.5	15.2	24.2
	95% CI	(19.0, 52.4)	(31.6, 61.9)	(-6.5, 6.5)	(1.6, 13.5)	(5.0, 25.3)	(15.0, 33.4)
	200mg - 100mg						
	LSM		11.0		7.5		9.0
	95% CI		(-11.5, 33.5)		(-1.3, 16.3)		(-4.6, 22.7)

Table 52. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Number of Corticosteroid Free Days for Long-term Therapy Subjects up to Week 48 (FAS, ANOVA) - Japanese

	MT		CT		Long-term Pool	
	Abrocitinib 100mg QD	Abrocitinib 200mg QD	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical

Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451015.
MT: Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012 and B7451013, and subsequently enrolled in study B7451015.
CT: Included subjects who had received abrocitinib or placebo in study B7451029, and subsequently enrolled in study B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
LSM = least squares mean; CI = confidence interval; N = number of subjects available in the analysis set.
Days in the study treatment phase when the subjects did not receive topical or systemic corticosteroids were considered in the calculation.
Days in which the subject received corticosteroids formulations other than topical or systemic corticosteroids (nasal sprays, eye drops, inhalers, etc.) but not topical or systemic
corticosteroids were considered in the calculation.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adbt Date of ADAM Dataset Creation: 03JUL2020 Output
File: ./nda6/LT_j/adbt_s001 Date of Generation: 03JUL2020 (09:42)
Table LT.14.2.10.j is for Pfizer internal use.

Table 53. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline up to Week 48 (FAS) - Japanese

Visit on Abrocitinib		Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Week 2	N	33	40
	n (%)	6 (18.2)	11 (27.5)
	95% CI	(5.0, 31.3)	(13.7, 41.3)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		9.3
	95% CI		(-9.8, 28.4)
Week 4	N	33	40
	n (%)	8 (24.2)	8 (20.0)
	95% CI	(9.6, 38.9)	(7.6, 32.4)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		-4.2
	95% CI		(-23.4, 14.9)
Week 12	N	33	40
	n (%)	11 (33.3)	14 (35.0)
	95% CI	(17.2, 49.4)	(20.2, 49.8)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		1.7
	95% CI		(-20.2, 23.5)
Week 24	N	30	36
	n (%)	13 (43.3)	16 (44.4)
	95% CI	(25.6, 61.1)	(28.2, 60.7)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		1.1
	95% CI		(-22.9, 25.2)

Table 53. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving an Investigator's Global Assessment (IGA) Score of 'Clear' or 'Almost Clear' and >=2 Points Improvement from Baseline up to Week 48 (FAS) - Japanese

Visit on Abrocitinib		Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Week 36	N	26	34
	n (%)	11 (42.3)	17 (50.0)
	95% CI	(23.3, 61.3)	(33.2, 66.8)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		7.7
	95% CI		(-17.7, 33.1)
Week 48	N	19	24
	n (%)	8 (42.1)	12 (50.0)
	95% CI	(19.9, 64.3)	(30.0, 70.0)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		7.9
	95% CI		(-22.0, 37.8)

Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from the relevant qualifying parent study.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
CI = confidence interval; N = number of subjects who were evaluable; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adad Date of ADAM Dataset Creation: 20MAY2021 Output File: ./nda6/LT_ADHOC1/adad_s101 Date of Generation: 20MAY2021 (15:18)
Table LT.14.2.1.1.1.j is for Pfizer internal use.

Table 54. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline up to Week 48 (FAS) - Japanese

Visit on Abrocitinib		Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Week 2	N	32	40
	n (%)	10 (31.3)	16 (40.0)
	95% CI	(15.2, 47.3)	(24.8, 55.2)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		8.8
	95% CI		(-13.4, 30.9)
Week 4	N	33	40
	n (%)	17 (51.5)	24 (60.0)
	95% CI	(34.5, 68.6)	(44.8, 75.2)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		8.5
	95% CI		(-14.3, 31.3)
Week 12	N	33	40
	n (%)	17 (51.5)	27 (67.5)
	95% CI	(34.5, 68.6)	(53.0, 82.0)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		16.0
	95% CI		(-6.4, 38.4)
Week 24	N	30	36
	n (%)	21 (70.0)	29 (80.6)
	95% CI	(53.6, 86.4)	(67.6, 93.5)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		10.6
	95% CI		(-10.3, 31.4)
Week 36	N	27	34

Table 54. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) Response >= 75% Improvement from Baseline up to Week 48 (FAS) - Japanese

		Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Visit on Abrocitinib			
	n (%)	16 (59.3)	29 (85.3)
	95% CI	(40.7, 77.8)	(73.4, 97.2)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		26.0
	95% CI		(4.0, 48.1)
Week 48	N	19	24
	n (%)	11 (57.9)	21 (87.5)
	95% CI	(35.7, 80.1)	(74.3, 100.0)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		29.6
	95% CI		(3.8, 55.4)

Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from the relevant qualifying parent study.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
CI = confidence interval; N = number of subjects who were evaluable; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adea Date of ADAM Dataset Creation: 20MAY2021 Output File: ./nda6/LT_ADHOC1/adea_s101 Date of Generation: 20MAY2021 (15:28)
Table LT.14.2.2.1.1.j is for Pfizer internal use.

Table 55. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) up to Week 48 (FAS) - Japanese

Visit on Abrocitinib		Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Week 2	N	33	40
	n (%)	11 (33.3)	15 (37.5)
	95% CI	(17.2, 49.4)	(22.5, 52.5)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		4.2
	95% CI		(-17.8, 26.2)
Week 4	N	30	40
	n (%)	16 (53.3)	19 (47.5)
	95% CI	(35.5, 71.2)	(32.0, 63.0)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		-5.8
	95% CI		(-29.5, 17.8)
Week 12	N	33	40
	n (%)	18 (54.5)	20 (50.0)
	95% CI	(37.6, 71.5)	(34.5, 65.5)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		-4.5
	95% CI		(-27.5, 18.4)
Week 24	N	30	36
	n (%)	20 (66.7)	19 (52.8)
	95% CI	(49.8, 83.5)	(36.5, 69.1)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		-13.9
	95% CI		(-37.4, 9.6)
Week 36	N	27	34

Table 55. Abrocitinib Summary of Clinical Efficacy (Atopic Dermatitis) Proportion of Long-term Therapy Subjects Achieving >=4 Points Improvement from Baseline in Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) up to Week 48 (FAS) - Japanese

		Abrocitinib 100mg QD +/- Concomitant Topical	Abrocitinib 200mg QD +/- Concomitant Topical
Visit on Abrocitinib			
	n (%)	17 (63.0)	19 (55.9)
	95% CI	(44.7, 81.2)	(39.2, 72.6)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		-7.1
	95% CI		(-31.8, 17.6)
Week 48	N	19	24
	n (%)	9 (47.4)	13 (54.2)
	95% CI	(24.9, 69.8)	(34.2, 74.1)
	200mg - 100mg		
	Estimate (%)		6.8
	95% CI		(-23.2, 36.8)

Included subjects who had received abrocitinib or placebo in studies B7451012, B7451013, B7451029 and subsequently enrolled in study B7451015.
Japanese were enrolled only in studies B7451013, B7451029 and B7451015.
Full Analysis Set (FAS) was defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.
Baseline was defined as the baseline visit from the relevant qualifying parent study.
Visit on abrocitinib was based on windowing considering Day 1 as the first day of receiving abrocitinib.
The estimate and CI for difference were calculated using the normal approximation of binomial proportions.
CI = confidence interval; N = number of subjects with baseline ≥4; n (%) = number of subjects who met criteria (percentage based on N).
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adnr Date of ADAM Dataset Creation: 20MAY2021 Output File: ./nda6/LT_ADHOC1/adnr_s101 Date of Generation: 20MAY2021 (15:28)
Table LT.14.2.3.1.1.j is for Pfizer internal use.

5.2.5. PRO

結果	データ
PRO尺度（DLQI，CDLQI，HADS不安または抑うつサブスケールおよびPOEMのベースライン時からの平均変化量，ならびにDLQI，CDLQI，HADS不安または抑うつサブスケールおよびPtGAの改善を達成した被験者の割合を含む）の改善は，アブロシチニブ投与の第12週時以降，第48週時まで持続した。	M5.3.5.3 SCE Figure LT.14.2.5.2.1.3, Figure LT.14.2.5.3.3, Figure LT.14.2.5.4.3, Figure LT.14.2.6.1.3, Figure LT.14.2.6.2.3, Figure LT.14.2.7.1.2, Figure LT.14.2.8.1.2

6. 参考文献

1. Akdis C, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006;61:969-87.

2. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology 2015;230(1):27-33.

3. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389:2287-303.

4. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol 2016;175(1)(Jul):69-79.

5. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol 2004;140(12)(Dec):1513-9.

6. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, et al. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. Br J Dermatol 2013;169(6)(Dec):1326-32.

7. Cork MJ, Danby SG, Ogg GS. Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom. J Dermatolog Treat 2019 Oct 21:1-9.

8. Dias S, Ades AE, Welton NJ, et al. Network Meta-Analysis for Decision-Making. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2018.

9. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, et al. Evidence synthesis for decision making: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. Med Decis Making 2013 Jul;33(5):607-17.

10. Dias S WN, Suttun A, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: Subgroups, Meta-Regression, Bias and Bias-Adjustment. http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2016/03/TSD3-Heterogeneity.final-report.08.05.12.pdf. Published 2011. Accessed.

11. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et al. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; updated April 2014. Available from: www.nicedsu.org.

12. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use, Clin Exp Dermatol 1994;19:210-6.

13. Guttman-Yassky E, Krueger J, Lebwohl M. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. Exper Dermatol 2018;27:409-17.

14. Hall R, Gater A, Wells J, et al. Assessing atopic dermatitis symptoms in adolescents and adults: Development of a patient-reported symptom diary. J Am Acad Dermatol 2017;76(6)(JUN):AB48.

15. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.

16. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika 1988;75(4)

17. Hong J, Buddenkotte J, Berger TG, et al. Management of itch in atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg 2011;30(2)(Jun):71-86.

18. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? J Invest Dermatol Symp 2005;125:659-64.

19. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. Ann Intern Med 2015;162(11):777-784.

20. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol 1995;132:942-9.

21. MacKinnon, D. P. (2008). Introduction to Statistical Mediation Analysis. New York: Erlbaum.

22. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. Br J Dermatol 2007;157:645-8.

23. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(9):1176-93.

24. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. Br J Dermatol 2013;169(4)(Oct):734-59.

25. Simpson E, Beck L, Abhijit G, et al. Defining a responder on the Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: detailed analysis from randomized trials of dupilumab. J Am Acad of Dermatol 2017;76:AB93.

26. Spiegelhalter D, Best, NG, Carlin, BP, Van Der Linde, A. Bayesian measures of model complexity and fit. Journal of the Royal Statistical Society Statistical Methodology Series B 2002;64(4):583-639.

27. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. Stat Meth Med Res 2001;10(4):277-303.

28. von Kobyletzki LB, Thomas KS, Schmitt J, et al. What factors are important to patients when assessing treatment response: an international cross-sectional survey. Acta Derm Venereol 2017;97(1)(01):86-90.

29. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016;387(10023)(MAR):1109-22.

30. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. Allergo J Int 2016;25:82–95.

31. White D, Leach C, Sims R, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with adolescents. Br J Psychiatry 1999;175(5):452-4.

32. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. 2016. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol 2016;30(5):729-47.

33. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. Br J Dermatol 2019;181:761-9.

34. Zigmond A, Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70.

7. 付録

Appendix 1. Table of Phase 2b/3 Studies in the Abrocitinib Atopic Dermatitis Program

Table 56. Abrocitinib Phase 2b/3 Clinical Studies in Atopic Dermatitis

Study No./ Name	Description	Primary Objective	Control	Treatment/Duration	Number of Subjects
Phase 3 Short-term Monotherapy Studies					
B7451012/ MONO 1	Phase 3 randomized, monotherapy study in adults and adolescents	To assess the efficacy of abrocitinib compared with placebo in subjects aged 12 years and older with moderate-to-severe AD.	Placebo	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo Treatment duration = 12 weeks	100 mg - 156 200 mg - 154 Placebo - 77
B7451013/ MONO 2	Phase 3 randomized, monotherapy study in adults and adolescents	To assess the efficacy of abrocitinib compared with placebo in subjects aged 12 years and older with moderate-to-severe AD.	Placebo	Abrocitinib: 100 mg QD Abrocitinib: 200 mg QD Placebo Treatment duration = 12 weeks.	100 mg - 158 200 mg - 155 Placebo - 78
Phase 3 Short-term Combination Therapy Studies					
B7451029[a]/ COMPARE	Phase 3 randomized combination study including a comparator on background topical therapy in adult subjects	To compare the efficacy abrocitinib versus placebo in adult subjects on background topical therapy with moderate-to-severe AD.	Placebo and dupilumab	Abrocitinib: 200 mg or 100 mg QD Dupilumab: 300 mg SC every other week (loading dose of 600 mg at baseline) Matching placebo Total treatment duration = 20 weeks	200 mg - 226 100 mg - 238 Dupilumab - 242 Placebo -131
B7451036/ TEEN	Phase 3 randomized, combination therapy study on background topical therapy in adolescents only	To assess the efficacy of abrocitinib compared with placebo when co administered with background medicated topical therapy in adolescent participants 12 to <18 years of age with moderate-to-severe AD.	Placebo	Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo Treatment duration = 12 weeks	N = 285 100 mg - 95 200 mg - 94 Placebo - 96

Table 56. Abrocitinib Phase 2b/3 Clinical Studies in Atopic Dermatitis

Study No./ Name	Description	Primary Objective	Control	Treatment/Duration	Number of Subjects
Phase 3 Dosing Regimen Study					
B7451014/ REGIMEN[b] (ongoing)	Phase 3 responder enhanced randomized withdrawal study in adults and adolescents	To evaluate and compare the maintenance of effect of two doses of abrocitinib (200 mg and 100 mg QD) and placebo in subjects aged 12 and above with moderate to severe atopic dermatitis who respond to initial open label run in treatment of 200 mg abrocitinib QD.	Open-label run-in	Abrocitinib 200 mg QD for 12 weeks open-label Responders were randomized to 200 mg QD, 100 mg QD, or matching placebo up to 52 weeks. Subjects with loss of response enter a 12-week rescue treatment period of open-label 200 mg QD ± topical therapy Treatment duration is up to 64 weeks	N = 600 (randomized 1:1:1) 100 mg ~200 200 mg ~200 Placebo ~200
Phase 3 Long-term Extension Study					
B7451015[c] (ongoing)	Phase 3 long-term extension study in adults and adolescents	To estimate the long term safety of 100 mg and 200 mg QD of abrocitinib with or without topical treatments in adult and adolescent subjects who previously participated in abrocitinib AD Phase 3 trials.	Not Applicable	Subjects previously receiving to abrocitinib 200 mg or 100 mg QD in the qualifying parent study will be allocated to the same dose. Subjects previously randomized to active control drug or placebo only in a qualifying parent study were randomized to double blind treatment, either abrocitinib 200 mg or 100 mg QD when enrolled into B7451015.	N = ~ 2300 (randomized 1:1) 100 mg ~1150 200 mg ~1150

Table 56. Abrocitinib Phase 2b/3 Clinical Studies in Atopic Dermatitis

Study No./ Name	Description	Primary Objective	Control	Treatment/Duration	Number of Subjects
Phase 2 Studies					
B7451006[d]	Phase 2b dose-ranging proof-of-concept randomized monotherapy study in adult subjects	To evaluate the efficacy of 4 QD doses (10, 30, 100, and 200 mg) of abrocitinib relative to placebo in adult subjects with moderate-to-severe AD, using the Investigator's Global Assessment (IGA).	Placebo	Abrocitinib 10 mg QD Abrocitinib 30 mg QD Abrocitinib 100 mg QD Abrocitinib 200 mg QD Placebo 12 weeks treatment, 4 weeks follow-up	N = 269 randomized 157 completed 28 placebo QD 27 10 mg QD 27 30 mg QD 37 100 mg QD 38 200 mg QD

a. Data up to 16 weeks will be provided in the initial submission.
b. Open-label data included in pooled analyses in the initial submission. Randomized blinded treatment data will be provided upon study completion in the clinical study report.
c. A cut of data from Study B7451015 will be used to contribute to pooled data used for the evaluation of long-term efficacy in the initial submission. Full data will be provided upon study completion in the clinical study report
d. Study B7451006 evaluated abrocitinib doses of 10 mg, 30 mg, 100 mg, and 200 mg QD. All other studies evaluated abrocitinib doses of 100 mg QD and 200 mg QD. Only placebo, 100 mg and 200 mg QD arms will be pooled for analyses.

Appendix 2. Secondary Endpoints and Patient-reported Outcomes

Secondary efficacy endpoints

Secondary efficacy endpoints were selected to further evaluate the relief of signs and symptoms of AD and included responder analyses and change from baseline in other clinical assessments such as SCORAD. SCORAD does not precisely overlap with either IGA or EASI; SCORAD also assesses itch and sleep loss, for example.

Other secondary and tertiary efficacy endpoints, including the proportion of subjects achieving IGA response, EASI-75 or PP-NRS4 at time-points other than those analyzed for the primary and key secondary endpoints, time to achieving PP-NRS4, proportion of subjects achieving EASI-50, EASI-90, percentage affected BSA <5%, SCORAD50 or SCORAD75, and change from baseline in the percentage affected BSA or SCORAD subjective assessments of itch and sleep loss, are described in the individual study protocols and CSRs, and are summarized in Table 57.

Patient-reported outcomes

While data on individual signs and symptoms of AD and improvement of the disease over time are important for evaluation of disease state by an assessor, the impact of disease on the lives of subjects, family, and caregivers provide additional clinically meaningful evidence of the therapeutic benefit of abrocitinib. This type of information was collected in the abrocitinib clinical studies as patient-reported outcome endpoints to allow clinicians and patients to better understand the benefit of abrocitinib.

While data on individual signs and symptoms of AD and improvement of the disease over time are important for evaluation of disease state by an assessor, the impact of disease on the lives of subjects, family, and caregivers provide additional clinically meaningful evidence of the therapeutic benefit of abrocitinib. This type of information was collected in the abrocitinib clinical studies as secondary and other endpoints to allow clinicians and patients to better understand the benefit of abrocitinib.

Patients with AD experience a range of symptoms resulting in a significant impact on their quality of life, which may not be adequately captured by the IGA or EASI assessments. Research has suggested that the most important symptoms to patients and caregivers of children with AD include pruritus, pain/soreness, hot or inflamed skin, bleeding, involvement of visible or sensitive body sites, cracks, sleep difficulties, amount of body affected, and weeping/oozing[28]. In particular, patients, caregivers, and physicians alike have considered pruritus, sleep loss, dryness, redness/inflamed skin and irritated skin to be the most essential symptoms for assessment[4].

Several instruments have been developed to measure specific aspects of patients' symptoms and their quality of life, which play an essential role in evaluating the efficacy of treatment. These instruments include the PSAAD, Dermatology Life Quality Index (DLQI), the Children's DLQI (CDLQI), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Patient Oriented Eczema Measure (POEM). All of these measures have undergone robust development following the FDA guidelines for development of patient-reported outcome measures and validation procedures to provide strong evidence for their reliability and validity, and are summarized in Table 58.

The POEM is a widely accepted, validated measure to assess the frequency of AD-related symptoms as well as their downstream effects (eg, impact on sleep) in the past week[5,6.] The 7-item POEM, which provides a single aggregated score, has been endorsed by the HOME initiative as a core instrument to assess patient-reported symptoms[4].

The DLQI was designed to measure quality of life in routine clinical practice among those with dermatologic conditions[12,2]. The DLQI is a 10-item questionnaire that enquires about skin symptoms, feelings of embarrassment, and how skin disease has affected day-to-day activities, working and social interactions. The DLQI was administered to subjects 18 years of age or older at the time of enrolment into a study, for the duration of the study.

The CDLQI is similar to the DLQI, was designed for children and adolescents, and is completed by the child with the help of an adult if necessary (preferably a parent)[20,24]. The questionnaire consists of 10 questions that encompass different aspects of a child's life that could be affected by their skin disease, including physical symptoms (eg, itching and sleep loss), as well as psychosocial questions (eg, bullying,

school performance). The CDLQI was administered to subjects aged less than 18 years at the time of enrolment into a study, for the duration of the study.

The HADS is a widely utilized, validated scale for patients aged 12 and older, which individually assesses the anxiety and depression of the patient, and outputs a sub-score for each[31]. This endpoint was included to ascertain the magnitude of impact in anxiety and depression that results from improvement in skin symptoms.

The SCORAD sleep loss sub-scale is a component of SCORAD, a validated scoring index for AD, combining extent, severity and subjective symptoms based on pruritus and sleep loss[22]. Sleep disturbance, partly attributed to itch and scratching, is a key factor contributing to the decreased quality of life in AD patients. The SCORAD sleep loss sub-scale is recorded on a visual analogue scale in a scale of 0 (no sleep loss) to 10 (the worst imaginable sleep loss) by the subject. The SCORAD sleep loss sub-scale thus measures a clinically meaningful presentation of AD that is not captured by other efficacy or patient-reported outcome endpoints.

Table 57. Efficacy Endpoints Evaluated in Supportive Analyses

Short-Term Efficacy (Monotherapy Pool and Combination Therapy Study)	**Long-term Efficacy (Long-term Efficacy Pool)**	**Switch from Dupilumab to Abrocitinib (Data from B7451029 and B7451015)**
Objectives To determine the magnitude of short-term efficacy of abrocitinib in monotherapy and in combination with background topical corticosteroids (TCS) at doses of 100 mg QD and 200 mg QD relative to placebo and among doses	**Objectives** To determine the magnitude of long-term efficacy following treatment with abrocitinib for up to Week 48 at doses 100 mg QD and 200 mg QD	**Objectives** To determine the magnitude of maintenance of response after switching to abrocitinib treatment from dupilumab in subjects who responded or did not respond in a 12-week treatment period.
Endpoints	**Endpoints**	**Endpoints**
• Response based on the Investigator's Global Assessment (IGA) score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on the Eczema Area and Severity Index 75% improvement from baseline (EASI-75) response at Weeks 2, 4, 8 and 12	• Response based on the Investigator's Global Assessment (IGA) score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points at all visits up to Week 48 • Response based on the Eczema Area and Severity Index 75% improvement from baseline (EASI-75)	• Maintenance of response based on the IGA 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among responders to dupilumab at Week 16 in B7451029 • Maintenance of response based on the EASI-75 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among responders to dupilumab at Week 16 in B7451029

Table 57. Efficacy Endpoints Evaluated in Supportive Analyses

Short-Term Efficacy (Monotherapy Pool and Combination Therapy Study)	Long-term Efficacy (Long-term Efficacy Pool)	Switch from Dupilumab to Abrocitinib (Data from B7451029 and B7451015)
• Response based on ≥4 points improvement in the peak pruritus numerical rating scale (PP-NRS) from baseline (PP-NRS4) at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on a ≥50%, ≥90% and 100% improvement in the EASI total score (EASI-50, EASI-90 and EASI-100) at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Change from baseline in the total EASI score at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Change from baseline in the percentage Body Surface Area (BSA) affected at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on achieving a percent BSA <5% • Change from baseline in the total SCORAD score at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on a ≥50% and ≥75% improvement in Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) (SCORAD-50, SCORAD-75) from baseline at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Change from baseline in SCORAD-subjective VAS assessments of itch and sleep loss at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Time from baseline to achieve PP-NRS4 in the severity of peak pruritus NRS scale	response at all visits up to Week 48 • Response based on ≥4 points improvement in the peak pruritus numerical rating scale (PP-NRS) from baseline (PP-NRS4) at all visits up to Week 48 • Maintenance of response based on the IGA at Week 48 • Maintenance of response based on the EASI-75 at Week 6 • Maintenance of response based on the PP-NRS4 at Week 48	• Maintenance of response based on the PP-NRS4 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among responders to dupilumab at Week 16 in B7451029 • Response based on the IGA 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among primary non-responders (did not achieve IGA response by Week 16) to dupilumab in B7451029 • Response based on the EASI-75 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among primary non-responders (did not achieve EASI-75 response by Week 16) to dupilumab in B7451029 • Response based on the PP-NRS4 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among primary non-responders (did not achieve PP-NRS4 response by Week 16) to dupilumab in B7451029 • Response based on the IGA 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among secondary non-responders (achieved IGA response but lost it by Week 16) to dupilumab in B7451029 • Response based on the EASI-75 12 weeks after switching to

Table 57. Efficacy Endpoints Evaluated in Supportive Analyses

Short-Term Efficacy (Monotherapy Pool and Combination Therapy Study)	**Long-term Efficacy (Long-term Efficacy Pool)**	**Switch from Dupilumab to Abrocitinib (Data from B7451029 and B7451015)**
• Change from baseline in the PP-NRS for severity at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on achieving a score of 0 (no itch) on the PP-NRS (PP-NRS-0) for severity of pruritus at Weeks 2, 4, 8 and 12		abrocitinib in B7451015 among secondary non-responders (achieved EASI-75 response but lost it by Week 16) to dupilumab in B7451029 • Response based on the PP-NRS4 12 weeks after switching to abrocitinib in B7451015 among secondary non-responders (achieved PP-NRS4 response but lost it by Week 16) to dupilumab in B7451029

Table 58. Patient-Reported Outcome Measures Evaluated in Supportive Analyses

Objectives	Endpoints
• To determine the magnitude of change from baseline in key Quality of Life (QoL) parameters such as DLQI, HADS (depression and anxiety scales) and other Patient Reported Outcomes (PROs) following short-term treatment with abrocitinib at doses of 100 mg QD and 200 mg QD relative to placebo	• Change from baseline in Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD) total score at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on achieving ≥1 (CIR) point improvement from baseline in the total PSAAD score at Weeks 2, 4, 8 and 12; • Response based on achieving ≥0.63 (CID) point improvement from baseline in the total PSAAD score at Weeks 2, 4, 8 and 12; • Response based on achieving ≥1 (CIR) point improvement from baseline in the total PSAAD score at all visits up to Week 48; • Response based on achieving ≥0.63 (CID) point improvement from baseline in the total PSAAD score at all visits up to Week 48; • Change from baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI (CDLQI) at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on achieving ≥4 point improvement from baseline in the DLQI score at Weeks 2, 4, 8 and 12 (among adult subjects with a score ≥4 at baseline) • Response based on achieving ≥2.5 point improvement from baseline in the CDLQI score at Weeks 2, 4, 8 and 12 (among adolescent subjects with a score ≥2.5 at baseline) • Change from baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI (CDLQI) at all visits up to Week 48 • Change from baseline in Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI (CDLQI) Itch Severity subscale at all visits up to Week 48 • Change from baseline at Week 12 in each individual component score (anxiety and depression) of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on achieving a score <8 in each component (anxiety and depression) of the HADS score at Weeks 2, 4, 8 and 12 (among adult subjects with a score ≥8 at baseline on each component)

Table 58. Patient-Reported Outcome Measures Evaluated in Supportive Analyses

Objectives	Endpoints
	• Response based on achieving a score <11 in each component (anxiety and depression) of the HADS score at Weeks 2, 4, 8 and 12 (among adult subjects with a score ≥11 at baseline on each component) • Response based on achieving a score <9 in the anxiety component and <7 in the depression component of the HADS score at all scheduled time points (among adolescent subjects with a score ≥9 (anxiety) and ≥7 (depression), respectively, at baseline); • Response based on achieving a score <12 in the anxiety component and <10 in the depression component of the HADS score at all scheduled time points (among adolescent subjects with a score ≥12 (anxiety) and ≥10 (depression), respectively, at baseline); • Change from baseline in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on achieving ≥4 point improvement from baseline in the POEM score at Weeks 2, 4, 8 and 12 (among subjects with a score ≥4 at baseline) • Change from baseline in Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) at all visits up to Week 48 • Change from baseline of Patient Global Assessment (PtGA) at Weeks 2, 4, 8 and 12 • Response based on PtGA score of clear (0) or almost clear (1); and a reduction from baseline of ≥2 points at Weeks 2, 4, 8 and 12 (among subjects with a score ≥2 at baseline) • Change from baseline of Patient Global Assessment (PtGA) at all visits up to Week 48 • Response based on PtGA score of clear (0) or almost clear (1); and a reduction from baseline of ≥2 points at all visits up to Week 48 (among subjects with a score ≥2 at baseline)

Appendix 3. Efficacy and Patient-Reported Outcomes Results of Abrocitinib Monotherapy at Week 12

Table 59. Efficacy Results of Pivotal Phase 3 Monotherapy Studies at Week 12

	B7451012 (MONO-1)			B7451013 (MONO-2)		
	ABR 200 mg QD	**ABR 100 mg QD**	**Placebo**	**ABR 200 mg QD**	**ABR 100 mg QD**	**Placebo**
Patients randomized	154	156	77	155	158	78
IGA 0 or 1, % responders[a] (95% CI)	43.8[f] (35.9, 51.7)	23.7[d] (17.0, 30.4)	7.9 (1.8, 14.0)	38.1[f] (30.4, 45.7)	28.4[e] (21.3, 35.5)	9.1 (2.7, 15.5)
EASI-50, % responders[b] (95% CI)	75.8[j] (69.0, 82.6)	57.7[j] (49.9, 65.4)	22.4 (13.0, 31.7)	79.9[j] (73.5, 86.2)	68.4[j] (61.1, 75.7)	19.5 (10.6, 28.3)
EASI-75, % responders[b] (95% CI)	62.7[f] (55.1, 70.4)	39.7[f] (32.1, 47.4)	11.8 (4.6, 19.1)	61.0[f] (53.3, 68.7)	44.5[f] (36.7, 52.3)	10.4 (3.6, 17.2)
EASI-90, % responders[b] (95% CI)	38.6[j] (30.8, 46.3)	18.6[h] (12.5, 24.7)	5.3 (0.2, 10.3)	37.7[j] (30.0, 45.3)	23.9[j] (17.2, 30.6)	3.9 (0.0, 8.2)
EASI-100, % responders[b] (95% CI)	13.1[h] (7.7, 18.4)	6.4[g] (2.6, 10.3)	0 (0.0, 4.7)	7.1[g] (3.1, 11.2)	5.2[g] (1.7, 8.6)	0 (0.0, 4.7)
LSM EASI % change from baseline (95% CI)	-73.5[j] (-79.1, -68.0)	-57.5[j] (-63.1, -51.9)	-28.4 (-36.5, -20.3)	-73.3[j] (-79.7, -66.9)	-60.0[j] (-66.5, -53.6)	-28.6 (-38.4, -18.8)
PP-NRS4 (≥ 4 point improvement); % responders[c]	57.2[f] (48.8, 65.6)	37.7[e] (29.2, 46.3)	15.3 (6.6, 24.0)	55.3[f] (47.2, 63.5)	45.2[f] (37.1, 53.3)	11.5 (4.1, 19.0)
PP-NRS equal to 0 or 1; % responders (95% CI)	35.4[j] (27.2, 43.6)	21.1[h] (13.9, 28.4)	3.2 (0.0, 7.5)	32.4[j] (24.5, 40.2)	21.3[h] (14.5, 28.0)	5.5 (0.3, 10.7)
LSM PP-NRS, % change from baseline (95% CI)	-56.5[j] (-63.6, -49.5)	-39.5[h] (-46.7, -32.3)	-19.5 (-30.0, -9.0)	-56.9[j] (-64.0, -49.8)	-43.5[i] (-50.7, -36.3)	-20.8 (-31.6, -9.9)
LSM SCORAD, % change from baseline (95% CI)	-55.1[j] (-60.1, -50.2)	-41.5[j] (-46.5, -36.5)	-21.6 (-28.7, -14.5)	-56.2[j] (-61.2, -51.1)	-45.8[j] (-50.9, -40.7)	-22.7 (-30.4, -15.1)
LSM PSAAD, change from baseline (95% CI)	-3.2[f] (-3.6, -2.8)	-2.2[d] (-2.6, -1.9)	-1.1 (-1.7, -0.6)	-3.0[f] (-3.3, -2.7)	-2.4[f] (-2.8, -2.1)	-0.8 (-1.3, -0.3)

Table 59. Efficacy Results of Pivotal Phase 3 Monotherapy Studies at Week 12

	B7451012 (MONO-1)			B7451013 (MONO-2)		
	ABR 200 mg QD	**ABR 100 mg QD**	**Placebo**	**ABR 200 mg QD**	**ABR 100 mg QD**	**Placebo**

Abbreviations: ABR = abrocitinib; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LSM = least squares mean; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; QD = once daily; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis
a. IGA responder was a patient with IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥ 2 points.
b. EASI-50, -75, -90 and -100 responders were patients with ≥50%, ≥75%, ≥90% and ≥100% improvement, respectively in EASI, from baseline.
c. The proportion of PP-NRS4 responders was also significantly higher with abrocitinib 200 mg and 100 mg once daily than placebo at Week 2, 4 and 8 in both MONO-1 and MONO-2.
d. Multiplicity-controlled p <0.01 vs placebo
e. Multiplicity-controlled p <0.001 vs placebo
f. Multiplicity-controlled p < 0.0001 vs placebo
g. Nominal p <0.05 vs placebo
h. Nominal p <0.01 vs placebo
i. Nominal p <0.001 vs placebo
j. Nominal p <0.0001 vs placebo
Source: B7451012 試験総括報告書，B7451013 試験総括報告書

Table 60. Patient Reported Outcome Results of Pivotal Phase 3 Monotherapy Studies at Week 12

	B7451012 (MONO-1)			B7451013 (MONO-2)		
	ABR 200 mg QD	**ABR 100 mg QD**	**Placebo**	**ABR 200 mg QD**	**ABR 100 mg QD**	**Placebo**
Patients randomized	154	156	77	155	158	78
LSM SCORAD (sleep loss subscale), baseline median	5.9	6.0	6.5	6.2	6.2	5.7
LSM SCORAD (sleep loss subscale), Change from baseline (95% confidence interval)	-3.7[d] (-4.2, -3.3)	-2.9[c] (-3.4, -2.5)	-1.6 (-2.2, -1.0)	-3.8[d] (-4.2, -3.4)	-3.0[a] (-3.4, -2.6)	-2.1 (-2.7, -1.5)
DLQI 0 or 1, % responders	31.9[b]	20.2	12.1	26.6[c]	20.3[b]	5.7
DLQI ≥4 point improvement, % responders	72.6[c]	67.2[b]	43.6	78.1[d]	73.3[d]	32.3
LSM DLQI, baseline mean (SD)	14.6 (6.8)	14.6 (6.5)	13.9 (7.3)	14.8 (6.0)	15.4 (7.3)	15.0 (7.1)
LSM DLQI, change from baseline (95% confidence interval)	-9.1[d] (-10.3, -8.0)	-7.0[b] (-8.1, -5.8)	-4.2 (-5.9, -2.5)	-9.8[d] (-10.7, -8.8)	-8.3[d] (-9.3, -7.3)	-3.9 (-5.3, -2.4)
CDLQI ≥2.5 point improvement, % responders	83.9[a]	73.3	53.3	93.3[c]	56.3[a]	12.5
LSM CDLQI, baseline mean (SD)	13.2 (5.5)	11.7 (6.6)	13.6 (7.0)	12.9 (5.7)	13.8 (5.8)	10.1 (3.8)
LSM CDLQI, change from baseline (95% confidence interval)	-7.5[a] (-8.9, -6.0)	-6.4 (-7.9, -5.0)	-3.9 (-6.1, -1.7)	-9.7[b] (-12.1, -7.4)	-4.8 (-7.2, -2.5)	-2.7 (-6.1, 0.8)
LSM POEM, baseline mean (SD)	19.6 (5.9)	19.5 (6.5)	19.9 (6.1)	19.7 (5.7)	20.9 (5.7)	19.2 (5.5)
LSM POEM, change from baseline (95% confidence interval)	-10.6[d] (-11.8, -9.4)	-6.8[b] (-8.0, -5.6)	-3.7 (-5.5, -1.9)	-11.0[d] (-12.1, -9.8)	-8.7[d] (-9.9, -7.5)	-3.6 (-5.3, -1.9)
LSM HADS (Anxiety), baseline mean (SD)	5.6 (4.0)	5.9 (4.1)	6.0 (4.0)	5.9 (3.9)	5.5 (4.2)	6.0 (3.7)
LSM HADS (Anxiety), change from baseline (95% confidence interval)	-2.1[b] (-2.5, -1.6)	-1.6 (-2.0, -1.1)	-1.0 (-1.7, -0.4)	-1.7[a] (-2.2, -1.2)	-1.6[a] (-2.1, -1.1)	-0.6 (-1.3, 0.2)
LSM HADS (Depression), baseline mean (SD)	4.2 (3.7)	4.1 (3.7)	3.9 (3.5)	4.0 (3.7)	4.1 (4.0)	4.4 (3.3)

Table 60. Patient Reported Outcome Results of Pivotal Phase 3 Monotherapy Studies at Week 12

	B7451012 (MONO-1)			B7451013 (MONO-2)		
	ABR 200 mg QD	ABR 100 mg QD	Placebo	ABR 200 mg QD	ABR 100 mg QD	Placebo
LSM HADS (Depression), change from baseline (95% confidence interval)	-1.8[d] (-2.2, -1.4)	-1.4[b] (-1.8, -0.9)	-0.2 (-0.8, 0.4)	-1.4[d] (-1.8, -1.0)	-1.0[c] (-1.5, -0.6)	0.3 (-0.3, 0.9)

Abbreviations: ABR = abrocitinib; LSM = least squares mean; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Child Dermatology Life Quality Index; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; QD = once daily; SD = standard deviation
a. Nominal p <0.05 vs placebo
b. Nominal p <0.01 vs placebo
c. Nominal p <0.001 vs placebo
d. Nominal p <0.0001 vs placebo
Source: B7451012 試験総括報告書，B7451013 試験総括報告書，M5.3.5.3 SCE Table MT.14.2.8.7.2

Appendix 4. Efficacy and Patient Reported Ouctome Results of the Pivotal Phase 3 Combination Therapy Study B7451029

Table 61. Efficacy Results of the Pivotal Phase 3 Combination Therapy Study B7451029

	Week 2				Week 12				Week 16			
	ABR 200 mg	ABR 100 mg	PBO	DUP	ABR 200 mg	ABR 100 mg	PBO	DUP	ABR 200 mg	ABR 100 mg	PBO	DUP
Patients randomised	226	238	131	243	226	238	131	243	226	238	131	243
IGA 0 or 1 % responders[a]	18.4[i]	15.2[h]	6.3	4.7	48.4[e]	36.6[e]	14.0	36.5	47.5[e]	34.8[e]	12.9	38.8
EASI-50 % responders[b]	60.5[j]	53.1[j]	21.9	35.7	86.3[j]	75.3[j]	52.7	80.9	87.3[j]	81.2[j]	57.3	84.1
EASI-75 % responders[b]	30.0[j]	25.4[i]	10.9	14.0	70.3[e]	58.7[e]	27.1	58.1	71.0[e]	60.3[e]	30.6	65.5
EASI-90 % responders[b]	11.2[h]	8.3[g]	2.3	2.6	46.1[j]	36.6[j]	10.1	34.9	48.9[j]	38.0[j]	11.3	38.8
EASI-100 % responders[b]	4.5[g]	1.3	0	0.4	12.3[i]	8.1[h]	1.6	6.6	13.6[h]	12.7[h]	4.0	5.2
LSM EASI % change from baseline	-54.6[j]	-49.3[j]	-21.2	-38.8	-80.6[j]	-73.8[j]	-47.7	-75.4	-83.2[j]	-75.2[j]	-53.8	-80.2
PP-NRS4 % responders[c]	49.1[e,f]	31.8[d]	13.8	26.4	63.1[j]	47.5[i]	28.9	54.5	62.8[j]	47.0[h]	28.7	57.1
PP-NRS = 0 or 1 % responders	15.0[h]	8.9	4.6	4.6	36.9[j]	21.1[i]	7.4	24.9	32.0[i]	24.7[g]	11.7	24.2
LSM PP-NRS % change from baseline	-45.6[j]	-35.5[j]	-19.5	-29.3	-63.3[j]	-48.2[j]	-30.4	-54.8	-64.1[j]	-49.1[j]	-30.3	-58.5
LSM SCORAD	-41.7[j]	-34.6[j]	-18.1	-27.7	-65.2[j]	-54.2[j]	-33.5	-58.4	-65.4[j]	-55.6[j]	-38.8	-61.9

Table 61. Efficacy Results of the Pivotal Phase 3 Combination Therapy Study B7451029

	Week 2				Week 12				Week 16			
	ABR 200 mg	ABR 100 mg	PBO	DUP	ABR 200 mg	ABR 100 mg	PBO	DUP	ABR 200 mg	ABR 100 mg	PBO	DUP
% change from baseline												
LSM PSAAD change from baseline	-2.3[j]	-1.8[j]	-0.9	-1.6	-3.6[j]	-2.7[j]	-1.6	-3.2	-3.6[j]	-2.8[j]	-1.7	-3.4

Abbreviations: ABR = abrocitinib; CI = confidence interval; DUP = dupilumab; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LSM = least squares mean; PBO = placebo; PP-NRS = Peak Pruritus Numerical Rating Scale; PSAAD = Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis

a. IGA responder was a patient with IGA score of clear (0) or almost clear (1) (on a 5-point scale) and a reduction from baseline of ≥2 points.
b. EASI-50, -75, -90 and -100 responders were patients with ≥50%, ≥75%, ≥90% and ≥100% improvement in EASI, respectively, from baseline.
c. PP-NRS4 response was based on an improvement of ≥4 points from baseline in the severity of PP-NRS.
d. Multiplicity-controlled $p < 0.001$ vs placebo
e. Multiplicity-controlled $p < 0.0001$ vs placebo
f. Multiplicity-controlled $p < 0.0001$ vs dupilumab. Statistical comparison between either abrocitinib dose and dupilumab was only performed on the proportion of subjects achieving PP-NRS4 at Week 2.
g. Nominal $p < 0.05$ vs placebo
h. Nominal $p < 0.01$ vs placebo
i. Nominal $p < 0.001$ vs placebo
j. Nominal $p < 0.0001$ vs placebo
Source: B7451029 試験総括報告書

Table 62. Additional Secondary Endpoint Results of the Pivotal Phase 3 Combination Therapy Study B74510129 at Week 12

	ABR 200 mg QD + Topical	ABR 100 mg QD + Topical	Placebo+ Topical
Patients randomized	226	238	131
LSM SCORAD (sleep loss subscale), baseline mean	6.4	6.1	6.0
LSM SCORAD (sleep loss subscale), Change from baseline (95% confidence interval)	-4.6[d] (-4.9, -4.3)	-3.7[d] (-4.0, -3.4)	-2.4 (-2.8, -2.0)
DLQI 0 or 1, % responders	29.7[d]	21.9[b]	8.6
DLQI ≥4 point improvement, % responders	86.4[d]	74.7[c]	56.5
LSM DLQI, baseline mean (SD)	16.3 (6.6)	15.5 (6.4)	15.2 (6.9)
LSM DLQI, change from baseline (95% confidence interval)	-11.0[d] (-11.7, -10.3)	-8.7[d] (-9.4, -8.0)	-6.2 (-7.1, -5.3)
LSM POEM, baseline mean (SD)	21.5 (5.3)	20.9 (5.5)	20.4 (6.1)
LSM POEM, change from baseline (95% confidence interval)	-12.6[d] (-13.6, -11.7)	-9.6[d] (-10.5, -8.6)	-5.1 (-6.3, -3.9)
LSM HADS (Anxiety), baseline mean (SD)	5.5 (3.8)	5.3 (3.9)	5.3 (3.9)
LSM HADS (Anxiety), change from baseline (95% confidence interval)	-1.6[c] (-2.0, -1.2)	-1.2[a] (-1.5, -0.8)	-0.4 (-0.9, 0.1)
LSM HADS (Depression), baseline mean (SD)	3.9 (3.4)	4.0 (3.3)	4.1 (3.7)
LSM HADS (Depression), change from baseline (95% confidence interval)	-1.6[d] (-1.9, -1.2)	-1.3[c] (-1.6, -0.9)	-0.3 (-0.7, 0.2)

Abbreviations: ABR = abrocitinib; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LSM = least squares mean; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; QD = once daily; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation

a. Nominal p <0.05 vs placebo
b. Nominal p <0.01 vs placebo
c. Nominal p <0.001 vs placebo
d. Nominal p <0.0001 vs placebo

Source: B7451029 試験総括報告書，M5.3.5.3 SCE Table BT.14.2.8.3.3